

《中国药典》盐酸盐类药物无汞绿色检验的可行性探讨研究



刘慧颖, 李尚颖, 黄 海, 徐万魁

辽宁省药品检验检测院辽宁省检验检测认证中心化学药品质量研究与评价国家重点实验室
(沈阳 110023)

【摘要】目的 对国家药品标准中盐酸盐类药物醋酸汞非水滴定法进行方法替代研究和探讨, 以期解决汞盐使用所带来的环境污染问题, 推动绿色药品检验的发展。**方法** 以盐酸金刚乙胺、盐酸倍他司汀、盐酸可乐定、盐酸赖氨酸和盐酸小檗胺为对象, 采用多种滴定法和色谱法进行替代研究, 以多品种综合分析的方式探究选择替代方法的规律。**结果** 对溶剂体系进行优化可拓宽氢氧化钠滴定法的适用分析范围, 采用高氯酸滴定法测定盐酸赖氨酸时, 加入醋酸汞反而会引起正偏差。盐酸金刚乙胺、盐酸倍他司汀和盐酸可乐定的替代方法与现行国家标准方法的结果差异无统计学意义 ($P>0.05$), 盐酸赖氨酸和盐酸小檗胺的方法比对结果差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 盐酸赖氨酸和盐酸小檗胺的现有国家标准需修订。国家药品标准采用革除汞盐的替代方法测定可行, 药典委员会有必要针对相关品种进行方法替代研究并及早提升相关标准。

【关键词】 盐酸盐类药物; 方法替代; 汞盐革除; 绿色药检; 质量控制

【中图分类号】 R927.2

【文献标识码】 A

Feasibility study on mercury-free green testing of hydrochloride salt drugs in the *Chinese Pharmacopoeia*

LIU Huiying, LI Shangying, HUANG Hai, XU Wankui

Liaoning Institute for Drug Control, Liaoning Inspection, Testing and Certification Center, State Key Laboratory of Chemical Drug Quality Research and Evaluation, Shenyang 110023, China

Corresponding author: LIU Huiying, Email: wzmlhy@163.com

【Abstract】Objective To explore the substitution method for the mercuric acetate-based non-aqueous titration with hydrochloride salt drugs in national drug standards, in order to address the environmental pollution issues caused by the use of mercury salts, and promote the development of green pharmaceutical testing. **Methods** Rimantadine hydrochloride, betahistine hydrochloride, clonidine hydrochloride, lysine hydrochloride, and berbamine hydrochloride were as the study subjects, diverse titration and chromatographic methodologies were used to explore the method substitution, and the comprehensive analysis of multiple varieties was conducted to investigate the principles of the selection of alternative analytical approaches. **Results** Solvent system optimization could demonstrate significant expansion of the applicability scope for sodium hydroxide titration methodology. However,

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202503074](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202503074)

基金项目: 辽宁省检验检测认证中心青年人才创新创业项目 (SC202321); 国家药典委员会药品标准提高研究项目 (2020H031)

通信作者: 刘慧颖, 硕士, 主任药师, Email: wzmlhy@163.com

in the perchloric acid titration of lysine hydrochloride, the introduction of mercuric acetate was found to induce a positive bias in analytical results. There were no statistically significant discrepancies between alternative methods and current national standard protocols for rimantadine hydrochloride, betahistine hydrochloride, and clonidine hydrochloride ($P>0.05$), whereas method validation for lysine hydrochloride and berbamine hydrochloride exhibited marked deviations ($P<0.05$). **Conclusion** The current national standards for lysine hydrochloride and berbamine hydrochloride require revision and modernization. It is feasible to adopt mercury-free alternative methods for the determination of national drug standards. The National Pharmacopoeia Commission should conduct research on method substitution for relevant varieties and revise the relevant standards as soon as possible.

【Keywords】 Hydrochloride drugs; Method substitution; Mercury salt elimination; Green drug testing; Quality control

自 2015 年国家先后出台了一系列重大决策部署, 深入持久地推进生态文明建设, 加快形成人与自然和谐发展的现代化建设新格局^[1]。绿色检验旨在通过采用无毒或低毒的替代品以降低对环境的污染, 是实现制药行业可持续发展目标的一部分。国家药典委员会(以下简称“药典委”)积极开展《中国药典》(*China Pharmacopoeia*, ChP)绿色标准体系顶层设计, 引导社会在药品质量可控的前提下, 研究制定鉴别、含量测定项目中使用有毒有害试剂的替代方法, 减少环境污染、人员伤害以及实验安全隐患^[2-4]。

在现行国家药品标准的部分品种中, 硝酸汞、醋酸汞、硫酸汞等汞盐被用于一般鉴别(如硫酸盐鉴别、枸橼酸盐鉴别等)、专项检查及 ChP 四部通用检测方法中(如通则 0822 砷盐检查法、通则 0832 铵盐检查法)。汞作为重金属污染物, 可通过水体食物链累积并威胁人类健康, 因此被联合国环境规划署等机构列为优先控制污染物^[5]。为减少汞盐危害, 药典委开展了一系列标准修订工作^[6-7], 即将实施的 ChP 2025 年版剔除了 332 个品种涉及剧毒试剂的鉴别^[8], 辅料磷酸氢二铵等删除了使用汞盐的铵盐鉴别等^[9]。但在 ChP 2020 年版二部^[10]中, 目前尚有 43 个氢卤酸盐类药物的标准仍采用含醋酸汞的高氯酸滴定法。现行国家标准中醋酸汞试液的用量一般为 5~10 mL, 若按平行测定 2 份样品计, 那么每测定 1 批样品将产生 0.3~0.6 g 的汞离子, 若未经有效的无害化处理, 长此以往将对生态环境造成沉重的负担和污染。《欧洲药典》(*European Pharmacopoeia*, EP)^[11]早已完成绝大部分该类品种方法的替代, 其中大多数修订为以醇类为溶剂的氢氧化钠电位滴定法。在常用的替代方法中,

