

附件：复方氨基酸注射液（18AA-V）公示稿

复方氨基酸注射液（18AA-V）

Fufang Anjisuan Zhusheye (18AA-V)

Compound Amino Acid Injection (18AA-V)

本品为18种氨基酸与木糖醇配制而成的灭菌水溶液，含盐酸半胱氨酸应为标示量的70.0%~110.0%，含其他氨基酸均应为标示量的85.0%~115.0%，含木糖醇（C₅H₁₂O₅）应为标示量的90.0%~110.0%。

【处方】

盐酸精氨酸(C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ ·HCl)	2.89g
盐酸组氨酸(C ₆ H ₉ N ₃ O ₂ ·HCl·H ₂ O)	2.46 g
亮氨酸(C ₆ H ₁₃ NO ₂)	3.79 g
异亮氨酸(C ₆ H ₁₃ NO ₂)	1.70 g
盐酸赖氨酸(C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ ·HCl)	3.33 g
苯丙氨酸(C ₉ H ₁₁ NO ₂)	2.83 g
苏氨酸(C ₄ H ₉ NO ₃)	1.97 g
缬氨酸(C ₅ H ₁₁ NO ₂)	1.36 g
甲硫氨酸(C ₅ H ₁₁ NO ₂ S)	1.06 g
色氨酸(C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂)	0.39 g
甘氨酸(C ₂ H ₅ NO ₂)	3.24 g
丙氨酸(C ₃ H ₇ NO ₂)	1.88 g
脯氨酸(C ₅ H ₉ NO ₂)	1.00 g
酪氨酸(C ₉ H ₁₁ NO ₃)	0.11 g
丝氨酸(C ₃ H ₇ NO ₃)	0.67 g
盐酸半胱氨酸(C ₃ H ₇ NO ₂ S·HCl·H ₂ O)	0.44 g
门冬氨酸(C ₄ H ₇ NO ₄)	1.15 g
谷氨酸(C ₅ H ₉ NO ₄)	1.97 g
木糖醇（C ₅ H ₁₂ O ₅ ）	50.0 g
亚硫酸氢钠（NaHSO ₃ ）	0.50g 或无
注射用水	适量

全量

1000ml

【性状】 本品为无色至微黄色的澄明液体。

【鉴别】 (1) 取本品 1ml, 加水 10ml, 摇匀, 加茚三酮 2mg, 加热, 溶液显蓝紫色。

(2) 取本品 1ml, 置试管中, 加新配制的 10%间苯二酚溶液 1 ml, 混合后, 沿管壁加硫酸 2 ml, 使成两液层, 接界面显红色。

(3) 在含量测定氨基酸项下记录的色谱图中, 供试品溶液中各氨基酸峰的保留时间应与对照品溶液中各相应氨基酸峰的保留时间一致。

(4) 在含量测定木糖醇项下记录的色谱图中, 供试品溶液中木糖醇峰的保留时间应与对照品溶液中木糖醇峰的保留时间一致。

【检查】 pH 值 应为 5.5~7.0 (中国药典 2020 年版四部通则 0631)。

透光率 取本品, 照紫外-可见分光光度法(中国药典 2020 年版四部通则 0401), 在 430nm 的波长处测定透光率, 不得低于 97.0%。

亚硫酸盐 (不含亚硫酸氢钠处方) 精密量取本品 1ml, 置 100ml 量瓶中, 用 0.01%乙二胺四乙酸二钠溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。按本品处方配制不含亚硫酸盐类抗氧剂的混合氨基酸溶液, 精密量取 1ml, 置 100ml 量瓶中, 用 0.01%乙二胺四乙酸二钠溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为空白溶液。精密量取上述两种溶液各 10ml, 分别置 25ml 比色管中, 依次精密加入 0.05%碱性品红溶液(取碱性品红 0.05g, 置 100ml 量瓶中, 加盐酸 5ml 使溶解, 用水稀释至刻度, 摇匀)1ml 和 0.2%甲醛溶液 1ml, 密塞, 摇匀, 放置 40 分钟, 置白色背景下观察。供试品溶液的颜色不得深于空白溶液的颜色。

亚硫酸氢钠 (含亚硫酸氢钠处方) 照紫外-可见分光光度法(中国药典 2020 年版四部通则 0401) 测定。

供试品溶液 精密量取本品适量, 用 0.01%乙二胺四乙酸二钠溶液定量稀释制成每 1ml 中约含亚硫酸氢钠 2 μ g 的溶液, 摇匀。

对照品贮备液 精密称取亚硫酸氢钠对照品适量, 加 0.01%乙二胺四乙酸二钠溶液溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 40 μ g 的溶液。

