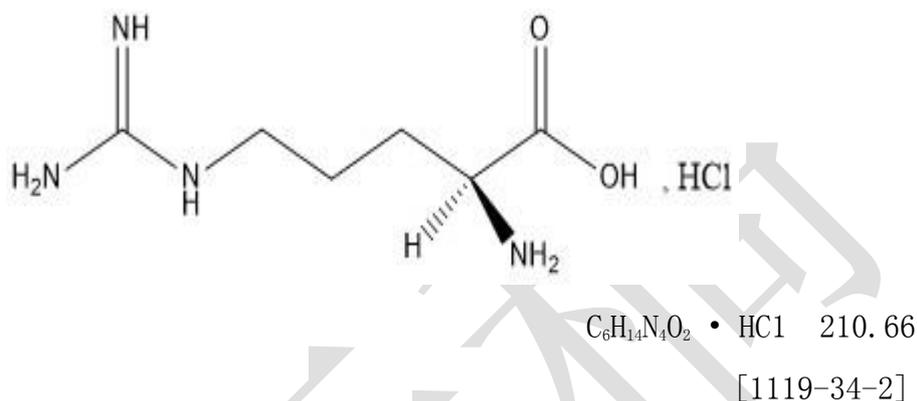


附件： 盐酸精氨酸药用辅料标准草案公示稿

盐酸精氨酸

Yansuan Jing' ansuan
Arginine Hydrochloride



本品为 L-2-氨基-5-胍基戊酸盐盐酸盐。按干燥品计算，含 $C_6H_{14}N_4O_2 \cdot HCl$ 应不少于 98.5%。

【性状】 本品为白色或类白色结晶或结晶性粉末。

本品在水中易溶，在乙醇中极微溶解。

比旋度 取本品，精密称定，加 6mol/L 盐酸溶液溶解并定量稀释制成每 1ml · 中约含 80mg 的溶液，依法测定（通则 0621），比旋度为 + 21.5° 至 + 23.5°。

【鉴别】（1）取本品与盐酸精氨酸对照品各适量，分别加水溶解并稀释制成每 1ml 中约含 0.4mg 的溶液，作为供试品溶液与对照品溶液。照其他氨基酸（第一法）项下的方法试验，供试品溶液所显主斑点的位置和颜色应与对照品溶液的主斑点相同。

（2）本品的红外光吸收图谱应与对照的图谱（光谱集 406 图）一致。

【检查】溶液的透光率 取本品 1.0g，加水 10ml 溶解后，照紫外-可见分光光度法（通则 0401），在 430nm 的波长处测定透光率，不得低于 98.0%。

硫酸盐 取本品 0.50g，依法检查（通则 0802），与标准硫酸钾溶液 1.0ml 制成的对照液比较，不得更浓（0.02%）。

磷酸盐 取本品 0.40g，置坩埚中，加硝酸镁 0.3g 与水 5ml，置水浴上蒸发至干，

用小火灼烧后 550℃ 灼灼至完全灰化，加水 5ml 与硫酸溶液（1→4）3ml，缓缓加热 5 分钟，加热水 10ml，滤过，滤液置比色管中，滤渣用热水适量洗涤，洗液并入滤液中并使总液量达 25ml，加钼酸铵溶液[取钼酸铵 0.5g，加硫酸溶液（3→100）10ml 使溶解]与磷试液各 1ml，在 60℃ 加热 10 分钟，如显蓝色，与标准磷酸盐溶液（精密称取磷酸二氢钾 0.143g，置 1000ml 量瓶中，加水适量使溶解并稀释至刻度）0.8ml 用同一方法制成的对照液比较，不得更深（0.02%）。

铵盐 取本品 0.10g，依法检查（通则 0808），与标准氯化铵溶液 2.0ml 制成的对照液比较，不得更深（0.02%）。

蛋白质 取本品 1.0g，加水 10ml 溶解后，加 20% 三氯醋酸溶液 5 滴，不得生成沉淀。

其他氨基酸

第一法（薄层色谱法）

取本品适量，加水溶解并稀释制成每 1ml 中约含 10mg 的溶液，作为供试品溶液；精密量取 1ml，置 500ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液；另取精氨酸对照品与盐酸赖氨酸对照品各适量，置同一量瓶中，加水溶解并稀释制成每 1ml 中各约含 0.4mg 的溶液，作为系统适用性溶液。照薄层色谱法（通则 0502）试验，吸取上述三种溶液各 5 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以正丙醇-浓氨溶液（2：1）为展开剂，展开，晾干，喷以茚三酮的丙酮溶液（1→50），在 105℃ 加热至斑点出现，立即检视。对照溶液应显一个清晰的斑点，系统适用性溶液应显两个完全分离的斑点。供试品溶液如显杂质斑点，不得多于 1 个，且颜色与对照溶液的主斑点比较，不得更深（0.2%）。

