



隨身課堂

《药物分析》

药品质量研究的内容与药典概况

药学系 药学教研室 刘燕老师



学习目标

- 1.掌握药品质量和稳定性研究的目的是与内容、药品标准制定的方法和原则，药品检验工作的基本程序。
- 2.熟悉药物分析的术语、药品标准的类型、《中国药典》的内容，主要外国药典的进展和内容。
- 3.了解中国药典进展，药品检验与监督



- 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



一、药品质量研究的目的

（一）药品质量

药物的质量首先取决于：药物的**疗效**和**毒副作用**，药物的**有效性**和**安全性**是药物质量控制的核心内容，所以要：
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。



二、药品标准

药品标准俗称药品质量标准

1.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**。

2.国家药品标准：是国家对药品**质量规格**及**检验方法**所作的**技术规定**。又如：阿司匹林（P10）。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。



第二节 药品质量研究的主要内容



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、药品标准制定的原则

药品标准制定的：

目的：保障人民用药的安全与健康

意义：指导生产、提高药品质量、保证用药安全有效、促进对外贸易。

原则：科学性、先进性、规范性、权威性。



二、药品标准制定的原则

- **科学性**：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。



三、药物质量研究的内容

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**。

从而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。



三、药物质量研究的内容

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。



三、药物质量研究的内容

- (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. 结构确证方案制定

- (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。

3. 测定研究 (p23)

4. 参考文献和对照品

5. 综合解析



(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。如：

环丙**沙**星 (Ciprofloxacin) **头孢**他啶 (ceftazidime)

(2) 没有INN名称的药物，可根据INN命名原则进行英文名命名。如：

安妥沙星 (Antofloxacin , 喹诺酮)



(二) 命名原则

(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。

- 对乙酰氨基酚 (Paracetamol) 不得再用 **“扑热息痛”**
- 地西洋 (diazepam) 不得再用 **“安定”**

(4) 对于已沿用已久的药品名称，如必须改动，可列出曾用名作为过渡



(二) 命名原则

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。如：

阿司匹林 (Asprin)。

3. 化学药物制剂的命名细则

说明用途或特点等的形容词，列于药品名称之前。

原料药名称列前，剂型名称列后；如：

注射用头孢拉定 (Cefazolin Sodium for Injection)。

阿司匹林肠溶片 (Asprin Enteric-coated Tablets)



（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

1.外观、臭、味、

2.溶解度

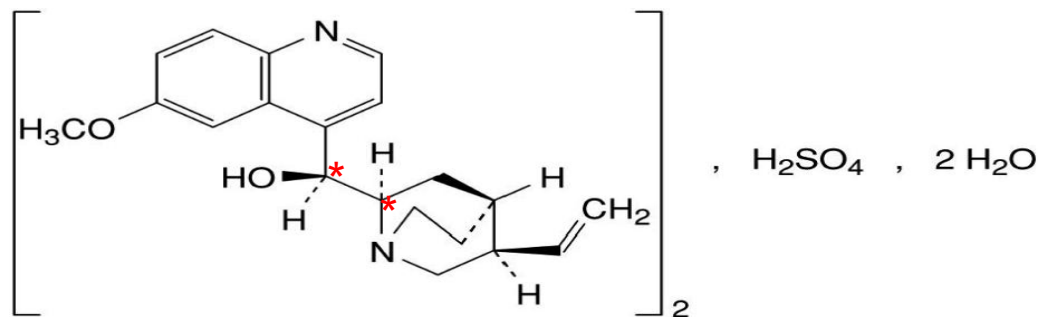
3.物理常数：熔点、比旋度、吸收系数等

4.制剂的性状



比旋度---物理常数

- 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。

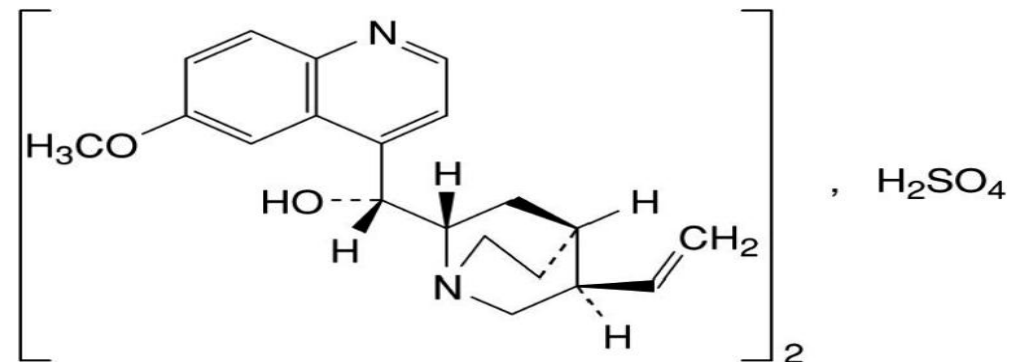


硫酸奎宁 ($8S, 9R$)

