

《美国药典》36版-《国家处方集》31版概览

张迪*,樊华,张丽,岳青阳,孙苓苓[#](辽宁省食品药品检验所,沈阳 110023)

中图分类号 R921;R924 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)21-1923-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.21.02

摘要 目的:了解《美国药典》36版-《国家处方集》31版(USP36-NF31)的基本情况。方法:介绍 USP36-NF31 的基本内容以及其与《美国药典》35版-《国家处方集》30版(USP35-NF30)的不同及与2010年版《中国药典》(ChP)内容的差异。结果与结论:与 USP35-NF30 比较,USP36-NF31 对10项通则、10个NF品种和118个USP品种进行了一定的修改。与ChP比较,主要在修约规则、温度、重量等方面的规定及涉及范围有差异。美国药典委员会从2011年起每年都对药典进行更新和修订,值得学习和借鉴。

关键词 《美国药典》36版-《国家处方集》31版;凡例;通则;正文;修订

Outline for 36 Edition of USP-31 Edition of NF

ZHANG Di, FAN Hua, ZHANG Li, YUE Qing-yang, SUN Ling-ling (Liaoning Institute for Food and Drug Control, Shenyang 110023, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To understand the basic information of 36 edition of USP-31 edition of NF (USP36-NF31). METHODS: The basic content of USP36-NF31 and its difference from USP35-NF30 and 2010 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (ChP) were introduced. RESULTS & CONCLUSIONS: Compared with USP35-NF30, 10 items in general chapters, 10 monographs in NF and 118 monographs in USP have been revised in USP36-NF31. Compared with ChP, there are differences in revision regulation, temperature, weight and range, etc. United State Pharmacopoeia Commission annually update and revise USP-NF since 2011, it is worth learning from them.

KEY WORDS USP36-NF31; General notices; General chapters; Monograph; Emendation

药品运输前的冷藏车厢预冷准备、装载程序、时间限制、最大装载量、全程温度监控调节、收发货交接等工作内容,实现冷链温湿度调控的“全程可控、实时显示、实时下载打印”。

4.4 及时完善冷链物流设施设备的备用电源、积极制订紧急预案^④

药品批发企业必须充分考虑供电中断对药品冷链的影响,抓紧设置或完善冷链物流设施设备的备用电源。药品批发企业可通过制订应急预案、购置备用发电机组来解决24h内的突发停电问题;停电一旦超过24h,应立即向预先签署协议的第三方药品冷链物流企业转运库存的冷藏药品;在新建、改建、扩建药品仓库前,应提前向当地电力管理部门申请增设双回路供电系统。

5 药品批发企业开展冷链物流设施设备验证的建议

药品批发企业的冷链物流设施设备验证是一项即将全面实施的全新工作。药品批发企业尤其是中、小型企业,设施设备的日常使用管理通常由仓储部门负责,与药品生产企业比较,普遍缺乏专业的制冷设备工程技术人员。故此,笔者建议:(1)健全制度:部分药品批发企业尚未制订包括冷链物流设施设备在内的设施设备验证管理制度或操作规程,对实施验证工作缺乏制度的指导和约束。制定设施设备验证管理制

度或操作规程必须明确验证方案起草、审核、批准、实施部门或岗位的职责、权限。(2)更新管理理念:冷链物流设施设备验证是证明药品冷链物流设施设备性能符合法定要求,是确保药品冷链不从本企业流通过程中脱节的有效证明手段。实施验证必须摒弃流于形式、敷衍了事的做法,以确保药品冷链的全程无缝隙管理。(3)拟订切实可行的验证方案:我国药品批发企业数量众多,管理水平和设施设备投入情况参差不齐。借鉴其他行业或企业的设施设备验证经验必须摒弃照搬、照抄的做法,必须结合本企业冷链物流设施设备的具体情况,拟订切实可行的验证方案。

综上所述,随着相关技术规范的不完善、药品冷链设施设备验证标准的统一,药品冷链物流设施设备验证将日趋成为药品批发企业确保药品冷链完整、质量可控的有效手段。

参考文献

- [1] 卫生部,国家食品药品监督管理局.疫苗储存和运输管理规范[S].2006-04-04.
- [2] 浙江省质量技术监督局.药品冷链物流技术与管理规范[S].2008-10-07.
- [3] 江苏省食品药品监督管理局.江苏省药品冷链物流操作规范:暂行[S].2010-04-28.
- [4] 洪惠敏,王晓勇,顾一炯.浅谈冷链设备的验证[J].上海医药,2010,31(11):510.
- [5] 李华,曹莉.陕西省疫苗经营企业冷链物流管理存在的问题与建议[J].西北药学杂志,2011,26(1):61.

