

药品研发原始资料的规范要求及常见问题

内 容

➤ 药品研发原始记录及其重要性

- 定义
- 重要性

➤ 药品注册现场核查的依据和范围

➤ 现场核查的关键点及常见问题

➤ 如何做好药品研发原始记录

药品研发原始记录

➤ 药品研究试验记录

- 是药品研究机构撰写药品申报资料的依据。

➤ 真实、规范、完整的实验记录

- 是保证药品研究结果真实、可靠的基础。

➤ 药品的原始档案

- 以文字、图表、数据、摄影等方式记录和见证了研究的真实过程和科技的发展。

药品研究原始记录的重要性

➤ 药品

- 为解除人类疾病痛苦，提高生存质量而进行研究；
- 作为一种特殊的商品实现其经济价值。

➤ 药品的研发过程

- 需多学科共同合作研究完成的系统工程

➤ 药品研究原始记录

- 是新药研究的凭证、参考依据
- 科学研究最真实、最可靠的历史过程记录文件，
- 是人类的宝贵财富和重要资源。

内 容

- 药品研发原始记录及其重要性
- 药品注册现场核查的依据和范围
 - 依据
 - 相关法规
- 现场核查的关键点及常见问题
- 如何做好药品研发原始记录

药品注册现场核查的依据和范围

➤ 依据

- 《药品注册管理办法》
- 《药品注册核查管理规定》

➤ 范围（三个方面）

- 处方工艺研究及试制，
- 药理毒理研究，
- 质量、稳定性研究及样品检验

➤ 重点

- 申报资料的真实性、完整性、一致性和规范性

相关法规

《药品注册管理办法》

- 第十三条 申请人应当提供充分可靠的研究数据，证明药品的安全性、有效性和质量可控性，并对全部资料的真实性负责。
- 第一百五十四条 有下列情形之一的，国家食品药品监督管理局不予批准：
 - (一) 不同申请人提交的研究资料，数据相同或者雷同，且无正当理由的；
 - (二) 在注册过程中发现申报资料不真实，申请人不能证明其申报资料真实的；
 - (三) 研究项目设计和实施不能支持对其申请药品的安全性、有效性、质量可控性进行评价的；
 - (四) 申报资料显示其申请药品安全性、有效性、质量可控性等存在较大缺陷的

相关法规

《药品注册核查管理规定》

- 对现场核查行政主体、工作流程、文书和表格形式及核查要点做出了具体的规定；
- 进一步解释和说明了新《药品注册管理办法》中相关的部分条款；
- 细化和明确了药品注册现场核查的要求。

法规出台目的

- ✓规范药品研制秩序；
- ✓强化药品注册现场核查；
- ✓保证药品现场核查合法、有序、规范、高效的开展；
- ✓从制度上保证申报资料和样品的真实性、科学性和规范性。

核查达到的目标

- ✓确保研究数据真实可信；
- ✓夯实研发与评价的科学基础；
- ✓杜绝造假行为，提高诚信意识；
- ✓强化药品质量是设计出来的理念。

《药品注册现场核查管理规定》

共7章、59条；5个附件。

- 第一章 总则
- 第二章 药品注册研制现场核查：
- 第三章 药品注册生产现场检查：
- 第四章 组织实施
- 第五章 药品注册检验抽样要求
- 第六章 核查人员管理
- 第七章 附则

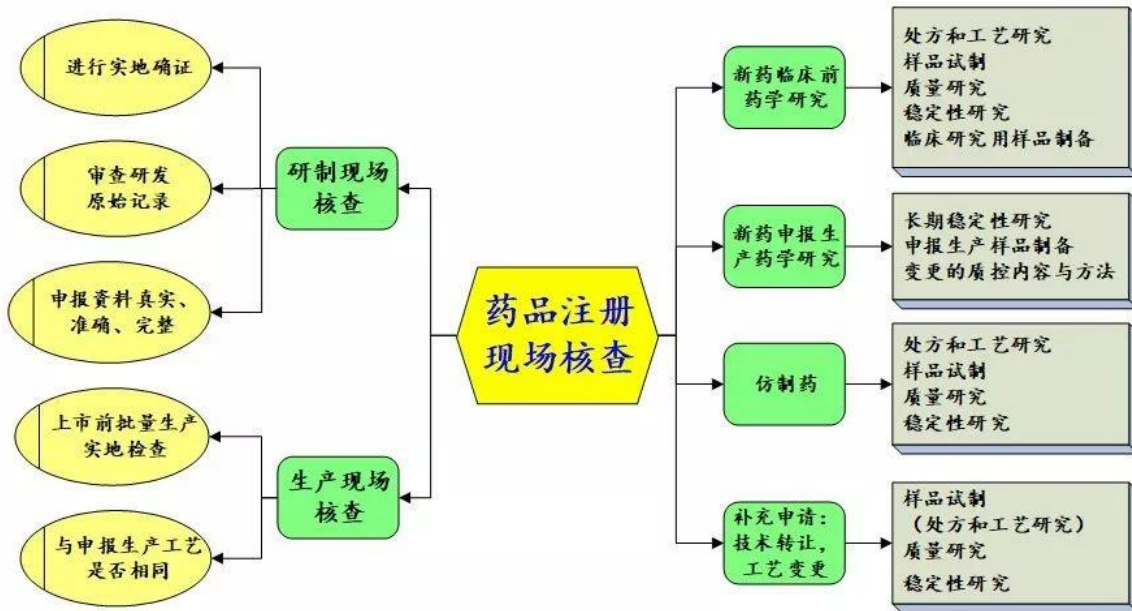
- 是否进行了申报资料所述的研究与试制工作——现场核查；**做没做？**
- 研究及试制情况与申报资料内容是否一致，申报资料的真实性问题——原始记录核查；**做的和说的是否一样？**

