

中国药典 2020 年版化学药品标准增修订概述

岳志华, 王志军, 程奇蕾, 岳瑞齐, 李慧义* (国家药典委员会, 北京 100061)

摘要: 目的 介绍中国药典 2020 年版化学药品标准主要增修订情况, 使读者更好地理解 and 执行中国药典 2020 年版。方法 从中国药典 2020 年版化学药的品种遴选、通用名规范及正文品种标准增修订情况等方面进行介绍, 并相应举例说明。结果 中国药典 2020 年版化学药标准制定更加严谨, 品种遴选更加合理, 与国际标准更加协调, 标准形成机制更加科学。结论 中国药典 2020 年版将促进化学药品质量提升、保障公众用药安全有效发挥积极作用。

关键词: 中国药典 2020 年版; 化学药品标准增修订; 药品标准提高

中图分类号: R97 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)05-0527-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.05.003

引用本文: 岳志华, 王志军, 程奇蕾, 等. 中国药典 2020 年版化学药品标准增修订概述[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(5): 527-530.

Updates and Revisions of the Specifications of Chemical Drugs in Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition

YUE Zhihua, WANG Zhijun, CHENG Qilei, YUE Ruiqi, LI Huiyi* (Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the major updates and revisions of the specifications of chemical drugs in Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition (ChP 2020), and help the readers to understand and implement the ChP 2020. **METHODS** To give an introduction of the selection of the chemical drug monograph, standardization of drug generic names and mainly revisions of the specifications of chemical drugs, a numerical example was also given to illustrate the revisions. **RESULTS** The ChP 2020 had developed more rigorous standards for chemical drugs, variety selection was more reasonable, it had a better coordination with international drug standards, and the standard formation mechanism was more scientific. **CONCLUSION** ChP 2020 will play an important role on strengthening the quality and ensure the safety and effectiveness of public medication of the chemical drugs.

KEYWORDS: Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition; updates and revisions of the specifications of chemical drug; drug specifications improving

中国药典 2020 年版二部^[1]以建立“最严谨的标准”为指导思想, 经过起草、复核单位的科学试验及化学药品各专业委员会的严格审核, 已全面完成编纂及出版工作, 由国家药品监督管理局颁布并于 2020 年 12 月 30 日开始实施。为方便使用者更好地理解 and 执行该版药典, 现将中国药典 2020 年版二部化学药品的主要增修订情况介绍如下。

1 遴选品种更加严格

中国药典 2020 年版二部坚持“临床常用、疗效确切、使用安全、工艺成熟、质量可控”的品种遴选原则, 只有具备足够科学完善的质量标准、且通过药学和医学遴选的品种方可收入中国药典。例如, 新版药典进一步覆盖《国家基本药物目录》^[2](简称“基药目录”)、《国家基本医疗保险用药目录》^[3](简称“医保目录”)及《中国上市

药品目录集》^[4](收录基于完整规范的安全性和有效性的研究数据获得批准的药品)的品种。如药典新增目录中, 来曲唑片、盐酸羟甲唑啉喷雾剂、盐酸羟甲唑啉滴鼻液、美司钠注射液等均是收载于最新版基药目录(2018 版)及医保目录(2019 版)的品种, 体现了药典以临床价值为导向的品种遴选原则; 注射用磷酸氟达拉滨、阿那曲唑片、卡培他滨片等均为收载于《中国上市药品目录集》的品种, 为国内仿制药研发及一致性评价提供了药典标准参考。

经过严格遴选, 对于以下情形的药品, 未收入新版药典二部。①质量标准存在较严重缺陷的品种: 如鱼肝油原收载于中国药典 2015 年版二部^[2], 由于此品种存在天然鱼肝油或调和鱼肝油 2 种类型, 质量标准尚不完善, 不能体现其关键质

作者简介: 岳志华, 女, 博士, 副研究员 Tel: (010)67079576
研究员 Tel: (010)67079550 E-mail: lihuiyi@chp.org.cn

E-mail: yuezhihua@chp.org.cn *通信作者: 李慧义, 女, 博士, 研

量属性,故新版药典暂未继续收载;②国家药品监督管理局发文撤销批准文号或无药品企业生产的品种:如注射用盐酸吡硫醇及盐酸吡硫醇注射液批准文号均被撤销,氟他胺胶囊国内无药品企业生产,故均未收入新版药典;③剂型合理性可能存在问题的品种:如降糖药伏格列波糖国内存在片剂、胶囊剂、分散片和咀嚼片多个剂型,药典仅收入片剂和胶囊剂,分散片和咀嚼片因剂型合理性存疑而未收入;④按照注册分类属于生物制品的品种:如重组人胰岛素、重组人胰岛素注射液、精蛋白重组人胰岛素注射液、重组人生长激素、注射用重组人生长激素均从二部撤下转入药典三部。

