

附件：氮药用辅料标准草案公示稿

氮

Dan

Nitrogen

N₂ 28.01

[7727-37-9]

本品系由空气经深冷法或分子筛分技术分离制得，含 N₂ 不得少于 99.5% (ml/ml)。

【性状】 本品为无色气体。

【鉴别】 本品能使火焰熄灭。

【检查】 二氧化碳 取本品，用二氧化碳检测管测定^①，含二氧化碳不得过 0.03% (ml/ml)。

一氧化碳 取本品，用一氧化碳检测管测定^①，含一氧化碳不得过 0.0005% (ml/ml)。

水分 以下方法任选其一：

(1) 取本品，用水分检测管测定^①，含水分不得过 0.03% (ml/ml)。

(2) 将供试品通过采样管线与冷镜式露点仪连接，使用减压阀或耐压针型阀。开启仪器后，按照仪器说明书调节供试品流速及压力（一般为常压），保持通气至少 10 分钟，充分吹洗减压阀或耐压针型阀、采样管线以及气路系统，使气路中充满供试品，并使流量及压力稳定，开始测定，待读数稳定（至少有连续 6 次读数的波动范围小于 0.5℃），计算读数的平均值，作为测定值（℃）。查询换算表^②，含水分不得过 0.03% (ml/ml)。

氧 取本品，用微量氧分析仪测定，含氧不得过 0.5% (ml/ml)。

【含量测定】

含量%=100-（二氧化碳+一氧化碳+水+氧）。

【类别】 药用辅料，空气置换剂。

【贮藏】 置耐压容器中保存。

附：

- ① 气体检测管系一种允许气体通过的圆柱形透明管，其两端熔封、内含惰性载体，载体上涂有化学试剂以及必要的用于消除干扰物质的预处理层或过滤器，一般用于检测气体中的杂质。使用时将管两端割断，让规定体积的气体通过检测管，被测气体立即与化学试剂反应，利用化学试剂变色的长度或者颜色变化的强度，测定气体种类或浓度。二氧化碳检测管：测量范围最小示值不大于 300ppm。一氧化碳检测管：测量范围最小示值不大于 5ppm。水分检测管：测量范围最小示值不大于 300ppm。

2022年07月

② 露点(0℃~-79.9℃)-体积分数换算表(单位 μl/l)

