

药物研究技术指导原则

(2005年)

国家食品药品监督管理局 组织编写

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物研究技术指导原则/国家食品药品监督管理局组织编写. —北京: 中国医药科技出版社, 2006. 7

ISBN 7-5067-3472-9

I. 药... II. 国... III. 药物-研究 IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 081690 号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100088

电话 010-62244206

网址 www.cspyp.cn www.mpsky.com.cn

规格 787 × 1092mm¹/₁₆

印张 18

字数 395 千字

印数 1—4000

版次 2006 年 8 月第 1 版

印次 2006 年 8 月第 1 次印刷

印刷

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7-5067-3472-9/R·2880

定价 150.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

药物研究技术指导原则起草和修订规范（试行）

（药品审评中心 2003 年 5 月 20 日颁布）

第一章 总 则

一、为规范药物研究技术指导原则（以下简称《指导原则》）起草和修订工作，充分发挥《指导原则》的作用，制定本规范。

二、本规范所指《指导原则》系指根据《药品注册管理办法》（试行），结合我国药物研究、技术审评工作实际，为药品研发或注册申请提供技术参考以及用以评价药品安全、有效和质量可控性的指导性技术要求。

三、《指导原则》起草和修订工作应充分听取各有关方面意见。为保证公众能充分地参与《指导原则》的制定，应在《指导原则》的起草与修订的过程中，适时地、以有效的方式向社会公布。

四、参与《指导原则》起草和修订工作的部门和人员，均应执行本规范。

第二章 工作组织和职责

五、中心受注册司委托，具体负责《指导原则》的起草修订工作。中心主任办公会议是《指导原则》起草修订工作的领导组织，负责审议批准《指导原则》起草修订年度大纲、工作方案、呈报发布等文件。

六、中心审评管理与协调部负责统一组织、管理与协调《指导原则》起草修订工作的各项具体事宜。对主任办公会议负责。

七、中心各审评部门和药学、医学评价研究组负责按照有关要求，成立各指导原则课题组和课题研究组，并具体负责课题组和课题研究组的日常管理和指导工作。

八、课题组由中心人员组成，设组长一名，组员 2~3 人，负责按照要求完成起草或修订第一稿、第二稿、第三稿。

九、课题研究组由课题组成员和 5 名国家药品审评专家以及与课题内容有关的 1~2 个单位或机构负责人组成，负责按照要求对第一稿进行审议，并形成第二稿；课题研究组组长由课题组组长担任。

第三章 《指导原则》的结构

十、《指导原则》分为总论、分论和各论三个部分。

1. 总论：阐述《指导原则》的起草目的、法律地位、适用范围、基本内容和对药品安全、有效和质量可控性之间关系的一般观点。

2. 分论：分别阐述药品安全、有效和质量可控性的基本内容、原则和有关要求。

各论：药学（如：稳定性等）、药理毒理（如：生殖毒性研究等）和临床研究（如：抗

肿瘤药物的临床研究等)等方面具体研究工作的基本技术要求。

十一、具体结构图示见附件一。

第四章 《指导原则》的起草程序

十二、审评管理与协调部组织制定“《指导原则》起草和修订工作年度大纲和工作方案”，报中心主任办公会议批准。年度大纲应包括该年度中心拟起草的《指导原则》题目、课题组设置以及说明；工作方案应包括课题组、课题研究组的组织产生、进度总体要求以及说明。

十三、审评管理与协调部根据年度大纲和工作方案组织形成课题组。

十四、各课题组按照工作方案的要求提出课题计划和课题研究组人员构成，经所在部门或组织同意后，报审评管理与协调部备案。审评管理与协调部如有异议应及时提出。课题计划书见附件二。

十五、各课题组按照计划完成《指导原则》第一稿（草案）及其起草说明，经所在部门或组织同意，报审评管理与协调部组织审核批准后，形成第一稿及其起草说明。

十六、课题研究组对第一稿及其起草说明审议形成第二稿（草案）及其起草说明，经所在部门或组织同意，报审评管理与协调部组织审核批准后，形成第二稿及其起草说明。第二稿及其起草说明由审评管理与协调部负责组织上网征求意见，必要时也可在组织扩大范围的研讨会后，上网征求意见。

