

# 离子色谱法测定甲磺酸酚妥拉明注射液中焦亚硫酸钠及硫酸钠的含量



王 皖<sup>1</sup>, 罗 时<sup>2</sup>, 陈鸿玉<sup>1</sup>, 王晓菲<sup>1</sup>, 彭飞城<sup>1</sup>, 李钰鑫<sup>1</sup>

1. 湖南省药品检验检测研究院 (长沙 410001)

2. 湖南省药品审核查验中心 (长沙 410001)

**【摘要】目的** 建立测定甲磺酸酚妥拉明注射液中焦亚硫酸钠及硫酸钠含量的方法。**方法** 采用离子色谱法, 色谱柱为 Dionex IonPac AS11-HC 柱 (250 mm × 4.0 mm, 5 μm), 以氢氧化钾溶液为淋洗液, 梯度洗脱, 流速为 1.0 mL/min, 柱温为 30 °C, 进样体积为 25 μL。**结果** 焦亚硫酸钠在 10.596~211.920 μg/mL 范围内线性关系良好 ( $r=0.9993$ ), 平均回收率 100.00% ( $RSD=1.4%$ ,  $n=9$ ); 硫酸钠在 1.027~20.540 μg/mL 之间线性关系良好 ( $r=0.9998$ ), 平均回收率 99.96% ( $RSD=1.8%$ ,  $n=9$ )。**结论** 建立的方法简便、准确、灵敏度高, 适用于甲磺酸酚妥拉明注射液中焦亚硫酸钠及硫酸钠含量的测定。

**【关键词】** 离子色谱法; 甲磺酸酚妥拉明注射液; 焦亚硫酸钠; 硫酸钠; 含量测定

## Content determination of sodium pyrosulfite and sodium sulphate in phentolamine mesylate injection by ion chromatography

WANG Wan<sup>1</sup>, LUO Shi<sup>2</sup>, CHEN Hongyu<sup>1</sup>, WANG Xiaofei<sup>1</sup>, PENG Feicheng<sup>1</sup>, LI Yuxin<sup>1</sup>

1. Hunan Institute for Drug Control, Changsha 410001, China

2. Hunan Drug Inspection Center, Changsha 410001, China

Corresponding author: LI Yuxin, Email: 15974176296@163.com

**【Abstract】Objective** To establish a method for the determination of contents of sodium metabisulfite and sodium sulfate in phentolamine mesylate injection. **Methods** The ion chromatography method with a Dionex IonPac AS11-HC (250 mm×4.0 mm, 5 μm) column was used, with potassium hydroxide solution as eluent, gradient elution, flow rate of 1.0 mL/min. The column temperature was 30 °C and the injection volume was 25 μL. **Results** Sodium metabisulfite showed good linearity ( $r=0.9993$ ) in the range of 10.596-211.920 μg/mL, and its average recovery rate was 100.00%, with an  $RSD$  of 1.4% ( $n=9$ ). Sodium sulfate showed good linearity ( $r=0.9998$ ) in the range of 1.027-20.540 μg/mL, and its average recovery rate was 99.96%, with an  $RSD$  of 1.8% ( $n=9$ ). **Conclusion** The established method is simple, accurate, sensitive and suitable for the determination of sodium metabisulfite and sodium sulfate contents in phentolamine methyleate injection.

**【Keywords】** Ion chromatography; Phentolamine mesylate injection; Sodium metabisulfite; Sodium sulfate; Content determination

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202402015

基金项目: 2023 年国家药品抽检计划项目

通信作者: 李钰鑫, 主管药师, Email: 15974176296@163.com

甲磺酸酚妥拉明为 $\alpha$ -受体阻滞剂，用于诊断嗜铬细胞瘤及治疗其所致的高血压发作，包括手术切除时出现的高血压，也可根据血压对本品的反应用于协助诊断嗜铬细胞瘤，治疗左心室衰竭及去甲肾上腺素静脉给药外溢，用于防止皮肤坏死<sup>[1-3]</sup>。本品在《中国药典（2020年版）》以及USP现行版、BP2023均有收载，本品分子结构中含有酚羟基，配制成溶液时，易氧化引起颜色变深，因此甲磺酸酚妥拉明注射液在工艺制备过程中，需添加抗氧化剂焦亚硫酸钠。焦亚硫酸钠为功能性辅料，在人体内所释放的二氧化硫会降低人体代谢过程中各种酶的活性，从而影响人体对 $\text{Ca}^{2+}$

