

附件 1: 制酸力测定法草案公示稿 (第二次)

制酸力测定法

本法系用于检查抗酸**药物**或具有酸中和作用的**药物(含原料药和制剂)**在规定条件下中和酸的速率与能力。

一、**仪器装置** 由反应装置及指示装置组成。**反应装置**包括反应容器及搅拌装置, 应保证搅拌平稳、温度可控。**指示装置**为**pH计**, 用于指示**溶液**反应过程及反应终点的**溶液** pH 值。

1. 反应装置

反应容器 **形状尺寸如图 1 所示(同通则 0931 溶出度与释放度测定法第三法溶出杯)**一般由硬质玻璃或其他惰性材料制成的底部为半球形的 250ml 杯状容器, 其形状尺寸如图 1 所示**(同通则 0931 溶出度与释放度测定法第三法溶出杯)**, 内径为 $62\text{mm} \pm 3\text{mm}$ (圆柱部分内径最大值和内径最小值之差不得大于 0.5mm), 高为 $126\text{mm} \pm 6\text{mm}$ 。反应容器置恒温水浴或其他适当的加热装置中, 并保持温度在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。

搅拌桨装置 形状尺寸如图 2 所示(同通则 0931 溶出度与释放度测定法第三法搅拌桨)。桨杆上部直径为 $9.75\text{mm} \pm 0.35\text{mm}$, 桨杆下部直径为 $6.0\text{mm} \pm 0.2\text{mm}$; 桨杆对称度(即桨轴左侧距桨叶左边缘距离与桨轴右侧距桨叶右边缘距离之差)不得超过 0.5mm , 桨轴和桨叶垂直度 $90^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$; 搅拌**桨杆**旋转时, 桨轴与容器的垂直轴在任一点的偏差均不得大于 2mm 。**搅拌桨旋转时**, **桨叶** A、B 两点的摆动幅度不得超过 0.5mm 。测**试定**前, 应对搅拌装置进行必要的调试, 使桨叶底部距容器的内底部 $15\text{mm} \pm 2\text{mm}$ **(如图 3 所示)**, 实际转速应在规定转速的 $\pm 4\%$ 范围内。

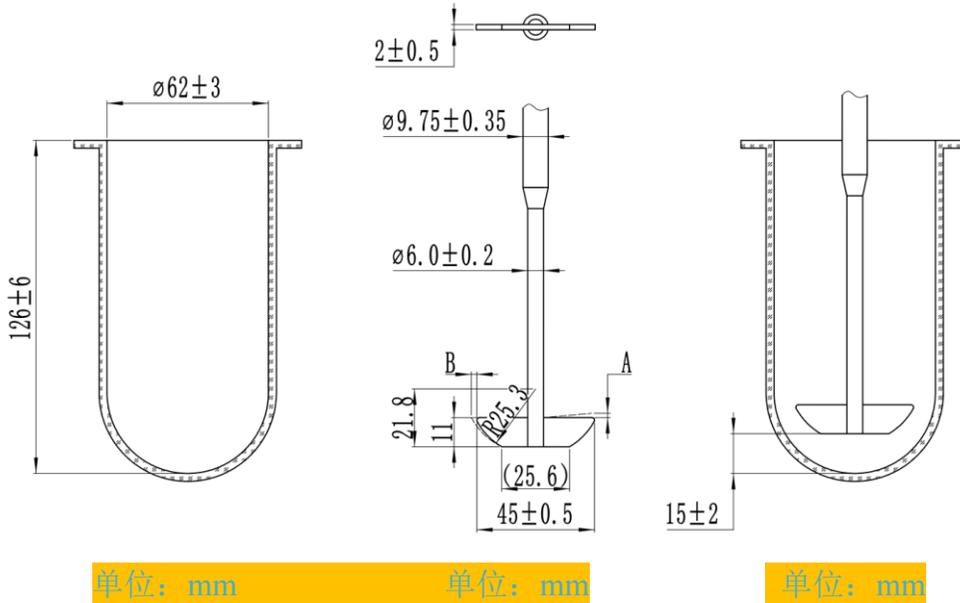


图 1 反应容器

图 2 搅拌装置

图 3 反应装置

2. 指示装置

通常以 pH 计作为指示装置，照 pH 值测定法通则（通则 0631 pH 值测定法），选择适宜的 pH 校正用标准缓冲液对 pH 计进行校正测定。

二、待测样品制备测试准备

测试前，除另有规定外，分别按下述方式制备需对不同的供试品作以下预处理：

原料 取供试品适量，（必要时研细，过 5 号筛），精密称定，置反应容器中，取品种项下规定体积量的预热至温度为 $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的水（ V_w ），先用少量水使供试品粉末均匀润湿，再一边振摇一边缓慢加入剩余水量，作为待测样品。

