

指导原则编号：【H】GPH1-1

化学药物质量标准建立的规范化过程  
技术指导原则

二〇〇五年三月

# 目 录

一、概述	1
二、质量标准建立的基本过程	1
(一) 质量研究内容的确定	2
(二) 方法学研究	3
(三) 质量标准项目及限度的确定	3
(四) 质量标准的制订	3
(五) 质量标准的修订	4
三、药物的质量研究	5
(一) 质量研究用样品和对照品	5
(二) 原料药质量研究的一般内容	5
(三) 制剂质量研究的一般内容	10
(四) 方法学研究	13
四、质量标准的制订	19
(一) 质量标准制订的一般原则	19
(二) 质量标准项目和限度的确定	19
(三) 质量标准的格式和用语	21
(四) 质量标准的起草说明	21
五、质量标准的修订	22
(一) 质量标准修订的必要性	22
(二) 质量标准修订的一般原则	22
(三) 质量标准的阶段性	23
六、参考文献	24
七、著者	25

# 化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则

## 一、概述

药物的质量研究与质量标准的制订是药物研发的主要内容之一。在药物的研发过程中需对其质量进行系统、深入的研究，制订出科学、合理、可行的质量标准，并不断地修订和完善，以控制药物的质量，保证其在有效期内安全有效。

质量标准只是控制产品质量的有效措施之一，药物的质量还要靠实施《药品生产质量管理规范》及工艺操作规程进行生产过程的控制加以保证。只有将质量标准的终点控制和生产的过程控制结合起来，才能全面地控制产品的质量。

本指导原则针对药物研发的不同情况（原料药及各种制剂）和申报的不同阶段（申请临床研究、申报生产和试行标准转正等），阐述质量研究和质量标准制订的一般原则和内容，重点强调药物研发的自身规律、质量研究和质量标准的阶段性，以及质量标准建立的规范化过程。

本指导原则旨在引导研发者根据所研制药物的特点和药物研发的自身规律，理清研究思路，规范质量研究、质量标准的制订，以及质量标准的修订和完善的过程，提高质量标准的质量。

本指导原则的基本内容共分四个部分：质量标准建立的基本过程、药物的质量研究、质量标准的制订和质量标准的修订。

本指导原则适用于化学药，包括新药、进口药和已有国家标准的药品。

## 二、质量标准建立的基本过程

药物质量标准的建立主要包括以下过程：确定质量研究的内容、进行方法学研究、确定质量标准的项目及限度、制订及修订质量标准。以上过程密切相关，相互支持。

### **（一）质量研究内容的确定**

药物的质量研究是质量标准制订的基础，质量研究的内容应尽可能全面，既要考虑一般性要求，又要有针对性。确定质量研究的内容，应根据所研制产品的特性（原料药或制剂），采用的制备工艺，并结合稳定性研究结果，以使质量研究的内容能充分地反映产品的特性及质量变化的情况。

#### **1、研制药物的特性**

原料药一般考虑其结构特征、理化性质等；制剂应考虑不同剂型的特点、临床用法，复方制剂不同成分之间的相互作用，以及辅料对制剂安全性和有效性的影响（如眼用制剂中的防腐剂、注射剂中的抗氧剂或稳定剂等）。

#### **2、制备工艺对药物质量的影响**

原料药通常考虑在制备过程中所用的起始原料及试剂、制备中间体及副反应产物，以及有机溶剂等对最终产品质量的影响。制剂通常考虑所用辅料、不同工艺的影响，以及可能产生的降解产物等。同时还应考虑生产规模的不同对产品质量的影响。

#### **3、药物的稳定性**

确定质量研究内容时还应参考药物稳定性的研究结果，应考虑在贮藏过程中质量可能发生的变化和直接接触药品的包装材料对产品质量的影响。

## **(二) 方法学研究**

方法学研究包括方法的选择和方法的验证。

通常要根据选定的研究项目及试验目的选择试验方法。一般要有方法选择的依据，包括文献依据、理论依据及试验依据。常规项目通常可采用药典收载的方法。鉴别项应重点考察方法的专属性；检查项重点考察方法的专属性、灵敏度和准确性；有关物质检查和含量测定通常要采用两种或两种以上的方法进行对比研究，比较方法的优劣，择优选择。

选择的试验方法应经过方法的验证。

## **(三) 质量标准项目及限度的确定**

质量标准的项目及限度应在充分的质量研究基础上，根据不同药物的特性确定，以达到控制产品质量的目的。质量标准中既要设置通用性项目，又要设置针对产品自身特点的项目，能灵敏地反映产品质量的变化情况。质量标准中限度的确定通常基于安全性、有效性的考虑，研发者还应注意工业化生产规模产品与进行安全性、有效性研究样品质量的一致性。对一般杂质，可参照现行版《中华人民共和国药典》的常规要求确定其限度，也可参考其他国家的药典。对特殊杂质，则需有限度确定的试验或文献的依据。

