

指导原则编号：【H】GPH2-1

# 化学药物原料药制备和结构确证研究的 技术指导原则

二〇〇五年三月

# 目 录

一、化学药物原料药制备研究的技术指导原则 .....	1
(一) 概述 .....	1
(二) 原料药制备研究的一般过程 .....	2
(三) 原料药制备研究的基本内容 .....	3
1、工艺的选择 .....	3
2、起始原料和试剂的要求 .....	4
3、工艺数据的积累 .....	5
4、中间体的研究及质量控制 .....	6
5、工艺的优化与中试 .....	8
6、杂质的分析 .....	9
7、“三废”的处理 .....	9
8、工艺的综合分析 .....	10
(四) 名词解释 .....	10
(五) 参考文献 .....	10
(六) 附件 .....	12
二、化学药物原料药结构确证研究的技术指导原则 .....	12
(一) 概述 .....	12
(二) 原料药结构确证研究的一般过程 .....	13
(三) 原料药结构确证研究的基本内容 .....	14
1、研究方案的制订 .....	14

2、测试样品的要求.....	18
3、结构确证研究的一般内容.....	18
4、参考文献和结构确证用对照品对结构确证的意义与要求.....	25
5、综合解析.....	26
6、药物的名称、结构式及理化常数.....	26
(四) 名词解释.....	28
(五) 参考文献.....	28
三、著者.....	29



# 一、化学药物原料药制备研究的技术指导原则

## (一) 概述

原料药的制备是药物研究和开发的基础，是药物研发的起始阶段，其主要目的是为药物研发过程中药理毒理、制剂、临床等研究提供合格的原料药，为质量研究提供信息，通过对工艺全过程的控制保证生产工艺的稳定、可行，为上市药品的生产提供符合要求的原料药。

本指导原则旨在反映原料药制备研究的基本规律，并遵循该规律进行原料药的研发，确定符合相关法规的、科学的基本技术要求，为药物研发者在原料药制备研究中提供基本的技术指导，同时使药物研发者在药品评价过程中所需要关注的问题有一个清楚的认识。

本指导原则主要内容为概述、研究的一般过程、研究的基本内容、名词解释、参考文献等。概述就本指导原则起草的目的意义、适用范围等方面进行介绍。研究的一般过程为药物研发者提供原料药制备研究的通用规律，使药物研发者对药物研发过程有一个整体的认识。研究的基本内容主要对工艺的选择、起始原料和试剂的要求、工艺数据的积累、中间体的要求、工艺的优化与中试、杂质的分析、“三废”的处理和工艺的综合分析等方面进行了阐述，其研究内容基本上是按照原料药制备的研发过程进行设置的，从实验室阶段到工业生产阶段均提出了相应的要求，强调了对工艺过程控制的重要性，目的是使药物研发者按照以上要求进行研究可以得到一个合理、可行的生产工艺；名词解释对本指导原则中涉及的专有名词进行解释，以免引起歧义；参考文献给出本指导原则所采用的文献依据。

本指导原则是一个通用的原则，适用于经化学全合成或半合成以及从

动、植物中提取的原料药的研制，包括新药、进口药和已有国家标准的药物。经微生物发酵得到的药物也可参考本指导原则的相关要求。

需要说明的是，在药物研发过程中，由于药物自身的特性，存在很多特殊情况，并且随着学科的发展，新技术和新方法不断出现，会遇到很多目前难以预料的问题，因此本指导原则只是给予药物研发者在原料药制备研究中应关注的基本问题，药物研发者亦可根据原料药研发的实际情况，采用其他更有效的方法和手段，但是必须符合药物研发的规律，并提供科学合理的依据。

## （二）原料药制备研究的一般过程

原料药制备研究是一个复杂的过程，存在很多特殊的情况，但均应遵循一般规律性的要求，即工艺可行、稳定，能够工业化生产，同时能制备出质量合格的原料药，因此原料药制备的研究必须要遵循共同的原则。本部分的目的在于阐明原料药研发过程中共同的基本规律，为药物研发者提供原料药制备研究的通用规则，使研发者不仅对原料药制备研究的全过程有一个整体的理解，而且对其中每一阶段的目的有清晰的认识，以便在药物研发中做到有的放矢、科学稳妥、高效快捷地开展研究并获得符合要求的原料药。

原料药制备研发过程一般包括以下六个阶段：

1、确定目标化合物：通过文献调研、药效学筛选实验或其它有关基础研究工作，确定拟研发的目标化合物。

2、设计合成路线：根据目标化合物的结构特性，参考国内外相关文献，综合分析，确定工艺可行、成本合理、收率相对较高的合成路线。

3、制备目标化合物：通过化学反应、生物发酵或其他方法制备出质量符合要求的目标化合物，为产品进行结构确证、质量控制等药学方面的研究以及药理毒理和临床研究提供合格的样品。

4、结构确证：使用物理和化学方法，确证目标化合物的结构（参见《原料药结构确证研究的技术指导原则》）。

5、工艺优化：综合考虑原材料获得的难易程度、工艺路线的反应条件、环保和安全、产品的纯化等对生产工艺进行优化。

6、中试研究和工业化生产：通过对中试和工业化生产工艺的研究，确定稳定、可行的工艺，为药物进一步研发提供符合要求的原料药。

### （三）原料药制备研究的基本内容

#### 1、工艺的选择

药物制备工艺选择的目的是通过对拟研发的目标化合物进行文献调研，了解和认识该化合物的国内外研究情况和知识产权状况，设计或选择合理的制备路线。对所采用的工艺进行初步的评估，也为药物的技术评价提供依据。

