

# 《欧洲药典》凡例的主要内容介绍

耿晓婷<sup>1</sup>, 楼永军<sup>1</sup>, 郑金琪<sup>1</sup>, 唐登峰<sup>1</sup>, 王绯<sup>2</sup>, 潘芳芳<sup>1</sup>, 郑成<sup>1</sup>, 朱价<sup>1</sup>, 陶巧凤<sup>1\*</sup>(1.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052; 2.国家药典委员会, 北京 100061)

**摘要:** 目的 对《欧洲药典》11.0版凡例的主要内容及相较10.0版的变化内容进行介绍,并对其中具有借鉴意义的部分进行分析。方法 比较《欧洲药典》11.0版与10.0版凡例的编排结构与内容,对变化和重点内容进行评述。结果 与《欧洲药典》10.0版比较,11.0版凡例的编排结构和内容均有明显变化,增加了各论适用性说明、总论和制剂总论、草药各论和化学药品各论的相关要求等内容,并对部分定义进行规范化修订。结论 《欧洲药典》11.0版凡例的编排结构更为清晰,内容更为严谨全面,对《欧洲药典》的实施具有重要的指导意义,可供中国药典凡例的修订参考。

**关键词:** 欧洲药典; 凡例; 修订; 质量标准

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)23-3392-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20241220

引用本文: 耿晓婷,楼永军,郑金琪,等.《欧洲药典》凡例的主要内容介绍[J].中国现代应用药学,2024,41(23):3392-3398.

## Introduction of the Main Content of the General Notices in the *European Pharmacopoeia*

GENG Xiaoting<sup>1</sup>, LOU Yongjun<sup>1</sup>, ZHENG Jinqi<sup>1</sup>, TANG Dengfeng<sup>1</sup>, WANG Fei<sup>2</sup>, PAN Fangfang<sup>1</sup>, ZHENG Cheng<sup>1</sup>, ZHU Jia<sup>1</sup>, TAO Qiaofeng<sup>1\*</sup>(1.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China; 2.Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To introduce the main and changing content of the General Notices in the 11.0 edition of *European Pharmacopoeia* compared with the 10.0 edition, and to compare and analyze the content with reference significance. **METHODS** To compare the layout structure and main content of the General Notices in the 11.0 edition of *European Pharmacopoeia* with the 10.0 edition, and to comment on changes and key content of the 11.0 edition of General Notices. **RESULTS** Compared with the 10.0 edition, the layout structure and content of the 11.0 edition of General Notices had changed significantly. And it supplemented the contents of demonstration of suitability of monographs, general monographs and general monographs on dosage forms, monographs on herbal drugs, monographs on medicinal active substance, etc. Furthermore, it normalized some definitions. **CONCLUSION** The layout structure of the new version of the General Notices is more clear, the content is more rigorous and comprehensive, and it has guiding significance for the implementation of *European Pharmacopoeia*, and can be used as reference for the revision of the General Notices in the Chinese Pharmacopoeia.

**KEYWORDS:** European pharmacopoeia; general notices; revision; quality specification

《欧洲药典》是欧洲药品及药用物质官方质量标准的主要来源。《欧洲药典》11.0版于2023年在欧洲39个国家生效,并于全球130多个国家同步实施。《欧洲药典》11.0版分为3卷,第一卷为通则(General Chapters),第二卷和第三卷为品种各论(Monographs),此外还有若干增补本。《欧洲药典》11.0版(包括增补本11.3)共收载品种各论(包括药物制剂)2497个、通则(包括总论及分析方法)389篇、试剂(包括试药、试液、标准溶液、缓冲液、基准物质、滴定液)共2890种<sup>[1]</sup>等。《欧洲药典》结构层级见图1。

凡例(General Notices)位于《欧洲药典》各卷

之首,其规定适用于所有章节和各论。凡例的内容主要围绕法律法规和标准实施的共性问题进行统一规定和要求,是药典正确使用的基础。《欧洲药典》凡例由概述(General Statements)、适用于通则和各论的其他要求(Other Provisions Applying to Monographs and General Chapters)、通则(General Chapters)、总论和制剂总论(General Monographs and General Monographs on Dosage Forms)、各论(Individual Monographs)、标准物质(Reference Standards)、缩写和符号(Abbreviations and Symbols)、药典中使用的国际单位制(SI)及其他等价单位[Units of the International System(SI)]

