

## 9102 兽药杂质分析指导原则

本原则用于指导兽药质量标准中化学合成或半合成的有机原料药及其制剂杂质分析,并供兽药研究、生产、质量标准起草和修订参考。

任何影响兽药纯度的物质均称为杂质。兽药质量标准中的杂质系指在按照经国务院兽医行政管理部门依法审查批准的规定工艺和规定原辅料生产的兽药中,由其生产工艺或原辅料带入的杂质,或在贮存过程中产生的杂质。兽药质量标准中的杂质不包括变更生产工艺或变更原辅料而产生的新的杂质,也不包括掺入或污染的外来物质。兽药生产企业变更生产工艺或原辅料,并由此带进新的杂质对原质量标准的修订,均应依法向国务院兽医行政管理部门申报批准。兽药中不得掺入或污染兽药或其组分以外的外来物质。对于假劣兽药,必要时应根据各具体情况,可采用非法定分析方法予以检测。

### 1.1 杂质的分类

按杂质化学类别和特性,杂质可分为:有机杂质、无机杂质、有机挥发性杂质。按其来源,杂质可分为:一般杂质和特殊杂质。一般杂质是指在自然界中分布较广泛,在多种药物的生产和贮藏过程中容易引入的杂质,如铁盐、铵盐等。特殊杂质是指在特定药物的生产和贮藏过程中引入的杂质,多指有关物质。按其毒性,杂质又可分为:毒性杂质和信号杂质。毒性杂质如重金属、砷盐;信号杂质如氯化物、硫酸盐等,一般盐无毒,但其含量的多少可反映药物纯度和生产工艺或生产过程问题。由于杂质的分类方法甚多,所以,兽药质量标准中检查项下杂质的项目名称,应根据中国兽药典委员会编写的《兽药**国家标准编写细则工作手册**》的要求进行规范。如有机杂质的项目名称可参考下列原则选用。

~~(1)~~1. 检查对象明确为某一物质时,就以该杂质的化学名作为项目名称,如碘硝酚中的“对硝基苯酚”,恩诺沙星中的“环丙沙星”,盐酸林可霉素中的“林可霉素 B”等。如果该杂质的化学名太长,又无通用的简称,可参考肾上腺素中的“酮体”,阿莫西林中的“阿莫西林聚合物”等选用相宜的项目名称。在质量标准起草说明中应写明已明确杂质的结构式。

~~(2)~~2. 检查对象不能明确为某一单一物质而又仅知为某一类物质时,则其项目名称可采用“其他甾体”“其他生物碱”“其他氨基酸”“还原糖”“脂肪酸”“芳香第一胺”“含氯化物”“残留溶剂”或“有关物质”等。

~~(3)~~3. 未知杂质,仅根据检测方法选用项目名称,如“杂质吸光度”“易氧化物”“易炭化物”“不挥发物”“挥发性杂质”等。

### 1.2 质量标准中杂质检查项目的确定

新原料药和新制剂中的杂质,应按国家有关新兽药申报要求进行研究,也可参考 VICH 的文件 GL10(新兽用原料药中的杂质)和 GL11(新兽用制剂中的杂质)进行研究,并对杂质和降解产物进行安全性评价。新兽药研制部门对在合成、纯化和贮存中实际存在的杂质和潜在的杂质,应采用有效的分离分析方法进行检测。对于表观含量**大于附表鉴定限度以下但在 0.2% 及其以上的杂质以及表观含量在 0.2% 以下的**具强烈生物作用的杂质或毒性杂质,予以定性或确证其结构。对在稳定性试验中出现的降解产物,也应按上述要求进行研究。新兽药质量标准中的杂质检查项目应包括经研究和稳定性考察检出的,并在批量生产中出现的

杂质和降解产物，并包括相应的限度，结构已知和未知的这类杂质属于特定杂质。除降解产物和毒性杂质外，在原料中已控制的杂质，在制剂中一般不再控制。原料药和制剂中的无机杂质，应根据其生产工艺、起始原料情况确定检查项目，但对于毒性无机杂质，应在质量标准中规定其检查项。兽药杂质的报告、鉴定和质控限度参照 VICH 的文件 GL10（新兽用原料中的杂质）和 GL11（新兽用制剂中的杂质）（附表）。若制定的限度高于附表限度，则需进行科学评估；若杂质的毒性很大，应制定更低限度。

附表 兽药杂质的报告、鉴定和质控限度

		最大日剂量	报告限度	鉴定限度	质控限度
原料	共用药	≤2g	0.05%	0.10%或 1.0mg TDI <sup>a</sup>	0.15%或 1.0mg TDI <sup>a</sup>
		>2g	0.03%	0.05%	0.05%
	仅兽用		0.10%	0.20%	0.50%
制剂				0.3%	1.0% 1.0%

