



隨身課堂

《药物分析》

第十八章 药物制剂分析概论

药学系 药学教研室 刘燕老师



学习目标

- 1.掌握片剂与注射剂的分析。
- 2.熟悉复方制剂的分析。
- 3.了解药物制剂类型及其分析特点。



教学内容

- 1.药物的剂型:片剂、注射剂、酏剂等38种制剂。药物制剂分析的特点:药物制剂性状分析、鉴别、检查和含量测定的特点。
- 2.片剂分析基本步骤：**性状、鉴别试验、剂型检查及杂质检查、含量测定。**
- 3.注射剂性状分析，注射剂性状的鉴别，**剂型检查及安全性检查、含量测定及干扰排除方法。**
- 4.复方制剂的分析：不经分离，直接测定、经适当处理或分离后测定。





第一节

药物制剂类型及其分析特点



一、药物制剂的类型

药物制剂：就是药物的剂型

是原料药物与适宜的辅料制成的供临床使用的剂型，是活性药物成分的临床使用形式。

制剂分析：

利用物理、化学或生物测定方法对不同剂型的药物进行检验分析，以确定其是否符合质量标准。



一、药物制剂的类型

《中国药典》2020年版 收载了38种剂型

<u>片剂</u>	<u>注射剂</u>	酏剂	栓剂	胶囊剂
软膏剂	眼用制剂	丸剂	植入剂	糖浆剂
气雾剂	膜剂	颗粒剂	口服溶液剂	散剂
耳用制剂	鼻用制剂	洗剂	搽剂	凝胶剂
贴剂...				



一、药物制剂的类型

片剂以口服普通片为主，还有：

含片、舌下片、口腔贴片、咀嚼片、分散片、可溶片、泡腾片、阴道片、阴道泡腾片、缓释片、控释片、肠溶片与口崩片等。

注射剂：注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液等。



原料药

附加剂



不同剂型

片剂

稀释剂、稳定剂
防腐剂、着色剂
调味剂、润滑剂
崩解剂

注射剂：

pH值调节剂
渗透压调节剂
增溶剂、抗氧化剂
抑菌剂、注射用油



二、药物制剂的分析特点

- 药物制剂分析通常比原料药物分析困难，主要原因如下：
 - ①药物制剂的**组成复杂**，辅料对分析的干扰；
 - ②药物制剂中活性药物成分的**含量**一般**较低**，需要采用更灵敏的方法；
 - ③药物制剂需要进行**剂型规格检查**，如溶出度等。
- 另一方面，**剂型不同**时，药物制剂的辅料、制备工艺及质量要求不同，因此其剂型检查等质量**控制项**与**质量指标不同**，**排除**辅料干扰的**方法**等也多有**不同**。
- P433表18-1



二、药物制剂分析的特点

（一）药物制剂性状分析的特点

制剂仅包括感观

（二）药物制剂鉴别的特点

一般须采用适当的样品预处理方法排除辅料干扰后进行，鉴别方法通常以其原料药物的鉴别方法为基础，并时有减少项目



二、制剂分析的特点

(三) 药物制剂检查的特点

一般原料药项下的检查项目不需重复检查，只检查在制备和储运过程中产生的杂质，增加了剂型检查及安全性检查，杂质限度要求也不同

如：阿司匹林 “水杨酸” $\leq 0.1\%$

阿司匹林片 “水杨酸” $\leq 0.3\%$

阿司匹林肠溶片 “水杨酸” $\leq 1.5\%$



二、制剂分析的特点

(四) 药物制剂含量测定的特点

制剂含量测定：强调选择性和灵敏度性（仪器分析）

原料含量测定：强调准确度和精密度（滴定分析）

如：盐酸氯丙嗪（含量测定）

原料：非水滴定法；片剂：UV法($\lambda_{\text{测}}$ 254nm)

注射剂：UV法($\lambda_{\text{测}}$ 306nm)（抗氧剂维生素C有干扰，改测定波长）

如维生素B₁：原料用？片剂和注射剂用？



例：维生素原料和片剂

VitC原料

VitC制剂（片）

[性状] 熔点，比旋度

外观颜色

[鉴别] 化学法，IR

化学法

[检查] 溶液的澄清度与颜色
炽灼残渣，铁，
铜，重金属

溶液的颜色
重量差异
崩解时限

[含量测定] 碘量法

碘量法



二、制剂分析的特点

(五) 含量表示方法及限度要求不同

原料药: 含量限度用百分含量表示

$$\text{含量}\% = \frac{m}{m_s} \times 100\%$$

制剂: 含量限度用标示量百分含量表示

$$\text{标示量}\% = \frac{\text{实际含量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

标示量: 药物制剂的规格值



二、制剂分析的特点

含量表示方法及限度要求不同

阿司匹林：

本品为2-（乙酰氧基）苯甲酸。含 $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ 不得少于99.0%。

阿司匹林肠溶片：

本品含阿司匹林($\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$)应为标示量的95.0% ~ 105.0 %。



1. 药物制剂的检查中

CE

- A. 杂质检查项目应与原料药的检查项相同
- B. 杂质检查项目应与辅料的检查项相同
- C. 杂质检查主要是检查制剂生产、贮存过程中引入或产生的杂质
- D. 不再进行杂质检查
- E. 除杂质检查外还应进行制剂学方面的有关检查



检测—多选题

ABCDE

药物制剂分析的特点是:

- A.含量限度以标示量的百分比表示
- B.消除附加成分对测定的干扰
- C.含量测定方法要考虑专属性和灵敏性
- D.除杂质检查外还应该对各种制剂进行规格检查
- E.排除复方制剂中各有效成分的相互影响



三、药物制剂的稳定性试验及相容性试验

隨身課堂

- 药物的**稳定性**（drug stability）是指有效期内，在一定的温度、湿度、光照等条件下，药物保持其物理、化学、微生物学、药理学及毒理学特性的能力，由这些特性的变化率度量，变化率愈小愈稳定。药物的稳定性直接影响其安全性及有效性，主要由活性药物成分的固有稳定性及药物的相容性决定。



药物的稳定性

影响因素

温度

湿度

光照

pH、氧及其他(必要时)

