

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.01.08

国内外药典相对密度测定法比较研究

马秋冉,于晓辉,王雷,杨星,顾进华*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2022-07-12 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 01-0058-05 [中图分类号] S859.2

[摘要] 通过对比中国兽药典、中国药典、美国药典和欧洲药典中相对密度测定法,了解四部药典的异同点,旨为中国兽药典引入新方法提供参考。分别对四部药典的收载情况、测定法原理、应用范围等进行比较和讨论。四部药典收载的测定法略有差异,中国兽药典收载的测定法在测定黏稠液体时具有一定局限性。建议中国兽药典在充分调研基础上,引入振荡型密度计测定法。

[关键词] 相对密度测定法;中国兽药典;中国药典;美国药典;欧洲药典

Analysis on the Relative Density Test Methods among CVP, CP, USP and EP

MA Qiu-ran, YU Xiao-hui, WANG Lei, YANG Xing, GU Jin-hua*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 10081, China)

Corresponding author: GU Jin-hua, E-mail: gujinhua@sohu.com

Abstract: By comparing the relative density test methods among Chinese Veterinary Pharmacopoeia (CVP), Chinese Pharmacopoeia (CP), U. S. Pharmacopoeia (USP) and European Pharmacopoeia (EP), understand the similarities and differences between CVP and other pharmacopoeia. Compare and discusses the collection situation, the principles of determination and the scope of application, et al. There are little varieties in different pharmacopoeias, and the determination which was collected in CVP have limitations in testing the viscous liquids. It is suggested that U-tube oscillating densitometer in measuring density should be introduced into Chinese Veterinary Pharmacopoeia on the basis of sufficient investigation.

Key words: relative density; CVP; CP; USP; EP

相对密度又称比重,是指在相同的温度、压力条件下,某物质的密度与水的密度之比。组成固定的兽药具有一定的相对密度,当其组分改变时,相对密

度也会随之改变^[1]。因此,相对密度能够直接反应产品质量。相对密度测定法具有操作简便、快速的优点,在兽药研发和生产过程中常作为重要质控方

基金项目: 兽药行业公益性重点专项“《中国兽药典》附录检测方法研究(201903)”

作者简介: 马秋冉,助理研究员,从事化学药品检验工作。

通讯作者: 顾进华。E-mail: gujinhua@sohu.com

法^[2-3]。目前,日常检验中,国内产品均采用《中国兽药典》^[4]记载的方法测定相对密度,进口产品时有采用已刊载于《美国药典》^[5]或《欧洲药典》^[6],但还未刊载于《中国兽药典》的其他方法,检验人员需对新方法涉及的仪器原理、操作方法、注意事项等进行学习,给检验人员提出了新的挑战。为进一步做好《中国兽药典》附录相对密度测定法的修订,帮助检验人员快速掌握新方法,总结归纳了《中国兽药典》2020 年版、《中国药典》2020 年版、《美国药典》2022 年版、《欧洲药典》10.0 版中相对密度测定法的刊载情况(表 1),旨为中国兽药典相对密度测定法引入新方法和新技术提供参考。

1 各国药典相对密度测定法概况

1.1 中国药典 《中国药典》自 1953 年版开始收录比重测定法,当时只有比重瓶法。自 1963 年起引入韦氏比重秤法。为与国际药典协调统一,1985 年起更名为相对密度测定法,并且规定对于煎膏类黏度较大的供试品,可以将稀释后的样品采用比重瓶法测定稀释液相对密度作为样品相对密度,但该方法所得结果实际为稀释剂的相对密度,并不科学。为解决这个问题,《中国药典》1995 年版开始在测定稀释液相对密度基础上,通过公式计算出样品相对密度,但有文献^[7]指出该计算公式存在系统误差。因此,2020 年版在原有的比重瓶法、韦氏比重秤法基础

上,新增更适合测定黏稠样品的振荡型密度计法。

1.2 中国兽药典 《中国兽药典》自第一版(1990 年版)起就刊载了相对密度测定法,包括比重瓶法和韦氏比重秤法。随着版本的更新,虽未新增其他方法,但对比重法和韦氏比重秤法的描述逐渐完善和细致。2020 年版在方法原理、仪器组成、操作步骤、注意事项等方面都有详细描述,更好的发挥了药典规范操作的指导作用。

