

课程安排

2024年12月							^	v
一	二	三	四	五	六	日		
25 廿五	26 廿六	27 廿七	28 廿八	29 廿九	30 三十	1 十一月		
2 初二	3 初三	4 初四	5 初五	6 大雪	7 初七	8 初八		
9 初九	10 初十	11 十一	12 十二	13 十三	14 十四	15 十五		
16 十六	17 十七	18 十八	19 十九	20 二十	21 冬至	22 廿二		
23 廿三	24 廿四	25 圣诞节	26 廿六	27 廿七	28 廿八	29 廿九		
30 三十	31 腊月	1 元旦	2 初三	3 初四	4 初五	5 小寒		

GMP内容

新药申报内容

EHS与其它 / 课程小结

期末考试

2024-2025 学年校历									
学 期	月 份	周 次	星 期						
			日	一	二	三	四	五	六
第 一 学 期	九 月		1	2	3	4	5	6	7
		1	8	9	10	11	12	13	14
		2	15	16	17	18	19	20	21
		3	22	23	24	25	26	27	28
	十 月	4	29	30					
		4			1	2	3	4	5
		5	6	7	8	9	10	11	12
		6	13	14	15	16	17	18	19
		7	20	21	22	23	24	25	26
		8	27	28	29	30	31		
	十一 月	8						1	2
		9	3	4	5	6	7	8	9
		10	10	11	12	13	14	15	16
		11	17	18	19	20	21	22	23
	十二 月	12	24	25	26	27	28	29	30
		13	1	2	3	4	5	6	7
		14	8	9	10	11	12	13	14
		15	15	16	17	18	19	20	21
		16	22	23	24	25	26	27	28
二〇二五年一月	寒 假	17	29	30	31				
		17				1	2	3	4
		18	5	6	7	8	9	10	11
			12	13	14	15	16	17	18
			19	20	21	22	23	24	25
			26	27	28	29	30	31	
									1
二 月			2	3	4	5	6	7	8
			9	10	11	12	13	14	15

2024-2025 学年第一学期于 2024 年 9 月 8 日至 2025 年 1 月 11 日，教学周共 18 周。

本科生新生 9 月 2 日报到注册，9 月 3 日-9 月 22 日入学教育、军训，9 月 23 日上课。
本科生老生 9 月 8 日报到注册，9 月 9 日上课。

研究生新生 9 月 3 日报到注册，9 月 4 日起入学教育，9 月 9 日上课。
研究生老生 9 月 8 日报到注册，9 月 9 日上课。

中秋节：2024 年 9 月 17 日
国庆节：2024 年 10 月 1 日-3 日
运动会：2024 年 11 月 7 日下午-11 月 9 日
元旦：2025 年 1 月 1 日
春节：2025 年 1 月 29 日

复习考试：2024 年 12 月 29 日-2025 年 1 月 11 日。
学生寒假：2025 年 1 月 12 日至 2 月 15 日，共 5 周。

教职工寒假执行学校通知。

课堂教学时间表
上 午
第一节课 8:00-8:45
第二节课 8:50-9:35
第三节课 9:50-10:35
第四节课 10:40-11:25
第五节课 11:30-12:15

下 午
第六节课 14:05-14:50
第七节课 14:55-15:40
第八节课 15:45-16:30
第九节课 16:40-17:25
第十节课 17:30-18:15
(第九节课、第十节课原则上不排课,为学生运动时间。)

晚 上
第十一节课 18:30-19:15
第十二节课 19:20-20:05
第十三节课 20:10-20:55



武汉大学
Wuhan University

第六章 药品生产过程质量检测 与控制

主讲教师：台万一

武汉大学药学院

药品生产过程质量检验的重要性

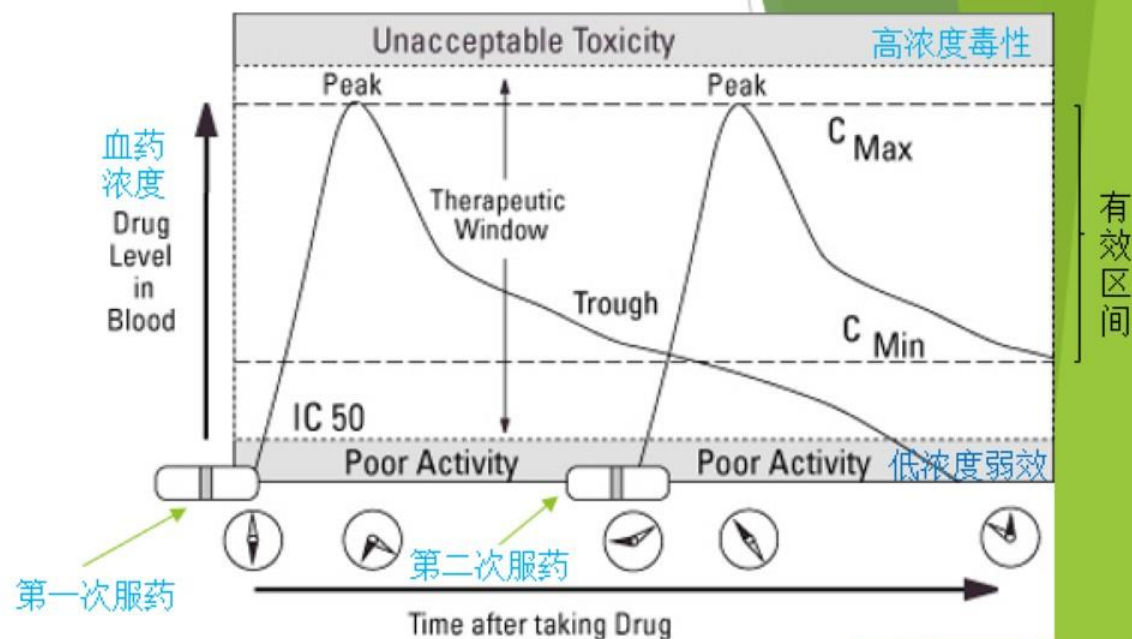


武汉大学
Wuhan University

药品质量的重要性



药品中有效成分的含量准确很重要。



常见药品质量问题：

- 不合规的药品剂量
“糖脂宁”事件，儿童疫苗剂量不达标事件
- 假辅料和不合格药物有效成分
“亮菌甲素注射液”案件，毒胶囊事件
- 药品污染问题
热原和细菌污染，“欣弗”案件
- 包材质量问题
- 药品生产过程中的不合规问题

药品生产过程的质检



武汉大学
Wuhan University

质检应该贯彻药品生产的整个过程。

药品生产过程包括：原材料、辅料、包装材料的采购、入库，活性药物或药物制剂的制造，最终产品的出厂。

- ①对原材料、辅料、中间体、原料药及成品的质量进行合格性检验。
- ②监督工序，必须符合批文和药典规定。 目的也是为了控制药品生产的质量

质检主要在三个阶段进行质量检验：

- ①原料、辅料、包装材料的购进检验
- ②中间品、成品的检验
- ③生产过程中的合规检验

药品质检与药品全面质量管理的关系



武汉大学
Wuhan University

《药品生产质量管理规范》（Good Manufacturing Practice, GMP）

“药品质量不是检验出来的，而是设计和生产出来的。”

总结一整套药品质量管理规范和制度，来控制药品质量。

药品相关规范汇总：

五个方面，
即药物研
究、生产、
经营、使
用、上市
后的再评
价。

《药物非临床研究质量管理规范》（简称GLP）

《药品临床试验质量管理规范》（简称GCP）

《药品生产质量管理规范》（简称GMP）

《中药材生产质量管理规范》（简称GAP）

《药品经营质量管理规范》（简称GSP）

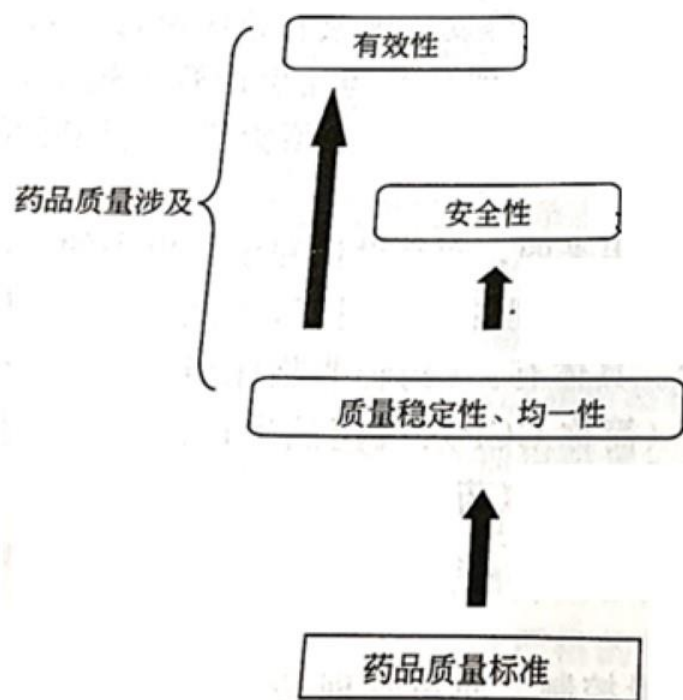
《药品使用质量管理规范》（简称GUP）





药品质量检验的基本内容及程序

药品质量体现在有效性、安全性、稳定性、均一性四个方面。



有效性主要涉及有效成分及其含量的多少。

安全性主要涉及杂质的种类及量的多少，是否存在异常毒性、热原、降压物质、微生物

质量稳定性主要是药物生产各批次之间的质量是不是稳定的。或者各个药厂生产的同一种药品是不是一致有效的。

均一性是指同一批次之间药品的重量，剂量等是不是一致的。

中国药典与药厂拿到的药品批文

药物质量检验的基本内容和步骤如下



取样



取样应具有科学性、真实性和代表性，基本原则 → 均匀取样

取样品量：一般不得少于检测用量的3倍。

取样后记录：应及时填写取样记录，每件被抽样的物料包装上要贴上取样证。

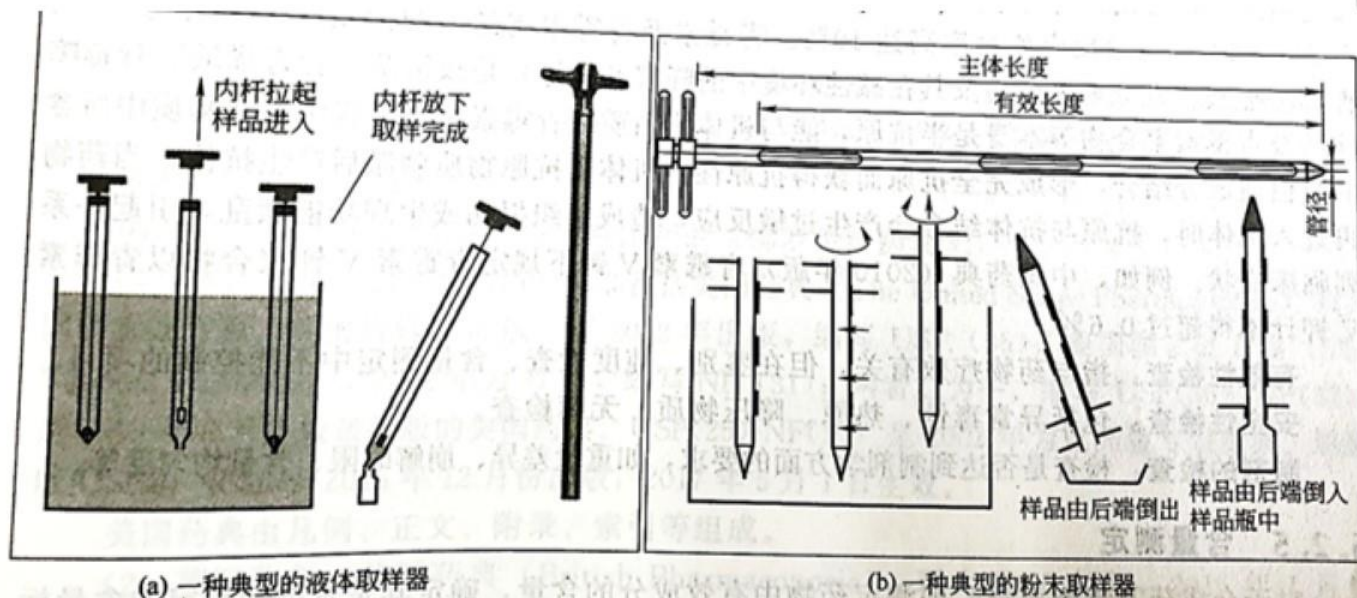


图 6-1 常用取样器及其操作示意图

液体取样器和固态取样器



武汉大学
Wuhan University



液体取样



固体取样



压模管 (die tube) 及其它



武汉大学
Wuhan University



die tube



控制取样位置



取样器

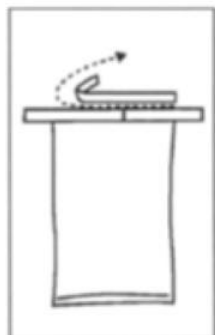


武汉大学
Wuhan University

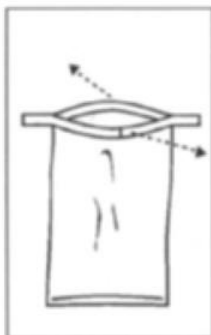
取样视频

样品存放

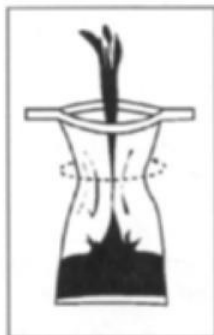
样品袋的封装方法



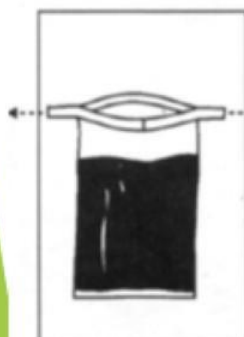
Tear off perforated top.



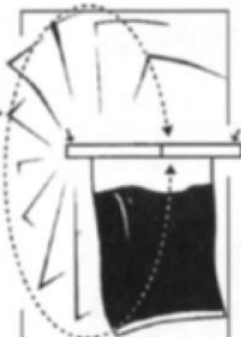
To avoid contamination to the interior, open bag by spreading pull-tabs apart.



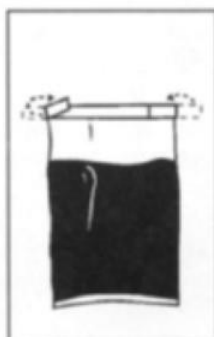
Pour sample into bag (either liquid or solid).



Grab both pull-tabs of the plastic band to close bag.



Twirl the bag 3 or 4 times around the plastic band.



Fold both pull-tabs toward each other, to provide an airtight and leak-proof closure.

