

葡萄糖酸钙片药学研究技术要求

一、品种概述

葡萄糖酸钙为补钙剂，参与骨骼的形成与骨折后骨组织的再建以及肌肉收缩、神经传递、凝血机制并降低毛细血管的渗透性等。本品的适应症：用于预防和辅助治疗钙缺乏，如骨质疏松、手足搐搦症、佝偻病以及儿童、妊娠和哺乳期妇女、绝经期妇女、老年人钙的补充；用法用量：口服。一次 1-4 片（以钙计：45 毫克-180 毫克），一日 3 次。

FDA、EMA、HMA、PMDA 药物批准数据库均未查询到葡萄糖酸钙片产品信息。目前国内有 119 个葡萄糖酸钙片批准文号，规格为 5mg、10mg，按 OTC 药物管理。

ChP2020、USP43、EP10.2、BP2020 均收载了葡萄糖酸钙原料药，ChP2020、USP43、BP2020 均收载了葡萄糖酸钙片剂。

二、药学要求

1、原辅料

葡萄糖酸钙的内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准，同时需结合其制备工艺路线、结构及国外药典（EP10.2/BP2020）完善杂质（包括有机杂质、潜在致突变杂质、残留溶剂等）研究和控制，制定合理的控制限度。

其他：氯化物、有机杂质和硼酸、镁盐和碱金属盐、含量需参照 EP10.2/BP2020 进行严格控制，硫酸盐需参照 USP43 进行严格控制。

2、处方

结合剂型的特点，选择适宜的辅料进行处方筛选和优化，辅料用量应在常规用量范围内（如 FDA 非活性成分数据库）。

3、生产工艺

应对生产工艺及工艺参数进行详细研究，确定影响产品质量的关键工艺步骤和关键工艺参数，并建立有效的过程控制。

4、质量研究

（1）质量属性

本品质量属性应包括但不限于性状、鉴别、有关物质、溶出度、微生物限度、

含量等。

(2) 质量控制

国内外药典收载的葡萄糖酸钙片标准对比如下：

项目	ChP2020	USP43	BP2020
性状	白色片	/	/
鉴别	颜色反应、钙盐鉴别	钙盐鉴别、TLC	颜色反应、钙盐鉴别、熔点
溶出度	桨法 50rpm, 900ml 水, 75% (45min) AAS 法 422.7nm	桨法 50rpm, 900ml 水, 75% (45min) AAS 法 422.8nm	桨法 50rpm, 900ml 水, AAS 法 422.7nm
含量均匀度	/	符合规定	/
其他	应符合片剂项下有关的规定	/	/
含量测定	滴定法, 95.0~105.0% (以一水合物计)	滴定法, 95.0~105.0% (以一水合物计)	滴定法, 95.0~105.0% (以一水合物计)
贮藏条件	密封保存	密封保存	/

拟定的质量标准控制项目和限度要求原则上应不低于上述国内外药典标准要求，并关注以下研究内容：

①有关物质：需结合本品所用原料药的杂质概况、制剂处方工艺、降解途径研究结果和相关文献资料对制剂中可能存在的降解杂质进行全面分析和研究，根据质量研究和稳定性考察结果，制定合理的杂质控制限度，并订入质量标准。

②元素杂质：根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略。同时应关注对铝元素的研究和控制。

③溶出度：溶出度的检查方法和限度可参考国内外药典并依据研究结果拟定。

④溶出行为：应考察 3 批具有代表性样品在 pH 值 1.2、4.5、6.8 和水介质中的溶出曲线，考察溶出行为的批内均一性和批间均一性。

⑤含量：含量的检查方法可参考国内外药典并依据研究结果拟定，含量限度要求应不低于标示量的 95.0%~105.0%。

5、稳定性

本品对高湿条件具有一定敏感性。

参照稳定性试验相关指导原则开展稳定性研究，并结合产品的包装形式和说明书中的用法开展使用中产品稳定性研究，考察指标应包括性状、有关物质、溶出度、微生物限度、含量等。

依据国内外药典标准，本品的贮藏条件应为“密封保存”，稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

6、包材

本品所用内包材一般为瓶装或泡罩包装，所选内包材的质量和性能应保证产品质量要求，且稳定性研究结果支持包材的选择。

碳酸钙 D₃咀嚼片药学研究技术要求

一、品种概述

碳酸钙 D₃制剂为碳酸钙与维生素 D₃的复方制剂。钙是维持人体神经、肌肉、骨骼系统、细胞膜和毛细血管通透性正常功能所必需；维生素 D 能参与钙和磷的代谢，促进其吸收并对骨质形成有重要作用。本品的适应症：用于儿童、妊娠和哺乳期妇女、更年期妇女、老年人等的钙补充剂，并帮助防治骨质疏松症。用法用量：口服，咀嚼后咽下。成人，一次 1 片，一日 1~2 次，一日最大量不超过 3 片；儿童，一次半片，一日 1~2 次。

碳酸钙 D₃咀嚼片作为钙补充剂，国外上市较早，且各国对该类品种的管理不同，部分国家按照药品进行管理，部分按膳食补充剂管理。目前国内已有 4 家碳酸钙 D₃咀嚼片获准上市，规格均为 500mg/200IU，按 OTC 药物管理。

ChP2020、USP43、BP2020、EP10.2 收载了碳酸钙、维生素 D₃原料药，BP2020、EP10.2收载了维生素 D₃粉，BP2020 收载了碳酸钙 D₃片和碳酸钙 D₃咀嚼片，USP43 收载了碳酸钙维 D（D₂或 D₃）片、碳酸钙维 D（D₂或 D₃）元素片。

二、药学要求

1、原辅料

碳酸钙：内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准，并结合处方工艺研究结果对其粒度进行相应控制。

维生素 D₃：维生素 D₃性质不稳定，遇光、热或空气均易变质，建议选择稳定性、流动性更好的维生素 D₃粉（100000IU/g）进行投料。需参考 BP2020 收载的维生素 D₃标准完善维生素 D₃粉的有关物质控制，其中 BP 收载的已知杂质（杂质 A、B、C、D、E）及其他单个杂质限度应不得过 1.0%。同时，应根据维生素 D₃粉的粒度对总混粉的混合均匀性的影响研究结果，对其粒度进行相应控制。若采用自制维生素 D₃粉进行投料，应将维生素 D₃粉的制备工艺列入制剂生产工艺，并按照上述要求制定维生素 D₃粉的内控标准。

如采用维生素 D₃进行投料，其内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准，且有关物质和含量需参照 BP2020 收载的维生素 D₃标准进行严格控制。

2、处方

碳酸钙一般不得过量投料。

对于处方中存在维生素 D₃ 过量投料，应说明过量投料的必要性和合理性，提供相关的研究资料。维生素 D₃ 过量投料一般不得超过 20%，一般不应采用过量投料的方式来补偿维生素 D₃ 在生产过程中的降解。

本品为咀嚼片，应具有可口的味道且易于咀嚼和吞咽。需关注矫味剂、香精和着色剂等用量是否在每日安全用量范围。

3、生产工艺

本品含性质不稳定的维生素 D₃ 且含量极低，制备工艺对产品的质量影响较大，需选择合适的生产工艺，应避免工艺中维生素 D₃ 受热、光等导致降解，并保证维生素 D₃ 的含量均匀性符合要求。

建议选择有关物质、含量均匀性、钙溶出行为、硬度、崩解时限、含量等考察指标，对生产工艺及工艺参数进行详细研究，确定影响产品质量的关键工艺步骤和关键工艺参数，并建立有效的过程控制。此外，应关注对生产过程中生产设备、容器等对维生素 D₃ 是否产生吸附进行研究，制定相关控制措施，还应关注制定生产过程中光控制措施。

中间体混粉内控标准质控项目应包括性状、干燥失重、含量（碳酸钙、维生素 D₃）等，并在工艺验证过程中需对混合均匀度进行考察。

4、质量研究

（1）质量属性

本品的质量属性应包括但不限于性状、鉴别、有关物质、含量均匀度（维生素 D₃）、钙溶出、硬度、崩解时限、微生物限度、含量（碳酸钙、维生素 D₃）等。

（2）质量控制

国内外药典收载的维生素 D₃ 片或咀嚼片标准对比如下：

项目	碳酸钙 D ₃ 片 药典委征求意见稿 (2020 年 8 月)	钙维生素 D 片 (USP43)	碳酸钙 D ₃ 咀嚼片 (BP2020)
规格	600mg/125IU	含维生素 D ₂ 或 D ₃	/
性状	本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或灰白色	/	/
鉴别	HPLC（维生素 D ₃ ）、碳酸根鉴别、钙盐鉴别	原子吸收光谱、HPLC（维生素 D）	HPLC（维生素 D ₃ ）、钙盐鉴别
溶出度	桨法；溶出介质：	桨法；溶出介质：	/

