

化学药品分析及案例讨论

陈雪帆
2023.11.06

国家质量标准情况介绍

国家质量标准制修订的目标与策略

总体目标

1

通过标准提高使产品的**安全性、有效性、质量可控性**有较好的保障

2

促进产品质量整体上得到一定程度的提升

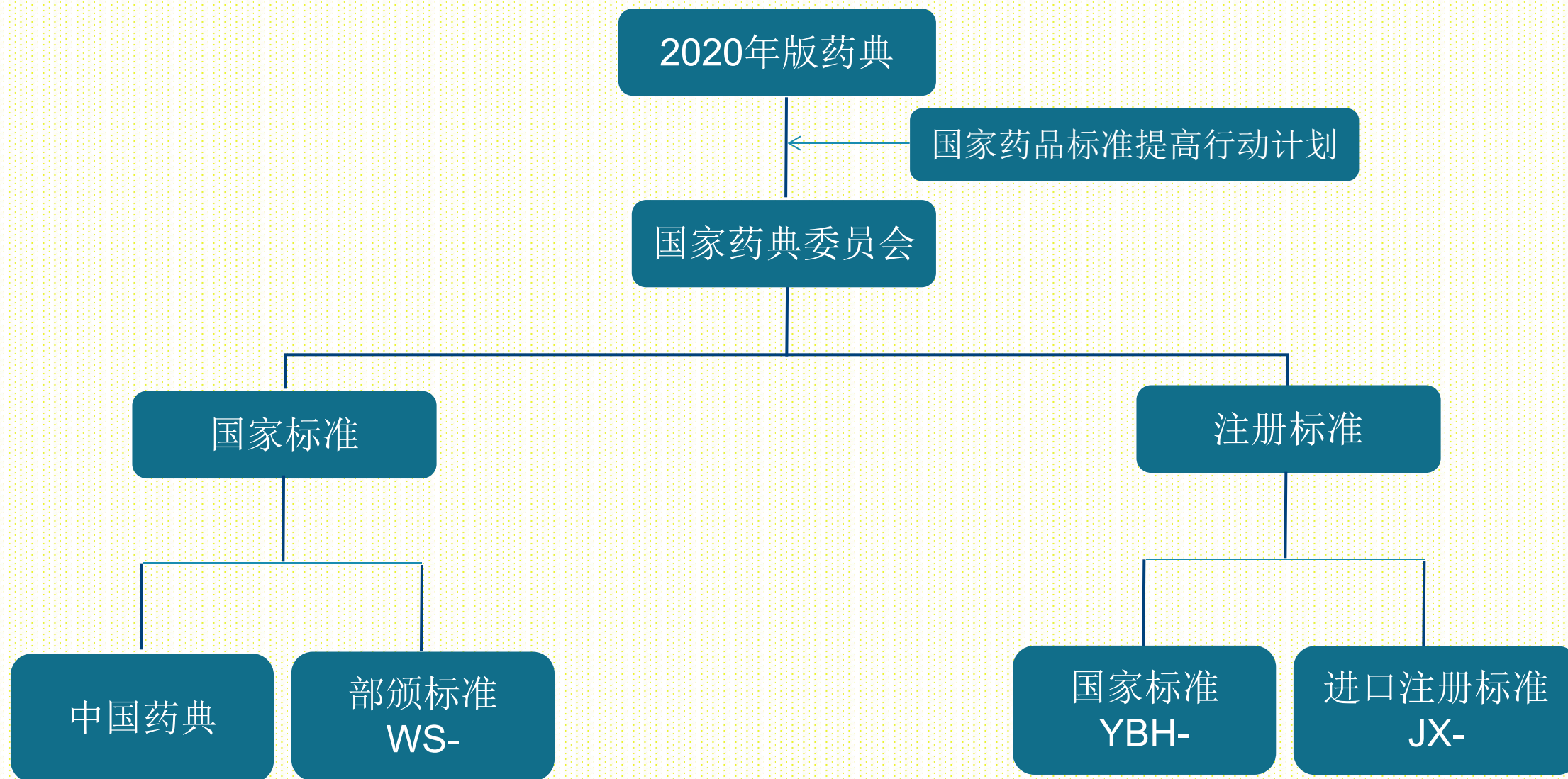
3

满足公众用药安全的基本需求

4

与我国现阶段制药工业水平相适应

国家质量标准情况介绍



质量标准制订总要求

➤ 药品标准制订或修订原则

- 坚持保障药品质量、维护人民健康的原则。
- 坚持继承、发展、创新的原则。
- 坚持科学、实用、规范的原则。
- 坚持质量可控性原则。标准的建立，应根据“专属、准确、灵敏”的原则。