基金项目: 国家药典委员会药品标准制修订研究课题(2023Y18)

作者简介: 耿晓婷,女,硕士,主管药师 E-mail: echo\_ting3381@163.com \*通信作者: 陶巧凤,女,博士,主任药师 E-mail: taoqiaofeng@126.com

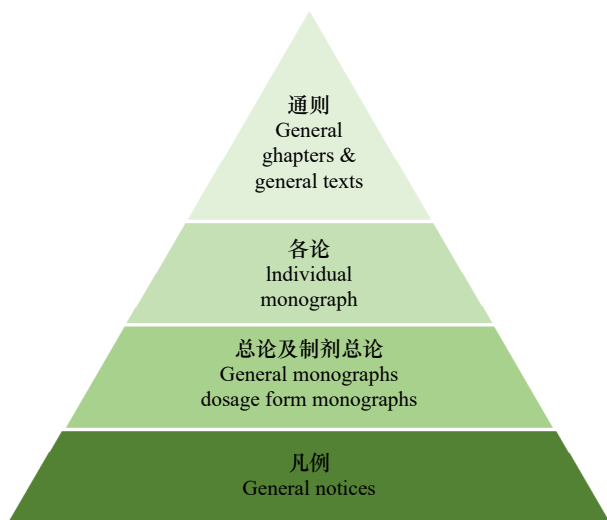


图1 《欧洲药典》结构层级图

Fig.1 Structure hierarchy diagram of the European pharmacopoeia

Used in the Ph.Eur. and Equivalence with Other Unites] 等内容组成<sup>[2]</sup>。

本文对《欧洲药典》11.0版凡例的主要内容及相较10.0版的变化内容进行介绍、评述和分析，并对其中具有借鉴意义的部分展开探讨。

## 1 《欧洲药典》11.0版凡例编排结构的变化

从编排结构上看，《欧洲药典》10.0版凡例共由6个章节组成，即“1.1概述”“1.2适用于通则和各论的其他要求”“1.3通则”“1.4各论”“1.5缩写和符号”“1.6药典中使用的国际单位制(SI)以及其他等价单位”，每一章节下不再细分条目。而《欧洲药典》11.0版凡例则由8个章节组成，新增了“1.4总论和制剂总论”“1.6标准物质章节”，以及“1.5各论”中新增了草药和化学药品的相关要求部分，同时，每个章节下又细分为不同条目，引入了过程控制/参数放行等先进质量控制策略。《欧洲药典》11.0版凡例的编排结构更为清晰，内容更加全面。《欧洲药典》10.0版与11.0版凡例编排结构比对见表1。

### 1.1 欧洲药典的符合性

“1.1.2欧洲药典符合性”为11.0版凡例新增章节，将原10.0版概述中的各论范围、有效期、人用和/或动物用物质等级、药典符合性说明、药典方法的验证、药典方法的实施、替代方法及可互换方法等内容合并，分别重新命名为“1.1.2.1范围”“1.1.2.2药典符合性说明”“1.1.2.3各论适用性说明”“1.1.2.4欧洲药典分

析方法的验证和实施”“1.1.2.5替代方法”“1.1.2.6药典协调”等条目，是凡例编排结构优化的体现。

### 1.2 总论和制剂总论

“1.4总论和制剂总论”为11.0版凡例新增内容，对总论与各论间的关系及总论适用范围进行了明确说明。

《欧洲药典》提供了涵盖多种产品类别质量要求的总论，如药用物质(Substances for pharmaceutical use)、过敏原产品(Allergen products)、放射性药物的化学前药(Chemical precursors for radiopharmaceutical preparations)、草药提取物(Herbal drug extracts)、人用及动物用免疫血清(Immunosera for human use, animal)、人用疫苗(Vaccines for human use)等分别建立了总论，是欧洲药典结构优化的体现。总论包括各论中未提及的要求，与各论内容互补；同时，总论和制剂总论对其定义范围内的所有物质/产品均具有强制性。例如，对于阿奇霉素原料药，在符合各论(1649)的同时也须满足药用物质总论(2034)及发酵产品总论(1468)的要求；而对于阿奇霉素片，在符合各论的同时也应满足药物制剂总论(2619)及片剂总论(0478)的要求。

