

药品标准物质基本特性与规范生产有关质量管理要求

陈亚飞, 李晓东, 刘明理, 肖新月* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 为规范药品标准物质的研制生产提供参考。**方法:** 结合 ISO 导则 34, 根据药品标准物质的基本特性, 探讨在全面质量管理新形势下, 药品标准物质在均匀性、稳定性、准确性和程序合规性等几方面应遵循的有关要求。**结果与讨论:** 规范和完善药品标准物质生产技术要求和质量管理体系, 是标准物质量值准确、稳定、可靠的保障。

关键词: 药品标准物质; 均匀性; 稳定性; 准确性; 程序合规性; 规范生产

中图分类号: R926; R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)02-0134-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.02.004

Quality Management Requirements for Pharmaceutical Reference Standards on Essential Characteristics and Production Specification

Chen Yafei, Li Xiaodong, Liu Mingli, Xiao Xinyue* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To provide references for standardizing the development and production of pharmaceutical reference standards. **Methods:** Based on the essential characteristics of pharmaceutical reference standards and combining ISO guide 34, this paper discussed the related requirements of pharmaceutical reference standards concerning homogeneity, stability, accuracy and compliance procedure in the current situation for total quality management. **Results and Conclusion:** It is a necessary guarantee for the accuracy, stability and reliability of assigned values to improve the technical requirements and production quality management for reference standards.

Keywords: pharmaceutical reference standards; homogeneity; stability; accuracy; compliance procedure; production standardization

药品标准物质是供药品标准中物理、化学和生物学等测试用, 具有确定特性量值, 用于校准设备、评价测量方法或者给供试药品赋值或鉴别的物质或材料。按类别可分为生物标准品、生物参考品、化学对照品、对照药材、对照提取物、药用辅料对照品及药包材对照物质等。药品标准物质和其他标准物质一样, 是以特性量值的稳定性、均匀性和准确性为其主要特征的。此外, 《药品管理法》

《药品注册管理办法》和《药品检验所工作管理办法》对我国药品标准物质的研制生产、标定或备案均有规定。中国食品药品检定研究院负责药品、生物制品检验用标准物质, 包括国家标准品、对照品、特殊试剂、药材标本以及检定用菌、毒种等的研制和供应; 省、自治区、直辖市药品检验所负责药品检验用地方标准品、对照品的制备和供应, 承担部分国家标准品、对照品的原料初选和中国食品

药品检定研究院委托的协作标定工作。

国内外有关药品标准物质研制技术方面的文章很多^[1-6]，涉及管理方面的也有不少阐述和规定^[7-13]。但自2009年国际标准化组织(ISO)发布ISO导则34 标准物质生产者能力的一般要求等文件^[14-17]以来，国内外计量标准物质生产机构纷纷通过并以ISO导则34进行质量管理，且标准物质均获得了有证标准物质(CRM)证书。目前，虽然有些药品标准物质提供机构宣称执行了ISO导则34的管理体系，并有机构尝试以少数几个药品标准物质品种获得CRM证书，但还没有一家药品标准物质生产机构属于真正通过导则34认可并规范运行的。因为，ISO导则34认可的对象只针对CRM，其产品应附有特性量值和不确定度；而这些技术要求不适宜于药品标准物质或不符合国际药品标准物质的通行做法。

最近，ISO导则34修订稿已通过国际表决，拟作为国际标准ISO 17034正式发布，其最大的变化就是将非有证标准物质纳入并且不要求附特性量值的不确定度。因此，如何根据药品标准物质的特点，参照ISO 17034对标准物质特性方面的技术和管理要求，规范药品标准物质的研制生产，值得研究与实践。本文结合ISO 17034，主要介绍了国内外化学类药品标准物质研制中的通行经验与做法，以及在均匀性、稳定性、准确性和程序合规性方面应遵循的基本要求，旨在为相关部门对药品标准物质的研制或工作对照品/标准品的标定提供参考。

1 均匀性

药品标准物质均匀性评估的主要目的是为了判定最小包装单元(瓶、支、片等)间特性量值的均匀性，保证其特性量值的变动在可接受范围。虽然标准物质的均匀性检验方面的论述很多^[13,16]，但药品标准物质均匀性评估有其自身特点。

1.1 一般要求

药品标准物质均匀性检验原则上应在候选原料分装成最终产品之后进行。在某些情况下(如标准物质候选物不易均匀或原料为多个包装时)，还应先对标准物质将要定值的特性量进行均匀性初检合格后，再进行制备分装。

