

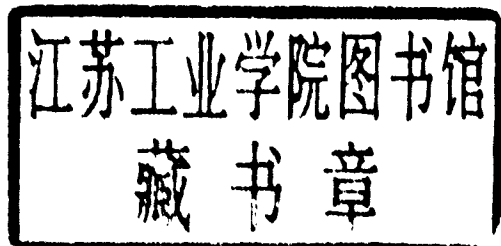
新 药（西药）
临床前研究指导原则汇编
（药学 药理学 毒理学）

中华人民共和国卫生部药政局

新药(西药)临床前研究指导原则

汇 编

(药学 药理学 毒理学)



中华人民共和国卫生部药政局

一九九三年七月

前 言

为适应我国新药研究开发的需要,使我国新药的研究工作逐步达到国际规范的要求,促进我国医药事业的发展,我局组织中国药学会、中国药理学会,在我部药品审评办公室的具体安排和协助下,根据国内实践,并参考国际经验,起草了《新药(西药)药学研究指导原则》、《新药(西药)药理毒理学研究指导原则》,经多次研讨,征求意见,反复修改,而后定稿。现将这些指导原则汇编成册,以便于新药研究、临床、审评、生产及检验单位参阅。

这些指导原则旨在帮助和指导新药研制部门应用科学规范的方法开展新药研究工作,以期得到可靠的研究结果,同时也便于新药审评机构合理评价这些结果,为药政管理机构提供充分的审批依据。虽然这些指导原则不具备行政法规的强制性效力,但我们仍建议新药研制部门尽可能采用我们推荐的研究方法。

我们希望各有关单位和专家在实践中对这些指导原则进一步提出修改意见,使其不断完善,从而促进和提高我国新药研究、评价和管理的水平。

最后,我们谨向为起草本指导原则付出辛勤劳动的各有关单位和专家们致以诚挚的谢意。

卫生部药政管理局

目 录

第 一 部 分

新药（西药）药学研究指导原则

新药（西药）药学研究指导原则·····	(1)
新药名称制定的原则·····	(2)
确证新药化学结构或组分的试验数据、图谱及对图谱的解析·····	(3)
试制路线、反应条件、精制方法、制剂的处方、工艺及处方依据、辅料来源及质量标准·····	(3)
理化常数、纯度检查、含量测定等质量研究工作·····	(4)
原料药及其制剂或复方制剂稳定性 ^[32] 试验·····	(5)
药品质量标准草案与起草说明及对照品或标准品的提供 ^[37] ·····	(5)
新药（西药）药学研究指导原则的注释·····	(6)
红外吸收光谱（IR）·····	(6)
紫外——可见吸收光谱（UV—VIS）·····	(7)
核磁共振谱（NMR）·····	(7)
质谱（MS）·····	(8)

第 二 部 分

新药（西药）药理毒理学研究的指导原则

总 则·····	(37)
临床前药物代谢动力学研究指导原则·····	(39)
研究目的及内容·····	(39)
动物选择与注意事项·····	(40)
药物在生物样品中的分离与测定·····	(40)
药代动力学参数测定·····	(40)
药物的分布·····	(41)
药物的排泄·····	(41)

药物与血浆蛋白的结合	(41)
总结	(42)
新药一般药理研究的指导原则	(42)
动物	(42)
观察的系统指标	(42)
药物	(43)
神经系统药物药效学指导原则	(43)
促智药	(43)
抗震颤麻痹(抗巴金森氏病)药	(45)
镇静催眠药	(47)
抗癫痫药	(49)
镇痛药	(50)
中枢性肌松药	(52)
外周性肌松药	(54)
解热药	(56)
吸入性全身麻醉药	(57)
局部麻醉药	(57)
精神药物药效学指导原则	(58)
抗焦虑药	(58)
抗抑郁药	(60)
心血管系统药物药效学指导原则	(61)
抗心肌缺血药	(61)
抗心律失常药	(62)
降压药	(63)
治疗心功能不全药	(65)
调血脂药	(67)
抗动脉粥样硬化药	(68)
抗血小板聚集药	(69)
溶血栓药	(70)
抗凝血药	(71)
治疗心肌炎药物	(71)
防治脑血管病和脑缺血药物	(73)
呼吸系统药物药效学指导原则	(76)
镇咳药	(76)
支气管扩张药	(78)
祛痰药	(81)
呼吸兴奋药	(83)
消化系统药物药效学指导原则	(85)
胃肠解痉药	(85)

