宁夏医疗机构制剂（化学药）质量标准

复核指导原则和技术要求（征求意见稿）

为确保医疗机构制剂质量标准的科学性、适用性及可操作性，保证设定的项目、方法及限度指标能够控制制剂的质量，规范标准复核工作，进一步加强我省医疗机构制剂质量的控制，确保临床用药安全有效，特制定本复核指导原则和技术要求。

**1 指导原则**

必须遵循《宁夏医疗机构制剂（化药）质量标准制定指导原则与技术要求（试行）》的相关规定对拟定制剂标准中的所有项目及文字进行认真复核。核查制剂标准项目设置的完整性、方法的可操作性与限度的合理性，核查标准的格式、文字是否规范准确。依据现行版《中国药典》及《国家药品标准工作手册》（第四版）的要求进行规范性复核工作。根据复核结果对拟定标准中各项内容提出复核意见，复核意见中需对检验方法的专属性、准确性、灵敏度、重现性及可行性等作出评价。

**2 复核的资料和样品要求**

起草单位提供的技术资料包括请复核公文、质量标准草案、起草说明、复核用样品检验报告书、复核用样品、复核用对照物质等，确认上述资料完整并基本符合起草技术要求后，安排实验复核工作。否则，应向起草单位提出补充资料或退回的要求。

供质量标准复核用样品应具有代表性，一般不得少于3批次，样品量应为一次检验用量的3倍。样品应包装完整，有完整标签，无正规标签的样品，必需贴有临时标签。标签内容至少包括：检品名称、生产日期、生产单位等；有特殊储存条件要求的，标签上需注明储存条件。

复核用对照物质，如为中国食品药品检定研究院能提供的品种由复核单位自行购买。如是新增对照物质，由起草单位提供给复核所，并提供新增对照物质相应的技术资料。

质量标准正文应按《中国药典》体例格式的要求编写，质量标准起草说明应对标准中所收项目的内容分别进行说明。

**3 复核的技术要求**

标准复核工作分文字审核和实验复核两部分。复核工作应关注标准整体的科学性，重点包括：①项目设置的完整性；②项目增修订的必要性；③方法的可操作性；④限度的合理性等。

复核试验应按照《中国药典》四部附录和《中国药品检验标准操作规范》规定的技术要求进行。

**3.1 性状**

考察标准草案中描述的性状是否与样品吻合。性状中的颜色描述可规定一定的幅度范围，但一定要慎重，应充分考虑颜色与其物质基础的相关性。

化学药品的溶解度、相对密度、折光率、比旋度、熔点等理化常数的复核数据应在规定的范围内。

**3.2**  **鉴别**

考察设立的鉴别项目是否具有专属性和良好的重现性。

**3.2.1 化学反应** 包括各类沉淀反应、颜色反应或荧光颜色反应、气体反应等。反应应灵敏，易于辨别。考察供试品和试剂、试药的取用量（或浓度）及所需的器皿、温度条件等是否适宜，供试品处理方法是否合理、简便，是否有假阳性干扰。应考察各厂家辅料对化学反应的影响、反应结果判断的难易及现象（如颜色)的差别。对专属性较差、需特殊试剂和试药，或可以其他鉴别方法取代的，应建议删除。

**3.2.2**  **薄层色谱法** 考察供试品取样量、制备方法是否合理；对照品（或标准品）配制溶剂、浓度是否适宜；固定相、展开剂、点样量、显色条件和检视方法是否适宜；色谱分离是否良好，斑点是否清晰；供试品和对照物质的色谱特征是否一致；方法是否具有专属性(必要时，采用阴性对照进行验证)。

**3.2.3 气相色谱和高效液相色谱法** 一般多用于制剂，特别是检查或含量测定项下已采用色谱法，可附带引用。考察供试品制备方法是否合理，供试液进样量、色谱条件(含色谱柱种类、柱温、流速、梯度、流动相组成及比例、检测器类型和参数)、鉴别成分峰的保留时间是否适宜，色谱分离是否良好，方法是否具有专属性。应关注方法的耐用性。

**3.2.4 紫外光谱法** 考察供试品、对照品的取用量、浓度等是否适宜，鉴别参数（例如，紫外光谱的最大吸收峰或最小吸收峰波长、吸光度比值等）确定是否合理；方法是否具有专属性。

**3.2.5 红外光谱法** 考察不同企业产品图谱的一致性。对于具有同质异晶现象的药品，应选用有效晶型的图谱，或分别与同晶型对照品/光谱比较；晶型不一致，需要转晶的，应规定转晶条件，给出处理方法和重晶所用溶剂，考察转晶条件的重现性；多组分药物，或存在多晶现象而又无可重复转晶方法的品种，应避免采用本法作鉴别。除特殊情况外，一般采用对照图谱。对于制剂的红外光谱，应考察样品处理方法对图谱重现性的影响以及特征波长或特征波长范围选择的合理性。