## **(四) 质量标准的制订**

根据已确定的质量标准的项目和限度，参照现行版《中华人民共和国药典》的规范用语及格式，制订出合理、可行的质量标准。质量标准一般应包括药品名称（通用名、汉语拼音名、英文名），化学结构式，分子式，分子量，化学名（对原料药），含量限度，性状，理化性质（原料药），鉴

别，检查（原料药的纯度检查项目，与剂型相关的质量检查项目等），含量（效价）测定，类别，规格（制剂），贮藏，制剂（原料药），有效期等项内容。各项目应有相应的起草说明。

## （五）质量标准的修订

### 1、质量标准的阶段性

按《药品注册管理办法》（试行），药品的质量标准分为临床研究用质量标准、生产用试行质量标准、生产用正式质量标准。药物研发阶段的不同，其质量标准制订的侧重点也应不同。临床研究用质量标准重点在于保证临床研究用样品的安全性，质量标准中的质量控制项目应全面，限度应符合临床研究安全性和有效性的要求；生产用试行质量标准可根据生产工艺中试研究或工业化生产规模产品质量的变化情况，并结合临床研究的结果对质量标准中的项目或限度做适当的调整和修订；在保证产品质量可控性、安全性和有效性的同时，还要注重质量标准的实用性；质量标准试行期间，需继续对质量标准中项目的设置、采用的方法及设定的限度进行研究，积累多批产品的实测数据，在试行标准转正时进行修订。

### 2、质量标准的修订

随着药物研发的进程、分析技术的发展、产品质量数据的积累、以及生产工艺的放大和成熟，质量标准应进行相应的修订。研发者通常还应考虑处方工艺变更、改换原料药生产单位等对质量标准的影响。质量标准的完善过程通常要伴随着产品研发和生产的始终。一方面使质量标准能更客观、全面及灵敏地反映产品质量的变化情况，并随着生产工艺的成熟和稳定，以及产品质量的提高，不断提高质量标准；另一方面是通过实践验证

方法的可行性和稳定性，并随着新技术的发展，不断地改进或优化方法，使项目设置更科学、合理，方法更成熟、稳定，操作更简便、快捷，结果更准确、可靠。

### 三、药物的质量研究

#### (一) 质量研究用样品和对照品

药物质量研究一般需采用试制的多批样品进行，其工艺和质量应稳定。临床前的质量研究工作可采用有一定规模制备的样品（至少三批）进行。临床研究期间，应对中试或工业化生产规模的多批样品进行质量研究工作，进一步考察所拟订质量标准的可行性。研发者需注意工业化生产规模产品与临床前研究样品和临床研究用样品质量的一致性，必要时在保证药品安全有效的前提下，亦可根据工艺中试研究或工业化生产规模产品质量的变化情况，对质量标准中的项目或限度做适当的调整。

新的对照品应当进行相应的结构确证和质量研究工作，并制订质量标准。

#### (二) 原料药质量研究的一般内容

原料药的质量研究应在确证化学结构或组份的基础上进行。原料药的一般研究项目包括性状、鉴别、检查和含量测定等几个方面。

##### 1、性状

###### 1.1 外观、色泽、臭、味、结晶性、引湿性等

外观、色泽、臭、味、结晶性、引湿性等为药物的一般性状，应予以考察，并应注意在贮藏期内是否发生变化，如有变化，应如实描述，如遇光变色、易吸湿、风化、挥发等情况。

## 1.2 溶解度

通常考察药物在水及常用溶剂（与该药物溶解特性密切相关的、配制制剂、制备溶液或精制操作所需用的溶剂等）中的溶解度。

## 1.3 熔点或熔距

熔点或熔距是已知结构化学原料药的一个重要的物理常数，熔点或熔距数据是鉴别和检查该原料药的纯度指标之一。常温下呈固体状态的原料药应考察其熔点或受热后的熔融、分解、软化等情况。结晶性原料药一般应有明确的熔点，对熔点难以判断或熔融同时分解的品种应同时采用热分析方法进行比较研究。

