《中国药典》
2010年版(二部) 概况

济南赛畅科学仪器有限公司

主要内容

1. 总体情况
2. 凡例的增修订情况
3. 各论的增修订情况举例
4. 附录增修订情况
5. 对药典（药品标准）一点个人体会

10年版与05年版二部增修订情况比较表

药典	收载品种	新增品种	保留上版品种	修订品种	修订幅度
2005年版	1967个	327个	1640个	522个	31.8%
2010年版	**2271个**	**330个**	**1941个**	**1500个**	**76.1%**

10版二部各类品种的增修订情况

类别	收载品种	新增品种	保留上版品种	修订品种/无样品	修订幅度
化学药	1581	174	1407	1043	74.1%
抗生素	346	63	283	261	92.2%
生化药	189	31	158	144	91.1%
放射药	23	0	23	0	0
总数	**2139**	**268**	**1871**	**1448**	**77.4%**

标准中有较大变化的部分制剂品种(1)

（主要是有关物质、含量测定项目）

- 乙酰半胱氨酸颗粒，乙酰唑胺片，二羟丙茶碱片、注射液，己烯雌酚注射液，己酮可可碱注射液，马来酸氯苯那敏注射液、片、滴丸，五氟利多片，贝诺酯片，牛磺酸颗粒，双氯芬酸钠肠溶片，双嘧达莫片、注射液，丙戊酸钠片，甘露醇注射液，左氧氟沙星片，布美他尼注射液、片，丙谷氨片、胶囊，布洛芬片、胶囊，扑米酮片，

标准中有较大变化的部分制剂品种(2)

- 卡马西平片、胶囊，卡托普利片，卡维地洛片、胶囊，甲芬那酸片、胶囊，甲氧氯普胺片，盐酸甲氧氯普胺注射液，甲氧苄啶注射液，甲硝唑片、泡腾片、栓、胶囊、注射液，甲磺酸培氟沙星片、胶囊，甲磺酸酚妥拉明注射液，司坦唑醇片，尼莫地平片、分散片、胶囊，尼可刹米注射液，

标准中有较大变化的部分制剂品种(3)

- 尼美舒利片，尼索地平片，对乙酰氨基酚片、胶囊、注射液，地高辛片，地西泮片，达那唑胶囊，异烟肼片、粉针，地塞米松磷酸钠注射液，西米替丁氯化钠注射液，达非唑胶囊，曲安奈德注射液，肌苷葡萄糖注射液，注射用肌苷，米非司酮片，安乃近片，异戊巴比妥片，异烟肼片，芬布芬片、胶囊，克霉唑乳膏、药膜、栓，呋喃妥因肠溶片，

标准中有较大变化的部分制剂品种(4)

- 呋噻米注射液，吡哌酸胶囊、片，吲哚美辛肠溶片、乳膏，利福平注射液，谷氨酸钾注射液，泛酸钙片，阿司匹林肠溶片，阿普唑仑片，环扁桃酯胶囊，苯巴比妥钠片，注射用苯妥英钠，非诺贝特片、胶囊，罗通定片，洛莫司汀胶囊，辛伐他汀片、胶囊，非诺贝特胶囊，

标准中有较大变化的部分制剂品种(5)

- 复方十一烯酸锌软膏，复方酮康唑乳膏，复方磺胺嘧啶片，盐酸肾上腺素注射液，依诺沙星片、胶囊，法莫替丁注射液，苯苯海明片，苯硷缓释片，枸橼酸他莫昔芬片，枸橼酸芬太尼注射液，枸橼酸喷托维林片，氟康唑氯化钠注射液，氢化可的松注射液，氢氯噻嗪片，氢溴酸东莨菪硷注射液，重酒石酸间羟胺注射液，复方卡托普利片，复方克霉唑乳膏，复方盐酸阿米洛利片，复方磺胺甲噁唑注射液，

标准中有较大变化的部分制剂品种(6)

- 胆苯硷片，美洛昔康片、分散片、胶囊，洛莫司汀胶囊，盐酸乙胺丁醇片，枸橼酸喷托维林片，氢化可的松注射液，氢氟噻嗪片，氢溴酸东莨菪硷片、注射液，　水仙硷片，复方甘草片，复方卡托普利片，复方甲苯咪唑片，复方克霉唑乳膏，复方莪术油栓，复方铝酸铋胶囊、片，

标准中有较大变化的部分制剂品种(7)

- 度米芬滴丸，盐酸马普替林片，盐酸布比卡因注射液，注射用盐酸甲氯芬酯，盐酸尼卡地平片，盐酸地芬尼多片，盐酸多巴胺注射液，盐酸多巴芬丁胺注射液，盐酸多塞平片，盐酸异丙肾上腺素注射液，盐酸异丙嗪片、注射液，盐酸利多卡因胶浆，盐酸妥拉唑林片、注射液，盐酸阿米替林片，盐酸苯乙双胍片，盐酸苯海索片，盐酸奈福泮片、注射液，

标准中有较大变化的部分制剂品种(8)

- 盐酸罗通定片，盐酸哌唑嗪片，盐酸哌替啶片、注射液，盐酸氟奋乃近片、注射液，盐酸美沙酮片、注射液，盐酸倍他司汀片，盐酸胺碘酮片、注射液、胶囊，盐酸麻黄碱注射液、滴鼻液，盐酸维拉帕米缓释片，盐酸氯西那林片，盐酸氯米帕明片，盐酸氯胺酮注射液，盐酸普鲁卡因注射液，

标准中有较大变化的部分制剂品种(9)

- 盐酸雷尼替丁注射液，盐酸溴己新片，格列齐特片（Ⅱ），核黄素磷酸钠注射液，盐酸丁丙诺啡注射液，盐酸己氟拉嗪片，盐酸去氯羟嗪片，盐酸左氧氟沙星片、胶囊，盐酸布桂嗪片、注射液，盐酸甲氧明注射液，盐酸甲氯芬酯胶囊，盐酸曲吗多胶囊，盐酸伐昔洛韦片、胶囊，

标准中有较大变化的部分制剂品种(10)

- 盐酸多沙普仑注射液，盐酸安他唑林片，盐酸利多卡因注射液，盐酸环丙沙星片、胶囊、滴眼液，盐酸帕罗西汀片，盐酸美西律注射液，盐酸莫雷西嗪片，盐酸普罗帕酮注射液，氧氟沙星片、胶囊、滴眼液，氨甲环酸片、注射液，烟酸占替诺注射液，酒石酸美托洛米片、注射液、胶囊，

标准中有较大变化的部分制剂品种(11)

- 盐酸消旋山莨菪硷注射液，诺氟沙星软膏、滴眼剂，萘普生片、栓、胶囊、颗粒，酚咖片，羟基脲片，维A酸片，维生素B1片、注射液，维生素C注射液（草酸检查），维生素E软胶囊，维生素K1注射液，联磺甲氧苄啶片，葡萄糖酸亚铁片、胶囊、糖浆，硝西泮片，硝苯地平片、胶囊，

标准中有较大变化的部分制剂品种(12)

- 硝酸甘油片、注射液，硝酸异山梨酯乳膏，硝酸益康唑乳膏、栓、喷雾剂、溶液，硫酸亚铁片，氯硝西泮片、注射液，氯氮平片，氯氮杇片，氯磺羟喹乳膏，奥沙西泮片，酮洛芬肠溶胶囊，酮康唑片、乳膏、胶囊，