活性药物成分的固有稳定性

药物的相容性

药物与辅料的相容性

药物与包材的相容性

辅料与包材的相容性

药物间的相容性(复方制剂)

辅料间的相容性



1.药物的稳定性试验

影响因素试验：在比加速试验更剧烈的条件下考察药物的固有稳定性，了解影响其稳定性的因素及可能的降解途径与降解产物，评价生产工艺、包装、贮藏条件、或（及）制剂处方。（高温、高湿度、强光照射和破坏试验P44）

加速试验：在加速药物的化学或物理变化的条件下考察药物的稳定性，评价生产工艺、包装、贮藏条件或（及）制剂处方。

长期试验：在接近药物的实际贮藏条件下考察药物的稳定性，制定药物的有效期。



ChP原料药物及部分药物制剂的稳定性重点考察项目

剂型	稳定性重点考察项目
原料药物	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/溶出度/释放度
胶囊剂	性状、含量、有关物质、崩解时限/溶出度/释放度、水分，软胶囊要检查内容物有无沉淀
注射剂 栓剂	性状、含量、pH、可见异物、不溶性微粒、有关物质，应考察无菌 性状、含量、融变时限、有关物质
软膏剂 口服溶液剂 散剂 气雾剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质 性状、含量、澄清度、有关物质 性状、含量、粒度、有关物质、外观均匀度 递送剂量均一性、微细粒子剂量、有关物质、每瓶总揆次、喷出总量、喷射速率



2.药物的相容性试验

药物的相容性（drug compatibility）是指组成药物的各部分之间相互兼容，不发生物理、化学或微生物学相互作用的能力，是药物稳定性的重要组成部分。

药物的相容性试验可参照影响因素试验或其他适宜的试验进行。





YBB2015原料药物及部分药物制剂的相容性重点考察项目

剂型	相容性重点考察项目
原料药物	性状、熔点、含量、有关物质、水分
片剂	性状、含量、有关物质、崩解时限/溶出度、脆碎度、水分、颜色
胶囊剂	外观、内容物色泽、含量、有关物质、崩解时限/溶出度、水分（含囊材）、粘连
注射剂	外观色泽、含量、pH、澄明度、有关物质、不溶性微粒、紫外吸收、胶塞的外观
栓剂	性状、含量、融变时限、有关物质、包装物内表面性状



YBB2015原料药物及部分药物制剂的相容性重点考察项目

剂型	相容性重点考察项目
软膏剂	性状、结皮、失重、水分、均匀性、含量、有关物质（乳膏还应检查有无分层现象）、膏体易氧化值、碘值、酸败、包装物内表面性状
口服溶液剂、糖浆剂	性状、含量、澄清度、相对密度、有关物质、失重、pH、紫外吸收、包装物内表面性状
散剂	性状、含量、粒度、有关物质、外观均匀度、水分、包装物吸附量
吸入气（粉、喷）雾剂	容器严密性、含量、有关物质、每揆（吸）主药含量、有效部位药物沉积量、包装物内表面性状



四、药物制剂的过程分析

1. 离线 (off-line) 分析方法：从生产流程中抽样，在实验室分析，从而在一定程度上实现生产过程控制。但是，离线分析有两个明显的缺点：

- ① 分析结果的时间滞后性使其不能实时反映产品质量；
- ② 抽样检验的分析结果对于性质不均匀的产品可能是错误的。



2.在线 (on-line) 分析方法：比离线分析方法更适合于药物制剂的过程分析。在线分析应用过程分析技术 (process analytical technology, PAT) **直接从生产的关键环节自动采样分析**，从而实现对药物制剂过程的实时、全数、动态、自动监控，提高药物制剂的质量，缩短生产周期，降低成本。例如，在连续直接压片制备对乙酰氨基酚片的过程中，Kristiina Järvinen等利用近红外光谱法 (near-infrared spectroscopy, NIRS) 在线监测混粉及片剂中活性药物成分的含量。



第二节 片剂分析



1.片剂

指药物与适宜的辅料通过制剂技术压制而成的片状或异形片状的制剂。

2.片剂的分析步骤

性状→鉴别→检查(杂质检查和常规检查)→含量测定→辅料及包材分析



一、剂型检查

ChP2020四部“制剂通则”片剂项下规定，除另有规定外，**口服普通片**应进行两项常规的剂型检查：【重量差异】和【崩解时限】。

当原料药物与片剂辅料难以混合均匀时，应以【含量均匀度】替代【重量差异】。

当片剂中活性药物成分难溶于水时，应以【溶出度】替代【崩解时限】。



(一) 重量差异与含量均匀度

药物制剂的剂量单位均匀度 (uniformity of dosage units) , 即多个剂量单位中所含活性药物成分的均匀程度 , 主要以重量差异或含量均匀度表示。



1.重量差异

定义： 每片重量与平均重量的差异

(1) ChP2020片剂的重量差异限度

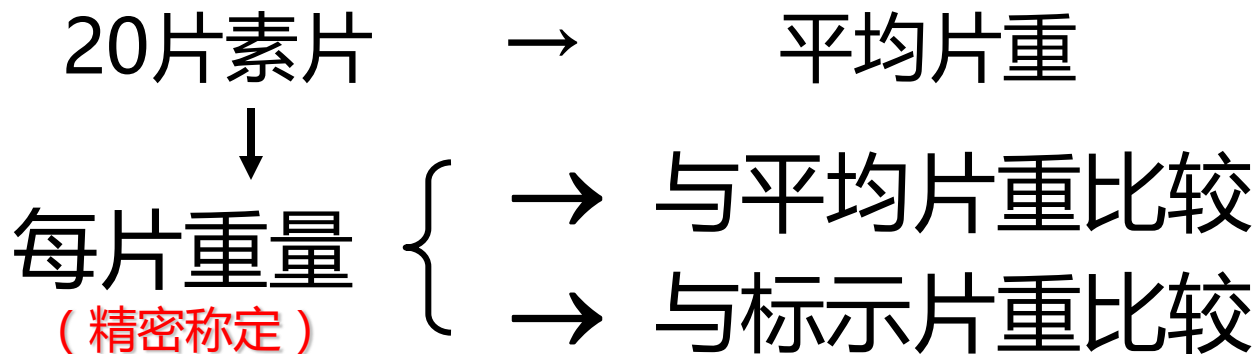
平均片重或标示片重	重量差异限度
0.30g 以下	$\pm 7.5\%$
0.30g 及0.30g 以上	$\pm 5\%$