## 1.4 旋光度或比旋度

旋光度或比旋度是反映具光学活性化合物固有特性及其纯度的指标。对这类药物，应采用不同的溶剂考察其旋光性质，并测定旋光度或比旋度。

## 1.5 吸收系数

化合物对紫外—可见光的选择性吸收及其在最大吸收波长处的吸收系数，是该化合物的物理常数之一，应进行研究。

## 1.6 其他

相对密度：相对密度可反映物质的纯度。纯物质的相对密度在特定条件下为不变的常数。若纯度不够，其相对密度的测定值会随着纯度的变化而改变。液体原料药应考察其相对密度。

凝点：凝点系指一种物质由液体凝结为固体时，在短时间内停留不变的最高温度。物质的纯度变更，凝点亦随之改变。液体原料药应考察其是否具有一定的凝点。

馏程：某些液体药物具有一定的馏程，测定馏程可以区别或检查药物的纯杂程度。

折光率：对于液体药物，尤其是植物精油，利用折光率数值可以区别不同的油类或检查某些药物的纯杂程度。

黏度：黏度是指流体对流动的阻抗能力。测定液体药物或药物溶液的黏度可以区别或检查其纯度。

碘值、酸值、皂化值、羟值等：是脂肪与脂肪油类药物的重要理化性质指标，在此类药物的质量研究中应进行研究。

## 2、鉴别

原料药的鉴别试验要采用专属性强，灵敏度高、重复性好，操作简便的方法，常用的方法有化学反应法、色谱法和光谱法等。

### 2.1 化学反应法

化学反应法的主要原理是选择官能团专属的化学反应进行鉴别。包括显色反应、沉淀反应、盐类的离子反应等。

### 2.2 色谱法

色谱法主要包括气相色谱法（Gas Chromatography, GC）、高效液相色谱法（High Performance Liquid Chromatography, HPLC）和薄层色谱法（Thin Layer Chromatography, TLC）等。可采用GC法、HPLC法的保留时间及TLC法的比移值（ $R_f$ ）和显色等进行鉴别。

### 2.3 光谱法

常用的光谱法有红外吸收光谱法（Infrared Spectrophotometry, IR）和紫外-可见吸收光谱法（Ultraviolet-visible Spectrophotometry, UV）。红外吸收

光谱法是原料药鉴别试验的重要方法，应注意根据产品的性质选择适当的制样方法。紫外-可见吸收光谱法应规定在指定溶剂中的最大吸收波长，必要时，规定最小吸收波长；或规定几个最大吸收波长处的吸光度比值或特定波长处的吸光度，以提高鉴别的专属性。

### 3、检查

检查项目通常应考虑安全性、有效性和纯度三个方面的内容。药物按既定的工艺生产和正常贮藏过程中可能产生需要控制的杂质，包括工艺杂质、降解产物、异构体和残留溶剂等，因此要进行质量研究，并结合实际制订出能真实反映产品质量的杂质控制项目，以保证药品的安全有效。

#### 3.1 一般杂质

一般杂质包括氯化物、硫酸盐、重金属、砷盐、炽灼残渣等。对一般杂质，试制产品在检验时应根据各项试验的反应灵敏度配制不同浓度系列的对照液，考察多批数据，确定所含杂质的范围。

#### 3.2 有关物质

有关物质主要是在生产过程中带入的起始原料、中间体、聚合物、副反应产物，以及贮藏过程中的降解产物等。有关物质研究是药物质量研究中关键性的项目之一，其含量是反映药物纯度的直接指标。对药物的纯度要求，应基于安全性和生产实际情况两方面的考虑，因此，允许含一定量无害或低毒的共存物，但对有毒杂质则应严格控制。毒性杂质的确认主要依据安全性试验资料或文献资料。与已知毒性杂质结构相似的杂质，亦被认为是毒性杂质。具体内容可参阅《化学药物杂质研究的技术指导原则》。

#### 3.3 残留溶剂

由于某些有机溶剂具有致癌、致突变、有害健康、以及危害环境等特性，且残留溶剂亦在一定程度上反映精制等后处理工艺的可行性，故应对生产工艺中使用的有机溶剂在药物中的残留量进行研究。具体内容可参阅《化学药物有机溶剂残留量研究的技术指导原则》。

### 3.4 晶型

许多药物具有多晶型现象。因物质的晶型不同，其物理性质会有不同，并可能对生物利用度和稳定性产生影响，故应对结晶性药物的晶型进行研究，确定是否存在多晶型现象；尤其对难溶性药物，其晶型如果有可能影响药物的有效性、安全性及稳定性时，则必须进行其晶型的研究。晶型检查通常采用熔点、红外吸收光谱、粉末 X-射线衍射、热分析等方法。对于具有多晶型现象，且为晶型选择性药物，应确定其有效晶型，并对无效晶型进行控制。

### 3.5 粒度

用于制备固体制剂或混悬剂的难溶性原料药，其粒度对生物利用度、溶出度和稳定性有较大影响时，应检查原料药的粒度和粒度分布，并规定其限度。

### 3.6 溶液的澄清度与颜色、溶液的酸碱度

溶液的澄清度与颜色、溶液的酸碱度是原料药质量控制的重要指标，通常应作此二项检查，特别是制备注射剂用的原料药。

### 3.7 干燥失重和水分

此二项为原料药常规的检查项目。含结晶水的药物通常应测定水分，再结合其他试验研究确定所含结晶水的数目。质量研究中一般应同时进行

干燥失重检查和水分测定，并将二者的测定结果进行比较。

### 3.8 异构体

异构体包括顺反异构体和光学异构体等。由于不同的异构体可能具有不同的生物活性或药代动力学性质，因此，须进行异构体的检查。具有顺、反异构现象的原料药应检查其异构体。单一光学活性的药物应检查其光学异构体，如对映体杂质检查。