催吐药及止吐药	(86)
抗溃疡药	(88)
泻药与止泻药	(90)
抗肝炎药物药效学指导原则	(92)
保肝药	(92)
退黄疸药	(93)
利胆药	(93)
泌尿系统药物药效学指导原则	(94)
利尿药	(94)
抗利尿药	(95)
抗肾炎药	(96)
抗肾病药	(97)
抗急性肾衰药	(98)
抗慢性肾衰药	(99)
抗结石药	(101)
抗前列腺增生药	(101)
血液病防治药物药效学指导原则	(103)
白细胞减少症防治药	(103)
血小板减少症防治药	(105)
防治贫血药	(106)
止血药	(106)
内分泌系统药物药效学指导原则	(107)
性激素及同化激素类药	(107)
肾上腺皮质激素类药	(110)
H ₁ 受体激动药	(112)
H ₁ 受体阻断药	(112)
甲状腺激素及抗甲状腺药	(113)
胰岛素类及降血糖药	(115)
抗风湿病药物药效学指导原则	(116)
抗风湿性关节炎药	(116)
抗痛风性关节炎新药	(120)
抗炎免疫药物药效学指导原则	(121)
抗炎药	(121)
抗过敏药	(124)
免疫调节药	(128)
抗肿瘤药物药效学指导原则	(137)
细胞毒类药	(137)
生物反应调节剂及附录 1、2	(139)
抗菌抗寄生虫药物药效学指导原则	(143)

抗菌药·····	(143)
抗真菌药·····	(145)
抗结核药·····	(148)
抗麻风药·····	(150)
抗钩端螺旋体病药·····	(153)
抗血吸虫药·····	(155)
抗丝虫药·····	(156)
抗钩虫药·····	(158)
抗梅毒螺旋体药·····	(160)
抗疟药·····	(162)
抗病毒药物药效学指导原则·····	(163)
抗病毒试验要求·····	(164)
抗单纯疱疹病毒药·····	(168)
抗巨细胞病毒药·····	(169)
抗流感病毒药·····	(170)
抗呼吸道合胞病毒药·····	(171)
抗出血热病毒药·····	(172)
抗艾滋病病毒药·····	(173)
抗乙型肝炎病毒药·····	(174)
抗乙型脑炎病毒药·····	(176)
抗狂犬病毒药·····	(177)
抗登革热病毒药·····	(177)
抗病毒性心肌炎病毒药·····	(178)
计划生育及妇产科药物药效学指导原则·····	(179)
终止中期妊娠药·····	(179)
子宫收缩药·····	(180)
终止早孕药·····	(181)
避孕药(女用)·····	(183)
避孕药(男用)·····	(184)
阴道杀精药·····	(185)
治疗性功能不全药物·····	(186)
抗辐射药及抗毒药药效学指导原则·····	(187)
抗辐射药·····	(187)
抗毒药总则·····	(188)
抗氰中毒药·····	(190)
抗有机磷农药中毒药·····	(191)
抗砷药·····	(192)
抗金属中毒药·····	(192)
其他类药物药效学指导原则·····	(193)

减肥药.....	(193)
胆结石溶石药.....	(194)
新药药效研究中统计处理的指导原则.....	(195)
新药毒理学研究指导原则.....	(198)
小鼠或大鼠急性毒性试验.....	(198)
大鼠长期毒性试验.....	(199)
狗急性毒性试验.....	(201)
狗长期毒性试验.....	(202)
皮肤急性毒性试验.....	(204)
皮肤长期毒性试验.....	(205)
皮肤刺激试验.....	(205)
皮肤过敏试验.....	(206)
眼刺激试验.....	(208)
滴鼻剂和吸入剂急性毒性试验.....	(209)
滴鼻剂和吸入剂刺激试验.....	(210)
应用于直肠、阴道制剂的急性毒性试验.....	(210)
应用于直肠、阴道制剂刺激试验.....	(211)
致突变试验.....	(211)
生殖毒性试验.....	(216)
致癌试验.....	(218)
药物依赖性试验.....	(219)
抗生育药毒理研究.....	(221)
细胞毒类抗肿瘤药毒理研究.....	(223)