第二法（采用适宜的氨基酸分析仪方法）

取本品约 30.0mg，精密称定，置 50ml 量瓶中，用水或适宜缓冲液溶解并稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液；精密量取供试品溶液 1.0ml，置 100ml 量瓶中，用水或缓冲液稀释至刻度，摇匀，精密量取 2.0ml，置 10ml 量瓶中，用水或缓冲液稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液（1）；取脯氨酸约 30.0mg，精密称定，置 100ml 量瓶中，用水或缓冲液稀释至刻度，摇匀，精密量取 1.0ml，置 250ml 量瓶中，用水或缓冲液稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液（2）；分别取亮氨酸和异亮氨酸各约 30mg，精密称定，置 50ml 量瓶中，用水或缓冲液稀释至刻度，摇匀，精密量取 1.0ml，置

200ml 量瓶中，用水或缓冲液稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液（3）。精密量取供试品溶液与对照溶液（1）、（2）和（3）相同量，分别注入氨基酸分析仪，在 570nm 和 440nm 的波长处测定，记录色谱图。对照溶液（3）色谱图中（570nm），亮氨酸和异亮氨酸色谱峰之间的分离度应不小于 1.5。对照溶液（3）的浓度可适当调整以满足系统适用性的要求。供试品溶液色谱图中如有杂质峰（570nm），单个杂质峰面积不得大于对照溶液（1）主峰面积（0.2%），各杂质峰面积的和不得大于对照溶液（1）主峰面积的 2.5 倍（0.5%）；供试品色谱图中如有与对照溶液（2）中脯氨酸保留时间一致的峰（440nm），按外标法以峰面积计算，不得过 0.2%；在 570nm 和 440nm 波长处检出的杂质总量不得大于 0.5%。

以上两个种方法可选做一个。如检验结果需要仲裁时，以第二法为准。

干燥失重 取本品，在 105℃干燥 3 小时，减失重量不得过 0.2%（通则 0831）。

炽灼残渣 不得过 0.1%（通则 0841）。

铁盐 取本品 2.0g，依法检查（通则 0807），与标准铁溶液 2.0ml 制成的对照液比较，不得更深（0.001%）。

重金属 取本品 2.0 g，加水 23ml 与醋酸盐缓冲液（pH3.5）2ml 溶解后，依法检查（通则 0821 第一法），含重金属不得过百万分之十。

砷盐 取本品 2.0 g，加水 23ml 溶解后，加盐酸 5ml，依法检查（通则 0822 第一法），应符合规定（0.0001%）。

含氯量 取本品约 0.35g，精密称定，加水 20ml 溶解后，加稀醋酸 2ml 与溴酚蓝指示液 8~10 滴，用硝酸银滴定液（0.1mol/L）滴定至显蓝紫色。每 1ml 硝酸银滴定液（0.1mol/L）相当于 3.545mg 的 Cl。按干燥品计算，含氯量应为 16.5%~17.1%。

细菌内毒素（供注射用） 取本品，依法检查（通则 1143），每 1g 盐酸精氨酸中含内毒素的量应小于标示值。

【含量测定】 取本品约 0.18g，精密称定，加无水甲酸 3ml 使溶解，加冰醋酸 30ml，照电位滴定法（通则 0701），用高氯酸滴定液（0.1mol/L）滴定，并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 高氯酸滴定液（0.1mol/L）相当于 21.07mg 的 $C_6H_{14}N_4O_2 \cdot HCl$ 。

