

药物分析

第一章

药品质量研究的内容与药典概况



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

药物分析如何才能够：

- 为药品的安全、有效、质量可控，保驾护航？

子曰：“工欲善其事，必先利其器”

药物分析（Pharmaceutical Analysis）是：

- 研究药物的质量规律，制定药品的合理标准对药物进行检验与控制的科学。

质量第一：

- 确保药品质量合格→药品的质量符合其标准的指标/限度规定。



核心内容

- 第一节 药品质量研究的目的
- 第二节 药品质量研究的主要内容
- 第三节 药品标准的分类
- 第四节 《中国药典》的内容与进展
- 第五节 主要外国药典简介
- 第六节 药品检验与监督



第一节

药品质量研究的目的



- 药品的质量合格→药品符合其标准的指标/限度规定。

药品标准俗称药品质量标准

- 药品标准：系根据药物自身的理化与生物学特性，按照批准的来源、处方、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。
- 国家药品标准：是国家对药品质量及检验方法所作的技术规定。是药品生产、经营、使用、检验和监督管理部门共同遵循的法定依据。



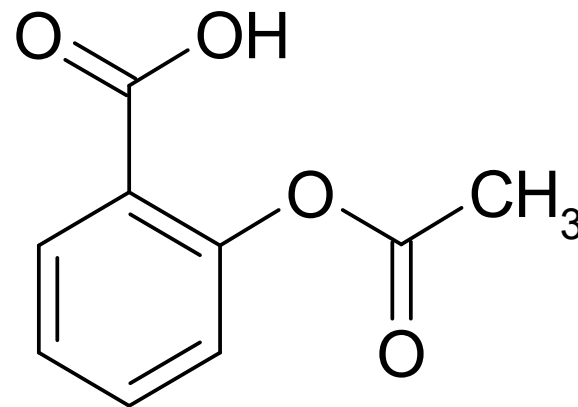
阿司匹林 Asipilin Aspirin

- 本品为2-（乙酰氧基）苯甲酸。按干燥品计算，含 $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ 不得少于99.5%。

【性状】

- 本品为白色结晶或结晶性粉末；无臭或微带醋酸臭；遇湿气即缓缓水解。

.....（见各国药典）



$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ 180.16



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

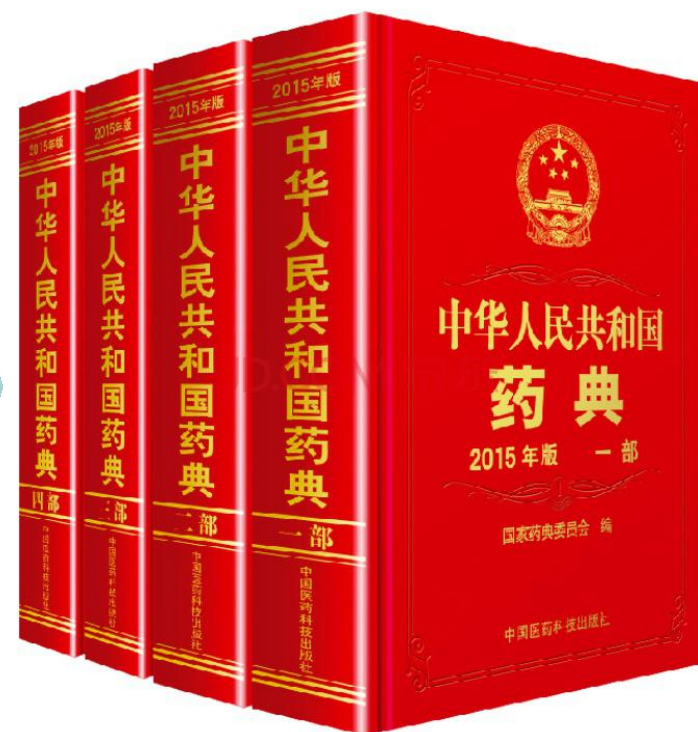
- 药物的生物学特性反映的是药物的内在质量。
- 药品的质量同时也取决于药物的纯度与含量等外在质量。
- 药品标准的内涵包括：真伪鉴别、纯度检查和品质要求三个方面；药品在这三方面的综合表现决定了药品的安全性、有效性和质量可控性。



《中国药典》（2015年版）：分四部 (Chinese Pharmacopoeia, ChP2015)

(一部) 药材和饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等 2598种

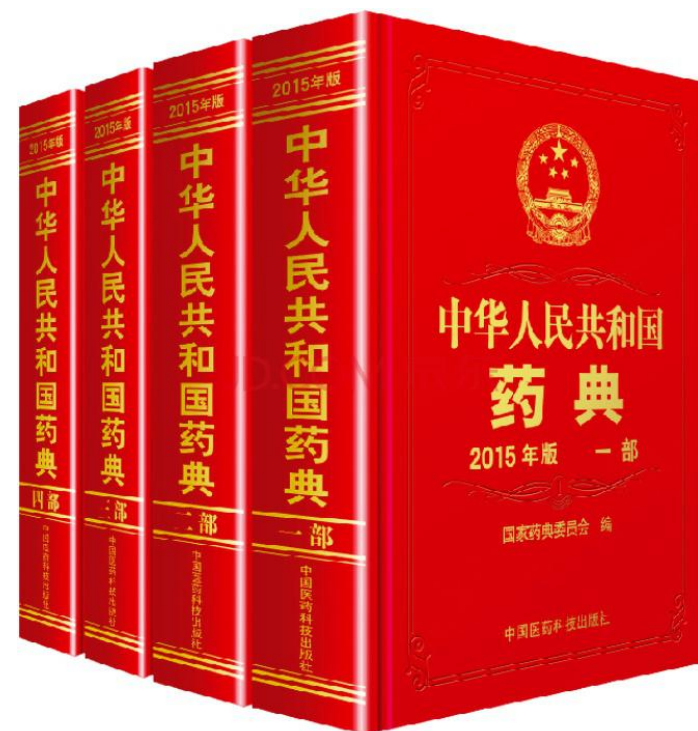
(二部) 化学药品、抗生素、生化药品及放射性药品等 2603种



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

(三部) 生物制品137种

(四部) 通则 317个
以及药用辅料 270种



- 我国药典已经出版了十版：1953、1963、1977、1985、1990、1995、2000、2005、2010、2015年版



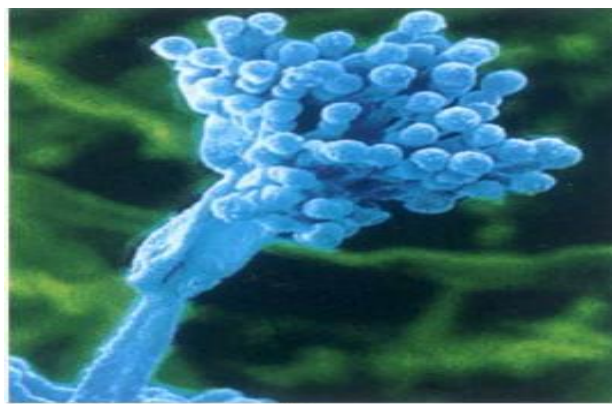
人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