标准中有较大变化的部分制剂品种(13)

- 澳丙胺太林片，熊去氯胆酸片，醋酸甲羟孕酮片，醋酸地塞米松片，醋酸曲安奈德注射液，磺胺嘧啶片、混悬液，磷酸川芎嗪片、胶囊、注射液，磷酸可待因片，磷酸苯丙哌林颗粒、片、胶囊，磷酸氯喹片、注射液，螺内酯片、胶囊。

10年版与05年版药典主要项目收载情况比对表

增修订项目		2005年版	2010年版
红外光谱鉴别	原料	530	580
	制剂	1	73
有关物质	HPLC方法	142	707
残留溶剂		24	97
渗透压摩尔浓度		4	45
溶出度或释放度		315	414
含量均匀度		165	219
无菌检查方法		107	132
细菌内毒素		216	372
含量测定	HPLC法	359	694

常见制剂的一些检测项目

- 1、片剂：崩解时限（溶出度）、分散均匀性（分散片）
- 2、注射剂：有关物质、可见异物、颜色与澄清度。
- 3、栓剂：融变时限
- 4、胶囊剂：崩解时限（溶出度）、水分（某些制剂）
- 5、软膏剂：粒度（混悬型）、微生物限度

- 6、滴眼剂：粒度、沉降体积比（混悬型）、渗透压
- 7、颗粒剂：干燥失重、粒度、溶化性。
- 8、口服溶液、混悬剂：沉降体积比、微生物限度

凡例的增修订情况

- **2005年版**
  - 名称及编排，项目与要求，检验方法和限度，标准品、对照品，计量，精确度，试剂、试液、指示剂，动物实验，说明书、包装、标签。
  - 共二十八条

- **2010年版**
  - 总则、正文、附录、名称及编排，项目与要求，检验方法和限度，标准品、对照品，计量，精确度，试剂、试液、指示剂，动物实验，说明书、包装、标签。
  - 共三十八条

凡例的增修订情况

总 则

- 一、《中华人民共和国药典》简称《中国药典》，依据《中华人民共和国药品管理法》组织制定和颁布实施。

  《中国药典》由一部、二部、三部及其增补本组成，内容分别包括凡例、正文和附录。

  本部为《中国药典》二部。

- 二、国家药品标准由凡例与正文及其引用的附录共同构成。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。

- 五、正文中引用的药品系指本版药典收载的品种，其质量应符合相应的规定。

凡例的增修订情况

总 则

- 六、正文所设各项规定是针对符合《药品生产质量管理规范》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。

- 上述新增这句话，是参照国外（例如英国药典）增加的。
- （It is not to be presumed，for example ,that an impurity that is not detectable by means of the prescribed tests is tolerated if common sense and GMP require that it be absent.）

凡例的增修订情况

正 文

- 八、正文系根据药物自身的理化与生物学特性，按照批准的处方来源、生产工艺、贮藏条件等所制定的、用以检测药品质量是否达到用药要求并衡量其质量是否稳定均一的技术规定。

附 录

- 十、附录主要收载制剂通则、通用检测方法和指导原则。制剂通则系按照药物剂型分类，针对剂型特点所规定的基本技术要求；通用检测方法系各正文品种进行相同检查项目的检测时所应采用的统一的设备、程序、方法及限度；指导原则系为执行药典、考察药品质量、起草与复核药品标准等所制定的指导性规定。

凡例的增修订情况

项目与要求

- 十四、制法项下主要记载药品的重要工艺要求和质量管理要求。

（1）所有药品的生产工艺应经验证，并经国务院药品监督管理部门批准，生产过程均应符合《药品生产质量管理规范》的要求。

（2）直接用于生产的菌种、毒种、来自人和动物的细胞、DNA重组工程菌及工程细胞，来源途径应经国务院药品监督管理部门批准并应符合国家有关的管理规定。

（3）来源于动物组织提取的药品，其所用动物种属要明确，所用脏器均应来自经检疫的健康动物，涉及牛源的应取自无牛海绵状脑病地区的健康牛群；来源于人尿提取的药品，均应取自健康人群。上述药品均应有明确的病毒灭活工艺要求以及质量管理要求。

凡例的增修订情况

项目与要求

- 十七、（第二段）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与未在正文中列有此项检查的品种，如生产过程中引入或产品中残留有机溶剂，均应按本版药典附录“残留溶剂测定法”检查并应符合相应溶剂的限度规定。

药典标准——体现高质量药品　促进质量提高

- **甲硝唑　2-甲基-5-硝基咪唑（HPLC）**
- **限度　1.0%(05年版)　修订为　0.1%（10年版）**
- **有关物质控制与BP一致，反映现有的工艺水平**

- **西咪替丁**
- **晶型问题　A晶型　（国外）由 B晶型或混晶　（国内）无机乙醇重结晶得到，HPLC控制有关物质，限度与国外药典一致，促进工艺提高，即从标准上要求A晶型**

各论的增修订情况（1）：名称与性状

- **药品通用名称**（制剂）

➢ 规范并真正反映药品的组成和剂型特点，明确了剂型的亚类，与制剂通则一致。

✓ 将胶丸统一修改为软胶囊

✓ 硫糖铝片改硫糖铝咀嚼片。

✓ 替硝唑注射液（均为大容量规格）改名为替硝唑氯化钠注射液

✓ 把甲硝唑注射液中大容量规格改名为甲硝唑氯化钠注射液

（明确了处方组成，增加渗透压检查，使归类更科学合理）

各论的增修订情况（1）：名称与性状

- **含量限度 （原料药）**

➢ 一般换算成以干燥品或无水物或炽灼品计算的含量。

✓ （1）“按干燥品计算”—检查“干燥失重”

✓ （2）“按无水物计算”—检查“水分”

✓ （3）**“按无水物与无溶剂物计算”**—如含挥发性有机溶剂且有机溶剂量明显影响含量结果时（如：秋水仙碱、盐酸帕罗西汀）

- 例：秋水仙碱—按无水、无溶剂物计算，含$C_{22}H_{25}NO_6$应为97.0% ～ 103.0% （残留溶剂：乙酸乙酯6.0%，三氯甲烷0.01%）。

各论的增修订情况（1）：名称与性状

- **性状**（原料药）包括外观、 一般稳定性、 溶解度、 物理常数等
- **颜色（以黄色为例）**
  - 样品的色泽应按由浅到深的顺序排列
    - **按照白色、类白色、微黄色、淡黄色、浅黄色、黄色的顺序排列**
  - 两个色阶相邻，可用“或”来描述
    - **类白色或微黄色结晶性粉末**
  - 色阶之间相隔两个以上，应采用“至”来描述
    - **类白色至淡黄色结晶性粉末**
- **引湿性：**更多品种中增加了对引湿性的描述（中国药典2005年版二部附录XIX J“药物引湿性指导原则）。实验时是关键信息 （对照品的处理）。

各论的增修订情况（1）：名称与性状

- **熔点（ 原料药）**

  - 200℃以上且熔融分解的品种：一般情况下删去
    - ✓ 例：丁酸氢化可的松，达那唑，泼尼松，泼尼松龙
  - 晶型与熔点
    - 存在多晶现象的品种：研磨过程中容易造成晶型转变，如转晶过程能稳定重现，转晶完全，熔点的测定结果稳定，则应定入标准；否则可考虑删除熔点项。
  - 晶型与药效
    - 熔点作为控制晶型的手段，标准中应收入。