现场核查工作职责

SFDA				
全国药品注册现场核查的组织协调和监督	新药、生物制品批准上市前的生产现场检查	进口药品注册现场核查	对药审过程中发现的问题进行现场核查	涉及药品注册重大案件有核查。

省局——谁受理，谁核查。		
研制现场核查	生产现场检查	
药品注册申请、补充申请相关的研制现场核查；	- 已上市药品改变剂型、改变给药途径注册申请的生产现场检查； - 仿制药注册申请的生产现场检查； - 所受理药品技术转让、变更处方和生产工艺等补充申请的生产现场检查；	协助SFDA、其他省局的核查

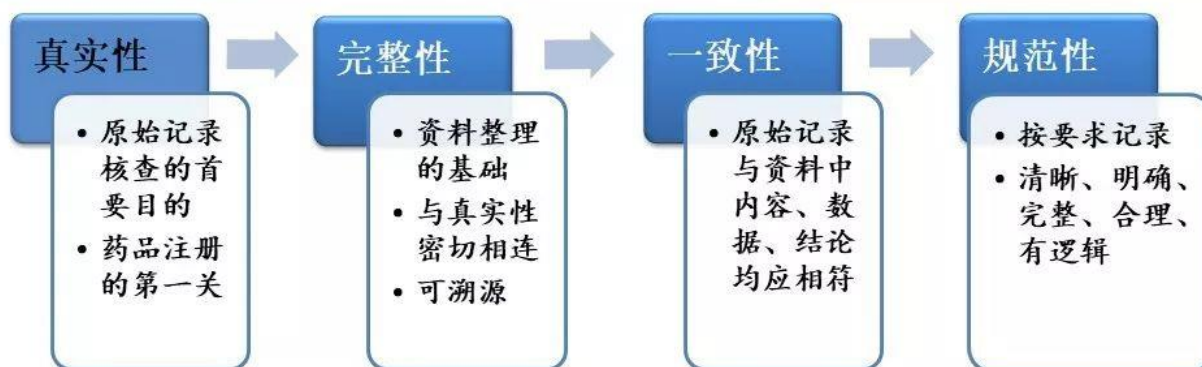
药品注册现场核查



内 容

- 药品研发原始记录及其重要性
- 药品注册现场核查的依据和范围
- 现场核查的关键点及常见问题
 - 核查重点
 - 判定原则
 - 常见问题
- 如何做好药品研发原始记录

药学研究原始记录核查重点



优秀的原始记录

- ✓ 过程翔实完整——看得懂
- ✓ 结果真实可信——信得过
- ✓ 内容规范明确——找得到



原始记录核查要点——真实性



原始记录——真实性 (Who)

➤ 要求：

- 研究人员应从事过该项研究工作
- 与申报资料的记载一致。

➤ 核查手段：

- 与申报人员交流沟通
- 核对试验记录、仪器记录签名等

➤ 出现问题：

- 人员流动、不在岗、顶替

原始记录——真实性 (Where)

生产地点

- 车间/设备/条件/规模
- 临床样品
 - ✓ 符合GMP要求的中试车间,
 - ✓ 不在申报单位进行, 予以说明,
 - ✓ 被委托单位应具备相应的条件。
- 生产样品
 - ✓ 根据申报工艺流程, 核查生产线各个环节主要设备是否具备,
 - ✓ 实际生产是否与申报资料一致。
 - ✓ 同时生产多品种的企业, 设备购入、调试与试制时间关系是否合理。

检验地点-质量及稳定性研究

- 场所、设备、仪器和人员
 - 仪器型号、试验登记、打印图谱/参数的匹配性;
 - * 数量适用度
 - 实验室资质证明
 - 检验需要的特殊实验室
 - 菌种特殊实验用菌来源的可信度、保藏条件能否满足要求
- 人员
 - 特殊检验资质证书的人员
- 委托检验协议书/合同

原始记录——真实性 (What)

➤ 仿制药开发—— 被仿制对照药/对照品：

- 购买日期与实验日期是否合理？
- 购买量、剩余量与使用量是否合理？

➤ 注意保存购买证明——发票、数量

- 非正常途径得到，一般无发票，量不够
- 注意保存照片、剩余包装/说明书等



原始记录——真实性 (Date)

仿制药开发

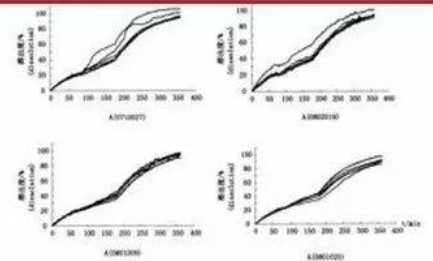
- ❑ 实验结果与性质不匹配 (头孢类澄清度, 热不稳定)
- ❑ 与结构不匹配 (响应因子)
- ❑ 与方法不匹配 (比浊比色检查)
- ❑ RSD 过于完美!