对于新的合成化学实体，根据其结构特征，综合考虑起始原料获得的难易程度、合成步骤的长短、收率的高低以及反应条件、反应的后处理、环保要求等因素，确定合理的合成路线；或者根据国内外对类似结构化合物的文献报道进行综合分析，确定适宜的合成方法。

对于通过微生物发酵或从动、植物中提取获得的原料药，经对原材料和工艺过程的可控性分析，综合考虑成本、环保要求等，确定一条产品质量可控、收率较高的工艺路线。

对于结构已知的药物，通过文献调研，对有关该药物制备的研究情况进行全面的了解；对所选择的路线从收率、成本、“三废”处理、起始原料是否易得、是否适合工业化生产等方面进行综合分析比较，选择合理的合成路线。若为创新路线，应与文献报道路线进行比较。

## 2、起始原料和试剂的要求

在原料药制备工艺研究的过程中，起始原料和试剂的质量是原料药制备研究工作的基础，直接关系到终产品的质量和工艺的稳定性，可为质量研究提供有关的杂质信息，也涉及到工业生产中的劳动保护和安全生产问题。因此，应对起始原料和试剂提出一定的要求。

2.1 起始原料的选择原则：起始原料应质量稳定、可控，应有来源、标准和供货商的检验报告，必要时应根据制备工艺的要求建立内控标准。对由起始原料引入的杂质、异构体，必要时应进行相关的研究并提供质量控制方法；对具有手性的起始原料，应制订作为杂质的对映异构体或非对映异构体的限度，同时应对该起始原料在制备过程中可能引入的杂质有一定的了解。

2.2 试剂和溶剂的选择：一般应选择毒性较低的试剂，避免使用一类溶剂，控制使用二类溶剂，同时应对所用试剂、溶剂的毒性进行说明，以利于在生产过程中对其进行控制，有利于劳动保护。有机溶剂选择的详细内容参见《化学药物有机溶剂残留量研究的技术指导原则》。

2.3 内控标准：由于制备原料药所用的起始原料、试剂可能存在着某些杂质，若在反应过程中无法将其去除或者参与了反应，对终产品的质量有一定的影响，因此需要对其进行控制，制定相应的内控标准。一般要求



对产品质量有一定影响的起始原料、试剂应制订内控标准，同时还应注意在工艺优化和中试过程中起始原料和重要试剂规格的改变对产品质量的影响。

一般内控标准应重点考虑以下几个方面：(1) 对名称、化学结构、理化性质要有清楚的描述；(2) 要有具体的来源，包括生产厂家和简单的制备工艺；(3) 提供证明其含量的数据，对所含杂质情况（包含有毒溶剂）进行定量或定性的描述；(4) 如果需要采用起始原料或试剂进行特殊反应，对其质量应有特别的要求，如对于必须在干燥条件下进行的反应，需要对起始原料或试剂中的水分含量进行严格的要求和控制；若起始原料为手性化合物，需要对对映异构体或非对映异构体的限度有一定的要求；(5) 对于不符合内控标准的起始原料或试剂，应对其精制方法进行研究，以利于对工艺和终产品的质量进行控制。

通常，在工艺稳定的条件下，所采用的起始原料、试剂的质量也应相对稳定。

### 3、工艺数据的积累

在药物研发过程中，原料药的制备工艺研究是一个不断探索和完善的动态过程，药物研发者需要对制备工艺反复进行试验和优化，以获得可行、稳定、收率较高、成本合理并适合工业化生产的工艺。在这个重复完善的过程中，积累充足的实验数据对判断工艺的可行性具有重要意义，同时也为质量研究提供有关信息。因此，在药物研发过程中，研发者应积极主动收集有关的工艺研究数据，尽可能提供充分的原料药制备数据的报告，并对此进行科学的分析，作出合理的结论。充分的数据报告也将有利于药品评价者对原料药制备工艺的评价。需要说明的是，数据的积累贯穿于药物

研发的整个过程。

工艺数据报告应包括对工艺有重要影响的参数、投料量、产品收率及质量检验结果（包括外观、熔点、沸点、比旋度、晶型、结晶水、有关物质、异构体、含量等），并说明样品的批号、生产日期、制备地点。工艺数据报告一般分为临床研究和生产两个阶段，可采用表格的形式进行汇总，参考式样见附件。

#### 4、中间体的研究及质量控制

在原料药制备研究的过程中，中间体的研究和质量控制是不可缺少的部分，对稳定原料药制备工艺具有重要意义，为原料药的质量研究提供重要信息，也可以为结构确证研究提供重要依据（参见《原料药结构确证研究的技术指导原则》）。

一般来说，由于关键中间体对终产品的质量 and 安全性有一定的影响，因此对其质量进行控制十分重要。对于新结构中间体，由于没有文献报道，其结构研究对于认知该化合物的特性、判断工艺的可行性和对终产品的结构确证具有重要作用。对于一般中间体的要求可相对简单，对其质量可以进行定量控制。有时，因终产品结构确证研究的需要，有必要对已知结构中间体的结构进行研究。