片剂（口服普通片、咀嚼片、分散片）取供试品 20 片，精密称定，计算平均片重，研细，混匀，（必要时过 5 号筛），取细粉适量（相当于单次最小服用剂量），精密称定，置反应容器中，必要时加入少量乙醇（用 0.1mol/L 盐酸溶液调节 pH 值至 3.5），恰使供试品粉末充分润湿，再一边振摇一边缓慢加入按照品种项下规定的体积量的加入预热至温度为 $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的水（ V_w ），作为待测样品。

~~含片 取供试品 20 片，精密称定，计算平均片重，再精密称取一定量（相当于单次最小服用剂量）的供试品，置反应容器中，取品种项下规定体积量的预热至温度为 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的水（ V_w ），作为待测样品。~~

~~泡腾片 取供试品 20 片，精密称定，计算平均片重，再精密称取一定量（相当于单次最小服用剂量）的供试品，置反应容器中，取品种项下规定体积量的预热至 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的水（ V_w ），先加入适量水，待泡腾平息后再缓慢加入剩余水量，作为待测样品。~~

胶囊剂 取供试品 20 粒，精密称定，计算平均装量。取内容物，研细，混匀，（必要时过 5 号筛），取细粉适量精密称取适量（相当于单次最小服用剂量）的细粉，按片剂制备方法，自“置容器中，必要时加入少量乙醇……”起，按片剂处理过程进行同法操作。

颗粒剂 单剂量包装的颗粒剂，取供试品 10 袋，精密称定，计算平均装量，内容物混匀后取样；多剂量包装的颗粒剂，内容物直接混匀取样，取混匀的颗粒适量上述取样量均（相当于单次最小服用剂量），精密称定取或量取供试品，置反应容器中，加入取品种项下规定体积量的预热至温度为 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的水（ V_w ），作为待测样品。

散剂 单剂量包装的散剂，取供试品 10 袋，精密称定，计算平均装量，内容物混匀后取样；多剂量包装的散剂，内容物直接混匀取样，取混匀的散剂适量（上述取样量均相当于单次最小服用剂量），精密称定取或量取样品，按片剂制备方法，自“置反应容器中，必要时加入少量乙醇……”起，按片剂处理过程进行同法操作。

口服溶液剂、口服混悬剂、口服乳剂 单剂量包装的产品，取供试品 10 支，混匀后取样，干混悬剂则取供试品 20 袋，精密称定，计算平均装量后取样；多剂量包装的产品，先充分振摇使溶液混匀后取样；上述取样量均相当于单次最小服用剂量。精密称取或量取供试品，置反应容器中，取品种项下规定体积量的预热至温度为 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的水（ V_w ），先用适量水将供试品全部转移至容器中，充分振摇使样品呈均匀溶液，再一边振摇一边缓慢加入剩余水量，作为待测样品。

凝胶剂 单剂量包装的样品，取供试品 10 袋（支），混匀后取样，多剂量

包装样品，则直接取样；上述取样量均相当于单次最小服用剂量，精密称取或量取供试品，置容器中，取品种项下规定体积量的~~预热至温度为~~37℃±0.5℃的水（V_w），先用适量水将包装内样品全部转移至容器中，充分振摇使样品呈均匀溶液，再一边振摇一边缓慢加入剩余水量，作为待测样品。

~~其他未涵盖剂型的供试品处理方式在品种项下规定。~~

三、测定法

第一法（单点测定法）

~~按各品种项下的规定，~~取待测样品，~~置反应容器中，~~以每分钟 200 转的转速，搅拌 1~2 分钟，使待测样品充分~~溶解或溶散混匀，~~~~按各品种项下的规定，~~精密加入盐酸滴定液（1mol/L 或其他适宜浓度）（V_{HCl}），立即准确计时，在 37℃±0.5℃的温度条件下，以每分钟 200 转的转速搅拌，~~经 1 小时~~，立即用氢氧化钠滴定液（1mol/L 或其他适宜浓度）在 5 分钟内滴定~~至溶液的~~pH 值~~至为~~ 3.5，计算消耗盐酸滴定液的量（制酸力）。