露点℃	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
-0	6092.22	6064.96	5997.01	5947.45	5898.26	5849.44	5800.99	5752.92	5705.20	5657.86
-1	5606.20	5564.24	5517.96	5472.04	5426.47	5381.25	5336.37	5291.84	5247.64	5203.79
-2	5155.95	5117.09	5074.23	5031.71	4989.51	4947.64	4906.09	4864.86	4823.95	4783.35
-3	4739.08	4703.10	4663.44	4624.08	4585.03	4546.28	4507.83	4469.68	4431.83	4394.27
-4	4353.30	4320.02	4283.33	4246.93	4210.81	4174.97	4139.41	4104.13	4069.12	4034.39
-5	3996.52	3965.74	3931.82	3898.17	3864.78	3831.65	3798.78	3766.17	3733.81	3701.72
-6	3666.71	3638.28	3606.93	3575.84	3544.98	3514.38	3484.01	3453.89	3424.00	3394.36
-7	3362.03	3335.77	3306.82	3278.10	3249.62	3221.36	3193.32	3165.51	3137.92	3110.55
-8	3080.71	3056.47	3029.76	3003.25	2976.96	2950.89	2925.02	2899.36	2873.90	2848.65
-9	2821.12	2798.76	2774.12	2749.68	2725.43	2701.38	2677.52	2653.86	2630.39	2607.11
-10	2581.73	2561.11	2538.40	2515.86	2493.52	2471.35	2449.36	2427.56	2405.93	2384.48
-11	2361.09	2342.10	2321.17	2300.41	2279.82	2259.41	2239.16	2219.07	2199.15	2179.40
-12	2157.86	2140.38	2121.11	2102.00	2083.04	2064.25	2045.61	2027.12	2008.79	1990.61
-13	1970.80	1954.70	1936.97	1919.39	1901.95	1884.66	1867.52	1850.51	1833.65	1816.93
-14	1798.71	1798.91	1767.61	1751.44	1735.41	1719.51	1703.75	1688.12	1672.62	1657.25
-15	1640.51	1626.91	1611.93	1597.07	1582.34	1567.74	1553.26	1538.90	1524.66	1510.55
-16	1495.16	1482.68	1468.92	1455.28	1441.75	1428.34	1415.05	1401.87	1388.80	1375.84
-17	1361.73	1350.26	1337.64	1325.12	1312.71	1300.41	1288.21	1276.12	1264.13	1252.25
-18	1239.30	1228.79	1217.21	1205.73	1194.35	1183.07	1171.89	1160.81	1149.82	1138.92
-19	1127.05	1117.42	1106.81	1096.29	1085.87	1075.53	1065.29	1055.13	1045.06	1035.09
-20	1024.22	1015.39	1005.68	996.04	986.50	977.03	967.65	958.36	949.14	940.01
-21	930.06	921.99	913.09	904.28	895.54	886.89	878.31	869.80	861.37	853.02
-22	843.92	836.53	828.40	820.34	812.36	804.44	796.60	788.82	781.12	773.48
-23	765.17	758.42	750.99	743.62	736.32	729.09	721.93	714.83	707.79	700.81
-24	693.22	687.06	680.27	673.55	666.89	660.28	653.74	647.26	640.84	634.47
-25	627.54	621.92	615.73	609.59	603.52	597.49	591.53	585.61	579.76	573.95
-26	567.63	562.51	556.86	551.27	545.73	540.24	534.80	529.41	524.07	518.79
-27	513.03	508.36	503.21	498.12	493.07	488.07	483.12	478.21	473.35	468.54
-28	463.29	459.04	454.36	449.72	445.13	440.58	436.07	431.61	427.19	422.80
-29	418.04	414.17	409.91	405.69	401.51	397.38	393.28	389.22	385.20	381.22
-30	376.88	373.36	369.49	365.66	361.87	358.11	354.38	350.69	347.04	343.42
-31	339.49	336.29	332.78	329.30	325.85	322.44	319.06	315.71	312.40	309.11
-32	305.54	302.64	299.45	296.30	293.17	290.07	287.01	283.97	280.96	277.99
-32	305.54	302.64	299.45	296.30	293.17	290.07	287.01	283.97	280.96	277.99