第 一 部 分

新药(西药)药学研究指导原则

新药(西药)药学研究指导原则

新药名称制定的原则

新药名称的制定,原则上应按世界卫生组织(WHO)编订的国际非专利药品名称命名^[1],命名确定后,再译成中文正式品名^[2]。外文名根据需要也可制定一个新的词干^[3]。对于化学名称的命名,要有依据^[4],对天然药物中提取的有效部位的新药,可从该品来源来命名^[5]。新药名称制定的原则,具体如下:

(一)药品名称应科学、明确、简短(一般以2—4字为宜);同类药物应尽量采用已确定的词干命名,使之体现系统性。药品名称经卫生行政部门批准,即为法定药品名称(通用名称)。

(二)避免采用可能给患者以暗示的有关药理学、治疗学或病理学的药品名称。

(三)外文名(拉丁名或英文名)应尽量采用世界卫生组织编订的国际非专利药名(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances,简称INN),以便国际交流。

(四)中文名尽量与外文名相对应,即音对应、意对应或音意结合对应,一般以音对应为主。

(五)无机化学药品,如化学名常用、且较简单,应采用化学名;如化学名不常用,可采用通俗名,如:盐酸、硼砂;酸式盐以“氢”标示,如:碳酸氢钠,不用“重”字;碱式盐避免用“次”(Sub—)字,如:碱式硝酸铋,不用“次硝酸铋”。

(六)有机化学药品,其化学名较简短者,可采用化学名如:苯甲酸;已习用的通俗名,如符合药用情况,可尽量采用,如:糖精钠、甘油等;化学名较冗长者,可根据实际情况,采用下列方法命名,一般以音译法为主。

1. 音译命名:音节少者,可全部音译,如Codeinum可待因;多于4个音节者,可采取简缩命名,如:Dexamethasonum地塞米松。译名要注意顺口、响亮,用字通俗文雅,字音间不得混淆。

2. 音译(包括化学命名和化学基团简缩命名)或音、意结合命名:在音译发生障碍,如:音节过多等情况下,可采用此法命名,如Chloroquinum氯喹。

(七)天然药物提取物,其外文名系根据其植物来源命名者,中文名可结合其植物属种名命名,如:Artemisininum青蒿素;外文名不结合植物来源命名者,中文名可采用音译,如:Morphinum吗啡。

(八)盐类药品,酸名列前,盐基列后。

(九)酯类药品,可直接命名为××酯,拉丁文词尾用—atum,英文词尾用—ate。

(十)季铵类药品,一般将氯、溴置于铵前,如:苯扎溴铵(Benzalkonii Bromidum);除沿用已久者外,尽量不用氯化XXX,溴化XXX命名。

(十一)放射性药品在药品名称中的核素后,加直角方括号注明核素符号及其质量数,

如：碘 [^{125}I] 化钠。

(十二) 对于沿用已久的药名，一般不得轻易变动；如必须改动，应将原用名作为副名过渡，以免造成混乱。

(十三) 药品可有专用的商品名。药品商品名，无论是外文名或中文译名，均不得做为药品通用名。

(十四) 药名中的基团关系，尽可能采用通用的词干加以体现。

确证新药化学结构或组分的试验数据、 图谱及对图谱的解析

凡合成、半合成药物或由天然物中提取的单体或组分中的主要组分，都应确证其化学结构。参考《国家药品标准工作手册》中“西药原料药标准编写”细则的要求列出结构式，写出分子式和分子量。确证结构的方法，除沿用经典的理化分析和元素分析（如使用高分辨 MS 可免做元素分析）方法外，应采用目前国内外已普遍使用的 IR、UV、NMR 及 MS 波谱分析方法进行确证^[6]，必要时还应增加用其它方法如旋光光谱、单晶 X—射线衍射、热分析等进行研究^[7]。具体要求如下：

1. 单体：详细解析各波谱数据与结构的关系，推断其化学结构，最后结合理化分析和元素分析（取三次实验数据的平均值）等结果进行综合论证^[8]，得出确证其化学结构的结论。对于已知结构的新药，其解析可简略一些，但须附上以被仿制品为对照品测得的图谱与数据，或文献资料的详细数据与图谱。经对照比较，得出两者的化学结构是否一致的结论^[9]。

2. 组分：可分为下列三种情况^[10]：

(1) 少组分：即从天然物中提取的或生物合成含有 2~4 个组分。一般应将主要药效成份分离出单体，确证其结构，提供其理化试验数据。其他组分应搞清其类别，并说明各组分间的比例。

