

附录 XIX F 药品杂质分析指导原则

本附录为药品质量标准中化学合成或半合成的有机原料药及其制剂杂质分析的指导原则，供药品研究、生产、质量标准起草和修订参考。

任何影响药品纯度的物质均称为杂质。药品质量标准中的杂质系指在按照经国家有关药品监督管理部门依法审查批准的规定工艺和规定原辅料生产的药品中，由其生产工艺或原辅料带入的杂质，或在贮存过程中产生的杂质。药品质量标准中的杂质不包括变更生产工艺或变更原辅料而产生的新的杂质，也不包括掺入或污染的外来物质。药品生产企业变更生产工艺或原辅料，并因由此带进新的杂质对原质量标准的修订，均应依法向有关药品监督管理部门申报批准。药品中不得掺入或污染药品或其组分以外的外来物质。对于假劣药品，必要时应根据各具体情况，可采用非法定分析方法予以检测。

1. 杂质的分类及其在药品质量标准中的项目名称

按化学类别和特性，杂质可分为：有机杂质、无机杂质、有机挥发性杂质。按其来源，杂质可分为：有关物质（包括化学反应的前体、中间体、副产物和降解产物等）、其他杂质和外来物质等。按结构关系，杂质又可分为：其他甾体、其他生物碱、几何异构体、光学异构体和聚合物等。按其毒性，杂质又可分为毒性杂质和普通杂质等。普通杂质即为在存在量下无显著不良生物作用的杂质，而毒性杂质为具强烈不良生物作用的杂质。由于杂质的分类方法甚多，所以，药品质量标准中检查项下杂质的项目名称，应根据国家药典会编写的《国家药品标准工作手册》的要求进行规范。如有机杂质的项目名称可参考下列原则选用。

（1）检查对象明确为某一物质时，就以该杂质的化学名作为项目名称，如磷酸可待因中的“吗啡”，氯贝丁酯中的“对氯酚”，盐酸苯海索中的“哌啶苯丙酮”，盐酸林可霉素中的“林可霉素 B”以及胰蛋白酶中的“糜蛋白酶”等。如果该杂质的化学名太长，又无通用的简称，可参考螺内酯项下的“巯基化合物”、肾上腺素中的“酮体”、盐酸地芬尼多中的“烯化合物”等，选用相宜的项目名称。在质量标准起草说明中应写明已明确杂质的结构式。

（2）检查对象不能明确为某一单一物质而又仅知为某一类物质时，则其项目名称可采用“其他甾体”、“其他生物碱”、“其他氨基酸”、“还原糖”、“脂肪酸”、

“芳香第一胺”、“含氯化合物”、“残留溶剂”或“有关物质”等。

(3) 未知杂质，仅根据检测方法选用项目名称，如“杂质吸光度”“易氧化物”、“易炭化物”、“不挥发物”、“挥发性杂质”等。

2. 质量标准中杂质检查项目的确定

新原料药和新制剂中的杂质，应按国家有关新药申报要求进行研究，也可参考 ICH（人用药品注册技术要求国际协调会）的文本 Q3A（新原料药中的杂质）和 Q3B（新制剂中的杂质）进行研究，并对杂质和降解产物进行安全性评价。新药研制部门对在合成、纯化和贮存中实际存在的杂质和潜在的杂质，应采用有效的分离分析方法进行检测。对于表观含量在 0.1% 及其以上的杂质以及表观含量在 0.1% 以下的具强烈生物作用的杂质或毒性杂质，予以定性或确证其结构。对在稳定性试验中出现的降解产物，也应按上述要求进行研究。新药质量标准中的杂质检查项目应包括经研究和稳定性考察检出的，并在批量生产中出现的杂质和降解产物，并包括相应的限度，结构已知和未知的这类杂质属于特定杂质 (specified impurities)。除降解产物和毒性杂质外，在原料中已控制的杂质，在制剂中一般不再控制。原料药和制剂中的无机杂质，应根据其生产工艺、起始原料情况确定检查项目，但对于毒性无机杂质，应在质量标准中规定其检查项。

