

化学药物对照品的标定及稳定性考察关键技术探讨

卢凌春

广东 珠海 519000

DOI:10.61369/ME.2025120040

摘 要： 本文系统探讨化学药物对照品的标定及稳定性考察关键技术体系。构建了化学药物对照品“标定-稳定性-质量研究”全链条质控体系。标定采用色谱/定量核磁共振结合强制降解试验，主要以质量平衡法计算有效含量，并通过严格质控确保可靠性。稳定性研究应用 Arrhenius 方程建立降解动力学模型，利用加速试验数据外推有效期。质量研究整合标定不确定度与降解产物数据，为制定质量标准限值提供依据，并开发稳定性指示方法。结合 QbD 理念，整合在线监测与 AI 技术提升了稳定性预测准确性。该体系保障了对照品赋值的科学与可溯性，为药品全生命周期质控提供关键技术支撑，未来将通过 PAT 和大数据推动质控体系智能化升级。

关 键 词： 化学药物；对照品标定；稳定性考察；技术

Discussion on Key Technologies of Chemical Drug Reference Standard Calibration and Stability Investigation

Lu Lingchun

Zhuhai, Guangdong 519000

Abstract： This paper systematically explores the key technical systems for the calibration and stability evaluation of chemical drug reference standards. A comprehensive quality control system covering the entire chain of "calibration-stability-quality research" for chemical drug reference standards has been established. Calibration employs a combination of chromatography/quantitative nuclear magnetic resonance and forced degradation tests, primarily calculating the active content using the mass balance method and ensuring reliability through stringent quality control measures. Stability research utilizes the Arrhenius equation to establish degradation kinetic models and extrapolates the expiration date using accelerated test data. Quality research integrates calibration uncertainty and degradation product data to provide a basis for setting quality standard limits and develops stability-indicating methods. By incorporating the Quality by Design (QbD) concept, the integration of online monitoring and AI technologies enhances the accuracy of stability predictions. This system ensures the scientific and traceable assignment of reference standard values, providing critical technical support for quality control throughout the drug lifecycle. In the future, the intelligent upgrading of the quality control system will be driven by Process Analytical Technology (PAT) and big data.

Keywords： chemical drugs; reference standard calibration; stability evaluation; technology

引言

化学药物对照品的质量是保障药品安全性与有效性的核心要素，其标定精度与稳定性直接影响质量标准的科学性和检测结果的可靠性。随着 ICH Q 系列指导原则（2003 年颁布）及 2023 年 Q14 草案对分析方法验证要求的升级，药物质量控制体系正经历从“经验判断”向“量化溯源”的深刻转型，这对对照品赋值准确性与稳定性预测能力提出了更高挑战。

当前研究仍面临三大共性技术瓶颈：一是，标定溯源体系断层：标准物质传递链不完整导致量值可比性不足；二是，稳定性模型局限性：传统 Arrhenius 方程在高复杂性药物降解场景中推误差大；三是，技术协同壁垒：标定、稳定性考察与质量标准制定环节存在数据孤岛。

针对上述问题，本研究构建“标定-稳定性-质量整合”技术闭环。标定维度：融合质量平衡法与定量核磁共振（QNMR）双验证模型，建立涵盖称量精度控制、环境参数实时监测及 NIST 溯源的全链条质控；稳定性维度：开发基于强制降解-稳定性指示方法联用的降解产物追踪技术，结合 Monte Carlo 算法优化 Arrhenius 模型预测精度；整合应用维度：通过 QbD 理念实现标定不确定度→质量标准限值、降解动力学数据→有效期设定的科学转化。

研究为突破药物质量控制关键技术瓶颈提供新范式，并为生物等效性研究、药品全生命周期管理提供核心支撑。

一、化学药物对照品的作用机制与质量基石

（一）质量标准构建中的核心地位

化学药物质量标准是药物质量控制的核心框架，它涵盖了药物的纯度、杂质含量、溶解性、干燥失重等多个方面。对照品在质量标准的制定和实施过程中起着不可替代的作用^[1]。纯度测定中，对照品用于校准仪器和验证方法的准确性，确保药物的纯度符合规定。杂质含量的控制同样依赖对照品，通过与对照品的比较，准确检测药物中的杂质含量，保障药物的安全性。在溶解性和干燥失重等其他质量参数的测定中，对照品也提供了可靠的参照，确保药物在不同条件下的质量稳定性和一致性。