(2) 多组分：应确证其主要药效成分的结构，及其它组分的化学类型，并应确定影响药效和毒性的主要组分，提供有关的检测数据以及含量。

抗生素类各组分的要求按《新药审批办法》附件三说明（12）中的要求办理。

(3) 有效部位：应确证化学类别、各自占总量的比例并具有一定的纯度。

3. 确证结构均应附图谱。附图应为原图的复印件或照片，不得用手工描绘的图谱。图谱及图谱上的标记与数据应清晰。并详细注明检测仪器的型号和测试的具体条件^[11]。

4. 各波谱分析检测的数据应分别列表说明，注明其归宿，质谱还应附离子裂解图^[12,13]。

试制路线、反应条件、精制方法、制剂的处方、工艺 及处方依据、辅料来源及质量标准

1. 原料药：凡合成、半合成以及由天然物中提取的单体或组分，都要说明其制备工艺、路线的依据并附参考文献。若有几种不同路线，应简述未采用的路线，详述所采用的路线和理由^[14]，写出详细的化学反应式^[15]，反应条件和操作步骤，注明投料量〔并注

明摩尔数)、收得率^[16]及工艺过程中可能产生或夹杂的杂质或其它中间产物,特别是毒性大的物质。对各主要中间体应尽可能精制,并说明精制方法、主要理化常数、质量要求和检验方法,以保证最终产品的质量。对最终产品应说明精制方法。生产中三废处理办法也须予以说明。天然物中提取单体应写出原料来源、学名、提取部位及工艺等^[17];发酵生产的抗生素应将菌种、工艺等写出^[18]。

2. 制剂:应列出完整的处方并说明处方依据(处方的筛选及研究背景),解释处方中每一种辅料的作用,详述制备工艺及在制备和贮存过程中可能产生的降解物质。制剂中所用的辅料均应附质量标准,如属各省市未批准但为过去习用的,应提出质量标准及有关研究资料;如系新的辅料,应按《关于新药审批管理若干补充规定》中第七项“新的药用辅料审批问题”的要求办理。如制剂处方系引自国外,应附原始文献和详细资料。

理化常数、纯度检查、含量测定等质量研究工作

1. 理化常数^[19]系指如熔点^[20]、沸程、凝点、比旋度、折光率、粘度、相对密度、酸值、碘值、羟值、皂化值、吸收系数^[21]、溶解度^[22]以及晶型^[23]等。通过理化常数测定数据,可鉴别或检查药物的纯杂程度。此处是指该化合物固有的理化常数,故应用精制品测出,而不是用临床用药品来测定。但在质量标准中规定的理化常数范围,则是以临床用药品测得订出。精制品应说明精制方法和纯度,应以下述杂质检查方法进行检查,列出数据,特别是色谱法的数据。具体项目可根据样品的特性确定,并严格按照现行版中国药典或国外药典的凡例或附录中有关规定方法和要求进行试验研究。至于质量标准中采用哪些常数控制质量,则根据不同药品的具体情况选定。

固体原料药除水溶性较大者外,均应用粉末X—射线衍射法测定其晶型。如果可能,应进一步研究有几种晶型,生物利用度有无不同。否则也应记录现用工艺产品的X—射线衍射图谱,收入资料中,以便今后若发现有不同晶型时供作参考。

2. 纯度检查:药品中所含杂质的来源有原料中带入、制造器具中带入、反应中生成的副反应产物、降解物、未反应的原料或中间体等。杂质从结构上可分为无机杂质(如氯化物、重金属等),有关物质(原料、中间体、降解物、异构体、副产物、残留溶剂等,都指有机物)。杂质从其性质上可分为一般杂质(或称信号杂质,如果过多,表明纯度差)和有害杂质。对药品纯度要求不是极高,允许含有少量无害或毒性极低的共存物,其限度可根据生产工艺具体情况,剂量多少和各国药典惯例确定;对有害杂质则应严格控制,分别测定并订出限度。测定应取3—5批正常研制品,用不同方法试验研究。如重金属和砷测定试验是否需要将样品先灰化,并应配制不同浓度系列标准以确定所含杂质范围,均应写入资料。