(收稿日期:2012-09-05 修回日期:2012-09-25)

* 主管药师。研究方向:化学药品质量标准。E-mail: zhang-di820112@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:药品标准。E-mail: sunll@vip.163.com

《美国药典》-《国家处方集》缩写为 USP-NF, 2013 年版为 USP36-NF31, 法定生效时间为 2013 年 5 月 1 日。为给国内读者及时提供相关参考信息, 笔者现将 USP36-NF31 的基本内容及其与 USP35-NF30 的不同及与《中国药典》(ChP) 2010 年版内容的差异介绍如下^[1-3]。

1 USP36-NF31 基本情况及与 USP35-NF30 的比较

USP36-NF31 包括凡例 (General notices)、通则 (General chapters)、试剂 (Reagents)、参考图表 (Reference table)、食品补充剂 (Dietary supplements)、NF 正文 (NF monograph) 和 USP 正文 (USP monograph)。卷 1 的主要内容为凡例、通则、试剂、参考图表、食品补充剂、NF 正文, 卷 2 的主要内容为完整目录、凡例、USP 各论 A~I、完整索引, 卷 3 的主要内容为完整目录、凡例、USP 各论 J~Z、完整索引。另外, 还包括待发行的增补本 I 和 II。

1.1 凡例

与 USP35-NF30 比较, USP36-NF31 的凡例内容未进行增减、修订。

1.2 通则

通则包括一般试验和含量测定方法 (General tests and assay)、一般信息 (General information) 和食品补充剂, USP36-NF31 通则主要内容见表 1; 与 USP35-NF30 比较, USP36-NF31 通则共修订 7 项, 增加 3 项, 删除 2 项, 具体内容见表 2。

表 1 USP36-NF31 通则主要内容

内容	项目数量	编号
一般试验和含量测定方法	一般要求	3
	试验和测定用设备	5
	微生物试验	6
	生物检查和等价测定	15
	化学试验和含量测定	58
	物理试验和测定	63
一般信息	103	1000~
食品补充剂	7	2000~

表 2 USP36-NF31 通则修订项目

修订类型	项目编号/项目
修订	<1> 注射液, <76> 核磁共振光谱法, <788> 不溶性微粒, <921> 水检查, <1051> 清洗装置, <1136> 单剂量容器的包装和再分装, <1440> 食品补充剂的崩解和溶出度
增加	<1> 容器和标签, <119> 药物辅料的良好分散性, <1761> 核磁共振光谱法的应用
删除	<681> 无菌固体和液体的再分装, <1146> 固体口服制剂再分装

1.3 食品补充剂

USP36-NF31 共收载食品补充剂近 220 个品种, 较 USP35-NF30 增加了 9 个品种, 包括黑胡椒 (*Black pepper*)、黑胡椒粉 (*Powdered Black pepper*)、黑胡椒粉提取物 (*Powdered Black pepper extract*)、褪黑素片 (*Melatonin tablets*)、脂溶性维生素口服溶液 (*Oil-soluble vitamins oral solution*)、含矿物质的脂溶性维生素胶囊 (*Oil-soluble vitamins with mineral capsules*)、含矿物质的脂溶性维生素口服溶液 (*Oil-soluble vitamins with mineral oral solution*)、含矿物质的脂溶性维生素片 (*Oil-soluble vitamins with mineral tablets*)、内消旋玉米黄素 (*meso-Zeaxanthin*)。

