

化学药品和治疗用生物制品 研究指导原则

(试行)

郑筱萸 主编

中国医药科技出版社

化学药品和治疗用生物制品 研究指导原则 (试行)

郑筱萸 主编

中国医药科技出版社

12/2000

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书系由国家药品监督管理局组织全国有关专家在原有《新药研究指导原则》的基础上制定的。主要介绍了化学药品和治疗用生物制品结构确证、制备工艺、质量标准、稳定性研究、毒理学研究、药代动力学研究、人体生物利用度和生物等效性研究及临床试验的生物统计学指导原则等内容。本书是新药研究工作指导性文件，是新药研究人员必备参考书。

本书可供广大新药研制人员、药品注册人员，以及药品生产和流通领域工作人员阅读参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

化学药品和治疗用生物制品研究指导原则：试行/郑筱萸主编. —北京：中国医药科技出版社，2002，4

ISBN 7-5067-2581-9

I. 化… II. 郑… III. ①药品—研究方法②生物制品—药物—研究方法 IV. R943

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 016418 号

责任编辑：余新华 正文设计：郭小平

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

北京昌平精工印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm¹/₁₆ 印张 6½

字数 121 千字

2002 年 5 月第 1 版 2002 年 5 月第 1 次印刷

ISBN 7-5067-2581-9



9 787506 725811 >

定价：50.00 元

本社图书如存在印装质量问题，请与本社联系调换（电话：62244206）

前 言

为适应我国新药研究开发的需要，确保人民用药安全有效，使我国新药研究工作与国际规范接轨，国家药品监督管理局组织有关专家在原有《新药研究指导原则》的基础上，以科学性、前瞻性、可操作性为指导思想，经多次研讨、征求意见，制定了新的《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》（试行）（以下简称《指导原则》）。

这些《指导原则》旨在帮助和指导新药研制单位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实现技术审评的科学、公正、规范、高效。该《指导原则》是新药审评的重要技术依据，建议新药研制单位尽可能采用《指导原则》中推荐的研究方法，如有足够的科学依据也可使用其他研究方法，但应该说明和提供相应的资料。

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，从而进一步提高我国新药研究、评价和管理水平。

最后，谨向为起草本《指导原则》付出辛勤劳动的有关单位和专家们致以诚挚的谢意。

国家药品监督管理局

2002 年 1 月 16 日

目 录

化学药品原料药结构确证研究指导原则（试行）	（ 1 ）
化学药品原料药制备工艺研究指导原则（试行）	（ 1 0 ）
化学药品原料药质量研究和质量标准制定指导原则（试行）	（ 1 3 ）
化学药品制剂处方和制备工艺研究指导原则（试行）	（ 2 2 ）
化学药品制剂质量研究及质量标准制定指导原则（试行）	（ 2 6 ）
药物稳定性试验指导原则	（ 3 3 ）
化学药品临床前毒理学研究指导原则总则（试行）	（ 3 9 ）
化学药品单次给药的毒性研究指导原则（试行）	（ 4 2 ）
化学药品重复给药的毒性研究指导原则（试行）	（ 4 6 ）
化学药品临床前药代动力学研究指导原则（试行）	（ 5 1 ）
速释、缓释、控释制剂临床前药代动力学研究指导原则（试行） ...	（ 5 5 ）
新生物制品临床前药代动力学研究指导原则（试行）	（ 5 7 ）
化学药品临床药代动力学研究指导原则（试行）	（ 6 3 ）
化学药品制剂人体生物利用度和生物等效性研究 指导原则（试行）	（ 7 0 ）
新生物制品临床药代动力学研究指导原则（试行）	（ 7 7 ）
化学药品和生物制品临床试验的生物统计学指导原则（试行）	（ 8 5 ）

化学药品原料药结构确证研究指导原则

(试行)

一、概述

根据《新药审批办法》的有关规定, 新药申报单位在申报新的原料药时必须报送原料药化学结构的研究资料及文献资料, 包括结构确证的方法、试验数据及图谱、对图谱的解析及综合分析的结论等。凡合成、半合成药物, 天然物中提取的单体, 以及多组分药物中的主要组分, 均应确证其化学结构(包括构型)。