对无机杂质除一般常用以测定的项目外,还应考虑特殊项目,如自所用器具、催化剂等可能带入的杂质^[24]。

3. 有关物质检查多采用色谱法^[25],可根据有关物质的性质选用薄层色谱法^[26],高效液相色谱法^[27],气相色谱法^[28],电泳法等。有些也可采用呈色反应等方法。应研究并报告所选方法的分离效率,测定灵敏度,专属性。试验方法的可靠性时,可用产品的粗制品,并加用中间体,尽可能制备一些可能产生的副反应产物及降解产物(成品用酸、碱处理、光照、加热取得)进行色谱分析,观察所用方法,并写入资料中。应尽可能对有

害杂质进行结构分析以及药理、毒理试验,以便严格控制危害人体健康,影响疗效或稳定性的杂质,并附具体数据。

4. 含量测定数据也是表示药物纯度的主要标志之一,因此,测定方法的研究要选择专属性较强、准确、灵敏和简便的方法。原料药和制剂测定方法的重点要有所区别。原料药纯度高,含量限度规定要求严格,因此应着重于测定方法的准确性,并在可能情况下尽量不用分光光度法测定含量;如必须用分光光度法,一般用对照品比较法来测定,并提供纯度高的对照品和对照品质量要求及标定数据^[29],制剂因有附加剂和可能产生分解产物的干扰,所以重点应考虑测定方法的专属性,在无干扰的情况下可用分光光度法^[30]。复方制剂的含量测定方法应首选色谱法。至于计算分光光度法,只有在其他方法不能使用时再考虑^[31]。所有含量测定方法均应测定至少五份,测定结果应用统计学方法处理,求出相对标准差。回收率应尽量用按处方配制的试样进行。

原料药及其制剂或复方制剂稳定性^[32]试验

1. 影响因素试验:新药在申请临床试验前应在暴露空气中,经强光照射及高温、高湿度环境下,考察各项指标的变化。原料药应摊成 $\leq 5\text{mm}$ 厚薄层,疏松原料药摊成 $\leq 10\text{mm}$ 厚薄层,制剂应除去包装,平摊在平皿中,目的是研究该药品的固有性质,保存条件,制剂剂型对贮存条件是否合用,为保存、处方、加工工艺等提供资料^[33]。

2. 加速试验^[34]:新药申请临床研究前,原料药及其制剂应在上市药品包装条件下,在高温、高湿度环境中保存,考察各项指标的变化。每月测定一次,考察三个月若无明显改变,则可申报进行临床研究。如须冷藏的药品则在规定温度下考察。此项研究的目的是在尚未取得室温或一般条件下长期保存稳定性考察前,在临床研究或试生产期间能保证药品质量。

3. 室温留样考察^[35]:各类药品在取得原料药和制得制剂开始,即应将至少三个批号的样品按上市时的包装(大桶原料可装模拟小桶,但封装条件应与大桶同)。置一般药品库中(如须冷藏的药品则置规定温度下),按一定日期取样测定,此项研究目的是考察药品的使用期限(或有效期)。考察项目应以色谱法为主,并同时考察性状,含量等。对于经过三年考察结果无明显变化的药品,考察三年后仍应继续考察,可一年测定一次,以提供稳定性详细资料^[36]。

注射液、溶液等液体制剂可用经典的恒温动力学方法以至少四个温度进行考察。

经过考察研究,对不稳定的药品,应研究制订保存条件及有效期。

各类原料药及制剂应按规定项目进行稳定性考察。

对试验结果,应进行分析,并作出结论。

药品质量标准草案与起草说明及 对照品或标准品的提供^[37]

1. 质量标准草案的书写应按中华人民共和国药典现行版的格式、计量单位、用词等书写。包括中文名、拉丁名、汉语拼音名、结构式、分子式、分子量、化学结构名、含量限度^[38]、性状^[39]、物理常数^[40]、鉴别^[41]、检查^[42]、含量(效价)测定^[43]、类别^[44]、剂量、注意、贮藏、制剂、规格、使用期限等要齐全。有关具体问题可参考药典委员会编

印的《国家药品标准工作手册》(1988年版)。

2. 质量标准草案的起草说明应包括制订质量标准中控制项目的选定, 方法选择, 检查及含量各限度范围制订的理由、依据、原理、鉴别方法的原理及必要的空白对照, 测定结果, 数据处理等。必须如实、完善。其中有些内容已在资料4中申报的, 可以引用, 如纯度检查方法, 含量(效价)测定方法等。有些内容未包括在上述资料中的, 则应阐述清楚, 如理化常数规定范围, 鉴别方法, 纯度检查数据, 含量(效价)测定的数据等, 各个项目均应有连续生产五批产品的测定数据。