需要说明的是，中间体的质量控制应按照产品工艺路线的特点和终产品质控的需要合理选取质控项目。

##### 4.1 新结构的中间体

一般情况下应对其结构进行确证，并对理化常数、质量控制（定性、定量）进行研究。

结构研究：一般应进行红外、紫外、核磁共振（碳谱、氢谱，必要时进行二维相关谱）和质谱等研究，以确证该中间体的结构。

理化常数研究一般包括：熔点、沸点、比旋度、溶解度等。

质量研究一般包括：性状、异构体、有关物质、含量等。

#### 4.2 已知结构的关键中间体

一般情况下应对其理化常数、质量（定性、定量）进行研究，根据结构确证研究的需要，提供相应的结构研究资料。

理化常数测定一般应包括：熔点、沸点、比旋度、溶解度等，并与文献报道的有关数据比较。

质量控制一般包括：性状、异构体、有关物质、含量等。

结构研究：如果因终产品结构确证的需要，应对其结构进行确证，并应与有关的文献资料进行比较。

#### 4.3 已知结构的一般中间体

一般情况下应对其理化常数进行研究，并与文献资料进行比较，同时还应对其质量进行研究，并根据结构确证研究的需要，提供相应的结构研究资料。

理化常数测定一般包括：熔点、沸点、比旋度、溶解度等。

质量研究一般包括：采用 TLC、HPLC、GC 等方法，对其在反应过程中进行定量或定性控制。

结构研究：如果由于终产品结构确证研究的需要，应对其结构进行确证，并应与有关的文献资料进行比较。

#### 4.4 中间体的再精制

对于不符合标准的中间体，应对其再精制的方法进行研究。

## 5、工艺的优化与中试

在原料药的工艺研究中，工艺的优化与中试是原料药制备从实验室阶段过渡到工业化阶段不可缺少的环节，是考察该工艺能否工业化的关键。

原料药制备工艺优化与中试的主要任务是：（1）考核实验室提供的工艺在工艺条件、设备、原材料等方面是否有特殊的要求，是否适合工业化生产；（2）确定所用起始原料、试剂及有机溶剂的规格或标准；（3）验证实验室工艺是否成熟合理，主要经济指标是否接近生产要求；（4）进一步考核和完善工艺条件，对每一步反应和单元操作均应取得基本稳定的数据；（5）根据中试研究资料制订或修订中间体和成品的分析方法、质量标准；（6）根据原材料、动力消耗和工时等进行初步的技术经济指标核算；（7）提出“三废”的处理方案；（8）提出整个合成路线的工艺流程，各个单元操作的工艺规程。一般来说，中试所采用的原料、试剂的规格应与工业化生产时一致。

从动、植物中提取的有效单体和通过微生物发酵获得原料药的实验室研究和中试与合成药物相关单元操作要求基本相似。

在工艺优化和放大过程中，中试规模的工艺在药物技术评价中具有非常重要的意义，是评价原料药制备工艺可行性、真实性的关键，是质量研究的基础。药物研发者应特别重视原料药的中试研究，中试规模工艺的设备、流程应与工业化生产一致。

原料药的工艺优化是一个动态过程，随着工艺的不断优化，起始原料、试剂或溶剂的规格、反应条件等会发生改变，研发者应注意这些改变对产

品质量（如晶型、杂质等）的影响。因此，应对重要的变化，如起始原料、试剂的种类或规格、重要的反应条件、产品的精制方法等发生改变前后对产品质量的影响，以及可能引入新的杂质情况进行说明，并对变化前后产品的质量进行比较。

## 6、杂质的分析

原料药制备过程中产生的杂质是原料药杂质的主要来源，通过对工艺过程中产生的杂质进行详细的研究，药物研发者可以对工艺过程中产生的杂质有全面的认识，为终产品的质量研究提供信息。这里所述的杂质不包括终产品的降解物。

制备过程中产生的杂质主要有：

- (1) 起始原料引入的杂质
- (2) 副产物，如异构体
- (3) 副反应产生的杂质
- (4) 残留溶剂、试剂和中间体
- (5) 痕迹量的催化剂
- (6) 无机杂质

杂质的研究参见《化学药物杂质研究的技术指导原则》。

## 7、“三废”的处理

在原料药制备研究的过程中，“三废”的处理应符合国家对环境保护的要求。在工艺研究中需对可能产生的“三废”进行考虑，尽可能避免使用有毒、严重污染环境的溶剂或试剂，应结合生产工艺制订合理的“三废”处理方案。

## 8、工艺的综合分析

在原料药制备研究的过程中，工艺的综合分析是重要内容之一。通过综合分析可以使药物研发者对整个工艺的利弊有明确的认识，同时也有利于药品的技术评价工作。

药物研发者在以上研究的基础上，经对实验室工艺、中试工艺和工业化生产工艺这三个阶段的深入研究，应对整个工艺有较全面的认识，从而对原料药的制备工艺从工艺路线、反应条件、产品质量、经济效益、环境保护和劳动保护等方面进行综合评价。

### （四）名词解释

起始原料：是构成原料药分子部分结构的化合物，能稳定、批量生产且质量可控。

中间体：在原料药制备过程中产生的、通过进一步的化学反应才能生成原料药的化合物。

关键中间体：对终产品的质量或安全性有影响的物质，其中也包括对产品质量、安全性有影响的试剂或起始原料。

已知结构中间体：已有文献报道的中间体。

新结构中间体：尚没有文献报道的中间体。

杂质：是在原料药的制备过程中，由原料、试剂、溶剂或副反应引入的与终产品结构不同的任何成分。

内控标准：是根据产品质量控制的需要，生产企业或研发单位制订的生产工艺中的某一化合物的质量控制标准。

### （五）参考文献

- 1、ICH : Q3a Impurities In New Drug Substances , 1996.
- 2、FDA : Guidance for Industry Drug Substance Chemistry ,  
Manufacturing, and Controls Information , 2004.
- 3、EMA : Note For Guidance On Chemistry of The New Active  
Substance, 2003.
- 4、郑筱萸. 《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则 (试行)》。  
中国医药科技出版社, 2002, 第一版。