（二）检测方法科学性与标准实施效能的关联

质量标准的制定与对照品检测方法密切相关，科学合理的检测方法是确保质量标准有效实施的关键。色谱法因其高分离效能和准确性，成为化学药物对照品检测的常用手段^[2]。在高效液相色谱（HPLC）中，通过优化色谱柱、流动相和检测波长等条件，可以实现药物主成分与杂质的良好分离和准确检测。光谱法如紫外-可见分光光度法，以其快速、简便的特点，在药物含量测定和杂质检测中发挥重要作用。容量法也是一种经典的分析方法，适用于某些特定化学药物的含量测定。这些检测方法的选择和优化，直接影响对照品检测结果的准确性和可靠性，进而影响质量标准的执行效果。

二、对照品标定的核心技术

（一）标定方法的建立与验证

在化学药物对照品标定方法中，质量平衡法为化学药物对照品标定的主要方法，定量核磁共振法与质量平衡法形成互补，定量核磁共振法可对质量平衡法的结果进行佐证。质量平衡法需精确测定对照品中主成分及各杂质含量。主成分含量测定常采用色谱法，应进行方法学验证，包括线性、范围、准确度、精密度等考察^[3]。杂质含量测定方法需根据杂质性质确定，同时验证其专属性与准确性。定量核磁共振法要确保仪器性能良好，选择合适的内标物，其纯度应准确已知。测定时需优化实验条件，如脉冲序列、弛豫时间等。对该方法同样要进行全面的方法学验证，包括线性范围确定、准确度和精密度评估等，以确保标定结果的准确性和可靠性。

（二）标定过程关键质控点

在对照品标定过程中，称量精度、环境参数监测和标准物质溯源体系是关键质量控制点。首先，使用高精度天平并定期校准是称量准确可靠的保障^[4]。其次，环境参数监测也是关键的质量控制点，包括温度、湿度、光照等。适宜的温湿度能避免对照品吸湿或挥发，光照可能影响某些对照品的稳定性，因此要严格控制环境条件。最后，标准物质溯源体系的构建是确保标定质量的重要策略。应确保对照品的量值能通过不间断的校准链溯源至国际单位制（SI）或国家基准，从而保证标定结果的准确性和可比性。

三、稳定性考察技术体系

（一）稳定性研究设计与评价

1. 加速与长期试验方案设计

ICH Q1 系列指导原则为化学药物对照品的稳定性考察提供了重

要依据。在温湿度条件设置方面，需综合考虑化学药物对照品的性质、剂型以及预期的储存条件等因素。例如，对于某些对湿度敏感的药物，应严格控制环境湿度，确保其稳定性^[5]。同时，合理的取样时间点规划对于准确评估化学药物对照品的稳定性至关重要。这需要根据药物的降解动力学特征以及试验目的来确定。一般来说，加速试验的取样时间点应较为密集，以便能够及时捕捉到药物可能出现的快速降解情况；而长期试验的取样时间点则可以相对稀疏，但要确保能够覆盖药物的整个有效期。通过科学合理地设置温湿度条件和规划取样时间点，可以更有效地开展加速与长期试验，为化学药物对照品的稳定性评价提供可靠的数据支持。

2. 强制降解实验与稳定性指示方法协同应用

强制降解实验与稳定性指示方法协同应用对化学药物对照品标定及稳定性考察至关重要。强制降解实验可通过模拟极端条件诱导药物降解，获取可能的降解产物信息^[6]。它有助于了解化学药物对照品的化学稳定性和降解途径，为稳定性指示方法的建立提供基础。稳定性指示方法则能够准确检测和定量药物及其降解产物，确保在化学药物对照品储存和使用过程中，对其质量进行有效监控。两者协同应用，一方面，强制降解实验为稳定性指示方法的验证提供了实际的降解产物样本，用于评估方法的专属性和准确性；另一方面，稳定性指示方法为强制降解实验结果的分析提供了可靠的检测手段，从而更全面地了解化学药物对照品的稳定性特征。

