药物分析

第一章

药品质量研究的内容与药典概况



第一节 药品质量研究的目的

第二节 药品质量研究的主要内容

第三节 药品标准的分类

第四节《中国药典》的内容与进展

第五节 主要外国药典简介

第六节 药品检验与监督



第三节 药品质量标准的分类



- 药品标准是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。
- 药品从研发到成功生产与使用,是一个动态过程,主要包括临床前研究(非临床研究)、临床试验和生产上市三个阶段。
- 标准的制定: 经过研究起草、复核和注册的过程。
- 药品标准则分为
 - > 国家药品标准和企业药品标准两种类型。



一、国家药品标准

- 《中华人民共和国药品管理法》明确规定: "药品必须符合国家药品标准",即法定药品标准。
- CFDA颁布的:《中华人民共和国药典》和药品标准为国家药品标准;其内容包括:质量指标、检验方法以及生产工艺等技术要求。
- 国家药典委员会:负责国家药品标准的制定和修订。
- 国家药品检验机构:负责标定标准品、对照品。
- 新药注册申请: 临床试验用药品标准、药品注册标准 (均药检所复核)、监测期药品标准(专有产品)



二、企业药品标准

- 企业药品标准或企业内部标准:药品生产企业研究制定, 并用于其生产药品质量控制的标准。
- 企业药品标准:必须高于法定标准的指标要求,否则 其产品不能销售和使用。
- 企业药品标准的作用
 - ▶ 提高产品的质量、增加产品竞争力、特色产品技术 保护以及严防假冒等。
 - > 发挥 技术秘密、技术壁垒作用。



三、法律责任

- 药品必须按照: 批准的生产工艺、处方进行生产, 生产记录必须完整准确。
- 工艺的改变将影响药品质量,工艺变更必须申报审核。
- 严禁生产(包括配制)、销售和使用假冒伪劣药品。





第四节 《中国药典》的内容与进展



《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。

英文名称为 Pharmacopoeia of The PR China; 英文简称为 Chinese Pharmacopoeia; 英文缩写为 ChP





《中国药典》

- 一经颁布实施,其同品种的上版标准或其原国家标准即同时停止使用。
- 十版药典:
 - ▶ 1953、1963、1977、1985、1990、1995、2000、2005、 2010、2015年版



一、《中国药典》的内容

- 《中国药典》2015年版由一部、二部、三部、四部及其 增补本组成。内容包括凡例、正文和索引。
 - 药典一部: 收载药材和饮片、植物油脂和提取物、成 方制剂和单味制剂等;
 - 药典二部: 收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品以及药用辅料等;
 - > 药典三部: 收载生物制品;
 - > 药典四部: 收载通则和药用辅料。
- 索引: 为方便使用和检索, 《中国药典》均附有索引。



- 凡例(General Notices)中有关药品质量检定的 项目规 定 包括:
 - ▶ 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,试药、试液、指示剂,动物试验,说明书、包装、标签等。
 - ▶ 与所收载药品的特征相应,各部药典所规定的项目类别和条目数,具有一定的差异:一部12类50条,二部12类38条,三部10类34条。



药典正文 (Monographs)

- 即为: 其所收载的 药品标准。
- 各部药典收载的正文品种的排列各有特点。



- · 正文中所设各项规定是针对符合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》没有检出添加 物质或相关杂质,亦不能认为其符合规定。



四部 通则(Appendices=General Chapters)

- 主要收载:制剂通则、通用检测方法、指导原则和药用 辅料 等。
- ChP2015 与 ChP2010 比较,主要变更:合并各部附录, 形成通则



通则 主要内容:

制剂通则、 药用辅料、 一般鉴别试验、 分光光度法、 色谱法、 理化常数测定法、 容量滴定法、 一般杂质检查法、 非特定杂质检查法、 光谱法、

制剂有效性检查法、 安全性检查法、 生物测定法、 放射性药品检定法、 生物检定统计法、 试药试液和标准物质、 制药用水、 灭菌法、 原子量表、 指导原则



- 药典中: 凡例、正文和通则三部分的内容紧密相扣,共同构成了药品标准的法定技术基础,缺一不可。
- 并且,对药典以外的其他药品国家标准具同等效力。



二、中国药典的进展

新中国成立后至2015年、《中国药典》已经先后颁布10版,分别为: 1953、1963、1977、1985、1990、1995、2000、2005、2010、2015年版。



- 现行《中国药典》(2015年版)的特色:大幅修订提高。
- 1. 收载品种有较大幅度的增加: 5608。
- 2. 现代分析技术得到进一步扩大应用。
- 3. 药品的安全性保障得到进一步加强。
- 4.对药品质量可控性、有效性的技术保障得到进一步提升。
- 5.药品标准内容更趋科学、规范、合理。
- 6. 鼓励技术创新,积极参与国际协调。



第五节 主要外国药典简介



- 对药品的生产和质量管理具有参考价值的主要国外药典有:
 - ▶ 《美国药典》(USP-NF)
 - ▶ 《英国药典》(BP)
 - ▶《欧洲药典》(EP)
 - ▶《日本药局方》(JP)
 - 《国际药典》(Ph.Int.)