和 $\text{V}_a$ 族维生素的吸收，导致人体生长发育受到影响，甚至诱发支气管炎、多发性神经炎、骨髓萎缩、肝肾等重要脏器中毒和癌症等<sup>[1-3]</sup>。在现行甲磺酸酚妥拉明注射液收载的标准中均未检测其含量变化，故有必要建立合适的方法检测其含量。

目前，对焦亚硫酸钠的测定，常用检测方法有滴定法、UV法、液相色谱法和离子色谱法等<sup>[4-12]</sup>，各检测方法的特点见表1。焦亚硫酸钠氧化后产物为硫酸钠，本文采用离子色谱法同时测定甲磺酸酚妥拉明注射液中焦亚硫酸钠和硫酸钠的含量，为该制剂检测提供了一种简单、高效、准确的分析方法。

表1 焦亚硫酸钠常见检测方法比较

Table 1. Comparison of the common detection methods of sodium metabisulfite

方法	特点
滴定法	采用标准碘滴定液进行滴定，所需样品量较大，专属性较差，灵敏度较低，但准确度较高，适合纯品检验
UV法	需进行显色反应，反应试液配制较复杂，反应时间较长，空白溶液易干扰，专属性较差，仅需紫外分光光度计即可，仪器成本便宜
液相色谱法	采用阳离子交换柱，色谱柱价格较高，易耗损，专属性、灵敏度较高，使用普通液相即可完成
离子色谱法	专属性高、灵敏度、准确性高、无需使用有机溶剂，可同时测定多种离子，但色谱柱价格昂贵

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

Dionex ICS-5000+型离子色谱仪（美国赛默飞世尔科技公司）；XP205电子分析天平（瑞士梅特勒-托利多，精度：十万分之一）。

### 1.2 主要药品与试剂

焦亚硫酸钠（Aladdin，批号：H2120387，纯度100%）；无水硫酸钠（批号：20150212，纯度99.0%）、葡萄糖（批号：20090319，比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +52.5 \sim +53.0^\circ$ ）和甲醛（批号：202129，含量37.0%~40.0%）均购自国药集团化学试剂有限公司；纯化水为实验室自制；甲磺酸酚妥拉明（批号：YD221102，纯度99.8%）和甲磺酸酚妥拉明注射液（规格：1 mL:10 mg，共34批次）均由上海旭东海普药业有限公司提供。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱：Dionex IonPac AS11-HC（250 mm × 4.0 mm, 5  $\mu\text{m}$ ）；检测器：电导检测器；流速：1.0 mL/min；柱温：30  $^\circ\text{C}$ ；进样体积：25  $\mu\text{L}$ ；

抑制电流：105 mA；淋洗液：氢氧化钾溶液（淋洗液自动发生器），梯度洗脱程序见表2。

### 2.2 溶液的配制

#### 2.2.1 对照品贮备液

精密称取焦亚硫酸钠对照品105.96 mg，置100 mL棕色量瓶中，用稀释剂（0.2%甲醛水溶液）溶解并稀释至刻度，摇匀，得焦亚硫酸钠对照品贮备液，用作焦亚硫酸钠定位；精密称取硫酸钠对照品102.70 mg，置100 mL棕色量瓶中，用稀释剂溶解并稀释至刻度，摇匀，得硫酸钠对照品贮备液，用作硫酸钠定位。

表2 梯度洗脱程序

Table 2. Gradient elution procedure

时间 (min)	氢氧化钾浓度 (mmol/L)
0.0	18.0
15.0	18.0
15.1	40.0
20.0	40.0
20.1	18.0
25.0	18.0

### 2.2.2 混合对照品溶液

精密量取焦亚硫酸钠对照品贮备液 10 mL、硫酸钠对照品贮备液 1 mL 置同一 100 mL 量瓶中，加稀释剂稀释至刻度，摇匀，即得。

### 2.2.3 供试品溶液

精密量取本品 1 mL，置 10 mL 量瓶中，加稀释剂稀释至刻度，摇匀，即得。

### 2.2.4 阴性样品溶液

精密称取甲磺酸酚妥拉明 200.11 mg、葡萄糖 2 000.17 mg 置 20 mL 量瓶中，加水溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 1 mL 置 10 mL 量瓶中，加稀释剂稀释至刻度，摇匀，即得。