Quality assurance of pharmaceuticals

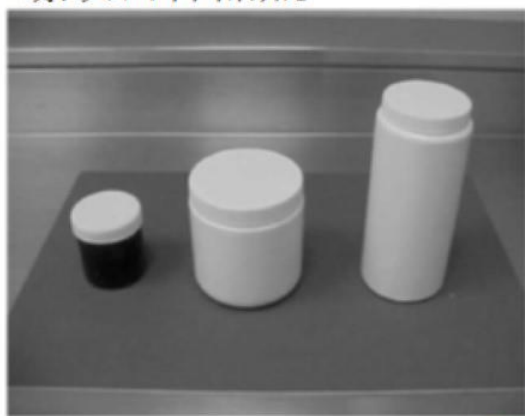
A compendium of guidelines and related materials

Volume 2, Second updated edition
Good manufacturing practices and inspection



World Health Organization

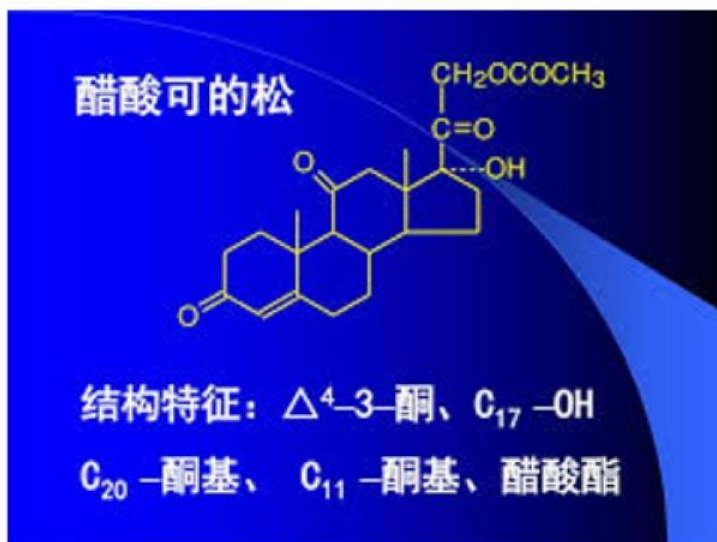
螺纹口样品瓶



依据药物的化学结构、理化性质或某些化学反应，来判断药物及其制剂的**真伪**。

药物的鉴别包括：化学鉴别法（呈色反应鉴别法、沉淀生成鉴别法、荧光反应鉴别法、气体生成反应鉴别法）、光谱鉴别法、色谱鉴别法、生物学法。

属于定性性质的鉴别试验，所有需要多个鉴别方法联合使用，提高准确性。



中国药典（2010年版）在醋酸可的松鉴别项下规定了一个母核（甾体）呈色反应（硫酸显色反应）、一个官能团（ C_3 -酮基和 C_{20} -酮基）反应，以及一个紫外吸收光谱特征。

药物的检查包括有效性、纯度、安全性、制剂检查四个方面。

杂质限量检查：检测药物中有关杂质是否在允许“限量”之内，以判断药物的纯度是否符合要求。

有效性检查：指与药物疗效有关，但在鉴别、纯度检查、含量测定中不能控制的项目。

安全性检查：包括异常毒性、热原、降压物质、无菌检查。

制剂的检查：检查是否达到制剂学方面的要求，如重量差异、崩解时限、含量均匀度等。

在不对人体有害、不影响疗效的情况下，允许药物中存在一定量的杂质

1. 杂质限量：药物中所含杂质的最大允许量

表示方法： $\%$ 或ppm（百万分率）

2. 限量检查：药物中杂质的检查，一般不要求测定其含量，而只是检查杂质的量是否超过限量。

含量测定



武汉大学
Wuhan University

对于合成药及制剂而言，即测定药物中有效成分（API）的含量，确定其是否符合规定的含量标准。

对于中药及其制剂而言，即测定药物中某些已知有效成分或活性部位的含量，确定其是否符合规定的含量标准。

对于抗生素或生化药物而言，有的采用化学分析方法或理化分析方法测定含量，有的采用生物测定法（微生物检定法）测定其效价。

限量检测与含量测定的区别



QA 与 QC

质检领域中的两个重要概念

QA (Quality Assurance): 质量保证, 简称“质保”

QA是以保证各项质量管理工作实际地、有效地进行与完成为目的的活动体系。很明显, QA是一个管理体系, 它其实并不是面向实验技术的, 他是一个管理措施的集合。负责所有的质量保证 比如生产环境的监控、GMP文件的制作、生产过程的监控。

QC (Quality Control): 质量检验, 简称“质检”

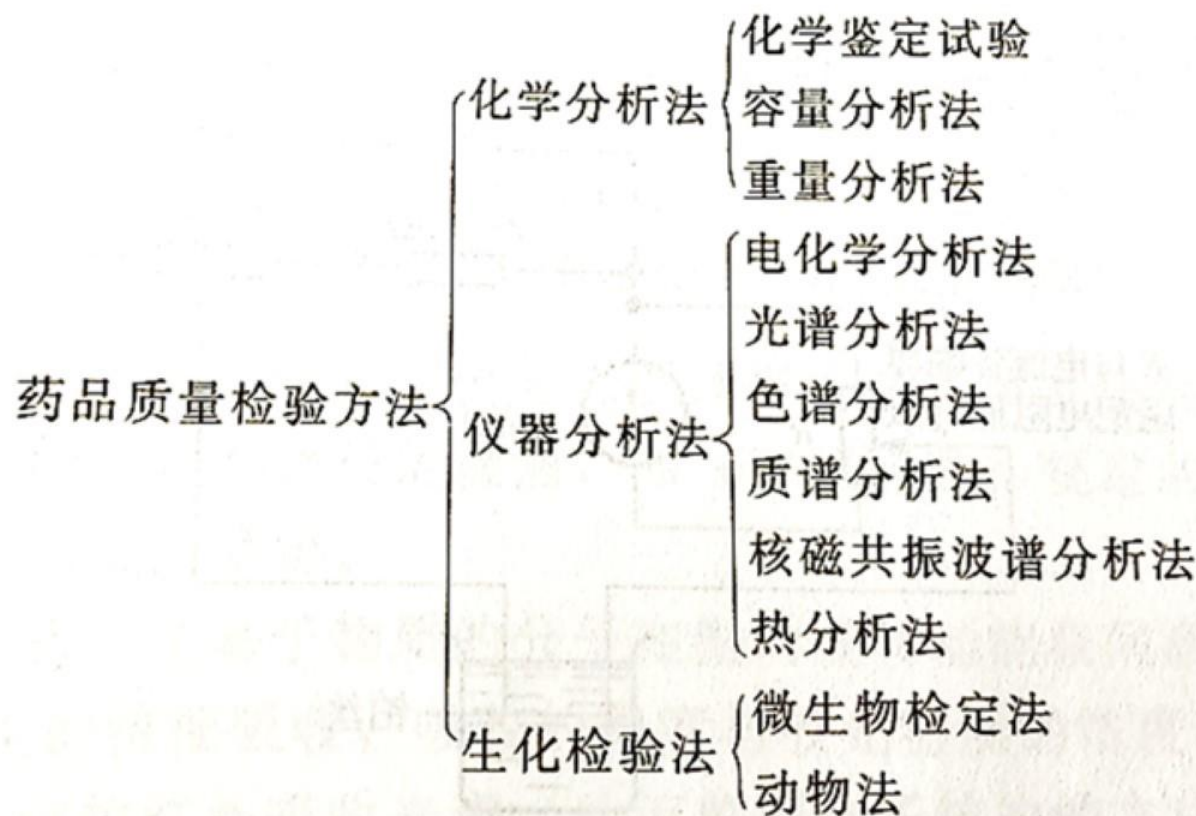
QC典型的工作地点是药厂质量部下属的实验室; 主要职责是检验所有质量管理体系要求检验的样品和项目, 并确保检验结果准确; 这是一个技术性。主要负责检验 所有原辅材料、中间体、成品的质量检验, 一般QC人员都仅对药品检验的结果负责



药物质量检验的常用方法与技术



武汉大学
Wuhan University



药品生产过程中个，**所有药物的质检方法和技术指标都依据于中国药典，不能擅自更改方法和标准。**

化学分析法



武汉大学
Wuhan University

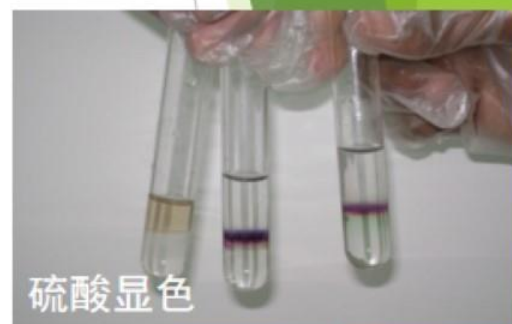
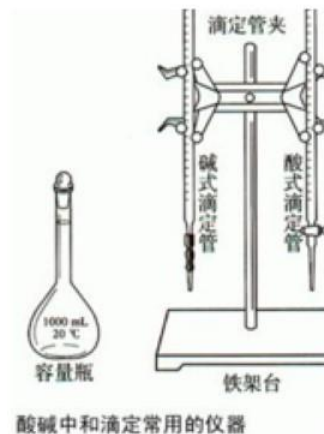
化学分析法是以物质的化学特性和化学反应为基础建立起来的药物检验技术。

- 化学反应鉴定试验 药典中常用方法

金属的火焰鉴定，硫酸显色法



- 容量分析法（滴定分析）



- 重量分析法

操作烦琐、耗时长，所以应用已不多



仪器分析法

根据原理分为电化学分析法、光谱分析法、色谱分析法、质谱分析法、核磁共振波谱分析法、热分析法等

电化学分析法

电化学分析法	永停滴定法	滴定过程中电流的变化确定滴定终点的分析方法
	电导分析法	主要应用于水质纯度的检测
	电位分析法	利用电极电势与浓度的关系来测定物质浓度



光谱分析法

光谱分析法指在光或其他能量的作用下，通过测量物质的发射光、吸收光或散射光的波长和强度来进行分析的一类方法。

紫外-可见分光光度法

广泛应用于药物的定量分析，通用检测器

浊度分析法

注射剂中的不溶性微粒的检测
微生物发酵过程中的生物量的测定
澄明度检测法

红外分光光度法

应用于有机化合物的官能团定性分析和结构分析

旋光分析法

手性药物分析的重要方法



光谱分析法

荧光分析法

高灵敏度检测器

原子吸收光谱法 (AAS)

主要为金属元素的定性和定量分析
药物中金属杂质的限量测定，及有机金属药物的含量测定

原子发射光谱法

金属元素定性和定量分析
金属杂质的限量测定，及有机金属药物的含量测定。



光谱分析仪器



紫外-可见分光光度计



红外分光光度计



旋光分析仪



荧光分析仪



原子吸收光谱仪

色谱分析法



武汉大学
Wuhan University

分离效率高；灵敏度高；分析速度快；应用范围广。

(1) 气相色谱法 (GC)

流动相为气体

GC法适用于沸点 $\leq 400^{\circ}\text{C}$ 的试样，而不适用于高沸点、难挥发、热不稳定物质的分析。

(2) 高效液相色谱法 (HPLC)

流动相为液体

HPLC法不受样品挥发性和热稳定性的影响而应用广泛。

吸附色谱

分配色谱

离子交换色谱

凝胶渗透色谱

亲和色谱



气相色谱仪



高效液相色谱仪

色谱分析法



武汉大学
Wuhan University

(3) 薄层色谱法 (Thin Layer Chromatography, TLC)

平面色谱技术。

根据组分展开的距离与展开剂前沿所移动的距离之比值 R_f 进行定性分析，根据色谱斑点的大小和颜色深浅进行定量分析的方法。

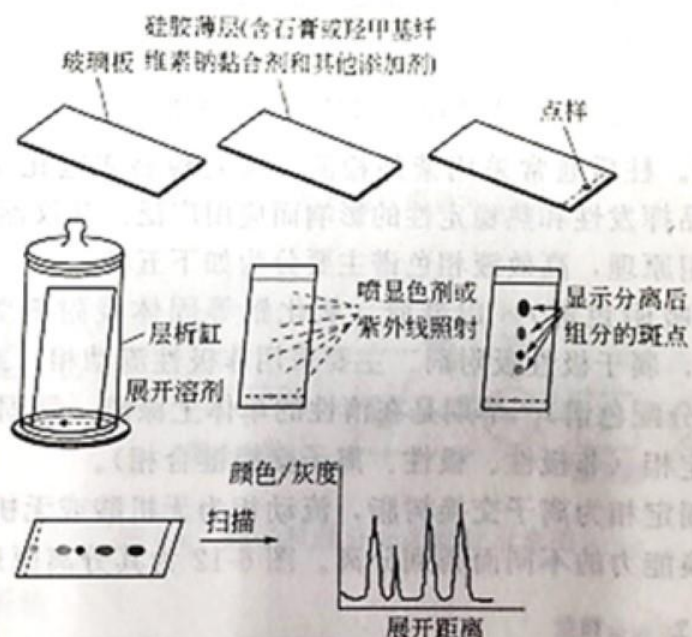
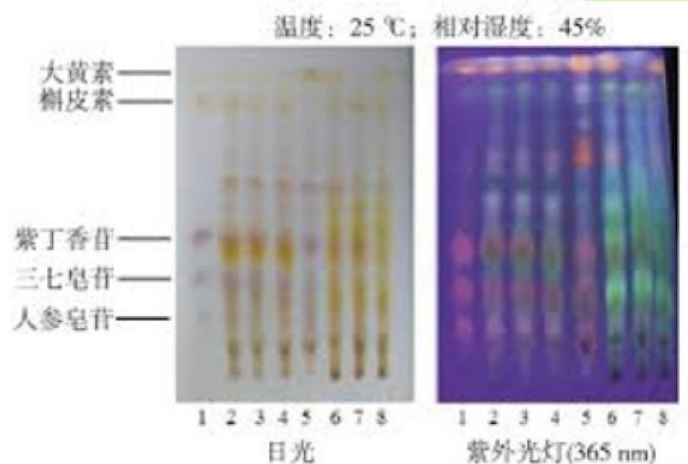


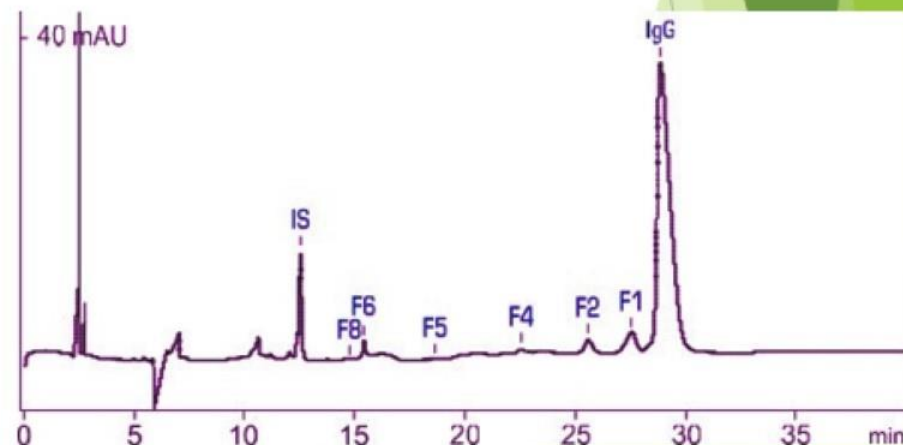
图 6-14 薄层色谱法基本原理示意图



(4) 高效毛细管电泳 (HPCE)

高效（可达到几十万理论板数/米）、高速（可在几~十几分钟内完成复杂样品的分离分析）、微量（只需nL级的样品）、只需要mL级流动相和价格低廉的毛细管。

药物主要成分及所含杂质的定性及定量分析。



其他分析方法



武汉大学
Wuhan University

(1) 核磁共振波谱法

(2) 质谱法 (MS)

