

化妆品新原料申报与审评有关问题介绍

(部分内容节选)

国家食品药品监督管理局保健食品审评中心

二〇一二年十一月十二日

7、 如何理解全植物已经被批准使用？

(1) 对于没有明确使用部位的已被批准使用的植物原料，暂按全植物已被批准使用处理

(2) 使用部位有明确毒性记载的除外。

8、关于原料的研发过程

原料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、功效实验或其它有关基础研究工作，确定拟研发的目标化合物。

8、关于原料的研发过程

2、设计制备路线:

根据目标原料的结构特性，参考国内外相关文献，综合分析，确定工艺路线。

8、关于原料的研发过程

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、质量控制等化学方面的研究以及毒理和功效研究提供合格的样品。

8、关于原料的研发过程

4、结构确证：

使用物理和化学方法，确证目标化合物的结构。

9、关于原料的结构确认

结构确证的目的：

原料的结构确证研究是原料研发的基础，其主要任务是确认所制备原料的结构是否正确，是保证理化、毒理和临床研究能否顺利进行的决定性因素。

9、关于原料的结构确认

结构确证常用的分析方法：

- ◆紫外可见吸收光谱（UV）
- ◆红外吸收光谱（IR）
- ◆核磁共振谱（NMR）
- ◆质谱（MS）
- ◆比旋度（ $[\alpha]_D$ ）
- ◆X-射线
- ◆单晶衍射（简称：单晶X-衍射）和X-射线粉末衍射
- ◆其他

9、关于原料的结构确认-常用分析方法介绍

1、原料元素组成 通常采用元素分析法。这种方法可获得组成原料的元素种类及含量，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。对于因原料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原料元素组成的相关信息。

9、关于原料的结构确认-常用分析方法介绍

2、紫外吸收光谱 (UV) 通过对原料溶液在可见-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), 可获得原料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, 同时对原料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原料, 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。

9、关于原料的结构确认-常用分析方法介绍

3、红外吸收光谱（IR） 通过对原料进行红外吸收光谱测试，可推测出原料中可能存在的化学键、所含的官能团及其初步的连接方式，亦可给出原料的几何构型、晶型、立体构象等信息。 固态原料红外测试可分为压片法、糊法、薄膜法，液态原料可采用液膜法测试，气态原料则可采用气体池测定。 部分含多晶型原料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，同时应根据原料的结构特点对糊剂的种类进行选择。盐酸盐原料在采用 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。

9、关于原料的结构确认-常用分析方法介绍

3、红外吸收光谱（IR） 通过对原料进行红外吸收光谱测试，可推测出原料中可能存在的化学键、所含的官能团及其初步的连接方式，亦可给出原料的几何构型、晶型、立体构象等信息。 固态原料红外测试可分为压片法、糊法、薄膜法，液态原料可采用液膜法测试，气态原料则可采用气体池测定。 部分含多晶型原料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，同时应根据原料的结构特点对糊剂的种类进行选择。盐酸盐原料在采用 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。

9、关于原料的结构确认-常用分析方法介绍

4、核磁共振（NMR）

- 本项测试可获得原料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（ δ ）、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原料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，以使原料所有信号得到充分显示。

9、关于原料的结构确认-常用分析方法介绍

氢核磁共振谱 (1H-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1H-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。对含有活泼氢的原料必需进行氘代实验，以提供活泼氢的存在以及位置的信息。

碳核磁共振谱 (13C-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，对于结构复杂的原料，DEPT谱对结构解析可给予更加有力的支持。

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 (1H-detected multiple-bond heteronuclear multiple-quantum coherence)、HMQC (1H-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原料的结构

9、关于原料的结构确认-常用分析方法介绍

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。分子离子峰是确证原料分子式的有力证据，应根据原料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、可反映出原料结构特征的碎片峰。对含有同位素元素（如Cl、Br等）的原料，利用分子离子峰及其相关丰度间的关系，可以判断原料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原料分子式，但它不能反映原料的纯度和结晶水、结晶溶剂、残留溶剂等情况。随着科学的发展，在原料研究中也采用了 GC-MS、MS-MS、LC-MS等方法，研发者应根据原料的组成和结构特征选择适宜的方法。

9、关于原料的结构确认-常用分析方法介绍

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（晶型）的稳定性研究等。

7、单晶 X-衍射（XRSD）

可获得有关原料晶型的相关信息、原料的相对或绝对构型以及与原料以结晶形式存在的水/溶剂及含量等一系列信息。

9、关于原料的结构确认-常用分析方法介绍

8、圆二色谱（CD）

该项测试通过测定光学活性物质（原料）在圆偏振光下的Cotton效应，根据Cotton效应的符号获得原料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原料结构相似原料的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原料，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原料的绝对构型。

9、关于原料的结构确认

结构确证方案制定：

原料结构千差万别，制备（获得）方法也各不相同，应根据原料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，才能有效地进行原料的结构研究。