（二）稳定性数据建模与统计分析

1. 动力学模型构建与有效期预测

在化学药物对照品稳定性数据建模与分析的动力学模型构建中，Arrhenius 方程是常用的方法之一^[7]。该方程通过考虑温度对反应速率的影响，建立起温度与反应速率常数之间的关系。其一般形式为 $k = A \cdot \exp(-E_a / (RT))$ ，其中 k 为反应速率常数， A 为指前因子， E_a 为活化能， R 为气体常数， T 为绝对温度。在有效期预测方面，通过在不同温度下进行稳定性试验，测定药物相关指标随时间的变化，从而得到不同温度下的反应速率常数。然后利用 Arrhenius 方程进行拟合，得到药物在常温下的反应速率常数，进而预测药物的有效期。同时，还需要对模型进行验证，确保预测结果的准确性和可靠性。

2. 回归分析与方差分析在稳定性评价中的应用

回归分析常用于建立变量之间的关系，以预测稳定性趋势。在化学药物对照品稳定性考察中，可通过回归分析确定含量或有关物质等指标随时间的变化规律。若数据呈现线性关系，可采用线性回归模型进行拟合，评估斜率的显著性以判断稳定性趋势^[8]。方差分析则用于比较多个组之间的差异。当考察不同条件（如不同温度、湿度）下对照品的稳定性时，方差分析可帮助确定这些条件是否对稳定性有显著影响。通过分析组间方差和组内方差的比例，判断不同条件下指标的均值是否存在显著差异，从而为化学药物对照品稳定性考察提供依据。

四、质量研究技术的整合应用与持续优化

（一）在质量标准制定中的决策支持

1. 标定不确定度对质量标准限值制定的影响

化学药物对照品标定不确定度对质量标准限值制定具有重要

影响。不确定度反映了测量结果的可信赖程度，在对照品标定中，它涵盖了测量方法、仪器、环境等多种因素带来的误差。当不确定度较大时，意味着测量结果的准确性和可靠性存在一定风险。在质量标准限值制定过程中，如果不考虑标定不确定度，可能会导致限值过严或过宽。过严的限值可能使实际符合质量要求的产品被误判为不合格，增加生产成本和资源浪费；过宽的限值则可能让质量不佳的产品流入市场，危害消费者健康和安全。因此，在制定质量标准限值时，需充分结合对照品标定的不确定度信息，综合评估，以确保质量标准的科学性和合理性^[9]。

2. 稳定性与降解产物数据向质量标准的转化应用

在化学药物的质量研究中，对照品的稳定性和降解产物的控制紧密相关。稳定性考察能够揭示对照品在不同环境条件下随时间变化的降解情况，明确其主要降解途径和降解产物的种类。通过对降解产物的研究，可以更好地理解对照品的化学性质和稳定性特点。在质量标准制定中，根据对照品的降解情况设置合理的降解产物限度，确保对照品的准确性和可靠性。同时，稳定性考察所获得的降解速率等数据，还可以用于预测对照品在不同储存条件下的有效期，为对照品的标定和质量控制提供重要依据。这种基于降解产物的控制策略，不仅有助于保障对照品的质量，还能为药品的质量评估提供更准确的参照，从而确保药品在有效期内的安全性和有效性^[10]。

(二) 在分析方法开发中的协同作用

1. 稳定性指示方法开发策略

强制降解实验是稳定性指示方法开发的重要环节。通过对化学药物对照品进行强制降解，可了解其可能的降解途径和降解产物，从而为分析方法的选择性提供依据。在实验过程中，需考虑多种因素，如降解条件的选择要适度，既要保证能产生足够的降解产物用于分析，又不能过于剧烈导致产生过多无关的杂质。同时，要结合分析方法的特点，优化实验参数，使降解产物能被有效检测和分离。分析方法的选择性应能区分药物主成分与降解产物以及可能存在的杂质。通过对强制降解实验结果的深入分析，不断调整和优化分析方法，确保其在药物稳定性考察中具有良好的指示作用，准确反映药物的质量变化情况。