电位滴定法单次分析时间短, 通过电位突跃判定终点, 主观误差小, 但易受样品中杂质、水分或共存离子的干扰; 色谱法专属性强, 可进行微量分析, 但设备与维护成本高。本文以抗病毒药物盐酸金刚乙胺、血管扩张药盐酸倍他司汀、降压药盐酸可乐定、氨基酸补充剂盐酸赖氨酸和中药提取物盐酸小檗胺 5 个盐酸盐品种为研究对象, 通过不同药物化学结构及药理分类的差异性支撑方法普适性的验证。替代研究从现行版各国药典^[10-14]方法对比入手, 通过对比不同替代方法的优缺点、考察氢氧化钠电位滴定法的适用性, 以多品种综合研究的视角探讨在国家药品标准中采用无汞盐方法测定盐酸盐类药物的可行性, 以期作为药物检测提供更为安全、环保的替代方案。

1 材料与方法

1.1 主要仪器

XP205 电子天平、T50 电位滴定仪和 UN30 pH 计均购自瑞士梅特勒-托利多公司; Shimadzu GC-2030 气相色谱仪, 配备 FID 检测器(日本岛津公司); Waters e2695-2489 高效液相色谱仪(美国沃特世公司); MMM Venticell 强制对流烘箱(德国 MMM 公司)。

1.2 主要药品与试剂

试验样品盐酸金刚乙胺、盐酸倍他司汀和盐酸赖氨酸分别由 A、B、C 企业提供, 均为留样, 其中盐酸金刚乙胺由 KY-RH-M20190105、KY-RH-M20190106 和 KY-RH-M20190201 批均匀混合而成, 盐酸倍他司汀的批号为 240304, 盐酸赖氨酸的批号为 230815; 盐酸可乐定、盐酸小檗胺和盐酸小檗胺片分别由 D、E、F 企业提供, 批号分别为: 20191101、C-02-141001、100101;

盐酸金刚乙胺对照品(批号:100969-201101,纯度100.0%)、盐酸金刚烷胺对照品(批号:100426-202104,纯度100.0%)、盐酸倍他司汀对照品(批号:100265-202105,纯度99.8%)、盐酸赖氨酸对照品(批号:140673-202211,纯度100.0%)均购自中国食品药品检定研究院;盐酸小檗胺对照品(北京世纪奥科生物技术有限公司,批号:160113,纯度98.41%);氢氧化钠滴定液(北京海岸鸿蒙标准物质技术有限

责任公司,批号:A861);高氯酸滴定液(批号:2024082774)和乙醇制氢氧化钾滴定液(批号:2024082981)均购自北方伟业计量集团有限公司;邻苯二甲酸氢钾(中国计量科学研究院,批号:2107);正己烷、甲醇和乙腈为色谱纯,其余试剂为分析纯,水为超纯水。

1.3 现行测定方法

现行各国药典中5种盐酸盐类药物的收载情况及测定方法见表1。

表1 不同国家药典中含量测定方法的对比

Table 1. Comparison of methods for content determination in different national pharmacopoeias

药品名称	药典名称			
	我国国家标准	USP	EP	JP
盐酸金刚乙胺	溶于三氯甲烷、冰醋酸,醋酸汞试液,高氯酸滴定,结晶紫(ChP)	GC法,碱化后正己烷提取,正二十烷为内标	未收载	未收载
盐酸倍他司汀	溶于冰醋酸,醋酸汞试液,高氯酸滴定,结晶紫(ChP)	HPLC法,反相离子对色谱分离,检测波长254 nm	溶于乙醇,氢氧化钠电位滴定至第二突跃,空白校正	未收载
盐酸可乐定	溶于冰醋酸,醋酸汞试液,高氯酸滴定,结晶紫(ChP)	HPLC法, C ₁₈ 色谱柱,乙腈-三乙胺溶液为流动相,检测波长220 nm	乙醇制氢氧化钠滴定	溶于冰醋酸、醋酐,高氯酸电位滴定,空白校正
盐酸赖氨酸	溶于无水甲酸、冰醋酸,醋酸汞试液,高氯酸电位滴定,空白校正(ChP)	溶于无水甲酸、冰醋酸,醋酸汞试液,高氯酸电位滴定,空白校正	溶于无水甲酸、冰醋酸,高氯酸电位滴定,空白校正	溶于甲酸、高氯酸、冰醋酸,醋酸钠电位反滴高氯酸,空白校正
盐酸小檗胺(片)	溶于冰醋酸,醋酸汞试液,高氯酸滴定,结晶紫(地方标准升级为国家标准)	未收载	未收载	未收载

