



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104964939 A

(43) 申请公布日 2015.10.07

(21) 申请号 201510387136.7

(22) 申请日 2015.06.30

(71) 申请人 山东丹红制药有限公司

地址 274000 山东省菏泽市中华西路 369 号

申请人 天津中医药大学

(72) 发明人 王跃飞 赵步长 朱彦 赵涛

胡利民 王一民 焦玉娇 杨静

贾力夫 陆世海 江振作 谢伟

张建

(51) Int. Cl.

G01N 21/31(2006.01)

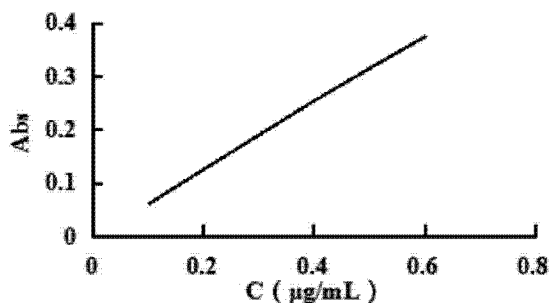
权利要求书2页 说明书10页 附图1页

(54) 发明名称

一种丹红注射液中钠、钾离子的含量检测方法

(57) 摘要

本发明提供了一种丹红注射液中钠、钾离子的含量检测方法。采用微波消解系统消解样品，以火焰原子吸收分光光度法分别于 589.0nm 和 766.9nm 处测定钠、钾离子，并进行了系统的方法学考察，结果表明钠离子在 $0.1 \sim 0.6 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好，钾离子在 $0.1 \sim 0.8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好，且该方法的回收率高，重复性好，符合含量测定要求。该方法测定钠、钾离子含量操作简单可行，结果准确可靠，可用于丹红注射液中钠、钾离子的含量测定，应用于丹红注射液的质量控制研究。



1. 一种丹红注射液中钠 / 钾离子含量的检测方法, 所述检测方法采用火焰原子吸收分光光度法进行测定, 其特征在于, 所述方法包括如下步骤:

(1) 空白溶液的制备:

称量 0.5 ~ 1.5g 氯化铯, 置于 100mL 量瓶中, 加水溶解并定容至刻度, 作为消电离剂备用, 取 1mL 消电离剂置于 10mL 量瓶, 再用超纯水稀释至刻度, 摇匀, 即得;

(2) 供试品溶液的制备:

取丹红注射液 0.1 ~ 0.3mL 置于消解罐中, 加入浓硝酸 4mL, 在微波消解仪中爬升时间 8 ~ 12min, 于 180 ~ 220℃ 消解 25 ~ 35min, 冷却后取出观察, 溶液澄清透明, 无不溶物, 将消解液加热至近干, 加超纯水稀释, 转移至 50mL 量瓶, 用稀释液洗涤消解罐, 并逐步转移至量瓶, 加稀释液至刻度, 摇匀, 作为钠 / 钾离子供试品储备溶液; 取供试品储备溶液 2 ~ 4mL, 加入消电离剂 1 ~ 5mL, 再用超纯水稀释至 10 ~ 50mL, 摇匀, 作为钠 / 钾离子供试品溶液;

(3) 钠 / 钾离子对照品溶液的制备:

精密量取钠 / 钾离子标准溶液, 置于量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 得离子标准工作溶液; 取离子标准工作溶液置量瓶中, 分别加入消电离剂, 再用超纯水稀释至刻度, 摇匀, 作为钠 / 钾离子对照品溶液;

(4) 含量测定:

采用原子吸收分光光度法检测对照品溶液的吸光度, 绘制标准曲线; 并检测供试品溶液的吸光度, 计算含量。

2. 如权利要求 1 中所述的丹红注射液中钠 / 钾离子含量的检测方法, 其特征在于, 所述检测方法步骤(1)中空白溶液的制备步骤为, 称量 1.0g 氯化铯, 置于 100mL 量瓶中, 加水溶解并定容至刻度, 作为消电离剂备用, 取 1mL 消电离剂置于 10mL 量瓶, 再用超纯水稀释至刻度, 摇匀, 即得。

3. 如权利要求 1 中所述的丹红注射液中钠 / 钾离子含量的检测方法, 其特征在于, 所述检测方法步骤(2)中供试品溶液的制备步骤为, 取丹红注射液 0.2mL 置于消解罐中, 加入 4mL 浓硝酸, 在微波消解仪中爬升时间 10min, 于 200℃ 消解 30min, 冷却后取出观察, 溶液澄清透明, 无不溶物, 将消解液加热至近干, 加超纯水稀释液, 转移至 50mL 量瓶, 用稀释液洗涤消解罐, 并逐步转移至量瓶, 加稀释液至刻度, 摇匀, 作为钠 / 钾离子供试品储备溶液; 取供试品储备溶液 2 ~ 4mL, 加入消电离剂 1 ~ 5mL, 再用超纯水稀释至 10 ~ 50mL, 摇匀, 作为钠 / 钾离子供试品溶液。

