

离子色谱法测定小儿止咳糖浆中氯化铵的含量

时佩¹, 鲁寅生^{2*}, 冯有龙^{2*}, 黄萍¹(1.南京中医药大学药学院, 南京 210023; 2.江苏省食品药品监督检验研究院, 南京 210019)

摘要: 目的 建立离子色谱法测定小儿止咳糖浆中氯化铵含量的方法。方法 离子色谱法采用 IonPac™ AS11-HC 阴离子交换色谱柱(2.0 mm×250 mm)与 IonPac™ AG11-HC 保护柱(2.0 mm×50 mm), 检测器为抑制电导检测器, 电导检测池温度为 35 ℃, 柱温为 30 ℃, 进样量为 25 μL, 以 10 mmol·L⁻¹ 氢氧化钾溶液为流动相, 流速为 0.5 mL·min⁻¹。结果 氯离子浓度为 10~400 μg·mL⁻¹ 时, 峰面积与其浓度呈良好的线性关系($r=1.000\ 0, n=6$); 平均回收率为 100.57%(RSD=0.41%, $n=6$)。结论 该方法专属性强、准确度高, 可用于小儿止咳糖浆中氯化铵的含量测定。

关键词: 离子色谱法; 小儿止咳糖浆; 氯化铵; 氯离子

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)12-1637-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.019

引用本文: 时佩, 鲁寅生, 冯有龙, 等. 离子色谱法测定小儿止咳糖浆中氯化铵的含量[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1637-1639.

Determination of Ammonium Chloride in Xiao'er Zhike Syrup by Ion Chromatography

SHI Pei¹, LU Yinsheng^{2*}, FENG Youlong^{2*}, HUANG Ping¹(1.College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2.Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210019, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an ion chromatography method for determination of ammonium chloride in Xiao'er Zhike syrup. **METHODS** The chromatographic separation was performed on an IonPac™ AS11-HC anion exchange column (2.0 mm×250 mm) and IonPac™ AG11-HC guard column(2.0 mm×50 mm), using suppressed conductivity detector, the temperature of the detection tank and the column were set at 35 ℃ and 30 ℃ respectively, the injection volume was 25 μL, an isocratic eluent of 10 mmol·L⁻¹ KOH was chosen as mobile phase and the flow rate was 0.5 mL·min⁻¹. **RESULTS** A good linear relationship between the peak area and its concentration was observed within the range of 10–400 μg·mL⁻¹($r=1.000\ 0, n=6$); The average recovery was 100.57%(RSD =0.41%, $n=6$). **CONCLUSION** The method is specific and accurate, and can be used for determination of ammonium chloride in Xiao'er Zhike syrup.

KEYWORDS: ion chromatography; Xiao'er Zhike syrup; ammonium chloride; chloride

小儿止咳糖浆以甘草流浸膏、桔梗流浸膏、橙皮酊和氯化铵为主药, 香兰素和苯甲酸钠为辅料制成, 主要用于治疗小儿感冒引起的咳嗽和小儿急性支气管炎^[1-2]。甘草为小儿止咳糖浆君药, 主要成分为甘草苷, 具有祛痰止咳、缓急止痛、清热解毒的功效^[3]; 桔梗主要成分为桔梗皂苷 D, 具有宣肺、利咽、祛痰、排脓的功效^[4]; 橙皮主要成分为橙皮苷, 具有理气健脾、燥湿化痰的功效^[5]。其现行质量标准为中国药典 2020 年版^[6]。氯化铵能化痰止咳, 但其属于低毒类化学品, 对人的皮肤和眼睛有刺激作用^[7], 作为方中唯一的化学药物, 从质量控制和安全性角度考虑, 必须对其含量进行准确测定。文献报道的小儿止咳糖浆中氯化铵的含量测定方法有直接电位法^[8]、硝酸汞法^[9]、氨气敏电极法^[10]、单点滴定法^[11]等。现行质量标准中采

用的是将样品碱化后, 采用蒸馏法蒸出氨, 用硼酸吸收, 然后用硫酸滴定液滴定来测定其中氨的含量, 进而计算出样品中氯化铵的含量, 但是甘草流浸膏中含有氨(甘草流浸膏制备过程中有用浓氨试液调节 pH 值的步骤), 会对氯化铵的测定结果带来影响, 所以亟需建立一个能准确测定产品中氯化铵含量的方法。本研究在实验研究的基础上, 建立了离子色谱法测定小儿止咳糖浆中氯化铵含量的方法, 为有效控制该制剂的质量提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

ICS-6000 离子色谱仪配有抑制性电导检测器、ADRS-600 阴离子自动再电解抑制器均购自美国 Dionex 公司; Chromeleon 7.2.10 色谱工作站用于数据采集与处理。

作者简介: 时佩, 女, 硕士生 E-mail: 18851199879@163.com
冯有龙, 男, 硕士, 主任药师 E-mail: 13851496828@163.com

*通信作者: 鲁寅生, 男, 硕士, 主任药师 E-mail: 372102685@qq.com

1.2 药品与试剂

对照品：氯离子标准溶液(国家有色金属及有色材料分析测试中心，批号：213032-3；含量： $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)；供试品：小儿止咳糖浆(批号：210202 等 263 批；规格：100 mL)；氢氧化钾淋洗液(Dionex EGC 500 MSA，批号：200532924328)；微孔滤膜($0.45\ \mu\text{m}$)(上海安清实验科技股份有限公司，批号：46940251)；屈臣氏饮用水(纯净水)；OnGuard II RP 型固相萃取小柱(赛默飞世尔科技有限公司)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱：Dionex IonPacTM AS11-HC 阴离子交换色谱柱($2.0\ \text{mm}\times 250\ \text{mm}$)与 Dionex IonPacTM AG11-HC 保护柱($2.0\ \text{mm}\times 50\ \text{mm}$)；检测器：电导检测器；检测方式：抑制电导检测；检测池温度： $35\ ^\circ\text{C}$ ；柱温： $30\ ^\circ\text{C}$ ；进样量： $25\ \mu\text{L}$ ；以 $10\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钾为流动相等度洗脱，流速为 $0.5\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液 精密量取氯离子标准溶液 1 mL，置 100 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，即得 $10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 精密量取本品 1 mL，置 100 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，过 OnGuard II RP 型固相萃取小柱，同时过微孔滤膜($0.45\ \mu\text{m}$)，弃去初滤液，取续滤液，即得。

2.2.3 阴性对照溶液 按小儿止咳糖浆处方比例取除氯化铵以外的其他药味，制成不含氯化铵的阴性供试品^[6]，再按“2.2.2”项下方法操作，制得不含氯化铵的阴性对照溶液。

2.3 专属性试验

精密吸取“2.2”项下对照品溶液、供试品溶液及阴性对照溶液各 $25\ \mu\text{L}$ ，注入离子色谱仪进样分析，记录色谱图，见图 1。在“2.1”项下色谱条件下，氯离子峰与其他色谱峰均达到基线分离，各色谱峰之间无干扰。

2.4 线性关系考察

精密量取氯离子标准溶液适量，加水配制成浓度分别为 10, 13.33, 40, 100, 200, $400\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列对照品溶液，在“2.1”项色谱条件下分别进样 $25\ \mu\text{L}$ 测定，记录峰面积。以对照品浓度($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)为横坐标(X)、峰面积为纵坐标(Y)，绘制标准曲线，回归方程为 $Y=0.449\ 2X+0.100\ 7$ ， $r=1.000\ 0$ ，线性范围为 $10\sim 400\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

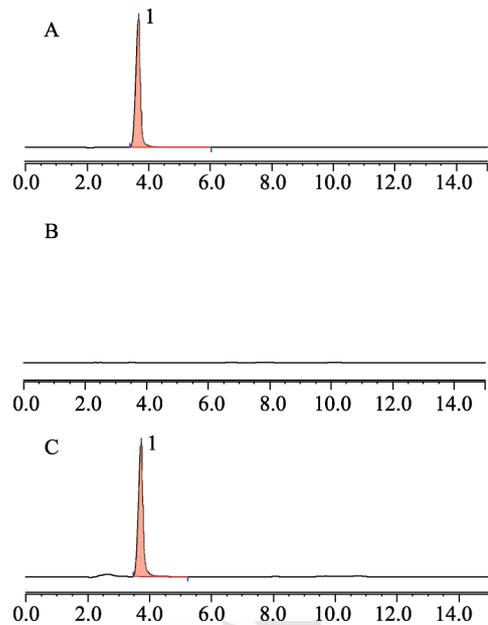


图 1 离子色谱图

A-对照品溶液；B-阴性对照溶液；C-供试品溶液；1-氯离子。

Fig. 1 Ion chromatograms

A-reference solution; B-negative control solution; C-sample solution; 1-chloride.

2.5 仪器精密度试验

精密量取氯离子标准溶液 1 mL，置 15 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，制成浓度为 $66.67\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液，按“2.1”项下的色谱条件进行分析，连续进样 6 针，氯离子峰面积的 RSD 为 0.3%，表明仪器精密度良好。

2.6 重复性试验

精密量取同一批(批号：210202)小儿止咳糖浆供试品 1 mL，按“2.2.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，按“2.1”项下色谱条件进样分析，记录峰面积，测定每份样品中氯化铵的含量，结果样品中氯化铵的平均含量为 $9.40\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，RSD 为 0.37%，表明该方法重复性较好。

2.7 稳定性试验

取小儿止咳糖浆样品，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，按“2.1”项下色谱条件进样分析，分别于 0, 8, 12, 24, 32 h 进样分析，测定氯离子的峰面积，结果其 RSD 为 1.1%，表明供试品溶液在 32 h 内稳定性良好。

2.8 加样回收率试验

精密量取同一批(批号：210202)小儿止咳糖浆样品 0.5 mL，共 6 份，分别置 100 mL 量瓶中，分别精密加入氯离子标准溶液($300\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 15 mL，用水稀释至刻度，摇匀，过 OnGuard II RP 型固相萃取小柱，同时过微孔滤膜($0.45\ \mu\text{m}$)，弃去初滤

液，取续滤液，即得。按“2.1”项下色谱条件进样测定，记录氯离子色谱峰面积，计算回收率，结果见表1。

表1 小儿止咳糖浆中氯离子的加样回收率测定结果($n=6$)
Tab. 1 Sample recovery results of chloride in Xiao'er Zhike syrup($n=6$)

样品中 含量/mg	加入量/ mg	测得量/ mg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
4.700	4.500	9.233	100.73		
4.700	4.500	9.239	100.87		
4.700	4.500	9.240	100.89	100.57	0.41
4.700	4.500	9.239	100.87		
4.700	4.500	9.200	100.00		
4.700	4.500	9.204	100.09		

2.9 样品测定

取263批样品，先按中国药典2020年版方法检测并计算样品中氯化铵的含量，结果为 $9.0 \sim 14.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，然后按照本研究拟定的离子色谱法进行测定，结果为 $8.6 \sim 14.4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

3 讨论

小儿止咳糖浆处方中有甘草流浸膏，在甘草流浸膏的制备过程中有加浓氨试液调节pH值的工艺过程，且在后续的制备工艺中无除氨的步骤，所以甘草流浸膏中有氨残留的可能性。小儿止咳糖浆现行质量标准中采用碱化-蒸馏-滴定的方式，以氨的量来计算成品中氯化铵的含量，会受到甘草流浸膏可能残留的氨的影响，造成方法专属性和准确度欠佳。本研究以离子色谱法测定成品中的氯离子，进而转化成氯化铵的含量，可以提高方法的专属性和准确度，更好地控制产品质量。专属性试验结果表明，阴性对照溶液未检出氯离子色谱峰，因此，其他物料未引入氯离子，对测定结果不产生影响。

对容量法和离子色谱法测定结果比较可知，采用离子色谱法得出的数据较容量法更为集中且异常值明显减少。按预期结果，离子色谱法测定值应小于容量法的测定值，但实际测定结果与预期不一致，分析其原因可能为：①从乙醇量的测定

结果推测，有些企业的原料橙皮酊、桔梗流浸膏、甘草流浸膏都有去乙醇的步骤，去乙醇同时，用于调节甘草流浸膏pH值的浓氨溶液的含量也会降低，其对容量法测定结果的影响也基本消除。②现行标准中的容量法专属性差，测定结果不准确。

本实验建立了离子色谱法测定小儿止咳糖浆中氯化铵含量的方法，方法学考察结果显示，该方法简便、专属性强、准确度高。可为小儿止咳糖浆的质量控制提供参考，为进一步完善小儿止咳糖浆的质量标准提供参考。

REFERENCES

- [1] 卢玉宏. 小儿止咳糖浆治疗小儿急性支气管炎的临床研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(38): 86.
- [2] LIU J, HUANG Y, WANG L B, et al. Clinical trial on the effect of Xiao'er Zhike syrup in treating infantile acute bronchitis[J]. J Pediatr Tradit Chin Med(中医儿科杂志), 2017, 13(4): 33-37.
- [3] HUANG H, HU W N. Simultaneous determination of succinic acid, hesperidin and liquiritin in Banxia syrup by HPLC[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(8): 967-970.
- [4] JIANG L Z, GONG Z F. Determination of three ingredients in Platycodonis Radix by quantitative analysis of multi-components by single marker[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(5): 729-732.
- [5] WANG Y L, MA L J, NIU Y, et al. Investigation on contents and stability of three components of Bazhen Yizhi mixture[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(23): 2985-2991.
- [6] 中国药典. 一部[S]. 2020: 552-553.
- [7] 王莫飞. 氯化铵固相分解工艺研究[D]. 天津: 河北工业大学, 2018.
- [8] 谢秋元. 直接电位法测小儿止咳糖浆中氯化铵的含量[J]. 桂林医学院学报, 1996, 9(S1): 11-12.
- [9] 文霞. 硝酸汞法测定小儿止咳糖浆中氯化铵的含量[J]. 药物分析杂志, 1994, 14(3): 47-48.
- [10] 黄小键. 氨气敏电极测定小儿止咳糖浆中氯化铵含量[J]. 中国医院药学杂志, 1992, 12(4): 172-173.
- [11] 尚保昌, 王红林, 徐汝连, 等. 单点滴定法测定小儿止咳糖浆中氯化铵的含量[J]. 中成药, 1990, 12(12): 12-13.

收稿日期: 2021-12-08

(本文责编: 曹粤锋)