

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.04.05

我国兽用化学药品标准物质与国内外药品标准物质管理模式和研制技术的比较研究

韩宁宁,赵富华,王雷,王轩,张秀英*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2022-01-05 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 04-0031-06 [中图分类号] S851.66

[摘要] 为进一步提高我国兽用化学药品标准物质管理水平和研制技术,对中国、美国、欧盟、国际药典药品标准物质和我国兽用化学药品标准物质的管理模式进行了比较归纳,对各国标准物质研制中涉及的原料筛选、结构确证、均匀性评估、定值、稳定性监测等研制技术进行了总结梳理,以期为我国兽用化学药品标准物质的管理与研制提供借鉴和参考。

[关键词] 药品标准物质;兽用化学药品;管理模式;研制技术;比较

Comparative Study of Management Mode and Development Technology on Chinese Veterinary Pharmaceutical Reference Standards and Domestic or Foreign Drug Reference Standards

HAN Ning-ning, ZHAO Fu-hua, WANG Lei, WANG Xuan, ZHANG Xiu-ying*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081)

Corresponding author: ZHANG Xiu-ying, E-mail: xiu1875@163.com

Abstract: In order to further improve the management level and development technology of Chinese veterinary pharmaceutical reference standards, the management mode of drug reference standards in China, the United States, the European Union, the international pharmacopoeia and our country's veterinary pharmaceutical reference standards are compared and summarized. Raw material screening, structure confirmation, uniformity evaluation, determination, stability monitoring, etc. involved in the development technologies of reference standards are induced in order to provide reference for the management and development of our country's veterinary pharmaceutical reference standards.

Key words: drug reference standards; veterinary pharmaceuticals; management mode; development technology; comparison

基金项目: 兽药行业公益性重点专项"兽药质量控制及残留检验共用标准物质研制"

作者简介: 韩宁宁, 硕士, 副研究员, 从事兽用药品检验及标准物质研究。

通讯作者: 张秀英。E-mail: xiu1875@163.com

兽药标准物质是兽药检验的实物对照标准,具有确定的可追溯与可传递的特性量值,是评价兽药质量的标尺。不断推动和完善标准物质管理体系建设是保障兽药标准物质管理模式科学化与规范化的根源;不断优化和提高标准物质研制技术是确保兽药标准物质性质稳定赋值可靠的基础。本文对我国兽用化学药品标准物质和国内外药品标准物质的管理模式与研制技术进行了比较和研究,以为我国兽用化学药品标准物质的管理与研制提供借鉴和参考,进而为兽药产品监管和评审提供准确可靠的实物保障。

1 我国兽用化学药品标准物质和国内外药品标准物质管理模式

1.1 我国药品标准物质管理模式 根据《药品管理法》^[1]和《药品注册管理办法》^[2]的规定,中国食品药品检定研究院(中检院)是负责国家药品标准物质的计划、研究、制备、标定、审核、分发和管理工作的唯一法定机构。目前中检院已形成了由标准物质与标准化管理中心归口管理、各研制部门共同参与、系统内各单位协作标定、药品标准物质委员会技术审查的管理模式^[3]。与此同时,中检院建立了“标准物质信息管理系统”,实现了从品种立项到入库供应的全程自动化管理^[4]。中检院在 ISO 17025 的质量体系基础上,已按照 ISO 17034:2016《标准物质/标准样品生产者能力通用要求》和中国等同转化的 CNAS CL04:2017《标准物质/标准样品生产者能力认可准则》相关要求,建立了标准物质质量管理体系,做到了标准物质全流程的质量控制^[5]。

1.2 美国药品标准物质管理模式 根据《联邦食品、药品和化妆品法》^[6]的规定,药品标准物质的管理分别由美国药典委员会(USPC)和美国食品药品监督管理局(FDA)负责。其中 USPC 负责美国法定药品标准物质的标准制定、研制、标定和供应;FDA 负责药品标准物质相关法律法规的实施管理和具体执行。USPC 是制订国家药典质量标准的非政府组织,其认为标准与标准物质是不可分割的两部分,只有在保证标准物质可同时研制发放的前提

