

碱式硝酸铋的质量标准研究和探讨

邱娟, 李玮玲*

(广州市药品检验所, 广州 510160)

摘要 目的:优化完善碱式硝酸铋的质量标准。方法:比较国内外碱式硝酸铋质量标准,结合样品的实验结果,主要对其中文名称、鉴别项、检查项及含量测定进行增修订。结果:按拟定质量标准测定 15 批样品,含量的结果在 71.8% ~ 73.9% 之间。建立的碱式硝酸铋质量标准已完成公示。结论:本标准的建立,将为碱式硝酸铋原料药的应用提供质量保障。

关键词:碱式硝酸铋;质量标准;银盐;铵盐;砷盐;含量测定

中图分类号:R 921.2 文献标识码:A 文章编号:1009-3656(2024)06-0624-04

doi:10.19778/j.chp.2024.06.016

Investigation of the quality standard of bismuth subnitrate

QIU Juan, LI Weiling*

(Guangzhou Institute for Drug Control, Guangzhou 510160, China)

Abstract Objective: To optimize the quality standard of bismuth subnitrate. **Methods:** In combination with the results of the experiment, the title, identification, test and assay items were added and revised by comparing domestic and international quality standards of bismuth subnitrate. **Results:** According to the proposed quality standard, the content of 15 batches of samples was 71.8% - 73.9%. The drafted standard of bismuth subnitrate has been established. **Conclusion:** The established standard will provide the quality guarantee for the application of bismuth subnitrate in medicines.

Key words: bismuth subnitrate; quality standard; silver; ammonium salts; arsenic; assay

碱式硝酸铋(bismuth subnitrate)又名次硝酸铋,为一种组成不定的碱式盐。其工艺大致为硝酸铋与碱液反应生成碱式硝酸铋。使用到的碱有氢氧化钠或者液氨或者碳酸钠。可在胃酸性环境下,在溃疡表面形成胶体铋沉淀,防止对胃黏膜的刺激,用于治疗胃及十二指肠溃疡及腹泻等^[1-2]。

碱式硝酸铋在卫生部药品标准化学药品及制剂第一册^[3](以下简称部颁标准),USP(现行版,2023.6.1生效)^[4]、BP(2024)^[5]、JP(18)^[6]均有收载。《中国药典》2020年版未收载。本品在部颁标准上有两个名称,分别为碱式硝酸铋和次硝酸铋,国家药监局网站查询到的生产企业也是分别按照两个产品名称有各自的批准文号,其中次硝酸铋有 5 家

生产企业,碱式硝酸铋有 4 家生产企业,一共 9 个批准文号。为进一步加强药品安全性和有效性的控制,提高药品质量标准,针对现行质量标准中项目设置、控制指标和限度均进行优化,对碱式硝酸铋的质量标准进行了研究和起草。

碱式硝酸铋的质量标准包括品名、性状、鉴别、检查、含量测定、类别和贮藏。本文报告了质量标准中部分增修订项目的研究情况。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

十万分之一电子天平(Mettler Toledo XA205DU);紫外-可见分光光度计(日立 U3900)。

第一作者简介:邱娟,副主任药师;研究方向:药品质量标准。Tel:020-81613878;E-mail:clickvivi@163.com

* 通讯作者简介:李玮玲,主任药师;研究方向:药品质量标准。Tel:020-31023403;E-mail:llwwling@163.com

1.2 试药

碱式硝酸铋(A企业,批号为M1~M3;B企业,批号为M4~M6;C企业,批号为M7~M9;D企业,批号为M10~M12;E企业,批号为M13~M15)共15批;盐酸、氢氧化钠、硫酸铜、硝酸银、二甲酚橙、乙二胺四醋酸二钠均为分析纯,水为超纯水。