### 3.9 其他

根据研究品种的具体情况，以及工艺和贮藏过程中发生的变化，有针对性地设置检查研究项目。如聚合物药物应检查平均分子量等。

抗生素类药物或供注射用的原料药（无菌粉末直接分装），必要时检查异常毒性、细菌内毒素或热原、降压物质、无菌等。

## 4、含量（效价）测定

凡用理化方法测定药物含量的称为“含量测定”，凡以生物学方法或酶化学方法测定药物效价的称为“效价测定”。

化学原料药的含量（效价）测定是评价产品质量的主要指标之一，应选择适当的方法对原料药的含量（效价）进行研究。

### （三）制剂质量研究的一般内容

药物制剂的质量研究，通常应结合制剂的处方工艺研究进行。质量研究的内容应结合不同剂型的质量要求确定。与原料药相似，制剂的研究项目一般亦包括性状、鉴别、检查和含量测定等几个方面。

#### 1、性状

制剂的性状是考察样品的外形和颜色。如片剂应描述是什么颜色的压

制片或包衣片（包薄膜衣或糖衣），除去包衣后片芯的颜色，以及片子的形状，如异形片（长条形，椭圆形，三角形等）；片面有无印字或刻痕或有商标记号等也应描述。硬胶囊剂应描述内容物的颜色、形状等。注射液一般为澄明液体（水溶液），但也有混悬液或粘稠性溶液，需注意对颜色的描述，还应考察贮藏过程中性状是否有变化。

## 2、鉴别

通常采用灵敏度较高、专属性较强、操作较简便、不受辅料干扰的方法对制剂进行鉴别。鉴别试验一般至少采用二种以上不同类的方法，如化学法和 HPLC 法等。必要时对异构体药物应有专属性强的鉴别试验。

## 3、检查

各种制剂需进行的检查项目，除应符合相应的制剂通则中的共性规定（具体内容请参照现行版《中华人民共和国药典》附录中制剂通则）外，还应根据其特性、工艺及稳定性考察结果，制订其他的检查项目。如口服片剂、胶囊剂除按制剂通则检查外，一般还应进行溶出度、杂质（或已知杂质）等检查；缓控释制剂、肠溶制剂、透皮吸收制剂等应进行释放度检查；小剂量制剂（主药含量低）应进行含量均匀度检查；注射剂应进行 pH 值、颜色（或溶液的颜色）、杂质（或已知杂质）检查，注射用粉末或冻干品还应检查干燥失重或水分，大体积注射液检查重金属与不溶性微粒等。以下对未列入药典制剂通则的部分检查项目做一些说明。

### 3.1 含量均匀度

含量均匀度系指小剂量口服固体制剂、粉雾剂或注射用无菌粉末等制剂中每片（个）含量偏离标示量的程度。

以下制剂一般应进行含量均匀度检查：(1) 片剂、胶囊剂或注射用无菌粉末，规格小于 10mg (含 10mg) 的品种或主药含量小于每片 (个) 重量 5% 的品种。(2) 其它制剂，标示量小于 2mg 或主药含量小于每个重量 2% 的品种。复方制剂应对符合上述条件的组分进行含量均匀度检查。对于药物的有效浓度与毒副反应浓度比较接近的品种或混匀工艺较困难的品种，每片 (个) 标示量不大于 25mg 者，应进行含量均匀度研究。

### 3.2 溶出度

溶出度系指药物从片剂或胶囊剂等固体制剂在规定的溶出介质中溶出的速度和程度，是一种模拟口服固体制剂在胃肠道中的崩解和溶出的体外试验方法。它是评价药物制剂质量的一个重要指标。溶出度研究应测定至少三批样品，考察其溶出曲线和溶出均一性。

以下品种的口服固体制剂一般应进行溶出度检查：(1) 在水中难溶的药物。(2) 因制剂处方与生产工艺造成临床疗效不稳定的，以及治疗量与中毒量接近的品种 (包括易溶性药物)；对后一种情况应控制两点溶出量。(3) 对易溶于水的药物，在质量研究中亦应考察其溶出度，但溶出度检查不一定订入质量标准。

### 3.3 释放度

释放度系指药物从缓释制剂、控释制剂、肠溶制剂及透皮贴剂等在规定溶出介质中释放的速度和程度。缓释制剂、控释制剂、肠溶制剂、透皮贴剂均应进行释放度研究。通常应测定至少三批样品，考察其释放曲线和释放均一性，并对释药模式 (零级、一级、Higuchi 方程等) 进行分析。