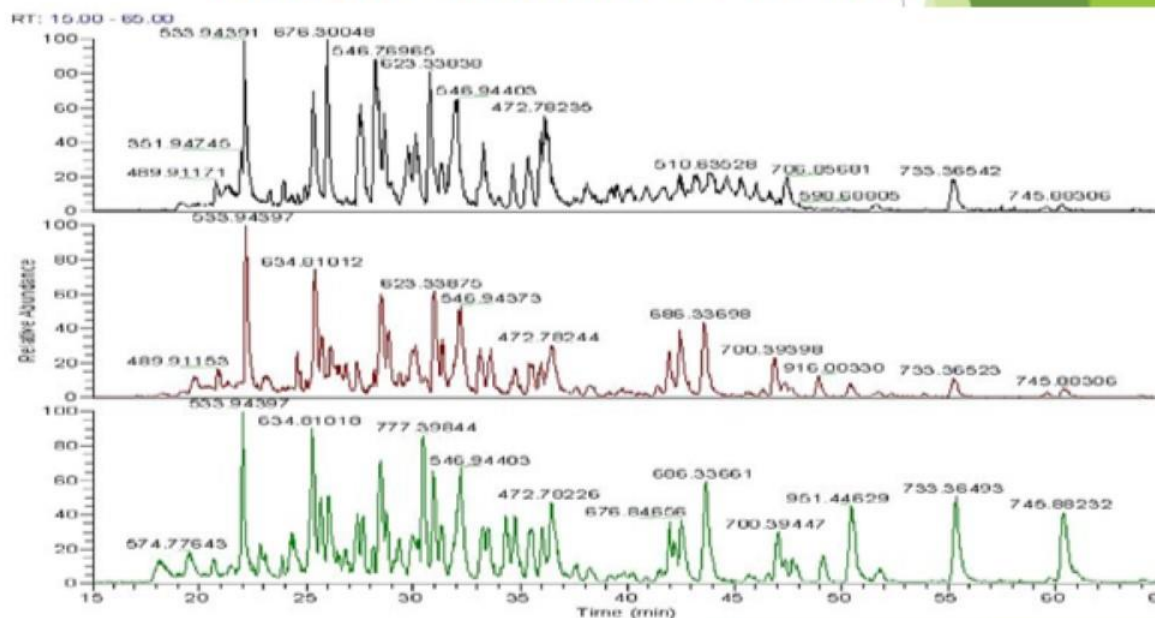


(3) 热分析法

(4) 流动注射分析法

(5) 色谱联用技术

利用NanoLC/MS联用分析三个企业的疫苗



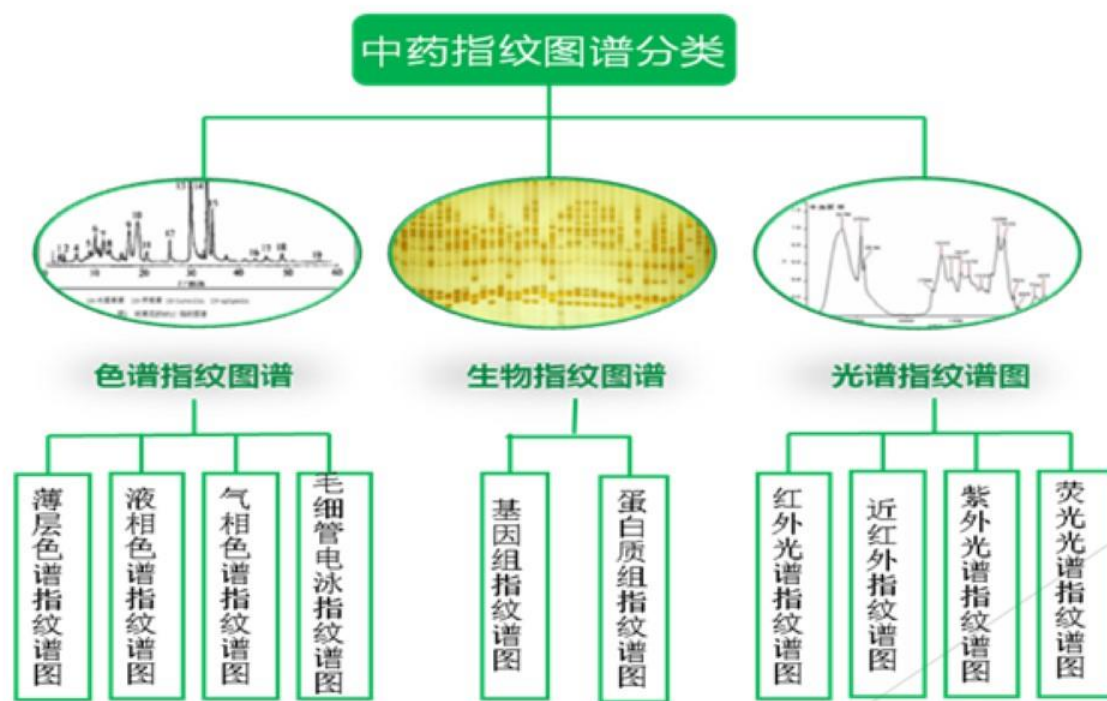


中药指纹图谱

中药指纹图谱即对某种或某产地的中药材或中成药经适当处理后，采用一定的现代分析手段，得到能够标示该中药质量特性的色谱、光谱或其他的图谱，并经过一定的数学处理，加以描述，称为中药指纹图谱。

根据所用方法的不同将中药化学指纹图谱分为三类：

色谱指纹图谱、光谱指纹图谱以及生物指纹图谱。



最常见



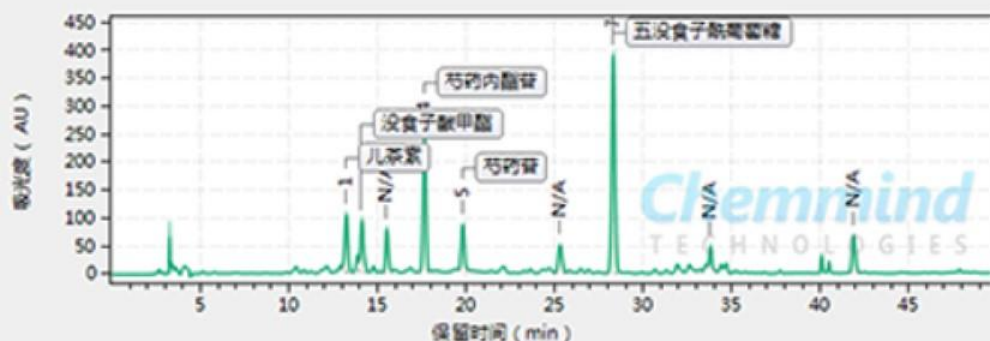
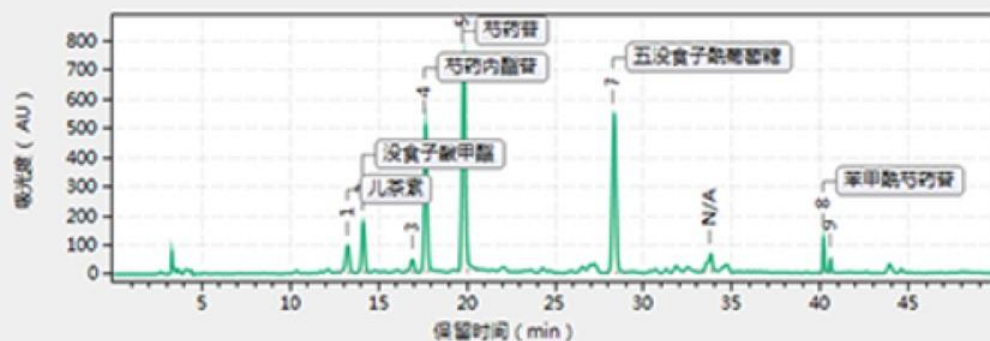
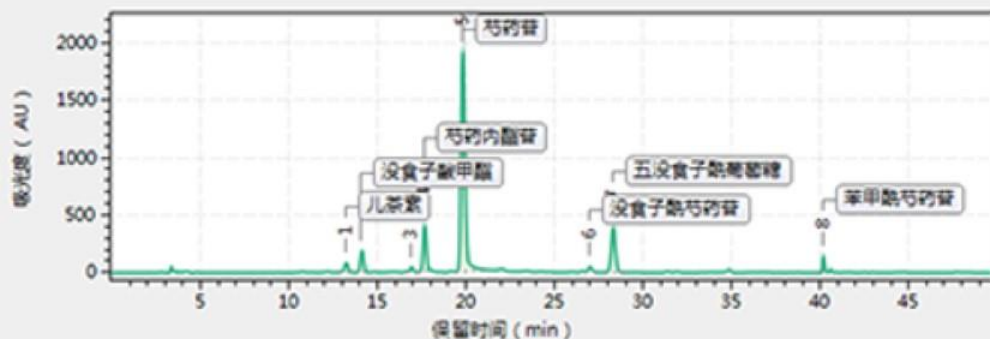
中药指纹图谱技术

中药指纹图谱技术已涉及众多方法。薄层扫描法（TLCS）、高效液相色谱法（HPLC）、气相色谱法（GC）已成为公认的三种常规分析手段，2015年版中国药典主要采用HPLC和GC。

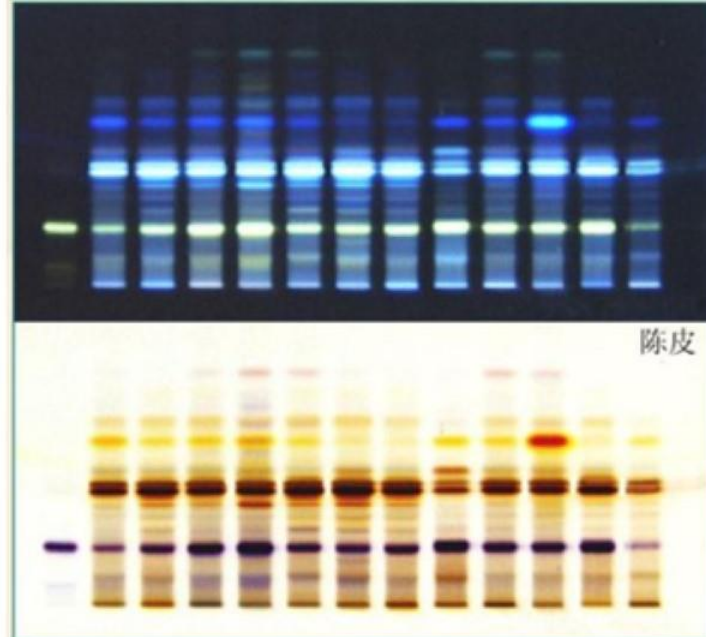
中药指纹图谱的特征性是指指纹图谱中反映的化学成分信息（具体表现为保留时间或位移值）应具有高度选择性。



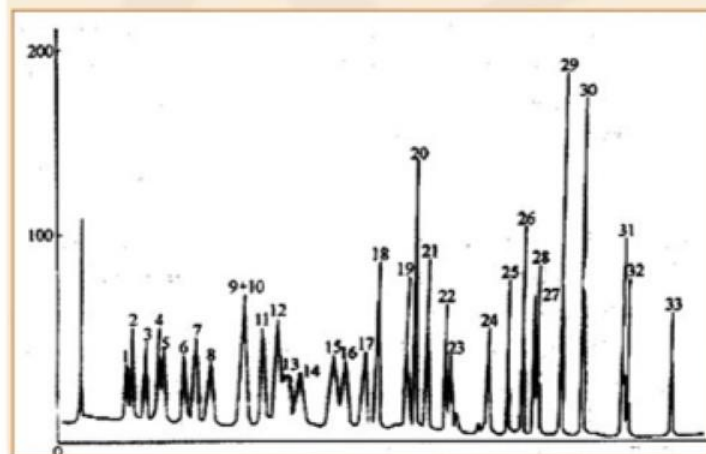
指纹图谱举例



▲ 不同炮制工艺参数对白芍饮片成分影响的色谱指纹图谱示意图



陈皮的TLC指纹图谱



银杏提取物的HPLC指纹图谱

生物学及生化检验法



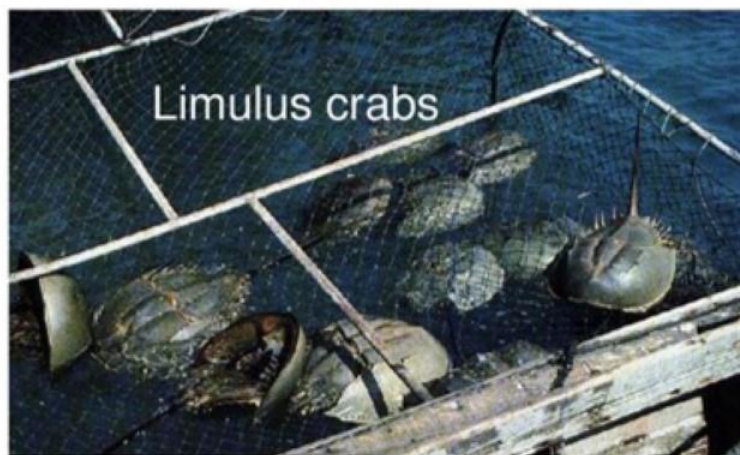
武汉大学
Wuhan University

利用微生物、动物实验、生化反应来进行的药物检验方法。

优点：测定原理与临床应用的原理、效果相一致，测定结果较直观，灵敏度高，干扰物质少。

缺点：烦琐、耗时、误差大。微生物检定法如应用于抗生素效价的测定（抗生素对微生物的杀伤或抑制程度来衡量抗生素的药效）、无菌检查。

动物法如家兔法检查热原。生化检验法如应用于细菌内毒素检查。





药物生产过程的在线分析及质量监测

药物生产过程分析技术的概念

制药过程分析技术 (PAT, process analytical technology)

“一个通过即时测量原料、过程中物料的性能和过程本身的关键质量指标来实现设计、分析和生产过程的分析 and 控制的系统，目的是确保最终产品的质量达到认可的标准”。

离线分析

对生产过程中的原材料、中间产物和最终产品抽样后进行离线监测，合格后准许进入下一工序或出厂。

在线分析

对药物性质、原料形状以及中间体和半成品质量进行实时的、连续的、自动的监测的基础上，设计、分析和控制药物制备的各个环节。



离线分析和在线分析

药物质量检验可以分为离线（off-Line）分析和在线（on-Line）分析。

离线分析即在实验室进行的分析检验。离线检验操作烦琐、费时费力，分析结果的获得滞后于生产进程，显然不适合生产过程的快速监控的要求。

在线分析即是利用自动取样和样品预处理装置或接触式或非接触式的传感器，将分析仪器与生产过程直接联系起来，在生产过程中对被控制的物料的特性量值进行连续的、自动的分析。

在线分析能够与生产进程同步或几乎同步地给出分析结果，能真实地反映生产过程的变化。



在线分析的特点

(1) 分析对象的多样性，组成复杂性

(2) 样品的苛刻性

生产流程中的物料环境条件苛刻

(3) 分析的快速性要求

(4) 监测的动态性和连续性

(5) 采样与样品预处理的特点

保证采样的代表性



制药过程分析的对象

在线分析的主要对象：

(1) 有效成分含量的在线监测

(2) 关键杂质的在线监测

针对关键性杂质（对药物药效影响大、毒副作用强的杂质）
应选择合适的分析方法进行在线监测。

(3) 过程调控参数的测定

过程控制要素与终产品质量间的关联性



在线分析分类

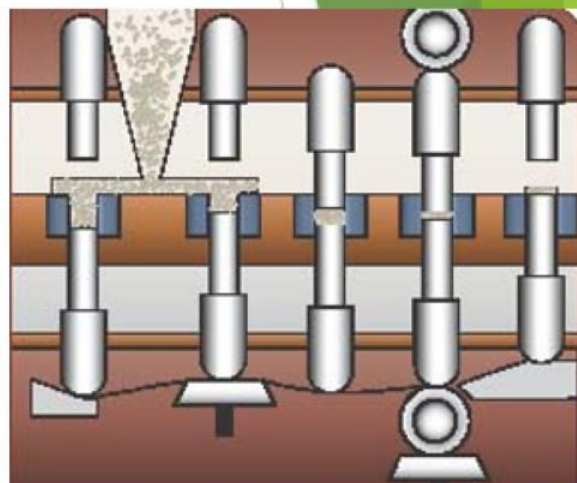
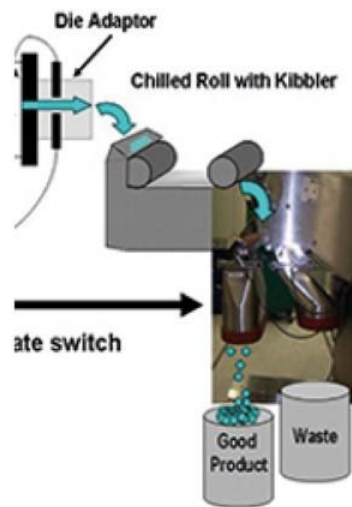
在线分析又可以分为间歇式在线分析、连续式在线分析、直接式在线分析、非接触在线分析。

