

2015 年版《中国药典》二部主要增修订内容介绍

李慧义, 姜典卓, 王志军, 张筱红, 王绯, 周怡(国家药典委员会, 北京 100061)

摘要: 根据 2015 年版《中国药典》二部的编制工作, 从 2015 年版《中国药典》二部的品种遴选、凡例修订以及正文品种标准增修订情况等方面一一进行了介绍, 并相应举例说明, 有利于更好地理解 and 执行 2015 年版《中国药典》。

关键词: 2015 年版《中国药典》二部; 增修订

doi: 10.11669/cpj.2015.20.006 中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2015)20-1757-04

The Introduction on Chinese Pharmacopoeia 2015 Edition Volume II

LI Hui-yi, JIANG Dian-zhuo, WANG Zhi-jun, ZHANG Xiao-hong, WANG Fei, ZHOU Yi (Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

ABSTRACT: Based on the work for the elaboration of Chinese Pharmacopoeia 2015 edition, the writers give an introduction on the procedure, drug selection and mainly revision of monographs and general notice by some examples.

KEY WORDS: Chinese Pharmacopoeia 2015 edition Volume II; revision

2015 年版《中国药典》^[1]的编制工作历时五年,已于 2015 年 6 月 5 日正式颁布并将于 12 月 1 日开始实施。2015 年版《中国药典》共有四部,其中二部主要收载化学药品。二部收载品种的原则是什么? 凡例和标准正文主要发生了哪些变化, 国家标准制修订的主要技术原则是什么? 为使广大中国药典的使用者更好地理解 and 执行本部药典, 笔者择要介绍其主要特点以及增修订概况。

1 遴选品种更加严格

2015 年版《中国药典》在品种遴选方面更加严格。在严把新增品种遴选关的同时, 对 2010 年版《中国药典》^[2]二部已收载品种也进行了再评审。只有标准得到提高已比较完善, 且通过医学和药学遴选的品种方可收入《中国药典》。主要体现在: ①原料药: 对于多酸根的原料药, 一般仅收载与原研药相同的酸根。如盐酸托烷司琼和甲磺酸托烷司琼, 由于甲磺酸易与低级醇形成基因毒性物质, 故 2015 年版《中国药典》仅收载了盐酸托烷司琼; 再如阿奇霉素以及盐酸阿奇霉素、乳糖酸阿奇霉素、马来酸阿奇霉素与富马酸阿奇霉素等, 2015 年版《中国药典》也仅收载了阿奇霉素; 对于疗效尚不明确的原料药也没有收载。②制剂: 重点关注剂型的合理性。如醋酸可的松滴眼液, 醋酸可的松本身为非活性物质, 需经肝脏转化为氢化可的松才能起效, 眼用剂型不合理; 奥沙普秦分散片, 奥沙普秦对胃的刺激性很大, 2015 年版《中国药典》仅收载了肠溶片和肠溶胶囊, 分散片则没有收载; 再如三磷酸腺苷二钠, 遇水易分解为二磷酸腺苷和单磷酸腺苷, 其注射液和冻干粉针均不具有优势, 故 2015 年版《中国药典》均未收载; 还有其他注射液和粉针剂并存的品种(如亚

叶酸钙等) 粉针剂因不具有更优的临床价值则没有收载; 阿奇霉素有小水针、粉针和大输液等剂型, 但因阿奇霉素在水中的稳定性较差, 2015 年版《中国药典》仅收载了粉针剂, 其他注射剂型没有收载。另, 国家食药监总局发文撤销文号停止生产的品种亦均没有收载。

经过严格遴选, 2015 年版《中国药典》二部共收载品种 2 603 个, 其中新增品种 492 个, 修订品种 415 个, 保留 2010 年版《中国药典》二部品种 2 110 个, 不收载 2010 年版《中国药典》二部^[2]品种共 28 个。