下该标准才能被收入药典标准中^[7]。USPC 下设标准物质管理部门,该部门与标准制定部门沟通合作,在启动药典标准研究后,标准物质管理部门即开始寻求适宜原料,制定研制方案,然后交由标准物质实验室完成样品分装、运输和协作标定,所有实验数据交由标准物质管理部门进行统计分析和技术审查,审核通过后对外发放。

1.3 欧盟药品标准物质管理模式 欧洲药品质量管理局(EDQM)为所有适用于《欧洲药典制定公约》的缔约国药品生产和质量控制制定和提供官方标准物质。为了保证药典各论和相应标准物质的同步发布,EDQM 内部负责药典工作和负责标准物质工作的两个部门保持着非常密切的合作关系^[8]。药典部门在召开有关专家委员会时会邀请标准物质部门的相关人员参会,使标准物质部门掌握《欧洲药典》新增各论的建立和各论修订的最新情况,在新增各论的讨论研究过程中相应的标准物质研制工作就开始启动。这一机制可以保证在新各论发布的同时,相应的标准物质就能够得到提供。

1.4 国际药典药品标准物质管理模式 《国际药典》由世界卫生组织(WHO)编纂出版,供 WHO 成员国免费使用。许多国家,尤其是非洲各成员国将《国际药典》作为本国或地区的认可标准,具有法律效力^[9]。WHO 国际药典及药品专家委员会负责审批世界各地协作标化中心研制的标准物质,其在 1975 年制定了《化学标准物质建立、保存和分发指导原则》,其目的是建立不同国家和地区机构在化学标准物质研制过程中的协作性和一致性。从 2006 年起,EDQM 承担起 WHO 抗生素国际标准物质的制备和发放任务;从 2010 年起,EDQM 承担起 WHO 国际药典化学标准物质的制备和发放任务^[10]。

1.5 我国兽用化学药品标准物质管理模式 中国兽医药品监察所(中监所)承担着兽药国家标准中所需的兽药标准物质的标定和供应工作。2005 年,中监所进行了内设机构与职能的调整,新成立了标准物质研究室,负责兽药标准物质的组织、协调和管

理及新标准物质的研制;并首次筹建了兽药标准物质技术小组,制定了标准物质管理办法、研制技术规范、研制审批程序和供应程序等。2017 年,中监所再次进行了内设机构职能调整,由业务管理处负责化学药品标准物质的管理,化学药品检测室负责标准物质的研制及供应。2018 年,中监所成立了兽药标准物质委员会,下设化学药品专业分委会,负责化学药品标准物质的全面技术审核。为适应信息化管理需

要,2020 年推出“中国兽医药品标准物质订购平台”,解决了无网络销售途径导致的信息不互通问题。

目前,中监所可供应化药对照品 90 种,抗生素标准品和对照品 78 种,中药化学对照品 15 种,对照药材 21 种,对应兽药国家标准的供应率达 85% 以上,年均供应量近三万支。除了供应中监所自研的标准物质外,还从中检院代购 350 余种人兽共用品种的标准物质。

表 1 我国兽用化学药品标准物质与国内外药品标准物质管理模式总结

Tab 1 Summary of management mode on Chinese veterinary pharmaceutical reference standards and domestic or foreign drug reference standards