左旋体 抗疟药

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

-237°至-244°



硫酸奎尼丁 ($8R, 9S$)

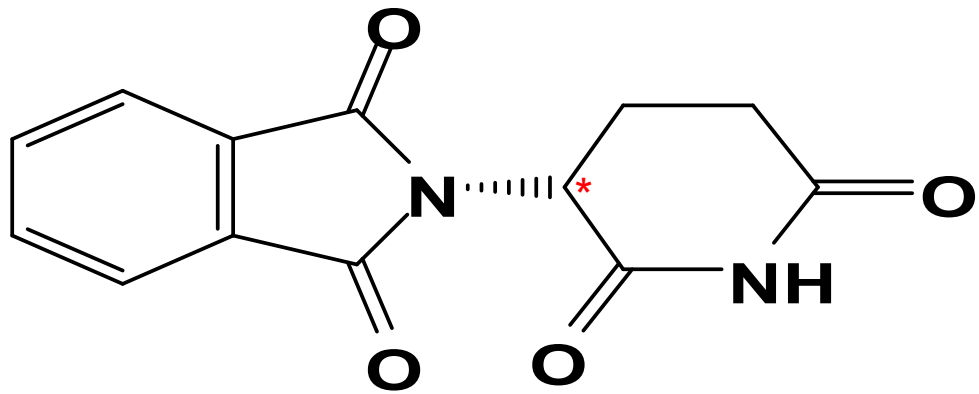
右旋体 抗心律失常药

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

+275°至+290°

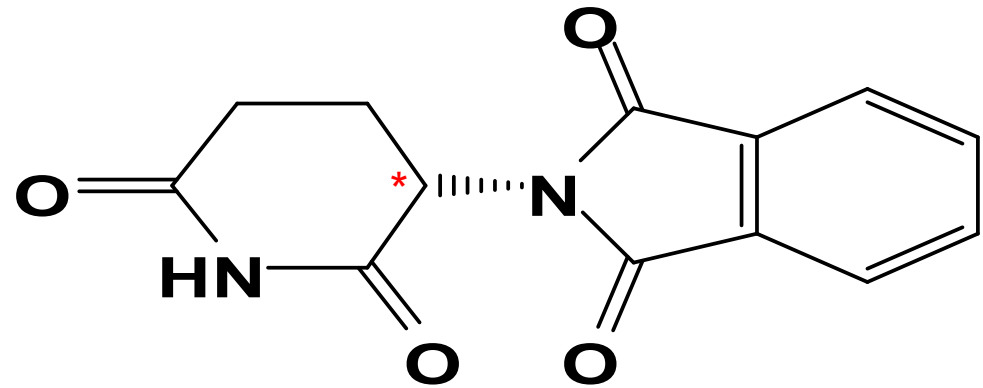


沙利度胺 (Thalidomide) (1个手性中心, 两种光学异构体)



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



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。 如：

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（了解）

引湿增重百分率 = 吸湿的水重 / 吸湿前样品重 × 100%
= (吸湿后总重 - 瓶加样重) / (瓶加样重 - 吸湿瓶重) × 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。

1. 安全性检查

- 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。



2.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。
- 药品质量控制的有效性（ 与上不同 ）
 - 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。



3.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。



4.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。

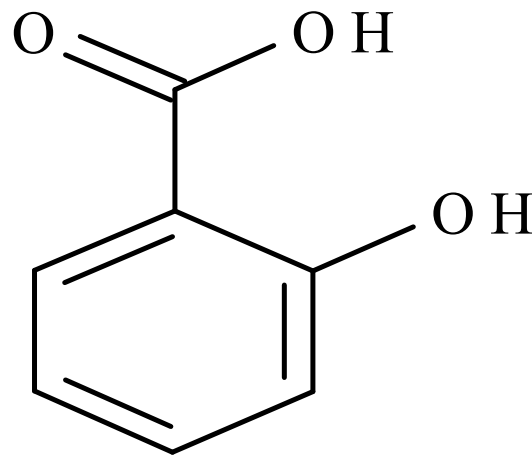
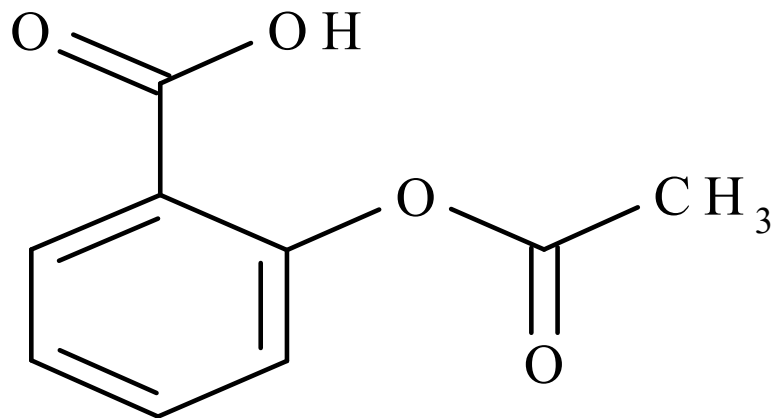
药品的**纯度检查**：也就是杂质检查，就是为了保证药品的质量，保障临床用药的安全和有效。