## (六) 附件

工艺数据报告参考格式:

生产日期:

生产地点:

包 装:

项 目 批 号	投料量		工艺参数		产 品									
					重量	收率	质 检							
							外观	熔点	沸点	晶型	有关物质	含量	结晶水 (结晶溶剂)	其它

## 二、化学药物原料药结构确证研究的技术指导原则

### (一) 概述

原料药的结构确证研究是药物研发的基础，其主要任务是确认所制备原料药的结构是否正确，是保证药学其它方面研究、药理毒理和临床研究能否顺利进行的决定性因素。本指导原则是根据药品管理法规的有关要求，通过对原料药结构确证研究过程的分析，为药物结构确证研究提供基本技术要求。

本指导原则主要内容为概述、研究的一般过程、研究的基本内容、名词解释、参考文献等部分。概述主要对本指导原则起草的目的、背景、适



用范围等进行介绍。研究的一般过程主要阐述了药物结构确证研究的基本规律，使药物研发者对此有整体的认识。研究的基本内容对结构确证方案的确定、样品的要求、药物的名称、结构式、理化常数、结构确证经常使用的方法或手段及其目的和意义、不同结构类型药物的不同要求、综合解析等方面进行了说明。名词解释对本指导原则涉及的专有名词进行了解释。

本指导原则是一个通用的原则，适用于经化学全合成或半合成、微生物发酵以及从动、植物中提取的原料药，包括新药、进口药和已有国家标准的药品。

本指导原则仅为基本的技术要求，随着科学技术的发展，必然会出现新方法和新手段，因此，在药物结构确证研究中，不应机械地照搬指导原则的方法，应结合药物的结构特征，采用有效的手段与方法，以达到对药物结构准确确证的目的。

## **(二) 原料药结构确证研究的一般过程**

随着科学的发展和药物研究的不断深入，药物的来源日趋广泛，其结构呈现多样性，药物的结构确证方法也不尽相同，本部分内容是为药物研发者提供进行结构确证研究的通用原则，以便对药物结构确证研究的全过程有整体的认识，达到科学、有效地证明化合物结构的目的。

结构确证的一般过程：根据化合物（药物）的结构特征制订科学、合理、可行的研究方案，制备符合结构确证研究要求的样品，进行有关的研究，对研究结果进行综合分析，确证测试品的结构。该过程主要包括化合物的名称，样品的制备，理化常数的研究，样品的测试及综合解析等。

常用的分析测试方法有紫外可见吸收光谱（简称：紫外光谱）

(Ultraviolet-visible spectrophotometry, UV)、红外吸收光谱(简称“红外光谱”)(Infrared spectrophotometry, IR)、核磁共振谱(Nuclear magnetic resonance, NMR)、质谱(Mass spectrum, MS)、比旋度( $[\alpha]_D$ )、X-射线单晶衍射(简称:单晶 X-衍射)(X-ray single crystal diffraction, XRSD)或/和 X-射线粉末衍射(简称:粉末 X-衍射)(X-ray powder diffraction, XRPD)、差示扫描量热法(Differential scanning calorimetry, DSC)、热重(Thermo-gravimetry, TG)等。

### (三) 原料药结构确证研究的基本内容

#### 1、研究方案的制订

药物结构千差万别,制备(获得)方法也各不相同,应根据药物的自身结构特征和制备(获得)方法制订出合理、可行的结构确证方案,才能有效地进行药物的结构研究。

结构确证的方案应根据药物自身的结构特点制订,以下对不同类型药物的测试方案作一简要概述。

##### 1.1 一般药物

采用常规方法,如元素分析(必要时采用高分辨质谱)、UV、IR、NMR、MS、热分析(差热或热重)、粉末 X-衍射(XRPD)等即可确证药物的结构。对于结构比较特殊的药物,也可采用制备衍生物的方法间接证明药物的结构。

对于存在顺反异构的药物,在一般结构确证的基础上,应增加顺反结构的研究。

##### 1.2 手性药物

除进行上述各项化学结构确证和比旋度测定外，还应采用其它有效的方法进行研究。

### 1.2.1 单一对映体

其绝对构型（或通过衍生物的构型）确证常用的方法为：比旋度测定、手性柱色谱（Chiral high performance liquid chromatography 和 Chiral gas chromatography，Chiral HPLC 和 Chiral GC）、核磁共振（NMR）、单晶 X-衍射（XRSD）以及旋光色散（Optical rotatory dispersion, ORD）、圆二色谱（Circular dichroism, CD）等。其中单晶 X-衍射为直接方法，可提供最直接的信息。也可采用间接的方法如：在说明化合物（药物）在反应过程中构型没有变化的情况下，根据已知的起始原料构型、化学合成方法的立体选择性以及中间体的结构也可间接获得终产品（药物）的构型信息。