相关链接

美国FDA 美国药典委员会 欧洲药品质量管理局 欧洲药品质量管理局 英国药典委员会 日本药局方 世界卫生组织-国际药典



一、USP-NF

《美国药典》(United States Pharmacopoeia, USP)

- 由美国药典委员会(United States Pharmacopeial Convention)编制出版,现和《美国国家处方集》 (National Formulary, NF)合并出版,缩写为USP-NF。
- USP-NF颁布出版的一贯宗旨是:通过公共药品标准的设立和相关的监督管理,确保药品的质量、安全与有效,为全球人类的健康服务。

美国药典委员会

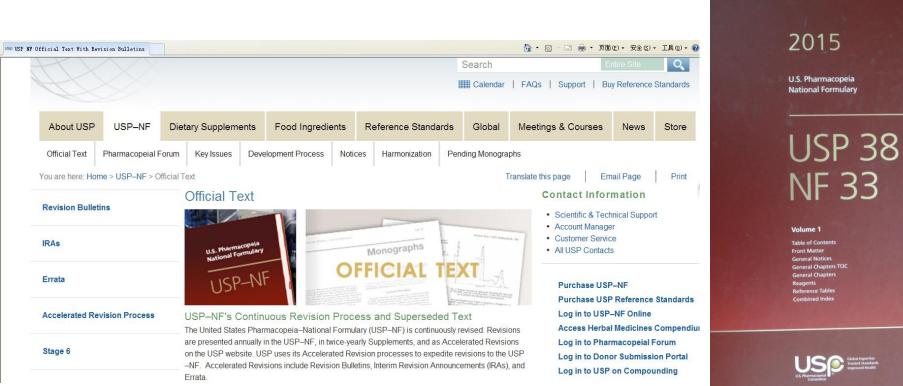


- 《美国药典》于1820年12月15日出版第1版。
- · USP从1820到1942每10年修订出版1次;
- 从1942到2000年每5年修订出版1次;
- 1975年USP将NF兼并
- 自2002起每年修订出版1次,并同时发行光盘版。

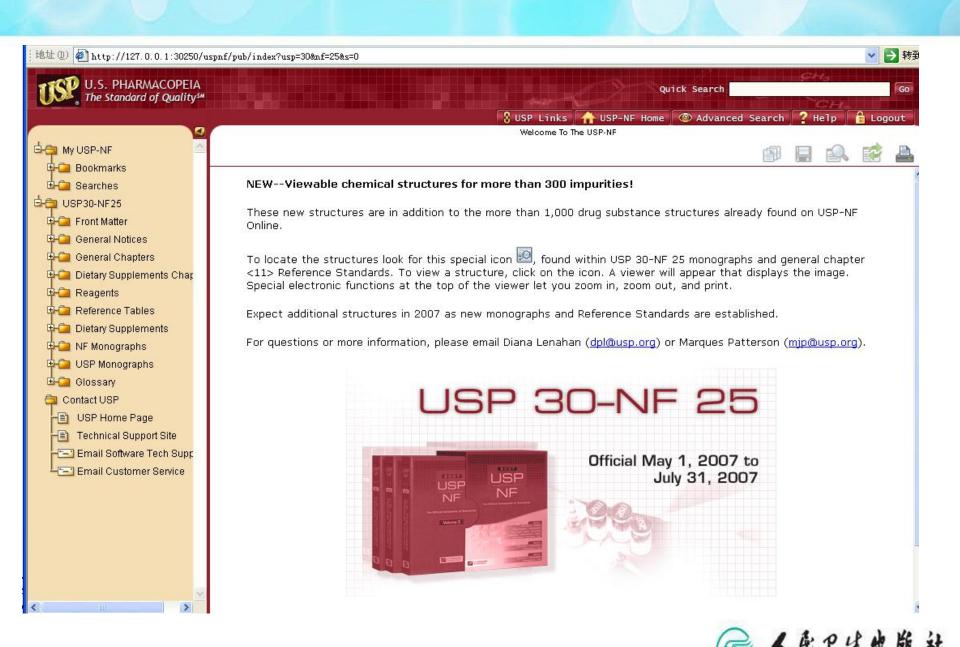


- 现行版: USP38-NF33 (2015年5月1日实施)。
- USP分类收载了药物原料、药物制剂的标准; 食品补充 剂及其组分的标准;
- 药用辅料的标准则收载于NF中;
- 共包括4500多个药品标准和230多个附录章的内容。