1.3 美国药典 《美国药典》2022 年版刊载了比重瓶法和振荡型密度计法,并规定应在 25 ℃测定。药典指出,当采用比重瓶法测定相对密度时,若样品在 25 ℃为固体时,可先在专论项下规定的温度下将样品熔化后测定重量,再与 25 ℃时水的重量进行比较,最终计算得到相对密度。振荡型密度计法中介介绍了操作步骤,包括校准和测量,并说明当采用不能直接读数的振荡型密度计时,可根据公式计算结果。

1.4 欧洲药典 《欧洲药典》10.0 版刊载了四种测定方法,分别为比重瓶法、韦氏比重秤法、振荡型密度计法和比重计法,其中比重计法为欧洲药典特有测定法。在振荡型密度计法下,明确指出除用于测定液体相对密度外,还可用于气体,并且列举了可能影响振荡型密度计测定结果准确性的因素,例如 U 型振荡管温度、密度非线性变化、共振效应、液体黏度过高等,为分析人员提供参考。

表 1 四部药典相对密度测定法对比表

Tab 1 Comparison table of relative density determination methods in different pharmacopoeia			
CVP 2020	CP 2020	USP2022	EP10.0
比重瓶法 Density bottle	比重瓶法 Density bottle	比重瓶法 Density bottle	比重瓶法 Density bottle
韦氏比重秤法 Hydrostatic balance	韦氏比重秤法 Hydrostatic balance 振荡型密度计法 Digital density meter with an oscillating transducer	振荡型密度计法 Digital density meter with an oscillating transducer	韦氏比重秤法 Hydrostatic balance 振荡型密度计法 Digital Density meter with an oscillating transducer 比重计法 Hydrometer

2 相对密度测定法简介

2.1 比重瓶法 比重瓶法是通过测定相同温度、压力条件下,样品重量与水的重量之比,计算样品相对

密度。比重瓶常用规格有 5、10、25、50 mL 或附温度计的比重瓶。采用比重瓶法测定样品时,应确保比重瓶洁净、干燥,操作顺序应按先称量空比重瓶重,

再装样品称重,最后装水称重的顺序。在样品和水装瓶时,应小心沿壁加入,避免产生气泡,如有气泡,应放置待气泡消失后再进行称重。现四部药典均已收载比重瓶法,该方法适用剂型较广,包括注射剂、内服溶液剂、乳房注入剂等^[8],可作为多个产品的质控方式^[9-10],但当样品为浸膏剂、甘油等黏稠液体,装瓶时易产生气泡,且气泡很难消除,因此比重瓶法在一定程度上不适用于黏度大的样品^[11]。

2.2 韦氏比重秤法 韦氏比重秤法是根据一定体积的物质(比重秤的玻璃锤),在不同液体中所受的浮力与该液体的密度成正比的原理测定液体相对密度。与比重瓶法相比,韦氏比重秤法更适合测定易挥发性液体的相对密度。韦氏比重秤由玻璃锤、横梁、支柱、砝码与玻璃筒等五部分组成。根据玻璃锤体积大小,分为 20℃ 时相对密度为 1 和 4℃ 时相对密度为 1 的韦氏比重秤。在测定过程中,应按照仪器调整、用水校准和样品测定的顺序进行。仪器应安装在固定平放的操作台面上,避免受热、冷、气流及震动的影响。玻璃圆筒应洁净,在装水及样品时高度应一致,玻璃锤应全部浸入液体内并且两次沉入液面的深度一致。韦氏比重秤法操作繁琐,影响因素多,且样品用量较大,除特殊情况外,使用机会较小。

2.3 振荡型密度测定法 振荡型密度计,又名 U 型管振荡法,是测定液体密度的一种方法,由奥地利 Hans Stabinger 和 Hans Leopold 两位博士发明。振荡型密度计通常由 U 型振荡管(一般为玻璃材质)、电磁激发系统、频率计数器和温控系统组成。其原理为样品被填充至 U 型管样品池,U 型管通过电子激发,以一定频率进行振荡,其振荡频率取决于 U 型管中填充液体的密度,通过测定标准水和空气的密度值校正仪器的测定常数后,即可精确的测定样品的密度值。

目前,除《中国兽药典》外其他三部药典均已收载振荡型密度计法。近年来,该方法已在国内其他多个行业应用,技术成熟,例如化工行业^[12]、石油行业^[13]、食品行业^[14]及医药行业^[15],并已有多个国家标准采用该方法,同时振荡型密度计的检定规程 JJG

