

·内部资料·

国内外部分 药品质量对比

(附：六种药典原料药品质量标准)

石油化学工业部科学技术情报研究所

一九七七年五月

目 录

一、前言	(1)
二、研究方法	(8)
三、结果与讨论	(10)
四、结论	(12)
五、参考文献	(14)
六、附录	(20)
七、致谢	(20)
八、参考文献	(28)
九、附录	(30)
十、致谢	(32)
十一、参考文献	(33)
十二、附录	(35)
十三、致谢	(36)
十四、参考文献	(39)
十五、附录	(43)
十六、致谢	(45)
十七、参考文献	(46)
十八、附录	(46)
十九、致谢	(49)
二十、参考文献	(50)
二十一、附录	(51)
二十二、致谢	(54)
二十三、参考文献	(56)
二十四、附录	(57)
二十五、致谢	(65)
二十六、参考文献	(69)
二十七、附录	(73)
二十八、致谢	(76)
二十九、参考文献	(78)
三十、附录	(80)
三十一、致谢	(82)
三十二、参考文献	(84)
三十三、附录	(85)

编 者 说 明

我们编写《国内外部分药品质量对比》和《六种药典原料药品质量标准》两资料，目的是供有关生产和科研单位在制定药品质量赶超世界先进水平规划时参考。

《国内外部分药品质量对比》一资料收集整理了几十种进口药品与国内同品种药品的对比结果。检验工作是在北京药品生物制品检定所及上海医药工业研究院等单位的大力支持下完成的。

《六种药典原料药品质量标准》一资料则是把我国新版药典（即将出版）原料药品质量标准与美、苏、日、英及欧洲药典原料药品质量标准进行比较。此项工作是在上海医药工业研究院情报站的大力支持下，北京制药工业公司所属单位、卫生部药典委员会的大力协助下完成的。

石 油 化 学 工 业 部 医 药 局

石油化学工业部科学技术情报研究所

1977年4月26日

目 录

盐酸阿糖胞苷	(1)
苯丁酸氮芥(瘤可宁)	(8)
环磷酰胺	(10)
氟脲嘧啶	(12)
非那西汀	(14)
对乙酰氨基酚(扑热息痛)	(20)
安乃近	(26)
保泰松	(28)
泛酸钙	(30)
止血环酸	(32)
葡萄糖	(33)
马来酸麦角新碱	(35)
硫酸阿托品	(36)
潘生丁	(39)
氯苯丁酯(安妥明、冠心平)	(43)
烟酸	(45)
烟酰胺	(46)
氨甲丙二酯(安宁)	(46)
枸橼酸乙胺嗪	(49)
盐酸异丙嗪	(50)
异烟肼	(51)
对氨基水杨酸钠	(54)
维生素 A	(56)
维生素 C (抗坏血酸)	(57)
维生素B ₁ (盐酸硫胺)	(65)
维生素B ₂ (核黄素)	(69)
维生素B ₆ (盐酸吡多辛)	(73)
炔诺酮	(76)
甲基炔诺酮	(78)
炔雌醇	(80)
苯甲酸雌二醇	(82)
戊酸雌二醇	(84)
醋酸可的松	(85)

氢化可的松.....	(86)
醋酸氢化可的松.....	(89)
醋酸氟氢可的松.....	(91)
醋酸氢化泼尼松.....	(92)
应用薄层层析法对八种激素药物国内外同产品对比的情况.....	(94)
附：留体激素药物的薄层层析.....	(97)
三磷酸腺甬.....	(100)
辅酶 A.....	(108)
硫酸链霉素.....	(111)
土霉素.....	(115)
甲烯土霉素.....	(119)
四环素.....	(121)
青霉素.....	(125)
甲哌力复霉素.....	(130)
新生霉素.....	(136)
红霉素.....	(137)
乳糖酸红霉素.....	(140)
制霉菌素.....	(140)