### 3.4 杂质

制剂应对工艺过程与贮藏过程中产生的杂质进行考察。杂质的含义与原料药相同，但制剂中杂质的考察重点是降解产物。

### 3.5 脆碎度

脆碎度是用于检查非包衣片、包衣片片芯的脆碎情况及其物理强度的指标，如压碎强度等。非包衣片、包衣片的片芯应进行此项考察。

### 3.6 pH 值

pH 值是注射剂必须检查的项目。其它液体制剂，如口服溶液等一般亦应进行 pH 值的检查。

### 3.7 异常毒性、升压物质、降压物质

必要时注射剂要进行异常毒性、升压物质、降压物质的研究。

### 3.8 残留溶剂

制剂工艺中若使用了有机溶剂，应根据所用有机溶剂的毒性和用量进行残留溶剂的检查。具体内容可参阅《化学药物有机溶剂残留量研究的技术指导原则》。

### 3.9 其他

静脉注射剂处方中加有抗氧化剂、抑菌剂、稳定剂和增（助）溶剂等，眼用制剂处方中加有防腐剂等，口服溶液剂、埋植剂和黏膜给药制剂等处方中加入了影响产品安全性和有效性的辅料时，应视具体情况进行定量研究。

## 4、含量（效价）测定

通常应采用专属、准确的方法对药物制剂的含量（效价）进行测定。

### （四）方法学研究

## 1、方法的选择及验证的一般原则

通常应针对研究项目的目的选择有效的质量研究用试验方法。方法的选择要有依据，包括文献的、理论的及试验的依据。常规项目可采用药典收载的方法，视不同情况进行相应的方法验证工作，以保证所用方法的可行性；针对所研究药品的试验方法，应经过详细的方法学验证，确认方法的可行性。具体内容可参阅《化学药物质量分析方法验证的技术指导原则》。

## 2、常规项目试验的方法

常规试验可参照现行版《中华人民共和国药典》凡例和附录收载的方法进行。如溶解度、熔点、旋光度或比旋度、吸收系数、凝点、馏程、相对密度、折光率、黏度、碘值、酸值、皂化值、羟值、pH值、水分、干燥失重、粒度、重金属、炽灼残渣、砷盐、氯化物、硫酸盐、溶液的澄清度与颜色、崩解时限、热原（剂量要经过实验探索，或参考有关文献）、细菌内毒素、微生物限度、异常毒性、升压物质、降压物质、不溶性微粒、融变时限、重（装）量差异等。同时还应考虑所研究药品的特殊情况，注意药典方法是否适用，杂质、辅料等是否对试验结果有影响等问题。必要时可对方法的操作步骤等做适当的修订，以适应所研究药品的需要，但修订方法需要有相应的试验或文献依据。若采用与现行版药典不同的方法，则应进行详细的方法学研究，明确方法选择的依据，并通过相应的方法学验证以证实方法的可行性。

## 3、针对所研究药品的试验方法

针对所研究药品的试验方法，如鉴别、杂质检查、残留溶剂检查、制

剂的溶出度或释放度检查，以及含量测定等，均应在详细的方法学研究基础上确定适宜的试验方法。关于方法学验证的具体要求可参阅《化学药物质量控制分析方法验证的技术指导原则》、《化学药物杂质研究的技术指导原则》、《化学药物有机溶剂残留量研究的技术指导原则》等相关的技术指导原则，以及现行版《中华人民共和国药典》附录中有关的指导原则。

### 3.1 鉴别

原料药的鉴别试验常用的方法有化学反应法、色谱法和光谱法等。化学反应鉴别试验应明确反应原理，特别在研究结构相似的系列药物时，应注意与可能存在的结构相似的化合物的区别，并要进行实验验证。光学异构体药物的鉴别应具有专属性。对一些特殊品种，如果用以上三类方法尚不能鉴别时，可采用其它方法，如用粉末 X-射线衍射方法鉴别矿物药和不同晶型等。

制剂的鉴别试验，其方法要求同原料药。通常尽可能采用与原料药相同的方法，但需注意：(1) 由于多数制剂中均加有辅料，应排除制剂中辅料的干扰。(2) 有些制剂的主药含量甚微，必须采用灵敏度高、专属性强、操作较简便的方法，如色谱法等。

### 3.2 杂质检查

杂质检查通常采用色谱法，研发者可根据杂质的性质选用专属性好，灵敏度高的薄层色谱法、高效液相色谱法和气相色谱法等，有时也可采用呈色反应等方法。

原料药通常采用粗产品、起始原料、中间体和破坏试验降解产物对杂质的检查方法进行优化，确定适宜的试验条件。

现代色谱法是杂质检查的首选方法。薄层色谱法设备简单，操作简便。气相色谱法可用于检查挥发性的杂质，不挥发的物质需采用衍生化试剂制备成挥发性的衍生物后进行测定。高效液相色谱法可用于多数药物杂质的检查，具有灵敏度高、专属性好的特点。毛细管电泳法分离性能好、操作时间短，也可采用。如单用色谱法检查杂质尚不能满足要求时，在新药研究开发阶段还可采用 HPLC/二极管阵列检测器(DAD), HPLC/质谱(MS) 或 GC/MS 等方法对被测定的杂质进行定性和定量分析。

