

# 人用药品注册技术要求国际协调会

## ICH 三方协调指导原则

质量标准：新原料药和新药制剂的检测方法和认可限度：  
化学物质  
Q6A

1999 年 10 月 6 日

由 ICH 指导委员会推荐进入  
ICH 进程第四阶段

按照 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家组制定，并已经各药品管理部门协商进入第四阶段，推荐给欧盟、日本和美国的药品管理机构采纳。

质量标准：新原料药和新药制剂的检测方法和认可限度：  
化学物质

ICH 三方协调指导原则

1999年10月6日在ICH指导委员会进入ICH进程第四阶段  
推荐给ICH三方管理部门采纳

目录

1. 前言
  - 1.1 指导原则的目的
  - 1.2 背景
  - 1.3 指导原则的范围
2. 一般概念
  - 2.1 定期试验
  - 2.2 放行与货架期标准限度比较
  - 2.3 过程检测
  - 2.4 设计和开发应考虑的问题
  - 2.5 有限的申报数据
  - 2.6 参数放行
  - 2.7 可替代的方法
  - 2.8 药典方法和认可限度
  - 2.9 技术进展
  - 2.10 原料药对制剂质量标准的影响
  - 2.11 对照品
3. 指导原则
  - 3.1 质量标准：定义和论证
    - 3.1.1 质量标准的定义
    - 3.1.2 质量标准的论证
  - 3.2 常规检测项目/限度
    - 3.2.1 新原料药
    - 3.2.2 新药制剂
  - 3.3 特异性检测项目/限度
    - 3.3.1 新药原料
    - 3.3.2 新药制剂
4. 术语
5. 参考文献
6. 附件：决策树#1~#8

## 质量标准：新原料药和新药制剂的检测方法和认可限度： 化学物质

### 1、前言

#### 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药制剂的质量标准。它为化学合成的新原料药及其制剂检测方法的选择、检测限度的制定和论证提供了指导，这些新药尚未在美国、欧盟、日本注册。

#### 1.2 背景

质量标准由一系列的检测项目、分析方法参考和认可限度组成，认可限度以限度值、范围或其他描述来表示。质量标准建立了一套新原料药和/或制剂都必需遵循的、与其用途相适应的认可标准。“符合标准”是指原料药和制剂按照给定的方法检测，结果符合认可限度。质量标准是重要的质量指标，它由生产商提出和论证，由管理机构批准并作为批准产品的依据。

质量标准是确保原料药与制剂质量和一致性的质量控制体系的一部分。质量控制体系的其他部分包括制订质量标准所依据的开发期间获得的全部产品性质，GMP 的执行，如合适的设施、已验证的生产工艺、已验证的检测方法、原材料的检验、生产过程中的检验、稳定性试验等。

质量标准是用来进一步确认原料药和制剂的质量，而不是确立所有产品性质。故在质量标准中应终点设定能反映药物安全、有效性的检测项目。

#### 1.3 指导原则的范围

新原料药和制剂的质量是由其设计、开发、生产过程的控制、GMP 控制和生产工艺的验证，以及开发和生产中执行的质量标准所决定的。本指导原则所阐述的质量标准，包含检验项目、方法及认可限度，对保证新原料药及制剂放行时和货架寿命期间的质量起到重要作用。质量标准是质量保证体系的重要组成部分，但不是唯一的内容。上述所列举的各部分对确保持续生产高质量的原料药及制剂都是必不可少的。

本指导原则只适用于申请上市的新药制剂（包括复方制剂）或原料药，不涵盖临床研究阶段的药物。本指导原则可适用于合成及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 指导原则质量标准：“生物/生物技术制品的检测方法和认可限度”阐述了对生物/生物技术制品的标准、检测项目和方法。本指导原则不涵盖放射药物、发酵制品、寡聚核苷酸、草药和来源于动植物的粗制品。

本指导原则阐述了所有的新原料药和制剂都应建立的认可标准，即常规的认可标准；也阐述了对某些原料药和/或剂型的专门的标准，但它不包罗万象。新的分析技术在不断发展，现有技术不断改进，这些新技

术经论证后应予采用。

本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）。这并不意味着只有这些剂型，也并不限制指导原则对其他剂型的适用性。指导原则中所提及的剂型可作为例子，这些例子可用于其他未讨论到的剂型。对于其他剂型如吸入剂（粉末状、溶液等）、局部用药制剂（乳膏、软膏、凝胶剂）和透皮制剂，也鼓励应用本指导原则中的概念。

## 2. 一般概念

下列概念对起草和制订协调性质量标准非常重要，虽然他们不普遍适用，但在特定的情况下应逐项进行考虑。本指导原则对每一个概念进行了简洁的定义，并指出其应用条件。通常情况下，建议申报者在实施这些概念前进行论证并获得有关管理当局批准。

### 2.1 定期检测

定期检测是指投放市场前对预选批数和/或在预定时间间隔进行的特定检测，而不是逐批检验。实施定期检测的前提是要求未测定的批次仍符合这一产品的所有的认可标准。这表示试验次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。比如，这一概念可应用于固体口服制剂残留溶剂和微生物检测等通常申报上市时可能只有有限的的数据（见2.5），因此，本概念通常在上市后才能实施。定期检测结果如有不符合认可标准的情况，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，则需进行逐批释放试验。

### 2.2 放行与货架期标准限度的比较

对于药物制剂，放行与货架期标准限度可以不同，通常放行标准限度严格于货架期标准限度，如对含量和杂质（降解产物）的限度要求。在日本和美国，这一概念只用于内控标准，而不是法定放行标准。因此在这些地区，法定的认可标准从出厂到货架寿命期均相同。但申报者可选用更严格的内控标准作为放行依据，以确保产品在货架寿命期间仍符合法定的认可标准。在欧盟，当放行和货架期标准不同时，管理机构要求提供各自的标准。

### 2.3 过程检测

本指导原则中所述的“过程检测”是指在原料药和制剂生产过程中进行的检验，而不属于出厂前正式批检测。

某些生产过程中的检测，仅仅是为了在某一操作范围内调节工艺参数，如包衣前片芯的硬度和脆碎度及片重。质量标准规范中一般不包括这些检测项目。

某些生产过程中的检验项目，如其接受限度与放行要求一致或更严格（如溶液的pH）。当这些检测项目收载于质量标准中时，可能会更充分地满足质量标准的要求。在这种情况下，应论证检测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质量标准的基础。在此基础上可考虑删除或替代一些检测。举例如下：

- 原料药和固体制剂的微生物试验，在开发研究中表明其不支持微生物的存活或生长。  
(见决策树#6~#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。
- 粒度试验也属于这个范畴，根据产品性能可在生产过程中检验或在出厂时检验。
- 对于由高溶解性原料药制成的 1 快速释放的固体口服制剂，如果在开发研究中已证明其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。

[见决策树 7# (1) ~7# (2) ]

## 2.5 有限的申报数据

在申报时，由于仅有有限的的数据，所以会影响可接受限度的制定。因此，在原料药或制剂的生产中获得新的经验时，有必要提出修订可接受限度（如某一特定杂质的认可限度）。申报时接受限度的确定必须基于安全性和有效性的基础上制定。

当申报时只获得有限的的数据时，有必要随着更多资料的获得，对最初获批准的检测项目和接受限度重新审核，必要时可以降低或提高接受限度。

## 2.6 参数放行

在某些情况下，经管理机构批准后，对制剂来说，参数放行可替代常规的释放检验。终端灭菌制剂的无菌检验就是一例。在此情况下，每个批次的放行取决于对特定参数的监测结果的满意度，即对制剂生产最终灭菌阶段的温度、压力和时间。这些参数通常可以被更精确地控制和测定，因此在判断无菌结果时，它们比最终成品的无菌检测结果更可靠。在参数放行的方案中，可包括适当的实验室检测（如化学或物理指示方法）。值得注意的是，在提出参数放行前，灭菌工艺应经过充分验证，并定期进行再验证以表明其始终保持在有效的状态。在进行参数放行时，仍应在质量标准中制订未直接控制的项目（如：无菌）及与其相关的检测方法。

## 2.7 可替代的方法

可替代的方法是指在检测某个项目时，它与法定的方法相比，在控制原料药或制剂质量的程度上相当或更优越。如：片剂在生产中不降解，放行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测其是否符合认可限度。

## 2.8 药典方法和认可限度

某些方法在每个地区的药典中都有收载，只要合适，都应使用药典方法。如果不同地区的药典方法和/或认可限度存在差异，只要所有地区的管理机构都能接受协调后的方法和认可限度，就可采用协调后的质量标准。

本指导原则的充分实施，取决于是否能对新原料药或制剂质量标准中涉及的一些常规项目的药典分析方法完成协调。欧洲药典、日本药局方和美国药典的药典讨论组（PDG）已承诺尽快统一这些分析方法。

一旦取得协调，就可以在三个地区的质量标准中采用统一的方法和认可限度。例如，达成协调后，使用日本药典方法得到的无菌数据、以及它的方法和认可限度在这三个地区注册时，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附加说明：来自三国药典这些项目的分析方法和认可限度是等效的，因此可互相替换。

鉴于本指导原则的总体价值与药典的分析方法和认可限度的协调程度有关，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已达成协调的各论。按照药典讨论组对已经协调的各论和章节的修改程序，“任何药典在批准和出版后均不得擅自修改任何各论和章节”。

## 2.9 技术进展

新的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证明其合理性，就应予采用。

## 2.10 原料药对其制剂质量标准的影响

通常，原料药中已控制的仅和原料药质量相关的检测项目在药物制剂中不必重复。如：在制剂中就不必检查已在原料药中控制过的不属于降解产物的工艺杂质。在 ICH “新药制剂杂质” 指导原则中有详细说明。

## 2.11 对照品

对照品或参比物质系指在含量测定、鉴别、纯度试验中作为标准品的物质。它应具有与其用途相适应的质量要求，常通过增加常规试验以外的方法来检验和评价。用于新原料药含量测定的对照品，其杂质应严格地鉴定和控制，其纯度应用定量的方法测定。

# 3、指导原则

## 3.1 质量标准：定义和论证

### 3.1.1 质量标准的定义

质量标准由一系列的检测项目、有关检测方法和认可限度组成，这些认可限度以限度值、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需遵循的、与其用途相适应的认可标准。“符合标准”是指原料药和制剂按照给定的方法检测，结果符合所建立的认可限度。质量标准是重要的质量指标，它由生产商提出和论证，由管理机构批准并作为批准产品的依据。