盐酸阿糖胞苷 Cytarabini Hydrochloridum

一、试验单位：北京药品生物制品检定所

【样品】

(1) 上海第十二制药厂

原料	批号741201、741203、741003
粉针剂50mg	批号741001、750201、750301

(2) 东北制药总厂

原料	混合批
----	-----

(3) 美国 Upjohn 公司 Cytosas 粉针剂 100mg

批号49001

【检验结果】 见表1

1. 注射用阿糖胞苷在测含量测定时，按上海市药品标准规定应取四支，分别制成0.001%的溶液，用分光光度法测其含量，四支均应符合规定。

因供我所样品量不够，我们每批仅取一支，精确得其内容物的量，并同时立即称样供作含量测定及干燥失重的样品，得出其百分含量后乘内容物的量，得出该一支样品相当标示量。我们测得含量数据，仅为一支样品。

2. 注射用阿糖胞苷750301批干燥失重超过规定（因样品少仅一支结果）

3. 红外图谱：因国内产品为盐酸盐 ($C_9H_{13}O_5N_3 \cdot HCl$)，美国产品为盐基 ($C_9H_{13}O_5N_3$) 开始测的红外图谱不一致。经以下处理后基本一致：取国内产品用无水乙醇溶解后滴加氢氧化铵使呈碱性，加乙醚析出盐基倾去上清液在五氧化二磷干燥器中干燥。另取美国产品在水乙醇中溶解后加乙醚析出，倾去上清液后析出物在五氧化二磷干燥器中干燥。两者的红外图谱，除去 $1725m\mu$ 波长稍有差别，及在 $1410m\mu$ 波长处峰高稍有不同外基本一致。

4. 层析：

(1) 薄板 (a) 层析：三氧化二铝

(中性，上海试剂五厂) 过180目筛8.5g 加石膏1.5g 加水约40ml 铺板7块 (20×5) 于 105° 活化。

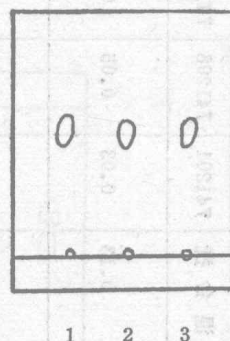


图 1

1 东北原料 2 上海粉针 3 美国粉针

表 1

样 品 批 号 项 目	东北制药厂		上 海 第 十 二 制 药 厂					美 国 upjohn		上 海 市 药 品 标 准	
	原 料	原 料	原 料		粉 针 剂			粉 针 剂	原 料	粉 针 剂	
			741201	741203	741003	750201	750301				741001
干燥失重, %	0.13	0.03	0.05	0.04	0.43	9.08	0.07	2.67	规定不得过0.5%	不得过5%	
比 旋 度	+131.5	+132	+130.2	+132.3					规定 +125~133°		
含量测定, %	103.5	102.4	101.0	102.5	94.91 相当算量 108.2	97.88	95.37		按干品计, 含 (C ₉ H ₁₃ O ₅ N ₃ ·HCl) 应力96.0~104%	以(C ₉ H ₁₃ O ₅ N ₃ HCl)计, 应为标示量的 85.0~115.0%	
紫外吸收光谱	符合规定	同左	同左	同左	同左	同左	同左		見上海市药品标准 (1974)	同原料	
红 外 光 谱	因国内产品为 C ₁₉ H ₁₃ O ₅ N ₃ ·HCl, 国外产品为C ₁₉ H ₁₃ O ₅ N ₃ , 得红外图谱不一致, 经处理后基本一致										
色 层 分 析	有的一致, 有的原料与粉针剂不一致, 见附图										
pH	2.75		2.76			5.91		5.07		pH 值应为 5.5~7.0	

展开剂：1. 异丙醇-氨水-水 (7:2:2)

2. 异丙醇-氨水-水 (7:1:2)

点样：50mg溶于5ml水中点样约200 μ g

在短波紫外光灯下观察斑点国内外产品一致见图1

(b) 1. 硅胶HF254 + 366见图2。

2. 硅胶G (上海) 见图3。

展开剂：氯仿-丙醇 (3:1)

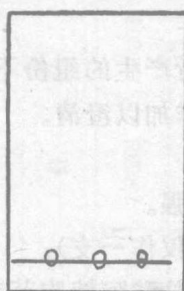
(c) 硅胶GF254

展开剂：1. 正丁醇-异丙醇 (3:1)

2. 氯仿-异丙醇 (3:1)

层析图一致见图4。

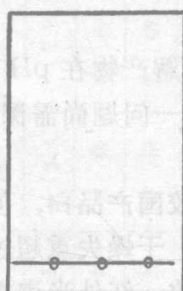
(b) (c) 点样与观察斑点同 (a)