(1) 间歇式 (Intermittent) 在线分析

流化床颗粒的湿度分析

(2) 连续式 (Continuous) 在线分析

压片后制动称重，并自动剔除废片



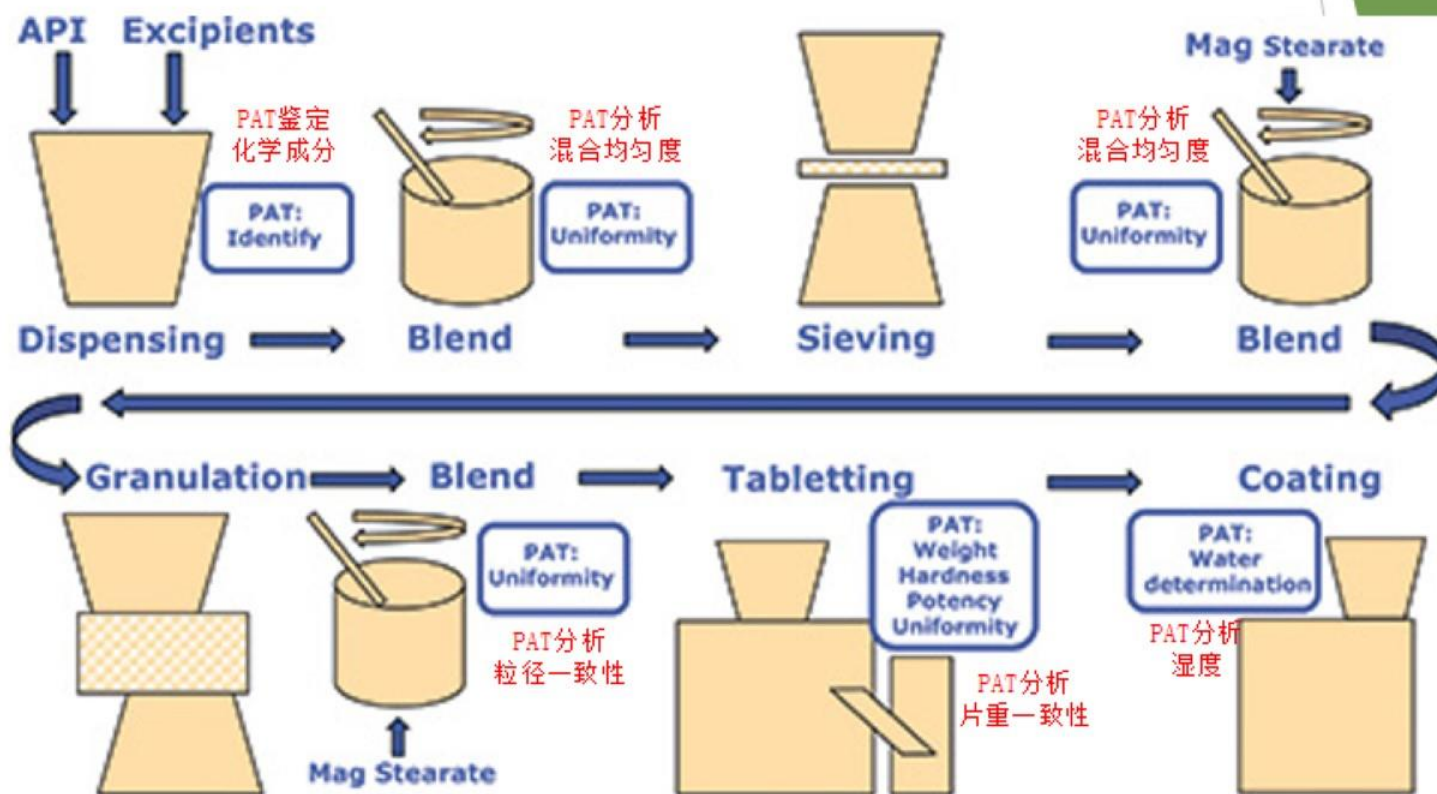
旋转式压片机压片在线分析



工艺流程与在线分析 (PAT)

在线分析贯穿于整个药品生产流程

有效成分 辅料



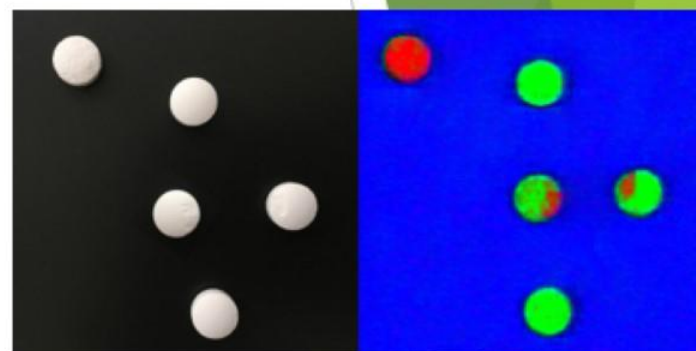


常见的药品生产过程在线分析方法

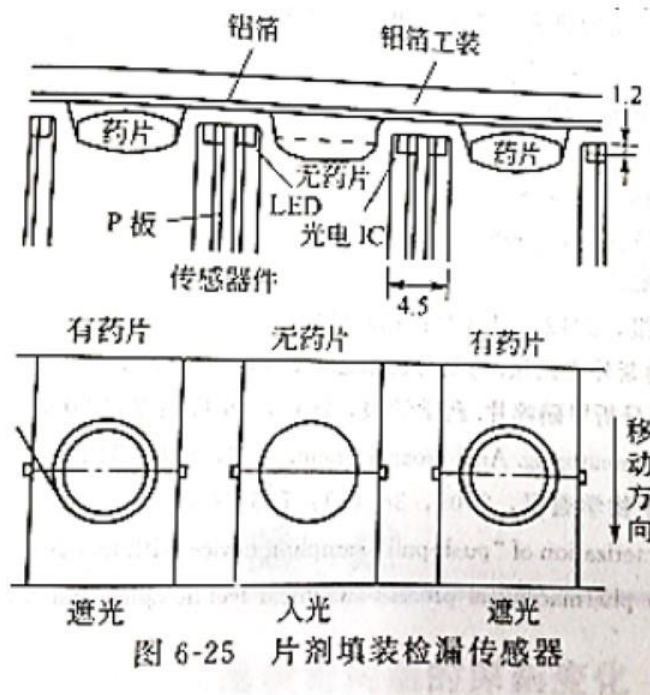
光谱法在线分析

- 近红外光谱
- 红外光谱技术
- 拉曼光谱 (Raman Spectra) 技术
- 紫外-可见吸收光谱
- 荧光光谱法

在线分析包衣片破损情况



片剂填装检漏



用于在线检测包装片剂的药粒漏装，即“欠片”。在PTP包装薄层的孔穴填装药片并与铝箔压紧的工序后，在片间插入装有LED（发光二极管）和光电IC和传感器的探头，由LED发出的光被药片所挡，光电IC传感器接收不到光，提示该孔穴填装有药片；若光电IC传感器能接受到LED发出的光，说明该孔穴漏装（见图6-25）。高速移动的包装中即使漏装一粒也可快速、准确、稳定地检出。被检测药品包装材料限于PTP包装。



不溶性微粒及容器完整性检查（灯检）

制药业对密封容器进行视觉检测主要有两种方法：依赖人的能力的人工视觉检测（MVI）和依靠机器视觉的自动化检测（AVI）。

与人工灯检相比，自动检测系统的检测方法一致性更好，在大量生产中其成本效率更高。

①光阻法 利用光学传感器来检测溶液产品中的颗粒的阴影

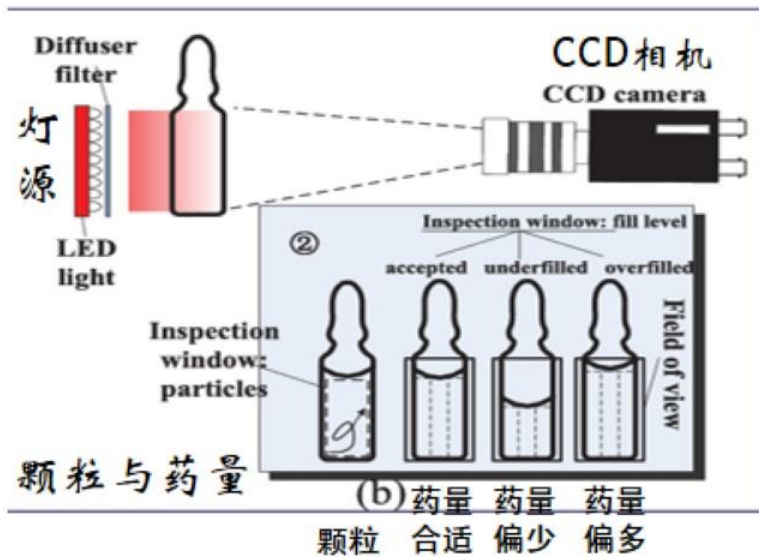
②成像法 成像系统能够检测粒子和装量，以及容器和盖子的特征

③其他技术 容器完整性可以使用非光学的方法评价，例如高压电法和真空衰减法。



人工灯检

自动灯检设备

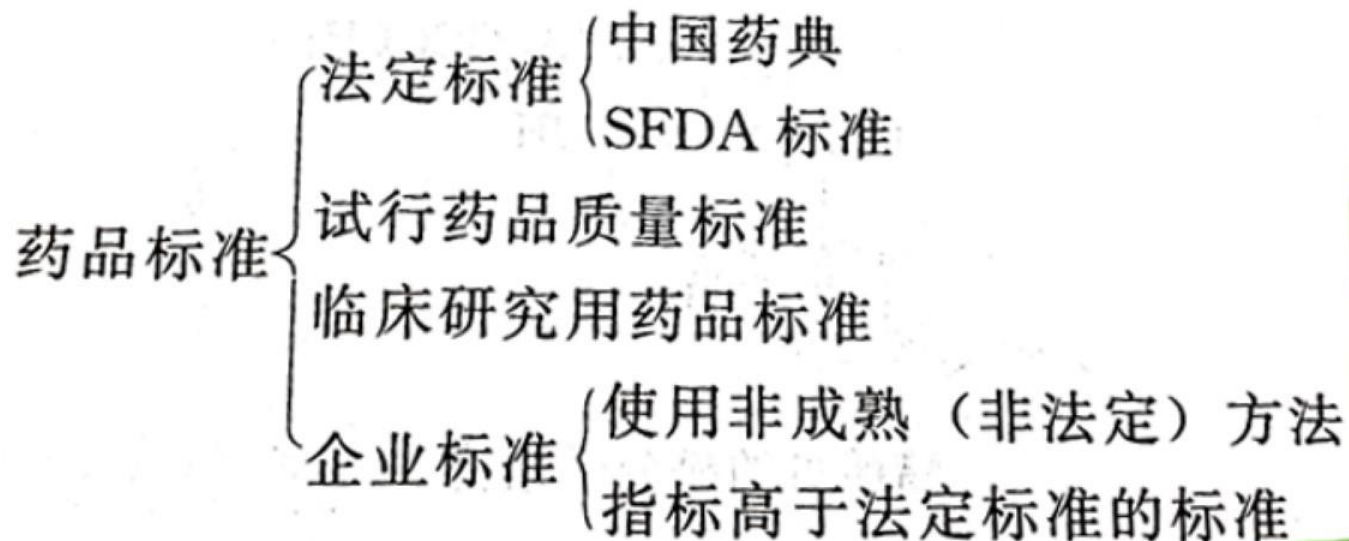




药品生产的质量标准

药品质量检验要有依据，要按照规定进行，即应有质量技术标准，包括检验所采用的方法原理、操作步骤、质量指标等。

国家药品质量标准



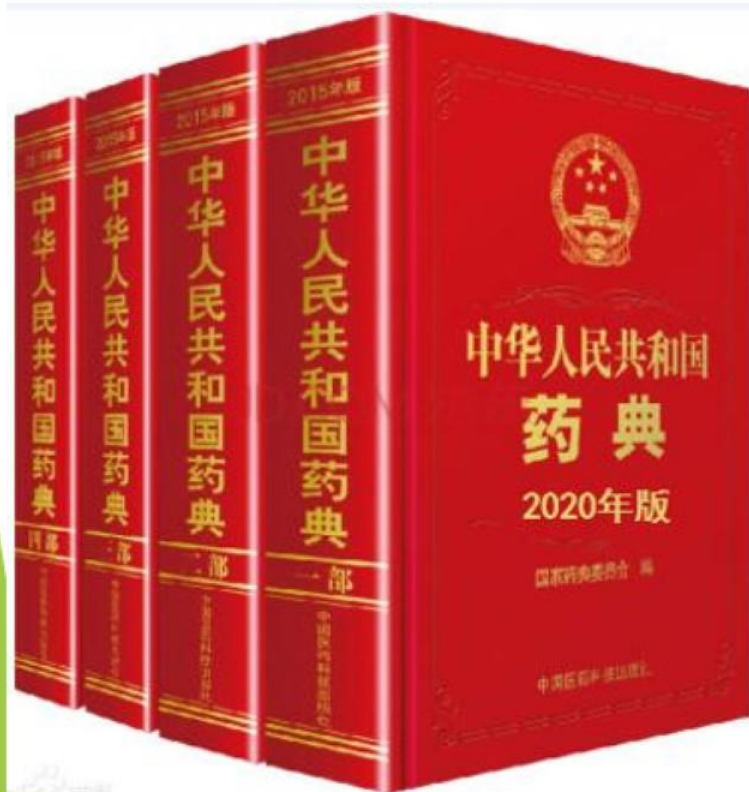
药品质量检验方法与药典



武汉大学
Wuhan University

国家药品质量标准是药品质量管理的法律依据，是国家对药品质量、规格及检验方法所作的技术规定，是药品生产、供应、使用、检验和药政管理部门共同遵循的法定依据。

我国现行的药品质量标准包括：中华人民共和国药典（Chinese Pharmacopoeia, ChP）及卫生部批准、国家食品与药品监督管理局颁布的药品（质量）标准。



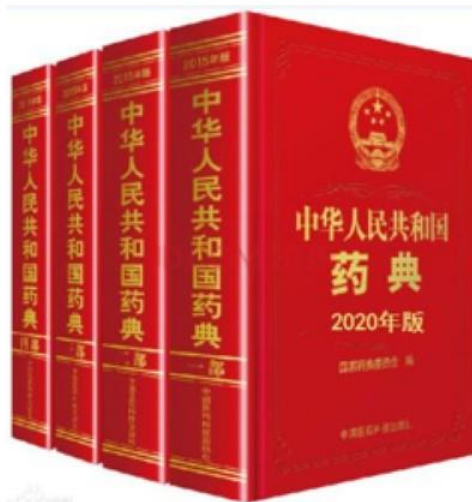
新中国成立后，出版了11版药典：1953、1963、1977、1985、1990、1995、2000、2005、2010、2015、2020年版。



国家药典委员会

Chinese Pharmacopoeia Commission

中国药典变迁



中国药典



武汉大学
Wuhan University

《中国药典》2020年版由一部、二部、三部和四部构成。

一部收载药材和饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等，品种共计2711种

二部收载化学药品、抗生素、生化药品以及放射性药品等，品种共计2712种

三部收载生物制品153种

四部收载通用技术要求。包括：制剂通则38个、检测方法和其它通则281个、指导原则42个、药用辅料335种。

《中国药典》的主要内容是对药品**质量标准**和**检测方法**的详细规定。



中国药典

给所有药品的质量标准给出了详细规定

对质量标准的测定方法等给出详细描述

中国药典各部均由凡例、正文、附录和索引四部分组成。

最主要部分

一、组成

药典内容

凡 例

解释、使用药典基本原则

规定正文、附录共性问题

药典的基本名称定义，要求等，比如采用什么计量单位，定义药物溶解度标准等。

正 文

药品质量标准

制剂质量标准

生物制品质量标准

各个药品的质量标准正文，比如化学药某个杂质的检测限量ppm

附 录

制剂通则

通用检测方法

指导原则

剂型的基本定义，检测方法的具体描述

索 引

中文索引

英文索引

就是带页码的快速查阅目录



中国药典-凡例

中国药典《总则》第三条对凡例进行了准确定义。

三、凡例是为正确使用《中国药典》进行药品质量检定的基本原则，是对《中国药典》正文、通则与药品质量检定有关的共性问题的统一规定。

凡例一般都包括这些部分：

- 总则 ← 对该部药典的基本介绍，四部的总则都差不多
- 正文 ← 对该部药典的正文部分主要内容格式的基本介绍
- 通则 ← 对该部药典收录的通则内容的基本介绍
- 名称与编排
- 项目与要求
- 检测方法与限度
- 标准品与对照品
- 计量
- 等其它内容

药典第二部(化学药)凡例

之‘项目与要求’部分

项目与要求

十四、制法项下主要记载药品的重要工艺要求和质量管理要求。

(1) 所有药品的生产工艺应经验证,并经国务院药品监督管理部门批准,生产过程应符合《药品生产质量管理规范》的要求。

(2) 来源于动物组织提取的药品,其所用动物种属要明确,所用脏器均应来自经检疫的健康动物,涉及牛源的应取自无牛海绵状脑病地区的健康牛群;来源于人尿提取的药品,均应取自健康人群。上述药品均应有明确的病毒灭活工艺要求以及质量管理要求。

