

工作简报

离子色谱法测定药物那曲肝素钙中游离硫酸根含量

胡平, 杨力学

(石家庄市疾病预防控制中心, 石家庄 050011)

摘要: 将药物试样溶解于水中, 定容为 100 mL 后经 0.22 μm 滤膜过滤, 离子色谱法测定滤液中游离硫酸根含量。采用 AS11-HC 型阴离子色谱柱进行分离, 用 22 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钾溶液等度淋洗, 流量 1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 抑制电流 55 mA。在此检测条件下, 游离硫酸根质量浓度在 0.50~10.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内与对应的峰面积呈线性关系, 方法的检出限 ($3s/k$) 为 0.003 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 。在 3 个浓度水平上进行精密度试验, 测得相对标准偏差 ($n=7$) 均小于 2%。以 3 个药物试样作基体加入标准溶液作回收试验, 测得平均回收率在 102.0%~106.0% 之间。

关键词: 离子色谱法; 那曲肝素钙; 游离硫酸根

中图分类号: O652.63 文献标志码: A 文章编号: 1001-4020(2011)01-0090-02

IC Determination of Free Sulfate Ion in the Drug Nadroparinum Calcium

HU Ping, YANG Li-xue

(Shijiazhuang Municipal Center for Prevention and Control of Diseases, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: The drug sample was dissolved in water and diluted to 100 mL in a volumetric flask. The solution was filtered with filtering membrane of 0.22 μm and the filtrate was used for IC determination of free sulfate ion. The Dionex AS11-HC column was used for separation with 22 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ KOH solution as mobile phase with a flow-rate of 1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$. Conductivity detector with depression current of 55 mA was used in the determination. Linear relationship between values of peak area and mass concentration of SO_4^{2-} ion was obtained in the range from 0.50 to 10.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, and detection limit ($3s/k$) found was 0.003 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$. Precision was tested at 3 concentration levels and values of RSDs ($n=7$) found were less than 2%. Test for recovery was made by standard addition method using 3 drug samples as matrixes. Values of average recovery found were from 102.0% to 106.0%.

Keywords: Ion chromatography; Nadroparinum calcium; Free sulfate ion

那曲肝素钙又名低分子肝素、速避凝, 临床用于预防手术后血栓栓塞、肺栓塞、深静脉血栓形成、末梢血管病变等, 也可用于血液透析时体外循环的抗凝剂, 少数文献报道可用于因肝素引起的过敏或血小板减少症的替代治疗以及一些栓塞性疾病的特殊治疗^[1-3]。那曲肝素钙的抗凝作用与其分子中具有强阴电荷的硫酸根有关, 如硫酸基团被水解或被带

强阳电荷的鱼精蛋白中和后, 迅速失去抗凝活性^[4]。因此, 测定那曲肝素钙中游离硫酸根含量对于控制其药效有着重要意义。

与传统的分析方法相比, 离子色谱法^[5]的突出优点是同时分离多组分, 样品前处理简单, 因此成为分析阴阳离子、有机酸、胺、醇类和氨基酸等的较好方法^[6-7]。

国内有关检测那曲肝素钙中游离硫酸根的方法鲜见报道。本工作采用离子色谱法测定那曲肝素钙中游离硫酸根的含量, 分析方法的数据为药物的质量控制提供了科学依据。

收稿日期: 2009-12-18

作者简介: 胡平 (1972-), 女, 河北石家庄人, 副主任检验师, 主要从事离子色谱研究工作。

1 试验部分

1.1 仪器与试剂

ICS-2000 型离子色谱仪, 含淋洗液 EG 50 发生器、AS 50 自动进样器; ASRS II 4 mm 阴离子抑制器。

硫酸根标准溶液: $1\ 000\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

试验用水为去离子水。

1.2 离子色谱条件

色谱柱: AS 11-HC 分析柱(4 mm × 250 mm, 9 μm) 和 AG 11-HC 保护柱(4 mm × 50 mm, 9 μm), 柱温 30 °C, 淋洗液为 $22\ \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钾溶液, 流量 $1.0\ \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 抑制电流 55 mA, 电导检测器, 检测池温度 30 °C。抑制方式为自循环, 数据采集速率 $5\ \text{Hz} \cdot \text{s}^{-1}$, 运行时间 10 min, 进样量 25 μL。