对照品溶液 精密量取对照品贮备液 0ml、1.0ml、1.5ml、2.0ml、2.5ml、3.0ml, 分别置 50ml 量瓶中, 用 0.01%乙二胺四乙酸二钠溶液稀释至刻度, 摇匀。

标准曲线 精密量取上述对照品溶液各 10ml, 分别置 25ml 比色管中, 依次精密加入 0.05%碱性品红溶液(取碱性品红 0.05g, 置 100ml 量瓶中, 加盐酸 5ml 使溶解, 用水稀释至刻度,

摇匀) 1ml 和 0.2%甲醛溶液 1ml, 密塞, 摇匀, 放置 40 分钟; 以零号管为空白, 在 556nm 的波长处分别测定吸光度, 以测得的吸光度与其相应浓度计算线性回归方程。

测定法 精密量取供试品溶液 10ml, 置 25ml 比色管中, 依次精密加入 0.05%碱性品红溶液 (取碱性品红 0.05g, 置 100ml 量瓶中, 加盐酸 5ml 使溶解, 用水稀释至刻度, 摇匀) 1ml 和 0.2%甲醛溶液 1ml, 密塞, 摇匀, 放置 40 分钟, 在 556nm 的波长处测定吸光度, 由回归方程计算含亚硫酸氢钠的量。

限度 每 1ml 中含亚硫酸氢钠不得过 0.50mg。

有关物质 照高效液相色谱法 (中国药典2020年版四部通则0512) 测定。

供试品溶液 取本品, 即得。

对照品溶液 取色氨酸杂质 I 对照品与色氨酸对照品各适量, 精密称定, 加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含色氨酸杂质 I 与色氨酸各 5 μ g 的溶液。

系统适用性溶液 (1) 取苯丙氨酸适量, 加对照品溶液溶解并稀释制成每 1ml 中约含色氨酸杂质 I、色氨酸与苯丙氨酸各 5 μ g 的溶液。

系统适用性溶液 (2) 取色氨酸对照品约 14mg, 加亚硫酸氢钠 100mg, 置 10ml 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 在日光灯下照射 24h。

灵敏度溶液 精密量取对照品溶液 1ml, 置 25ml 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 即得。

色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 (Waters Atlantis T3 C18, 4.6mm \times 250mm, 5 μ m 或效能相当的色谱柱); 以乙腈-磷酸盐缓冲液 (取 3.90g/L 二水磷酸二氢钠溶液 1000ml 与 2.9g/L 磷酸溶液 700ml, 混匀) (12: 990) 为流动相 A, 以乙腈-磷酸盐缓冲液 (35:65) 为流动相 B, 按下表进行梯度洗脱; 柱温 45 $^{\circ}$ C, 样品室温度 15 $^{\circ}$ C, 检测波长为 220nm, 进样体积为 20 μ l。

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)	流速 (ml/min)
0	100	0	0.8
28	100	0	0.8
35	95	5	0.8
38	95	5	1.2
50	95	5	1.2
70	0	100	1.2
75	0	100	1.2
76	100	0	0.8
85	100	0	0.8

系统适用性要求 系统适用性溶液 (1) 色谱图中, 出峰顺序为色氨酸杂质 I 峰、苯丙氨酸

峰和色氨酸峰，各峰之间的分离度均应符合规定。系统适用性溶液（2）色谱图中，相对保留时间约为 0.76 处出现较大杂质峰为色氨酸杂质 II。灵敏度溶液色谱图中，主成分峰的信噪比应不低于 10。

测定法 精密量取供试品溶液与对照品溶液分别注入液相色谱仪，记录色谱图。

限度 供试品溶液色谱图中如有杂质峰，色氨酸杂质 I 按外标法以峰面积计算，不得过色氨酸标示量的 1.0%，色氨酸杂质 II 按主成分外标法以峰面积计算，不得过色氨酸标示量的 0.5%。

焦谷氨酸 照高效液相色谱法（中国药典2020年版四部通则0512）测定。

供试品溶液 取本品，即得。

对照品溶液 精密称取焦谷氨酸对照品适量，加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 0.1mg 的溶液。

灵敏度溶液 精密量取对照品溶液 1ml，置 100ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，即得。

色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（CAPCELL PAK C18 MG II，4.6mm×250mm，5 μ m 或效能相当的色谱柱），以 0.005mol/L 辛烷磺酸钠溶液（用磷酸调节 pH 值至 2.0）-乙腈（97:3）为流动相 A，以 0.005mol/L 辛烷磺酸钠溶液（用磷酸调节 pH 值至 2.0）-乙腈（50:50）为流动相 B，按下表进行梯度洗脱；柱温 30 $^{\circ}$ C，样品室温度 15 $^{\circ}$ C，检测波长为 200nm，进样体积为 10 μ l。