- 短时溶出
- 微量杂质
- 生物测定
- 残留溶剂

- ❑ 与被仿药的对比结果惊人相似!
 - 溶出曲线一致

(3) 以内标法测定时, 对照品溶液连续进样 5 次, 所得待测物与内标物峰面积之比的相对标准偏差(RSD)应不大于 5%; 若以外标法测定, 所得待测物峰面积的 RSD 应不大于 10%。

Ch.P 2010 “残留溶剂检查”



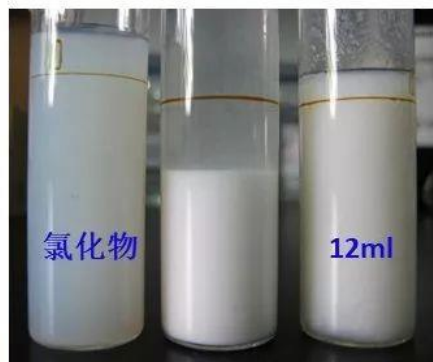
原始记录——真实性 (Date)

实验结果与方法不匹配——无机杂质检查

- 标准液的适宜取用量(12ml)！
- 检测灵敏度的底线(1ml)！
- 建议采用仪器辅助判断！
- 结果的展示与保存！

无机杂质检查

氯化物	硫酸盐	铵盐	铁盐
5.0ml	2.0ml	2.0ml	1.0ml



氯化物

12ml

原始记录——真实性 (Time)

➤ 引湿性试验原始记录

— Ch. P2010附录XIX J 药物引湿性试验指导原则

项目	2005年版	2010年版	常见问题
供试品	干燥失重/水分检查符合限度要求。 —部分检验	符合药品质量标准。 —全检之后	实验日期 -全检合格之后! 实验时间 -至少24小时
称量瓶	未要求预引湿	试验前一天, 置 25±1℃、80±2%环境中预引湿	实验温度、湿度 以及称量瓶提前 放置记录
瓶盖	—	同条件放置	

原始记录——真实性 (Time)

➤ 实验项目时间顺序问题（鸡和蛋的问题）

- 引湿性
 - Ch. P2010新要求!
- 按无水、无溶剂计算
 - 水分、残留溶剂是否完成?
- 强制破坏试验
 - 光照7天



➤ 谱图时间合理性

- 实验时间、记录时间、仪器使用登记是否吻合?
- 谱图时间间隔是否合理?
- “补资料、补记录”容易出问题!
- **时间都去哪儿了?**

原始记录——谱图真实性 (Date)

《关于印发化学药品技术标准等5个药品审评技术标准的通知》

- 国食药监注[2008]271号
- 附件5: 化学药品研究资料及图谱真实性问题判定标准

➤ 一图多用，资料共享，数据造假

- 谱图时间问题（如何合理安排实验）！
 - 实验日期、各图谱时间点不衔接、重叠
- 名称
 - 样品名称、检测项目名称、实验者名称
- 参数对应性
 - 处理方法、积分参数、运行时间
- “平行样品”数据一致问题
 - 谱图重合！完美RSD (0.0%)！

➤ 何为真实性？如何对待？（谈虎色变！）



原始记录——谱图真实性 (Date)

2009年CDE发布《色谱数据工作站及数据管理要求》

- 1、色谱数据工作站获得的色谱数据应当可靠、安全、完整、可溯源。
- 2、色谱数据工作站应当可以防止突发情况下色谱数据的丢失，并能追踪和记录到系统的错误和色谱数据错误，同时采取相应的正确措施进行处理。在系统出现故障或瘫痪后，应有明确的和经过验证的恢复处理措施，保证可以将色谱数据恢复到与故障前相同的状态。

原始记录——谱图真实性 (Date)

- 3、色谱数据输出图谱要标明使用的色谱数据工作站，并保留色谱数据工作站固有的色谱图谱头信息，包括：实验者、试验内容、进样时间、运行时间等；应带有存盘路径的数据文件名，因为这是原始性、追溯性的关键信息，文件夹和文件名的命名应合理、规范和便于图谱的整理查阅。
- 4、不得使用其他软件对色谱数据进行修改。
- 5、色谱数据用于药品注册申报时，在产品获准注册后五年以内所有色谱数据应得到有效保管。

原始记录——谱图真实性 (Date)

其他注意：

- 电子数据是否定期备份！（需要有SOP）
 - “系统崩溃”将不再是借口！
- 色谱工作站使用权限设置！（防备误删除！）
- 图谱打印日期是否一致？
 - 不同日期打印的图谱，时间是否冲突？（系统时间合理么？）
 - 不同日期打印的图谱，处理方法是否一致？
- 积分参数
 - 是否全部采用同一参数进行自动积分？
 - 不得已情况下，手动积分是否可控？（需要有SOP）
- 进样序列是否保存完整？序列日期是否合理？（防止挑图！）

原始记录——谱图真实性 (Date)

稳定性试验图谱问题出现偏多！

- 在短时间内采集了很多图谱，分别用于各时间点
- 图谱上一般不留采集时间（**此地无银三百两！**）
- 采集时间与原始记录时间不一样
- 采集时间与仪器使用记录有冲突
- 运行时间与报告时间不合理
- 不同图中各峰保留时间差、峰面积和峰形均相同（**在“同一色谱系统”完成**）