## 2.3 方法学验证

### 2.3.1 专属性试验

精密吸取空白溶液（稀释剂）、阴性样品溶液、混合对照品溶液和供试品溶液适量，按“2.1”项下色谱条件进样测定，离子色谱图见图 1。结果显示，空白溶液和阴性样品溶液不干扰焦亚硫酸钠、

硫酸钠的检测，对照品溶液中焦亚硫酸根与硫酸钠的分离度为 1.86，符合要求（分离度不得小于 1.5）。

### 2.3.2 线性考察

焦亚硫酸钠线性溶液的制备：精密量取焦亚硫酸钠贮备液 0.5, 2, 3, 5, 6, 7, 10 mL，分别置 50 mL 量瓶中，加稀释剂定容至刻度，摇匀，得 10.596, 42.384, 63.576, 105.960, 127.150, 148.340, 211.920  $\mu\text{g/mL}$  系列线性溶液；精密量取硫酸钠贮备液 0.1, 0.3, 0.5, 1, 1.5, 2 mL，分别置 100 mL 量瓶中，加稀释剂定容至刻度，摇匀，得 1.027, 3.081, 5.135, 10.270, 15.405, 20.540  $\mu\text{g/mL}$  系列线性溶液；按“2.1”项下色谱条件进样分析，以样品浓度为横坐标（ $X$ ,  $\mu\text{g/mL}$ ），峰面积为纵坐标（ $Y$ ）进行线性回归，焦亚硫酸钠在 10.596~211.920  $\mu\text{g/mL}$  范围内线性关系良好，线性方程为  $Y=185.96X-1606.1$  ( $r=0.9993$ )；硫酸钠在 1.027~20.540  $\mu\text{g/mL}$  之间线性关系良好，线性方程为  $Y=330.57X+2.4953$  ( $r=0.9998$ )。

