

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2015.08.001

药用磷酸质量标准对比分析及其标准提高研究^①

刘红^{1,2}, 李丹^{1,2}, 莫婷^{1,2}, 王苗^{1,2},
谢玲^{1,2}, 邓斌³, 潘红春^{1,2}

1. 西南大学药学院, 重庆 400715; 2. 重庆药物过程与质量控制工程技术研究中心, 重庆 400715;
3. 重庆市食品药品检验所, 重庆 401120

摘要: 为提高我国药用磷酸的质量标准, 确保用药安全, 对国家标准(GB 3149-2004)、英国药典(BP 2013)、欧洲药典(EP 7.0)、美国药典(USP 35-NF30) 4 种药用磷酸质量标准各项指标检测方法和限度的对比分析, 拟建立我国更加严格、符合实际的药用磷酸质量标准。结果表明: 我国现行国家标准(GB 3149-2004)对药用磷酸的质量要求远低于 3 种国外药典的要求。按照拟定的药用磷酸质量标准要求, 对上市药用磷酸进行质量分析, 结果符合标准规定。表明我国药用磷酸具有良好的质量基础, 提高我国药用磷酸的质量标准是可行的。

关键词: 磷酸; 药用辅料; 质量标准; 各国药典

中图分类号: R921

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2015)08-0001-05

磷酸在食品添加剂和医药工业中有广泛的用途, 是各种饮料、食品中最便宜的无机酸味剂和螯合剂, 也是酵母的营养剂及制造食用磷酸盐和药品的原料^[1]。食品级磷酸盐是应用最广泛、用量较大的食品添加剂之一, 具有保水、保湿、黏结、增塑、稠化、增溶、改善流变性能及螯合金属离子等作用, 能改进食品的组织结构和口感, 对食品品质的提高和改善起着重要的作用, 几乎是所有食物的天然成分之一^[2]。在制药行业, 磷酸可用作药剂的酸化剂、缓冲剂、pH 值调节剂以及中草药制剂的浸出辅助剂, 也是合成甘油磷酸钠、磷酸铁、磷酸锌等药物的原料^[3], 近年来在注射剂中的使用越来越广泛。

随着人们对注射剂安全性的日趋关注, 作为注射剂酸度调节剂的药用磷酸的质量直接关系到广大患者的身体健康, 严格控制其质量十分必要。然而, 目前药用磷酸未被中国药典收录, 也没有药用标准, 企业采用的只是食品添加剂标准(GB 3149-2004), 致使药用磷酸在注射剂中的应用存在极大安全隐患。虽然《最新国家药用辅料标准手册》^[3]和《药用辅料手册》^[4]中记载磷酸时提供了 2 种国外标准作为参考, 但其质量标准不够全面, 也非现行新版标准, 更未进行对比分析, 因此, 有必要参考国内外现行药用磷酸标准, 拟定严格的药用磷酸质量标准, 确保用药安全。

本文对比分析了现行《美国药典(USP 35-NF30)》、《欧洲药典(EP 7.0)》、《英国药典(BP 2013)》中药用磷酸的质量标准, 并与《中华人民共和国食品添加剂磷酸国家标准(GB 3149-2004)》(下称国际)进行了对比研究, 建立了严格可行的药用磷酸质量标准, 拟为规范和提高国内药用磷酸质量提供参考。

1 药用磷酸质量标准的对比分析

国标(GB 3149-200)和欧洲药典(EP 7.0)、英国药典(BP 2013)、美国药典(USP35-NF30)磷酸质量标准的异同性比较见表 1。

① 收稿日期: 2014-12-24

基金项目: 国家重大科技专项项目(2010ZX09401-306-1-4); 重庆市制药过程与质量控制工程技术研究中心能力提升项目(CSTC2012gg-yyjsb10002-33); 西南大学博士基金项目(SWU110056; SWU110057)。