(3) 直接用于生产的菌种、毒种、来自人和动物的细胞、DNA 重组工程菌及工程细胞,来源途径应经国务院药品监督管理部门批准并应符合国家有关的管理规范。

十五、性状项下记载药品的外观、臭、味、溶解度以及物理常数等,在一定程度上反映药品的质量特性。

(1) 外观性状是对药品的色泽和外表感观的规定。

(2) 溶解度是药品的一种物理性质。各品种项下选用的部分溶剂及其在该溶剂中的溶解性能,可供精制或制备溶液时参考;对在特定溶剂中的溶解性能需作质量控制时,在该品种检查项下另作具体规定。药品的近似溶解度以下列名词术语表示:

极易溶解 系指溶质 1g(ml)能在溶剂不到 1ml 中溶解;

易溶 系指溶质 1g(ml)能在溶剂 1~不到 10ml 中溶解;

溶解 系指溶质 1g(ml)能在溶剂 10~不到 30ml 中溶解;

略溶 系指溶质 1g(ml)能在溶剂 30~不到 100ml 中溶解;

微溶 系指溶质 1g(ml)能在溶剂 100~不到 1000ml 中溶解;

极微溶解 系指溶质 1g(ml)能在溶剂 1000~不到 10 000ml 中溶解;

几乎不溶或不溶系指溶质 1g(ml)在溶剂 10 000ml 中不能完全溶解。

试验法:除另有规定外,称取研成细粉的供试品或量取液体供试品,于 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 一定容量的溶剂中,每隔 5 分钟强力振摇 30 秒钟;观察 30 分钟内的溶解情况,如无目视可见的溶质颗粒或液滴时,即视为完全溶解。

(3) 物理常数包括相对密度、馏程、熔点、凝点、比旋度、折光率、黏度、吸收系数、碘值、皂化值和酸值等;其测定结果不仅对药品具有鉴别意义,也可反映药品的纯度,是评价药品质量的主要指标之一。

十六、鉴别项下规定的试验方法,系根据反映该药品某些物理、化学或生物学等特性所进行的药物鉴别试验,不完全代表对该药品化学结构的确证。

十七、检查项下包括反映药品的安全性与有效性的试验方法和限度、均一性与纯度等制备工艺要求等内容;对于规定中的各种杂质检查项目,系指该药品在按既定工艺进行生产和正常贮藏过程中可能含有或产生并需要控制的杂质(如残留溶剂、有关物质等);改变生产工艺时需另考虑增修订有关项目。

对化学药的溶解度
进行了定义



基本要求

十二、设施与生产质量管理应符合现行版中国《药品生产质量管理规范》要求。

1. 致病性芽孢菌操作直至灭活过程完成前应使用专用设施。炭疽杆菌、肉毒梭状芽孢杆菌和破伤风梭状芽孢杆菌制品须在相应专用设施内生产。
2. 血液制品的生产厂房应为独立建筑物，不得与其他药品共用，并使用专用的生产设施和设备。
3. 卡介苗和结核菌素生产厂房必须与其他制品生产厂房严格分开，生产中涉及活有机体的生产设备应专用。
4. 涉及感染性材料的操作应符合国家生物安全的相关规定。

十三、直接用于生产和检定生物制品的菌种、毒种、来自人和动物的细胞、DNA 重组工程菌及工程细胞，均须经国务院药品监督管理部门批准。

十四、原材料及辅料

制剂中使用的辅料和生产中所用的原材料，其质量控制应符合“生物制品生产用原材料及辅料质量控制规程”及本版药典（二部和三部）的相关规定。本版药典未收载者，必须制定符合产品生产和质量控制要求的标准并需经国务院药品监督管理部门批准。辅料的生产和使用应符合国务院药品监督管理部门的有关规定。

生产用培养基不得含有可能引起人体不良反应的物质。

生产过程使用的过滤介质，应为无石棉的介质。

十五、生产用水及生产用具

生产用的水源水应符合国家饮用水标准，纯化水和注射用水应符合本版药典（二部）的标准。生产用水的制备、贮存、分配和使用及生产用具的处理均应符合中国《药品生产质量管理规范》要求。

十六、生产过程中抗生素和防腐剂使用的相关要求

1. 抗生素的使用

- (1) 除另有规定外，不得使用青霉素或其他 β -内酰胺类抗生素。
- (2) 成品中严禁使用抗生素作为防腐剂。

对培养基、过滤进行了规定

防腐剂

中国药典



武汉大学
Wuhan University

给所有药品的质量标准给出了详细规定

对质量标准的测定方法等给出详细描述

中国药典各部均由凡例、正文、附录和索引四部分组成。

最主要部分

一、组成

药典内容

凡 例

解释、使用药典基本原则

规定正文、附录共性问题

药典的基本名称定义，要求等，比如采用什么计量单位，定义药物溶解度标准等。

正 文

药品质量标准

制剂质量标准

生物制品质量标准

各个药品的质量标准正文，比如化学药某个杂质的检测限量ppm

附 录

制剂通则

通用检测方法

指导原则

剂型的基本定义，检测方法的具体描述

索 引

中文索引

英文索引

就是带页码的快速查阅目录



中国药典-正文

正文为各部药典对各个药物品种质量标准的具体规定。

正文一般都包括两个部分：

- 目次 ← 就是正文的目录，有时候还会有总目次。
- 正文品种 ← 具体内容

药典第二部正文内容介绍：

正 文

八、《中国药典》各品种项下记载的内容为标准正文。正文系根据药物自身的理化与生物学特性，按照批准的处方来源、生产工艺、贮藏运输条件等所制定的、用以检测药品质量是否达到用药要求并衡量其质量是否稳定均一的技术规定。

九、药用辅料标准正文内容一般包括：(1) 品名(包括中文名、汉语拼音与英文名)；(2) 有机物的结构式；(3) 分子式、分子量与 CAS 编号；(4) 来源；(5) 制法；(6) 性状；(7) 鉴别；(8) 理化检查；(9) 含量测定；(10) 类别；(11) 贮藏；(12) 标示等。

中国药典第四部的正文部分为辅料。

品 名 目 次

正文品种 第一部分

排序按笔画
次序

对同一种API
的不同剂型都
有不同标准

总论 目次

— 乙

乙酰唑胺片	0.125g	0.25g	0.5g	1g	2g	3g	4g	5g	6g	7g	8g	9g	10g	11g	12g	13g	14g	15g	16g	17g	18g	19g	20g	21g	22g	23g	24g	25g	26g	27g	28g	29g	30g	31g	32g	33g	34g	35g	36g	37g	38g	39g	40g	41g	42g	43g	44g	45g	46g	47g	48g	49g	50g	51g	52g	53g	54g	55g	56g	57g	58g	59g	60g	61g	62g	63g	64g	65g	66g	67g	68g	69g	70g	71g	72g	73g	74g	75g	76g	77g	78g	79g	80g	81g	82g	83g	84g	85g	86g	87g	88g	89g	90g	91g	92g	93g	94g	95g	96g	97g	98g	99g	100g
乙酰唑胺片	0.125g	0.25g	0.5g	1g	2g	3g	4g	5g	6g	7g	8g	9g	10g	11g	12g	13g	14g	15g	16g	17g	18g	19g	20g	21g	22g	23g	24g	25g	26g	27g	28g	29g	30g	31g	32g	33g	34g	35g	36g	37g	38g	39g	40g	41g	42g	43g	44g	45g	46g	47g	48g	49g	50g	51g	52g	53g	54g	55g	56g	57g	58g	59g	60g	61g	62g	63g	64g	65g	66g	67g	68g	69g	70g	71g	72g	73g	74g	75g	76g	77g	78g	79g	80g	81g	82g	83g	84g	85g	86g	87g	88g	89g	90g	91g	92g	93g	94g	95g	96g	97g	98g	99g	100g
乙酰唑胺片	0.125g	0.25g	0.5g	1g	2g	3g	4g	5g	6g	7g	8g	9g	10g	11g	12g	13g	14g	15g	16g	17g	18g	19g	20g	21g	22g	23g	24g	25g	26g	27g	28g	29g	30g	31g	32g	33g	34g	35g	36g	37g	38g	39g	40g	41g	42g	43g	44g	45g	46g	47g	48g	49g	50g	51g	52g	53g	54g	55g	56g	57g	58g	59g	60g	61g	62g	63g	64g	65g	66g	67g	68g	69g	70g	71g	72g	73g	74g	75g	76g	77g	78g	79g	80g	81g	82g	83g	84g	85g	86g	87g	88g	89g	90g	91g	92g	93g	94g	95g	96g	97g	98g	99g	100g
乙酰唑胺片	0.125g	0.25g	0.5g	1g	2g	3g	4g	5g	6g	7g	8g	9g	10g	11g	12g	13g	14g	15g	16g	17g	18g	19g	20g	21g	22g	23g	24g	25g	26g	27g	28g	29g	30g	31g	32g	33g	34g	35g	36g	37g	38g	39g	40g	41g	42g	43g	44g	45g	46g	47g	48g	49g	50g	51g	52g	53g	54g	55g	56g	57g	58g	59g	60g	61g	62g	63g	64g	65g	66g	67g	68g	69g	70g	71g	72g	73g	74g	75g	76g	77g	78g	79g	80g	81g	82g	83g	84g	85g	86g	87g	88g	89g	90g	91g	92g	93g	94g	95g	96g	97g	98g	99g	100g
乙酰唑胺片	0.125g	0.25g	0.5g	1g	2g	3g	4g	5g	6g	7g	8g	9g	10g	11g	12g	13g	14g	15g	16g	17g	18g	19g	20g	21g	22g	23g	24g	25g	26g	27g	28g	29g	30g	31g	32g</																																																																				

二 画
二十丁七

二甲双胍肠溶片(Ⅰ)	000 000 000 000	14
二甲双胍肠溶片(Ⅱ)	000 000 000 000	14
二甲双胍肠溶片胶囊(Ⅰ)	000 000 000	14
二甲双胍肠溶片胶囊(Ⅱ)	000 000 000	14
二甲硅油	000 000 000 000 000 000 000 000 000 000 000	15
二甲硅油气雾剂	000 000 000 000 000 000 000 000 000 000	15
二甲硅油片	000 000 000 000 000 000 000 000 000 000	20
二甲磺酸阿来三嗪	000 000 000 000 000 000	20
二巯尼柳	000 000 000 000 000 000 000 000 000 000	21
二巯尼柳片	000 000 000 000 000 000 000 000 000 000	21
二巯尼柳胶囊	000 000 000 000 000 000 000 000 000 000	21
二巯唑啉宁	000 000 000 000 000 000 000 000 000 000	21
二巯唑啉宁注射液	000 000 000 000 000 000 000 000 000 000	21
二巯化硫	000 000 000 000 000 000 000 000 000 000	21
二巯苏基碱	000 000 000 000 000 000 000 000 000 000	21

三 画

二羟丙茶碱片	26	门冬酰胺片	45
二羟丙茶碱注射液	26	门冬氨酸酩(埃希)	45
二硫化硒	27	注射用门冬氨酸酩(埃希)	46
二硫化硒洗剂	27	门冬氨酸酩(欧文)	47
二硫丁二钠	27	注射用门冬氨酸酩(欧文)	48
注射用二硫丁二钠	28	己烯雌酚	48
二硫丁二酸	28	己烯雌酚片	49
二硫丁二酸胶囊	29	己烯雌酚注射液	49
二巯丙醇	29	己酮可可碱	50
二巯丙醇注射液	29	己酮可可碱肠溶片	51
十一烯酸	30	己酮可可碱注射液	51
十一烯酸钾	30	己酮可可碱葡萄糖注射液	51
十一酸睾酮	30	己酮可可碱氯化钠注射液	52
十一酸睾酮软胶囊	31	己酮可可碱缓释片	53
十一酸睾酮注射液	31	己酸孕酮	53
丁溴东莨菪碱	32	己酸孕酮注射液	54
丁溴东莨菪碱注射液	32	马来酸曲美布汀	54
丁溴东莨菪碱胶囊	33	马来酸曲美布汀片	55
丁酸氮化可的松	34	马来酸曲美布汀胶囊	56
丁酸氮化可的松乳膏	34	马来酸伊索拉定	57
七氟烷	34	马来酸伊索拉定片	57
吸入用七氟烷	35	马来酸噻克新碱	58
		马来酸噻克新碱注射液	59
		马来酸依那普利	59
		马来酸依那普利片	60
		马来酸依那普利胶囊	61
		马来酸咪达唑仑片	61
		马来酸氯苯那敏	62
		马来酸氯苯那敏片	63
		马来酸氯苯那敏注射液	63
		马来酸氯苯那敏滴丸	64
		马来酸噻吗洛尔	65
		马来酸噻吗洛尔片	65
		马来酸噻吗洛尔琥珀液	66
三 画			
三千大口山门己马			
三唑仑	35		
三唑仑片	36		
三硅酸镁	36		
三磷酸腺苷二钠	37		
干硫酸钙	38		
大豆油(供注射用)	38		
口服补液盐散(I)	39		
口服补液盐散(Ⅱ)	40		
口服补液盐散(Ⅲ)	41		
山梨醇	41		
山梨醇注射液	42		
门冬氨酸	42		
门冬氨酸鸟氨酸	43		
门冬氨酸	44		
		四 画	
		扎木五愿比奥母至升乌六巴蒙末	
		扎米普隆片	66
		扎米普隆胶囊	67

四 圖

扎木五原比興年壬升烏六巴取水

扎來普隆片	000 000 000 000 000 000 000 000 000 000	66
扎來普隆膠囊	000 000 000 000 000 000 000 000 000 000	67

正文品种 第二部分

来普洛钠盐(¹²⁵ Sa)注射液	1595	氟(¹⁸ F)脱氧葡萄糖注射液	1599	锗(⁷⁶ Ge)双平脱氧酸注射液	1604
氙(¹³³ Xe)注射液	1595	胶体磷(³² P)酸钠注射液	1600	锗(⁷⁶ Ge)甲基异腈注射液	1605
钋(²¹⁰ Po)马尿酸钠注射液	1595	高锗(⁷⁶ Ge)酸钠注射液	1601	锗(⁷⁶ Ge)亚甲基二膦酸盐注射液	1605
注射用亚锡亚甲基二膦酸盐	1596	锡(¹¹⁷ Cs)酸钠注射液	1601	锗(⁷⁶ Ge)依替菲宁注射液	1605
注射用亚锡依替菲宁	1596	氯化亚铊(²⁰¹ Tl)注射液	1602	锗(⁷⁶ Ge)硫酸盐注射液	1606
注射用亚锡噻替啶	1597	氯化铊(²⁰¹ Tl)注射液	1602	锗(⁷⁶ Ge)噻替啶盐注射液	1606
注射用亚锡植酸钠	1597	碘(¹²⁵ I)密封树脂	1603	锗(⁷⁶ Ge)焦磷酸盐注射液	1607
注射用亚锡焦磷酸钠	1598	碘(¹²⁵ I)化钠口服溶液	1603	锗(⁷⁶ Ge)聚合白蛋白注射液	1607
注射用亚锡聚合白蛋白	1599	碘(¹²⁵ I)化钠溶液	1604	碘(¹²⁵ I)碘化盐口服溶液	1608
枸橼酸盐(⁶⁷ Ga)注射液	1599	碘(¹²⁵ I)双平脱氧酸注射液	1604	碘(¹²⁵ I)酸钠注射液	1608

乙酰螺旋霉素的正文原料药品种

本品计算，每 1mg 的效价不得少于 1200 个乙酰螺旋霉素单位。

【鉴别】 (1)取本品和乙酰螺旋霉素标准品，分别加甲醇制成每 1ml 中含 5mg 的溶液，作为供试品溶液与标准品溶液。照薄层色谱法(通则 0502)试验，吸取上述两种溶液各 10 μ l，分别点于同一薄层板上(取硅胶 G 0.6g，加 0.1mol/L 氢氧化钠溶液 2.5ml，研磨成糊状，搅匀后，涂布在 20cm $\times$ 5cm 玻璃板上，晾干后，置 105 $^{\circ}$ C 活化 30 分钟)，以甲苯-甲醇(9:1)为展开剂，展开后，晾干，置碘蒸气中显色。供试品溶液所显的四个主斑点的位置和颜色应与标准品溶液的四个主斑点的位置和颜色相同。

(2)在乙酰螺旋霉素组分测定项下记录的色谱图中，供试品溶液四个主组分峰的保留时间应与乙酰螺旋霉素标准品溶液的四个主组分峰的保留时间一致。

【含量测定】 精密称取本品适量，加乙醇使溶解(每 5mg 加乙醇 2ml)，用灭菌水定量稀释制成每 1ml 中约含 1000 单位的溶液，照抗生素微生物检定法(通则 1201)测定。