药品质量研究的目的

- 制定药品标准；
- 加强对药品质量的控制及监督管理；
- 保证药品的质量稳定均一，达到用药要求；
- 保障用药的安全、有效和合理。



- 药品质量的：终点控制（Terminal Control=按标准分析检验）与生产过程控制（Process Control）相结合，
- 实现：产品质量的全面保障。



电子显微镜下的青霉菌



英国细菌学家弗莱明



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

第二节

药品质量研究的主要内容



生产质量保障

- 药品必须：经药品监督管理部门批准许可后方可进行。进行“GMP证书”认证。
- 药品必须：按照一定标准或者规范，并按照批准的工艺进行生产，生产药品所需的原料和辅料等必须符合药用要求。

规范生产，保证品质

药品检验=事后措施/把关



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

药物质量研究相关知识点

- 一、药品标准制定的基础
- 二、药品标准术语
- 三、药品标准制定的原则
- 四、药品质量研究的内容
- 五、药品稳定性试验原则和内容
- 六、药品标准的制定与起草说明
- 七、药品质量标准制定工作的长期性



一、药品标准制定的基础



如何保障临床使用的安全、有效与合理？

- 需对：药物的结构、理化性质、杂质与纯度及其内在的稳定性特性进行系统的研究和分析；
- 需对：影响药品质量的生产工艺过程、贮藏运输条件等进行全面的研究和考察；
- 需要：充分了解药物的生物学特性（药理、毒理和药代动力学）；
- 从而：制定出有关药品的质量、安全性和有效性的合理指标与限度。



二、药品标准术语



1. 凡例

- 《中国药典》包括**凡例**、**正文**和**通则**；
- 《中国药典》收载国家药品标准；
- 国家药品标准：由**凡例**与**正文**及其引用的**通则**共同构成。

□ **凡例**（general notices）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、附录及与质量检定有关的共性问题的**统一规定**。

- **原则和规定**：是药品质量标准研究中必须遵循的要求
即：药品质量标准的术语。

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

正 文

药材、原料药 质量标准

制剂质量标准

生物制品质量标准

索 引

中文索引

英文索引

通 则

通用检测方法

制剂通则、指导原则

药用辅料



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

2.正文

药典收载的正文（**monographs 各论**）：

- 药品标准（**Drug Standards**）
- 标准中的指标（**Drug Specifications**）



药品标准的内容（指标）

- 根据品种和剂型的不同，按顺序可分别列有（化学药品为例）：
 - （1）品名（包括中文名、汉语拼音名与英文名）；
 - （2）有机药物的结构式；
 - （3）分子式与分子量；
 - （4）来源或有机药物的化学名称；
 - （5）含量或效价规定；
 - （6）处方；
 - （7）制法；



- (8) 性状;
- (9) 鉴别;
- (10) 检查;
- (11) 含量或效价测定;
- (12) 类别;
- (13) 规格;
- (14) 贮藏;
- (15) 制剂, 等等。



3.通则

- 药典**通则**（appendices）主要收载**制剂通则**、**通用检测方法**和**指导原则**；以及**药用辅料**。
- **制剂通则** 系按照药物的**剂型**分类，针对剂型特点所规定的基本技术要求。
- **通用检测方法** 系正文品种进行**相同检查项目**的检测时所应采用的**统一**的设备、程序、方法及限度等。
- **指导原则** 系为执行药典、考察药品质量、起草与复核药品标准等所制定的**指导性规定**。



4.药品标准（正文）中常用术语

- ChP2015 二部中凡例规定：

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、正文内容根据品种和剂型的不同，按顺序可分别列有：（1）品名（包括中文名、汉语拼音与英文名）；（2）有机药物的结构式；（3）分子式与分子量；（4）来源或有机药物的化学名称；（5）含量或效价规定；（6）处方；（7）制法；（8）性状；（9）鉴别；（10）检查；（11）含量或效价测定；（12）类别；（13）规格；（14）贮藏；（15）制剂；（16）杂质信息等。

原料药与制剂中已知杂质的名称与结构式等信息一般均在原料药正文中列出，相应制剂正文直接引用。复方制剂中活性成分相互作用产生的杂质，一般列在该品种正文项下。



(1) 药品名称

- 列入国家药品标准的药品名称为 **药品通用名称**。
- 通用名称不得作为药品商标使用。
- 药品**中文名称**：须按照《中国药品通用名称》（**China Approved Drug Names, CADN**）的名称及其命名原则命名。
- 药品**英文名称**：除另有规定外，均采用国际非专利药名（**International Nonproprietary Names, INN**）



(2) 有机药物的结构式

- 药品化学结构式须采用世界卫生组织（**World Health Organization, WHO**）推荐的《药品化学结构式书写指南》书写。

(3) 分子式与分子量

(4) 来源或有机药物的化学名称

(5) 含量或效价规定

(6) 处方



(7) 制法

- 是对药品生产制备的重要工艺和质量管理的**要求**。
- 药品的生产工艺必须经过验证，并经**CFDA**批准，生产过程应符合**GMP**要求。



（8）性状

- 性状是对药物的外观、臭、味、溶解度以及物理常数等的规定，反映了药物特有的物理性质。

外观性状

- 是对药物的色泽和外表感观的规定。
- 当药物的晶型、细度或溶液的颜色必须进行严格控制时，在其质量标准的检查项下应另作具体的规定。



药物的近似溶解度以下列名词术语表示：

溶解度	溶质	溶剂体积
极易溶解	1g (ml)	不到1ml中溶解；
易溶	1g (ml)	1～不到10ml中溶解；
溶解	1g (ml)	10～不到30ml中溶解；
略溶	1g (ml)	30～不到100ml中溶解；
微溶	1g (ml)	100～不到1000ml中溶解；
极微溶解	1g (ml)	1000～不到10 000ml中溶解；
几乎不溶 或不溶	1g (ml)	10 000ml中不能完全溶解。