4. 如权利要求 1 中所述的丹红注射液中钠 / 钾离子含量的检测方法, 其特征在于, 所述检测方法步骤(3)中对照品钠 / 钾离子溶液的制备步骤为: 精密量取钠 / 钾离子标准溶液, 置于量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 得浓度为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的离子标准工作溶液; 取钠 / 钾离子标准工作溶液, 分别加入消电离剂, 超纯水稀释至量瓶刻度, 摇匀, 作为钠 / 钾离子对照品溶液。

5. 如权利要求 1 中所述的丹红注射液中钠 / 钾离子含量的检测方法, 其特征在于, 所述检测方法包括如下步骤:

(1) 空白溶液的制备:

称量 1.0g 氯化铯, 置于 100mL 量瓶中, 加水溶解并定容至刻度, 作为消电离剂备用, 取

1mL 消电离剂置于 10mL 量瓶,再用超纯水稀释至刻度,摇匀,即得;

(2)供试品溶液的制备:

取丹红注射液 0.2mL 置于消解罐中,加入 4mL 浓硝酸,在微波消解仪中爬升时间 10min,于 200℃ 消解 30min,冷却后取出观察,溶液澄清透明,无不溶物,将消解液加热至近干,加超纯水稀释液,转移至 50mL 量瓶,用稀释液洗涤消解罐,并逐步转移至量瓶,加稀释液至刻度,摇匀,作为钠/钾离子供试品储备溶液;取供试品储备溶液 3.125mL 置 50mL 量瓶中,加入 5mL 消电离剂,超纯水稀释至刻度,摇匀,作为钠离子供试品溶液;取供试品储备溶液 2mL 置 10mL 量瓶中,加入 1mL 消电离剂,超纯水稀释至刻度,摇匀,作为钾离子供试品溶液;

(3)钠/钾离子对照品溶液的制备:

精密量取钠/钾离子标准溶液,置于量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,得浓度为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的离子标准工作溶液;取钠/钾离子标准工作溶液,分别加入消电离剂,超纯水稀释至量瓶刻度,摇匀,作为钠/钾离子对照品溶液;

(4)含量测定:

采用原子吸收分光光度法检测对照品溶液的吸光度,绘制标准曲线;并检测供试品溶液的吸光度,计算含量。

6. 如权利要求 1-5 任一所述的丹红注射液中钠/钾离子含量的检测方法,其特征在于,所述测定钠离子含量,使用原子吸收光谱仪的工作条件如下:测定波长:589.0nm,钠光谱带宽:2nm,灯电流:2mA,负高压(-V):300,燃气流量 1.1min^{-1} ,燃烧器高度:5.0nm;采用空气乙炔火焰。

7. 如权利要求 1-5 任一所述的丹红注射液中钠/钾离子含量的检测方法,其特征在于,所述测定钾离子含量,使用原子吸收光谱仪的工作条件如下:测定波长:766.9nm,钾光谱带宽:2nm,灯电流:2mA,负高压(-V):300,燃气流量: 1.7min^{-1} ,燃烧器高度:5.0nm;采用空气乙炔火焰。

一种丹红注射液中钠、钾离子的含量检测方法

技术领域

[0001] 本发明属于中药注射液中金属离子测定的技术领域,尤其涉及一种丹红注射液中钠、钾离子的含量检测方法,可作为丹红注射液的质量控制研究。

背景技术

[0002] 丹红注射液由丹参 750 份、红花 250 份经现代制药工艺制备而成,其中丹参为君药,红花为臣药。丹红注射液具有活血化瘀,通脉舒络,祛痰生新,除邪不伤正的功效,对缺氧损伤的微血管内皮细胞具有保护作用,临床上用于治疗瘀血闭阻所致的胸痹及中风、冠心病、心绞痛、心肌梗塞等疾病。

[0003] 2010 年版《中国药典》规定:静脉注射用注射液的质量检查均要求开展钾离子的限度检查。钠、钾是机体中的电解质,血钾过高或过低均可引起神经和肌肉的功能障碍,重症者可出现心室颤动、嗜睡、甚至昏迷、心搏骤停;血钠过高或过低可使脑细胞脱水或水肿,危及生命。中药注射剂中钾离子含量过高,可引起明显的局部刺激(疼痛反应)和心肌损害,用于静脉注射时,会引起病人血钾离子浓度偏高,使电解质紊乱,故应对静脉注射用注射剂中钾离子进行限量检查。