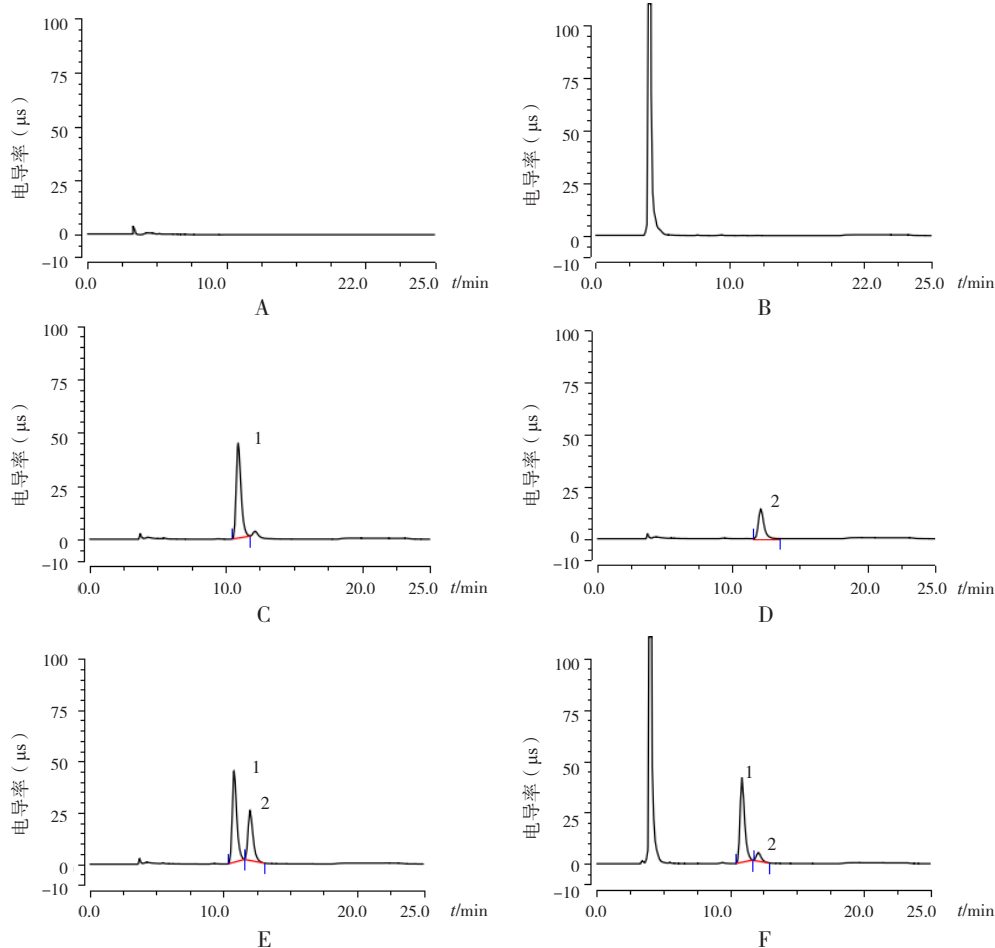


图1 离子色谱图

Figure 1. Ion chromatogram

注：A. 空白溶液；B. 阴性样品溶液；C. 焦亚硫酸钠定位溶液；D. 硫酸钠定位溶液；E. 混合对照品溶液；F. 供试品溶液；1. 焦亚硫酸钠；2. 硫酸钠。

### 2.3.3 定量限与检测限

精密量取“2.2.2”项下混合对照品溶液，逐级稀释，取上述溶液按“2.1”项下色谱条件进样分析，定量限以信噪比为10:1的浓度进行换算，检测限以信噪比为3:1的浓度进行换算。计算得焦亚硫酸钠的定量限为0.20 μg/mL，检测限为0.06 μg/mL；硫酸钠的定量限为0.07 μg/mL，检测限为0.02 μg/mL。

### 2.3.4 精密度试验

取“2.2.2”项下混合对照品溶液，按“2.1”项下色谱条件连续进样6次，焦亚硫酸钠峰面积的RSD为0.5% (n=6)，硫酸钠峰面积的RSD为0.6% (n=6)，结果表明仪器精密良好。

### 2.3.5 重复性试验

精密量取同一样品(批号: D220904) 1 mL置10 mL量瓶，加稀释剂稀释至刻度，摇匀，平行配制6份供试品溶液；按“2.1”项下色谱条件进样测定，计算得焦亚硫酸钠的平均含量为0.939 mg/mL，RSD为0.3% (n=6)；硫酸钠的平均含量为0.084 mg/mL，RSD为0.3% (n=6)，结果表明该方法重复性良好。

### 2.3.6 稳定性试验

分别精密量取混合对照品溶液和供试品溶液

(批号: D220904) 1 mL置10 mL量瓶中，加稀释剂稀释至刻度，摇匀，按“2.1”项下色谱条件分别于0, 2, 4, 8 h进样测定，计算得混合对照品溶液中焦亚硫酸钠的RSD为1.2% (n=4)，硫酸钠的RSD为4.0% (n=4)；供试品溶液中焦亚硫酸钠的RSD为1.5% (n=4)，硫酸钠的RSD为3.8% (n=4)；结果表明8 h内对照品溶液及供试品溶液稳定性良好。

### 2.3.7 回收率试验

精密量取“2.2.4”项下阴性样品溶液1 mL置10 mL量瓶中，共9份，精密加入“2.2.1”项下焦亚硫酸钠对照品贮备液0.8, 1.0, 1.2 mL，各3份，加稀释剂稀释至刻度，摇匀；同法配制硫酸钠回收率溶液；按“2.1”项下色谱条件进样测定，计算得焦亚硫酸钠的平均回收率为100.00% (RSD=1.4%, n=9)，硫酸钠的平均回收率为99.96% (RSD=1.8%, n=9)，结果表明以上两种成分的回收率良好。

## 2.4 样品测定

精密称取各批次样品，制备供试品溶液，按“2.1”项下色谱条件进样测定，采用外标法计算焦亚硫酸钠和硫酸钠的含量，结果见表3。

表3 样品检测结果 (mg/mL)  
Table 3. Sample test results (mg/mL)