2 性状

2.1 名称

按照中国药品通用名称命名指导原则(总则与化学原料药部分)的规定^[7],碱式盐避免用“次”字,如:碱式硝酸铋,不用“次硝酸铋”。因此拟定标准统一中文名称为碱式硝酸铋,英文名称统一为“bis-muth subnitrate”。USP和BP中碱式硝酸铋的分子式分别为 $\text{Bi}_3\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$ 和 $4[\text{BiNO}_3(\text{OH})_2]$, $\text{BiO}(\text{OH})$ (1461.99),BP对碱式硝酸铋的表述更为直观。《中国药典》四部通则8001^[7]收载试药碱式硝酸铋的英文名称、分子式、相对分子质量均与BP一致。拟定质量标准增订分子式 $4[\text{BiNO}_3(\text{OH})_2]$ $\text{BiO}(\text{OH})$,相对分子质量1461.99。

2.2 溶解度

本品为一种组成不定的碱式盐,在盐酸或者硝酸中不是单纯意义的溶解,而是分解,故拟定质量标准修订为本品在水或乙醇中几乎不溶,在盐酸或硝酸中易分解。

3 鉴别

《中国药典》四部通则、USP及BP均有关于硝酸盐和铋盐的鉴别试验,其中USP硝酸盐鉴别与《中国药典》基本相同,分别采用原料粉末和用稀盐酸溶液配制成的供试品溶液进行试验,结果均存在不呈正反应的现象,不适用本品的硝酸盐鉴别。BP硝酸盐鉴别采用加入硝基苯试液和硫酸,在碱性条件下,加入丙酮使分层显色的方法。该法用量少,不需配制成溶液,灵敏度高,反应迅速。铋盐鉴别修订为照《中国药典》四部通则试验。结果均呈正反应。

4 检查

4.1 氯化物

各标准中均有氯化物检查,但限度各不相同,部颁标准限度为0.10%,BP限度为0.02%,USP限度为0.035%。结合企业提出的修改意见及试验考察发现,样品加入浓硝酸后存在结块现象,加水后,即使加热,结块也难以溶解。改为加稀硝酸溶液,样品

可以溶解。综合上述建议,同时参考BP,拟定质量标准修订溶剂,并将限度修订为0.02%。按照拟定方法进行方法确认,分别取标准氯化钠溶液1.0、2.0、3.0、4.0 mL(相当于限度0.005%、0.01%、0.015%、0.02%),作为系列对照溶液;另分别取本品0.2 g,分别加入标准氯化钠溶液1.0、2.0、3.0、4.0 mL(相当于限度0.005%、0.01%、0.015%、0.02%),作为系列回收对照溶液,按拟定质量标准测定,结果:系列回收对照溶液与相应的系列对照溶液所显浊度均呈梯度且相当,说明该方法可行。结果测定均符合规定。

4.2 碳酸盐及酸中不溶物

部颁标准方法与USP相似,BP无此项检查。试验发现取本品3 g,加硝酸3 mL,样品会结块变硬,溶液不发生泡沸。参考USP,取本品3 g,加入温硝酸(70℃)3 mL,样品不发生结块,分散成浑浊溶液,不发生泡沸。拟定质量标准在部颁标准基础上对描述略作修订,将加入的“硝酸”修订为“70℃硝酸”,并增加加热条件的描述,采用70℃水浴。结果测定均符合规定。

4.3 碱金属与碱土金属盐

由于冰醋酸-水(1:1)混合溶剂,酸度较高,铋盐基本溶解,滤过后,滤渣较少,滤液中加入稀盐酸2 mL后,会产生大量的氢氧化铋白色沉淀,影响下一步通入硫化氢气体的操作。拟定质量标准参考《中国药典》品种“碱式碳酸铋”项下的“碱金属与碱土金属盐”,并将试剂“冰醋酸-水(1:1)”修订为“醋酸-水(1:1)”,铋盐基本不溶解,滤过,滤液中加入稀盐酸2 mL后,不产生大量氯氧铋白色沉淀,不影响下一步通入硫化氢气体的操作。结果测定遗留残渣均不过5 mg,均符合规定。