各论的增修订情况（2）：鉴别

- 反映结构特征（非结构确证)　真实性判定
- 常用方法：化学反应、光谱（UV、IR）、色谱法等。
- 收载原则：要求专属性较强、重现性好、灵敏度高，以及操作简便、快速等。部分品种列出了两种组合供选择。
  - （1）原料药：一般收入3-5个鉴别，一般情况下红外光谱是必不可少的，兼顾功能团的化学鉴别和光谱及色谱鉴别。
  - （2）制剂：一般收2-3个鉴别，以化学反应、色谱和紫外光谱鉴别为主，部分制剂采用了红外光谱鉴别。根据辅料对样品提取结果的影响不同，采用了全谱比较或限定特征波数两种方式。

各论的增修订情况（2）：鉴别

- 化学反应
  - 要选用反应明显、专属性较强的方法，且试剂易得、毒性较低。毒性大的、放射性强的、有悖于环保的，删除。
  - ✓ 例：钠盐　焦锑酸钾试液 删除了醋酸氧铀锌试液
  - 衍生化物熔点鉴别反应，删除。
  - ✓ 例：甘露醇 HPLC 删除了衍生化物熔点

各论的增修订情况（2）：鉴别

- 红外光谱
- 红外光谱集，将出第四卷，谱号是唯一性的，如第四卷重新收录了上卷已收录品种的图谱，则上卷图谱号对应的图谱作废。 氨基酸
- 红外光谱广泛应用于原料药的鉴别中，2010年版药典增加了红外光谱在制剂鉴别中的应用。如样品制备方法能够较好地排除辅料的干扰，则采用全谱比较法；如不能，则采用了指纹区部分谱段或特征波数法。
- 对于具有同质异晶现象的药品，选用有效晶型的图谱，或分别与同晶型对照品/光谱比较；晶型不一致，需要转晶的，应规定转晶条件，给出处理方法和重结晶所用溶剂。阿奇霉素
- 对于有晶型要求的药品 不允许转晶 甲苯咪唑 利福平（II型）

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（特点概述）
  - 对部分品种的杂质进行了定性研究，确定了结构，从而为实现对已知杂质和未知杂质的区别控制，同时也为科学制订检查方法的系统适用性要求提供了基础保障。（基于企业的研究和参考国外）
  - 近600个品种增加了有关物质项目
  - 优化方法（TLC改HPLC，增加了系统适用性试验要求等）
  - 限度更为严格

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（关于杂质的来源）
  - 提取和发酵来源的药品：共存物、底物、细胞残留物、代谢产物发酵过程中的原料或主成分的降解产物
  - 半合成来源的药品：共存物、共存物的反应产物、副产物与主成分的降解产物。
  - 合成来源的药品：反应原料、合成中间体、副产物、由反应原料中杂质带来的反应产物与主成分的降解产物。

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（关于分离及检测方法）
  - 一般采用色谱法
  - **TLC**
  - **HPLC**

    （反相、正相、凝胶）
  - IC
  - GC
  - CE

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（关于分离及检测方法）
  - 色谱柱：有C18、C8等，以C18为最常用，目前C18色谱柱类型也很多，不同基质、不同载碳量、不同封端处理方式、不同纯度、不同粒径、孔径、柱长等，影响因素较多；特殊填料在各论中予以注明。其它的填料也有采用，如离子色谱填料等。对部分品种各论中列出了推荐牌号的色谱柱，但同时注明“或效能相当”。（药典注释）

色谱法的应用：高效液相色谱

2010版药典二部中色谱柱的使用情况

色谱柱类型	品种数
C18柱	1210个
C8柱	93个
氰基柱	21个
硅胶柱	31个
苯基柱	9个

色谱柱类型	品种数
氨基柱	5个
丁基柱	3个
三甲基硅烷柱	2个
二羟基丙基硅烷键合硅胶柱	1个
苯乙烯-二乙烯基柱 磺化交联的阳离子交换H型 磺化交联的阳离子交换钙型	1个 12个 4个

色谱法的应用：高效液相色谱（手性柱）

缬沙坦	a-酸性糖蛋白柱
盐酸帕罗西汀	
瑞格列奈	手性色谱柱α1酸性蛋白柱
瑞格列奈片	
苯磺酸顺阿曲库铵	手性色谱柱chiralcel OD-RH
注射用苯磺酸顺阿曲库铵	
甲氨蝶呤	牛血清白蛋白键合硅胶柱
甲氨蝶呤片	
注射用甲氨蝶呤	

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（关于分离及检测方法）
  - 2010版药典二部采用检测器情况

检测器类型	品种个数
紫外检测器	1333个
蒸发光散射检测器	28个
示差检测器	10个
电导检测器	5个

波长的选择更加关注杂质的最大吸收或最佳检测参数，以提高杂质的检测灵敏度。如难以兼顾杂质及样品可选择多波长检测。

谨慎选用蒸发光检测器，必要时对主要实验参数进行描述。数据处理的选择。

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 色谱条件选择　　系统适用性要求 (4个指标）
- 有关物质（关于系统适用性试验要求：分离度）

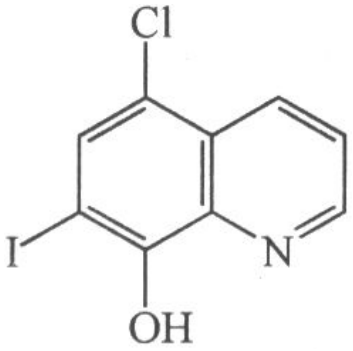
➢ 加强了分离度要求，通过分离度的限制来保证分离的重现性。因为标准趋向于对单个杂质的控制，那么杂质和主成分、杂质之间的分离度均要得到良好保证。

▶ （1）采用杂质对照品；

✓ 尼群地平，要求杂质I与主峰分离度应大于1.5；

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（关于系统适用性试验要求：分离度）
- （2）采用混合对照品（纯度较差的原料药）的方法。
- ✓ 采用混合对照品（即纯度较差但杂质组分组成与比例相对稳定的原料药）可以较好地保证分离的重现性。关键在于对照品的提供。
- 例：氯碘羟喹 R1 = Cl, R2 = I
- A. R1 = Cl, R2 = H,
- B. R1 = R2 = Cl, C. R1 = R2 = I



各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（关于系统适用性试验要求：分离度）
- （3）通过化学处理或其它方式产生杂质，应注意反应条件的优化，按面积归一化法计算主杂质占5%-10%为佳。
- ✓ 盐酸甲氯芬酯：通过水浴加热，产生水解产物峰，该峰与主峰分离度应大于6.0；
- ✓ 双羟萘酸噻嘧啶　光照产生Z异构体，分离度应大于4.0
- ✓ 伊曲康唑 酸破坏产生降解物 分离度应大于1.5

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（关于系统适用性试验要求：报告限）
  - 通过规定小于对照溶液主峰面积的一定量的色谱峰可忽略不计，这样可保证积分参数设置的合理性和一致性。
    - ✓ 例：甘露醇。在供试品溶液的色谱图中，任何小于对照溶液主峰面积的0.05倍的峰可忽略不计。
    - ✓ 例：非诺贝特在供试品溶液的色谱图中，任何小于对照溶液主峰面积的0.1倍的峰可忽略不计。

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（关于系统适用性试验要求：灵敏度试验）
  - 通过配制灵敏度试验溶液（主成分浓度一般与报告限一致），并规定灵敏度试验溶液中主成分的信噪比，可以更好地保证方法的重现性、灵敏度和测定结果的准确性。
  - 西咪替丁　对照溶液（2）主成分峰的信噪比不小于10

