



# Q/HTZY

## 湖南华腾制药有限公司企业标准

Q/HTZY 004-2020

企业标准信息公共服务平台  
公开  
2020年10月12日 16点40分

### 磷酸奥司他韦干混悬剂

企业标准信息公共服务平台  
公开  
2020年10月12日 16点40分

2020-10-12 发布

2020-10-12 实施

湖南华腾制药有限公司 发布



## 目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 技术要求	1
5 鉴别	2
6 检验规则	9
7 包装、标识、标签	10
8 运输、贮存	10

企业标准信息公共服务平台  
公开  
2020年10月12日 16点40分



## 前 言

依据《中华人民共和国标准化法》、《中华人民共和国产品质量法》、《企业标准体系要求》，制定本标准作为磷酸奥司他韦干混悬剂生产、检测、销售过程中的质量控制依据。

本标准编写依据GB/T 1.1-2009《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写》。

本标准由湖南华腾制药有限公司提出及起草。

本标准主要起草人：唐香华、赵晓娅、许潘洪、邓泽平。

本标准首次发布。

企业标准信息公共服务平台  
公开  
2020年10月12日 16点40分



# 磷酸奥司他韦干混悬剂

## 1 范围

本标准规定了磷酸奥司他韦干混悬剂产品的质量要求、试验方法、检验规则、标志、包装、运输、贮存及要求。

本标准适用于磷酸奥司他韦与防腐剂苯甲酸钠制备的干混悬剂产品。

## 2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

中华人民共和国药典（二部）（2020年版）国家药典委员会

中华人民共和国药典（四部）（2020年版）国家药典委员会

GB/T 10111-2008 随机数的产生及其在产品质量抽样检验中的应用程序

## 3 术语和定义

中华人民共和国药典2020版中的术语和定义适用于本文件

## 4 技术要求

### 4.1 外观

白色至淡黄色，细小颗粒或粉末。

### 4.2 质量标准

#### 4.2.1 鉴别

供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

#### 4.2.2 体积沉降比

体积沉降比 $\geq 0.9\%$

#### 4.2.3 干燥失重

干燥失重 $\leq 2.0\%$

#### 4.2.4 有关物质

- a) 杂质I $\leq 0.3\%$ ;
- b) 杂质II $\leq 0.2\%$ ;
- c) 杂质III $\leq 0.3\%$ ;
- d) 其他最大单杂 $\leq 0.2\%$ ;
- e) 其他总杂 $\leq 0.5\%$ ;



f) 总杂 $\leq$ 1.5%。

#### 4.2.5 苯甲酸钠含量

0.18%–0.22% (w/w)

#### 4.2.6 含量均匀度

应符合《中国药典》含量均匀度项下要求

#### 4.2.7 微生物限度检查

需氧菌总数：采用薄膜过滤法，冲洗量为100mL，共冲洗5次，经培养，菌落总数应 $\leq$ 1000cfu/ g；

霉菌和酵母菌总数：采用薄膜过滤法，冲洗量为100mL，冲洗量为100mL，共冲洗5次，经培养，菌落总数应 $\leq$ 100cfu/ g；

控制菌：每1g产品不得检出大肠埃希菌

#### 4.2.8 奥司他韦含量

2.45%~3.05% (w/w)

### 5 试验方法

除另有说明外，在分析中使用分析纯试剂和GB/T 6682中规定的三级水或相应程度的水。试验中所用杂质标准品溶液及溶液，在没有注明其他要求时，均按《中国药典》2020年版相关附录规定制备。

#### 5.1 感官指标

采用目测、鼻嗅的方法进行。符合4.1指标。

#### 5.2 鉴别

##### 5.2.1 HPLC 法

按照含量测定项 5.8 下的方法。供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

##### 5.2.2 化学反应法

取本品内容物适量，加水振摇，滤过，滤液显磷酸盐的鉴别反应（2020年版《中国药典》通则 0301）。

#### 5.3 体积沉降比

##### 5.3.1 仪器

50mL具塞量筒。

##### 5.3.2 试剂

水（中国药典规定的纯化水）。

##### 5.3.3 分析步骤

取本品用15.6g，加水66mL，使分散均匀，量取50mL（应准确至0.1mL）置具塞量筒中，密塞，用力震摇1分钟，记下混悬物开始高度 $H_0$ 。静置3h后，记下混悬物的最终高度H。