### 1.3 草药各论

《欧洲药典》草药各论涵盖草药提取物、草药制剂、草药、草药茶饮等类别，11.0版凡例中“1.5.2草药各论”为新增章节，该节内容将原分散于10.0版凡例的草药相关内容进行汇总，对草药的定义(原药材还是炮制加工后药材)、鉴别(显微鉴别图)、检测及含量等内容加以规定和说明，为凡例“1.5.1总则”内容的补充。

### 1.4 化学药品各论

《欧洲药典》11.0版凡例中“1.5.3化学药品各论”为新增章节，亦为凡例“1.5.1总则”内容的补充，是对化学药品的名称、有关物质的控制、溶出/崩解、杂质的表示、储存等特有要求的进一步说明，其中“1.5.3.3溶出/崩解的规定”为该版凡例的全新内容，阐述了申请人可采用各论溶出度方法或自建检测方法，以及产品注册获批时标准和药典各论标准的关系。

## 2 《欧洲药典》11.0版凡例主要内容介绍

《欧洲药典》未对“凡例”进行定义，但其内容适用于《欧洲药典》的所有章节。

表 1 《欧洲药典》10.0 版<sup>[3]</sup>与 11.0 版<sup>[2]</sup> 凡例编排结构对比

Tab. 1 Comparison of the layout structure of the General Notices between version 10.0<sup>[3]</sup> and version 11.0<sup>[2]</sup> in the *European Pharmacopoeia*

《欧洲药典》11.0版凡例	《欧洲药典》10.0版凡例
1.1 概述 General statements	1.1 概述 General statements
1.1.1 总则 General principles	质量体系 Quality systems
1.1.1.1 质量体系 Quality systems	替代方法 Alternative methods
1.1.1.2 常用术语 Conventional terms	药典符合性说明 Demonstration of compliance with the Pharmacopoeia
1.1.1.3 参考的法规文件 References to regulatory documents	物质等级 Grade of materials
1.1.2 《欧洲药典》符合性 Compliance with the Ph. Eur.	总论 General monographs
1.1.2.1 范围 Scope	药典方法验证 Validation of Pharmacopoeial methods
1.1.2.2 药典符合性说明 Demonstration of compliance with the Ph.Eur.	药典方法实施 Implementation of Pharmacopoeial methods
1.1.2.3 各论适用性说明 Demonstration of suitability of monographs	常用术语 Conventional terms
1.1.2.4 《欧洲药典》分析方法的验证和实施 Validation and implementation of Ph.Eur. analytical procedures	可互换方法 Interchangeable methods
1.1.2.5 替代方法 Alternative analytical procedures	参考的法规文件References to regulatory documents
1.1.2.6 药典协调 Pharmacopoeial harmonisation	1.2 适用于通则和各论的其他要求 Other provisions applying to general chapters and monographs
1.2 适用于通则和各论的其他要求 Other provisions applying to monographs and general chapters	取样量 Quantities
1.2.1 取样量 Quantities	仪器和程序Apparatus and procedures
1.2.2 玻璃器皿 Glassware	水浴 Water-bath
1.2.3 温度 Temperature	干燥或炽灼至恒重 Drying and ignition to constant mass
1.2.4 水浴 Water-bath	试剂 Reagents
1.2.5 干燥或炽灼至恒重 Drying and ignition to constant mass	溶剂 Solvents
1.2.6 溶液 Solutions	含量表述 Expression of content
1.2.7 试剂和溶剂 Reagents and solvents	温度 Temperature
1.2.8 含量表述 Expression of content	1.3 通则 General chapters
1.2.9 安全性提示 Caution statements	包装容器 Containers
1.3 通则 General chapters	1.4 各论 Monographs
1.3.1 包装容器和材料 Materials for containers and containers	名称 Titles
1.4 总论和制剂总论 General monographs and General monographs on dosage forms	相对原子质量和相对分子质量 Relative atomic and molecular masses
1.5 各论 Individual monographs	CAS登记号 CAS registry number
1.5.1 总则 General principles	定义 Definition
1.5.1.1 名称 Titles	生产 Production
1.5.1.2 相对原子质量和相对分子质量,分子式 Relative atomic and molecular masses, formulae	可能掺假 Potential adulteration
1.5.1.3 CAS登记号 CAS registry number	性状 Characters
1.5.1.4 定义 Definition	鉴别 Identification
1.5.1.5 生产 Production	检查和含量测定 Tests and assays
1.5.1.6 可能的掺假 Potential adulteration	储存 Storage
1.5.1.7 性状 Characters	标签 Labelling
1.5.1.8 鉴别 Identification	警示 Warnings
1.5.1.9 检查和含量测定 Tests and assays	杂质 Impurities
1.5.1.10 储存 Storage	辅料的功能特性 Functionality-related characteristics of excipients
1.5.1.11 标签 Labelling	标准物质 Reference standards
1.5.1.12 杂质 Impurities	1.5 缩写和符号 Abbreviations and symbols
1.5.1.13 辅料的功能特性 Functionality-related characteristics of excipients	1.6 药典中使用的国际单位制(SI)以及其他等价单位 Units of the International System(SI) used in the Pharmacopoeia and equivalence with other units
1.5.2 草药各论 Monographs on herbal drugs	
1.5.3 化学药品各论 Monographs on medicinal active substance	
1.5.3.1 名称 Titles	
1.5.3.2 有关物质 Related substances	
1.5.3.3 溶出/崩解 Dissolution/Disintegration	
1.5.3.4 杂质 Impurities	
1.5.3.5 储存 Storage	
1.6 标准物质 Reference standards	
1.7 缩写和符号 Abbreviations and symbols	
1.8 药典中使用的国际单位制(SI)以及其他等价单位 Units of the International System(SI) used in the Ph.Eur. and equivalence with other units	