1.2.2 药物分子中含有多个不对称因素 应对其绝对构型、对映体纯度（非对映体纯度）进行相关的研究，并尽可能提供更多的构型确证信息。

1.2.3 立体异构混合物 需进行各立体异构体比例的确证研究。对于已有实验证据或文献报道立体异构体在药效、药代动力学或毒理等方面有明显不同或有相互作用的药物，更有必要测定混合物中各组分的构型和比例。

1.2.4 外消旋体或富集对映体 可通过测定旋光度或采用手性色谱（Chiral HPLC 或 Chiral GC）及核磁共振谱等方法阐明其对映体的比例。

### 1.3 不含金属元素的有机盐类或复合物

根据结构确证的需要，可提供成盐前后的两套波谱和试验数据。对于某些波谱测定有困难或不易说明药物结构的盐或复合物，测定药物的酸根或碱基的波谱，并结合其它试验项目亦可对其结构确证提供有效的信息。

#### 1.4 金属盐类和络合物

在进行一般要求的各项测试基础上，考虑以适当手段反映药物中金属元素的种类、存在形式和含量的确证试验。不适于或不能测试金属盐本身的项目，可考虑以成盐前的酸分子或配位体的相应测试结果进行佐证。

#### 1.5 半合成药物

分子中母核的结构为已知并在可提供明确证据证明原分子母核结构在半合成全过程中未发生改变的前提下，适当简化对母核部分结构的确证工作，仅对新引入的基团结构进行确证。

#### 1.6 多晶型药物

在进行一般要求的各项测试基础上，应以适当方法获得药物晶型数据。药物晶型测定常用方法为粉末 X-衍射 (XRPD)、红外吸收光谱、熔点、热分析、光学显微镜等。

该类药物一般可分为以下几种情况：

1.6.1 新化学实体的药物 应进行药物在不同结晶条件下(溶剂、温度、结晶速度等) 是否存在多种晶型的研究。

1.6.2 已有文献报道存在多晶型的药物 应明确药物晶型的类型和纯度。对于混晶药物，应测试其晶型组成(种类、比例)，并与文献数据比较。对于因晶型影响药物的溶解性、稳定性、生物利用度和活性的药物，在无相应药理毒理等研究证明该晶型的安全性和有效性时，应确证自制品与国外上市药品晶型的一致性。

#### 1.7 含有结晶水或结晶溶剂的药物

该类药物在进行一般分析时，热分析研究已经提供了药物中的结晶水

或结晶溶剂的信息，结合干燥失重、水分或单晶 X-衍射 (XRSD) 等方法的测定结果，基本上可以达到对药物中结晶水/溶剂以及吸附水/溶剂进行定性、定量的目的。

## 1.8 合成多肽药物和多糖类药物

1.8.1 合成多肽药物 通过氨基酸分析、质谱测定、序列分析以及肽图测绘 (含有 20 个以上的氨基酸残基药物) 等实验可基本获得合成多肽药物的结构信息。药物结构中如有半胱氨酸，应明确其状态 (氧化态或还原态)，对含有多个半胱氨酸的多肽药物，应明确二硫键的正确连接位点。

如各步中间体均进行了质谱测定，可根据相关中间体的结构信息，推测出进行反应的氨基酸的种类。

质谱是多肽药物结构确证的重要手段，紫外、红外、核磁共振、多种流动相 HPLC、比旋度测定等方法亦可对肽的结构确证提供帮助。

对于多肽药物，应对目标物的化学纯度和对映体或非对映体纯度进行研究。

1.8.2 多糖类药物 通过对单糖组成、分子量、糖苷键连接方法和连接位置等的分析，可获得多糖类药物的基本结构信息。单糖的分离和鉴定可采用纸色谱、薄层色谱、高效液相色谱、色-质联用等技术。多糖的相对分子量及分子量分布测定可用凝胶色谱等方法。红外光谱、核磁共振、化学反应后产物的分析等实验，可帮助确定糖苷键的连接方式及糖苷键的位置。

1.9 多组份药物 应明确各组份的组成比例，对其主要成分应进行结构确证，具体方法可参照本指导原则的相关要求。

1.10 其它 上述未提及的具有特殊结构，需特殊方法进行说明、确证的药物，可根据其结构特征，制订能反映药物自身结构特征的方法进行结构研究。

## 2、测试样品的要求

在结构确证的研究中，测试样品的纯度需要进行一定的控制，只有使用符合要求的测试品进行结构研究，才能获得药物正确的结构信息。

一般情况下，应采用原料药制备工艺中产品的精制方法对样品进行精制，并采用质量标准中的方法测其纯度和杂质，供试样品的纯度应大于99.0%，杂质含量应小于0.5%。

## 3、结构确证研究的一般内容

### 3.1 一般药物的结构确证

3.1.1 药物元素组成 通常采用元素分析法。这种方法可获得组成药物的元素种类及含量，经比较测试结果与理论结果差值的大小（一般要求误差不超过0.3%），即可初步判定供试品与目标物的分子组成是否一致。

对于因药物自身结构特征而难于进行元素分析时，在保证高纯度情况下可采用高分辨质谱方法获得药物元素组成的相关信息。

3.1.2 紫外吸收光谱（UV） 通过对药物溶液在可见-紫外区域内在不同波长处吸收度的测定和吸收系数（尤其是摩尔吸收系数）的计算，以及对主要吸收谱带进行归属（如K带、R带、E带、B带），可获得药物结构中可能含有的发色团、助色团种类以及初步的连接方式等信息，同时对药物的鉴别亦有指导意义。

