离子色谱法测定赤藓糖醇中葡萄糖、甘露糖和果糖

王彩媚，郭雅娟，李　艺*
（广东省药品检验所，广东广州 510663）

摘要：建立离子色谱法同时测定赤藓糖醇中葡萄糖、甘露糖和果糖的含量。采用 CarboPac PA20 保护柱（3.0 mm×30 mm）和 CarboPac PA20 分析柱（3.0 mm×150 mm），以水和 100 mmol/L 氢氧化钠溶液为淋洗液进行梯度洗脱，柱温 30 ℃，流速 0.4 mL/min，使用积分脉冲安培检测器检测。结果表明，葡萄糖、甘露糖和果糖在 0.05 ～ 0.50 μg/mL 范围内与峰面积呈良好线性关系，平均回收率为 84.3%～ 101.5%。对 13 批次样品的检测结果显示，目前赤藓糖醇中残留葡萄糖、甘露糖和果糖的整体质量控制良好，但不同来源样品间的残留水平存在一定差异。在以赤藓糖醇为辅料制备含胺类药物制剂时，应加强对还原糖杂质的控制与检测。

关键词：赤藓糖醇；离子色谱法；葡萄糖；甘露糖；果糖；质量控制
中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)03-0354-04
引用：王彩媚, 郭雅娟, 李　艺. 离子色谱法测定赤藓糖醇中葡萄糖、甘露糖和果糖[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(3): 354-357. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.03.014

Determination of Glucose, Mannose and Fructose in Erythritol by Ion Chromatography

WANG Caimei, GUO Yajuan, LI Yi*
(*Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510663*)

ABSTRACT: An ion chromatography method was developed for the simultaneous determination of glucose, mannose and fructose in erythritol. The analysis was performed on a CarboPac PA20 guard column (3.0 mm×30 mm) and a CarboPac PA20 analytical column (3.0 mm×150 mm), using gradient elution with water and 100 mmol/L sodium hydroxide solution as the eluent. The column temperature was set at 30 ℃ with a flow rate of 0.4 mL/min, and the detection was carried out by an integrated pulsed amperometric detector. Glucose, mannose and fructose showed good linearity in the range of 0.05 − 0.50 μg/mL, with average recoveries of 84.3% − 101.5%. The results of 13 batches of samples demonstrated that the residues of the three reducing sugars were generally well controlled in quality in erythritol, though slight differences were observed among samples from different sources. For amine-containing pharmaceutical preparations, the detection and control of reducing sugar impurities should be emphasized when erythritol is used as an excipient.

Key Words: erythritol; ion chromatography; glucose; mannose; fructose; quality control

赤藓糖醇，化学名为 1,2,3,4- 丁四醇，分子式为 $C_4H_{10}O_4$，作为填充型甜味剂具有低能量、高耐受量、非致龋齿性等特性，已在食品、化工、医药和化妆品等多个行业领域得到应用。美国 FDA 已于 1997 年将其列入公认安全（generally recognized as safe，GRAS）清单。

赤藓糖醇是以淀粉为原料，经化学法或发酵法生产制得[1]。其中，生物发酵法的生产过程易于控制、安全性高，是工业生产的主要方法[2]。目前，通常以葡萄糖为主要原料，通过多种酵母发酵转化生成赤藓糖醇。葡萄糖、甘露糖和果糖三者为同分异构体，在赤藓糖醇的生产过程中均可能产生。由于赤藓糖醇在某些药物制剂中的用量较大，而上述 3 种单糖