质量标准制订总要求

➤ 质量标准的构成与编排顺序

药品名称（中文名、汉语拼音、英文名）

有机药物的结构式，分子式和分子量

来源或有机药物的化学名称，以及含量或效价的限度规定

处方，制法

性状，鉴别

检查

含量或效价测定

类别

规格

贮藏

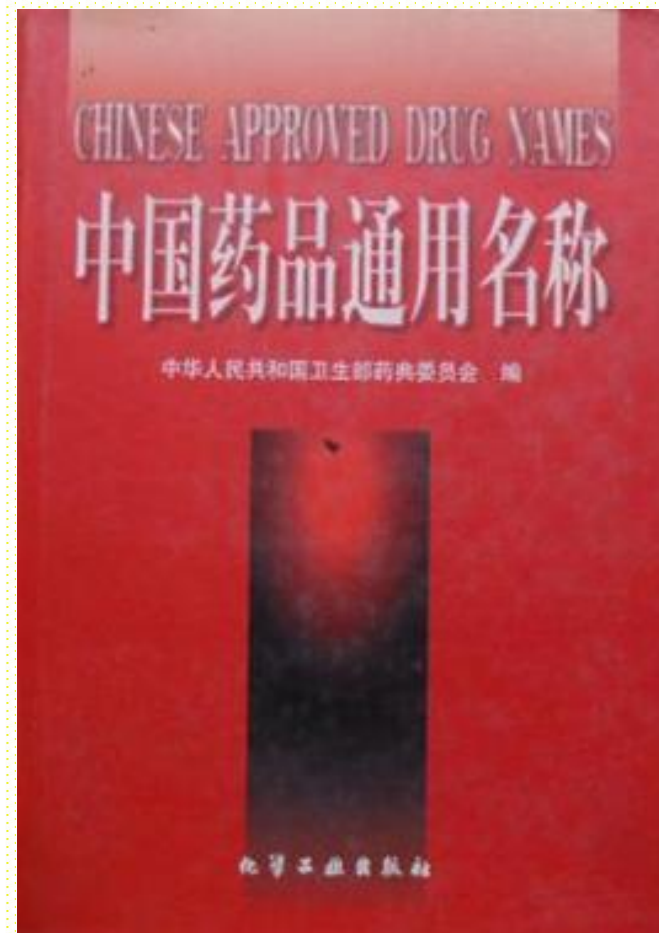
制剂

杂质信息列表

标准构成

➤ 药品名称

- 中文名----《中国药品通用名称》
- 汉语拼音
- 英文名---国际非专利药名



标准构成

➤ 结构式——WHO推荐“药品化学结构式书写指南”

- 水平方式写；设计结构式应为从左往右；
- 非环状结构中，最大编号的原子应在最左侧
- 环状结构中，环系的编号应从左向右递减
- 环的编号应为方向
- 原子或基团之间用短直线相连接

标准构成

➤ 结构式——WHO推荐“药品化学结构式书写指南”

- 常见基团可用紧密形式或符号表示，如：

—CH₃，—COOH，—OH等

—Me，—Et，—Ph等

- 多原子基团中，直接联结在结构上的原子应紧挨其连接直线

HO-CH₂-CH₂-COOH 不是 OH-CH₂-CH₂-COOH

标准构成

➤ 分子式与分子量——最新国际原子量表

- 凡组成明确的单一化合物，以及主成分已明确的多组分抗生素，均应列出分子式
- 分子式中的元素符号按国际上的惯例排列，除C排在首位，H排在第二位外，其他元素（包括金属元素）均应按元素符号的英文字母顺序Br、Ca、Co、F、I、K、N、Na、O、P、S、Si、Zn依次排在其后，原子数写在该元素符号的右下侧
- 有结晶水的，将结晶水写在后面，并用逗号隔开
- 无机化合物的分子式按习惯写法

标准构成

➤ 含量或效价的限度规定

- 化学合成，或单一提取物，可以不写来源，用化学命名取代
- 植物提取物，结构虽已确定，但不同来源可能混有未能检出的不同组分，应控制或指定来源

例：本品为百合科植物丽江江山慈姑*Iphegenia Indica Kunth et Benth.*的球茎中提取得到的一种生物碱。（秋水仙碱）

- 微生物发酵的提取物，结构不明确或未出分子式的，应写明菌种来源

标准构成

- 动物或人类体液提取制得的酶类、多肽激素或油脂类，**应注明来源、种属、采集部分**。对组分复杂、且无含量测定方法或方法不专属的应写出简要的生产工艺。共注射用的此类原料，还应单列[制法要求]项，着重写明病毒灭活工艺。

例：本品系取猪、牛、羊等实用动物的甲状腺体，除去结缔组织与脂肪，绞碎、脱水、脱脂，在**60℃**以下的温度干燥，研细制成。（甲状腺粉）

- 组分不恒定的混合物，书写举例如下：

例：本品系从石油中得到的经脱色处理的多种烃的半固体混合物。（白凡士林）

标准构成

➤命名

单一化合物的命名

- 根据《化学命名原则》命名
- 母体选定应尽可能与**CA**系统一致（放在最后）
- 官能团、取代基或母体的命名如为收载在《化学命名原则》中，可查阅《英汉化学化工词汇》最新版

同一官能团或取代基在词头和词尾的名称往往不同，如“氨基”和“胺”，“氰基”和“腈”