除了放行检测外，质量标准中可能还列出了生产过程中的检测项目（见 2.3）、定期检测和其他不必每批必检的检测。在这种情况下，申报者应申明哪些检测项目是每批必检的，哪些检测项目不必每批必检，并对实际的检测频次进行论证和说明。不是批批检的情况下，应保证原料药或制剂一旦被检测，其结果应符合认可限度。

应注意，如要修订已经批准的质量标准，应事先获得管理部门批准。

### 3.1.2 质量标准的论证

最初提出质量标准时，应对每一个检测方法和每一个认可限度进行论证。论证包括有关的研究开发数据、药典标准、用于毒理和临床研究的原料药及制剂的检测数据、加速试验和长期稳定性研究的结果；另外，还应考虑分析方法和生产可能波动的合理范围。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。如用其他替代的方法，申报者应论证其合理性。论证应以新原料药的合成和制剂生产过程中获得的数据为基础。对某一给定方法或认可限度的论证，可以考虑理论偏差，但应由所得的实际结果来决定使用，哪种方法。

制订和论证质量标准时，应考虑稳定性批次和生产规模放大验证批次的检测结果，特别是初步稳定性试验批次的结果。如果计划有多个生产场所，在建立最初的检验项目和认可限度时，应充分考虑所有这些场所获得的数据，尤其是在任一场所所得到的原料药和制剂的生产经验有限时。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限度，那么各个其他生产场所生产出来的产品均应符合该标准。

以图表形式呈报试验结果有助于合理评价各项目的认可限度，尤其是对于含量和杂质检测。呈报的试验结果中应包括研究开发阶段的数据，还应包括采用拟上市工艺生产的新原料药或新药制剂获得的稳定性数据。如欲删除质量标准中的检验项目，应以开发研究中的数据和工艺验证的数据为基础。

## 3.2 常规检测/限度

实施以下各节推荐的内容时，应考虑 ICH 指导原则“分析方法验证文本”和“分析方法验证：方法学”。

### 3.2.1 新原料药

通常，以下检测项目和认可限度适用于所有新原料药

(a)性状：对新原料药状态（如固体、液体）和颜色的定性描述。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。鉴别试验对原料药应具专属性，如红外光谱(IR)。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，对每个离子应有专属的鉴别，还应有一个对盐本身专属的试验。

具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。进一步的讨论参见本指导原则 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。在许多情况下可能使用同样方法（如 HPLC）测定新原料药含量和杂质。

如果认为含量测定采用非专属的方法是可行的，则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，应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。

决策树 1#阐述了如何从开发研究中所得到的数据群中推测杂质的合理限度。在申报时，不可能有足够的评估工艺的一致性，因此，紧紧围绕申报时获得的数据来制订认可限度是不适当的（见 2.5 部分）。

### 3.2.2 新药制剂

以下检测项目和认可限度一般适用于所有新药制剂：

(a) 性状：应对剂型进行定性描述（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，并采取相应的措施。认可限度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的结构相近的化合物。鉴别试验对该原料药应具专属性，如红外光谱。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。

(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，新药制剂的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性的方法是可行的，则应该用另一种分析方法来补充加强其专属性。如：若新制剂在放行时用滴定法测定含量，应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（降解产物）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。应对单个的特定的降解产物（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(工艺杂质)通常在原料的检测中已控制,因此不包括在制剂总杂质限度中。但当工艺杂质同时也是降解物时,应监测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,以大量有意义的的数据证明,原料药在指定处方中、指定贮藏条件下不降解,经管理机构批准可减免对降解产物的测定。

决策树 2#阐述如何从开发研究的数据群中推测降解产物的合理限度。在申报时,不可能有足够的的数据来评估工艺的一致性,因此,紧紧围绕申报时获得的数据来制订认可限度是不适当的(见 2.5 部分)。**3.3 专属性检测/限度**

除上述常规检测外,可根据各种原料药或制剂的具体情况考虑以下检测项目。当其中某个检测项目对原料药和制剂批间质量控制有影响时,质量标准中应包括该项检测及限度要求。在特殊情况或获得新的信息时,可能还需进行下列检测项目以外的其他检测。

### 3.3.1 新原料药

(a) 物理化学性质:如水溶液的 pH、熔点/熔距、折光系数。测定这些性质的方法通常独特,又无需过多解释,如毛细管测熔点,阿贝折射仪测折光。这类检测项目的设立取决于新原料药的物理性质及其预期用途。

(b) 粒径:对一些要制成固体制剂或混悬制剂的新原料药,粒径大小可能会显著影响溶出速率、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径及粒径分布,并建立认可限度。

决策树 3#提供了在何种情况下需考虑粒度大小的附加指导。

(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或水合物(亦称假多晶型)和无定型物。有些情况下,晶型不同可能影响新药制剂的质量或功效。如果已证明存在不同晶型且不同晶型会影响制剂的功效、生物利用度或稳定性,就应规定合适的晶型。

物理化学测试和技术常用于测定是否存在多种形态,这些方法列举如下:熔点(包括热层显微镜)、固体形态的红外光谱、粉末 X-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、光学显微镜、固态核磁共振光谱(NMR)。

决策树 4#(1)~(3)对何时和如何监测和控制多晶型提供了附加的指导。

注意:应按这些决策树的顺序来判断。决策树 1 和决策树 2 考虑原料药是否存在多晶型及不同晶型对药物制剂是否有影响。决策树#3 只用于已确证原料药具多晶型且表明晶型不同会影响制剂特性。决策树 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性能。

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）[见决策树 4（3）]来监测产品性能。在无其他替代办法的情况下，才可多晶型的含量测定作为一个检测项目。

(d) 新手性原料药检测：如果一个新原料药中主要含一个对映异构体，由于另一个对映体很难定量，在“新原料药中的杂质”和“新药制剂中的杂质”这两个 ICH 指导原则中都没有给出手性杂质的鉴定限度和质控限度。但是应根据这些指导原则中所确定的原则，对手性新原料药及其制剂中的这些手性杂质进行研究。

根据下述概念，决策树 5#总结了何时或是否需要对新原料药和新药制剂进行手性鉴别试验、手性杂质检查和手性含量测定。

原料药：

杂质：对于被开发为单一对映体的手性原料药，需要和控制其他杂质一样对于另一对映体进行控制。然而，由于技术上的局限性，可能不能采用相同的鉴定或质控限度。经论证，也可以通过对原材料及中间体进行适当的检验来进行控制。

含量测定：质量标准中应包含光学特异性的含量测定方法。为此，可以采用手性含量测定方法或把非手性含量测定与控制对映体杂质结合起来的方法。

鉴别：当原料药为单一对映异构体时，其鉴别试验应能区分两种对映体和其外消旋体混合物。对于外消旋体的原料药，通常在下列两种情况下，其放行/注册检测中需要进行立体特异性鉴别试验：(1)外消旋体被对映体取代的可能性极大；或(2)有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：有必要控制制剂中的另一对映体，除非已证明在制剂的生产和储存中外消旋化微乎其微。

含量测定：如已证明制剂的生产和储存中外消旋化微乎其微，采用非手性含量测定方法进行含量测定即可。否则应采用手性含量测定方法，或者可以采用非手性含量测定方法并结合采用经验证的可控制另一对映体含量的方法。

鉴别：在制剂的放行标准中通常不必列入立体特异性鉴别试验。如果制剂在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标准中。如果制剂中会发生外消旋化，可通过制剂的手性含量测定或对映体的杂质检查来确证其手性。

(e) 水分：若已知新原料药易吸湿或吸湿后降解，或原料药含结晶水，则此项检测是重要的。可以根据结合水的多少或吸湿的数据来确定认可限度。某些情况下，可以采用干燥失重测定水分，但是应首选专属性好的测定方法（如费休氏法）。

(f) 无机杂质：在开发阶段就应根据生产工艺考虑是否需要制定对无机杂质（如：催化剂）的检测。硫酸盐灰分/炽灼残渣的检测方法和认可限度应参照药典要求。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：有可能需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、大肠埃希菌、沙门菌、铜绿假单胞菌），这些都应用药典方法测定。应根据原料药性质、生产方式和制剂预期用途确定微生物检测的种类和认可限度例如，对于无菌原料药应设定无菌检测，对于用于注射剂的原料药，要设定细菌内毒素检测。

决策树 6#提供了何时应设定微生物检测的附加指导。

### 3.3.2 新药制剂

在特定的新药制剂中应增加一些的检测项目和限度要求，下面选择性的提供了一些新药制剂需考虑的检测项目和限度要求的典型实例。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（大容量、小容量）。其他剂型的申报可参照本指导原则。有关含有光学活性原料药的制剂和制剂中的多晶型问题，请参见本指导原则 3.3.1 部分中所述。

3.3.2.1 下面的检测适用于片剂（素片和包衣片）和硬胶囊，其中某些检测也适用于软胶囊和颗粒剂。

(a) 溶出度：固体口服制剂的质量标准中通常包括测定原料药从制剂中释放的试验。对普通制剂而言，通常进行单点测定即可。对调释制剂，应建立合适的试验条件和取样方法。例如，对缓释制剂，应采用多时间点取样，对延迟释放制剂，应采用二阶段试验（连续或平行使用不同的释放介质）。这些情况下，在试验设计和制定认可限度时，应考虑服药人群的情况（例如：老年的胃酸缺乏者）。有些情况下〔参见 3.3.2.1.b 部分〕崩解，溶出度试验可用崩解试验来代替〔决策树#7(1)〕。

对于普通制剂，如果已证明溶出行为会显著影响生物利用度，就应建立能辨别那些生物利用度不好批次的溶出试验条件。如果处方和工艺的改变显著影响溶出度，而这些改变又不能用质量标准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，设置的限度要求应能剔除生物利用度不好的批次换言之，生物利用度合格的批次应在所建立的试验条件下符合认可限度要求〔见决策树#7(2)〕。

对于缓释制剂，如果可获得不同释放速率处方的人体生物利用度数据，则可根据体内/体外相关性来设置认可限度；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，则应根据已获得的批次数据来建立认可限度。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 $40\%$ 到 $60\%$ ），除非生物等效性研究支持一个更宽的范围〔见决

