

阴离子交换色谱法测定枸橼酸铋钾制剂中枸橼酸

陈剑秋, 徐 浩, 朱 静, 吴 珺*

泰州市药品检验院, 江苏 泰州 225300

摘 要:目的 建立测定枸橼酸铋钾颗粒、胶囊、片中枸橼酸的阴离子交换色谱法。方法 采用 Dionex IonPac™ AS11-HC 色谱柱 (250 mm×4 mm) 和 AS11-HC 保护柱 (50 mm×4 mm); 淋洗液为 35 mmol/L 氢氧化钾溶液; 体积流量为 1.0 mL/min; 抑制器抑制电流为 87 mA; 电导检测器; 柱温为 30 ℃; 检测器温度为 35 ℃; 进样体积为 25 μL。结果 枸橼酸在 11.60~116.00 μg/mL 与峰面积线性关系良好 ($r=0.9999$), 平均回收率为 99.76%, RSD 值为 1.39% ($n=9$)。结论 所建立的方法线性关系良好, 专属性、精密度、稳定性、重复性佳, 可用于枸橼酸铋钾制剂的质量控制。

关键词: 枸橼酸铋钾颗粒; 枸橼酸铋钾胶囊; 枸橼酸铋钾片; 枸橼酸; 阴离子交换色谱

中图分类号: R927.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)11-2775-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.11.011

Determination of citric acid in bismuth potassium citrate preparations by anion exchange chromatography

CHEN Jianqiu, XU Hao, ZHU Jing, WU Jun

Taizhou Institute for Drug Control, Taizhou 225300, China

Abstract: Objective To establish an anion exchange chromatography method for the determination of citric acid in Bismuth Potassium Citrate Granules, Capsules, and Tablets. **Methods** The analytical column was Dionex IonPac™ AS11-HC column (250 mm × 4 mm), and the guard column was AS11-HC column (50 mm × 4 mm). The eluent was 35 mmol/L potassium hydroxide solution, the flow rate was 1.0 mL/min, the suppression current of the suppressor was 87 mA, the conductivity detector was used, the column temperature was 30 ℃, the detector temperature was 35 ℃, and the injection volume was 25 μL. **Results** There was a good linear relationship between the concentration of citric acid and the peak area in the range of 11.60 — 116.00 μg/mL ($r=0.9999$). The average recovery rate of citric acid was 99.76%, and the RSD value was 1.39% ($n=9$). **Conclusion** The established method exhibits excellent linearity, specificity, precision, stability, and repeatability, which be suitable for the quality control for bismuth potassium citrate preparations.

Key words: Bismuth Potassium Citrate Granules; Bismuth Potassium Citrate Capsules; Bismuth Potassium Citrate Tablets; citric acid; anion exchange chromatography

枸橼酸铋钾作为一种重要的胃黏膜保护剂, 广泛应用于胃溃疡、十二指肠溃疡、慢性胃炎等消化系统疾病的治疗^[1-2]。其独特的药理作用机制, 通过在胃内形成保护膜, 隔绝胃酸和胃蛋白酶对溃疡面的刺激, 促进溃疡愈合, 在临床治疗中占据关键地位^[3-5]。目前, 枸橼酸铋钾有多种剂型, 《中国药典》2020 年版二部对不同剂型进行了收录^[6]。现有质量标准存在诸多不足, 一方面枸橼酸铋钾为一种组成

不定的含铋复合物, 无明确的分子式, 文献中其结构组成描述多样, 这种情况使得在原料药生产和工艺控制中对该药品中成分把控难度较大^[7-8]。另一方面, 枸橼酸铋钾的现行质量标准中含量测定方法专属性不强, 仅测定铋, 不能全面反映枸橼酸铋钾的组成情况, 不利于药品质量控制^[9-11]。因此, 本研究建立了阴离子交换色谱法测定枸橼酸铋钾制剂 (颗粒、胶囊、片) 中枸橼酸, 探究枸橼酸在不同剂型

收稿日期: 2025-05-07

基金项目: 江苏省药品抽检计划项目 (苏药监稽【2024】33 号)

作者简介: 陈剑秋, 男, 主管药师, 硕士, 研究方向为药物分析。E-mail: 1654434022@qq.com

*通信作者: 吴 珺, 女, 主任药师, 硕士, 研究方向为药物分析。E-mail: 41658944@qq.com

和生产厂家产品中的分布规律,旨在为完善枸橼酸铋钾制剂的质量标准、提升药品质量控制水平提供依据。

1 仪器与试药

Thermo ICS 6000 型离子色谱仪(Thermo Fisher 公司),配 Dionex AERS 500 (4 mm) 抑制器、电导检测器、氢氧化钾在线淋洗液发生器;XSE205DU 十万分之一天平(Mettler Toledo);Milli-Q 纯水机(Millipore 公司)。