1 2 3

图2

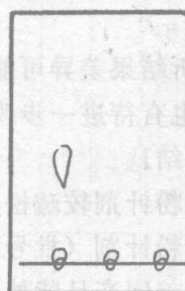
1 东北原料;



1 2 3

图3

2 上海粉针



1 2 3

图4

3 美国粉针

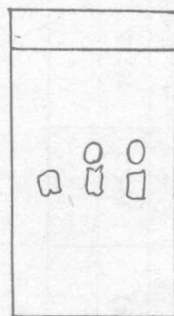
(2) 纸层析

纸：Whatman No.1.

展开剂：正丁醇-醋酸-水 (4:1:5)

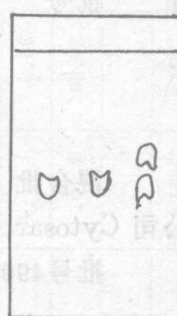
显点：短波紫外光灯

点样：同 (1) (a)，及上海原料见图5



1 2 3

1 东北原料
2 美国粉针
3 上海粉针

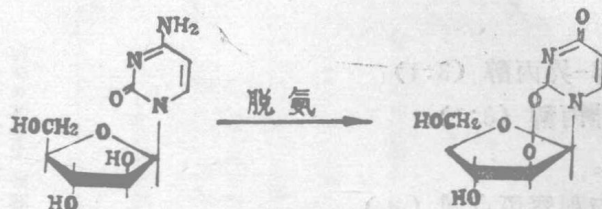


1 2 3

1 东北原料
2 上海原料
3 美国粉针

图5

从以上层析结果看,有的层析条件,国产的原料与粉针剂与美国粉针剂结果一致,但有的层析条件原料与国内外粉针剂结果不一致,原料能分出两个点,而粉针只分出一个点。原料的pH值经测定为2.76左右,而粉针剂的pH为5.06~5.91,参考文献①阿糖胞苷在水溶液中遇酸催化降解的推测历程,阿糖胞苷在酸性到弱碱性范围pH0—7.8通过一个中间产物脱氨产生X,在pH2—3时收率最大,而在pH5.5—7.8时,其收率很难鉴别。



所以估计上述层析结果差异可能由于降解产物在pH不同时所产生的组份不同所致。层析溶媒系统的选择性也有待进一步改进。这一问题尚需深入的工作加以澄清。

【质量对比小结】

1. 美国产品粉针剂较疏松,色泽较国产品白,但吸潮性强。
2. 上海产品粉针剂(批号750301)干燥失重超过规定(仅作一支)。
3. 国产品与美国产品紫外光谱一致。红外光谱把国产的盐酸阿糖胞苷变为阿糖胞苷后,国内外产品基本一致。
4. 从板层析结果看,因对照的国外产品系粉针剂,故很难判断国内外产品质量的优劣。

① Robert E. Natari, et al. J. Pharm. ci. 61.1189. 1972

二、试验单位: 上海医药工业研究所

【样品】 (1) 上海第十二制药厂

原料		批号	741201
			741203
			741003
粉针剂	50mg	批号	741001
			750201
			750301

(2) 东北制药总厂

原料 混合批

(3) 美国 Upjohn 公司 Cytosar

粉针剂 100mg 批号49001

【检验结果】 见表2。

层析条件:

层析板: Al_2O_3 中性 (E. Merck)

厚度 0.1mm

活化 105℃ 30分钟

表 2

样 品 批 号		东北制药总厂		上 海 第 十 二 制 药 厂					美 国 Upjohn	72 年 暂 行 标 准	
		原 料	料	原 料		粉 针 剂		粉 针 剂		粉 针 剂	原 料
项 目		上海复验	本厂化验	741201	741203	741003	741001	750201	750301		
鉴 别		+	—	+	+	+	+	+	+	+	
熔点(℃同时分解)		191.0	191.2	194.5	191	190				186	188—195
澄 明 度			不符合规定				清	清	清		
pH			2.59				6.15	6.4	5.9	4.95	6.4—6.9
装 量 差 异							合 格	合 格	合 格	—	
干燥失重 (%)			0.16	合 格	合 格	合 格	合 格	合 格	合 格		不超过 0.5
炽灼残渣 (%)			0.06							阿 糖 胞 苷 (标示量)	不超过 0.5
含 量 (%)		101.3	99.45	101	101.4	100	100	103	102.2	105.5	96—104
E ₁ ^{1%} _{1cm}				0.490	0.492	0.485					
比 旋 度		+133°	+130°	+130°	+130°	+125°					+125—133°
外 观		白色结晶性粉末								吸 潮 性 强	
色层 分析	主 斑	0.58		同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	
	杂 斑										
R _f	(500 微克)		0	0	0	0	0	0	0	0	
紫 外 光 谱		见 附 图		同	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	