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)	流速 (ml/min)
0	100	0	0.8
10	100	0	0.8
15	0	100	1.0
25	0	100	1.0
30	100	0	0.8
50	100	0	0.8

系统适用性要求 供试品溶液色谱图中，焦谷氨酸峰与相邻色谱峰间的分离度应符合要求。灵敏度溶液色谱图中，主成分峰的信噪比应不低于 10。

测定法 精密量取供试品溶液与对照品溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。

限度 按外标法以峰面积计算，含焦谷氨酸不得过谷氨酸标示量的 6.0%。

甲硫氨酸亚砷 照高效液相色谱法（中国药典2020年版四部通则0512）测定。

供试品溶液 取本品，即得。

对照品溶液 取甲硫氨酸亚砷对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 10 μ g 的溶液。

灵敏度溶液 精密量取对照品溶液 1ml，置 20ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，即得。

色谱条件 用键合了中性酰胺基团的十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(AgelaVenusil HILIC, 4.6mm×250mm, 5μm 或效能相当的色谱柱), 以 0.01mol/L 磷酸二氢铵溶液-乙腈(50: 50) 为流动相 A, 乙腈为流动相 B, 按下表进行梯度洗脱; 柱温 30℃, 样品室温度 15℃, 检测波长为 200nm, 进样体积为 10μl。

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	40	60
20	40	60
25	80	20
30	80	20
31	40	60
45	40	60

系统适用性要求 灵敏度溶液色谱图中, 主成分峰的信噪比应不低于 10。

测定法 精密量取供试品溶液与对照品溶液, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图。

限度 按外标法以峰面积计算, 含甲硫氨酸亚砷不得过甲硫氨酸标示量的 1.0%。

渗透压摩尔浓度 取本品, 依法检查(中国药典 2020 年版四部通则 0632), 渗透压摩尔浓度应为 600~700mOsmol/kg。

重金属 取本品 40ml, 置 50ml 纳氏比色管中, 加氢氧化钠试液 5ml 并加水至刻度, 摇匀; 另取标准铅溶液 2ml, 同法处理, 必要时加入适量稀焦糖溶液调成与样品同样颜色。依法检查(中国药典 2020 年版四部通则 0821 第三法), 含重金属不得过千万分之五。

细菌内毒素 取本品, 依法检查(中国药典 2020 年版四部通则 1143), 每 1ml 中含内毒素的量应小于 0.50EU。

异常毒性 取本品, 依法检查(中国药典 2020 年版四部通则 1141), 按静脉注射法给药, 应符合规定。

降压物质 取本品, 依法检查(中国药典 2020 年版四部通则 1145), 剂量按猫体重每 1kg 注射 0.5ml, 应符合规定。

无菌 取本品, 经薄膜过滤法处理, 以金黄色葡萄球菌为阳性对照菌, 依法检查(中国药典 2020 年版四部通则 1101), 应符合规定。

其他 应符合注射剂项下有关的各项规定(中国药典 2020 年版四部通则 0102)。

【含量测定】氨基酸 取本品, 用适宜的氨基酸分析仪或高效液相色谱仪进行分离测定; 另取相应的氨基酸对照品, 制成相应浓度的对照品溶液, 同法测定。按外标法以峰面积计算各氨基酸的含量。如不能同时测定盐酸半胱氨酸、酪氨酸和色氨酸的含量时, 按以下方法测定。

盐酸半胱氨酸 照高效液相色谱法（中国药典2020年版四部通则0512）测定。临用新制。

供试品溶液 精密量取本品5ml，置10ml量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀。

对照品溶液 取盐酸半胱氨酸对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1ml中约含0.22mg的溶液。

色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以缓冲液（取硫酸铵5.0g和庚烷磺酸钠4.0g，加水1000ml溶解，用盐酸调节pH值至1.5）为流动相A，甲醇为流动相B，按下表进行梯度洗脱；检测波长为205nm；柱温为40℃；进样体积为10 μ l。

时间（分钟）	流动相A（%）	流动相B（%）
0	90	10
15	90	10
23	50	50
28	90	10
45	90	10

系统适用性要求 供试品溶液色谱图中，盐酸半胱氨酸峰与相邻峰之间的分离度应符合要求。

测定法 精密量取供试品溶液与对照品溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图，按外标法以峰面积计算。