收稿日期：2025-05-27
作者简介：王彩媚，副主任药师，从事药用辅料质量标准研究。
通信作者：李　艺，主管药师，从事药用辅料质量标准研究。

均可与胺类基团（伯胺、仲胺）发生美拉德反应[3]，经重排生成复杂的降解产物，如杂环胺、糖基化终末产物等，影响药物的稳定性、有效性和安全性[4]。这些产物还可能与免疫反应和慢性退化性疾病的发生有一定相关性[4-5]。然而，目前各国药典的赤藓糖醇标准中均未对还原糖进行控制。文献[6]提到可建立离子色谱法检测甘露醇中葡萄糖、甘露糖、蔗糖和果糖。糖类分子在强碱淋洗液中可部分或全部解离成离子形式，从而在离子交换柱上实现分离。该法检测灵敏度高，且不需要衍生化反应和复杂的样品纯化处理。基于此，本研究针对赤藓糖醇中可能引入的还原糖，构建了离子色谱法同时测定其中葡萄糖、甘露糖和果糖的含量，旨在强化对含赤藓糖醇辅料药物制剂的质量管控。

1 仪器与试药

ICS-5000$^+$ 型 DC 离子色谱仪［美国 Thermo Fisher 公司，主要配置：带在线脱气装置的四元梯度泵、柱温箱、积分脉冲安培检测器（Au 为工作电极，Ag/AgCl 为参比电极）、标准糖四电位波形电位扫描程序］；CP224S 型十万分之一天平（德国 Sartorius 公司）。

市售药用辅料赤藓糖醇（来自 7 个厂家，共 13 个批次）；D- 无水葡萄糖（含量 99.9%，批号 110833-202109）、甘露糖（含量 100.0%，批号 140651-201805）、果糖（含量 99.9%，批号 100231-202309）的对照品均来自中国食品药品检验研究院；50% 氢氧化钠溶液（美国 Fisher Chemical 公司）；实验用水为 Milli-Q 超纯水仪制备的去离子水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱 CarboPac PA20 保护柱（3.0 mm×30 mm），CarboPac PA20 分析柱（3.0 mm×150 mm）；淋洗液 A 为水，B 为 100 mmol/L 氢氧化钠溶液，梯度洗脱，程序如表 1 所示；检测器 积分脉冲安培检测器（标准糖四电位波形）；流速 0.4 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 25 μL。

表 1 洗脱程序

Tab.1 Elution Procedure

t/min	A/%	B/%
0	95	5
35	95	5
36	0	100
50	0	100
51	95	5
85	95	5

2.2 溶液的配制

空白溶剂：水。

供试品溶液：取本品 0.5 g，置 25 mL 量瓶中，加适量水，超声使溶解，用水定容，摇匀，过滤，取续滤液即得。

混合对照品贮备液：取 D- 无水葡萄糖、甘露糖、果糖的对照品各约 20 mg，置同一 200 mL 量瓶中，加适量水使溶解，并用水定容，摇匀；精密量取 5 mL，置 100 mL 量瓶中，用水定容，摇匀，制成各单糖均为 5 μg/mL 的混合对照品贮备液。

混合对照品溶液：取混合对照品贮备液 1.0 mL，置 25 mL 量瓶中，用水定容，摇匀，即得。

2.3 专属性试验

取“**2.2**”项下空白溶剂和混合对照品溶液，分别按“**2.1**”项下色谱条件进行测定，记录色谱图，结果如图 1 所示。对照品出峰顺序依次为葡萄糖、甘露糖和果糖，三者分离度均大于 1.5，且空白溶剂色谱图中的对应位置上未检出色谱峰，提示系统适用性试验结果满足要求。

