

规范：新原料药和新药制剂的测试方法和认可标准：化学物质

1. 介绍

1.1 指导原则的目的

本指导原则旨在尽可能建立起一套全球性的新原料药和新制剂的规范，它提供了化学合成的新原料药及其制剂认可的标准的制定、论证和试验方法的选择，这些新药尚未在美国、欧盟、日本注册。

1.2 背景

规范由一系列的试验、有关分析方法和认可标准组成，这些标准以限度值、范围或其他描述来表示。它建立了一套新原料药和制剂都必须遵循的、与其用途相适应的标准。“符合规范”是指原料药和制剂按照给定的方法试验，符合认可标准。规范是重要的质量标准，它由生产商提出和验证，管理机构批准，并作为批准产品的依据。

规范是确保原料药与制剂质量和一致性的总方案的一部分。方案的其他部分包括制订规范所依据的开发期间的产品全部性质、遵循 GMP，如合适的设施、已论证的生产工艺、已论证的试验方法、原材料的检验、生产过程中的检验、稳定性试验等。

规范用于确定原料药和制剂的质量而不是确定全部性质，应着重考虑能确保药物安全、有效的性质。

1.3 指导原则的范围

新原料药和制剂的质量是由设计、开发、生产过程的控制、GMP 控制和生产工艺的论证，以及贯穿于开发和生产始终的规范的应用所决定的。本指导原则阐述规范，即用于确保新原料药及制剂在投放市场和货架寿命期间质量的检验项目、方法及认可标准。规范是质量保证的重要内容，但不是唯一的内容，上述各项对确保生产高质量的原料药及制剂是必不可少的。

本指导原则只涉及批准上市的新药及制剂(包括复方制剂)，不涵盖临床研究阶段的药物。本指导原则可适用于合成与半合成抗生素和低分子合成肽；然而它尚不适合应用于高分子肽、多肽、生物/生物技术制品。ICH 指导规范：“生物/生物技术制品的试验方法和认可标准”阐述了对生物/生物技术制品的规范、试验项目和方法。ICH 不包括放射药物、发酵制品、寡聚核苷酸、草药和来源于动植物的粗制品。

指导原则提供了新原料药和制剂认可标准，即常规的认可标准，也提供了对某些原料药和(或)剂型的专门标准，但它不包罗万象。新的分析技术在不断发展，现有技术在不断改进，这些新技术经论证后应予采用。

指导原则中所述的剂型包括固体口服制剂、液体口服制剂和非肠道用制剂(大、小容积)，未包括所有剂型，但这并不限制指导原则对那些剂型的适用性。所提及的剂型可作为典范，可代表未讨论到的剂型的应用情况。对于其他剂型如吸入剂(粉末状、溶液等)、局部用药制剂(霜剂、膏剂、凝胶剂)和透皮吸收剂也鼓励应用本指导原则中的概念。

2. 一般概念

下列概念在起草和制订协调性规范中非常重要，虽然不要求全部采用，但在特定的情况下应考虑每一概念。本指导原则对每一个概念进行了简洁的定义，并指出其应用环境。通常建议申报者在实施这些概念前应经论证并经有关当局批准。

2.1 定期试验

定期试验是指投放市场前对预选批数或(和)在预定时间间隔期内进行的特定试验，而不

是逐批检验，前提是认为未测定的批次仍必须符合这一产品的所有认可标准。这表示试验数少于整个试验计划，因而在执行前需经论证并报有关当局批准。这一概念可应用于固体口服制剂残留溶剂和微生物试验等。申报时可能只有有限的的数据(见 2. 5)。因此，本概念通常批准后才能实施。定期试验结果如不符合认可标准，应通报有关管理机构，如果这些试验结果证明需恢复常规试验，则需逐批进行出厂试验。

2. 2 出厂与货架寿命认可标准的比较

出厂和货架寿命规范的认可标准是不同的，这一概念仅用于药物制剂；制剂出厂标准比货架寿命标准更严格，如含量和杂质(降解产物)。在日本和美国，这一概念只用于内控标准，而不是法定标准。因此在这些地区规定的认可标准从出厂到货架寿命均相同。但申报者出厂时可选用要求更高的内控标准，以确保产品的货架寿命仍符合法定标准。在欧盟，当出厂和货架寿命的标准不同时，管理机构要求两者有各自明确的标准。

2. 3 生产过程中的检验

本指导原则中所述的生产过程中检验是指在生产原料药和制剂过程中进行检验，而不是出厂前正式检验的一部分。

生产过程中检验仅仅是为了在允许的范围内调节工艺中的参数，如包衣前片芯的硬度和脆碎度及片重，而在规范中未包括此内容。

在生产过程中的某些检验项目，其认可标准与出厂要求相当或更严格(如溶液的 pH)，当这些项目收载于规范中时，足以满足规范的要求。但这一方法应经论证，证明试验结果或产品的各项特性从生产阶段到成品均不改变。

2. 4 设计和开发中应考虑的问题

在新原料药和制剂开发中积累的经验和数据是制定规范的基础。在此基础上可建议删除或替代一些试验。举例如下：

- 原料药和固体制剂的微生物试验(开发研究结果表明其不支持微生物的存活或生长)(见判断图#6 和# 8)。
- 药品容器的渗出物(已被反复证明在药物制剂中未发现渗出物或其量在可接受的安全性标准之内)。
- 粒度试验(根据产品性能可作为在生产过程中检验或在出厂时检验)。
- 溶出度试验(由易溶于水的原料药制成的立即释放的固体口服制剂，如果在开发研究中已证明有稳定的快速释放特性，其溶出度试验可用崩解试验来代替)。[见判断图 7#(1)~7#(4)]

2. 5 有限的申报数据

在申报时，由于仅有有限的的数据可被采用，所以会影响认可标准的制定。因此，如果在生产原料或制剂中获得新的经验(如某一特定杂质的认可限度)，有必要建议修订认可的标准。上报的认可标准必须注重安全性和有效性，并以此为基础。

当只有有限的的数据时，随着更多资料的获得，有必要对最初批准的试验和认可标准重新审核，必要时可以降低或提高。

2. 6 参数性出厂

在某些情况下，经管理机构批准后，对制剂来说，参数性出厂可用于替代常规的检验出厂。最终灭菌制剂的无菌检验就是一例。在此情况下，每个批次的出厂取决于对特定参数监测结果的满意度，如制剂生产中的最终灭菌阶段的温度、压力和时间。这些参数通常可以更精确地控制和测定，因此在预测无菌时，它们比最终成品的无菌试验更可靠。在参数性出厂的方案中，可包括适当的实验室试验(如化学或物理指示方法)。值得注意的是，无菌工艺应在提出参数性出厂前经过充分论证，并定期重新论证，以表明其仍然保持在有效的状态。在

执行参数性出厂后,间接控制的项目(如无菌)及与其相关的试验方法仍应包括在规范中。

2.7 替代的方法

当控制原料药或制剂质量时,替代的方法是指在测定某个项目时,它与法定的方法相当或更优越。如:片剂在生产中不降解,出厂时可用光谱法来代替法定的色谱法。但货架寿命期间的产品仍应以色谱法来检定其是否符合认可标准。

2.8 药典方法和认可标准

某些方法在每个地区的药典中都能找到,只要合适,都应使用药典方法。不同地区的药典方法和认可标准会存在差异,只要所有地区的管理机构都接受该方法和认可标准,就可能得到协调一致的规范。

本指导原则的充分利用,取决于在新原料药和制剂规范中应考虑的一些常规项目的药典分析方法是否能统一。欧洲药典、日本药局方和美国药典的药典讨论组(PDG)已承诺尽快统一。

一旦取得协调,统一的方法和认可标准就可以作为规范在三个地区采用。例如,达成协议后使用日本药典方法得到的无菌数据以及它的方法和认可标准在这三个地区的注册均认为是可以接受的。为体现这些方法的协调,三国药典已同意在有关章节中陈述这些项目的分析方法和认可标准在三国药典中是等效的,因此可互相替换。

因为本指导原则的总体价值与药典的分析方法和认可标准的协调程度有关,Q6a 专家工作组一致同意三国药典任何一方均不得擅自修改达成协议的各论。按照药典讨论组对已经协调的各论和章节的修改的程序,任何药典在批准和出版后均不得擅自修改。

2.9 技术进展

新分析技术在不断出现,现有技术在不断改进,当认为这些新技术能提供更进一步的质量保证或经过论证,就应予采用。

2.10 原料药对制剂规范的影响

通常,原料药中已控制的质检项目在药物制剂中不必重复。例如,制剂中就不必检查已在原料药中控制过的并且不属于降解产物的杂质。在 ICH“新药制剂杂质”指导原则中有详细说明。

2.11 参比标准品

参比标准品或参比物质系指用于含量测定、鉴别、纯度试验的标准品。标准品既可以是新药原料也可以是已知杂质,它有一定的相对其用途的质量要求。用于新原料药含量测定的参比对照品,其杂质应严格地鉴定和控制,其纯度应用定量方法测定。

3. 指导原则

3.1 规范:定义和论证

3.1.1 规范的定义

规范由一系列的试验、有关分析方法和认可标准组成,这些标准以限度值、范围或其他描述来表示。它建立了一套新原料药和制剂都必须遵循的、与其用途相适应的标准。“符合规范”是指原料药和制剂按照给定的方法试验,符合认可标准规范是重要的质量标准,它由生产商提出和验证、管理机构批准,并作为批准产品的依据。

除了出厂试验外,规范中可能还列出了生产过程中的试验(见 2.3)、定期试验和其他不必每批必检的试验。在这种情况下,申报者应弄清哪些试验是每批必检的,哪些试验不必每批必检,并对实际的实验次数进行论证和说明。在没有进行每批必检的情况下,原料药或制剂检验结果应符合认可标准的规定。

