

甲硝唑氯化钠注射液中亚硝酸根的测定

陈达, 韩春霞 赛默飞世尔科技(中国)有限公司

关键词: 甲硝唑氯化钠注射液, 亚硝酸盐, 离子色谱

前言

甲硝唑, 主要用于治疗或预防上述厌氧菌引起的系统或局部感染, 如腹腔、消化道、女性生殖系、下呼吸道、皮肤及软组织、骨和关节等部位的厌氧菌感染, 对败血症、心内膜炎、脑膜感染以及使用抗生素引起的结肠炎也有效。甲硝唑的注射剂主要有甲硝唑氯化钠注射液、甲硝唑葡萄糖注射液、甲硝唑注射液等。甲硝唑的注射剂在生产和存放过程中, 易生成亚硝酸根。⁽¹⁾ 由于亚硝酸根有致癌作用, 中国药典 2020 版增加了三种注射剂的亚硝酸盐检查项。

亚硝酸根的检测方法有 N-(1-萘基)-乙二胺分光光度法⁽²⁾, 对氨基苯磺酸分光光度法、离子色谱法^(3,4) 等, 其中离子色谱法以其灵敏度高、重现性好、专属性强的优势被广泛应用, 并成为 2020 版中国药典的法定方法。

仪器

Thermo Scientific™ Dionex™ Aquion™ RFIC 系统

Thermo Scientific™ AS-DV 自动进样器

Thermo Scientific™ Chromeleon™ 色谱工作站

耗材

IonPac AS18 Analytical Column (4 x 250 mm, P/N 0620549)

IonPac AG18 Analytical Column (4 x 50 mm, P/N 0620551)

ASRS 300 阴离子抑制器(4 mm, P/N SP6949)

KOH 储备罐 (EGC III KOH) (P/N 074532)

实验方法

1. 溶液配制

供试品溶液 取本品，即得。

对照品溶液 取亚硝酸钠对照品，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含亚硝酸根 40 μ g（规格为 100ml：甲硝唑 0.5g 与氯化钠 0.8g、100ml：甲硝唑 0.5g 与氯化钠 0.9g、250ml：甲硝唑 1.25g 与氯化钠 2.0g）或 16 μ g（规格为 250ml：甲硝唑 0.5g 与氯化钠 2.25g）的溶液。

系统适用性要求 取亚硝酸钠对照品适量，加 0.9%氯化钠溶液溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含亚硝酸根 40 μ g 的溶液。

2. 色谱条件

色谱柱：IonPac AS18 柱；

检测器：电导检测器，检测方式为抑制电导检测；

抑制器：ASRS 300（4mm）

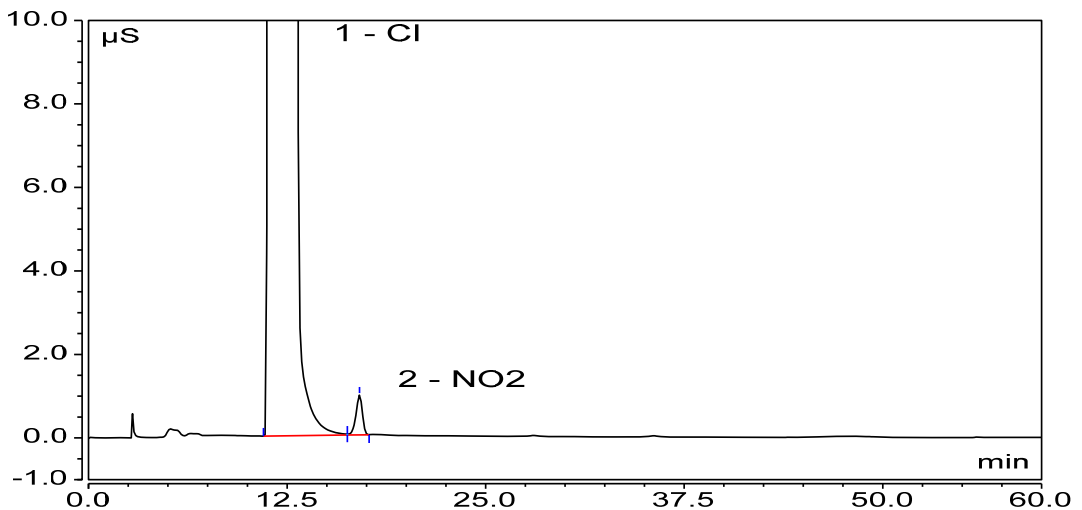
柱温：30℃；

淋洗液浓度：5mmol/L KOH 淋洗液

流速为每分钟 1.0ml；

进样体积：25 μ l

3. 色谱图



实验结果和讨论

1. 色谱柱的选择

在系统适用性实验的要求中，氯离子的含量高达 9000 $\mu\text{g/mL}$ ，亚硝酸根含量为 40 $\mu\text{g/mL}$ 。氯与硝酸根在色谱柱上的保留相近，高含量的氯对色谱柱的柱容量和分离度提出了挑战。AS18 色谱柱的柱容量高达 285 μmol ，可实现高浓度氯与亚硝酸根的基线分离。在本实验条件下，亚硝酸根与氯离子分离度为 2.15，满足实验要求。