2.4 线性试验

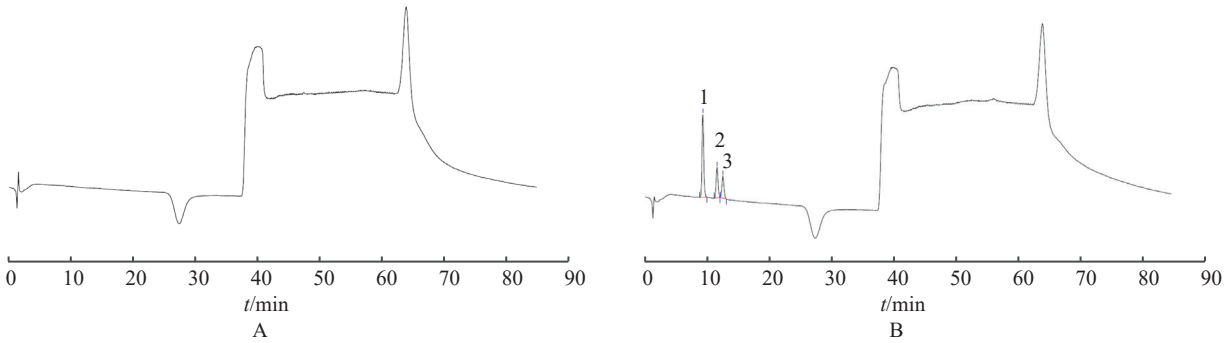
精密量取混合对照品贮备液适量，用水稀释制成含 D- 无水葡萄糖、甘露糖和果糖各 0.05、0.10、0.15、0.20、0.25、0.50 μg/mL 的线性溶液。取上述线性溶液，分别注入离子色谱仪，记录色谱图。以质量浓度（*c*）为横坐标、峰面积（*A*）为纵坐标进行线性回归。结果（表 2）显示，葡萄糖、甘露糖和果糖在 0.05 ～ 0.50 μg/mL 与峰面积线性关系良好。

2.5 精密度试验

精密吸取对照品溶液 25 μL，按“**2.1**”项下色谱条件进行测定，连续进样 6 次，记录色谱图。结果显示，葡萄糖、甘露糖和果糖峰面积的 RSD 均在 1.0% 以下，表明仪器精密度良好。

2.6 定量限与检出限

取标准曲线溶液逐级稀释后进样测定，分别以



1—葡萄糖；2—甘露糖；3—果糖。

图 1　空白溶剂（A）和对照品溶液（B）色谱图

Fig.1　Chromatograms of the Blank Solution (A) and the Reference Solution (B)

信噪比约 10 和 3 时的质量浓度为 LOQ 和 LOD，结果如表 2 所示。

表 2　葡萄糖、甘露糖和果糖的线性试验结果、LOQ 和 LOD

Tab.2　Linearity Test Results, LOQ, and LOD for Glucose, Mannose, and Fructose

成分	标准曲线方程	相关系数	LOQ/(μg·mL^{-1})	LOD/(μg·mL^{-1})
葡萄糖	A=7.211 5c+0.098 5	0.999 5	0.01	0.005
甘露糖	A=2.923 9c+0.035 8	0.999 7	0.05	0.025
果糖	A=2.421 4c+0.025 8	0.999 9	0.05	0.025

2.7　重复性试验

精密称取样品（编号 C4）约 0.5 g，共 6 份，置 25 mL 量瓶中，加适量水，超声使溶解，用水定容，摇匀，过滤；精密量取续滤液 1 mL，置 10 mL 量瓶中，用水定容，摇匀，作为重复性试验溶液。按“**2.1**”项下色谱条件测定，结果葡萄糖、甘露糖和果糖含量的 RSD 分别为 6.5%、4.9%和 3.6%，提示重复性良好。

2.8　加样回收试验

精密称取样品（编号 C11）约 0.5 g，共 6 份，按“**2.2**”项下方法制备供试品溶液，将所得结果的均值作为本底值。再精密称取样品（编号 C11）约 0.5 g，共 6 份，各置 25 mL 量瓶中，精密加入混合对照品贮备液 1 mL，加水适量，超声使溶解，用水定容，摇匀，过滤；精密量取续滤液 25 μL，按“**2.1**”项下色谱条件测定，以峰面积按外标法计算含量，结果如表 3 所示。