标准构成

- “含量（或效价）测定”：应将其限度列在来源或化学命名后
- 含量限度，是指按规定的方法测得本品应含“有效物质”的限度，如“按干燥品计算”或“按无水物计算”、“按无××的干燥品计算”（有机溶剂包含物）、“按炽灼至恒重后计算”。
- 抗生素或生化药品可采用效价单位表示
- 含量限度一般应规定上、下限，数值一般准确至0.1%；含量上限如不超过101.0%，可不写出。
- 含量限度“%”均系指重量百分数；但对液体或气体药品，应加注“g/g”或“ml/ml”。

标准组成

➤ 制法要求

- 记载药品的重要工艺要求和质量管理要求，如生物器官组织或体液中来源，且制剂供注射用或直接与伤口接触，应制定。

例：本品应从健康人群的尿中提取，生产过程应符合现行版《药品生产质量管理规范》要求。本品在生产过程中需经60 °C加热10小时，以使病毒灭活。（尿激酶）

性状

➤ 性状 包括外观、溶解度、物理常数

✓ 外观

- 对色的描述

两个色阶相邻可用“或”来描述，如“类白色或微黄色”

色阶之间相隔两个或以上，应采用至来描述，如“白色至 微黄色”，避免过渡颜色的缺失。

避免用特殊的形容词如琥珀色或乳白色等来描述

- 味的描述

指药品本身所固有的，不包括因混有不应有的残留溶剂而带入的味道；特有味觉的药品，必须加以记述。毒、剧、麻药不做“味”的记述

性状

- 凡有引湿、风化、遇光变质等于贮存条件有关的性质，应记述
- 遇有药品的晶型、细度或制成溶液后的颜色变化，对质量有较大影响而需作严格控制时，应在“检查”项下另作具体规定

性状

➤ 溶解度

- 溶剂品种选择，应尽量与该药品溶解特性密切相关、原料精制、标准检验所需的常用溶解；水中溶解度应列出；品种应简化；尽量避免昂贵或毒性大的溶剂
- 溶解度在一定程度上反映药品纯度，描述应有实验支撑
- 文字叙述按溶解度大小依次排列，即极易溶解、易溶、溶解等等；溶解度相似溶剂按其极性大小排列(水、甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、三氯甲烷、乙醚或环己烷)；酸、碱性溶液中溶解度放在最后，并在其前面用“；”隔开

注：不同工艺产品溶解度可能会有差异。

物理常数

- 具有鉴别及反映药品纯度的意义
- 常见物理常数及其在原料标准中的排列顺序：
相对密度、馏程、熔点、凝点、比旋度、折光率、黏度、
吸收系数、酸值、皂化值、羟值、碘值（脂肪、脂肪油和其他类似取值特有）
- 列于“性状”项的溶解度之下，用黑体字列出小标题
- 附录收载方法，必须引用；但不一致条件应在标准中注明
- 比旋度：如用于控制消旋情况，应放在检查项下

物理常数

➤ 相对密度

- 收载于附录（共**2**种方法），测定温度**20℃**；标准引用时应指定方法，测定温度如不同应注明。
- 一般书写至小数点后第**3**位；对某些没有含量测定，而以相对密度控制其含量的药物。其数值要书写至小数点后第**4**位。

物理常数

➤ 熔点

- 附录收载了3种方法，以“第一法 测定易粉碎的固体药品”最为常用，如采用第二、三法，应在标准中注明
- 收载熔点一般应低于200 °C
- 熔点数值的精度一般为1°C，也可书写至0.5°C
- 测定结果按修约间隔为0.5进行修约，即0.1~0.2舍去，0.3~0.7修约为0.5，0.8~0.9进为1；熔点数值精度为1°C时，直接修约到个位数，如测定熔点结果不大于 1°C，则按0.5修约
- 熔点范围一般为2~4°C，个别可放宽至6°C

物理常数

➤ 熔点

- 测定熔点的药品要求在熔点以下遇热晶型步转化，初熔、终溶易于判断；熔融分解且不易明确判断的品种，可不订“熔点”。
- 熔融同时分解或另有要求品种应在标准中标明

鉴别

- 用理化或生物学方法反映已知药品的某些物理、化学或生物学等性质的特征，不完全代表对该药品化学结构的确证，亦不是对未知物进行定性分析，要求专属性强，灵敏度高，以及操作简便、快速等
- 方法的选择：原料尽量采用红外；保留特殊基团的化学鉴别反应
- 数量一般2~4条
- 排列顺序：特殊基团化学鉴别→色谱法（TLC、HPLC法，首选HPLC法，如同时出现可二选一）→紫外光谱法→红外光谱法→盐基或酸根鉴别试验。