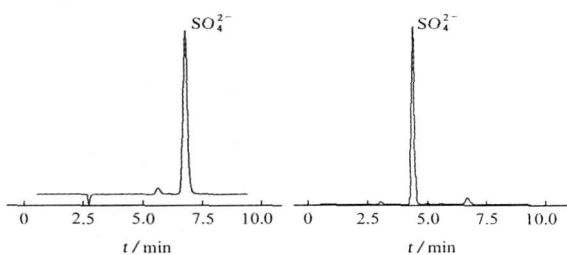
1.3 试验方法

称取那曲肝素钙试样 0.300 0 g 于 100 mL 容量瓶中, 用少量水溶解后, 定容。将溶液经 0.22 μm 滤膜过滤, 弃去前 3 mL 的滤液。收集剩余试样滤液至样品瓶中。将样品瓶放入自动进样器, 按离子色谱条件进行测定, 外标法定量。同时做空白试验。

2 结果与讨论

2.1 色谱行为

按离子色谱条件对 $3.0\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 硫酸根标准溶液和含硫酸根 $2.21\ \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 那曲肝素钙试样溶液进行测定, 硫酸根标准溶液和那曲肝素钙试样溶液的色谱图见图 1。



(a) 硫酸根标准 (b) 那曲肝素钙试样

图 1 硫酸根标准(a)和那曲肝素钙试样(b)的色谱图

Fig. 1 Chromatogram of standard SO_4^{2-} solution (a) and sample solution (b)

2.2 标准曲线

按离子色谱条件对硫酸根标准溶液系列进行测定, 硫酸根质量浓度在 $0.50 \sim 10.0\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内

与峰面积呈线性关系, 线性回归方程为 $y = 0.171\ 2\rho - 0.039\ 8$, 相关系数为 0.999 6。

2.3 方法的检出限

按离子色谱条件, 对 12 份空白样品溶液进行测定。方法的检出限($3s/k$) 为 $0.003\ \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

2.4 方法的精密度

按试验方法对 3 种那曲肝素钙试样中硫酸根进行 7 次平行测定, 测定平均值分别为 0.518, 1.83, $2.21\ \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, 相对标准偏差分别为 1.96%, 0.73%, 0.61%。

2.5 方法的准确度

按试验方法对 3 种那曲肝素钙试样中加入不同浓度的硫酸根标准溶液进行回收试验, 分别平行测定 3 次, 回收试验结果见表 1。

表 1 回收试验结果($n=3$)

Tab. 1 Results of recovery test

样号	测定值 $/(\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1})$	标准加入量 $/(\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1})$	测定总量 $/(\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1})$	回收率 /%
1	1.85	1.00	2.87	102.0
2	2.14	2.00	4.26	106.0
3	1.83	3.00	5.01	106.0

试验使用对氢氧化物有选择性的高柱容阴离子交换色谱柱和抑制型电导检测器的离子色谱方法, 不仅可以得到很低的背景电导, 提高测定灵敏度, 而且方法操作简单, 无需繁琐的预处理或柱后处理, 可以快速、准确地测定那曲肝素钙中游离硫酸根的含量。

参考文献:

- [1] 蒋瑛. 低分子肝素的实验研究与临床应用[J]. 天津药学, 2002, 14(3): 34-35.
- [2] 叶妮, 张临执. 低分子量肝素的药理作用及其在缺血性卒中的临床应用[J]. 国外医学 脑血管疾病分册, 2001, 9(1): 45-48.
- [3] 李文慧. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-379.
- [4] 刘倩. 低分子肝素钙联合辛伐他汀不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 15(4): 421-421.
- [5] 牟世芬, 刘克纳. 离子色谱方法及应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000: 6-7.
- [6] 牟世芬, 梁立娜. 离子色谱的最新进展和几个热点应用[J]. 现代科学仪器, 2006, 1: 35-39.
- [7] 吴飞燕, 贾之慎, 朱岩. 离子色谱电导检测法测定酒中的有机酸和无机阴离子[J]. 浙江大学学报: 理学版, 2006, 33(3): 312-315.