十七、课题组根据反馈意见修改形成第三稿（草案）及其起草说明，经所在部门或组织同意，报审评管理与协调部审核后，形成第三稿（送审稿）及其起草说明。

十八、中心主任办公会议审议通过第三稿及其起草说明，报请注册司审核发布。

第五章 《指导原则》的修订

十九、中心各有关部门或组织应高度关注，及时组织《指导原则》的修订工作。

二十、各课题组应在日常工作中积极收集整理所负责起草的《指导原则》实施中的各种反馈信息，追踪国内外的相关进展，及时提出相关《指导原则》的修订计划。

二十一、该修订计划经所在部门或组织审核同意后，报审评管理与协调部批准。

二十二、各课题组在修订计划获准后，按照第四章规定的程序开展工作，形成修订的第一稿、第二稿、第三稿。

第六章 公布与发布

二十三、公布是指正在起草和修订过程中的指导原则的对外公开。经中心审核同意的起草或修订的第一稿、第二稿、第三稿均应同期公布于中心电子刊物上。审评管理与协调部负责承办公布的具体事宜。

二十四、发布是指经注册司审核批准后的对外公开。审评管理与协调部应于同期将发布文件置于中心网站。

第七章 《指导原则》起草与修订的管理

二十五、各部门或组织应于每年3月10日前，整理汇总起草与修订的年度计划，报审评管理与协调部。

二十六、审评管理与协调部定期组织各有关审评部门或组织对各项《指导原则》起草和修订工作计划的执行情况和工作质量进行检查。

二十七、各课题组指定专人负责起草和修订过程中档案的收集、保管、整理和移交工作。

二十八、在《指导原则》起草和修订过程中，课题研究组如需召开会议，应制定会议计划，经各有关审评部门或组织审核后，报审评管理与协调部批准。

二十九、在《指导原则》起草和修订过程中，各有关审评部门或组织召开的稿件审核会议或有关问题的内部研讨会，应在中心内张贴有关会议通知，并报审评管理与协调部备案。

三十、如课题组发生人员变动，有关部门或组织应及时提出人员调整建议，报审评管理与协调部批准。

三十一、审评管理与协调部负责《指导原则》的信息化维护，并建立和健全《指导原则》信息化维护的规范。

第八章 附 则

三十二、各课题组应严格按照《指导原则》的体例和格式（见附件三）的要求，完成起草和修订工作。

三十三、《指导原则》应按照附件四的要求编号。

三十四、中心为《指导原则》起草和修订工作提供相应的经费支持。有关经费的管理规定，财务部负责另行制定。

三十五、凡非客观原因不能按时保质完成《指导原则》的起草和修订工作的课题组，将被取消资格，并在中心范围内通报批评。

三十六、本规范由审评管理与协调部负责解释。

三十七、本规范自二〇〇三年五月三十日起执行。

附件一 《指导原则》结构图

附件二 课题计划书

附件三 《指导原则》的体例和格式

附件四 《指导原则》的编号规则

（附件略）

关于发布化学药物稳定性研究等 16 个 技术指导原则的通知

国食药监注〔2005〕106 号

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）：

为促进我国药品的研究开发，指导药物研究单位用科学规范的方法开展药品研究工作，我局自 2003 年 5 月开始正式启动了化学药物研究技术指导原则的起草和修订工作。指导原则的修订是以《中华人民共和国药品管理法》和《药品注册管理办法》为依据，以科学性、前瞻性、可操作性为指导思想，充分借鉴了 ICH 等技术指导原则。目前我局已制定了化学药物稳定性等 16 个研究技术指导原则（见附件），现予发布，请参照执行。

- 附件：1. 化学药物稳定性研究技术指导原则
2. 化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则
3. 化学药物杂质研究的技术指导原则
4. 化学药物制剂研究基本技术指导原则
5. 化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则
6. 化学药物残留溶剂研究的技术指导原则
7. 化学药物临床药代动力学研究技术指导原则
8. 化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则
9. 化学药物临床试验报告的结构与内容技术指导原则
10. 化学药物和生物制品临床试验的生物统计学技术指导原则
11. 化学药物急性毒性试验技术指导原则
12. 化学药物长期毒性试验技术指导原则
13. 化学药物一般药理学研究技术指导原则
14. 化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则
15. 化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则
16. 化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则