9、关于原料的结构确认—一般原料

一般原料结构确认：

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、粉末

X-衍射（XRPD）等即可确证原料的结构。

9、关于原料的结构确认-手性化合物

手性化合物原料结构确认：

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 HPLC和Chiral GC）、核磁共振（NMR）、单晶X-衍射（XRD）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（原料）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（原料）的构型信息。

9、关于原料的结构确认

综合解析：

以上每一种方法仅对原料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。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原料结构确证的结果，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原料结构不同方面信息的综合归纳，以求获得原料较完整的结构信息；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，获得与原料结构有关的更深层次的信息，以求得对原料结构的完整认识。

9、关于原料的结构确认资料形式要求

各图谱应为原图或复印件（要求清晰尺寸适当）并附各图谱的峰位解析表及详细的文字解析。

10、关于原料的分析测试方法描述要求

1、总体要求：应当有详细的描述，以使分析人员能重现出所需的实验条件并获得和申请者相当的实验结果。

2、关于分析方法描述中需要包括的典型内容如下所示：

A. 基本方法

例如：HPLC 进行分离，检测器为UV 检测器。

B. 取样

需要叙述的有：所选样品的数目（比如，瓶，片等），它们是如何使用的（也就是，单独的或是混合样品），每个样品分析的重复次数。

C. 仪器和仪器参数

需要的有：仪器列表（比如，仪器类型，检测器，柱子类型，尺寸等）和仪器参数（比如，流速，温度，运行时间和设定波长等）。如果必要的话，还要提供实验结构示意图（比如，阐述分析方法的位置）。

D. 试剂

需要叙述的有：试剂列表及其相应的规格。

10、关于原料的分析测试方法描述要求

E. 标准品的制备

要有所有标准品溶液（比如，储备液，工作对照品溶液，内部对照品溶液）的配制方法。

F. 样品的制备

单项检测所需的样品制备应作清晰的描述。非常规样品的制备（比如，固相提取，衍生法制备）应有详细的细节描述。

G. 操作过程应当要按操作步骤对操作过程进行逐步叙述。叙述应当要适当包括如下信息：平衡时间，样品进样顺序和系统适应性或启动参数。非正常不可预测因素也应标明。

H. 计算

应当要提供代表性计算公式，并要列表说明所有符号和数字系数，及计算降解产物和杂质的特殊使用说明。所有用于数据分析的数学转换或公式应详细描述。这些包括对数转换以获得指数数据的线性关系，或多元回归分析的使用。

J. 结果报告

11、关于小分子手性化合物新原料

申报的新原料为小分子手性化合物时，由于小分子新原料立体构型的不同，其毒性存在差异，在申报资料中应明确原料的立体构型，在质量规格中应设置比旋度指标。

12、关于新原料检验报告

申报新原料的检验报告应是检验报告原件，或经公正的，或经检验报告出具单位确认的检验报告复印件。

13、关于申报名称与资料内容涉及的原料名称不一致的

- ◆申报名称与资料内容涉及的原料名称不一致，建立的相关指标难以确定是否是针对申报原料，无法保证其质量，也直接影响毒理学试验评价结果。
- ◆新原料的申报名称与实际申报资料中的原料名称不一致的，需提供检测实验室出具的送检样品与检验报告相对应关系的证明文件。
- ◆审评中如从申报资料显示的原料名称可判断与申报原料为不同原料时，需重新提供与申报原料名称一致的全套资料。

14、关于新原料的警示用语和注意事项

《化妆品卫生规范》限用物质表等表有对原料的使用有“警示用语”、“使用限制”和“注意事项”等内容。同理，新原料申报时也应提供使用于化妆品中的“警示用语”“使用限制”和“注意事项”。