应注意经批准使用的规范,如要修改,事先经管理部门批准。

3. 1. 2 规范的论证

规范最初提出时，应递交每一个方法和限度的论证。论证是指有关的研究开发资料、药典标准、用于毒理和临床研究的原料药及制剂的试验资料、加速试验和长期稳定性研究的结果；考虑到分析方法和生产的波动，应制订一个合理的范围，全盘考虑是非常重要的。

指导原则中未提及的一些其他方法也可以使用 and 接受。申报者应论证其替代的方法。论证应以新原料药和制剂工艺中的数据为基础，论证可以考虑给定方法或认可标准的理论偏差，但所得的实际结果决定了使用哪种方法。

在制订和论证规范时，应考虑稳定性和生产规模或论证批次的试验结果，特别是初步稳定性试验批次的结果。如果计划有多个生产工厂，在建立最初的检验项目和认可标准应考虑这些工厂的数据。如果根据一个有代表性的场所的数据来制定检验项目和认可标准，那么各个其他生产场所生产出来的产品应符合该标准。

以图表形式呈报试验结果有助于合理评价各自的认可标准，尤其是含量和杂质量。呈报的试验结果中应包括研究开发工作的数据，还应包括模拟上市生产的新原料药或新药制剂的稳定性数据。删去规范中的试验项目应以开发研究中的数据和工艺论证的数据为基础。

3. 2 常规试验标准

实施以下各节的补充建议时，应考虑 ICH 指导原则“分析方法论证文本”和“分析方法论证：方法学”。

3. 2. 1 新原料药

以下试验项目和认可标准一般适用于所有新原料药。

(a) 性状：对新原料药状态（如固体、液体）和颜色的描述。若任何一种性质在贮藏时发生变化，应进行调查，并采取相应的措施。

(b) 鉴别：理想的鉴别试验应能很好地区分可能存在的结构相似的化合物。鉴别实验对原料药应具专属性，如红外光谱（IR）。仅以一个色谱保留实践作为鉴别是不具专属性的，但用两种不同分离原理的色谱方法或用一种色谱方法与其他试验结合，如 HPLC/UV、二极管阵列、HPLC/MS 或 GC/MS 通常是可接受的。如果新原料药是盐，应进行每个离子的鉴别。一个对盐本身专属的试验即足够了。

据光学活性的新原料药，也需进行专属性鉴别或进行手性含量测定。进一步的讨论见 3.3.1 (d)。

(c) 含量测定：应选专属性强、能反映产品稳定性能的方法测定新原料药含量。在许多情况下可以使用同样的方法（如 HPLC）测定新原料药含量和杂质含量。

如果认为含量测定采用非专属的方法是可行的，应该用另一种分析方法来补充完善其专属性。如：若新原料药用滴定法测定含量，同时选用适当的方法测定杂质。

(d) 杂质：杂质包括有机、无机杂质和残留溶剂，参见 ICH 指导原则“新原料药杂质”和“药品中的残留溶剂”的具体内容。

判断流程图#1 阐述了如何从开发研究中得到的数据群推测杂质合理的限度。在上报时，不可能有足够的评估工艺的一致性，因此，在申报是不是已建立一个能包含所有批数据的认可标准（见 2.5）。

3. 2. 2 新药制剂

以下试验项目和认可标准一般适用于所有新药制剂。

(a) 性状：应对剂型进行描述（如大小、形状、颜色），如果在生产或贮藏中任何一项发生变化，应进行调查，并作出相应的措施。认可标准应包括对最终可接受外观的描述，如果在贮存中颜色发生变化，可考虑进行定量分析。

(b) 鉴别：制剂的鉴别试验应制订其所含的新原料药的鉴别，该试验能区别可能存在

结构相近的化合物。仅以一个色谱保留时间作为鉴别是不具专属性的，但用两种具不同分离原理的色谱方法或用十种色谱方法与其他试验结合，如 HPLC/UV、二极管阵列、HPLC/MS 或 GC/MS 通常是可接受的。

(c) 含量测定：所有新制剂的含量测定要用专属性强、能反映产品稳定性能的方法。在许多情况下，含量测定和杂质检查可以用同一种方法(如 HPLC)。如果含量均匀度的方法也适用于含量测定，含量均匀度的结果可用于制剂含量的测定。

如果认为含量测定采用非专属的方法是可行的，应该用另一种分析方法来补充完善其专属性。如：若新原料药用滴定法测定含量，同时选用适当的方法测定杂质。当证明用非专属性方法进行含量测定时辅料有干扰，则要采用专属性的方法。

(d) 杂质：杂质包括有机杂质、无机杂质和残留溶剂。详见 ICH 指导原则“新药制剂杂质”和“药品中的残留溶剂”。

新原料药降解产生的有机杂质和该制剂在生产过程中产生的杂质均应在新药制剂中检测，可对单个的特定降解产物(包括已鉴定的和未鉴定的)及总的降解产物的限度进行规定。新原料药合成中生成的杂质通常在原料的检测中已控制，因此不包括在总杂质限度中。但当合成的杂质同时也是降解物时，应控制其量并列入到总降解产物的限度中，当通过适当的分析方法学，以大量有意义的数据证明药物原料在指定处方、指定贮藏条件下不降解时，经管理机构批准可减免对降解产物的测定。

判断图#2 阐述如何从开发研究的数据群中推测降解产物的限度，在整理上报时，不可能有足够的数据来保证工艺的一致性，因此，在这时是不适宜建立一个能完全接受所有批数据的认可标准的(见 2.6)。

3.3 专属性试验/标准

除上述常规试验外，以下试验项目可在各种原料药或制剂试验是根据具体情况主想考虑。当其中某一个项目对原料药和制剂质量控制有影响时，规范中应包括这项试验及其标准，在特殊情况或出现新的情况时，可能还需进行下列试验以外的其他试验。

3.3.1 新原料药

(a) 物理化学性质：如水溶液的 pH、熔点/熔距、折光率。测定这些性质的方法通常独特，有无需添置太复杂的东西，如毛细观测熔点。阿贝折射仪测折光；这类试验项目的设立取决于新原料药的物理性质及其用途。

(b) 粒度：对一些打算制成固体或混悬剂的新原料药，粒子大小将显著影响溶出速率、生物利用度和(或)稳定性，在这种情况下应用适当方法测定粒子大小，提出认可标准。

判断图#3 提供了在何种情况下需考虑粒子大小试验的附加指导原则。

(c) 多晶型：有些新原料药以不同晶型存在，不同晶型物理性质不同。多晶型也可能包括溶剂化物和水合物(亦称假多晶型和无定型物)，在某些情况下，形态不同可能影响新药制剂的质量或功效。如果不同晶型会影响功效、生物利用度或稳定性，就应规定适当的固体晶型。

物理化学测试和技术常用于测定多种形态是否存在，这些方法举例如下：熔点(包括热层显微镜)、固体形态的红外光谱、粉末 X 线衍射、热分析法[差热扫描(DSC)、热重分析(TGA)和差热分析(DTA)]、雷曼光谱、电子扫描显微镜、固态 NMR(磁共振光谱)。

判断图#4 (1) ~ (3) 提供了合适如何监测与控制多晶型的指导原则。

注意：应按这些判断图的顺序来判断。图#1 和图#2 考虑原料药是否有多晶型及不同晶型对药物制剂是否有影响。图#3 只用于已确证原料药具多晶型且表明会影响这些性质。图#3 考虑在制剂中多晶型的潜在变化以及这种变化是否影响其功效

测定制剂中多晶型的变化，在技术上通常很困难，一般可用替代方法(如溶出度)[见判断图 4 (3)]来监测生产工艺。多晶含量在无其他替代办法的情况下才作为一个试验项目

并列出认可标准。

(d) 手性新原料药试验：如果一个新原料药中主要含一个对映体，则另一个对映体的量，由于很难定量，故在“新原料药中的杂质”和“新药制剂中的杂质”这两个 ICH 指导原则中都没有包括手性杂质的测定和鉴定限度。然而，根据这些指导原则中所确定的原则，应对手性新原料药及其制剂中的这些手性杂质进行另外的处理。

根据下述原则，判断流程图#5 概括何时或是否需要对新原料药和新药制剂进行手性的鉴别试验、杂质检查和含量测定。

原料药：杂质 被开发为单一对映体的手性原料药，其另一种对映体必须用于其他杂质相同的方式进行控制，然而，由于技术上的局限性在实际应用中可能不包括相同的定性或定量的限度。经论证可以通过对原料药材及中间体进行适当的检验来进行控制。

含量测定 规范中应包括一种对原料药对映体具有选择性测定的方法，为此可以采用手性含量测定方法或非手性含量测定与控制对映体杂质结合起来的方法。

鉴别 对于单个对映体的原料药鉴别试验，应能区分两种对映体和其外消旋体的混合物。对于外消旋体的原料药，通常在两种情况下，它在出厂/认可的试验中特别需要进行立体特征鉴别试验：（1）当外消旋体被对映体取代的可能性极大，或（2）当用证据显示所选择的结晶工艺可能产生不需要的非消旋体混合物。

制剂：降解产物 要控制制剂中的另一对映体，除非在制剂的生产和储存中以表明外消旋化微乎其微。

含量测定 当知己的生产和储存中以表明外消旋化微乎其微，非手性含量测定就足够了。否则应采用手性含量测定方法或者可以采用非手性测定方法，结合经论证的可控制另一对映体存在量的方法。

鉴别 在制剂的出厂规范中通常不必列入立体特异性鉴别试验。如果只记得生产和储存中外消旋化微乎其微，则立体特异性鉴别试验更适合列入原料药的规范中。如果只集中会发生外消旋化，手性含量测定或对映体的杂质检查可以作为鉴别。

(e) 水分：若已知新原料药易吸潮或吸湿后降解，或原料药含结晶水，则该项试验是重要的。根据水合作用或吸湿的数据来验证标准。在一些情况下，可以用干燥失重法，对于水分检测应首选特定的水分测定方法(如费体法)。