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（关于定量方法）

➢ 杂质对照品外标法：若该杂质对照品，则单独列项，按外标法计算，应注意该杂质线性范围的考察。请注意：如引入了定量杂质对照品，则该杂质对照品的质量应满足定量要求。

✓ 例：来氟米特

✓ 例：对氨基水杨酸钠（间氨基酚）

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（关于定量方法）

➢ 加校正因子的自身对照法：若仅在实验过程中可提供相应质量和数量的杂质对照品，而长期提供符合要求的杂质对照品难度较大，则考察该杂质相对于主成分的校正因子（用于测定校正因子的杂质对照品应按定量对照品的要求进行标化，某些结构与主成分极为相似分子量极为接近的杂质对照品可免作），采用加校正因子（超出0.9～1.1）的主成分自身对照法进行检查。

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（关于定量方法）

➢ 不加校正因子的主成分自身对照法：大多数品种采用了这种方法对杂质进行控制。

✓ 例：盐酸帕罗西丁　已知杂质和未知杂质控制

➢ 峰面积归一化法：在2010版化学药品中很少使用，在保证0.1%或0.05%、甚至更低含量的杂质能被检出的情况下，主成分浓度就会很高，如采用该法应考虑最小组分和最大组分的检测响应是否在主成分的线性范围内。谨慎使用。

- 例：大豆油组分 峰面积归一化法 小于十四碳的0.1%，十四碳0.2%，十六碳9.0-13.0%，十六碳烯酸0.3%，十八碳3.0-5.0%，油酸17.0-30.0%，亚油酸48.0-58.0%，亚麻酸5.0-11.0%，花生酸1.0%，二十二碳1.0%，山嵛酸1.0%。

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（GC）
  - 填充柱改毛细管柱，恒温改程序升温，增加了系统适用性要求
  - ✓ 例：壬苯醇醚（游离环氧乙烷）
  - ✓ 例：盐酸金刚烷胺 HP-5毛细管柱，系统适用性溶液中金刚烷胺与金刚烷峰的分离度大于20，金刚烷胺峰信噪比不小于30. 单杂0.3%，总杂1.0% （考察了线性，满足归一化计算要求）

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（TLC）
  - 优化方法，分离度试验和灵敏度试验
    - ✓ 例：甲苯咪唑 TLC灵敏度试验 对照溶液的50%浓度应有一个明显斑点。
    - ✓ 例：司坦唑醇 含物质对的对照品溶液应显两个明显斑点
    - ✓ 例：盐酸丁卡因（与已知杂质斑点比较)

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 有关物质（关于限度）
  - 理论上讲，应该是根据杂质的毒性、用药量等多种因素综合考虑的，但由于缺乏对杂质的基础性研究，故一般国内产品质量能达到欧美要求的，基本上与其保持一致。
  - 酒石酸长春瑞滨 原料与国外一致，制剂严于国外药典。

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 残留溶剂
  - 本版药典加强了对有机溶剂残留的检查，
  - 更多地采用了顶空进样方式和程序升温梯度洗脱的方法，
  - 部分品种采用标准加入法，该方法可提高方法的准确度。
  - 标准起草过程中，由于绝大部分企业未提供生产工艺资料，起草单位无法了解各药厂使用的全部有机溶剂，故标准中未能列出该品种使用的全部溶剂。但这个缺口在凡例中给予了弥补。

安全性：残留溶剂

- 凡例：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。除已明确列有“残留溶剂”检查的正文品种必须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与未在标准中列有此项检查的品种，如生产过程中引入或产品中残留有机溶剂，均应按本版药典附录“残留溶剂测定法”检查并应符合相应溶剂的限度规定。（SOP)

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 颜色与澄清度
  - 此项检查多用于供制备注射剂的原料药的质量控制。本版药典加强了对溶液颜色的检查，使溶液浓度更合理，浓度与制剂规格相匹配，多规格的品种，与最大规格匹配。
  - 强化了对注射剂颜色的控制。基于注射剂应选用优质原料药进行生产的理念，注射剂的颜色一般情况下与原料药相同。

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 渗透压摩尔浓度
  - 项目名称统一写为“渗透压摩尔浓度”，结果根据具体情况描述为“渗透压摩尔浓度为……”、“毫渗透压摩尔浓度为……”或“渗透压比为……”。渗透压比限度原则上定为0.9～1.1。
  - 大容量注射剂与部分滴眼剂增加了渗透压控制。

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 高分子杂质

➢ 生化药品

提取过程中残余的蛋白或核酸等大分子物质

抑肽酶：三根凝胶柱串联

➢ 抗生素药品

活性成分自身聚合和残余蛋白等

自装凝胶柱，

头孢地嗪：商品凝胶柱

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 抑菌剂
  - 苯甲醇或苯酚：
    - ✓ 例：克林霉素磷酸酯注射液，鱼肝油酸钠注射液
  - 苯扎溴铵或苯扎氯铵
  - 对羟基苯甲酸酯类（甲酯、乙酯、丙酯）

    例：空心胶囊
  - 其它

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 细菌内毒素
  - 增加项目，热原改细菌内毒素，限度更为合理。
  - 静脉用注射剂及用于无菌分装静脉用注射剂的原料药增加了细菌内毒素控制项目。
  - 对不同用途的制剂分开要求 （利多卡因 **1.0EU/mg,** 用于鞘内注射**0.040EU/mg**）

各论的增修订情况（3）：安全性检查

- 无菌
  - 132个品种增加了此项检查。对于直接分装的原料药增加了此检查项目。
- 微生物限度
  - 对于在制剂通则中标识为【微生物限度】的部分品种，在各论中详列了具体检查法。
  - 由于标准起草时未能收集全部企业的产品，请相关企业关注药典方法对自身产品的适用性，必要时进行方法学验证。

各论的增修订情况（3）：安全性检查

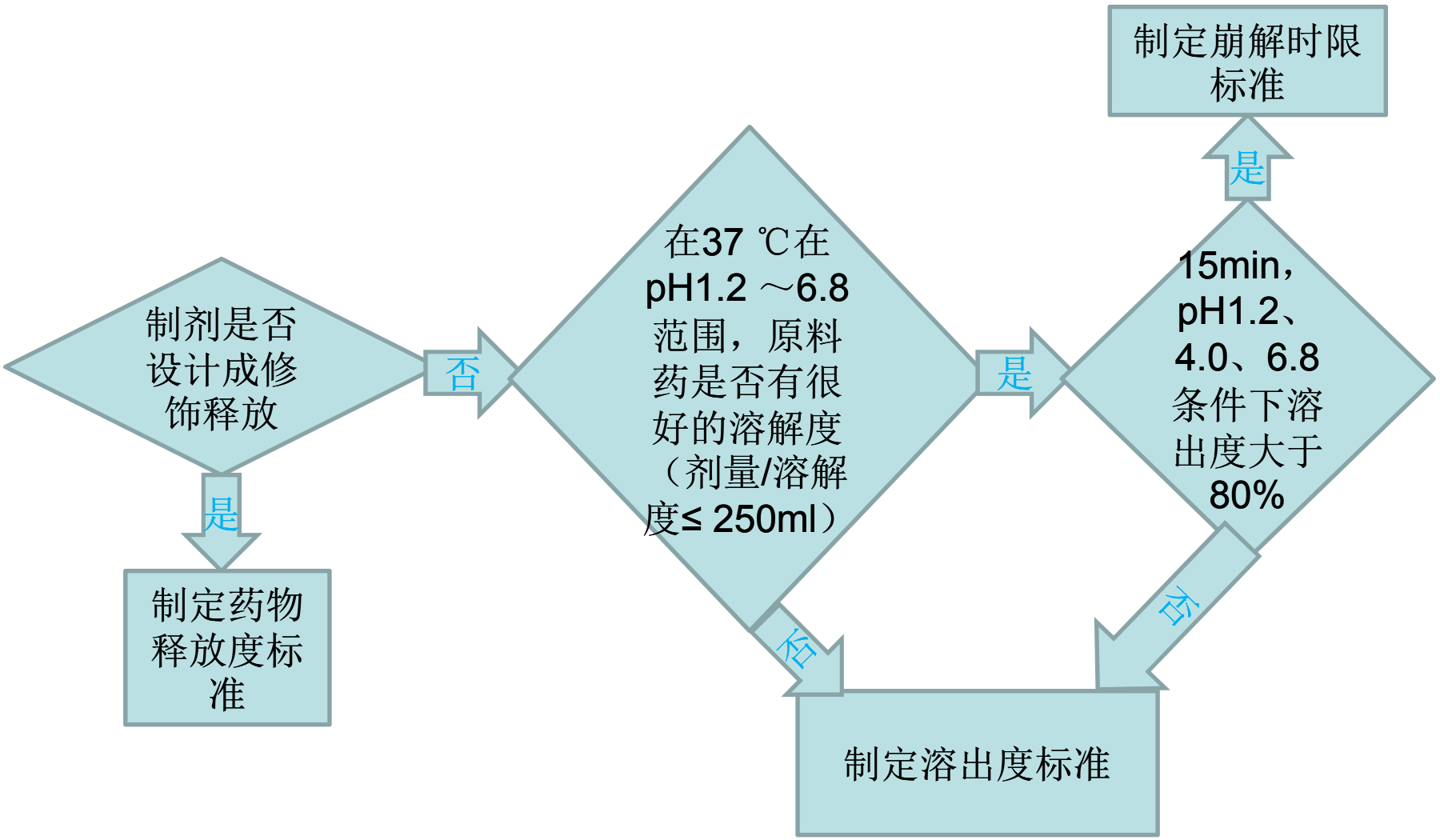
- **无机离子**
  - ➢ 增加项目，优化方法
  - ✓ 例：荧光素钠（氯化物和硫酸盐）
- **重金属**：注射液中的重金属检查
  - ✓ 例：扎喷酸葡胺注射液
  - ✓ **有害元素（铅、砷、汞、镉、铜等）**
  - ✓ 例 硫酸亚铁 氢氧化铝

各论的增修订情况（4）：有效性检查

- **溶出度**

- 口服固体制剂中药物的溶出　　与药物的理化性质、剂型、制备工艺及溶出参数有关
- 本版药典对于更多口服固体制剂增加了溶出度检查。2010年版药典强调了各实验参数与限度的合理性。
- 溶出度是原料药有多晶现象的口服固体制剂质控的有效手段。甲苯咪唑，棕榈酸氯霉素（B型）
- 科学的溶出度检查方法应该与体内研究资料相结合。

溶出度与崩解时限


制剂是否设计成修饰释放
否
在37 ℃在pH1.2 ～6.8范围，原料药是否有很好的溶解度（剂量/溶解度≤ 250ml）
是
15min，pH1.2、4.0、6.8条件下溶出度大于80%
是
制定崩解时限标准
是
制定药物释放度标准
否
否
制定溶出度标准

非洛地平片

修改内容	原方法	修订方法
溶出方法	小杯法（三法）	桨法（二法）
转速	每分钟100转	每分钟50转
溶出介质	0.1mol/L盐酸溶液-异丙醇(3:2)250ml	0.3%十二烷基硫酸钠溶液1000ml
取样时间	30分钟	45分钟
测定法	紫外分光光度法	高效液相色谱法
限度	为标示量的70%	为标示量的80%

各论的增修订情况（4）：有效性检查

序号	品名	2005年版中国药典	2010年版中国药典
1	格列吡嗪胶囊	第三法100rpm，250ml (5mg)或125ml(2.5mg)为溶出介质，45分钟UV法限度70％	第二法75rpm，500ml为溶出介质，30分钟HPLC法限度80％
2	卡托普利片	第三法75rpm，水250ml为溶出介质，限度为80%	第二法75rpm，水900ml为溶出介质，限度为80%
3	尼尔雌醇片	第三法100rpm，0.5%SDS 150ml为溶出介质，45分钟限度为70%	第三法50rpm，0.5%SDS 150ml为溶出介质，60分钟限度为70%
4	盐酸洛非西定片	第三法100rpm，水150ml为溶出介质，每一容器内投2片，HPLC法60分钟限度70％	第三法35rpm，水150ml为溶出介质，30分钟限度70％
5	盐酸洛哌丁胺胶囊	第三法100 rpm，以0.004mol/L盐酸溶液150ml为溶出介质，45分钟限度为75％	第一法75 rpm，以0.004mol/L盐酸溶液500ml为溶出介质，30分钟限度为80％
6	盐酸哌替啶片	第三法100 rpm，以水100m为溶出介质，每个溶出杯中投入1片(50mg)或2片(25mg)，40分钟UV法测定，限度为80％	第一法100 rpm，水500ml(25mg)或900ml (50mg)为溶出介质，每个溶出杯中投1片或2片，40分钟HPLC法测定，限度为80％

各论的增修订情况（4）：有效性检查

- 溶出方法
  - 首推转篮法和桨法，如果因为检测方法灵敏度的原因选择小杯法，建议改变分析方法，如采用HPLC方法检测。
  - 转篮法适用于片剂和胶囊剂。在介质中漂浮的胶囊剂应首选转篮法，但如果胶囊剂在溶出过程中转篮筛网易被堵塞，建议改用加沉降篮的桨法。
  - 桨法适用于片剂和胶囊剂。采用桨法时，如制剂漂浮于液面，或易黏附于溶出杯壁，可使用沉降篮，验证但应在标准中明确规定，并与不使用沉降篮的方法进行比较。

各论的增修订情况（4）：有效性检查

- 溶出介质及介质体积的选择

- 可采用水、0.1mol/L盐酸溶液、缓冲液（pH值3～8为主）等，考察药物的溶出是否有pH依赖性。对在上述溶出介质中均不能完全溶解的难溶性药物，可加入适量的表面活性剂，如十二烷基硫酸钠、Tris、胆盐和聚山梨酸酯（吐温80）等，但浓度最好不超过0.5%。同时应避免采用有机溶剂。
- 转篮法和桨法的介质体积常用900ml或1000ml，最低应不少于500ml。小杯法的介质体积常用200ml，最低应不少于150ml。

各论的增修订情况（4）：有效性检查

- 转速
  - 转篮法推荐的转速为50～100转/分；桨法推荐50～75转/分；小杯法推荐35～50转/分。通常认为转篮法100转/分、桨法50转/分和小杯法35转/分的流体力学效应相当。
- 检测方法
  - 首选UV，在灵敏度受限时，选HPLC。
- 取样时间和限度
  - BP一般情况下45分钟限度为75%，本版药典化药品种一般也是这个原则。具体根据品种的溶出曲线确定。

各论的增修订情况（4）：有效性检查

- 释放度
  - 对于肠溶制剂，增加释放度项目，或优化测定法
    - 例：对氨基水杨酸钠肠溶片（增加释放度）
  - 对于缓控释制剂，不同企业的释放度检查方法和限度各不相同。在标准起草时需要企业提供在研发时的全部药学和临床资料方能科学评价，而这恰恰是目前欠缺的。故本版药典对缓控释制剂仍持谨慎收载的态度。

各论的增修订情况（4）：有效性检查

- 含量均匀度
  - 本半年药典附录规定：每片（个）活性成分含量小于或等于25mg或活性成分含量小于每片（个）重量的25%的品种应设定该检查项目；复方制剂仅检查符合上述条件的组分或指标性组分即可。但由于附录和品种是同时进行的，未做到先行，所以相当一部分品种未有该项检查，需补充。

各论的增修订情况（4）：有效性检查

- **雾滴（粒）分布**
  - ✓ 例：丙酸倍氯米松气雾剂
  - ✓ 例：丙酸倍氯米松粉雾剂
- **粒度**：混悬型注射液
  - ✓ 例：曲安奈德注射液
- **针对剂型特点增加适当的控制有效性的项目**

  抗酸药　制酸力或中和力

各论的增修订情况（5）：含量测定与规格

- **原料药含量测定变化的主要特点**
  - 非水滴定法革除汞盐
  - 终点变色不明显的指示剂法改电位滴定法
    - ✓ 例：丙硫氧嘧啶
  - 紫外或滴定或重量法等改HPLC
    - ✓ 例：荧光素钠（重量法改HPLC法）

各论的增修订情况（5）：含量测定与规格

- 基于革除汞盐的容量分析方法

✓ 要与原方法进行比较，这次起草过程中发现，许多品种两个方法比较相差较大，特别是以醇类为溶剂的氢氧化钠电位滴定法，与原方法比较时有结果高于原方法的倾向，有的品种会高出1.5%，有些起草单位采取提高含量限度的方式解决。讨论认为不能简单靠提高限度解决问题。

✓ 基于以上原因，有许多品种在审稿过程中，尽管起草单位做了工作，但结果不好的依然采用原方法，2010版药典中仍有28个品种保留了原方法，还有待改进。

各论的增修订情况（5）：含量测定与规格

- **含量测定（原料药）**
  - **紫外分光光度法**

- 原料药一般避免采用UV法，必要时，采用对照品同时测定。对于吸收系数小于100的原料药、多组分原料药尽量避免采用UV方法。
- 例：五肽胃泌素（E值70）
- 细胞色素C（E值23.0）
- 非诺洛芬钙片（E值80.7）
- 有待进一步改进测定方法

各论的增修订情况（5）：含量测定与规格

- 含量测定（原料药）

色谱法

- 对于纯度略低的品种更多地关注了含量测定方法的专属性，一般采用高效液相色谱法，一般用外标法 。
- 例：核黄素磷酸钠的含量测定由原来的紫外吸收系数法修改为高效液相色谱法。从核黄素磷酸钠注射液的含量测定两种方法比较的结果中可以看出，新建方法可以将有关物质完全分开，使含量测定结果更接近于真实。

例2：含量测定（核黄素磷酸钠）

样品编号	原料药有关物质				原料药含量测定	
	核黄素二磷酸酯 (%)	核黄素 (%)	其他最大杂质 （%）	其他杂质总和 （%）	Chp2010 （%）	Chp2005 （%）
1#	1.2	2.3	0.7	2.1	78.2	78.2
2#	1.2	2.2	0.7	2.1	77.2	78.0
3#	1.2	2.1	0.7	2.1	72.8	77.9
4#	5.5	2.2	0.6	3.7	65.6	78.0
5#	6.3	2.9	0.7	4.0	74.3	77.7
6#	6.0	2.7	0.7	4.1	72.3	78.1
7#	5.5	5.4	6.9	9.6	65.6	79.8
8#	5.6	5.4	6.9	9.8	66.2	79.2
9#	5.7	5.8	7.0	9.9	68.4	79.3

按干燥品计算，含核黄素($C_{17}H_{20}N_4O_6$)应为74.0%～79.0%。

各论的增修订情况（5）：含量测定与规格

- 含量测定（原料药）
  - 原子吸收光谱法
    - 对于部分离子型原料药加强了含量测定，原子吸收光谱法有更多应用。
    - 例：乳酸钠林格注射液（检查：滴定法测总氯量；含量测定：原子吸收分光光度法测定氯化钾、氯化钠、氯化钙）

各论的增修订情况（5）：含量测定与规格

- 制剂
  - 滴定法改HPLC：例：丙硫氧嘧啶片，异烟肼片
  - 永停滴定法改HPLC：例：对氨基水杨酸钠肠溶片
  - UV法改HPLC法
  - ✓ 例：呋塞米注射液（紫外吸收系数法改HPLC法）
  - ✓ 例：达那唑胶囊

例2：含量测定（核黄素磷酸钠）

样品编号	注射液有关物质				注射液含量测定	
	核黄素二磷酸酯 (%)	核黄素 (%)	其他最大杂质 （%）	其他杂质总和 （%）	ChP2010 （%）	ChP2005 （%）
1#	5.3	9.3	/	/	75.5	100.2
2#	4.6	8.4	/	/	75.2	97.1
3#	5.9	5.5	/	/	80.4	98.4
4#	5.9	9.7	/	/	83.0	98.0
5#	6.5	7.3	17.6	24.1	86.5	100.9
6#	6.3	7.2	4.7	6.1	84.2	102.6
7#	6.5	4.9	1.1	2.1	85.0	101.1
8#	4.8	10.6	8.8	15.3	91.5	105.0
9#	4.0	8.8	4.2	5.1	75.4	103.9
10#	6.2	10.5	10.0	11.6	87.5	105.1
11#	7.4	5.6	1.0	4.5	83.1	98.3
12#	7.0	7.1	0.9	4.4	83.8	100.5

含核黄素应为标示量的90.0%～115.0%。

各论的增修订情况（5）：含量测定与规格

- 制剂
  - 更加注重方法的专属性，更多地采用HPLC法，不同剂型的含量测定方法应尽可能统一。一般采用HPLC外标法。
  - 考虑到供试品溶液的制备，膏剂更多采用内标法。
    - ✓ 例：丙酸氯倍他索乳膏
    - ✓ 例：复方醋酸地塞米松乳膏