## 2.1 质量体系

11.0 版凡例“1.1.1.1 质量体系”中规定,只有当收载药品在规定的质量体系下生产时,各论

中的质量标准才能适用,并强调该质量体系必须确保药品在效期内始终符合药典要求。由此可见,严格的质量体系是保证药品符合各论质量标

准以实现质量可控的重要前提条件，体现出全生命周期质量管理的重要性。

## 2.2 药典符合性说明

凡例“1.1.2.2 药典符合性说明”中规定，除凡例或各论另有规定外，各论内容均为强制要求，即《欧洲药典》收载品种均应符合凡例和各论中包括的定义、生产、鉴别、检查和含量等内容，而性状、储存、辅料功能性等指标在凡例中规定为“不作为药典要求的内容”，仅作参考信息收录。换句话说，药典符合性即满足药典各论所有强制性要求即可，其他不作评判的指标如性状与储存等可按注册获批的要求或辅料功能性满足药品生产需要的要求执行。

药典符合性还可以通过以下3种方式实现：

①“免除检测”即生产商可通过工艺设计、控制策略及研究数据等手段确保产品质量符合要求，而不必对放行产品的所有项目进行检测，以达到加强过程控制，缩短检验时间，节约检验成本，减轻产品放行压力的目的。此外，11.0版凡例新增了“Example Procedure”的概念，强调当各论中出现“The following procedure is given as an example”的说明时，可以选择其他合适且经过验证的方法替代，且无需说明与各论中的方法等效，但需经主管当局批准。②采用过程分析技术(process analytical technology, PAT)和/或实施放行检测(包括参数放行)策略替代产品放行的最终检测。《欧洲药典》通则“5.25 过程分析技术”(5.25 Process analytical technology)详细介绍了PAT的相关内容。实施PAT是先进制药产业智能化发展的必然趋势，体现“质量源于设计(quality by design, QbD)”的理念，从研发设计、生产过程和工艺控制上保证药品的质量和一致性，及时发现质量安全隐患，实现生产过程数据的完整性和可追溯性<sup>[4]</sup>。③减少动物实验。药典的符合性也是各论要求灵活性的体现。

## 2.3 各论适用性说明

“1.1.2.3 各论适用性说明”为11.0版凡例新增内容。由于分析方法的选择可能会受到生产过程和/或药品成分的影响，因此要求生产商评估各论对产品的适用性，同时要求生产商向国家药典局或欧洲药品质量管理局秘书处提供质量标准不足的详细信息和所采用的附加质量标准，以便欧洲药典委员会决定是否需要修改相关各论。该节提示，药典各论标准的完善是生产商与主管当局