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。
- 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。



(9) 鉴别

- 是根据药物的某些物理、化学或生物学等特性所进行的试验，以判定药物的真伪。
- 包括区分药物类别的一般鉴别试验和证实具体药物的专属鉴别试验两种类型。
- 不完全代表对药品化学结构的确证。
- 对于原料药，还应结合性状项下的外观和物理常数进行确认。



(10) 检查

- 是对药物的安全性、有效性、均一性和纯度四个方面的状态所进行的试验分析。
- 包括：反映药物安全性和有效性的试验方法与限度、反映药物制备工艺的均一性和纯度的要求等内容。
- 标准中的各杂质检查项目均系指：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。
- 工艺变更，需增修订有关项目。



（11）含量测定

- 是指采用规定的试验方法，对药品（原料及制剂）中有效成分的含量进行测定。
- 一般可采用化学、仪器或生物测定方法。

（12）类别

（13）规格



(14) 贮藏

- 药品的质量和有效期限直接受其贮存与保管的环境和条件的影响。
- 贮藏项下的规定，系为**避免污染和降解**而对药品贮存与保管的**基本要求**。



贮藏项下术语含义：

- **遮光** 用不透光的容器包装，例如棕色容器或黑纸包裹的无色透明、半透明容器；
- **避光** 避免日光直射；
- **密闭** 将容器密闭，以防止尘土及异物进入；
- **密封** 将容器密封以防止风化、吸潮、挥发或异物进入；
- **熔封或严封** 将容器熔封或用适宜的材料严封，以防止空气与水分的侵入并防止污染；



- 阴凉处 不超过20℃；
- 凉暗处 避光并不超过20℃；
- 冷处 2~10℃；
- 常温/室温 10~30℃。 未按规定贮藏温度，即指常温。



5.其他常用术语

(1) 药品标准物质

- 是指供药品标准中物理和化学测试及生物方法试验用，具有确定特性量值，用于校准设备、评价测量方法或者给供试药品赋值的物质，包括标准品、对照品、对照药材、参考品。
- 由国家药品监督管理部门指定的单位制备、标定和供应（国家药品监督管理部门的药品检验机构负责标定国家药品标准品、对照品）。
- 均应附有使用说明书，标明批号、用途、使用方法、贮藏条件和装量等。



化学对照品说明书

氢氯噻嗪
Hydrochlorothiazide

本品为氢氯噻嗪 (Hydrochlorothiazide) 供含量测定用, 105℃干燥 4 小时后使用, 按 $C_7H_6ClN_3O_4S_2$ 计, 供 HPLC 法测定, 本品含量为 99.8% 供 UV 法测定, 本品含量为 100.0%

批号: 100309-200702
分子式: $C_7H_6ClN_3O_4S_2$
分子量: 297.74
CAS 号: 58-93-5
包装: 棕色小瓶装
装量: 每支约 100 毫克
保存条件: 遮光, 密封保存。

中国药品生物制品检定所

仅供实验室药品检验用 不作其他用途

国家药品标准物质

中国药品生物制品检定所

USP REFERENCE STANDARD

CHLOROTHIAZIDE 200 mg

Dry portion at 105° for 1 hour before use. For quantitative HPLC applications, use a value of 0.992 mg chlorothiazide per mg on the previously dried basis. For quantitative UV applications, use a value of 1.000 mg of chlorothiazide per mg on the previously dried basis. Keep container tightly closed. Store in a refrigerator.

CAT. NO. 1121005 USP ROCKVILLE, MD LOT H1E2

国家药品标准物质
氢氯噻嗪 约100毫克
Hydrochlorothiazide
供含量测定用, 105℃干燥4小时
后使用, 按 $C_7H_6ClN_3O_4S_2$ 计, 供 HPLC
法测定, 本品含量为 99.8%; 供 UV 法测
定, 本品含量为 100.0%

中国药品生物制品检定所



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

- **标准品**：系指用于生物检定、抗生素或生化药品中含量或效价测定的标准物质。其特性量值一般按效价单位（或 μg ）计，以国际标准品进行标定。
- **对照品**：系指采用理化方法进行分析时所用的标准物质；其特性量值一般按纯度（%）计。
- **对照药材、对照提取物**：主要为中药检验中使用的标准物质。
- **参考品**：主要为生物制品检验中使用的标准物质。



- 标准物质的建立或变更批号，必要时应与国际标准品、国际对照品或原批号标准品、对照品进行对比，并经过协作标定和一定的工作程序进行技术审定。



(2) 精确度

- 取样量的**准确度**和试验**精密度**必须符合规定。
- **称重与量取**：试验中供试品与试药等“称重”或“量取”的量，均以阿拉伯数码表示，其**精确度**：根据数值的有效数位来确定，即遵循“**4舍6入5成双**”的原则。



如 称取“0.1g”，系指称取重量可为0.06~0.14g；

称取“2g”，系指称取重量可为1.5~2.5g；

称取“2.0g”，系指称取重量可为1.95~2.05g；

称取“2.00g”，系指称取重量可为1.995~2.005g。



- “精密称定”：称取重量应准确至所取重量的千分之一；
- “称定”：称取重量应准确至所取重量的百分之一；
- “精密量取”：量取体积的准确度应符合国家标准中对该体积移液管的精度要求；
- “量取”：可用量筒或按照量取体积的有效数位选用量具。
- 取用量为“约”若干：取用量不得超过规定量的 $\pm 10\%$ 。



恒重

- 除另有规定外，系指供试品连续两次干燥或炽灼后的重量差异在0.3mg以下的重量。

按干燥品（或无水物，或无溶剂）计算：

- 除另有规定外，取未经干燥（或未去水，或未去溶剂）的供试品进行试验，并将计算中的取用量按检查项下测得的干燥失重（或水分，或溶剂）扣除。



三、药品标准制定的原则



- 药品标准建立的**基础**：是对于药物的**系统药学研究**；
- **目的**：保证药品的生产**质量可控**，药品的使用**安全有效和合理**；药品标准**一经制定和批准**，即具有**法律效力**。
- 药品标准**制定的原则**：科学性、先进性、规范性、权威性。