枸橼酸对照品(中国食品药品检定研究院,质量分数 99.7%,批号 100396-202104)。选取 2024 年江苏省专项监督抽检的枸橼酸铋钾制剂(颗粒、胶囊、片),共 20 批,包括枸橼酸铋钾颗粒,规格 110 mg/袋(按铋计),共 7 批(丽珠集团丽珠制药厂,批号 230504、230315、230310、230201;天圣制药集团股份有限公司,批号 1231208;湖北虎泉药业有限公司,批号 220402、230216);枸橼酸铋钾胶囊,规格 110 mg/粒(按铋计),共 10 批(丽珠集团丽珠制药厂,批号 240115、230417、230407、240110;广东香山堂药业有限公司,批号 N240107、L240047、L230112、L240057;济川药业集团有限公司,批号 2403045、2403015),以及规格 120 mg/粒(按 Bi_2O_3 计),共 2 批(丽珠集团丽珠制药厂,批号为 240129、240127);枸橼酸铋钾片,规格 110 mg/片(按铋计),共 1 批(丽珠集团丽珠制药厂,批号 230304)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Dionex IonPac™ AS11-HC 色谱柱(250 mm×4 mm)和 AS11-HC 保护柱(50 mm×4 mm);淋洗液为 35 mmol/L 氢氧化钾溶液;体积流量为 1.0 mL/min;抑制器抑制电流为 87 mA;电导检测器;柱温为 30 ℃;检测器温度为 35 ℃;进样体积为 25 μL 。

2.2 溶液制备

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取枸橼酸对照品适量,置于 50 mL 量瓶中,加水溶解并稀释制成含枸橼酸 580.25 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品储备溶液。精密量取枸橼酸对照品储备溶液 1、1、1、2、2 mL,分别置于 50、25、20、20、10 mL 量瓶中,加水稀释并加至刻度,摇匀,制成含枸橼酸 11.60、23.21、29.01、58.02、116.0 $\mu\text{g/mL}$ 的 S1~S5 系列对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密称取枸橼酸铋钾制剂样品适量(约相当于铋 110 mg),置 100 mL 量瓶中,加水至量瓶体积 3/4 处,超声 5 min 使溶解,摇匀,放冷至室温,用水稀释至刻度,摇匀。精密量取续滤液 1 mL,置于 25 mL 量瓶中,加水稀释并加至刻度,摇匀,即得。

2.3 专属性试验

供试品溶液、对照品溶液色谱图在相同保留时间出现枸橼酸离子峰,空白溶液(溶剂)在此位置不出峰,对测定结果无干扰,见图 1。

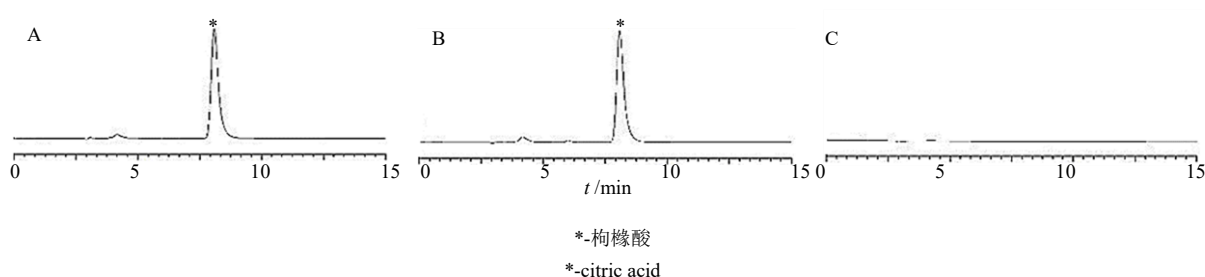


图 1 枸橼酸对照品溶液(A)、枸橼酸铋钾胶囊(批号 230407, B)和空白溶液(C)的离子色谱图

Fig. 1 Ion chromatograms of citric acid reference solution (A), Bismuth Potassium Citrate Capsules (Lot: 230407, B), and blank solution (C)

2.4 线性关系考察

取 S1~S5 系列枸橼酸对照品溶液,进样测定,记录色谱图,得枸橼酸峰面积。以枸橼酸的质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标进行线性回归,得枸橼酸的线性方程为 $Y=3.24X+19.26$, $r=0.9999$ 。结果表明枸橼酸在 11.60~116.00 $\mu\text{g/mL}$ 与峰面积

线性关系良好。

2.5 定量限与检测限

取 S1 枸橼酸对照品溶液逐级稀释,进样测定,记录峰面积。当信噪比为 10:1 时,得枸橼酸的定量下限为 58.02 ng/mL;当信噪比为 3:1 时,得枸橼酸的检测下限为 29.01 ng/mL。

2.6 精密度试验

取 S4 枸橼酸对照品溶液 (58.02 $\mu\text{g/mL}$) 连续进样 6 次, 记录峰面积, 计算得峰面积的 RSD 值为 0.64%。

2.7 重复性试验

取枸橼酸铋钾胶囊 (批号 230407) 6 份, 制备供试品溶液, 进行测定, 根据标准曲线法计算枸橼酸的质量分数, 得其 RSD 值为 0.97%。

2.8 稳定性试验

取枸橼酸铋钾胶囊 (批号 230407) 制备供试品溶液, 分别于 0、4、6、10、12、24 h 进样测定, 记录枸橼酸峰面积, 结果其 RSD 值为 0.27%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.9 加样回收试验