策树#7(3)]。

(b) 崩解：对于在生理范围内属于高溶解性的原料药（在 pH1.2~6.8，“剂量”除以“溶解度”所得的体积小于 250ml），如其药物制剂能快速溶出（在 pH1.2、4.0 和 6.8 条件下，15 分钟内溶出度大于 80%），一般可用崩解试验替代溶出度试验。当崩解与溶出度有很好的相关性或崩解比溶出度检测更具有区分能力时，崩解试验就更为合适。在这种情况下，一般不必进行溶出度试验。开发对于选择崩解试验还是溶出度试验，建议能提供研究中获得的数据来支持处方和工艺的耐用性 [见决策树#7(1)]。

(c) 硬度/脆碎度：通常硬度/脆碎度检测作为过程控制（见 2.3 部分），这种情况下质量标准中通常不必包括这些项目。如果硬度和脆碎度对制剂质量有重要影响（如咀嚼片），则应在质量标准中制订相应的限度要求。

(d) 单位剂量均匀度：这包括制剂的重量差异和制剂中活性成分的含量均匀度两种概念，均应采用药典方法测定。通常质量标准中只列入其中之一，而不同时包括两项。如合适，这些项目可进行过程检测，然而在质量标准中仍应列入相应控制。对于超过了允许用重量差异检验均匀度的界限的制剂采用重量差异检查时，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：必要时，应进行水分测定。应根据制剂所含结晶水或吸附水的数据确定认可限度。在某些情况下，做干燥失重即可，但建议首选专属的水分测定方法（如费休氏法）。

(f) 微生物限度：微生物限度试验是 GMP 的特性之一，同时也是一种质量保证手段。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，并且已经有效验证在生产过程中，不会再被微生物污染或微生物不会增殖。值得指出的是，本指导原则不直接讨论辅料问题，但这里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，如可能，定期试验（Skip test）是一种合适的方法。（见决策树#6 辅料的微生物试验。）

应制订需氧菌总数，霉菌和酵母菌总数及不得检出的特定的致病菌（如金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、沙门菌、铜绿假单胞菌）的认可限度，这些都应使用药典中合适的方法来检测。应根据经验和已有数据确定生产过程中的抽样频次或时间点。应根据原料药性质、生产方式和制剂的预期用途确定微生物试验类型和认可标准。对口服固体制剂，经科学的论证，可提出免除微生物限度试验。

决策树#8 为微生物限度试验提供了附加指导。

3.3.2.2 口服液体：下述特定检测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) 单位剂量均匀度：这一概念包括制剂的重量重量差异和制剂中活性成分的含量均匀度，应使用药典方法检测。通常质量标准中只列入其中

之一，而不同时包括两项。对于超过了允许用重量差异检验均匀度的界限的制剂采用重量差异作检查时，申报者应该在药物开发阶段就证明制剂是足够均匀的。

如合适，这些项目可进行过程检测，但在质量标准中仍应列入相应控制。这概念适用于单剂量和多剂量包装。

单位剂量是指病人服用的常规剂量。如果病人服用的实际剂量另有规定，那么该剂量可根据直接测得或计算而得，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（如药物滴管或瓶滴），则使用时应使用量具量取剂量。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，一般应考虑做重量差异检测。

(b) pH: 需要时，应提供 pH 值的认可限度以及限度确定依据。

(c) 微生物限度: 微生物限度试验是 GMP 的特性之一，同时也是一种质量保证的手段。一般来说，制剂要进行该项检测，除非其所用原辅料在生产前已检测过，并且已经有效验证在生产过程中，不会再被微生物污染或微生物不会增殖。值得指出的是，本指导原则不直接讨论辅料问题，但这里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，如可能定期试验（Skip test）是一种合适的方法。（见决策树#6 辅料的微生物试验。）如经科学论证，对制成口服液体的粉末，可提出免除微生物限度试验。

应制订需氧菌总数，霉菌和酵母菌总数及不得检出的特定的致病菌（如金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、沙门菌、铜绿假单胞菌）的认可限度，这些都应使用药典中合适的方法来检测。生产过程中的抽样频次或时间点应根据相关实验数据和经验来定。

决策树#8 为微生物限度试验的应用提供了附加指导。

(d) 防腐剂含量: 对需加入防腐剂的口服液体制剂，应制定防腐剂的含量测定及认可限度。认可限度应根据在整个使用期间和货架寿命期能保证制剂微生物限度符合要求的防腐剂含量水平确定。应采用药典中防腐剂抗微生物有效性试验（效价）方法，来确定防腐剂的最低有效抑菌浓度。

通常放行时要进行防腐剂含量测定。在某些情况下，过程检测可代替放行检测。若在生产过程中进行防腐剂含量检测，仍应将其认可限度列入质量标准。

尽管质量标准中通常包括防腐剂的含量测定，但在开发阶段、规模放大阶段和整个货架寿命期（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）都应证明防腐剂的有效性。

(e) 抗氧剂含量: 通常放行时要进行抗氧剂含量测定。在某些情况下，如有开发和稳定性数据的支持，货架期标准中可不再制订抗氧剂的含量测定，抗氧剂含量测定的过程检测可替代放行检测。。。如生产过程中进行了

抗氧剂的含量测定，其限度要求仍应制订在质量标准中。若仅进行放行检验，则无论是生产工艺还是容器/密闭系统发生改变，都应对“仅进行放行检验”进行重新论证。

(f) 渗出物：一般来说，如果开发和稳定性数据表明容器/密闭系统的渗出物始终低于可接受的安全水平，可删除该检测。如容器/密闭系统或处方改变，则应重新研究。

如果数据证明有必要，对于用非玻璃容器或玻璃容器系统带有非玻璃内衬包装的口服溶液剂，应制定容器/密闭系统组分（比如橡胶塞、瓶帽内衬、塑料瓶等）中渗出物的检测和认可限度。应列出容器/密闭系统各个组成，并尽早地在开发阶段就收集这些组成的数据。

(g) 乙醇含量：当有规定乙醇量要标注于标签上时，应规定乙醇含量，其含量可测定或计算。

(h) 溶出度：除了上述项目外，对口服混悬剂和配制成混悬剂的干粉制剂来说，必要时（比如，难溶性原料药）应进行溶出度试验并制订认可限度。放行时应进行溶出度试验。根据制剂开发时的数据，经论证后，该检测可作为生产过程中的检测。如有可能应采用药典收录的试验装置、介质和条件，否则所采用方法应经过论证。无论采用药典或非药典的溶出度装置和条件，都应经过方法学验证。

对普通制剂，一般考虑单点测定。对调释制剂，则应以适当的间隔、多点取样测定。根据获得的变异范围以及体内生物利用度理想的多批样品的溶出曲线，确定认可限度。在决定采用溶出度检测还是粒径检测时，应充分考虑开发阶段获得的数据。

(i) 粒径分布：对口服混悬剂，应建立适宜的粒径分布测定方法并制订合理的限度要求。在决定采用溶出度检测还是粒径检测时，应充分考虑开发阶段获得的数据。放行时应进行粒度分布测定。根据制剂开发时的数据，经论证后，该检测可作为生产过程中的检测。如果在开发阶段已经证明这些产品始终保持快速释放特征，则质量标准中可不列入粒径分布检测。

经过充分论证，粒径分布检测可代替溶出度检测。认可限度应包括粒径分布，即在一定粒径大小范围内的粒子占粒子总数的百分比，并应严格规定粒径的平均值、粒径上限和/或下限。

根据获得的变化范围，并根据在体内生物利用度理想的多批样品的溶出曲线，以及预期的使用目的，建立认可限度。在产品开发阶段，就应考察粒径增大的潜在可能性，在制定认可限度时应将这些研究结果考虑在内。

(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限度。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达到混悬状态所需时间。根据产品开发阶段所积累的数据，可以提出进行定期抽验

还是从质量标准中删除此项检查。

(k) 流体学特性：对相对粘稠的溶液或混悬液，可能有必要在质量标准中制订流体学特性（粘性/比重）检测。应说明具体的检测方法和认可限度。根据产品开发阶段所积累的数据，可以提出进行定期抽验还是从质量标准中删除此项检查。。

(l) 重新溶解时间：对需要进行重新溶解的干粉制剂，应制订重新溶解时间的认可限度。稀释剂的选择应经过论证。根据产品开发阶段所积累的数据，可以提出进行定期抽验还是从质量标准中删除此项检查。。

(m) 水分：对需要重新溶解的口服制剂，必要时建议进行水分测定，并制订合理限度。如果在制剂开发阶段，已明晰吸附水与结晶水之间的影响关系，则一般进行干燥失重试验就足够了。在某些情况下，适合采用专属性强的方法（如费休氏法）。

**3.3.2.3 非肠道给药制剂：**下面的检测可能适合于非肠道给药制剂。

(a) 单位剂量均匀度：这一概念包括制剂的重量差异和制剂中活性成分含量均匀度，应采用药典方法进行测定。通常质量标准中只列入其中之一而不是二者均涵盖。对需重新溶解配制的粉末也是如此考虑。对于超过了允许用重量差异检验均匀度的界限的制剂采用重量差异作检查时，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），这些检测可在生产过程中进行，但仍应在质量标准中制订相应限度要求。该检测适用于单剂量和多剂量包装的制剂。对需重新溶解配制的粉末，一般进行重量差异试验。

(b)pH：必要时，应建立 pH 值的认可限度并提供限度确定依据。

(c) 无菌：所有的非肠道给药制剂都应进行无菌检测，建立检测方法和限度要求。如果在开发和验证阶段所积累的数据证明参数放行是可行的，可将参数放行应用于终端灭菌制剂(见 2.6 节)。

(d) 细菌内毒素/热原：应在质量标准中规定细菌内毒素检测方法和认可限度，如鲎试剂试验。经论证，热原试验可替代细菌内毒素试验。

(e) 不溶性微粒：非肠道给药制剂必须制订不溶性微粒的限度要求。这通常包括可见微粒和/或溶液澄清度以及在显微镜下可见的微粒。

(f) 水分：对非水的非肠道给药制剂和需重新溶解配制的非肠道制剂，必要时应制订水分检测，列明检测方法和限度要求。如果在制剂开发阶段，已充分认识到吸附水与结晶水之间的影响关系，则一般认为制订干燥失重就足够了。某些情况下，宜采用专属性更强的方法（如费休氏法）。

