



《中国药典》2010年版附录

通用检测方法和指导原则 主要增修订内容

凌大奎



一、主要报告内容

- ❖ 1、附录增修订原则
- ❖ 2、拟增修订项目
- ❖ 3、主要增订项目内容
- ❖ 4、主要修订项目内容
- ❖ 5、评价与展望

二、附录增修订原则

- ❖ 1、新增通用检测方法应是目前药品检验检测急需的、能解决目前存在突出问题的，并能引导药品检验检测水平不断增高，能充分反映现阶段国内和国际药品质量控制先进技术的成熟可靠的方法。

急需、前瞻、先进、成熟

- ❖ 2、指导原则的增订，理由和意义要充分，应对药品质量标准和质量控制有实际指导意义。
- ❖ 3、修订内容应紧密围绕药品标准以及药品监督管理工作，修订必须有充分的理由和科学依据，不轻易修改。

三、拟增修订项目

- ❖ 1、一部共16项，其中新增6项：
 - ❖ 电泳测定法
 - ❖ 渗透压摩尔浓度测定法
 - ❖ 等离子体发射光谱法
 - ❖ 大孔树脂有机残留物测定法
 - ❖ 聚合酶链式反应法
 - ❖ 中药特征图谱指导原则

三、拟增修订项目

❖ 2、二部共**45**项，新增**12**项：

- ❖ 核磁共振波谱法
- ❖ 离子色谱法
- ❖ 电导率测定法
- ❖ 锥入度检查法
- ❖ **2-乙基己酸测定法**
- ❖ 光学显微镜法
- ❖ 拉曼光谱法指导原则
- ❖ 溶出度测定指导原则
- ❖ 药物多晶型研究指导原则
- ❖ 蛋白质含量测定法
- ❖ 合成多肽中醋酸测定法
- ❖ 氨基酸测定指导原则

四、主要增订项目内容

❖ 核磁共振波谱法

1、未知物的结构测定

2、已知物的结构确证

功能团分析

异构体分析

打假工作（肝素钠中的掺伪物在2.16ppm
有特征信号）

3、含量分析（多组份抗生素）

四、主要增订项目内容

❖ 离子色谱法

- 1、有机、无机阴阳离子和低分子量亲水性有机分子的分离测定
- 2、氨基酸不经衍生化直接测定
- 3、某些抗生素的有关物质检查
- 4、金属的形态与价态分析

四、主要增订项目内容

❖ 拉曼光谱法指导原则

1、与红外光谱一样，同为分子的振动光谱

IR 与偶极矩变化相关 $|\mathbf{M}_{nm}| = \int_{-\infty}^{\infty} \Psi_n P \Psi_m d\tau$

Raman 与极化率变化相关 $|\mathbf{(a_{ij})}_{nm}| = \int_{-\infty}^{\infty} \Psi_n a_{ij} \Psi_m d\tau$

2、两者选一律 互为补充

3、拉曼光谱测定快速、准确，样品制备简单甚至无需制备

4、拉曼光谱通常处于可见与近红外区

可以有效地用光导纤维将各光学元件联结

样品可以包封在对激光光源透明的玻璃、塑料中或将样品溶于水中

5、一些特殊的拉曼技术，如共振拉曼和表面增强拉曼光谱可以使谱带强度增加 $10^3 \sim 10^6$ 倍，使痕量物质的结构研究成为可能。

四、主要增订项目内容

❖ 重金属检查与测定法

1、重金属检查法（化学法）

一法 硫代乙酰胺比色法 适用于溶于水、稀酸或乙醇等的药物

甲（**Pb**） 乙（样品） 加设监控管丙（**Pb+样品**）

要求丙 > 甲 > 乙 合格

如丙 < 甲 采第二法

二法 炽灼后的硫代乙酰胺比色法 适用于含芳环、芳杂环以及难溶于水、稀酸或有机溶剂的药物。配成溶液后同一法操作。

三法 硫化钠比色法 适用于碱溶性药物，同原附录未加监控管。

四、主要增订项目内容

- 2、原子吸收与火焰光度法 无实质修改
- 3、等离子体质谱 修订附录
完善了原附录 增加了干扰与校正，样品溶液的制备以及测定方法中增加了标准加入法等段落。
本法是重金属测定中最灵敏的一个方法 ($10^{-12} \sim 10^{-15}$)
- 4、等离子体发射光谱 新增附录
本法灵敏 ($10^{-9} \sim 10^{-12}$)、准确、线性范围宽、元素覆盖范围宽、可实现多种元素同时测定。
- 5、离子色谱 新增附录
可实施金属的形态与价态分析
- 6、原子荧光 未收录
与ICP-MS和ICP-AES比 差
与AA比相仿