国家食品药品监督管理局

二〇〇五年三月十八日

国家食品药品监督管理局文件

国食药监注〔2005〕331号

关于印发中药、天然药物原料药的前处理等 12个技术指导原则的通知

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）：

为促进我国中药、天然药物的研究开发，指导药物研究单位用科学规范的方法开展中药、天然药物研究工作，我局制定了《中药、天然药物原料药的前处理技术指导原则》等12个技术指导原则（见附件1-12），现予印发，请参照执行。

- 附件：1. 中药、天然药物原料药的前处理技术指导原则
2. 中药、天然药物提取纯化工艺研究的技术指导原则
3. 中药、天然药物制剂研究的技术指导原则
4. 中药、天然药物中试研究的技术指导原则
5. 中药、天然药物一般药理学研究技术指导原则
6. 中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则
7. 中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则
8. 中药、天然药物刺激性和溶血性研究的技术指导原则
9. 中药、天然药物免疫毒性（过敏性、光过敏性反应）研究的技术指导原则
10. 中药、天然药物申请临床研究的医学理论及文献资料撰写原则
11. 中药、天然药物临床试验报告的撰写原则
12. 中药、天然药物药品说明书撰写指导原则

国家食品药品监督管理局

二〇〇五年七月一日

目 录

• 药物研究技术指导原则起草和修订规范（试行）	
• 关于发布化学药物稳定性研究等 16 个技术指导原则的通知	
• 关于印发中药、天然药物原料药的前处理等 12 个技术指导原则的通知	
1 化学药物原料药制备和结构确证研究技术指导原则	（ 1 ）
2 化学药物杂质研究技术指导原则	（ 17 ）
3 化学药物制剂研究基本技术指导原则	（ 28 ）
4 化学药物残留溶剂研究技术指导原则	（ 38 ）
5 化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则	（ 48 ）
6 化学药物稳定性研究技术指导原则	（ 56 ）
7 化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则	（ 63 ）
8 化学药物一般药理学研究技术指导原则	（ 77 ）
9 化学药物急性毒性试验技术指导原则	（ 83 ）
10 化学药物长期毒性试验技术指导原则	（ 94 ）
11 化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则	（ 103 ）
12 化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则	（ 116 ）
13 化学药物临床药代动力学研究技术指导原则	（ 133 ）
14 化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则	（ 145 ）
15 化学药物和生物制品临床试验的生物统计学技术指导原则	（ 161 ）
16 化学药物临床试验报告结构与内容技术指导原则	（ 174 ）
17 中药、天然药物原料前处理技术指导原则	（ 189 ）
18 中药、天然药物提取纯化工艺研究技术指导原则	（ 192 ）
19 中药、天然药物制剂研究技术指导原则	（ 196 ）
20 中药、天然药物中试研究技术指导原则	（ 201 ）
21 中药、天然药物一般药理学研究技术指导原则	（ 204 ）
22 中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则	（ 209 ）
23 中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则	（ 217 ）
24 中药、天然药物刺激性和溶血性研究技术指导原则	（ 227 ）
25 中药、天然药物免疫毒性（过敏性、光过敏反应）研究技术指导原则	（ 243 ）
26 中药、天然药物申请临床研究医学理论及文献资料撰写原则	（ 255 ）
27 中药、天然药物临床试验报告撰写原则	（ 258 ）
28 中药、天然药物药品说明书撰写指导原则	（ 267 ）

前 言

在药品管理法规框架下，协调统一药品研发和技术审评的技术要求，保证药品的安全、有效和质量可控是药品监督管理部门的职责和努力目标。历史证明颁布药物研究技术指导原则，引导药品研究开发，实现促进医药事业健康发展和保障人民用药安全有效的目标，是非常有效的手段和方法。1985年以来国家历次颁布的药物研究技术指导原则均在不同历史阶段承载着这样的重任。