含量测定用药品标准物质，无论首批研制还是换批制备，均应进行均匀性评估；其他用途的标准物质，仍需进行均匀性评估，一定情况下可结合

相关数据进行均匀性的分析说明。候选原料分装后，若能证明在分装过程中均匀性没有发生变化(如吸水结块、氧化、降解、结晶等)，可适当简化均匀性检验要求。最小包装单元内为溶液的药品标准物质，可不进行均匀性检验；对最小包装单元整体使用的标准物质，均匀性评估方法及结果判定标准可依不同品种及测定方法确定。

只有均匀性检验合格以后，才可以开展随后的稳定性检验和含量测定实验。均匀性检验若不符合要求，应充分分析原因，或重新设计实验方案并开展实验；若为样品本身的原因，应重新进行样品制备或分装。

1.2 均匀性评估

药品标准物质的均匀性检验通常包括：抽样方式、抽样数目、检验项目、检验方法、最小取样量、结果判断等^[13]。

抽样方式通常包括系统抽样、随机抽样、分层抽样、整群抽样等。药品标准物质一般采取系统抽样方式，按分装过程匀速逐步抽取，按时间顺序编号、标记并记录。对外观形状为粉末、性能稳定的化学类药品标准物质，分装后均匀性检验可采取随机取样的方式，使用随机数表决定抽取样品的号码。当批量较大、无法进行随机抽样时，可将总体分成均衡的几个部分，然后按照预先定出的规则，从每一部分抽取一定支数进行抽样。对具有吸湿性的化学药品标准物质，应分别在分装过程中的不同时间点(前、中、后至少3段)分别取样。对冻干品，需在不同位点分别抽样，取样点的分布对于总体样品应有足够的代表性。对其他性状的化学类药品标准物质，可根据上述原则另行制定抽样方式。

抽样数目一般要满足统计学要求，但对一些较难获得又很珍贵或纯度很高的候选原料，可另行具体规定。原则上检验项目应选择药品标准物质标示的特性量值进行均匀性检验。检验方法应优先选用药品标准检验方法或经验证的检验方法。最小取样量和结果判断应满足规范要求即可。

2 稳定性

2.1 一般要求

药品标准物质只有证明分装后的半成品充分混均之后才能进行稳定性考察。应结合具体品种的理化性质开展稳定性研究，为确定生产、包装、储存、运输条件和稳定监测的时间间隔提供科学基

础。通常应开展影响因素试验、短期稳定性、长期稳定性研究。原则上应以实验资料为主,在确保稳定性未被低估的情况下,才能以经验资料评估为辅。

首批研制的药品标准物质,应进行短期稳定性评估;首次换批时,则应积累长期稳定性评估数据。以后的连续换批,在制备工艺一致的情况下,一般开展稳定性监测即可。标准物质上市后的稳定性监测,若发现有显著性变化或异常情况,应及时采取适宜措施。对于首批应急制备品种,若不能及时开展稳定性研究,则应在该品种发放后的一段时间内进行质量稳定性监测。

评估结束时,应根据标准物质的性质和稳定性研究结果,确定包装和贮藏条件。必要时,还应对包装材料的相容性和贮藏条件进行考察。

2.2 稳定性评估

2.2.1 经验资料评估

药品标准物质通常在药品原料或制剂申报时已经积累了相应的有关稳定性资料,故可通过可靠的化学试剂、药品原料药、冻干制剂、动植物提取物等稳定性试验或经验资料进行判断或评估。当最小包装单元的分装类型不低于其同类化学试剂或药品原料或冻干制剂等的短期稳定性研究中的包装类型时,可借用经验资料中给出的可保证其标示特性量值短期稳定的运输条件,此时确定的药品标准物质的运输时间和温度均不得超过经验资料,若超出经验资料应另外进行实验评估。当最小包装单元的分装类型低于其同类化学试剂或药品原料或冻干制剂等的短期稳定性研究中的包装类型或无可借鉴的经验资料时,应按要求进行实验评估。

2.2.2 实验评估

一般遵循具体问题具体分析的原则设计相应的实验考察方案。样品标准物质稳定性实验评估通常包括样品的抽取及取样数量、放置条件、时间间隔、考察项目、考察方法和结果判定等方面内容,应遵从标准物质的一般规定要求。其中:考察项目应首先选择标示特性量值,或在标准物质运输期间易于变化且直接影响其标示特性量值的项目。具体品种项目的设置应参考《中国药典》现行版的有关规定,如性状、水分、含量、有关物质等。

2.2.3 其他情况

对于获取的其他药品标准物质稳定性证据,若能表明标准物质稳定性未被低估,可以作为附加

证据用于评估该品种的稳定性的,如该品种原料药的稳定性资料、对照品稳定性文献资料、或从同类对照品的稳定性考察或该品种的测定或监测中获得的数据资料等。

若首批标准物质在分发时不能及时提供标准物质的长期稳定性研究资料,应制定长期稳定性研究计划,在该品种分发后、换批前,继续开展长期稳定性研究,进一步积累完善该标准物质的稳定性研究资料。