(f) 无机杂质：对无机杂质(如催化剂)的试验内容和认可标准的制订应根据生产工艺，在开发阶段就应研究。硫酸盐灰分/炽灼残渣的检验方法和认可标准可参照药典方法。其他无机杂质可用其他合适的方法来测定，如原子吸收光谱。

(g) 微生物限度：有必要规定需氧菌的总数、酵母和霉菌总数和不得检出的特定致病菌(如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、沙门菌、假单胞绿脓杆菌)，这些都可用药典方法测定。微生物项目的方法和认可标准应根据原料药性质、生产方式和制剂的预期用途而定。例如，在生产无菌原料药时，要用无菌试验。用于生产供注射用制剂的原料药，要用内毒素试验。

当必须有微生物限度这一项目时，判断图片 6 提供了一个附加指导。

3. 3. 2 新药制剂

在特定的新药制剂中应包括附加试验和认可标准，下面选择性地提供了新药制剂和试验项目及其合适的认可标准的典型实例。这些特定的剂型有：固体口服制剂、液体口服制剂和非肠道给药制剂(大小容积)。其他剂型的申报可参照这些指导原则。注意，有关光学活性和要制成固体制剂原料药的内容在本指导原则的 3. 3. 1 部分讨论。

3. 3. 2. 1

下面的试验适用于片剂(素片和包衣片)和硬胶囊，其中某些试验也适用于软胶囊和颗粒剂。

(a) 溶出度：固体口服制剂的规范中通常包括测定制剂中原料药释放的试验，对立即

释放的剂型，通常进行单点测定。对修饰释放的剂型，应建立合适的试验条件和取样方法，例如，对持续释放制剂，应采用多时间点取样，对延迟释放制剂，应采用二步试验(连续或平行使用不同的溶剂)。在这些情况下，试验设计和标准制定时，应考虑服药者的个体差异(例如：老年的胃酸缺乏者)。有时[见 3. 3. 2. 1(b)崩解]，溶出度试验可用崩解来代替[判断图#7(1)]。

对于立即释放的制剂，如果已证明溶出速率的改变会显著影响生物利用度，就应研究能辨别那些生物利用度不可接受批次的溶出试验条件。如果处方和工艺的改变明显影响溶出度，而这些改变又不能用规范中的其他项目来控制，也应采用能区分这些变化的溶出试验条件[见判断图#7(2)]。

如果溶出度显著影响生物利用度，认可标准应能剔除生物利用度不好的批次，否则要制订能符合临床认可批次的试验条件和认可标准[见判断图#7(2)]。

对于延迟释放的制剂，如果人体生物利用度数据可反映制剂不同的释放速率时，可用体内林外相关性来建立认可标准，如果没有这些数据，而且药物释放与体外试验条件显示依赖关系时，则应根据这些批次数据来建立认可标准。一般在任何指定的时间点，平均释放速率的允许变化值不得超过标示量的 $\pm 10\%$ (即总变异为 20%：如规定 $50 \pm 10\%$ ，则可接受的范围是 40%~60%)，除非生物等效性研究支持一个更宽的范围[见判断图并 7(3)]。

(b) 崩解：对于含有在生理范围内溶解性很好的原料药(在 pH 为 1. 2~6. 8，剂量/溶出体积小于 250ml)，其快速溶出的药物制剂(在 pH 为 1. 2、4. 0 和 6. 8，15 分钟内溶出度大于 80%)，一般作崩解试验就足够了。当崩解与溶出度有很好的相关或崩解比溶出度更能显示其溶出特性时，则崩解试验更合适。在这种情况下，一般不必进行溶出度试验。通过对作溶出度还是做崩解检查的正确选择，获得评价处方和工艺耐用性[见判断图#7(1)]方面的研究资料。

(c) 硬度/脆度：通常硬度/脆度试验在生产过程中进行控制(见 2. 3 节)，在这些情况下规范中通常不必包括这一个项目。如果硬度和脆度对制剂质量有重要影响(如咀嚼片)，则在规范中应包括这个认可标准。

(d) 剂量单位均匀度：这一概念包括制剂的质量和制剂中活性物质的含量，可以使用药典方法。通常规范中应包括一个或另一个但不能同时包括两个。如合适，这些试验应在生产过程中控制，在规范中应列入其认可标准。当新药制剂满足了可以用重量差异来代替含量均匀度的条件时，可用重量差异来测定新药制剂的均匀性，此时申报者应该在药物开发阶段就证明制剂是足够均匀的。

(e) 水分：如合适，应进行水分测定。认可标准应由制所含结晶水或吸附水的数据而定。在某些情况下，做干燥失重即可，对于水分检测应首选特定的水分测定方法(如费休法)。

(f) 微生物限度：微生物限度试验是 GMP 和质量保证的内容之一。一般来说，制剂要进行该项检测，除非其所有原辅料在生产前已检测过，并且已经有效的研究证明在生产过程中不会再被微生物污染。值得一提的是本指导不直接讨论辅料问题，但这些讨论的原则既适用于新药制剂也适用于辅料，在这二种情况下，定期试验是一种合适的方法(见流程图#6，辅料的微生物试验)。

认可标准中应制订需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数及不得检出的特定致病菌(如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、沙门菌假单胞菌)，这些都应使用药典中合适的方法来检测。生产过程中的抽样次数或时间点由有关的实验数据和经验来定。微生物项目的方法和认可标准应根据原料药性质、生产方式和制剂的预期用途而定。对口服固体制剂，经科学的论证，可建议免做微生物限度试验。

判断流程图#8 为微生物限度试验的应用提供了附加的指导原则。

3. 3. 2. 2

口服液体：下述特定试验适用于口服液体制剂和用于配制成口服液体的粉末剂，如颗粒剂、干混悬剂。

(a) 剂量单位均匀度：这一概念包括制剂的装量(重量)和制剂中活性物质含量的均匀度，可以使用药典方法。通常规范中只应列入其中之一。当新药制剂满足了可以用重量差异来代替含量均匀度的条件时，可用重量差异来测定新药制剂的均匀性，此时申报者应该在药物开发阶段就证明制剂是足够均匀的。

必要时试验应在生产过程中进行控制，但在规范中应订入认可的标准。这概念适合于单剂量和多剂量的包装。

剂量单位是指病人服用的常规剂量。如果病人服用的实际剂量不是常规的剂量，那么该剂量单位可根据直接量得的剂或计算而得，即将药物的总重量或总体积除以预定的总服药次数。如果包装中包括量具(像药物滴管或瓶滴)，则使用时使用量具量取剂量。否则，应使用标准的量具。使用的量具在开发阶段就应确定。

对于需重新配置的粉末，一般应考虑作质量均匀性试验。

(b) pH：在应用时应提供 pH 值的认可标准，并对建议的范围进行论证。

(c) 微生物限度：微生物限度试验是 GMP 和质量保证的内容之一。一般来说，制剂要进行该项检测，除非其所有原辅料在生产前已检测过，并且已经有效的研究证明在生产过程中不会再被微生物污染。值得一提的是本指导不直接讨论辅料问题，但这些讨论的原则既适用于新药制剂也适用于辅料，在这二种情况下，定期试验是一种合适的方法。如经科学论证，对制成口服液体的粉末，可建议免作微生物限度试验。

认可标准中应制订需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数及不得检出的特定致病菌(如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、沙门假单胞梭菌)，这些都应使用药典中合适的方法来检测。生产过程中的抽样次数或时间点由有关的实验数据和经验来定。

判断流程图#8 为微生物限度试验的应用提供了附加的指导原则。

(d) 抗微生物防腐剂含量：对需加入抗微生物防腐剂的口服液体制剂，应制定防腐剂的认可标准。这些标准应根据能保证制剂在整个使用期间和货架寿命期微生物限度在合格范围内的水平而定。按药典抗微生物防腐剂有效试验的方法，来确定抗微生物防腐剂的最低有效抑菌浓度。

在出厂检验中通常要进行抗微生物防腐剂含量测定。在某些情况下，在生产过程中的试验足以代替出厂试验。若抗微生物防腐剂含量试验在生产过程中进行检测，还应将其认可标准列入规范中。

尽管抗微生物防腐剂含量的化学试验通常是规范中的部分内容，在开发期、规模生产期和整个货架寿命期都应检测其抗微生物防腐剂的有效性(如：在稳定性试验中，参照 ICH 的新原料药及制剂稳定性试验原则)。

(e) 抗氧剂含量：通常要进行抗氧剂含量的出厂检验。在某些情况下，如开发和稳定性资料证明了抗氧剂含量的有效性，在货架寿命期间可不必进行该项试验，在生产过程中所作的检测足以替代出厂试验。若抗氧剂含量在生产过程中检测，其认可标准还应订入规范中。若仅进行出厂检验，则无论是生产工艺还是容器/封闭系统发生改变，都应对仅进行出厂检验进行重新研究。

(f) 渗出物：一般来说，如果开发和稳定性资料表明容器/封闭系统的渗出物始终低于可接受的安全限度，可取消该试验。如容器/封闭系统或处方改变，则应重新研究。

如果上述的资料证明有必要，则对包装口服溶液剂的非玻璃容器或有非玻璃内衬的玻璃容器，应有密闭系统组分(如橡皮塞、瓶帽内衬、塑料瓶等)渗出物试验和认可标准。应列出容器/封闭系统组分，并尽早在开发阶段就收集这些组分的资料。

(g) 乙醇含量：当有规定乙醇含量要标于标签上时，应规定乙醇含量，其含量可测定

或计算。

(h) 溶出度：除了上述的项目外，对口服混悬剂和配制成混悬剂的干粉末制剂来说，必要时(原料药不溶解)，应进行溶出试验并制订认可标准。出厂时应进行溶出试验，根据制剂开发时的资料，经论证后，该试验可作为生产过程中的试验。如有可能应采用药典上的试验装置、介质和条件或采用其他经论证过的方法。使用药典或非药典的装置和条件的溶出度方法都应被论证。