(g) 防腐剂含量：对需加入防腐剂的非肠道给药制剂而言，应制定防腐剂的含量限度要求。含量限度需根据在整个使用期间和货架寿命期能保证制剂微生物质量合格的防腐剂水平确定。应采用药典防腐剂抗微生物有效性试验（效价）的方法，来确定防腐剂的最低有效抑菌浓度。

通常在放行检测时要进行防腐剂含量测定。在某些情况下,如经允许,生产过程中的检测可以替代放行检测。若防腐剂含量在生产过程中进行检测,其限度要求仍应列入质量标准。

尽管质量标准中通常包括防腐剂的含量测定,但在开发阶段、规模放大阶段和整个货架寿命期(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)都应证明防腐剂的有效性。

。(h) 抗氧剂含量:通常放行检验时要进行抗氧剂的含量测定。某些情况下,如有开发和稳定性数据的支持,在进行了过程检测以及放行检测的前提下,货架期标准中可不再制订抗氧剂的含量测定。如生产过程中进行了抗氧剂的含量测定,其限度要求仍应制订在质量标准中。若仅进行放行检验,则无论是生产工艺还是容器/密闭系统发生改变,都应对“仅进行放行检验”进行重新论证。

(i) 渗出物:对非肠道给药制剂来说,控制容器/密闭系统的渗出物含量比口服液体制剂更重要。然而,如果开发和稳定性数据表明渗出物含量始终低于可接受的安全水平,则可删除该检测。如容器/密闭系统或处方发生改变,则应重新验证该检测是否可删除。

必要时,应对采用非玻璃容器包装或玻璃容器包装带有橡胶密封塞的非肠道给药制剂进行渗出物的测定,并制订相应的限度要求。开发如若结合开发阶段获得的数据进行了论证,可仅在放行时进行该项检测。应列出容器/密闭系统的各组成部分(如橡皮塞),并尽可能早地在开发阶段就收集这些部分的信息。

(j) 给药系统的功能性试验:对于包装在预填充注射器、自动注射盒或相当的容器中的非肠道给药制剂,应设定与给药系统功能性相关的检测项目和限度要求。。这可能包括可注射性、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数据可能能够支持是仅进行定期抽验,或是从质量标准中删除部分或全部测试项目。

(k) 渗透压:当在标签上注明制剂的张力时,应对其渗透压进行适当的控制。开发和验证阶段积累的数据可能可以支持该项控制是在生产过程中进行检测,还是进行定期抽验或直接计算。

(l) 粒径分布:对注射用混悬剂,可能有必要建立粒径分布测定方法及限度要求。应结合考虑开发阶段获得的数据,确定究竟是采用溶出度检测还是粒径分布检测。。

应在放行检验时进行粒径分布测定。根据制剂开发时的数据,经论证后,该检测可作为生产过程中的检测。如果在开发阶段已经证明这些产品始终具有快速释放特征,则质量标准中可不列入粒径分布测定。



当开发研究证明粒径是影响溶出的主要因素时，经过论证后，粒径分布检测可代替溶出度检测。认可限度应包括粒径分布，即在给定的粒径范围内的粒子数占粒子总数的百分比，并应严格规定粒径的平均值、粒径上限和（或）下限。

根据获得的变化范围，并根据在体内生物利用度理想的多批样品的溶出曲线，以及预期的使用目的，建立认可限度。在产品开发阶段，应研究粒径增大的潜在可能性，在制定认可限度时应将这些研究结果均考虑在内。

(m) 再分散性：对在贮藏时要沉降（产生沉淀）的注射用混悬剂，应制订再分散性限度要求。振摇可能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达到混悬状态所用的时间。根据产品开发阶段所积累的数据可能能够支持是进行定期抽检或从质量标准中删除此项检测。

(n) 重新溶解时间：对需要重新溶解配制的所有非肠道制剂，应制订重新溶解时间的限度要求。选择的稀释剂应经论证。对于快速溶解制剂，在产品开发阶段和工艺验证中所积累的数据可能能够支持是进行定期抽验或是从质量标准中删除此项检查。

#### 4、术语（下面这些定义适用于本指导原则）

##### **认可限度(Acceptance criteria):**

对于分析结果可以接受的数值限度、范围或其他合适的测定值。

##### **手性(Chiral):**

不与它的镜象重叠的一些物体，如分子、构型和宏观物体（如结晶）。本术语已延伸到那些即使宏观上是外消旋的但分子呈现手性的物质。。

##### **复方制剂(Combination product):**

含有一种以上原料药的制剂。

##### **降解产物(Degradation product):**

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/密闭系统反应，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 (Delayed release):**

口服后，药物在一定时间后才释放，而不是立即释放。

##### **对映异构体(Enantiomers):**

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，并且不与其镜象重叠的化合物。

##### **缓慢释放 (Extended release):**

某种制剂，由于处方设计，在服用后，能使药物在一段时间内缓慢释放。

##### **高溶解性药物 (Highly water soluble drugs):**

在 pH1.2~6.8 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  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  条件下、pH6.8 时具有最低溶解度为 1.0mg/mL，规格为 100mg、200mg 和 400mg。因为它的“剂量”除以“溶解度”所得的体积大于 250mL ( $400\text{mg}/1.0\text{mg/mL}=400\text{mL}$ )，该药物被认为是低溶解性药物。

**普通释放(Immediate release):**

药物在胃肠道中溶出，而不是延迟或延长其溶出或吸收。

**杂质(Impurity):**

(1) 原料药中所含有的不是原料药实体的任何成份。

制剂中含有的不是活性成分或辅料的任何成份。

**已鉴定杂质(Identified impurity):**

已确定结构的杂质。

**过程检测 (In-process tests):**

在原料药或制剂的生产过程中进行的检测，而不是常规放行检测中的一部分。

**调释释放:**

某种剂型，通过选择释药时间和/或位置以达到治疗和方便用药的目的，这是常规剂型如溶液剂或普通释放剂型所不能做到的。固体口服调释释放制剂包括包括延迟和缓慢释放制剂。

**新药制剂(New drug product):**

一种药物的制剂形式，如片剂、胶囊剂、溶液剂、乳膏剂，它们以前未在地区或成员国注册过。通常是一种药物成份与辅料的组合，但不一定都是。

**新原料药(New drug substance):**

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

**多晶型(Polymorphism):**

同一药物以不同晶型存在。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(Quality):**

原料药或制剂与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(Racemate):**

两种对映异构体等摩尔混合物（固体、液体、气体或溶液），它没有光学活性。

**快速溶出制剂(Rapidly Dissolving Products):**

在 pH1.2、4.8、6.8 的介质中，15 分钟内溶出量均不低于标示量 80% 的普通固体口服制剂。

**试剂(Reagent):**

用于新原料药生产的，除起始原料或溶剂以外的物质。

**溶剂(Solvent):**

在新原料药合成或新药制剂生产中用到的用于制备溶液或混悬液的溶媒，为一种无机或有机液体，**质量标准(Specification):**

质量标准由一系列的检测项目、有关分析方法和认可限度组成，这些认可限度以数值限度、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需遵循的、与其用途相适应的认可标准。“符合标准”是指原料药和/或制剂按照给定的分析方法检测，其结果符合认可限度。质量标准是一项重要的质量指征，它由生产商提出和论证，由管理机构批准并作为批准产品的依据。