实验时间：2005-07-09 0:57:50

谱图文件：C:\新大智达\N2000\DemoDat\hpic-2.dat

实验者：

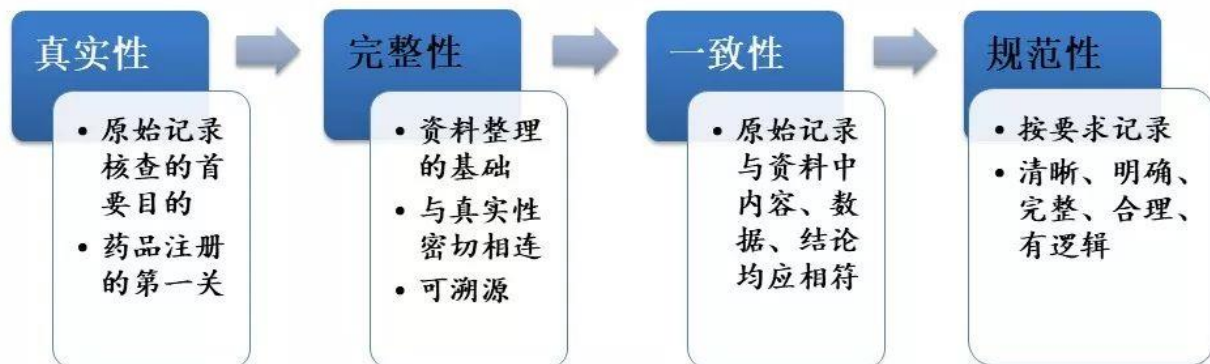
报告时间：2004-11-12 17:43:28

积分方法：面积归一法

原始记录“真实性”小结

- 时间不实：
 - 生产、检验、图谱修改早于创建时间等
- 操作不实：
 - 随意编造、无中生有、以假充真
- 样品量不实：
 - 以少充多、以一当十
- 数据不实：
 - 编造或人为修饰
- 图谱不实：
 - 一图多用，一“样”多用
- 人员不实：
 - 张冠李戴 冒名顶替
-

药学研究原始记录核查重点



原始记录——完整性&规范性

- 质量研究各项目及其方法学考察内容是否完整？
- 各检验项目中是否记录了所有的原始数据？
- 数据格式是否与所用的仪器设备匹配？
- 质量研究各项目（鉴别、检查、含量测定等）是否有实验记录、实验图谱及实验方法学考察内容？

原始记录——完整性&规范性

不完整不规范的原因：

- 原始记录不原始
 - 后整理遗忘
- 图省事偷懒
 - 仅保留最终方法与结果
- 不知道怎样做和记录
 - 熔点
 - 非水滴定
 - 对照品标化

后果：

- 资料内容无支持，空穴来风
 - ✓ 含测干燥方法选择
 - ✓ 质疑真实性与科学性！
- 实验方法或步骤不展现
 - ✓ 熔点、重金属
 - ✓ 质疑正确性！
- 实验过程不记录
 - ✓ 强制降解、灵敏度
 - ✓ 质疑原始性！

原始记录——完整性&规范性

典型数据缺失案例

- 称样量
 - 溶液配制称样
 - 恒重数据
- 校正数据
 - 熔点测定
 - 非水滴定
- 实验过程
 - 重金属检查
 - 强制降解
- 不足以支持结论
 - 溶解度

熔点测定（缺失矫正数据）

- 药典收载三种方法
 - 第一法：测定易粉碎的固体药品
 - 第二法：测定不易粉碎的固体药品（如脂肪、石蜡等）
 - 第三法：测定凡士林或其他类似物质
- 原始记录问题
 - 方法不对
 - 信息不全
 - 干燥；校正；升温速率；传温液；初熔；全熔；现象；次数（3次）
 - 影像记录（建议）

原始记录——完整性&规范性

典型数据缺失案例

- 称样量
 - 溶液配制称样
 - 恒重数据
- 校正数据
 - 熔点测定
 - 非水滴定
- 实验过程
 - 重金属检查
 - 强制降解
- 不足以支持结论
 - 溶解度

重金属检查（缺失实验过程）

- 2010年版药典收载三种方法

第一法：甲管（标准）

乙管（供试品）

丙管（标准+供试品）

“如丙管颜色浅于甲管则将
一法改为二法进行检查”

原始记录——完整性&规范性

极易溶解	一点确认	在溶剂不到 1ml 中溶解；
易溶	系指溶质 1g(ml) 能在溶剂	1~不到 10ml 中溶解；
溶解	系指溶质 1g(ml) 能在溶剂	10~不到 30ml 中溶解；
略溶	两点确认	30~不到 100ml 中溶解；
微溶	系指溶质 1g(ml) 能在溶剂	100~不到 1000ml 中溶解；
极微溶解	系指溶质 1g(ml) 能在溶剂	1000~不到 10 000ml 中溶解；
几乎不溶或不溶	一点确认	在溶剂 10 000ml 中不能完全溶解。

原始记录——完整性&规范性

其他易缺失的内容和资料

➤ 实验信息：

- 实验环境和条件、核对者、滴定液、试剂试液、缓冲液配制、仪器编号、仪器登记

➤ 照片资料：

- 对照品或对照药、打印数据(注意：热敏纸数据)
- 目视检查结果 (TLC、显色反应、溶液颜色、砷斑等)

➤ 实验图谱：

- 缺失摸索过程
- 缺不成功图谱
- 缺与结论相关的指标

➤ 实验现象：

- 异常现象！



药学研究原始记录核查重点



原始记录核查要点——一致性

资料与原始记录是否一致

- 数据、图标、图表、日期最容易有不一致现象
 - 先写资料、后补原始记录，“金玉其外”
 - 一般以笔误为主，恶意造假已经很少了，增加趋势明显！
 - 在已有资料基础上进行修改
 - 疏忽大意、追求进度
 - 实验数据与资料结论
 - 结论是否相符
 - 创新药
 - 研究过程长、内容多且复杂，结果不确定；
 - 原始数据与申报资料中的不一致时有发生；
 - 可能影响对研究结果的评价！
- 疏忽？修饰？**