## 5.3.4 计算公式

沉降体积比=H/H<sub>0</sub>

## 5.4 干燥失重

取本品照干燥失重测定法（中华人民共和国药典2020版（四部）通则0831）检查。平行测定两次，取两次结果算术平均值为测定结果。

## 5.5 有关物质

按高效液相色谱法（中华人民共和国药典（四部）2020版通则0512）测定。

## 5.5.1 仪器

高效液相色谱仪（二极管阵列检测器或紫外检测器）、电子天平（十万分之一精度）、容量瓶。

## 5.5.2 试剂及对照品

磷酸二氢钾、甲醇、乙腈、杂质 I 对照品、杂质 II 对照品、杂质 III 对照品。

## 5.5.3 分析步骤

## 5.5.3.1 测定条件

- a) 检测器：二极管阵列检测器或紫外检测器  
 b) 色谱柱：辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂（C8，4.6mm×250mm×5μm）  
 c) 检测波长：207nm；  
 d) 柱温：50℃；  
 e) 流动相：流动相 A：0.05mol/L 磷酸二氢钾溶液（用 1mol/L 氢氧化钾溶液调节 pH 至 5.6）-甲醇（85：15）；流动相 B：乙腈；按以下线性梯度表洗脱。

时间 (min)	流动相 A%	流动相 B%
0	100	0
10	100	0
15	83	17
45	83	17
46	100	0
55	100	0

f) 流速：1.0mL/min；

g) 进样量：15 μL

h) 稀释剂：0.05mol/L 磷酸二氢钾（pH5.6）-甲醇-乙腈（700:150:150）

## 5.5.3.2 对照品溶液配制

取杂质 I 对照品、杂质 II 对照品与杂质 III 对照品各适量，分别精密称定，加稀释剂溶解并稀释制成每 1mL 约含杂质 I 2.2μg、杂质 II 1.5μg 和杂质 III 3.5μg 的混合溶液。

## 5.5.3.3 供试品溶液配制

取本品适量（约相当于磷酸奥司他韦 25mg），精密称定，置 25mL 量瓶中，加稀释剂使磷酸奥司他韦溶解，并稀释制成每 1mL 中含 1mg 的溶液，摇匀，滤过，取续滤液。



## 5.5.3.4 对照溶液

精密量取供试品溶液 1mL，置 100mL 量瓶中，用稀释剂稀释至刻度，摇匀。

## 5.5.3.5 检测

取精密量取供试品溶液 15 μL 注入液相色谱仪，检测，记录色谱图，主峰与相邻杂质峰分离度应不小于 1.5，理论塔板数不得小于 2000。精密量取供试品溶液、对照溶液与对照品溶液各 15 μL，分别注入液相色谱仪中，记录色谱图。对照品溶液各杂质出峰顺序分别为杂质 III、II、I。

## 5.5.4 结果计算

## 5.5.4.1 已知杂质 I、II、III 计算

$$\text{杂质}_i = \frac{A_{Ti} \times C_{Si} \times V_T}{A_{Si} \times m \times P_c \times 1000}$$