**专属性检测(Specific test):**

根据特定的原料药和制剂的特殊性质或用途而设定的检测。

**特定杂质(Specified impurity):**

一种未鉴定或已鉴定的杂质，在新原料药或新药制剂质量标准中单独列出限度要求，以保证新原料药或新药制剂的质量。

**未鉴定杂质(Unidentified impurity):**

只能通过定性分析确定的杂质（如色谱保留时间）。

**常规检测(Universal test):**

可适用于所有新原料药或制剂的一类检测，如：外观、鉴别、含量测定、杂质检查。

**5、参考资料**

ICH; “新原料药中的杂质”，1995。

ICH; “新药制剂中的杂质”，1996。

ICH; “新药和制剂的稳定性试验”，1994。

ICH; “分析方法验证文本”，1994。

ICH; “分析方法验证：方法学”，1996。

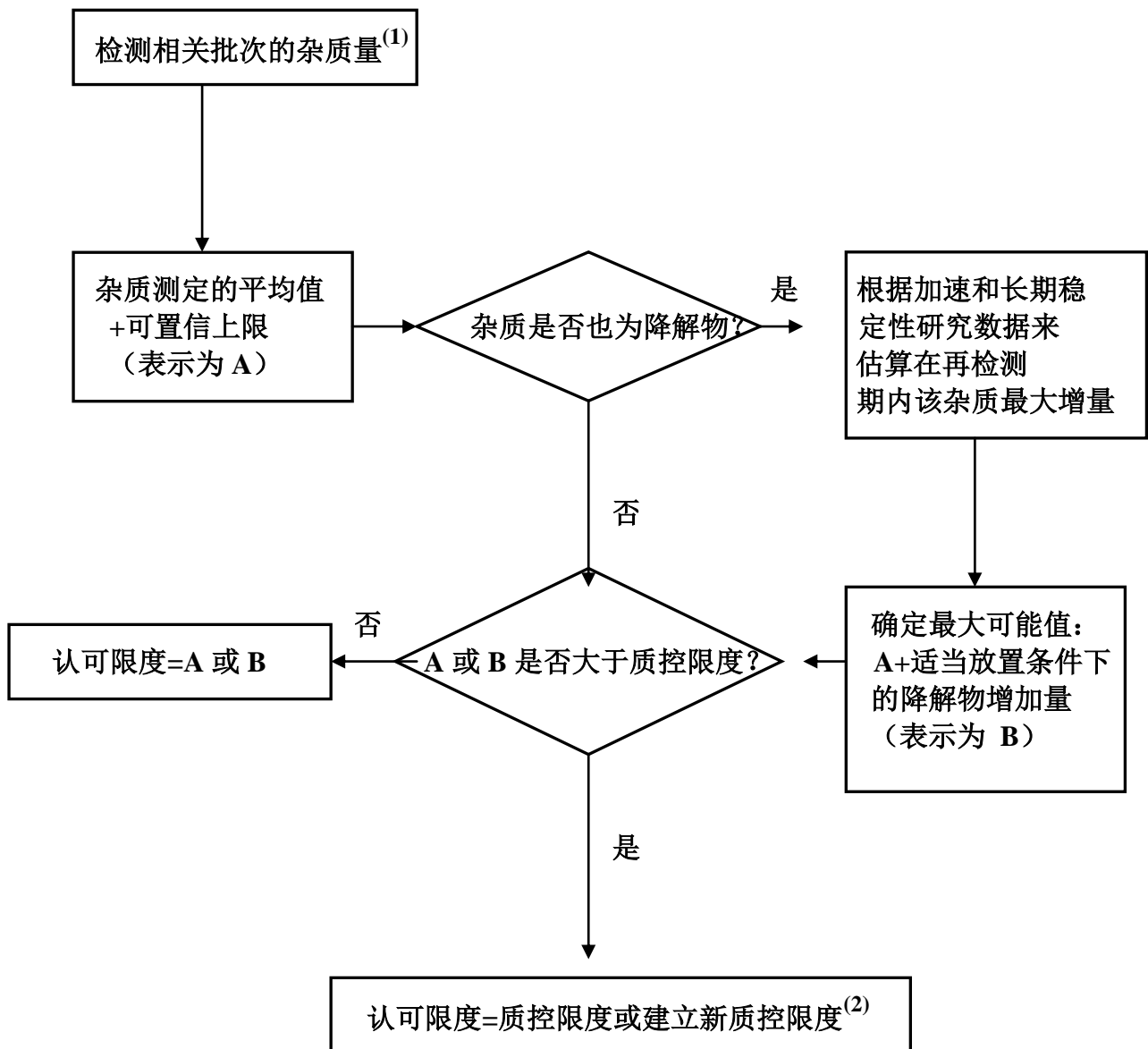
ICH; “药物残留溶剂”，1996。

ICH; 规范：“生物技术/生物制品的检测方法和认可限度”，1999。

**6、附件**

决策树 1#到 8#

