

## 9034 国家兽药标准物质制备研制指导原则

本指导原则用于规范和指导国家兽药标准物质的制备研制，保证兽用中药国家标准的执行。

### 一、国家兽药标准物质品种确定

根据兽药国家标准制定及修订的需要，确定国家兽药标准物质的品种。

### 二、候选国家兽药标准物质原料的选择

1. 原料的选择应满足适用性、代表性及可获得性的原则。
2. 原料的性质应符合使用要求。
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。
4. 对照药材或对照提取物原料的基原、药用部位、采收加工、饮片炮制应符合相应法定标准规定。

### 三、候选国家兽药标准物质的制备

#### (一) 基本原则

1. 根据候选兽药标准物质的理化性质，选择合理的制备方法和工艺流程，防止相应特性量值的变化，并避免被污染。
2. 对不易均匀的候选兽药标准物质，在制备过程中除采取必要的均匀措施外，还应进行均匀性初检。
3. 对相应特性量值不稳定的候选兽用中药标准物质，在制备过程中应考察影响稳定性的因素，采取必要的措施保证其稳定性，并选择合适的储存条件。
4. 当候选兽用中药标准物质制备量大时，为便于保存可采取分级分装。
5. 供制备含量测定用的兽用中药化学对照品原料一般要求纯度不低于98%，仅供制备薄层色谱鉴别检查用的兽用中药化学对照品原料一般要求纯度不低于90%。
6. 兽用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，含量测定用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%。

7. 候选兽用中药标准物质供应者须具备良好的实验条件和能力，并提供以下资料：

- (1) 试验方法、量值、试验重复次数、必要的波谱及色谱等资料；
- (2) 符合稳定性要求的贮存条件（温度、湿度和光照等）；
- (3) 候选兽药标准物质引湿性研究结果及说明；
- (4) 加速稳定性研究结果；
- (5) 有关物质的鉴别及百分比，兽药国家标准中主组分的相对响应因子等具体资料；
- (6) 涉及危害健康的最新的安全性资料。

#### (二) 对照品

对照品原料可从天然植物（中药材）中提取，部分可由化学途径合成。对于合成所得的对照品，其制备、标定同化学对照品。提取所得对照品的制备应工艺稳定，保证分离纯化的效果。

#### (三) 对照药材

1. 根据对照药材的使用要求及用途，应选择规范种植的新鲜道地药材，无污染，无虫霉，防止相应质量指标发生变化。

2. 对照药材应经生药学鉴定明确基原，同时明确产地、药用部位、采收期、加工方法、制备工艺，同时应根据其性质和稳定性确定包装及贮藏条件等。

3. 多基原的对照药材应确保具有共性鉴别特征。

#### (四) 对照提取物

1. 根据对照提取物的使用要求，应明确其提取原材料的基本信息，并对原材料的主要成分进行定性定量确证。

2. 应规定对照提取物提取方式、提取工艺、干燥方式、添加的辅料类型等。

### 四、候选国家兽药标准物质的标定

#### (一) 对照品

候选对照品按以下要求进行标定，必要时应与国际标准物质等进行比对。

1. **化学结构或组分的确证定性分析** 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。

2. **理化性质检查分析** 应根据对照品的特性和具体情况确定理化性质检验项目，如性状、熔点、比旋度、晶型以及干燥失重、引湿性等。

3. **纯度及有关物质检查分析** 应根据对照品的使用要求确定纯度及有关物质的检查项，如反应中间体、副产物及相关杂质等。

4. **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兽药标准物质，必须进行均匀性检验。对于分级分装的候选对照品，凡由大包装分装成最小包装单元时，均应进行均匀性检验。

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%。

(2) 选用下列方式对候选对照品定值

①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采用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多个实验室协作定值 参加协作标定的实验室应具有候选对照品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。

## （二）对照药材

候选对照药材按以下要求进行标定，根据使用需求，无需定值，为保证质量，可进行含量测定。

1. **鉴定真伪，明确基原** 用作对照药材的兽用中药国家标准物质需经过真伪鉴定。多基原的药材需明确其基原。必要时可采用分子生物学等技术鉴定。

2. **理化性质分析** 应根据对照药材的特性和具体情况确定理化性质检验项目，如水分、总灰分等。

3. **薄层鉴别** 一般应根据对照药材的特性和具体用途确定至少2种薄层鉴别项，必要时应与国内或国际权威对照药材进行比对，已知对照药材中所含的化学成分时，还应尽可能与对照品进行比对。首批制备的对照药材应以基原准确、可靠的药材标本或采集的植物标本作对照，已知药材所含的化学成分时，尽可能同时以单体中药对照品作对照。换批时，一般应以首批对照药材作对照，薄层色谱结果须与首批色谱一致，以保证对照药材的延续性。

4. **定值** 为了保证对照药材的质量，有条件的情况下可进行含量测定。测量方法应经方法学考察证明准确可靠。结果以有效成分/指标成分应不少于特定量值计。

## （三）对照提取物

候选对照提取物按以下要求进行标定，根据使用需求，为保证质量，应提供对照提取物的特征图谱。

1. **鉴定真伪，明确基原** 用作对照提取物的兽用中药原料需经过真伪鉴定和明确其提取工艺。

2. **理化性质分析** 应根据对照提取物的特性和具体情况确定理化性质检验项目，如水分、总灰分等。

3. **指纹图谱或特征图谱** 在标准规定色谱条件下，候选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图谱的一致性及相似度的相关要求。候选对照提取物的指纹图谱与对照指纹图谱相比较，其相似度应不低于0.98。

4. **定值** 应对照提取物中指标成分的含量进行测定，测量方法应经过方法学考察证明准确可靠，结果以指标成分应不少于特定量值计。

## 五、 候选国家兽药标准物质的稳定性考察评估

1. 候选兽药标准物质应在规定的贮存或使用条件下，定期进行相应特性量值的稳定性**考察评估**。

2. 稳定性考察的时间间隔可以依据先密后疏的原则。在考察期间内应有多个时间间隔的监测数据。

（1）当候选兽药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**；

（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**考察评估**；

（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体样品有足够的代表性；

（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。