2. 分析方法的生命周期管理

在分析方法的生命周期管理中，稳定性数据对方法改进的反馈调节机制至关重要。稳定性考察所获取的数据能够反映出分析方法在不同条件下的性能表现。当稳定性数据出现异常波动或不符合预期时，这提示分析方法可能存在问题。例如，可能是样品处理过程中的某个步骤不够完善，或者是仪器参数设置不合理。通过对稳定性数据的深入分析，可以针对性地对分析方法进行调

整和改进。这种反馈调节机制能够确保分析方法始终保持良好的性能，提高分析结果的准确性和可靠性，从而更好地服务于化学药物对照品的标定及质量研究。

(三) 技术体系的演进与创新

1. 基于 QbD 理念的质量风险管理框架应用

在化学药物对照品标定及稳定性考察中，QbD 理念的实施框架至关重要。该框架涵盖多个关键要素。从研究设计角度，需综合考虑化学药物对照品的化学结构、性质以及预期用途等，以此确定合理的标定方法和稳定性考察指标。在方法开发阶段，应基于风险评估，选择合适的分析技术，确保标定结果的准确性和稳定性考察的可靠性。同时，要建立完善的质量控制体系，对实验过程中的各个环节进行严格监控，及时发现并解决可能影响结果的问题。在整个过程中，强调数据的完整性和可追溯性，以便为后续的研究和应用提供有力支持，确保化学药物对照品的质量符合要求，为药物研发和质量控制提供坚实基础。

2. 在线监测与人工智能 (AI) 等新技术的整合应用

化学药物对照品标定及稳定性考察需要整合多种新技术以提高研究质量。在线监测技术可实时获取对照品的相关数据，例如通过监测环境温湿度、光照等条件对其稳定性的影响，为稳定性考察提供更精准、全面的数据支持。人工智能技术凭借其强大的数据分析和预测能力，在稳定性预测方面展现出巨大潜力。它可以对大量的历史数据和实时监测数据进行分析，建立预测模型，提前预测对照品可能出现的稳定性问题，从而为标定和质量控制提供更具备前瞻性的指导。这些新技术的整合应用将推动化学药物对照品标定及稳定性考察技术体系的持续进步，提高化学药物质量研究的整体水平。

五、总结

化学药物对照品的标定及稳定性考察关键技术探讨至关重要。在技术创新应用价值方面，这些技术确保了对照品的准确性和可靠性，为化学药物质量控制提供了关键依据。基于质量源于设计理念的技术整合路径，能从源头优化对照品的标定和稳定性考察流程，提高整体质量。展望未来，PAT 技术的实时监测能力可实现对对照品更精准的分析，大数据分析则能整合大量实验数据，挖掘潜在规律，进一步提升药品质量研究水平。这些关键技术及其发展方向将持续推动化学药物质量研究的进步，保障药品的安全性和有效性。

参考文献

[1] 武佳炜. 表面增强拉曼光谱法检测保健品中非法添加的化学药物 [D]. 吉林大学, 2020.
[2] 郭爱华. X 线照射、化学药物及同步 X 线照射 + 化学药物对趋化因子受体 CCR7 表达的影响 [D]. 福建医科大学, 2011.
[3] 宋玉. 北五味子参芪胶囊组方配伍工艺及多脂大戟化学成分研究 [D]. 中国科学院大学, 2020.
[4] 刘俊红, 丛振娜, 刘红梅. 化学药物制剂处方及工艺探讨 [J]. 医药前沿, 2018, 8(13): 377-378.
[5] 崔云云, 孙学超. 基于化学药物制剂处方及工艺研究 [J]. 健康管理, 2021(11): 137.
[6] 张聪, 姚路路, 侯林, 等. 加米霉素对照品标定方法的建立 [J]. 中国兽药杂志, 2019, 53(3): 67-71.
[7] 汪祺, 何轶, 郑笑为, 等. 牛磺胆酸钠对照品标定方法的建立 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(10): 1279-1284.
[8] 张宁. 化学药物制剂处方及工艺的探讨 [J]. 中国化工贸易, 2018, 10(20): 80.
[9] 鲍盛苏, 张丽莎, 张永勇. 中药保健品非法添加化学药物的检测方法 [J]. 世界华商经济年鉴·科技财经, 2012(9): 107.
[10] 刘俊红, 丛振娜, 刘红梅. 化学药物制剂处方及工艺探讨 [J]. 医药前沿, 2018, 8(13): 377-378.