1058-2010 也已颁布,为兽药行业引入振荡型密度计测定法打下坚实基础。振荡型密度计与其他方法相比,具有精密度高,不受人为因素影响,测量速度快,样品用量少等优势,但测定过程中的操作细节会影响测定结果的准确性,应予以注意。有文献报道^[16-17]U 型振荡管弯头处是测量敏感区,气泡越靠近敏感区测量结果偏差越大,样品密度越大,气泡导致的测量结果偏差越大,因此,在测定过程中,应注意气泡的位置和大小,特别是当样品密度较大时,应采用适合的方法检测仪器中是否存在气泡,例如在第一次密度计读数后,可再注入少量样品,若密度计读数不变即可确认测定结果。

2.4 比重计法 比重计法是根据阿基米德定律和物体浮在液面上平衡的条件制成的,是测定液体密度的一种仪器。当比重计浮在液体中时,其本身的重量跟它排开的液体的重量相等。目前,四部药典中仅《欧洲药典》收载该方法,但在国内该方法已在医药行业应用广泛,例如在产品生产过程中,比重瓶法和韦氏比重秤法操作繁琐,测量时间较长,而比重计法操作简单,可以直接读数,能够满足在线快检的需求。但该方法也有局限性,例如易受温度影响,当测量与校准温度不一致时需进行温度校正,否则影响测量的准确性。

3 讨论

通过对四部药典相对密度测定法进行简述和比较,可以看出在相对密度测定法的测定温度方面,《中国药典》、《中国兽药典》和《英国药典》为 20℃,《美国药典》为 25℃。在测定方法上,《欧洲药典》最全面,包括通用型比重瓶法、适合挥发性样品的韦氏比重秤法、准确度高的振荡型密度计法和直观读数的比重计法;《美国药典》仅收载比重瓶法和振荡型密度计法,两种方法互相补充;《中国药典》在两种常用测定法基础上,于 2020 年版引入振荡型密度计,为测定黏稠样品提供更多选择。《中国兽药典》收载比重瓶法和韦氏比重秤法,两种方法在测定黏稠样品时均具有一定的局限性。在方法描述方面,国内药典较国外药典更详细,国内药典在方法原理、仪器组成、操作方法、注意事项等均有介绍,能够更好地指

导实验人员操作。

4 小 结

相对密度测定法是液体制剂研发和生产过程中的重要质控方式之一。四部药典收载方法略有差异,《中国兽药典》与其他药典的主要区别在于尚未收载振荡型密度计法。振荡型密度计法测定密度的技术手段已经成熟,并在多个行业均有应用,商品化仪器也已能够满足准确测定的需求。与传统方法相比,具有速度快、便于恒温控制等优势^[18]。建议《中国兽药典》收载振荡型密度计测定法,并且在对照药企业、检验机构、仪器厂家等调研的基础上,参照其他药典和国内实际情况,对仪器的一般要求和测定法等进行规定。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中国药典分析检测技术指南[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2017:1.
Committee of China Pharmacopoeia. Guidance on Analysis and Testing technology of the Chinese Pharmacopoeia [M], 2020 edition[S]. Beijing: China Medical Science Press, 2017:1.
- [2] 胡爱红, 董先红, 朱 茂, 等. 基于相对密度测定的中药汤剂质量检验标准模式构建研究[J]. 贵州医药, 2021, 45(10): 1519 – 1520.
Hu A H, Dong X H, Zhu M, *et al.* Construct the quality detection standard models for Chinese medicine decoction based on relative density [J]. Guizhou Medical Journal, 2021, 45 (10): 1519 – 1520.
- [3] 杨芬芳, 吕健伟, 赵乐凯, 等. 黄马通淋口服液质量标准研究[J]. 中国兽药杂志, 2021, 55(09): 23 – 30.
Yang F F, Lv J W, Zhao L K, *et al.* Study on Quality Standard of Huangma Tonglin Oral Liquid[J]. Chinese Journal of Veterinary drug, 2021, 55(09): 23 – 30.
- [4] 中国兽药典委员会. 《中华人民共和国兽药典》2020 年版[S], 2020.
Committee of China Veterinary Pharmacopoeia. Veterinary Pharmacopoeia of People's Republic of China, 2020 edition[S].
- [5] USP (2022) Vol I[S]. 2022.
- [6] EP(10.0)
- [7] 胡大裕, 马绪先, 殷喜永. 对《中国药典》上中药煎膏剂相对密度计算方法商榷时珍国医国药.
Hu D Y, Ma X X, Yin X Y. Discussion on the calculation method