注: USP: 《美国药典》(United States Pharmacopeia); JP: 《日本药典》(Japanese Pharmacopoeia)。

1.4 替代方法

1.4.1 盐酸金刚乙胺

① GC法。取盐酸金刚烷胺对照品约50 mg,精密称定,置25 mL量瓶中,加水适量使溶解并稀释至刻度,摇匀,得内标溶液。取本品约50 mg,精密称定,置25 mL量瓶中,加水适量使溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取2 mL置20 mL顶空瓶中,精密加入内标溶液2 mL,加1 mol/L氢氧化钠溶液1 mL,密封,振摇2 min使溶液产生油珠,精密加入正己烷5 mL,振摇提取2 min,静置,吸取上清液即得供试品溶液;另取盐酸金刚乙胺对照品约40 mg,精密称定,置20 mL量瓶中,加水适量使溶解并稀释至刻度,摇匀。精密量取2 mL置20 mL顶空瓶中,按供试品溶液同法操作,吸取上清液即得对照品溶液。参照ChP盐酸金刚乙胺有关物质的色谱条件^[10],进样量为1 μL,按内标法计算含量。②氢氧化钠电位滴定法。取本品约0.2 g,精密称定,加乙醇

50 mL使溶解,加0.01 mol/L盐酸溶液5 mL,照电位滴定法,用氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L)滴定,两个突跃点体积的差作为滴定体积。每1 mL氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L)相当于21.58 mg的C₁₂H₂₁N·HCl。

1.4.2 盐酸倍他司汀

① HPLC法。取本品约20 mg,精密称定,加流动相溶解并稀释制成每1 mL中约含40 μg的溶液,同法制备对照品溶液,参照ChP盐酸倍他司汀片含量测定的色谱条件^[10]进行测定,计算含量。②氢氧化钠电位滴定法。采用EP法^[12],见表1。

1.4.3 盐酸可乐定

①高氯酸电位滴定法。采用JP法^[13],见表1。②氢氧化钠电位滴定法。取本品约0.2 g,精密称定,加乙醇50 mL,振摇使溶解,加入0.01 mol/L盐酸溶液5 mL,摇匀,照电位滴定法,用氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L)滴定,两个突跃点体积的差作

为滴定体积。每 1 mL 氢氧化钠滴定液 (0.1 mol/L) 相当于 26.66 mg 的 $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ 。

1.4.4 盐酸赖氨酸

①高氯酸电位滴定法。采用 EP 法^[12], 见表 1。②乙醇制氢氧化钾电位滴定法。取本品约 80 mg, 精密称定, 加 0.01 mol/L 盐酸 5 mL 使溶解, 加乙醇 30 mL 与丙酮 20 mL, 混匀, 采用电位滴定法, 用乙醇制氢氧化钾滴定液 (0.1 mol/L) 滴定至第 2 突跃点, 按 2 个突跃的差值计算盐酸赖氨酸的含量, 每 1 mL 乙醇制氢氧化钾滴定液 (0.1 mol/L) 相当于 9.133 mg 的 $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$ 。

1.4.5 盐酸小檗胺

采用 HPLC 法。取盐酸小檗胺约 0.20 g, 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液; 取盐酸小檗胺片 20 片, 研细, 混匀, 精取适量 (约相当于盐酸小檗胺 0.20 g), 同法制备盐酸小檗胺片的供试品溶液。另取盐酸小檗胺对照品, 精密称定, 加水溶解并定量稀释每 1 mL 中约含 0.20 mg 的溶液, 作为对照品溶液。用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以 0.02 mol/L 磷酸氢二钾溶液 (加 0.2% 三乙胺, 用磷酸调节 pH 至 6.8) - 乙腈 (60 : 40) 为流动相, 检测波长为 282 nm。

精密量取上述溶液各 10 μ L, 注入 HPLC 色谱仪, 按外标法以峰面积计算含量^[15]。

2 结果

2.1 方法学验证

2.1.1 滴定法

对盐酸金刚乙胺、盐酸可乐定和盐酸赖氨酸自拟的氢氧化钠 (钾) 电位滴定法进行方法学考察, 结果见表 2。方法学验证结果表明, 氢氧化钠 (钾) 电位滴定法重复性较好, 线性范围满足分析要求。

2.1.2 GC 法

试验考察了盐酸金刚乙胺 GC 法中氢氧化钠的用量 (0.5、1、10、50 mmol/L)、正己烷的用量 (2、5、10、15 mL) 和振摇时间 (1、2、5、10 min), 结果表明加入 1 mmol/L 氢氧化钠和 5 mL 正己烷并振摇 2 min, 测得的结果稳定。方法学验证结果表明, 空白溶剂在盐酸金刚乙胺和盐酸金刚烷胺的出峰位置上无干扰 (图 1), 盐酸金刚乙胺在 0.397 9~1.193 6 mg/mL 的范围内线性关系良好 ($r=0.999 9$), 样品重复性的 RSD 为 0.55% ($n=6$), 溶液在 18 h 内稳定性良好 ($RSD=0.08\%$, $n=6$), 更换不同牌号的色谱柱进行测定, 结果 RSD 为 0.47% ($n=3$), 表明耐用性较好。