二、具体要求

确证结构的方法, 主要采用波谱分析方法, 包括 IR、UV、NMR、MS, 结合经典的理化分析和元素分析。需要时还应增加其他方法, 如差热分析、热重分析、粉末 X-射线衍射等。手性药物的构型确证, 可采用单晶 X-射线衍射、旋光光谱(ORD)、圆二色谱(CD), 以及化学方法。基本原则是, 提供充分的试验数据和图谱, 正确进行解析, 能够确凿证明药物分子的结构。

(一) 结构确证的基本要求

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, 结合理化分析、元素分析和其他试验结果和数据进行综合论证, 得出确证其化学结构的结论。不同来源的单体根据具体情况可选择合适的确证方法, 但均以所提供的资料能够充分证实化学结构为原则。

(1) 少组分 即从天然物中提取或生物合成的含有 2~4 个组分的混合物, 一般应将药效成分分离出单体, 按单体化合物要求确证其结构, 提供其理化试验数据。

(2) 多组分 应确证其主要药效成分的结构及其他组分的化学类型。确定影响药效和毒性的主要组分, 提供有关检测数据及含量。抗生素类各组分

的比例要求按“新药审批办法”附件一之说明 6 中的要求办理。

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其他分离技术，如制备色谱（TLC、HPLC），分离得到主要药效成分单体，按单体项目要求进行化学结构确证。在组分多、含量少、难于得到单体时，可使用联机分析技术，如气相色谱-质谱联用（GC-MS）、液相色谱-质谱联用（LC-MS）、气相色谱-傅利叶红外联用（GC-FTIR）、质谱-质谱联用（MS-MS），辅助组分结构的验证及定量分析，但仅此不能作为结构确证的可靠和充分的依据。

（3）测试样品和对照品 测试样品必须是申报资料中所用生产工艺所得，按申报资料中精制方法精制。纯度要求 >99%，纯度检测按规定方法。应说明精制方法、样品纯度和纯度检测方法，附有关图谱和数据。

对照品指申报药物为已知结构药物时，从有合法生产资格的非申报单位得到的符合法定标准的原料药样品，应提供对照品来源的合法证明、批号、提取精制方法、纯度、纯度检测方法及相关图谱。如原料药对照品系从制剂中提取精制，应保证在提取精制过程中药物化学结构未发生改变，此种对照品不能作为晶型测定和与晶型有关的其他图谱（如 IR、粉末 X-）和理化性质（如熔点、差热分析、热重分析）检测的对照依据。对照品和测试样品应在同一仪器上采用相同条件测试。

（4）图谱、数据、仪器 各项确证结构工作均应附原始数据和图谱。附图应为原图的复印件或照片，不得用手工描绘的图谱和对原件有涂改。图谱及图谱上的标记、数据应清晰，并有完整的检测日期、各项参数、测试条件、仪器型号及样品编号等记录。

各项检测数据应按规定列表说明，注明其顺序。有对照品的应将测试品和对照品同一波谱的数据在 1 个表中对比列出。如有可作参照的文献数据，也可列在同一表中。质谱应附离子裂解图。

2. 对不同类型新药结构确证的要求

（1）一类新药 一类新药按全新化学单体要求确证结构。应提供充分的试验图谱和数据，完成必要的各项测试，按新化合物要求进行图谱解析和综合解析。如有文献资料，可提供作参考，但不能作为对照，即仅根据与文献数据相符不能做出结构相符的结论。

（2）二类、四类新药 二类、四类新药指已知化学结构的药物。可以使用对照品。原则上对确证结构的各项资料和图谱数据的要求可比一类新药简略一些。

当有合格对照品时,提供测试样品和对照品在完全相同条件和同一仪器上测得的各项图谱和数据,完成了所需的项目测试,二者完全相同,并对重要的波谱讯号和测试数据进行了正确解析,即可得出二者化学结构一致的结论。

如有文献资料的详细数据和图谱,也可作为参照,但需在与文献资料相同的条件下进行测试,并要对文献提供的图谱和数据的可靠性进行分析,同时要求详尽的图谱解析和综合解析。

既无对照品,又无详细文献资料,原则上应按一类新药要求进行结构确证。

(3) 对不同化学结构特征的新药结构确证的要求

①手性药物 除已述各项分子化学结构确证工作外,要求提供相应图谱和(或)数据,以证明测试样品是单一光活体或立体异构体混和物,以及混合物的组成情况和比例。

不管是单一光活体或立体异构体混合物,均应测定比旋度。

单一光活体应确证其绝对构型,首选方法是单晶 X-射线衍射(SXRD)。也可选用其他合适方法,如旋光光谱(ORD)、圆二色谱(CD)以及化学方法。已知的起始原料构型和化学合成方法的立体选择性也可以作为证据。