国家标准制修订一般以注册标准为基础, 而部分企业产品的注册标准存在规格计量方式不同的现象, 如盐酸特拉唑嗪片和胶囊, 规格有以特拉唑嗪计和以盐酸特拉唑嗪计两种方式, 2015 年版《中国药典》仅收载与原研药相同的规格。如注射用苯磺酸顺阿曲库铵, 原研产品规格按顺阿曲库铵计, 而我国仿制产品有按顺阿曲库铵计和按苯磺酸顺阿曲库铵计两种方式。在苯磺酸顺阿曲库铵的相对分子质量中, 苯磺酸占约 25%, 规格计量方式不同, 可能造成临床用药不足, 故 2015 年版《中国药典》本品种仅收载了按顺阿曲库铵计的规格。

2 药品通用名称更加规范

药品通用名称是药品生产、使用和监督管理的基础, 是药品标准的重要组成部分。药典委员会的名词与术语专业委员会负责药品通用名称命名原则的制修订、世界卫生组织(WHO)的国际非专利药(INN)中文名称的命名以及中国上市药品的命名工作。药品通用名称的命名一般遵循命名原则进行。随着新剂型的不断出现, 药品通用名称的命名原则

作者简介: 李慧义, 女, 研究员 研究方向: 药品国家标准 Tel: (010) 67079550 E-mail: lihuiyi@chp.org.cn

中国药学杂志 2015 年 10 月第 50 卷第 20 期

Chin Pharm J 2015 October, Vol. 50 No. 20 • 1757 •

也在不断更新,使命名工作的科学性不断提高。

为更好地与国际接轨,化学药品活性成分的通用名称一般按照 INN 中文名称命名。如埃索美拉唑钠修订为艾司奥美拉唑钠,还原型谷胱甘肽修订为谷胱甘肽等;制剂一般遵循“活性成分+给药途径+剂型”的原则命名。如“丙酸倍氯米松气雾剂”更名为“丙酸倍氯米松吸入气雾剂”,硫酸特布他林气雾剂修订为硫酸特布他林吸入气雾剂。

3 凡例更加科学严谨

凡例是正确使用《中国药典》进行药品质量检定的基本原则,是对《中国药典》正文、通则及与质量检定有关的共性问题的统一规定,故正确理解和使用凡例非常重要。2015 年版《中国药典》二部凡例主要有以下几个方面的修订。

3.1 凡例第二条

由“本部药典收载的凡例、附录对药典以外的其他化学药品国家标准具同等效力”改为“本版药典二部收载的凡例与四部收载的通则对未载入本部药典但经国务院药品监管部门颁布的其他化学药品标准具同等效力”,这一规定说明了凡例与通则的重要性和适用范围。尤其需要指出的是,由于 2015 年版《中国药典》中制剂通则的修订,对于未收载入 2015 年版《中国药典》的其他品种的质量提升,具有一定的促进作用。

3.2 凡例第九条

关于正文体例的描述增加“(16) 杂质信息”的规定,并增加“原料药与制剂中已知杂质的名称与结构式等信息一般均在原料药正文中列出,相应制剂正文直接引用。复方制剂中活性成分相互作用产生的杂质,一般列在该品种正文项下”的描述。2015 年版《中国药典》补充了近 500 个杂质的结构信息,有助于对标准正文的理解以及检验过程中杂质的确认,同时还有助于指导使用者如何使用杂质信息。

3.3 凡例第十三条

增加“放射药集中编排”的描述,由于放射药属于特殊管理和使用的药品,集中编排方便使用,故 2015 年版《中国药典》对编排体例进行了调整。

3.4 凡例第十七条

主要有 3 个方面的修订。

3.4.1 增加了“对生产过程中引入的有机溶剂”的规定,即生产企业如有足够的证据证明在生产过程中并未使用标准中规定的部分残留溶剂,可不予检查。

3.4.2 增加了“采用色谱法检测有关物质时,杂质峰(或斑点)不包括溶剂、辅料或原料药的非活性部分等产生的色谱峰(或斑点)。必要时,可采用适宜的方法对上述非杂质峰(或斑点)进行确认”。虽然按照有关物质的定义,溶剂、辅料或原料药的活性部分等产生的色谱峰(或斑点)均不应包括其中,但是部分检验检测机构对此仍有困惑,尤其是当杂质与上述物质未达到良好分离时,药典委曾于 2007 年发文对此类问题进行说明,凡例中增加此规定进一步明确了此类问题的处理办法。