1.4 NF31

NF31 包括辅料和各论两个部分, 其中辅料部分收载了近 730 个品种, 各论部分收载了 400 余个品种。与 NF30 比较, NF31 各论部分修订了 7 个品种, 分别为苯甲醛、辛酰己酰聚氧甘油酯、肉豆蔻酸、油酸、聚山梨酯 80、蔗糖、葵花籽油; 增加了 3 个品种, 分别为辛酸、癸二酸二乙酯、硬脂酸甘油三酯。

1.5 USP36 各论

USP36 各论共收载了近 3 900 个品种。与 USP35 比较, USP36 各论共增加了 37 个品种, 修订了 80 个品种, 删除了雌二醇注射用混悬剂 (*Estradiol injectable suspension*)。增加品种见表 3, 修订品种见表 4 (USP 对照品修订项未列入表中)。

表 3 USP36 各论新增品种

序号	品种	序号	品种
1	阿达帕林	20	达拉匹林口服混悬液
2	盐酸阿夫唑嗪片	21	利福布丁口服混悬液
3	盐酸胺碘酮口服混悬液	22	卢非酰胺
4	氨基地平口服混悬液	23	卢非酰胺片
5	磷酸氯喹口服混悬液	24	盐酸舍曲林口服溶液
6	磷酸可待因口服混悬液	25	枸橼酸西地那非
7	氨茶碱口服混悬液	26	丁酸苯酚钠口服混悬液
8	双脱氧核苷缓释片	27	盐酸索他洛尔口服混悬液
9	多西环素片	28	螺内酯口服混悬液
10	马来酸依那普利口服混悬液	29	氢氯噻嗪口服混悬液
11	盐酸注射液	30	他克莫司口服混悬液
12	蔗糖铁	31	他达拉非
13	依拉地平口服混悬液	32	他达拉非片
14	赖诺普利口服混悬液	33	盐酸曲马多口服混悬液
15	奥美拉唑口服混悬液	34	盐酸曲马多对乙酰氨基酚口服混悬液
16	己酮可碱口服混悬液	35	氯化托吡酮片
17	苯巴比妥口服混悬液	36	熊去氧胆酸口服混悬液
18	丙基麻黄碱口服混悬液	37	伐昔洛韦口服混悬液
19	吡嘧酮口服混悬液		

1.6 增补本

USP36-NF31 还将发行增补本 I 和 II, 法定生效时间分别为 2013 年 8 月 1 日和 2013 年 12 月 1 日。

1.7 标记

与 USP35-NF30 比较, USP36-NF31 中对修改部分均用不同类型的符号进行了标记, 以表示修改时间、修改类型或适用范围, 以便使用者充分了解修订部分的具体信息, 具体见表 5。

2 USP36-NF31 修订侧重点

与 USP35-NF30 比较, USP36-NF31 通则部分修订内容共涉及 12 项, 约占该部分的 5%; 食品补充剂共增加 9 种, 约占该部分的 4%; NF31 各论共修订 10 个品种, 约占该部分的 3%; USP36 各论部分修订的内容较多, 共增加了 37 个品种, 约占总品种数的 10%, 其中包括 6 个新品种及其制剂, 其余 31 个各论均为增加新剂型。从表 3 可以看出, 在 USP36-NF31 新增加的剂型中, 主要为口服混悬液, 共 24 个, 占有新增剂型品种的 77%。由此可见, 药品生产企业越来越重视口服混悬液的开发和研究, 并且该剂型的标准和检查方法已逐渐趋于完善和全面。

3 与 2010 年版 ChP 的比较

3.1 凡例

表4 USP36 各论修订品种

Tab 4 Emendations of monographs in USP36

各论	修订部分	各论	修订部分
依拉地平口服混悬液	杂质	痛力克氮丁三醇片	鉴别;含量测定;有机杂质
对乙酰氨基酚盐酸曲马多片	p-氨基苯酚	拉米夫定	其他有关物质
阿糖腺苷	氯化物;硫酸盐;酸碱度	羊毛脂	杂质
阿糖腺苷注射液	含量测定;杂质	盐酸左沙丁醇醇	鉴别;含量测定;有机杂质;对映体纯度
盐酸阿夫唑嗪	水分	盐酸左沙丁醇醇吸入剂	含量测定;有机杂质;对映体纯度;颜色;不溶性微粒
阿昔唑仑口服崩解片	崩解;溶出度;标签**	左卡尼汀片	含量测定
盐酸阿米替林	含量测定;有机杂质	左旋多巴	含量测定;有机杂质
盐酸阿米替林注射液	鉴别C'	左旋多巴胶囊	有机杂质
盐酸阿米替林片	含量测定	左旋多巴片	含量测定;有机杂质
盐酸氟哌啶片	含量测定	甲状腺素钠	鉴别
氯化钾乙氧喹溶液	鉴别	碳酸锂片	溶出度
氯化钾乙氧喹局部用溶液	鉴别	锂口服溶液	溶出度;含量均匀度**
盐酸他洛尔	含量测定;有机杂质;熔点;包装与贮存	洛匹那韦	鉴别;有机杂质
盐酸丁氯苯丙酮	含量测定;杂质;有机杂质;包装与贮存	盐酸二甲双胍	有机杂质
降钙素鲑鱼蛋白	含量测定;杂质;微生物检查	盐酸二甲双胍控释片	溶出度
泛酸钙片	含量测定	盐酸二甲胍四环素	有机杂质
头孢地尼胶囊	杂质	米诺地尔片	有机杂质*
西洛他唑片	溶出度	米米塔孔平	有机杂质
克拉霉素	含量测定;炽灼残渣;重金属;有机杂质	米米塔孔平片	溶出度;有机杂质
克拉霉素口服混悬液	含量测定	麦考酚胺酯	含量测定;有机杂质
克拉霉素控释片	含量测定;溶出度;干燥失重*	奥氮平	含量测定;有机杂质
克霉唑局部用溶液	鉴别	奥氮平片	鉴别;含量测定;有机杂质
克霉唑阴道栓剂	鉴别	粒立骨化醇	含量测定;有机杂质
盐酸半胱氨酸	含量测定	碘化钾口服溶液	含量测定
正丙基戊酸辅二聚物缓释胶囊	溶出度	碘化钾片	含量测定
正丙基戊酸辅二聚物控释片	溶出度	碘化钾缓释片	含量测定
多西他齐	重金属;有机杂质;细菌内毒素;水分;旋光度	聚乙稀吡咯啉	N-乙酰吡咯啉
多西他齐注射液	有机杂质	盐酸雷洛昔芬	含量测定;有机杂质
海克强强力霉素缓释片	含量测定;溶出度;有机杂质	盐酸雷洛昔芬片	含量测定;有机杂质
屈螺酮	含量测定;有机杂质	亚硒酸注射液	含量测定
盐酸度洛西汀	鉴别	二甲硅油乳	无机杂质
依那普利注射液	苯甲醇含量	替米沙坦片	溶出度
恩他卡朋片	鉴别	曲伏前列素	有关物质
草酸依他普仑	有机杂质	伐昔洛韦片	溶出度;含量均匀度
法莫替丁	有机杂质	缬更昔洛韦片	有机杂质
中性精蛋白锌胰岛素混悬液	无菌检查	长春碱	有机杂质
中性精蛋白锌胰岛素混悬液	无菌检查	维生素E胶囊	α-生育酚;琥珀酸-α-生育酚
痛力克氮丁三醇片	鉴别;含量测定;有机杂质		

注: *为删除该项; **为增加该项

note: ** means deleting the item; ** means adding the item

表5 USP36-NF31 的修订标记

Tab 5 Symbol of USP36-NF31

修订类型	标记	脚注
内部修订公告	• ¹ NEW 12/10 (IR.1.1-2013)	(IRA 1-Jul-2013)
修订公告	• ² NEW 12/10 (IR.1.1-2013)	(RB 1-Jan-2013)
删除部分	• ³ IR.1.1-2013 (IR.1.1-2013) (IR.1.1-2013)	(IRA 1-Jul-2013) 或 1s(USP36) 或 USP36
增补本中采用	• ⁴ NEW 12/10 (USP36)	1或2 USP增补版本号
USP-NF中采用	• ⁵ NEW 12/10 (USP36)	USP版本号
一致性	*与其他国家方法一致或不一致	
错字	• ⁶ NEW 12/10 (IR.1.1-2013)	(ERRR 1-Jul-2012)

①USP36-NF31 与 ChP 不同之处。主要表现在修约规则、温度、重量等方面的规定。USP36 规定修约原则为“四舍五入”，ChP 规定为“四舍六入五成双”，该规定的差异可能导致对结果的判定的差异，如某药物的杂质限度为“≤0.000 2%”，测定结果为0.000 25%，按照 USP36 规定，舍入后结果为0.000 3%，

判定为不符合规定；而按照 ChP 规定，舍入后结果为0.000 2%，判定为符合规定。USP36 规定恒重系指2次连续称量的差异不大于0.50 mg，ChP 规定不大于0.3 mg (化学药品)，后者较为严格。

②特有规定。USP36 中涉及的范围较 ChP 广，尤其表现在“处方与配药”和“保存、包装、贮存、标签”这两部分，表明 USP 除了注重药品本身的质量是否合格，还注重保证药品在流通环节的稳定性及其用药安全和用药规范性上。

3.2 通则

①ChP 制剂通则包括片剂、注射剂、酏剂等各种制剂类型，USP36 中仅注射剂有类似制剂通则的规定，其他剂型均无系统规定，各剂型的检查项目和方法等均在各论中一一列出。

②USP36 中<206>铝、<223>二甲苯胺、<228>氧化乙烯和二氧乙烯、<251>铅、<261>汞、<291>硒等检查在 ChP 中未收载，<461>氮测定法、<211>砷检查法、<231>重金属检查法、<221>氯化物和硫酸盐检查法等项目的检查用试剂或方法与 ChP 存在不同^[4]。

③USP36 中除维生素 A 和维生素 D 测定法外，还收载了<531>硫胺(维生素 B₁)、<511>单-胆固醇含量、<481>核黄素含量、<411>叶酸含量、<361>巴比妥酸盐含量等物质的含量测定通则。

④USP36 中包括了<381>注射剂用橡胶塞、<660>玻璃容器、<661>塑料容器、<670>包装材料、<671>包装外观等对包装材料检查的通则，我国的包装材料检测方法均未被 ChP 收载。

3.3 食品补充剂

食品补充剂为 USP 特有部分，包括各种单方、复方的水溶性或脂溶性维生素类补充剂(或包括矿物质)，ChP 收载的主要为维生素 A、维生素 B、维生素 D、维生素 E、维生素 K 类的单方制剂，而复方的多维元素片均收载在国家药品标准(地方标准上升国家标准)、新药转正标准或试行标准中，且不同标准中同一维生素的检测方法存在很大差异。

3.4 NF31

NF31 收载的辅料和各论的种类较多，为 ChP (132 个品种) 的 5 倍以上，表明 USP 对辅料的重视程度，且通则中也收载了有关辅料的检查方法。

3.5 USP36

USP36 中片剂、胶囊剂等固体制剂型 90% 以上均收载了溶出度检查，且很多品种的检查方法为 2 种或以上；对已有临床疗效证明的药物，针对其处方和工艺的特点，区别对待，制订符合各自特点的溶出度检查方法，且明确规定需在产品说明书中明确检查方法。如拉莫三嗪片的溶出度包括了 3 种涉及不同取样时间及限度的检查方法。

4 讨论

(1)USP 从 2011 年起已加快了更新的速度，每年 1 版，并在与上版不一致的地方用不同的标记明确标注，这样不仅可以总结出本版 USP 的修订重点，也可提示从事标准审查、标准起草、药品检验等的相关人员检测方法及理念的发展趋势和重点。

(2)USP36-NF31 的凡例和通则中，收载了包装材料、标签、说明书等方面的检验方法和具体要求，体现了 USP 对药品自身质量外可能影响稳定性、使用方法的正确性等因素的重视。我国现有的包装材料标准是独立在药典之外的另一套系

我国儿童用药安全问题分析及政策建议

郭文姣*, 欧阳昭连, 王艳斌, 陈薇, 池慧#(中国医学科学院/北京协和医学院 医学信息研究所, 北京 100020)