鉴别

➤化学鉴别反应

- 反应灵敏、易于辨别
- 考察供试品和试剂、试药的取用量（或浓度）及所需的器皿、温度条件等是否适宜
- 供试品处理方法是否合理、简便
- 是否有假阳性干扰

检查

- 系指对药品按既定工艺生产和正常贮存中可能含有或产生的杂质进行的控制；
- 结合生产、供应和使用实际、突出重点的制订能真实反映药品质量的项目；
- 内容及顺序：有效性试验（如粒度、结晶性或晶型、异构体、分子量与分子量分布）、酸碱度、溶液的澄清度与颜色、无机阴离子、不溶物、有机杂质与有关物质、残留溶剂、干燥失重或水分、炽灼残渣、金属离子或重金属、硒或砷盐、组分测定、以及生物安全性检查（如异常毒性、热原或细菌内毒素、无菌、微生物限度等）。

检查

✓ 有效性试验

- 影响药物生物利用度的项目：晶型与生物利用度相关；粒度与粒度分布影响难溶性药物的吸收；异构体疗效及毒副作用可能不同。
- 根据药物的主要作用：有针对性设置项目：如抗酸药的“制酸力”。
- 物理性能检查项目：吸着力、吸水力、疏松度、分子量与分子量分布。
- 含氟药物检查“含氟量”，含氯药物检查“含氯量”，含氮药物检查“含氮量”，作为含量测定的补充；与杂质限度检查“氯化物”、“氟化物”等检查项目意义不同。

酸度、碱度或酸碱度

- 项目控制的意义：

原料纯品其水溶液pH值应较为稳定；

受酸、碱物质污染、水解产生时易有较大偏离；

盐类药物，成盐工艺中的酸碱配比不当，影响酸碱度。

- 盐类、酯类、酰胺类，或在最后生产工艺中经酸、碱处理的药品，应检查酸碱度
- 特殊药品，如枸橼酸哌嗪，其水溶液本身有较强的缓冲能力，不应制定酸碱度

澄清度

- 控制的意义：

纯度检查之一，利用物质在特定溶剂中的溶解性能、及其溶液对可见光的吸收情况，控制微量不溶性杂质和呈色物质。

- 抗生素药品由于治疗稳定性差，一般取样5份，以检查均一性或差异。

溶液的澄清度

- 供试品溶液的澄清度与溶剂相同或不超过0.5号浊度标准液时，应订为“澄清”
- 有机酸的碱金属盐类药物，如溶剂中含 CO_2 ，会影响澄清度，应注明使用“新沸过的冷水”。 例：溶液的澄清度 取本品1.0g，加新沸并放冷至室温的水10ml溶解后，溶液应澄清。（司可巴比妥钠）
- 用酸性溶液、碱性溶液或有机溶剂制备供试品溶液进行检查的，其小标题可称为“××”溶液的澄清度。

如：乙醇溶液的澄清度

溶液的颜色

- 如供试液的色调与标准比色液不一致，应详列对照液的配制方法；
- 也可在可见光波长范围内测定吸光度或采用仪器测色的方法。

案例

- 溶液的澄清度与颜色 取本品，加水制成每1ml中约含20mg的溶液，溶液应澄清无色；如显色，与黄色或黄绿色2号标准比色液(附录IX A第一法)比较，不得更深(供注射用)。
- 二氯甲烷溶液的澄清度与颜色 取本品0.5g，加二氯甲烷25ml溶解，溶液应澄清无色，如显色，立即照紫外-可见分光光度法（附录IV A），在440nm的波长处测定吸光度，不得过0.10。
- 溶液的澄清度与颜色 取本品0.5g，加水50ml使溶解，溶液应澄清无色；如显浑浊，与2号浊度标准液(附录IX B))比较，不得更浓。

无机离子

➤ 无机阴离子

一般来自原材料和生产工艺，少数为降解产物

- 氯化物、硫酸盐

常作为信号杂质进行一般检查，主要用于不能以其他更直接的方法来控制确切的杂质时，用以考察其是否达到一定的纯度，不作为普遍要求。

①氯化物→标准氯化物溶液的取用量为5.0~8.0ml

②硫酸盐→标准硫酸钾溶液的取用量为2.0~8.0ml

③铁盐→标准铁溶液的取用量为1.0~5.0ml

④重金属→标准铅以2ml（相当于20 μ g的Pb）为宜，小于1ml或大于3ml显色太浅或太深均不利于目视比较（各论中不注明取样量，自己计算），1.0~3.0ml

