

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.07.05

《中国兽药典》(2020 年版)一部编制概述

温芳,郝利华,张玉洁,王小慈,董玲玲,杨京岚,王忠田,张璐,巩忠福*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2022-03-14 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 07-0025-05 [中图分类号] S851.66

[摘要] 介绍了《中国兽药典》(2020 年版)一部编制情况,并从品种的遴选及正文品种制修订等方面举例说明主要增修订情况,总结标准制修订工作的经验和不足,以使标准制定更加严谨,标准的形成机制更加完善,帮助读者更好地理解 and 执行《中国兽药典》(2020 年版),为促进兽用化学药品质量提升,保障动物食品安全、公共卫生安全和环境生态安全发挥积极作用。

[关键词] 中国兽药典;编制;增修订

The Introduction on Preparation of Chinese Veterinary Pharmacopoeia (2020 Edition) Volume I

WEN Fang, HAO Li-hua, ZHANG Yu-jie, WANG Xiao-ci, DONG Ling-ling, YANG Jin-lan,
WANG Zhong-tian, ZHANG Lu, GONG Zhong-fu*

(China Institute of Veterinary Drug Control of China, Beijing 100081, China)

Corresponding author: GONG Zhong-fu, E-mail: yaodianhuayao@126.com

Abstract: This article introduce the preparation of Chinese Veterinary Pharmacopoeia (2020 Edition) Volume I, a numerical example was also given to illustrate the veterinary drug selection and the major update and revision of monographs, the writer summarize the experience and shortcomings of preparation of monographs, so as to make the formulation of standards more rigorous and the formation of standards mechanism more scientific, help readers to understand and implement Chinese Veterinary Pharmacopoeia (2020 Edition), and promote the quality improvement of veterinary drug, play an important role in ensuring animal food safety, public health safety and environmental and ecological safety.

Key words: Chinese Veterinary Pharmacopoeia; preparation; updates and revisions

《中国兽药典》(2020 年版)一部以“科学、先进、实用、规范”为基本原则^[1],于 2017 年 5 月全面启动编制工作,经项目下达、起草、复核、审查、公示

等过程,现已全面完成编纂及出版工作。由农业农村部颁布并于 2021 年 7 月 1 日开始实施。为方便使用者更好地理解 and 执行该版兽药典,现将《中国

基金项目: 2019 年中国兽医药品监察所兽药行业公益性重点专项“我国兽药标准的结构化、规范化及其管理机制研究”(GY202021)

作者简介: 温芳,副研究员,从事兽药标准制修订工作。

通讯作者: 巩忠福。E-mail: yaodianhuayao@126.com

兽药典》(2020 年版)一部化学药品的编制概况及主要增修订内容介绍如下。

1 编制概况

本届兽药典委员会成立后,首先开展《中国兽药典》(2020 年版)编制大纲及一部重点工作等的编制工作,确定《中国兽药典》(2020 年版)总体编制思路^[2];组织制定标准起草复核工作流程、技术要求、编写细则与起草说明等指导性文件,规范兽药典一部及其说明书范本编制;本版兽药典共立项研究 152 个项目,对临床(如蛋鸡产蛋期及休药期)和药学等标准内容修订及规范的品种有 263 个。

经中国兽药典委员会专家审定,《中国兽药典》(2020 年版)一部及其配套说明书范本具体收载和增修订品种情况见表 1。

表 1 2020 年版兽药典一部及配套说明书范本收载及修订情况

Tab 1 Summary of collection and revision of Chinese Veterinary Pharmacopoeia (2020 Edition, Volume I) and package insert				
	收载	新增	修订	不再收载
兽药品种	476 个	22 个	27 个	22 个
辅料	277 个	\	1 个	\
附录	139 个	2 个	6 个	\
凡例	41 条	1 条	4 条	\
标准临床内容等	\	\	263 个	\
说明书范本	468 个	22 个	180 个	13 个

本版兽药典编制重点工作:一是稳步推进兽药典品种的收载,重点收载兽医专用品种及剂型如乳房注入剂、子宫注入剂等,满足兽药临床用药需求;二是进一步完善兽药国家标准体系,通过加强对兽药典凡例、制剂通则、通用检测方法以及相关指导原则的制修订,贯彻落实兽药全生命周期的监管理念,整体提升我国兽药标准水平,推进兽药质量的提高;三是加强安全性项目控制,加强高风险制剂安全性控制项目要求,例如磺胺二甲嘧啶钠注射液增加细菌内毒素的控制项目,乙酰氨基阿维菌素注