表2 电位滴定法的方法学考察结果

Table 2. Methodological validation results of potentiometric titration

药物名称	重复性 RSD (% , $n=6$)	回归方程	线性范围 (g)	r
盐酸金刚乙胺	0.22	$Y=46.54X+0.03$	0.103 4~0.305 7	1.000 0
盐酸可乐定	0.13	$Y=38.26X+0.01$	0.102 6~0.300 6	1.000 0
盐酸赖氨酸	0.23	$Y=108.47X+0.06$	0.040 2~0.147 9	1.000 0

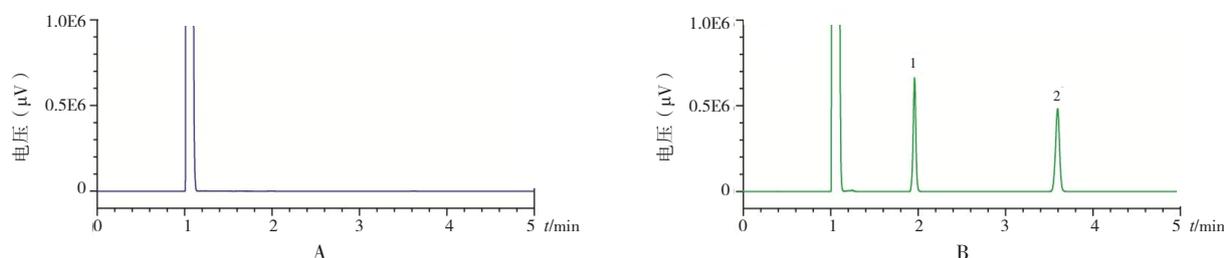


图1 盐酸金刚乙胺的GC色谱图

Figure 1. The GC chromatograms of rimantadine hydrochloride

注: A. 空白溶液; B. 供试品溶液; 1. 盐酸金刚烷胺; 2. 盐酸金刚乙胺。

2.1.3 HPLC 法

对盐酸小檗胺 (片) 的 HPLC 法进行方法学验证, 结果盐酸小檗胺在 0.135 8~0.252 3 mg/mL 浓度范围内线性关系良好 ($r=0.999 8$), 精密度、重复

性和回收率的 RSD 分别为 0.10%、0.60% 和 1.65% ($n=6$), 经试验, 样品在 8 h 内稳定, 不同牌号色谱柱测定结果的 RSD 为 1.10% ($n=6$), 表明此方法的耐用性较好。

2.2 测定结果

分别按现行国家标准和替代方法对5个盐酸盐类药物的含量进行测定, 结果见表3。采用电

位滴定的替代方法的代表性图谱见图2, 盐酸小檗胺的HPLC图谱见图3。

表3 不同方法测定含量结果对比 ($\bar{x} \pm s$, %)

Table 3. Comparison of content determination results by different methods ($\bar{x} \pm s$, %)

药品名称	现行国家标准 (<i>n</i> =3)	替代方法: 电位滴定法		替代方法: 色谱法	
		高氯酸	氢氧化钠(钾)	GC	HPLC
盐酸金刚乙胺	100.66 ± 0.20	—	100.61 ± 0.22 (<i>n</i> =6)	100.84 ± 0.26 (<i>n</i> =6)	—
盐酸倍他司汀	100.03 ± 0.10	—	100.11 ± 0.14 (<i>n</i> =6)	—	100.20 ± 0.06 (<i>n</i> =3)
盐酸可乐定	100.28 ± 0.08	100.53 ± 0.22 (<i>n</i> =3)	100.37 ± 0.15 (<i>n</i> =3)	—	—
盐酸赖氨酸	101.99 ± 0.08	100.04 ± 0.32 (<i>n</i> =6)	101.51 ± 0.23 (<i>n</i> =6)	—	—
盐酸小檗胺原料	97.24 ± 0.04	—	—	—	99.76 ± 0.05 (<i>n</i> =3)
盐酸小檗胺片剂	103.19 ± 0.27	—	—	—	75.15 ± 0.43 (<i>n</i> =3)