四、主要增订项目内容

❖ 制药用水

1、生产工艺

纯化水 饮用水经蒸馏、离子交换、反渗透等方法

注射用水 纯化水经蒸馏

灭菌注射用水 注射用水按注射剂生产工艺制备

2、修订后质量标准增二项检查

电导率检查 新增附录用于检查各种阴阳离子的污染程度

总有机碳检查 控制有机污染（有机小分子、微生物）

修订附录：

(1) 除控制水中**TOC**外，增加了对制水系统的流程监控作用

(2) 对**TOC**测量的各种原理和方法不作任何褒贬，只强调技术要求

四、主要增订项目内容

- a、能区分水中的有机碳与无机碳，并能排除无机碳的干扰
- b、应满足系统适用性试验要求
 $85\% < (r_{ss}-r_w) / (r_s-r_w) \times 100 < 115\%$
- c、具有足够的灵敏度 (**0.05mg/L**)

(3) TOC测量的意义 控制化学污染与微生物污染

A TOC measurement is not a replacement test for endotoxin or microbiological control. While there can be a qualitative relationship between a food source (TOC) and microbiological activity, there is no direct numerical correlation.

五、主要修订项目内容

❖ 紫外-可见分光光度法

1、波长校正 增加了高氯酸钨溶液的校正（以**10%**高氯酸为溶剂，配制含**4%**氧化钨的溶液）

λ_{\max} nm: **241.13, 278.10, 287.18, 333.44, 345.47, 361.31, 416.28, 451.30, 485.29, 536.64, 640.52nm。**

2、波长允差 紫外区 $\pm 1\text{nm}$
500nm $\pm 2\text{nm}$
700nm $\pm 4.8\text{nm}$

五、主要修订项目内容

❖ 红外光谱

1、原料药鉴别 遇多晶干扰

(1) 按规定对样品进行预处理（重结晶与干燥）

(2) 采用对照品平行操作

(3) 采用溶液法

2、制剂鉴别

(1) 提取（溶剂的选择）

辅料无干扰，晶型不变

辅料无干扰，晶型有变

辅料有干扰，晶型不变

辅料有干扰，晶型有变

直接与标准光谱比对

与对照品同法处理后比对

在指纹区选择**3~5**个特征谱带

波数允差为**0.5%**

不宜采用红外鉴别

五、主要修订项目内容

- 3、多组份原料药的鉴别 可借鉴制剂鉴别的方法
- 4、混晶中无效或低效晶型的限度控制
采用基线密度法计算指定谱带的吸光度后再计算各晶型的相对含量（甲苯咪唑和棕榈氯霉素）

五、主要修订项目内容

❖ 高效液相色谱法

1、色谱柱

(1) 常用色谱柱填料粒径**3~10 μm**

(2) 微径柱填料粒径 约**2 μm** (**UPLC**或**UFLC**)

硬件须匹配

色谱条件可适当调整

以品种正文规定条件的测定结果为准

2、柱温

(1) 通常为室温

(2) 以硅胶为载体的普通色谱柱，最高使用温度不得超过**60℃**， (**HTLC**)

五、主要修订项目内容

3、有些色谱条件可适当调整，但流动相比例的调整有明确规定。组分比例较低者（<50%）相对于自身的改变量不超过±30%，相当于总量的改变量不超过±10%。如±30%的相对改变量超过总量的10%时，则以后者为准。

4、系统适用性试验

(1) 理论板数n

$$n=16 \left(\frac{t_R}{W} \right)^2 \text{ 或 } n=5.54 \left(\frac{t_R}{W_{n/2}} \right)^2$$

(2) 分离度R（关键指标）

$$R=2 \frac{t_{R_2} - t_{R_1}}{W_1 + W_2} \text{ 或 } R= \frac{2(t_{R_2} - t_{R_1})}{1.70(W_{1, n/2} + W_{2, n/2})}$$