$A_{Ti}$ ，表示供试品色谱图中，杂质 I、II、III 的峰面积；

$C_{Si}$ ，表示杂质 I、II、III 对照品溶液的浓度，μg/mL；

$V_T$ ，表示供试品的稀释体积，mL；

$A_{Si}$ ，表示杂质 I、II、III 对照品色谱图中，杂质 I、II、III 的峰面积；

$m$ ，表示供试品称重，mg；

$P_c$ ，表示供试品颗粒中奥司他韦含量；结果参照含量测定项 w/w。

## 5.5.4.2 未知单杂计算

$$\text{未知单杂 (\%)} = \frac{A_{T未}}{A_{对}}$$

$A_{T未}$ ，表示供试品色谱图中，未知单杂峰面积；

$A_{对}$ ，表示对照溶液色谱图中，主峰峰面积；

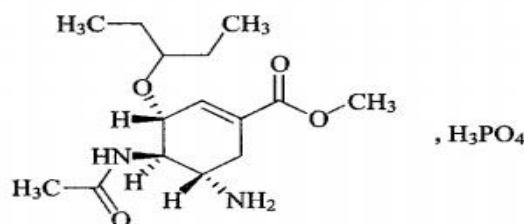
## 5.5.4.3 未知总杂

$$\text{未知总杂 (\%)} = \frac{\sum A_{T未}}{A_{对}}$$

$A_{T未}$ ，表示供试品色谱图中，未知单杂峰面积；

$A_{对}$ ，表示对照溶液色谱图中，主峰峰面积；

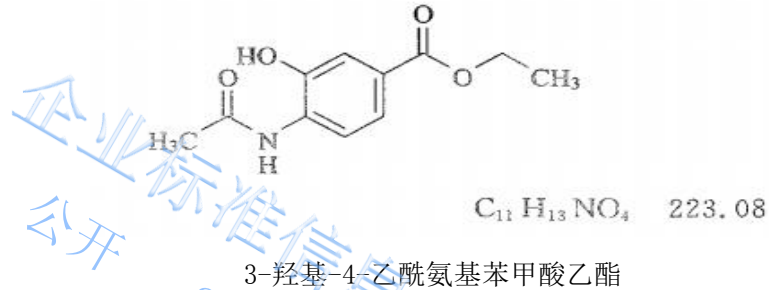
## a) 杂质 I



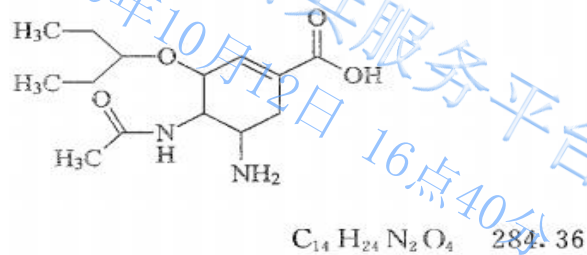
(3R, 4R, 5S)-4-乙酰氨基-5-氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-羧酸甲酯磷酸盐



b) 杂质 II



c) 杂质 III



## 5.6 苯甲酸钠含量测定

### 5.6.1 仪器

与 5.5.2 项相同。

### 5.6.2 试剂

苯甲酸钠对照品、磷酸二氢钾、甲醇、乙腈、水（超纯水）

### 5.6.3 分析步骤

#### 5.6.3.1 测定条件

- 检测器：二极管阵列检测器或紫外检测器
- 色谱柱：辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂（C<sub>8</sub>，4.6mm×250mm×5μm）
- 检测波长：207nm；
- 柱温：50℃；
- 流动相：流动相 A：0.05mol/L 磷酸二氢钾溶液（用 1mol/L 氢氧化钾溶液调节 pH 至 5.6）-甲醇-乙腈（700：245：135）；
- 流速：1.0mL/min；
- 进样量：15 μL。

#### 5.6.3.2 对照品溶液

取苯甲酸钠对照品 11mg，置 100mL 量瓶，加水溶解并定容至刻度，摇匀，精密量取 5mL 置 10mL 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，即得。



### 5.6.3.3 供试品溶液

取本品适量（约相当于苯甲酸钠 1.38mg），精密称定，置 25mL 量瓶中，加水使溶解并稀释至刻度，摇匀，过滤，取续滤液，即得。

### 5.6.3.4 检测

取对照品、供试品溶液各 15 μL 分别注入液相色谱仪，检测，记录色谱图。对照品色谱图中，苯甲酸钠主峰的理论塔板数不得低于 2000。

### 5.6.4 结果计算

$$\text{含量} = \frac{A_T \times M_S \times V_T}{A_S \times V_S \times m_T}$$

$A_T$ ，表示供试品色谱图中，苯甲酸钠峰峰面积；

$M_S$ ，表示苯甲酸钠对照品称量，mg；

$V_T$ ，表示供试品的稀释体积，mL；

$A_S$ ，表示苯甲酸钠对照品色谱图中，主峰峰面积；

$V_S$ ，表示苯甲酸钠对照品的稀释体积，mL；

$m_T$ ，表示供试品称重，mg；

以两份平行样的结果报告，平行样的 RAD 应小于 2%。

## 5.7 微生物限度检查

### 5.7.1 设备和材料

- 恒温培养箱：温度应控制在  $32.5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $22.5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ；
- 冰箱：温度应控制在  $2^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ ；
- 恒温水浴箱：温度应控制在  $46^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ；
- 天平：感量为 0.1g；
- 振荡器；
- 均质器；
- 无菌吸管 1mL（具 0.01mL 刻度）、10mL（具 0.1mL 刻度），或微量移液器及吸头；
- 无菌锥形瓶：容量为 250mL 或 500mL；
- 无菌培养皿：直径为 90mm；
- pH 计或精密 pH 试纸；
- 放大镜或/和菌落计数器。
- 薄膜过滤器

### 5.7.2 培养基和试剂

- 无菌生理盐水：应符合 DB61/T1001.1-2015 中 3.6.3 规定的要求。
- pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液：取磷酸二氢钾 3.56g，无水磷酸氢二钠 5.77g，氯化钠 4.30g，蛋白胨 1.00g，加水 1000mL，微温溶解，必要时滤过使澄清，分装，灭菌。
- 胰酪大豆胨琼脂培养基、沙氏葡萄糖琼脂培养基、胰酪大豆胨液体培养基：按中国药典 2020 年版四部附录 1101 无菌检查法培养基规定配制。
- 麦康凯琼脂培养基、麦康凯液体培养基：按中国药典 2020 年版四部附录 1106 非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法培养基规定配制。