样品编号	批号	焦亚硫酸钠	硫酸钠	样品编号	批号	焦亚硫酸钠	硫酸钠
1	D220303	0.979	0.052	18	D220904	0.950	0.080
2	D220901	0.940	0.081	19	D220601	0.963	0.074
3	D220602	0.966	0.074	20	D220301	0.966	0.061
4	D221001	0.935	0.089	21	D220904	0.949	0.080
5	D220601	0.963	0.076	22	D211204	0.903	0.055
6	D221001	0.895	0.085	23	D220602	0.941	0.075
7	D211201	0.976	0.087	24	D220902	0.969	0.055
8	D220602	0.998	0.075	25	D220901	0.922	0.078
9	D221001	0.953	0.086	26	D221202	0.934	0.058
10	D220603	0.964	0.090	27	D220903	0.916	0.064
11	D220904	0.989	0.072	28	D220902	0.954	0.056
12	D220903	0.940	0.069	29	D211202	0.894	0.038
13	D221001	0.951	0.081	30	D211004	0.935	0.063
14	D221001	0.985	0.083	31	D211003	0.945	0.052
15	D220904	0.939	0.084	32	D221201	0.930	0.066
16	D220902	0.942	0.053	33	D221202	0.941	0.055
17	D220903	0.935	0.069	34	D220701	0.979	0.056

### 3 讨论

试验过程发现空白辅料按处方配制后在实验室环境下放置 1 h 即明显可见溶液渐变微红,表明甲磺酸酚妥拉明在溶液状态下极易氧化,在与生产企业交流得知,本品生产工艺中配制样品的制药用水需采用通氮除氧处理,还需按处方加入 1.0 mg/mL 的抗氧化剂焦亚硫酸钠,本方法的建立可单独用于焦亚硫酸钠抗氧化剂含量的检测。

焦亚硫酸钠氧化产物为硫酸钠,本方法在检测焦亚硫酸钠的同时,亦可检测产品中硫酸钠的含量;经方法学验证本方法专属性、灵敏度、准确度、重复性均良好;本方法流动相仅为水,对环境未造成污染,缺点是所用色谱柱需依靠进口,价格较昂贵。

从表 3 结果可知样品中焦亚硫酸钠含量在 0.894~0.998 mg/mL 之间,焦亚硫酸钠按处方投料计算降解量约为 1 mg/mL,由于焦亚硫酸钠分解产生的亚硫酸盐对人体具有刺激性和一定的致癌性<sup>[10]</sup>,提示处方中可以减少焦亚硫酸钠的使用量;硫酸钠含量在 0.038~0.090 mg/mL 之间,原因分析可能为不同批次样品使用药用水含氧浓度、配液放置时间和灌装时间的差异所致。

样品中所含焦亚硫酸钠与硫酸钠采用本法可行,诺含亚硫酸钠、亚硫酸氢钠采用本法时,不能与焦亚硫酸钠峰有效分离;另外后续可以尝试使用普通液相并采用磺酸型聚苯乙烯二乙烯基苯共聚体阳离子交换树脂 H 型色谱柱开发对焦亚硫酸钠的含量测定,以提高方法的普适性。

### 参考文献

- 林诗蓓蕾,胡超,秦永平,等.甲磺酸酚妥拉明注射液在健康人体的药代动力学研究[J].四川大学学报(医学版),2018,49(6):929-933.[Lin SBL Hu C, Qin YP, et al. Pharmacokinetics study of phentolamine mesylate injection in healthy volunteers[J]. Journal of Sichuan University (Medical Sciences), 2018, 49(6): 929-933.] DOI: 10.13464/j.scuxbyxb.2018.06.021.
- 胡奇峰.米力农联合甲磺酸酚妥拉明治疗对重症肺炎合并心力衰竭患儿心肌酶谱和心功能的影响[J].临床合理用药杂志,2020,13(23),96-97.[Hu QF. The effect of milrinone combined with phentolamine mesylate treatment on myocardial enzyme spectrum and cardiac

function in children with severe pneumonia complicated with heart failure[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2020, 13(23), 96-97.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.23.045.

- 曹园园.甲磺酸酚妥拉明联合硝苯地平对妊娠期高血压患者氧化应激和妊娠结局的影响[J].实用中西医结合临床,2023,23(23):30-32,50.[Cao YY. The effect of phentolamine mesylate combined with nifedipine on oxidative stress and pregnancy outcomes in patients with gestational hypertension[J]. Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2023, 23(23): 30-32, 50.] DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2023.23.009.
- 兰文,朱迎军,王伟姣.比色法测定酚磺乙胺注射液中抗氧化剂的含量[J].中南药学,2012,10(5):328-331.[Lan W, Zhu YJ, Wang WJ. Content determination of antioxidant in etamsylate injection by colorimetric method[J]. Central South Pharmacy, 2012, 10(5): 328-331.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2981.2012.05.003.
- 胡慧,宗珍,汪美芳,等.某注射液中焦亚硫酸钠含量测定方法的研究[J].求医问药(学术版),2013,11(2):221-222.[Hu H, Zong Z, Wang MF, et al. A study on the determination methods of sodium metabisulfite content in some injections[J]. Seek Medical and Ask the Medicine, 2013, 11(2): 221-222.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=1005512915>.
- 苏琳琳,王俊锋,赵美玲,等.布洛芬片剂中抗氧化剂焦亚硫酸钠的含量测定[J].中国药理学杂志,2014,12(1):26-27.[Su LL, Wang JF, Zhao ML, et al. Determination of the antioxidant sodium metabisulfite in ibuprofen-phenylephrine hydrochloride tablets[J]. Chinese Journal of Pharmaceutics, 2014, 12(1): 26-27.] DOI: 10.14146/j.cnki.cjp.2014.01.008.
- 杨凤珍,袁华,范小振,等.注射液中酚磺乙胺及焦亚硫酸钠含量的同时测定[J].化学研究与应用,2016,28(11),1610-1613.[Yang FZ, Yuan H, Fan XZ, et al. Simultaneous determination of etamsylate and sodium pyrosulfite in injection[J]. Chemical Research and Application, 2016, 28(11): 1610-1613.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-1656.2016.11.015.
- 白玉彬,董彬,张吉丽,等.五氯柳胺混悬液中抗氧化剂焦亚硫酸钠含量测定[J].湖北农业科学,2018,57(13):75-78.[Bai YB, Dong B, Zhang JL, et al. Content determination of sodium pyrosulfite in oxyclozanide

- suspension[J]. Hubei Agricultural Sciences, 2018, 57(13): 75-78.] DOI: [10.14088/j.cnki.issn0439-8114.2018.13.021](https://doi.org/10.14088/j.cnki.issn0439-8114.2018.13.021).
- 9 范迪, 赵敬丹, 秦峰, 等. 离子色谱法同时测定硫酸妥布霉素注射液中硫酸根及抗氧化剂亚硫酸钠的含量[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(8): 1056-1059. [Fan D, Zhao JD, Qin F, et al. Simultaneous determination of  $\text{SO}_4^{2-}$  and sodium pyrosulfite in tobramycin sulfate injection by ion chromatography[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2020, 51(8): 1056-1059.] DOI: [10.16522/j.cnki.cjph.2020.08.016](https://doi.org/10.16522/j.cnki.cjph.2020.08.016).
- 10 杨哪, 周宇益, 徐振林, 等. 励磁等电位法检测饼干中焦亚硫酸钠的研究[J]. 食品科技, 2021, 46(11): 302-306. [Yang N, Zhou YY, Xu ZL, et al. Determination of sodium pyrosulfite in biscuit by excitation equipotential method[J]. Food Science and Technology, 2021, 46(11): 302-306.] DOI: [10.13684/j.cnki.spki.2021.11.047](https://doi.org/10.13684/j.cnki.spki.2021.11.047).
- 11 张东辉, 白玉彬, 董郑, 等. 羟氯扎胺阿苯达唑复方混悬液中焦亚硫酸钠含量测定[J]. 中兽医医药杂志, 2022, 41(5): 77-80. [Zhang DH, Bai YB, Dong Z, et al. Determination of sodium metabisulfite as an antioxidant in oxytetracycline-albendazole compound suspension[J]. Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine, 2022, 41(5): 77-80.] DOI: [10.13823/j.cnki.jtcvm.2022.01.017](https://doi.org/10.13823/j.cnki.jtcvm.2022.01.017).
- 12 陈宁, 张远杏, 黄权华. 离子色谱法测定盐酸米托蒽醌注射液中抗氧化剂焦亚硫酸钠的含量[J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(1): 18-21. [Chen N, Zhang YX, Huang QH. Determination of content of sodium pyrosulfite in mitoxantrone hydrochloride injection by ion chromatography[J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2022, 38(1): 18-21.] DOI: [10.16809/j.cnki.2096-3653.2021101102](https://doi.org/10.16809/j.cnki.2096-3653.2021101102).

收稿日期: 2024年02月04日 修回日期: 2024年03月19日  
本文编辑: 钟巧妮 李阳