2022年07月

-33	274.75	272.12	269.23	266.37	263.53	260.73	257.95	255.20	252.47	249.78
-34	246.84	244.46	241.84	239.25	236.68	234.14	231.63	229.13	226.67	224.23
-35	221.57	219.41	217.04	214.70	212.38	210.08	207.80	205.55	203.32	201.11
-36	198.70	196.76	194.61	192.49	190.39	188.31	186.26	184.22	182.20	180.21
-37	178.04	176.28	174.34	172.42	170.53	168.65	166.79	164.95	163.13	161.33
-38	159.37	157.78	156.03	154.30	152.59	150.90	149.22	147.56	145.92	144.29
-39	142.52	141.09	139.52	137.96	136.41	134.88	133.37	131.88	130.40	128.93
-40	127.34	126.50	124.63	123.22	121.83	120.46	119.09	117.75	116.41	115.10
-41	113.66	112.50	111.22	109.96	108.70	107.47	106.24	105.03	103.83	102.64
-42	101.35	100.31	99.16	98.02	96.90	95.78	94.68	93.59	92.51	91.45
-43	90.29	89.35	88.32	87.30	86.28	85.29	84.30	83.32	82.35	81.39
-44	80.35	79.51	78.58	77.66	76.76	75.86	74.97	74.10	73.23	72.37
-45	71.44	70.68	69.85	69.03	68.21	67.41	66.61	65.83	65.05	64.28
-46	63.44	62.77	62.02	61.28	60.56	59.84	59.12	58.42	57.72	57.03
-47	56.29	55.68	55.01	54.35	53.70	53.06	52.42	51.79	51.17	50.55
-48	49.88	49.34	48.75	48.16	47.57	47.00	46.43	45.87	45.31	44.76
-49	44.16	43.68	43.15	42.62	42.10	41.59	41.08	40.58	40.08	39.59
-50	39.05	38.62	38.15	37.68	37.22	36.76	36.30	35.86	35.41	34.97
-51	34.50	34.11	33.69	33.27	32.86	32.45	32.05	31.65	31.26	30.87
-52	30.44	30.10	29.72	29.35	28.98	28.62	28.26	27.91	27.55	27.21
-53	26.83	26.53	26.19	25.86	25.53	25.21	24.89	24.58	24.26	23.96
-54	23.62	23.35	23.05	22.76	22.47	22.18	21.90	21.62	21.34	21.07
-55	20.77	20.53	20.27	20.01	19.75	19.50	19.24	19.00	18.75	18.51
-56	18.24	18.03	17.80	17.57	17.34	17.11	16.89	16.67	16.45	16.24
-57	16.01	15.82	15.61	15.41	15.20	15.00	14.81	14.61	14.42	14.23
-58	14.02	13.86	13.67	13.49	13.32	13.14	12.96	12.79	12.62	12.46
-59	12.27	12.13	11.96	11.80	11.65	11.49	11.34	11.19	11.04	10.89
-60	10.73	10.60	10.46	10.31	10.18	10.04	9.903	9.769	9.637	9.506
-61	9.365	9.250	9.125	9.001	8.878	8.758	8.638	8.520	8.404	8.289
-62	8.165	8.064	7.954	7.844	7.737	7.630	7.526	7.422	7.320	7.219
-63	7.109	7.021	6.924	6.828	6.733	6.640	6.548	6.457	6.367	6.278
-64	6.182	6.104	6.019	5.935	5.852	5.770	5.689	5.609	5.531	5.453
-65	5.369	5.301	5.226	5.152	5.079	5.008	4.937	4.867	4.798	4.730
-66	4.656	4.596	4.531	4.466	4.403	4.340	4.278	4.217	4.156	4.097
-67	4.032	3.980	3.923	3.867	3.811	3.756	3.702	3.649	3.596	3.544
-68	3.487	3.442	3.392	3.343	3.294	3.246	3.199	3.152	3.106	3.061
-69	3.012	2.972	2.929	2.886	2.843	2.802	2.761	2.720	2.680	2.640

-70	2.598	2.563	2.525	2.488	2.451	2.415	2.379	2.343	2.309	2.274
-71	2.237	2.207	2.174	2.141	2.109	2.078	2.047	2.016	1.986	1.956
-72	1.924	1.897	1.869	1.841	1.813	1.785	1.758	1.732	1.760	1.680
-73	1.652	1.629	1.604	1.580	1.556	1.532	1.508	1.485	1.463	1.440
-74	1.416	1.396	1.375	1.354	1.333	1.312	1.292	1.272	1.252	1.233
-75	1.212	1.195	1.177	1.158	1.140	1.123	1.105	1.088	1.071	1.054
-76	1.036	1.021	1.005	0.990	0.974	0.959	0.944	0.929	0.914	0.900
-77	0.884	0.871	0.858	0.844	0.831	0.817	0.804	0.792	0.779	0.767
-78	0.753	0.742	0.730	0.719	0.707	0.696	0.685	0.674	0.663	0.652
-79	0.641	0.631	0.621	0.611	0.601	0.591	0.582	0.572	0.563	0.554

起草单位：广东省药品检验所

联系电话：020-81853846

复核单位：广州市药品检验所

氮药用辅料标准草案起草说明

1. 名称：本品在常温下为气态，考虑到气体供应商的相关国标（GB/T 8979-2008）、USP-NF2021、EP10.0 和 JP17 等国外药典标准在名称上均未对其形态进行表述；中国药典已收录的气体类品种，如“氧”“二氧化碳”等，命名上一般不对形态进行描述，故本品名称拟订为“氮”。但国标 GB 29202-2012 和部分企业采用“氮气”的命名方式，本次征集意见，可就命名方式提出意见建议，并注明理由。