### 5.7.3 操作步骤

#### 5.7.3.1 供试品溶液的制备

取本品 10g，用 pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液稀释制成 1:10 的供试品溶液，用 0.1mol/L 氢氧化钠调节 pH6-8（加入体积不得超过 2mL，否则应补充加入同等比例的供试品）。

#### 5.7.3.2 需氧菌总数检查

a) 取直径 90mm 的无菌平皿，注入 15~20mL 温度不超过 45℃ 溶化的胰酪大豆胨琼脂培养基，备用。

b) 取供试品溶液 10mL，于薄膜过滤法过滤，滤膜孔径为 0.45 μm，直径为 50mm，采用 pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液冲洗，每次 100mL，冲洗 5 次。转移滤膜菌面朝上贴于上述胰酪大豆胨琼脂培养基平板上，平行制备两份。

c) 取供试品溶液 1mL，加 pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液稀释制成 10mL (10<sup>-2</sup>)，同上述“b)”制备两份样品。

d) 取供试品溶液 1mL，加 pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液稀释制成 10mL (10<sup>-2</sup>)，再取 1mL，加 pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液稀释制成 10mL (10<sup>-3</sup>)，同上述“b)”制备两份样品。

e) 将 b)、c)、d) 制备的菌薄膜于 32.5℃±2℃ 培养箱中培养 3-5 天，每日观察菌落生长情况。

f) 从第 3 天开始点计平板上生产的所有菌落数，计数并报告，菌落蔓延生长成片的平板不宜计数。点计菌落数，每张滤膜上的菌数应不超过 100cfu。若同稀释级两个平板的菌落数平均值不小于 15，则两个平板的菌落数不能相差 1 倍或以上。以符合要求的报告级别报告，检出菌数应不得过 1000cfu/g。

#### 5.7.3.3 霉菌和酵母菌总数检查

取本品 10g，用 pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液稀释制成 1:10 的供试品溶液，用 0.1mol/L 氢氧化钠调节 pH6-8（加入体积不得超过 2mL，否则应补充加入同等比例的供试品）。

#### 5.7.3.4 需氧菌总数检查

a) 取直径 90mm 的无菌平皿，注入 15~20mL 温度不超过 45℃ 溶化的沙氏葡萄糖琼脂培养基，备用。

b) 取供试品溶液 10mL，于薄膜过滤法过滤，滤膜孔径为 0.45 μm，直径为 50mm，采用 pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液冲洗，每次 100mL，冲洗 5 次。转移滤膜菌面朝上贴于上述沙氏葡萄糖琼脂培养基平板上，平行制备两份。

c) 取供试品溶液 1mL，加 pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液稀释制成 10mL (10<sup>-2</sup>)，同上述“b)”制备两份样品。

d) 将 b)、c) 制备的菌薄膜于 22.5℃±2℃ 培养箱中培养 5 天，第 5 日取出计数。

e) 从第 5 天开始点计平板上生产的所有菌落数，计数并报告，菌落蔓延生长成片的平板不宜计数。点计菌落数，每张滤膜上的菌数应不超过 100cfu。若同稀释级两个平板的菌落数平均值不小于 15，则两个平板的菌落数不能相差 1 倍或以上。以符合要求的报告级别报告，检出菌数应不得过 100cfu/g。

#### 5.7.3.5 控制菌检查



a) 取直径 90mm 的无菌平皿, 注入 15~20mL 温度不超过 45℃ 溶化的胰酪大豆胨琼脂培养基, 备用。

b) 取供试品溶液 10mL, 于薄膜过滤法过滤, 滤膜孔径为 0.45 μm, 直径为 50mm, 采用 pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液冲洗, 每次 100mL, 冲洗 5 次。转移滤膜菌面朝上贴于上述胰酪大豆胨液体培养基平板上, 平行制备两份。

c) 将 b) 制备的菌薄膜于 32.5℃ ± 2℃ 培养箱中培养 18~24 小时, 取出培养物 1mL 接种至 100mL 麦康凯液体培养基中, 42~44℃ 培养 24~48 小时。取麦康凯液体培养物划线接种于麦康琼脂培养基平板上, 30~35℃ 培养 18~72 小时。

d) 结果判断: 若麦康凯琼脂培养基平板上有菌落生长, 应进行分离、纯化及适宜的鉴定试验, 确证是否为大肠埃希菌; 若麦康凯琼脂培养基平板上没有菌落生长, 或虽有菌落生长但鉴定结果为阴性, 判供试品未检出大肠埃希菌。