**决策树#1：新原料药中特定杂质认可限度的制定**

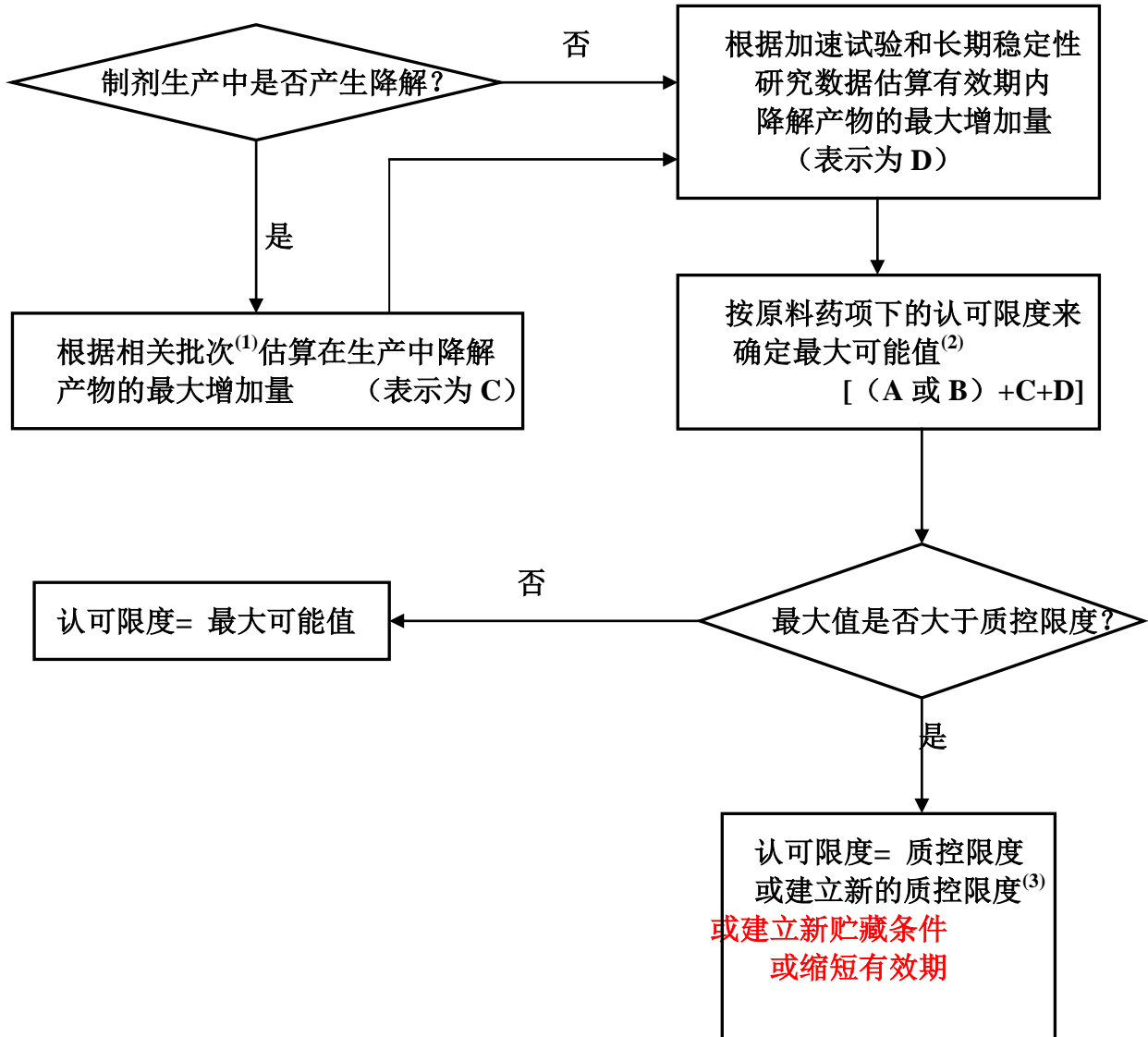


1: 相关批次系指在开发、中试和放大阶段的批次

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

## 决策树#2：新药制剂中降解产物认可限度的制定

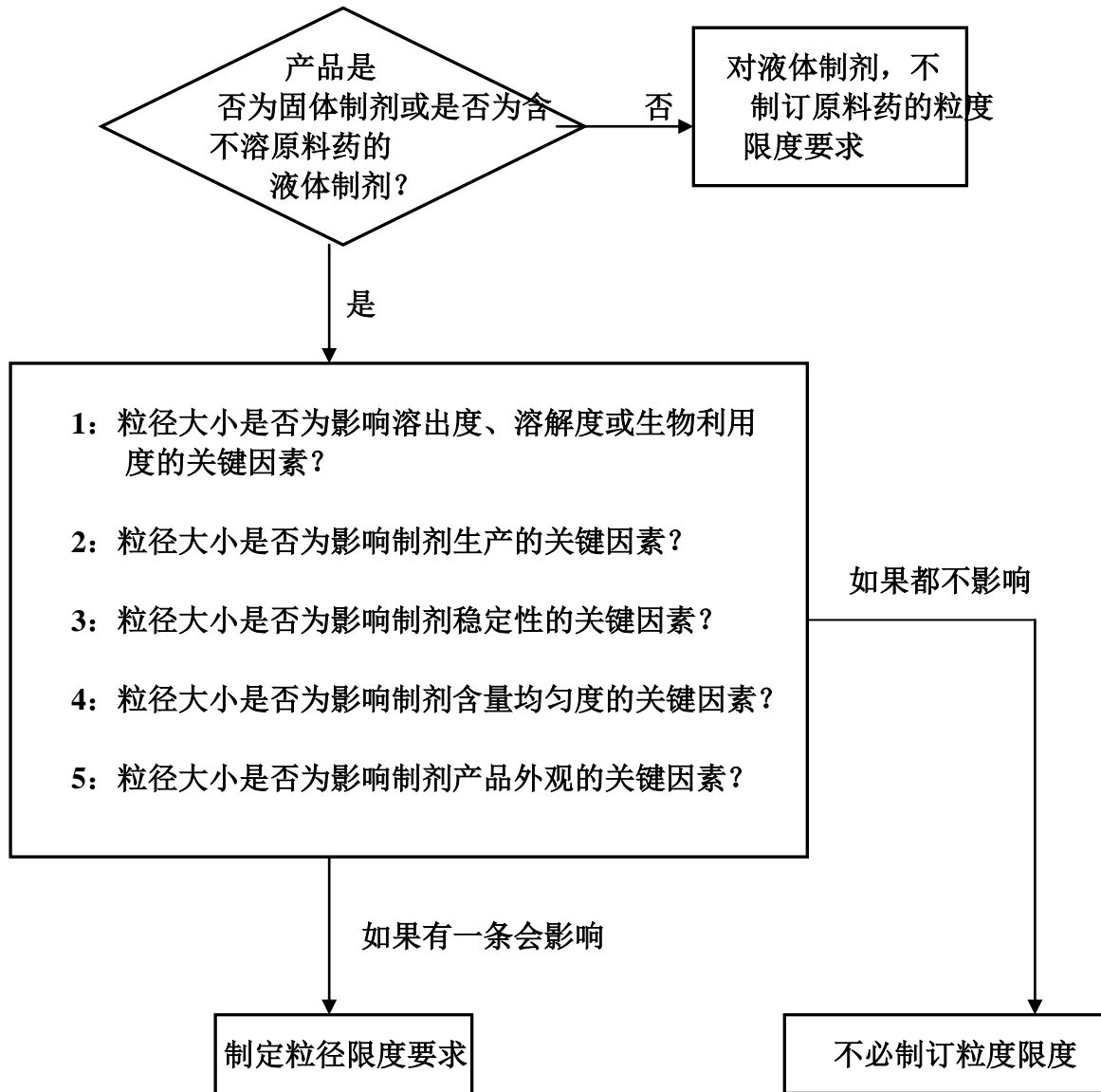


1: 相关批次系指在开发、中试和放大阶段的批次

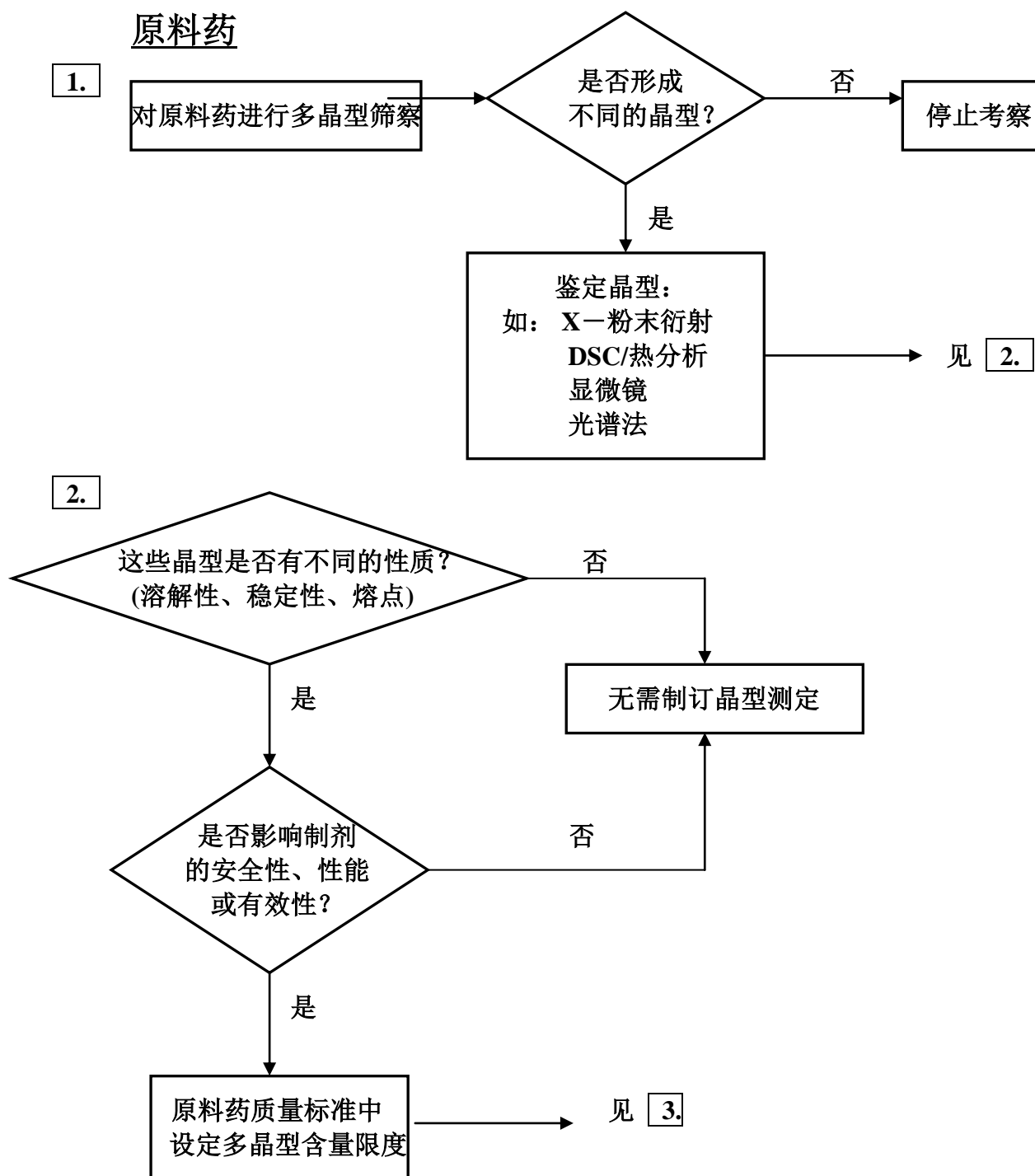
2: A 和 B 参考决策树#1

3: 参考 ICH 指导原则“新药制剂中的杂质”

### 决策树#3：原料药粒径分布认可限度的制定



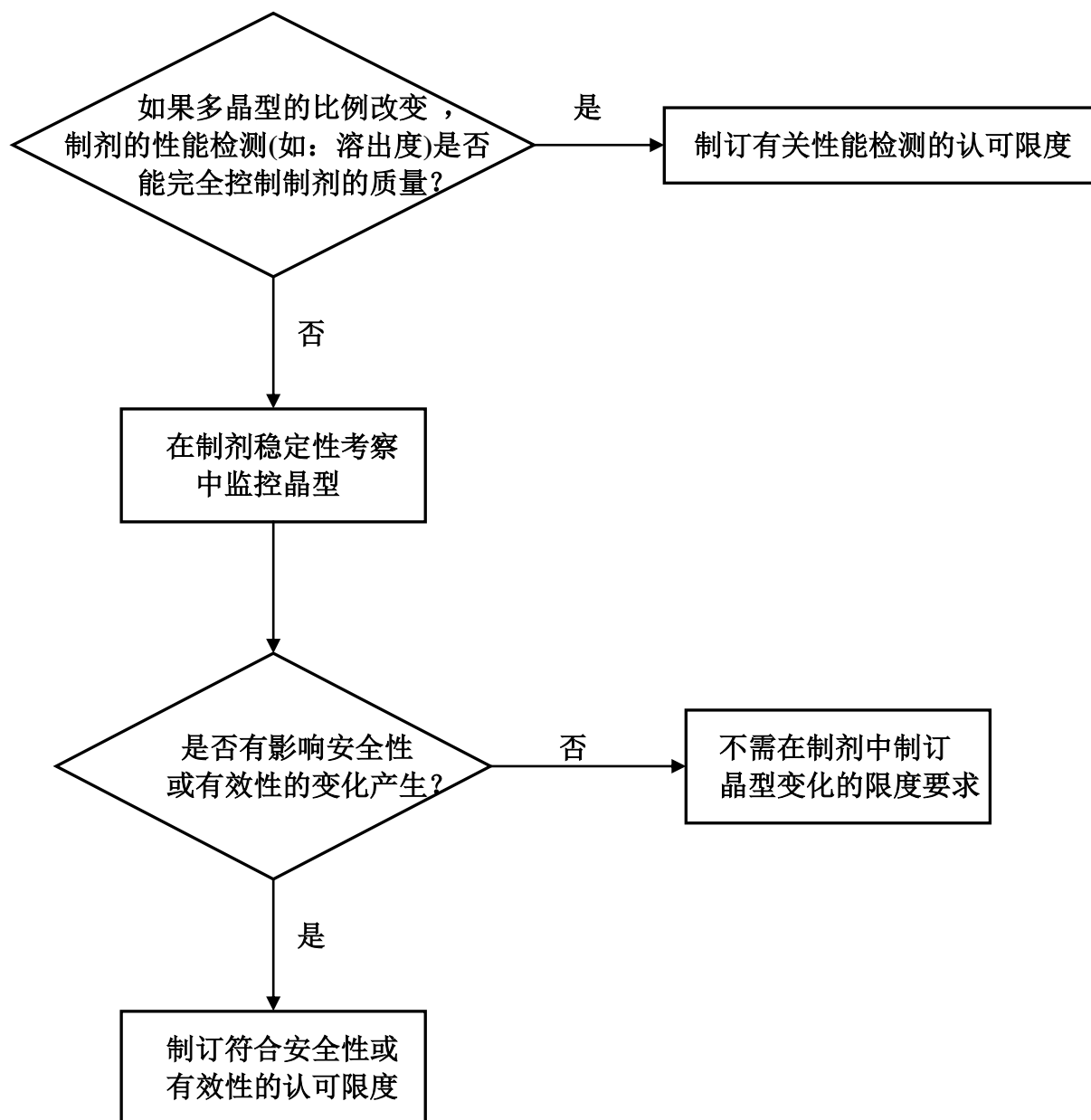
## 决策树#4：是否需在原料药和制剂中设定多晶型检测



## 制剂-固体制剂或含有不溶性原料药的液体制剂

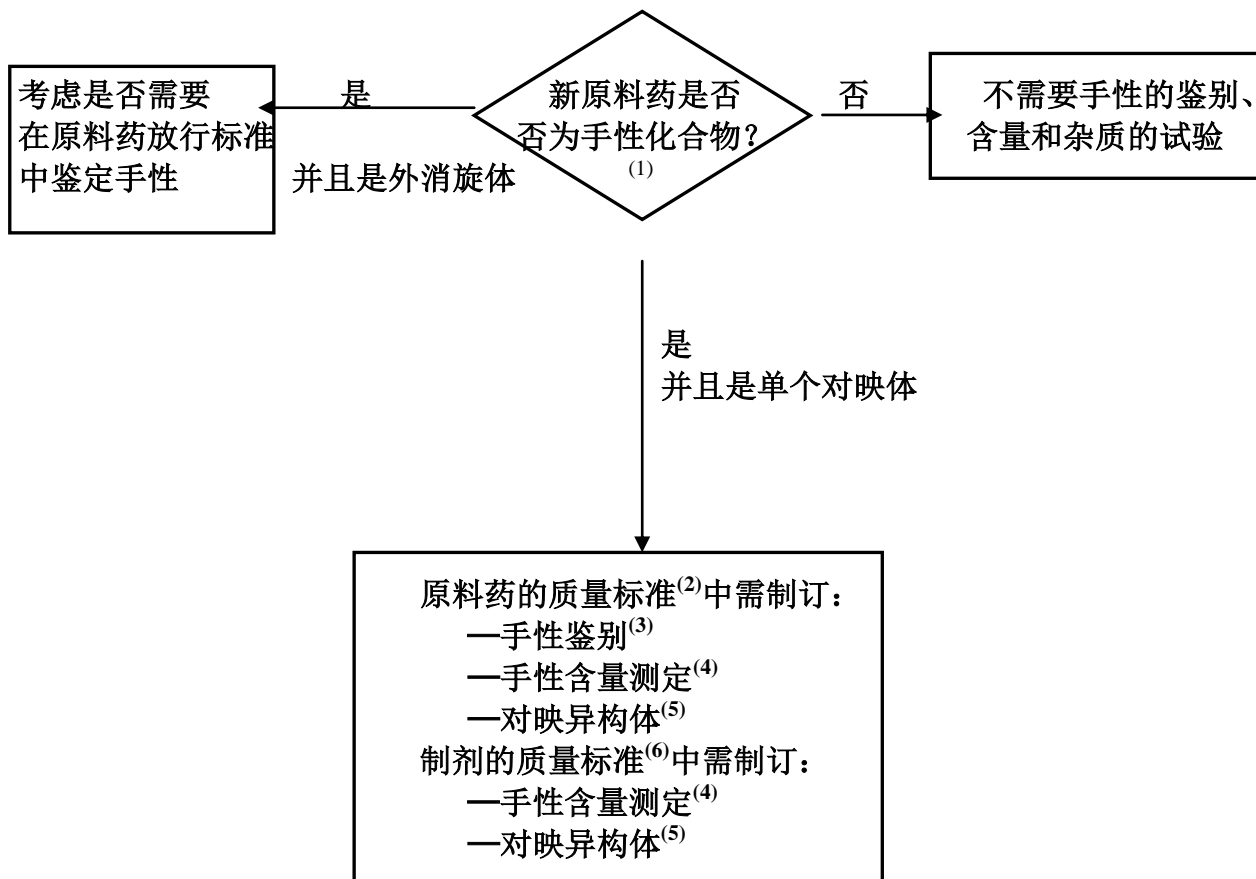
如在技术上可以测定制剂中多晶型的含量，则采用下述步骤

3.