精密称取批号 230407 枸橼酸铋钾胶囊样品约 0.4 g, 置 100 mL 量瓶中, 用水溶解并稀释至刻度, 摇匀。精密量取 1 mL, 置 50 mL 量瓶中, 同法量取 9 份, 分别加入枸橼酸对照品贮备液 0.5、1.0、1.3 mL, 制备供试品溶液, 每个质量浓度平行制备 3 份, 进样测定, 计算回收率。结果枸橼酸的平均回收率为 99.76%, RSD 值为 1.39%。

2.10 样品测定

分别取枸橼酸铋钾制剂样品适量, 各 2 份, 制备供试品溶液, 进样测定, 按照标准曲线法定量, 结果见表 1。结果显示, 不同批次、不同剂型的枸橼酸铋钾中枸橼酸的质量分数存在一定差异。

3 讨论

枸橼酸为三元有机酸, 在不同的色谱柱中较难洗脱^[12]。在色谱柱选择方面, 本法选用 Dionex IonPac™ AS11-HC 分析柱 (250 mm×4 mm) 和配套保护柱 (50 mm×4 mm), 配合 35 mmol/L 氢氧化钾溶液作为淋洗液, 可使枸橼酸较快出峰, 且峰形良好。实验采用了 ADRS600 型抑制器 (4 mm)、87 mA 抑制电流降低背景电导, 获得了较好的色谱响应。

《中国药典》2020 年版四部通则收载 3108 枸橼酸离子测定法 (第一法比色法、第二、三法高效液相色谱法), 3 种方法均需复杂的样品前处理, 需加入三氯乙酸或磺基水杨酸等试剂, 配合加热、离心等操作, 步骤繁琐, 且耗时较长。比色法特异性差, 易受其他羧酸类成分干扰。高效液相色谱法采用的示差折光检测器对流动相和温度敏感, 基线稳定性差。整体而言, 这些方法在特异性、效率和操作便

表 1 枸橼酸铋钾制剂中枸橼酸的测定结果 ($n=2$)

Table 1 Results of citric acid in bismuth potassium citrate preparations ($n=2$)

剂型	批号	单位制剂中枸橼酸/mg
枸橼酸铋钾颗粒	230504	164.7
	230315	164.5
	230310	158.3
	230201	159.0
	1231208	154.2
	220402	150.6
	230216	138.6
枸橼酸铋钾胶囊	240115	162.7
	230417	162.7
	230407	161.1
	240110	160.3
	240129	143.9
	240127	145.0
	N240107	147.0
	L240047	159.2
	L230112	156.9
	L240057	148.6
枸橼酸铋钾片	2403045	160.3
	2403015	159.9
	230304	156.5

捷性上存在局限, 难以满足制药企业和检验机构对复杂制剂 (如枸橼酸铋钾制剂) 快速、精准的检测需求。本实验建立了阴离子交换色谱法测定枸橼酸铋钾制剂中枸橼酸。该方法以超纯水为溶剂, 样品前处理简便快速, 淋洗液由氢氧化钾淋洗液发生器生成, 简单、环保。该法线性关系良好, 专属性、精密度、稳定性、重复性佳, 可用于枸橼酸铋钾剂的质量控制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李楚强, 王连源, 钟英强, 等. 枸橼酸铋钾、克拉霉素及替硝唑三联 1 周治疗幽门螺旋杆菌感染 [J]. 广东医学, 2002, 23(1): 2.
- [2] 董秀云, 王立新, 周丽雅, 等. 胃黏膜保护剂的作用及其机制的研究 [J]. 中华消化杂志, 2002(9): 10-13.
- [3] 袁姣姣, 向仍运, 余洋. 奥美拉唑联合凝血酶治疗胃溃疡伴胃出血患者对凝血功能及胃肠激素的影响 [J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24(5): 425-426.
- [4] 王友春, 杨甜, 陈宏伟. 双金胃肠胶囊联合枸橼酸铋钾

- 治疗十二指肠溃疡的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 1997-2001.
- [5] 高利忠, 陈丁丁, 巢杰, 等. 次枸橼酸铋钾胃粘膜保护作用机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(9): 1069-1072.
- [6] 中国药典 [S]. 二部. 2020: 890-891.
- [7] 李秀梅, 袁媛, 杨柳, 等. 枸橼酸铋钾的分子组成研究 [J]. 中国药师, 2014, 17(11): 1821-1825.
- [8] 严福慧, 陆美贞. 三钾二枸橼酸铋和胶性次枸橼酸铋的异同析 [J]. 天津药学, 2001(6): 11-12.
- [9] 国家药品监督管理局药品注册标准 [S]. YBH11182023.
- [10] 国家药品监督管理局标准 [S]. YBH12722020.
- [11] 卫生部药品标准: 新药转正标准 [S]. 第七册. 1998.
- [12] 王艳, 任琳, 秦忠雪, 等. 淋洗液在线发生-离子色谱法同时测定饮料中 5 种有机酸 [J]. 预防医学情报杂志, 2025, 41(7): 988-994.

【责任编辑 解学星】