本书由国家食品药品监督管理局药品注册司委托药品审评中心组织编写，本书收录的药物研究技术指导原则是已经国家食品药品监督管理局审核批准的部分，其余指导原则将在审核完成后陆续发布。

本次组织编写的新版指导原则，努力遵循“科学合理、鼓励创新、公开透明”的原则，并按照《药物研究技术指导原则起草和修订工作规范（试行）》，以课题研究形式组织开展起草修订工作。

参阅本指导原则进行药品研发，需要以下的认识基础：第一，指导原则是在药品注册管理法规的框架下，遵循药品研发和技术审评的规律撰写的指导性原则，并非硬性规定。第二，随着我国药品研发和评价发展及变化，指导原则在诸多方面的不适应性将会显现，对于指导原则不断进行修改完善也是客观必然。第三，药品研发与评价是一个复杂、科学的系统工程，药品研发者与评价者在遵循一般规律和原则的同时，应具体问题具体分析，不应使普遍性的要求成为阻碍创新的羁绊。

我们期冀新版药物研究技术指导原则能有效发挥引导研发的作用，并在日后药物研发水平的提升中日益显现。

国家食品药品监督管理局药品注册司

司长 张伟

2006年7月

1 化学药物原料药制备和结构确证研究技术指导原则

- 一、化学药物原料药制备研究技术指导原则 / 2
 - (一) 概述 / 2
 - (二) 原料药制备研究的一般过程 / 2
 - (三) 原料药制备研究的基本内容 / 3
 - (四) 名词解释 / 6
 - (五) 参考文献 / 7
 - (六) 附件 / 7
- 二、化学药物原料药结构确证研究技术指导原则 / 7
 - (一) 概述 / 7
 - (二) 原料药结构确证研究的一般过程 / 8
 - (三) 原料药结构确证研究的基本内容 / 8
 - (四) 名词解释 / 16
 - (五) 参考文献 / 16
- 三、著者 / 16

一、化学药物原料药制备研究技术指导原则

(一) 概述

原料药的制备是药物研究和开发的基础，是药物研发的起始阶段，其主要目的是为药物研发过程中药理毒理、制剂、临床等研究提供合格的原料药，为质量研究提供信息，通过对工艺全过程的控制保证生产工艺的稳定、可行，为上市药品的生产提供符合要求的原料药。

本指导原则旨在反映原料药制备研究的基本规律，并遵循该规律进行原料药的研发，确定符合相关法规的、科学的基本技术要求，为药物研发者在原料药制备研究中提供基本的技术指导，同时使药物研发者在药品评价过程中所需要关注的问题有一个清楚的认识。

本指导原则主要内容为概述、研究的一般过程、研究的基本内容、名词解释、参考文献等。概述就本指导原则起草的目的意义、适用范围等方面进行介绍。研究的一般过程为药物研发者提供原料药制备研究的通用规律，使药物研发者对药物研发过程有一个整体的认识。研究的基本内容主要对工艺的选择、起始原料和试剂的要求、工艺数据的积累、中间体的要求、工艺的优化与中试、杂质的分析、“三废”的处理和工艺的综合分析等方面进行了阐述，其研究内容基本上是按照原料药制备的研发过程进行设置的，从实验室阶段到工业生产阶段均提出了相应的要求，强调了对工艺过程控制的重要性，目的是使药物研发者按照以上要求进行研究可以得到一个合理、可行的生产工艺；名词解释对本指导原则中涉及的专有名词进行解释，以免引起歧义；参考文献给出本指导原则所采用的文献依据。

本指导原则是一个通用的原则，适用于经化学全合成或半合成以及从动、植物中提取的原料药的研制，包括新药、进口药和已有国家标准的药物。经微生物发酵得到的药物也可参考本指导原则的相关要求。

需要说明的是，在药物研发过程中，由于药物自身的特性，存在很多特殊情况，并且随着学科的发展，新技术和新方法不断出现，会遇到很多目前难以预料的问题，因此本指导原则只是给予药物研发者在原料药制备研究中应关注的基本问题，药物研发者亦可根据原料药研发的实际情况，采用其他更有效的方法和手段，但是必须符合药物研发的规律，并提供科学合理的依据。