## 决策树#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建立



1: 本指导原则中不包括天然来源的手性物质

2: 在原料药的合成中可能从原材料引入杂质，如开发研究阶段经过论证，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) 对生成终产品的前一步进行控制。

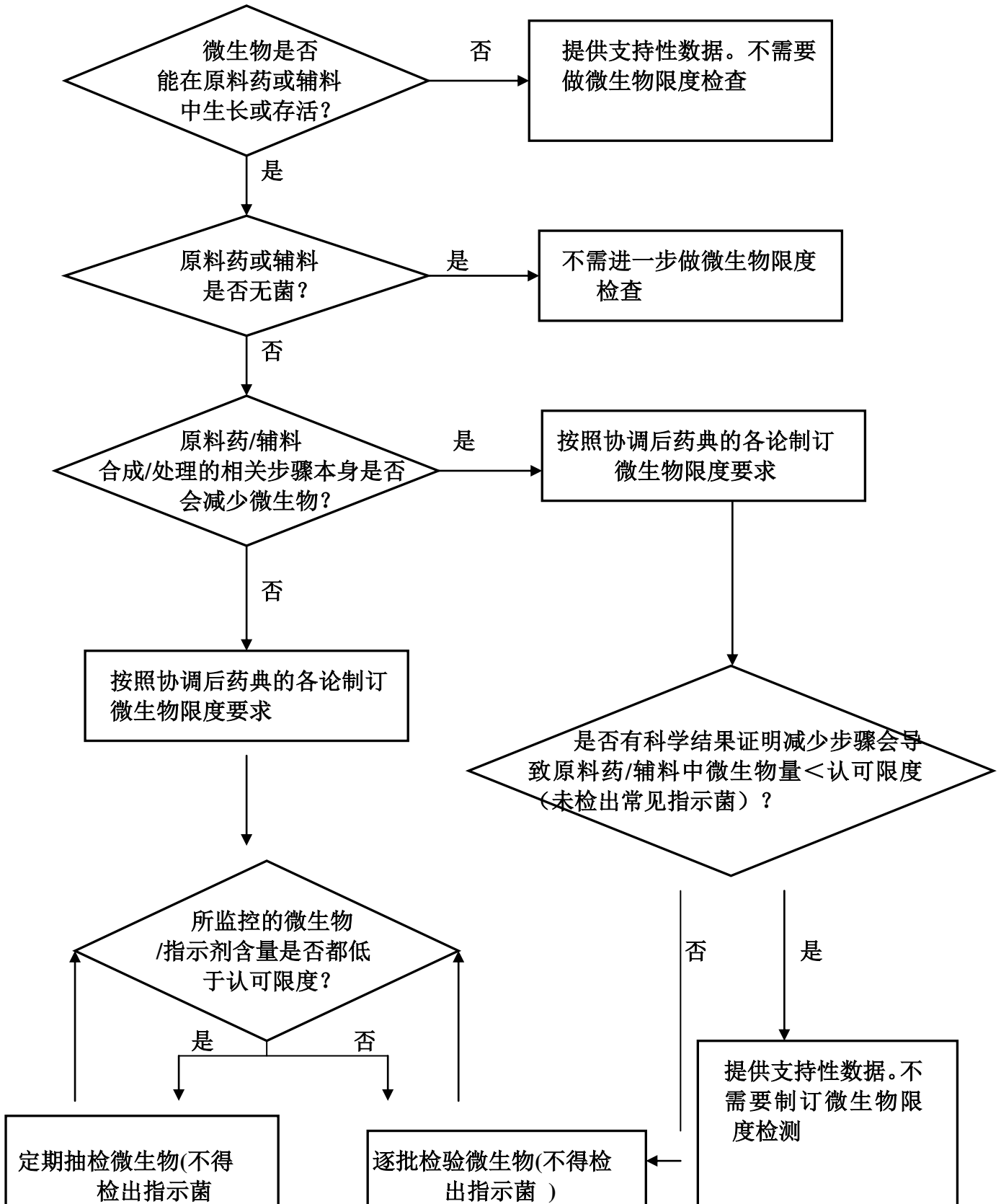
3: 手性含量测定或对映体杂质检查，可替代手性鉴别试验。

4: 非手性含量测定结合另一对映体的控制的方法，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由另一种独立的方法得到。

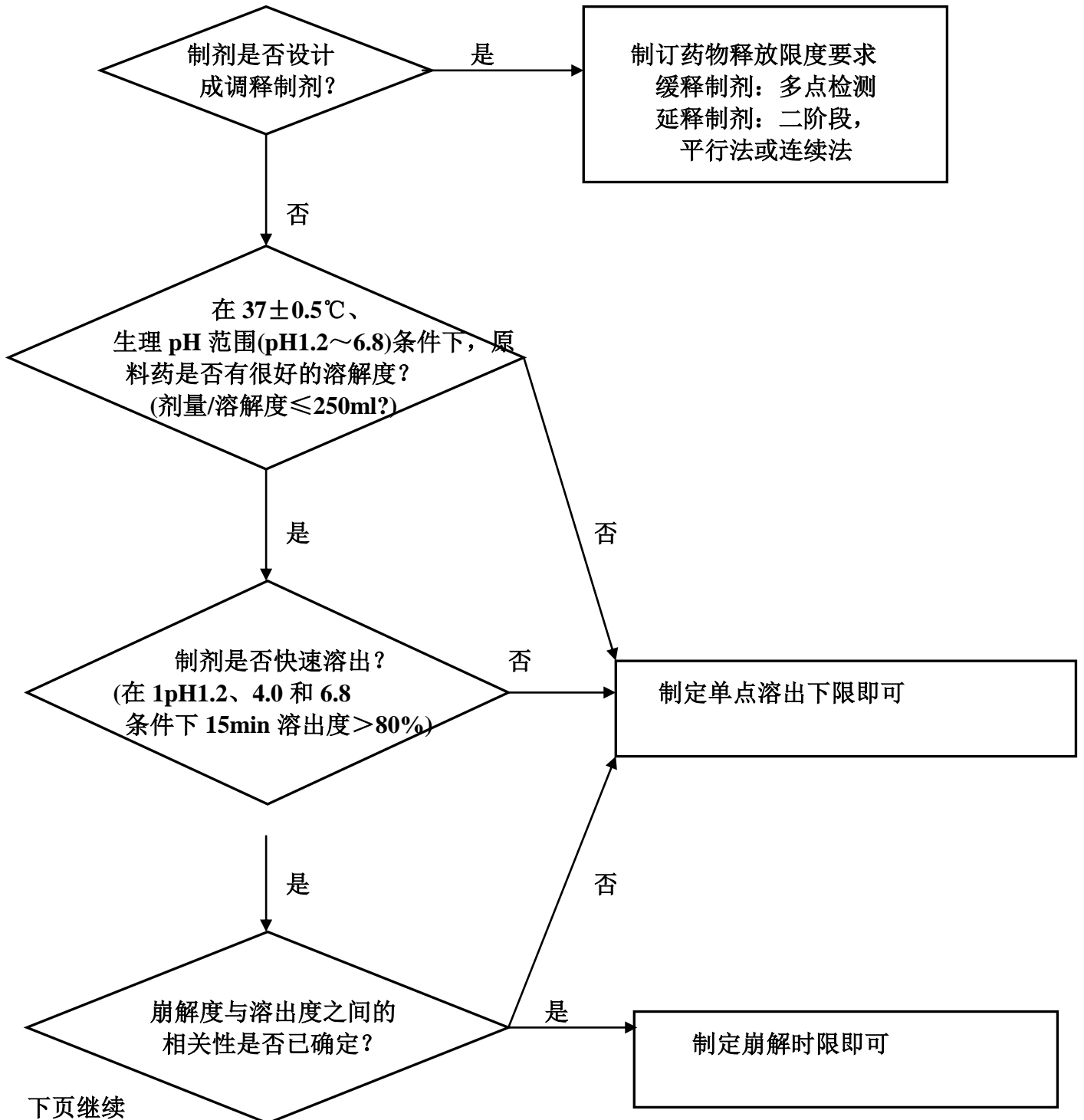
6: 如证明制剂的生产和最终产品的贮藏中不会发生消旋化，可不进行制剂的立体特异性检测。