射液增加抑菌剂控制等;加强兽药杂质控制,增修订部分品种有关物质检查项目及限度,明确相关品种杂质结构信息;四是完善有效性控制要求,新增 4 个片剂溶出度和含量均匀度检查项目等;五是规范完善兽药临床用药表述内容,修订产蛋期不得使用内容表述方式;六是开展执行最长休药期兽药品种研究,科学制定合理休药期,科学指导合理用药,保障动物食品安全。

2 主要增修订内容

2.1 严格品种遴选,坚持提高与淘汰相结合 《中国兽药典》(2020 年版)一部坚持“临床需要、使用安全、疗效确切、工艺成熟、剂型合理、质量可控”的品种遴选原则,从动物食品安全、临床应用以及药学等方面对兽药典拟新增收录品种进行评价,最终确定收录兽药新品种 27 个。例如硫酸头孢噻肟乳房注入剂(干乳期)^[3-6]和氟苯尼考子宫注入剂^[7]等兽药专用剂型的收载。

经风险评估与用药指导等专业委员会评价,不再收载危及公共安全、长期无生产、临床长期不使用、副作用大及剂型不合理的品种 22 个^[8],其中包括农业农村部 246 号公告废止标准-杆菌肽锌预混剂。

2.2 加强兽药国家标准研究力度,促进兽药质量持续提高 对已过监测期兽药注册标准,加强其兽药国家标准制定研究,同时也兼顾与兽药典已收录原料药和同品种其他制剂检测方法的统一。兽药国家标准制定不是对已发布兽药注册标准的简单捏合,而是在对该兽药品种所有注册标准充分考察和研究的基础上,兼顾我国兽药行业生产水平,并参照国内外相关标准^[9-11]而制定的。例如卡巴匹林钙粉兽药国家标准是在对注册标准考察和研究的基础上,参照欧洲药典相关质量标准而制定的,新建兽药国家标准增加了有关物质检查项,将原水杨酸检查项并入到有关物质检查项中,使安全性控制项目更完善合理;同时将兽药名称由卡巴匹磷钙粉修订为卡巴匹磷钙可溶粉,使兽药制剂的命名更加规范。硫酸头孢噻肟乳房注入剂(泌乳期)有 4 个注册标准,在性状、鉴别、粒度、水分、有关物

质和含量测定等从限度到方法的前处理上均各自有所不同,这对于兽药国家标准的制定是一项具有挑战性的工作,在实验研究基础上结合目前兽药生产现状,坚持项目限度尽量从严,关键项目(含量、有关物质等)尽量与国内外标准方法一致、安全性项目尽量完善等原则建立了兽药国家标准,以促进兽药质量持续提高,满足兽药监管的需要。

2.3 兽药安全性得到进一步提高 《中国兽药典》(2020 年版)一部结合兽用化学药品的生产工艺和剂型特点,重点针对与兽药安全性有关的项目(如有关物质、细菌内毒素等)进行了增修订。

2.3.1 有关物质方法的制订更加科学合理 本版兽药典通过已知杂质对照法、化学破坏法和相对保留时间对 HPLC 色谱柱选择性及色谱条件进行优化,考察盐酸头孢噻吩等兽药有关物质测定方法色谱条件。经方法学研究验证,优化了色谱条件,规定了液相色谱柱型号和规格。保障了方法在不同质量控制实验室测定结果的重现性和准确性。

2.3.2 增加静脉注射用兽药注射剂中细菌内毒素检查 经研究,建立了静脉注射用磺胺二甲嘧啶钠注射液和磺胺间甲氧嘧啶钠注射液细菌内毒素检查方法,完善了质量标准,保障了产品的安全有效。

2.4 加强有效性研究,提升兽药质量控制水平

2.4.1 开展兽医专用片剂溶出度的应用研究 溶出度是内服固体制剂兽药质量评价的一个重要指标^[12],欧盟等开展大量相关研究,中国药典采用溶出度控制药品质量的品种也在逐版增加,兽药典从本版开始,增加对兽药片剂等固体制剂相关研究工作,通过漏槽条件考察、篮法与浆法对比研究等建立了奥芬达唑片溶出度检查方法,并在其质量标准中增加溶出度检查项目。