5、拖尾因子 必要时，应规定拖尾因子

五、主要修订项目内容

❖ pH值测定法

1、pH的含义 $\text{pH} = -\log a_{\text{H}^+}$

2、pH值的测定 $\text{pH} = \text{pH}_s + (E - E_s) / R$

$R = 0.05916 + 0.000198 (t - 25^\circ\text{C})$

影响pH值测定的因素

表观pH值

3、弱缓冲液的pH测定 除另有规定外，按下法测定

先用苯二甲酸盐缓冲液（pH4.01）校正仪器，1min内pH改变 < 0.05 时读数，再用硼砂缓冲液（pH9.18）校正仪器，1min内pH改变 < 0.05 时读数，取二次读数的平均值。

4、水的pH值测定 加KCl适量（由制药用水正文自行规定）

五、主要修订项目内容

❖ 电位滴定

1、作图法

零阶 $E \sim V$ 曲线突跃部的中点或拐点所对应的滴定液体积

一阶导数 一级微商 ($\Delta E / \Delta V$) 的极值所对应的滴定液体积

二阶导数 二级微商 ($\Delta^2 E / \Delta V^2$) 等于零时所对应的滴定液体积

五、主要修订项目内容

❖ 2、计算法

二阶导数法较一阶导数法更准确，故最常用
采用线性内插法

$$V_0 = V + \frac{a}{a+|b|} \Delta V$$

式中 V_0 : 终点时的滴定液体积

a : 二级微商为零前的二级微商值

b : 二级微商为零后的二级微商值

V : 二级微商为 a 时的滴定液体积

V (ml)	E(mv)	ΔE	ΔV	$\Delta E/\Delta V$	$\Delta^2 E/\Delta V^2$
33.00	405				
		10	0.40	25	
33.40	415				33
		7	0.20	35	
33.60	422				50
		9	0.20	45	
33.80	431				75
		12	0.20	60	
34.00	443				400
		12	0.10	120	
34.10	455				300
		15	0.10	150	
34.20	470				2900
		44	0.10	440	
34.30	514				1100
		55	0.10	550	
34.40	569				-3600
		19	0.10	190	
34.50	588				-800
		11	0.10	110	
34.60	599				-400
		7	0.10	70	
34.70	606				

$$V_0 = V + \left(\frac{a}{a + |b|} \right) \Delta V = 34.30 + \left[\frac{1100}{1100 + 3600} \right] \times 0.10 = 34.32 \text{ ml}$$

五、主要修订项目内容

❖ 不溶性微粒检查法

1、应用对象 由溶液型静脉注射液扩大至溶液型静脉注射液，注射用无菌粉末、注射用浓溶液及注射用无菌原料药

2、统一了操作方法

(1) 取样体积 大于**5ml**取**5ml**

小于**5ml**根据实际装量取或合并成不少于**25ml**，每次取**5ml**

(2) 有效读数不少于**3**个，取平均值计算

3、仪器校正

(1) 标准粒子 **10 μm** 相对标准偏差不大于**5%**

(2) **8 μm**与**10 μm**或**10 μm**与**12 μm**两个通道的差值计数

10 μm通道的累计计数

≥**68%**

五、主要修订项目内容

❖ 可见异物检查法

- 1、合并原附录IXH及《可见异物检查法补充规定》
- 2、**10ml**及以下规格，每次手持不超过**2**支
- 3、目视检测时间不超过**20**秒
- 4、所检样品必须系随机抽取

