

· 药事管理 ·

新药(西药)质量标准制订中几个问题的讨论

倪慕慈 (浙江省卫生厅药品审评办公室, 杭州 310004)

在制订以至审核新药(西药)质量标准中, 常会遇到一些亟需认识统一的问题, 现讨论如下。

1 原料药的含量测定方法 应首选容量分析方法(如非水滴定法), 但如何看待国外药典(如 USP)较多采用 HPLC 法的问题? 仿制药与被仿制药的测定方法原则上应一致, 对 HPLC 法的应用指导原则, 药典委员会认为: 主要用于多组分或含有几种杂质, 或因杂质干扰, 常规方法又难以分离或分离手段繁杂的品种。笔者认为, 如果所含杂质为同系物, 量又较大, 容量法难以分辨, 以致不能反映所测成分的真实含量时, 则应选择 HPLC 法。但应注意到 HPLC 法的精密度、重现性、重复性均低于容量法, HPLC 法的含量限度范围也稍宽。

2 按原料药分子式计算制剂含量的问题 药典委员会《国家药品标准工作手册》(1992年版)指出: 化学药制剂的含量, 一般均按其原料药的分子式(包括结晶水和盐类药物的酸根或碱金属盐)进行计算; 有些品种, 由于用药剂量或习惯原因(包括国外药典所示及国外商品使用说明书所示——笔者注)也有按无水物或按有效的盐基或有效物质进行计算的; 抗生素类制剂一般均按其有效部分进行计算。

如果已有国家标准的某剂型(如片剂)是以有效物质计, 则改变剂型(四类药)的另一制剂(如胶囊剂)也应以此为准。在实际工作中, 就发现由于所依据的分子式不一致而导致含量结果的较大差异, 也影响人体相对生物利用度的结果评定。

3 原料药有机溶剂残留量的检查 我国药典1995年版附录首次收载此检查法, 在凡例中规定“生产过程中, 如使用有害的有机溶剂, 应按有机溶剂残留量检查法检查, 并符合规定”, 在附录中规定了苯等7种有害有机溶剂及其限度, 并指出是“检查药物在生产过程中引入的有害有机溶剂残留量”“如生产过程中涉及其他需要检查的有害有机溶剂, 则

应在各品种项下另作规定”。现在的问题是: 对药典规定的7种溶剂如在合成过程(设有七、八步反应)的第一、二步中用到, 而经检测, 在随后几步反应中逐渐消失, 最后在成品中已不复存在, 且经多次考察确证稳定, 笔者认为此项可不再列入标准; 另外, 对其他有害溶剂的品种及限度认识不一, 有的把乙醇也列入, 有的限度规定相差悬殊。

4 对照品的选用及标定 对制剂选用紫外分光光度法测定含量(或溶出度、含量均匀度), 应该用对照品比较法, 但如中国药典、部标准(包括新药转正标准)已用吸收系数法, 明确 $E_{1\%}^{1cm}$ 值的, 则改变剂型的新药如辅料不干扰、方法回收率好, 可以参照原制剂用吸收系数法。

对于对照品(包括 HPLC 等定量所需)要由申报单位提供(在起草说明中交待精制方法、质量要求及考察方法)并需经省级药检所标定复核(转正标准后由中国检定所复核后统一分发)。申报单位提供的系国外对照品(如 USP)时一定要保持原装封口。

5 试行标准与暂行标准 三、四类新药批准后为卫生部试行标准, 一、二类为暂行标准(指试生产期间), 再转为试行标准(指试产期满), 均由卫生部药品审评委员会审订, 均应视作法定的部颁标准。同一品种不同申报单位被批准后的试行(暂行)标准, 在具体内容上会有一些差异。如检验方法、检查项目或限度要求。但均应服从中国药典对通用项目的规定, 因此不能相互套用。申报制剂所用原料药(或改变剂型、改变给药途径的原制剂)为甲单位的新药, 则不能依据批准乙单位的标准。转为正式标准则由卫生部药典委员会审订, 同一品种就会统一制定一个部标准。

以上某些问题也期待药典委员会引起重视并作研究。