4.4 银盐

4.4.1 测定法及限度 取本品1.0 g,加硝酸溶液(3→10)20 mL,振摇使溶解,加稀盐酸1 mL,应澄清;如显浑浊,与标准银溶液[精密称取硝酸银1.5784 g,加水溶解并稀释至1000 mL,摇匀,精密量取1 mL,置100 mL量瓶,用水稀释至刻度,摇匀,即得。每1 mL相当于10 μg的银(Ag)]2.5 mL同法制成的对照液比较,不得更浓(0.0025%)。

4.4.2 方法验证 分别取“4.4.1”项下方法标准银溶液0.1、0.5、1.0、1.5、2.0 mL,按供试品溶液制备方法同法制备,作为系列对照溶液,相当于0.0001%、0.0005%、0.0010%、0.0015%、0.0020%;分别取样品1.0 g各5份,分别加入标准银溶液0.1、

0.5、1.0、1.5、2.0 mL,作为系列回收对照溶液,按“4.4.1”项下方法测定,比较各溶液产生的浊度。各系列回收对照溶液与各系列对照溶液所显浊度均呈梯度,且系列回收对照溶液所显的浊度均略大于相应的系列对照溶液,方法可行。

4.4.3 样品测定 15批样品的浊度介于0.0010%和0.0020%标准溶液浊度之间。根据样品检验结果并参考BP,拟定标准将限度修订为0.0025%,均符合规定。

4.5 铵盐

部颁标准与USP一致,BP未收载。方法中使用到的红色石蕊试纸、氢氧化钠试液及具体的操作均会给测定结果带来一定的影响,为避免这些影响因素,拟定质量标准在部颁标准基础上增加空白溶液及灵敏度溶液的测定。测定结果,有两家企业共6批样品不符合规定,其余均符合规定。

4.6 砷盐

除BP外,部颁标准、USP及JP均有收载该检查项。部颁标准采用了古蔡氏法即《中国药典》2020年版四部通则0822第一法^[8],限度为不得过百万分之二,USP及JP采用二乙基二硫代氨基甲酸银溶液比色法,即通则0822第二法。考察按通则0822第一法测定,结果供试品溶液不生成砷斑,且供试品加标回收生成的砷斑颜色浅于对照溶液砷斑的颜色。拟定质量标准采用通则0822第二法测定^[8],在制备供试品溶液时注意缓慢加热,控制加热功率,保持溶液不能飞溅及烧干。得到的供试品加标溶液颜色与对照溶液颜色基本一致,供试品溶液基本无色。将溶液转移至1cm吸收池中,在510nm的波长测定吸光度,供试品溶液的吸光度明显小于对照溶液吸光度,供试品加标溶液的吸光度接近对照溶液吸光度。测定结果,15批样品均符合规定。

5 含量测定

5.1 方法

各标准均采用容量法,滴定液为乙二胺四醋酸二钠溶液,但所用指示剂有不同。按部颁标准试验时,加入儿茶酚紫指示剂6滴后,溶液显棕色或橙色(规定应显纯蓝色),滴加氨试液,溶液不会变成纯蓝色,且溶液逐渐浑浊,生成白色沉淀,用乙二胺四醋酸二钠滴定液(0.05 mol·L⁻¹)滴定,沉淀逐渐溶解,颜色无变化,无法判断终点。参考BP、USP将指示剂由儿茶酚紫指示剂(6滴)修订为二甲酚橙指示

剂(0.3 mL),溶液由粉色变至黄色,突跃明显,终点容易判断。滴定时速度不易过快,需时时振摇,避免局部浓度过大,致使终点判断提前,引起结果误差。

5.2 限度

本品的分子式为4[BiNO₃(OH)₂],BiO(OH),相对分子质量为1461.99,铋的理论含量为71.47%(以Bi计),按干燥品计,BP的含量限度为71.0%~74.0%(以Bi计),部颁标准及JP17的含量限度为71.5%~74.5%(以Bi计),USP的限度为不少于79.0%(以Bi₂O₃计),折算为不少于70.9%(以Bi计)。BP的限度更为合理,拟定标准根据BP修订含量限度。表述为“按照干燥品计算,含(Bi)应为71.0%~74.0%”。

5.3 测定结果

按拟定质量标准测定15批样品,均符合规定。结果见表1。

表1 样品含量测定结果(%)