高效液相色谱法用于测定杂质含量时，应参照现行版《中华人民共和国药典》附录的要求，并根据杂质的实际情况，可以选择（1）杂质对照品法；（2）加校正因子的自身对照法；（3）不加校正因子的自身对照法。由于不同物质的响应因子会有不同，因此，应对杂质相对于主成分的响应因子进行详细的研究，并根据研究结果确定适宜的方法。

制剂中杂质的检查方法基本同原料药，但要研究制剂中辅料对杂质检查的干扰，并应设法排除辅料的干扰。

### 3.3 溶出度

溶出度检查方法的选择：转篮法，以 100 转/分钟为主；桨法，以 50 转/分钟为主。溶出量一般为 45 分钟 70%以上，小杯法用于规格小的品种。

溶出介质通常采用水、0.1mol/L 盐酸溶液、缓冲液（pH 值 3—8 为主）。对在上述溶出介质中均不能完全溶解的难溶性药物，可加入适量的表面活性剂，如十二烷基硫酸钠等。若介质中加入有机溶剂，如异丙醇、乙醇等应有试验或文献的依据，且尽量选用低浓度，必要时应与生物利用度比对。

溶出度测定首先应按规定对仪器进行校正，然后对研究制剂的溶出度

测定方法进行研究，如选择转速、介质、取样时间、取样点等。待以上条件确定后，还应对该测定条件下的线性范围、溶液的稳定性、回收率等进行考察；胶囊剂还应考察空心胶囊的影响。在研究新药的口服固体制剂时，不论主药是否易溶于水，在处方和制备工艺研究中均应对溶出情况进行考察，以便改进处方和制备工艺。主药易溶于水的品种，如制剂过程不改变其溶解性能，溶出度项目不一定订入质量标准。如是仿制已有国家标准的药品，则应与被仿制的制剂进行溶出度比较。

溶出度测定时，取样数量和对测定结果的判断可按现行版《中华人民共和国药典》附录的规定进行。测定中除按规定的条件外，还应注意介质的脱气、温度控制，以及取样位置等操作。使用浆法时，因样品的位置不如转篮法固定，使得检查结果可能产生较大的差异，故必要时需进行两种方法的比较。

### 3.4 释放度

缓释与控释制剂，按《中华人民共和国药典》附录释放度第一法检查。肠溶制剂，按《中华人民共和国药典》附录释放度第二法检查。透皮贴剂，按《中华人民共和国药典》附录释放度第三法检查。释放度检查所用的溶出介质，原则上与溶出度相同，但缓控释制剂应考察其在不同 pH 介质中的释放情况。如为仿制已有国家标准的药品，还应与被仿制产品进行释放度的比较。

### 3.5 含量测定

原料药的纯度要求高，限度要求严格。如果杂质可严格控制，含量测定可注重方法的准确性，一般首选容量分析法。用生物效价法测定的原料

药，若改用理化方法测定，需对两种测定方法进行对比。

由于紫外分光光度法的专属性低，准确性又不及容量法，一般不用于原料药的含量测定；若确需采用紫外分光光度法测定含量时，可用对照品同时测定进行比较计算，以减少不同仪器的测定误差。

气相色谱法一般用于具有一定挥发性的原料药的含量测定。高效液相色谱法与气相色谱法一样具有良好的分离效果，主要用于多组分抗生素、甾体激素类和用其他测定方法受杂质干扰的原料药的含量测定。定量方法有外标法和内标法（气相色谱一般采用内标法）。外标法所用的对照品应有确定的纯度，在适当的保存条件下稳定。内标物质应选易得的，不对测定产生干扰的，且保留时间和响应与被测物接近的化学物质。所用的填充剂一般首选十八烷基硅烷键合硅胶；如经试用上述填充剂不合适，可选用其他填充剂。流动相首选甲醇-水或乙腈-水系统。

制剂含量测定要求采用的方法具有专属性和准确性。由于制剂的含量限度一般较宽，故可选用的方法较多，主要有：（1）色谱法。主要采用高效液相色谱法和气相色谱法。复方制剂或需经过复杂分离除去杂质与辅料干扰的品种，或在鉴别、检查项中未能专属控制质量的品种，可以采用高效液相色谱法或气相色谱法测定含量。（2）紫外分光光度法。该法测定宜采用对照品法，以减少不同仪器间的误差。若用吸收系数（ $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ）计算，其值宜在 100 以上；同时还应充分考虑辅料、共存物质和降解产物等对测定结果的干扰。测定中应尽量避免使用有毒的及价格昂贵的有机溶剂，宜用水、各种缓冲液、稀酸、稀碱溶液作溶剂。（3）比色法或荧光分光光度法。当制剂中主药含量很低或无较强的发色团，以及杂质影响紫外分光光