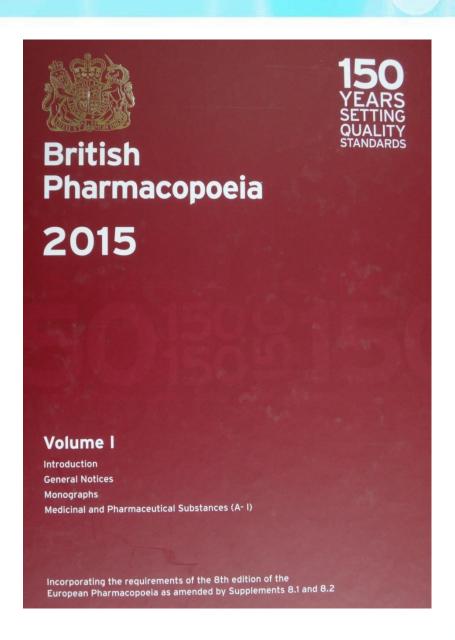
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

二、BP

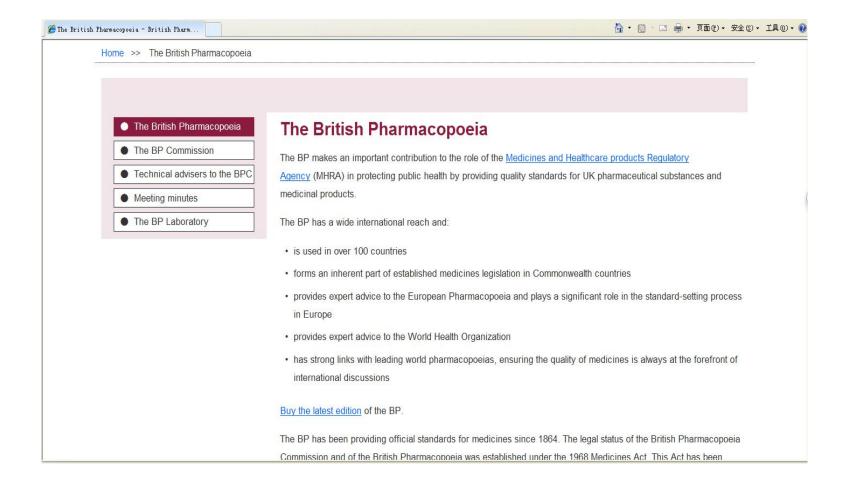
《英国药典》(British Pharmacopoeia,BP)

- 由英国药典委员会(British Pharmacopoeia Commission)
 编制出版
- 收载英国药物原料、制剂和其他医药产品的法定标准。
- BP自1864年起,通过通用的权威的药品标准的设立,以保障公众健康,在全球药品质量管理方面影响广泛,并获得许多国家的法定认可。
- 《英国药典》收载的药品标准中,许多是直接收录自《欧洲药典》(EP)标准的内容,可部分替代EP

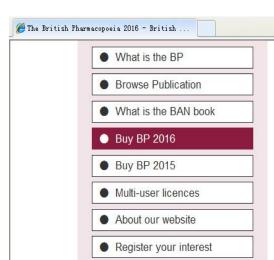












The British Pharmacopoeia 2016

The BP 2016 includes almost 4,000 monographs which are legally enforced by the Human Medicines Regulations 2012, and becomes legally effective on 1 January 2016. This edition sees the introduction of a download format for use offline and the new integrated website pharmacopoeia.com

The British Pharmacopoeia 2016 package



• a 6-volume printed edition, including the BP (Vet) 2016

☆ ▼ 園 - □ 鳥 ▼ 页面(P) ▼ 安全(S) ▼ 工具(Q) ▼

- · a single-user download*
- · a single named user licence to BP online*

ISBN 9780113230006 £1,000 <u>BUY</u>

New for 2016:

- · 37 new BP monographs
- · 142 amended monographs
- · one new BP appendix for the DNA identification of herbs



- · 目前BP每年修订出版1次
- BP2015年版 分为6卷, 共收载3000多个药品标准。并发 行有光盘版, 以便使用。
- 第1卷和第2卷收载: 原料药物、药用辅料。
- 第3卷和第4卷收载:制剂通则、药物制剂、血液制品、 免疫制品、放射性药品、手术用品、植物药物和辅助治 疗药品。
- 第5卷收载:标准红外光谱、附录方法(Appendices)、辅助性指导原则(Supplementary Chapters)和索引。
- 第6卷为兽药典(Veterinary)。



BP原料药物标准

- 有关物质:大都列出结构式和名称;
- 意义:利于质量控制、杂质鉴定。





B. R = CO2H: 4-hydroxybenzene-1,3-dicarboxylic acid (4hydroxyisophthalic acid),

C. salicylic acid,

D. R = O-CO-CH3: 2-[[2- (acetyloxy) benzoyl]oxy]benzoic acid (acetylsalicylsalicylic acid),

E. R = OH: 2-[(2-hydroxybenzoyl)
oxy]benzoic acid
(salicylsalicylic acid),



F. 2- (acetyloxy) benzoic anhydride (acetylsalicylic anhydride).



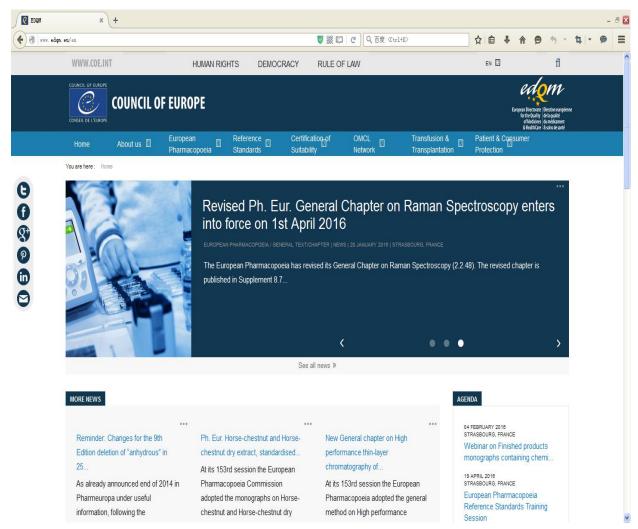
三、EP

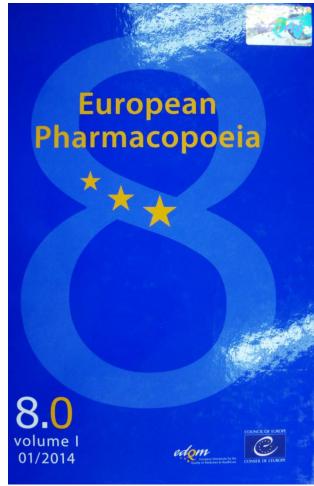
《欧洲药典》(European Pharmacopoeia, Ph.Eur.或EP)

- 由欧洲药品质量管理局(European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM)起草和出版。
- 为药品研发、生产和销售使用过程中用于控制质量的、科学的、并在欧盟范围内具有法律效力的标准。
- 适用于药物原料、制剂及它们的中间体生产的定性和定量 分析检验与控制。

欧洲药品质量管理局









- EP第1版1964年发行。
- · 从2002年EP第4版开始,出版周期固定为三年一版。
- 现行版EP8,分为2卷。
- 第1卷:凡例、附录方法、制剂通则、指导原则等。
- 第2卷: 主要收载原料药物标准。
- · EP的编排和体例格式与BP相似,影响不断增强。



Ph. Eur. 8th Edition

About the European Pharmacopoeia

The European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) defines requirements for the qualitative and quantitative composition of medicines, the tests to be carried out on medicines and on substances and materials used in their production.



It covers active substances, excipients and preparations of chemical, animal, human or herbal origin, homoeopathic preparations and homoeopathic stocks, antibiotics, as well as dosage forms and containers.

It also includes texts on biologicals, blood and plasma derivatives, vaccines and radiopharmaceutical preparations.

The European Pharmacopoeia and its requirements are legally binding in the member states of the European Pharmacopoeia Convention and the European Union.

If you would like to know more about the European Pharmacopoeia, go to our European Pharmacopoeia section.



Versions and Subscriptions

The Ph. Eur. is supplied in a variety of formats designed to be flexible and suit the needs of your organisation.

- Book Version: The 8th Edition will consist of two initial volumes (8.0) and 8 non-cumulative supplements (8.1 to 8.8). Each volume contains a complete table of contents and index. Volume 1 and 2 combined contain 2224 monographs, 345 general chapters illustrated with diagrams or chromatograms and 2500 descriptions of reagents. Printed with a hardback cover, for use in a laboratory or manufacturing environment. Download the latest Index (04 2015) 8.6 and the List of Contents Supplement 8.6
- Online Version (including smartphones and tablets): Starting with the 8th Edition, access is now possible from tablets and smartphones. Subscribers will have access to the versions they purchased until the end of the 8th Edition (31 December 2016) and need to renew their subscription for continuous access to the supplement in force. Each update is completely cumulative. Read the Technical Specifications
- USB Version: The USB stick version makes it easy to access the Ph. Eur. while on the move or in environments where the use of the book or online versions would be inappropriate or impractical. It is also ideal for users who have more than one computer. Each update is completely cumulative. Read the Technical Specifications

Publication Sche (Book, Online and Stick)

		8th Edition		
Session N°	Date	Supplements		
		8# Edition		
145	Mar. 2013	8.1	1	
146	June 2013	8.2	1	
147	Nov. 2013	8.3		
148	Mar. 2014	8.4	1	
149	June 2014	8.5	1	
150	Nov. 2014	8.6	1	
151	Mar. 2015	8.7	1	
152	June 2015	8.8		

8th Edition and its:

Place an Order

- Benefit from a 10% DISCC online!
- Special Conditions For Un For more information, conforders@edgm.eu.
- ▶ EDQM Publications Dispa

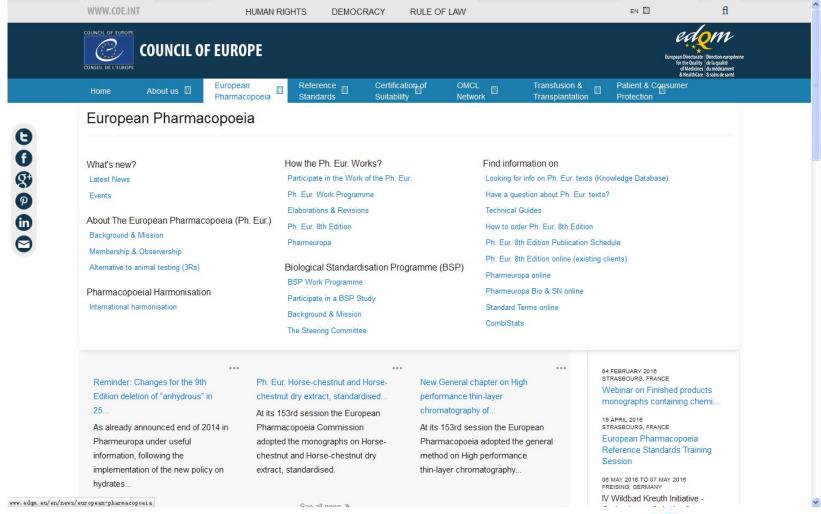
Visit the EDQM Sto

Manage your put

- ▶ Access our Online Publica
- Verify



EP的宗旨是





- 为医药卫生工作者和一切关心药品质量的人员编制公认的统一药品标准;
- 保障公众健康;
- 保障药品在欧盟范围内的自由贸易;
- 确保进出口欧盟药品及其原料的质量;
- 编制《欧洲药典》和相关法规,以满足药品生产、质量 控制和监督管理的要求。



Mission

The purpose of the European Pharmacopoeia is to promote public health by the provision of recognised common standards for the quality of medicines and their components. Such standards are to be appropriate as a basis for the safe use of medicines by patients. In addition, their existence facilitates the free movement of medicinal products in Europe and beyond.

European Pharmacopoeia monographs and other texts are designed to be appropriate to the needs of

- regulatory authorities;
- those engaged in the quality control of medicinal products and their constituents;
- manufacturers of medicinal products and their individual components.

The European Pharmacopoeia is widely used internationally. As globalisation and expansion in international trade present a growing need to develop global quality standards for medicines, the Commission works closely with all users of the Pharmacopoeia worldwide.



Food Safety (SANTE)

 European Medicines Agency (EMA)

ABOUT US

USEFUL INFORMATION

CLIENT ACCESS



四、JP

《日本药局方》(Japanese Pharmacopoeia,JP)

- 由日本药典委员会(Committee on JP) 编制,
- 日本厚生劳动省颁布实施。
- JP第1版于1886年6月出版,1887年7月 实施;
- 第十六改正版(JP16)自2011年4月1 日起实施。

第十六改正日本薬局方

THE JAPANESE PHARMACOPOEIA SIXTEENTH EDITION





Japanese Pharmacopoeia

Japanese Pharmacopoeia (JP) is established and published to regulate the properties and quality of drugs by the Minister of Health, Labour and Welfare after hearing the opinion of the Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council (PAFSC).

The JP consists of General Notices, General Rules for Crude Drugs, General Rules for Preparations, General Tests, Processes and Apparatus and Official Monographs.

Items selected for entry in the JP must be those important in health care based on the necessity of the drug in medical practice, wide application and experience of use.

Since it was first published in June 1886, the JP has been revised many times periodically. The 16th edition of the JP came into effect on April 1, 2011.





The 16th edition of the JP came into effect on April 1, 2011.



《日本药局方》的编制遵循5项宗旨

- 尽量收载所有重要的维护健康和临床治疗价值的药品标准;
- 及时修订药品标准,以便实施良好的药品生产和监督管理;
- · 积极促进ICH交流与合作;
- 保障药品标准的更新和修订的公正与透明;
- 促进新分析技术的应用,及时修改完善现有分析检验技术, 不断提高标准物质水平。
- □ BP、ChP和JP体例格式和内容的编排在许多方面和具有一定的相似性。



五、Ph.Int.

《国际药典》(International Pharmacopoeia, Ph.Int.)

- 世界卫生组织(WHO)国际药典和药物制剂专家咨询 组编纂;
- 收载药物原料、药用辅料、药物制剂、标准物质的标准, 以及它们的分析检验方法等内容;
- 由世界卫生大会批准出版;
- 主要目的是,满足WHO成员国中的发展中国家实施药品监管的需要;
- · 经成员国法律明确规定执行时,Ph.Int.才具有法定效力。





medicines of major public health importance and those recommended by specific WHO disease programmes, for instance, medicines to treat malaria, tuberculosis and HIV/AIDS, as well as medicines for children.

Priority is also given to medicines evaluated by the Medicines Prequalification Programme.

- Medicines Pregualification Programme

International Pharmacopoeia online





Search

- 《国际药典》的编纂1874年即发起,1902年才在比利时 政府的倡导下于布鲁塞尔举行首次会议,形成的共同文 件于1906年由19个参与国签署。
- 经过反复多次协调落实,第1版Ph.Int.于1951年用英语、 法语和西班牙语出版了第1卷,1955年出版第2卷,1959 年出版其增补版;同时翻译为德语和日语版。
- Ph.Int.第2和第3版分别于1967年和1979年开始出版。
- Ph.Int. 2006年出版第4版两卷。
- Ph.Int.现行为第5版,第1、2两卷于2015年出版。



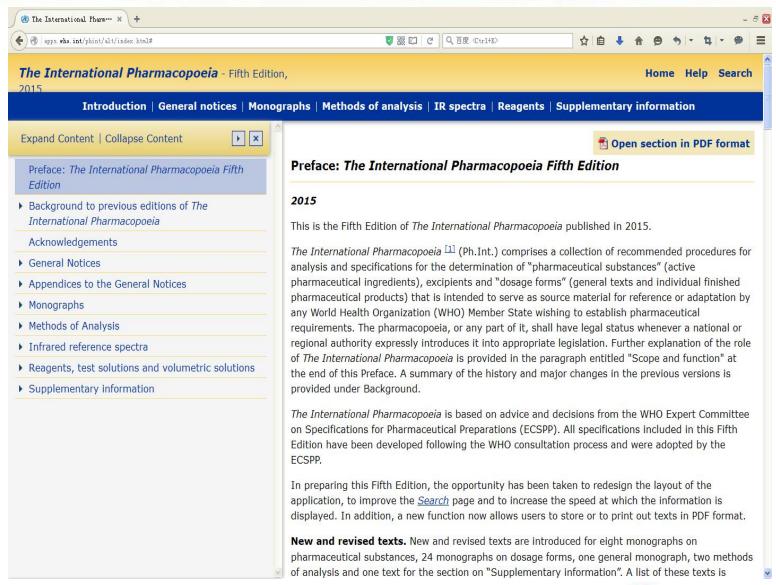


The International Pharmacopoeia (Ph. Int.) constitutes a collection of recommended procedures for analysis and specifications for the determination of pharmaceutical substances and dosage forms that is intended to serve as source material for reference or adaptation by any WHO Member State wishing to establish pharmaceutical requirements. The pharmacopoeia, or any part of it, shall have legal status, whenever a national or regional authority expressly introduces it into appropriate legislation. Further explanation or the role of The International Pharmacopoeia is provided in the paragraphs entitled "Scope and function" at the end of the Preface of this edition.

The history of *The International Pharmacopoeia* dates back to 1874 when the need to standardize terminology and to specify dosages and composition of medicines led to this international pharmacopoeial compendium. The first World Health Assembly in 1948 established with the resolution WHA1.27 the Secretariat of *The International Pharmacopoeia* and the "Expert Committee on the Unification of Pharmacopoeias of the World Health Organization", which later became the "Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations".

Compared to other pharmacopoeias, priority is given to medicines included in the WHO Model List of Essential Drugs and to medicines which are important for WHO health programmes and for which other pharmacopoeias do not offer any test specifications. The quality control specifications published in *The International Pharmacopoeia* are developed independently via an international consultative procedure. The needs of developing countries are taken into account. The ultimate goal of *The International Pharmacopoeia* is to provide quality control specifications so as to help enabling access to quality medicines worldwide.





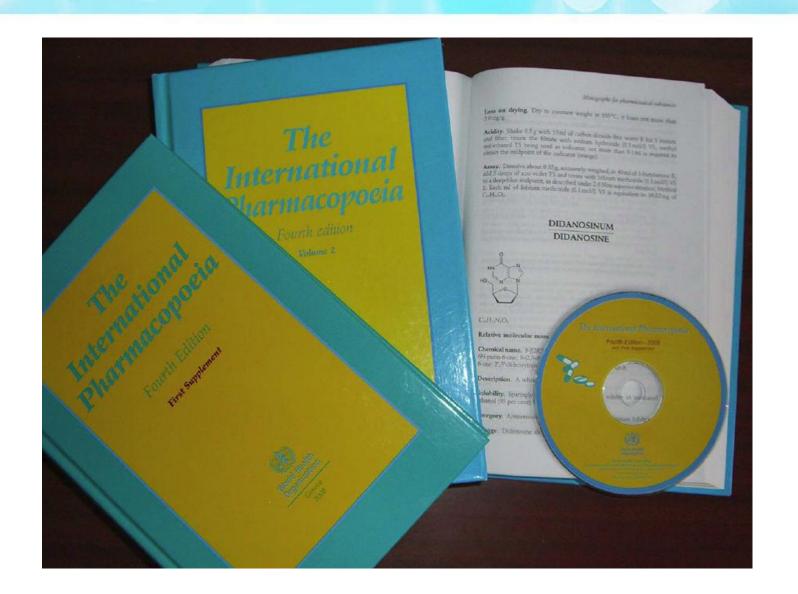


International Pharmacopoeia

A collection of monographs and requirements for:

- → Drug substances
- → Excipients
- → Finished dosage forms
- → General methods and requirements:
 - → dosage forms, e.g. tablets, liquid preparation for oral use
 - → dissolution testing
- → Supplementary information, e.g. General guidelines for Chemical Reference Substances
- → Infrared reference spectra

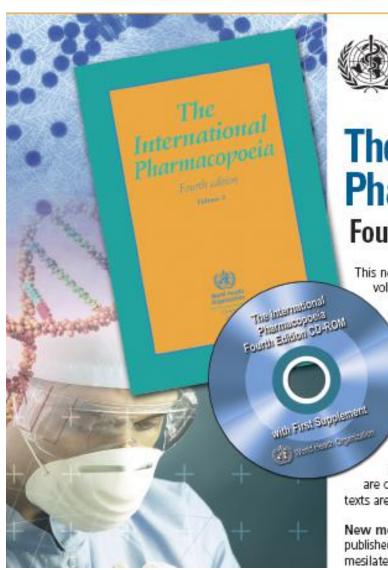






- 测定法:尽量使用经典、成熟、简便、方便易行的化学分析技术;
- 复杂的仪器分析方法: 必须同时明确规定简便易行的 其他测定法;
- 收载的药品:主要为全球广泛使用疗效确切的药物, 并要符合WHO的健康计划要求的"基本药物目录 (list of essential drugs)";
- 特别收载:那些易分降解或难于生产制备的药品标准, 以加强它们的质量控制。







The International Pharmacopoeia

Fourth Edition

This new edition consolidates the texts of the five separate volumes of the third edition. In preparing this consolidated edition the opportunity has been taken to review the General notices of the *Pharmacopoeia*. Certain additions and amendments have been made to the notices in order to clarify the interpretation of the *Pharmacopoeia* and to facilitate application of the requirements by the user.

The opportunity has also been taken to improve certain aspects of the layout and format of the publication. In this Fourth edition all the monograph texts are brought together in one section and the method texts in another. Each of these major sections are divided into appropriate sub-sections and the method texts are numbered for ease of cross-reference.

New monographs for the following antiretroviral substances are published in the Fourth edition: didanosine, indinavir sulfate, nelfinavir mesilate, nevirapine, ritonavir, saquinovir, and saquinovir mesilate.



第六节 药品检验与监督



基本要求

- 药品检验的目的: 就是保证人民用药的安全、有效。
- 检验者要求:必须具备扎实的药物分析专业理论知识、正确而熟练的实践操作技能、一丝不苟的工作态度、严谨求实又不断进取的科学作风。
- 原则:确保药品检验数据及检验结论科学、准确、公正、 权威。





一、机构

《中华人民共和国药品管理法》规定

"药品监督管理部门设置或者确定的药品检验机构,承担依法实施药品审批和药品质量监督检查所需的药品检验工作。"





SFDA下属 国家级药品检验机构 是:

- 中国药品生物制品检定所(NICPBP)
- (2010年9月已更名为:中国食品药品检定研究院 (NIFDC)/中国药品检验总所)

各省、自治区、直辖市药品检验所分别承担:

• 各辖区内的药品检验工作。









- 药品生产企业、药品经营企业和医疗机构的药品检验机构或者人员应当
 - ▶ 接受: 当地药品监督管理部门设置的药品检验机构 的业务指导。
 - ▶ 承担: 药品生产、经营和使用过程中的质量分析检验和控制任务。
 - > 职责:确保药品安全有效、质量合格。



二、检验程序

• 药品检验基本程序:取样(检品收检)、检验、留样、报告。

取样:科学性、真实性、代表性,均匀、合理

检验:依据标准SOP进行,规范、严谨、准确、公正

留样: 检品必须留样,数量不得少于一次全检用量

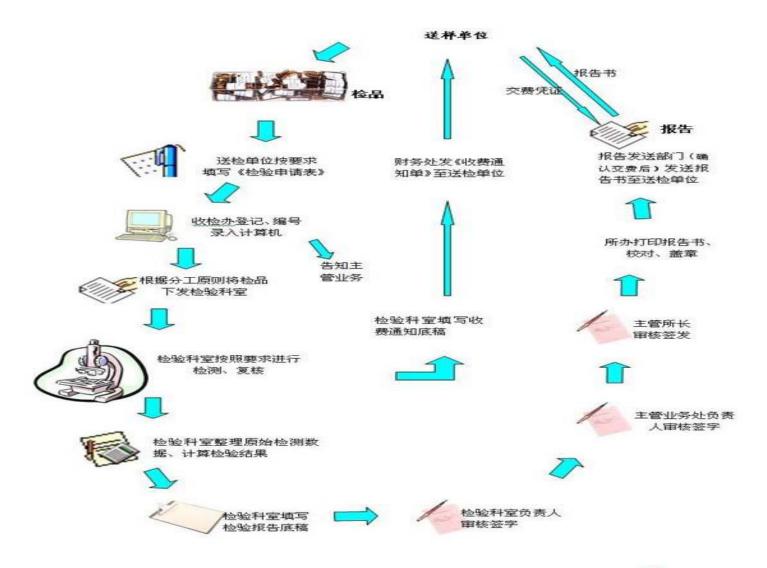
报告: 法律效力, 依据准确、数据无误、结论明确



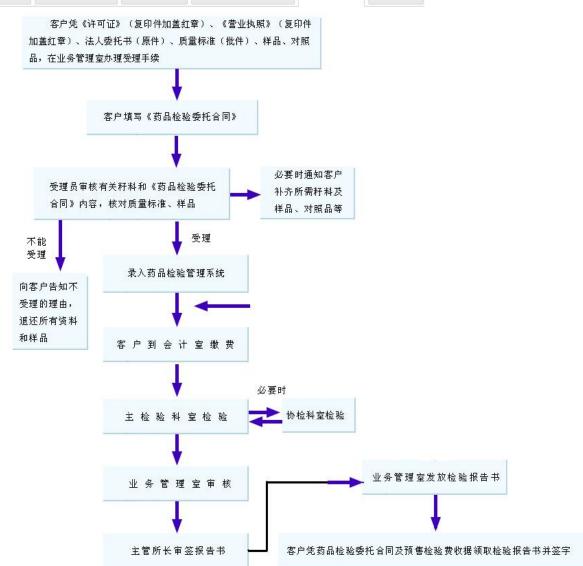
检验结论通常只有两种:

- 全面检验后,各项指标均符合药品标准规定;
- 全面检验后,不符合规定,并明确不符合规定的具体项目。













报告书编号: 200720913

第1页,共1页

检品名称	精布待因片		71
批号	060919	规格	每片含精氨酸布洛芬 368mg,磷酸可待因 13mg
生产单位或产地	中国药科大学	包 装	塑料瓶
供样单位	中国药科大学	有效期	2年
检验目的	注册检验[化1.5临床]	检品数量	24片/瓶×10
检验项目	全检	收检日期	2007-07-24
检验依据	自拟的临床试验用质量标准	报告日期	2007-09-29

检验项目

标准规定

检验数据

【性状】

应为类白色异型片

为类白色异型片

【鉴别】

(1) 化学反应

应呈正反应

呈正反应

(2) 高效液相色

主峰保留时间应分别与对应的对照

与对应的对照品一致

谱

品一致



【检查】

含量均匀度 溶出度 应符合规定

应符合规定

应符合规定

应不得过0.1%

精氨酸布洛芬限度应为标示量的

磷酸可待因限度应为标示量的80%

80%

符合规定

101% 101% 101% 102% 103% 100%

103% 101% 98% 105%

109% 93%

符合规定

符合规定

符合规定

有关物质 吗啡

微生物限度 【 含量測定 】

含精氨酸布洛芬($C_{13}H_{18}O_2$ • $C_6H_{14}N_4O_2$)应为331~405mg

含磷酸可待因 (C₁₈H₂₁NO₃ • H₃PO₄ •

1.5H₂0) 应为11.7~14.3mg

376mg

12.6mg

---以下空白---

结论:本品按自拟的临床试验用质量标准检验,结果符合规定。



井州早

三、法律责任

科学、准确、公正、权威





Thank you very much!

