

关于西药新药质量研究工作一些问题的探讨

曾 苏(杭州 310031 浙江医科大学药学院)

我国新药审评工作,1985 年开始由卫生部审评,十多年来,已经取得了令人瞩目的成就,初步建立了科学化、规范化和法制化的管理体系。但由于新药审批办法是十多年前制订的,有些内容已不能满足新药研制的要求。新药研究指导原则缺少具体操作指南,一些项目及指标的设置也有不合理之处,给新药研制和审评工作带来不便^[1,2]。现就在新药审评中遇到的新药

质量研究工作的一些问题,进行讨论。

1 新药质量研究基础工作

1.1 仅按国外药典或其它厂家的质量标准内容,进行复核,而未做进一步的质量研究工作。国外产品的合成工艺、制剂工艺、技术水平和处方等可能与国内制品不同,因而可以引起两者间的性状与理化常数,杂质类型与数量有所不同,在检测项目及其限度、检测方法

灵敏度等方面亦会有差异^[3]。药典和质量标准本身也具有时代性的特点,因此,对未列入国外药典和其他质量标准,但是与药品质量控制有关的项目也应进行试验,以全面了解所研制产品的质量情况。为制订科学的适用于研制产品的质量,提供实验依据。

1.2 理化常数采用原料药测定 理化常数是药物的固有性质,其测定结果不仅对药品具有鉴别意义,也反映药品的纯杂程度。应采用精制品或对照品测定。而质量标准中规定的理化常数的数值范围,则是根据数批原料药的测定结果制订的,两者存在相关性。在理化常数中,晶型研究应予以进一步重视。

1.3 鉴别试验方法学研究 鉴别试验是指用理化方法或生物学方法来判定药品的真伪,而不是对未知物进行定性分析,因此要求鉴别方法专属性高,重现性好,简便快速,灵敏。鉴别试验一般要求①阴性对照:包括溶剂试剂空白试验,处方量辅料空白试验、处方量其他共存组分的干扰试验等,以保证方法的专属性。②阳性对照:用于确定鉴别试验的颜色、沉淀、气味、光谱和色谱特征等,原料药可以精制品作对照,制剂可以原料药作对照。③研制产品试验:用于与阴性和阳性对照试验比较,确定鉴别试验的可靠性。在资料中需详细叙述试验方法、现象、结果、结论。对于微量组分的鉴别要求进行方法灵敏度试验。UV 用于鉴别时可规定吸收波长或不同吸收波长处吸收度的比值,尽可能多地利用光谱信息,增加方法的专属性^[4]。

1.4 杂质检查的梯度试验 原则上,应配制不同的浓度系列标准以确定所含杂质范围^[5],但应注意限度检查试验的最佳浓度范围和方法的灵敏度,并用实验证明,是否需要有机破坏等。中国药典现行版部分一般杂质检查方法的最佳浓度范围列于表 1。

表 1 一般杂质检查的最佳浓度范围

杂质	最佳浓度	备注
氯离子	0.05~0.08mg	浑浊梯度明显
硫酸盐	0.1~0.5mg	浑浊梯度明显
铁盐	10~50 μ g	色泽梯度明显
重金属	10~20 μ g	固定标准铅 20 μ g
砷盐	1~2 μ g	固定标准砷 2 μ g

1.5 杂质检查的方法学研究 药物的检查主要是对生产和贮藏过程中可能产生或分解的产物,进行限度检查^[6-10]。

1.5.1 专属性:辅料、其他共存组分、试剂和溶剂及其它可能的分解产物,各种可存在的杂质以及可能的分解产物与主药的分离效率试验。可采用人为加入合成

原料、中间体、副反应产物、分解产物依法检查或用剧烈实验条件如高热、水解、光解、氧化反应处理的样品和辅料获得含分(降)解产物的样品。尽可能确定各杂质的归属,并检查主峰或主斑点纯度,以确证其中不含杂质,如采用二极管阵列检测器、改变流动相(展开剂)组份的比例、色谱联用等方法。

1.5.2 灵敏度:如果杂质对照品无法获得,可采用母体药物对照品进行试验。限度检查需测定方法检测限(LOD),测定杂质含量需要进行方法的定量限(LOQ)试验。LOQ 要求符合一定的准确性和精密性,用均值 $\pm$ 标准差表示。通常采用逐步稀释法,仪器有关参数的设置应与实际测定样品时保持一致(注意方法灵敏度与仪器灵敏度是不同的)。原料药可采用杂质检查方法中所用溶剂中进行试验,制剂需在处方量辅料和其他组分存在下试验。LOD 与 LOQ 的关系为:0-LOD 是不可检测区,LOD-LOQ 是定性检测区, $\geq$ LOQ 是定量分析区^[7]。

1.5.3 重复性:同一批号样品,多次称样,同法操作,所测得的杂质质量应基本一致。相对标准偏差(RSD) $<$ 2.0%是可以接受的。色谱(HPLC, TLC, GC)方法可以采用低浓度预试液或对照液,控制仪器保持相同的灵敏度。

1.5.4 TLC 和 HPLC 比较:TLC 简单易行但重复性和定量较差,不适用于不显色和与主斑点颜色不同的杂质的限量检查;一次 TLC 采用多种检视方式可获取尽可能多的杂质信息。HPLC 重复性和定量较好,但在检测波长处无吸收的杂质无法检查,可根据杂质的性质在多个波长处检测。