展开剂：异丙醇-氨水-水（7:2:2）

点样量：25mg溶于0.5ml水中，点样250微克，500微克。

展 程：约15cm

展开完毕后，在紫外灯短波观察斑点。

参考资料：

（1）R. E Notari 等, Journol of Pharmaceutical Science 56 804 (1967)

质量对比小结：

（1）国内外产品都有 Rf 为 0 的杂质斑，美国粉针剂原点深，国产原料浅，美国 Upjohn 49001批粉针剂产品还有极微量Rf为0.07的杂质斑。

（2）美国产品粉针剂为游离阿糖胞苷冷冻干燥质量较高，粉剂疏松，但吸潮性强。

（3）美国 Upjohn 产品和国内上海、东北产品的红外光谱不一致。

现将各种产品进行调整pH值的处理，重新测定红外光谱，补充报告如下：

样品处理情况：

① 依美国Upjohn粉针剂批号444CG，200mg溶于8毫升水中，所测定的pH值5.00为准。

将上海第十二厂原料批号741003及上海第十二厂粉针剂批号 740501，同上调节 pH，见表 3。

表 3

样 品		批 号	用 量 (mg)	处 理 情 况	pH 值
美国 Upjohn粉针剂		444CG	200	溶于 8ml水中	5.00
上 第 十 二 海 厂	原 料	741003	200	溶于8ml水中，pH2.05加N/10NaOH调节到	5.15
	粉 针 剂	740501	200	溶于8ml水中，pH5.95加N/10HCl 调节到	5.05

然后在同一箱内冷冻干燥，再行测定红外光谱，三者图谱均一致。

② 东北总厂与上海第十二厂原料其pH值各自在2.59，2.05所测定的红外光谱也一致，东北总厂样品没有重新测定，根据上述结果认定上海第十二厂、东北总厂和美国 Upjohn 产品是一致的，所差的是溶液pH不同。

紫外光谱则一致

（4）上海十二厂产品是盐酸阿糖胞苷，但标名为阿糖胞苷，应予纠正。

我院对去年对比品种中盐酸阿糖胞苷进行层析复试，现将采用薄层层析和纸层析对比结果报告如下：

1. 薄层层析（上海医药工业研究院）

层析板：Al₂O₃中性（E.Merck）

厚度 0.1毫米

活化 105℃30分钟

展开剂：

异丙醇——氨水——水（7:2:2）

点样量：25mg溶于0.25ml水中，点样700微克
展 程：约1.5厘米
展开完毕后，挥发溶剂，在短波紫外灯下观察见图 6。

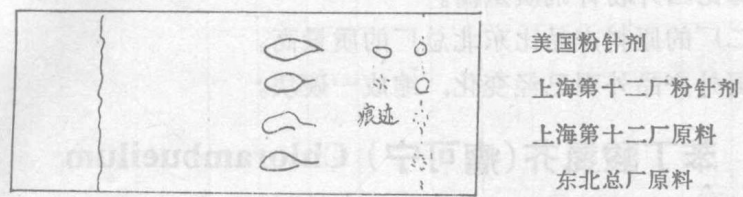


图 6

2. 纸层析（北京药品生物制品检定所）
层析纸：Whatman 1号滤纸
展开剂：正丁醇——醋酸——水（4:1:5）
点样量：25毫克溶于0.25毫升水中
点样200、500、700微克
展程 约28厘米
展开完毕后，在长短波紫外灯下观察见图 7、8、9