作者简介: 刘红(1965-), 男, 四川达州人, 博士, 正高级工程师, 主要从事药品新技术和新制剂研究。

通信作者: 潘红春, 正高级工程师, 硕士研究生导师。

表 1 中华人民共和国国家标准及英国、欧洲、美国现行药典中磷酸质量标准的对比

项目	中华人民共和国国家标准 (GB 3149-2004) ^[5]	英国药典(BP 2013) ^[6] /欧洲药典(EP 7.0) ^[7]	美国药典 (USP 35-NF30) ^[8]
化学式	H ₃ PO ₄	H ₃ PO ₄	H ₃ PO ₄
相对分子质量	97.99	98.0	98.00
质量浓度/(m·m ⁻¹)	75.0%~86.0%	84.0%~90.0%	85.0%~88.0%
性状	无色透明或略带浅色调状液体	澄清无色,粘稠液体,有腐蚀性	—
溶解度	—	溶于水和乙醇(96%)	—
相对密度	≈1.7	≈1.7	—
鉴别方法	硝酸银沉淀法	a. 用水稀释,溶液呈强酸性; b. 硝酸银法; c. 磷酸铵沉淀法	a. 硝酸银沉淀法; b. 磷酸铵沉淀法
鉴定方法	a. 磷酸钼喹啉重量法(仲裁法); b. 氢氧化钠滴定法	氢氧化钠滴定法	氢氧化钠滴定法
氯化物	—	≤0.005%	与硝酸银 TS 反应,无沉淀产生
硫酸盐	—	≤0.01%	与氯化钡 TS 反应,无沉淀产生
硝酸盐	—	—	在硫酸介质中,与靛蓝 TS 反应,1 min 之内蓝色不褪色
铁	—	≤0.005%	—
重金属	≤0.000 5%	≤0.001%	≤0.001%
砷	≤0.000 05%	≤0.000 2%	—
氨沉淀物	—	比浊法	—
亚磷酸和次磷酸	—	与 AgNO ₃ 反应,水浴加热 5 min,溶液的外观无任何变化	与 AgNO ₃ 反应,缓慢加热,溶液不成褐色
碱性磷酸盐	—	—	添加乙醚和乙醇后,应无浑浊产生
氟化物	≤0.001%	—	—
易氧化物	≤0.012%	—	—

注:“—”表示未拟定。

在 4 种标准中,国标(GB 3149-2004)对磷酸的质量要求与国外 3 种药典相比尚存在较大的差距;欧洲、英国药典收录指标相对比较多,且对多数指标要求给出了定量限度,相比于美国药典采用定性检测,显得更加严格。我国应提出适用药企药用磷酸的更高质量标准,收录更多有效的检测指标,严格限度规定。

2 药用磷酸各指标规定限度和检测方法的对比研究

国标(GB 3149-2004)、欧洲药典(EP 7.0)、英国药典(BP 2013)及美国药典(USP 35-NF30)中磷酸的化学式完全相同,相对分子质量基本一致。除美国药典未收录,其他药典性状都为澄清无色、粘稠液体,欧洲药典(EP 7.0)与英国药典(BP 2013)记录其具有腐蚀性,更加详细;相对密度都约为 1.7。

其他指标上有着不同的限度要求,部分指标在检测方法上也存在一定的差异,下面将部分指标进行详细的对比分析。

2.1 鉴别

药物的鉴别试验是用来辨别药物的真伪,是药品质量控制的一个重要环节,只有在药物鉴别无误的情况下进行药物的杂质检查、含量测定等分析才有意义。

根据磷酸的分子结构、理化性质,欧洲药典(EP 7.0)与英国药典(BP 2013)结合物理、化学 2 种方法来鉴别磷酸,磷酸溶液具有强酸性以及发生沉淀反应;国标(GB 3149-2004)和美国药典(USP 35-NF30)采用发生沉淀反应的化学方法来鉴别。4 种标准中均采用硝酸银沉淀法鉴别磷酸,即用氢氧化钠溶液把磷酸溶液调至中性,酚酞作为指示剂,滴加硝酸银溶液产生磷酸银黄色沉淀。但生成黄色沉淀的物理性质规定不同,国标(GB 3149-2004)和美国药典(USP 35-NF30)规定产生的黄色沉淀溶于稀硝酸和氨水,欧洲药典

(EP 7.0)与英国药典(BP 2013)规定黄色沉淀煮沸后颜色不变,溶于氨水.相比于国标(GB 3149-2004),3种国外药典还收录第二种沉淀方法,即磷钼酸铵沉淀法来进一步鉴别磷酸,方法种类更多、更全面;美国药典(USP 35-NF30)进一步规定磷钼酸铵黄色沉淀溶于氨水、缓慢生成,对产物的性质和实验过程现象描述更加细致、严谨.因此,结合欧洲药典(EP 7.0)、英国药典(BP 2013)、美国药典(USP 35-NF30)的方法,更利于鉴别结果的准确性.