原始记录——准确性保证

对照品/标准品

质量研究所用的对照品/标准品是否具有**合法来源**？

自制对照品/标准品，有否**精制和标化记录与标化结果**？



使用购买的对照品

- 权威性
- 真实性
- 准确性
- 关注点
 - 发票
 - 标签（照片）
 - 批号（**关注效期，是否当前批**）
 - 用途（**鉴别/检查/含量**）
 - COA（分析报告单）
 - 盐基/碱基是否一致
 - 使用方法（**是否需要干燥/水分**）

原始记录——准确性保证

对照品/标准品

质量研究所用的对照品/标准品是否具有**合法来源**？

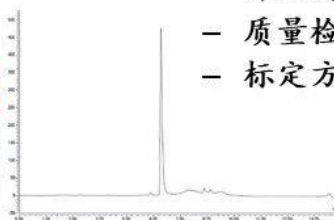
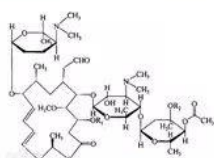
自制对照品/标准品，有否**精制和标化记录与标化结果**？

使用自制的对照品

- 粗品精制
- 富集精制
- 合成精制
- **结构解析与确证**
 - IR、UV、MS、X-Ray、NMR、TG/DSC、元素分析等

• 关注点

- 详细精制方法与记录
- 质量检验报告
- 标定方法与结果



原始记录——准确性保证

对照品标化

➤ 待标品质量

- 需证明不仅是对的,
- 而且还是**好的**!

➤ 数据标定

- 标化工作复杂, 过程严谨
- 对照品
 - 并非简单的含量测定、纯度考查 (甚至用归一化结果计算)
 - 质量平衡法
- 标准品
 - 协作标定

➤ 对数据进行数理统计处理

研制现场核查判定原则

1. 研制情况及条件经实地确证，以及对研制过程中原始记录进行审查，未发现**真实**性问题、且与申报资料**一致**的，核查结论判定为“通过”；
2. 发现真实性问题或与申报资料不一致的，核查结论判定为“不通过”。

积极配合现场核查

- 如实提供资料，并派员协助核查。
 - 研制情况申报表：信息准确\全面
 - 提交记录：及时、齐全
 - 核查准备：主要研究者应在场
 - 原始票据、委托合同等齐备
 - 原始记录包括：纸质材料、电子材料
 - 样品有包装和标识
- 可对核查发现的问题作出解释和说明；请核查组进一步予以核实。
 - 情况说明：陈述清晰、有据；不要护短。
 - 及时反馈和提交

核查现场



常见问题（一） 处方工艺研究

购置发票问题：

- 有无原料购置发票
- 购置量与研制所需量不符
- 购置时间晚于研制开始时间
- 有长期供货合同，但无日期和公章，是否真实？

研究时间和生产日期问题

- 批号是否生产日期？
- 研究时间和批号撞车。

原料来源：赠送

- 有无赠送协议
- 赠送量与研究用量不符
- 赠送协议时间与研发开始时间不一致。研发开始时间早于原料赠送时间。

原料的检验报告问题

- 原料生产厂家正式报告；
- 在放大生产之前，应对所购入的原料进行自检；
- 原料自检时间与生产日期的冲突。

程序很重要！

常见问题（一） 处方工艺研究

原始记录中出现的问题：

- 在批生产记录中，无中间体的检验记录；
- 在确定处方及工艺时，没有任何摸索的过程，与申报资料上的内容相同；
- 在工艺及处方摸索阶段，对实验工作无分析判断及结论，以至于申报资料上的信息量甚至比原始记录还要多；
- 原始记录未体现出“研究的过程”！

常见问题（二）：药理毒理研究

➤ 仪器设备

- 无型号描述或描述不清楚；
- 主要仪器设备的使用记录不全。

➤ 实验动物：

- 无实验动物的购置或领取证明；
- 购买动物数量与实际使用数量不符，
- 购买时间与试验时间不符。



➤ 试验管理：

- 缺乏研究人员的资质描述或证明；
- 试验缺记录人签名，或签名与试验人笔迹不符。

➤ 档案管理：

- 缺乏档案管理意识，未及时归档或人员调离后资料遗失；
- 对被委托方的原始记录管理缺乏要求，现场调阅难以立即获取。

常见问题（二）：药理毒理研究

原始记录问题：（主要采用委托研究）

- 申报资料的重抄或复制填写；
- 无试验方案描述；
- 原始记录中的试验日期和试验人员与申报资料不符，试验时间的前后排序矛盾；
- 试验用药的批号与原始记录不一致，有的先于试制的日期或使用量与试制量不符；
- 具体试验过程记录不详细，一般观察不描述；
- 大部分病理组织学检查缺少具体操作过程的原始记录，甚至无具体时间和人员的签名。
- 原始资料中缺少病理组织照片，缺少照片的底片或数码照片的保存图象资料。

