
新药开发中药物分析一般程序

1. 原料药质量标准的确定

原料药的质量标准确定一般程序，这里将它分为三大阶段：合成工艺待确定期，合成工艺确定期，稳定性试验考察期。

1.1 合成工艺待确定期

一个原料药首先由药物合成部进行合成工艺的确定，在其进行工艺确定期间，就已经与药分部门有了密切的联系。

协助合成部门的工作：帮助确定反应步骤的终点控制、反应产物的纯度监控，所能提供的分析方法可能有薄层色谱、液相色谱或熔点等。

做好自己的准备工作：通过各种途径搜集查阅有关该药品的各方面信息，比如该药的理化性质（性状、溶解度、熔点、旋光性质、紫外光谱、鉴别方法等）、检查项（一般杂质检查、有关物质检查）、含量测定方法和该药物的稳定性等等。

1.2 合成工艺确定期

合成工艺路线打通后，合成部门将会提供试制的三批样品（已确定该药物结构）供分析部门质量研究及稳定性试验用，一般来说，所提供三批样品应该是成熟的工艺条件，以一定规模制备得到样品，此时我们的质量研究工作正式开始。

1.2.1 质量研究工作

理化常数：性状（外观、臭、味）、溶解度、熔点、比旋度、紫外吸收系数

鉴别：化学法、色谱法、光谱法

检查：酸碱度、溶液澄清度与颜色、干燥失重或水分、炽灼残渣、重金属、无机盐、无菌、热原或细菌内毒素、有机溶剂残留、有关物质

含量测定：容量法、光谱法、色谱法

1.2.2 质量研究试验顺序安排

1.3 稳定性试验考察期

按照中国药典稳定性研究指导原则规定，我们的稳定性研究包括三大部分——影响因素试验、加速试验和长期留样试验。

考察项目：样品性状、有关物质和含量这三项必须考察（对于某些特殊药物可能无法考察有关物质），另外诸如：熔点（若质量标准中规定了熔点检查，或能测出准确熔点且熔点低于 250℃ 的样品，稳定性研究中必须对其检查）、溶液颜色与澄清度（若为供注射用原料，稳定性研究中必须对其检查）、pH 值（若为供注射用原料，稳定性研究中必须对其检查）等项目则根据各药物的性质而具体制定。

上面将原料药分析工作分三大块做了简单讨论，文中所讲的多是实际试验的简单思路和一些注意事项，但对于新药研究这样一个很严肃的工作有很多法定性的规定内容在文中并未详细说明，在《中国药典 2000 年版二部》和《新药质量研究与质量标准指导原则》中有详细的说明。

2. 药物溶解度试验

1. 试验溶剂的选择可参考有关文献制定，若无文献一般选择常用的水相溶剂（水、酸、碱溶液）和有机溶剂（甲醇、乙醇、乙腈、乙醚、丙酮、氯仿、冰醋酸、DMF、DMSO）。

2. 若按照中国药典要求的做法将用去大量的原料和溶剂一般我们都按倍数减量试验，但在做极易溶解或易溶时因溶剂量较小可适当放大原料量试验。

3. 药物稳定性试验

药物的有关物质检查：它是药物质量的重要指标之一，包括未反应完全的化学原料、合成副产物和药品贮存过程中产生的降解物两部分，检查方法首选 HPLC 检查，该方法亦是现在最常用的有关物质检查方法，若该药物无紫外吸收则考虑用 TLC 检查。

4. 药物的含量测定

对于含量测定方法有容量法(非水滴定、酸碱滴定、络合滴定、微量滴定等)、光谱法(UV)、色谱法(HPLC、GC)等。容量法为原料含测的首选,我们一般使用非水滴定法,其优点是无需对照品即可测得样品含量;原料药中使用光谱法的较少(但也有用紫外吸收系数法或外标法测定原料含量);色谱法中主要使用的是HPLC法,一般含量测定的色谱条件与有关物质检查的色谱条件是相同的,所以样品的有关物质检查使用HPLC时,只需在该色谱条件下进行含量方法学验证试验(专属性、精密度、重现性、线性、回收率等),若符合规定则可以用于样品的含量测定。

何为完善的HPLC有关物质检查方法?分离好(与合成中间体分离、与降解杂质分离)、峰型好(无拖尾或前沿)、柱效好(理论板数能达到2000以上)、时间好(主峰保留时间在5-10分钟为宜)、线性好,有了以上“五好”的基础就可以对所选的方法进行详细的方法学研究(专属性、检测限、定量限等)。条件确定后进行方法学论证试验。

有关物质检查方法论证:包括:线性、加速破坏试验、最小检测限、最小定量限

含量测定要点:

成盐(如盐酸左氧氟沙星)、带结晶水(如阿魏酸钠)的原料,在对此类样品测定含量时首先要搞清楚它的含量是以谁来计算的,若需要用到对照品的,应该清楚对照品是否与待测物结构一致,因为有些原料是成盐后的,但所用的对照品是未成盐的。

关于对照品:对照品非常重要,可分两类,中国药品生物制品检定所标定的对照品和自己精制的对照品。若该药品已有国家标准品应以其为基准测定含量。对于自制的对照品,对其纯度的要求比样品较高,如样品规定含量限度为99.0%,有关物质限度为1%,则对照品含量一般规定为99.5%,有关物质限度为0.5%。若以外标法(或内标法)计算时不要忘记折算对照品的含量,有的要求扣除水分后计算的也不要忘记。

5.理化常数

外观(注意晶型)、熔点(不能简单记录样品的熔程,应详细记录熔融时的现象,尤其是熔融同时分解的样品,对于有文献报道的熔点值,切勿因心理作用在测定时将数据往文献值中靠)、比旋度、紫外吸收系数(用对照品或精制品配制高低两个浓度的样品溶液各两份,分别在五台校准过的仪器上测定)。

一般检查

酸碱度、溶液的澄清度与颜色(供注射用原料及抗生素类药物需考察此项目,一般无特殊颜色的样品可不考察),干燥失重或水分、炽灼残渣、重金属、无机盐(如砷盐、氯化物检查、硫酸盐检查、铵盐检查,该类检查是合成工艺而定,如合成中使用了大量硫酸,则样品应该对硫酸盐进行检查),无菌、热原或细菌内毒素(一般只针对于供注射用的原料),有机残留溶剂(合成部门提供在药物合成工艺中所用的溶剂种类,该实验由外单位协助完成。ICH将有机溶剂按照毒性的大小分为一、二、三类,指导原则中规定合成工艺中用到的一、二类溶剂及后三步反应用到的三类溶剂均要考察)。

6.稳定性试验考察期注意事项

对于那些稳定性差的药物在做影响因素试验和加速试验时可按规定降低试验强度进行考察,此时我们一般的做法是在放样影响因素高温条件时同时对60℃和40℃进行考察(不能只提供40℃的影响因素试验结果,只有当60℃的实验结果显示样品已很不稳定,如有关物质已超出标准规定时,才提供40℃的影响因素试验结果),若结果表明样品40℃影响因素试验结果已很不稳定,则加速试验中应立即放样考察30℃的实验条件,而不是将40℃加速试验条件考察到6个月后再考察30℃加速试验条件。