对于发色团上存在酸性或碱性基团的药物，通过在酸或碱溶液中（常

用 0.1mol/L HCl 或 0.1mol/L NaOH) 最大吸收波长的测试, 观察其紫移或红移现象, 可为上述酸性或碱性基团的存在提供进一步的支持。

3.1.3 红外吸收光谱 (IR) 通过对药物进行红外吸收光谱测试, 可推测出药物中可能存在的化学键、所含的官能团及其初步的连接方式, 亦可给出药物的几何构型、晶型、立体构象等信息。

固态药物红外测试可分为压片法、糊法、薄膜法, 液态药物可采用液膜法测试, 气态药物则可采用气体池测定。

部分含多晶型药物在研磨和压片过程中, 其晶型可能发生变化, 可改用糊法测定, 同时应根据药物的结构特点对糊剂的种类进行选择。盐酸盐药物在采用 KBr 压片时可能会发生离子交换现象, 应分别对氯化钾压片和溴化钾压片法测得的结果进行比较, 并根据结果选择适宜的压片基质。

3.1.4 核磁共振 (NMR) 本项测试可获得药物组成的某些元素在分子中的类型、数目、相互连接方式、周围化学环境、甚至空间排列等信息, 进而推测出化合物相应官能团的连接状况及其初步的结构。常用的有氢核磁共振谱 ( $^1\text{H-NMR}$ ) 和碳核磁共振谱 ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) 等。

核磁共振测试的重要参数有化学位移 ( $\delta$  )、偶合常数 (J 值)、峰形、积分面积等。

溶剂峰或部分溶剂中的溶剂化水峰可能会对药物结构中部分信号有干扰, 因此测试时应选择适宜的溶剂和方法, 以使药物所有信号得到充分显示。

3.1.4.1 氢核磁共振谱 ( $^1\text{H-NMR}$ ) 该项测试可提供供试品结构中氢原子的数目、周围化学环境、相互间关系、空间排列等信息。此外, 属于  $^1\text{H-NMR}$

测试的 NOE (Nuclear Overhauser effect) 或 NOESY 试验, 还可给出某些官能团在分子中位置、优势构象及构型。

对含有活泼氢的药物必需进行氘代实验, 以提供活泼氢的存在以及位置的信息。

3.1.4.2 碳核磁共振谱 ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) 该项测试可提供供试品结构中不同碳原子的类型以及所处的不同化学环境信息。

DEPT (Distortionless enhancement by polarization transfer) 谱可进一步明确区分碳原子的类型, 对于结构复杂的药物, DEPT 谱对结构解析可给予更加有力的支持。

3.1.4.3 二维核磁共振谱 常用的二维核磁共振测试包括 H-Hcosy (H-H Correlated spectroscopy)、HMBC ( $^1\text{H}$ -detected multiple-bond heteronuclear multiple-quantum coherence)、HMQC ( $^1\text{H}$ -detected heteronuclear multiple-quantum coherence) 等, 对于结构复杂或用一般 NMR 方法难以进行结构确证的化合物, 进行二维谱测试可更有效地确证药物的结构。

3.1.4.4 其它核磁共振谱 分子式中含 F、P 等元素的药物, 进行相应的 F、P 谱测试, 除可提供相应元素的种类、在分子中所处的化学环境等信息外, 对药物元素组成测试亦有佐证作用。

3.1.5 质谱 (MS) 用于原子量和分子量的测定、同位素的分析、定性或定量的分析, 重要参数有分子离子峰、碎片峰、丰度等。

分子离子峰是确证药物分子式的有力证据, 应根据药物自身结构特性选择适宜的离子源和强度, 同时尽可能地获得分子离子峰和较多的、可反



映出药物结构特征的碎片峰。

对含有同位素元素（如 Cl、Br 等）的药物，利用分子离子峰及其相关峰丰度间的关系，可以判断药物中部分组成元素的种类、数量。

高分辨质谱是通过精确测定分子量确定药物分子式，但它不能反映药物的纯度和结晶水、结晶溶剂、残留溶剂等情况。

随着科学的发展，在药物研究中也采用了 GC-MS、MS-MS、LC-MS 等方法，研发者应根据药物的组成和结构特征选择适宜的方法。

3.1.6 粉末 X-衍射 (XRPD) 可用于固态单一化合物的鉴别与晶型确定，晶态与非晶态物质的判断，多种化合物组成的多相（组分）体系中的组分（物相）分析（定性或定量），原料药（晶型）的稳定性研究等。

## 3.2 手性药物的结构确证

手性药物的结构（或通过生成其衍生物）确证应在上述一般研究的基础上，对其绝对构型进行确证。常用方法有单晶 X-衍射 (XRSD)、核磁共振谱 (NMR)、圆二色谱 (CD)、旋光光谱 (ORD) 以及前述的 NOESY 或 NOE 谱（主要适用于具有刚性结构的药物）等。其中单晶 X-衍射 (XRSD) 为直接方法，后三种为间接方法。

3.2.1 单晶 X-衍射 (XRSD) 可获得有关药物晶型的相关信息、药物的相对或绝对构型以及与药物以结晶形式存在的水/溶剂及含量等一系列信息。

手性药物绝对构型的测试，建议采用单晶 X 射线四园衍射仪，CuK $\alpha$  靶，衍射实验的  $\theta$  角范围不低于  $57^\circ$ 。

普通的单晶 X-衍射不能区分对映体，仅能推导出在空间的相对位置和

药物的相对构型。

3.2.2 圆二色谱 (CD) 该项测试通过测定光学活性物质 (药物) 在圆偏振光下的 Cotton 效应, 根据 Cotton 效应的符号获得药物结构中发色团周围环境的立体化学信息, 并与一个绝对构型已知的与待测药物结构相似药物的 Cotton 效应相比较, 即可能推导出待测物的绝对构型。

此外对于一般具有刚性结构的环体系的羰基药物, 通过比较其 Cotton 效应的符号并结合经验规律“八区律”, 亦可能预测某些羰基药物的绝对构型。

3.2.3 旋光光谱 通过比较相关药物的旋光性, 可得到手性药物的相对构型信息。如能得知药物旋光的可测范围, 则在一系列反应后, 药物绝对构型可从用于制备该药物的底物构型推导得到。

在采用该方法测定药物绝对构型时, 要在相同的溶剂中以相同的浓度和温度测定旋光, 以保证比较的可靠性。

3.2.4 NOESY 或 NOE 谱 通过对具有刚性结构 (或优势构象) 药物官能团上质子的选择性照射, 致使与其相关质子峰强度的增减和相互间偶合作用的消失, 从而推测出邻近官能团的空间构象, 进而可获得药物构型的信息。

3.2.5 其他方法 例如化学比较法、核磁共振法等。

### 3.3 药物晶型的研究

在药物研发过程中, 多晶型现象是普遍存在的, 其中有部分药物因晶型不同具有不同的生物利用度和/或生物活性, 特别是水溶性差的口服固体药物。

对于新化学实体的药物，应对其在不同结晶条件下（溶剂、温度、结晶速率等）的晶型进行研究；通过不同晶型对药物活性和毒性等影响的研究可为其临床应用晶型的选择提供依据。

对于仿制已上市的药物，应进行自制药物的晶型与已上市药物晶型比较的研究，以保证自制品晶型的正确性。

进行连续多批样品晶型一致性的研究，是判断药物制备工艺是否稳定的依据之一。

药物晶型测定方法通常有粉末 X-衍射、红外光谱、热分析、熔点、光学显微镜法等。

3.3.1 粉末 X-衍射（XRPD） 该项测试是判断化合物（药物）晶型的首选方法。

3.3.2 红外光谱（IR） 结构相同但晶型不同的药物其红外光谱在某些区域可能存在一定的差异，因此比较药物的 IR 可以用于区分药物的晶型，但应注意在研磨、压片时可能会发生药物晶型的改变。

3.3.3 熔点（Melt point, mp） 结构相同但不同晶型的药物其熔点可能存在一定的差异，熔点也可以用于晶型研究。

3.3.4 热分析 用于药物的物理常数、熔点和沸点的确定，并作为鉴别和纯度检查的方法。晶型不同的药物其热分析图谱有一定的差异，常用的方法有差示扫描量热法（DSC）和差热分析法（DTA）等。

3.3.5 其他方法 光学显微镜法等。

### 3.4 药物结晶水或结晶溶剂的分析

对于含有结晶水或结晶溶剂的药物，应对药物中的水分/溶剂进行分析

析。

常用分析方法为热重、差热分析、干燥失重、水分测定、核磁共振以及单晶 X-衍射 (XRSD)。

3.4.1 热重 可获得药物的吸附水/溶剂、结晶水/溶剂及初步的分解温度等信息。结合差热分析的结果,还可判断测试药物在熔融时分解情况。

3.4.2 差热分析 该项测试可推测出测试药物的吸附水/溶剂、结晶水/溶剂以及熔点、有无多晶型存在和热焓值等信息。

3.4.3 干燥失重 该方法可以获得药物中的结晶水或溶剂、吸附水或溶剂的含量。

3.4.4 水分测定 可以获得样品中总含水量的信息(结晶水或吸附水)。

3.4.5 单晶 X-衍射 (XRSD) 单晶 X-衍射在提供药物元素组成、分子量及结构的同时,还可提供药物中以结晶形式存在的水或溶剂的信息,包括结晶水或溶剂的种类、数量、存在方式等。

3.4.6 其他方法 如通过核磁共振测试,有可能获得药物中含有的部分结晶溶剂的信息。

以上分析方法均有各自的优、缺点,在药物的结构确证研究中应根据药物的结构特征,选择适宜的方法,同时也可利用不同方法所得结果进行相互补充、佐证,以确定存在药物中水或溶剂的种类、数量和形式。

### 3.5 其他具有特殊结构药物的结构确证

结构中含有金属离子以及 F、P 等元素的药物,可进行相应金属原子吸收以及 F、P 等元素的测定。

#### 3.5.1 原子发射光谱法和原子吸收分光光度法 (Atomic emission

spectrophotometry、Atomic absorption spectrophotometry, AES、AAS) 可用于含有多种金属离子的药物中无机微量元素的含量分析。

AES 常用于金属元素的定性研究, AAS 可用于金属元素定量研究。

3.5.2 络合金属离子存在方式的检测 对于分子中含有顺磁性金属离子的药物, 常用的核磁共振 (NMR) 方法不能得到金属离子在药物中存在方式的确切信息, 可采用单晶 X-衍射等方法进行检测。