[0004] 鉴于近期中药注射液不良反应频发,中药注射液中的钠、钾离子的含量是产生不良反应的影响因素之一,而目前还尚未开展丹红注射液中钠、钾离子的含量检测,故本发明建立火焰原子吸收分光光度法测定钠、钾离子的含量,显得尤为重要。因此,本发明采用原子吸收分光光度法,对丹红注射液中钠、钾离子进行含量测定,以更全面地控制和反映丹红注射液的质量,保证丹红注射液临床用药的安全性和有效性。

发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题是建立一种丹红注射液中钠、钾离子的含量测定方法,该方法简便、快速、准确,为控制丹红注射液质量,指导临床安全用药提供了实验基础。

[0006] 本发明采用的丹红注射液中钠、钾离子含量测定方法的技术方案是:本发明采用火焰原子吸收分光光度法进行测定,该方法包括如下步骤:

[0007] (1)空白溶液的制备:

[0008] 称量 0.5 ~ 1.5g 氯化铯,置于 100mL 量瓶中,加水溶解并定容至刻度,作为消电离剂备用,取 1mL 消电离剂置于 10mL 量瓶,再用超纯水稀释至刻度,摇匀,即得;

[0009] (2)供试品溶液的制备:

[0010] 取丹红注射液 0.1 ~ 0.3mL 置于消解罐中,加入浓硝酸 4mL,在微波消解仪中爬升时间 8 ~ 12min,于 180 ~ 220℃消解 25 ~ 35min,冷却后取出观察,溶液澄清透明,无不溶物,将消解液加热至近干,加稀释液(超纯水),转移至 50mL 量瓶,用稀释液洗涤消解罐,并逐步转移至量瓶,加稀释液至刻度,摇匀,作为钠/钾离子供试品储备溶液;取供试品储备溶液 2 ~ 4mL,加入消电离剂 1 ~ 5mL,再用超纯水稀释至 10 ~ 50mL,摇匀,作为钠/钾离子供试品溶液;

[0011] (3)钠 / 钾离子对照品溶液的制备 :

[0012] 精密量取钠 / 钾离子标准溶液,置于量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,得离子标准工作溶液;取离子标准工作溶液适量置量瓶中,分别加入消电离剂,再用超纯水稀释刻度,摇匀,作为钠 / 钾离子对照品溶液,用于绘制标准曲线用;

[0013] (4)含量测定:

[0014] 采用原子吸收分光光度法检测对照品溶液的吸光度,绘制标准曲线;并检测供试品溶液的吸光度,计算含量。

[0015] 作为本发明的优选,所述检测方法步骤(1)中空白溶液的制备步骤为,称量 1.0g 氯化铯,置于 100mL 量瓶中,加水溶解并定容至刻度,作为消电离剂备用,取 1mL 消电离剂置于 10mL 量瓶,再用超纯水稀释至刻度,摇匀,即得。

[0016] 作为本发明的优选,所述检测方法步骤(2)中供试品溶液的制备步骤为,取丹红注射液 0.2mL 置于消解罐中,加入 4mL 浓硝酸,在微波消解仪中爬升时间 10min,于 200℃ 消解 30min,冷却后取出观察,溶液澄清透明,无不溶物,将消解液加热至近干,加超纯水稀释液,转移至 50mL 量瓶,用稀释液洗涤消解罐,并逐步转移至量瓶,加稀释液至刻度,摇匀,作为钠 / 钾离子供试品储备溶液;取供试品储备溶液 2 ~ 4mL,加入消电离剂 1 ~ 5mL,再用超纯水稀释至 10 ~ 50mL,摇匀,作为钠 / 钾离子供试品溶液。

[0017] 作为本发明的优选,所述检测方法步骤(3)中对照品钠 / 钾溶液的制备步骤:精密量取钠 / 钾离子标准溶液,置于量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,得浓度为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的离子标准工作溶液;取钠 / 钾离子标准工作溶液适量,分别加入消电离剂,超纯水稀释至量瓶刻度,摇匀,作为钠 / 钾离子对照品溶液。

[0018] 作为本发明的优选,建立的丹红注射液中钠 / 钾离子含量的检测方法,该方法包括如下步骤:

[0019] (1)空白溶液的制备:

[0020] 称量 1.0g 氯化铯,置于 100mL 量瓶中,加水溶解并定容至刻度,作为消电离剂备用,取 1mL 消电离剂置于 10mL 量瓶,再用超纯水稀释至刻度,摇匀,即得;