置 50ml 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，精密量取 10ml，置凯氏烧瓶中，加水与 10% 氢氧化钠溶液各 50ml，照氮测定法(通则 0704 第一法)，自“注意使用蒸馏”起，依法测定，即得。每 1ml 硫酸滴定液(0.05mol/L)相当于 5.907mg 的 C₂₄H₄₁NO₇。

【类别】 解毒药。

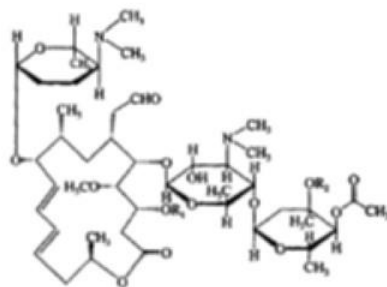
【规格】 (1)2ml:1g (2)5ml:2.5g (3)10ml:5g

【贮藏】 遮光，密封保存。

乙酰螺旋霉素

Yixian Luoxuanmeisu

Acetylspiramycin



单乙酰螺旋霉素Ⅱ: R₁ = COCH₃, R₂ = H

单乙酰螺旋霉素Ⅲ: R₁ = COCH₂CH₃, R₂ = H

双乙酰螺旋霉素Ⅳ: R₁ = COCH₃, R₂ = COCH₃

双乙酰螺旋霉素Ⅴ: R₁ = COCH₂CH₃, R₂ = COCH₃

本品为单乙酰螺旋霉素Ⅱ、单乙酰螺旋霉素Ⅲ、双乙酰螺旋霉素Ⅳ和双乙酰螺旋霉素Ⅴ四个组分为主的混合物。按干燥品计算，每 1mg 的效价不得少于 1200 个乙酰螺旋霉素单位。

【性状】 本品为白色至微黄色粉末。

本品在甲醇、乙醇、丙酮或乙醚中溶解，在水中几乎不溶，在石油醚中不溶。

【鉴别】 (1)取本品和乙酰螺旋霉素标准品，分别加甲醇制成每 1ml 中含 5mg 的溶液，作为供试品溶液与标准品溶液。照薄层色谱法(通则 0502)试验，吸取上述两种溶液各 10 μ l，分别点于同一薄层板上(取硅胶 G 0.6g，加 0.1mol/L 氢氧化钠溶液 2.5ml，研磨成糊状，搅匀后，涂布在 20cm $\times$ 5cm 玻璃板上，晾干后，置 105 $^{\circ}$ C 活化 30 分钟)，以甲苯-甲醇(9:1)为展开剂，展开后，晾干，置碘蒸气中显色。供试品溶液所显的四个主斑点的位置和颜色应与标准品溶液的四个主斑点的位置和颜色相同。

(2)在乙酰螺旋霉素组分测定项下记录的色谱图中，供试品溶液四个主组分峰的保留时间应与乙酰螺旋霉素标准品溶液的四个主组分峰的保留时间一致。

以上(1)、(2)两项可选做一项。

【检查】 干燥失重 取本品，在 105 $^{\circ}$ C 干燥至恒重，减失重量不得过 3.0%(通则 0831)。

乙酰螺旋霉素组分测定 照高效液相色谱法(通则 0512)测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅键合硅胶为填充剂；以乙腈-0.1mol/L 磷酸盐溶液(60:40)(用磷酸调节 pH 供至 7.2 $\pm$ 0.1)为流动相；检测波长为 232nm。取标准品溶液 10 μ l，注入液相色谱仪，记录的色谱图应与标准图谱一致。

测定法 取本品适量，精密称定，加流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 1mg 的溶液，作为供试品溶液，精密量取 10 μ l 注入液相色谱仪，记录色谱图，乙酰螺旋霉素各组分的出峰顺序依次为：单乙酰螺旋霉素Ⅱ、单乙酰螺旋霉素Ⅲ、双乙酰螺旋霉素Ⅳ和双乙酰螺旋霉素Ⅴ。量取峰面积，按下式计算，含单、双乙酰螺旋霉素(Ⅱ+Ⅲ)均应不得少于 35%。

单乙酰螺旋霉素(Ⅱ+Ⅲ)含量% =

$$\frac{A_{21} + A_{22}}{A_{21} + A_{22} + A_{23} + A_{24}} \times 100\%$$

双乙酰螺旋霉素(Ⅳ+Ⅴ)含量% =

$$\frac{A_{23} + A_{24}}{A_{21} + A_{22} + A_{23} + A_{24}} \times 100\%$$

式中 A₂₁ 为单乙酰螺旋霉素Ⅱ的峰面积；

A₂₂ 为单乙酰螺旋霉素Ⅲ的峰面积；

A₂₃ 为双乙酰螺旋霉素Ⅳ的峰面积；

A₂₄ 为双乙酰螺旋霉素Ⅴ的峰面积。

另取乙酰螺旋霉素标准品适量，同法测定，按外标法以峰面积计算出乙酰螺旋霉素四个组分的总含量，应不得少于 75%。

$$\text{乙酰螺旋霉素四个组分总含量}\% = \frac{A_2 W_2 P}{A_1 W_1} \times 100\%$$

式中 A₂ 为供试品色谱图中乙酰螺旋霉素四个组分峰的总面积；

A₁ 为标准品色谱图中乙酰螺旋霉素四个组分峰的总面积；

W₂ 为供试品的重量；

W₁ 为标准品的重量；

P 为标准品四个组分的百分含量总和。

【含量测定】 精密称取本品适量，加乙醇使溶解(每 5mg 加乙醇 2ml)，用灭菌水定量稀释制成每 1ml 中约含 1000 单位的溶液，照抗生素微生物检定法(通则 1201)测定。

【类别】 大环内酯类抗生素。

【贮藏】 密封，在凉暗干燥处保存。

【制剂】 (1)乙酰螺旋霉素片 (2)乙酰螺旋霉素胶囊

药典第二部(化学药)正文之‘正文品种’部分

乙酰螺旋霉素片

中国药典 2015 年版

乙酰螺旋霉素的正文片剂品种

【性状】 本品为糖衣片或薄膜衣片，除去包衣后，显类白色或微黄色。

【鉴别】 (1)取本品细粉适量，加甲醇制成每 1ml 中约含乙酰螺旋霉素 5mg 的溶液，滤过，取续滤液作为供试品溶液；另取乙酰螺旋霉素标准品，加甲醇制成每 1ml 中含 5mg 的溶液，作为标准品溶液；取等体积的供试品溶液和标准品溶液，混合，作为混合溶液。吸取上述三种溶液各 10 μ l，照乙酰螺旋

溶出度

量，用溶出介质定量稀释制成每 1ml 中约含 20 μ g 的溶液，同法测定，计算每片的溶出量。限度为 75%，应符合规定。

【类别】 同乙酰螺旋霉素。

【规格】 (1)0.1g(10 万单位) (2)0.2g(20 万单位)

【贮藏】 密封，在凉暗干燥处保存。

乙酰螺旋霉素片

Yixian Luoxuanmeisu Pian

Acetylsipramycin Tablets

本品含乙酰螺旋霉素应为标示量的 90.0%~110.0%。

【性状】 本品为糖衣片或薄膜衣片，除去包衣后，显类白色或微黄色。

【鉴别】 (1)取本品细粉适量，加甲醇制成每 1ml 中约含乙酰螺旋霉素 5mg 的溶液，滤过，取续滤液作为供试品溶液；另取乙酰螺旋霉素标准品，加甲醇制成每 1ml 中含 5mg 的溶液，作为标准品溶液；取等体积的供试品溶液和标准品溶液，混合，作为混合溶液。吸取上述三种溶液各 10 μ l，照乙酰螺旋霉素项下鉴别(1)项试验，混合溶液应显四个主斑点，供试品溶液所显四个主斑点的位置和颜色应与标准品溶液或混合溶液所显四个主斑点的位置和颜色相同。

(2)在乙酰螺旋霉素组分测定项下记录的色谱图中，供试品溶液四个主峰峰的保留时间应与标准品溶液的四个主峰峰的保留时间一致。

(3)取本品细粉适量(约相当于乙酰螺旋霉素 0.1g)，加甲醇 10ml，振摇，使乙酰螺旋霉素溶解，滤过，量取续滤液 1ml，再用甲醇溶液(1→5)稀释制成每 1ml 中含乙酰螺旋霉素 20 μ g 的溶液，照紫外-可见分光光度法(通则 0401)测定，在 232nm 波长处有最大吸收。

以上(1)、(2)两项可选做一项。

【检查】 乙酰螺旋霉素组分测定 取本品细粉适量(约相当于乙酰螺旋霉素 0.1g)，精密称定，加流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含乙酰螺旋霉素 1mg 的溶液，摇匀，滤过，取续滤液作为供试品溶液，照乙酰螺旋霉素项下的方法测定，含单、双乙酰螺旋霉素(Ⅱ+Ⅲ)均应不得少于 35%，按下式计算，乙酰螺旋霉素四个组分的总含量应不得少于标示量的 70%。

乙酰螺旋霉素四个组分总含量% =

$$\frac{A_1 W_1 \times \text{平均片重} \times P \times \text{标准品效价}}{A_2 W_2 \times \text{标示量}} \times 100\%$$

式中 A_1 为供试品色谱图中乙酰螺旋霉素四个组分峰的总面积；

A_2 为标准品色谱图中乙酰螺旋霉素四个组分峰的总面积；

W_1 为供试品的重量；

W_2 为标准品的重量；

P 为标准品四个组分的百分含量总和。

溶出度 取本品，照溶出度与释放度测定法(通则 0931 第一法)，以盐酸溶液(磷酸 24ml→1000ml)900ml 为溶出介质，转速为每分钟 100 转，依法操作，45 分钟时，取溶液适量，滤过，精密量取续滤液适量，用溶出介质定量稀释制成每 1ml

中约含乙酰螺旋霉素 20 μ g 的溶液，照紫外-可见分光光度法(通则 0401)，在 232nm 波长处测定吸光度；另取本品 10 片，精密称定，研细，精密称取适量(相当于平均片重)，加乙醇适量(每 5mg 加乙醇 2ml)使溶解，按标示量用溶出介质定量稀释制成每 1ml 中约含 100 μ g 的溶液，滤过，精密量取续滤液适量，用溶出介质定量稀释制成每 1ml 中约含 20 μ g 的溶液，同法测定，计算每片的溶出量。限度为 75%，应符合规定。

其他 应符合片剂项下有关的各项规定(通则 0101)。

【含量测定】 取本品 10 片，精密称定，研细，精密称取适量(约相当于乙酰螺旋霉素 0.1g)，加乙醇(每 5mg 加乙醇 2ml)使乙酰螺旋霉素溶解，加为糖衣片，取本品 5 片，研细，加乙醇(每 5mg 加乙醇 2ml)使溶解，用天南水定量制成每 1ml 中约含 1000 单位的溶液，摇匀，静置，精密量取上清液适量，照乙酰螺旋霉素项下的方法测定。

【类别】 同乙酰螺旋霉素。

【规格】 (1)0.1g(10 万单位) (2)0.2g(20 万单位)

【贮藏】 密封，在凉暗干燥处保存。

乙酰螺旋霉素胶囊

Yixian Luoxuanmeisu Jiaonang

Acetylsipramycin Capsules

本品含乙酰螺旋霉素应为标示量的 90.0%~110.0%。

【性状】 本品内容为类白色至微黄色粉末或颗粒。

【鉴别】 (1)取本品内容物适量，加甲醇制成每 1ml 中约含乙酰螺旋霉素 5mg 的溶液，滤过，取续滤液作为供试品溶液；另取乙酰螺旋霉素标准品，加甲醇制成每 1ml 中含 5mg 的溶液，作为标准品溶液；取等体积的供试品溶液和标准品溶液，混合，作为混合溶液。吸取上述三种溶液各 10 μ l，照乙酰螺旋霉素项下鉴别(1)项试验，混合溶液应显四个主斑点，供试品溶液所显四个主斑点的位置和颜色应与标准品溶液或混合溶液所显四个主斑点的位置和颜色相同。

(2)在乙酰螺旋霉素组分测定项下记录的色谱图中，供试品溶液四个主峰峰的保留时间应与标准品溶液的四个主峰峰的保留时间一致。

(3)取本品内容物适量(约相当于乙酰螺旋霉素 0.1g)，加甲醇 10ml，振摇，使乙酰螺旋霉素溶解，滤过，量取续滤液 1ml，再用甲醇溶液(1→5)稀释制成每 1ml 中含乙酰螺旋霉素 20 μ g 的溶液，照紫外-可见分光光度法(通则 0401)测定，在 232nm 的波长处有最大吸收。

以上(1)、(2)两项可选做一项。

【检查】 干燥失重 取本品，在 105℃ 干燥至恒重，减失重量不得过 4.0%(通则 0831)。

乙酰螺旋霉素组分测定 取本品的内容物适量(约相当于乙酰螺旋霉素 0.1g)，精密称定，加流动相溶解并定量稀释制成



中国药典

给所有药品的质量标准给出了详细规定

对质量标准的测定方法等给出详细描述

中国药典各部均由凡例、正文、附录和索引四部分组成。

最主要部分

一、组成

药典内容

凡 例

解释、使用药典基本原则

规定正文、附录共性问题

药典的基本名称定义，要求等，比如采用什么计量单位，定义药物溶解度标准等。

正 文

药品质量标准

制剂质量标准

生物制品质量标准

各个药品的质量标准正文，比如化学药某个杂质的检测限量ppm

附 录

制剂通则

通用检测方法

指导原则

剂型的基本定义，检测方法的具体描述

索 引

中文索引

英文索引

就是带页码的快速查阅目录



比如对包材的指导原则

中国药典-附录

附录是药典中**制剂通则**、**检测方法通则**及其它标准细节、指南等的统称。
现代药典中并没有附录这一栏，而称为通则。

现代药典的‘通则’等同于‘附录’。

附录一般都包括两个部分：

- 目次
- 通则细节



中国药典 2015 年版

目次

目次

制剂通则	通则 7
0101 片剂	通则 7
0102 注射剂	通则 8
0103 软膏剂	通则 10
0104 颗粒剂	通则 11
0105 眼用制剂	通则 12
0106 鼻用制剂	通则 13
0107 栓剂	通则 15
0109 软膏剂 乳膏剂	通则 15
0112 喷雾剂	通则 16
0114 凝胶剂	通则 17
0115 散剂	通则 17
0118 涂剂	通则 18
分光光度法	通则 19
0401 紫外-可见分光光度法	通则 19
0405 荧光分光光度法	通则 20
0406 原子吸收分光光度法	通则 21
0407 火焰光度法	通则 22
色谱法	通则 22
0501 纸色谱法	通则 22
0512 高效液相色谱法	通则 23
0513 离子色谱法	通则 25
0514 分子排阻色谱法	通则 26
0521 气相色谱法	通则 27
电泳法	通则 28
0541 电泳法	通则 28
0542 毛细管电泳法	通则 23
物理检查法	通则 35
0631 pH 值测定法	通则 35
0632 渗透压摩尔浓度测定法	通则 36
0901 溶液颜色检查法	通则 37
0902 澄明度检查法	通则 39
0903 不溶性微粒检查法	通则 40
0904 可见异物检查法	通则 42
0921 崩解时限检查法	通则 44
0922 融变时限检查法	通则 46
0923 片剂脆碎度检查法	通则 46

0942 最低装量检查法	通则 47
0982 粒度和粒度分布测定法	通则 47
含量测定法	通则 49
0704 氮测定法	通则 49
0731 蛋白质含量测定法	通则 50
0831 干燥失重测定法	通则 52
3101 固体总量测定法	通则 52
3102 唾液酸测定法	通则 53
3103 磷测定法	通则 53
3104 硫酸铵测定法	通则 54
3105 亚硫酸氢钠测定法	通则 54
3106 氯化铵(或磷酸铵)测定法	通则 54
3107 氯化钠测定法	通则 55
3108 枸橼酸离子测定法	通则 55
3109 钾离子测定法	通则 56
3110 钠离子测定法	通则 56
3111 辛酸钠测定法	通则 56
3112 乙酸色氨酸测定法	通则 57
3113 苯酚测定法	通则 57
3114 间苯酚测定法	通则 57
3115 硫脲测定法	通则 58
3116 对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯含量测定法	通则 59
3117 O-乙酰基测定法	通则 59
3118 己二酸含量测定法	通则 59
3119 高分子结合物含量测定法	通则 60
3120 人血液制品中糖及糖醇测定法	通则 60
3121 人血白蛋白多聚体测定法	通则 61
3122 人免疫球蛋白类制品 IgG 单体和二聚体测定法	通则 61
3123 人免疫球蛋白中甘氨酸含量测定法	通则 62
3124 重组人粒细胞刺激因子蛋白质含量测定法	通则 62
3125 重组人免疫球蛋白中游离磷酸盐测定法	通则 63
3126 IgG 含量测定法	通则 63
3127 单抗分子大小变异体测定法	通则 64