外消旋体或立体异构混合物。当分子中有多个手性中心(手性轴、手性平面)时,也应确证各组分构型(或相对构型),并测定各立体异构体的比例。

如已有实验证据或文献报告显示不同立体异构在药效、药代或毒理等方面有明显不同或有相互作用,混合物中各组分的构型确证和比例测定应严格要求和提供充分的图谱、数据。

②不含金属元素的有机盐类或复合物 如果药品有效部位是有机酸或碱,为了药用而制成盐或复合物,而盐或复合物的某些波谱测定有困难或不易说明结构,可测定其酸根或碱基的波谱,结合其他试验项目进行结构确证。如生物碱类的无机酸(如盐酸、磷酸)盐或简单有机酸(如酒石酸、枸橼酸等)盐,可采用成盐前的游离碱基进行波谱测定和解析,确证碱基结构后,再经确证成盐情况,最终确证药物结构。

如能同时提供成盐前的碱(或酸)及盐的两套波谱和试验数据,是对结构确证更充分和有利的证据。

③金属盐类和络合物 除通常要求的各项测试外,还应提供确证分子中金属元素存在和含量的有关图谱和分析数据,以确证分子式。

不适于或不能测试金属盐本身的项目, 可以用成盐前的酸分子或配位体相应测试代替。

④半合成化合物 分子母核的结构为已知并在合成过程中未发生改变的, 可适当简化对母核部分结构的确证工作。重点在新的和发生改变的侧链和取代的结构确证, 但必须提供证据证明原分子母核结构在半合成全过程中未发生改变, 可以结合原料结构和合成路线进行论证和说明。

如涉及构型确证, 可以按上述同样原则处理, 即母核手性中心构型没有改变时, 重点在于侧链和取代基中新引入手性中心的构型确定。

⑤放射性药物 放射性新药的结构确证, 按“新药审批办法”附件一中“放射性新药申报资料项目及说明”及第二部分“药学资料”第六项“确证化学结构或组分的试验资料及文献资料”要求办理。除对分子中放射性核素的测试和确证外, 也应提供确证分子结构的其他波谱和测试项目数据。

⑥生化药品 生化药品的结构确证, 可参照《生化药药学研究指导原则》的相关内容执行。

(4) 申报资料须包括的内容及排列顺序如下 原始图谱、证明文件、测试结果原始记录的复印件, 作为附件附后, 各项仪器测试均应说明仪器和测试条件。

①药品名称 (中文):

②结构式:

③分子式及分子量:

④化学名: 中文名。

英文名。

⑤测试样品和对照品: 来源、批号、精制方法、纯度、纯度测定方法、对照品来源的合法证明。

⑥理化性质: 熔点、溶解度、比旋度等。

⑦元素分析: 结果数据表和说明。

⑧红外吸收光谱: 数据表及解析。

⑨紫外吸收光谱: 数据表及解析。

⑩核磁共振¹H 谱: 注明质子顺序编号的结构式、数据表及解析。

⑪核磁共振¹³C 谱: 注明 C 原子顺序编号的结构式、数据表及解析。

⑫其他元素核磁共振谱 (¹⁹F、³¹P 等): 数据表及解析。

⑬质谱: 数据表离解图解析。

如有其他分析项目可以顺序后列, 如:

①单晶 X-射线衍射 (SXRD)。

- ②粉末 X-射线衍射。
- ③旋光光谱 (ORD)。
- ④圆二色谱 (CD)。
- ⑤化学基团分析。
- ⑥差热分析。
- ⑦热重分析。
- ⑧测定构型的化学方法。
- ⑨综合解析及结论。

3. 注释

(1) 对各项波谱和测试的具体要求

①红外吸收光谱 (IR)

1) 仪器的校正和检定 按《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)规定,在 $4000\sim 400\text{cm}^{-1}$ 区间录制聚苯乙烯薄膜(厚度约为 0.05mm)的红外光谱,对仪器的波数和分辨率进行检定,并报告校正结果或附实测聚苯乙烯膜的红外光谱图。

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,凡新药是盐酸盐的应比较氯化钾压片法和溴化钾压片法的测定结果。如两法测定结果一致,则仍采用溴化钾压片法,否则应采用氯化钾压片法。为补偿抵销 KBr 或 KCl 中可能存在的干扰吸收,参比光路中应放置用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。