	国家药品 标准物质	美国药品 标准物质	欧盟药品 标准物质	国际药典 标准物质	国家兽用化学 药品标准物质
管理机构	中国食品药品 检定研究院	美国药典委 员会(USPC)	欧洲药品质量 管理局(EDQM)	世界卫生 组织(WHO)	中国兽医药品监察所
研制部门	标准物质和 标准化管理中心 中药民族药检定所 化学药品检定所 生物制品检定所	USPC 标准 物质实验室	欧洲药典委 员会实验室	国际药典标准 物质协作化中心 (EDQM)	化学药品检测室
技术审查机构	国家药品标准 物质委员会	美国药典 委员会	欧洲药典 委员会	国际药典及药品 专家委员会	兽药标准物质委员会
技术标准	《国家药品标 准物质通则》 《国家药品标准物质 制备指导原则》 ^[11]	Reference Standards ^[12]	Reference Standards ^[13]	General Guidelines for the Establishment, Maintenance and Distribution of Chemical Reference Substances ^[14]	《国家兽药标准物质 制备指导原则》 ^[21] 《兽药标准物质研制 技术规范》(未公开)

2 我国兽用化学药品标准物质和国内外药品标准物质研制技术

2.1 标准物质的原料筛选 欧洲药典《标准物质指导原则》^[13]规定“标准物质的候选原料需要采用多种分析方法进行全面检测。除非能证明其合理性,候选原料通常要符合相关药品质量标准的规定”。《国家药品标准物质制备指导原则》^[11]中规定“原料的选择应满足适用性、代表性及可获得性的原则。原料的性质应符合使用要求。原料的均匀性、稳定性及相应特性量值范围应适合该标准物质的用途。”《兽药标准物质研制技术规范》对兽用化学药品标准物质规定“供含量测定的原料除另有规定外,纯度不低于 99.5%;供制备薄层鉴别、检查用的原料,一般纯度不低于 90.0%;供制备红外鉴

别用的原料,一般纯度不低于 98.0%;供制备有关物质检查用的原料,一般纯度不低于 95.0%”。

2.2 标准物质的结构确证 标准物质的结构确证通常会应用到多种技术手段,如核磁共振(NMR)波谱分析、质谱(MS)分析、红外(IR)光谱分析、紫外(UV)光谱分析、元素分析等。《国家药品标准物质制备指导原则》^[11]规定“验证已知结构的化合物需要提供必要的理化参数及波谱数据,并提供相关文献及对比数据。如无文献记载,应提供完整的结构解析过程。对于不能用现代理化方法确定结构的药品标准物质,应选用适当的方法对其组分进行确证”。我国兽用化学药品标准物质对于新研制品种要求基于现有实验条件进行全面结构确证,对于换批制备品种要求至少进行一项标准中涉及的鉴

别检验。

2.3 标准物质的均匀性评估 药品标准物质均匀性评估的主要目的是为了判定最小包装单元间特性量值的均匀性,保证其特性量值的变动在可接受范围^[15]。均匀性检验原则上应在候选原料分装成最终产品之后进行。含量测定用标准物质,无论首批研制还是换批制备,均应进行均匀性评估,评估合格后方可开展定值实验。原则上选择药品标准物质标示的特性量值(通常为含量或纯度)进行均匀性检验,检验方法优选药品标准检验方法或经验证的检验方法。我国兽用化学药品标准物质在原料选择时即要求应为 GMP 车间生产的同一批次的原料,不可使用混批原料,在源头上对标准物质均匀性进行控制。

2.4 标准物质的定值 国内外标准物质研制机构对化学对照品标准物质的定值方法^{[11]~[14]}包括三类:用高准确度的绝对或权威测量方法定值(即质量平衡原理定值);用两种以上不同原理的已知准确度的可靠方法定值;多个实验室协作标定。原则上首选质量平衡原理,其定值公式为:(100.0 - 水分 - 有机溶剂 - 无机杂质) × 纯度%。不同原理的可靠方法包括滴定法、色谱法、差示扫描量热法、定量核磁法等。《国家药品标准物质制备指导原则》^[11]中规定“参加协作标定的实验室应具有候选药品标准物质定值的必备条件及相关实验室资质。协作实验室的数目或独立定值组数应符合统计学的要求”。外标法协作标定的测定结果用于对质量平衡原理定值结果的辅佐证明。实际上,协作标定也是美国、欧盟、WHO 等国际药典标准物质通用的定值方法。例如,USP 的协作标定实验室可以是 USP 在美国或其他国家的实验室,也可以是 FDA 等政府机构的实验室及美国化学药品企业研发部门的实验室^[16]。EDQM 的协作标定实验室大都来自于欧洲官方药品质量控制实验室网,并会邀请药品生产企业的质控实验室参加协作标定。WHO 的协作标定实验室遍布世界范围,在指导建议中指出,一般参与的实验室数目在 5 到 25 个之间^[10]。我国的兽用化学药品标准物质,新研制品种的定值