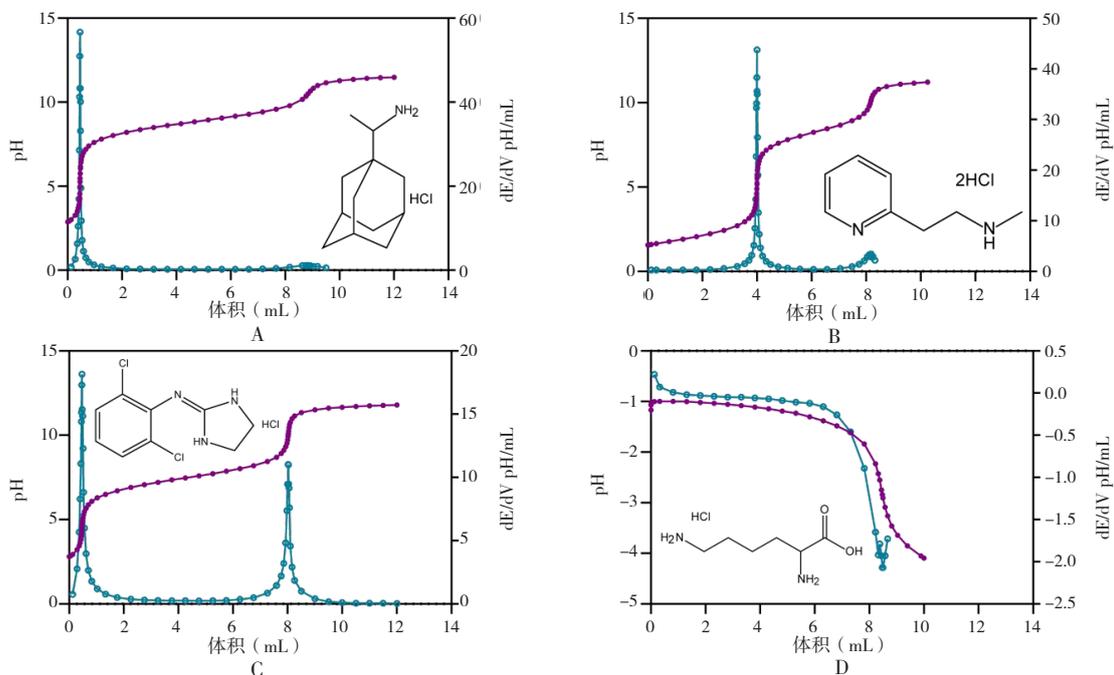


图2 电位滴定图

Figure 2. Potentiometric titration curves

注: A. 盐酸金刚乙胺-氢氧化钠; B. 盐酸倍他司汀-氢氧化钠; C. 盐酸可乐定-氢氧化钠; D. 盐酸赖氨酸-高氯酸。

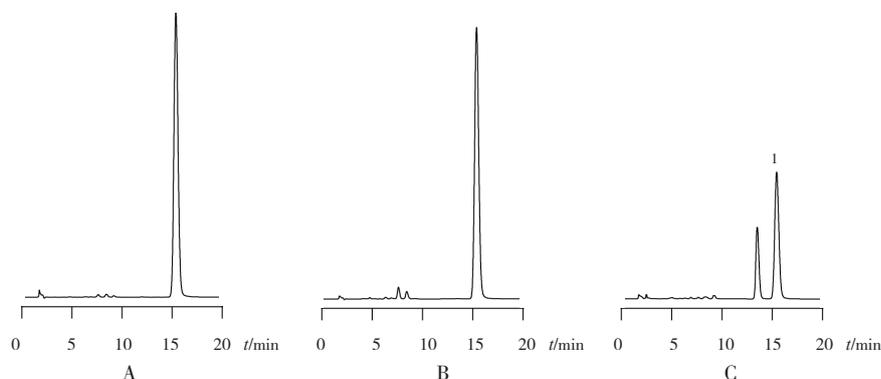


图3 盐酸小檗胺的HPLC色谱图

Figure 3. HPLC chromatograms of berberine hydrochloride

注: A. 对照品溶液; B. 盐酸小檗胺原料供试品溶液; C. 盐酸小檗胺片供试品溶液; 1. 小檗胺。

采用 Welch's *t* 检验对数据进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 结果见图 4。盐酸金刚乙胺、盐酸倍他司汀和盐酸可乐定的替代方法与 ChP 方法间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

盐酸赖氨酸替代方法与 ChP 方法间均存在显著性差异。其中, ChP 方法与氢氧化钾电位滴定法测定结果均超过上限 101.0%, 为验证方

法的准确性, 取中检院盐酸赖氨酸对照品 (纯度 100.0%) 分别按 ChP、高氯酸电位滴定法和氧化钾电位滴定法测定, 结果分别为 101.90%、100.09% 和 101.59%, 表明 ChP 和氢氧化钾电位滴定法测得的盐酸赖氨酸含量均是偏高的, 并不能真实反映原料药的质量, 而革除汞盐后的高氯酸电位滴定法测得的结果更接近真值。