2 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。国家药典委员会负责药品通用名称命名原则的制修订及中国上市药品通用名称的命名工作。一般来说,化学药通用名称应科学、明确、简短、不易产生歧义和误导;药典对于可能存在问题的药品名称持续进行修订和规范。例如,①根据化学药命名原则,通用名称中不体现原料药化学结构中的结晶水,据此将五水头孢唑林钠(化学结构中含5分子结晶水)的名称规范为头孢唑林钠,同时新版药典对头孢唑林钠标准中的化学名称、分子量及结构式进行修订,同时涵盖了无水及五水物2种晶型产品。②新版药典对可能引起误导和歧义的药品名称进行了修订和规范。如:原收载于2015年版药典^[5]中的克霉唑栓(含膨胀棉条,适应证为念珠菌性外阴阴道病),为了与普通栓剂加以区别,新版药典将其通用名称规范为克霉唑阴道膨胀栓,以避免患者的误用,提高了临床用药安全性。③新版药典对不同名称的同品种通用名进行了规范,如在对生产枸橼酸钠相关产品的企业调研时发现,适应证为仅用于单采原料血浆的体外抗凝血的枸橼酸钠产品,同时存在“输血用枸橼酸钠注射液”“抗凝血用枸橼酸钠溶液”及“枸橼酸钠抗凝剂”3个名称,根据化学药品命名原则,将用于此适应证的产品名称统一规范为“抗凝血用枸橼酸钠溶液”,收入新版药典中,并附曾用名作为过渡。

3 药品的安全性保障得到进一步提高

药典标准工作一直将保障药品安全性作为重

点目标。中国药典2020年版二部结合化药品种的生产工艺和剂型特点,重点针对与药品安全性有关的项目(如有关物质、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)进行了增修订。

3.1 有关物质方法及限度的制订更加科学合理

有关物质项作为药品质量控制的关键质量属性,新版药典重点对其进行了研究和提高,使有关物质检查方法及限度的制订更加科学合理。重点体现在以下几个方面。

①修订有关物质检查方法,提高方法的检测准确度及灵敏度。如:氟他胺原收载于2015年版药典,有关物质检查方法为薄层色谱法(TLC),仅控制杂质I(降解杂质,2-硝基-5-氨基三氟甲苯)限度为1.0%,未控制其他杂质及杂质总量。2020年版药典参照美国药典,将TLC修订为HPLC,在提高分析方法的准确度与灵敏度的同时,按照ICH要求严格控制杂质限度,将杂质I限度提高为0.2%,并增加对单个未知杂质(限度为0.2%)及未知杂质总和的控制(限度为0.3%)。

②采用适当方法进行系统适用性试验,提高检测方法的专属性。如新版药典收载品种阿那曲唑,在2015年版药典标准基础上,增加杂质及主成分的混合溶液进行系统适用性试验,并增加杂质间的分离度要求,以保证分析方法对主成分及杂质的有效分离,提高了分析方法的专属性。另外,新版药典新增品种酒石酸溴莫尼定和磷酸氟达拉滨,其系统适用性试验均依据药物降解反应机制,采用强制降解试验生产特定降解杂质,并设定降解杂质与主成分的分离度要求,来保证分析方法的专属性。采用降解试验不仅可达到准确定位药品中特定杂质的目的,还可以减少杂质对照品制备及标化的成本,节约了分析检测成本。

③按照“杂质谱控制”的理念,加强药品中特定杂质的控制,设定合理的控制限度。如新版药典新增抗肿瘤药卡培他滨,分别对其工艺杂质及降解杂质进行了定位和控制(包括2个工艺杂质及3个降解杂质),且设定限度与欧洲药典保持一致(比美国药典更加严格),突出了中国药典标准的先进性。另外,新版药典对于 β -内酰胺类抗菌药物中易引发过敏反应的特定杂质——聚合物杂质进一步严格控制。如增加头孢唑肟钠中头孢唑肟二聚体的控制,并按照ICH要求严格限度为0.1%,

