

### 三、杂质标样的选择和测定

杂质标样的选择和测定类似于原料药标样的选择和测定。但是由于杂质标样的实际来源和可达纯度的限制，以及检测要求的不同，杂质标样的测定一般侧重于两项内容：第一项是特征鉴定，企业应提供足够的化学结构分析结果，其中包括氢和碳的核磁共振，质谱，或红外光谱；第二项是含量，最常用的是以高效液相色谱仪测定杂质标样的含量，根据杂质主峰的积分面积占总积分面积的百分比来确定。其它测定项目，例如水分的含量等，可根据杂质的性质而定，尽可能制定切合实际的标样测定标准。

由于达到一定纯度的杂质标样在很多情况下难以获得，许多企业通常是在分析方法验证时使用杂质的标样，并通过线性关系的验证建立这一已知杂质的参考值。这样在常规的测试中，只需采用杂质鉴定混合物（Identification Substance）来取代杂质标样。杂质鉴定混合物可以用相应的原料药作为载体或稀释剂，通过均匀混合微量的杂质标样来制备。在分析中，杂质鉴定混合物可以帮助确定杂质在色谱柱上的保留时间，从而测定这些杂质在原料药或药物产品中的含量。通常情况下，杂质的含量可以通过原料药本身的光吸收指数来测定，也可以用已知杂质的参考值即光吸收的相对数值来计算。只要有详细的记录和理论依据，这些测试方法都是可以接受。

### 四、产品标样的管理，储存和使用

由于产品标样的性质直接影响到产品的分析结果，制药企业应有明确的标准操作规程作为管理标样的指导。以下是标样管理的几条基本要求：

(1) 所有标样应注明确切的含量和有效期。尤其是原料药标样，有效期的确定应考虑原料药本身的稳定性。

(2) 所有标样的测定结果应经过审核员审阅认定。不仅含量分析的原始结果应得到核实，化学结构的鉴定，包括氢和碳的核磁共振和质谱的结果也应由专业人员检查通过。美国食品药品监督管理局的检察员在作现场检查时，尤其是在某产品审批前的检查过程中，会仔细地审查产品标样的测定的记录，并查看原始数据和分析结论的准确性。

(3) 所有标样应按照特定的储存条件严加管理。每次使用应有签名记录。使用者取样称重后应及时将标样放回特定的储存柜，以免标样被混淆和污染。在现行药品生产管理规范的现场检查中，美国食品药品监督管理局检察员经常要求审阅产品标样的使用记录，查看公司是否保持一套完善的标样管理体系。

如果美国食品药品监督管理局的检察员在现行药品生产管理规范的现场检查时，发现企业没有保留标样的原始数据和使用记录，或是标样的化学结构鉴定报告含有明显错误，没有得到审核和通过，检查官一定会给这家企业发出（483）缺陷报告。

## 第五节 电子记录和电子签名

近年来，随着制药行业产品数量的日益增加，以及计算机电子工业的迅速发展，越来越多的制药企业采用计算机来收集，分析计算和储存原始实验数据。有些企业还采用“实验室信息管理系统”（Lab Information Management System, LIMS），通过计算机网络将实验室的分析仪器连接起来，这样，从样品进入实验室，分类进行测试，计算和核实，到数据的报告，都可以使用计算机的软件来管理和控制，从而避开了传统的书面报告形式。整个制药行业正处在一个以纸