3.4.3 增加“处方中含有抑菌剂的注射剂和眼用制剂,应建立适宜的检测方法对抑菌剂的含量进行控制。正文已明确列有抑菌剂检查的品种必须依法对产品中使用的抑菌剂进行该项检查,并应符合相应的限度规定”的要求。目前,已上市部分产品中存在防腐剂滥用现象,滥用防腐剂可能会造成一定的安全性影响,应避免或加以控制。

3.5 凡例第二十一条

增加“避光”的定义。

3.6 凡例第二十二条

增加“采用本版药典规定的方法进行检验时,应对方法的适用性进行确认”指导如何正确使用药典方法。

3.7 凡例第二十六条

完善对照品的定义,增加对“标准品与对照品应按其标签所示的内容贮藏和使用”的要求。因为化学药品的标准品与对照品均有其适用范围,未经适用性确认就扩大适用范围有可能带来检测结果的误差;标准品与对照品必须在适宜的条件下贮藏,偏离规定的贮藏条件有可能使其特性量值发生改变,从而也有可能带来检测结果的误差。

4 药品的安全性保障得到进一步提高

标准中与药品安全性有关的项目主要有制法要求、有关物质、颜色与澄清度、残留溶剂、重金属、可见异物、渗透压、细菌内毒素、微生物限度或无菌等。2015 年版《中国药典》结合各品种的生产工艺和剂型特点,针对性地对上述各项目进行了增修订。

4.1 有关物质

我国同品种多家企业生产的现象比较突出,同一品种有十几或二十多家企业生产的现象普遍存在,个别品种则有上百家公司拥有批准文号,每个企业的生产工艺、处方等均有可能不同,这些因素都会给国家标准的制订带来挑战,这一点在色谱法检测有关物质方面尤其突出。在对杂质结构进行研究确认的基础上,2015 年版《中国药典》中有关物质检测方法的科学性进一步增强。根据被分析物的结构特点选择不同原理的分析方法,如纸色谱、薄层色谱和高效液相色谱(HPLC)均有应用;现在广泛使用的反相高效液相色谱法,在固定相、流动相、洗脱方式和检测器的选择上,都更趋于科学合理。除十八烷基硅烷键合硅胶的填充剂外,辛烷基硅烷键合硅胶和氨基硅烷键合硅胶等填充剂也均有使用;由于固定相丰富的选择性,流动相组成趋于简单,梯度洗脱方式更多地被采用;检测器是分析方法的眼睛,紫外检测器、电化学检测器、电导检测器也都有使用。

方法的系统适用性要求更科学合理。由于我国同品种多企业生产的现象,以及全国有省市级、地市级药检所近三百家,如何保证色谱方法在不同质控实验室测定结果的重现性和准确性,对分析方法制订科学合理的系统适用性要求至关重要。分离度即为色谱方法准确性的基础。采用杂质对照品法、混合对照品法、化学破坏法和相对保留时间法等增加对分离度的要求,同时通过配制灵敏度溶液增加了对方法

灵敏度和报告限的要求,规范了部分积分参数的合理设置。

在限度方面,作为国家标准,2015年版《中国药典》对原料药和制剂均要求控制工艺杂质和降解杂质,且一般对已知杂质、特定杂质、未知杂质和总杂质分别设定限度控制,这一点更与国家惯例趋同。

4.2 其他项目

2015年版《中国药典》中对有三分之一的品种标准进行了提高,对涉及到安全性的项目进行了增修订,如雷米普利标准中采用原子吸收分光光度法对催化剂钯进行控制;肝素钠标准中增订了对蛋白质和多硫酸软骨素的控制;盐酸利多卡因注射液因存在椎管给药方式,标准中增加了渗透压的控制,而且限度严格;手性固定相的高效液相色谱和手性添加剂的毛细管电泳在光学异构体杂质的控制中均有应用。伏立康唑标准中采用了前者,佐米曲普坦标准中采用了后者。