3521 人凝血因子Ⅷ效价测定法	通则 132
3522 重组人促红素体内生物学活性测定法	通则 132
3523 干扰素生物学活性测定法	通则 132
3524 重组人白介素-2 生物学活性测定法	通则 134
3525 重组人粒细胞刺激因子生物学活性测定法	通则 134
3526 重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子生物学活性测定法	通则 135
3527 重组牛碱性成纤维细胞生长因子生物学活性测定法	通则 136
3528 重组人表皮生长因子生物学活性测定法	通则 136
3529 重组链激酶生物学活性测定法	通则 137
3530 鼠神经生长因子生物学活性测定法	通则 137
3531 尼妥珠单抗生物学活性测定法	通则 138
3532 重组人白介素-11 生物学活性测定法	通则 139
3533 A 型肉毒毒素效价测定法	通则 140
特定生物原材料/动物	通则 141
3601 无特定病原体鸡胚质量检测要求	通则 141
3602 实验动物微生物学检测要求	通则 141
3603 实验动物寄生虫学检测要求	通则 143

3604 新生牛血清检测要求	通则 144
3605 细菌生化反应培养基	通则 145
试剂 试液 标准品	通则 148
8001 试剂	通则 148
8002 试液	通则 175
8003 试纸	通则 181
8004 缓冲液	通则 181
8005 指示剂与指示液	通则 183
8006 滴定液	通则 185
3701 生物制品国家标准物质目录	通则 191
其他	通则 192
1421 灭菌法	通则 192
1431 生物检定统计法	通则 195
技术指导	通则 213
9101 药品质量标准分析方法验证指导原则	通则 213
9201 药品微生物检查替代方法验证指导原则	通则 216
9203 药品微生物实验室质量管理指导原则	通则 218
附表	通则 224
原子量表	通则 224

中国药典-附录

中国药典第四部通则0102对注射剂的详细规定。

制剂通则

0102 注射剂

注射剂系指原料药物或与适宜的辅料制成的供注入体内的无菌制剂。

注射剂可分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液等。

注射液 系指原料药物或与适宜的辅料制成的供注入体内的无菌液体制剂，包括溶液型、乳状液型或混悬型等注射液。可用于皮下注射、皮内注射、肌肉注射、静脉注射、静脉滴注、鞘内注射、椎管内注射等。其中，供静脉滴注用的大容量注射液（除另有规定外，一般不小于 100ml，生物制品一般不小于 50ml）也可称为输液。中药注射剂一般不宜制成混悬型注射液。

注射用无菌粉末 系指原料药物或与适宜辅料制成的供临用前用无菌溶液配制成注射液或注射液的无菌粉末或无菌块状物，

一般采用无菌分装或冷冻干燥法制备。可用适宜的注射用溶剂配制后注射，也可用静脉输液配制后静脉滴注。以冷冻干燥法制备的生物制品注射用无菌粉末，也可称为注射用冻干制剂。

注射用无菌冻干制剂 系指原料药物与适宜辅料制成的供临用前经冻干后静脉滴注用的无菌冻干制剂。

注射剂在生产与贮藏期间应符合下列规定。

一、溶液型注射液应澄清；除另有规定外，混悬型注射液中原料药颗粒应控制在 $15\mu\text{m}$ 以下，含 $15\sim 20\mu\text{m}$ （间有个别 $20\sim 50\mu\text{m}$ ）者，不应超过 10%，若有可见沉淀，振摇时应容易分散均匀。混悬型注射液不得用于静脉注射或椎管内注射；乳状液型注射液，不得有相分离现象，不得用于椎管注射；静脉用乳状液型注射液中 90% 的乳滴粒径应在 $1\mu\text{m}$ 以下，不得有大于 $5\mu\text{m}$ 的乳滴。除另有规定外，输液应尽可能与血液等渗。

二、注射剂所用的原料辅料应从来源及生产工艺等环节进行严格控制并应符合注射剂的质量要求。除另有规定外，制备中药注射剂的饮片等原料药物应严格按照各品种项下规定的方法提取、纯化，制成半成品、成品，并应进行相应的质量控制。生物制品原液、半成品和成品的生产及质量控制应符合相关品种要求。

三、注射剂所用溶剂应安全无害，并与其他药用成分相容性良好，不得影响活性成分的疗效和质量。一般分为水性溶剂和非水性溶剂。

(1) 水性溶剂最常用的为注射用水，也可用 0.9% 氯化钠溶液或其他适宜的水溶液。

(2) 非水性溶剂常用植物油，主要为供注射用的大豆油，其他还有乙醇、丙二醇和聚乙二醇等。供注射用的非水性溶剂，应严格控制其用量，并应在各品种项下进行相应的检查。

四、配制注射剂时，可根据需要加入适宜的附加剂，如渗透压调节剂、pH 值调节剂、增溶剂、助溶剂、抗氧化剂、抑菌剂、乳化剂、助悬剂等。所用附加剂不应影响药物疗效，避免对检验产生干扰，使用浓度不得引起毒性或明显的刺激性。常用的抗氧化剂有亚硫酸钠、亚硫酸氢钠和焦亚硫酸钠等，一般浓度为 0.1%~0.2%。多剂量包装的注射液可加适宜的抑菌剂，抑菌剂的用量应能抑制注射液中微生物的生长。除另有规定外，在制剂确定处方时，该处方的抑菌效力应符合抑菌效力检查法（通则 1121）的规定。加有抑菌剂的注射液，仍应采用适宜的方法灭菌。静脉给药与脑内、眼内、椎管内用的注射液均不得加抑菌剂。常用的抑菌剂为 0.5% 苯酚、0.3% 甲酚、0.5% 三氯叔丁醇、0.01% 硫柳汞等。

五、注射剂常用容器有玻璃安瓿、玻璃瓶、塑料安瓿、塑料瓶（袋）、预装式注射器等。容器的密封性，须用适宜的方法验证。除另有规定外，容器应符合有关注射用玻璃容器和塑料容器的国家标准规定。容器用胶塞特别是多剂量包装

注射剂用的胶塞要有足够的弹性和稳定性，其质量应符合有关国家标准规定。除另有规定外，容器应足够透明，以便内容物的检视。

六、在注射剂的生产过程中应尽可能缩短配制时间，防止微生物与热原的污染及原料药物变质。输液的配制过程更应严格控制。制备混悬型注射液、乳状液型注射液过程中，应采取必要的措施，保证粒子大小符合质量标准的要求。注射用无菌粉末应按无菌操作制备。必要时注射剂应进行相应的安全性检查，如异常毒性、过敏反应、毒性与杂质、降压物质等，均应符合要求。

七、灌装标示量为不大于 50ml 的注射剂时，应按下表适当增加装量。除另有规定外，多剂量包装的注射剂，每一容器的装量一般不得超过 10 次注射量，增加的装量应能保证每次注射用量。

标示量/ml	增加量/ml	
	易流动液	黏稠液
0.5	0.10	0.12
1	0.10	0.15
2	0.15	0.25
5	0.30	0.50
10	0.50	0.70
20	0.60	0.90
50	1.0	1.5

注射剂灌装后应尽快密封或严封。接触空气暴露的原料药物，在灌装过程中，应排除容器内的空气，可填充二氧化碳或氮气等气体，立即密封或严封。

对温度敏感的原料药物在灌装过程中应控制温度，灌装完成后应立即将注射剂置于规定的温度下贮存。

制备注射用冻干制剂时，分装后应及时冷冻干燥。冻干后残留水分应符合相关品种的要求。

生物制品的分装和冻干，还应符合“生物制品分装和冻干规程”的要求。

八、注射剂密封或严封后，一般应根据原料药物性质选用适宜的方法进行灭菌，必须保证制成品无菌。注射剂应采用适宜方法进行容器的检查。

九、除另有规定外，注射剂应避免光贮存。生物制品原液、半成品和成品的生产及质量控制应符合相关品种要求。

十、注射剂的标签或说明书中应标明其中所用辅料的名称，如有抑菌剂还应标明抑菌剂的种类及浓度；注射用无菌粉末应标明配制溶液所用的溶剂种类，必要时还应标注剂量。

除另有规定外，注射剂还应进行以下检查。

【含量】注射液及注射用浓溶液按下述方法检查，应符合规定。

中国药典第三部通则49对氮测定法的详细规定。

分析方法通则

0704 氮测定法

本法系依据含氮有机物经硫酸消化后，生成的硫酸铵被氢氧化钠分解释放出氨，后者借水蒸气被蒸馏入硼酸液中生成硼酸铵，最后用强酸滴定，依据强酸消耗量可计算出供试品的氮含量。

第一法（常量法） 取供试品适量（相当于含氮量 25~30mg），精密称定，供试品如为固体或半固体，可用滤纸称取，并连同滤纸置于干燥的 500ml 凯氏烧瓶中；然后依次加入硫酸钾（或无水硫酸钠）10g 和硫酸铜粉末 0.5g，再沿瓶壁缓缓加硫酸 20ml；在凯氏烧瓶口放一小漏斗并使凯氏烧瓶成 45° 斜置，用直火缓缓加热，使溶液的温度保持在沸点以下，等泡沸停止，强热至沸腾，俟溶液成澄明的绿色后，除另有规定外，继续加热 30 分钟，放冷，沿瓶壁缓缓加水 250ml，振摇使混合，放冷后，加 40% 氢氧化钠溶液 75ml，注意使沿瓶壁流至瓶底，自成一液层，加锌粒数粒，用氮气球将凯氏烧瓶与冷凝管连接；另取 2% 硼酸溶液 50ml，置 500ml 锥形瓶中，加甲基红-溴甲酚绿混合指示液 10 滴；将冷凝管的下端插入硼酸溶液的液面下，轻轻摆动凯氏烧瓶，使溶液混合均匀，加热蒸馏，至接收液的总体积约为 250ml 时，将冷凝管尖端提出液面，使蒸气冲洗约 1 分钟，用水冲洗尖端后停止蒸馏；馏出液用硫酸滴定液（0.05mol/L）滴定至溶液由蓝绿色变为灰紫色，并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 硫酸滴定液（0.05mol/L）相当于 1.401mg 的 N。

第二法（微量法） 蒸馏装置如图。图中 A 为 1000ml 圆底烧瓶，B 为安全瓶，C 为连有氮气球的蒸馏器，D 为漏斗，E 为直形冷凝管，F 为 100ml 锥形瓶，G、H 为橡皮管夹。

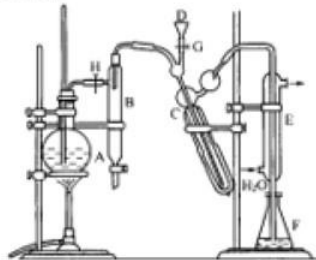


图 蒸馏装置

含量测定法

连接蒸馏装置，A 瓶中加入适量与甲基红指示液数滴，加稀硫酸使成酸性，加玻璃珠或沸石数粒，从 D 漏斗加水约 50ml，关闭 G 夹，开放冷凝水，煮沸 A 瓶中的水，当蒸气从冷凝管尖端冷凝而出时，移去热源，关 H 夹，使 C 瓶中的水反抽到 B 瓶，开 G 夹，放出 B 瓶中的水，关 B 瓶及 G 夹，将冷凝管尖端插入约 50ml 水中，使水自冷凝管尖端反抽至 C 瓶，再抽至 B 瓶，加上放去，如此将仪器内部洗涤 2~3 次。

取供试品适量（相当于含氮量 1.0~2.0mg），精密称定，置于干燥的 30~50ml 凯氏烧瓶中，加硫酸钾（或无水硫酸钠）0.3g 与 30% 硫酸铜溶液 5 滴，再沿瓶壁加硫酸 2.0ml；在凯氏烧瓶口放一小漏斗，并使烧瓶成 45° 斜置，用小火缓缓加热使溶液保持在沸点以下，等泡沸停止，逐步加大火力，沸腾至溶液成澄明的绿色后，除另有规定外，继续加热 10 分钟，放冷，加水 2ml。

取 2% 硼酸溶液 10ml，置 100ml 锥形瓶中，加甲基红-溴甲酚绿混合指示液 5 滴，将冷凝管尖端插入液面下，然后，将凯氏烧瓶中内容物经由 D 漏斗转入 C 蒸馏瓶中，用水少量洗涤凯氏烧瓶及漏斗数次，再加入 40% 氢氧化钠溶液 10ml，用少量水再洗漏斗数次，关 G 夹，加热 A 瓶进行蒸气蒸馏，至硼酸液开始由酒红色变为蓝绿色时起，继续蒸馏约 10 分钟后，将冷凝管尖端提出液面，使蒸气继续冲洗约 1 分钟，用水冲洗尖端后停止蒸馏。

馏出液用硫酸滴定液（0.005mol/L）滴定至溶液由蓝绿色变为灰紫色，并将滴定的结果用空白（空白和供试品所得馏出液的容积应基本相同，70~75ml）试验校正。每 1ml 硫酸滴定液（0.005mol/L）相当于 0.1401mg 的 N。

取用的供试品如在 0.1g 以上时，应适当增加硫酸的用量，使溶解作用完全，并相应地增加 40% 氢氧化钠溶液的用量。

【附注】

(1) 蒸馏前应煮沸蒸馏器 15 分钟以上。

(2) 硫酸滴定液（0.005mol/L）的配制 精密量取硫酸滴定液（0.05mol/L）100ml，置于 1000ml 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀。

第三法（定氮仪法） 本法适用于常量及微量法测定含氮化合物中氮的含量。

半自动定氮仪由消化仪和自动蒸馏仪组成；全自动定氮仪由消化仪、自动蒸馏仪和滴定仪组成。

根据供试品的含氮量参考常量法（第一法）或微量法

中国药典第四部通则9001对稳定性实验的详细规定。

实验指导通则

原料药稳定性试验指导原则

必须进行

影响因素试验

- 高温试验
 - 高湿试验
 - 强光照射试验
- ### 加速试验

9001 原料药与制剂稳定性试验指导原则

稳定性试验的目的是考察原料药或制剂在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，为药品的生产、包装、贮存、运输条件提供科学依据，同时通过试验建立药品的有效期。

稳定性试验的基本要求是：(1)稳定性试验包括影响因素试验、加速试验与长期试验。影响因素试验用1批原料药或1批制剂进行。加速试验与长期试验要求用3批供试品进行。(2)原料药供试品应是一定规模生产的。供试品量相当于制剂稳定性试验所要求的数量，原料药合成工艺路线、方法、步骤应与大生产一致。药物制剂供试品应是放大试验的产品，其处方与工艺应与大生产一致。药物制剂如片剂、胶囊剂，每批放大试验的规模，片剂至少应为10 000片，胶囊剂至少应为10 000粒。大体积包装的制剂如静脉输液等，每批放大试验的数量至少应为各项试验所需总量的10倍。特殊品种、特殊剂型所需数量，根据情况另定。(3)供试品的质量标准应与临床前研究及临床试验和规模生产所使用的供试品质量标准一致。(4)加速试验与长期试验所用供试品的包装应与上市产品一致。(5)研究药物稳定性，要采用专属性强、准确、精密、灵敏的药物分析方法与有关物质(含降解产物及其他变化所生成的产物)的检查方法，并对方法进行验证，以保证药物稳定性试验结果的可靠性。在稳定性试验中，应重视降解产物的检查。(6)由于放大试验比规模生产的数量要小，故申报者应承诺在获得批准后，从放大试验转入规模生产时，对最初通过生产验证的3批规模生产的产品仍需进行加速试验与长期稳定性试验。