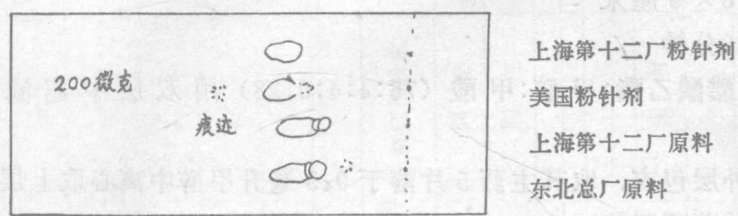


图 7

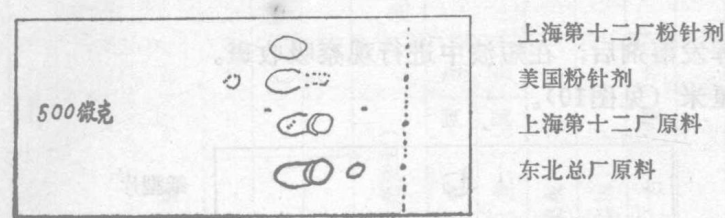


图 8

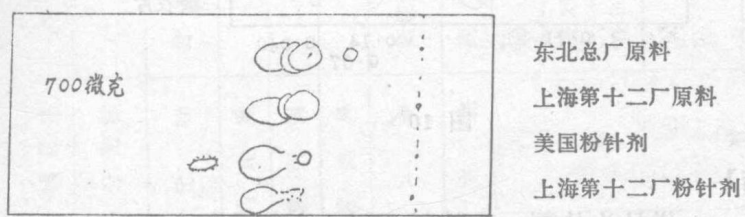


图 9

【小结】

(1) 薄层层析和纸层析二种方法对比, 纸层析法优于薄层层析法分离度高, 且较灵敏。

(2) 国内上海比国外粉针剂质量高。

(3) 上海十二厂的原料产品比东北总厂的质量高。

注: 留样的国外产品外观已经变化, 缩成一硬块。

苯丁酸氮芥(瘤可宁) Chlorambueilum

试验单位: 上海医药工业研究院

【样品】1. 上海第十二制药厂 原料

批号: 750101, 750201, 750302, 730903

2. 上海第十一制药厂 片剂

批号: 纸型片750101 2mg, 糖衣片710303 2mg

3. 英国Wellcome公司 Leukeran 片剂 2mg

批号: 36160有效期76年8月

【检验结果】见表4。

层析条件:

层析板: 硅胶HF254 E. Merck 2.5克加8毫升0.5%羧甲基纤维素钠水溶液。

玻璃板面镜: 18×9厘米

活化: 110℃ 60分钟

展开剂: 氯仿:醋酸乙酯:甲醇:甲酸(76:4:4:0.28)用双层中速滤纸饱和层析缸。

样品处理:

将片剂, 剥落外层包衣, 取其主药5片溶于0.5毫升甲醇中离心取上层清液(实际可直接溶于甲醇中, 因辅药不干扰)。

点样量: 5微升相当100微克, 点样100, 200, 500微克, 点样, 展开均在暗室中进行。

展程: 12厘米

展开完毕后, 挥发溶剂后, 在短波中进行观察吸收斑。

展析图谱: 12厘米(见图10)。

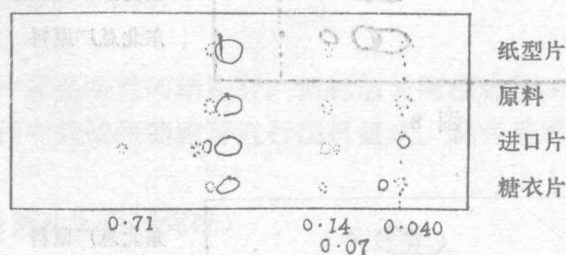


图 10

【质量对比小结】

1. 英国 Wellcome 样品为片剂, 有辅料, 因此不能进行全面对比。

2. 国产制剂, 纸型片质量较糖衣片好。

表 4

项 目	产 品 批 号				上 海 第 十 二 药 厂 (原 料)				上 海 第 十 一 药 厂			英 国 Wellcome		新 版 药 典 标 准	
	750101	750201	750302	(73年9月测定) 730903	(75年5月复测) 730903	糖 衣 片 710303	纸 型 片 750101	片 剂	片 剂	片 剂	片 剂	片 剂	片 剂	原 料	料
熔 点 (°C)	65—66	64—65.5	64.5—65.5	64—65.5	64—65.5									64—68	
含 量 %	100	100.6	100.2	99.11	98.5									不得少于98%	
分 光 法					98.77	(标示量) 77.31	96.56	(标示量) 103.5	(标示量) 85.0—110.0%						
化 物	合 格	合 格	合 格	合 格										加硝酸银不得 立刻产生浑浊	
平 均 片 重						0.1283克		0.2336克							
崩 解 时 间						18分钟		10分钟							
片 重 差 异						合 格		合 格							
外 观	微红色粉末 (迁光变红)	类白色结晶 性粉末	微红色粉末												
色 层 分 析	主 斑	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	0.39							
		同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	0.48							
	在 200 微克时出现						→	0.54(100微克)							
	在 500 微克时出现						→	0.71(100微克)							
	同 右	同 右	同 右	同 右	同 右	同 右	同 右	0.14							
质 量								0.07(100微克)							
	—	—	—	—	—	0.04	—	—							
	同 右	同 右	同 右	同 右	同 右	同 右	同 右	0							
红 外 光 谱	附图从略	同 左	同 左	同 左	同 左	因有辅料干扰未做红外光谱									
紫 外 光 谱	附图从略	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左

3. 英国 Wellcome 片剂中含杂质量较多。
4. 国产原料，呈微红色粉末，表示已有降解。
5. 国产糖衣片多一个 Rf0.04 杂质斑，含量按标示量偏低，其崩解时间也比英国 Wellcome 片剂长约一倍时间。
6. 国内外产品紫外图谱一致。

环磷酰胺 Cyclophosphamidum

一、试验单位：上海医药工业研究院

- 【样品】 1. 上海第十二制药厂原料30—85（粒度）优级品
批号741114 741201 741202
2. Endoxan—Asta, 西德ASTA—WERKE AG粉针剂
规格200mg环磷酰胺，内含氯化钠90mg
批号4330

【检验结果】 见表 5

表 5

项目	批 号	上 海 741114	上海741201	上海741202	西 德 粉 针 剂	1 9 7 5 年新药典标准
熔 点 ℃		49—52	49—51.5	49—51.5		48.5—52
氯化物		合 格	合 格	合 格	因含有辅料，未进行 检验	0.5g 依法检查与标准氯化钠 9ml 对照品不得更浓
澄 明 度		合 格	合 格	合 格		0.2g加 10ml水应澄明。
含 量 (%)		99.50	100	100		不少于98
纸 层 析	Rf 0.9 (环磷酰胺) Rf 0.08 (杂质) 点样 200ug出现 杂质		同 左	同 左	点样100ug出现杂质	
红 外	见 附 图	同 左	同 左	同 左	见附图	
紫 外	无 吸 收	同 左	同 左	同 左	无吸收	