以提高临床用药的安全性。

④加强对致癌性、遗传毒性等杂质的控制。为保证药品安全性,新版药典对沙坦类及甲磺酸盐类药物增加生产工艺评估的要求,规定在研发生产中应符合中国药品监管部门相关指导原则或ICH M7 指导原则的要求,以加强对药物中致癌性物质[如*N*-亚硝基二甲胺(简称NDMA)及*N*-亚硝基二乙胺(简称NDEA)]及遗传毒性杂质(如甲磺酸烷基酯)的控制。目前上述相关杂质的检测方法及相关限度制定工作也在研究推进中。

3.2 加强对药物中无机杂质、重金属及水分等的控制

药物中的无机杂质、重金属及水分会直接影响到药品的含量纯度及稳定性,因此应重视其检出及控制。①新版药典加强了药物中无机杂质检测方法的研究与修订。如磷酸氟达拉滨:因在合成步骤中使用了钠盐,新版药典增加了原子吸收法对钠盐的检查控制;甲硝唑注射液、甲硝唑葡萄糖注射液及甲硝唑氯化钠注射液:因在储存过程中易产生对人体有害的降解产物亚硝酸盐,新版药典采用离子色谱法测定对其进行检查控制,相较国外药典的衍生化法更准确,且避免了毒性衍生化试剂的使用。②新版药典针对药物中易引发人体蓄积中毒的重金属含量进一步严格控制,如将乌苯美司、西洛他唑及来曲唑等原料药重金属限度由原药典标准的百万分之二十提高至百万分之十,与国外药典一致。③新版药典加强药品中水分(或干燥失重)的控制,严格了限度。如来曲唑干燥失重限度由1.0%修订为0.5%;注射用头孢噻吩钠水分限度由1.5%修订为1.0%等。

3.3 进一步加强注射剂等高风险品种的安全性控制

新版药典进一步重视对注射剂等高风险品种的安全性控制,加强了对注射剂关键质控指标如热原或细菌内毒素的检测。如药典新增品种美司钠注射液,将注册标准中的热原或细菌内毒素统一修订为细菌内毒素检查,提高了方法的准确度及灵敏度;并参照原研标准将细菌内毒素限度由 $0.125 \text{ EU} \cdot \text{mg}^{-1}$ 修订为 $0.03 \text{ EU} \cdot \text{mg}^{-1}$,加强了药品的安全性控制。另外,对于用于注射剂的原料药,设定细菌内毒素检测,从源头控制注射剂安全性。如新版药典在葡甲胺原料药(用于钆贝葡胺注射液等制剂)标准中新增细菌内毒素检查,替代原标准

的热原试验;此外,新版药典还针对注射剂其他重要质控指标进行了提高。如注射用头孢噻吩钠修订溶液的澄清度与颜色项,将原标准比色液由黄色或黄绿色8号修订为5号,限度更加严格;邻碘[^{131}I]马尿酸钠注射液增加放射性核纯度的测定,以减少其他放射性杂质对患者不必要的照射,进一步保证药品安全性。

4 药品的有效性控制进一步完善

新版药典进一步加强对不同剂型特点的研究,针对制剂有效性的指标(如含量、溶出度等)研究建立科学合理的检查方法,完善与药品有效性相关的质控项目的制定。

4.1 进一步提高含量测定方法及限度

中国药典2020年版优化了药品含量测定方法,提高了限度要求,对于保障产品的有效性具有重要作用。如:①地红霉素含量测定项原标准为“按无水物计算,含地红霉素($\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{14}$)应为96.0%~102.0%”,新版药典修订为“按无水物计算,含地红霉素($\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{14}$)以16R-地红霉素和16S-地红霉素之和计算,应为96.0%~102.0%”,使含量计算更为科学合理,与美国药典和欧洲药典协调一致。②头孢唑肟钠将含量限度范围由“不得少于90.0%”修订为“应为92.5%~96.5%”,与日本药局方协调一致。③西咪替丁注射液将紫外吸收系数法修订为HPLC;西洛他唑片和来曲唑片将分光光度法修订为HPLC,并增加系统适用性试验,以保证方法专属性。

4.2 进一步优化溶出度方法

溶出度是口服固体制剂的关键质控参数,制定科学的溶出度标准不仅可以评价药品批间的质量一致性,还可能提示药物在体内的生物利用度问题。新版药典重视结合国外药典、原研标准及通过质量和疗效一致性评价的仿制药注册标准,加强对药物溶出度标准的制修订,进一步提高药典标准的科学性和适用性。如:①阿那曲唑片依据原研标准及美国药典修订了溶出度方法,将原标准的小杯法修订为第二法(桨法),转速由每分钟100转修订为每分钟50转,限度由80%修订为85%。修订后的方法进一步优化了片剂的溶出条件,也为本品仿制药质量和疗效一致性评价提供了药典标准的参考。②兰索拉唑肠溶胶囊修订溶出度方法,将溶出度中的酸中释放量修订为耐酸力检查项,进一步突出肠溶制剂的特点。③氯化

钾缓释片则参考已通过质量和疗效一致性评价的仿制药注册标准,将其注册标准的溶出度方法收录为溶出度方法二。

5 药典标准的科学性及适用性进一步提高

作为药品研发生产及检验监督等部门共同遵循的法定依据,药典标准需具有足够的科学性及适用性。通过药典自身的不断修订和完善,化学药标准的科学性和适用性进一步得到提高。例如,①注射用硫酸长春新碱原药典标准包括水分检查项,但有生产企业反映其生产工艺为原料药溶解后直接冻干,未添加辅料,且规格仅 1 mg,因此不适宜检查水分。新版药典因此修订水分检查,规定仅含辅料的产品检查水分,提高了药典适用性。②甲钴胺片国内产品包括糖衣片和薄膜衣片 2 种工艺类型,新版药典针对 2 种类型片剂的不同特点分别制定了溶出度,提高了标准的可执行性。

在国内企业生产药品的质量标准基础上,新版药典还充分考虑已在国内注册上市的原研(参比制剂)及进口产品,尽可能涵盖其质量及标准情况。例如,①巴氯芬片原标准性状描述为“白色或类白色片”。因进口产品为着色片,新版药典因此将性状修订为“白色或类白色或着色片”,修订后的性状表述可同时涵盖国产及进口药品。②氨甲环酸片规格项在 0.125 g 及 0.25 g 基础上增加了 0.5 g 规格,以进一步涵盖原研进口产品。③注射用阿奇霉素的含量限度中增加“过量投料产品标示量为 101.0%~115.0%”的描述,以涵盖原研参比制剂存在 8%过量灌装的情况。

6 体现绿色环保理念,药典可执行性进一步加强

新版药典体现绿色环保理念,加强对环保且简便易行方法的选择及对检验人员的保护,药典标准的可执行性进一步加强。例如:①研究建立标准方法中有机汞替代方法,解决和避免环境污染问题。如盐酸羟甲唑啉和盐酸羟苄唑原料药修订后的非水溶液滴定法采用电位法指示终点,方法更加科学易行,且避免了原方法中醋酸汞的使用;②在标准中增加操作安全性提醒,如磷酸氟

达拉滨和注射用磷酸氟达拉滨在标准中增加“本品具有潜在的细胞毒性,避免吸入粉尘或皮肤直接接触”的安全提示,以加强对检验人员的保护。

7 讨论

中国药典 2020 年版二部以临床需求为导向,对标国际先进标准,提高与淘汰相结合,经过 5 年的时间,中国药典二部的化学药标准制定更加严谨,品种遴选更加合理,与国际标准更加协调,标准形成机制更加科学。另外,新版药典二部标准体例也借鉴了英、美药典进行了优化,使标准条理性进一步加强,方便了操作者使用。尽管如此,新版药典在某些方面仍需提高,如收载化学药品品种数量仍待提高,仍需进一步覆盖国家基药及医保目录等。另外,企业对于药典及国家标准的制修订工作仍参与度不高,标准的适用性及执行力度需进一步提高。

综上所述,中国药典 2020 年版二部进一步强化了中国药典在国家药品标准中的核心作用,奠定了全面提高药品质量的基础,实现了中国药典 2020 年版编制大纲^[6]要求的重要技术支撑作用。对于保障公众用药安全有效,推进医药产业升级和药品质量提升具有重要意义。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 二部[S]. 2020.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发国家基本药物目录(2018 年版)的通知[EB/OL]. 2018. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.
- [3] 国家医疗保障局,国家医保局. 人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的通知[EB/OL]. 2019. http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/8/20/art_37_1666.html.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中国上市药品目录集[EB/OL]. 2017. <http://list.cde.org.cn/index/lists>.
- [5] 中国药典. 二部[S]. 2015.
- [6] 国家药典委员会. 关于发布《中国药典》2020 版编制大纲的通知[EB/OL]. 2018. <http://www.chp.org.cn/view/ff8080815e0d584f01614671d79d5753?a=tz>.

收稿日期: 2020-11-25

(本文责编:李艳芳)