本指导原则分两部分，第一部分为原料药，第二部分为药物制剂。

一、原料药

原料药要进行以下试验。

(一)影响因素试验

此项试验是在比加速试验更剧烈的条件下进行，其目的是探讨药物的固有稳定性、了解影响其稳定性的因素及可能的降解途径与降解产物，为制剂生产工艺、包装、贮存条件和建立降解产物分析方法提供科学依据。供试品可以用1批原料药进行，将供试品置适宜的开口容器中(如称量瓶或培养皿)，摊成≤5mm厚的薄层，疏松原料药摊成≤

10mm厚的薄层，进行以下试验。当试验结果发现降解产物有明显的变化，应考虑其潜在的危害性，必要时应对降解产物进行定性或定量分析。

(1)高温试验 供试品开口置适宜的洁净容器中，60℃温度下放置10天，于第5天和第10天取样，按稳定性重点考察项目进行检测。若供试品含量低于规定限度则在40℃条件下同法进行试验。若60℃无明显变化，不再进行40℃试验。

(2)高湿试验 供试品开口置恒湿密闭容器中，在25℃分别于相对湿度90%±5%条件下放置10天，于第5天和第10天取样，按稳定性重点考察项目要求检测，同时准确称量试验前后供试品的重量，以考察供试品的吸湿解吸性能。若吸湿增重5%以上，则在相对湿度75%±5%条件下，同法进行试验；若吸湿增重5%以下，其他考察项目符合要求，则不再进行此项试验。恒湿条件可在密闭容器加干燥器下部放置饱和盐溶液，根据不同相对湿度的要求，可以选择NaCl饱和液(相对湿度75%±1%，15.5~60℃)，KNO₃饱和液(相对湿度92.5%，25℃)。

(3)强光照射试验 供试品开口放在装有日光灯的光照箱或其他适宜的光照装置内，于照度为4500lx±500lx的条件下放置10天，于第5天和第10天取样，按稳定性重点考察项目进行检测，特别要注意供试品的外观变化。

关于光照装置，建议采用定型设备“可调光照箱”，也可用光源，在箱中安装日光灯数支使达到规定照度。箱中供试品台高度可以调节，箱上方安装抽风机以排除可能产生的热量，箱上配有照度计，可随时监测箱内照度，光照箱应不受自然光的干扰，并保持照度恒定，同时防止尘埃进入光照箱内。

此外，根据药物的性质必要时可设计试验，探讨pH值与氧及其他条件对药物稳定性的影响，并研究分解产物的分析方法，创新药物应对分解产物的性质进行必要的分析。

(二)加速试验

此项试验是在加速条件下进行，其目的是通过加速药物的化学或物理变化，探讨药物的稳定性，为制剂设计、包装、运输、贮存提供必要的资料。供试品要求3批，按市售包装，在温度40℃±2℃、相对湿度75%±5%的条件下放置6个月。所用设备应能控制温度±2℃、相对湿度±5%，并能对真实温度与湿度进行监测。在试验期间第1个月、2个月、3个月、6个月末分别取样一次，按稳定性重点考察项目检测。在上述条件下，如6个月内供试品经检测不符合

药典第四部9621通则对药包材通用要求指导原则。

药包材即直接与药品接触的包装材料和容器,系指药品生产企业生产药品和医疗机构配制的制剂所使用的直接与药品接触的包装材料和容器。

作为药品的一部分,药包材本身的质量、安全性、使用性能以及药包材与药物之间的相容性对药品质量有着十分重要的影响。

9621 药包材通用要求指导原则

药包材即直接与药品接触的包装材料和容器,系指药品生产企业生产的药品和医疗机构配制的制剂所使用的直接与

药品接触的包装材料和容器。作为药品的一部分,药包材本身的质量、安全性、使用性能以及药包材与药物之间的相容性对药品质量有着十分重要的影响。药包材是由一种或多种材料制成的包装组件组合而成,应具有良好的安全性、适应性、稳定性、功能性、保护性和便利性,在药品的包装、贮藏、运输和使用过程中起到保护药品质量、安全、有效、实现给药目的(如气雾剂)的作用。

药包材可以按材质、形制和用途进行分类。

按材质分类 可分为塑料类、金属类、玻璃类、陶瓷类、橡胶类和其他类(如纸、干燥剂)等,也可以由两种或两种以上的材料复合或组合而成(如复合膜、铝塑组合盒等)。常用的塑料类药包材如药用低密度聚乙烯滴眼剂瓶、口服固体药用高密度聚乙烯瓶、聚丙烯输液瓶等;常用的玻璃类药包材有钠钙玻璃输液瓶、低硼硅玻璃安瓿、中硼硅管制注射剂瓶等;常用的橡胶类药包材有注射用氯化丁基橡胶塞、药用合成聚异戊二烯垫片、口服液体药用硅橡胶垫片等;常用的金属类药包材如药用铝盖、铁制的清凉油盒。

按用途和形制分类 可分为输液瓶(袋、膜及配件)、安瓿、药用(注射剂、口服或者外用制剂)瓶(管、盖)、药用胶塞、药用预灌封注射器、药用滴眼(鼻、耳)剂瓶、药用硬片(膜)、药用铝盖、药用软管(盒)、药用吸(气)雾剂泵(阀门、罐、筒)、药用干燥剂等。

药包材的命名应按用途、材质和形制的顺序编制,文字简洁,不使用夸大修饰语言,尽量不使用外文缩写。如口服液体药用聚丙烯瓶。

药包材在生产和应用中应符合下列要求。

药包材的原料应经过物理、化学性能和生物安全评估,应具有一定的机械强度、化学性质稳定、对人体无生物学意义上的毒害。药包材的生产条件应与所包装制剂的生产条件相适应;药包材生产环境和工艺流程应按所要求的空气洁净度级别进行合理布局,生产不接触用包材,从产品成型及以后各工序其洁净度要求应与所包装的药品生产洁净度相同。根据不同的生产工艺及用途,药包材的微生物限度或无菌应符合要求;注射剂用包材的耐热或细菌内毒素、无菌等应符合所包装制剂的要求;口服制剂用包材的无菌等应符合所包装制剂的要求。

药品生产企业生产的药品及医疗机构配制的制剂应使用国家批准的、符合生产质量规范的药包材,药包材的使用范围应与所包装的药品给药途径和制剂类型相适应。药品应使用有质量保证的药包材,药包材在所包装药品的有效期内应保证质量稳定,多剂量包装的药包材应保证药品在使用期间质量稳定,不得使用不能确保药品质量和国家公布淘汰的药包材,以及可能存在安全隐患的药包材。

药包材与药物的相容性研究是选择药包材的基础,药物制剂在选择药包材时必须进行药包材与药物的相容性研究。药包材与药物的相容性试验应考虑剂型、风险水平和药物与药包材相互作用的可行性(表1)。一般应包括以下内容:①药包材对药物质量影响的研究,包括药包材(如印刷物、黏合剂、添加剂、残留单体、小分子化合物以及加工和

使用过程中产生的分解物等)的提取、迁移研究及提取、迁移研究结果的毒理学评估,药物与药包材之间发生反应的可能性,药物活性成分或功能性辅料被药包材吸附或吸收的情况和内容物的渗出以及外来物的渗透等;②药物对药包材影响的研究,考察经包装药物后药包材完整性、功能性及质量的变化情况,如玻璃容器的脱片、胶塞变形等;③包装制剂后药物的质量变化(药物稳定性),包括加速试验和长期试验药品质量的变化情况。

表1 药包材风险程度分类

不同用途药包材的风险程度	制剂与药包材发生相互作用的可能性		
	高	中	低
很高	1. 吸入气雾剂及喷雾剂 2. 注射剂、冲洗剂	1. 注射用无菌粉末 2. 吸入粉雾剂 3. 植入剂	
高	1. 吸入液体制剂 2. 鼻吸入气雾剂及喷雾剂 3. 软膏剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂及贴剂		
低	1. 外用液体制剂 2. 外用及舌下给药用气雾剂 3. 栓剂 4. 口服液体制剂	制剂、颗粒剂、丸剂	口服片剂、胶囊剂

药包材标准是为保证所包装药品的质量而制定的技术要求。国家药包材标准由国家颁布的药包材标准(YBB标准)和产品注册标准组成。药包材质量标准分为方法标准和产品标准,药包材的质量标准应建立在经主管部门确认的生产条件、生产工艺以及原材料牌号、来源等基础上,按照所用材料的性质、产品结构特性、所包装药品的要求和临床使用要求制定试验方法和设置技术指标。上述国家如发生变化,均应重新制定药包材质量标准,并确认药包材质量标准的适用性,以确保药包材质量的可控性;制定药包材标准应满足对药品的安全性、适应性、稳定性、功能性、保护性和便利性的要求。不同给药途径的药包材,其规格和质量标准要求亦不相同,应根据实际情况在制剂规格范围内确定药包材的规格,并参照制剂要求,使用方式制定相应的质量控制项目。在制定药包材质量标准时既要考虑药包材自身的安全性,也要考虑药包材的配合性和影响药物的贮藏、运输、质量、安全性和有效性的要求。药包材产品应使用国家颁布的YBB标准,如需制定产品注册标准的,其项目设定和技术要求不得低于同类产品的YBB标准。

药包材产品标准的内容主要包括三部分:①物理性能,主要考察影响产品使用的物理参数、机械性能及功能性指标,如:橡胶类制品的穿刺力、穿刺落屑,塑料及复合膜类制品的密封性、阻隔性能等,物理性能的检测项目应根据标

中国药典-附录

药典第四部9622通则对药用玻璃材料和容器的指导原则。

准的检验规则确定抽样方案,并对检测结果进行判断。②化学性能:考察影响产品性能、质量和使用的化学指标,如溶出物试验、溶析残留量等。③生物性能:考察项目应根据所包装药物制剂的要求制定,如注射剂类药包的检验项目包括细胞毒性、急性全身毒性试验和溶血试验等;滴眼剂类应考察异常毒性、眼刺激试验等。

药包的包装上应注明包装使用范围、规格及贮藏要求,并应注明使用期限。

9622 药用玻璃材料和容器指导原则

药用玻璃材料和容器用于直接接触各类药物制剂的包装,是药品的组成部分。玻璃是经高温熔融、冷却而得到的非晶态透明固体,是化学性能最稳定的材料之一。该类产品不仅具有良好的耐水性、耐酸性和一般的耐碱性,还具有较好的热稳定性、一定的机械强度、光洁、透明、易清洗消毒、高阻隔性、易于密封等一系列优点,可广泛地用于各类药物制剂的包装。

药用玻璃材料和容器可以从化学成分和性能、耐水性、成型方法等进行分类。

按化学成分和性能分类 药用玻璃国家药包材标准(Y23 标准)根据线热膨胀系数和三氧化二硼含量的不同,将玻璃性能要求将药用玻璃分为高硼硅玻璃、中硼硅玻璃、低硼硅玻璃和钠钙玻璃四类。各类玻璃的成分及性能要求如下表。

按耐水性能分类 药用玻璃材料按颗粒耐水性的不同分为Ⅰ类玻璃和Ⅱ类玻璃。Ⅰ类玻璃即为硼硅类玻璃,具有高

的耐水性;Ⅱ类玻璃即为钠钙类玻璃,具有中等耐水性。Ⅱ类玻璃制成容器的内表面经过中性化处理,可达到高的内表面耐水性,称为Ⅱ类玻璃容器。

按成型方法分类 药用玻璃容器根据成型工艺的不同可分为模制瓶和管制瓶。模制瓶的主要品种有大容量注射剂瓶(或称输液瓶)、小容量注射剂包装用的模制注射剂瓶(或称西林瓶)和口服制剂包装用的药瓶;管制瓶的主要品种有小容量注射剂包装用的安瓶、管制注射剂瓶(或称西林瓶)、预灌封注射器玻璃针管、笔式注射器玻璃套筒(或称卡氏瓶)、口服制剂包装用的管制口服液体瓶、药瓶等。不同成型生产工艺对玻璃容器质量的影响不同,管制瓶瓶口加工部位内表面的化学耐受性低于未受热的部位,同一种玻璃管加工成型后的产品质量可能不同。

药用玻璃材料和容器在生产、应用过程中应符合下列基本要求。

药用玻璃材料和容器的成分设计应满足产品性能的要求,生产中应严格控制玻璃配方,保证玻璃成分的稳定,控制有毒有害物质的引入,对生产中必须使用的有毒有害物质应符合国家规定,且不得影响药品的安全性。

药用玻璃材料和容器的生产工艺应与产品的质量要求相一致,不同窑炉、不同生产线生产的产品质量应具有一致性,对玻璃内表面进行处理的产品在提高产品性能的同时不得给药品带来安全隐患,并保证其处理后有效性能的稳定性。

药用玻璃容器应请价透明,以利于检查药液的可见异物、杂质以及变质情况。一般药物应选用无色玻璃,当药物有避光要求时,可选择棕色透明玻璃,不宜选择其他颜色的玻璃,应具有较好的热稳定性,保证高温灭菌或冷冻于冻中

化学成分及性能		玻璃类型			
		高硼硅玻璃	中硼硅玻璃	低硼硅玻璃	钠钙玻璃
B_2O_3 (%)		≥12	≥8	≥3	<1
SiO_2 * (%)		约 81	约 75	约 71	约 70
$Na_2O + K_2O$ * (%)		约 4	4~8	约 11.5	12~18
$MgO + CaO + BaO + (SrO)$ * (%)		/	约 5	约 5.5	约 12
Al_2O_3 * (%)		2~3	2~7	3~6	0~3.5
平均线热膨胀系数 ^① , $\times 10^{-6} K^{-1}$ (20~300℃)		3.2~3.4	3.5~6.1	6.2~7.5	7.6~9.0
121℃颗粒耐水性 ^②		1级	1级	1级	2级
98℃颗粒耐水性 ^③		HGB1级	HGB1级	HGB1级或HGB2级	HGB2级或HGB3级
内表面耐水性 ^④		HCl1级	HCl1级	HCl1级或HCl2级	HCl2级或HCl3级
耐酸性能	重量法	1级	1级	1级	1~2级
	原子吸收分光光度法	100 $\mu g/dm^2$	100 $\mu g/dm^2$	/	/
耐碱性		2级	2级	2级	2级

* 各种玻璃的化学组成并不恒定,是在一定范围内波动,因此同类型玻璃化学成分允许有变化,不同的玻璃厂家生产的玻璃化学成分也会有不同。

①参照《平均线热膨胀系数测定法》

②参照《玻璃颗粒在 121℃耐水性测定法和分级》

③参照《玻璃颗粒在 98℃耐水性测定法和分级》

④参照《113℃内表面耐水性测定法和分级》



药用包材的质量标准总结

表 6-1 药用包装材料质量标准

类别	包装材料	标准
直接接触无菌产品的包装材料	西林瓶	模制抗生素玻璃瓶(GB 2640—90) 管制抗生素玻璃瓶(GB 2641—90)
	安瓿 大输液瓶 胶塞	安瓿(GB 2637—1995) 玻璃输液瓶(GB 2639—2008) 丁基橡胶输液瓶塞(YY 0169.1—94) 丁基橡胶抗生素瓶塞(YY 0169.2—94)
直接接触非无菌产品的包装材料	塑料瓶 玻璃药瓶	固体药用聚烯烃塑料瓶(YY 0057—91) 玻璃药瓶(GB 2638—90), YBB 0027—2002
	药用铝瓶 铝箔 聚氯乙烯硬片 各种复合膜	管制口服药瓶(YY 0056—91) 药用铝瓶(YY 0203—95) 药用包装铝箔(GB 12255—90) 药用聚氯乙烯塑料硬片(GB 5663—85) 药品包装用复合膜(YY 0236—1996)



中国药典

给所有药品的质量标准给出了详细规定

对质量标准的测定方法等给出详细描述

中国药典各部均由凡例、正文、附录和索引四部分组成。

最主要部分

一、组成

药典内容

凡 例

解释、使用药典基本原则

规定正文、附录共性问题

药典的基本名称定义，要求等，比如采用什么计量单位，定义药物溶解度标准等。

正 文

药品质量标准

制剂质量标准

生物制品质量标准

各个药品的质量标准正文，比如化学药某个杂质的检测限量ppm

附 录

制剂通则

通用检测方法

指导原则

剂型的基本定义，检测方法的具体描述

索 引

中文索引

英文索引

就是带页码的快速查阅目录



总结：药品质量检测与药典的关系