(二) 原料药制备研究的一般过程

原料药制备研究是一个复杂的过程，存在很多特殊的情况，但均应遵循一般规律性的要求，即工艺可行、稳定，能够工业化生产，同时能制备出质量合格的原料药，因此原料药制备的研究必须要遵循共同的原则。本部分的目的在于阐明原料药研发过程中共同的基本规律，为药物研发者提供原料药制备研究的通用规则，使研发者不仅对原料药制备研究的全过程有一个整体的理解，而且对其中每一阶段的目的有清晰的认识，以便在药物研发中做到有的放矢、科学稳妥、高效快捷地开展研究并获得符合要求的原料药。

原料药制备研发过程一般包括以下六个阶段：

1. 确定目标化合物：通过文献调研、药效学筛选实验或其它有关基础研究工作，确定拟研发的目标化合物。

2. 设计合成路线：根据目标化合物的结构特性，参考国内外相关文献，综合分析，确定工艺可行、成本合理、收率相对较高的合成路线。

3. 制备目标化合物：通过化学反应、生物发酵或其他方法制备出质量符合要求的目标化合物，为产品进行结构确证、质量控制等药学方面的研究以及药理毒理和临床研究提供合格的样品。

4. 结构确证：使用物理和化学方法，确证目标化合物的结构（参见《原料药结构确证研究的技术指导原则》）。

5. 工艺优化：综合考虑原材料获得的难易程度、工艺路线的反应条件、环保和安全、产品的纯化等对生产工艺进行优化。

6. 中试研究和工业化生产：通过对中试和工业化生产工艺的研究，确定稳定、可行的工艺，为药物进一步研发提供符合要求的原料药。

（三）原料药制备研究的基本内容

1. 工艺的选择

药物制备工艺选择的目的是通过对拟研发的目标化合物进行文献调研，了解和认识该化合物的国内外研究情况和知识产权状况，设计或选择合理的制备路线。对所采用的工艺进行初步的评估，也为药物的技术评价提供依据。

对于新的合成化学实体，根据其结构特征，综合考虑起始原料获得的难易程度、合成步骤的长短、收率的高低以及反应条件、反应的后处理、环保要求等因素，确定合理的合成路线；或者根据国内外对类似结构化合物的文献报道进行综合分析，确定适宜的合成方法。

对于通过微生物发酵或从动、植物中提取获得的原料药，经对原材料和工艺过程的可控性分析，综合考虑成本、环保要求等，确定一条产品质量可控、收率较高的工艺路线。

对于结构已知的药物，通过文献调研，对有关该药物制备的研究情况进行全面的了解；对所选择的路线从收率、成本、“三废”处理、起始原料是否易得、是否适合工业化生产等方面进行综合分析比较，选择合理的合成路线。若为创新路线，应与文献报道路线进行比较。

2. 起始原料和试剂的要求

在原料药制备工艺研究的过程中，起始原料和试剂的质量是原料药制备研究工作的基础，直接关系到终产品的质量和工艺的稳定性，可为质量研究提供有关的杂质信息，也涉及到工业生产中的劳动保护和安全生产问题。因此，应对起始原料和试剂提出一定的要求。

2.1 起始原料的选择原则：起始原料应质量稳定、可控，应有来源、标准和供货商的检验报告，必要时应根据制备工艺的要求建立内控标准。对由起始原料引入的杂质、异构体，必要时应进行相关的研究并提供质量控制方法；对具有手性的起始原料，

应制订作为杂质的对映异构体或非对映异构体的限度，同时应对该起始原料在制备过程中可能引入的杂质有一定的了解。

2.2 试剂和溶剂的选择：一般应选择毒性较低的试剂，避免使用一类溶剂，控制使用二类溶剂，同时应对所用试剂、溶剂的毒性进行说明，以利于在生产过程中对其进行控制，有利于劳动保护。有机溶剂选择的详细内容参见《化学药物有机溶剂残留量研究的技术指导原则》。

2.3 内控标准：由于制备原料药所用的起始原料、试剂可能存在着某些杂质，若在反应过程中无法将其去除或者参与了反应，对终产品的质量有一定的影响，因此需要对其进行控制，制定相应的内控标准。一般要求对产品质量有一定影响的起始原料、试剂应制订内控标准，同时还应注意在工艺优化和中试过程中起始原料和重要试剂规格的改变对产品质量的影响。