5 药品的有效性控制进一步完善

标准中与药品有效性有关的项目有鉴别、含量或效价测定、组分测定、晶型、含量均匀度、溶出度与释放度以及其他与剂型特点相关的项目,现择要述之。

5.1 含量或效价测定

活性成分的含量或效价测定是药品安全性最重要的指标。2015年版《中国药典》优化了含量或效价测定方法,提高了限度要求,对于保障产品的有效性具有重要作用。如毛细血管保护药曲克芦丁,其活性成分为以三羟乙基芦丁(曲克芦丁)为主的羟乙基芦丁混合物。原国家标准(WS-40001-(HD-226)-2002)采用HPLC测定含量,限度为含曲克芦丁($C_{33}H_{42}O_{19}$)不得少于60.0%(供口服用)或80.0%(供注射用);2015年版《中国药典》优化了HPLC方法,增加系统适用性实验对照品,采用梯度洗脱方式,使曲克芦丁与其他羟乙基芦丁得到了良好分离,含量限度进一步提高至含曲克芦丁($C_{33}H_{42}O_{19}$)不得少于80.0%(供口服用)或88.0%(供注射用)。再如抗凝血药肝素钠,2010年版《中国药典》采用测定兔或猪血凝结时间的生物方法测定肝素钠效价,限度为本品每1mg的效价不得少于170单位;2015年版《中国药典》修订为采用生化方法分别测定抗IIa因子和抗Xa因子效价,限度修订为本品每1mg抗IIa因子的效价不得少于180单位,抗Xa因子效价和抗IIa因子的效价比应为0.9~1.1,因为抗IIa因子效价太高容易诱发出血,需与抗Xa因子的效价保持一定的比值,限度的修订既提高了产品的有效性,又保障了产品的安全性。

5.2 组分测定

氨基糖苷类抗生素硫酸庆大霉素系以庆大霉素C1、C1a、C2、C2a等组分为主的混合物的硫酸盐。2010年版《中国药典》中,庆大霉素C组分项下仅规定了4种组分的相对比例,而未规定4组分在原料药中的含量;2015年版《中国药典》在控制4组分相对比例的基础上,增加了4组分在原料药中的含量不得低于50.0%的规定。按照2010年版《中国药典》,即使4组分在原料药中的含量仅10.0%,同样也会符

合标准规定。2015年版《中国药典》的修订在保障产品安全性方面发挥了非常重要的作用。

5.3 晶型

化学药品中存在多晶型现象,当不同晶型状态对药品的安全性或有效性可产生影响时,应对其晶型进行研究,必要时应在标准中对其有效晶型予以控制。用于晶型研究的手段很多,主要有毛细管熔点法、差示扫描量热法、红外光谱法和X射线衍射法等。2015年版《中国药典》采用粉末X射线衍射法控制那格列奈和阿立哌唑的晶型。

5.4 溶出度与释放度

溶出度与释放度是考察口服固体制剂产品有效性的重要指标,2015年版《中国药典》对其方法的增修订的目标是促进产品有效性的提高,如巴氯芬片,原国家标准(WS1-(X-009)-2004Z)采用小杯法,盐酸溶液(9→1000)100mL,转速 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,30min取样,限度为75%,此法溶出条件剧烈,很难有效评价产品的溶出情况;2015年版《中国药典》修订为浆法, $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液500mL,转速为 $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,30min取样,限度为80%,此条件较原方法溶出条件温和,对产品的溶出情况可起到一定的区分作用,满足此标准的产品溶出行为将更好,以期有利于提升产品质量。

6 现代分析技术的应用进一步扩大

2015年版《中国药典》在保留常规检测方法的基础上,进一步扩大了对新技术、新方法的应用,以提高检测的灵敏度、专属性和稳定性。《中国药典》二部对于现代分析技术的应用原则是尽量采用技术相对成熟、仪器普及率较高的方法,但是有些项目的检查确需用到新的技术和仪器,2015年版《中国药典》也会审慎使用。如蒙脱石和蒙脱石散,其有效性和安全性与其晶型直接相关,2015年版《中国药典》采用粉末X射线衍射法进行主成分鉴别和杂质检查;2015年版《中国药典》还采用粉末X射线衍射法控制原料药晶型;厄贝沙坦标准中采用阀切换在线基体消除法检查叠氮化物(因限度要求很严不得过0.001%,需要降低干扰,提高方法的灵敏度);阿仑膦酸钠采用离子色谱法进行有关物质检查和含量测定;硫酸依替米星含量测定和有关物质检查采用了新型电化学检测器等。