- **科学性**：充分考虑来源、生产、流通及使用等各个环节影响药品质量的因素，设置科学的检测项目，建立可靠的检测方法，规定合理的判断标准/限度。
- **先进性**：充分反映现阶段国内外药品质量控制的最新水平。
- **规范性**：按照CFDA颁布的法律、规范和指导原则的要求，做到药品标准的体例格式、文字术语、计量单位、数字符号以及通用检测方法等的统一规范。
- **权威性**：国家药品标准具有法律效力。体现科学监管的理念，保护药品的正常生产、流通和使用，打击假冒伪劣。



四、药品质量研究的内容



影响药物质量的因素

- 药物结构、性质和内在稳定性特征，生产工艺过程、贮藏运输条件等。

药物质量研究的内容

- 对药物自身的理化与生物学特性进行分析，对来源、处方、生产工艺、贮藏运输条件等影响药物杂质和纯度的因素进行考察。



研究目的

- 确立药物的性状特征，真伪鉴别方法，纯度、安全性、有效性和含量（效价）等的检查或测定项目与指标，以及适宜的贮藏条件。

终极目标

- 保障药品质量达到用药要求，并确保药品质量稳定均一。



- 原料药和制剂质量研究的侧重点略有不同。

原料药的质量研究

- 在确证化学结构或组分的基础上进行，更侧重于自身的理化与生物学特性、稳定性、杂质与纯度控制。

制剂的质量研究

- 由药物原料制成，在原料药研究的基础上进行，结合制剂处方工艺，则更注重其安全性、有效性、均一性和稳定性。



- (一) 原料药的结构确证
- (二) 命名原则
- (三) 药物的性状
- (四) 药物的鉴别
- (五) 药物的检查
- (六) 药物的含量（效价）测定
- (七) 贮藏条件



(一) 原料药的结构确证

1.样品要求

- 采用精制品，纯度应大于99.0%，杂质含量应小于0.5%。

2.结构确证方案

- (1) 一般项目：有机光谱分析法，结构特征。
- (2) 手性药物：立体选择性方法，确证绝对构型。
- (3) 晶型测定：粉末X-衍射、IR、熔点、热分析、偏光显微镜法等，反映晶型特征。
- (4) 结晶溶剂：热分析、干燥失重、水分或单晶X-衍射。



（二）命名原则

1.命名的主要原则

（1）药品名称应科学、明确、简短；词干已确定的译名应尽量采用，使同类药品能体现系统性。

- e.g.环丙沙星（Ciprofloxacin，喹诺酮）

（2）没有INN名称的药物，可根据INN命名原则进行英文名命名。

- e.g.安妥沙星（Antofloxacin，喹诺酮）



(3) 避免可能引起药理学、解剖学、生理学、病理学或治疗学暗示的药品名称，并不得用代号命名。

- e.g. 对乙酰氨基酚 (Paracetamol) 扑热息痛



2.化学原料药的命名细则

- 中文通用名称尽量与INN英文名称相对应。
- 可采取音译、意译或音意合译，一般以音译为主。

e.g.阿司匹林（Asprin）。

3.化学药物制剂的命名细则

- 原料药名称列前，剂型名称列后；
- 说明用途或特点等的形容词，列于药品名称之前。

e.g.阿司匹林肠溶片（Asprin Enteric-coated Tablets），
注射用头孢拉定（Cefazolin Sodium for Injection）。



（三）药物的性状

性状

- 既是药物内在特性的体现，又是药物质量的重要表征。

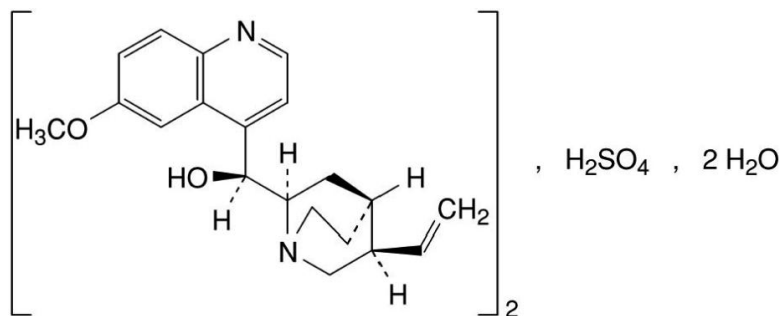
性状研究

- 应考察和记载药品的外观、臭、味、溶解度、物理常数以及内在的稳定性特征 等。



比旋度

- 手性药物的重要特性。
- 应用：既可真伪鉴别、纯度检查，又可含量测定。

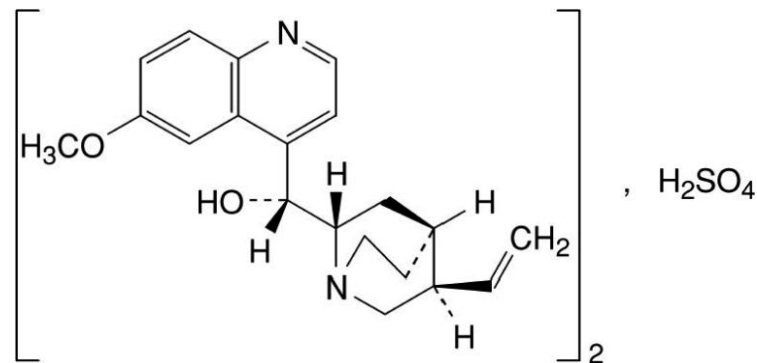


硫酸奎宁 (8*S*, 9*R*)

左旋体 抗疟药

$[\alpha]_D$ (0.1mol/L HCl, 2.0%)

-237° 至 -244°



硫酸奎尼丁 (8*R*, 9*S*)