对立即释放剂型，一般考虑单点测定。对修饰释放剂型，则应以适当的间隔，多点取样测定，根据获得的变化范围，并去虑在体内生物利用度理想的几批样品的溶出曲线，建立认可标准。在决定采用溶出度方法还是粒度方法时，应考虑研制开发时的资料。

(i) 粒度：对口服混悬剂的粒度，应有一个和是的定量标准和测量方法。对这些处方药是采用溶出度方法还是粒度方法时，应考虑研制开发时的资料。

粒度试验应在出厂检验时进行，根据制剂开发时的资料，经论证后，该试验可作为生产过程中的试验。如果在开发阶段已经证明这些产品始终有快速释药特征，规范中可不列入粒度试验。

若能提供正当理由，粒度试验可代替溶出度试验。认可标准应包括粒度，根据在给定的各大小粒子范围内以占粒子总数的百分比来表示粒度，并应严格规定粒子大小的平均值、上限和(或)下限。

根据获得的变化范围，并考虑在体内生物利用度理想的几批样品的溶出曲线以及预期的使用目的，建立认可标准。在产品开发阶段，就应研究粒子体积增大的潜在可能性，认可标准中应将这些研究的结果考虑在内。

(j) 再分散性：对在贮藏时要沉降(产生沉淀)的口服混悬剂；应制订再分散性的认可标准。振摇也许是一个可行的方法。

应注明分散方法(机器或手动)，并明确规定用指定的方法获得重新悬浮所需时间。在产品开发阶段所积累的数据足以说明是进行抽批试验还是从规范中略去此项。

(k) 流体学特性：对较粘稠的溶液或悬浮液，在规范中应订入永久学特性(粘性 / 比重)并说明试验方法和认可标准。在产品开发阶段所积累的数据足以说明是进行抽批试验还是从规范中略去此项。

(l) 比重：对于口服悬浮的、比较粘稠的或由非水溶剂配制的溶液，可制订合适的比重标准。该检测可作为生产过程中的控制。

(m) 重新配制时间：对要求进行重新配制的干粉末制剂，应提供重新配制时间的认可标准。选择的稀释剂应经论证。在产品开发阶段所积累的数据足以说明是进行抽批试验还是从规范中略去此项。

(n) 水分：对需要重新配制的口服制剂，必要时建议进行水分测定，并有一认可标准。在产品开发阶段，如果已确定是吸附水，而不是结晶水，则一般认为干燥失重足够了。在某些情况下，应优先采用更专属的方法(如费休法)。

3. 3. 2. 3

非肠道制剂：下面的试验适合于非肠道制剂。

(a) 剂量单位均匀度：这一概念包括制剂的装量(重量)和制剂中活性物质含量的均匀度，应使用药典方法进行测定。通常对于需重新配制的粉末，其规范中只应列入其中之一。当新药制剂满足了可以用装量(重量)差异来代替含量均匀度的条件时，可用重量差异来测定新药制剂的均匀性，此时申报者应该在药物开发阶段就证明制剂是足够均匀的。

如有必要(见 2. 3 节)，这些试验应在生产过程中进行，认可标准应列入规范中。该试验可用于单剂量和多剂量包装制剂。

对需重新配制的粉末，质量均匀性试验通常可以接受。

(b) pH: 在应用时应提供 pH 值的认可标准, 并对建议的范围进行论证。

(c) 无菌: 所有的非肠道给药制剂应有无菌检测的试验方法和认可标准。如果在开发和论证阶段所积累的资料证明参数性出厂是合理的, 则参数性出厂的方法可作为最终灭菌制剂的检测方法(见 2. 6 节)。

(d) 内毒素: 应在规范中列入内毒素试验方法和认可标准, 如鲎试剂试验。

(e) 热原: 经论证, 热原试验可替代内毒素试验。

(f) 微粒: 非肠道给药的制剂必须制订微粒的认可标准。这通常包括肉眼可见微粒和(或)溶液澄清度以及在显微镜下可见的微粒。

(g) 水分: 对非水的非肠道给药制剂和需重新配制的非肠道制剂, 应进行水分测试并制订试验方法和认可标准, 在产品开发阶段, 如果已确定是吸附水, 而不是结晶水, 则一般认为干燥失重足够了。在某些情况下, 应优先采用更专属的方法(如费休法)。

(h) 抗微生物防腐剂含量: 对需加入抗微生物防腐剂的非肠道给药制剂, 应制定防腐剂含量的认可标准。这些标准应根据能保证制剂在整个使用期间和货架寿命期微生物限度在合格范围内的水平而定。按药典抗微生物防腐剂有效试验的方法, 来确定抗微生物防腐剂的最低有效抑菌浓度。

在出厂检验中通常要进行抗微生物防腐剂含量测定。在某些情况下, 如经允许, 在生产过程中的试验足以代替出厂试验。若抗微生物防腐剂含量试验在生产过程中进行检测, 还应将其认可标准列入规范中。

尽管抗微生物防腐剂含量的化学试验通常是规范中的部分内容, 在开发期、规模生产期和整个货架寿命期都应检测其抗微生物防腐剂的有效性(如: 在稳定性试验中, 参照 ICH 的新原料药及制剂稳定性试验原则)。

(i) 抗氧剂含量: 通常要进行抗氧剂含量的出厂检验。在某些情况下, 如开发和稳定性资料证明了抗氧剂含量的有效性, 在货架寿命期间可不必进行该项试验, 在生产过程中所作的检测足以替代出厂试验。若抗氧剂含量在生产过程中检测, 其认可标准还应订入规范中。若仅进行出厂检验, 则无论是生产工艺还是容器/封闭系统发生改变, 都应对仅进行出厂检验进行重新研究。

(j) 渗出物: 对非肠道制剂来说, 控制容器/封闭系统的渗出物明显比口服液体制剂更重要。然而, 如果开发和稳定性资料表明渗出物始终低于可接受的安全限度, 可取消该试验。如容器/封闭系统或处方改变, 则应重新研究。

如果上述的资料说明有必要, 则对贮藏在非玻璃容器或带有弹性内塞的玻璃容器中的非肠道制剂, 应制定认可标准, 以控制包装容器/封闭系统组分中渗出物的量。若经研制开发期资料的论证, 该试验仅在出厂时进行。应列出容器/封闭系统的组成部分(如橡皮塞), 对这些成分, 应尽可能早地在开发阶段就收集资料。

(k) 给药系统的功能试验: 包装在注射器、自动注射盒或相当的容器中的非肠道制剂应有给药系统功能的试验方法和认可标准。这些包括注射能力控制、压力、密封性(泄漏)和(或)一些参数, 如滴帽移动力、活塞释放力、活塞移动力、动力注射器作用力。在某些情况下, 这些项目可以在生产过程中进行检测。在产品开发期间所积累的资料足以证明是进行抽批试验, 还是从规范中省略部分或全部项目。

(l) 渗透压摩尔浓度: 当在标签上注明制剂的张力时, 应对其渗透压摩尔浓度进行适当的控制。在开发和论证阶段积累的数据足以证明是在生产过程中进行控制, 还是进行抽批试验或直接计算。

(m) 粒度: 对注射用混悬剂的粒度, 应有一个可接受的定量标准和测量方法。是采用溶出度方法还是粒度方法, 应考虑研制开发时的资料。

粒度试验应在出厂检验时进行, 根据制剂开发时的资料, 经论证后, 该试验可作为生产

过程中的试验。如果在开发阶段已经证明这些产品始终有快速释药特征,规范中可不列入粒度试验。

当开发研究证明粒度是影响溶出的主要因素时,经过论证后,粒度试验可代替溶出度试验。认可标准应包括粒度,根据在给定的各大小粒子范围内以占粒子总数的百分比来表示粒度,并应严格规定粒子大小的平均值、上限和(或)下限。

根据获得的变化范围,并考虑在体内生物利用度理想的几批样品的溶出曲线,以及预期的使用目的,建立认可标准。在产品开发阶段,就应研究粒子体积增大的潜在可能性,认可标准中应将这些研究的结果考虑在内。

(n)再分散性:对在贮藏时要沉降(产生沉淀)的注射用混悬剂,应制订再分散性认可标准。振摇也许是一个可行的检测方法。应注明分散方法(机器或手动),并明确规定用指定的方法获得重新悬浮所需时间。在产品开发阶段所积累的数据足以说明是进行抽批试验还是从规范中略去此项。

(o)重新配制时间:对要求进行重新配制的所有非肠道制剂,应提供重新配制时间的认可标准。选择的稀释剂应经论证。对于快速溶出制剂,产品开发阶段和工艺论证所积累的数据足以说明是进行抽批试验还是从规范中略去此项。

4. 术语

(下面这些定义适用于本指导原则)

认可标准 分析结果认可的限度值、范围或其他测定值。

手性 不与它的镜像重叠的一些物体,如分子、构型和宏观物体(如结晶)。本术语已延伸到那些分子是手性的样品即使它们宏观上是外消旋的。

复方制剂 含有一种以上原料药的制剂。

降解产物 药物分子长时间放置和(或)受光、温度、pH、水的作用或与辅料和(或)直接接触容器/封闭系统反应,发生化学变化而产生的分子称降解产物,也称为分解产物。

延迟释放 口服后,药物在一定时间后才能释放,而不是立即释放。

对映体 与原料药有相同的分子式,在分子内部原子的空间排列不同,不与其镜像重叠的化合物。

持续释放 某种处方制剂,在服用后,能使药物在一段时间内持续释放。

高水溶性的药物 在 pH 为 1.2~6.8 的范围内,剂量除以溶解度所得的体积少于或等于 250ml 的药物。如化合物 A,在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 和 pH6.8 时最低溶解度可达到 1.0mg / ml,它有 100mg、200mg 和 400mg 的规格。因为它的剂量除以溶解度所得的体积大于 250ml($400\text{mg} / 1.0\text{mg} / \text{ml} = 400\text{ml}$),所以该药物被认为是低溶解性的。