有些药物在研磨和压片过程中,其晶型可能发生变化,且此种变化难以完全重复,此时可改用糊法测定,但糊法由于使用的液体石蜡类物质本身具有吸收,例如石蜡在 $3000\sim 2800$ 、 1462 、 1376 及 719cm^{-1} 处有较强吸收,氟碳在 $1640\sim 1510$ 、 $1200\sim 1140$ 、 $1010\sim 760\text{cm}^{-1}$ 有吸收。故解析时应予注意。对于其他的试样制备技术,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%透光率以上,但不得载止。对照品的图谱同。

4) 图谱解析 尽可能归属每一官能团的特征谱带及相关谱带,几何构型与立体构象信息亦应有一定解析,合成过程中与特定基团的变化(如酯化、成盐等)相对应的特征谱带的改变更应解析,但一些似是而非的解析则应予避免。

②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》规定进行波长校正, 并报告测定数据。

2) 供试品的制备 通常选择一种易溶的中性溶剂(如水、乙醇或其他适宜的有机溶剂)配成适宜浓度的样品溶液录制 UV-VIS 光谱。对于发色团上存在酸性或碱性基团的化合物, 为获得较多的结构信息, 可增加用 0.1mol/L 的 HCl 水溶液或 0.1mol/L 的 NaOH 水溶液作溶剂, 依法测定, 以观察吸收带的移动情况。对特殊难以制备溶液的情况, 可以说明原因。

3) 制图要求 光谱图应录制紫外可见区的全部吸收峰, 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, 在紫外可见区无吸收时, 可说明情况免报图谱。

4) 摩尔吸收系数 为供结构解析应按照《中国药典》的规定, 在适宜的条件下测定供试液的吸收度, 并精确计算摩尔吸收系数。

5) 应对主要吸收谱带进行归属, 如 K 带、R 带、E 带、B 带等。

③核磁共振谱 (NMR)

1) 仪器要求 应使用 200MHz 以上高分辨 NMR 仪。对某些结构复杂的化合物, 当图谱不能满足要求时, 应使用更高性能的仪器。

2) 对各项测试条件应有明确、详尽的说明, 如仪器型号、规格、溶剂、内标。

3) 申报之 NMR 图谱, 通常应有¹H 谱和¹³C 谱, 如分子中含 F、P, 应提供相应的¹⁹F、³¹P 谱, 如分子中含活泼氢, 应提供氘交换后的¹H 谱。

4) 复杂结构化合物, 当一般的¹H 和¹³C 谱不能对每个质子和碳原子明确归属时, 或图谱峰过于拥挤, 对解析结果有所疑问, 应考虑采用合适的其他技术确证, 如¹H 谱中的各种去偶谱, H-Hcosy, 以及局部图形放大,¹³C 谱中的 DEPT 谱, 以及 H-Ccosy。总之, 务求对分子中全部 H 和 C 有合理和明确的解析。

5)¹H 谱解析中所得数据应按规定列表。对多重性明确的质子, 应计算并列出现偶合常数 J。¹³C 谱解析数据也应按规定列表。Dept 谱、H-Hcosy 谱、H-Ccosy 谱的解析和数据, 除必要的文字说明外, 也可列表, 或在¹H 谱和¹³C 谱数据表中增加相应的栏目列出。

④质谱 (MS)