右旋体 抗心律失常药

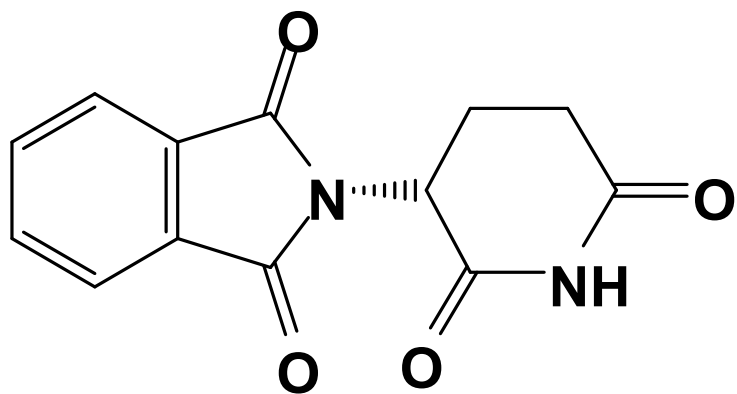
$[\alpha]_D$ (0.1mol/L HCl, 2.0%)

$+275^\circ$ 至 $+290^\circ$



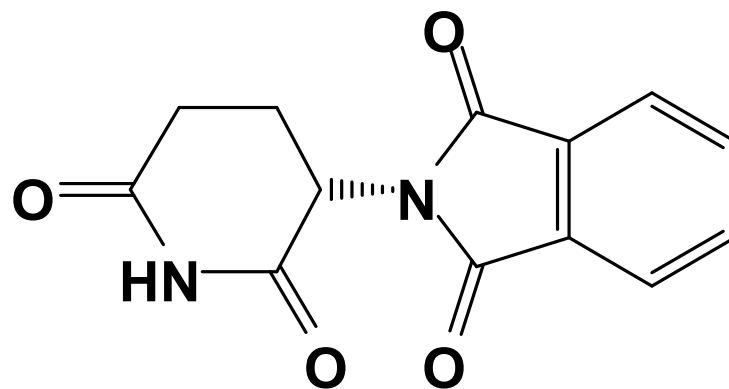
人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

沙利度胺 (Thalidomide)



R- (+)

中枢镇静



S- (-)

有抑制血管生成作用
强烈的致畸性

- 现用做：免疫调节、肿瘤治疗



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

- 当药物具有：引湿性、风化、遇光变色等与贮藏条件有关的性质；
- 应：重点考察记述；
- 并：与“贮藏”要求相呼应，以保障药品质量合格。

e.g. 盐酸四环素

- 性状规定：本品为黄色结晶性粉末；无臭，味苦；略有引湿性；遇光色渐变深，在碱性溶液中易破坏失效。
- “贮藏”要求：遮光，密封或严封，在干燥处保存。



引湿性特征描述与引湿性增重的界定：

$$\text{引湿增重百分率} = (\text{吸湿后总重} - \text{瓶加样重}) / (\text{瓶加样重} - \text{吸湿瓶重}) \times 100\%$$

- 潮解：吸收足量水分形成液体。
 - 极具引湿性：引湿增重不小于15%。
 - 有引湿性：引湿增重小于15%但不小于2%。
 - 略有引湿性：引湿增重小于2%但不小于0.2%。
 - 无或几乎无引湿性：引湿增重小于0.2%。
- 制剂的性状：重点考察其外形、颜色和（或）内部（内容物）特征。



（四）药物的鉴别

- **鉴别**：根据药物的特性，采用**专属**可靠的方法，证明已知药物**真伪**的试验。
- **不是**：对未知物质进行的定性**鉴定或确证**分析试验。
- 用于**区分药物类别**的试验称为“**一般鉴别试验**”，能够证实**具体药物**的试验称为“**专属鉴别试验**”。



（五）药物的检查

- **检查**是对药物的安全性、有效性、均一性和纯度四个方面的状态所进行的试验分析。
- **安全性检查**：药品的安全性（Safety）系指合格的药品，在正常的用法和用量下，不应引起与用药目的无关和意外的严重不良反应。
- **安全性指标包括**：异常毒性、热原、细菌内毒素、升压物质、降压物质、无菌、微生物、过敏性等。



- **有效性检查：**药品内在有效性（Efficacy）是指在规定的适应证、用法和用量的条件下，能满足预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理功能的要求。
- **内在的有效性：**均是以动物试验为基础，并最终以临床疗效来评价。

与之不同

- **药品质量控制的有效性：**
 - **药品标准：**必须有效地满足药品质量检定的专属灵敏、准确可靠的要求，所设置的项目和指标限度 必须达到对药品的特定临床使用目标的有效控制。

制剂的有效性检查更为重要

- 如：崩解时限、融变时限、溶出度、释放度、含量均匀度、最低装量、片剂脆碎度、吸入剂的雾滴（粒）分布、贴剂黏附力等检查或测定。



药品的均一性（Uniformity）

- 是指药物及其制剂按照批准的来源、处方、生产工艺、贮藏运输条件等所生产的**每一批次的产品**，**都符合**其质量标准的**规定**，满足用药的安全性和有效性**要求**。
- 原料药物的均一性主要体现为：产品的纯杂组成不变，程度可控，质量恒定。
- 制剂的均一性体现为：各单位剂量之间的均匀程度。如，固体制剂的重量差异、含量均匀度、溶出度等。



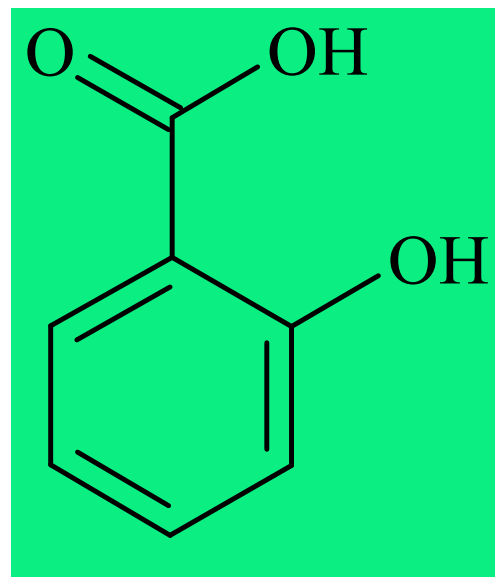
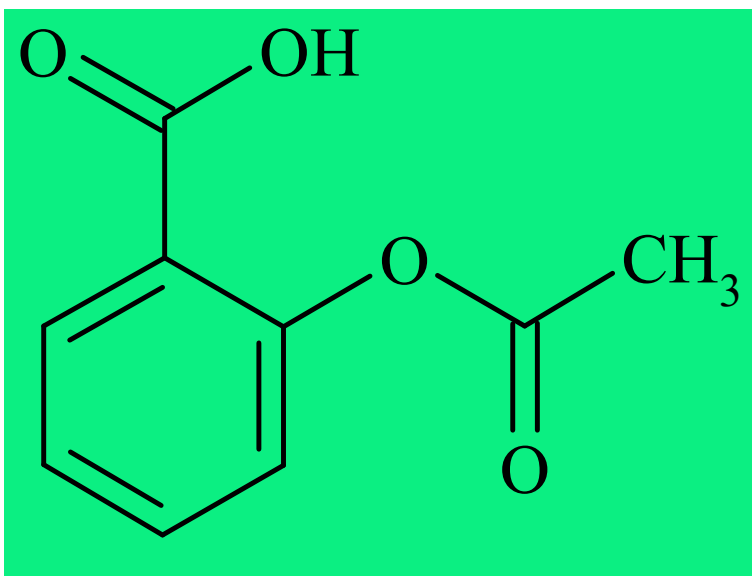
药品的纯度（Purity）检查