立即释放 在胃肠道中溶出,而不是为了延迟或延长药物的溶出或吸收。

杂质 (1)新原料药中,不被定义为新化学实体的任何成分。(2)制剂中,不被定义为原料或辅料化学实体的任何成分。

已鉴定杂质 已知结构特征的杂质。

中间试验 在原料药或制剂的生产过程中进行的试验,而不是出厂试验的一部分。

修饰释放 某种剂型,通过选择释药时间和(或)位置以达到治疗和方便的目的,这是常规剂型如溶液剂或立即释放剂型所不能做到的。修饰释放的固体口服剂型包括延迟和持续释放制剂。

新药制剂 一种药物的制剂形式,如片剂、胶囊剂、溶液剂、霜剂,它们以前未在地区或成员国注册过。通常是一种药物成分与辅料的结合,但不一定都是。

新原料药 以前没有在任何地区或成员国注册过的治疗成分(也指新分子实体或新化学体),它可以是以前被批准药物的复合物、简单的酯或盐。

多晶体 相同药物以不同晶体形式存在。它包括溶剂化物、水合物(也被称为伪多晶型物)和无定形物。

质量 原料药或制剂对其预期使用目的的适用性,包括鉴别、规格和纯度等属性。

外消旋体 两种对映体等摩尔混合物(固体、液体、气体或溶液),它没有光学活性。

快速溶出制剂 在 pH 为 1、2、4、8、6、8 的介质中,15 分钟内溶出量均不低于标示量 80% 的立即释放的固体口服制剂。

试剂 用于原料药生产的、除起始原料或溶剂以外的物质。

溶剂 一种无机或有机液体,在新原料药合成或新药制剂生产中去制备溶液或泥悬液的溶媒。

规范 规范由一系列的试验、有关分析方法和认可标准组成,这些标准以限度值、范围或其他描述来表示。它建立了一套原料药和制剂都必须遵循的、与其用途相适应的标准。

“符合规范”是指原料药和制剂按照给定的方法试验,符合认可标准。规范是重要的质量标准,它由生产商提出和验证、管理机构批准,并作为批准产品的依据。

专属性试验 根据特殊的原料药和制剂的特定性质或用途而设计的试验。

特定杂质 一种未确定或已确定的杂质,单独列入原料药或新药制剂的规范中,并设立限度,以保证原料药或新药制剂的质量。

未确定杂质 只能通过定性分析确定的杂质(如色谱保留时间)。

常规试验 可适用于所有原料药或制剂的一类试验,如:外观、鉴别、含量测定、杂质检查。

5. 参考资料

ICH; “原料药中的杂质”, 1995 年。

ICH; “新药制剂中的杂质”, 1996 年。

ICH; “新药和制剂的稳定性试验” 1994 年。

ICH; “分析方法论证文本”, 1994 年。

ICH; “分析方法论证: 方法学”, 1996 年。

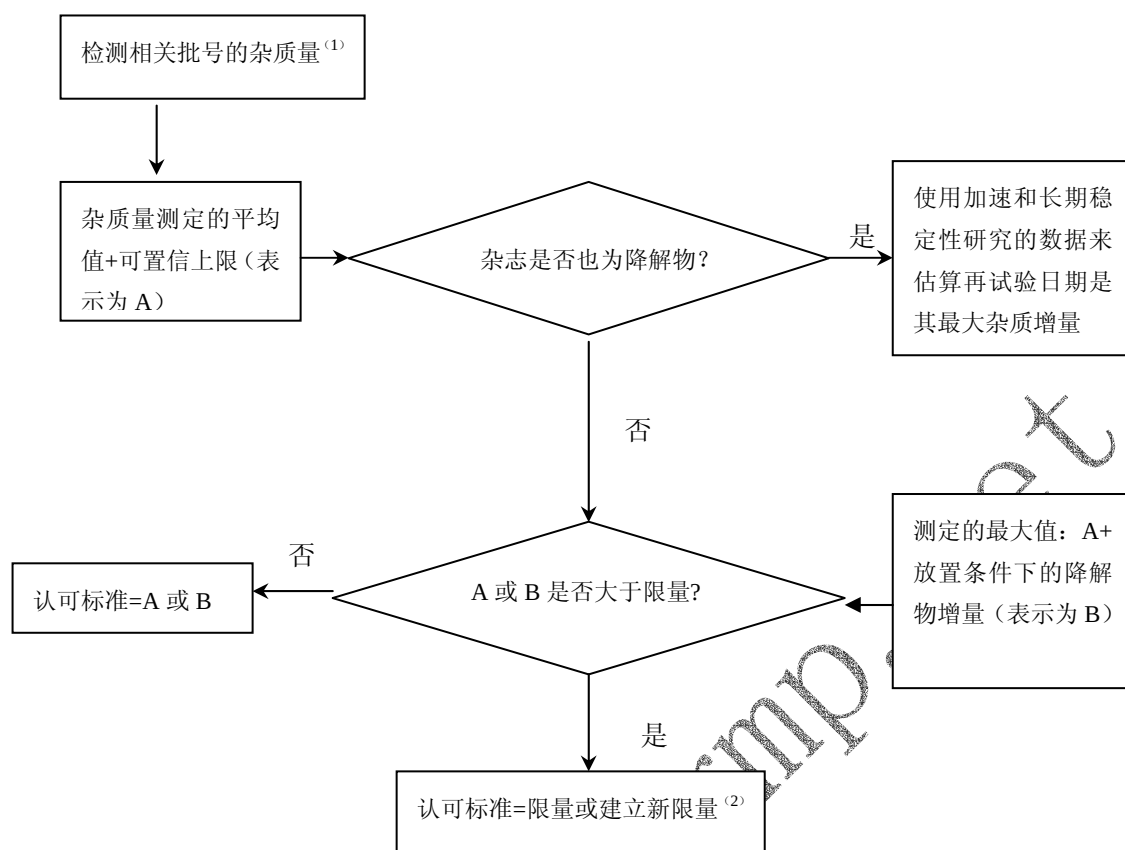
ICH; “药物残留溶剂”, 1996 年。

ICH; “规范: 生物技术/生物制品的试验方法和认可标准”, 1999 年。

6. 附件:

判断图#1 —#8

判断图#1：新原料种特定杂质认可标准的制订

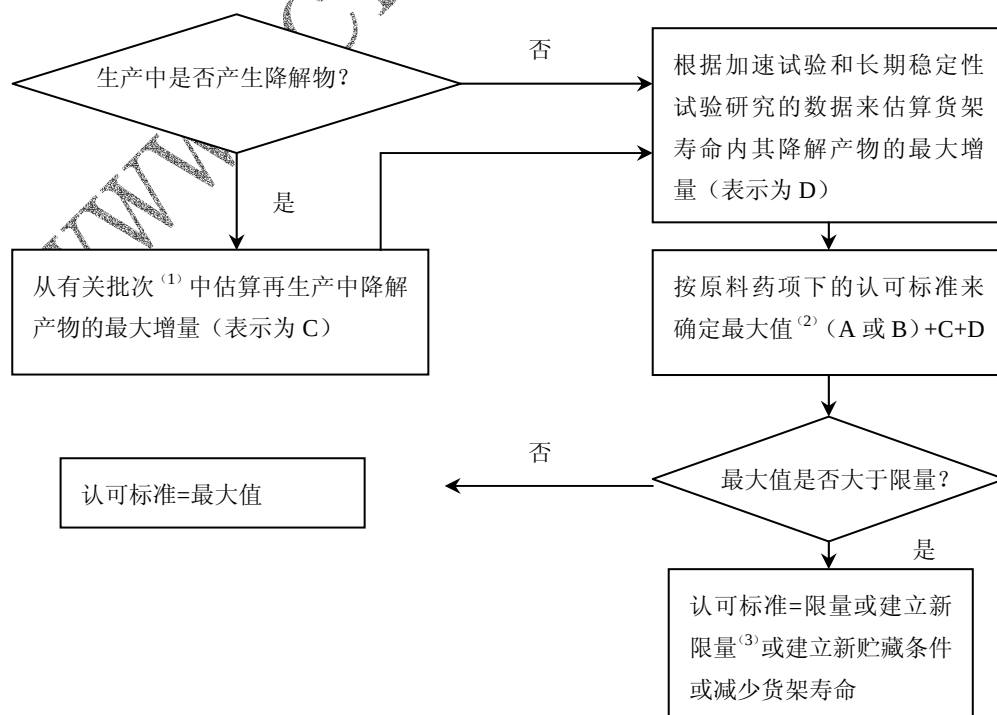


(1) 在开发、中试和规模生产研究阶段的相关批号

(2) 参考 ICH 指导原则“新原料药中的杂质”