3. 所用试药、试液、试纸、缓冲液、指示剂与指示液、滴定液, 均应采用现行版药典收载的品种及浓度, 如有特殊需要, 可另制订, 但要列出对比数据, 并说明理由。

4. 对照品是指在含量测定、纯度检查和鉴别试验中用作对照, 其含量是以绝对值表示的化合物。标准品是指在含量测定中以效价表示, 须用原始标准(如国际标准品等)标定经统计处理的物质。质量标准中如需使用对照品或标准品时, 则对所提供的对照品或标准品要另附其资料, 详述其所用原料来源, 精制方法, 理化常数, 纯度检查和含量测定所采用的方法, 并将测定数据列表, 如有图谱, 应附原图, 照片或复印件, 以及参考文献。供含量测定用的对照品的纯度, 一般要求高于原料药的标准。对于供TLC和红外光谱鉴别用的对照品的纯度, 一般符合质量标准的原料药即可。

新药(西药)药学研究指导原则的注释

为了研究单位能够更好地完成申报资料, 对技术要求作此注释, 供参考。

[1] WHO编订的国际非专利药品名称(简称INN)是世界卫生组织出版的不定期刊物, 主要是推荐和介绍非专利药品名(包括英、拉、法、俄和西班牙等五国文字的名称), 也介绍几个发达国家药典或有关资料的名称, 并介绍命名的词干、词根等名称, 制定一类新药的名称时可以参考。制定二类以下新药名称时, 应查阅该书所收集的药名加以应用。该书仅介绍主药有效部位结构的名称, 对盐类应加上成盐的基团名称, 按中国药典写法命名。例如去氧麻黄碱, INN的拉丁名为METAMFETAMINUM, 如该品为盐酸盐时, 则应命名为METAMFETAMINI HYDROCHLORIDUM。

[2] 中文正式品名, 应先查阅卫生部药典委员会编订的《药名词汇》中列出的一些药物基团的通用词干, 如已收载, 应采用, 如未收载, 则再按要求制定。

[3] 对于属某一同类药效或母体结构的一类新药的命名, 在制定第一个药名时, 应考虑到如该类药物名称的系列化而可制定一个新的词干。

[4] 化学名应根据科学出版社1984年出版的中国化学会编的《化学命名原则》, 并参考国际理论和应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry, 简称IUPAC)1979年公布的有机化学命名原则《Nomenclature of Organic Chemistry》命名, 以上如有新版, 应按新版命名。

[5] 对于某些从天然药物中提取得到的有效部位的新药, 其中文正式品名也可考虑根据其来源来命名, 如Lumbrokinase 蚓激酶, 是从蚯蚓提取的多组分有效部位酶类药物。

[6] 对IR, UV, NMR及MS等波谱分析, 测定时的具体要求如下:

一、红外吸收光谱(IR)

1. 仪器的校正和检定 录制聚苯乙烯薄膜(厚为0.05mm)的光谱吸收峰对仪器波数进行校正,在 $2000\sim 400\text{cm}^{-1}$ 区间允许相差 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 以内,在 $4000\sim 2000\text{cm}^{-1}$ 区间允许相差 $\pm 8\text{cm}^{-1}$ 以内。仪器的分辨率要在 $3110\sim 2850\text{cm}^{-1}$ 范围内能清晰地分辨出7个峰,从约 1583cm^{-1} 最高点至约 1590cm^{-1} 最低点的波谷深度不小于12%透光率,从约 2851cm^{-1} 最高点至约 2870cm^{-1} 最低点的波谷深度不小于18%透光率。

2. 供试品的制备 一般情况下首选压片法(溴化钾片),为避免压片时可能发生的离子交换现象,凡新药是盐酸盐的采用氯化钾压片法。为补偿抵消出现在 3300cm^{-1} 处的残留水峰,参比光路中应放入同法压制的溴化钾或氯化钾空白片。液体样品可用液膜法测定。