1) 应尽量设法获得化合物分子离子峰。当用 EI 法不能出现分子离子峰时, 可试用其他电离源, 如 CI、FAB、FI、FD 等。

2) 所获数据按规定列表, 并对重要的碎片离子峰的产生进行解释, 提供离子裂解图。

3) 某些高熔点化合物无法获得满意的质谱图时, 可以制备其适宜的衍生物以增加其挥发性, 以衍生物的质谱代替原化合物的质谱。

4) 某些盐类的质谱难于获得分子离子峰, 或挥发性太差时, 金属的有机酸盐(或复合物)应提供相应有机酸的质谱, 有机碱的盐提供游离碱基的质谱。

5) 在大多数情况下, 高分辨质谱是提供和确证化合物分子式的有力证据, 但它不能反映药品的纯度和结晶水、结晶溶剂、残留溶剂的情况。

⑤元素分析

1) 应详细说明使用仪器、测定方法及条件, 特别是对测试样品的预处理方法、条件。

2) 分子构成元素中除氧元素外, 其余各种元素均应测定其含量。除 C、H、N 外的其他元素的测定应详细说明所采用的方法和条件。

3) 同一样品测定两次, 两次实验数据同时列出, 不取平均值。

4) 应给出计算理论值所依据的分子式, 包括结晶水(或结晶溶剂)。用随意性的加 XX% 吸附水以改变计算值使之和实测值相符是不科学的。

5) 已证实样品不含结晶水、结晶溶剂的, 如有高分辨质谱测试, 并证明所得结果和化合物分子式相符, 可免做元素分析。

⑥单晶 X-射线衍射 (SXRD) X-射线衍射分析属波谱分析中的一种, 与传统的谱学方法相互佐证。它可用于各类单体药物的结构与构型确定, 溶剂及水分子含量测定, 晶型确定; 组分药物中组分间比例(物相分析)测定; 原料药稳定性(时-空)鉴定等。

1) 测量仪器 可采用国际通用的单晶 X 射线四园衍射或单晶 X 射线面探仪(IP、DIP、CCD 等)中的任一种型号。结构测定的波长可任选 CuK α 或 MoK α , 如测定绝对构型需用 CuK α 波长。衍射实验的 θ 角范围不低于 57° (CuK α) 或 24° (MoK α)。

2) 结构解析 应提供如下资料。

a. 晶体学参数: 包括仪器型号、晶体大小、辐射波长、管流与管压、单色器类型、晶胞参数(含偏差)、空间群、晶胞内分子数、独立衍射点与可观察点数等。

b. 结构测定: 包括使用软件名称、测定方法、结构可靠性因子 R (R_f、R_w) 值与 S (Gof) 值。

c. 结构数据：包括化学计量式与化学结构式、计算晶体密度、原子坐标参数（含温度因子值）、键长与键角值、结晶水与溶剂分子、分子内与分子间氢键、含有金属原子的配位、成盐化合物的盐键以及为说明结构所需的数据（如扭角、二面角、平面性等）。

d. 结构图：包括分子相对构型图、手性药物的绝对构型图、分子立体结构投影（球棒）图与体视图、晶胞内分子排列图、溶剂分子（结晶水、溶剂）分布图等。

⑦差热分析 差热分析是指在程序温度作用下，测量物质的物理与温度关系的分析方法。可用于药物的熔点、结晶水、结晶溶剂、多晶型和热焓值的测定。

1) 仪器 差示扫描热量计（DSC），应说明使用仪器型号、参数设定值，包括升温速度、样品重量、扫描温度范围。

2) 固态样品应做差热分析，以确证其熔点、结晶水、结晶溶剂等。有多晶型的化合物必须作差热分析。

熔点测定：应包括起始熔融温度、吸热峰或放热峰的温度。熔融时不分解的药物应测定热焓值以焦耳/克（ $\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ ）表示。结晶水、结晶溶剂、多晶型的测定，除了熔点值外，应列出各个转晶变化时的温度范围和热焓值。

3) 差热分析曲线表达 纵坐标为热流率（ dp/dt ），横坐标为温度（ $^{\circ}\text{C}$ ）。气体：一般为氮气，流速为 $40\text{ml}/\text{min}$ 。

4) 差热图谱分析结果 提供包括完整的差热图谱、提供说明熔点、结晶水、结晶溶剂分子和多晶型所需的数据。

⑧热重分析 热重分析是指在程序升温条件下，测量物质质量（或重量）随温度变化的分析方法，可确定药物的吸附水、结晶水、结晶溶剂及分解温度等。

1) 仪器 热重分析（TG），应说明仪器型号、参数设定值，包括升温速度、样品重量和温度范围。

2) 固态样品应做热重分析，以确证是否含结晶水、吸附水和结晶溶剂。供试品与对照品应在同一仪器、相同条件下测定。

热重分析曲线表达：纵坐标为重量（ mg ）或重量百分数，横坐标为温度（ $^{\circ}\text{C}$ ），气体一般为氮气，流速为 $40\text{ml}/\text{min}$ 。

3) 热失重图谱、分析结果 提供完整的热失重图谱，提供说明吸附水、结晶水、结晶溶剂分子所需的数据（如热重起始温度、终止温度和热失重量等）。

(2) 综合解析 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，应能最终确证该新药的化学结构（和构型）。应避免只罗列数据而无综合解析，但也不需要过多的基本理论解说和繁复的推导，以简明扼要、合理充分为原则。综合解析并无规定的统一格式和方法，大体上是按各种波谱和理化分析的各自特点，用所提供的信息解决分子结构（和构型）中某一个或某一部分问题。各种方法的总和和综合解决有关分子结构（和构型）的全部问题。能够清楚确证分子结构（和构型）而不存在疑问。