“互动提升”的结果，同时也提示药品生产商需时刻关注产品各论内容的增修订状态。

## 2.4 分析方法的验证和实施

“1.1.2.4 欧洲药典分析方法的验证和实施”中对药典各论及通则方法的验证和实施要求进行明确规定，同时较10.0版凡例增加了关于“通则中的分析方法用于未包含在各论中的活性成分、辅料、药物制剂和其他物质时，用户需要进行方法验证”的描述。

如何理解分析方法的“验证(Validation)”“确认(Verification)”和“实施(Implementation)”的概念？《欧洲药典》11.0版新增通则“5.26 药典方法的实施”(5.26 Implementation of pharmacopoeial procedures)中指出，“实施”是证明方法的适用性及在实际条件下应用的过程，方法的“确认”则是证明方法的实施是可行的，即在实际条件下该方法适用于待测物质的测定。方法实施的第一步即在实验室首次使用药典方法之前，需对可能影响方法性能的关键因素进行评估，包括但不限于待测物质的组成、样品制备的复杂程度、实验中使用的试剂、实验设备及实验环境等。评估的结果包括两种，第一种即没有影响方法性能的关键因素，那么该程序可以在实验室中使用，不需要任何具体的确认实验来证明其在实际使用条件下的适用性；第二种结果即存在影响实验方法性能的关键因素，则该方法可以在实验室中使用，但前提是需要“选择性”地进行一组确认实验，对相关分析方法性能特征(analytical procedure performance characteristics, APPCs)进行评估和验证，以证明分析程序在实际使用条件下的适用性。见图2。

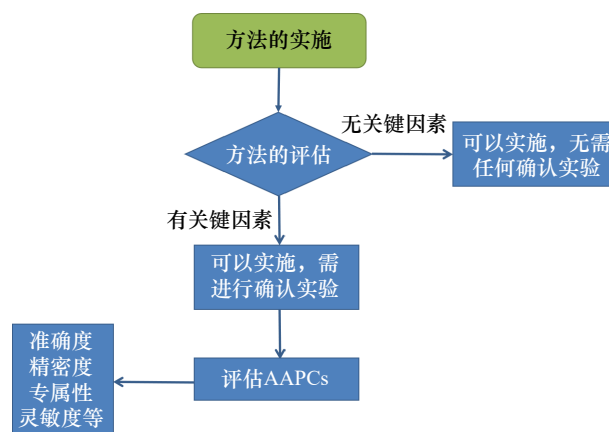


图2 药典方法实施流程图

Fig. 2 Decision tree of implementation of pharmacopoeial procedures

此外, ICH Q2<sup>[5]</sup> 中规定, 分析方法的“验证”是通过试验设计和测试, 以证明该分析方法适用于其预期目的。需要验证的检测方法包括鉴别试验、杂质控制用仪器或非仪器检测方法以及含量测定方法。根据检测的类型以及所采用的技术, 不同检测方法的验证要求也各不相同。各论中的分析方法已根据公认的科学实践和推荐的验证方法进行了分析验证。除各论和通则中另有规定外, 药典中的分析方法无需验证。

## 2.5 替代方法

《欧洲药典》凡例“1.1.2.5 替代方法”强调, 药典所述的检查和含量测定方法为法定分析方法。经主管当局批准, 可采用替代方法进行控制, 但需证明所使用的方法可以满足各论标准的要求。ICH Q6A<sup>[6]</sup> 中也有类似的说明, 即替代方法指在检测某个项目时, 与法定方法相比, 在控制原料药或制剂质量的程度上相当或更优越。例如, 在片剂生产中, 如 API 和辅料等不降解或产生新的杂质, 则产品放行时定量方法可采用光谱法代替法定的色谱法, 但最终仍以色谱法监测货架期内产品的稳定性。

关于如何评价替代方法与药典方法的可比性, 《欧洲药典》发布了研究指南。《欧洲药典》增补本 11.5 新增通则“5.27 可替代分析方法的 可比性”(5.27 Comparability of alternative analytical procedures), 对如何证明替代方法与药典方法的 可比性进行了详细说明。该通则指出, 可比性研究的目的是评估替代方法的结果和性能是否与药典方法具有可比性, 但“可比性”并不意味着“相等”, 而应理解为替代方法与药典方法足够相似, 从而符合可比性研究的可接受标准, 而这种可接受标准通常被称为“等效界值”, 而为等效性限度设定一个合适的“等效界值”则是可比性研究中最困难的一环, 因此需要制造商对产品质量进行全方位的研究与评估。