2.4.2 开展兽医专用药小规格片剂含量均匀度的应用研究 本版考察了恩诺沙星片和盐酸氯苯胍片 2 个片剂。采用含量测定项下液相方法来测定含量均匀度,并考察采用通则 0941 进行含量均匀度检查方法的适用性,同时对该方法进行了方法学考察,经考察通则方法适用,质量标准中增加了此检查项。

2.4.3 含量测定方法研究 对同一原料药的不同剂型以及同一类兽药,进行相同检测项目操作方法及步骤的统一研究。将复方磺胺对甲氧嘧啶钠注射液和复方磺胺对甲氧嘧啶片、复方磺胺嘧啶钠注射液含量测定法由永停滴定法修订为同一 HPLC 方法,提高了方法的专属性以及检验效率。

对有问题的含量测定法进行考察研究,提升方法的可行性和准确性。对维生素 B₁ 片和注射剂含量测定 HPLC 方法和紫外-可见分光光度法进行比较研究。建议将含量测定方法改为 HPLC 法, HPLC 法专属性好,干扰少,结果准确,且与有关物质测定结果有较好的对应。本版兽药典收录 HPLC 法。

2.5 加强人兽共用药质量标准跟踪研究 对青霉素钠^[13]等人兽共用药质量标准进行跟踪研究,共有 9 个品种进行增修订,如盐酸大观霉素质量标准增加收录抽针试验、可见异物、不溶性微粒、细菌内毒素和无菌检查等检验项,以满足兽药相关制剂生产需求。

2.6 持续完善附录体系,体现兽药全生命周期管理理念 增加对新兽药制剂通则、通用检测方法以及指导原则的增修订工作,重点加大对兽药专用制剂附录的制修订。

制定了“内服糊剂”制剂通则,填补了一项空白;对乳房注入剂通则定义等进行修订,引入半固体制剂的概念,并在附录“非无菌兽药微生物限度标准”增加半固体制剂微生物限度规定,确保相关产品质量可控。

新增“制药用水中总有机碳测定法”的收载。体现附录先行原则,为注射用水以及制药用水在线检测提供技术支持。

细菌内毒素检查法的修订。参照 EP9.0、JP17、美国《工业指南-热原和内毒素测试:问题和答案》以及《中国药典》(2015 年版)等增加了兽药“内毒素限值的确定”公式,为兽药质量标准制订提供技术指导。

2.7 修订临床用药内容,更好指导科学合理使用 完善临床用药相关信息^[14-15],统一、规范相关术

语。将药理作用、不良反应等的表述内容限定于靶动物,删除非靶动物的内容。作用与用途表述中一般具体到靶动物,避免使用家畜、家禽、畜禽等宽泛的用词。

化学药品制剂均明确了休药期的规定,包括需要制定和无需制定两种情形。首次开展休药期研究经风险评估与用药指导专业委员会审查,将吡喹酮片等 2 个品种休药期由执行最长休药期 28 d,修订为表 2 的结果。

表 2 休药期研究结果

Tab 2 Results of drug withdrawal period studies			
兽药品种	靶动物	原休药期	修订后休药期
吡喹酮片	羊	28 日	4 日
	猪	28 日	5 日
盐酸多西环素片	羊	28 日	4 日
	猪	28 日	7 日

修订蛋鸡产蛋期、奶牛泌乳期和蜜蜂流蜜期禁用的表述方式。针对《中国兽药典》及其他兽用化学药品标准、说明书中关于“蛋鸡产蛋期禁用”、“泌乳期禁用”,或“蜜蜂流蜜期禁用”的表述方式,在食品安全监管执法中屡屡被视同禁用药判罚而引发纠纷,为防止或减少对标准的错误解读,本版经风险评估与用药指导专业委员会审查对兽药典相关表述方式进行了修订。

3 结 语

我国目前已批准上市的兽用化学药品在动物疾病治疗、保障动物食品安全等方面发挥着重要作用,但随着兽药产业发展及先进检验技术的不断应用,兽药国家标准也需不断提高,以促进兽药行业整体水平提升,因此在标准的制修订中对标国际国内先进标准,将提高与淘汰相结合,使标准的制定更加严谨,标准的形成机制更加科学。在标准的制修订过程中尽量把控好这几方面的尺度:一是标准提升与兽药行业生产水平的尺度,在强化兽药安全指标控制,保证兽药质量安全的同时,统筹兼顾兽药生产水平,发挥好兽药国家标准的导向作用;二是把控好兽药国家标准对标国际先进标准的尺度,