糖衣片检查片芯的重量差异，包糖衣后不检查，
薄膜衣应在包衣后检查



1. 重量差异

(2) 检查方法



$$\text{重量差异}\% = \frac{\text{每片重量} - \text{平均片重}}{\text{平均片重}} \times 100\%$$



1.重量差异

(3) 结果判断：超出限度片 ≤ 2 片

超出限度1倍片=0片

符合规定

判断时：先算平均片重，确定重量差异范围

($\bar{W} \pm (\bar{W} \times \text{限度})$) ，再判断是否符合规定。



例、以下为对乙酰氨基酚片重量差异检查的一组数据

已求得平均片重为0.5798g，请判断这组测定数据的实际重量差异限度是多少（范围）？片重差异是否符合规定？

•0.5820 0.5717 0.5844 0.5824 0.5756 0.5809 0.5771 0.5725
0.5924 0.5871 0.5824 0.5853 0.5731 0.5814 0.5824 0.5846
0.5781 0.5869 0.5653 0.5703

范围? **规定：** <0.3g/片 $\pm 7.5\%$ ； $\geq 0.3\text{g/片} \pm 5.0\%$

$\bar{W} \pm (\bar{W} \times \text{限度})$	$0.5798 \pm (0.5798 \times 5.0\%) = 0.5508 \sim 0.6088$
--	---

结果判断：20片中超出重量差异限度的药片 ≤ 2 片，并不得有1片超出限度1倍以上片重没有一片超出范围，所以符合规定。



2. 含量均匀度

(1) 定义：

含量均匀度系指小剂量或单剂量的固体制剂、半固体制剂和非均相液体制剂的每片(个)含量符合标示量的程度。【每片(个)含量偏离标示量的程度】。



2.含量均匀度

除另有规定外，

片剂、胶囊剂或注射用无菌粉末，每片(个)标示量小于25mg或主药含量小于每片(个)重量25%者，均应检查含量均匀度。

复方制剂仅检查符合上述条件的组分。多种维生素或微量元素一般不检查含量均匀度。

凡检查含量均匀度的制剂，不再检查重(装)量差异。



2.含量均匀度

	重量差异	含量均匀度
适用范围	普通片剂(混合均匀)	小剂量片剂或较难混合均匀者
检查指标	片重差异	每片含量偏离标示量的程度
特点	简便快速	准确



2.含量均匀度

(2) 方法与计算：

用规定的含量测定方法分别测定10片（个）药物的含量。

1) 计算每片（个）以标示量为100的相对含量（ X_i ）
（即标示量%）

均值（ $\bar{X}$ ）和标准差（ S ）
$$S = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

2) 求标示量(100)与均值的绝对值（ A ）
$$A = |100 - \bar{X}|$$



2. 含量均匀度

(3) 判断标准

1) $A + 2.2S \leq L$

符合规定

2) $A + S > L$

不符合规定

3) $A + 2.2S > L$, 且 $A + S \leq L$ 另取20片复试, 按30片计算, 再按下述公式计算并判定

当 $A \leq 0.25L$ 时, 若 $A^2 + S^2 \leq 0.25L^2$, 则符合规定; 否则不符合规定

当 $A > 0.25L$ 时, 若 $A + 1.7S \leq L$, 则符合规定; 否则不符合规定。

上述公式中L为规定值。除另有规定外, L为15.0。

如该品种项下规定含量均匀度的限度为 $\pm 20\%$ 或其他数值时, 应将上述各判断式中的15.0改为20.0或其他相应的数值, 但各判断式中的系数不变



例：艾司唑仑片的含量均匀度检查

取本品1片，置 **100ml**(1mg规格) 或200ml(2mg规格) 量瓶中，加盐酸溶液（9→1000）适量，充分振摇使艾司唑仑溶解，用盐酸溶液（9→1000）稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液作为供试品溶液，照含量测定项下的方法测定含量，应符合规定（**通则 0941**）。

含量测定：照紫外-可见分光光度法（**通则 0401**），在268nm的波长处测定吸光度，按 $C_{16}H_{11}ClN_4$ 的吸收系数（ $E_{1cm}^{1\%}$ ）为 352 计算，即得。



测得10片的吸光度为：0.355、0.349、0.356、0.352、0.355、0.354、0.350、0.349、0.352、0.356

计算每片以标示量为**100**的相对含量：

$$X = \frac{\frac{A}{EL} \times \frac{1}{100} \times D \times V}{\text{标示量}} \times 100$$
$$(1) X = \frac{\frac{0.355}{0.352} \times \frac{1}{100} \times 1 \times 100}{1 \times 10^{-3}} \times 100 = 100.8$$

同法算出其余9片的相对含量：99.1、101.1、100.0、100.8、100.6、99.4、99.1、100.0、101.1

$$\bar{X} = \frac{100.8 + 99.1 + 101.1 + 100.0 + 100.8 + 100.6 + 99.4 + 99.1 + 100.0 + 101.1}{10} = 100.2$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{(100.8 - 100.2)^2 + \dots + (101.1 - 100.2)^2}{9}} = 0.79$$

$$A = |100 - \bar{X}| = |100 - 100.2| = 0.2 \quad A + 2.2S = 0.2 + 2.2 \times 0.79 = 1.94 < 15.0$$

符合规定



(二) 崩解时限与溶出度

3.崩解时限

(1) 定义：崩解系指口服固体制剂在规定条件下全部崩解溶散或成碎粒，除不溶性包衣材料或破碎的胶囊壳外，**应全部通过筛网**。如有少量不能通过筛网，但已软化或轻质上漂且无硬心者，可作符合规定论



3.崩解时限

(2) 标准规定:素片 $\leq 15'$

薄膜衣片 $\leq 30'$

糖衣片 $\leq 60'$

肠溶衣片 $= 120'$ 完整(盐酸液)

$\leq 60'$ 崩解(缓冲液)