2.2 鉴定

在磷酸质量浓度测定中,国标(GB 3149-2004)运用重量法和容量法,即磷钼酸喹啉重量法、氢氧化钠滴定法.重量法以其准确度好、精密度高的优点,作为化学分析中最经典的常量分析方法^[9].为了更好地应用重量法,邓全道等人^[10]对用重量法测定磷酸质量浓度的不确定度进行了评定,认为为避免沉淀过多损失,减少误差,应用少量的水进行多次洗涤,提高操作人员的熟练程度.但重量法检测时间较长,难以满足生产调控的及时要求^[11].国标(GB 3149-2004)中的容量法与3种国外药典中的氢氧化钠滴定法相同,根据磷酸性质,以百里香酚酞为指示液,用氢氧化钠标准滴定液直接滴定,以确定磷酸质量浓度.该方法较重量法操作简单,检测时间短,但以酚酞为指示剂,滴定突跃不灵敏,且用目测的方式判断终点,误差大.鉴于2种方法各有优缺点,本文认为可根据检测的实际条件选择适合的鉴定方法.

2.3 杂质

2.3.1 重金属、砷、氟化物、易氧化物

较3种国外药典,国标(GB 3149-2004)对重金属、砷、氟化物、易氧化物4种杂质的要求限度最严格,分别为0.0005%,0.00005%,0.001%,0.012%.因此,在提高药用辅料磷酸质量标准中,4种杂质指标均以国标(GB 3149-2004)的规定限度及检测方法.

国标(GB 3149-2004)对重金属、砷的检测方法均采用经典通用方法,如测定重金属利用金属杂质铅与硫化钠作用显色的原理,测定砷用二乙基二硫氨基甲酸银法(仲裁法)和砷斑法,与《中国药典》(2010版)的方法完全相符,有利于生产企业日常检验,更好的控制产品质量.

利用氟离子选择电极法检测氟化物,在中性条件下,以饱和甘汞电极为参比电极,用氟离子选择性电极直接测量溶液的电极电位,采用标准曲线法测定氟含量.国标中的氟离子选择电极法操作简单、响应速度快、灵敏度高、精密度高.虽然张沛玲^[12]认为国标法较繁琐,而用顶空气相色谱法代替国家标准分析方法测定食品添加剂磷酸中的氟含量,前处理较简便.但国标中氟离子选择电极法仍作为经典方法广泛应用,为主要方法.

磷酸中的易氧化物主要为亚磷,在过量酸性硫酸铈标准滴定溶液中,与磷酸中的易氧化物反应,过量硫酸铈标准滴定溶液用硫酸亚铁铵标准滴定溶液滴定.滴定终点明显,计算简便.

2.3.2 氯化物、硫酸盐、亚磷酸和次磷酸

国标(GB 3149-2004)中没有对氯化物、硫酸盐、亚磷酸和次磷酸3项指标的限制要求,3种国外药典对此均作出相应要求.

美国药典(USP 35-NF30)在样品溶液中加入定量的硝酸银指示液或氯化钡指示液,根据无沉淀生成来定性判断氯化物和硫酸盐符合规定.而欧洲药典(EP 7.0)、英国药典(BP 2013)运用比浊法,与中国药典(2010版)第二部附录VIII A和附录VIII B规定氯化物、硫酸盐的检测方法原理一致.试验溶液中 Cl^- 与 Ag^+ , SO_4^{2-} 与 Ba^{2+} 生成氯化银、硫酸钡胶体微粒而显乳光,分别与2组对照试验比,试验溶液的乳光不得比对照组深,从而判断氯化物、硫酸盐质量浓度分别小于等于0.005%,0.01%;相对美国药典(USP 35-NF30)的方法,欧洲药典(EP 7.0)、英国药典(BP 2013)更能准确地测定浓度低的离子含量,适用于磷酸中氯化物、硫化物的微量测定.