Tab.1 The results of content determination of samples

Manufacture	Batch number	Content
A	M1	73.8
A	M2	72.9
A	M3	73.9
B	M4	73.0
B	M5	73.0
B	M6	72.7
C	M7	71.8
C	M8	72.0
C	M9	72.0
D	M10	72.3
D	M11	72.3
D	M12	72.3
E	M13	72.7
E	M14	72.5
E	M15	72.4

6 讨论

6.1 碱金属与碱土金属盐

试验中用到的硫化氢气体,考察时先采用实验室自制(实验室自制硫化氢气体一般使用启普发生器,用FeS与稀盐酸或者稀硫酸进行反应,向上排气法收集生成气体,在此之前先通入饱和NaHS除去盐酸,再用固体氯化钙或五氧化二磷除去水蒸气,此外还需注意尾气的回收。由于实验室并无相应的器材,使用了自制装置以硫化亚铁与稀硫酸反应生成硫化氢,无除杂步骤),自制气体产生效率较低,纯

度低,很难使铋完全沉淀,影响结果。最终采用购买的4L钢瓶装硫化氢气体(纯度:99.9%),经减压阀低流速导入(流量计流速约为:0.1 NL·min⁻¹),气流稳定,可以快速使铋盐沉淀完全,满足试验要求。

6.2 铵盐

6.2.1 红色石蕊试纸 拟定质量标准采用的红色石蕊试纸为市售商品,按照《中国药典》2020年版四部通则8003项下红色石蕊试纸灵敏度检查方法进行灵敏度的确认,避免存在因试纸灵敏度低影响测定结果的现象。

6.2.2 氢氧化钠试液 企业反馈实验中加入的氢氧化钠试液可能会含有一定量的铵盐,会对结果造成干扰,实验采用的氢氧化钠为分析纯(广州化学试剂厂,批号2020030229),符合GB/T 629标准,标示总氮量(N)≤0.001%,以最大可能含氮量0.001%计算,折算为NH₄⁺为0.0013%,制备成氢氧化钠试液(浓度为4.3%),取样5 mL,含NH₄⁺约为0.00015 mmol(约相当于0.003%)不会使试纸变蓝。

考虑到氢氧化钠中的氮含量可能会对铵盐的测定存在一定的影响,本研究考察了四个不同品牌的氢氧化钠(均为分析纯)进行验证,结果采用不同品牌的氢氧化钠结果均一致,证实不同品牌的氢氧化钠不会影响检验结论。

6.2.3 测定方法 采用试管试验,试管内溶液体积为5 mL,加热需小心控制,缓缓加热,溶液保持微沸状态即可,避免溶液污染试纸,拟定标准为了增加标准的有效性,增加了空白试验和灵敏度试验要求,同时为避免供试品本身对显色结果的影响,还增加了监控管的制备及判断。

6.3 铅盐

部颁标准铅盐具体方法为“取本品1 g,加硝酸2 mL使溶解,加水3 mL氢氧化钠试液20 mL与甲基橙指示剂2滴,继续滴加氢氧化钠试液至沉淀沉淀,上层液显橙红色;如显黄色或橙色,加稀硝酸1滴,再滴加氢氧化钠滴定液(0.1 mol·L⁻¹)至沉淀沉淀,上层液显橙红色;滤过,取滤液置50 mL纳氏

比色管中,加水使成50 mL,加铬酸钾试液0.5 mL,摇匀,放置10 min,如发生浑浊,与标准铅溶液5 mL制成的对照液比较,不得更浓(0.005%)”。试验中发现(1)取本品1 g,加入硝酸2 mL,不能使样品溶解,需要加热后才可溶解,根据碱式硝酸铋的性质,加热后本品分解;(2)加入氢氧化钠试液20 mL,出现沉淀,加入甲基橙2滴后,上层液(溶液)显红色,继续滴加氢氧化钠试液使沉淀沉淀,此处的“沉淀”可理解为沉淀完全,此时上层液显橙红色;(3)滤液置50 mL纳氏比色管中,加水使成50 mL,溶液本身略显橙红色,加入铬酸钾试液后显橙色,溶液不浑浊;(4)同法制备的对照液加入铬酸钾试液后显黄色,溶液同样不浑浊。因此有待进一步考察采用原子吸收分光光度法进行测定。