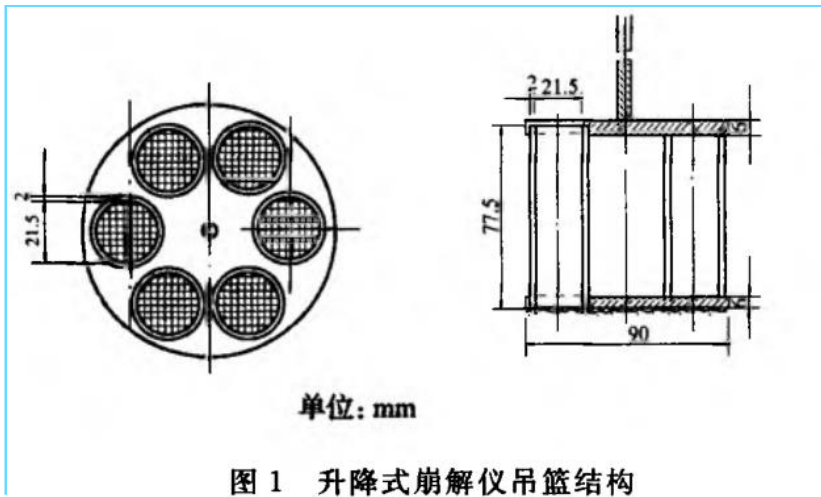
泡腾片 $\leq 5' (15 \sim 25^{\circ}\text{C})$



3.崩解时限

(3) 方法和判断标准

6片同时测定，规定时间内应全部崩解，如有一片不崩解，另取6片复试，应全部崩解。



4.溶出度

(1) 定义

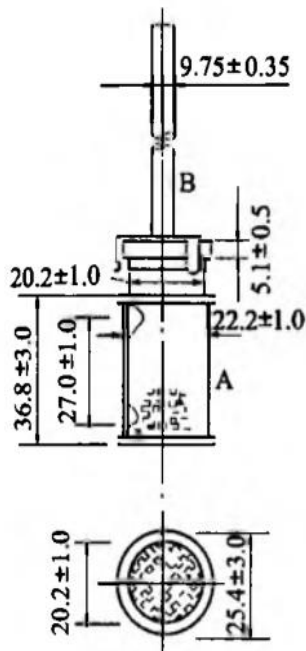
溶出度系：指药物从片剂、胶囊剂或颗粒剂等制剂在
规定条件下溶出的**速率和程度**。在缓释制剂、控释制
剂、肠溶制剂及透皮贴剂等制剂中也称释放度。

主要用于**难溶性**的药物。凡检查溶出度的制剂，
不再进行崩解时限的检查。



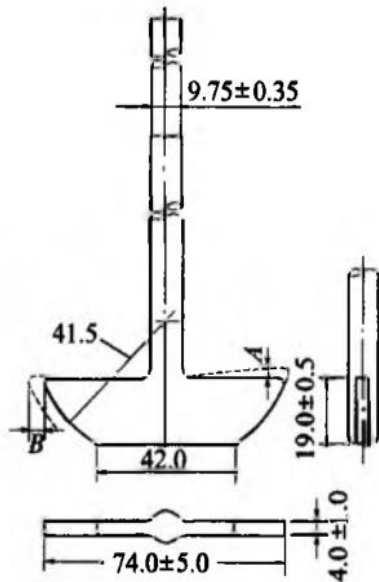
4.溶出度

《中国药典》(2020年版) 收载的方法



单位: mm

图1 转篮装置



单位: mm

图2 搅拌桨装置

4.溶出度

(2)操作方法（篮法）

取6片（个）分别置溶出度仪的6个吊篮（或烧杯）中，在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 恒温下，在规定的溶液里按规定的转速操作，在规定时间内测定药物的溶出量。



4.溶出度

(3)结果分析：

1) 计算：每片的溶出量按标示量计算（溶出度，简称溶出量）

每片（个）溶出量相当于标示量的百分含量。

$$\text{溶出度}(\%) = \frac{\text{溶出量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

除另有规定外，限度（Q）为标示量的70%。



4.溶出度

(4)结果判断：

1) 6片的溶出量均 $\geq Q$

符合规定

2) $Q >$ 仅1-2片 $> Q - 10\%$

平均溶出量 $\geq Q$

符合规定

3) 仅1-2片 $< Q$, $Q - 20\% <$ 仅1片 $< Q - 10\%$,

平均溶出量 $\geq Q$, 另取6片复试。

初复试12片中 , 1-3片 $< Q$, $Q - 20\% <$ 仅1片 $< Q - 10\%$,

平均溶出量 $\geq Q$

符合规定



例.取标示量为0.2g的布诺分片6片，按药典规定测出溶出度。以PH7.2的磷酸盐缓冲液900ml 为溶剂，经30min，取溶液过滤，精密量取滤液2ml，用上述缓冲液稀释至25.0ml，摇匀。照紫外-可见分光 220nm波长定吸光度，其中一片的吸光度为0.588，其余各片的溶出量 分别为72.5%，70.9%，66.5%，74.7%，74.3% 按 $C_{13}H_{18}O_2$ 的**吸收系数**为449计算该片的溶出量和6片平均溶出量，判断是否符合规定？（已知本品的溶出限度 $Q=70\%$ ），

$$\text{标示量}\% = \frac{\text{每片的溶出量}}{\text{标示量}} \times 100\% = \frac{\frac{A}{EL} \times \frac{1}{100} \times D \times V}{\text{标示量}} \times 100\%$$

(2) $Q >$ 仅1-2片 $> Q - 10\%$
 平均溶出量 $\geq Q$

$$= \frac{\frac{0.588}{449} \times \frac{1}{100} \times \frac{25.0}{2} \times 900}{0.2} \times 100\% = 73.7\%$$

答案:73.7%，平均溶出量72.1，符合规定



1.以下片剂检查中所取的片数是的多少？

(1) 片重差异

(2) 含量均匀度

(3) 崩解时限

(4) 溶出度和释放度



2.含量均匀度通常是指小剂量或单剂量的固体制剂、半固体制剂和非均相液体制剂的每片（个）的含量符合标示量的程度；凡检查含量均匀度的制剂不再检查重(装)量差异。



3.溶出度系指药物从片剂或胶囊剂或颗粒剂等制剂在规定条件下溶出的速度和程度。对于难溶性的固体制剂一般都需要进行溶出度检查。凡检查溶出度的制剂，不再进行崩解时限的检查