一般内控标准应重点考虑以下几个方面：（1）对名称、化学结构、理化性质要有清楚的描述；（2）要有具体的来源，包括生产厂家和简单的制备工艺；（3）提供证明其含量的数据，对所含杂质情况（包含有毒溶剂）进行定量或定性的描述；（4）如果需要采用起始原料或试剂进行特殊反应，对其质量应有特别的要求，如对于必须在干燥条件下进行的反应，需要对起始原料或试剂中的水分含量进行严格的要求和控制；若起始原料为手性化合物，需要对对映异构体或非对映异构体的限度有一定的要求；（5）对于不符合内控标准的起始原料或试剂，应对其精制方法进行研究，以利于对工艺和终产品的质量进行控制。

通常，在工艺稳定的条件下，所采用的起始原料、试剂的质量也应相对稳定。

3. 工艺数据的积累

在药物研发过程中，原料药的制备工艺研究是一个不断探索和完善的动态过程，药物研发者需要对制备工艺反复进行试验和优化，以获得可行、稳定、收率较高、成本合理并适合工业化生产的工艺。在这个重复完善的过程中，积累充足的实验数据对判断工艺的可行性具有重要意义，同时也为质量研究提供有关信息。因此，在药物研发过程中，研发者应积极主动收集有关的工艺研究数据，尽可能提供充分的原料药制备数据的报告，并对此进行科学的分析，作出合理的结论。充分的数据报告也将有利于药品评价者对原料药制备工艺的评价。需要说明的是，数据的积累贯穿于药物研发的整个过程。

工艺数据报告应包括对工艺有重要影响的参数、投料量、产品收率及质量检验结果（包括外观、熔点、沸点、比旋度、晶型、结晶水、有关物质、异构体、含量等），并说明样品的批号、生产日期、制备地点。工艺数据报告一般分为临床研究和生产两个阶段，可采用表格的形式进行汇总，参考式样见附件。

4. 中间体的研究及质量控制

在原料药制备研究的过程中，中间体的研究和质量控制是不可缺少的部分，对稳定原料药制备工艺具有重要意义，为原料药的质量研究提供重要信息，也可以为结构确证研究提供重要依据（参见《原料药结构确证研究的技术指导原则》）。

一般来说，由于关键中间体对终产品的质量和安全性有一定的影响，因此对其质量进行控制十分重要。对于新结构中间体，由于没有文献报道，其结构研究对于认知该化

合物的特性、判断工艺的可行性和对终产品的结构确证具有重要作用。对于一般中间体的要求可相对简单，对其质量可以进行定量控制。有时，因终产品结构确证研究的需要，有必要对已知结构中间体的结构进行研究。