- of relative density of traditional Chinese medicine decoction in ChP [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 11(12): 1052.
- [8] 张 博, 黄文耀, 冯文英, 等. 不同剂型液体农药的密度测定法研究[J]. 现代农药, 2017, 16(5): 22 – 24.
Zhang B, Huang W Y, Feng W Y, *et al.* Study on Determination Method for Liquid Density on different Pesticide [J]. Modern Agrochemicals, 2017, 16(5): 22 – 24.
- [9] 罗艳莲, 李翠红, 张素芬. 复方氨基酸口服液的质量标准草案及起草说明[J]. 邯郸医学学报, 1996, 9(2): 112 – 113.
Luo Y L, Li C H, Zhang S F. Draft quality standard for compound amino acid oral liquid and instructions [J]. Journal of Handan Medical College. , 1996, 9(2): 112 – 113.
- [10] 李 娜, 赵娜娜, 陈 晴, 等. 皮炎灵搽剂质量标注研究[J]. 中国药业, 2019, 28(2): 30 – 33.
Li N, Zhao N N, Chen Q, *et al.* Quality Standard of Piyanling liniment [J]. China Pharmaceuticals, 2019, 28(2): 30 – 33
- [11] 李火云, 朱秋平, 曾兰花, 等. 振荡型密度计测定药物相对密度的探讨[J]. 中国药物标准, 2020, 21(6): 571 – 575.
Li H Y, Zhu Q P, Zeng L H, *et al.* Discussion on determination of drug relative density by oscillating densitometer method [J]. Drug Standards of China, 2020, 21(6): 571 – 575.
- [12] 王志军, 钟丽娟. DM8C 型密度计在离子膜法烧碱装置的应用[J]. 氯碱工业, 1999, 35(1): 43 – 44.
Wang Z J, Zhong L J. Application of DM8C density meter in ion exchange membrane caustic soda facilities [J]. Chlor – Alkali Industry, 2020, 50(1): 64 – 66.
- [13] 赵静波, 高 平, 赵俊文. 原油密度分析技术[J]. 油气田地面工程, 2004, 23(1): 56.
Zhao J B, GAO P, Zhao J W. New technology for crude oil density analysis [J]. Oil – Gas Field Surface Engineering. 2004, 23 (1), 56.
- [14] 陈永元, 范雪霖, 乐 琼, 等. U 行管振荡密度计测量密度在食品分析中的应用[J]. 海峡科技与产业, 2016, 29(5): 76 – 78.
Chen Y Y, Fan X L, L Q, *et al.* Application of U – tube Oscillating densitometer in measuring density in food analysis [J]. Technology and Industry Across the straits, 2016, 29(5): 76 – 78.
- [15] 吕 萍, 丁晓丽, 梁成罡. 脑蛋白水解物注射液相对密度测定[J]. 中国医药科学, 2014, 4(1): 31.
Lv P, Ding X L, Liang C G. Measurement of the relative density on cerebroprotein hydrolysate injection [J]. China Medicine and Pharmacy, 2014, 4(1): 31.
- [16] 郝晨新, 马德起, 石 岩. U 型振荡管法测定原油密度的影响因素[J]. 理化检验 – 物理分册, 2016, 52(4): 253.
Hao C X, Ma D Q, SHI Y. U.

[17] 王文祥,唐玉华. 振荡管密度计测量精度的影响因素分析[J]. 分析仪器,2020,50(1):64-66.
Wang W X, Tang Y H. The bubbles impact on measurement accuracy of the oscillating tube density meter [J]. Analytical Instrumentation, 2020,50(1):64-66.

[18] 徐昕怡,宋宗华,贺浪冲 等. 2020 年版《中国药典》四部理化分析通则的增修订与浅析[J]. 中国药学杂志,2020,55(14): 1172-1176.

Xu X Y, Song Z H, He L C, *et al.* Development and Revision of General Principles of Physical and Chemical Analysis in the Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition Volume IV [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2020,55(14): 1172-1176.

(编辑:侯向辉)