亦以质量平衡法为首选,多种不同原理的方法相互验证。换批制备品种的定值以外标法为主,所用标准物质可选择 USP、EP 和中检院等国际标准物质,也可以选用上一批自研的标准物质,但需由两人以上协作标定。另外,中监所近年来不断加强与各省级药检机构、科研机构和生产企业的联合研制工作,通过委托生产企业和科研机构合作研制原料、各省级药检所协作标定等方式增强标准物质的研制力量。

2.5 标准物质的稳定性评估与监测 标准物质通常在药品研发时已经积累了相应的有关稳定性资料,故可通过经验资料进行判断或评估。对于新研制标准物质,应制定长期稳定性监测计划,在该品种分发后、换批前持续开展长期稳定性研究,进一步积累完善该标准物质的稳定性研究资料。WHO《化学标准物质(CRS)建立、保存和分发指导原则》^[14]规定“监测 CRS 稳定性的分析方法取决于 CRS 的性质及用途。用于鉴别的 CRS,仅需要证明其仍适用于相应的鉴别项即可。如果用于其它目的,则须多方面采用快速、灵敏的方法检查。被广泛采用的检查方法是色谱法。凡是影响 CRS 一致性的变化都表明此 CRS 应立即停止使用”。我国的兽用化学药品标准物质是以期间核查的方式进行稳定性监测。每年制订标准物质期间核查计划,针对新标准物质采取先密后疏的监测原则,对特性量值进行监测。按照国际药品标准物质管理惯例,对兽用化学药品标准物质不设置有效期,更换新批次后,在“中国兽医药品标准物质订购平台”进行公示。

3 对我国兽用化学药品标准物质未来发展的建议

3.1 进一步推进兽药标准物质管理法制化 通过比较研究得知,国内外药品标准物质的研制规范或指导原则均以药典附录或官方文件的形式公开发布,有利于规范对药品标准物质的研制、供应和使用,也会对企业研制新注册产品标准物质有所启发与引导。为进一步明确中监所的国家兽药标准物质研制、管理和供应职责,统一行业内对兽药标准物质使用重要性的认识,有必要将《兽药标准物质

管理办法》、《兽药标准物质研制技术规范》等中监所内部文件法制化和公开化。此外,应继续规范和完善标准物质研制技术,新研制标准物质和换批标准物质均应提前设计定值方法,以保证赋值的准确性与合理性。

3.2 进一步推进标准新增与标准物质研制同步化 我国的兽药国家标准体系日益完善,《兽药标准管理办法》(征求意见稿)^[17]中提到“兽药标准包括兽药国家标准和兽药注册标准”,“中国兽医药品监理所负责兽药国家标准的标准物质标定和供应工作”,希望在法律层面进一步推进兽药标准分级管理,这既有利于明确兽药国家标准物质的供应范畴,也有利于强化兽药研发企业对相应标准物质研制的主体责任。但我国的兽药国家标准物质是一般需待每版《中国兽药典》出版后,研制部门才开始进行新标准物质的研制,标准物质的供应存在一定的滞后性。在这方面,我们可以借鉴 USPC 和 EDQM 的经验,兽药典委员会办公室应与标准物质研制部门保持密切联系,在质量标准制修订的同时,及时启动相应的标准物质研制工作,保证新增标准物质发布的同时,相应的标准物质实现及时供应。