需要说明的是，中间体的质量控制应按照产品工艺路线的特点和终产品质控的需要合理选取质控项目。

4.1 新结构的中间体

一般情况下应对其结构进行确证，并对理化常数、质量控制（定性、定量）进行研究。

结构研究：一般应进行红外、紫外、核磁共振（碳谱、氢谱，必要时进行二维相关谱）和质谱等研究，以确证该中间体的结构。

理化常数研究一般包括：熔点、沸点、比旋度、溶解度等。

质量研究一般包括：性状、异构体、有关物质、含量等。

4.2 已知结构的关键中间体

一般情况下应对其理化常数、质量（定性、定量）进行研究，根据结构确证研究的需要，提供相应的结构研究资料。

理化常数测定一般应包括：熔点、沸点、比旋度、溶解度等，并与文献报道的有关数据比较。

质量控制一般包括：性状、异构体、有关物质、含量等。

结构研究：如果因终产品结构确证的需要，应对其结构进行确证，并应与有关的文献资料进行比较。

4.3 已知结构的一般中间体

一般情况下应对其理化常数进行研究，并与文献资料进行比较，同时还应对其质量进行研究，并根据结构确证研究的需要，提供相应的结构研究资料。

理化常数测定一般包括：熔点、沸点、比旋度、溶解度等。

质量研究一般包括：采用 TLC、HPLC、GC 等方法，对其在反应过程中进行定量或定性控制。

结构研究：如果由于终产品结构确证研究的需要，应对其结构进行确证，并应与有关的文献资料进行比较。

4.4 中间体的再精制

对于不符合标准的中间体，应对其再精制的方法进行研究。

5. 工艺的优化与中试

在原料药的工艺研究中，工艺的优化与中试是原料药制备从实验室阶段过渡到工业化阶段不可缺少的环节，是考察该工艺能否工业化的关键。

原料药制备工艺优化与中试的主要任务是：①考核实验室提供的工艺在工艺条件、设备、原材料等方面是否有特殊的要求，是否适合工业化生产；②确定所用起始原料、试剂及有机溶剂的规格或标准；③验证实验室工艺是否成熟合理，主要经济指标是否接近生产要求；④进一步考核和完善工艺条件，对每一步反应和单元操作均应取得基本稳定的数据；⑤根据中试研究资料制订或修订中间体和成品的分析方法、质量标准；⑥根

据原材料、动力消耗和工时等进行初步的技术经济指标核算；⑦提出“三废”的处理方案；⑧提出整个合成路线的工艺流程，各个单元操作的工艺规程。一般来说，中试所采用的原料、试剂的规格应与工业化生产时一致。

从动、植物中提取的有效单体和通过微生物发酵获得原料药的研究和中试与合成药物相关单元操作要求基本相似。

在工艺优化和放大过程中，中试规模的工艺在药物技术评价中具有非常重要的意义，是评价原料药制备工艺可行性、真实性的关键，是质量研究的基础。药物研发者应特别重视原料药的中试研究，中试规模工艺的设备、流程应与工业化生产一致。

原料药的工艺优化是一个动态过程，随着工艺的不断优化，起始原料、试剂或溶剂的规格、反应条件等会发生改变，研发者应注意这些改变对产品质量（如晶型、杂质等）的影响。因此，应对重要的变化，如起始原料、试剂的种类或规格、重要的反应条件、产品的精制方法等发生改变前后对产品质量的影响，以及可能引入新的杂质情况进行说明，并对变化前后产品的质量进行比较。

6. 杂质的分析

原料药制备过程中产生的杂质是原料药杂质的主要来源，通过对工艺过程中产生的杂质进行详细的研究，药物研发者可以对工艺过程中产生的杂质有全面的认识，为终产品的质量研究提供信息。这里所述的杂质不包括终产品的降解物。

制备过程中产生的杂质主要有：

- (1) 起始原料引入的杂质
- (2) 副产物，如异构体
- (3) 副反应产生的杂质
- (4) 残留溶剂、试剂和中间体
- (5) 痕迹量的催化剂
- (6) 无机杂质

杂质的研究参见《化学药物杂质研究的技术指导原则》。

7. “三废”的处理

在原料药制备研究的过程中，“三废”的处理应符合国家对环境的要求。在工艺研究中需对可能产生的“三废”进行考虑，尽可能避免使用有毒、严重污染环境的溶剂或试剂，应结合生产工艺制订合理的“三废”处理方案。

8. 工艺的综合分析

在原料药制备研究的过程中，工艺的综合分析是重要内容之一。通过综合分析可以使药物研发者对整个工艺的利弊有明确的认识，同时也有利于药品的技术评价工作。

药物研发者在以上研究的基础上，经对实验室工艺、中试工艺和工业化生产工艺这三个阶段的深入研究，应对整个工艺有较全面的认识，从而对原料药的制备工艺从工艺路线、反应条件、产品质量、经济效益、环境保护和劳动保护等方面进行综合评价。