常见问题（三）：质量研究

➤ 数据来源：

- 试验数据计算过程未给出。

➤ 原始记录不全：

- 过于简单，仅给出“**适用**”的实验；
- 抄申报资料，补原始记录。



➤ 试验图谱：

- 缺乏原始性，缺少可追溯性的关键信息；
- 缺乏“存盘路径”、“数据文件名”等；
- 缺少数据采集时间最为常见（**原因。。。。**）

➤ 申报资料与原始记录不符：

- 根据原始记录进行申报资料起草；
- 将原始记录中的错误及时纠正并盖章注明
- 认真核对申报资料与原始记录的吻合性，避免发生低级错误。

常见问题（三）：质量研究

- 申报资料中处方成分
 - “技术保密”
- 合成工艺 无从考证
 - 不计成本、不计收率，只要速度！
 - 原料从何而来？
- 实验记录，一气呵成！
 - 无研究轨迹，无原始性。
 - 一个人、一支笔、一次撰写，“一气呵成”。
 - 签名不要太“帅”！
- 仪器使用记录：
 - 专项专用、异常整洁。
- 研究技术缺陷
 - 仪器不会用！
 - 实验不会做！


我是邱军！
是一个人写的么？

常见问题（四）：稳定性研究

➤ 大部分发现在稳定性试验图谱

- 在短时间内采集了很多图谱，分别用于各时间点
- 图谱上一般不留采集时间
- 采集时间与原始记录时间不一样
- 采集时间与仪器使用记录有冲突
- 运行时间与报告时间不合理
- 不同图中各峰保留时间差、峰面积和峰形均相同



几点建议

- 树立“质量源于设计”理念
- 强化实验记录管理和试制样品管理
- 做好实验规划和设计
- 提高基本操作和实验能力
- 充分利用社会资源，规范委托研究
- **切勿以身试法！**



内 容

- 药品研发原始记录及其重要性
- 药品注册现场核查的依据和范围
- 现场核查的关键点及常见问题
- 如何做好药品研发原始记录
 - 规范要求
 - 经验和建议
 - 原始记录
 - 研究策略

药品研究的原始记录规范

➤ 国家食品药品监督管理局[2000]1号文件：
《药品研究实验记录暂行规定》

➤ 目的

— 保证药品研究记录真实、规范、完整

➤ 要求

— 真实、及时、准确、完整

— 防止漏记、随意涂改

— 不得伪造、编造

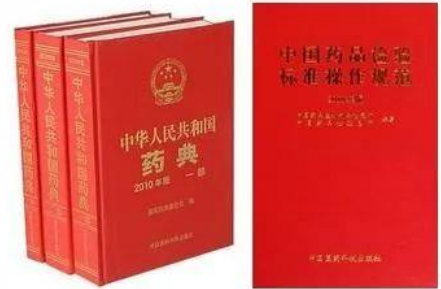
做好原始记录的经验与建议

➤ 加强学习

- 《中国药品检验标准操作规程》
- 《中国药典》
- 《药物研究指导原则》

➤ 按照要求建立不同试验项目的记录模板

- 写清实验题目、项目来源
 - 实验目的、现象、结果分析
- 建立目录，分门别类
 - 易于查找，便于建模
- 记录完整、过程清晰、数据真实
 - 统一代号、规范缩写、**重点突出**



做好原始记录的经验与建议

误区

- ❑ 参考文献仅附在资料中
- ❑ 原始记录一定全部手写
- ❑ 图谱一定集中存放
- ❑ 按时间顺序记流水账

建议

- ✓ 原始记录附上也很方便
- ✓ 保证原始基础上与时俱进
- ✓ 典型图谱随附效果更好
- ✓ 列表，见前见后，夹叙夹议

原始记录模板

- 高效液相色谱法（系统适用性）
- 溶出度
- 容量滴定
- 装（重）量差异
- 卡氏水分
- 重金属
- 炽灼残渣
- 可见异物
- 。。。

原始记录模板举例（一）

崩解时限

崩解仪型号：

编号：

溶剂：

温度：℃

挡板：☐加挡板

☐不加挡板

结果：

限度规定：应在 分钟内全部崩解溶散或成碎粒，
除包衣或囊壳外，全部通过筛网。

结论：

注1：如样品为滴丸，应注明筛孔孔径。

注2：如有少量不过网，但已软化或上浮且无硬芯，也合格。

原始记录模板举例（二）

重金属检查第二法：照Ch. P. 2005二部附录检查

供试品溶液的制备：取本品 g（应 1 g），缓缓炽灼至完全炭化，放冷，加硫酸 ml（应0.5～1.0ml）使恰湿润，低温加热使硫酸除尽后，加硝酸 ml（应0.5ml），蒸干，至氧化氮蒸气除尽后，放冷，在 °C（应500～600°C）炽灼使完全灰化，放冷，加盐酸 ml（应2ml），水浴蒸干，加水 ml（应15ml），滴加氨试液至对酚酞指示液显中性，再加醋酸盐缓冲液（pH3.5） ml（应2ml），微热溶解后转移至纳氏比色管中，加水稀释至 ml（应25ml），加硫代乙酰胺试液 ml（应2ml），摇匀，放置2分钟。