表 3　加样回收率试验结果

Tab.3　Recovery Test Results

成分	测得值/μg	本底值/μg	加入量/μg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
葡萄糖	5.024	0.058	5.205	95.40	95.9	1.3
	5.048	0.058	5.205	95.87		
	5.052	0.059	5.205	95.94		
	4.960	0.059	5.205	94.17		
	5.058	0.059	5.205	96.06		
	5.154	0.058	5.205	97.91		
甘露糖	4.114	0	5.112	80.48	84.3	7.2
	3.945	0	5.112	77.18		
	4.123	0	5.112	80.65		
	4.409	0	5.112	86.25		
	4.444	0	5.112	86.94		
	4.811	0	5.112	94.12		
果糖	5.247	0	5.047	103.95	101.5	1.4
	5.087	0	5.047	100.78		
	5.070	0	5.047	100.45		
	5.086	0	5.047	100.75		
	5.182	0	5.047	102.67		
	5.075	0	5.047	100.54		

2.9　样品的测定

取 13 批次样品，按“**2.2**”项下方法制备供试品溶液，各精密量取 25 μL，按“**2.1**”项下色谱条件测定，以峰面积按外标法计算含量。结果（表 4）显示，12 批次样品中葡萄糖、甘露糖和果糖的总量小于 0.000 6%；仅 1 批次样品中葡萄糖、甘露糖和果糖的总量略高（0.016 7%）。

3　讨论

本文建立的离子色谱法准确度、精密度与重复性均较高，能准确检出赤藓糖醇中的葡萄糖、甘露

表 4 样品测定结果

Tab.4 Sample Determination Results

编号	生产商	葡萄糖/%	甘露糖/%	果糖/%	三者总和/%
C1	A	0.000 10	<LOD	0.000 06	0.000 2
C2		0.000 10	<LOD	0.000 08	0.000 2
C3		0.000 10	<LOD	0.000 07	0.000 2
C4	B	0.005 00	0.001 00	0.010 73	0.016 7
C5	C	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
C6		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
C7		0.000 50	<LOD	0.000 10	0.000 6
C8	D	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
C9	E	0.000 50	<LOD	0.000 10	0.000 6
C10	F	0.000 10	<LOD	<LOD	0.000 1
C11	H	0.000 10	<LOD	<LOD	0.000 1
C12		0.000 50	<LOD	0.000 08	0.000 6
C13		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

糖和果糖，从而促进其生产工艺的提高。研究结果提示，各厂家生产的赤藓糖醇中葡萄糖、甘露糖和果糖的控制情况较为良好。

目前，USP、EP 和英国药典均收载了赤藓糖醇的质量标准，但各论中均未收载还原糖控制项目。含伯胺或仲胺的药物与还原糖，在适宜水分、较高温度、偏中性至微碱性的条件下长期共存，易发生美拉德反应[7]；反应产物以糖胺、Amadori 重排物、裂解产物及类黑精为主。本研究建立了专属性强的还原糖含量测定方法，对药品全生命周期的质量控制具有重要意义。此外，本研究结果也警示企业在选择含伯胺或仲胺药物制剂的辅料时应关注还原糖指标。

参考文献：

[1] 张 妍, 张 丽, 李宝磊, 等. 赤藓糖醇的国内外研究进展[J]. 饮料工业, 2022, **25**(5): 76-79.

[2] 中国食品科学技术学会. 赤藓糖醇的科学共识[J]. 中国食品学报, 2022, **22**(12): 405-412.

[3] 张 婷, 彭 红, 肖 飞, 等. 药用辅料与药物活性成分相互作用及其分析技术研究进展[J]. 中国新药杂志, 2018, **27**(3): 322-328.

[4] ZHANG K, PELLETT J D, NARANG A S, *et al*. Reactive impurities in large and small molecule pharmaceutical excipients – a review [J]. *Trends Analy Chem*, 2018, **101**: 34-42.

[5] ASADIPOOYA K, UY E M. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: review of the literature [J]. *J Endocr Soc*, 2019, **3**(10): 1799-1818.

[6] 郭雅娟, 王彩媚, 林嗣翔, 等. 离子色谱法测定甘露醇中葡萄糖、甘露糖、蔗糖和果糖的含量[J]. 药物分析杂志, 2022, **42**(3): 525-530.

[7] 张 辉, 于莎莎, 公衍玲. 口服固体制剂中泛昔洛韦与乳糖的美拉德反应研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, **40**(13): 1840-1846.