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

干燥失重和水分

- 干燥失重 规定条件下，测定药品中所含能被驱去的挥发性物质，包括水和其他挥发性物质
- 水分 药品中的吸附水和结晶水（附录第一法）
- 注意点

干燥失重使用烘箱时，应注明温度；用干燥器的注明干燥剂；减压干燥应注明条件；昂贵药品需减少用量应在标准中注明

- 限度：一般仅规定一个高限；如含结晶水，应制定高低限

有关物质

- 来源与种类

工艺杂质：中间体、副产物、残留溶剂

贮存过程：降解杂质

药品共存物：天然产物的生物碱类药品中的其它生物碱，抗生素中的其他组分。

- 标题的确定依据

检查对象明确，以该杂质名称为标题：如磷酸可待因中的“吗啡”，氯贝丁酯中的“对氯酚”等；

检查对象仅知为某一类物质，标题可采用“其他甾体”、“还原糖”、“脂肪酸”、“有关物质”等；

未知杂质，有的根据检测方法选用标题，如“杂质吸收度”、“易氧化物”、“不挥发物”等。

常用方法

薄层色谱法

液相色谱法

气相色谱法：残留溶剂、丙戊酸钠有关物质

分子排阻色谱法：抗生素聚合物、高分子蛋白质

紫外-分光光度法：杂质吸光度

毛细管电泳法：盐酸头孢吡肟的N-甲基吡咯烷

显色反应：游离萘酚、铵盐

另有比浊法、容量分析方法、重量法、易碳化物、××中溶解物等等

气相色谱仪

- 优点：适应那些易于汽化、热稳定性好、且沸点比较低的样品分析。气相色谱仪所能直接分离的样品是可挥发、且热稳定的，沸点一般不超过500℃。据有关资料统计，在目前已知的化合物中，有20%~25%可用气相色谱仪直接分析。
- 缺点：不适应于对高沸点、挥发性差、热稳定性差、离子型及高聚物的样品分析。

气相色谱仪-进样装置

装置	顶空进样装置	直接进样装置
原理	原理是将待测样品置入一密闭的容器中，通过加热升温使挥发性组分从样品基体中挥发出来，在气液（或气固）两相中达到平衡，直接抽取顶部气体进行色谱分析，从而检验样品中挥发性组分的成分和含量。	待测样品直接进入毛细管柱，样品和待测溶剂在毛细管柱中分离。
优点	可以免除冗长繁琐的样品前处理过程，避免有机溶剂对分析造成的干扰、减少对色谱柱及进样口的污染。	即时进样分析，样品处理简便
缺点	分析时间长，顶空时间30~60分钟	容易对进样口、色谱柱、检测器造成污染；进样针易损坏。
进样量	1ml。进样速度为每分钟1ml，持续1分钟。	1~5ul
容量	顶空瓶：1~5ml	液相小瓶

气相毛细管色谱柱

- 现在一般气质使用的色谱柱的型号都可以简单的表示为A-Bms。
- “A” 代表的是色谱柱的品牌，比如DB， HP， 其实都是安捷伦的色谱柱， 还有Rtx， ZW等不同品牌的色谱柱。
- “B” 代表的是色谱柱的极性， 如-1， -5， -17等， ms表示这根是气质使用的色谱， 如果色谱柱后面没有ms， 则建议不要用在气质上。另外后缀为HT的色谱柱代表该色谱柱是高温柱， 及该色谱柱可以承受的问题比普通柱要高。
- 不同的柱子固定相的成分是不一样的， 因此适合分离的化合物也是不一样

气相毛细管色谱柱

型号	极性	固定性	一般应用
DB-1	非	100%二甲基聚硅氧烷	胺类、烃类、农药、多氯联苯、酚类、硫化物、调味品及香精香料、氢化物或汽油有机成分
DB-5	弱	5%苯基95%二甲基聚硅氧烷	半挥发性物质、生物碱、麻醉药物、类固醇类药物、香料、甘油、脂肪酸甲酯、卤代化合物、农药、除草剂、杀虫剂、糖、硫化物
DB-624	弱中	6%氢丙基-苯基94%二甲基聚硅氧烷	aroclors、醇类、农药、PCBs、VOC、残留溶剂
DB-35	中	35%苯基65%二甲基聚硅氧烷	CLP-农药、杀虫药、aroclors、药物、滥用药物、卤代烃、酚类和氢挥发物
DB-17	中	50%苯基50%二甲基聚硅氧烷	类固醇、药物、乙二醇、农药、抗抑郁剂
DB-200	极	35%三氟丙基65%二甲基聚硅氧烷	溶剂残留、农药、除草剂、PAHs、醛、酮、含氮或氯化合物、不饱和化合物

气相毛细管色谱柱

型号	极性	固定性	一般应用
DB-210	强极	50%三氟丙基50%二甲基聚硅氧烷	芳香烃、二甲苯异构体、顶空法分析BTX、醛、酮、酸
DB-225	强极	50%氰丙基-苯基50%二甲基聚硅氧烷	脂肪酸甲酯、中性类固醇、乙酸酯、醛醇
DB-WAX	强极	聚乙二醇	醇类、游离有机酸、溶剂、香油精、调味品和香精香料、脂肪酸甲酯、FAME的顺反异构体。芳香异构体、乙二醇、醛类、苯乙烯、对二甲苯
DB-23	强极	50%氰丙基50%二甲基聚硅氧烷	FAME顺反异构体（脂肪酸甲酯）
DB-FFAP	强极	由硝基对苯二甲酸改性的聚乙二醇强极性柱	适用于分析挥发性脂肪酸和酚类