		0.1mol/L 盐酸溶液 900ml；转速：75rpm；限 度：30 分钟时 钙溶出量不少于标示量的 80%	0.1mol/L 盐酸溶液 900ml；转速：75rpm； 限度：30 分钟时 钙溶出量（Q）不小于 75%	
含量均匀度 （维生素 D ₃ ）		/	/	应符合 BP 附录 XII C.3. Uniformity of content（EP 2.9.6）试验 A 要求，即为 检测 10 片，若每片含量在 平均含量的 85%~115%范 围内，则符合规定；若超出 上述范围的多于 1 片或有 1 片超出平均含量的 75%~ 125%则不符合规定；若 1 片超出平均含量的 85%~ 115%但在 75%~125%范围 内，则另取 20 片测定，30 片中至多 1 片含量在平均含 量的 85%~115%范围外， 且均未超出平均含量的 75%~125%，则符合规 定。
其他		符合片剂项下有关各项 规定	片重差异、微生物限度 应符合规定	除崩解时限，应符合片剂项 下有关各项规定
含量	维生素 D ₃	HPLC 法，含维生素 D ₃ （C ₂₇ H ₄₄ O）应为标示量的 90.0%~120.0%	HPLC 法，含维生素 D ₃ 应为标示量的 90.0%~ 165.0%	HPLC 法，含维生素 D ₃ （C ₂₇ H ₄₄ O）应为标示量的 90.0%~120.0%
	碳酸钙	EDTA 滴定法，含钙应为 标示量的 95.0%~105.0%	原子吸收光谱法，含钙 应为标示量的 90.0%~ 125.0%	EDTA 滴定法，含钙应为标 示量的 85.0%~115.0%
贮藏		遮光、密闭、室温干燥保 存	遮光、密闭保存	/

拟定的质量标准控制项目和限度要求原则上应不低于上述国内外药典标准要求，并关注以下研究内容：

①硬度：应适宜，既能承受生产、包装、运输、分发等过程中的外力作用，又便于目标患者人群的咀嚼，一般要求小于 12kgf。

②有关物质：应重点关注对维生素 D₃ 降解产物（如反维生素 D₃、光甾醇、异速甾醇、速甾醇等）的研究，结合质量研究及稳定性考察结果确定是否订入质量标准。

③元素杂质：根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略。同时，应关注对铝元素的研究和控制。

③溶出度：本品可只对碳酸钙的溶出进行研究和控制，方法和限度可参照碳酸钙 D₃ 片药典委征求意见稿制定。

④崩解时限：应对崩解时限进行研究。

⑤钙溶出行为：应考察 3 批具有代表性样品在 pH 值 1.2、4.5 和 6.8 介质中的溶出曲线，考察溶出行为的批内均一性和批间均一性。

⑥含量均匀度（维生素 D₃）：应符合 BP 附录 XII C.3.Uniformity of content (EP 2.9.6) 或中国药典 2020 年版四部通则 0941 规定。

⑦含量测定：碳酸钙的含量限度应严格为标示量的 95.0%~105.0%，维生素 D₃ 的含量限度应严格为标示量的 90.0%~120.0%。

⑧刻痕研究：用法用量如涉及分剂量使用，应设计功能性刻痕，并符合仿制口服片剂功能性刻痕设计和研究的一般要求。

5、稳定性

维生素 D₃ 对光、热不稳定，本品在影响因素试验、加速试验、长期试验中，维生素 D₃ 含量呈下降趋势。

参照稳定性试验相关指导原则开展稳定性研究，并结合产品的包装形式和说明书中的用法开展使用中产品稳定性研究，考察指标应包括性状、有关物质、硬度、崩解时限、溶出度、微生物限度、含量等。

依据国内外药典标准，本品拟定的贮藏条件应为“遮光、密闭保存”或“遮光、密闭、室温干燥保存”，稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

6、包材

本品所用内包材一般为瓶装或泡罩包装，所选内包材的质量和性能应保证产品质量要求，且稳定性研究结果支持包材的选择。

碳酸钙 D₃ 片药学研究技术要求

一、品种概述

碳酸钙 D₃ 制剂为碳酸钙与维生素 D₃ 的复方制剂。钙是维持人体神经、肌肉、骨骼系统、细胞膜和毛细血管通透性正常功能所必需；维生素 D 能参与钙和磷的代谢，促进其吸收并对骨质形成有重要作用。本品的适应症：用于妊娠和哺乳期妇女、更年期妇女、老年人等的钙补充剂，并帮助防治骨质疏松症。用法用量：口服，一次 1 片，一日 1~2 次。

碳酸钙 D₃ 片作为钙补充剂，国外上市较早，且各国对该类品种的管理不同，部分国家按照药品进行管理，部分按膳食补充剂管理。目前国内共有 3 家的碳酸钙 D₃ 片获准上市，规格均为每片含碳酸钙 1.5g（相当于钙 600mg），维生素 D₃ 125 国际单位，按 OTC 乙类药物管理。

ChP2020、USP43、BP2020、EP10.2 收载了碳酸钙、维生素 D₃ 原料药，BP2020、EP10.2 收载了维生素 D₃ 粉，BP2020 收载了碳酸钙 D₃ 片和碳酸钙 D₃ 咀嚼片，USP43 收载了碳酸钙维 D（D₂ 或 D₃）片、碳酸钙维 D（D₂ 或 D₃）元素片。

二、药学要求

1、原辅料

碳酸钙：内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准，并结合处方工艺研究结果对其粒度进行相应控制。

维生素 D₃：维生素 D₃ 性质不稳定，遇光、热或空气均易变质，建议选择稳定性、流动性更好的维生素 D₃ 粉（100000IU/g）进行投料。需参考 BP2020 收载的维生素 D₃ 标准完善维生素 D₃ 粉的有关物质控制，其中 BP 收载的已知杂质（杂质 A、B、C、D、E）及其他单个杂质限度应不得过 1.0%。同时，应根据维生素 D₃ 粉的粒度对总混粉的混合均匀性的影响研究结果，对其粒度进行相应控制。若采用自制维生素 D₃ 粉进行投料，应将维生素 D₃ 粉的制备工艺列入制剂生产工艺，并按照上述要求制定维生素 D₃ 粉的内控标准。

如采用维生素 D₃ 进行投料，其内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准，且有关物质和含量需参照 BP2020 收载的维生素 D₃ 标准进行严格控制。

2、处方

碳酸钙一般不得过量投料。

对于处方中存在维生素 D₃ 过量投料，应说明过量投料的必要性和合理性，提供相关的研究资料。维生素 D₃ 过量投料一般不得超过 20%，一般不应采用过量投料的方式来补偿维生素 D₃ 在生产过程中的降解。

3、生产工艺

本品含性质不稳定的维生素 D₃ 且含量极低，制备工艺对产品的质量影响较大，需选择合适的生产工艺，应避免工艺中维生素 D₃ 受热、光等导致降解，并保证维生素 D₃ 的含量均匀性符合要求。

建议选择有关物质、含量均匀性、钙溶出行为、含量等考察指标，对生产工艺及工艺参数进行详细研究，确定影响产品质量的关键工艺步骤和关键工艺参数，并建立有效的过程控制。此外，应关注对生产过程中生产设备、容器等对维生素 D₃ 是否产生吸附进行研究，制定相关控制措施，还应关注制定生产过程中光控制措施。

中间体混粉内控标准质控项目应包括性状、干燥失重、含量（碳酸钙、维生素 D₃）等，并在工艺验证过程中需对混合均匀度进行考察。

4、质量研究

（1）质量属性

本品的质量属性应包括但不限于性状、鉴别、有关物质、含量均匀度（维生素 D₃）、钙溶出、微生物限度、含量测定（碳酸钙、维生素 D₃）等。

（2）质量控制

国内外药典收载的维生素 D₃ 片标准对比如下：

项目	碳酸钙 D ₃ 片 药典征求意见稿 (2020 年 8 月)	钙维生素 D 片 (USP43)	碳酸钙 D ₃ 片 (BP2020)
规格	600mg/125IU	含维生素 D ₂ 或 D ₃	/
性状	本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或灰白色	/	/
鉴别	HPLC（维生素 D ₃ ）、碳酸根鉴别、钙盐鉴别	原子吸收光谱、HPLC（维生素 D）	HPLC（维生素 D ₃ ）、钙盐鉴别
溶出度	浆法；溶出介质： 0.1mol/L 盐酸溶液 900ml；转速：75rpm；限度：30 分钟时 钙溶出量不少于标示量的 80%	浆法；溶出介质： 0.1mol/L 盐酸溶液 900ml；转速： 75rpm；限度：30 分钟时 钙溶出量（Q）不小于 75%	/