研发过程的原始记录：杂质谱研究

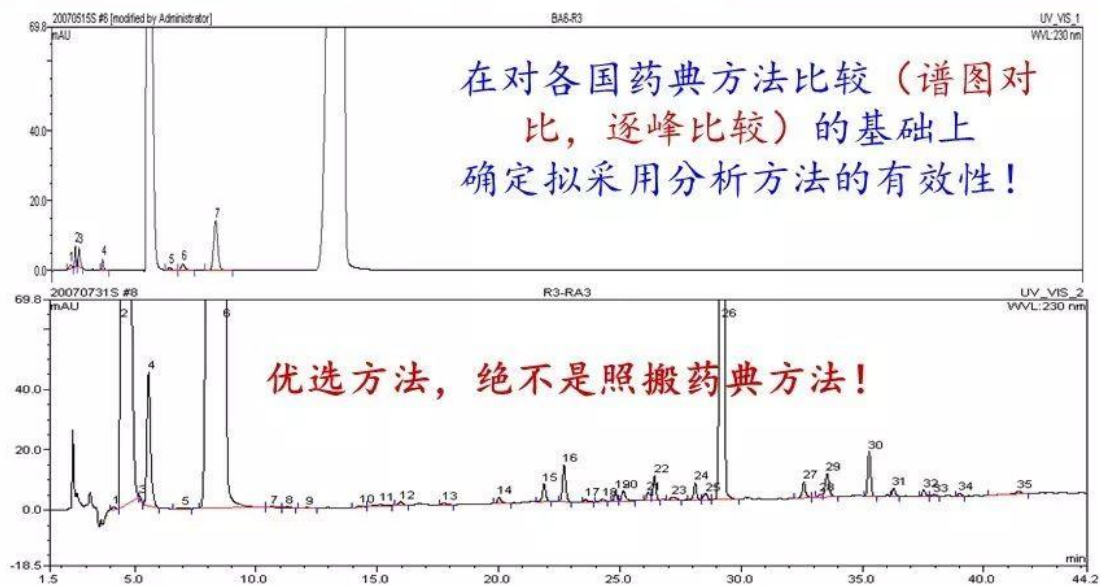


研发过程的原始记录：杂质谱研究

方法比较与优选

	EP7.0	USP34	JP15	国内标准	拟定标准
方法	梯度洗脱 色谱条件 210nm 254nm	梯度洗脱 色谱条件 210nm 254nm	等度洗脱 HPLC 色谱条件 210nm	等度洗脱 HPLC 色谱条件 210nm	
系统适用性					
限度					

研发过程的原始记录：杂质谱研究



研发过程的原始记录：杂质谱研究

多种方法相互补充，全面了解杂质分布！

➤ 不同色谱系统

- 杂交色谱（柱串联）
- 二维色谱
- 新技术应用（HILIC）

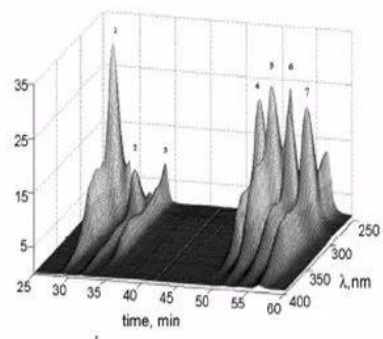
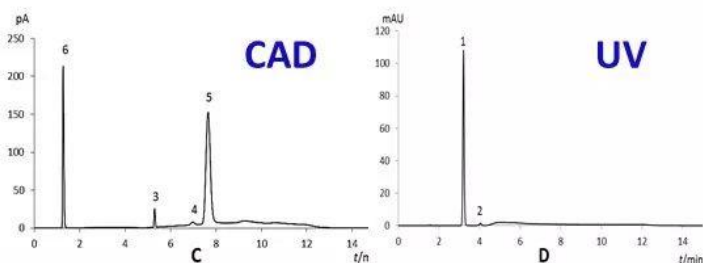
➤ 不同检测器

- Uv-Vis、**DAD**
- **CAD**、ELSD、MS

➤ 采用不同原理的方法分离或检测

- 正相、反相、离子交换、**多维**
- 气相、液相、**CE**
- 生物检测

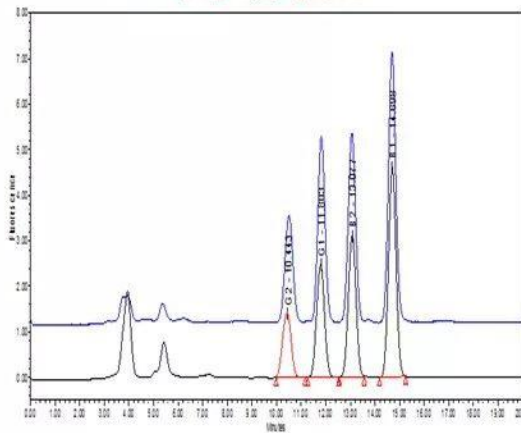
除非是GC，不用衍生法考察杂质！



药品研发过程：杂质谱研究

杂质谱比较（原始记录突出结果的比较）

- 平行列表, 逐峰比较, 确定来源
- 关注检出杂质的数与量
- 新杂质个数



峰序号	溶剂峰	对照药峰/量	自制品峰/量	峰性质	新增杂质总量
1	0.2	0.2	0.2	溶剂峰	
2		2.2/0.2%			
3			4.2/0.2%	新增杂质	
4		8.2/0.5%	8.2/0.3%	原有杂质	
5		11.8/0.5%		苯乙胺	
6			18.2/0.5%	新增杂质(苯乙醇)	
杂质总量		1.2%	1.0%		0.7%