7 讨论

目前我国已批准上市化学药品约7800个,批准文号约12万个,这些药品在治疗疾病、保障公众健康方面发挥着重要作用,但是部分品种也存在一定问题,如疗效不明确、剂型欠合理、国家标准或注册标准水平偏低,或者同品种不同企业的注册标准水平差别较大,需要进一步清理、整顿、提高和规范。如何更好地使中国药典为药品监督管理提供技术支撑,在保障公众用药安全方面发挥更大作用?国家药典委员会在历版药典编制工作的基础上,在2015年版《中国药典》的编制过程中进行了积极探索。

进一步强化药典标准的导向作用。基于对已批准产品

情况的了解和判断,2015年版《中国药典》严格控制收载品种的遴选,希望把具有较好的临床安全性和有效性且质量标准比较完善的品种收载入中国药典,其他存在一定问题的品种保留在药典外面。国家药典委员会尝试通过这种方式,对已上市产品进行甄别和区分,一方面引导产品的合理研发,另一方面为企业自主开展标准提高提供技术指导。

在进行化学药品标准提高、编制2015年版《中国药典》的过程中,满足公众用药安全的基本需求是最重要的目标,同时我们也清醒地认识到,标准提高一定要与我国现阶段制药工业水平相适应,脱离我国现阶段制药生产实际水平一味地追求高求严并不利于我国制药工业的发展。国家药品标准的提高有助于使产品的安全性、有效性和质量可控性有更好的保障,促进产品质量得到一定程度的提升,但要想从根

本上提高产品质量,企业主动、积极作为方是解决之道。

作为国家标准的主要执行者,药品生产企业应更加积极地参与到国家标准的制修订工作中来。遗憾的是,目前企业参与国家标准制修订的积极性还不是太高,在2015年版《中国药典》编制过程中,有时会遇到由于标准起草时样品代表性不够而导致新标准中的方法适用性可能会出现的问题,从而影响标准的执行。希望生产企业今后更主动提高注册标准,积极参与国家标准制修订。

REFERENCES

- [1] Ch. P(2015) Vol II(中国药典2015年版·二部) [S]. 2015.
- [2] Ch. P(2010) Vol II(中国药典2010年版·二部) [S]. 2010.
(收稿日期:2015-09-06)

关于举办第十八届全国药学史本草学术会议的通知(第二轮)

中国药学会药学史专业委员会主办,中国中医科学院中药资源中心、中国医史文献研究所、安徽中医药大学共同承办的“第十八届全国药学史本草学术研讨会”定于2015年11月13~15日在安徽省合肥市召开。

欢迎国内外广大医药学工作者、科学史、社会学等相关学科研究者踊跃参加。现将有关事项通知如下:

1 会议主题

道地药材与药材流通及其药市发展史探讨。

2 会议时间地点

2.1 会议时间

2015年11月13日报到,13日晚召开药学史专业委员会工作会议,14日全天大会交流,15日参观安徽中医药大学药学院,16日离会。

2.2 报到地点

安徽文一戴斯大饭店(合肥市瑶海区包公大道18号,联系电话:0551-65309999)

2.3 会议地点

安徽中医药大学少荃湖校区,地址:合肥市新站区前江路1号。

3 会议注册

请参会人员于10月31日前报名发邮件给联系人。

4 会议收费

参会代表会务费900元/人(在读研究生凭学生证减半),食宿统一安排,费用自理。

房费单间和标间均为300元/间/天,含早餐。

5 联系人和联系方式

解博文(中国中医科学院中国医史文献研究所);电话:17888808559;邮箱:458631058@qq.com

程铭恩(安徽中医药大学);电话:15905692003;邮箱:1772092827@qq.com

doi: 10.11669/cpj.2015.20.007

[本刊讯]