二、含量測定

(一) 片劑中常見附加劑的干擾及其排除

原料藥

附加劑

片劑

稀釋劑
粘合劑
崩解劑
穩定劑
潤滑劑

糖（淀粉、糊精、蔗糖、乳糖）
淀粉漿
干淀粉
碳酸鈣
硬脂酸鎂、



二、含量测定

(一) 片剂中常见附加剂的干扰及其排除

1. 糖类:

对氧化还原法有**干扰**

排除方法:1)改方法

改用氧化电位稍低的氧化剂 (示例18-10)

2)过滤除去(不溶性的成分)



二、含量测定

(一) 片剂中常见附加剂的干扰及其排除

2.硬脂酸镁：对配位滴定法和非水滴定法有**干扰**

1)干扰原因

镁离子会和EDTA反应，也会消耗高氯酸。

2)排除方法



排除：(1) 提取分离法

药物 有机溶剂提取

{ 有机溶剂层：药物
水层：硬脂酸镁

(2) 如被测物质为有机碱盐，可加**碱液碱化后提取**分离。

(示例18-11)

(3) 可加入无水草酸钙，使之与镁形成沉淀后，过滤除去镁离子。

(4) 改用其他含测方法，如**UV法**，因为硬脂酸镁无UV吸收

(示例18-12)



1.片剂中的赋形剂常对主药的含量测定带来干扰，
如糖类（淀粉、糊精等）对 氧化还原 滴定
法有干扰，硬脂酸镁对 非水碱量法 滴定法
和 配位 滴定法有干扰。



二、含量测定

(二) 片剂含量测定结果的计算

$$\text{标示量}\% = \frac{\text{每片实际含量}}{\text{每片标示量}} \times 100\%$$

含量测定时的取样方法(10片或20片)



二、含量測定

1. 滴定分析法

(1) 直接滴定法

$$\text{标示量}\% = \frac{\times \text{平均片重}}{\text{标示量}} \times 100\%$$



例：苯巴比妥片的含量测定

取本品**40片**（规格**15mg/片**），精密称得**4.1920g**，研细，精密称取**1.3412g**，加甲醇40ml使苯巴比妥溶解后，再加新制的3%无水碳酸钠溶液15ml，照电位滴定法，用硝酸银滴定液（**0.1022mol/L**）滴定，消耗硝酸银滴定液（0.1022mol/L）**8.05ml**。每1ml硝酸银滴定液（0.1mol/L）相当于**23.22mg**的苯巴比妥。求本片的标示百分含量。

$$\begin{aligned}
 \text{标示量}\% &= \frac{\frac{TVF}{W} \times \text{平均片重}}{\text{标示量}} \times 100\% = \frac{23.22 \times 10^{-3} \times 8.05 \times \frac{0.1022}{0.10} \times \frac{4.1920}{40}}{1.3412 \times 15 \times 10^{-3}} \times 100\% \\
 &= 99.50\% = \mathbf{99.5\%}
 \end{aligned}$$



二、含量测定

2. 紫外分光光度法

吸收系数法：标示量% =
$$\frac{\frac{A}{EL} \times \frac{1}{100} \times D \times V \times \text{平均片重}}{W \times \text{标示量}} \times 100\%$$

对照品法：标示量% =
$$\frac{C_X \times D \times V}{W} \times 100\% = \frac{\frac{A_X}{A_R} \times C_R \times D \times V \times \text{平均片重}}{W \times \text{标示量}} \times 100\%$$



例：西咪替丁片的含量测定

取本品（规格0.2g）20片，精密称定为8.1035g，研细，精密称取0.3072g（约相当于西咪替丁0.15g），置200ml量瓶中加盐酸溶液（0.9→1000）约150ml，振摇使西咪替丁溶解后，再用上述溶剂稀释至刻度，摇匀，滤过，精密量取续滤液2ml，置200ml量瓶中，用上述溶剂稀释至刻度，摇匀。照紫外-可见分光光度法（通则0401），在218nm的波长处测定吸光度为0.585， $C_{10}H_{16}N_6S$ 的吸收系数（ $E_{1cm}^{1\%}$ ）为774，计算西咪替丁片标示量的百分含量，并判断是否符合规定。本品含的西咪替丁（ $C_{10}H_{16}N_6S$ ）应为标示量的93.0%~107.0%）。

$$\text{标示量}\% = \frac{\frac{A}{EL} \times \frac{1}{100} \times D \times V \times \text{平均片重}}{W \times \text{标示量}} \times 100\% = \frac{\frac{0.585}{774} \times \frac{1}{100} \times \frac{200}{2} \times 200 \times \frac{8.1035}{20}}{0.3072 \times 0.2} \times 100\%$$

$$= 99.69\% = 99.7\%$$



二、含量测定

3. 高效液相色谱法

外标法

$$\text{标示量}\% = \frac{C_R \times \frac{A_X}{A_R} \times V \times D \times \text{平均片重}}{m_s \times \text{标示量}} \times 100\%$$



五、辅料及包材的分析

（一）辅料的分析

药用辅料系指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂；是除活性药物成分或前体以外，安全性已评估，且包含在药物制剂中的物质。

同一药用辅料可用于不同给药途径、不同剂型、不同功能，故其质量标准须设置相应的质量控制项与质量指标。

【示例】ChP2020（四部 药用辅料P730）预胶化淀粉（片剂辅料）的分析



（二）包材的分析

药包材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，由一种或多种材料制成的包装组件组合而成，在药品的包装、贮藏、运输和使用中起到保护药品、方便用药或实现给药（如气雾剂）的作用。