中图分类号 R95 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)21-1926-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.21.03

摘要 目的:为推动儿童用药临床试验发展及解决儿童用药安全问题提出建议。方法:通过文献分析法和网络调研法,了解我国儿童用药的现状,分析儿童用药安全存在的问题及原因,了解国外儿童用药发展经验,并提出相关的政策建议。结果与结论:我国儿童用药市场需求大但临床应用存在安全隐患,临床试验开展困难,管理法规缺失,上市后药品监测与评价不足。应建立激励机制,鼓励儿童临床研究;加强专业指导,促进儿童临床研究;开展多渠道研究,拓展儿童用药范围;强化上市后药品监测与评价,确保儿童用药安全等。

关键词 儿童用药;安全问题;管理措施;政策建议

Analysis and Policy Suggestions about the Security Problems of Pediatric Medication in China

GUO Wen-jiao, OUYANG Zhao-lian, WANG Yan-bin, CHEN Wei, CHI Hui (Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College, Beijing 100020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To put forward reasonable suggestions to promote the development of clinical trials and security of pediatric medication. METHODS: The situation of pediatric medication in China was investigated by literature analysis and network investigation. The problems and causes for the security of pediatric medication were analyzed, and foreign experience was investigated in order to put forward some reasonable suggestions. RESULTS & CONCLUSIONS: Pediatric medication is in urgent need but has risk factors, and it is difficulty to develop clinical trial while laws and regulations of management are absent. Medicine monitoring and evaluation are not enough after listing. We should set up motivation mechanisms, and encourage clinical study; conduct expert guidance, and promote clinical study; develop multi-channel research and expand the range of pediatric medication; strengthen post-marketing evaluation and surveillance and guarantee the safety of pediatric medication, etc.

KEY WORDS Pediatric medication; Security problems; Management measures; Policy suggestions

统,笔者建议相关人员多方面考虑影响药品质量和疗效的因素。

(3)食品补充剂中收载了脂(水)溶性复合维生素(含矿物质)剂型的统一标准,USP中对可添加维生素和矿物质的种类进行了明确的规定,且对每种成分的测定方法均有统一的规定。我国现有的多维元素片类标准还未被药典收载,其处方较混乱,且不同标准中同一成分的检测方法差异很大,包括容量分析法、荧光分光光度法或高效液相色谱法等,甚至很多成分不进行含量测定检查。建议我国应提高对此类食品补充剂的重视,制订统一的、可有效控制其质量的标准,提高国内产品在国际上的竞争力。

(4)对于缓释制剂、不同水合物、溶剂合物及多晶型等情况造成药品标准无法与USP各论一致的新问题。为解决这些问题,在保证药品安全性和生物等效性的前提下,USP提出了弹性各论的观点,体现了USP对药品标准的新观念和思路^[5]。因此,USP36-NF31中已有许多固体制剂品种的溶出度测定方

法为2种或以上。

(5)USP36中77%的新增剂型为口服混悬液,表明了市场对该剂型的需求及生产企业对该剂型开发和完善标准的重视,为我国生产企业的研发和经营提供了一定的指导方向,为该剂型质量标准的建立提供了依据。

参考文献

- [1] 美国药典委员会.美国药典[S].35版.华盛顿:美国药典委员会,2012:1-1 258.
- [2] 美国药典委员会.美国药典[S].36版.华盛顿:美国药典委员会,2013:1-1 258.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1-1 258、附录1-222.
- [4] 张迪,李宁,孙宽,等.美国药典杂质控制方法简介[J].药物分析杂志,2012,32(6):1 116.
- [5] Cecil TL, Rlisso KA, Shenn EB, et al. USP flexible monographs background, rational and application[D]. Washington: Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, 2005-11-07.

(收稿日期:2013-04-01 修回日期:2013-04-15)

* 硕士研究生。研究方向:生物医学工程信息、重大疾病防治策略。电话:010-52328729。E-mail: guowenjiao870228@126.com

通信作者:研究员,硕士。研究方向:生物医学工程信息、重大疾病防治策略。电话:010-52328603。E-mail: chi.hui@imicams.ac.cn