<sup>a</sup> 取限度低者。

报告限度（Reporting Threshold）：大于此限度的杂质均应在检测报告中报告具体的检测数据。

鉴定限度（Identification Threshold）：大于此限度的杂质均应进行定性分析，确定其化学结构。

质控限度（Qualification Threshold）：大于此限度的杂质均应基于其生物安全性评估数据，确定控制限度。

TDI：兽药杂质的每日总摄入量（Total daily intake）。

在仿制兽药的研制和生产中，如发现其杂质模式与其原始开发兽药不同或与已有法定质量标准规定不同，需增加新的杂质检查项目的，应按上述方法进行研究，申报新的质量标准或对原质量标准进行修订，并报国务院兽医行政管理部门审批。

共存的异构体和抗生素多组分一般不作为杂质检查项目，作为共存物质，必要时，在质量标准中规定其比例，以保证生产用的原料药与申报注册时的一致性。但当共存物质为毒性杂质时，该物质就不再认为是共存物质。在单一对映体药物中，可能共存的其他对映体应作为杂质检查，并设比旋度项目。对消旋体药物的质量标准，必要时可以设旋光度检查项目。

残留溶剂，应根据生产工艺中所用有机溶剂及其残留情况，确定检查项目。可参考本兽药典关于残留溶剂的要求，或参考 VICH 的文件 GL18R（杂质：新兽药兽用制剂、原料和辅料中残留溶剂（R））。对残留的毒性溶剂，应规定其检查项目。

### 三、杂质检查分析方法和杂质的限度

杂质检查分析方法应专属、灵敏。杂质检查应尽量采用现代分离分析手段，主成分与杂质和降解产物均能分开，其检测限应满足限度检查的要求，对于需做定量检查的杂质，方法的定量限应满足相应的要求。

杂质检查分析方法的建立应按本兽药典的要求做方法验证。在研究时，应采用几种不同的分离分析方法或不同测试条件以便比对结果，选择较佳的方法作为质量标准的检查方法。杂质检查分析方法的建立，应考虑普遍适用性，所用的仪器和试验材料应容易获得。对于特殊试验材料，应在质量标准中写明。在杂质分析的研究阶段，可用可能存在的杂质、强制降

解产物，分别或加入主成分中，配制供试溶液进行色谱分析，调整色谱条件，建立适用性要求，保证方法专属、灵敏。

杂质研究中，应进行杂质的分离纯化制备或合成制备，以供进行安全性和质量研究。对确实无法获得的杂质和降解产物，研制部门在兽药质量研究资料和兽药质量标准起草说明中应写明理由。

在采用现代色谱技术对杂质进行分离分析的情况下，对特定杂质中的已知杂质和毒性杂质，应使用杂质对照品进行定位；如无法获得该对照品时，可用相对保留值进行定位；特定杂质中的未知杂质可用相对保留值进行定位。~~应使用多波长检测器研究杂质在不同波长下的检测情况，并求得在确定的一个波长下，已知杂质，特别是毒性杂质对主成分的相对响应因子。已知杂质或毒性杂质对主成分的相对响应因子在0.9~1.1范围内时，可以用主成分的自身对照法计算含量，超出0.9~1.1范围时，宜用对照品对照法计算含量。也可用经验证的相对响应因子进行校正后计算。~~杂质含量可按照薄层色谱法（附录 0502）和高效液相色谱法（附录 0512）测定。

对于立体异构体杂质的检测广泛采用手性色谱法和高效毛细管电泳法等。手性高效液相色谱法，包括手性固定相法和手性流动相添加剂法（直接法）、手性试剂衍生化法（间接法），其中手性固定相法由于其一般不需要衍生化、定量分析准确性高、操作简便等特点，在手性药物的杂质检测中应用较多，缺点是每种固定相的适用对象有限制，需根据药物的结构特征选择合适的手性柱。对于立体异构体杂质检查方法的验证，立体专属性（选择性）和手性转化是实验考察的重点；通常立体异构体杂质的出峰顺序在前，而母体药物在后，有利于两者的分离和提高检测的灵敏度。另外，由于手性色谱法不能直接反映手性药物的光学活性，需要与旋光度或比旋度测定相互补充，以有效控制手性药物的质量。