ChP2020通则 4000药包材检测方法





第三节 注射剂分析



一、概述

1.注射剂

指**药物与适宜的溶剂**或分散介质制成的**供注入体内的溶液**、乳液或悬浮液及供临用前配制或稀释成溶液或悬浮液的粉末或浓溶液的**无菌制剂**。

可分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。



一、概述

2.注射剂的分析步骤

性状（色泽、澄明度）→鉴别→检查（剂型检查及安全性检查）→含量测定→辅料及包材的分析



二、剂型检查及安全性检查

ChP2020四部“制剂通则”注射剂项下规定，除另有规定外，注射液应进行以下常规的剂型检查及安全性检查：

【装量】、【渗透压摩尔浓度】、【可见异物】、【不溶性微粒】、【无菌】、【细菌内毒素】或【热原】。

此外，ChP2020四部“指导原则”项下9 3 0 1收载了“注射剂安全性检查法应用指导原则”



二、剂型检查及安全性检查

(一) 装量 适用于注射液及注射用浓溶液的检查

灌装标示量 $\leq 50\text{ml}$ 的注射液，应增加装量如下：

标示装量/ml	增加量/ml	
	易流动液体	黏稠液体
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	1.00	1.50



(一) 装量

检查方法:

1. 取样量

标示装量 $\leq 2\text{ml}$, 取5支 ;

$2\text{ml} < \text{标示装量} \leq 50\text{ml}$, 取3支 ;



（一）装量

2.操作方法

（1）用干燥注射器抽取至标化的量具内，在室温下检视。

注意：量具的大小应使待测体积至少占其额定体积的40%。

（2）测定油溶液或混悬液的装量时，应先加温摇匀，再用干燥注射器及注射针头抽尽后，同前法操作，放冷至室温检视。



(一) 装量

(2) 结果判断

每支注射液的装量均不得少于其标示量。



(二) 渗透压摩尔浓度

生物膜（如人体的细胞膜或毛细血管壁）多具半透膜性质。溶剂通过半透膜由低浓度溶液向高浓度溶液扩散的现象称为渗透。阻止渗透需施加的压力称为渗透压（osmotic pressure）。

凡处方中添加了渗透压调节剂的注射剂，均应控制其渗透压摩尔浓度。除另有规定外，静脉输液及椎管注射用注射液应检查渗透压摩尔浓度，并应符合各品种项下的规定。ChP2020渗透压摩尔浓度测定法：四部通则0632



(三) 可见异物检查

1.检查内容：注射剂、滴眼剂中目视可观测到的不溶性物质，其粒径或长度通常大于 $50\mu\text{m}$ 。

2.检查方法：灯检法和光散射法（对于有色透明容器包装或液体色泽较深的品种，应选用光散射法）

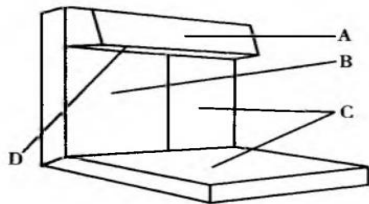


图 灯检法示意

A. 带有遮光板的日光灯光源(光照度可在 $1000\sim 4000\text{lx}$ 范围内调节)；

B. 不反光的黑色背景；

C. 不反光的白色背景和底部(供检查有色异物)；

D. 反光的白色背景(指遮光板内侧)。



（三）可见异物检查

3.结果判断

溶液型静脉用注射液、注射用浓溶液20支检查的供试品中，均不得检出明显可见异物。如有1支不合格，另取20支同法复试。



(四)不溶性微粒检查

检查溶液型静脉滴注注射剂中的不溶性微粒的大小及数量。装量 $\geq 100\text{ml}$ 静脉滴注用注射液要检查

检查方法：光阻法和显微计数。

光阻法结果判断：

要求： $\geq 10\mu\text{m}$ —— ≤ 25 粒/ml

$\geq 25\mu\text{m}$ —— ≤ 3 粒/ml

(五) 无菌、细菌内毒素或热原



三、含量测定

(一) 注射剂中常见附加剂的干扰和排除

原料药

附加剂



注射剂



三、含量测定

(一) 注射剂中常见附加剂的干扰和排除

常用附加剂：

pH值调节剂

酸，碱

渗透压调节剂

氯化钠

增溶剂

钙盐，苯甲酸苄酯

抗氧化剂

亚硫酸钠、亚硫酸氢钠

止痛剂

苯甲醇

抑菌剂

三氯叔丁醇，苯酚



(一) 注射剂附加剂的干扰和排除

1. 溶剂水的干扰与排除

干扰

非水滴定法

排除

(1) 遇热稳定时，蒸干后测定；

(2) 遇热不稳定时，有机溶剂提取后测定。



(一) 注射剂附加剂的干扰和排除

2. 溶剂油的干扰与排除

干扰

紫外分光光度法

油中杂质甾醇、三萜类有UV吸收

排除

(1) 有机溶剂稀释法 主药量大，取样量少，有机溶剂稀释后直接测定（以空白溶剂油作空白对照）

(2) 萃取法

(3) 柱色谱或TLC法分离后测定



(一) 注射剂中常见附加剂的排除方法

3. 抗氧化剂的干扰与排除

具有还原性药物的注射剂中常加抗氧化剂。

抗氧化剂：

Na_2SO_3 NaHSO_3 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ VitC

(1) **干扰**：对紫外分光光度法、氧化还原滴定法、亚硝酸钠滴定法、银量法有干扰



(一) 注射剂附加剂的干扰和排除

1. 抗氧化剂的干扰与排除

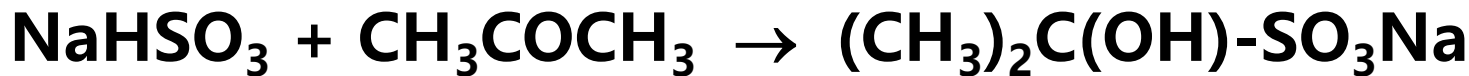
(2) 排除方法1---加掩蔽剂(丙酮或甲醛)

亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠

加入丙酮、或甲醛使其与抗氧化剂发生加成反应排除干扰。

丙酮或甲醛称为掩蔽剂。

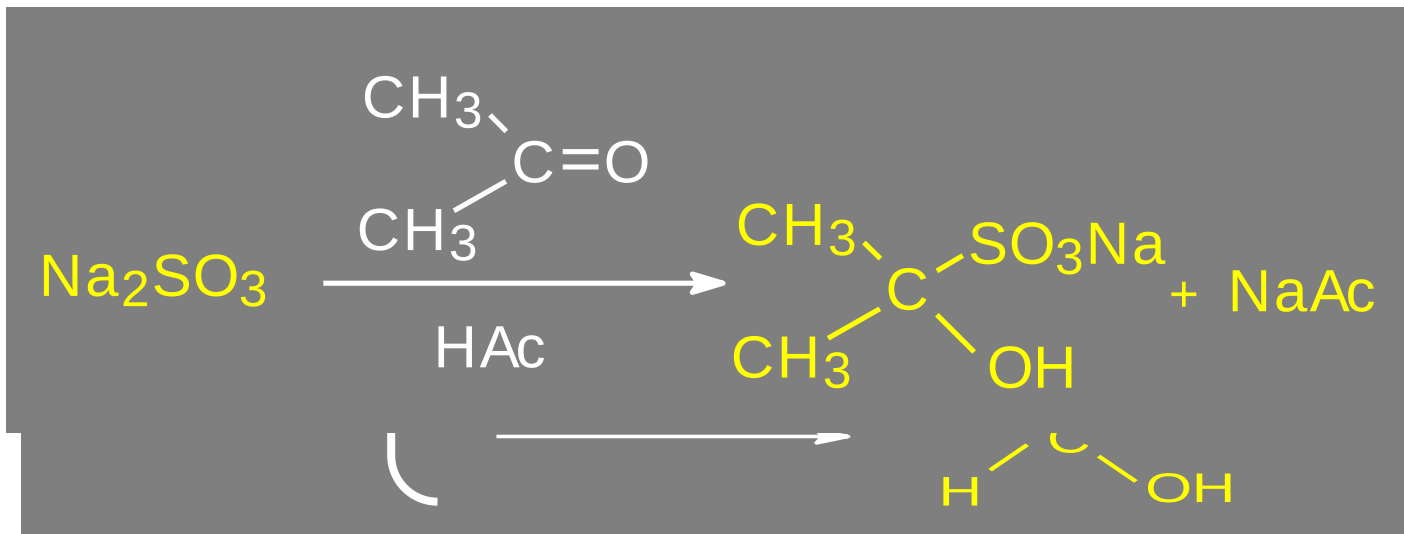
如：碘量法测定维生素C注射液的含量



(一) 注射剂附加剂的干扰和排除

1. 抗氧剂的干扰与排除

(2) 排除方法1 --- 加掩蔽剂 (丙酮或甲醛)



(一) 注射剂附加剂的干扰和排除

1. 抗氧剂的干扰与排除

(2) 排除方法2---加强酸使抗氧剂分解

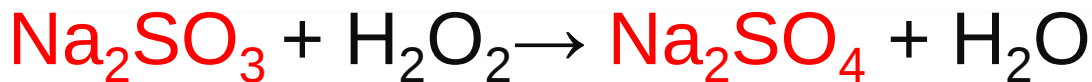
亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠 均可被强酸分解生成二氧化硫，加热逸出



(一) 注射剂附加剂的干扰和排除

(2) 排除方法3---加弱氧化剂氧化

过氧化氢和硝酸，氧化抗氧剂(亚硫酸盐等)，而不氧化被测药物，不消耗滴定液，常用弱氧化剂有过氧化氢和硝酸。



(一) 注射剂附加剂的干扰和排除

1. 抗氧剂的干扰与排除

(2) 排除方法4---改变测定波长

例：紫外

抗氧剂

VitC $\lambda_{\max}=243$

盐酸异丙嗪

$\lambda_1 = 247nm$ $\lambda_2 = 299nm$

盐酸氯丙嗪

$\lambda_1 = 254nm$ $\lambda_2 = 306nm$



检测---多选题

注射剂中含有亚硫酸氢钠等抗氧剂时，会被干扰的含量测定方法有：

ABDE

A. 铈量法

B. 碘量法

C. 中和法

D. 亚硝酸钠滴定法

E. 银量法



2.当注射剂中含有 NaHSO_3 、 Na_2SO_3 等抗氧剂干扰测定时，可以用（多选）

ACD

- A．加入丙酮作掩蔽剂
- B．加入甲酸作掩蔽剂
- C．加入甲醛作掩蔽剂
- D．加盐酸酸化，加热使分解
- E．加入氢氧化钠，加热使分解



三、含量的测定

(二) 含量测定结果的计算

测定方法：滴定分析法、紫外-可见分光光度法、
高效液相色谱法。

含量表示方法：以单位药品的实际含量占标示量的百分比表示。

$$\text{标示量}\% = \frac{\text{每支的实际含量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$



三、含量的测定

(二) 含量测定结果的计算

1. 滴定分析法

(1) 直接滴定法

$$\text{标示量}\% = \frac{TVF \times \text{每支容量}}{V_s \times \text{标示量}} \times 100\%$$

(2) 间接滴定法

$$\text{标示量}\% = \frac{T \times (V - V_0) \times F \times \text{每支容量}}{V_s \times \text{标示量}} \times 100\%$$



例：维生素C注射液（规格2ml：0.1g）的含量测定

精密量取本品2ml，加水15ml与丙酮2ml，摇匀，放置5分钟，加稀醋酸4ml与淀粉指示液1ml，用碘滴定液（0.1003mol/L）滴定，至溶液显兰色并持续30秒钟不褪，消耗10.56ml。每1ml碘滴定液（0.1mol/L）相当于8.806mg的 $C_6H_8O_6$ 。计算维生素C注射液的标示量%。

解：依据

$$\text{标示量}\% = \frac{TVF \times \text{每支容量}}{V_s \times \text{标示量}} \times 100\%$$

$$\text{标示量}\% = \frac{8.806 \times 10.56 \times \frac{0.1003}{0.1} \times 2}{2 \times 0.1 \times 10^3} \times 100\% = 93.27\%$$



2.紫外分光光度法

(1) 吸收系数法

$$\text{标示量}\% = \frac{\frac{A}{E_{1cm}^{1\%}} \times D \times \text{每支容量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

(2) 对照品比较法

$$\text{标示量}\% = \frac{C_R \times \frac{A_X}{A_R} \times D \times \text{每支容量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$





练习 维生素B₁₂注射液（标示量为0.1mg/ml）含量测定：

精密量取本品7.5ml，置25ml容量瓶中，加蒸馏水稀释至刻度，摇匀，置1cm比色皿中，以蒸馏水为空白，在361nm±1nm波长处测得吸光度为0.603，按维生素B₁₂的吸收系数（ $E_{1cm}^{1\%}$ ）为207计算，计算维生素B₁₂的标示百分含量。

解：依据

$$\text{标示量}\% = \frac{\frac{A}{E_{1cm}^{1\%}} \times D \times \text{每支容量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

...