药品研发过程：杂质谱研究

杂质归属

序号	溶剂峰	未破坏	酸碱空白	酸破坏	碱破坏	峰性质
1	0.2min	0.2min	0.2min	0.2min	0.2min	溶剂峰
2			0.5min	0.5min	0.5min	试剂峰
3		2.2/0.2%		2.2/0.2%	2.2/0.2%	工艺杂质
4		8.2/0.3%		8.2/11.8%	8.2/0.3%	工艺杂质和/或 酸降解杂质
5		11.8/0.5%		11.8/1.5%	11.8/1.9%	工艺杂质和/或 酸碱降解杂质
6					18.2/0.5%	碱降解杂质
杂质总量		1.0%		13.5%	2.9%	

药品研发过程：杂质谱研究

➤ 强制降解条件的摸索与控制

亲，您记录了么？

➤ 杂质增长10%~20%最佳

不一定所有条件都降解的哟！

➤ 各色谱峰分离度的考察比较

➤ 色谱系统的评价

— 以图谱和数据为基础，针对研究目的，作出相应结论！

药品研发过程：残留溶剂

- 目前中国不仅接受了ICH对化学药品中残留溶剂控制的理念，而且结合中国国情，建立了加有中国特色的残留溶剂检查方法。
- ——《中国药典》2005版中，对残留溶剂的分类及限度标准已经与ICH的要求完全一致，但仅在附录中作为原则性统一要求。
- ——《中国药典》2010版中，原料药要求在各论项下根据其生产工艺制定残留溶剂检查方法
- ——抗生素原料药几乎所有品种均在各论项下增订了详细的残留溶剂检查方法
- 从附录走向各论！

药品研发过程：残留溶剂

如：头孢泊肟酯

残留溶剂 照残留溶剂测定法（附录0861）测定。

甲醇、乙腈、丙酮、二氯甲烷、异丙醇、丁酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙酸丁酯、1,2-二氯乙烷、乙酸异丙酯、苯、四氯化碳、环己烷、二氧六环、甲基异丁基酮、吡啶、甲苯
色谱条件与系统适用性试验 略

内标溶液的制备 取正丙醇适量，用二甲基亚砷稀释制成每1ml中约含200 μ g的溶液，作为内标溶液。

药品研发过程：残留溶剂

除正文乙腈明确列有“残留溶剂”检查的品种必须依法进行检查外，其他未在：残留溶剂项下明确列出的有机溶剂与未在正文中列有此项的品种，如生产过程中引入或产品中残留有机溶剂，均应按附录：“[残留溶剂测定法](#)”检查并应符合相应溶剂的规定

药品研发过程：残留溶剂

➤ 检测方法的选择

- 直接进样？顶空进样？
- 限度比较？
- 对照品法？标准加入法？
- 内标？外标

- 验证项目确定

- 回收试验
- 最低定量
- 最低检测限
- 线性
- 耐用性

➤ 原始记录较常发现的问题

- 连带问题：按无水无溶剂计算

药品研发过程：残留溶剂

检测方法进行了相应的调整：

顶空进样甲烷气体，记录死时间 (t_0)

顶空进样供试品溶液，记录色谱图，按公式计算诸
色谱峰的保留时间 (t_R) 相对于参考物质保留时间
(t'_R) 的相对调整保留时间 (Relation

adjustment retention time, **RART**) 法替代**RRT**法

$$RART = \frac{t_R - t_0}{t'_R - t_0}$$

t_R 为组分的保留时间； t'_R 为参比物的保留时间。

t_0 为甲烷保留时间。

药品研发过程：残留溶剂

➤ 检测方法的选择

- 直接进样？顶空进样？
- 限度比较？
- 对照品法？标准加入法？
- 内标？外标

— 验证项目确定

- 回收试验
- 最低定量
- 最低检测限
- 线性
- 耐用性

➤ 原始记录较常发现的问题

- 连带问题：数据的计算公式——按无水无溶剂计算

药品研发过程：溶出度



拿到了一个现成的实验方案为什么
还做不好？

- 仪器-台间差、调试状态
- 溶剂-水、表面活性剂、补液
- 样品-辅料、囊壳、含量差异
- 测定-检测波长、吸附、耐用性

药品研发过程：溶出度

➤ 溶出介质

- 温度：(37 ± 0.5) °C
- 脱气：在除与不除气体的水中，溶出度差异约30%
- 体积：补液？累计计算？<1%总体积
- pH、离子强度、表面活性剂质量

用水作溶出介质时方法学验证中耐用性考察
应对比不同来源的水！（很少见到）

药品研发过程：溶出度

➤ 样品

- 囊壳或辅料对测定有干扰
- 胶囊上浮（沉降篮的使用）
- 辅料粘篮
- 囊壳或辅料的背景吸收，校正？
- 含量与参比制剂差异 $\leq 5\%$ ，尽可能一致



药品研发过程：溶出度

举例：北京市药品监督管理局对北京某企业申报的品种进行现场核查的问题汇总如下：

- 问题1：溶出度系采用UV法测定，均未提供紫外测定的原始打印数据（包括方法学、样品的测定及稳定性考察）。
- 问题2：已有国家标准中溶出度检查的溶出介质体积为900ml，但原始记录中按已有国家标准进行溶出曲线测定时的溶出介质体积为1000ml。
- 问题3：溶出度方法学验证中滤膜吸附试验的操作过程，原始记录与申报资料不一致。
- 问题4：溶出度方法验证中，不同溶出介质的UV测定中，未记录检测波长。

溶出度USP方法与国内方法溶出曲线比较结果中，原始记录为某国外原研厂家的某个批号的一批样品，但申报资料为自制品（测定结果表完全相同）

版权声明



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE