

## 《中国药典》2015年版（二部）增修订概况

国家药典委员会 化学药品标准处

张筱红

2016-10-18

斯特拉斯堡，法国

## 议程

- 1、二部编制工作程序
- 2、二部主要特点及增修订情况
- 3、需进一步关注的问题



# 1. 《中国药典》二部编制工作程序



## 《中国药典》编制工作背景

-23个专业

委员会

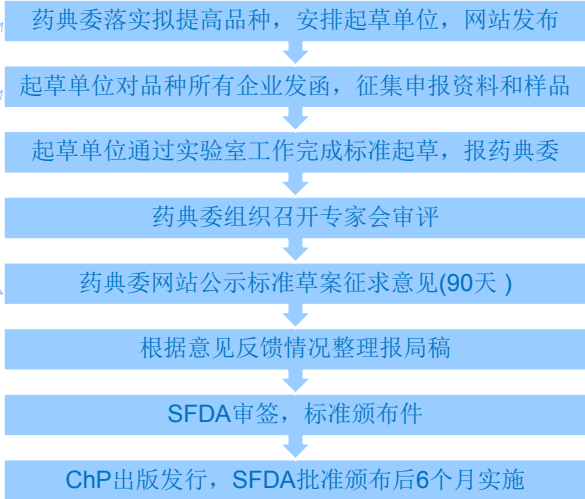
中药	化学药品		生物制品	医学
中药材与饮片	化学药品第一	抗生素	生物技术	西医
中成药	化学药品第二	生化药品	病毒制品	中医
天然药物	化学药品第三	放射性药品	细菌制品	
民族医药	名称与术语		血液制品	
附录方法及跨学科的专业委员会				
理化分析	制剂	微生物		
生物检定	药用辅料与药包材	标准物质		



<http://www.chp.org.cn>

## 中国药典标准修订程序

企业参与



国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 2.二部主要特点及增修订情况

国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 四国药典收载品种比较

药典名称	原料药	制剂	总数	原料药所占比例
《美国药典》34版	1315	2303	3618	36.3%
《英国药典》2014版	1870	1816	3686	50.7%
《日本药典》16版	852	489	1341	63.5%
《中国药典》2015版 化学药	933	1670	2603	35.8%

国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 中国药典2015年版（二部）的特点



国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 《中国药典》二部近三版收载品种情况汇总

药典	收载品种	新增品种	修订品种	不收载 上版品种
2005年版	1967	327	522	2
2010年版	2139	330	1500	29
2015年版	2603	492	415	28

9  
国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 《中国药典》2015年版（二部）中未收载的 2010年版（二部）中的品种名单

序号	品种名称	序号	品种名称	序号	品种名称
1	盐酸丁咯地尔	11	醋酸可的松眼膏	21	阿奇霉素分散片
2	盐酸丁咯地尔片	12	三磷酸腺苷二钠注射液	22	罗红霉素分散片
3	盐酸丁咯地尔注射液	13	注射用三磷酸腺苷二钠	23	穿琥宁
4	盐酸丁咯地尔胶囊	14	葡萄糖酸钙氯化钠注射液	24	注射用穿琥宁
5	注射用盐酸丁咯地尔	15	注射用卡铂	25	磷酸川芎嗪注射液
6	阿米三嗪萝巴新片	16	注射用甲磺酸培氟沙星	26	磷酸川芎嗪氯化钠注射液
7	酮康唑片	17	注射用亚叶酸钙	27	色甘酸钠气雾剂
8	酮康唑胶囊	18	注射用帕米膦酸二钠	28	盐酸异丙肾上腺素气雾剂
9	安乃近	19	乳酸环丙沙星氯化钠注射液		
10	安乃近片	20	滴眼用利福平		

10  
国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 《中国药典》2015年版（二部）·凡例

六、正文所设各项规定是针对符合《药品生产质量管理规范》（Good Manufacturing Practices, GMP）的产品而言。任何违反GMP或有未经批准添加物质所生产的药品，即使符合《中国药典》或按照《中国药典》没有检出其添加物质或相关杂质，亦不能认为其符合规定。



## 《中国药典》2015年版（二部）·凡例

九、正文内容根据品种和剂型的不同，按顺序可分别列有：(1)品名（包括中文名、汉语拼音与英文名）；(2)有机药物的结构式；(3)分子式与分子量；(4)来源或有机药物的化学名称；(5)含量或效价规定；(6)处方；(7)制法；(8)性状；(9)鉴别；(10)检查；(11)含量或效价测定；(12)类别；(13)规格；(14)贮藏；(15)制剂；(16)杂质信息等。

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。



## 《中国药典》2015年版（二部）·凡例

十七、检查项下包括反映药品的安全性与有效性的试验方法和限度、均一性与纯度等制备工艺要求等内容；对于规定中的各种杂质检查项目，系指该药品在按既定工艺进行生产和正常贮藏过程中可能含有或产生并需要控制的杂质（如残留溶剂、有关物质等）；改变生产工艺时需另考虑增修订有关项目。

对于生产过程中引入的有机溶剂，应在后续的生产环节予以有效去除。除正文已明确列有“残留溶剂”检查的品种必须对生产过程中引入的有机溶剂依法进行该项检查外，其他未在“残留溶剂”项下明确列出的有机溶剂或未在正文中列有此项检查的各品种，如生产过程中引入或产品中残留有机溶剂，均应按通则“残留溶剂测定法”检查并应符合相应溶剂的限度规定。

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。

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。

供直接分装成注射用无菌粉末的原料药，应按照注射剂项下相应的要求进行检查，并应符合规定。

各类制剂，除另有规定外，均应符合各制剂通则项下有关的各项规定。



## 《中国药典》2015年版（二部）·凡例

二十三、本版药典正文收载的所有品种，均应按规定的方法进行检验；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。如采用其他方法，应将该方法与规定的方法做比较试验，根据试验结果掌握使用，但在仲裁时仍以本版药典规定的方法为准。



## 技术原则

- 总体原则
  - ✓ 公开、公平、公正
  - ✓ 科学性、适用性、规范性
  - ✓ 文献：EP、BP、USP、JP
  - ✓ 科学性第一，尊重原研，不唯原研
- 技术细则
  - ✓ 规范药品通用名称
  - ✓ 增修订安全性与有效性项目
  - ✓ 适时引入现代分析技术

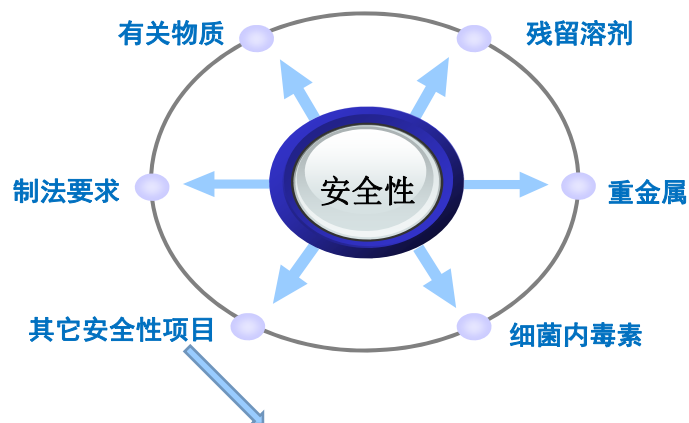
逻辑链严密  
依据充分

规范统一  
提高标准  
清理整顿

15  
国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 技术原则



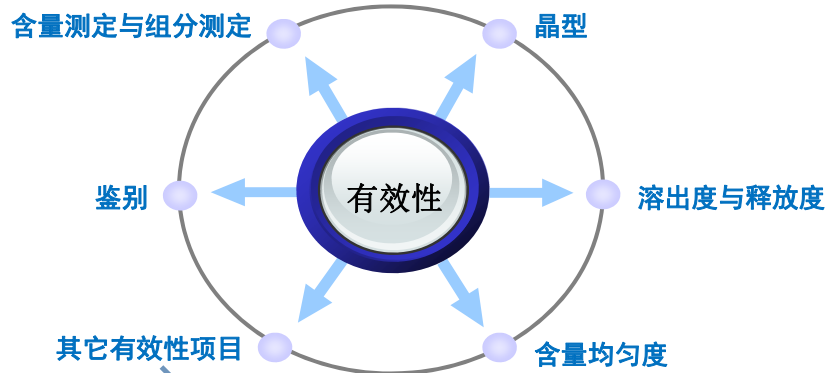
- 性状、颜色与澄清度、渗透压、粒度、微生物限度、无菌、抑菌剂、无机离子等与安全性有关的项目

16  
国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN





## 技术原则

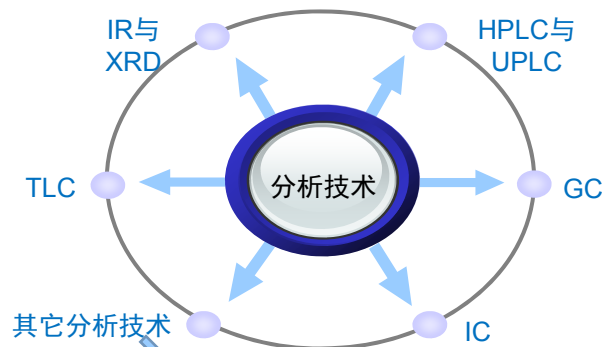


性状、耐酸力、膨胀度、吸附力、微细离子剂量、递送剂量均一性等与制剂学特征相关的有效性项目；不同制剂同一项目的方法统一。

17  
国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 现代分析技术的应用



• HPLC色谱不同的检测器、GLC、CE、NMR、MS、XRD、容量分析等

18  
国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 晶型

- 熔点 —————> ▶ 吲哚美辛
- 热分析
- 红外光谱 —————> {
  - ▶ 棕榈氯霉素 (B型)
  - ▶ 甲苯咪唑 (A≤10%)
- X-射线衍射 —————> ▶ 阿立哌唑、那格列奈



## 四国药典关于多晶型药物的质控情况

序号	药品名称	USP	BP	JP	ChP
1	卡马西平	XRD	IR		
2	氨磷汀	XRD			
3	琥乙红霉素	XRD			
4	奥比沙星	XRD			
5	泮托拉唑钠		IR		
6	盐酸洛非帕明		IR		
7	盐酸苯丙醇胺, 盐酸去甲麻黄碱		IR		
8	吲哚美辛	XRD	IR		
9	甲苯咪唑				IR
10	棕榈氯霉素				IR
11	棕榈氯霉素口服混悬液				IR
12	棕榈氯霉素片				
13	棕榈氯霉素颗粒				



## 应用实例：

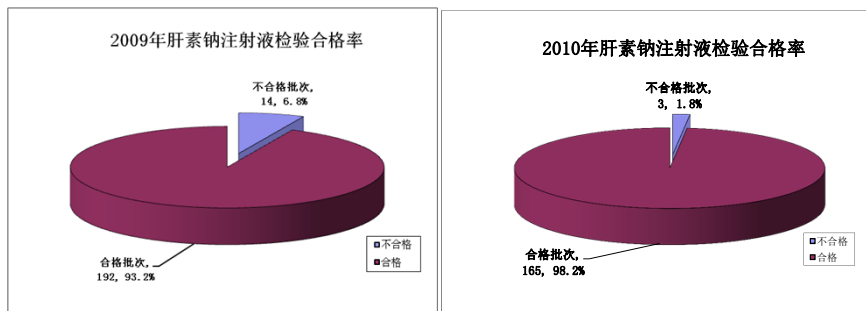
- **X-射线粉末衍射**（蒙脱石及制剂的鉴别和杂质检查；那格列奈，阿立哌唑）
- **新型电化学检测器**（硫酸依替米星的含量测定，**HPLC法**，采用积分脉冲安培电化学检测器）
- **离子色谱法**（阿仑膦酸钠，磷酸盐与亚磷酸盐检查，含量测定）

国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 肝素钠注射液全国评价性抽验

- 时间：**2009年、2010年**
- 抽样情况：
- **2009年**：从**31个省**抽到**7个生产厂家**的**206批次**肝素钠注射液。
- **2010年**：从**30个省**抽到**7个生产厂家**的**168批次**肝素钠注射液。



国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 肝素类产品国际协作研究

- **2006年** 参加了低分子肝素EPCRS2和EPCRS3和WHO (05/112) 分子量测定用对照品国际协作标定
- **2009年** 参加第六次肝素国际标准品协作标定
- **2012年** 参加第三次低分子肝素国际标准品协作标定
- **2012年** 参加USP肝素分子量对照品协作标定
- **2012年** 参加USP肝素中蛋白与核酸杂质测定方法协作研究

国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 肝素钠 ( ChP2015 )

### 新增项目

- 鉴别 (抗Xa因子/抗IIa因子 **0.9~1.1**, 与**EP8.3、USP37**相同)
- 分子量与分子量分布检查

### 修订项目

- 前言, 来源“猪或牛” → “猪”
- 蛋白质检查(**280nm**吸光度**≤0.1**, →**Lowry法≤0.5%**)
- 有关物质检查
  - 增加亚硝酸盐降解肝素前处理步骤→改善色谱峰分离度
  - 优化色谱条件→缩短梯度洗脱时间
  - 修订限度, 硫酸皮肤素**≤ 5.0%** → **≤ 2.0%**, 多硫酸软骨素为不得检出
- 效价测定 (凝血法→抗FIIa, **≥170IU/mg**→**≥180IU/mg**)

国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 肝素钠 (ChP2015 vs. EP8.3)

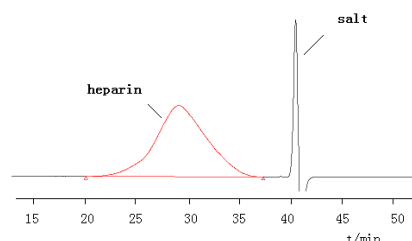
标准项目	中国药典 (2015年版)	欧洲药典 (EP8.3)
前言	猪肠粘膜	猪肠粘膜
性状	比旋度应不小于+50° (40mg/ml水)	/
鉴别	1、抗FXa/抗FIIa 0.9~1.1 2、在有关物质色谱图中, 供试品主峰和保留时间应与对照溶液主峰的一致 3、钠盐	1、符合效价测定要求 2、抗FXa/抗FIIa 0.9~1.1 3、核磁共振 4、在有关物质色谱图中, 供试品主峰的峰型和保留时间应与对照溶液主峰的一致 5、钠盐
核酸	260nm, 吸收度≤0.10	260nm, 吸收度≤0.15
蛋白	Lowry, ≤0.5%	Lowry, ≤0.5%
有关物质	硫酸皮肤素≤2.0%, 其他杂质不得检出	硫酸皮肤素≤2.0%, 其他杂质不得检出
残留溶剂	甲醇≤0.3%, 乙醇≤0.5%, 丙酮≤0.5%)	/
钠	10.5%~13.5%	10.5%~13.5%
分子量与分子量分布	重均分子量应为15000~19000, 分子量大于24000的级分不得大于20%, 分子量8000~16000的级分与分子量16000~24000的级分比应不小于1.0。	/
效价测定	抗FIIa, ≥180IU/mg	抗FIIa, ≥180IU/mg

国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 肝素分子量与分子量分布检查

- **实验方法:** 高效体积排阻色谱法, 示差折光检测器, 单个宽分布标样。
- **标准规定:** 肝素分子量系统适用性试验对照品的重均分子量应在标示值±500范围内, 供试品重均分子量应为15000~19000, 分子量大于24000的级分不得大于20%, 分子量8000~16000的级分与分子量16000~24000的级分比应不小于1.0。



肝素分子量对照品 (140819-201501) 色谱图

肝素分子量对照品 (140819-201501)  
宽分布标样表

点	分子量	累计峰面积百分比
1	6000	<3.3%
2	8000	<10.3%
3	10000	<20.1%
4	12000	<31.9%
5	14000	<44.4%
6	16000	<56.6%
7	18000	<67.2%
8	20000	<75.5%
9	22000	<81.6%
10	24000	<86.1%
11	26000	<89.2%
12	28000	<91.6%
13	32000	<94.6%
14	36000	<96.4%
15	40000	<97.6%

国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



## 肝素效价测定

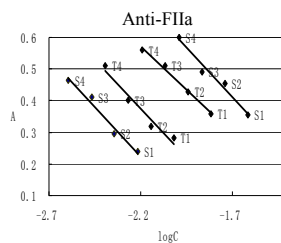
• **实验方法:** 由凝血法改为生色底物法测定抗FIIa因子效价

• **限度:**  $\geq 170\text{IU}/\text{mg} \rightarrow \geq 180\text{IU}/\text{mg}$

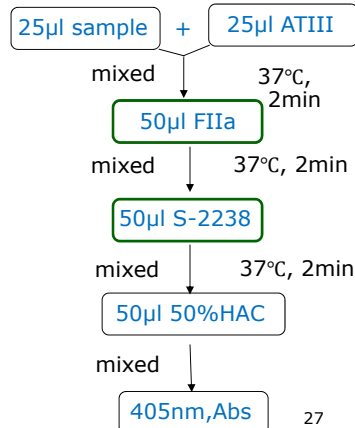
1、ATIII+HP→[ATIII-HP]

2、[ATIII-HP]+过量FIIa→[ATIII-HP-FXa/FIIa]+ 剩余FIIa

3、剩余FIIa+显色底物→pNA,405nm测定吸光度



### Anti-FIIa assay



国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP-ORG.CN



## 《中国药典》抗生素质控理念的变化

中国药典从2000年版之前

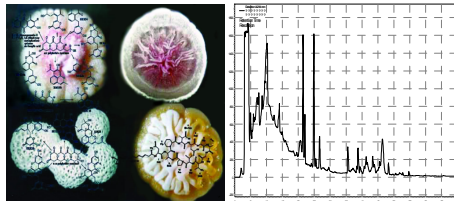
以生物学分析为中心的  
药品质量控制体系

中国药典2005年版

以生物学控制为主，化  
学分析为辅

中国药典2015年版

以化学分析为主，生物  
学分析为辅

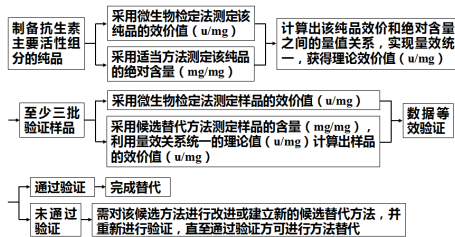


28  
国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
HTTP://WWW.CHP-ORG.CN



## 1. 效价测定与纯度分析的统一化取得实质性进展

**难点：**如何将属于特定计量单位的效价量值直接溯源至国际单位（SI）。



①两性霉素B理论效价为1048.63U/mg

② 庆大霉素理论效价：

C1a=1286.98U/mg

C2=1095.74U/mg

C2a=1079.52U/mg

C1=739.61U/mg

化学法替代效价法测定单组分抗生素含量的解决方案



## 例：庆大霉素制剂中组分含量的计算方法：

$$C \text{ 组分含量} (unit) = \left( \frac{A_{tC_{1a}}}{A_{sC_{1a}}} \times P_{sC_{1a}} \times 1286.98 + \frac{A_{tC_1}}{A_{sC_1}} \times P_{sC_1} \times 739.61 + \frac{A_{tC_{2a}}}{A_{sC_{2a}}} \times P_{sC_{2a}} \times 1079.52 + \frac{A_{tC_2}}{A_{sC_2}} \times P_{sC_2} \times 1095.74 \right)$$

式中  $A_t$  为供试品峰面积;

$A_s$  为对照品峰面积;

$P_s$  为对照品的绝对含量;

$C_{1a}$ 、 $C_1$ 、 $C_{2a}$ 和 $C_2$ 分别代表诸庆大霉素C组分;

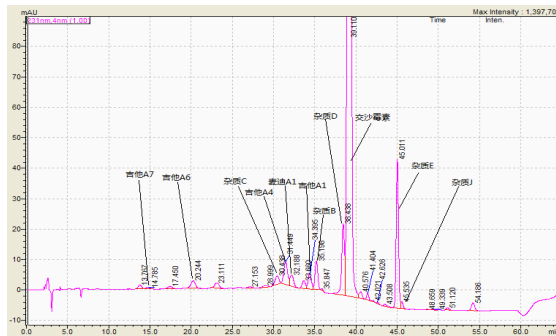
1286.98、739.61、1079.52和1095.74为庆大霉素 $C_{1a}$ 、 $C_1$ 、

$C_{2a}$ 和 $C_2$ 组分的理论效价值。



## 2. 多组分抗生素分别控制有效组分和杂质以确保产品的稳定性

例如：交沙霉素（以吉他霉素A3为主的多组分抗生素），规定各A组分（吉他霉素A1、A3、A4、A6、A7与麦迪霉素A1）的总和不得低于90.0%，吉他霉素A3组分不得低于87%，其他有关物质不得超过8%。

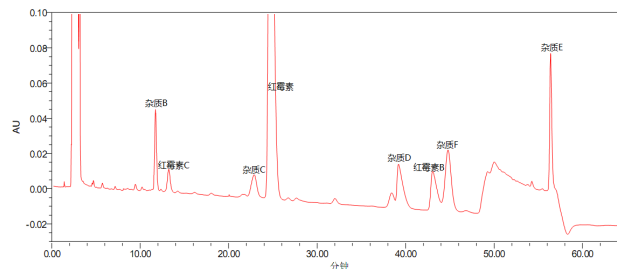


按照EMA指导原则，与母体化合物结构密切相关的杂质的控制限度一般为0.50%，其他杂质的控制限度一般为0.15%。



## 3. 发挥企业优势,部分发酵来源的抗生素质量标准大幅提高

例：红霉素标准的修订：



HPLC系统较现行版的欧洲药典、美国药典能分离出更多的杂质；

红霉素A的限度：≥88.0% → ≥93.0%

红霉素B、C的限度：≤5.0% → ≤3.0%

控制了6个特定杂质A、B、C、D、E、F





#### 4. 发挥国家评价性抽验的作用，及时发现国产产品的不足

- 头孢噻肟钠（2010年评价性抽验）：水分限度由“不得过6.0%”修订为“不得过3.0%”
- 头孢泊肟酯口服制剂（2013年评价性抽验）：溶出度已按USP方法（检验不合格率为37.0%）进行了修订。

检测项目与限度与国外药典趋于一致



#### 5. 重点关注对杂质的质控

- ✓ 发现了国外药典未收载的杂质，建立了特异性的分析方法，如头孢噻吩3-位置异构体、头孢氨苄和头孢拉定中的2-萘酚等；
- ✓ 部分抗生素品种如头孢泊肟酯、盐酸大观霉素、硫酸庆大霉素等，不仅对国外药典中已收载的杂质进行了控制，还**新增了对国产产品中特有杂质的控制**；依替米星等国内独有的抗生素品种也增补了杂质结构；
- ✓ **纠正了国外药典的错误**，如欧洲/英国药典对头孢噻吩杂质A色谱峰位置的认定错误。

中国药典2015版抗生素品种的杂质控制已经基本实现与国外药典的全面接轨



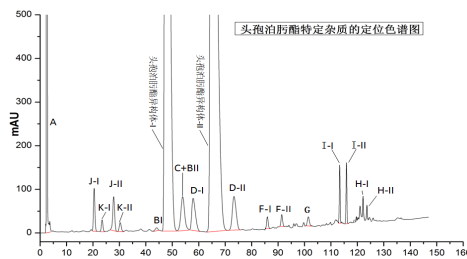
## 6. 分析方法兼顾实用性与先进性

- ✓ 头孢噻吩3-位置异构体测定方法：
  - 以苯己基三键键合亚乙基桥杂化颗粒为填充剂的HPLC法(第一法)
  - 毛细管电泳法(第二法)
- ✓ 依替米星、大观霉素、庆大霉素等氨基糖苷类的有关物质测定：
  - HPLC-ELSD方法(第一法)
  - 四波形电化学检测器(第二法)

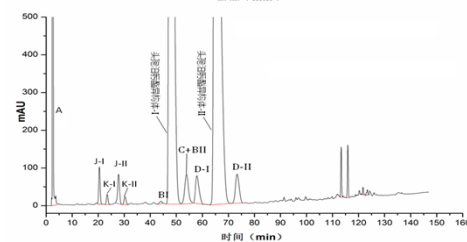


## 7. 标准中附相关标准图谱

(A) 标准模拟色谱图：



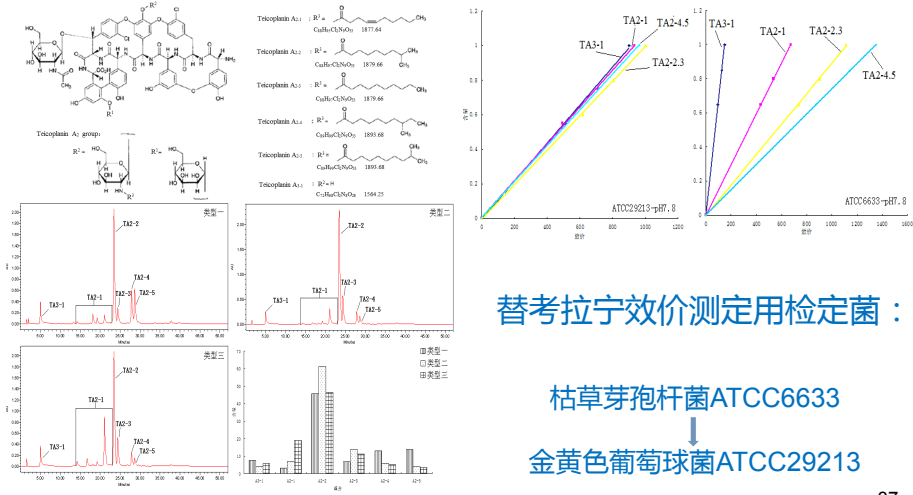
(B) 系统适用性试验色谱图：





## 8. 发展药品质量控制新技术, 建立药物分析新方法

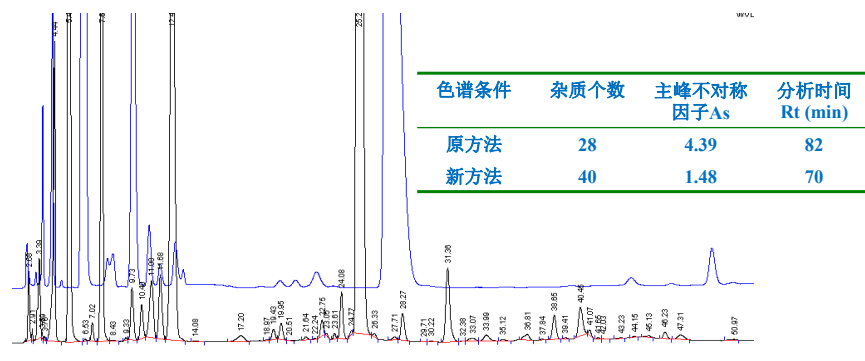
### a. 多组分抗生素检定菌的选择



37  
 国家药典委员会  
 CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
 HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



### b. HPLC分析方法的优化

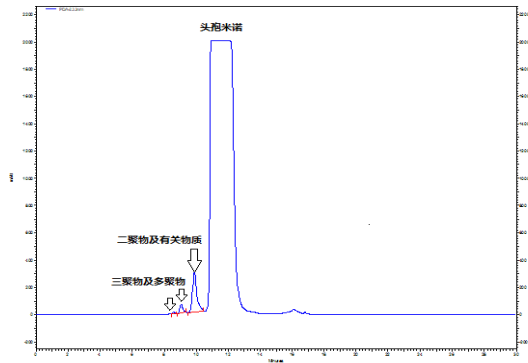


优化前后青霉素HPLC分析方法的比较

38  
 国家药典委员会  
 CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
 HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



### c. $\beta$ -内酰胺抗生素聚合物分析新方法



头孢米诺主峰前的色谱峰均为混合物。图中与邻近头孢米诺的杂质峰中含有二聚体和其他杂质，其他杂质在有关物质I方法中可以被检出，但各类聚合物杂质无法被检出。

高效凝胶色谱法（有关物质II法）分析头孢米诺钠



### 3. 需进一步关注的问题

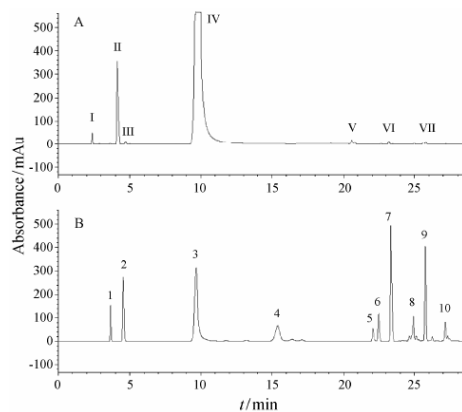


### 3、需进一步关注的问题

- 对特定杂质 ( specialized impurity ) 的控制
- 对复方药物中杂质的控制







### 例：阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂



利用阿莫西林混合杂质对照品定位阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂中的杂质



## 致谢与希望

-  药检所、科研院校
-  药典委员
-  常设机构
-  企业与行业协会

<http://www.chp.org.cn>

化药处邮箱：[chp2015huayao@chp.org.cn](mailto:chp2015huayao@chp.org.cn)

43  
国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
[HTTP://WWW.CHP.ORG.CN](http://www.chp.org.cn)



# 谢谢!

Thanks for your attention!

44  
国家药典委员会  
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION  
[HTTP://WWW.CHP.ORG.CN](http://www.chp.org.cn)