## 2.6 通则

《欧洲药典》第一卷通则包括章节 1 凡例、章节 2 分析方法(Methods of analysis)、章节 3 包装材料与容器(Materials for containers and containers)、章节 4 试剂(Reagents)及章节 5 指导文件(General texts)。通则是 对药品质量标准检测方法等的统一规定, 以避免在每个各论中重复说明标准程序或要求。当通则在各论中被提及, 其具有强制性。其中, 章节 2 提供标准分析方

法, 有的方法可能在各论中没有使用; 章节 5 则聚焦于某些主题(例如微生物学、化学计量学)或阐述监管指导原则(例如 5.20 元素杂质)。较 10.0 版, 11.0 版凡例增加了对章节“3.3 人体血液和血液成分的容器及其生产材料、输血套及其生产材料和注射器”的说明。

## 2.7 生产

生产项下描述生产过程中特殊要求的内容, 该内容作为对生产商的强制性要求。关注药品生产过程中的关键事项, 体现出 QbD、过程控制、源头控制等监管理念, 以实现恰当的风险管理。例如甲磺酸倍他司汀各论中生产项规定, 甲磺酸烷基酯具有遗传毒性, 是甲磺酸倍他司汀的潜在杂质; 生产工艺的制定应同时考虑质量风险管理原则、原料质量、工艺性能和验证; 通则“2.5.37 甲磺酸中的甲基、乙基及异丙基甲磺酸盐”和“2.5.39 甲磺酸中的甲磺酰氯”可供生产商参考。

## 2.8 掺假识别

该部分相关信息可帮助《欧洲药典》用户识别掺假产品(即活性成分、辅料、中间产品、大包装产品和成品药)。为此目的, 对已经发生过质量事故和存在污染风险的物质, 在其各论的该部分中提供了潜在掺杂物的检测方法及相关限度, 以及对生产和经营的所有阶段应符合合适的质量体系的提示, 例如精炼蓖麻油各论中精炼油与掺假油的检查、八角各论中日本莽草和其他八角属植物掺假的检查方法等。该节内容提示, 《欧洲药典》持续关注上市产品动态, 为掺假的潜在隐患提供参考依据与控制策略, 体现药典在药品质量风险控制及药品监管中的重要地位。

## 2.9 取样量

凡例“1.2.1 取样量”中主要对“10% 规则”及“有效数字位数”进行规定。增加了“参考通则 2.1.7 分析天平”的说明; 此外增加了天平最小称量值( $m_{\min}$ )的要求。“取样量”的规定体现出《欧洲药典》对减小分析用溶液配制误差的关注, 通过对样品取样量及仪器精密度的要求, 以达到减小分析误差、提高试验结果准确性的目的。《欧洲药典质量标准起草技术指南》中对制备分析用供试品溶液的相对不确定度有明确规定。

## 2.10 温度

除另有规定外, 分析过程应在 15~25 °C 条件下进行。若分析方法中所规定的温度无具体描述, 则常用温度术语的含义为冷冻: -15 °C 以

下；冷藏：2~8℃；冷处或阴凉处：8~15℃；室温：15~25℃。

### 2.11 溶液

“1.2.6 溶液”为 11.0 版凡例新增内容。“新鲜制备溶液”是指每次试验制备溶液并在 24 h 内使用；“临用现配”是指溶液的稳定性至关重要，必须尽量减少制备和使用之间的间隔时间。

### 2.12 安全性警示

若不采取适当的保护措施，各论中收录的物质和药典中使用的某些特殊试剂可能会对人體造成损害，应始终遵守良好质量控制实验室操作原则以及相关法规的规定。安全性警示 (CAUTION) 一般位于各论定义 (Definition) 之后以提示实验人员安全操作，例如受到震动或过热可能会爆炸，建议采取适当的预防措施。

### 2.13 性状

凡例中规定，性状项下的描述不作为药典强制性要求，仅供参考。但在特定溶剂中的溶解性能需做质量控制时，在该品种检查项下另作具体规定，例如苦茴香草药油各论中，检查项下设置“乙醇中的溶解度”，对其在乙醇中的溶解性能进行强制规定。