#### 4、参考文献和结构确证用对照品对结构确证的意义及要求

在结构确证研究中, 参考文献和结构确证用对照品对结构确证具有重要的佐证意义, 但不是药物结构确证研究的必要条件。

##### 4.1 参考文献对结构确证的意义和要求

参考文献对药物的结构确证具有重要的佐证作用, 所用的参考文献应引自国内外权威杂志或专利, 但应注意的是不同的测试条件所得到的测试结果亦可能有所差异。药物不同研发阶段的参考文献对药物结构确证所起到的佐证作用可能不同。

##### 4.2 结构确证用对照品对结构确证的意义和要求

结构确证用对照品的结构信息对药物的结构确证亦具有重要的佐证作用, 不同来源的结构确证用对照品对药物结构确证的佐证程度不同。对于从制剂中提取、精制所得的结构确证用对照品, 如未能验证在提取过程中晶型是否变化, 此结构确证用对照品不能作为晶型测定和与晶型有关的其它图谱 (如 IR、粉末 X-射线衍射) 以及理化性质 (如熔点、差热分析、热重分析) 检测的对照依据。

结构确证用对照品和测试样品应在同一仪器上采用相同的测试条件进

进行测试，其纯度应不低于精制品纯度，以保证结构确证用对照品对药物结构确证的支持。

## 5、综合解析

以上每一种方法仅对药物的结构研究提供相对分散的部分信息，需要通过综合解析对这些信息进行综合并全面分析，才能得到目的物完整的结构情况，综合解析不应是对各项试验结果的罗列。

对于新化学实体的药物，由于没有相关的文献和对照品，单一的信息往往不能证明药物的结构，需要对各种方法所得结果进行综合分析，才能准确的解析药物结构，包括绝对构型以及晶型、结晶水或结晶溶剂的情况。

对于已有文献报道的药物，结构确证工作可相对简单，特别是文献数据或对照品的数据对结构确证具有一定的参考价值。

对原料药制备工艺的分析可为药物的结构确证提供间接的依据。

综合解析应遵循简明扼要、有机、合理、深入的原则。简明扼要即是以简洁的语言给出不同方法对药物结构确证的结果，应避免过多的基本理论解说和繁杂的推导；有机是对不同方法所得的同一药物结构不同方面信息的综合归纳，以求获得药物较完整的结构信息；合理即是对数据进行合理的归属、解析，不牵强附会；深入即是在现有解析结果的基础上，根据相互间的关系，获得与药物结构有关的更深层次的信息，以求得对药物结构的完整认识。

## 6. 药物的名称、结构式及理化常数

### 6.1 药物的名称

药物的名称是药物结构的正确反映，提供正确的、符合要求的药物名

称有利于对药物结构的认识和信息交流，药物研发者在药物研发的起始阶段必须对所研制药物的名称有正确的认识，这里所述的药物的名称包括化学名称和通用名称。

6.1.1 药物的化学名称 药物的化学名称分为英文名称和中文名称，其名称的制订建议遵循 IUPAC 规则。

6.1.2 药物的通用名称 药物的英文通用名称应尽可能地参照国际非专利药名 (INN) 确定；对 INN 未报道的药品，可采用其他合适的英文名称，但对结构与已报道或已上市的药品结构属同类药物，通用名称 (后缀) 应基本一致。

中文通用名称应与国家制订并颁布的名称一致。

## 6.2 分子式和分子量

6.2.1 分子式 分子式可提供药物元素组成信息，为制订适宜的元素分析方法提供依据，如药物分子中含有结晶水或结晶溶剂，应以适宜的形式注明。

6.2.2 分子量 分子量既可对分子式进行验证并作为元素分析的基础，也有助于质谱的解析，其精确程度应根据所测试质谱的类型而定。

6.3 结构式 结构式是药物结构的具体存在形式，提供正确的结构式是结构确证研究的目的，有助于深入理解药物的结构、性质和测试方案的制订。

对于存在异构体、含有结晶水或溶剂、手性中心、络合离子、酸根和碱基的药物，应在结构式中注明其异构的形式、手性中心的绝对构型、络合位置/方式、酸根/碱基和结晶水或溶剂的位置。

## 6.4 物理常数

物理常数是反映药物物理性质的重要数据。对药物物理常数的研究有助于了解药物的物理性质，并为药物的质量控制研究服务。

药物的物理常数一般包括熔点、沸点、沸程、凝点、折光率、粘度、相对密度、溶解度、比旋度、紫外吸收系数等。

对于已有文献报道的药物，将其物理常数的测试结果与文献报道值比较，对药物的结构确证亦是有力的支持。

### (四) 名词解释

结构确证用对照品：是指申报药物为已批准上市的药物时，从有合法生产资格非申报单位得到的符合标准的样品，包括源自药检所的样品、试剂公司的化合物等。

精制品：是按申报资料中所用生产工艺所制得结构单一制品或在此基础上经进一步纯化后所得样品。

富集异构体：是指在一对对映体混合物或非对映体混合物中，某一对映体或非对映体过量的化合物。

### (五) 参考文献

1、FDA : Guidance for Industry Drug Substance, Chemistry Manufacturing, and Controls Information, 2004.

2、EMEA : Note For Guidance On Chemistry of The New Active Substance, 2003.

3、林国强 等. 手性合成——不对称合成及其应用。北京科学出版社，2000年版。



4、马广慈，唐任寰，郑斯成等. 药物分析方法与应用。北京科学出版社，2000 第一版。

5、郑筱萸. 《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则（试行）》。中国医药科技出版社，2002 第一版。

### 三、著者

《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》课题  
研究组