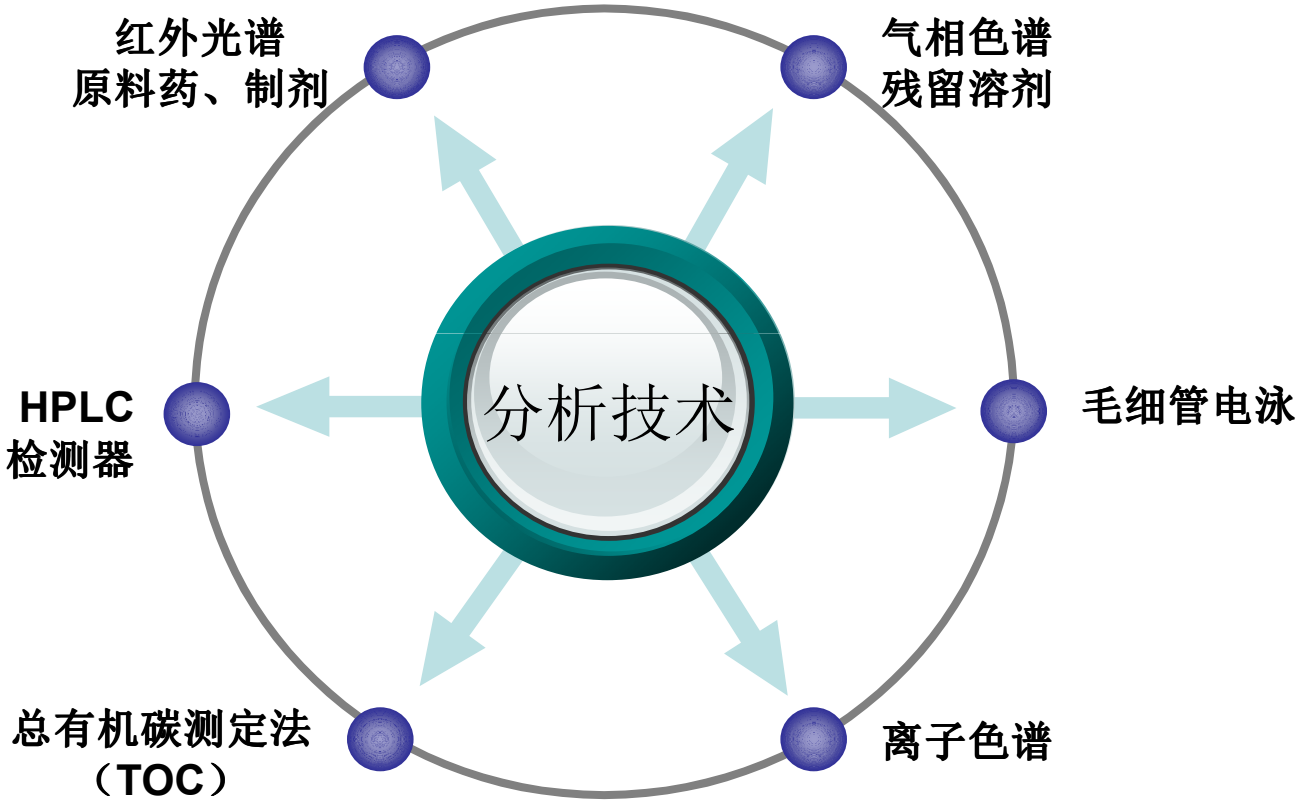
各论的增修订情况（5）：含量测定与规格

- 制剂
  - 各论中有含量均匀度检查项目且测定方法与含量测定相同的，测定法在“含量测定”项下描述。
  - 复方制剂需建立方法对各有效成分的含量进行测定。
  - 用旋光度方法测定含量时，如大输液中葡萄糖的含量，建议注明温度，其常用值为25℃测定数据（2.0852）。

各论的增修订情况（5）：含量测定与规格

- 规格
  - 对成盐原料药的制剂规格，明确了“以……计”，并建议列出折算系数。
  - ✓ 例：亚叶酸钙 以亚叶酸计 系数0.9256
  - ✓ 苯磺酸顺阿曲库铵（需修订）

现代分析技术的应用进一步扩大



色谱法在2010年版药典二部的应用

- 柱色谱
- 纸色谱
- 薄层色谱
- 气相色谱
- 高效液相色谱
  - 正相色谱
  - 反相色谱
  - 离子对色谱
- 离子色谱
- 凝胶色谱
- 毛细管电泳

色谱法的应用：纸色谱

纸色谱的基本原理——分配色谱

固定相——吸附在滤纸上的水

移动相——展开剂

样品在水和展开剂中的溶解度不同，故分配不同而达到分离。

✓盐酸苯乙双胍

色谱法的应用：薄层色谱

- 2010版药典（二部）采用TLC的品种数量，共435个

TLC	品种数量
硅胶G	254个品种
硅胶G254	148个品种
硅胶H	15个品种
硅胶HF254	12个品种
硅藻土	2个品种
微晶纤维素	3个品种
氧化铝	1个品种

色谱法的应用：气相色谱

进样方式	品种数量
直接进样	75个
顶空进样	112个

检测方式	品种数量
FID	181个
ECD	6个

ECD	检查项目
伊曲康唑	残留溶剂
联苯苄唑	残留溶剂
恩氟烷	残留溶剂，有关物质
林旦乳膏	含量，六六六
林旦	六六六
异氟烷	残留溶剂，有关物质

- 阳离子交换柱
  - 山梨醇及制剂
  - 甘油果糖氯化钠注射液
  - 甘露醇及制剂
  - 利巴韦林及制剂
  - 盐酸二甲双胍及制剂
- 阴离子交换柱
  - 肝素钠及制剂
  - 帕米磷酸二钠及制剂
  - 氯膦酸二钠及制剂
  - 硫酸软骨素钠及制剂
  - 苹果酸及制剂
  - 富马酸及制剂