消耗盐酸滴定液的量按下式计算：

$$\text{酸消耗量 (ml)} = \frac{V_{HCl} \times C_{HCl} - V_{NaOH} \times C_{NaOH}}{C'_{HCl}}$$

式中 V_{HCl} 为加入盐酸滴定液的体积，ml；

C_{HCl} 为盐酸滴定液的浓度，mol/L；

V_{NaOH} 为消耗氢氧化钠滴定液的体积，ml；

C_{NaOH} 为氢氧化钠滴定液的浓度，mol/L；

C'_{HCl} 为限度要求中盐酸滴定液的标示浓度，mol/L。

第二法（多点测定法）

取待测样品，~~置反应容器中，~~以每分钟 200 转的转速，搅拌 1~2 分钟，使待测样品充分~~溶解或溶散混匀，~~按各品种项下的规定，精密加入盐酸滴定液（1mol/L 或其他适宜浓度）（V_{HCl①}），立即准确计时，在 37℃±0.5℃的温度条件下，以每分钟 200 转的转速继续搅拌，~~在记录~~不同规定时间点~~测定~~溶液的 pH 值。~~当在~~最后一个时间点 pH ~~值测定~~完毕后，再按各品种项下的规定，精密加入盐酸滴定液（V_{HCl②}），继续~~以每分钟 200 转的转速~~搅拌，~~经 1 小时~~，立即用氢氧化钠滴定液（1mol/L 或其他适宜浓度）在 5 分钟内滴定~~至溶~~

液的 pH 值至为 3.5，计算消耗盐酸滴定液的量（制酸力）。

消耗盐酸滴定液的量按下式计算：

$$\text{酸消耗量 (ml)} = \frac{(V_{HCl①} + V_{HCl②}) \times C_{HCl} - V_{NaOH} \times C_{NaOH}}{C'_{HCl}}$$

式中 $V_{HCl①}$ 为预加盐酸滴定液的体积，ml；

$V_{HCl②}$ 为第二次加入盐酸滴定液的体积，ml；

C_{HCl} 为盐酸滴定液的浓度，mol/L；

V_{NaOH} 消耗氢氧化钠滴定液的体积，ml；

C_{NaOH} 为氢氧化钠滴定液的浓度，mol/L；

C'_{HCl} 为限度要求中盐酸滴定液的标示浓度，mol/L。

四、结果判定

第一法 消耗盐酸滴定液的量（制酸力）应符合各品种项下的规定。

第二法 不同时间点供试品溶液的 pH 值及消耗盐酸滴定液的量（制酸力）均应符合各品种项下的规定。

【附注】

(1) 待测样品制备时，水的加入体积与品种项下规定的盐酸滴定液的加入体积总量一般为 200ml。供试品处理时的加水量 (V_w)，应根据盐酸滴定液的加入量设置，一般总量为 200ml，即 $V_w = 200 - V_{HCl}$ 或者 $V_w = 200 - V_{HCl①}$ 。

(2) 在建立具体品种的制酸力测定方法时，需考察 pH-时间制酸曲线及 Δ pH-时间制酸曲线，一般情况下，如采用第二法（多点测定法），制酸曲线需符合以下条件：①曲线在 30 分钟前有明显平台期且平台期溶液 pH 值在 3~5 范围内；② Δ pH-时间制酸曲线有明显峰值。如制酸曲线不能完全符合上述条件，则建议选择第一法（单点测定法）。

(3) 盐酸滴定液的加入量 (V_{HCl} 或 $V_{HCl①}$)：采用第一法（单点测定法）时，应保证与待测样品完全反应；采用第二法（多点测定法）时，应保证可获得适宜的制酸曲线。

(4) 制酸力限度设定：第一法（单点测定法）限度设定一般要求供试品单位重量（如：每克）或单位剂量（如：每片）消耗酸滴定液的最低体积。第二法（多点测定法）限度设定一般除要求供试品单位重量或单位剂量消耗

酸滴定液的最低体积以外,还要求反应过程中不同时间点的溶液pH值上下限。时间点的选择以及pH的限度可根据制酸曲线情况进行设定,一般应至少包括变化期和达到平台期的时间点。

公示稿

起草单位:黑龙江省药品检验研究院 联系电话:0451-87537611
复核单位:中国食品药品检定研究院、北京市药品检验所、天津市药品检验研究院、
安徽省食品药品检验研究院
主要起草人及联系方式:刘利群、寻延滨、于新颖,0451-87537611,哈尔滨市南岗区王岗大街711号,黑龙江省药品检验研究院