酪氨酸与色氨酸 照高效液相色谱法（中国药典2020年版四部通则0512）测定。

供试品溶液 精密量取本品适量，用流动相定量稀释制成每1ml中约含酪氨酸22 μ g和色氨酸78 μ g的溶液。

对照品溶液 取酪氨酸对照品与色氨酸对照品各适量，精密称定，加0.02mol/l盐酸溶液溶解并定量稀释制成每1ml中约含酪氨酸0.11mg和色氨酸0.39mg的溶液，精密量取5ml，置25ml量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀。

色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-0.008mol/L磷酸二氢钾溶液（10:90）为流动相；检测波长为220nm；进样体积为20 μ l。

系统适用性要求 理论板数按色氨酸峰计算应不低于4000，酪氨酸峰、色氨酸峰与相邻峰之间的分离度均应符合要求。

测定法 精密量取供试品溶液与对照品溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。按外标法以峰面积计算。

木糖醇 照高效液相色谱法（中国药典2020年版四部通则0512）测定。

供试品溶液 精密量取本品适量，用水定量稀释制成每1ml中约含木糖醇10mg的溶液。

对照品溶液 取木糖醇对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1ml中约含木

糖醇 10mg 的溶液。

色谱条件 用磺化交联的苯乙烯-二乙烯基共聚物的氢型阳离子交换树脂为填充剂；以 0.04mol/L 磷酸溶液为流动相；流速为每分钟 0.8ml；柱温为 40℃；示差折光检测器；检测温度为 40℃；进样体积为 20μl。

系统适用性要求 理论板数按木糖醇峰计算应不低于 3000。

测定法 精密量取供试品溶液与对照品溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。按外标法以峰面积计算。

【类别】氨基酸类药。

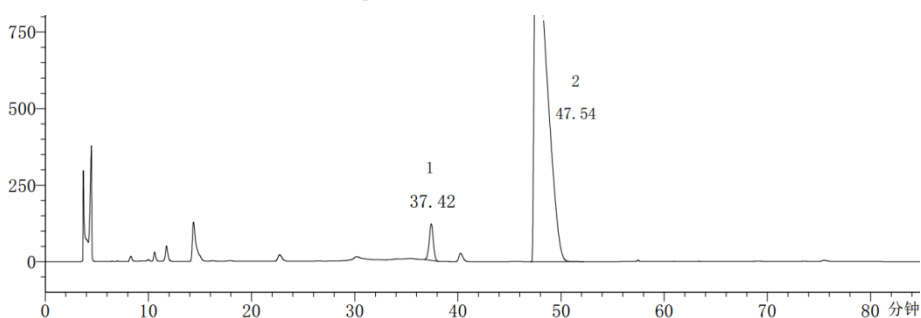
【规格】按总氨基酸计 (1) 100ml:3.224g 与木糖醇 5g (2) 250ml:8.06g 与木糖醇 12.5g (3) 500ml:16.12g 与木糖醇 25g

【贮藏】密闭，在凉暗处保存。

曾用名：复方氨基酸注射液（18AA-V-SF）

附：

1. 色谱图

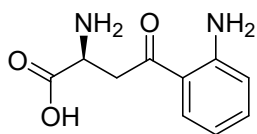


系统适用性溶液（2） 色谱图

峰 1：色氨酸杂质 II； 峰 2：色氨酸

2. 杂质

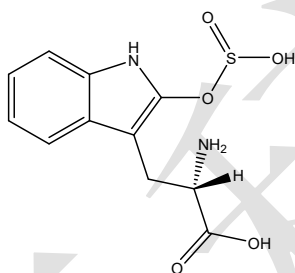
色氨酸杂质 I（L-犬尿氨酸）



$C_{10}H_{12}N_2O_3$ 209.09

(S)-2-氨基-4-(2-氨基苯基)-4-氧代丁酸

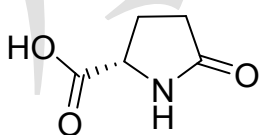
色氨酸杂质 II



$C_{11}H_{12}N_2O_5S$ 285.05

(2S)-2-氨基-3-(2-(亚磺酸氧基)-1H-吲哚-3-基)丙酸

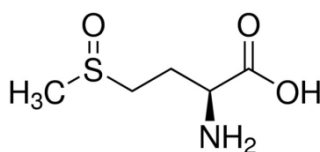
焦谷氨酸



$C_5H_7NO_3$ 129.12

(S)-5-氧代吡咯-2-甲酸

甲硫氨酸亚砷



$C_5H_{11}NO_3S$ 165.21

2-氨基-4-(甲基亚磺酰基)丁酸

起草单位：四川省药品检验研究院 联系人：刘峰 028-87877147

复核单位：武汉药品医疗器械检验所

国家药品监督管理局