3种国外药典测定亚磷酸和次磷酸的方法原理相同,即具还原性的亚磷酸和次磷酸与强氧化性的硝酸银反应生成黑色的银和一氧化氮气体,其操作简单,都是规定在5 mL样品溶液中,加2 mL的硝酸银,加热反应,结果易于判断.但是,欧洲药典(EP 7.0)、英国药典(BP 2013)规定“溶液的外观无任何变化”,既包括溶液颜色变化,又包括是否有气泡生成;美国药典(USP 35-NF30)只规定溶液的颜色“应不成褐色”的描述.因而,欧洲药典(EP 7.0)、英国药典(BP 2013)对亚磷酸和次磷酸的规定与美国药典(USP 35-NF30)差别不大,但较准确地表达了反应原理,稍微严格.

2.3.3 其他

美国药典(USP 35-NF30)把硝酸盐和碱性磷酸盐列为检测指标做定性要求,按照检测方法,检测结果

符合标准即达到要求.

欧洲药典(EP 7.0)、英国药典(BP 2013)中规定铁的限度为不大于 0.005%,对氨沉淀物做了定性要求,二者均用比浊法,按照药典规定,应符合要求.

3 药用磷酸的质量标准提高及其检测结果

通过对比分析国标(GB 3149-2004)、美国药典(USP 35-NF30)、欧洲药典(EP 7.0)、英国药典(英国药典(BP 2013))中磷酸各指标限度和检测方法,在食品添加剂磷酸的基础上,本文提出一个适用于国内外药企药用辅料通用可行的提高标准(表 2).然后以食品添加剂磷酸(批号:105020130701,购至湖南尔康制药股份有限公司)为测试样品,按药用磷酸的提高标准进行检测,从表 2 的检测结果可知,食品添加剂磷酸的各指标检测结果均符合该药用磷酸提高标准,可以考虑采用符合提高标准的食品级磷酸作为药用级磷酸的来源.

表 2 药用磷酸质量标准的提高及其检测结果

项 目	限 度	检测结果
化学式	H_3PO_4	符合规定
相对分子质量	97.99	符合规定
质量浓度/($m \cdot m^{-1}$)	84.0%~90.0%	85.7%,符合规定
性状	无色透明或略带浅色稠状液体 ^① ,有腐蚀性 ^②	符合规定
溶解度	溶于水和乙醇(96%) ^②	符合规定
相对密度	≈1.7	符合规定
鉴别	a. 用水稀释,溶液呈强酸性 ^② ; b. 硝酸银法 ^③ ; c. 磷钼酸铵沉淀法 ^③	符合规定
鉴定	a. 磷钼酸喹啉重量法(仲裁法) ^① ; b. 氢氧化钠滴定法 ^①	符合规定
氯化物	≤0.005%,比浊法 ^②	测试溶液的乳光不深于对照溶液,符合规定
硫酸盐	≤0.01%,比浊法 ^②	测试溶液的乳光不深于对照溶液,符合规定
硝酸盐	在硫酸介质中,与靛蓝 TS 反应,1 min 之内蓝色不褪色 ^③	符合规定
铁	≤0.005%,比浊法 ^②	测试溶液的粉红色不深于对照溶液,符合规定
重金属	≤0.0005%,比浊法 ^①	0.000 2%,符合规定
砷	≤0.000 05%,二乙基二硫氨基甲酸银法(仲裁法)和砷斑法 ^①	符合规定
氨沉淀物	比浊法 ^②	测试溶液的乳光不深于对照溶液,符合规定
亚磷酸和次磷酸	与 $AgNO_3$ 反应,水浴加热 5 min,溶液的外观无任何变化 ^②	符合规定
碱性磷酸盐	添加乙醚和乙醇后,应无浑浊产生 ^③	符合规定
氟化物	≤0.001%,氟离子选择电极法 ^①	0.000 3%,符合规定
易氧化物	≤0.012%,硫酸铈滴定法 ^①	0.005%,符合规定

注:其中①,②,③分别表示 GB 3149-2004、EP 2013、EP 7.0、USP 35-NF30 中磷酸相应指标的检测方法.