浓度型检测器与质量型检测器

名称	原理	应用
浓度型检测器 (concentration detector)	在一定浓度范围（线性范围）内，响应值R（检测信号）大小与流动相中被测组分浓度成正比（ $R \propto C$ ）。浓度型检测器当进样量一定时，瞬间响应值（峰高）与流动相流速无关，而积分响应值（峰面积）与流动相流速成反比，峰面积与流动相流速的乘积为一常数。	如：热导池检测器(TCD)、电子捕获检测器(ECD)、液相色谱法中的紫外-可见光检测器(UVD)、电导检测器与荧光检测器也是浓度型检测器。 非破坏性检测器均为浓度型检测器。
质量型检测器 (mass detector)	在一定浓度范围（线性范围）内，响应值R（检测信号）大小与单位时间内通过检测器的溶质的量（被测溶质质量流速）成正比，即响应值R与单位时间内进入检测器中的某组分质量成正比 $R \propto dm/dt$ 。质量型检测器其峰高响应值与流动相流速成正比，而积分响应值（峰面积）与流速无关。	常见的有氢火焰离子化检测器(FID)、火焰光度检测器(FPD)、氮磷检测器(NPD)、质量选择检测器(MSD)等

气相检测器种类

名称	原理	应用
氢火焰离子化检测器（Flame Ionization Detector，FID）	质量型检测器 。利用有机物在氢火焰的作用下化学电离而形成离子流，借测定离子流强度进行检测。	灵敏度高、线性范围宽、操作条件不苛刻、噪声小、死体积小，是有机化合物检测常用的检测器。但是检测时样品被破坏， 一般只能检测那些在氢火焰中燃烧产生大量碳正离子的有机化合物 。
电子捕获检测器（Electron Capture Detector，ECD）	浓度型检测器 。属于放射性离子化检测器的一种，利用放射性同位素在衰变过程中放射的具有一定能量的 β -粒子作为电离源。当只有纯载气分子通过离子源时，在 β -粒子的轰击下，电离成正离子和自由电子，在所施电场的作用下离子和电子都将做定向移动，当载气带有微量的电负性组分进入离子室时，大量捕获电子形成负离子或带电负分子。	1、灵敏度高，选择性好。主要用于分析测定 卤化物 、含磷（硫）化合物以及过氧化物、 硝基化合物 、金属有机物、金属螯合物、甾族化合物、多环芳烃和共轭羟基化合物等电负性物质。 2、目前在食品检验、动（植物）体中的农药残毒量和环境检测（水、土壤、大气污染等）领域中应用最多。
氮磷检测器（NPD）	质量型检测器 。具有与FID相似的结构，只是将一种涂有碱金属盐如 Na_2SiO_3 、 Rb_2SiO_3 类化合物的陶瓷珠，放置在燃烧的氢火焰和收集极之间，当试样蒸气和氢气流通过碱金属盐表面时，含氮、磷的化合物便会从被还原的碱金属蒸气上获得电子，失去电子的碱金属形成盐再沉积到陶瓷珠的表面上。	高灵敏度，高选择性。适用于分析含氮、含磷的化合物。被广泛应用于农药、石油、食品、药物、香料及临床医学等多个领域。

气相检测器种类

名称	原理	应用
火焰光度检测器 (Flame Photometric Detector , FPD)	属于 质量型检测器 ，含磷或硫的有机化合物在富氢火焰中燃烧时，硫、磷被激发而发射出特征波长的光谱。特征光的光强度与被测组份的含量均成正比，这正是FPD的定量基础。特征光经滤光片滤光，再由光电倍增管进行光电转换后，产生相应的光电流。经放大器放大后由记录系统记录下相应的色谱图。	高选择性，高灵敏度。 适用于含硫、含磷化合物 。这种检测器对有机磷、有机硫的响应值与碳氢化合物的响应值之比可达 104 ，因此可排除大量溶剂峰及烃烃类的干扰，非常有利于痕量磷、硫的分析，是检测有机磷农药和含硫污染物的主要工具。
热导检测器 (Thermal Conductivity Detector , TCD)	属于 浓度型检测器 ，即检测器的响应值与组分在载气中的浓度成正比。它的基本原理是基于不同物质有不同的热导系数，几乎对所有的物质都有响应。由于在检测过程中样品不被破坏，因此可用于制备和其他联用鉴定技术。	1、灵敏度适中，线性范围宽，适合微量分析（ppm）。 2、TCD特别适用于气体混合物的分析，对于那些氢火焰离子化检测器不能直接检测的无机气体的分析，TCD更是显示出独到之处。TCD在检测过程中不破坏被监测组份，有利于样品的收集，或其他仪器联用。TCD能满足工业分析中峰高定量的要求，很适于工厂的控制分析。 3、在分析测试在中，热导检测器不仅用于分析有机污染物，而且用于分析一些用其他检测器无法检测的无机气体，如氢、氧、氮、一氧化碳、二氧化碳等。

残留溶剂

- (1) 名称: (a)单个溶剂: 溶剂名称;
(b) “残留溶剂 一一列取出溶剂名称” [注释: 黑体, 具体溶剂按出峰顺序排列];
- (2) 若限度参照附录附表中的规定 (即ICH限度), 一般不在限度中列出具体的限度值 (如: 含二氯甲烷不得过0.06%), 仅描述为“应符合规定”。
- (3) 注明第几法: 第一法为毛细管柱顶空进样等温法, 第二法为毛细管柱顶空进样系统程序升温法, 第三法为溶液直接进样。
- (4) 常用毛细管柱: 以100%二甲聚硅氧烷 (或极性相近) 为固定液的毛细管柱为色谱柱; 以聚乙二醇 (或极性相似) 为固定液的毛细管柱为色谱柱