如：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%。



5. 药物制剂质量一致性评价

主要是做药物制剂在体内外的溶出或释放、在生理条件下的溶解以及在胃肠道的渗透的一致性。

药物质量致性评价，大都可以采用试验性制剂和参比制剂在不同介质中的溶出度一致性进行评价。

示例1-20：头孢呋辛酯片（P3-39）



（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。



1.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%。



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。



2.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解降解的可接受程度、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%**。

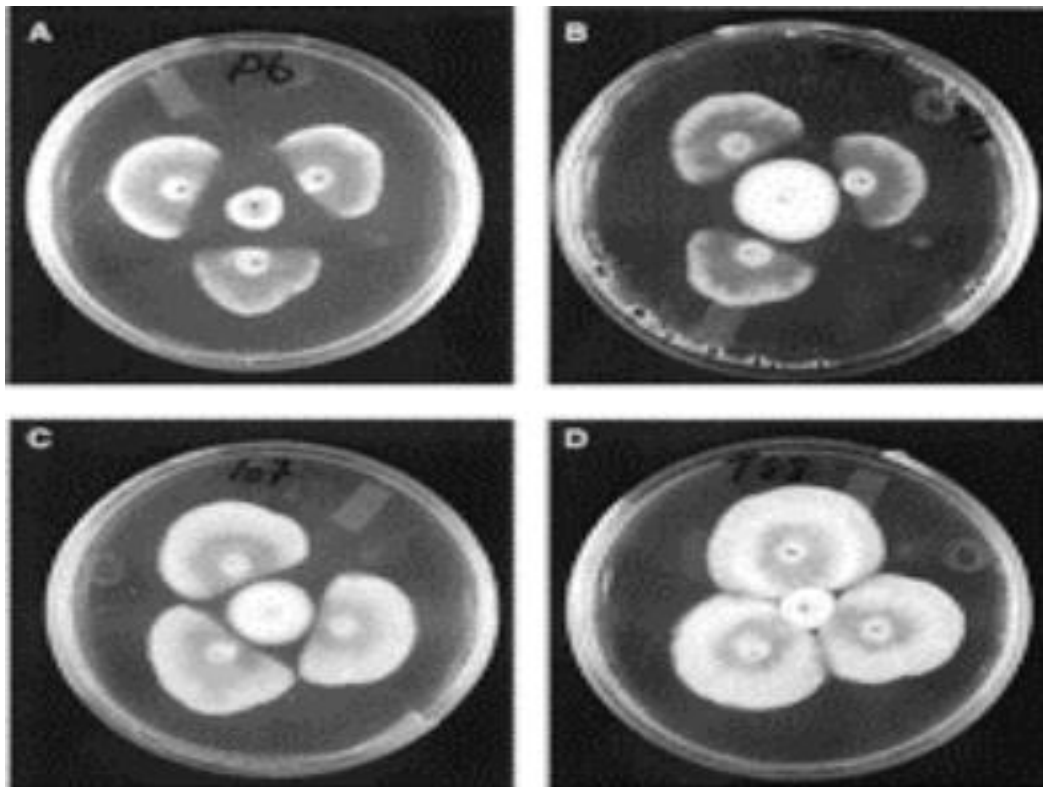


3.含量与效价的定义

- 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照绒促性素**生物检定法（通则1209）**测定，测得的结果应为标示量的80% ~ 125%。



(七) 贮藏条件要求

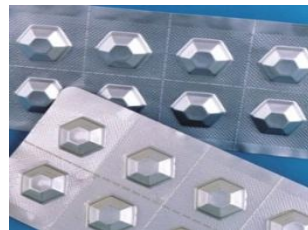
- 贮藏要求：系为保障药品在生产后至临床使用前的质量稳定，而对药品的贮存与保管所作出的基本要求。
 - 药品不同，其理化和稳定性特征也不同，受贮存和保管过程中的温度、湿度、光线、容器包装及封闭状态等的影响也存在差异。
 - 对药品质量受这些因素的影响和变化规律应进行研究考察，为贮藏要求提供依据，以避免或减缓药品在正常的贮存期限内的质量变化。
 - 质量和稳定性试验：确定贮藏要求及有效期限。





