

附件 1

宁夏医疗机构制剂（化学药）质量标准 制定指导原则与技术要求

根据《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）的有关规定，医疗机构制剂是指医疗机构根据本单位临床需要经批准而配制、自用的固定处方制剂。医疗机构制剂质量标准是为保证制剂质量，由药品监督管理部门对医疗机构制剂质量规格及检验方法所作的技术规定。

医疗机构（化学药）制剂质量标准制定的指导原则应遵循“安全、科学、实用、规范”的原则，结合处方、配制工艺、使用等环节，有针对性地研究并设定检测项目和限度，达到有效控制制剂质量的目的。

一、指导原则

1. 安全性原则

申报医疗机构制剂必须以满足临床需要为目的，应当是市场上没有供应的品种，并应贯彻安全第一的原则。

1.1 申请医疗机构制剂，应当进行相应的临床前研究，包括处方筛选、配制工艺、质量指标、药理学、毒理学等研究。

1.2 所用的化学原料药必须具有药品批准文号，并符合法定的药品标准；辅料、添加剂、防腐剂亦应有相应的标准。

1.3 医疗机构制剂不得涉及中药与化学药组成的复方制剂、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品等。

1.4 医疗机构制剂应处方固定，制法稳定。质量标准中应设定处方、制法项，明确处方全部药味及用量，明确主要制法及辅料，以保证制剂的工艺稳定与质量均一。

1.5 对有可能从工艺中引入或在贮存中降解产生的毒性成分，应在质量标准中加以控制。

2.科学性原则

结合配制工艺、药品特性，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。

2.1 设置科学的检测项目

根据处方的特性、剂型的特点及配制与贮藏等因素设置科学的检测项目，既要参照现行版《中国药典》（下同）制剂通则的规定设置通用性项目，又要有针对性，突出重点设置真实反应制剂质量与安全的检验项目，以达到控制制剂质量的目的。

一般情况下，每一品种项下根据品种和剂型不同，按顺序可分别列有以下项目：

1、名称；2、含量（效价限度）；3、处方；4、制法；5、性状；6、鉴别；7、检查；8、含量测定；9、规格；10、有效期；11、贮藏等。上述项目中除处方、制法项根据需要列入，以及个别特殊品种不列入含量测定项外，其余项目均为必须项目。

2.2 建立可靠的检测方法

质量标准中分析方法的选择应与被测成分的性质相适应。检测方法的建立应经实验条件优化，最终确定实验条件。

通常要有方法选择的依据，包括文献依据、理论依据或实验研究依据。常规项目通常应采用药典收载的方法。鉴别项应首选专属性强的方法；检查项建立时应重点考虑方法的专属性、灵敏性与准确性；含量测定应考察方法的准确度、精密度、专属性、线性、范围与耐用性。

所选用的方法应按《中国药典》通用技术要求“分析方法验证指导原则”进行验证。需验证的分析项目有鉴别试验、杂质定量检查或限度检查、有效成分的含量测定以及制剂中其他成分的测定等。

验证内容有：专属性、准确度、精密度（包括重复性、中间精密度与重现性）、检测限、定量限、线性与范围、耐用性。视具体方法拟订验证的内容。

2.2.1 专属性

专属性系指在其他成分（如杂质、降解产物、辅料等）可能存在的情况下，采用的方法能正确测定出被测物的能力。鉴别反应、含量测定方法等，均应考察其专属性。如方法的专属性不强，可采用多个方法予以补充。

鉴别反应应能与可能共存的物质或结构相似的化合物区分。不含被测成分的供试品、结构相似的化合物或组分中的有关化合物，均应呈阴性反应。

含量测定与杂质检查如为色谱法与其他分离方法，应附代表性图谱，以说明方法的专属性。图中应标明主要成分在图中的位置，色谱法应有系统适用性试验，分离度应符合要求。

2.2.2 准确度

准确度一般用回收率（%）表示。应在规定的线性范围内试验。

对于含量测定方法的准确度，可用含已知量被测物的各组分混合物进行测定。如不能得到制剂的全部组分，可向制剂中加入已知量的被测物进行测定，或用本法所得结果与已知准确度的另一个方法测定结果进行比较。如该分析方法已经测试并求出了精密度、线性与专属性，在准确度也可推算出来的情况下，这一项可不必再做。

对于杂质的定量测定，其准确度的验证可参照《中国药典》附录要求进行。

2.2.3 精密度

精密度一般用偏差、标准偏差或相对标准偏差表示。

在相同条件下，由一个分析人员测定所得结果的精密度称为重复性；在同一个实验室，不同时间由不同分析人员用不同设备测定结果之间的精密度，称为中间精密度；在不同实验室由不同分析人员测定结果之间的精密度，称为重现性（此项可在标准复核阶段完成）。

含量测定测定与杂质定量测定应考虑方法的重复性、中间精密度与重现性。

2.2.4 检测限

检测限系指试样中被测物能被检测出的最低量。检测限仅作为限度试验指标和定性鉴别的依据，没有定量意义。鉴别试验与杂质检查方法，均应通过实验研究确定方

法的检测限。常用的方法如下：直观法、信噪比法、基于响应值标准偏差和标准曲线斜率法等。

2.2.5 定量限

定量限系指试样中被测物能被定量测定的最低量，其测定结果应符合准确度和精密度要求。对微量或痕量药物分析时，应确定方法的定量限。杂质与降解产物检查用定量测定方法时，应经实验研究确定方法的定量限。常用的方法如下：直观法、信噪比法、基于响应值标准偏差和标准曲线斜率法等。

2.2.6 线性

线性系指在设计的范围内，线性试验结果与试样中被测物浓度直接呈比例关系的能力。

应在设计的范围内测定线性关系。可用同一对照品贮备液经精密稀释，或分别精密称取对照品，制备一系列对照品溶液的方法进行测定，至少制备 5 个不同浓度水平。

2.2.7 范围

范围系指分析方法能达到精密度、准确度和线性要求时的高低限浓度或量的区间。

范围应根据分析方法的具体应用和线性、准确度、精密度结果及要求确定。对于有毒的、具特殊功效或药理作用的成分，其验证范围应大于被限定含量的区间。

2.2.8 耐用性

耐用性系指在测定条件有小的变动时，测定结果不受影响的承受程度。开始研究分析方法时，就应考虑其耐用性。如果测试条件要求苛刻，则应在方法中写明。典型的变动因素有：被测溶液的稳定性、样品的提取次数、时间、色谱系统中各种可变因素等。

2.3 规定合理的判断标准

判断标准的确定应基于安全性、有效性的考虑。根据主药含量的多少、测定方法可能引入的误差、配制过程与储存期间可能产生的变化而制定合理的判断标准。

3.实用性原则

在确保能准确控制质量的前提下，倡导简单实用。

3.1 避免选择操作繁琐、费用高昂的检测方法去控制可用简单方法即可实现的检测项目。应考虑医疗机构的检测条件，在保证准确的情况下，优先选择具有快速、灵敏、成本低等特点的方法。

3.2 检测方法中所用的试剂应易得，应尽可能采用《中国药典》通用技术要求中已收载试液、指示液、缓冲液与滴定液。

3.3.应尽可能避免使用剧毒试药（如氰化物）、对环境有污染的试剂（如醋酸汞）以及毒性较大的溶剂（如苯、三氯甲烷）

4.规范性原则

制订的质量标准体例与文字应规范统一，文字表达应准确无误、简明易懂、逻辑严谨，要避免产生不易理解或

有不同理解的可能性。

4.1 制剂标准应采用《中国药典》的体例格式，可参考国家药典委员会编写的《国家药品标准工作手册》（第4版，下同）。

4.2 质量标准中的每项均应规定有相应的检测方法，操作中需要特别处理或注意的事项应加以说明。应有明确的结果判定。

4.3 文字、语句的含义要确切，避免有两种或两种以上的解释。

4.4 标准中的文字应采用国务院正式公布的简化汉字，不得自撰；并注意标点符号的正确使用。

4.5 应统一规范文字术语、计量单位、数字符号以及通用检测方法。

二、技术要求

医疗机构（化学药）制剂质量标准正文按名称、含量限度、处方、制法、性状、鉴别、检查、含量测定、规格、贮藏等顺序编写，除名称外，其余项目加【】作为该项小标题。根据指导原则的有关要求，建立制剂质量标准。

1. 名称

按国家药典委员会编制的“中国药品通用名称命名原则”命名。每一品种名称按中文、汉语拼音及英文的顺序分别列出，每种文字分别各起一行，居中排列。除汉语拼音外，其余文字均用黑体。同品种不同名称的，名称应进行统一，其他名称以“曾用名”形式列在标准最末项。

1.1.单方制剂由原料药名及剂型名称两部分组成，原料药列前，剂型名列后，剂型的表述按《中国药典》，名称一致处方不一致的品种，在名称后加序号以示区别。

1.2.复方制剂根据处方组成的不同情况可采用以下方法命名：

a.两个组分的：原则上将两个药品名称并列，亦可采用缩字法命名。

b.三个组分的：因为使用词干构成通用名称太长，原则上采用缩字法命名，将每个组分选取1~2个字，构成通用名称。

c.三个组分以上的：采用缩字法命名，使用复方，取两个到三个组分分别选取1~2个字，构成通用名称。

1.3.药品制剂名称中说明用途或特点等的形容词宜列于药名之前。

1.4.名称勿用代号命名，避免使用“灵”、“精”等有误导作用之词；注意汉语拼音书写方式，药名、剂型和形容词应分组拼音。

2.含量（效价）限度

含量限度是指按规定的测定方法测得制剂应含所测成分的限度，一般以含本品有效物质的百分数表示或以单位制剂所含被测物质的重量表示或以标示量的百分含量表示，应规定有上、下限，其数值应准确至0.1%。

2.1 含量限度的描述，一般均按标示量计算，列有“处方”的制剂（一般标准中不再列规格项），则规定其百分浓度或要求控制的每一成分含有量的范围。

2.2 含量限度的范围，应根据剂量、主药含量的多少、制剂配制过程和贮存期间可能产生的偏差以及测定方法的误差等综合考虑制订，一般为标示量的 90.0% ~ 110.0%。

3. 处方

复方制剂中每一有效组分，有时并不能完全依靠含量测定项下的方法予以控制，因此在标准中增列“处方”（同时可略去“规格”），以利于保证制剂的质量。

3.1. 单味制剂一般不列处方，但如果所用的某些附加剂或辅料以及配制方法直接影响该制剂的有效性或稳定性而又缺乏其他保证质量的措施，应列出“处方”。

3.2. 某些复方液体制剂，因在“规格”项下有不同装量和浓度，不能用一个处方加以固定时，可以不列“处方”而保留“规格”。

3.3. 处方中应列出与该制剂质量密切相关的每一组分，按总量为 1000 片（g、ml）计算其用量，配制中可按比例折算，主药的数值用 2 个有效数字表示。

4. 制法

凡属于《中国药典》制剂通则中未收载的剂型，而该品种的制法又需要特别强调的，以及虽有制剂通则，但是制法不同于“通则”的，均应在列有“处方”的前提下规定简要的制法，以保证制剂质量，但叙述不宜过细。

5.性状

应依次描述本品的颜色和外形。片剂如为糖衣片或肠溶衣片，应除去包衣后，就片芯的颜色进行描述。色泽应按照由浅到深的顺序排列（如：白色、类白色、微黄色、淡黄色、黄色），如果两个色阶相邻，可用“或”来描述，如“本品为类白色或微黄色片”。如果色阶之间相隔两个以上，应采用“至”来描述，如“本品为类白色至淡黄色片”。栓剂中，由于对脂肪性基质和水溶性基质的栓剂“融变时限”要求不同，因此应在色、形之前加以说明；胶囊剂应对内容物的性状予以描述；如有特有的臭、味，或影响外观性状的常见情况，以及遇光变质等，可继述于后，其间以分号“；”断开。

6.鉴别

单方制剂一般收2~3个鉴别，以理化反应、紫外光谱及色谱鉴别为主，应具有专属性和良好的重现性。应考虑不同辅料对显色反应的影响。若同时在标准中列有两个专属性强灵敏度高的方法（如薄层色谱法与高效液相色谱法），可考虑仅选用其中一种方法作鉴别。

6.1.由于多数制剂均加有辅料，考虑到辅料的干扰，不能直接按其原料药所具有的物理常数作为鉴别的依据。

6.2.当制剂主药含量低微时，应考虑采用灵敏度较高、专属性较强的方法，如薄层色谱法。

6.3.复方制剂的鉴别必要时应经过分离处理，或采用专属性强的色谱鉴别方法。

6.4.当制剂的含量测定采用紫外分光光度法时，可以含量测定时的最大吸收波长或特定波长间吸收度的比值作为鉴别项；当制剂的含量测定采用色谱法时，可以其保留时间一致作为鉴别项。

7.检查

制剂除应符合《中国药典》“制剂通则”中规定的要求外，必要时还应根据产品的特性及工艺，加订“制剂通则”规定以外的项目，以确保制剂的质量。如 pH 值(或酸碱度)、颜色(或溶液的颜色)、有关物质、溶出度等，重点应关注与安全性有关的项目。

7.1 “pH 值”用于液体制剂，如糖浆剂，“酸度”、“碱度”及“酸碱度”用于固体制剂，如散剂。

7.2 颜色用于液体制剂，如眼用制剂，溶液的颜色用于固体制剂，如片剂。

7.3 某些制剂的稳定性较其原料药低，或因制备、储存过程中易受热、光、湿度等影响造成降解，应增订有关物质检查项，以切实控制制剂的内在质量。

7.4 片剂、胶囊剂每片(个)标示量不大于 10mg 或主药含量不大于每片(个)重量 5%者、单剂量包装的口服混悬液，均应制订含量均匀度项，复方制剂亦应检查符合上述条件的组分。含量均匀度项的检测方法应尽可能与“含量测定”项下的方法相同，并采用《中国药典》附录“含量均匀度检查法”中的判断标准。

7.5 对难溶性口服固体制剂应制订溶出度检查项。测定方法应选用《中国药典》附录“溶出度测定法”中第一、二、三法，方法的制订应参考国家药典委员会编撰的《国家药品标准工作手册》中“《中国药典》附录主要检测方法应用指导原则”。

7.6 《中国药典》附录“制剂通则”项下规定微生物限度检查的制剂其质量标准应设定微生物限度检查项。《中国药典》附录“微生物限度检查法”中订有统一操作要求和判断标准，但因存在供试品溶液的制备等问题，必要时在各制剂的标准中仍需另外列出。

7.7 《中国药典》附录“制剂通则”中，不仅对各种制剂规定有各自的检查方法和要求，而且还制订了原则性要求。因此凡是在《中国药典》“制剂通则”已有的剂型，在“检查”项下的最后应写“应符合××剂项下有关各项规定(《中国药典》××版四部)”。

8. 含量(效价)测定

在制剂的质量标准中，除个别品种外，均应制订含量测定方法，以保证用药剂量的准确。在满足准确性要求的情况下，尽可能选用较简易的方法。

8.1. 容量分析法。在测定常量组分时，容量分析法具有精密度好和操作简便、快速的优点。容量分析法有酸碱滴定法、非水滴定法、氧化还原滴定法(碘量法、溴量法与溴酸钾法、铈量法、高锰酸钾法、高碘酸钾法)、沉淀滴定法(银量法、四苯硼钠法)、络合滴定法(氨羧络合剂法、汞量法、

银氨络合法)、重氮化滴定法等,其中汞量法、四苯硼钠法、溴量法、高锰酸钾法等较少应用;可根据药物分子结构中所含有的基团及其化学性质,分别选用上述方法。在方法叙述中要强调:

a. 供试品的取用量应满足滴定精度的要求(消耗滴定液约 20ml,非水滴定法约 8ml);

b. 滴定终点的判断要明确,如选用指示剂法,除应考虑指示剂变色敏锐(文中给出所变颜色)外,还应考虑易得。

c. 为了排除因加入其他试剂而混入杂质对测定结果的影响,以及便于回滴定法的计算,可采用“并将滴定的结果用空白试验校正”的方法。

d. 最后应列出每 1ml 滴定液相当于待测成分量的换算因子,采用四位有效数字。

8.2 紫外-可见分光光度法。因其具有操作简便、检测灵敏和适应性广的优点,最适用于各种制剂的含量测定,并可同时应用于含量均匀度和溶出度的测定。当主药的分子结构中含有共轭体系、芳香环等发色基团,可在紫外区或可见区产生吸收,可考虑直接用吸收系数法或对照品比较法测定;当主药本身在紫外-可见光区没有强吸收或制剂中的主药含量很小,为提高灵敏度,可加入适当的显色剂,采用比色法测定;计算分光光度法由于影响因素多,不宜用于含量测定。为提高检测结果的准确度,在选用方法时,应充分考虑到辅料、共存物质和降解产物等对测定结果的干扰,可以选用共存物无干扰的测定波长进行测定,溶剂宜用水、各

种缓冲液、0.01~0.1mol/L 的盐酸溶液或氢氧化钠溶液，尽可能避免使用 有机溶剂，尤其应避免使用有毒害的有机溶剂；其吸收系数（E1cm1%）宜在 100 以上，制备供试品溶液的浓度应能满足测得的吸光度在 0.3~0.7 之间，两份测定结果的相对平均偏差紫外法一般不得大于 2%，比色法一般不得大于 3%。

8.3 高效液相色谱法或气相色谱法。对复方制剂或主药为多组分的制剂，或需先经过复杂的分离除去杂质和赋形剂的干扰才能测定的品种，可考虑选用高效液相色谱法或气相色谱法。测定两份供试品溶液结果的相对平均偏差一般不得大于 3%。

为保证制剂含量测定中供试品的代表性，使平均含量的变异降至较小的范围，一般规定片剂等取样量为 20 片，栓剂取样量为 10 粒；胶囊剂则按装量差异项下的规定取样，并规定“取装量差异项下的内容物，混合均匀”取样。

9.类别

参考国家药典委员会编撰的《中国药品通用名称》药名后附注的类别描述。

10. 规格

制剂的规格是指片剂的每片、眼用制剂的每支、胶囊剂或栓剂的每粒或其他每一个单位制剂中含有主药的含量、重量或装量。

10.1 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。

10.2 液体制剂除按上述表示外，还应注明每支的容量，多剂量的液体制剂也可用浓度%表示。

10.3 列有“处方”或在含量限度中已表明规格的制剂，可免列规格。列有“处方”或标有浓度的制剂，也可同时规定装量规格。

10.4 制剂规格在 0.1g 以下的用“mg”为单位，0.1g 以上的用“g”为单位，但如果同时存在于一个制剂项下，则应统一用一种单位表示。

11.有效期 依据稳定性试验结果确定。

12.贮藏

应根据制剂的稳定性选择合适的条件，以避免或减缓制剂在正常贮藏期内的变质；有关贮藏的专用名词的定义，按《中国药典》凡例中的叙述。

12.1 液体药品，易吸潮、风化或有挥发性的药品，以及遇湿能引起变质的药品，应采用“密封保存”。

12.2 需要减压或充氮保存的药品，用“严封（或熔封）保存”

12.3 必要时，可在前面加“遮光”（遇光易变质）、“充氮”（遇空气易氧化变质）等。

12.4 个别品种有特殊需要，可在“密闭（或密封）”与“保存”之间，增加对贮存场所的要求，如“在干燥处”、“在阴凉处”或“在冷处”。