**3.2.6 X射线衍射法** 主要用于多晶型样品中对有效晶型的控制。考察不同样品特征谱线的重现性。

**3.3 检查**

有特殊限量规定和通则外检查项目的按标准草案方法进行试验，考察方法的科学性与可操作性及限度的合理性。其余按《中国药典》四部规定的方法实验复核，并考察限度的合理性。复核结果应在限度范围内。现对主要项目的复核要求表述如下。

**3.3.1 溶液的澄清度与颜色** 考察溶液的浓度是否合适，颜色与澄清度的限度设置是否合理，考虑溶液颜色与性状描述的匹配性。

**3.3.2** **干燥失重** 考察干燥条件选择的科学性与限度设置的合理性，如考察有效成分在干燥条件下是否会发生降解，水分或特定溶剂能否完全失重等等。

**3.3.3 有关物质** 一般采用色谱法。复核时主要考察：①供试品溶液制备方法的回收率，保证有效成分与杂质能够充分提取出来；②用于制备供试品溶液的溶剂选择的合理性，溶剂在提取过程中是否可能造成有效成分的降解：③色谱条件是否使有关物质都能够被洗脱，而且被检测到，且灵敏度能够满足要求（一般情况下，相对于供试品溶液中主成分浓度的0.05%能够被检出）；④色谱条件对于同类型不同牌号色谱柱的耐用性，分离结果的重现性：⑤是否充分考虑了辅料对分离效果及结果判定的影响；⑥如采用杂质对照品控制分离度，是否有溶液的配制方法，方法是否合适；⑦如采用破坏试验作为分离度溶液，破坏试验的重现性是否良好；⑧如采用相对保留时间对特定杂质进行定位，相对保留时间的重现性，标准中是否对主成分的保留时间进行描述，且该值是否重现；⑨限度的表述是否清晰明确，限度设置是否合理。

**3.3.4 残留溶剂** 一般采用色谱法。复核时主要考察：①供试品溶液制备用溶剂选择的合理性，是否能够使供试品溶解完全；②如采用顶空进样，顶空条件设置的合理性；③如采用直接进样，热降解产物对分离及测定的影响；④色谱条件的重现性，⑤灵敏度是否能满足要求；⑥限度如与通则不一致，要关注限度设置的合理性。

**3.3.5**  **溶出度** 重点考察：①溶出多件选择的合理性，溶剂、转速的选择是否合理，是否充分考察了原研产品的溶出特点；②检测方法是否能够准确反映有效成分溶出量；③限度设置是否合理。

包括分光光度法（赞外一可甲分光兴度法、原子吸收分光光度法）、

**3.3.6 微生物限度**  重点考察微生物限度检查方法适用性试验资料：①供试品溶液制备方法的合理性，是否能够使供试品溶散均匀；②计数方法适用性试验的可行性；③控制菌检查方法适用性试验的可行性；④限度标准的合规性。⑤计数方法与限度标准的符合性。

**3.3.7 无菌**  重点考察无菌检查方法适用性试验资料：①供试品取样量及制备方法的合理性；②无菌检查方法适用性试验的可行性。

**3.4 含量测定**

包括分光光度法（紫外-可见分光光度法、原子吸收分光光度法）、  
色谱法（薄层色谐扫描法、高效液相色谱法、气相色谱法等）、容量法和重量法等。原料药以容量分析为首选，，制剂以色谱方法为首选，不同剂型标准中的方法应尽量统一。

**3.4.1** **紫外-可见分光光度法** 考察供试品取样量、与稀释倍数是否适宜；测定用溶剂、对照品浓度、测定波长、吸光度值（应在0.3~0.7之间）等是否合理；含量限度是否合理。

**3.4.2 高效液相色谱法** 考察供试品取样量、提取方法等是否适宜；对照品用量、浓度、溶剂等是否适宜；色谱柱类型、流动相（组成和比例）、洗脱梯度、检测波长（或其他检测器参数）是否合理；色谱分离效果是否良好；理论板数和分离度等规定的数值是否可行；被测成分峰是否受到干扰；供试品中的被测成分的进样量是否在线性范围内，精度是否能满足要求；含量限度是否合理。

复核试验不应采用与标准起草时使用的同一支色谱柱，允许选择调整色谱柱商品型号、内径、长度、固定相粒度等，允许调整流动相比例、柱温、检测器灵敏度等。为提高方法的适用性，一般情况下进样量以20μl为宜。

**3.4.3 容量分析法** 应考察反应是否能够迅速定量完成，滴定突跃是否明显，以确认容量分析方法是否适用于供试品的分析；滴定度是否正确；如采用指示剂法指示终点，应考察终点颜色变化是否明显，制剂中辅料是否干扰终点判断。

复核过程中，同企业同批号样品测定结果如与起草单位测定结果的误差超出正常的允差范围，应查找产生差异的原因，必要时与起草单位充分沟通后再复试。