定义：可置信上限=批分析数据标准差的三倍

判断图#2：新药制剂中降解产物认可标准的制订



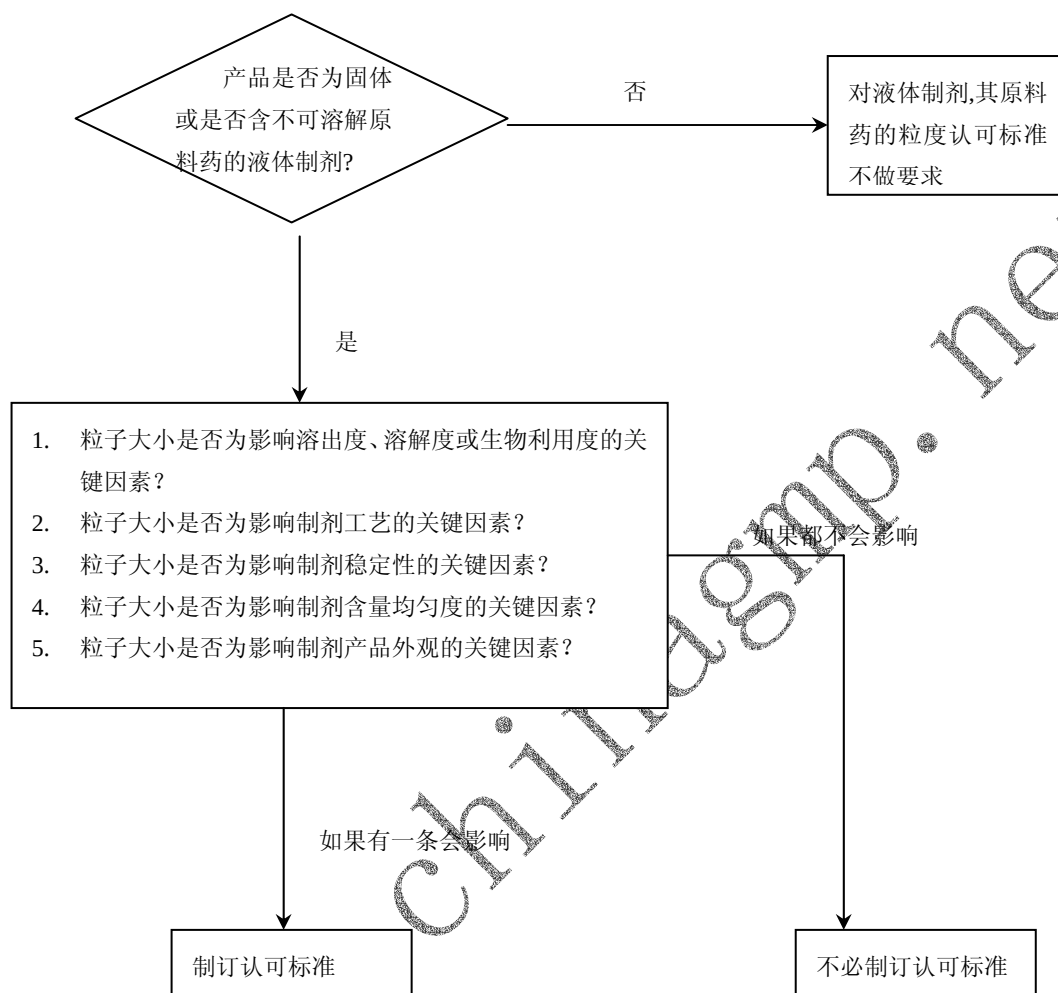
见

(1) 在开发、中试和规模生产研究阶段的相关批号

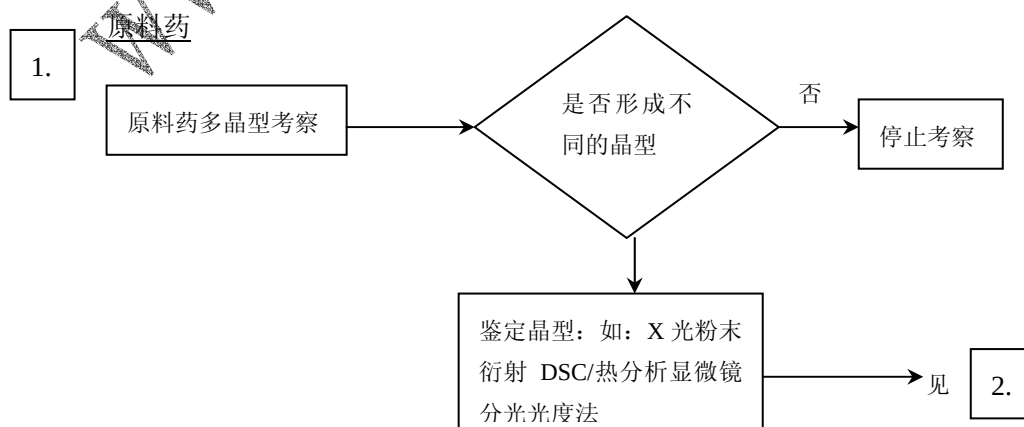
(2) A 和 B 参考判断图#1

(3) 参考 ICH 指导原则“新药制剂中的杂质”

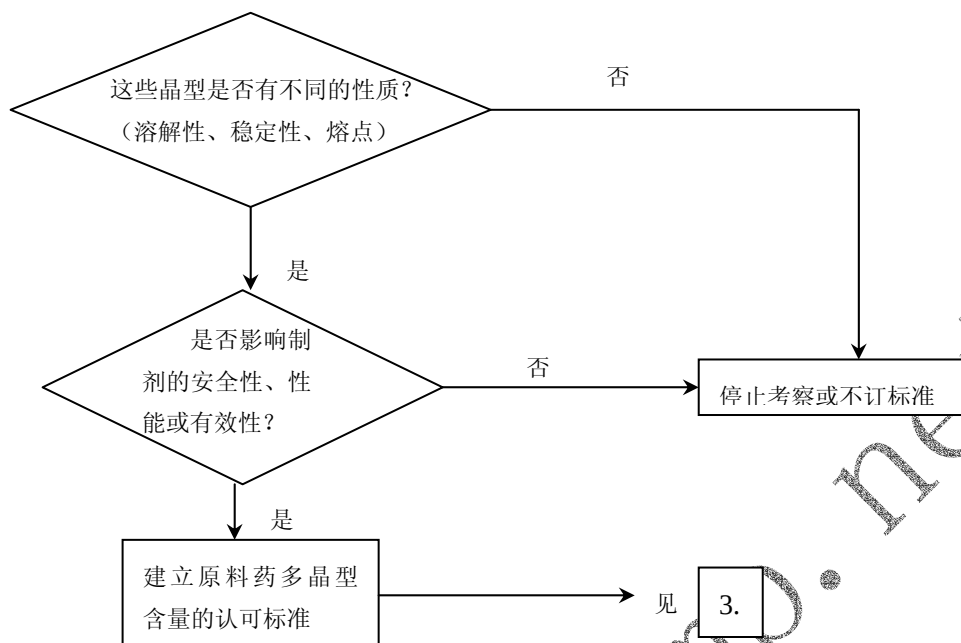
判断图#3:原料药粒度认可标准的制订



判断图#4: 考察建立研究原料药和制剂中的多晶型认可标准的必要性



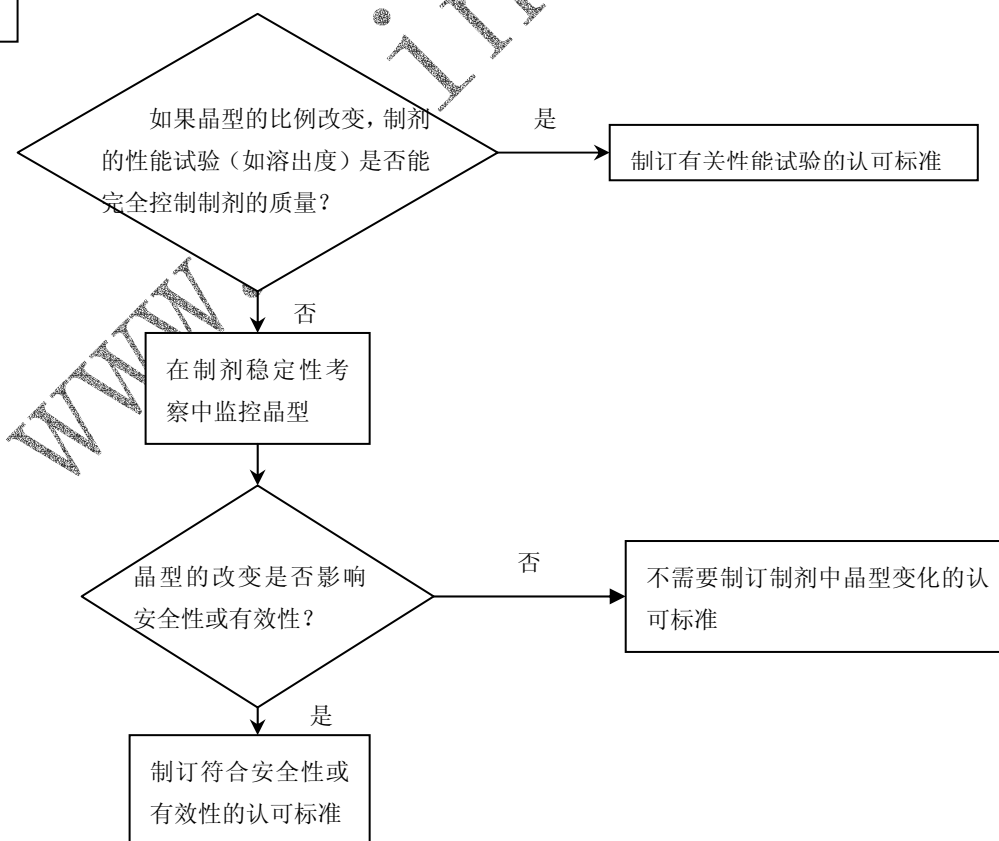
2.



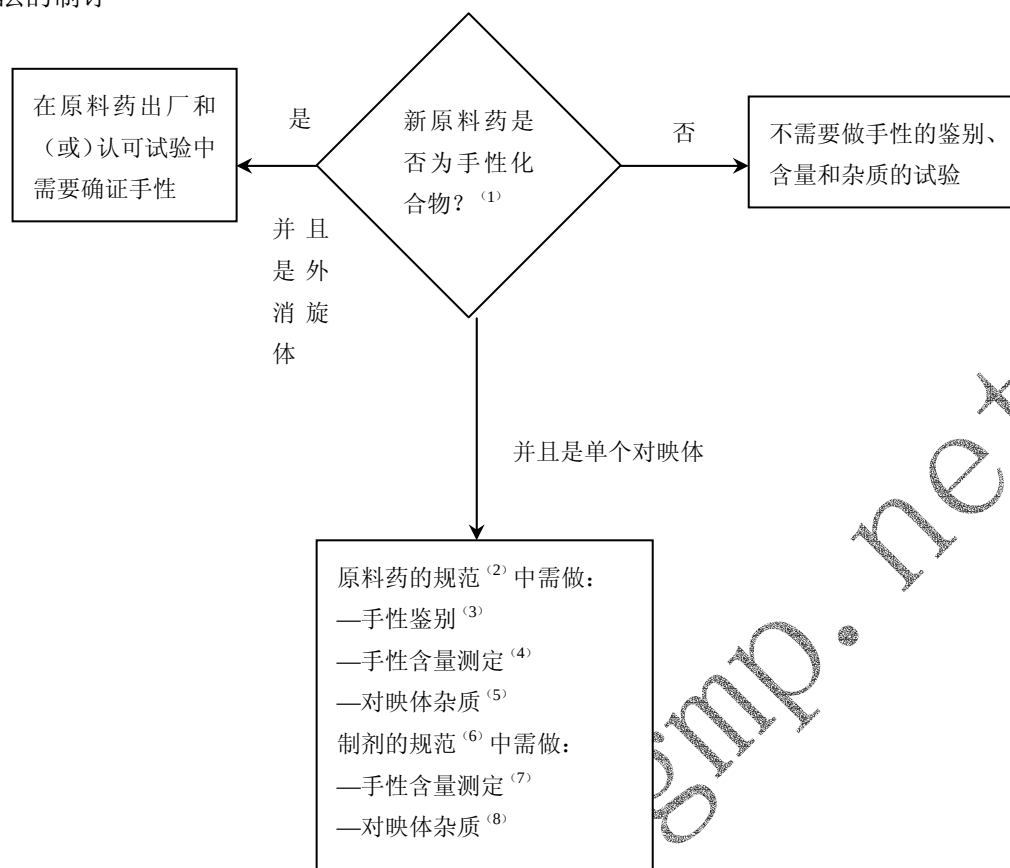
制剂-固体制剂或含有不可溶解原料药的液体

注意：如果在技术上可以测定制剂中多晶型的含量，则采用下述步骤：

3.



判断图#5：手性新原料药和含手性原料药的新药制剂的鉴别、含量测定和对映体杂质检查方法的制订



(1) 本指导原则中不包括天然的手性物质。

(2) 因为在原料药的合成中所用的原材料会引入或产生杂质，如经开发研究阶段的论证，手性的质量可通过控制相应起始物或中间体来替代。基本用于以下情况：(1) 存在多个手性中心（如 3 个或更多）；

(2) 要求对原料药最终产品的前一步进行控制。

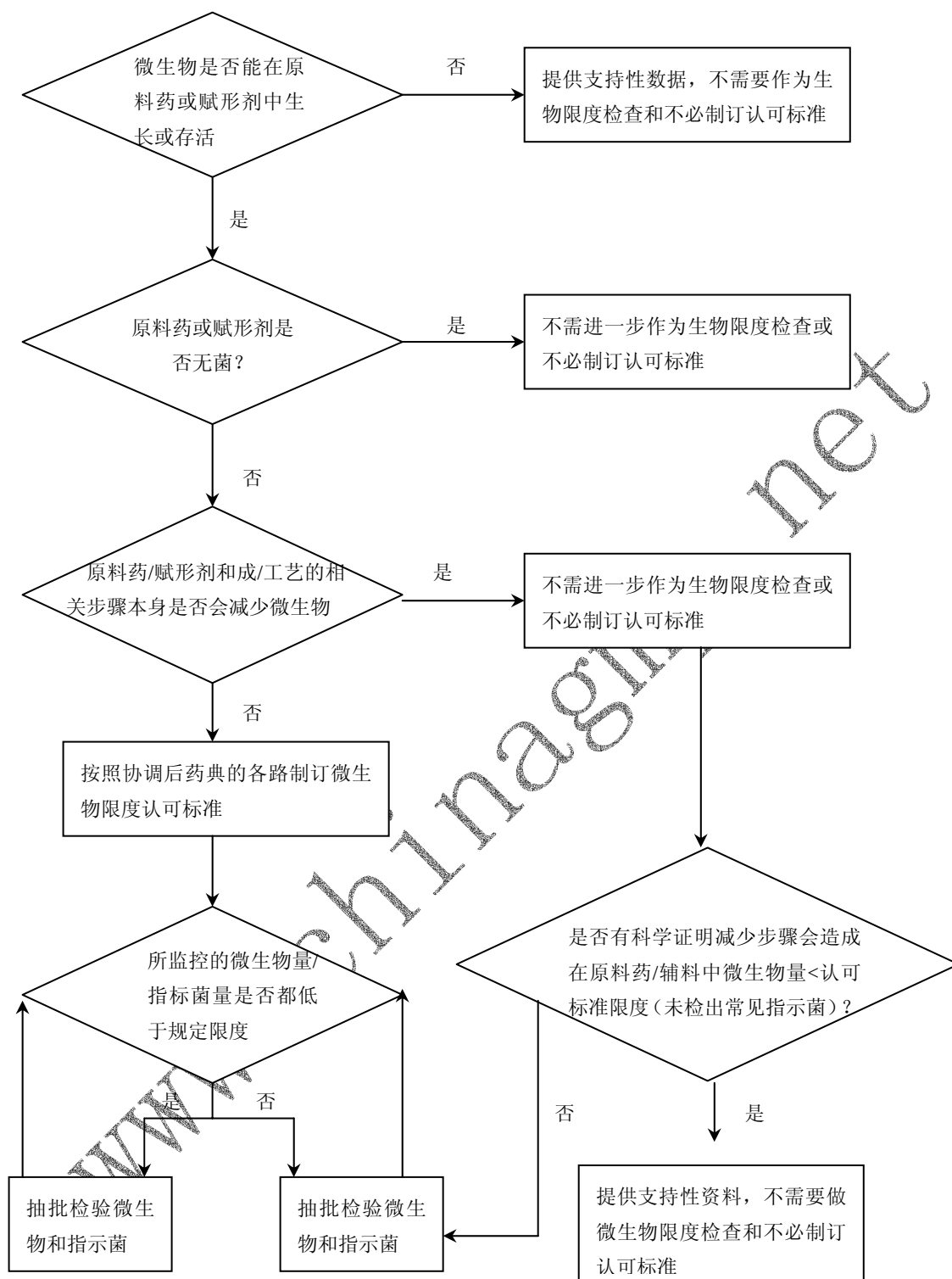
(3) 手性含量测定和对映体杂质检查，可替代手性鉴别试验。

(4) 非手性含量测定结合另一对映体控制的方法，可替代手性含量测定。

(5) 原料药中另一对映体的量可以从手性含量测定数据或有另一种独立的方法得到。

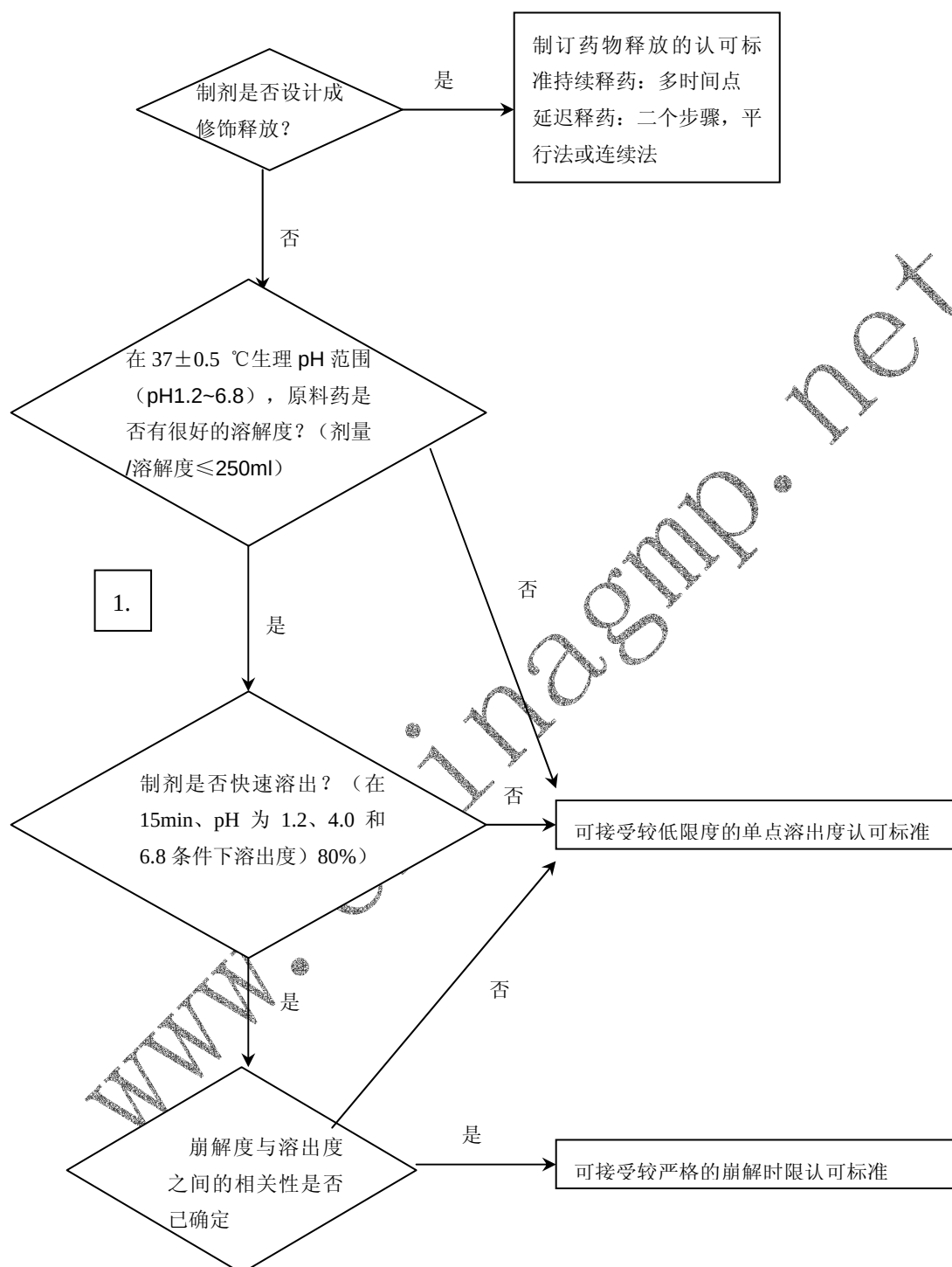
(6) 如证明制剂的生产和最终产品的贮藏中不会发生消旋化，可不进行制剂的立体特意性鉴别试验。