## 决策树#6：原料药和辅料的微生物限度检查



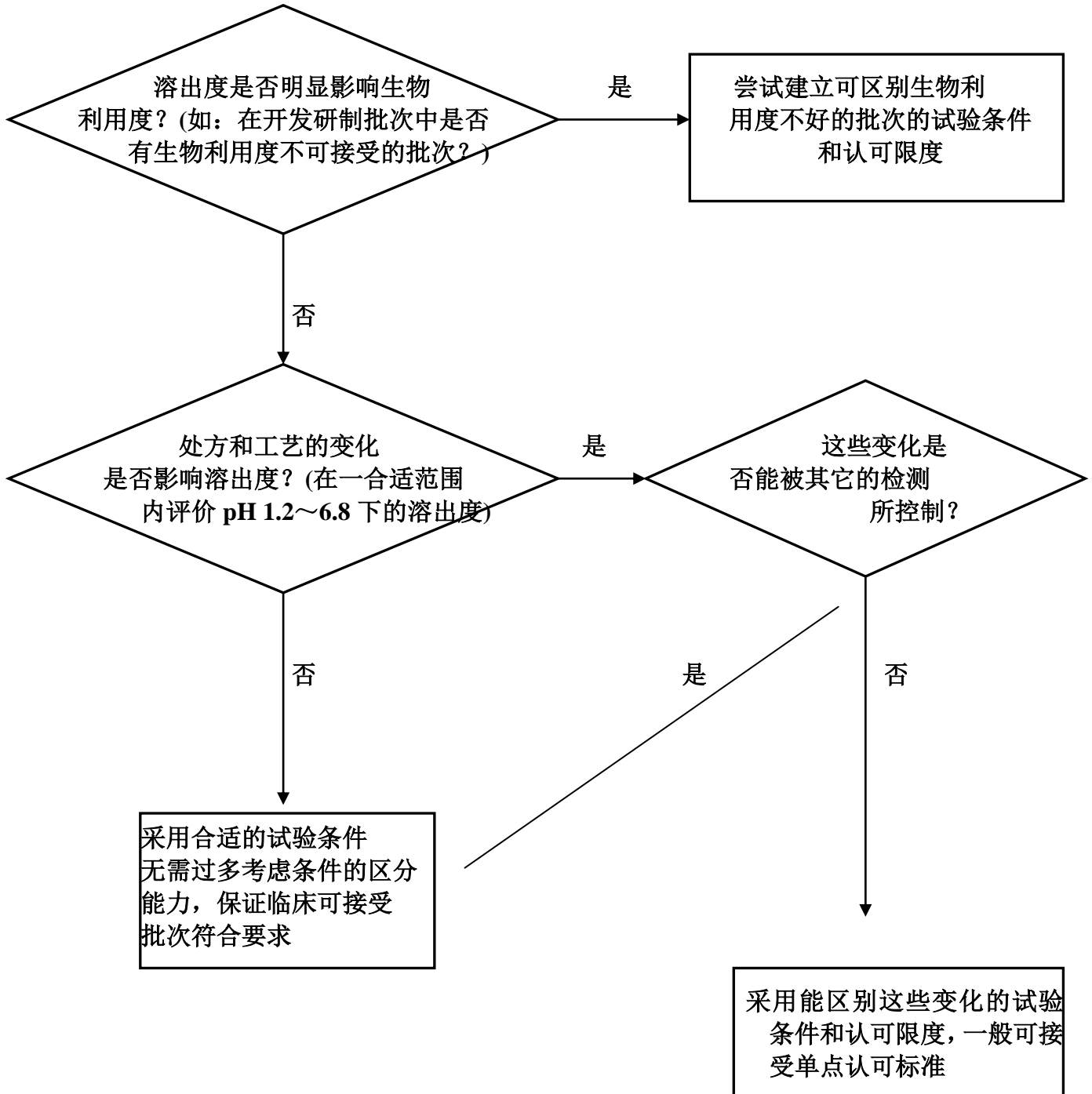
## 决策树#7：制剂溶出度认可限度的制定

### 1. 如何制订合适的释放限度？



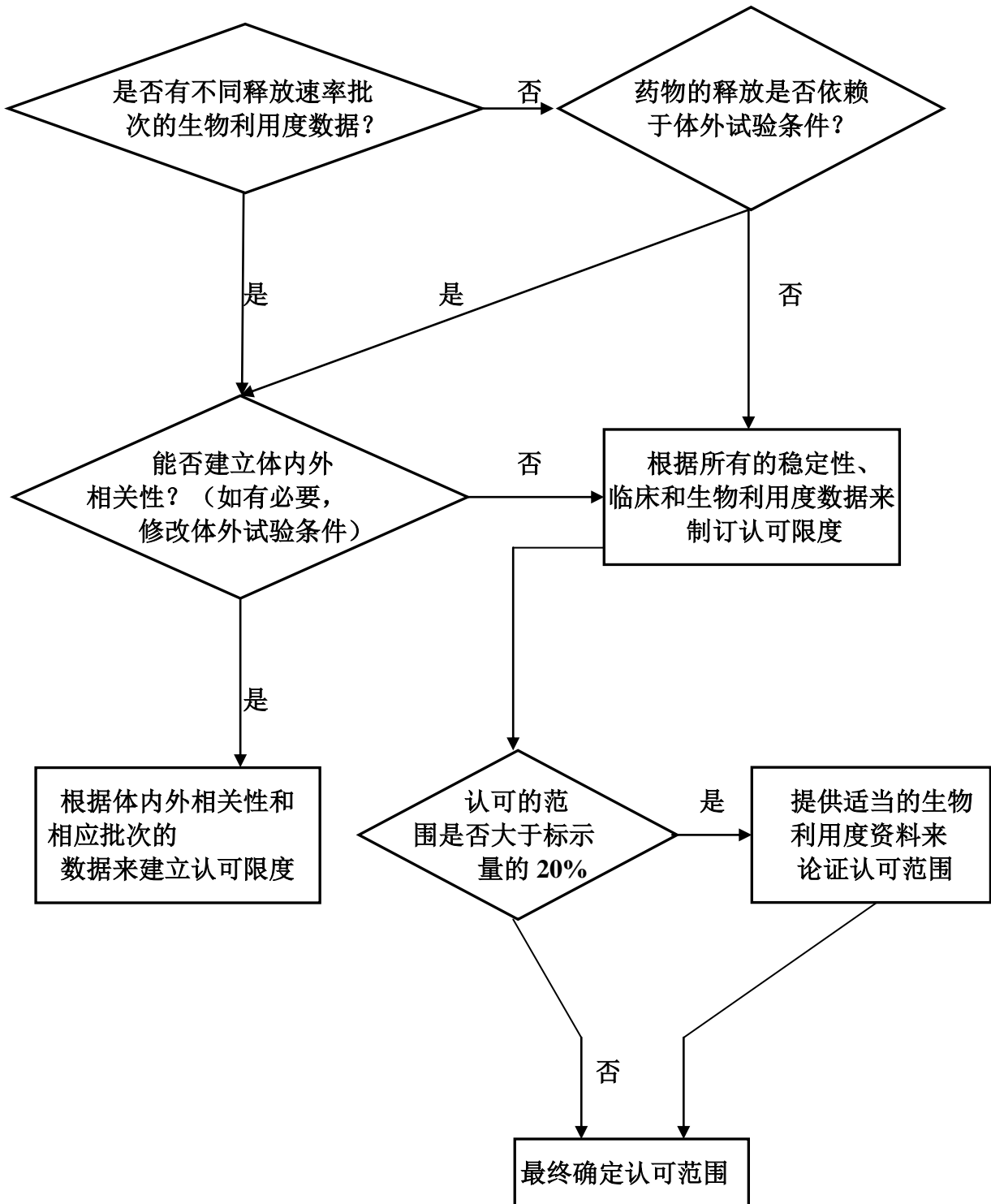
下页继续

2. 如何制订合适的释放条件和限度要求（普通制剂）

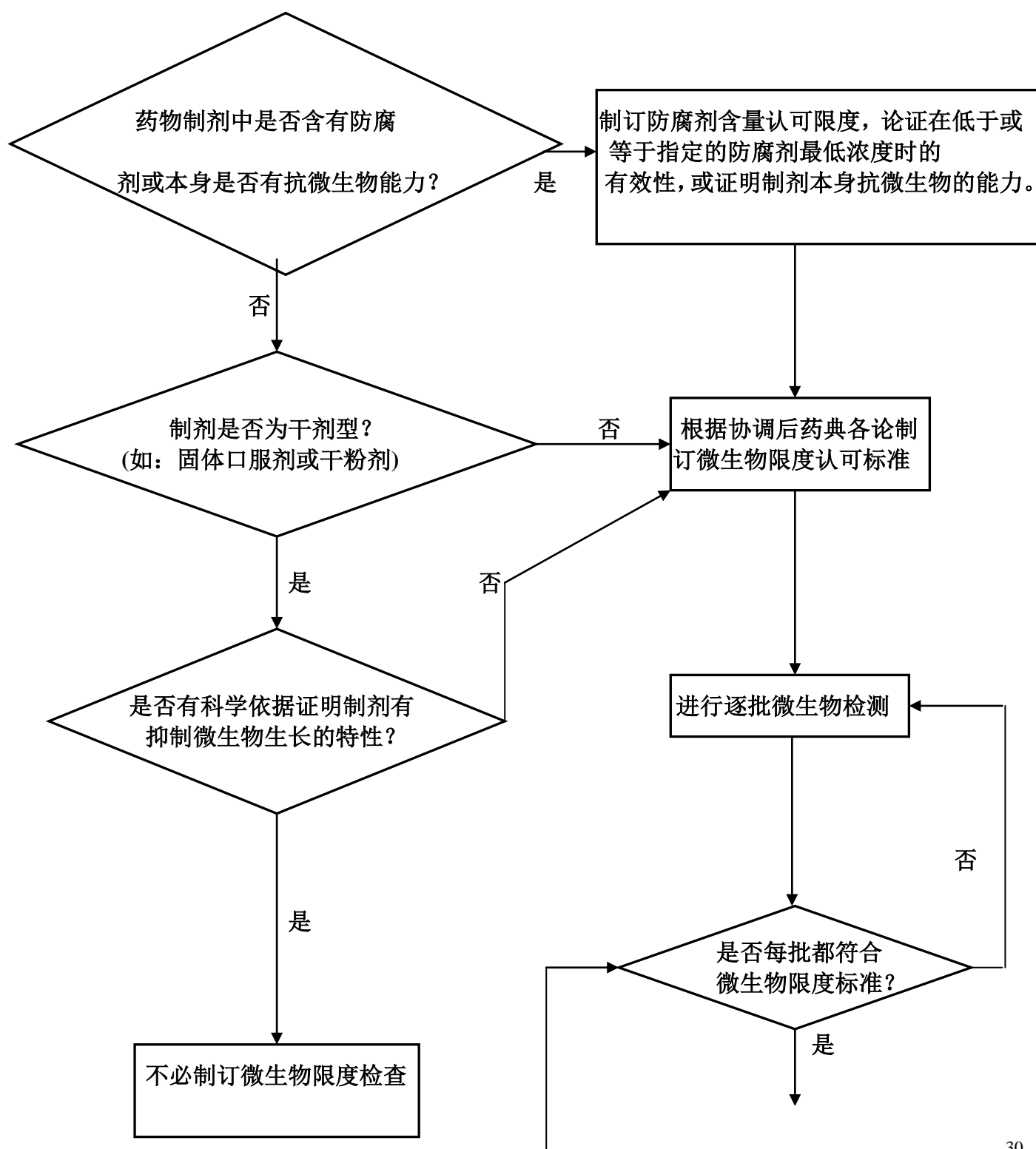


下页继续

3. 合适的认可限度？（缓慢释放）



## 决策树#8：非无菌制剂的微生物检查



定期进行微生物限度测定或提供科学依  
据来证明可以不进行常规微生物检测