五、主要修订项目内容

❖ 渗透压摩尔浓度测定法

1、供试溶液的浓度

(1) 由仪器可测定范围改为不大于**700mOs mol/ kg**

(2) 经稀释的供试液，其渗透压摩尔浓度不能简单地用实测值乘以稀释倍数表示，而应将实测值和稀释倍数完整表述

2、扩大了应用范围，在制剂通则的注射剂和眼用制剂项下有明确规定。

3、各类制剂的渗透压摩尔浓度范围暂不作统一规定，原则要求与血液等渗或接近等渗（**285~310mOs mol/ kg**）

五、主要修订项目内容

❖ 酸败度检查法

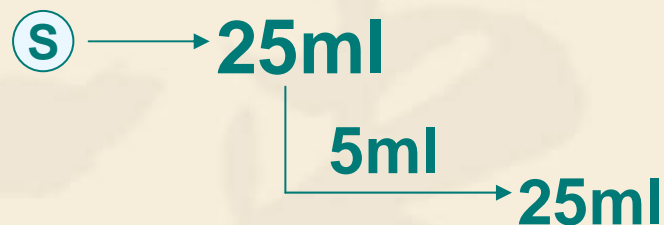
羰基值的原计算公式有误

$$\text{羰基值} = \frac{A}{854 \times W \frac{V_2}{V_1}} \times 1000$$

1、**854**的各种醛的**2,4-二硝基苯腙**的 ϵ ，而不是 $m \epsilon$

2、 V_1 供试品稀释总体积

V_2 测定用供试品稀释液体积



3、修改为

$$\text{羰基值} = \frac{125 \times A}{854 \times W} \times 1000$$

六、评价与展望

- ❖ 1、新版药典就采用的技术手段而言，已完全实现与国际接轨；各附录的技术要求也已达到或接近国际水平
- ❖ 2、农药残留量测定法与重金属检查法的增、修订使中药安全性检查的技术水准得以大大提升，不仅实现了方法学与国际接轨，而且所涉及的农药品种和重金属种类也涵盖了国际上主要控制的品种
- ❖ 3、总有机碳和电导率检查法的增修订以及在制药用水质量标准中的实施，使制药用水的化学污染与微生物污染得以有效控制
- ❖ 4、**PCR**扩增技术在中药鉴别中的应用

六、评价与展望

- ❖ 5、离子色谱在重金属的形态与价态分析以及氨基酸分析中的应用
- ❖ 6、溶出度的计量法判定
- ❖ 7、重量（装量）差异的计量法判定
- ❖ 8、渗透压摩尔浓度用于中药注射剂的检查
- ❖ 9、新技术新方法在品种各论中的推广应用

附一

❖ 农药残留量测定法

1、方法学 由单一**GC**法扩大为**GC**、**HPCL**、**GC/MS**和**LC/MS**

2、农药品种 由**24**种（其中有机氯**9**、拟除虫菊酯**3**和有机磷**12**）扩充为色谱法**124**种（其中有机氯和拟除虫菊**57**、有机磷**54**和氨基甲酸酯**13**），按色-质联用法统计则为**128**种。

3、测定方法分两个层次：

一为色谱法（**GC**、**HPLC**）

方法包括样品前处理（提取、净化）、色谱测定、色谱验证和质谱确证

二为色-质联机法（**GC/MS**、**LC/MS**）

方法包括样品前处理（提取、净化）、色-质联机测定

附二

❖ 溶出度与释放度测定法

- 1、合并溶出度与释放度测定法两个附录
- 2、新增流池法
- 3、溶出介质体积删去**900ml**的规定，通常为**500~1000ml**，由正文自行规定
- 4、先投样再启动仪器
- 5、取液时间与规定时间的差异小于**±2%**

附二

6、只有当各论中有明确规定者，才可使用沉降篮或相应装置

7、结果判定采用国际通行的三阶段法
以普通制剂为例

(1) 6片 每片 $d_1 \geq Q+5\%$

(2) 6片 $D_{12} \geq Q$, $d_1 \geq Q-15\%$

(3) 12片 $D_{24} \geq Q$, 低于 $Q-15\%$ 不过
2片, $d_1 \geq Q-25\%$

附三

❖ 含量均匀度检查法

1、扩大适用范围

(1) 剂型 片剂、硬胶囊、注射用无菌粉末以及内容物为非均一溶液的软胶囊、单剂包装的口服混悬剂、透皮贴剂、吸入剂和栓剂。

(2) 规格 每个标示量不大于**25mg**或主药含量小于每片重量**25%**（原**10mg, 5%**）

2、修改统计参数（以普通制剂为例）

10个 合格 $A+2.10S \leq 15.0$ ，不合格 $A+1.15S > 15.0$

复试条件 $A+2.10S > 15.0$ 及 $A+1.15S \leq 15.0$

30个 合格 $A+1.70S \leq 15.0$ ，不合格 $A+1.70S > 15.0$

式中 **$A = |100 - X|$** ， **$S = \text{标准差}$**

3、批允许废品率：

85年版 计数法 22%

90-05年版 计量法 9.5%

新版 计量法 5.5%

谢谢大家！