- 系指对药品中所含的杂质进行检查和控制，
 - 以使药品达到一定的纯净程度而满足用药的要求。
- 药品中的杂质：无治疗作用，或影响药物的稳定性和疗效，甚至影响药物的安全性。
- 药品的纯度检查：也就是杂质检查，就是为了保证药品的质量，保障临床用药的安全和有效。



阿司匹林，及其片剂、肠溶片、泡腾片
检查项中

- 游离水杨酸的限度：
 - 分别不得过标示量的0.1%、0.3%、1.5%和3.0%。



（六）药物的含量（效价）测定

- **含量**：药品（原料及制剂）中所含特定成分的绝对质量占药品总质量的分数称为该成分的含量。
- **含量测定**：是指采用规定的试验方法对药品中有效成分的含量进行的测定。
 - **含量测定** 是评价药品质量、保证药品疗效的重要手段。
 - **含量测定** 必须在鉴别无误、杂质检查合格的基础上进行。



原料药的含量限度

- **原料药的含量**（或效价）：除另有规定外，均按所含有效物质（以分子式表示）的**重量百分数**表示（%），不必再加注“（g/g）”。
- 但是，液体或气体药品的含量百分数应明确加注。
- 限度：应规定有上、下限，其数值一般应准确至0.1%。



原料药的含量限度

- 上限为100%以上时：系指用现行版药典规定的分析方法测定时可能达到的数值，它为药典规定的限度或允许偏差，并非真实含有量。
- 含量上限规定不得超过101.0%时，可以不标明。
- 化学原料药的含量限度范围，大多数均规定为不得少于98.5%。
- 有关物质含量较高：在确保安全的前提下，主成分的含量限度则常常有所降低。如 β -内酰胺类抗生素药物等。



制剂的含量限度

- **制剂含量：**一般均按标示量计算
- **制剂含量限度的范围：**应根据药物的特性、剂型的特征、主药含量及其与辅料量比例、原料药的含量限度、生产过程不可避免偏差、贮存期间可能产生分降解的可接受程度、测定方法误差等，**综合分析制定。**
- 不同的药物、不同制剂类型：含量限度的要求常不同。
- 按**百分标示量**表示：制剂的含量限度范围，大多数均规定为标示量（处方量）的95.0%~105.0%。

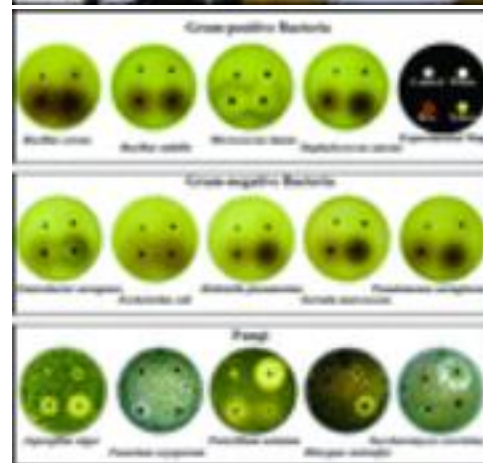
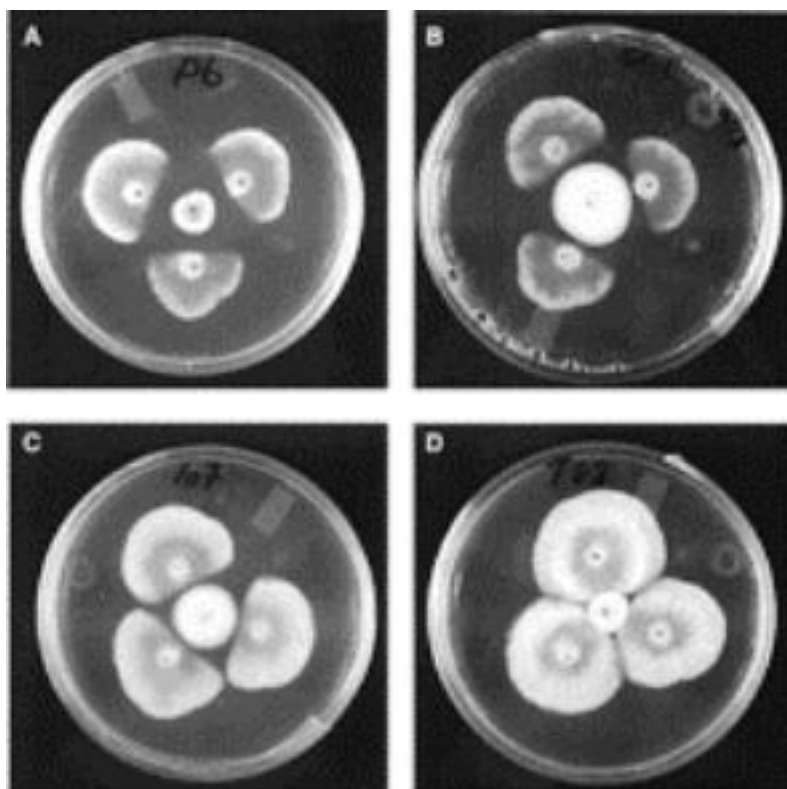