度法测定时，可考虑选择显色较灵敏、专属性和稳定性较好的比色法或荧光分光光度法。

制剂的含量测定一般首选色谱法。

## 四、质量标准的制订

### (一) 质量标准制订的一般原则

质量标准主要由检测项目、分析方法和限度三方面内容组成。在全面、有针对性的质量研究基础上，充分考虑药物的安全性和有效性，以及生产、流通、使用各个环节的影响，确定控制产品质量的项目和限度，制订出合理、可行的、并能反映产品特征的和质量变化情况的质量标准，有效地控制产品批间质量的一致性及其验证生产工艺的稳定性。质量标准中所用的分析方法应经过方法学验证，应符合“准确、灵敏、简便、快速”的原则，而且还要有一定的适用性和重现性，同时还应考虑原料药和其制剂质量标准的关联性。

### (二) 质量标准项目和限度的确定

#### 1、质量标准项目确定的一般原则

质量标准项目的设置既要有通用性，又要有针对性（针对产品自身的特点），并能灵敏地反映产品质量的变化情况。

原料药质量标准中的项目主要包括药品名称（通用名、汉语拼音名、英文名）、化学结构式、分子式、分子量、化学名，含量限度，性状、理化性质，鉴别，检查（纯度检查及与产品质量相关的检查项等），含量（效价）测定，类别，贮藏，制剂，有效期等项内容。其中检查项主要包括酸碱度（主要对盐类及可溶性原料药）、溶液的澄清度与颜色（主要对抗生素类或供注射

用原料药)、一般杂质(氯化物、硫酸盐、重金属、炽灼残渣、砷盐等)、有关物质、残留溶剂、干燥失重或水分等。其他项目可根据具体产品的理化性质和质量控制的特点设置。例如:(1)多晶型药物,如果试验结果显示不同晶型产品的生物活性不同,则需要考虑在质量标准中对晶型进行控制。(2)手性药物,需要考虑对异构体杂质进行控制。消旋体药物,若已有单一异构体药物上市,应检查旋光度。(3)直接分装的无菌粉末,需考虑对原料药的无菌、细菌内毒素或热原、异常毒性、升压物质、降压物质等进行控制等。

制剂质量标准中的项目主要包括:药品名称(通用名、汉语拼音名、英文名),含量限度,性状,鉴别,检查(与制剂生产工艺有关的及与剂型相关的质量检查项等),含量(效价)测定,类别,规格,贮藏,有效期等内容。其中口服固体制剂的检查项主要有溶出度、释放度(缓释、控释及肠溶制剂)等;注射剂的检查项主要有pH值、溶液的澄清度与颜色、澄明度、有关物质、重金属(大体积注射液)、干燥失重或水分(注射用粉末或冻干品)、无菌、细菌内毒素或热原等。其他项目可根据具体制剂的生产工艺及其质量控制的特点设置。例如脂质体,在生产过程中需要用到限制性(如ICH规定的二类溶剂)的有机溶剂,则需考虑对其进行控制;另还应根据脂质体的特点,设置载药量、包封率、泄漏率等检查项。

## 2、质量标准限度确定的一般原则

质量标准限度的确定首先应基于对药品安全性和有效性的考虑,并应考虑分析方法的误差。在保证产品安全有效的前提下,可以考虑生产工艺的实际情况,以及兼顾流通和使用过程的影响。研发者必须要注意工业化生产规模产品与进行安全性、有效性研究样品质量的一致性,也就是说,

实际生产产品的质量不能低于进行安全性和有效性试验样品的质量，否则要重新进行安全性和有效性的评价。

质量标准中需要确定限度的项目主要包括：主药的含量，与纯度有关的性状项（旋光度或比旋度、熔点等），纯度检查项（影响产品安全性的项目：残留溶剂、一般杂质和有关物质等）和有关产品品质的项目（酸碱度、溶液的澄清度与颜色、溶出度、释放度等）等。

现行版《中华人民共和国药典》对一些常规检查项的限度已经进行了规定，研发者可以参考。如一般杂质（氯化物、硫酸盐、重金属、炽灼残渣、砷盐等）、溶出度、释放度等。对有关产品品质的项目，其限度应尽量体现工艺的稳定性，并考虑测定方法的误差。对有关物质和残留溶剂，则需要有限度确定的试验或文献依据；还应考虑给药途径、给药剂量和临床使用情况等；具体要求可参阅《化学药物杂质研究的技术指导原则》、《化学药物有机溶剂残留量研究的技术指导原则》等相关的技术指导原则。对化学结构不清楚的或尚未完全弄清楚杂质，因没有合适的理化方法，可采用现行版《中华人民共和国药典》附录规定的一些方法对其进行控制，如异常毒性、细菌内毒素或热原、升压物质、降压物质检查等。限度应按照药典的规定及临床用药情况确定。