参考文献

- [1] 谷春艳. 治疗胃病的非处方药[J]. 解放军健康,2002(1):32.
GU CY. Non prescription drugs for the treatment of stomach diseases[J]. PLA Health,2002(1):32.
- [2] 李鑫. 保护胃黏膜需要多靶点[N]. 中国医药报,2015-05-22(003).
LI X. Multiple targets are needed to protect the gastric mucosa [N]. China Pharmaceutical News, 2015-05-22(003).
- [3] 卫生部药品标准. 化学药品及制剂第一册[S]. 1989:36
Drug Specifications Promulgated by the Ministry of Public Health. PR China. Chemicals and Preparations. Vol I [S]. 1989:36.
- [4] The United States Pharmacopeial Convention. USP-NF: Bismuth Subnitrate [DB/OL]. (2023-06-01) [2024-04-02]. <http://www.uspnf.com>.
- [5] BP[S]. 2024:323.
- [6] JP 18[S]. 2021:556.
- [7] 国家药典委员会. 中国药品通用名称(化学药品卷)2024年版[M]. 北京:化学工业出版社,2024:1541.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese Approved Drug Names (Chemical Substances) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2024:1541.
- [8] 中国药典2020年版. 四部[S]. 2020:112.
ChP 2020. Vol IV[S]. 2020:112.

(收稿日期:2024-04-28)

国家药典委员会关于成立《中国药品标准》杂志 第三届编委会的决定

《中国药品标准》编辑部：

为进一步做好《中国药品标准》杂志工作,打造高品质的刊物,发挥国家药品标准化和质量技术专家的作用,更好地服务药品标准、服务药品监督、服务产业发展,根据《期刊出版管理规定》,经研究,决定成立《中国药品标准》杂志第三届编委会,包括顾问 5 人,编委 105 人。组成人员如下(以姓氏笔画为序):

顾 问	王军志	张 强	陈士林	黄璐琦	常俊标				
总 编	舒 融								
主 编	马双成								
副 主 编	张筱红	果德安	罗卓雅	周建平	洪小栩				
	贺浪冲	徐连敏	涂家生	梁成罡	屠鹏飞				
编辑部主任	徐连敏								
编 委	山广志	马双成	马 辰	王 平	王知坚	王晓娟	王淑红	王 绯	
	石上梅	乐 健	冯 芳	冯 丽	朴晋华	吕 扬	任跃明	刘永利	
	刘 浩	刘海静	刘 越	刘 博	刘雁鸣	江英桥	孙 黎	李振国	
	李琦涵	李敬云	李 睿	李慧义	杨化新	杨汇川	杨永健	杨秀伟	
	杨美成	肖小河	吴先富	何 轶	宋宗华	张卫东	张 军	张启明	
	张 玫	张清波	张筱红	陆益红	阿吉艾克拜尔·艾萨			陈万生	
	陈桂良	陈 震	陈 蕾	范慧红	林永强	林 红	林 梅	尚 悦	
	果德安	罗志福	罗卓雅	罗跃华	季 申	岳志华	金红宇	周 怡	
	周建平	郑 健	赵宇新	赵 明	赵 雄	赵 霞	郝 博	胡宇驰	
	胡昌勤	南 楠	钟国跃	俞 辉	洪小栩	洪利娅	洪建文	祝清芬	
	贺浪冲	袁耀佐	倪 龙	徐 飞	徐连敏	徐昕怡	郭中平	郭洪祝	
	唐黎明	涂家生	陶巧凤	曹 进	曹 玲	曹晓云	曹 晖	庾石山	
	梁成罡	屠鹏飞	程奇蕾	程翼宇	奥·乌力吉		舒 融	鲁 静	
	裴宇盛	翟为民	戴 忠	魏 锋					

国家药典委员会

2024 年 12 月 9 日