含量与效价的定义

- **含量测定：**凡采用**理化方法**对药品中特定成分的**绝对质量**进行的**测定**称为**含量测定**



- **效价测定：** 凡以生物学方法或酶化学方法对药品中特定成分以标准品为对照、采用**量反应平行测定法**等进行的生物活性（效力）测定称为**效价测定**。



含量与效价测定示例

- 阿司匹林**含量测定**：本品为2-（乙酰氧基）苯甲酸。
 - 按干燥品计算，含 $C_9H_8O_4$ 不得少于99.5%。
- 绒促性素**效价测定**：本品为孕妇尿中提取的绒毛膜促性腺激素。
 - 按干燥品计算，每1mg的效价不得少于4500单位。
 - 效价测定规定为：照绒促性素生物检定法（《中国药典》2010年版二部附录XII E）测定，应符合规定，测得的结果应为标示量的80%~120%。



(七) 贮藏条件要求

- **贮藏要求：**系为保障药品在生产后至临床使用前的质量稳定，而对药品的贮存与保管所作出的基本要求。
 - 药品不同，其理化和**稳定性**特征也不同，受贮存和保管过程中的温度、湿度、光线、容器包装及封闭状态等的影响也存在差异。
 - 对药品质量受这些因素的影响和变化规律应进行研究考察，为贮藏要求提供依据，以避免或减缓药品在正常的贮存期限内的质量变化。
 - **质量和稳定性试验：**确定贮藏要求及有效期限。





贮藏要求

- 阿司匹林的贮藏要求：密封，在干燥处保存。
- 头孢拉定的贮藏要求：遮光，充氮，密封，在低于10°C处保存。
- 维生素A的贮藏要求：装于铝制或其他适宜的容器内，充氮气，密封，在凉暗处保存。



- 质量研究和稳定性试验：确定贮藏要求及有效期限。



五、药品稳定性试验原则和内容



药品的稳定性

- 特指其保持理化性质和生物学特性不变的能力。
- **稳定性差**：易发生分解降解，引起质量变化，使药效降低，杂质有可能引起毒副作用，**影响药品使用的安全性和有效性**。



稳定性的目的

- 考察药物，在温度、湿度、光线等自然或模拟自然因素的影响下，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；
- 通过试验建立药品的有效期；
- 制定科学合理的药品标准。

保障药品的安全、有效、质量可控



药品的稳定性研究

- 是药品质量控制研究的基本内容，与药品标准的建立紧密相关，稳定性试验研究具有阶段性特点，稳定性贯穿药品研究与开发的全过程。
- 药品经过系统、全面、充分的稳定性研究，才能够制定出科学合理的药品标准。

分别讨论

- （一）稳定性试验的分类与供试品要求
- （二）稳定性试验的内容
- （三）稳定性试验的分析方法与要求



（一）稳定性试验的分类与供试品要求

试验分3类

影响因素—高温、高湿、强光照射，甚至破坏

- 目的：确定药物的固有稳定性、可能的降解产物与途径。

加速试验—模拟极端气候条件下的试验

- 目的：为制剂工艺、包装、运输、贮存提供依据。

长期试验—模拟实际贮存的条件下试验

- 目的：为制订药物的有效期提供依据。

- 供试品要求：实际的工艺、规模化的产品。



(二) 稳定性试验的内容

影响因素条件

- 高温：40、60℃
- 高湿：RH%75、RH%92.5
- 强光照射：4500lx±500lx
- 破坏：酸、碱、氧化（过氧化氢）、直接加热等

供试品1批，考察放置5和10天后的变化。



加速试验条件

- 温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，RH75% $\pm$ 5%的条件下放置6个月。
- 供试品3批，考察放置1、2、3、6个月后的变化。
- 对温度敏感、特别敏感的药物，则降低温度和相应湿度进行考察。



长期试验条件，根据气候带选定试验条件

主要国家和地区的国际气候带

气候带	计算数据			推算数据		相关地区
	温度①/℃	MKT②/℃	RH/%	温度/℃	RH/%	
I·温带	20.0	20.0	42	21	45	英国、北欧、加拿大、俄罗斯
II·地中海气候、 亚热带	21.6	22.0	52	25	60	美国、中国、日本、 南欧(葡萄牙-希腊)
III·干热带	26.4	27.9	35	30	35	伊朗、伊拉克、苏丹
IV· <u>湿热带</u>	26.7	27.4	76	30	70	巴西、加纳、印度尼西亚、 尼加拉瓜、菲律宾

- 亚热带：温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $60\% \pm 10\%$
- 供试品3批，考察放置3、6、9、12、18、24月...的变化。

原料药及药物制剂稳定性重点考察项目参考表

剂型。	稳定性重点考察项目。
原料药。	性状、熔点、含量、有关物质、吸湿性，以及根据品种性质选定的考察项目。
片剂。	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度或释放度。
胶囊剂。	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度或释放度、水分， 软胶囊要检查内容物有无沉淀。
注射剂。	性状、含量、pH、可见异物、有关物质、无菌。
栓剂。	性状、含量、融变时限、有关物质。
软膏剂。	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质。
糊剂。	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质。
凝胶剂。	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质。
乳膏剂/乳胶剂。	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质、分层现象。
眼用制剂。	如为溶液，应考察性状、可见异物、含量、pH、有关物质；如为混悬液，还应考察粒度、再分散性；洗眼剂，还应考察无菌；眼丸剂，应考察粒度与无菌。
丸剂。	性状、含量、有关物质、溶散时限。
糖浆剂。	性状、含量、澄清度、相对密度、有关物质、pH。
口服溶液剂。	性状、含量、澄清度、有关物质。



（三）稳定性试验分析方法要求

稳定性指示分析法（Stability Indicating Method）：

- 适用于稳定性试验样品分析和评价的方法，称为稳定性指示分析法。
- 应准确体现质量随稳定性试验因素的变化；
- 即：不受干扰，而准确定性和定量地监测药物及其杂质（包括降解产物）。