2. 定义：经过调研发现，企业使用的氮为深冷法和分子筛分法（变压吸附法）制得，故将氮定义为“本品系由空气经深冷法或分子筛技术分离制得”。

3. 性状：参考国外药典、食品添加剂标准 GB 29202-2012 和样品实际情况，本品在常温下检验，均为无色无臭气体，气味不作描述，故性状描述为“本品为无色气体”。

4. 鉴别：参考国外药典和 GB 29202-2012 拟订鉴别为“本品能使火熄灭”，排除了可燃性和助燃性气体，操作比较简单，二氧化碳和一氧化碳混淆的可能性可在检验项目二氧化碳和一氧化碳检查中排除，易混淆的气体在标准的其他项目中可排除，故鉴别仅收录一个项目。

5. 检查

5.1 二氧化碳：本品从空气中分离制得，二氧化碳可能会带入产品，对产品的质量产生影响。标准制订参考了 EP10.0 和 BP2020 中二氧化碳检测的方法及限度，采用气体检测管。

5.2 一氧化碳: 一氧化碳是大气中分布最广和数量最多的污染物,对人体有毒,氮的制备是以空气为原料,含有一氧化碳,故对一氧化碳进行控制。标准制订参考了 EP10.0 和 BP2020 中一氧化碳检测的方法及限度,采用气体检测管。

5.3 水分: 空气中的水蒸气在氮制备分离过程中,会被带入产品中,可能会导致易水解药品出现降解,影响药品的质量,且水分过高,还可能导致储罐及传输管道生锈、霉菌等问题,增加药品的质量风险,是制剂企业最关注的指标之一。EP10.0 和 BP2020 是通过水蒸气检测管进行该项目的控制。此外,实验还参考了国家标准 GB 29202-2012,采用露点法来进行检测,这两种方法都是比较成熟的方法。经对比,两种方法均能满足氮中水分检查的要求,故水分控制收入两种方法以供选择。对于水分的控制限度,国外药典有不同规定。根据调研,分子筛分法制得的产品水分最高为 0.03%,仍可满足制剂的要求,基于水分控制以应用为导向,氮水分控制限度拟订为 0.03%。

5.4 氧: 空气中约含有 21%氧气,是氮以外含量最高的成分。氮气中含氧量是制剂企业最关注的指标之一。氮中的含氧量测定主要有两种方法,一种是用微量氧分析仪进行测定,另一种是用气相色谱法测定。起草单位通过试验对比气相色谱法和微量氧分析仪发现,在国外药典色谱条件下测定,产品含氧量较低时,气相的测定存在误差,且测定存在氮的干扰。经调研,气相色谱法使用成本高,操作繁琐,耗时长。考虑气相色谱法在氧含量测定中优势不明显,而微量氧分析仪操作简单、检测速度快、准确度好,拟订标准中选则微量氧分析仪作为氧含量分析仪器。欧美日各国药典对氧限度的规定不同。根据调研,以应用为导向,建议氧含量与氮含量控制限度相应,拟订为 0.5%。

6. 含量测定: 含量测定可反映氮的纯度,是企业重点关注的指标之一。欧美日各国药典中气相色谱法条件基本一致,但在该色谱条件下,除氧外,供试品中的其他杂质如水分、一氧化碳、二氧化碳等均无法检出,方法仍存在一定局限。经综合评估,采用 $100\% - (\text{二氧化碳} + \text{一氧化碳} + \text{水} + \text{氧气})$ 计算含量。氮含量的限度在各国药典中不同,根据氮调研情况,氮含量限度参考 EP10.0 和 BP2020,拟订为 99.5%。

7. 类别: 在医药行业中,氮常作为空气置换剂,未查到氮作为抛射剂用于气雾剂品种的实例。故类别暂订为“药用辅料,空气置换剂”。