二、原料药标准编写细则

➤ 含量测定或效价测定

- 含量测定：理化方法测定
- 效价测定：生物学方法（生物检定和微生物检定）或酶化学方法测定
- 原料含量限度

低限一般不低于**98.0%**，高限不得过**101.0%**

特殊情况，限度可适当放宽，但不低于**97.0%**，不高于**102.0%**

含量测定

➤ 容量分析法

① 滴定度采用四位有效数字

② 消耗滴定液：一般约20ml，非水滴定法约8ml

③ 为了减少对环境的污染，在氢卤酸盐的非水溶液酸滴定中，应尽量避免使用醋酸汞试液

➤ 重量分析法

➤ 紫外-可见分光光度法 UV

➤ 气相色谱法 GC

➤ 液相色谱法 HPLC

类别

- 系按药品的主要作用、主要用途或学科划分，列出药品主要的、成熟的类别。

例 血管紧张素转移酶抑制药。（卡托普利）

【含量测定】 取本品约0.3g，精密称定，加水100ml，振摇使溶解，加稀硫酸10ml，再加碘化钾1.0g与淀粉指示液2ml，用碘酸钾滴定液（0.016 67mol/L）滴定，至溶液显微蓝色（保持30秒不褪色），并将滴定的结果用空白试验校正。每1ml碘酸钾滴定液（0.016 67mol/L）相当于21.73mg的 $C_9H_{15}NO_3S$ 。

【类别】 血管紧张素转移酶抑制药。

【贮藏】 遮光，密封保存。

【制剂】 （1）卡托普利片 （2）复方卡托普利片

贮藏

- 一般原料药“密封保存”
- 不易吸潮、风化，无挥发性，遇湿不会引起变质，稳定性好的可写“密闭保存”
- 供直接制备成注射用无菌粉末的原料药，以及需要减压或充氮保存的药品，用“严封（或熔封）”
- 必要时，加“遮光”（遇光易变质，注意与“避光”区别）、“置耐压钢瓶内”（气体药品）或“充氮”（遇空气易氧化变质）等字样
- 有温度特殊要求的：“在干燥处”；“在阴凉处”；“凉暗处”；“在冷处”（ $C_p 2\sim 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，USP $2\sim 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）；“常温”（未规定就是“常温”）或“在 $\times\times^{\circ}\text{C}$ 以下”。

亚叶酸钙：遮光，严封，在阴凉处保存。

维生素A：装于铝制或其他适宜的容器内，充氮气，密封，在凉暗处保存。

环磷酰胺：遮光，密封（供口服用）或严封（供注射用），在 30°C 以下保存。

制剂标准

➤ 名称

- 中文名、汉语拼音和英文名
- 装量 $\geq 50\text{ml}$ 的注射液，如处方中加入的氯化钠或葡萄糖调节等渗，名称修改为“**氯化钠注射液”或“**葡萄糖注射液”，如：氟康唑氯化钠注射液。
- 胶丸→软胶囊，如：十一酸睾酮软胶囊；

来源与含量限度

➤ 2.1 来源

- 注射剂需写明简要来源
- 热压法或其他适宜方法灭菌制成的，称“灭菌水溶液” “灭菌油溶液”、“灭菌粉末”
- 无菌操作制成的“无菌粉末”，经冷冻干燥制成的“无菌冻干品”

含量限度

➤ 含量限度

- 化学药制剂的含量，一般按其原料药的分子式进行计算
- 一般按标示量计算
- 标准中列有“处方”或未列“规格”时，则规定百分浓度或每一单元制剂中含有量的范围，如每粒含 $\times\times\times\times 0.090\sim 0.011\text{g}$ 。
- 粉针剂，按平均含量计算（含量均匀度）
按平均装量计算（装量差异）

➤ 处方 复方制剂

➤ 制法 制剂通则中未收载剂型或制法不同于通则

制剂编写

➤ 性状

- (a) 着色片不描述具体颜色, 如薄膜衣片; 复方甲苯咪唑片现描述为着色片 (原为粉红色片)。但对某些不同着色可能干扰含量测定 (如影响滴定中指示剂颜色变色观察) 的片剂, 则必须明确颜色;
- (b) 如有过度色, 避免用“或”。如硫酸锌颗粒: 白色、类白色至略带微黄色的颗粒 (原为白色、类白色或略带微黄色的颗粒);
- (c) 胶囊剂性状统一仅描述内容物, 如: 盐酸乙胺丁醇胶囊性状“胶囊剂, 内容物为...”→“内容物为...”。胶囊中内容描述注意区分“颗粒或粉末”与“颗粒和粉末”之间的差别, 如尼莫地平胶囊: 内容物为...颗粒和粉末。
- (d) 栓剂不描述形状; 应有脂肪性基质或水溶性基质的描述
- (e) 颗粒剂在性状中增加可溶与混悬型等描述, 以此判断是否需进行溶化性检查。头孢拉定颗粒原为“加矫味剂的颗粒; 气芳香, 味甜”, 现描述为“混悬颗粒; 气芳香, 味甜”。