积极借鉴 VICH 指导原则等,取长补短,不断提升兽药国家标准;三希望能激励企业积极主动参与到兽药标准制修订工作中,兽药企业是标准的执行者,只有兽药企业的积极参与,才能形成标准提升良性发展机制。尤其是在制修标样品的提供方面,标准起草时样品代表性对新标准的方法适用性以及标准能否有效执行等是至关重要的。同时也希望兽药企业关注标准草案的公示等,及时反馈相关意见,以保障企业产品与新制修订标准的适用性;也欢迎兽药企业及相关单位积极提出合理化制修标意见和建议,内容包括立项的背景和理由、存在的质量控制及安全风险、拟解决的问题等,并提供充足的实验数据。

《中国兽药典》是兽药国家标准的核心,是保证兽药安全有效、质量可控的“基准线”,也是我国兽药产业发展和监管水平的重要体现。本届兽药典委员会在历版兽药典工作基础上,积极探索,总结经验 and 不足,以期能发挥《中国兽药典》的导向作用,引导兽药企业不断提升兽药质量,以保障我国动物性产品质量安全、公共卫生安全和环境生态安全。

参考文献:

[1] 农业农村部畜牧兽医局. 关于同意《中国兽药典》(2020 年版)编制大纲的函. 2018[Z].

[2] 张伟, 兰 奋, 洪小栩. 2015 年版《中国药典》编制概况[J]. 中国药品标准, 2015, 16(5): 323-325.

Zhang W, Lan F, Hong X X. The Outline of Chinese Pharmacopoeia of 2015 Edition[J]. Drug Standards of China 2015. Vol. 16 No. 5: 323-325.

[2] 中华人民共和国农业部公告第 2211 号. 硫酸头孢喹肟乳房注入剂(干乳期)[S]. 2015.

Ministry of Agriculture of People's Republic of China Announcement No. 2211. Cefquinome Sulfate Intramammary Infusion (Dry Cow) [S]. 2015.

[4] 中华人民共和国农业部公告第 2226 号. 硫酸头孢喹肟乳房注入剂(干乳期)[S]. 2015.

Ministry of Agriculture of People's Republic of China Announcement No. 2226. Cefquinome Sulfate Intramammary Infusion (Dry Cow) [S]. 2015.

[5] 中华人民共和国农业部公告第 2328 号. 硫酸头孢噻肟乳房注入剂(干乳期)[S]. 2015.
Ministry of Agriculture of People’s Republic of China Announcement No.2328. Cefquinome Sulfate Intramammary Infusion (Dry Cow) [S]. 2015.

[6] 中华人民共和国农业部公告第 2341 号. 硫酸头孢噻肟乳房注入剂(干乳期)[S]. 2015.
Ministry of Agriculture of People’s Republic of China Announcement No.2341. Cefquinome Sulfate Intramammary Infusion (Dry Cow) [S]. 2015.

[7] 兽药质量标准. 化学药品卷[S]. 2017.
Veterinary Drug of Standard. Chemical Drug Volume[S]. 2017.

[8] 中国兽药典. 一部[S]. 2015.
Chinese Veterinary Pharmacopoeia. I Volume[S]. 2015.

[9] European Directorate for the Quality of Medicines&Healthcare. European Pharmacopoeia 9.0[S]. 2017.

[10] The United States Pharmacopeial Covention. U. S Pharmacopeial 40 [S]. 2017.

[11] The British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2017[S]. 2017. [12] 国家食品药品监督管理局. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[S]. 2015.
National Medical Products Administration. Technical Guidelines for Dissolution Test of Common Oral Solid Preparations [S]. 2015.

[13] 中国药典. 二部[S]. 2015.
Chinese Pharmacopoeia. II Volume[S]. 2015.

[14] 兽药产品说明书范本. 化学药品卷[S]. 2017.
Manual For the Use of Veterinary Drug Product. Chemical Drug Volume[S]. 2017.

[15] 兽药使用指南. 化学药品卷[S]. 2010.
Guidelines for the Use of Veterinary Drug. Chemical Drug Volume [S]. 2010.

(编 辑:陈 希)