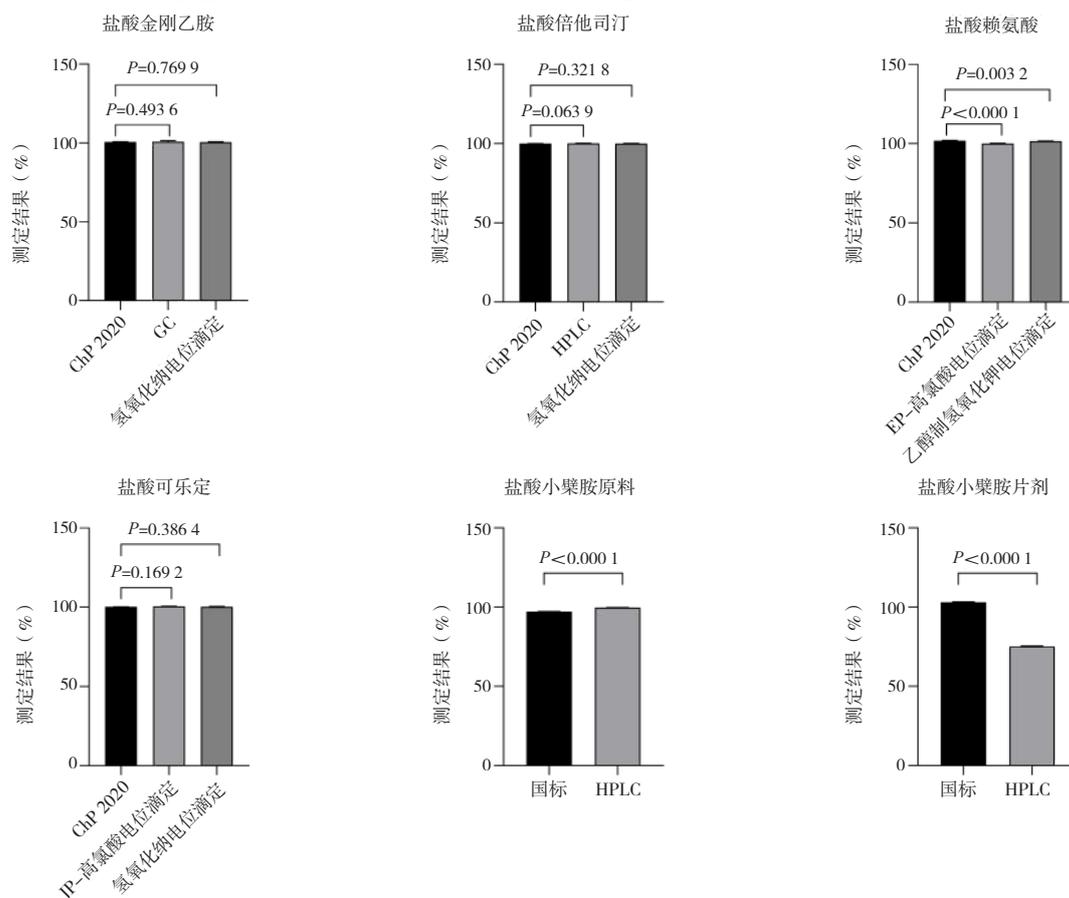


图4 方法差异分析汇总

Figure 4. Summary of the analysis of methodological differences

盐酸小檗胺替代方法与国标方法间也存在极显著性差异。特别是检测盐酸小檗胺片时, 检出了杂质含量约为 30% 的未知峰, 检测结果与原标准差距明显, 替代方法显示出了更好的区分能力和准确性。

3 讨论

3.1 替代方法的可行性与优势

3.1.1 氢氧化钠 (钾) 电位滴定法

该法操作简便、方法准确度高、对环境友好, 因此, 本研究对除盐酸小檗胺外的 4 个盐酸盐类品种均对该法进行了考察。有机碱盐酸盐可以看作是有有机碱的共轭酸。根据酸碱质子理论^[16],

有机碱的碱性越强, 其共轭酸的酸性就越弱。可乐定、倍他司汀、赖氨酸和金刚乙胺的酸度系数 (pK_a) 值逐渐增大, 碱性逐渐增强, 其共轭酸的酸性逐渐减弱, 在用碱进行滴定时, 表现为突跃范围越来越窄。为使盐酸赖氨酸的第 2 突跃更明显, 考察了极性依次减小的乙醇、异丙醇和丙酮作为溶剂, 结果两性溶剂乙醇和异丙醇对突跃的影响不明显, 丙酮与乙醇混合使用可提高突跃的范围, 原因是丙酮-乙醇混合溶剂降低了体系极性, 从而抑制了离子对的离解, 通过优化反应动力学, 有效放大了电位突跃信号, 因此, 探索选用非质子溶剂与质子溶剂的配比可以扩大应用碱滴定法的适用范围。此外, 选择氢氧化钠 (钾)

滴定法应根据待测物的溶解性和反应特点选择适合的溶剂, 比如盐酸赖氨酸在水中易溶, 在乙醇中极微溶解, 因此样品需先溶解于 0.01 mol/L 盐酸中; 乙醇制氢氧化钾相较于氢氧化钠滴定液(水), 提高了过程产物的溶解性、抑制 CO₂ 干扰, 降低了沉淀、气泡等副反应发生, 显著优化了盐酸赖氨酸的滴定条件, 并使滴定终点更敏锐, 方法重复性较好。滴定曲线的对比见图 5。

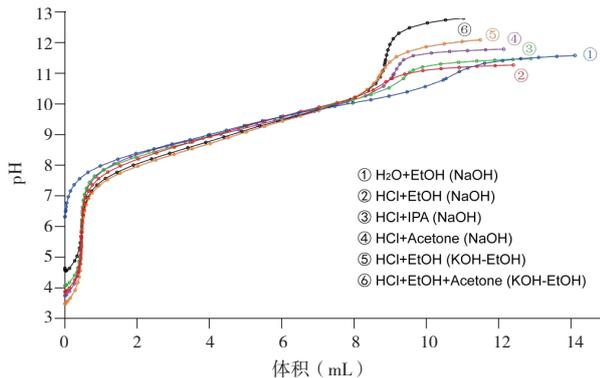


图5 不同溶剂和滴定液中盐酸赖氨酸的电位滴定图
Figure 5. Potentiometric titration curves of lysine hydrochloride in different solvents and titrant solutions

最后, 对于含 1 个当量盐酸的待测物或复杂体系, 可以先加入 0.01 mol/L 盐酸, 通过强酸性环境抑制弱碱性或两性基团的解离再进行滴定, 取两个突跃点消耗滴定液的体积差进行计算; 对于含两个当量盐酸的待测物, 可以直接滴定至第 2 拐点, 并用空白进行校正。