备注：层析条件 Whatman 1 号滤纸，上行
展开剂：正丁醇-醋酸-水（3:1:1）
展开温度：6℃
显色剂：用溴甲酚绿及溴酚蓝混合指示剂

参考资料：
Rauen H. M. Arzneimittel-Forsch 1967. 17（5）599

【质量对比小结】

1. 国外样品系粉针剂，加有辅料无法进行全面质量对比。
2. 国内外产品存在相同杂质（纸层析Rf0.08杂质斑）国内产品略优于国外产品。

二、试验单位：北京药品生物制品检定所

【样品】

1. 上海第十二制药厂产品

原料三批 批号741206,741207, 741219

粉针剂三批 批号750104, 750108, 750301

2. Endoxan-Asta 西德, ASTA-WERKEAG 粉针剂规格 200mg 环磷酰胺, 内含氯化钠90mg。

【检验结果】 因国外样品含氯化钠, 仅作以下两项

一、红外光谱: 国内外一致。

二、层析: 纸层析。

Whatman No. 1 滤纸上行

展开剂: (1) 正丁醇-醋酸-水 (3:1:1) 文献⁽¹⁾

(2) 异丙醇-氨-水 (80:5:15) 文献⁽²⁾

展开温度: 在冰箱中展开, 5°左右

显色剂: 用溴甲酚绿及溴酚蓝混合指示剂

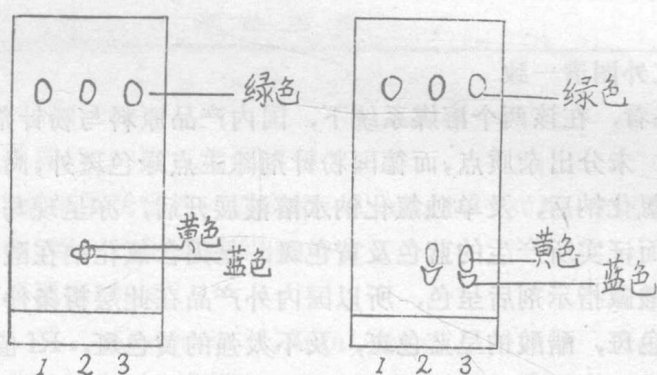


图 11a

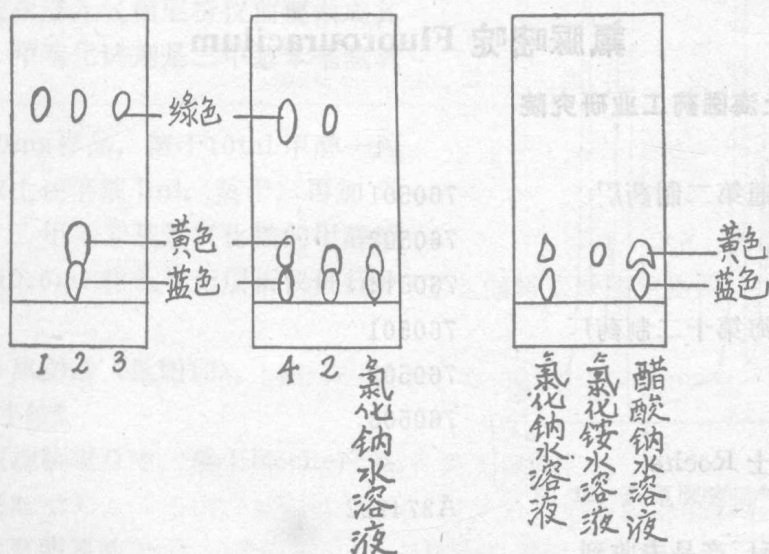


图 11b

点样：1. 取上海第十二制药厂环磷酰胺原料 批号741207 点样638微克

2. 西德粉针剂 点样629微克

3. 上海第十二制药厂粉针剂 批号750301 点样634微克

4. 取3加氯化钠 点样634微克

5. 用展开剂（2）展开点样氯化钠水溶液，氯化铵及醋酸钠水溶液

层析结果：（见图11a、11b）

展开剂（1）

展开剂（2）

国产原料与粉针剂点样达600多微克在此层析条件下只分出绿色主点，把国产粉针剂加氯化钠后，除主点外能分出与（2）显 R_f 一致的蓝色及黄色斑，单独点氯化钠水溶液亦产生 R_f 一致的蓝色及黄色斑。

参考文献

1. Hohorst, H. J. 等 *Arzneimittel-Forsch.* 15 (1965) 432

2. Rauen, H. M 等 *Naturwiss.* 54 (1967) 589

【质量对比小结】

1. 国内外产品红外图谱一致

2. 从纸层析结果看，在该两个溶媒系统下，国内产品原料与粉针剂点样量达到600多微克除有主点绿色斑外，未分出杂质点，而德国粉针剂除主点绿色斑外，尚分出蓝色与黄色斑，当把国产粉针剂加上氯化钠后，及单独氯化钠水溶液展开后，亦呈现与德国粉针剂 R_f 相同的蓝色及黄色斑，因而证实所产生的蓝色及黄色斑，是因含氯化钠在酸性及碱性溶剂影响下能至少部分解离，遇酸碱指示剂后呈色，所以国内外产品在此层析条件下基本一致。用展开剂（2）氯化铵呈黄色斑，醋酸钠呈蓝色斑，及不太强的黄色斑， R_f 值与氯化钠分出的蓝色，黄色斑一致，可进一步证明。根据上述试验，我们认为从目前纸层析结果对比而论，国内外产品质量未发现显著差别，针剂与原料药不能进行对比。

氟脲嘧啶 Fluorouracilum

试验单位：上海医药工业研究院

【样品】

1. 南通第二制药厂 760501

760502

760514

2. 上海第十二制药厂 760501

760502

760503

3. 瑞士 Roche

A374922

丹东药厂产品未收到

【检验结果】 见表6