1.6 残留有机溶剂检查 尽管采用中国药典附录方法,但由于所用仪器及其装置,固定相装填技术和 GC 方法本身因素的影响,仍建议提供方法专属性,灵敏度、重复性实验数据。

1.7 稳定性试验图谱及其数据不全 如 TLC 低浓度对照溶液显示不出斑点、HPLC 限量对照溶液没有色谱图和/或峰面积数据、HPLC 的进样量与含量测定方法相同而没有考虑到方法的灵敏度,等。

1.8 含量测定方法的实验认证 根据测定对象和要求选择下列分析方法的实验参数(效能指标)用标准物质进行实验认证^[6,7,10-14],见表 2。

准确度在制剂中一般用回收率表示,通常有两种实验方法:一是按处方制成模拟制剂;二是在已测知含量的制剂中按 1:1 比例加入标准物质;然后照拟定的含量测定方法全过程操作。2 种方法各有局限性,第 1 种方法无法考察制备等过程对药品质量的影响;第 2

表2 含量测定方法认证的主要实验参数

分析效能 参数	主成分或活性 成分含量测定	杂质和降解产物		效能特性 溶出度、释放度
		定量	限度试验	
准确度	√	√	*	*
精密度	√	√	×	√
专属性	√	√	√	*
检测限	×	×	√	*
定量限	×	√	×	*
线性	√	√	×	*
范围	√	√	*	*
通用性	√	√	√	√

注:√需要实验认证的参数;×不需实验认证的参数;*根据确定的性质可要求实验认证的参数

种方法人为地将辅料和其它组份的干扰减低一半。

精密度可分为:重复性(Repeatability),同一实验室短时间内相同人员用相同仪器进行试验。重现性(Reproducibility),不同实验室采用相同方法进行试验。实验室内的精密度(Intermediate Precision),同一实验室内部采用同一方法试验结果的变异性。如:天间、分析家之间、仪器之间等。精密度以 *RSD* 表示。注意方法精密度与仪器精密度是有差别的。

专属性和灵敏度参见杂质检查的方法学研究。

线性与范围的标准曲线一般要求为主药测定浓度的25%~150%,至少包括5个浓度点和一个空白样品。

实验参数认证的具体实验操作步骤参见文献^[6,7,13]。

1.9 标准物质(对照品和标准品)^[15] 标准物质是测量药品质量的基准,也是校验仪器和认证分析方法的物质标准。国际标准物质、国家标准物质和工作标准物质之间存在量值传递与量值溯源的关系。因此,必须重视标准物质的制备纯化和标化,并提供相应的方法和标化数据。

2 药品质量标准制订及其起草说明

在新药质量研究基础工作资料中,需详细叙述各种试验方法包括:实验原理、实验仪器、实验操作和实验数据。根据质量研究工作和稳定性试验资料,按照药品质量标准的制订要充分体现“安全有效、技术先

进、经济合理”的原则和质量标准权威性、科学性与时代性的特点,制订出药品质量标准,并在起草说明中对所制订的项目及其限度以及未订入质量标准的项目合理解释阐述理由。质量标准的文字不要照搬外国药典,应按中国药典现行版编写。西药质量标准起草说明的主要内容有:概况与处方,生产工艺或/和制法,质量标准制订的意见或理由,与国外药典或有关质量标准的比较,起草单位和复核单位,对本标准的意见,包括尚存在的问题,与先进质量标准的差距,继续考察的项目及今后的改进意见,主要参考文献。

参考文献

- 王普善.现代新药研究开发的系统性与规范化.中国新药杂志,1995,4(1):6.
- 倪慕慈.新药(西药)质量标准制订中几个问题的讨论.中国现代应用药学,1997,14(4):7.
- 安登魁.药物分析.第3版.北京:人民卫生出版社,1992:310.
- 朱景申.药物分析.北京:中国医药科技出版社,1996:1.
- 新药(西药)临床前研究指导原则汇编.1993:2.
- USP(X X III),1995:1982;USP(X X II),1990:1710.
- 陶巧凤.药物分析方法研究与质量保证体系的实践.药学实践杂志,1996,14(2):113.
- 林乐明.药物分析中TLC的方法认证.色谱,1997,15(4):310.
- 张启明.药典采用HPLC控制药物杂质限量方法的讨论.中国药事,1995,9(5):304.
- Inman EL. General method validation guideline for pharmaceutical samples. J Chromatogr Sci, 1987, 25: 252.
- Karner HT. Validation of bioanalytical methods. Pharm Res, 1991, 8(4): 421.
- Shah VP. Analytical methods validation. Pharm Res, 1992, 9(4): 588/J Pharm Sci, 1992, 81(3): 309.
- 曾苏.生物药剂分析方法的认证,质量保证与标准操作规程.中国医药工业杂志,1995,26(3):136.
- Peter AD. Method Validation in pharmaceutical analysis. J Pharm Biomed Anal, 1990, 8: 929.
- 金浩.标准物质及其应用技术.北京:中国标准出版社,1990:1.

收稿日期:1998-02-11