化学药品原料药制备工艺研究指导原则

(试行)

一、概述

根据《新药审批办法》的有关规定，新药申报单位在申报新的原料药时必须报送原料药制备工艺的研究资料及文献资料，包括试制路线、反应条件、工艺流程图、化学原料的来源及质量标准、主要中间体，产品的精制及质量控制方法等。该研究资料是生产单位制订生产工艺规程、岗位操作法或标准操作规程的依据。本指导原则适用于经化学合成、微生物发酵以及从植物中提取的新原料药。放射药及从动物组织中提取的生化药不属于本指导原则的范畴，其要求可分别参照相应的指导原则。

二、具体要求

①申报新药的原料药，包括用化学合成、半合成以及由植物中提取的单体或组分等，都要说明其研究背景、制备工艺、路线的依据并附参考文献。

1) 若有几种不同路线，应分别写出化学反应式，包括反应条件和收率，简述未采用的路线，详述采用的路线和理由，应说明所用工艺与文献方法有无区别，若有改进应作出说明。

2) 对所采用工艺路线，写出详细的化学反应式（包括立体化学）、反应条件和操作步骤，注明投料量（包括摩尔数）、收率、原料的来源及规格标准，并提供工艺流程图。

3) 详细说明各步反应的终点控制方法，主要中间体和成品的精制及质量控制方法，并提供相应的数据或图谱，以保证最终产品的质量。对工艺过程中可能产生或夹杂的有关物质或其他中间产物，应说明其检测方法和控制限度。

4) 在所采用的制备工艺中应避免使用 ICH 分类中的第一类溶剂，限制使用第二类溶剂。如果制备工艺中使用了这些溶剂则要对其在成品中的残留量进行检查，并规定其限度。

5) 申报生产时，应提供中试规模的生产工艺，包括设备、生产控制参

数等，提供连续生产至少 3 批的各步工艺的相应数据（和相应批号的批记录备查），以证明该工艺的生产可行性与稳定性。中试放大的具体投料量应结合该药的制剂规格、剂型及临床使用情况而定，一般每批号原料药的得量应达到制剂规格量的 1 万倍以上。

6) 在申报临床研究时应提供初步的三废处理方案；申报生产时再提供详细的三废处理方案。

7) 从天然产物中提取的单体或组分应写出原料来源、学名、提取部分及工艺收率等。发酵生产的抗生素应写出菌种选育、发酵培养条件、提取工艺及收率等，并提供制备工艺流程图。其他要求同化学合成药物。

②在新药申报过程中若制备工艺、原料药成品的精制方法有改变，应说明改变的理由及对产品质量的影响（如晶型的变化，有关物质的种类及量的变化、稳定性的变化等）。

1) 说明所申报的产品及工艺方法在国内外的知识产权状况，并提供依据。

2) 应说明实施研究工作的时间、地点，如涉及不同的地点和单位，亦应加以说明。

3) 根据《中华人民共和国药品管理法》第五章第二十九条的有关规定，所申报的资料要客观、真实，不得以任何理由提供虚假资料。根据药品管理法第二章第十条的规定，药品生产企业必须按此生产工艺生产原料药，若生产工艺的改变影响药品的质量，则必须报原批准部门审核批准。

三、注释

1. 原料

包括反应原料、溶剂，催化剂等。对特殊专用中间体应提供合法来源证明及质量标准。药品生产所用原料应从符合规定的单位购进。

(1) 批号 在规定限度内具有同一性质和量，并在同一连续生产周期中生产出来的一定数量的药品为一批。每批药品均应编制生产批号。

(2) 批记录 批生产记录内容包括：产品名称、生产批号、生产日期、操作者、复核者的签名，有关操作与设备、相关生产阶段的产品数量、物料平衡的计算、生产过程的控制记录及特殊问题记录。批生产记录应及时填写、字迹清晰、内容真实、数据完整，并由操作人及复核人签名。记录应保持整洁，不得撕毁和任意涂改，更改时，在更改处签名，并使原数据仍可辨认。

四、参考文献

1. 国家药品监督管理局 . 《药品生产质量管理规范》(1998 年修订)
2. 《ICH 关于药品中溶剂残留量的指导原则》