3.1.2 高氯酸电位滴定法及其他滴定法

当氢氧化钠(钾)电位滴定法不适用于盐酸盐类药物测定时, 可以考虑用高氯酸电位滴定法。本研究考察了盐酸可乐定和盐酸赖氨酸使用该法测定的情况, 当用高氯酸滴定盐酸赖氨酸时, 其分子中的 ϵ -氨基与高氯酸的反应式为: $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot HCl + HClO_4 \rightarrow C_6H_{14}N_2O_2 \cdot HClO_4 + HCl$ 。在这个反应中, 1 mol/L 的盐酸赖氨酸与 1 mol/L 的高氯酸反应, 因此滴定度是 18.27 mg/mL。在 ChP 方法中, 因加入醋酸汞试液消除了 Cl⁻ 的干扰, α -氨基进一步质子化, 1 mol/L 的盐酸赖氨酸最终与 2 mol/L 的高氯酸反应, 故滴定度是 9.133 mg/mL。试验结果证实, 加入醋酸汞后测定结果偏高, 分析原因可能是因为醋酸汞掩蔽 Cl⁻ (反离子) 后, 药物分子中的羧基在非水体系中酸性增强, 进而被高氯酸滴定。因此, 含酸性基团(如羧酸)的盐酸盐类药物, 可尝试通过溶剂调控屏蔽 Cl⁻。盐酸赖

氨酸滴定中将甲酸与冰醋酸混合使用, 兼顾了酸性强度和低极性环境, 从而抑制了 Cl⁻ 解离, 所以无需再额外加入醋酸汞, 这一点在田甜等^[17]对盐酸精氨酸的研究中也得到了印证。此外, ChP 收录的盐酸盐类药物还包含了一些采用乙二胺四乙酸、硫代硫酸钠、硝酸银、亚硝酸钠滴定法测定的品种, 这些方法的选择通常基于药物的具体特性。

3.1.3 色谱法

本研究对盐酸金刚乙胺、盐酸倍他司汀和盐酸小檗胺进行了 GC 和 HPLC 法的替代考察。考虑采用色谱法的原因主要有: ① ChP 同品种项下已有色谱测定方法, 若经考察满足准确度等要求可以尝试替代, 这样可以简化和合并试验步骤, 方便实际操作。本试验中, 盐酸金刚乙胺在碱性条件下转化为极性减小的金刚乙胺游离碱, 挥发性显著提高, 参照 ChP 盐酸金刚乙胺有关物质色谱条件以内标法进行 GC 分析; 盐酸倍他司汀采用了有关物质及其片剂项下的含量测定的方法。②针对盐酸倍他司汀高价原料, 色谱法通过微量分析显著减少了称样量, 长期检测可大幅降低原料消耗与成本投入。③适用于来源繁杂的中药提取原料, 以盐酸小檗胺为例, 其是从小檗科植物甘肃小檗同属植物中提取出的化合物, 该属的植物种类繁多, 其复杂性导致提取物中含有多种生物碱等杂质, 影响了高氯酸滴定反应的准确度。据统计, ChP 中采用 HPLC 法测定含量的盐酸盐类药物占比已超 37%, 考虑到色谱法可能存在的误差, 绝大部分品种将含量范围设定为 100.0% \pm 2.0%。

3.2 国家标准修订的必要性与建议

本研究发现, 按照国标方法测定盐酸赖氨酸和盐酸小檗胺的含量时, 结果均偏高。具体来说, 盐酸赖氨酸的含量接近或超过了规定的上限(101.0%), 而通过与生产企业的电话调研, 了解到其也遇到了同样的问题。对于盐酸小檗胺(片), 由于测定方法的专属性不足, 其实际含量可能并未达到规定的下限, 进而影响药品质量。鉴于此, 认为药典委有必要对这两种药品的含量测定方法进行重新评估和修订, 增订有关物质, 进行通过制定更加精确的质量控制标准, 为整个行业提供更可靠的指导, 同时促使企业提高产品质量, 确保药品的安全性和有效性。

3.3 研究的局限性与展望

中国食品药品检定研究院标准品目录中未收录盐酸小檗胺, 鉴于试验要求, 采用了北京世纪奥科生物技术有限公司的对照品, 其 HPLC 纯度为 98.41%, 因数量有限, 未对干燥失重、炽灼残渣、残留溶剂等进一步标化, 因此计算的结果可能会有正偏差, 比如按面积归一化法计算盐酸小檗胺原料的色谱纯度为 94.63%, 低于对照品外标法结果 (99.76%)。因毒麻类管制原料获取限制及部分品种采购困难, 试验仅对 5 个代表性样品进行研究, 未能全面覆盖药典收载全部品种, 因此, 替代方法规律的普适性还需进一步考察和验证。同时, 有必要对新的检验检测技术持续关注, 探索新型绿色环保替代方案。

3.4 小结

本文通过对比现行国家标准和多种替代方法, 证实了汞盐替代的可行性, 为国家药品标准中盐酸盐类药物的检测提供了科学的依据和实践指导, 为药品检验领域的“碳达峰、碳中和”目标提供了技术路径。在 ChP 2020 年版中, 仅修订了 1 个盐酸盐品种的含量测定, 因此, 药典委可以组织专项研究小组, 系统开展研究并建立标准化技术指南, 充分发挥 ChP 在绿色检验中的导向作用, 推动绿色药品检验的发展, 助力医药行业向环境友好型、资源节约型发展模式转型。