3.3 进一步借鉴国内外先进的管理模式 目前,国内外几大药品标准物质管理体系均通过了 ISO 或 CNAS 的认可。中检院根据药品标准物质的研制、生产和标定流程,共建立了与标准物质有关的程序文件 40 个,其中 9 个为标准物质专有。为保证同类药品标准物质品种测定项目设定的合理性和要求的一致性,中检院针对各类药品标准物质的特性,细化了相应的操作规范,实现了全流程质量管理^[3]。可见将兽药标准物质纳入质量管理体系已是大势所趋,这有利于优化研制、生产、审评和分发的组织管理,也是持续提升供应能力和服务水平的基础。

3.4 进一步扩大兽用化学药品标准物质种类范围 目前中监所供应的兽用化学药品标准物质包括化学药品对照品、抗生素标准品和对照品、中药化学对照品、对照药材四个类别。其中中药化学对照品

制备技术和成本要求高,用户也反馈检验成本压力大。基于中医理论指导下的全面药效物质研究基础和“一标多测”的研制思路,对照提取物凭借制备相对简单、成本价格低廉、质控指标较多的优势成为国内外药品标准物质的研制热点,中国药典、EP、USP 等多个药典均已有多品种将对照提取物用于药品整体的定性或定量质量控制^[18]。兽药的对照提取物研究尚处于初期阶段,兽医专用中药的对照提取物研制空白亟需填补。另外,中药指纹图谱库、待测物特征紫外吸收光谱库、LC-MS 特征离子碎片色谱图库等的研究也将电子对照品的研制推上了日程。USP《标准物质指导原则》^[12]中已有电子对照品 (Authentic Visual References) 的相关定义。实际上,在兽药非法添加物筛查领域,农业农村部公告第 169 号^[19]公开的 153 种目标化合物的特征紫外吸收光谱图即为电子对照品的典型应用。相信电子对照品将凭借不使用实物对照品即可实现药品整体质量控制的优势成为新的研究热点。

3.5 进一步打通标准物质原料获取途径 《兽药注册管理办法》^[20]明确规定,企业申请注册新兽药,需同时向中监所报送制备标准物质的原料及相关标准物质的研究资料。目前这一规定在化学药品注册检验过程中已得以严格执行,基本解决了新增品种的原料供应问题。但对于换批制备的标准物质,原料的获取基本还是通过研制人员与省级药检单位沟通,间接从生产企业获得,这种方式对原料来源的稳定性和品质的可控性均不利。我们可以借鉴 USPC 的经验——其鼓励企业以捐赠的形式免费提供化学药品标准物质候选原料,如果原料能通过 USPC 的评估,捐赠企业除得到 USP 认证外,还会获得 USPC 颁发的感谢信和证书,并被纳入 USPC 合作方的表彰计划中^[16]。另外,在标准物质说明书中注明原料供应企业,亦可极大提高其市场影响力,进而促使企业提高供应原料的积极性。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 药品管理法, 第二章, 第二十八条. 2019[S].