答....





$$\text{标示量}\% = \frac{\frac{A}{E_{1cm}^{1\%}} \times 100 \times D \times \text{每支容量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

$$\begin{aligned}\text{标示量}\% &= \frac{\frac{0.603}{207 \times 100} \times \frac{25}{7.5} \times 1}{0.1 \times 10^{-3}} \times 100\% \\ &= 97.1\%\end{aligned}$$



盐酸异丙嗪注射液（2ml：50mg）含量测定

精密量取盐酸异丙嗪注射液2ml，置100ml量瓶中，用盐酸溶液（9→1000）稀释至刻度，摇匀，精密量取10ml，置另一100ml量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，照分光光度法，在299nm的波长处测定吸收度，吸收度为0.543，按 $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ 的吸收系数为（ $E_{1cm}^{1\%}$ ）108计算，本品标示量的百分含量为：

$$\text{标示量}\% = \frac{\frac{A}{E_{1cm}^{1\%}} \times 100 \times D \times \text{每支容量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

- A. 99.7% B. 100.7% C. 99.6% D. 100.0% **E. 100.6%**



马来酸氯苯那敏注射液（2ml：20mg）含量测定

精密量取马来酸氯苯那敏注射液2ml，置50ml的量瓶中，用稀盐酸溶液稀释至刻度，摇匀。再精密量取稀释液5ml，置100ml量瓶中，用同一浓度盐酸溶液稀释至刻度，摇匀。取该溶液照分光光度法在264nm波长处测得的吸收度为0.429，按马来酸氯苯那敏（ $C_{16}H_{19}N_2Cl \cdot C_4H_4O_4$ ）的吸收系数（ $E_{1cm}^{1\%}$ ）为217计算。本品标示量的百分含量为

$$\text{标示量}\% = \frac{\frac{A}{E_{1cm}^{1\%} \times 100} \times D \times \text{每支容量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

A. 99.0% B. 100.0% C. 98.7% D. 98.6% E. 98.8%



3. 高效液相色谱法

外标法

$$\text{标示量}\% = \frac{C_R \times \frac{A_X}{A_R} \times D \times \text{每支容量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$



三、辅料及包材的分析

（一）辅料的分析

【示例】ChP2020注射用水的分析（二部正文P857）
本品为纯化水经蒸馏所得的水。

（二）包材的分析

【示例】YBB2015低硼硅玻璃安瓿的分析（教材P449）





第四节 复方制剂分析



复方制剂分析较单方制剂分析复杂。

一方面，复方制剂的待测组分多。建立多组分同时测定的高通量（high-throughput）分析方法有利于提高分析效率

另一方面，复方制剂的基质更复杂。不仅要考虑辅料、杂质对活性药物成分测定的干扰，还要考虑活性药物成分之间的相互干扰。

应适当分离后，再进行分析。如果这些干扰不存在或可忽略，按原料药物或单方制剂进行分析。



色谱法是目前复方制剂分析最常用的方法。

计算分光光度法在一定条件下也可用于活性药物成分相互干扰的复方制剂的分析。此外，化学计量学的应用在较大程度上促进了复方制剂中相互干扰的多组分的高通量分析。

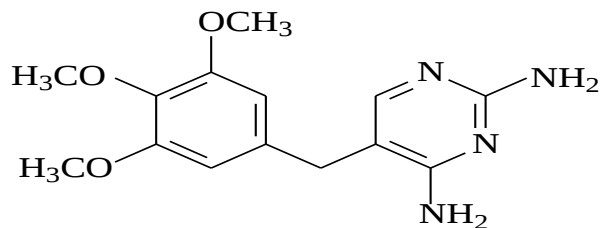
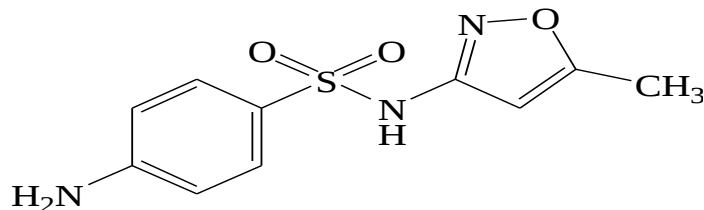
复方制剂的剂型检查，按各剂型项下的要求，仅检查复方制剂中要求检查的组分。

多种维生素或微量元素一般不检查含量均匀度。



【示例】ChP2020复方磺胺甲噁唑片的分析

- 处方：磺胺甲噁唑400g，甲氧苄啶80g，辅料适量，制成1000片。
- 本品含磺胺甲噁唑（ $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ）与甲氧苄啶[DG-18-049]（ $C_{14}H_{18}N_4O_3$ ）均应为标示量的90.0%~110.0%。
- 两种活性药物成分的结构式如下：



【性状】本品为白色片。





隨身課堂

《药物分析》

药物制剂分析概论

敬请关注下一节内容

中药及其制剂分析概论





通则：0101片剂

【重量差异】 照下述方法检查，应符合规定。

检查法 取供试品 20 片，精密称定总重量，求得平均片重后，再分别精密称定每片的重量，每片重量与平均片重比较(凡无含量测定的片剂或有标示片重的中药片剂，每片重量应与标示片重比较)，按表中的规定，超出重量差异限度的不得多于 2 片，并不得有 1 片超出限度 1 倍。

平均片重或标示片重	重量差异限度
0.30g 以下	$\pm 7.5\%$
0.30g 及 0.30g 以上	$\pm 5\%$

糖衣片的片芯应检查重量差异并符合规定，包糖衣后不再检查重量差异。薄膜衣片应在包薄膜衣后检查重量差异并符合规定。

凡规定检查含量均匀度的片剂，一般不再进行重量差异检查。

