

## 附件 1: 9901 国家药品标准物质研制指导原则通则公示稿 (第 1 次)

## 9901 国家药品标准物质制备研制指导原则

1 本指导原则用于规范和指导国家药品标准物质的制备研制, 保证国家药品标  
2 准的执行。

## 3 一、国家药品标准物质品种的确定

4 根据国家药品标准制定及修订的需要, 确定药品标准物质的品种。

## 5 二、候选国家药品标准物质原料的选择

6 1. 原料的选择应满足适用性、代表性及可获得性的原则。

7 2. 原料的性质应符合使用要求。

8 3. 原料的均匀性、稳定性及相应特性量值范围应适合该标准物质的用途。

9 4. 对照药材或对照提取物原料的基原、药用部位、采收加工、饮片炮制应符合  
10 相应法定药品标准规定。

## 11 三、候选国家药品标准物质的制备

12 1. 根据候选药品标准物质的理化性质, 选择合理的制备方法和工艺流程, 防  
13 止相应特性量值的变化, 并避免被污染。

14 2. 对不易均匀的候选药品标准物质, 在制备过程中除采取必要的均匀措施外,  
15 还应进行均匀性初检。

16 3. 对相应特性量值不稳定的候选药品标准物质, 在制备过程中应考察评估影  
17 响稳定性的因素, 采取必要的措施保证其稳定性, 并选择合适的储存条件。

18 4. 当候选药品标准物质制备量大时, 为便于保存可采取分级分装。

19 5. 中药对照提取物的制备应充分保留主要有效成分或指标性成分, 含量测定  
20 用中药对照提取物主要有效成分或指标性成分的含量应不低于 60%。

21 6. 候选药品标准物质供应者须具备良好的实验条件和能力, 并提供以下  
22 资料。

23 (1) 试验方法、量值、试验重复次数、必要的波谱及色谱等资料;

24 (2) 符合稳定性要求的储存条件(温度、湿度和光照等);

25 (3) 候选药品标准物质引湿性研究结果及说明;

26 (4) 加速稳定性研究结果;

27 (5) 有关物质的鉴别及百分比，国家药品标准中主组分的相对响应因子等具  
28 体资料；

29 (6) 涉及危害健康的最新的安全性资料。

#### 30 四、候选国家药品标准物质的标定

31 国家药品标准物质的标定由国家药品检定机构负责。候选药品标准物质按以  
32 下要求进行标定，必要时应与国际标准物质进行比对。

##### 33 1. 化学结构或组分的确证定性分析

34 (1) 验证已知结构的化合物需要提供必要的理化参数及波谱数据，并提供相  
35 关文献及对比数据。如无文献记载，应提供完整的结构解析过程。

36 (2) 对于不能用现代理化方法确定结构的药品标准物质，应选用适当的方法  
37 对其组分进行确证。

38 (3) 候选对照药材应采用性状、显微等形态学方法以及薄层色谱法等方法进  
39 行鉴定，必要时采用分子生物学等技术，保证基原准确。

40 (4) 候选中药对照提取物可采用化学法或色谱法进行鉴定。在标准规定色谱  
41 条件下，候选中药对照提取物的指纹图谱或特征图谱应满足其指定色谱峰与对照  
42 图谱的一致性及相关度的相关要求。候选中药对照提取物的指纹图谱与对照指纹  
43 图谱相比较，其相似度应不低于 0.98。

##### 44 2. 理化性质检查分析

45 应根据药品标准物质的特性和具体情况确定理化性质检验分析项目，如性状、  
46 熔点、相对密度、折光率、浸出物、比旋度、晶型以及干燥失重、引湿性等。

##### 47 3. 纯度及有关物质检查分析

48 应根据药品标准物质的使用要求确定纯度及有关物质的检查项，如反应中间  
49 体、副产物及相关杂质等。

##### 50 4. 水分测定

51 应根据药品标准物质的特性和使用目的，采用干燥失重法或水分测定法等对  
52 水分含量进行测定。

##### 53 ~~4. 均匀性检验~~

54 ~~凡成批制备并分装成最小包装单元的候选药品标准物质，必须进行均匀性检~~  
55 ~~验。对于分级分装的候选药品标准物质，凡由大包装分装成最小包装单元时，均~~  
56 ~~应进行均匀性检验。~~

## 5. 定值

符合上述要求后，方可进行定值。

定值的测量方法应经方法学考察证明准确可靠。应先研究测量方法、测量过程和样品处理过程所固有的系统误差和随机误差，如溶解、分离等过程中被测样品的污染和损失；对测量仪器要定期进行校准，选用具有可溯源的基准物；要有可行的质量保证体系，以保证测量结果的溯源性。

(1) 定值原则 在测定一个候选化学标准品/对照品含量时，水分、有机溶剂、无机杂质和有机成分测定结果的总和应为 100%。[对照药材及中药对照提取物采用中药化学对照品量值传递定值。](#)

(2) 选用下列方式对候选药品标准物质定值

① **绝对定值法** 即采用高准确度的绝对或权威测量方法定值 测量时，要求两个以上分析者在不同的实验装置上独立地进行操作。

② **不同原理定值法** 即采用两种及两种以上不同原理的已知准确度的可靠方法定值 研究不同原理的测量方法的精密度，对方法的系统误差进行估计，采取必要的手段对方法的准确度进行验证。

③ **协作定值法** 即多个实验室协作定值 参加协作标定的实验室应具有候选药品标准物质定值的必备条件及相关实验室资质。每个实验室应采用规定的测量方法。协作实验室的数目或独立定值组数应符合统计学的要求。

### 五、候选国家药品标准物质的均匀性**检验评估**

凡成批制备并分装成最小包装单元的候选药品标准物质，必须采用**适宜的方法**进行均匀性**检验评估**。对于分级分装的候选药品标准物质，凡由大包装分装成最小包装单元时，均应进行均匀性**检验评估**。**均匀性评估可包括实验性研究和对有关材料均匀性的先验性证据（包括以往的实验证据）的使用，或两者结合。**

### **五六、**候选国家药品标准物质的稳定性**考察评估**

1. 候选**国家药品标准物质**应在规定的储存或使用条件下，定期进行相应特性量值的稳定性**考察评估**。

2. 稳定性**考察评估**的时间间隔可以依据先密后疏的原则。在**考察评估**的期间内应有多个时间间隔的监测数据。

(1) 当候选药品标准物质有多个特性量值时，应选择易变的和有代表性的特性量值进行稳定性**考察评估**。

- 87 (2) 选择不低于定值方法精密度和具有足够灵敏度的测量方法进行稳定性  
88 考察评估。
- 89 (3) 考察评估稳定性所用样品应从总样品中随机抽取,抽取的样品数对于总  
90 体样品有足够的代表性。
- 91 (4) 按时间顺序进行的测量结果应在测量方法的随机不确定度范围内波动。

附件 2 : 9901 国家药品标准物质研制指导原则修订/起草说明

9901 国家药品标准物质研制指导原则修订说明

根据对照药材及对照提取物的研制规范,新增对照药材和对照提取物有关要求;根据国家药品标准物质研制实际情况和国内外标准物质研制的有关准则,对候选国家药品标准物质的理化性质检查、纯度及有关物质、定值、均匀性和稳定性考察等内容进行修订,同时新增水分测定。