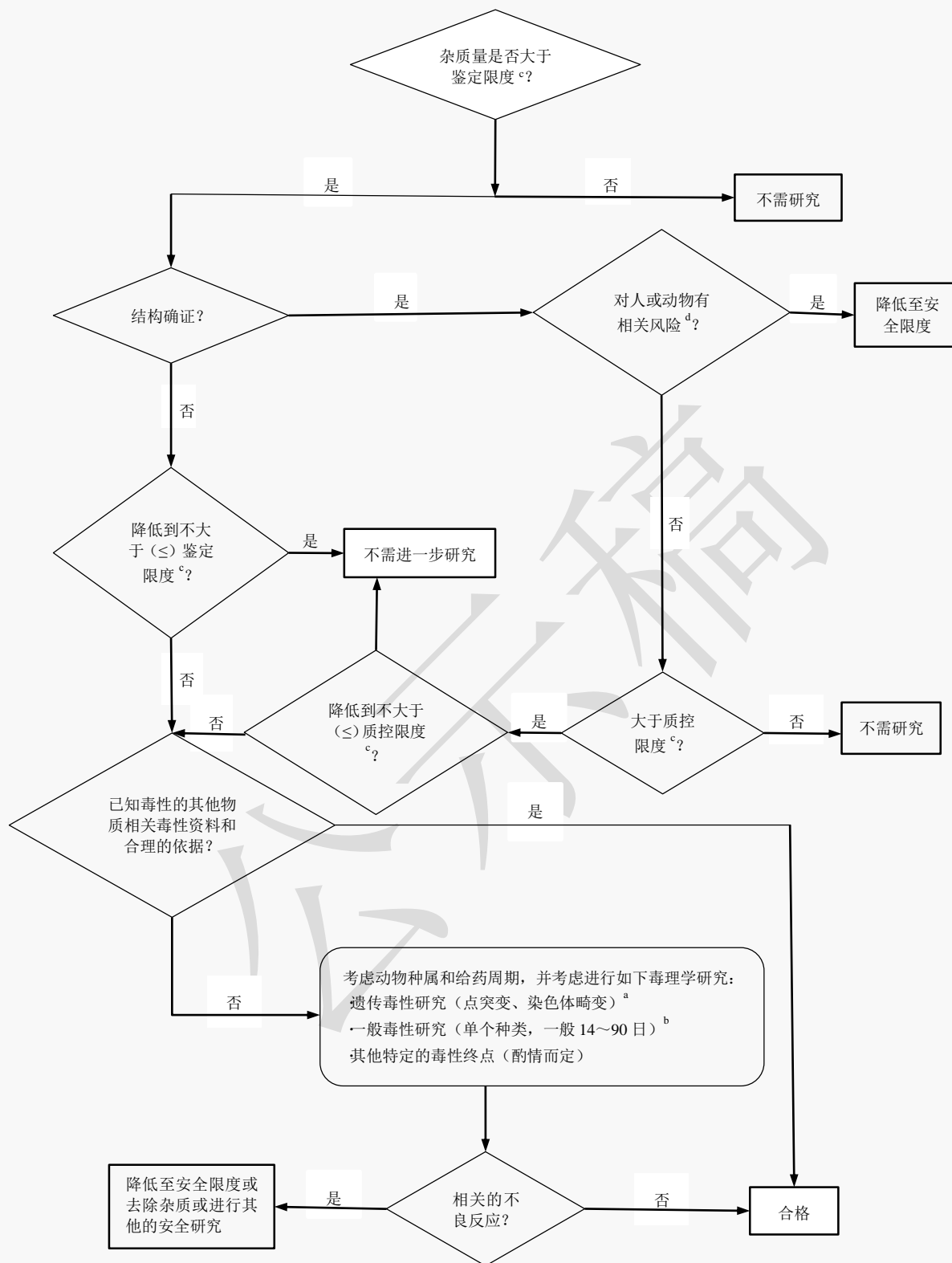
~~在用薄层色谱法分析杂质时，可采用杂质对照品或主成分的梯度浓度溶液比对，对杂质斑点进行半定量评估，质量标准中应规定杂质的个数及其限度。~~

由于色谱法杂质限度检查受色谱参数设置值的影响较大，有关操作注意事项应在起草说明中写明，必要时，可在质量标准中予以规定。

杂质限度的制订应考虑如下因素：杂质及含一定限量杂质的兽药的毒理学研究结果；给药途径；每日剂量；给药动物；杂质药理学可能的研究成果；原料药的来源；治疗周期；在保证安全有效的前提下，兽药生产企业对生产高质量兽药所需成本和使用用户对兽药价格的承受力。

兽药质量标准对毒性杂质和毒性残留有机溶剂应严格规定限度。残留有机溶剂的限定制订可参考本兽药典和 VICH 的有关文件。

附图：兽药杂质鉴定和质控决策树



注：a) 如需要，应进行最低限度的筛选试验（如潜在遗传毒性）。认可的该类试验包括：体外点突变和染色体畸变试验。

b) 如需进行一般毒理研究，应进行一项或多项研究以便对未质控和已质控的物质进行比较。研究时长根据已知的相关信息而定，应使用最能反映杂质毒性的动物种属。根据具体情况，可进行单次给药试验，

---

尤其是针对单剂量给药的药物。一般最短 14 日，最长 90 日。

c) 如果杂质具有特殊毒性则应降低限度。

d) 例如，是否了解该杂质的安全性数据，或其能够排除具有此结构类型的杂质在一定浓度下与人或动物接触的可能？

仅供内部参考