毛细管电泳法

- 2010版药典二部采用CE的品种

盐酸头孢吡肟	残留溶剂
注射用盐酸头孢吡肟	残留溶剂
抑肽酶	有关物质
注射用抑肽酶	有关物质

新增制药用水电导率测定法

纯化水

用电导率代替氯化物、硫酸盐与钙盐

增订总有机碳，与易氧化物并列，二选一

注射用水 在线监测

用电导率代替氯化物、硫酸盐与钙盐

增订总有机碳，代替易氧化物

无菌注射用水

电导率、氯化物、硫酸盐与钙盐均检查

易氧化物

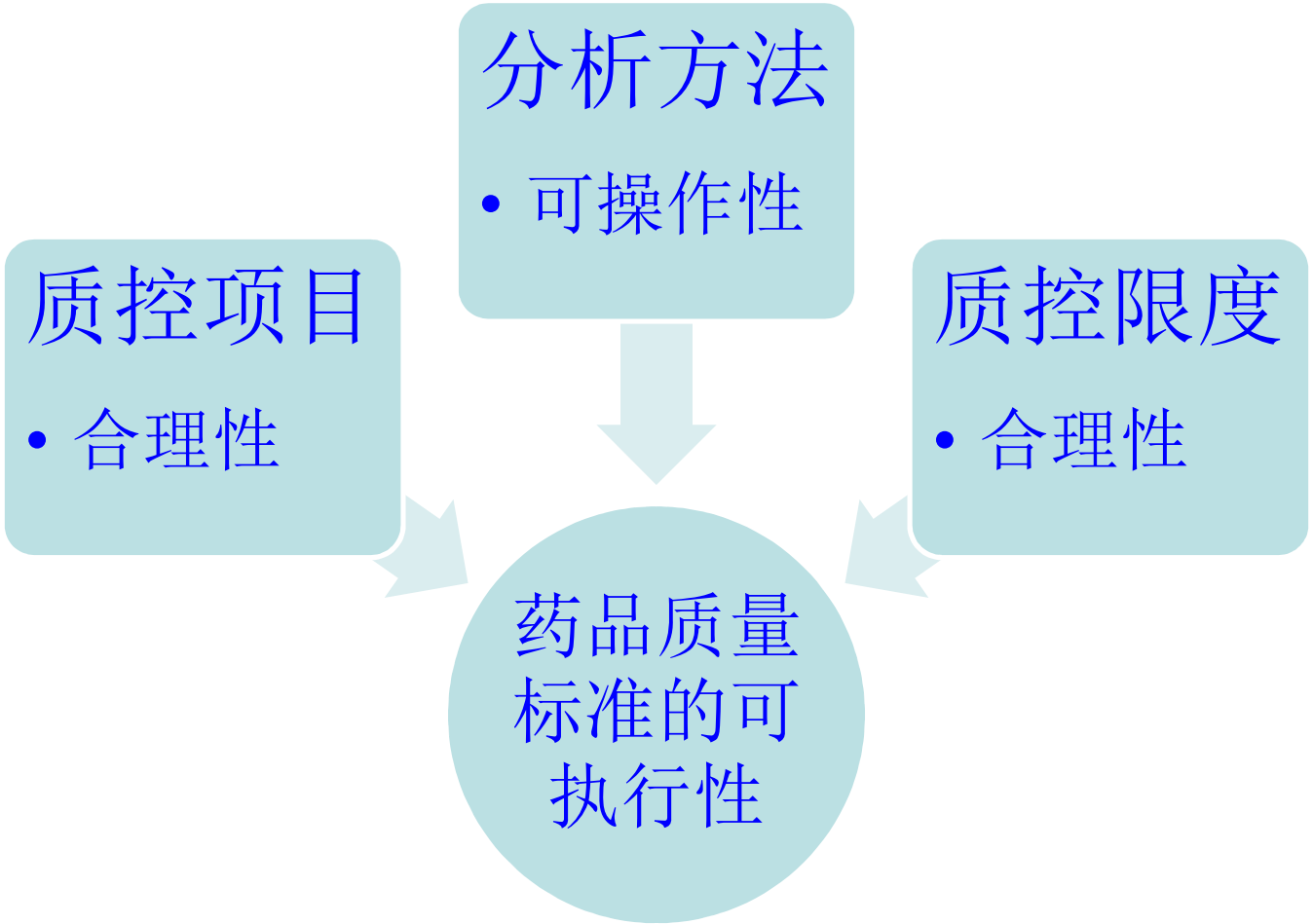
例：总有机碳测定法（纯化水）

ChP2005年版	ChP2010年版	BP2008版/EP6.2 In bulk	USP2009版	JPXV版
易氧化物	总有机碳 500ppb 或易氧化物	总有机碳 500ppb 或易氧化物	总有机碳 500ppb	易氧化物

例：总有机碳测定法（注射用水）

ChP2005年版	ChP2010年版	2008版BP/EP6.2 In bulk	USP2009版	JP15版
易氧化物	总有机碳 500ppb	总有机碳 500ppb	总有机碳 500ppb	易氧化物 或总有机碳 500ppb

药品质量标准



存在问题与分析

- 标准提高过程中企业的参与度不够。
- 样品收集的代表性不够全面：多厂家、多批次、新出厂的产品和近效期的产品等。样品量不够，影响无菌和微生物限度的方法学验证。
- 由于在研发过程中基础研究不够扎实，部分品种的方法还有待进一步优化和调整。如溶出度，多晶型药物研究不够深入。

存在问题与分析

- 产品质量尚待进一步提高。
- 质控理念与认识需进一步提升。
- 各个岗位的质控能力均需要进一步加强。

（研发—研究要系统深入规范、企业优化工艺保证质量

药检所起草复核、药典会研究标准制定相关的指导原则等）

基本原则

- 提高药品质量、维护公众健康的原则。
- 继承、发展与创新相结合的原则，要提高我国新药的质量水平和国际竞争力。
- 科学、实用和规范相结合的原则。
- 保持标准先进性的原则。
- 对于多企业生产的同一品种，标准的制定要做到“就高不就低”。要加快与国际标准接轨的步伐，提高我国药品的国际竞争力。

SFDA关于执行2010版药典的公告

（节选）2010年第43号

- 一、药典包括凡例、正文及附录，是药品研制、生产、使用、经营和监督管理等均应遵循的法律依据。所有国家药品标准应当符合药典凡例及附录的要求。

二、 凡药典收载的品种，自执行之日起，原收载于历版药典、卫生部标准、药监局标准、地标升国标的同品种药品标准同时废止。

注册标准不符合中国药典有关要求的，生产企业应按照《注册管理办法》的有关规定提出补充申请。注册标准项目多于药典或者指标高于药典要求的，在执行药典的基础上，应同时执行原标准的相应项目和指标。

药典未收载的制剂规格，质量标准按药典同品种相关要求执行，规格项按原批准证明文件执行。

- 三、生产企业应根据药典的增修订内容，按SFDA相关规定及程序变更药品说明书和标签。2010年10月1日后生产的药品必须使用变更后的说明书和标签。通用名称已经修订的药品，原名称可作为曾用名过渡使用。
- 四、药典收载的相同品种，如含有药典规定以外的杂质，应当增加杂质控制项目。
- 五、关于眼用制剂无菌要求的具体执行时间将根据《药品生产质量管理规范》实施的要求另行规定。

- 关于标准执行中的一些问题

药典的定位：

1、最高

这里的最高不是指技术上的最高（例如项目的设定、指标的限度等），而是法律地位上最高：所有在中国注册生产的、药典收载的品种，都必须符合药典的相关规定。

- **2、最基本**
- 药典的项目设置和参数要求，也是对该药品的一个最基本要求，也可以说是最低要求

- 注册标准与国家通用标准发生矛盾如何办？

  这个问题比较复杂，一般在工作中有几点基本原则：

1、标准不降低的原则

2、标准最新原则

2、注册批准文件依据

有关药品标准问题的讨论

- 一、药品标准的定义：对药品的质量指标、生产工艺和检验方法所作的技术要求和规范，内容包括药品名称、成分或处方的组成；含量及其检查检验的方法；制剂的辅料；允许的杂质及其限量要求以及药品的作用、用途、用法、用量；注意事项；贮藏方法等。中药材、中成药、化学原料药及其制剂、生物制品等应根据各自的特点设置不同的项目

二、药品标准的分类

- 我国现行药品标准在管理和理论上讲是不分类的，统一称为“国家药品标准”，但是由于历史原因，实际上在实际执行和行业内人员的认识上，还是有“类别”的。

第一类，中国药典；

第二类，原卫生部编辑整理的“部标准”；

第三类，药监局整理编辑的“局标准”，包括新药转正标准、地标升国标的标准等；

第四类：注册标准。

- 三、我国药品标准现状：
- 多、散、乱、水平参差不齐。
- 多：现在成册的国家标准化学药、抗生素、生物制品等就有**102**册，据不完全统计，收载标准 **5700**多个，注册标准更是不计其数。

- 散：正如上边所列出的，光是成册标准就有**102**册，还有谁也说不清楚数量的注册标准、新版药典没有收载的上一版标准等。化学药品标准情况.doc

- 乱：由于多、散也就造成了乱，这种乱是多方面的，例如，名称的乱、处方的乱、检测项目和方法的乱等，由于上述原因，现在没有一个部门，更没有一个人能说清楚我国现在到底有多少个药品标准。

- 标准水平参差不齐：相同或者相近药品的标准就差别大。例如感冒药一类的药品。

- 展望：国家有关部门已经意识到了我国药品标准的存在问题，也很早就开展了标准的治理、整顿、规范工作，而且逐渐明确了各部门的责任。现在的主要任务都集中在了药典委员会，包括原来试行标准的转正、标准的提高、是否收入药典等。

- 药品管理及其相关的各种业务管理，经过我们全体药监人员的努力，应该说在逐步走向规范、科学，相信我们这个行业的未来会更好。

谢谢！