有些药物在用溴化钾压片过程中,其晶型往往发生某些变化,且此种变化不重现,可用糊法测定,但糊法由于使用的液状石蜡类本身吸收干扰且此干扰难以用空白完全补偿,应加以注意。例如石蜡在2915、1462、1376及 719cm^{-1} 处有较强吸收峰,氟碳在 $1640\sim 1510$, $1200\sim 1140$, $1010\sim 760\text{cm}^{-1}$ 有吸收,应注意是否干扰解析。必要时可分别用石蜡和卤代烃作糊法测定。对于其它的试样制备技术,如衰减全反射法(ATR)一般不作推荐,但必要时可说明原因而使用。

3. 制图要求 基线一般控制在90%透光率以上,供试品取量一般控制在使其最强吸收峰在10%透光率以下,但不得截止。对照品的图谱同。

4. 图谱解析 尽可能把一官能团的每个相关峰都找到,几何构型与立体构象信息亦应有一定解析,解析不得过分简单。

二、紫外——可见吸收光谱(UV—VIS)

1. 仪器的校正和检定 仪器应按中国药典规定进行波长、吸收度的准确度、杂散光、吸收池匹配等校正,并报告测定数据。

2. 供试品的制备 一般要在酸性、碱性及中性三种溶剂中录制UV—VIS光谱,以获得结构解析的较多信息。通常可以在0.1Mol/L的HCl水溶液,0.1Mol/L的NaOH水溶液,95%乙醇(或甲醇)三种溶剂中测定,对特殊难以制备溶液的情况时,可说明原因,必要时可在己烷、缓冲液等溶剂中作图以作补充。

3. 制图要求 光谱图应录制全部的吸收峰,不得有遗漏亦不得有截止峰,最强峰的吸收度不得高于1.0。必要时可分段以不同浓度试样溶液录制图谱。样品因无特定发色团或共轭双键,在UV—VIS区无吸收峰时,可说明情况免报图谱。扫描波长范围一般在190~400nm紫外区录制光谱图,400nm以上如仍有吸收,则扫描图谱应扩展到可见光区。

4. 摩尔吸收系数 吸收系数如兼用作定量分析,须按有关规定进行测定,如仅供结构解析参考,则可在仪器吸收度——浓度函数图的最佳工作范围内测定即得。

三、核磁共振谱(NMR)

1. 仪器要求 应使用60—100MHz高分辨NMR仪。但对于某些结构复杂的化合物,这样的仪器不能满足要求时,应使用更高性能如高达500MHz ^1H —频率的仪器。

2. 对申报NMR图谱的要求 须尽可能对 ^1H 及 ^{13}C 谱每个质子及碳位置作出解释,拥挤的峰应设法展开。为了解析清楚,可能要作多种方式的试验观察,因此,所报NMR谱可能不限于一张,具体张数以解释清楚为原则。

3. 对复杂结构化合物图谱的要求 复杂结构化合物,如果分子构型与构象复杂,应

采用去偶, 活泼氢的氘取代, 二维谱 (Two Dimensional NMR Spectroscopy) 等技术作图解析。

四、质谱 (MS)

应注意设法获得不稳定化合物的分子离子峰。有些化合物熔点高, 有些化合物不稳定, 在 EI 电离源的情况下分子离子一出现立即变成离子碎片或中性碎片。当不出现分子离子峰或分子离子峰非常弱时, 一般的补救方法如下:

1. 用高灵敏度录制质谱图 (分辨率降低) 或加大样品量, 如果分子离子峰仍不明显, 可试用其它电离源如 CI、FAB、FI、FD 等。

2. 减低 EI 轰击电子束的能量至靠近出峰电势, 这时所有峰的强度会降低, 但增加分子离子峰相对于裂片峰 (但不包括分子离子峰) 的强度。

3. 对熔点高的化合物, 制备其适宜的衍生物, 挥发性增加, 分子离子峰较易出现。

为获得足够的裂解信息及重要的分子离子峰, 有时可能需要不止一张质谱图, 申报时务须注意。

[7] 如果某一新药用以上的 IR、UV-VIS、NMR 及 MS 仍然对结构解析不清而存有任何疑问时, 可考虑再用其他方法如单晶 X-射线衍射, 圆二色谱等提供信息, 帮助解析。