### **（三） 质量标准的格式和用语**

质量标准应按现行版《中华人民共和国药典》和《国家药品标准工作手册》的格式和用语进行规范，注意用词准确、语言简练、逻辑严谨，避免产生误解或歧义。

### **（四） 质量标准的起草说明**

质量标准的起草说明是对质量标准的注释，研发者应详述质量标准中各项目设置及限度确定的依据（注意列出有关的研究数据、实测数据和文献数据），以及部分研究项目不订入质量标准的理由等。该部分内容也是研发者对质量控制研究和质量标准制订工作的总结，如采用检测方法的原理、方法学验证、实际测定结果及综合评价等。质量标准的起草说明还是今后执行和修订质量标准的重要参考资料。

## 五、质量标准的修订

### （一）质量标准修订的必要性

随着药物研发的进程（临床前研究、临床研究、生产上市），人们对产品特性的认识不断深入，通过生产规模的放大和工艺稳定成熟的过程，多批产品实测数据的积累，以及临床使用情况，药品的质量标准应进行适当的调整和修订；使其项目和限度更合理。同时随着分析技术的发展，改进或优化方法，使检测方法更成熟、更稳定，操作更简便，以提高质量标准的质量。

### （二）质量标准修订的一般原则

质量标准的修订完善过程通常要伴随着产品研发和生产的始终。一方面使质量标准能更客观、全面及灵敏地反映产品质量的变化情况，并随着生产工艺的稳定和成熟，不断地提高质量标准；另一方面通过实践证实方法的可行性和稳定性，并随着新技术的发展，不断地改进或优化方法，修订后的方法应优于原有方法。

产品上市后，若发生影响其质量控制的变更，研发者应进行相应的质量研究和质量标准的修订工作。例如原料药的制备工艺发生改变、制剂处

方中的辅料或生产工艺发生改变、改换制剂用原料药的生产单位、改变药品规格等。

由于动物与人的种属差异及有限的临床试验病例数，使一些不良反应在临床试验阶段没有充分暴露出来，故在产品上市后仍要继续监测不良反应的发生情况，并对新增不良反应的原因进行综合分析。如与产品的质量有关（杂质含量），则应进行相关的研究（如改进处方工艺及贮存条件等），提高杂质限度要求，修订质量标准。

### **（三）质量标准的阶段性**

药物的研发是一个动态的过程，按照《药品注册管理办法》（试行）可分为临床前研究、临床研究、生产上市三个阶段。研发者从立项研究到产品上市，质量控制研究要经过小试、中试和工业化生产三个阶段，对应的质量标准分别为临床研究用质量标准、生产用试行质量标准，以及生产用正式质量标准。不同阶段的质量标准，其侧重点也应有所不同，下面分别进行叙述。

#### **1、临床研究用质量标准**

临床研究用质量标准重点在于保证临床研究用样品的安全性。由于人们对所研究产品特性（包括药学和药理毒理方面）认识的局限，临床研究用质量标准中的质量控制项目应尽可能地全面，以便从不同的角度全面控制产品的质量。对影响产品安全性的考察项目，均应订入质量标准。如残留溶剂、杂质等，其限度可通过文献资料或动物安全性试验结果初步确定。

#### **2、生产用试行质量标准**

生产用试行质量标准重点考虑生产工艺中试研究或工业化生产后产品

质量的变化情况，并结合临床研究的结果对质量标准的项目或限度做适当的调整和修订，在保证产品安全性的同时，还要注重质量标准的实用性。如在临床研究期间合成路线或生产工艺发生了变化，或使用了新的起始原料、试剂、配位体、催化剂及其他物质（如过滤介质等）等，则需要考虑现有质量标准的检查方法是否可以检出新工艺所产生的杂质；其项目和限度是否需要修订等。如有新杂质产生或原有杂质质量增加，则必须对新工艺产品进行安全性评价。

### 3、生产用正式质量标准

生产用正式质量标准则应注重产品实测数据的积累，调整和完善检测项目。随着生产工艺的稳定、成熟，以及产品质量的提高，研发者应考虑：（1）不断地提高质量标准，使其更有效地控制产品的质量；（2）通过实践验证质量标准中所用检测方法的可行性和稳定性；（3）随着新技术的发展，不断地改进或优化检测方法；（4）通过较长时间对产品安全性的确认，应对质量标准进行修订。

## 六、参考文献

- 1、《中华人民共和国药典》（2000年版）。
- 2、《中华人民共和国药典》（2005年版）二部附录增修订内容汇编。
- 3、《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则（试行）》 2002 第一版。  
---化学药品原料药质量研究和质量标准制定指导原则（试行）。  
---化学药品制剂质量研究和质量标准制定指导原则（试行）。
- 4、ICH : Q3A (R): Impurities in New Drug Substances. 2002

- 5、ICH : Q3B (R): Impurities in New drug Products. 2003
- 6、ICH : Q3C (M) : Impurities : Guideline for Residual Solvents (Maintenance) . 2002
- 7、EMEA : Position paper on specification for class 1 and class 2 residual solvents in active substances. 2003
- 8、FDA: Guidance for Industry : INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. 2003
- 9、ICH : Q6A: Specification: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and Products: Chemical Substances. 1999

## 七、著者

《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》课题研究组