## 5.8 含量测定

### 5.8.1 仪器

高效液相色谱仪(二极管阵列检测器或紫外检测器)、电子天平(十万分之一精度)、容量瓶、大肚移液管、刻度移液管。

### 5.8.2 试剂

磷酸奥司他韦对照品、磷酸二氢钾、甲醇、乙腈、水(超纯水)

### 5.8.3 分析步骤

#### 5.8.3.1 测定条件

- 检测器: 二极管阵列检测器或紫外检测器
- 色谱柱: 辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂(C8, 4.6mm × 250mm × 5μm)
- 检测波长: 207nm;
- 柱温: 50℃;
- 流动相: 流动相 A: 0.05mol/L 磷酸二氢钾溶液(用 1mol/L 氢氧化钾溶液调节 pH 至 5.6) - 甲醇-乙腈(700:245:135);
- 流速: 1.0mL/min;
- 进样量: 15 μL。

#### 5.8.3.2 对照品溶液

取磷酸奥司他韦对照品 10mg, 置 50mL 量瓶, 加水溶解并定容至刻度, 摇匀, 即得。

#### 5.8.3.3 供试品溶液

取本品 1 袋, 共 10 袋, 分别置 100mL 量瓶中, 精密称定, 置 25mL 量瓶中, 加水适量, 振摇使溶解, 再加水并定容至刻度, 摇匀, 过滤, 取续滤液 5mL, 置 10mL 量瓶中, 加水定容至刻度, 摇匀, 即得。

#### 5.8.3.4 检测

取对照品、供试品溶液各 15 μL 分别注入液相色谱仪, 检测, 记录色谱图。对照品色谱图中, 苯甲酸钠主峰的理论塔板数不得低于 2000。

## 5.8.4 结果计算



## 5.8.4.1 含量计算

$$\text{含量 (\%)} = \frac{X}{m_T}$$

$$X = \frac{A_T \times M_S \times V_T \times 0.76}{A_S \times V_S}$$

$A_T$ , 表示供试品色谱图中, 磷酸奥司他韦峰面积;

$M_S$ , 表示磷酸奥司他韦对照品称量, mg;

$V_T$ , 表示供试品的稀释体积, mL;

$A_S$ , 表示磷酸奥司他韦对照品色谱图中, 主峰峰面积;

$V_S$ , 表示磷酸奥司他韦对照品的稀释体积, mL;

$m_T$ , 表示产品的规格, mg;

## 5.8.4.2 含量均匀度计算

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad \bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n} \quad A = |\text{标示量} - \bar{X}|$$

式中:  $\bar{X}$ , 含量平均值;

S, 含量的标准差;

A, 标示量与均值之差的绝对值;

n, 样品数量。

a) 若  $A+2.2S \leq 20$ , 则供试品的含量均匀度符合规定;

b) 若  $A+S > 20$ , 则不符合规定;

c) 若  $A+2.2S > 20$ , 且  $A+S \leq 20$ , 则应另取供试品 20 个复试。

根据初、复试结果, 计算 30 个单剂的均值  $\bar{X}$ , 标准差 S 和标示量与均值之差的绝对值 A。再按下述公式计算并判定。

当  $A \leq 5$  时, 若  $A^2+S^2 \leq 100$ , 则供试品的含量均匀度符合规定; 若  $A^2+S^2 > 100$ , 则不符合规定。

当  $A > 5$  时, 若  $A+1.7S \leq 20$ , 则供试品的含量均匀度符合规定; 若  $A+1.7S > 20$ , 则不符合规定。

## 6 检验规则

## 6.1 抽样

每一批次样品按照 GB/T 10111-2008 随机抽样原则, 抽取产品全检量的 3 倍数, 在保持最小包装完好的情况下混合均匀, 等分成 3 份, 以备检验, 复核和留样之用。

6.2 每批产品均应进行全检合格后才能放行出库。

6.3 每年至少取一批产品进行稳定性考察, 考察指标为除鉴别项的其他检查项。出厂检验项目为技术要求的全部检查指标。



6.4 检验结果中如有项目不合格时，可以加倍抽样复验。复验结果中如仍有一项指标不合格，则判定该批产品为不合格品。

#### 7 包装、标识、标签

采用复合膜袋包装，外加小纸盒。按国家药监局颁布的“局令第24号”药品说明书和标签管理规定印刷标签。

#### 8 运输、贮存

室温条件储存。运输过程注意防水、防潮、高温。

企业标准信息公共服务平台  
公开  
2020年10月12日 16点40分

企业标准信息公共服务平台  
公开  
2020年10月12日 16点40分