以上各图谱均应注明测定条件, 并列表 (见以下举例) 说明各峰归宿。

[8] 波谱数据, 元素分析以及其他理化分析数据的综合利用和解析, 最终确证该新药的化学结构。应避免只罗列数据而无综合解析。关于综合解析存在着半理论半经验的多种方式并无固定唯一的方法, 就四个主要波谱 (IR、UV、NMR、MS) 而言, 各有其表现特点, 如 MS 可给出准确的分子量, 碎片离子有助于结构推理, NMR 对分子的构型与构象非常有用, IR 可给出大量信息, 如显示某功能团的存在, 氢键 (分子内及分子间), cis 及 trans 异构体鉴别、构象定向以及芳香化合物定位等; UV 可检出的功能团很少, 但对检出不饱和化合物的存在及其性质很有用, 特别是共轭系统。根据这些特点可知, 单一波谱不可能确定化学结构, 必须综合多种方法按结构分析的一般程序, 即确定纯度, 测定分子量, 确定分子式, 计算不饱和度, 最后推断结构式的步骤完成综合解析。

[9] 对于已知结构的新药, 例如仿制药, 因其结构已经确证, 故所申报资料应属验证或核对。对此类新药结构的解析可简略一些, 但要求如下:

1. 附上用应有纯度的被仿制品为对照品所测的图谱与数据, 或文献资料的详细图谱和数据, 经对照比较, 得出两者化学结构是否一致的结论。

2. 关于对照品应尽量采用国内外现行对照品辅佐图谱与数据的对比。二类新药至少应以被仿制药作谱对比, 否则应按一类新药验证。

3. 与文献资料的图谱与数据进行对比以验证核对结构似较方便, 但必须谨慎, 对比资料要全面, 特别要注意异构体及晶型。所使用的仪器应符合适宜等级的要求以免结论有误。

[10] 从天然物中提取的含有 2—4 个组分 (少组分) 及多组分新药, 原则上应使用经典的提取方法或用制备色谱法 (TLC、HPLC 等) 或其它分离技术如逆流分布、超滤等分离主要药效成分得到单体后按单体项目下相同的或类似的方法进行化学结构的确定, 在组分多, 含量少, 难于取得单体条件下, 可使用色谱—质谱仪如气相色谱质谱联用仪 (GC-MS), 液相色谱质谱联用仪 (LC-MS); 或气相色谱付利叶红外联用仪 (GC—

FTIR) 等联机分析技术辅助组分结构的验证与定量分析。

〔11〕确证结构所附的图谱应为原图的复印件或照片,不得用手工描绘的图谱,以避免可能造成的图谱失真。复印件或照片的反差应适当,且不得有影响观察的灰雾。用以测量图谱的仪器型号和测试的具体条件须详细注明,对微机化的测量仪器亦可使用其打印注解但须清晰可辨。如果药品有效部位是酸或碱,为了实用制成盐,而图谱不易说明结构,可用其酸或碱的图谱确证结构。例如磷酸可待因可用可待因碱的红外图谱解析,用马来酸、枸橼酸等成盐的药品可用成盐前的碱作红外,核磁等图谱解析,然后再确证成盐情况。

〔12〕新药结构测定申报资料须包括的内容及排列顺序如下:

药品名称(中文)

药品名称(拉丁文)

结构式

分子式及分子量

化学名

英文名

元素分析结果数据表(说明测定条件,下同)

红外吸收光谱图及光谱吸收峰解析表

紫外吸收光谱图及光谱吸收峰解析表

核磁共振 ^1H 谱图及峰解析表(包括注明质子顺序的结构式)

核磁共振 ^{13}C 谱图及峰解析表(包括注明C原子顺序的结构式)

质谱图及各峰解析图表

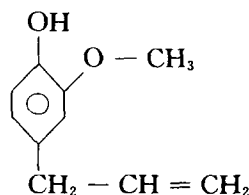
其他分析如单晶X-射线衍射,圆二色谱,化学基团反应、定量等。

〔13〕图谱及解析列表举例 下面列出一些在文献中公开发表的图谱及解析列表的例子。这些例子不一定是最佳的,目的在于提示申报的图谱及解析列表的格式。

中文名:丁香酚

拉丁名: *Eugenolum*

结构式:



分子式及分子量: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ 164.20

化学名: 2-甲氧基-4-(2-丙烯基)苯酚

英文化学名: 2-Methoxy-4-(2-propenyl) phenol

(一) 红外吸收光谱

仪器: Perkin-Elmer683 型红外光谱仪

测定条件: 液膜法

1. 红外光谱图