4 结 语

随着人们对药品安全意识的提高,以及磷酸在药品中的重要性,制定更加严格、科学严谨的药用辅料磷酸的质量标准十分必要.本文提出的药用磷酸的质量提高标准,可以为药用磷酸国家标准的制定提供参考;同时,也可作为制定适合国内外药企药用磷酸内控标准的前提,与林秀玉^[13]制定内控质量标准所提要求一致,即检测项目不少于国家和行业的检测项,检测参数也不低于国家和行业标准.这样可以更好地保证产品安全、有效、均一、稳定,确保产品在有效期内符合法定标准规定,增强企业核心竞争力^[14].

参考文献:

- [1] 刘飞,隋岩峰,李子燕,等.磷酸盐食品添加剂的应用[J].贵州化工,2008,33(3):26-28,34.
- [2] 王丽芳,冯廷萃,王修俊,等.复合磷酸盐食品添加剂对猪肉丸保水效果影响的研究[J].食品工业科技,2014,35(12):320-323.
- [3] 萧三贯.最新国家药用辅料标准手册[M].北京:中国医药科技电子出版社,2011:1115-1116.
- [4] RAYMOND C ROWE, PAUL J SHESKEY, MARIAN E QUINN. Handbook of Pharmaceutical Excipients [M]. Sixth edition. London: the Pharmaceutical Press, 2009: 503-504.
- [5] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会.食品添加剂磷酸 GB 3149-2004 [S].北京:中国标准出版社,2004.
- [6] British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia [S]. London: The Stationery Office, 2013: Monograph 0004.
- [7] European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia [S]. 7th ed. Strasbourg: Council of Europe 2010: 2725.
- [8] United States Pharmacopoeial Convention. United States Pharmacopoeia [S]. Rockville: the United States Pharmacopoeia Convention, Inc, 2012: NF30, 1891.
- [9] 印仁和,薛雷刚,郁祖湛.用磷钼酸喹啉重量法测定化学镀 Ni-P 镀层中的磷含量[J].材料保护,2007,40(4):67-69.
- [10] 邓全道,刘灵芝,李爱力,等.重量法测定食品添加剂磷酸中磷含量的测量不确定度评定[J].中国调味品,2009,34(11):94-97.
- [11] 吁斌.磷钼酸喹啉容量法快速测定化肥中五氧化二磷[J].磷肥与复肥,2012,27(6):87.
- [12] 张沛玲.顶空气相色谱法测定食品添加剂磷酸中氟含量[J].职业与健康,2002,18(6):40-41.
- [13] 林秀玉.药品生产企业制定内控质量标准探讨[J].首都医药,2011,18(6):48.
- [14] 杨增明.中药生产企业内控质量标准的制定[J].中国药事,2010,24(2):149-152.

Comparison and Improvement of the Quality Standards for Pharmaceutical Phosphoric Acid

LIU Hong^{1,2}, LI Dan^{1,2}, MO Ting^{1,2},
WANG Miao^{1,2}, XIE Ling^{1,2}, DENG Bin³, PAN Hong-chun^{1,2}

1. School of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China;

2. Chongqing Engineering Research Center for Pharmaceutical Process and Quality Control, Chongqing 400715, China;

3. Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing 401120, China

Abstract: In order to improve the requirements of the national standard for pharmaceutical phosphoric acid of PRC and ensure the safe use of drugs, a comparative study was made of the test methods and limitation of all indicators for the quality standards of pharmaceutical phosphoric acid in four current standards, i. e., the state standard of PRC (GB 3149-2004), the British pharmacopoeia (BP 2013), the European pharmacopoeia (EP 7.0) and the United States pharmacopoeia (USP 35-NF30). The results showed that the requirements of the state standard of PRC (GB 3149-2004) on the quality of pharmaceutical phosphoric acid are far lower than those of the other three. Then the listed pharmaceutical phosphoric acid was analyzed according to the drafting standards, and the results met the requirements. It is thus concluded that the quality of pharmaceutical phosphoric acid in our country is good at present and that it is feasible to improve the requirements of our national standard for pharmaceutical phosphoric acid.

Key words: phosphoric acid; pharmaceutical adjuvant; quality standard; pharmacopoeia