较 10.0 版，11.0 版凡例删除了溶解度的定义和试验方法，增加了引湿性、结晶性、多晶型的相关要求，并将相关内容移入通则“5.11 性状”和“5.9 多晶型”，对引湿性、结晶性、溶解度、多晶型检查的具体操作及结果判定方法进行统一规定，使凡例结构更加清晰简洁，突出以凡例为总体要求，通则为本规定的特点。

### 2.14 鉴别

鉴别项下的试验并非用于确认产品的化学结构或组分；而是旨在以可接受的程度范围内确认目标物质符合标签的要求。

凡例中规定，如果各论中列出了鉴别试验 A、B 和 C，则 3 个试验均应实施并符合要求；如果某些各论列出了“执行鉴别试验 A、B 或鉴别试验 C、D”的描述，则这 2 组 (或更多) 鉴别试验是等效的，可由用户自行决定使用；而在一些各论中，鉴别试验列出“第一鉴别 (First Identification)”与“第二鉴别 (Second Identification)”，此时，“第一鉴别”试验在任何情况下均可采用，而“第二鉴别”试验仅限于药房使用，但前提是该批产品来源可追溯，且其他各项均符合各论规定，且“第二鉴别”试验的采

用受制于所在国家有关规定。

### 2.15 检查和含量测定

当检测结果需以干品计或无水物计算，或用其他特定指标计算时，干燥失重、水分或其他特性指标应按各论中的相关方法测试。在对残留溶剂进行定量检测而不进行干燥失重检测时，计算含量、比旋度和吸收系数时需考虑残留溶剂的含量。该要求在各论中不作进一步说明。

杂质允许限度的显示：有关物质的可接受标准在各论中以峰面积比 (比较法) 或数值表示 (定量法)。对于采用比较法的试验，已知杂质的近似允许量或杂质总量通常在括号内注明，仅供参考，接受与否取决于试验结果是否符合要求。

“1.5.1.9 中”的“手性物质”为 11.0 版凡例新增内容。

### 2.16 标签

标签项下的说明并不一定详尽，就《欧洲药典》的目标而言，仅说明符合或不符合各论要求的声明具有强制性，标签的任何其他说明仅作为参考。对于原料药 (活性成分)，药典各论标签项下的内容向用户正确地解释正文中的其他检测项目及需求，当其必须符合额外的无菌等要求时，或如果正文允许添加某些稳定剂或者其他添加剂时，必须在标签中注明相关信息<sup>[7]</sup>。

### 2.17 杂质

各论中列出了可被检测的所有已知杂质或潜在的杂质 (参见通则“5.10 药用原料的杂质控制”)，有利于主管部门、生产商及其他人员评估各论中的标准是否适用于不同的产品。杂质以字母表中的某个字母或数个字母命名。当缺少某个字母对应的杂质时，代表以该字母命名的杂质已在各论公布前的研究或修订中被删除。在原料药各论中列出的杂质，用大写字母 (A、B、C、D 等) 表示，保留其名称；药品特定的杂质由“FP-”和字母来表示 (FP-A、FP-B 等)。

### 2.18 辅料的功能相关特性

辅料的功能性检测由制剂生产商在特定处方和制造工艺的背景下进行评估，通常需要采用多种分析方法。对辅料特性的控制可以提高生产工艺的一致性和药品在使用期间的稳定性，以满足制剂质量的需。药典中的辅料可能在正文中有“与功能相关的特性 (FRCs)”的内容，这是一种引入的标准段落，属于非强制执行的内容。此外，11.0 版凡例增加了“辅料的功能相关特性由

药品生产商决定是否控制及检测方法、限度和偏差由辅料使用者用户或供应商确定”的描述。

## 2.19 有关物质

“1.5.3.2 有关物质”为 11.0 版凡例新增内容，规定药典制剂各论中仅控制生产和货架期/有效期内产生的降解产物，此外，需识别色谱图中的工艺杂质；由于辅料、容器或制造工艺的不同，可能需要额外的控制措施来监测各论中控制的降解产物以外的其他降解产物。关于杂质控制的原则，在通则“5.10 药用物质中的杂质控制”以及总论“2034 药用物质”中进行了详细论述，应按照上述原则制订各论。有机物质各论中对有机杂质的控制称为“有关物质”或特定杂质试验；如为无机杂质，一般在其他项下进行；对残留溶剂则有特定的规定（参见通则“5.4 残留溶剂”及总论“2034 药用物质”中残留溶剂的控制）。如各论中无有关物质检查项，而仅有特定杂质的检查，用户需确保对产品中有机杂质的控制。