参考文献

- 1 张伟. 发挥药品标准导向作用助力经济社会高质量发展—学习习近平总书记关于标准和质量重要论述的体会 [J]. 中国药品标准, 2018, 19(1): 5–7. [Zhang W. Playing the guiding role of pharmaceutical standards to promote high-quality economic and social development—experience from learning the General Secretary Xi Jinping's important discussions on standards and quality[J]. Drug Standards of China, 2018, 19(1): 5–7.] DOI: 10.19778/j.chp.2018.01.001.
- 2 徐昕怡, 许华玉, 陈蕾, 等. 贯彻落实新发展理念编制好新时代新阶段《中国药典》[J]. 中国药品标准, 2021, 22(5): 397–402. [Xu XY, Xu HY, Chen L, et al. Implementation of the new development philosophy and compilation of the *Chinese Pharmacopoeia*[J]. Drug Standards of China, 2021, 22(5): 397–402.] DOI: 10.19778/j.chp.2021.05.001.
- 3 陈蕾, 陈英, 刘雁鸣, 等. 《中国药典》2020 年版第一增补本药用辅料标准解读 [J]. 中国药品标准, 2024, 25(2): 168–175. [Chen L, Chen Y, Liu YM, et al. Interpretation of the standards for pharmaceutical excipients in the first supplement of

- the *Chinese Pharmacopoeia* 2020 Edition[J]. Drug Standards of China, 2024, 25(2): 168–175.] DOI: 10.19778/j.chp.2024.02.010.
- 4 国家药典委员会. 关于发布《中国药典》(2025 年版) 编制大纲的通知 [EB/OL]. (2022–12–19) [2024–12–23]. <https://www.chp.org.cn/#/newsDetail?id=17490>.
- 5 臧文超, 叶旌, 田祎, 等, 编著. 重金属污染及控制. 第 1 版[M]. 北京: 化学工业出版社, 2018: 80–86.
- 6 国家药典委员会. 关于征集推行“绿色环保”药用辅料标准建议的通知 [EB/OL]. (2022–05–06) [2024–12–23]. <https://www.chp.org.cn/#/newsDetail?id=17033>.
- 7 国家药典委员会. 关于二羟丙茶碱等 319 个《中国药典》2020 年版二部品种国家标准修订草案的公示 [EB/OL]. (2022–10–27) [2024–12–23]. <https://duyaonet.com/News/Detail/6682DDF3-2F35-4EE2-85ED-B798DFCE4795>.
- 8 周怡, 王志军, 岳志华, 等. 2025 年版《中国药典》二部主要增修订内容解读 [J]. 中国药品标准, 2025, 26(1): 23–27. [Zhou Y, Wang ZJ, Yue ZH, et al. Introduction of the main addition and revision of the *Chinese Pharmacopoeia* 2025 Edition (Volume II) [J]. Drug Standards of China, 2025, 26(1): 23–27.] DOI: 10.19778/j.chp.2025.01.004.
- 9 陈蕾, 刘雁鸣, 袁耀佐, 等. 2025 年版《中国药典》药用辅料修订品种标准概况 [J]. 中国药品标准, 2025, 26(1): 51–57. [Chen L, Liu YM, Yuan YZ, et al. The introduction on the revised standards of pharmaceutical excipients in the *Chinese Pharmacopoeia* 2025 Edition[J]. Drug Standards of China, 2025, 26(1): 51–57.] DOI: 10.19778/j.chp.2025.01.008.
- 10 中国药典 2020 年版. 二部 [S]. 2020: 938–951, 1030–1033.
- 11 EP 11.0[EB/OL]. (2023–01–01) [2024–12–18]. <https://pheur.edqm.eu>.
- 12 USP 2022[EB/OL]. (2022–05–01) [2024–12–18]. <https://online.uspnf.com>.
- 13 JP 18[S]. 2021: 789, 1282–1283.
- 14 国家药品标准: 化学药品地方标准上升国家标准. 第 13 册[S]. 2002: 150–151.
- 15 董宁, 刘慧颖, 孙立新. 盐酸小檗胺片溶出度测定方法的建立及其体外溶出性能评价 [J]. 中国药房, 2018, 29(17): 2356–2359. [Dong N, Liu HY, Sun LX. Establishment of Dissolution tests and evaluation of dissolution performance for berbamine hydrochloride tablets[J]. China Pharmacy, 2018, 29(17): 2356–2359.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.12.
- 16 孙毓庆, 主编. 分析化学. 第 4 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 43.
- 17 田甜, 胡艳霞, 江燕, 等. 非水电位滴定法测定盐酸精氨酸含量方法的改进 [J]. 中国药品标准, 2022, 23(2): 206–209. [Tian T, Hu YX, Jiang Y, et al. Optimization for the determination method of arginine hydrochloride by non-aqueous potentiometric titration[J]. Drug Standards of China, 2022, 23(2): 206–209.] DOI: 10.19778/j.chp.2022.02.016.

收稿日期: 2024 年 03 月 19 日 修回日期: 2024 年 04 月 16 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