（四）名词解释

起始原料：是构成原料药分子部分结构的化合物，能稳定、批量生产且质量可控。

中间体：在原料药制备过程中产生的、通过进一步的化学反应才能生成原料药的化

合物。

关键中间体：对终产品的质量或安全性有影响的物质，其中也包括对产品质量、安全性有影响的试剂或起始原料。

已知结构中间体：已有文献报道的中间体。

新结构中间体：尚没有文献报道的中间体。

杂质：是在原料药的制备过程中，由原料、试剂、溶剂或副反应引入的与终产品结构不同的任何成分。

内控标准：是根据产品质量控制的需要，生产企业或研发单位制订的生产工艺中的某一化合物的质量控制标准。

（五）参考文献

1. ICH : Q3a Impurities In New Drug Substances , 1996.
2. FDA : Guidance for Industry Drug Substance Chemistry, Manufacturing, and Controls Information , 2004.
3. EMEA : Note For Guidance On Chemistry of The New Active Substance, 2003.
4. 郑筱萸.《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则（试行）》。中国医药科技出版社, 2002, 第一版。

（六）附件

工艺数据报告参考格式：

生产日期：

生产地点：

包 装：

项目 批号	投料量			工艺 参数	产 品									
					重量	收率	质 检							
							外观	熔点	沸点	晶型	有关物质	含量	结晶水 (结晶溶剂)	其它

二、化学药物原料药结构确证研究技术指导原则

（一）概述

原料药的结构确证研究是药物研发的基础，其主要任务是确认所制备原料药的结构是否正确，是保证药学其它方面研究、药理毒理和临床研究能否顺利进行的决定性因

素。本指导原则是根据药品管理法规的有关要求,通过对原料药结构确证研究过程的分析,为药物结构确证研究提供基本技术要求。

本指导原则主要内容为概述、研究的一般过程、研究的基本内容、名词解释、参考文献等部分。概述主要对本指导原则起草的目的、背景、适用范围等进行介绍。研究的一般过程主要阐述了药物结构确证研究的基本规律,使药物研发者对此有整体的认识。研究的基本内容对结构确证方案的确定、样品的要求、药物的名称、结构式、理化常数、结构确证经常使用的方法或手段及其目的和意义、不同结构类型药物的不同要求、综合解析等方面进行了说明。名词解释对本指导原则涉及的专有名词进行了解释。

本指导原则是一个通用的原则,适用于经化学全合成或半合成、微生物发酵以及从动、植物中提取的原料药,包括新药、进口药和已有国家标准的药品。

本指导原则仅为基本的技术要求,随着科学技术的发展,必然会出现新方法和新手段,因此,在药物结构确证研究中,不应机械地照搬指导原则的方法,应结合药物的结构特征,采用有效的手段与方法,以达到对药物结构准确确证的目的。

(二) 原料药结构确证研究的一般过程

随着科学的发展和药物研究的不断深入,药物的来源日趋广泛,其结构呈现多样性,药物的结构确证方法也不尽相同,本部分内容是为药物研发者提供进行结构确证研究的通用原则,以便对药物结构确证研究的全过程有整体的认识,达到科学、有效地证明化合物结构的目的。

结构确证的一般过程:根据化合物(药物)的结构特征制订科学、合理、可行的研究方案,制备符合结构确证研究要求的样品,进行有关的研究,对研究结果进行综合分析,确证测试品的结构。该过程主要包括化合物的名称,样品的制备,理化常数的研究,样品的测试及综合解析等。

常用的分析测试方法有紫外可见吸收光谱(简称:紫外光谱)(Ultraviolet-visible spectrophotometry, UV)、红外吸收光谱(简称“红外光谱”)(Infrared spectrophotometry, IR)、核磁共振谱(Nuclear magnetic resonance, NMR)、质谱(Mass spectrum, MS)、比旋度($[\alpha]_D$)、X-射线单晶衍射(简称:单晶X-衍射)(X-ray single crystal diffraction, XRD)或/和X-射线粉末衍射(简称:粉末X-衍射)(X-ray powder diffraction, XRPD)、差示扫描量热法(Differential scanning calorimetry, DSC)、热重(Thermo-gravimetry, TG)等。

(三) 原料药结构确证研究的基本内容

1. 研究方案的制订

药物结构千差万别,制备(获得)方法也各不相同,应根据药物的自身结构特征和制备(获得)方法制订出合理、可行的结构确证方案,才能有效地进行药物的结构研究。

结构确证的方案应根据药物自身的结构特点制订,以下对不同类型药物的测试方案作一简要概述。

1.1 一般药物

采用常规方法,如元素分析(必要时采用高分辨质谱)、UV、IR、NMR、MS、热