制剂标准

➤ 鉴别

- 方法同原料药
- 制剂有辅料，采用**IR**鉴别应明确供试品的处理方法。如处理后无干扰，可直接与原料标准图谱比对；如辅料存在不同程度的干扰，可在指纹区选择**3~5**个无干扰的特征吸收峰
- 复方制剂应考虑共存药物对鉴别造成的干扰

制剂标准

➤ 检查

- 除应符合各自“制剂通则”中的共性规定外，还应根据产品的特性、工艺和留样考察，加订其他检查项目
- 酸碱度、颜色、有关物质、注射用粉末或冻干品的干燥失重/水分、静脉输液的重金属、渗透压、含量均匀度、溶出度、释放度、热原、细菌内毒素、过敏试验等

制剂标准

溶出度 照溶出度与释放度测定法（通则0931第一法）测定。

溶出条件 以磷酸盐缓冲液（pH8.6）1000ml为溶出介质，转速为每分钟150转，依法操作，经60分钟、180分钟时分别取溶出液8ml，并即时在溶出杯中补充相同温度的磷酸盐缓冲液（pH8.6）8ml。

供试品溶液 分别取60分钟、180分钟时的溶出液，滤过，取续滤液。

对照品溶液 取格列齐特对照品约20mg，精密称定，置250ml量瓶中，加溶出介质适量，置温水浴中振摇使溶解，放冷，用溶出介质稀释至刻度，摇匀。

测定法 精密量取供试品溶液与对照品溶液各5ml，分别置25ml量瓶中，用溶出介质稀释至刻度，摇匀，照紫外-可见分光光度法（通则0401），在226nm的波长处分别测定吸光度，分别计算每片在上述两时间的溶出量。

限度 在60分钟与180分钟时的溶出量应分别相应为不得多于标示量的50%与不得少于标示量的75%，照缓释制剂进行结果判定，应符合规定。

制剂标准

➤ 含量均匀度

- 对每一单剂药品含量符合标示量程度的分析，常用于小剂量固体、半固体和非均相液体单剂量制剂的控制。
- 标示量小于25mg，或主药含量小于每一个单剂重量的25%的制剂。其他制剂如除薄膜包衣外的包衣片剂、内容物为非均一性溶液的软胶囊、单剂量包装的复方固体制剂（冻干制剂除外），应检查含量均匀度。

书写举例

取本品【胶囊：“1粒，将内容物倾入50ml(10mg规格)或25ml(5mg规格)量瓶中，囊壳用水分次洗涤，洗液并入量瓶中”；或片：“1片，置50ml(10mg规格)或25ml(5mg规格)量瓶中”】，加水适量，振摇使XX溶解，加水稀释至刻度，摇匀，滤过，照含量测定项下的方法，自“精密量取续滤液20μl起，依法测定含量，应符合规定(附录 X E)。

制剂标准

➤ 含量测定

➤ 类别

- 单味制剂的“类别”，如在其原料药中已有收载，并与之完全相同时，可书写为“同××××（原料药名）”，如：【类别】同尼美舒利；复方制剂则应全部写出，如：异福酰胺片【类别】抗结核病药。

制剂标准

➤ 规格

- 如按有效部分计算时，一般应以分子式表示，而不用中文名，并应与其含量限度项下相呼应，

例1：按 $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 计算（1）75mg（2）100mg（3）150mg（盐酸雷尼替丁胶囊）

例2：0.3 g(按 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 计)（非诺洛芬钙片）

例3：5ml：15mg (以 $\text{C}_3\text{H}_9\text{NNa}_2\text{O}_7\text{P}_2$ 计)（帕米膦酸二钠注射液）

- 在0.1g以下用“mg”为单位。0.1g或以上用“g”为单位，如同时存在于一个制剂项下，则统一用小规格的单位表示。且从量小到量大，依次排列。

例：（1）25mg（2）50mg（3）100mg（4）250mg（维生素C片）

制剂标准

➤ 贮藏

- 注射剂、眼膏、滴眼液的容器均直接接触药品，可视为各该制剂的组成部分，可降级为“密闭（密封）保存”等，而不用“熔封”或“严封”。

如：密闭，在凉暗处保存。（注射用头孢拉定）

质量标准制订总要求

1

项目设置的完整性

2

项目制订的必要性

3

方法的可操作性

4

限度的合理性

质量标准制订总要求

➤ 检测方法中的注意事项

- 每项均应规定相应的检测方法；

方法具有可操作性与重现性；

结果数据精密度应与技术要求量值的有效位数一致；

- 特殊操作应加以说明，如避光操作等；
- 所用试液、缓冲液、指示剂或滴定液 尽可能采用现行版附录已收载的；如不同应注明

谢 谢