- National Medical Products Administration. Drug administration law, Chapter II, Article 28. 2019[S].
- [2] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法, 第三章, 第五十五条. 2020[S].
- State Administration for Market Regulation. Provisions for drug registration, Chapter III, Article 55. 2020[S].
- [3] 陈亚飞, 刘明理, 谢晶鑫, 等. 药品标准物质的管理与研制生产质量控制[J]. 中国药事, 2018, 32(11): 1505–1510.
- Chen Y F, Liu M L, Xie J X, *et al.* Management of pharmaceutical reference standards and quality control for research and production[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2018, 32(11): 1505–1510.
- [4] 曹丽梅, 刘明理, 赵宗阁, 等. 国家药品标准物质管理系统的建立及介绍[J]. 中国药事, 2017, 31(8): 882–886.
- Cao L M, Liu M L, Zhao Z G, *et al.* Establishment and introduction of management system of national drug reference standards [J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2017, 31(8): 882–886.
- [5] 高志峰, 肖新月, 曹丽梅, 等. 国家药品标准物质一级直供的实施要点研究[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(1): 13–16.
- Gao Z F, Xiao X Y, Cao L M, *et al.* Key points on direct distribution for national drug reference standards [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2021, 30(1): 13–16.
- [6] U. S. C. Federal Food, Drug and Cosmetic Act, Chapter 201 [321]. 2007[S].
- [7] 高婧. 美国药品标准和标准物质管理模式研究[专题研究论文]. 沈阳药科大学, 2014.
- Gao J. Study on mode of drug standard and reference materials management in America[C]. Shenyang Pharmaceutical University, 2014.
- [8] 刘思齐, 高婧, 杨悦. 欧盟药品标准与标准物质管理研究[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(11): 664–668.
- Liu S Q, Gao J, Yang Y. Management research of EU drug standard and reference material [J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2014, 11(11): 664–668.
- [9] 蔡丹宁, 姜红. 《国际药典》介绍[J]. 中国药品标准, 2016, 17(6): 434–438.
- Cai D N, Jiang H. Introduction of International Pharmacopoeia [J]. Drug Standards of China, 2016, 17(6): 434–438.
- [10] 王丹, 许明哲, 马玲云, 等. 国内外药品标准物质的管理概况[J]. 中国药事, 2014, 28(2): 185–189.
- Wang D, Xu M Z, Ma L Y, *et al.* Overview of domestic and foreign pharmaceutical reference standards material's management [J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2014, 28(2): 185–189.
- [11] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典, 2020 年版[S].
- Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese Pharmacopoeia, 2020[S].
- [12] United States Pharmacopeia Commission. USP <11>, USP Reference Standards, United States Pharmacopeia, 2020[S].
- [13] European pharmacopoeia Commission. EP (5.12), Reference standards, European Pharmacopoeia, 2020[S].
- [14] WHO. General Guidelines for the Establishment, Maintenance and Distribution of Chemical Reference Substances, WHO TRS No. 943 Annex 3, 1975[S].
- [15] 陈亚飞, 李晓东, 刘明理, 等. 药品标准物质基本特性与规范生产有关质量管理要求[J]. 中国药事, 2017, 31(2): 134–138.
- Chen Y F, Li X D, Liu M L, *et al.* Quality management requirements for pharmaceutical reference standards on essential characteristics and production specification [J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2017, 31(2): 134–138.
- [16] 王小慈, 张秀英, 李翠, 等. 美国化学药品标准物质管理情况概述及分析[J]. 中国兽药杂志, 2018, 52(10): 16–21.
- Wang X C, Zhang X Y, Li C, *et al.* USA Chemical reference standard materials' management overview and analysis [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2018, 52(10): 16–21.
- [17] 农业农村部畜牧兽医局. 兽药标准管理办法, 第一章, 第二条. 2021[S].
- Bureau of Animal husbandry of Ministry of Agriculture and Rural Affairs. Provisions for veterinary drug standards, Chapter I, Article 2. 2021[S].
- [18] 陈沛, 金红宇, 孙磊, 等. 对照提取物在中药整体质量控制中的应用[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(2): 185–195.
- Chen P, Jin H Y, Sun L, *et al.* Application of extractive reference substance in holistic quality control of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Pharm Anal, 2016, 36(2): 185–195.
- [19] 农业农村部. 第 169 号公告, 2019[S].
- Ministry of Agriculture and Rural Affairs. Announcement No. 169, 2019[S].
- [20] 农业农村部畜牧兽医局. 兽药注册管理办法, 第三章, 第二十八条. 2020[S].
- Bureau of Animal husbandry of Ministry of Agriculture and Rural Affairs. Provisions for veterinary drug registration, Chapter III, Article 28. 2020[S].
- [21] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典, 2020 年版[S].
- Chinese Veterinary Pharmacopoeia Commission. Chinese Veterinary Pharmacopoeia, 2020[S].

(编辑:陈希)