对于一些稳定性快速评价方法的测定数据,如差示扫描量热分析法(DSC)、核磁共振(NMR)波谱法等,可作为化学类药品标准物质稳定性考察的参考数据。

2.3 稳定性监测

国际上,药品标准物质通常不规定有效期;但上市发行后,中国食品药品检定研究院还会定期开展稳定性监测,一旦发现量值或变化不适宜预期用途时,均会发布停用通知或采取其他相应措施及时通知客户。

3 准确性

3.1 一般要求

药品标准物质的研制标定应根据预期用途(如含量测定和鉴别)不同,结合标准物质原料的均匀性、稳定性、特性量值范围和批次(如首批和换批)情况,合理开展相应实验项目,不同情况下开展的具体实验项目不尽相同,如对于化学对照品标定的实验项目通常包括外观性状、理化检测、结构确证、纯度检查、赋值测定等。

首批研制时,应对标准物质原料选择、生产工艺等进行详细的研究后,制定适宜的标化方案。通常根据药品标准物质的类别,制定研制和标定应遵循的一般技术要求,对于具体品种标化方案的实验设计和评价还应遵循具体问题具体分析的原则。

换批制备时,应尽可能保证批次制备工艺的一致性,测定定值时还应将测定结果与上一批次或国际对照品的量值进行比对,确保化学对照品量值的一致性和连续性。标定中所用测量方法需要确认、转移或验证的,应按照检验方法的确认、转移及验证程序要求进行。

3.2 定值原则

理化检测用药品标准物质质量值测定,选择的定值方法应考虑到其相关药品标准及预期用途,原

则上采用质量平衡原理,即一个化学对照品的主成分、水分、有机溶剂、无机杂质、有机杂质含量的总和应为100.0%,其定值公式为:含量(%)=(100.0-水分-有机溶剂-无机杂质)×纯度%。同时,可选用其他方式对特性量值进行如下测定:

1)用2种以上不同原理的已知准确度的可靠方法定值,如滴定法、色谱法、差示扫描量热法(DSC)等。

2)多个实验室协作标定。参加协作标定的实验室应具有检测药品标准物质的必备条件,每个实验室采用统一的测量方法。协作实验室的数目或独立定值组数应符合统计学的要求,负责定值的实验室必须对其他参加实验室进行质量控制和制定明确的指导原则。

生物检测用药品标准物质活性值(效价单位或毒性单位)的确定方法通常选择3个或3个以上有经验的实验室协作标定,结果经统计学处理后,一般用各协作单位结果的均值表示。

4 程序合规性

药品标准物质研制生产流程:研制立项→候选原料筛选→制备分装→均匀性评估→稳定性评估→测量定值→审核与审评→分包装和仓储→发行供应等步骤。通常情况下,把候选原料筛选、均匀性评估、稳定性评估和测量定值等称为研究标定;把制备分装、包装和仓储称为生产制备。

1)药品标准物质的研制立项通常是为了保障药品标准的实施,中国食品药品检定研究院负责建立相应的国家药品标准物质。这里所指的药品标准包括《中国药典》、部局颁药品标准、药品注册标准和药品补充检验方法等。

2)药品标准物质的研究标定是一门特殊技术系统,基于相关药品标准及分析方法,又有其特殊的定性、定量及测量溯源和统计分析方法。除前面提到的对候选物质进行均评、稳评、测量定值外,原料的筛选十分重要。根据有关信息筛选出符合要求的候选原料生产单位后,应签订采购合同或协议。候选原料到货后,先要根据合同或协议逐一核对有关信息,再根据供应商提供的检验报告或开展实验进行确证。如发现有破损、变质、受潮等异常时,应及时退换货。验收合格候选的原料,应根据品种特性分类、分库存放,确保原料储存所需的温

度、湿度等环境条件,保证存储质量。毒、麻、精、放、易制毒、危险化学品等候选原料的管理,还应按照国家及北京市的相关规定执行。

3)药品标准物质的生产制备与相应的药品生产GMP要求基本一致,环境温度和相对湿度应与药品生产工艺要求相适应。

药品标准物质的分装应根据其类别,如药材类、固体粉末类、液体类、冻干品等的分装操作规范的不同要求进行。标准物质在分装过程中应严格管理,尽量避免吸潮、光照、氧化、交叉污染等因素对其质量产生影响,并将温度和相对湿度控制在一定范围内。毒品或有伤害性物质必须在手套箱内分装;必要时,可通过对手套箱灌充氮气等惰性气体,达到对氧气的控制。分装容器通常有易折(棕色熔封)安瓿瓶、密封西林瓶或螺口玻璃/塑料药瓶等。对于装量极微的冷冻干燥品种,一般需加有赋形剂,严格控制装量差异和冻干中的条件。