拟批准
新原料

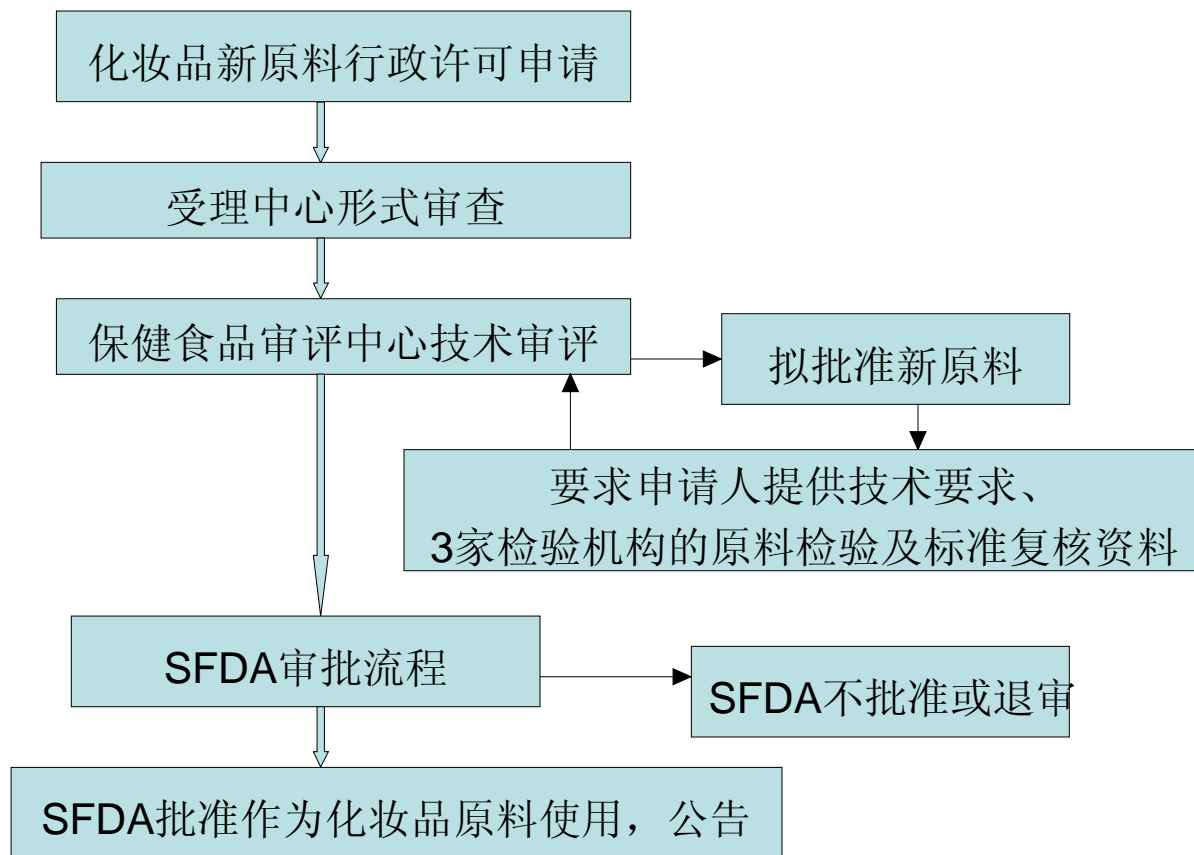
拟批准新原料

(1) 审批流程

(2) 技术要求

(3) 检验方法的验证

拟批准新原料-审评审批流程



拟批准新原料-技术要求

项目：

- 1、【基本信息】
- 2、【理化性质】
- 3、【鉴别】
- 4、【含量（纯度）测定】
- 5、【杂质检查】
- 6、【微生物指标】
- 7、【使用目的】
- 8、【使用范围】
- 9、【使用限量】
- 10、【其他限制和要求】
- 11、【注意事项】
- 12、【贮存条件】
- 13、【保质期】

【基本信息】

INCI标准中文译名			
INCI名称		ID	
化学名称			
CAS号			
商品名			
ELINCS号			
分子式			
化学结构式			
分子量			
原料来源			

【理化性质】

颜色	
状态	
熔点	

【鉴别】

项目	鉴别方法

【含量（纯度）测定】

含量	测定方法

【杂质检查】

项目	指标	检验方法

【微生物指标】

项目	指标	检验方法

【使用目的】

【使用范围】

【使用限量】

【其他限制和要求】

【注意事项】

【贮存条件】

【保质期】

检验方法的验证

1、相关背景:

必需包括必要的分析方法以确保原料的认定，纯度或含量、质量。

必须要有资料来论证所用的分析方法是符合一定的准确度和可靠性标准的。

检验方法的验证

2、关于分析方法的类型

A. 文件规定的分析方法

《化妆品卫生规范》、国家标准、行业标准和国家食品药品监督管理局印发的规范性文件中已有的用于原料项目检验的方法

B. 自设分析方法

申请者提出分析方法为企业自己设定，不同于文件规定的分析方法，或申请者提出的分析方法相当于或优于文件规定分析方法

检验方法的验证

3、关于方法验证

- ◆ 拟批准原料需提供需递交分析方法验证资料以支持分析方法的准确度。
- ◆ 《化妆品卫生规范》、国家标准、行业标准和国家食品药品监督管理局印发的规范性文件中已有的用于原料项目检验的方法，不要求方法的使用者去验证其准确度和可靠性。在技术要求中检验方法栏只需列出相应检验方法的名称。
- ◆ 自设分析方法，应当要递交资料以说明检测中所用的分析方法是满足适当的准确度和可靠性要求，即需要对分析方法进行验证。在技术要求中检验方法栏应提供完整的检验方法。

检验方法的验证

4、如何开展检验方法的验证

同时提交不少于3家化妆品行政许可检验机构出具的相应检验方法的验证报告。

检验方法的验证

5、验证项目：典型的验证项目，如：

准确度

精密度（重复性和中间精密度）

专属性

检测限

定量限

线性

范围

耐用性

谢谢!