贮藏要求举例

- 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。



三、药物质量研究的内容小结

- (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



四、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。



四、药品稳定性试验原则和内容

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。（详细见P42）



(二) 稳定性试验的内容

1. 影响因素试验

- 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。



2.加速试验

- 温度 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，RH $75\%\pm 5\%$ 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。



3.长期试验

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

注：①记录温度。②MKT 平均动力学温度。

• 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）。
- 常用的稳定性指示分析方法主要是**色谱分析方法**



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

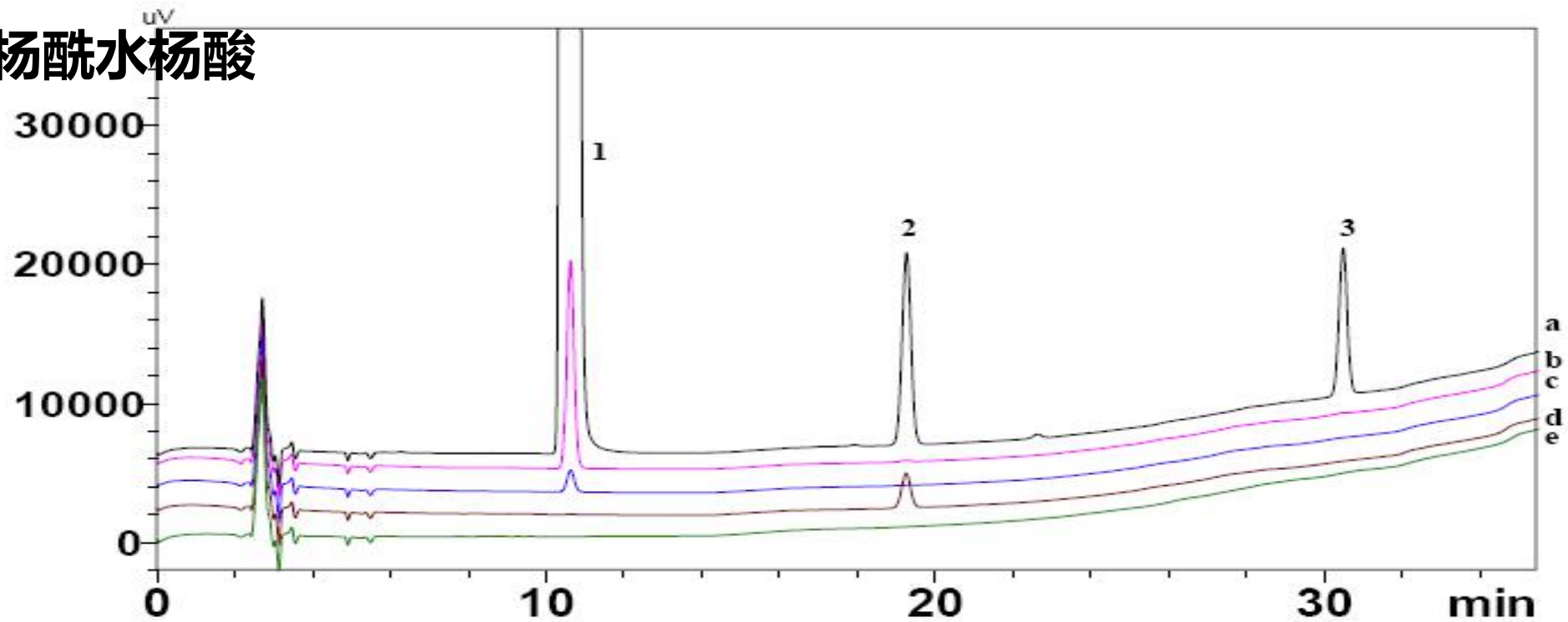
t (min)	ACN-THF-HOAc-H ₂ O (20:5:5:70) %	ACN (%)
0.0	100	0
60.0	20	80



1.阿司匹林；

2.水杨酸；

3.乙酰水杨酰水杨酸



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



五、药品标准的制定与起草说明

1.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。



五、药品标准的制定与起草说明

- 药品标准 起草说明是对药品标准的注释

药品标准 起草说明应包括的内容有：（ P49 ）

7.起草说明示例：阿司匹林中游离水杨酸的检查：（ P226 ）

- 目的
- 方法
- 条件
- 限度依据和设置要求



六、药品标准制定工作的长期性

- 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。

《中国药典》每五年一版，现行版是2020年版





隨身課堂

《药物分析》

药品质量研究的内容与药典概况

敬请关注下一节内容

第三节 药品标准的分类