[0021] (2)供试品溶液的制备:

[0022] 取丹红注射液 0.2mL 置于消解罐中,加入 4mL 浓硝酸,在微波消解仪中爬升时间 10min,于 200℃ 消解 30min,冷却后取出观察,溶液澄清透明,无不溶物,将消解液加热至近干,加超纯水稀释液,转移至 50mL 量瓶,用稀释液洗涤消解罐,并逐步转移至量瓶,加稀释液至刻度,摇匀,作为钠 / 钾离子供试品储备溶液。

[0023] 取供试品储备溶液 3.125mL 置 50mL 量瓶中,加入 5mL 消电离剂,超纯水稀释至刻度,摇匀,作为钠离子供试品溶液;

[0024] 取供试品储备溶液 2mL 置 10mL 量瓶中,加入 1mL 消电离剂,超纯水稀释至刻度,摇匀,作为钾离子供试品溶液;

[0025] (3)钠 / 钾离子对照品溶液的制备:

[0026] 精密量取钠 / 钾离子标准溶液 ($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 适量,置于量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,得浓度为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的离子标准工作溶液;取钠 / 钾离子标准工作溶液适量,分别加入消电离剂,超纯水稀释至量瓶刻度,摇匀,作为钠 / 钾离子对照品溶液;

[0027] (4)含量测定:

[0028] 采用原子吸收分光光度法检测对照品溶液的吸光度,绘制标准曲线;并检测供试品溶液的吸光度,计算含量。

[0029] 本发明建立的丹红注射液中钠离子含量检测方法,原子吸收光谱仪的工作条件如下:测定波长:589.0nm,钠光谱带宽:2nm,灯电流:2mA,负高压(-V):300,燃气流量 $1.1\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$,燃烧器高度:5.0nm;采用空气乙炔火焰。

[0030] 本发明建立的丹红注射液中钾离子含量检测方法,使用原子吸收光谱仪的工作条件如下:测定波长:766.9nm,钾光谱带宽:2nm,灯电流:2mA,负高压(-V):300,燃气流量: $1.7\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$,燃烧器高度:5.0nm;采用空气乙炔火焰。

[0031] 本发明建立的检测方法可用于丹红注射液钠/钾离子含量的检测。

[0032] 本发明的有益效果:

[0033] (1)本发明采用加入电离电位更低的氯化铯作为电离抑制剂,消除电离干扰,同时可以提高测量灵敏度,其中钠离子的最低检出浓度为 $5.3\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,钾离子的最低检出浓度为 $7.7\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

[0034] (2)本发明在样品处理中采用微波消解技术,该方法具有消解样品加热快、升温高、消解能力强、大大缩短了溶样时间、无环境污染及减少能源浪费等优点。由于丹红注射液样品本身是水溶液,采用直接稀释的方法处理样品回收率低,不符合方法学研究要求,说明样品基质对钠、钾离子的测定有干扰,故采用微波消解处理,消解后的样品基质对钠、钾离子的吸收干扰很小,可以准确测定丹红注射液中钠、钾离子含量。

[0035] (3)本发明建立的火焰原子吸收分光光度法测定丹红注射液中钠、钾离子含量的方法,操作简单可行,结果准确可靠,回收率高,在一定范围内线性关系良好,且重复性好,能够快速测定丹红注射液中钠、钾离子的含量,可用于丹红注射液的质量控制研究。

[0036] (4)按照2010年版《中国药典》一部附录“注射液有关物质检查法”的研究要求:采用比色法开展供试品溶液中钾离子限量检查,要求供试品溶液颜色不得比钾离子溶液($100\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)颜色更深,因此折算注射液钾离子含量不得超过 $1000\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。通过对10批丹红注射液样品的测定,实际测量值均未超出规定范围,符合药典相关规定。丹红注射液的平均固含量约为 $30\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,计算得出钠离子的含量占丹红注射液总固含量的1.9~2.4%,钾离子的含量占丹红注射液总固含量的0.7~1.0%,钠、钾离子总量占丹红注射液总固含量的2.6~3.4%,为指导临床安全用药提供了实验数据。

[0037] (5)现有文献报道中常采用四苯硼钠法测定钾离子浓度,该方法存在操作繁杂且费时的缺点;钠离子测定采用ICP-AES法等,但存在分析成本高、不易推广的缺点。与此方法相比较,本发明的方法具有检测简便、准确度高、成本较低的优点。

附图说明

[0038] 图1是钠离子标准曲线图。

[0039] 图2是钾离子标准曲线图。

具体实施方式

[0040] 为了使本领域的技术人员更好的理解本发明的技术方案,下面结合附图及具体实施方式对本发明所述技术方案作进一步的详细说明。

[0041] 通过下面的实施案例用来说明本发明,但是不用来限制本发明的范围。本领域的专业人员能够理解,在不背离本发明的精神和范围的前提下,可以对本发明进行各种变化和修饰。本发明对试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性或具体的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的,但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。在本发明中,如未特别说明,检测所使用样品均为丹红注射液,并以吸光度对浓度($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)作曲线,得到标准工作曲线,以外标法计算出供试品溶液中钠、钾离子的浓度。丹红注射液样品由山东丹红制药有限公司提供,方法学研究用样品批号:13081025。

[0042] 实施例1:火焰原子吸收分光光度法测定丹红注射液中钠离子的含量。

[0043] 1.1 仪器与试剂

[0044] TAS-990 原子吸收分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);钠空心阴极灯(北京曙光明电子光源仪器有限公司);火焰燃烧器(北京普析通用仪器有限责任公司)。

[0045] 分析纯试剂:钠(Na)单元素标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,唯一标识11042,浓度 $1000\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,介质5% HCl)。氯化铯(批号20090825,天津市津科精细化工研究所),超纯水(Milli-Q 纯水仪自制),硝酸(优级纯,北京化工厂)。实验用丹红注射液为市售产品,规格为每支装10mL,生产厂家山东丹红制药有限公司,10批样品批号分别为14031035、14041013、14051016、14051008、14061001、14071047、14041035、14081005、14081007、14081003。

[0046] 1.2 空白溶液的制备:

[0047] 称量1g氯化铯,置于100mL量瓶中,加水溶解并定容至刻度,作为消电离剂,取1mL消电离剂至10mL量瓶,再用超纯水稀释至刻度,摇匀,即得。

[0048] 1.3 供试品溶液的制备:

[0049] 取0.2mL样品置于消解罐中,加入4mL浓硝酸,在微波消解仪中爬升时间10min,200℃消解30min。冷却后取出观察,溶液澄清透明,无不溶物,将消解液加热至近干,加稀释液(超纯水)10mL,转移至50mL量瓶,用稀释液洗涤消解罐,并逐渐转移至量瓶,加稀释液至刻度,摇匀,作为钠离子供试品储备溶液;取供试品储备溶液3.125mL置50mL量瓶中,加入5mL消电离剂,再用超纯水稀释至刻度,摇匀,作为钠离子供试品溶液。

[0050] 1.4 钠离子对照品溶液的制备:

[0051] 精密量取金属钠离子标准溶液($1000\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)0.5mL,置于50mL量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,得浓度为 $10\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的钠离子标准工作溶液。

[0052] 1.5 含量测定:

[0053] 所述测定钠离子含量的检测方法,使用原子吸收光谱仪的工作条件如下:测定波长:589.0nm,钠光谱带宽:2nm,灯电流:2mA,负高压(-V):300,燃气流量 $1.1\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$,燃烧器高度:5.0mm;采用空气乙炔火焰。

[0054] 1.5.1 标准曲线的绘制

[0055] 精密量取上述“1.4项”下钠离子标准工作溶液0.1,0.2,0.4,0.5,0.6mL,分别置于10mL量瓶中,分别加入消电离剂1mL,加超纯水稀释至刻度,得到浓度分别为0.1,0.2,0.4,0.5,0.6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液作为工作曲线溶液,依次测定吸光度,以吸光度Y为纵坐标,浓度X($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)为横坐标,绘制标准曲线。得到回归方程: $A = 0.6243C + 0.0037$,相关系数 $r = 0.9998$,表明钠离子在 $0.1 \sim 0.6\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内与吸光度具有良好的线性关系。

[0056] 1.5.2 检出限的测定

[0057] 取空白溶液,连续测定 11 次吸光度,求出其标准偏差,按照下列公式计算检出限(C_L)。

[0058] 根据 $C_L(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}) = 3S_A/S$,其中, S_A :空白溶液标准偏差; S :标准工作曲线斜率。

[0059] 结果显示,空白溶液连续 11 次测定,吸光度分别为:0.015、0.014、0.013、0.015、0.014、0.012、0.012、0.014、0.015、0.014、0.014,标准偏差为 0.0011,根据线性回归方程中的斜率,计算得到钠离子的最低检出浓度为 $5.3\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

[0060] 1.5.3 精密度试验

[0061] 取 $0.4\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液,直接进样,连续七次测定吸光度,计算 RSD 值,结果 RSD 为 1.0%,表明仪器性能稳定。(表 1)

[0062] 表 1 钠离子精密度试验结果

[0063]

序号	1	2	3	4	5	6	7	平均值	RSD (%)
吸收度	0.267	0.273	0.271	0.272	0.269	0.266	0.269	0.270	1.0

[0064] 1.5.4 重复性试验

[0065] 取 0.2mL 样品置于消解罐中,加入 4mL 浓硝酸,按“1.3 项”下供试品溶液的制备方法消解样品,平行消解六份,将消解液加热至近干,用稀释液洗涤消解罐逐步转移至 50mL 量瓶,加稀释液至刻度;精密量取 3.125mL 置 50mL 量瓶中,加入 5mL 消电离剂,超纯水稀释并定容至刻度,摇匀,平行制备 6 份供试品溶液,测定,RSD 为 1.0%,表明该方法测定丹红注射液钠离子的重复性良好(结果见表 2)。

[0066] 表 2 钠离子重复性试验结果

[0067]

样品	测得浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	稀释倍数	实际浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	平均值 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	RSD(%)
1	0.201	4000	804		
2	0.206	4000	824		
3	0.203	4000	812	816.7	1.0
4	0.205	4000	820		
5	0.206	4000	824		
6	0.204	4000	816		

[0068] 1.5.5 回收率试验

[0069] 取 0.1mL 样品置于消解罐中,加入 $80\mu\text{L}$ $1000\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的钠离子标准液,再加入 4mL 浓硝酸,按“1.3 项”下供试品溶液的制备方法消解样品,平行消解六份,将消解液

加热至近干,用稀释液洗涤消解罐逐步转移至 50mL 量瓶,加稀释液至刻度,摇匀;精密量取 3.125mL 置 50mL 量瓶中,加入 5mL 消电离剂,超纯水稀释并定容至刻度,摇匀,分别测定样品的吸光度,计算钠离子的回收率。结果表明,本检测方法的回收率良好,符合测定要求(结果见表 3)。

[0070] 表 3 钠离子回收率试验结果

[0071]

样品	加入量 (μg)	含有量 (μg)	测得量 (μg)	回收率(%)	平均值 (%)	RSD(%)
1	80.00		160.8	98.9		
2	80.00		164.0	102.9		
3	80.00	81.67	163.2	101.9	101.1	1.8
4	80.00		160.8	98.9		
5	80.00		164.0	102.9		
6	80.00		162.4	100.9		

[0072] 1.5.6 供试品溶液中钠离子的稳定性试验

[0073] 取供试品溶液一份,于室温下保存,分别于 0h、1h、2h、4h、6h 测定其吸收度,考察供试品溶液中钠离子的稳定性,结果表明供试品溶液中钠离子在室温保存 6 小时内稳定(结果见表 4)。

[0074] 表 4 供试品溶液中钠离子稳定性试验结果

[0075]

时间	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	平均值	RSD (%)
吸光度	0.129	0.131	0.131	0.130	0.132	0.131	0.9

[0076] 1.5.7 样品的含量测定

[0077] 采用上述建立的钠离子的测定方法,对 10 批丹红注射液中钠离子进行测定,结果见表 5。

[0078] 表 5 10 批丹红注射液样品中钠离子的测定结果 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)

[0079]

批号 (batch)	含量 (content)
	钠离子
14031035	664.0
14041013	697.9
14041035	734.7
14051008	562.3
14051016	573.6
14061001	658.4
14071047	712.1
14081003	618.8
14081005	596.2
14081007	616.0

[0080] 实施例 2、火焰原子吸收分光光度法测定丹红注射液中钾离子的含量。

[0081] 2.1 仪器与试药

[0082] TAS-990 原子吸收分光光度计 (北京普析通用仪器有限责任公司); 钾空心阴极灯 (北京曙光明电子光源仪器有限公司); 火焰燃烧器 (北京普析通用仪器有限责任公司)。

[0083] 分析纯试剂: 钾 (K) 单元素标准溶液 (国家有色金属及电子材料分析测试中心, 唯一标识 12303-2, 浓度 $1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 介质 H_2O), 氯化铯 (批号 20090825, 天津市津科精细化工研究所), 超纯水 (Milli-Q 纯水仪自制), 硝酸 (优级纯, 北京化工厂)。实验用丹红注射液为市售产品, 规格为每支装 10mL, 生产厂家山东丹红制药有限公司, 10 批样品批号分别为 14031035、14041013、14051016、14051008、14061001、14071047、14041035、14081005、14081007, 14081003。

[0084] 2.2 空白溶液的制备:

[0085] 称量 1g 氯化铯, 置于 100mL 量瓶中, 加水溶解并定容至刻度, 作为消电离剂备用, 取 1mL 消电离剂置于 10mL 量瓶, 超纯水稀释至刻度, 摇匀, 即得。

[0086] 2.3 供试品溶液的制备:

[0087] 取 0.2mL 样品置于消解罐中, 加入 4mL 浓硝酸, 在微波消解仪中爬升时间 10min, 200°C 消解 30min。冷却后取出观察, 溶液澄清透明, 无不溶物, 将消解液加热至近干, 加稀释液 10mL, 转移至 50mL 量瓶中, 用超纯水稀释液洗涤消解罐, 并逐渐转移至量瓶, 加稀释液至刻度, 摇匀, 作为供试品储备溶液; 取供试品储备溶液 2mL 置 10mL 量瓶中, 加入 1mL 消电离剂, 超纯水定容至刻度, 摇匀, 作为钾离子供试品溶液。

[0088] 2.4 钾离子对照品溶液的制备:

[0089] 精密量取金属钾离子标准溶液 ($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 0.5mL, 置于 50mL 量瓶中, 加超纯水稀释至刻度, 摇匀, 得浓度为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的钾离子标准工作溶液。

[0090] 2.5 含量测定:

[0091] 方法: 原子吸收分光光度计的工作条件为测定波长: 766.9nm, 钾光谱带宽: 2nm, 灯电流: 2mA, 负高压 (-V): 300, 钾燃气流量: $1.7\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$, 燃烧器高度: 5.0mm; 采用空气乙

炔火焰。

[0092] 2.5.1 标准曲线的绘制

[0093] 精密量取上述“2.4项”下钾离子标准工作溶液 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8mL, 分别置于 10mL 量瓶中, 分别加入消电离剂 1mL, 超纯水稀释至刻度, 得到浓度分别为 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液作为工作曲线溶液, 依法测定, 以吸光度 Y 为纵坐标, 浓度 X ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 为横坐标, 绘制标准曲线。得到回归方程: $A = 0.4348C + 0.0072$, 相关系数 $r = 0.9998$, 表明钾离子在 0.1 ~ 0.8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内与吸光度具有良好的线性关系。如图 2。

[0094] 2.5.2 钾离子检出限的测定

[0095] 取空白溶液, 连续测定 11 次吸光度, 求其标准偏差, 按照下列公式计算检出限 (C_L)。

[0096] 根据 $C_L (\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}) = 3S_A/S$, 其中, S_A : 空白溶液标准偏差; S: 标准工作曲线斜率。

[0097] 结果显示, 空白溶液连续 11 次测定, 吸光度分别为: 0.011、0.010、0.010、0.008、0.008、0.008、0.008、0.008、0.008、0.008、0.008, 标准偏差为 0.0011, 根据线性回归方程中的斜率, 计算得到钾离子的最低检出浓度为 7.7 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

[0098] 2.5.3 精密度试验

[0099] 取 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液, 直接进样, 连续七次测定吸光度, 计算 RSD 值。结果 RSD 为 0.7%, 表明仪器性能稳定。(结果见表 6)。

[0100] 表 6 钾离子精密度试验结果

[0101]

序号	1	2	3	4	5	6	7	平均值	RSD (%)
吸收度	0.100	0.101	0.101	0.101	0.102	0.102	0.101	0.101	0.7

[0102] 2.5.4 重复性试验

[0103] 取 0.2mL 样品置于消解罐中, 加入 4mL 浓硝酸, 按“2.3项”下供试品溶液的制备方法消解样品, 平行消解六份, 将消解液加热至近干, 用稀释液洗涤消解罐并逐步转移至 50mL 量瓶中, 加稀释液至刻度, 摇匀; 精密量取 2mL 置 10mL 量瓶, 加入 1mL 消电离剂, 超纯水稀释并定容至刻度, 摇匀, 平行制备 6 份供试品溶液, 分别测定, RSD 为 0.7%, 表明该方法测定丹红注射液钾离子含量的重复性良好(结果见表 7)。

[0104] 表 7 钾离子重复性试验结果

[0105]

样品	测得浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	稀释倍数	实际浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	平均值 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	RSD(%)
1	0.217	1250	271.3		
2	0.218	1250	272.5		
3	0.214	1250	267.5	270.2	0.7
4	0.216	1250	270.0		
5	0.217	1250	271.3		
6	0.215	1250	268.8		

[0106] 2.5.5 回收率试验

[0107] 取 0.1mL 样品置于消解罐中,加入 25 μL , 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的钾离子标准液,再加入 4mL 浓硝酸,按“2.3 项”下供试品溶液的制备方法消解样品,平行消解六份,将消解液加热至近干,用稀释液洗涤消解罐并逐步转移至 50mL 量瓶中,加稀释液至刻度,摇匀,作为供试品储备溶液;精密量取 2mL 置 10mL 量瓶中,加入 1mL 消电离剂,超纯水稀释并定容至刻度,摇匀,分别测定样品的钾离子浓度,计算钾离子的回收率。结果表明,本检测方法的回收率良好,符合测定要求(结果见表 8)。

[0108] 表 8 钾离子回收率试验结果

[0109]

样品	加入量 (μg)	含有量 (μg)	测得量(μg)	回收率(%)	平均值(%)	RSD(%)
1	25.00		51.25	96.9		
2	25.00		51.25	96.9		
3	25.00	27.02	52.25	100.9	99.8	2.3
4	25.00		52.50	101.9		
5	25.00		52.50	101.9		
6	25.00		52.00	99.9		

[0110] 2.5.6 供试品溶液中钾离子的稳定性试验

[0111] 取供试品溶液一份,于室温下保存,分别于 0h、1h、2h、4h、6h 测定其吸收度,考察供试品溶液钾离子的稳定性,结果表明,供试品溶液钾离子在室温保存 6 小时内稳定(结果见表 9)。

[0112] 表 9 供试品溶液中钾离子稳定性试验结果

[0113]

时间	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	平均值	RSD%
吸光度	0.102	0.102	0.102	0.102	0.101	0.102	0.4

[0114] 2.5.7 样品的含量测定

[0115] 采用上述建立的钾离子的测定方法,对 10 批丹红注射液中钾离子进行测定,结果见表 10。

[0116] 表 10 10 批丹红注射液样品中钾离子的测定结果 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)

[0117]

批号 (batch)	含量 (content)
	钾离子
14031035	245.0
14041013	270.0
14041035	270.0
14051008	266.9
14051016	258.8
14061001	271.9
14071047	314.4
14081003	236.3
14081005	206.9
14081007	221.3

[0118]

[0119] 由上述 10 批丹红注射液样品钠 / 钾离子的测定结果可知,丹红注射液中钠离子的含量范围为 $562.3 \sim 734.7 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,钾离子含量范围在 $206.9 \sim 314.4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

[0120] 综上所述,表明本发明所建立的钠、钾离子的检测方法操作简单快速、结果准确可靠、重复性好,适用于丹红注射液中钠、钾离子的检测,可用于丹红注射液质量控制的研究。

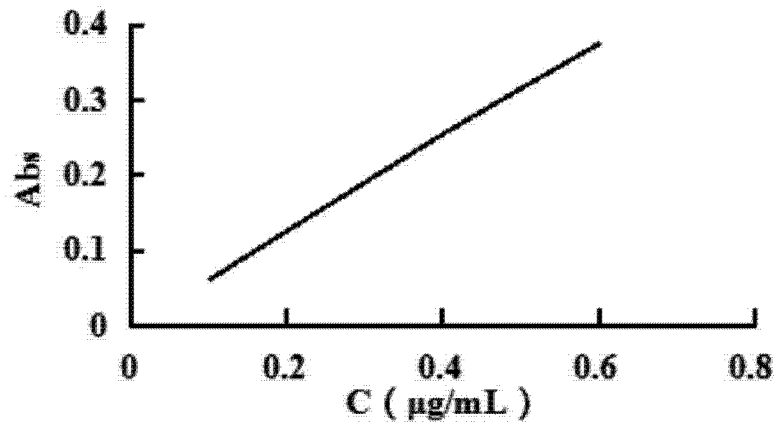


图 1

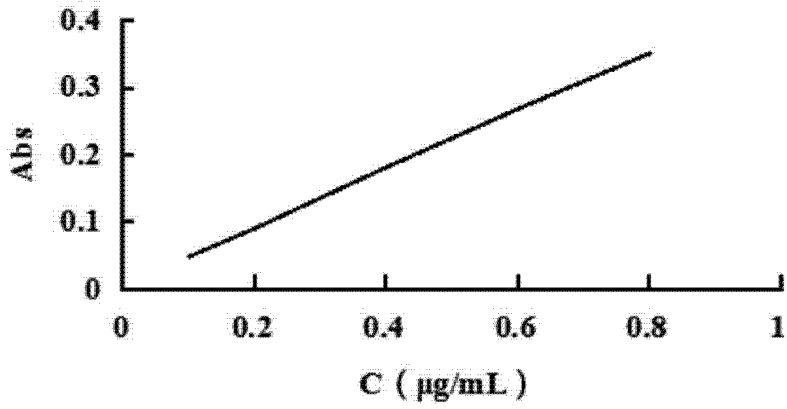


图 2