【类别】 药用辅料，保护剂、稳定剂和 pH 调节剂等。

【贮藏】 密封保存。

【标示】 应标明每 1g 盐酸精氨酸中含内毒素的量应小于的标示值。

起草单位： 湖北省药品监督检验研究院（其他项目） 027-87705262

中国食品药品检定研究院（细菌内毒素项目） 010-53851594

复核单位： 四川省食品药品检验检测院

盐酸精氨酸药用辅料标准起草说明

1. CAS 号： 中国药典二部盐酸精氨酸标准未标注 CAS 号，参照 USP42、EP10.0 和 JP17 增订 CAS 号为 1119-34-2。

2. 检查

磷酸盐 参照中国药典二部盐酸精氨酸标准中磷酸盐检查项进行考察，结果表明：只在电炉上灼烧，达不到完全灰化的效果，过滤后溶液的颜色对比色有严重的干扰；采用电炉灼烧后经 550℃ 和 700℃ 炽灼至完全灰化，样品溶液的颜色对比色结果判定均无干扰，且现象明显。鉴于此，将前处理修订为“用小火灼烧后 550℃ 炽灼至完全灰化”。

其他氨基酸 中国药典二部、USP42 和 JP17 均采用薄层色谱法，EP10.0 采用氨基酸分析仪测定法。该标准草案中附有两种检测方法，一种为薄层色谱，一种为氨基酸分析仪测定法。薄层色谱法是比较传统的氨基酸有关物质的检查方法，相对简单一点；氨基酸分析仪测定法能对除主成分精氨酸以外的 16 种其他氨基酸进行测定，方法较环保，专属性、精密度、重复性良好，灵敏度高。此两种方法为选择性实施方法，如需要仲裁时，以第二法氨基酸分析仪法测定的结果为准。

有关物质 参照中国药典二部拟修订的“精氨酸”质量标准中有关物质检查项方法，建立了液相色谱法对盐酸精氨酸中有关物质进行控制，并对方法的专属性、系统适用性、精密度、稳定性、定量限、检出限、耐用性（SHIMSEN Ankylo C18- AQ 色谱柱（4.6*250mm，5 μm）；大曹 CAPCELL PAK C18 色谱柱（4.6*250mm，5 μm））进行了考察和验证。具体方法如下。综合考虑，暂未纳入标准草案，希望企业继续反馈意见建议。

有关物质 取本品适量，精密称定，加流动相 A[0.02mol/L 己烷磺酸钠缓冲液（用

磷酸调节 pH 值至 2.0)–乙腈 (88:12)] 溶解并稀释制成每 1ml 中约含 5mg 的溶液, 作为供试品溶液; 取供试品溶液适量, 加流动相 A 稀释制成每 1ml 中约含 5 μg 的溶液, 作为对照溶液。照高效液相色谱法 (通则 0512) 试验, 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以 0.02mol/L 己烷磺酸钠缓冲液 (用磷酸调节 pH 值至 2.0)–乙腈 (88:12) 为流动相 A, 以乙腈作为流动相 B; 按下表进行梯度洗脱; 检测波长为 210nm; 流速为每分钟 1.0ml。精密量取供试品溶液和对照溶液各 20 μl, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图。对照溶液色谱图中, 主成分色谱峰高的信噪比应大于 20。供试品溶液色谱图中, 单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 2 倍 (0.2%), 各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的 5 倍 (0.5%)。

时间 (分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	100	0
20	85	15
21	100	0
30	100	0

细菌内毒素 盐酸精氨酸注射液在中国药典中均采用热原检查法控制其热原物质的污染量, 而国际上均采用的是细菌内毒素检查法检测其制剂, 国外的原料药生产企业也使用内毒素方法对盐酸精氨酸原料进行质量监控。细菌内毒素检查法与热原法比较, 具有结果更为准确、可以定量、更为标准化、不使用动物等优点。故将该品种的热原检查法转换为细菌内毒素检查法, 并参考《药用辅料细菌内毒素及热原检查法设定思路》(202202 征求意见稿), 对细菌内毒素检查项内容进行规范。

3. 含量测: 中国药典二部在滴定的过程中加入醋酸汞作为掩蔽剂, 由于汞盐对人体和环境危害大, 《国家药品标准指导原则》及《欧洲药典指导原则》均明确指出“在滴定氢卤酸生物碱类药物时应避免使用汞盐, 尽可能采用其他方法”, 故参照 EP10.0 对含量测定项进行考察。试验中对比了中国药典二部方法及 EP10.0 方法, 最终选择参考 EP10.0 方法拟定含量测定项。

4. 类别: 本品作为药用辅料主要作为保护剂、稳定剂, 也可作为 pH 调节与缓冲盐, 并且可以作为表面活性剂。故类别为药用辅料, 保护剂、稳定剂和 pH 调节剂等。

5. 标示: 根据《药用辅料细菌内毒素及热原检查法设定思路》(202202 征求意见稿), 对标示项内容进行规范。