## 2.20 溶出/崩解

“1.5.3.3 溶出/崩解”为《欧洲药典》11.0 版凡例中的新增内容，对制剂产品的溶出及崩解试验的实施要求进行了明确的规定。

根据有关国家或地区的指南（如 ICH Q6A<sup>[6]</sup> 指南）和《欧洲药典》有关剂型各论的要求，申请人须开发一个适合产品的溶出度检测方法，用于日常质量控制确保批间均一性。一般来说，药典各论中均会提供溶出度检测方法，申请人既可选择各论的溶出度检测方法，也可开发一种内控方法作为产品专属的溶出度检测方法。但无论何种情况，申请人都必须证明所选择的溶出度方法的适用性，以满足主管当局要求。

当进行检验时，药品必须符合药典各论溶出度检测方法的要求，除非申请人另有理由。如果某一药品的溶出度不符合各论的要求，但是主管当局已批准该药品，则主管当局应提请欧洲药典委员会注意该情况，以便重新审核并在必要时对相关各论进行修订。根据 ICH Q6A<sup>[6]</sup> 指南所述，对于含有在整个生理环境范围中均呈现高溶解性活性成分的快速溶出药品，可用崩解试验代替溶出度检测。

## 2.21 其他

此外，《欧洲药典》11.0 版凡例对常用术语进行了统一，如“Method”“Test method”统一描述为“Analytical procedure”，而“Pharmaceutical

preparations”“Finished products”“Medicinal products”统一描述为“Medicinal products”，使相关概念规范统一，便于用户阅读使用。

## 3 结语

本文详细介绍了《欧洲药典》11.0 版凡例的主要内容，相较 10.0 版，新版凡例编排更为严谨清晰，增加了各论适用性说明、总论和制剂总论、草药各论和化学药品各论所特有的规定要求等内容，并对相关定义进行规范化修订，对正确使用《欧洲药典》具有重要的指导意义。

《欧洲药典》对多个类别质量共性要求如药用物质、发酵类产品等建立总论，与相应的各论内容互补，逻辑更清晰；在药典符合性说明中，结合 QbD，引入与制药产业先进技术匹配的 PAT、免除检测等产品质量控制策略；强调分析方法的“验证”“确认”“实施”和“替代”的系统性，实施更具可操作性；在通则和各论要求中列入实验室的“安全性警示”等内容，可供中国药典凡例的修订借鉴。

此外，《欧洲药典》凡例中部分规定与中国药典凡例有所差异，例如数字修约规定的要求、恒重的定义以及“冷藏”温度的要求等，因此在使用时应注意区分。

## REFERENCES

- [1] COUNCIL of EUROPE. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 11th Edition[EB/OL]. (2024-04-12) [2024-04-12]. [https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition#{"468369": "\[0\]","468819": "\[6\]"}.](https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition#{)
- [2] European pharmacopoeia. 11.0[S]. 2023: 3-11.
- [3] European pharmacopoeia. 10.0[S]. 2019: 3-10.
- [4] XUE Y L, SUN Q Q, WANG J L, et al. Application of process analytical technology in technology innovation of traditional Chinese medicine enterprise[J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2012, 29(12): 1078-1082.
- [5] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q2[EB/OL]. (2023-11-01) [2024-04-12]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
- [6] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q6A[EB/OL]. (1999-10-06) [2024-04-12]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
- [7] COUNCIL OF EUROPE. Technical Guide for the elaboration of monographs[EB/OL]. (2022) [2024-04-12]. <https://www.edqm.eu/documents/52006/66555/02-technical-guide-elaboration-monographs-8th-edition-2022.pdf/46b07f46-779d-687d-1455-74d8a9a515ee?t=1656321894803>.

收稿日期: 2024-04-22

(本文责编: 曹粤锋)