包装应按照规范做好标签打印、标签信息核对、贴标、装盒/装袋(箱),以及标签说明书产品信息单,品种、名、提醒用户注意事项,适用标准等。其中,标准物质标签和说明书应包括批号、中英文名称、规格、用途、贮藏,警示性提示、该标准物质的适用标准等信息,必要时附有图谱和不确定度,以便于检验人员正确使用。包装成品入库应根据标准物质的理化特性合理分区存放。

4)药品标准物质的审核与审评,统一由国家药品标准物质委员会秘书处组织。通常由熟悉被审评品种的分委会专家对相关专业的标准物质进行技术审评,审评专家对药品标准物质报告从原材料选择、制备方法、标定方法、标定结果、数据统计分析、定值准确性、原(材)料均匀性、稳定性等方面进行审评,并提出审评意见。必要时,秘书处还可组织召开药品标准物质集中审评会,就发现的问题进行讨论和交流,形成全面客观的评审意见。根据专家审评意见,最后经授权签字人签批后,药品标准物质才可上市发行。

上述每一环节均应符合药品标准物质质量管理体系要求,遵从相应的受控操作规范。此外,标准物质供应上市后,还应定期开展质量监测,并做好用户的信息反馈和申诉处理。

5 结语

标准物质不同于一般的商品,药品标准物质

更为特殊,是为药品标准定制生产出来的、现行有效的量值物质。中国食品药品检定研究院参照ISO导则34 标准物质生产者能力的一般要求,建立了药品标准物质生产质量管理体系,并于2014年3月7日运行。目标就是向国际标准看齐,规范药品标准物质的研究标定和生产管理,明确标准物质研制生产各环节要素和责任主体,加强全过程的质量控制,确保药品标准物质的量值稳定、准确、可靠。

参考文献:

- [1] 李慧义, 丁丽霞. 药品检验用化学标准物质的研究及技术要求(上,下)[J]. 中国药师, 2007, 10(2): 125-131.
- [2] 丁丽霞, 周海钧. 生物标准物质的研究和技术要求(上,下)[J]. 中国药师, 2007, 10(3): 229-235.
- [3] 马双成, 戴忠, 丁丽霞. 用于植物药质量控制的中药标准物质的技术要求和选择原则(下)[J]. 中国药师, 2005, 8(3): 281-284.
- [4] 马玲云, 宁保明, 陈国庆, 等. 国家药品标准物质研制技术要求的介绍[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(10): 1990-1992.
- [5] 马玲云, 刘明理, 马双成. 国家药品标准物质的发展历程与现状[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(13): 1017-1021.
- [6] Roger L, Williams. Official USP Reference Standards: Metrology Concepts, Overview, and Scientific Issues and Opportunities[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2006, 40: 3-15.
- [7] General Guidelines for the Establishment, Maintenance and Distribution of Chemical Reference Substances[S]. Annex 3, WHO Technical Report Series 943, 2007.
- [8] European Pharmacopoeia [S]. General Texts: 5.12 Reference Standards, 2011: 639-644.
- [9] USP [S]. General Chapter <11>: General Requirements/USP Reference Standard, 2011: 38-39.
- [10] 中国药典 2015版(四部) 9901 国家药品标准物质制备指导原则[S]. 2015: 416-416.
- [11] 中国药典 2015版(四部) 0291 国家药品标准物质通则[S]. 2015: 33-33.
- [12] 国家食品药品监督管理局人事司/国家食品药品监督管理局高级研修学院组织编写. 药品检验技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 290-292.
- [13] 全国标准物质管理委员会 编著. 标准物质的研制管理与应用[M]. 北京: 中国计量出版社, 2010: 41-50.
- [14] International Organization for Standardization. General Requirements for the Competence of Reference Material Producers[S]. ISO Guide 34, 2009.
- [15] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL04 标准物质/标准样品生产者能力认可准则[S]. 2010.
- [16] 全国标准物质管理委员会编. 标准物质定值原则和统计学原理[M]. 北京: 中国质检出版社, 2011: 70-107.
- [17] 卢晓华, 郭敬, 汪斌, 等. 对新版ISO导则34的理解[J]. 化学分析计量, 2012, 21(1): 79-81.

(收稿日期 2016年10月24日 编辑 王萍)