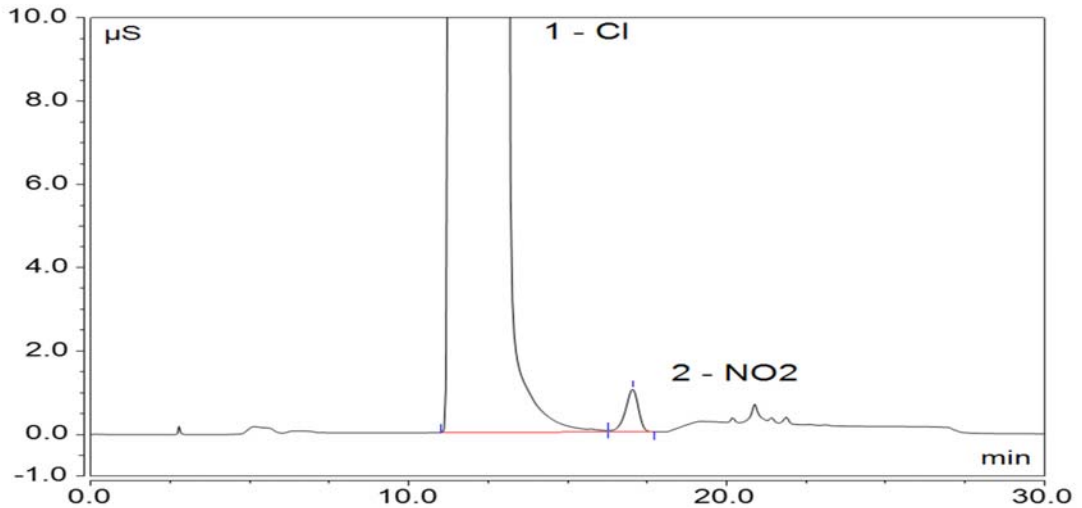
2. 重现性

连续进样 6 针，保留时间的 RSD 为 0.2%，峰面积重现性为 1.0%。

本实验使用 5mM KOH 作为淋洗液。不论是使用氢氧化钠还是使用氢氧化钾作为淋洗液，固体试剂在存放过程中都会吸收空气中的二氧化碳。碱液在配制和使用过程中，同样会吸收空气中的二氧化碳。碳酸根的污染，导致分离度下降、保留时间缩短。使用淋洗液发生器，不需要手工配制碱液，完全避免了碳酸根的污染，可保证实验有良好的重现性。

3. 洗脱条件的优化

药典公示稿方法为 5mM KOH 等度洗脱，如溶液中有硫酸根、磷酸根等强保留离子，在此条件下很难洗脱。建议在亚硝酸根出峰后，使用高浓度 KOH 冲洗色谱柱。梯度条件可保证所有离子都被洗脱，避免出现鬼峰，同时将分析时间缩短至 30 分钟内。使用淋洗液发生器，无需使用梯度泵即可实现梯度洗脱，准确便捷。梯度条件色谱图如下：



结论

使用离子色谱法分析亚硝酸盐，方法专属性好，灵敏度高。AS18 色谱柱保证了高氯样品中氯离子与亚硝酸根有良好的分离，淋洗液发生器的使用使操作更便捷，重现性更好，以上搭配是甲硝唑氯化钠溶液中亚硝酸盐分析的最佳选择。

参考文献

- [1]曹大春,余敏灵,周筠.应用离子色谱法测定甲硝唑片中亚硝酸盐的含量[J].实用医院临床杂志,2014,11(04):191-192.
- [2]储潼,詹学锋,饶伯林.甲硝唑注射液中亚硝酸盐含量的测定[J].中国医院药学杂志,1988(08):339-340.
- [3]勾秋芬,封家福,陈玉玺.离子色谱法对甲硝唑片中亚硝酸盐含量的测定[J].基因组学与应用生物学,2017,36(07):2787-2792.
- [4]曹大春,余敏灵,周筠.应用离子色谱法测定甲硝唑片中亚硝酸盐的含量[J].实用医院临床杂志,2014,11(04):191-192.