含量均匀度 (维生素 D ₃)		/	/	应符合 BP 附录 XII C.3. Uniformity of content (EP 2.9.6) 试验 A 要求, 即为检测 10 片, 若每片含量在平均含量的 85%~115% 范围内, 则符合规定; 若超出上述范围的多于 1 片或有 1 片超出平均含量的 75%~125% 则不符合规定; 若 1 片超出平均含量的 85%~115% 但在 75%~125% 范围内, 则另取 20 片测定, 30 片中至多 1 片含量在平均含量的 85%~115% 范围外, 且均未超出平均含量的 75%~125%, 则符合规定。
其他		符合片剂项下有关的规定	片重差异、微生物限度应符合规定	应符合片剂项下有关的规定
含量	维生素 D ₃	HPLC 法, 含维生素 D ₃ (C ₂₇ H ₄₄ O) 应为标示量的 90.0%~120.0%	HPLC 法, 含维生素 D 应为标示量的 90.0%~165.0%	HPLC 法, 含维生素 D ₃ (C ₂₇ H ₄₄ O) 应为标示量的 90.0%~120.0%
	碳酸钙	EDTA 滴定法, 含钙应为标示量的 95.0%~105.0%	原子吸收光谱法, 含钙应为标示量的 90.0%~125.0%	EDTA 滴定法, 含钙应为标示量的 85.0%~115.0%
贮藏		遮光、密闭、室温干燥保存	遮光、密闭保存	/

拟定的质量标准控制项目和限度要求原则上应不低于上述国内外药典标准要求, 并关注以下研究内容:

①有关物质: 应重点关注对维生素 D₃ 降解产物 (如反维生素 D₃、光甾醇、异速甾醇、速甾醇等) 的研究, 结合质量研究及稳定性考察结果确定是否订入质量标准。

②元素杂质: 根据 ICH Q3D 的规定, 通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略。同时应关注对铝元素的研究和控制。

③溶出度: 本品可只对碳酸钙的溶出进行研究和控制, 方法和限度可参照药典委征求意见稿制定。

④钙溶出行为: 应考察 3 批具有代表性样品在 pH 值 1.2、4.5 和 6.8 介质中的溶出曲线, 考察溶出行为的批内均一性和批间均一性。

⑤含量均匀度 (维生素 D₃): 应符合 BP 附录 XII C.3. Uniformity of content (EP 2.9.6) 或中国药典 2020 年版四部通则 0941 规定。

⑥含量测定: 碳酸钙的含量限度应严格为标示量的 95.0%~105.0%, 维生素

D₃的含量限度应严格为标示量的 90.0%~120.0%。

5、稳定性

维生素 D₃ 对光、热不稳定，本品在影响因素试验、加速试验、长期试验中，维生素 D₃ 含量呈下降趋势。

参照稳定性试验相关指导原则开展稳定性研究，并结合产品的包装形式和说明书中的用法开展使用中产品稳定性研究，考察指标应包括性状、有关物质、溶出度、微生物限度、含量等。

依据国内外药典标准，本品拟定的贮藏条件应为“遮光、密闭保存”或“遮光、密闭、室温干燥保存”，稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

6、包材

本品所用内包材一般为瓶装或泡罩包装，所选内包材的质量和性能应保证产品质量要求，且稳定性研究结果支持包材的选择。

碳酸钙咀嚼片药学研究技术要求

一、品种概述

钙是维持人体神经、肌肉、骨骼系统、细胞膜和毛细血管通透性正常功能所必须。碳酸钙咀嚼片用于预防和辅助治疗钙缺乏，如骨质疏松、手足搐搦症、佝偻病以及儿童、妊娠和哺乳期妇女、绝经期妇女、老年人钙的补充。本品的适应症：用于预防和治疗钙缺乏症，如骨质疏松，手足抽搐症，骨发育不全，佝偻病以及儿童妊娠和哺乳期妇女、绝经期妇女、老年人钙的补充。用法用量：咀嚼后咽下。成人，一次 1 片，一日 1~2 次；儿童，一次半片，一日 1~2 次（0.5g）；一日 2~9 片，分次服用（0.125g）；成人，一次 5 片，一日 1~2 次；儿童一次 2 片半，一日 1~2 次（0.1g）。

AYERST LABORATORIES 公司的碳酸钙咀嚼片于 1986 年在加拿大上市，规格为 500mg，现已撤市。Takeda Pharma 公司的碳酸钙咀嚼片于 1987 年在英国上市，规格为 500mg、1000mg。目前国内已有 3 家的碳酸钙咀嚼片获准上市，规格（以钙计）有 0.5g、0.125g 和 0.1g，共计 6 个批准文号，按 OTC 药物管理。

ChP2020、USP43、BP2020、EP10.2 收录了碳酸钙原料药，ChP2020、BP2020 收录了碳酸钙咀嚼片，USP43 收录了碳酸钙片。

二、药学要求

1、原辅料

碳酸钙：内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准，并结合处方工艺研究结果对其粒度进行相应控制。

2、处方

主药一般不得过量投料。

本品为咀嚼片，应具有可口的味道且易于咀嚼和吞咽。需关注矫味剂、香精和着色剂等用量是否在每日安全用量范围。

3、生产工艺

本品可采用常规的片剂生产工艺，需提供详细的生产工艺开发研究资料和工艺验证资料。建议选择溶出行为、硬度、崩解时限、含量等考察指标，对生产工艺及工艺参数进行详细研究，确定影响产品质量的关键工艺步骤和关键工艺参数，

并建立有效的过程控制。

4、质量研究

(1) 质量属性

本品的质量属性应包括但不限于性状、鉴别、溶出度、硬度、崩解时限、微生物限度、含量等。

(2) 质量控制

国内外药典收载的碳酸钙咀嚼片或碳酸钙片的标准对比如下：

项目	碳酸钙咀嚼片 (ChP2020)	碳酸钙片 (USP43)	碳酸钙咀嚼片 (BP2020)
性状	本品为白色或着色片；气 芳香	/	/
鉴别	钙盐鉴别 1，钙盐鉴别 2， 碳酸盐鉴别	钙盐鉴别反应	钙盐鉴别反应 B， 碳酸盐鉴别
溶出度	/	桨法；溶出介质： 0.1mol/L 盐酸溶液 900ml；转速：75rpm； 限度：30 分钟时 溶出量（Q）不小于 75%	/
其他	符合片剂项下有关的规定	片重差异应符合规定	除崩解时限，应符合 片剂项下有关的规定
含量	EDTA 滴定法，含钙应为 标示量的 93.0%~107.0%	EDTA 滴定法，含钙应 为标示量的 90.0%~ 115.0%（非抗酸剂）	EDTA 滴定法，含 钙应为标示量的 95.0%~105.0%
贮藏	密封，在干燥处保存	密闭保存	避免潮湿

拟定的质量标准控制项目和限度要求原则上应不低于上述国内外药典标准要求，并关注以下研究内容：

①硬度：应适宜，既能承受生产、包装、运输、分发等过程中的外力作用，又便于目标患者人群的咀嚼，一般要求小于 12kgf。

②元素杂质：根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略。同时，应关注对铝元素的研究和控制。

③溶出度：检查方法可参照 USP43 收载的碳酸钙片标准制定，限度应不低于标示量的 80%。

④崩解时限：应对崩解时限进行研究。

⑤溶出行为：应考察 3 批具有代表性样品在 pH 值 1.2、4.5 和 6.8 介质中的溶出曲线，考察溶出行为的批内均一性和批间均一性。

⑥含量：限度要求应不低于标示量的 95.0%~105.0%。

⑦刻痕研究：用法用量如涉及分剂量使用，应设计功能性刻痕，并符合仿制口服片剂功能性刻痕设计和研究的一般要求。

5、稳定性

本品在高湿试验条件下，吸湿增重明显，在加速试验、长期试验中，各项考察指标应无显著变化。

参照稳定性试验相关指导原则开展稳定性研究，并结合产品的包装形式和说明书中的用法开展使用中产品稳定性研究，考察指标应包括性状、硬度、崩解时限、溶出度、微生物限度、含量等。

依据中国药典，本品拟定的贮藏条件应为“密封，在干燥处保存”，稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

6、包材

本品所用内包材一般为瓶装或泡罩包装，所选内包材的质量和性能应保证产品质量要求，且稳定性研究结果支持包材的选择。

维生素 B₁ 片药学研究技术要求

一、品种概述

维生素 B₁ (Vitamin B₁) 又称硫胺素，为维生素类药物，通过参与体内辅酶的形成，维持正常糖代谢及神经、消化系统功能。本品的适应症：用于预防和治疗维生素 B₁ 缺乏症，如脚气病、神经炎、消化不良等。用法用量：口服，成人，一次 1~2 片，一日 3 次 (5mg)；口服，成人，一次 1 片，一日 3 次 (10mg)。