判断图#6：原料药和赋形剂的微生物检查



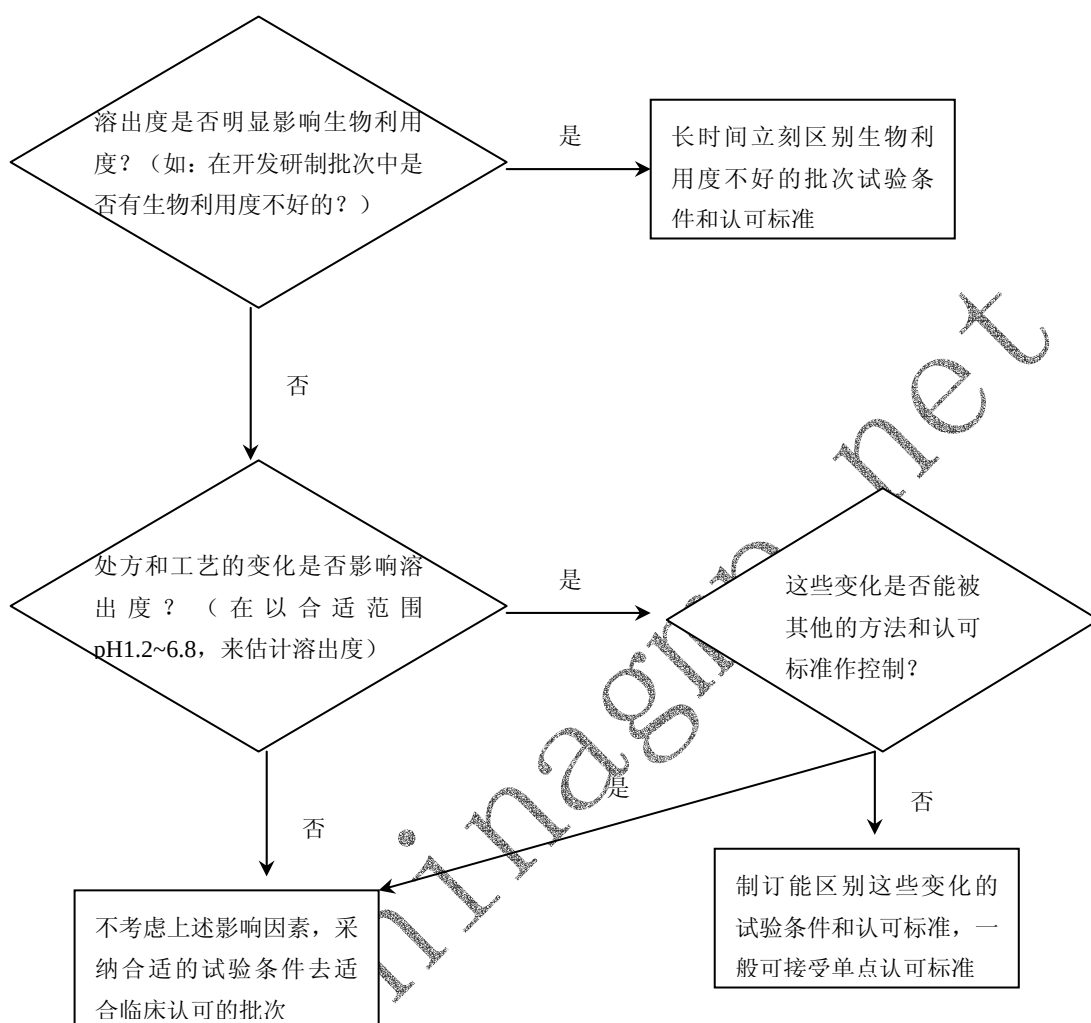
判断图#7：制剂溶出度的认可标准

1. 合适的药物释放度类型认可标准



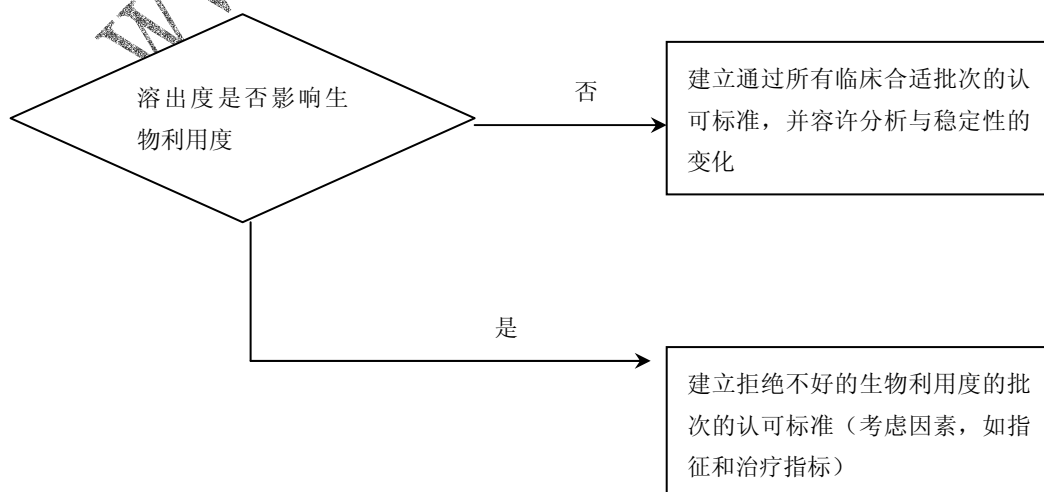
2.

合适的特定实验条件和认可标准（立即释放）

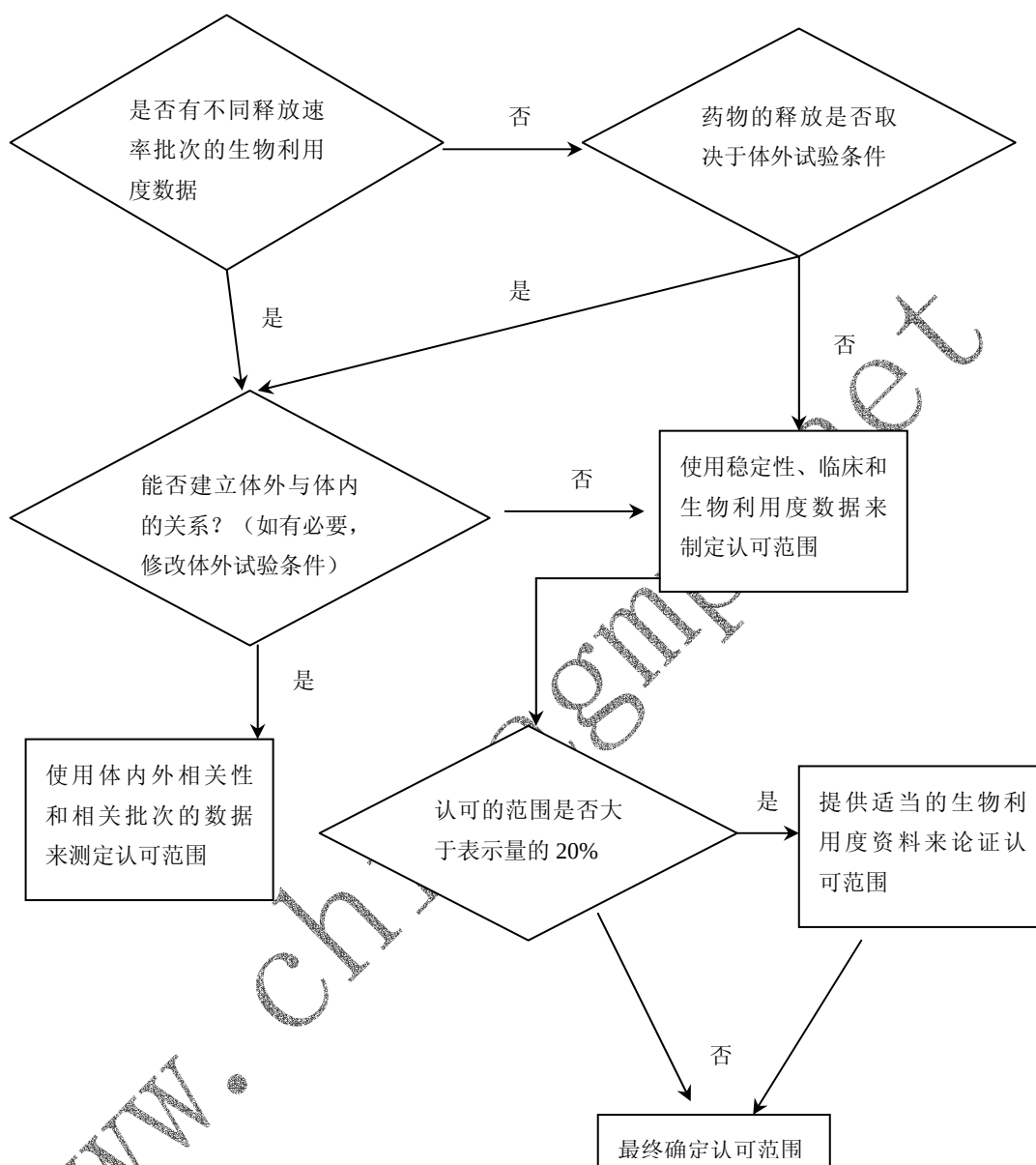


3.

合适的认可标准（立即释放）



4. 合适的认可范围（持续释放）



判断图#8：非无菌制剂的微生物检查