在仿制药品的研制和生产中，如发现其杂质模式与其原始开发药品不同或与已有法定质量标准规定不同，需增加新的杂质检查项目的，应按上述方法进行研究，申报新的质量标准或对原质量标准进行修订，并报有关药品监督管理部门审批。

共存的异构体和抗生素多组分一般不作为杂质检查项目，作为共存物质，必要时，在质量标准中规定其比例，以保证生产用的原料药与申报注册时的一致性。但当共存物质为毒性杂质时，该物质就不再认为是共存物质。单一对映体药物，其可能共存的其他对映体应作为杂质检查。消旋体药物，当已有其单一对映体药物的法定质量标准时，应在该消旋体药物的质量标准中设旋光度检查项目。

残留溶剂，应根据生产工艺中所用有机溶剂及其残留情况，确定检查项目。可参考本药典关于残留溶剂的要求，或参考 ICH 文本 Q3C（残留溶剂指导原则）。对残留的毒性溶剂，应规定其检查项目。

3. 杂质检查分析方法和杂质的限度

杂质检查分析方法应专属、灵敏。杂质检查应尽量采用现代分离分析手段，主成分与杂质和降解产物均能分开，其检测限应满足限度检查的要求，对于需作定量检查的杂质，方法的定量限应满足相应的要求。

杂质检查分析方法的建立应按本药典的要求作方法验证。在研究时，应采用几种不同的分离分析方法或不同测试条件以便比对结果，选择较佳的方法作为质量标准的检查方法。杂质检查分析方法的建立，应考虑普遍适用性，所用的仪器和试材应容易获得。对于特殊试材，应在质量标准中写明。在杂质分析的研究阶段，可用可能存在的杂质、强制降解产物，分别或加入主成分中，配制供试溶液进行色谱分析，调整色谱条件，建立适用性要求，保证方法专属、灵敏。

新药研究中的杂质和降解产物，或在非新药中发现的新杂质和新降解产物，应进行分离纯化制备或合成制备，以供进行安全性和质量研究。对确实无法获得的杂质和降解产物，研制部门应在申报资料和质量标准起草说明中应写明理由。

在用现代色谱技术对杂质进行分离分析的情况下，对特定杂质中的已知杂质和毒性杂质，应使用杂质对照品进行定位；如无法获得该对照品时，可用相对保留值进行定位；特定杂质中的未知杂质可用相对保留值进行定位。应使用多波长检测器研究杂质在不同波长下的检测情况，并求得在确定的一个波长下，已知杂质，特别是毒性杂质对主成分的相对响应因子。已知杂质或毒性杂质对主成分的相对响应因子在 0.9~1.1 范围内时，可以用主成分的自身对照法计算含量，超出 0.9~1.1 范围时，宜用对照品对照法计算含量。也可用经验证的相对响应因子进行校正后计算。特定杂质中未知杂质的定量可用主成分自身对照品法进行计算。非特定杂质（unspecified impurities）的限度一般为不得超过 0.10%。杂质定量计算方法应明确规定在质量标准中。一般，质量标准中还应规定单个杂质限量和总杂质限量的规定。

在用薄层色谱分析杂质时，可采用杂质对照品或主成分的梯度浓度溶液比对，对杂质斑点进行半定量评估，质量标准中应规定杂质的个数及其限度。

由于色谱法杂质限度检查受色谱参数设置值的影响较大，有关操作注意事项应在起草说明中写明，必要时，可在质量标准中予以规定。

杂质限度的制订应考虑如下因素：杂质及含一定限量杂质的药品的毒理学研究结果；给药途径；每日剂量；给药人群；杂质药理学可能的研究结果；原料药

的来源；治疗周期；在保证安全有效的前提下，药品生产企业对生产高质量药品所需成本和消费者对药品价格的承受力。

药品质量标准对毒性杂质和毒性残留有机溶剂应严格规定限度。残留有机溶剂的限度制订可参考本药典和 ICH 的有关文本。