法国于 1996 年批准 Laboratories DB Pharma 的维生素 B₁ 片上市，规格为 250mg。英国于 2007 年批准 Accord Healthcare Limited 的维生素 B₁ 片，上市规格为 50mg、100mg。目前，国内批准的维生素 B₁ 片文号近 700 个，规格为 5mg、10mg，按 OTC 药物管理。

ChP2020、USP43、EP10.2、BP2020、JP17 均收载了维生素 B₁ 原料药，ChP2020、USP43、BP2020 均收载了维生素 B₁ 片。

二、药学要求

1、原辅料

维生素 B₁ 的内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准，同时需结合其制备工艺路线、结构及国外药典 (BP2020) 完善杂质 (包括有机杂质、潜在致突变杂质、残留溶剂等) 研究和控制，制定合理的控制限度，其中部分特定杂质 (BP 收载的杂质 A、杂质 B、杂质 C)、其他单个杂质和总杂质限度可参照 BP2020 标准制定。

2、处方

主药一般不得过量投料。

3、生产工艺

本品可采用常规的湿法制粒、干法制粒或粉末直接压片等生产工艺，需提供详细的生产工艺开发研究资料和工艺验证资料。建议选择有关物质、溶出行为、含量均匀度、含量等考察指标，对生产工艺及工艺参数进行详细研究，确定影响产品质量的关键工艺步骤和关键工艺参数，并建立有效的过程控制。

4、质量研究

(1) 质量属性

本品的质量属性应包括但不限于性状、鉴别、有关物质、含量均匀度、溶出度、微生物限度、含量等。

(2) 质量控制

国内外药典收载的维生素 B₁ 片标准对比如下：

项目	ChP2020	USP43	BP2020
性状	本品为白色片	/	/
鉴别	硫色素反应、氯化物鉴别	硫色素反应、化学鉴别、醋酸铅反应	TLC法、硫色素反应
有关物质	HPLC法，总杂质 ≤1.5%	/	/
溶出度	/	浆法；溶出介质：水900ml；转速：50rpm；限度：45分钟时溶出量（Q）不小于75%（HPLC法检测）	/
含量均匀度	/	应符合规定	/
其他	符合片剂项下有关的规定	/	符合片剂项下有关的规定
含量测定	UV法，含维生素B ₁ （C ₁₂ H ₁₇ ClN ₄ OS•HCl）应为标示量的90.0%~110.0%	荧光分析法，含维生素B ₁ （C ₁₂ H ₁₇ ClN ₄ OS•HCl）应为标示量的90.0%~110.0%	HPLC法，含维生素B ₁ （C ₁₂ H ₁₇ ClN ₄ OS•HCl）应为标示量的92.5%~107.5%
贮藏	避光，密封保存	避光，密封保存	非金属容器中，避光保存

拟定的质量标准控制项目和限度要求原则上应不低于上述国内外药典标准要求，并关注以下研究内容：

①有关物质：需结合本品所用原料药的杂质概况、制剂处方工艺、降解途径研究结果和相关文献资料对制剂中可能存在的降解杂质进行全面分析和研究，根据质量研究和稳定性考察结果，制定合理的杂质控制限度，并订入质量标准。

②元素杂质：根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略。

③溶出度：检查方法可参照 USP43 标准制定，限度应不低于标示量的 80%。

④溶出行为：应考察 3 批具有代表性样品在 pH 值 1.2、4.5、6.8 和水介质中的溶出曲线，考察溶出行为的批内均一性和批间均一性。

⑤含量、含量均匀度：建议采用专属性、准确度较好的 HPLC 法进行测定，含量均匀度应符合中国药典 2020 年版四部通则 0941 规定，含量限度要求应不低于标示量的 92.5%~107.5%。

5、稳定性

本品主药性质较稳定，在加速试验和长期试验中，各项考察指标应无显著变化。

参照稳定性试验相关指导原则开展稳定性研究，并结合产品的包装形式和说明书中的用法开展使用中产品稳定性研究，考察指标应包括性状、有关物质、溶出度、微生物限度、含量等。

依据中国药典，本品拟定的贮藏条件应为“避光，密封保存”，稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

6、包材

本品所用内包材一般为瓶装或泡罩包装，所选内包材的质量和性能应保证产品质量要求，且稳定性研究结果支持包材的选择。

维生素 B₂ 片药学研究技术要求

一、品种概述

维生素 B₂ 又名核黄素，为水溶性维生素，是人体细胞中促进氧化还原的重要物质之一，参与体内糖、蛋白质、脂肪的代谢，是维持人类正常生长发育所必需的营养素。本品的适应症：用于预防和治疗维生素 B₂ 缺乏症，如口角炎、唇干裂、舌炎、阴囊炎、结膜炎、脂溢性皮炎等。用法用量：口服，成人，一次 1～2 片，一日 3 次。

FDA、EMA、HMA、PMDA 药物批准数据库均未查询到维生素 B₂ 片产品信息。目前国内有超过 300 个维生素 B₂ 片批准文号，规格为 5mg、10mg，按 OTC 药物管理。

EP10.2、BP2020 收载了维生素 B₂ 原料药；USP43 收载了维生素 B₂ 原料药、片剂；ChP2020 收载维生素 B₂ 原料药、片剂（5mg 和 10mg）。

二、药学要求

1、原辅料

维生素 B₂ 的内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准，同时需结合其制备工艺路线、结构及国外药典（EP10.2/BP2020）完善杂质（包括有机杂质、致突变杂质、残留溶剂等）研究和控制，制定合理的控制限度，其中部分特定杂质（EP/BP 收载的杂质 A、杂质 B、杂质 C、杂质 D）、其他单个杂质和总杂质限度可参照 EP/BP 标准制定。

其他：炽灼残渣项应参照 EP/BP 标准进行严格控制。

2、处方

结合剂型的特点，选择适宜的辅料进行处方筛选和优化，辅料用量应在常规用量范围内（如 FDA 非活性成分数据库）。

3、生产工艺

维生素 B₂ 原料药粉末易聚集，且处方含量较低。工艺筛选及工艺验证阶段需关注在制备过程中维生素 B₂ 在干粉、颗粒、素片中混合均匀度的考察，结合工艺筛选结果及工艺验证结果拟定合理的预处理方式及混合方式。建议选择有关物质、溶出行为、含量均匀度、含量等考察指标，对生产工艺及工艺参数进行详

细研究，确定影响产品质量的关键工艺步骤和关键工艺参数，并建立有效的过程控制。

4、质量研究

(1) 质量属性

本品的质量属性应包括但不限于性状、鉴别、有关物质、溶出度、含量均匀度、微生物限度、含量等。

(2) 质量控制

国内外药典收载的维生素 B₂ 片标准对比如下：

项目	ChP2020	USP43
性状	本品为黄色至橙黄色片。	/
鉴别	化学鉴别	/
有关物质	未知单杂≤1.5% 总杂≤3.0%	/
溶出度	篮法；4%氢氧化钠溶液与冰醋酸溶液，600ml；100r/min；20min；检测方法：UV 法；检测波长：444nm；限度为标示量的 75%	桨法；水介质；900ml；50r/min；45min；检测波长：280nm；检测方法：HPLC 法；限度为标示量的 75%
含量均匀度	/	/
其他	应符合片剂项下的有关规定	/
含量测定	高效液相色谱法 限度：本品含维生素 B ₂ 应为标示量 90.0%~110.0%	荧光分光光度法 限度：本品含维生素 B ₂ 应为标示量 95.0%~115.0%
贮藏	遮光，密封保存	遮光，密封保存

拟定的质量标准控制项目和限度要求原则上应不低于上述国内外药典标准要求，并关注以下研究内容：

①有关物质：需结合本品所用原料药的杂质概况、制剂处方工艺、降解途径研究结果和相关文献资料对制剂中可能存在的降解杂质（如 BP/EP 收载的特定杂质 A、B、D 等）进行全面分析和研究，根据质量研究和稳定性考察结果，制定合理的杂质控制限度，并订入质量标准。

已知杂质限度依据参考：

杂质 A：依据现有研究资料，杂质 A 为 ICH M7 定义的 2 类化合物，需要控制在可接受限度（合适的 TTC）以下。

杂质 B、D：依据相关研究资料，该两个杂质均为 ICH M7 定义的 5 类化合物，杂质 D 为维生素 B₂ 的体内代谢产物，可参照 ICH Q3B 制定合理的限度。

②元素杂质：根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略。

③溶出度：溶出度的检查方法和限度可参考国内外药典并依据研究结果拟定。

④溶出行为：应考察 3 批具有代表性样品在 pH 值 1.2、4.5、6.8 和水介质中的溶出曲线，考察溶出行为的批内均一性和批间均一性。

⑤含量、含量均匀度：建议采用专属性、准确度较好的 HPLC 法进行测定，含量均匀度应符合中国药典 2020 年版四部通则 0941 规定，含量限度要求应不低于标示量的 90.0%~110.0%。

5、稳定性

本品在影响因素试验、加速试验、长期试验中，杂质含量略有增长，其他考察指标应无显著变化。

参照稳定性试验相关指导原则开展稳定性研究，并结合产品的包装形式和说明书中的用法开展使用中产品稳定性研究，考察指标应包括性状、有关物质、溶出度、微生物限度、含量等。

依据国内外药典标准，本品的贮藏条件应为“遮光，密封保存”，稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

6、包材

本品所用内包材一般为瓶装或泡罩包装，所选内包材的质量和性能应保证产品质量要求，且稳定性研究结果支持包材的选择。

维生素 C 片药学研究技术要求

一、品种概述

维生素 C 可参与机体内抗体、胶原形成和组织修补，以及碳水化合物、脂肪、蛋白质的代谢，保持血管的完整，因具有抗坏血病的作用又叫抗坏血酸。本品的适应症：本品为维生素 C 补充剂。1.治疗维生素 C 缺乏症。2.提供人体免疫系统所需的高含量维生素 C，以减少病毒性感染的持续时间和发病次数。3.满足人体孕期、哺乳期、手术后、抗生素治疗阶段，消化吸收功能紊乱者，经常吸烟者对维生素 C 的额外需求。用法用量：口服。成人一次 1 片，一日 3 次。或遵医嘱。

FDA、EMA、PMDA 药物批准数据库均未查询到维生素 C 片产品信息，但在英国、德国等国家有经 MRP、DCP、INP 程序上市的维生素 C 片。目前国内有超过 1000 个维生素 C 片批准文号，规格为 20mg、25mg、50mg、0.1g、0.2g、0.25g 和 0.5g，按 OTC 药物管理。

ChP2020、USP43、EP10.2、BP2020 均收录了维生素 C 原料药，ChP2020、USP43、BP2020 均收录了维生素 C 片。

二、药学要求

1、原辅料

维生素 C 的内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准，同时需结合其制备工艺路线、结构及国外药典（EP10.2/BP2020）完善杂质（包括有机杂质、潜在致突变杂质、残留溶剂等）研究和控制，制定合理的控制限度。

有机杂质：应对 EP/BP 收录的杂质 A、杂质 C、杂质 D、杂质 F、杂质 G、杂质 H 进行分析和研究，杂质控制要求应不低于 EP/BP 要求。

潜在致突变杂质：应对可能存在的硫酸二甲酯、糠醛等进行分析 and 研究，拟定合理的控制策略。

其他：pH 值、草酸和含量应参照 EP/BP 进行严格控制。

2、处方

结合剂型的特点，选择适宜的辅料进行处方筛选和优化，辅料用量应在常规用量范围内（如 FDA 非活性成分数据库）。

3、生产工艺

维生素 C 性质较为不稳定，热、光、水分、pH、金属离子等可能引起维生素 C 降解。建议选择性状、有关物质等考察指标，对生产工艺及工艺参数进行详细研究，确定影响产品质量的关键工艺步骤和关键工艺参数，并建立有效的过程控制。

4、质量研究

(1) 质量属性

本品的质量属性应包括但不限于性状、鉴别、溶液的颜色、有关物质、溶出度、含量、含量均匀度、微生物限度等。

(2) 质量控制

国内外药典收载的维生素 C 片标准对比如下：

项目	ChP2020	USP43	BP2020
性状	白色至略带淡黄色片	/	/
鉴别	化学反应、TLC	化学反应、颜色反应 1、颜色反应 2	TLC、化学反应
溶液的颜色	在 440nm 处吸光度不得过 0.07	/	/
溶出度	/	桨法 50rpm, 900ml 水, 75% (45min)	/
有关物质	/	/	/
含量均匀度	/	符合要求	/
其他	应符合片剂项下有关的规定	/	/
含量测定	滴定法, 93.0%~107.0%	滴定法、HPLC 法, 90.0~110.0%	滴定法, 95.0~107.5%
贮藏	避光, 密封保存	避光, 密封保存	避免与金属接触, 遮光密封保存

拟定的质量标准控制项目和限度要求原则上应不低于上述国内外药典标准要求，并关注以下研究内容：

①有关物质：需结合本品所用原料药的杂质概况、制剂处方工艺、降解途径研究结果和相关文献资料对制剂中可能存在的降解杂质及可能由降解产生的潜在致突变杂质（如糠醛等）进行全面分析和研究，根据质量研究和稳定性考察结果，制定合理的杂质控制限度，并订入质量标准。

②元素杂质：根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略。

③溶出度：检查方法可参照 USP43 标准制定，限度应不低于标示量的 80%。

④溶出行为：应考察 3 批具有代表性样品在 pH 值 1.2、4.5、6.8 和水介质中的溶出曲线，考察溶出行为的批内均一性和批间均一性。

⑤含量、含量均匀度：含量的检查方法可参考国内外药典并依据研究结果拟定，含量均匀度应符合中国药典 2020 年版四部通则 0941 规定，含量限度应结合 BP 在中国药典基础上进行严格。

5、稳定性

本品在影响因素试验考察中，性状、有关物质等均有较明显变化，提示本品可能对高温、高湿和光照均较敏感。

参照稳定性试验相关指导原则开展稳定性研究，并结合产品的包装形式和说明书中的用法开展使用中产品稳定性研究，考察指标应包括性状、溶液的颜色、有关物质、溶出度、微生物限度、含量等。

依据中国药典标准，本品的贮藏条件应为“遮光，密封保存”，稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

6、包材

本品所用内包材一般为瓶装或泡罩包装，所选内包材的质量和性能应保证产品质量要求，且稳定性研究结果支持包材的选择。

叶酸片（0.4mg）药学研究技术要求

一、品种概述

叶酸（Folic Acid）也叫维生素 B9、蝶酰谷氨酸，是人体在利用糖分和氨基酸时的必要物质，是机体细胞生长和繁殖所必需的物质，在体内以四氢叶酸的形式起作用，参与嘌呤核酸和嘧啶核苷酸的合成和转化。

ChP2020 收载了叶酸原料及片剂，片剂规格为 0.4mg 和 5mg；USP43、BP2020、JP17 已收载叶酸原料药及片剂，EP10.2 收载了叶酸原料药。

二、药学要求

1、原辅料

原料药：叶酸的内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准，同时需结合其制备工艺路线、结构及国外药典（BP2020）完善杂质（包括有机杂质、潜在致突变杂质、残留溶剂等）研究和控制，制定合理的控制限度，有关物质控制策略应不低于 ChP2020 和 BP2020 叶酸标准。叶酸分子结构含手性中心，应对异构体杂质进行研究。

ChP2020 叶酸标准显示叶酸原料药在水中不溶，应对原料药的粒径进行研究。

2、处方

主药一般不得过量投料。

3、生产工艺

本品可采用常规的湿法制粒、干法制粒等生产工艺，需提供详细的生产工艺开发研究资料和工艺验证资料。

建议选择有关物质、含量均匀性、溶出度、含量等考察指标，对生产工艺及工艺参数进行详细研究，确定影响产品质量的关键工艺步骤和关键工艺参数，并建立有效的过程控制。过程控制中应关注制定光照强度控制措施。

压片前中间体颗粒内控标准质控项目应包括性状、干燥失重/水分、含量。

4、质量研究

（1）关键质量属性

本品的关键质量属性应包括但不限于性状、鉴别、有关物质、含量均匀度、溶出度、微生物限度、含量测定等。

(2) 质量控制

叶酸片国内外药典标准对比如下：

检查项目	ChP2020	BP2020	USP43	JP17
性状	黄色或橙黄色片	/	/	/
鉴别	化学鉴别，UV	TLC	UV	化学鉴别，UV
有关物质	蝶酸≤0.6%； 单杂≤1.0%； 除蝶酸外其他总杂≤3.0%	水解产物： 4-氨基苯甲酸≤0.5%； N-(4-氨基苯甲酰基)-L-谷氨酸≤2.0%	/	/
含量均匀度	应符合规定	应符合规定	应符合规定	应符合规定
溶出度	小杯法，磷酸盐缓冲液 (pH6.8)100ml，50rpm，30min≥75%	/	桨法 50rpm，500ml 水，45min≥75% (Q)	桨法 50rpm，900ml 水，45min≥75%
其他	应符合片剂项下有关的规定	应符合片剂项下有关的规定	/	/
含量	90.0~110.0%	90.0~110.0%	90.0~115.0%	90.0~115.0%
贮藏条件	遮光，密封保存。	避光保存	密封保存	遮光密封保存

拟定的质量标准控制项目和限度要求原则上应不低于上述国内外药典标准要求，并关注以下关键质量属性的研究和控制：

①有关物质：需结合本品所用原料药的杂质概况、制剂处方工艺、降解途径研究结果和相关文献资料（如叶酸原料药国内外药典标准）对制剂中可能存在的降解杂质进行全面分析和研究，根据质量研究和稳定性考察结果，制定合理的杂质控制限度，并订入质量标准。

叶酸分子结构含手性中心，应对异构体杂质进行研究，依据研究结果拟定合理的控制策略。

②元素杂质：根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略。

③溶出度：建议按照溶出度相关指导原则和品种的自身特点，制定合理的溶出条件及限度，提供充分的依据。

④溶出行为：应考察 3 批具有代表性样品在不同 pH 值及水介质中的溶出曲线，考察溶出行为的批内均一性和批间均一性。

⑤含量、含量均匀度：建议采用专属性、准确度较好的 HPLC 法进行测定，含量均匀度应符合中国药典 2020 年版四部通则 0941 规定，含量限度要求应不低

于标示量的 90.0~110.0%。

5、稳定性

参照稳定性试验相关指导原则开展稳定性研究，并结合产品的包装形式和说明书中的用法开展使用中产品稳定性研究，考察指标应包括性状、有关物质、溶出度、微生物限度、含量等。

依据中国药典，本品拟定的贮藏条件应为“避光，密封保存”，稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

6、包材

本品所用内包材一般为瓶装或泡罩包装，所选内包材的质量和性能应保证产品质量要求，且稳定性研究结果支持包材的选择。

碳酸氢钠片药学研究技术要求

一、品种概述

碳酸氢钠（Sodium Bicarbonate）为抗酸药，口服后可迅速中和胃酸，解除胃酸过多或烧心症状。

碳酸氢钠作为药品应用年代较长，各国对该类品种的管理不同，适应症和用法用量均存在一定差异。碳酸氢钠片在我国自五六十年代已经开始生产，最早收录于中国药典 1953 年版，为国家局第二批公布的甲类（双跨）非处方药。美国有碳酸氢钠口崩片和片剂上市，但橙皮书未收载，规格包括：10g（650mg）、5g（325mg）。日本橙皮书中收载了由マイラン製薬株式会社（Mylan Pharmaceutical Co.,Ltd）生产的碳酸氢钠片，持证商为辉瑞株式会社，于 2004 年 7 月上市，规格为 0.5g。英国有口服溶液（84mg/ml）和注射液（8.4% w/v）获批上市。

目前，国内已有多家企业获批生产碳酸氢钠片，规格为 0.3g 和 0.5g，按 OTC 药品管理的适应症：用于缓解胃酸过多引起的胃痛、胃灼热感（烧心）、反酸；用法用量：口服。一次 1~2 片（0.5g）/1~3 片（0.3g），每日 3 次。

中国药典收载了碳酸氢钠原料药、片剂和注射液标准；美国药典收载了碳酸氢钠原料药、片剂、口服散剂、注射液标准；英国药典收载了碳酸氢钠原料药、复方片剂、口服溶液、输液、滴耳剂、滴眼剂标准；欧洲药典收载了碳酸氢钠原料药标准；日本药局方收载了碳酸氢钠原料药和注射液标准；韩国药典收载了碳酸氢钠原料药、片剂和注射液标准。

二、药学要求

1、原辅料

碳酸氢钠：内控标准应不低于中国药典现行版本标准，建议参考国外药典标准酌情严格溶液的澄清度、氯化物和硫酸盐的控制限度，并增加碳酸盐的控制。同时，需参考各国药典（如 USP <301> Acid-Neutralizing Capacity、JP 6.04 Test for Acid-neutralizing Capacity of Gastrointestinal Medicines 等）及同类品种（如铝碳酸镁等）制酸力分析方法对制酸力进行研究及控制。此外，应结合处方工艺研究结果对其粒度进行相应控制。

2、处方

原辅料一般不得过量投料。

3、生产工艺

本品可采用常规粉末直压、湿法制粒压片等生产工艺。

建议选择碳酸盐、崩解时限、制酸力、含量、颗粒的粉体学特征等考察指标，对生产工艺及工艺参数进行详细研究，确定影响产品质量的关键工艺步骤和关键工艺参数，并建立有效的过程控制。碳酸氢钠受热易分解，在约 50℃开始逐渐分解失去二氧化碳，在 100℃下变为 sesquicarbonate ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{NaHCO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)，故生产工艺（特别是湿法制粒工艺）过程控制中应关注制定避免原料药遇热分解措施。中间体颗粒或混粉内控标准质控项目应包括性状、干燥失重（针对湿法制粒工艺）和含量。

按处方药管理的该品种存在“半片”用法用量，应根据相关指导原则进行口服片剂功能性刻痕的设计和研究。

4、质量研究

（1）关键质量属性

本品的关键质量属性应包括但不限于性状、鉴别、碳酸盐、崩解时限、制酸力、元素杂质、微生物限度、含量测定等。

（2）质量控制

现行版国内外药典收载的碳酸氢钠片标准对比如下：

项目	中国药典	英国药典 (复方碳酸氢钠片)	美国药典	韩国药典
性状	本品为白色片。			
鉴别	取本品的细粉适量，加水振摇，滤过，滤液显钠盐与碳酸氢盐的鉴别反应。	取铂丝，用盐酸润湿后，蘸取供试品，在无色火焰中燃烧，火焰呈黄色；碳酸氢盐的鉴别。	显钠盐与碳酸氢盐的鉴别反应。	显钠盐和碳酸氢盐的鉴别反应
碳酸盐	取本品，研细，精密称取适量（相当于碳酸氢钠 1.00g），加新沸过并用冰冷却的水 100ml，轻轻旋摇使碳酸氢钠溶解，加酚酞指示液 4~5 滴，如显红色，立即加盐	2.5g 粉末溶解在 50ml 无二氧化碳的水中，所得溶液的 pH 值应不大于 8.6。		

	酸滴定液 (0.5mol/L) 1.30ml, 应变为无色			
崩解时限	照崩解时限检查法, 在人工胃液中进行检查, 应在 30 分钟内全部崩解。	不适用	在人工胃液中, 应在 30 分钟内全部崩解。	应符合要求。
其他	应符合片剂项下有关的各项规定。		应满足剂量均一性要求。	应满足剂量均一性要求。
含量测定	滴定法 95.0%~105.0%	滴定法 275~325mg (每片含碳酸氢钠 500mg)	滴定法 95.0%~105.0%	滴定法 95.0~105.0%
贮藏	密封, 在干燥处保存。		Preserve in well-closed containers.	well-closed containers

申请人制订的质量标准控制项目和限度要求原则上应不低于上述国内外药典标准要求, 并关注以下关键质量属性的研究和控制:

①制酸力: 本品为通过中和胃酸发挥作用的抗酸药, 应重点关注制酸力的研究, 需参考各国药典 (如 USP <301> Acid-Neutralizing Capacity、JP 6.04 Test for Acid-neutralizing Capacity of Gastrointestinal Medicines 等) 及同类品种 (如铝碳酸镁咀嚼片等) 制酸力分析方法对制酸力进行研究及控制, 对分析方法进行规范的方法学验证, 并结合质量研究及稳定性考察结果制订合理的控制限度 (建议参照含量测定限度拟定) 订入质量标准。

②崩解时限: 本品为通过中和胃酸发挥作用的抗酸药, 应结合稳定性研究结果关注崩解时限的控制限度。

③含量测定: 参考国内外药典收载的本品标准, 建立含量测定方法, 限度应为标示量的 95.0%~105.0%。

5、稳定性研究

本品裸片在影响因素 (如高温) 试验中, 会出现碳酸盐、崩解时限不符合规定情况。

本品稳定性研究内容应包括影响因素试验、加速试验和长期试验, 必要时应进行中间条件试验考察, 同时需结合产品的包装形式和用法用量开展使用中产品稳定性研究。加速试验条件应为 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$, 长期试验条件应为 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ 或 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$, 考察指标应包括性状、碳酸盐、崩解时限、制酸力、微生物限度、含量等。

参考国内外药典标准, 本品拟定的贮藏条件应为“密封, 在干燥处保存”, 稳

定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

6、包材

本品一般采用口服固体药用高密度聚乙烯瓶或铝塑泡罩包装，所选内包材的质量和性能应保证产品质量要求，且稳定性研究结果应支持包材的选择。

氨基葡萄糖类口服固体制剂药学研究技术要求

一、概述

氨基葡萄糖是人体生理状态下存在的一种氨基单糖，临床用于治疗因关节变性及代谢功能衰退而引起的原发性或突发性关节疾病。国外药典收载了硫酸氨基葡萄糖氯化钠、盐酸氨基葡萄糖。

硫酸氨基葡萄糖胶囊最早由意大利罗达公司（Rottapharm）于 1982 年研制上市，1996 年获批进口我国，规格为 0.25g（以硫酸氨基葡萄糖计）或 0.314g（以氯化钠硫酸氨基葡萄糖计），商品名为维固力/Viartril-S。目前已获批的一致性及新四类品种包括硫酸氨基葡萄糖胶囊、盐酸氨基葡萄糖胶囊及盐酸氨基葡萄糖片剂。

BP2020、EP10.0、USP43 均收载了硫酸氨基葡萄糖氯化钠、盐酸氨基葡萄糖原料药，其中 USP 中均作为膳食补充剂收录。USP43 收载了氨基葡萄糖片剂，以膳食补充剂收录。

参比制剂情况：2017 年 6 月 9 日，国家局公布了仿制药参比制剂目录（第六批），含硫酸氨基葡萄糖胶囊：6-11，硫酸氨基葡萄糖胶囊，商品名：Viartril-S，规格：0.25g（以硫酸氨基葡萄糖计），持证商：ROTTAPHARM S.P.A，原研进口。2018 年 12 月 29 日，国家局公布的《国家药品监督管理局关于发布可豁免或简化人体生物等效性（BE）试验品种（第二批）的通告》（2018 年第 136 号）中含“氨基葡萄糖类口服固体制剂”，明确：可豁免 BE，不推荐参比制剂，需满足药学研究和评价要求。

二、药学要求

1、原辅料

所涉及品种使用的原料药为盐酸氨基葡萄糖、硫酸氨基葡萄糖氯化钠。药典收载情况如下：

检测项目	BP2020/EP10.0	USP43
性状	白色或类白色结晶性粉末	/
溶解度	在水中极易溶解，在甲醇中略溶，在丙酮中几乎不溶	/
比旋度	100mg/ml 水溶液，室温放置 3 小时。 盐酸氨基葡萄糖：+70.0°~+74.0° 硫酸氨基葡萄糖氯化钠：+50°~+55°	（1）25mg/ml 水溶液，室温放置 3 小时。 盐酸氨基葡萄糖：+70.0°~+73.0°

		(2) 35mg/ml 水溶液, 室温放置 3 小时。 硫酸氨基葡萄糖氯化钠: +50°~+55°
鉴别	(1) IR; (2) 氯化物鉴别; (3) 比旋度; (4) 硫酸氨基葡萄糖氯化钠还包括钠离子鉴别、硫酸盐鉴别。	(1) IR; (2) 氯化物鉴别; (3) HPLC; (4) 硫酸氨基葡萄糖氯化钠还包括钠离子鉴别、硫酸盐鉴别。
酸度	100mg/ml 水溶液, pH 为 3.0~5.0。	20mg/ml 水溶液, pH 为 3.0~5.0。
溶液的澄清度与颜色	盐酸氨基葡萄糖 20mg/ml 水溶液, 硫酸氨基葡萄糖氯化钠 100mg/ml 水溶液, 应澄清无色。	/
有关物质	检测方法: HPLC 法; 限度要求: 单杂≤0.05%, 总杂≤0.2%。 杂质定量方式: 采用 2-甲基吡嗪对照品法以峰面积计算杂质含量。 收载的已知杂质: 杂质 A 为 N-乙酰氨基葡萄糖, 杂质 B 为果糖嗪, 杂质 C 为 2,5-脱氧果糖嗪, 杂质 E 为 5-羟甲基糠醛。	/
干燥失重	≤0.5%	≤1.0%
炽灼残渣	盐酸氨基葡萄糖: ≤0.1% 硫酸氨基葡萄糖氯化钠: 23.5%~26.0%	盐酸氨基葡萄糖: ≤0.1% 硫酸氨基葡萄糖氯化钠: 22.5%~26.0%
硫酸盐	/	重量法测定 盐酸氨基葡萄糖: ≤0.24% 硫酸氨基葡萄糖氯化钠: 16.3%~17.3%
钾	/	硫酸氨基葡萄糖氯化钠: 乙酸溶液酸化后, 滴加亚硝酸钴钠, 不得出现沉淀
砷盐	/	≤3ppm
微生物限度	需氧菌总数不得过 10 ³ cfu/g; 霉菌和酵母菌数不得过 10 ² cfu/g; 不得检出大肠埃希菌	/
含量	检测方法: 电位滴定法 限度要求: 98.0%~102.0%	检测方法: HPLC 法 限度要求: 98.0%~102.0%

应结合所用原料药种类、药典收载情况及实际研究情况对原料药内控标准进行严格控制。

针对有关物质, 应结合原料药制备工艺、降解途径及药典收载情况对原料药的杂质谱进行全面分析, 杂质控制水平应不低于 BP2020。

针对硫酸盐含量(成盐离子): 建议参照 USP 相关质控要求(硫酸氨基葡萄糖氯化钠: 16.3%~17.3%)进行研究。

结构研究: 对于硫酸氨基葡萄糖氯化钠原料药, 应提供结构研究资料, 证明其为共晶体复盐而不是盐酸氨基葡萄糖与相应硫酸盐的简单物理混合物。研究应

至少包括热分析及其他适宜的鉴别方法，并酌情定入原料药内控标准。

2、处方工艺

本品为口服固体制剂，应根据剂型特点、原辅料性质进行处方筛选。制备工艺应满足相应剂型的一般技术要求。注册批样品批量参照发布的《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）》执行。

3、质量研究

（1）关键质量属性

本品的关键质量属性应包括但不限于性状、鉴别、有关物质、溶出度、微生物限度、含量测定等。

（2）质量控制

拟定的质量标准应关注以下关键质量属性的研究和控制：

①有关物质：应结合原料药杂质情况、降解途径及文献报道（如 EP、BP）等对本品的杂质谱进行分析，采用相应对照品对分析方法进行规范的方法学验证，并结合质量研究及稳定性考察结果制定杂质控制策略。未知杂质限度应参照产品最大日剂量及 ICH 相关要求拟定。

②元素杂质：根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略。

③溶出度及溶出曲线：本品原料药属于高溶解高渗透性物质，溶解性无明显的 pH 值依赖性，可结合产品研究情况拟定溶出度检测方法及限度。建议与硫酸氨基葡萄糖胶囊原研品（Viartril-S）进行不同 pH 值条件下的溶出曲线对比研究，同时考察自制品溶出行为的批内和批间均一性。

④含量测定：主成分化学稳定性较好，建议含量限度控制在 95.0%~105.0%。

4、稳定性

本品稳定性研究内容应包括影响因素试验、加速试验和长期试验，同时需结合产品的包装形式和用法（如瓶装产品）开展使用中产品稳定性研究。加速试验条件应为 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ ，长期试验条件应为 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ 或 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ ，考察指标应包括性状、有关物质、溶出度、微生物限度、含量等。稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

5、包装材料

所选内包材的质量和性能应保证产品质量要求，且稳定性研究结果支持包材

的选择。

口服补液盐散（Ⅲ）药学研究技术要求

一、品种概述

2006 年 WHO 公布低渗口服补液盐（ORS）的新配方即口服补液盐散（Ⅲ），为氯化钠 2.6g、氯化钾 1.5g、枸橼酸钠 2.9g、无水葡萄糖 13.5g（1000mL 水）。本品的适应症：预防和治疗腹泻引起的轻、中度脱水，并可用于补充钠、钾、氯。用法用量：临用前，将 5.125g 一袋量溶解于 250ml 温开水中，随时口服。治疗：1、成人 开始时 50ml/kg，4~6 小时内服完，以后根据患者脱水程度调整剂量直至腹泻停止。2、儿童 开始时 50ml/kg，4 小时内服用，以后根据患者脱水程度调整剂量直至腹泻停止。婴幼儿应用本品时需少量多次给予。预防：6 月以下患儿每次服用 50ml；6 月至 2 岁患儿每次服用 100ml；2 至 10 岁患儿每次服用 150ml；10 岁以上患儿遵医嘱。

目前国内有 16 家 20 个批准文号（每包 5.125g；每包 20.5g；每包 10.25g；每包 2.050g；每包 1.025g），按处方药管理。

ChP2020、BP2020、USP43 和 WHO 药典收载了口服补液盐散（Ⅲ）。

二、药学要求

1、原辅料

氯化钠、枸橼酸钠、氯化钾：内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准。

无水葡萄糖：内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准，同时需结合国外药典（EP10.2/ BP2020、USP43 以及 JP17 第一增补本）收载的葡萄糖标准增订电导率、有关物质和含量测定。上述检查项的限度可参照国外药典标准制定。

2、处方

处方均须与 WHO 推荐的处方一致。

3、生产工艺

本品具有较强的引湿性，应加强生产环境湿度的控制。工艺验证中应对混合均匀度进行考察。

4、质量研究

（1）质量属性

本品质量属性应包括但不限于性状、鉴别、碱度、干燥失重、装量差异、外

观均匀度、含量均匀度、微生物限度、含量测定（总钠、钾、总氯、枸橼酸钠、无水葡萄糖）等。

（2）质量控制

国内外药典收载口服补液盐散（III）的标准对比如下：

检查项目		ChP2020	BP2020	USP43	国际药典 2016
性状		白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末
鉴别	葡萄糖	钾盐、氯化物、枸橼酸盐	葡萄糖、钾盐、钠盐、氯化物、碳酸氢钠、枸橼酸盐、	钠盐、钾盐、氯化物、碳酸氢钠、枸橼酸盐、葡萄糖	钠盐、钾盐、氯化物、枸橼酸盐、葡萄糖
	钾盐				
	钠盐、氯化物、枸橼酸盐				
检查	碱度	7.0~8.8	不适用	7.0~8.8	7.0~8.8
	干燥失重	≤2.0%(60℃干燥)	/	≤1.0%(50℃干燥)	≤2.0%(50℃干燥)
	装量差异	±5%	/	±5%	≤5%
	外观均匀度	色泽均匀，无花纹与色斑	/	/	/
	含量均匀度	/	/	/	/
	微生物限度	应符合规定	/	/	/
含量测定	总钠	0.383~0.468g/包	90%~110%	90%~110%	90%~110%
	钾	0.177~0.216g/包	90%~110%	90%~110%	90%~110%
	总氯	0.515~0.630g/包	90%~110%	90%~110%	90%~110%
	枸橼酸钠	0.653~0.798g/包	90%~110%	90%~110%（离子色谱）	90%~110%
	无水葡萄糖	3.038~3.713g/包	90%~110%	90%~110%	90%~110%
贮藏条件		密封，在干燥处保存	密封保存	密封保存，30℃以下	密封保存

拟定的质量标准控制项目和限度要求原则上应不低于上述国内外药典标准要求，并关注以下研究内容：

①建议参考原总局办公厅公开的《关于胃肠道局部作用药物、电解质平衡用药仿制药质量和疗效一致性评价及特殊药品生物等效性试验申请有关事宜的意见》（征求意见稿）等，采用离子色谱法考察处方中各种无机盐组分可能带入的其他杂质离子（草酸盐等），必要时增加对杂质离子的控制。

②元素杂质：根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略。同时应关注对铝元素的研究，并在质量标准中进行控制。

③含量均匀度（氯化钠、氯化钾、枸橼酸钠）：应符合中国药典 2020 年版四部通则 0941 规定。

④粒度：应在质量标准中将粒度检查项单独列出。

5、稳定性

本品主药性质较稳定，在加速试验和长期试验中，各项考察指标应无显著变化。

参照稳定性试验相关指导原则开展稳定性研究，并结合产品的包装形式和说明书中的用法开展使用中产品稳定性研究，考察指标应包括性状、碱度、干燥失重、微生物限度、含量等。

依据中国药典，本品拟定的贮藏条件应为“密封，在干燥处保存”，稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

6、包材

本品所用内包材一般为药品包装用复合膜/袋，所选内包材的质量和性能应保证产品质量要求，且稳定性研究结果支持包材的选择。

葡萄糖酸钙锌口服溶液药学研究技术要求

一、品种概述

葡萄糖酸钙锌口服溶液（Calcium and Zinc Gluconates Oral Solution）为葡萄糖酸钙、葡萄糖酸锌、盐酸赖氨酸组成的复方制剂。本品的适应症：用于治疗由于缺钙、锌引起的疾病，适用人群包括妊娠妇女、哺乳期妇女、婴幼儿等特殊人群。用法用量为婴幼儿每日 5~10ml，成人每日 20~30ml，分 2~3 次饭后服用或遵医嘱。

FDA、EMA、PMDA 均未查询到葡萄糖酸钙锌口服溶液的相关信息。目前国内共有 5 家葡萄糖酸钙锌口服溶液获准上市，规格均为 10ml：葡萄糖酸钙 0.6g、葡萄糖酸锌 0.03g 与盐酸赖氨酸 0.1g，按 OTC 药物管理。

葡萄糖酸钙锌口服溶液的国家标准为 WS1-XG-008-2001（规格 10ml：含葡萄糖酸钙 0.6g、葡萄糖酸锌 0.03g、盐酸赖氨酸 0.1g），ChP2020、USP43、EP10.2、BP2020 均未收载葡萄糖酸钙锌口服溶液标准，ChP2020 收载了葡萄糖酸钙口服溶液，BP2020 收载了葡萄糖酸锌口服溶液，ChP2020、USP43、EP10.2、BP2020 均收载了葡萄糖酸钙、葡萄糖酸锌和盐酸赖氨酸原料药标准。

二、药学要求

1、原辅料

葡萄糖酸钙：内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准，同时需结合其制备工艺路线、结构及国外药典（EP10.2/BP2020）完善杂质（包括有机杂质、潜在致突变杂质、残留溶剂等）研究和控制，制定合理的控制限度。

其他：氯化物、有机杂质和硼酸、镁盐和碱金属盐、含量需参照 EP10.2/BP2020 进行严格控制，硫酸盐需参照 USP43 进行严格控制。

葡萄糖酸锌：内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准。

盐酸赖氨酸：内控标准应不低于中国药典 2020 年版二部标准，同时需结合其制备工艺路线、结构及国外药典（EP10.2/BP2020）完善杂质（包括有机杂质、潜在致突变杂质、残留溶剂等）研究和控制，制定合理的控制限度，其他单个杂质和总杂质限度可参照 BP2020 标准制定。

2、处方

本品处方中一般含有抑菌剂，应提供抑菌剂的种类和用量的研究资料（包括抑菌效力试验、稳定性试验等），选择抑菌效力符合规定的最低有效浓度的抑菌剂。

3、生产工艺

本品为葡萄糖酸钙过饱和溶液，为避免在长期储存过程中出现析出物，应对生产工艺及工艺参数进行详细研究，选择合适的生产工艺。

4、质量研究

（1）质量属性

本品质量属性应包括但不限于性状、鉴别、pH 值、澄清度与颜色、有关物质、元素杂质、微生物限度、抑菌剂含量、含量测定（葡萄糖酸根、钙离子、锌离子、盐酸赖氨酸）等。

（2）质量控制

葡萄糖酸钙锌口服溶液的国家药品标准以及国内外药典收载的单方制剂质量标准如下：

项目	葡萄糖酸钙锌口服溶液 国家药品标准（WS1-XG-008-2001）	葡萄糖酸钙口服溶液 ChP2020	葡萄糖酸锌口服溶液 BP2020
性状	无色或微黄色澄清液体	无色至淡黄色液体或黏稠液体	/
鉴别	析晶反应、显色反应、钙盐鉴别、锌盐鉴别、茆三酮反应	显色反应、钙盐鉴别	显色反应、锌盐鉴别
pH 值	3.5~6.5	4.0~7.5	3.0~4.5
相对密度	/	1.10~1.15	≥1.02
澄清度与颜色	/	应澄清	/
微生物限度	/	应符合规定	应符合规定
其他	符合口服液规定	符合口服液规定	符合口服液规定
含量	滴定法，葡萄糖酸钙：应为标示量的 90.0%~110.0% 葡萄糖酸锌：应为标示量的 90.0%~110.0%	滴定法，葡萄糖酸钙： 9.0%-10.5%（g/ml）	滴定法，葡萄糖酸锌：应为标示量的 93.0%~107.0%
	/	/	/
贮藏	密封、干燥处保存	密封保存	遮光，密封保存

拟定的质量标准控制项目和限度要求原则上应不低于国家药品标准要求，并关注以下研究内容：

①澄清度与颜色：由于本品为过饱和溶液，有析出沉淀的可能，应对澄清度与颜色进行控制。

②有关物质：应重点关注对葡萄糖酸钙、葡萄糖酸锌和盐酸赖氨酸的降解杂质的研究，结合质量研究及稳定性考察结果确定是否订入质量标准。

③抑菌剂：应将抑菌剂检查项订入质量标准，根据处方研究和稳定性考察结果等拟定合理的限度。

④元素杂质：根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略。同时应关注对铝元素的研究和控制。

⑤含量：应对葡萄糖酸根、钙离子、锌离子、盐酸赖氨酸的含量分别进行检测，限度应不低于标示量的 93.0%~107.0%。

5、稳定性

本品需进行低温、冻融试验研究，同时需结合产品的包装形式和说明书中的用法开展使用中产品稳定性研究。考察指标应包括性状、澄清度与颜色、有关物质、抑菌剂含量、微生物限度、含量等。

依据国家药品标准，本品的贮藏条件应为“密封、干燥处保存”，稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

6、包材

本品所用内包材一般为玻璃管制口服液体瓶等包装，所选内包材的质量和性能应保证产品质量要求，且稳定性研究结果支持包材的选择。