阿司匹林稳定性指示分析法

- 有关物质检查的ODS柱梯度HPLC测定法

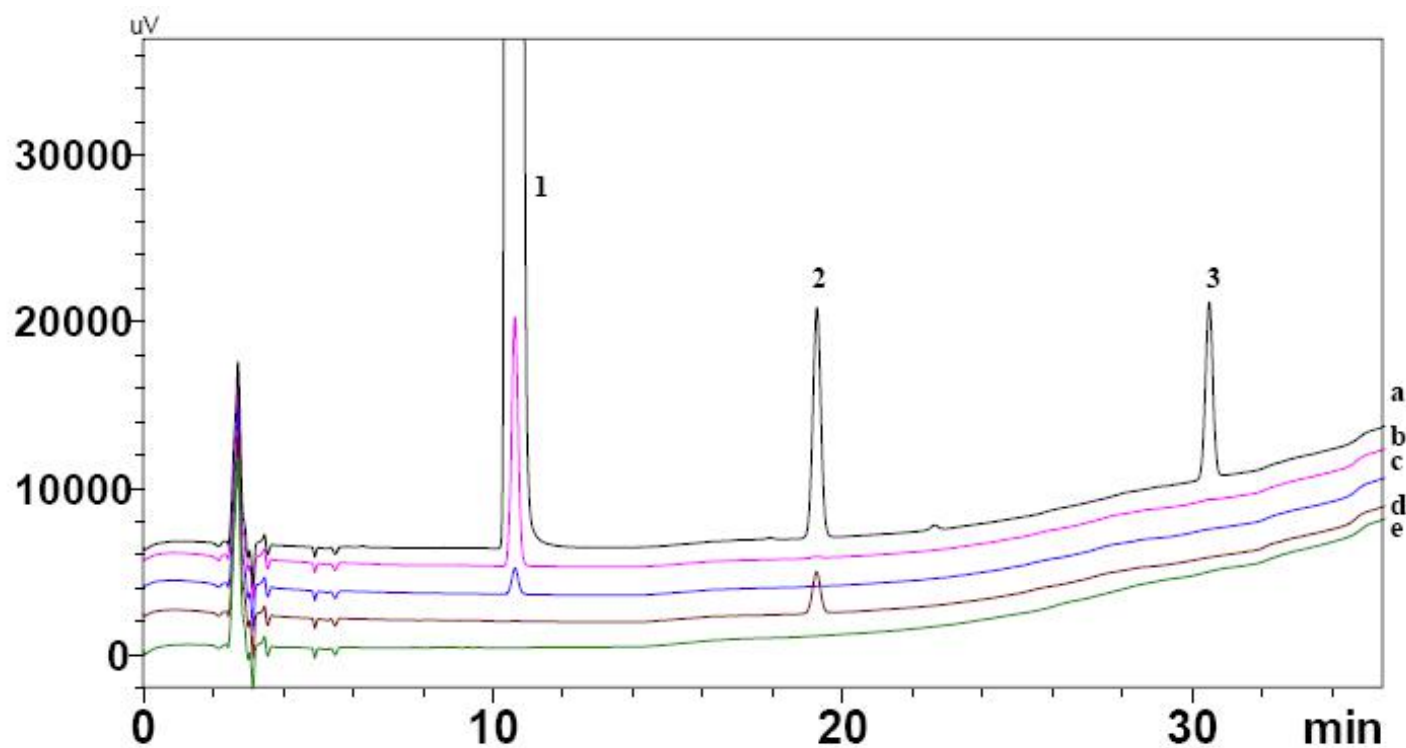
1:阿司匹林;

2:水杨酸;

3:乙酰水杨酰水杨酸

t (min)	ACN-THF-HOAc-H ₂ O (20:5:5:70) %	ACN (%)
0.0	100	0
60.0	20	80





a:阿司匹林供试品 (10mg/ml) ;

b:0.5%自身对照 (50 μ g/ml) ;

c:0.05%自身对照 (灵敏度试验5 μ g/ml) ; d:水杨酸对照 (10 μ g/ml) ;

e:空白

六/七、药品标准的制定和长期性



药品标准的制定

- 药品标准：包括检测项目、分析方法和限度要求三方面的内容。
- 建立在：全面的质量+稳定性研究基础之上；
- 充分考虑：药物的安全性和有效性，以及生产、流通、使用各个环节的影响，确定质控项目和限度；
- 目的：达到有效地控制产品批间质量的一致性，保障生产工艺的稳定性；
- 确保药品：质量合格、安全、有效。



- 药品标准 起草说明是对药品标准的注释

e.g.阿司匹林中游离水杨酸的检查:

- 目的
- 方法
- 条件
- 限度依据和设置要求



药品注册生产

(一)综述资料

- 1.药品名称。
- 2.证明性文件。
- 3.立题目的与依据。
- 4.对主要研究结果的总结及评价。
- 5.药品说明书、起草说明及相关参考文献。
- 6.包装、标签设计样稿。



(二)药学研究资料

7.药学研究资料综述。

8.原料药生产工艺的研究资料及文献资料；制剂处方及工艺的研究资料及文献资料。

9.确证化学结构或者组分的试验资料及文献资料。

10.质量研究工作的试验资料及文献资料。

11.药品标准及起草说明，并提供标准品或者对照品。

12.样品的检验报告书。

13.原料药、辅料的来源及质量标准、检验报告书。

14.药物稳定性研究的试验资料及文献资料。

15.直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准。



(三)药理毒理研究资料

16.药理毒理研究资料综述。

17.主要药效学试验资料及文献资料。

18.一般药理学的试验资料及文献资料。

19.急性毒性试验资料及文献资料。

20.长期毒性试验资料及文献资料。

21.过敏性(局部、全身和光敏毒性)、溶血性和局部(血管、皮肤、黏膜、肌肉等)刺激性等特殊安全性试验资料和文献资料。

22.复方制剂中多种成分药效、毒性、药代动力学相互影响的试验资料及文献资料。

23.致突变试验资料及文献资料。

24.生殖毒性试验资料及文献资料。

25.致癌试验资料及文献资料。

26.依赖性试验资料及文献资料。

27.非临床药代动力学试验资料及文献资料。



(四)临床试验资料

28.国内外相关的临床试验资料综述

29.临床试验计划及研究方案

30.临床研究者手册

31.知情同意书样稿、伦理委员会批准件

32.临床试验报告



药品的质量研究

- 新药研发的重要工具手段，又是药学研究、药理毒理学研究和临床试验研究的重要纽带。



- 在注册、批准生产后，**其他的研究资料**，如药效、药理、毒理、临床等，均已基本完成历史任务，是拟定说明书的依据，而**存档备用**；
 - 唯有**质量标准**，伴随产品“**终身**”**检验依据**。
 - 药品的质量标准仅在某一历史阶段有效，须随着科学技术和生产水平的不断发展与提高，不断完善，适时提高。
- e.g. 中国药典阿司匹林的质量标准 2015版与2005版比较
游离水杨酸、有关物质、含量测定项目均修订完善。



Thank you very much!



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE