

# 我国药用辅料标准中存在的问题及改进对策

张龙涛 梁毅

(中国药科大学国际医药商学院 南京 210009)

**摘要** 目的:对我国目前药用辅料标准中存在的问题进行分析。方法:结合国内药品制剂科研生产的实际和发达国家的成功经验,对健全我国药用辅料标准中的重要性进行阐述,并提出具体的改进方法。结果与结论:目前我国药用辅料标准存在的问题已经严重影响了医药科研与生产,必须进行改进。

**关键词** 药用辅料 质量 标准

中图分类号:R951

文献标识码:A

文章编号:1006-1533(2007)12-0537-02

我国《药品管理法》(修订案)第一百零二条规定:辅料是指生产药品和调配处方时所用的赋形剂和附加剂。药用辅料作为生产药品必不可少的辅助材料,直接关系到药品质量的诸多因素,包括安全性和有效性。我国药用辅料标准建设虽然取得了一定成绩,但与医药行业的迅猛发展实际情况相比,目前药用辅料标准发展滞后,内容不健全,这给辅料的销售、使用和监督管理带来了一定的困扰,也制约了医药行业的健康发展。

## 1 药用辅料标准的内涵

2005年12月7日颁布的药用辅料注册管理办法(征求意见稿)第七十七条指出,国家药用辅料标准,是指国家为保证药用辅料质量制定的质量指标、检验方法以及生产工艺等技术要求,包括国家食品药品监督管理局(以下简称SFDA)颁布的《中华人民共和国药典》和其他药用辅料标准。

由SFDA国家药典委员会组织制定和修订,并由SFDA颁布实施的辅料标准即为国家药用辅料标准,这些标准是为保证药用辅料质量而规定的药用辅料必须达到的最基本的技术要求。不能达到药用辅料标准的药用辅料,即意味着其质量不符合国家对其安全性、质量可控性的要求。《药品管理法》第十一条规定,生产药品所需的辅料必须符合药用要求。按照这个条款,药品生产企业不能使用不符合药用要求的辅料进行药品生产。

而现实情况是,我国药品生产企业生产药品所用的辅料标准存在多样性,既有国家法定标准,如药典标准、局颁标准,又有地方药品标准,还有其他标准,如国家标准、化工标准、企业标准等。

## 2 药用辅料标准存在的问题

### 2.1 标准品种不足

2005年版中国药典二部虽将药用辅料另设为正文品种第二部分,收载药用辅料72种,而实际上在制药行业广泛使用的羧甲基纤维素钠、二氧化硅等常用品种2005年版

药典却并没能收录。目前,羧甲基纤维素钠因其增黏特性好,已被广泛应用于口服和局部用药物制剂的生产,二氧化硅也以其良好的助流性在药品生产中广泛采用。

2004年SFDA对上海、北京、天津等11个省市的550余家药品生产企业使用药用辅料实际情况进行了调研。

调查结果表明,我国药典收录的辅料品种只占总的辅料使用数的28.4%,即便算上局颁标准、地方药品标准和进口标准,比例也不足50%,说明我国药用辅料标准收载的品种已不能满足药品制剂发展和质量监管的需要。这就给药品生产质量管理带来很多问题。

### 2.2 辅料标准制定研究工作滞后

我国药典从1977年开始收载辅料,当时品种很少,只有石蜡、凡士林、白陶土、乳糖、淀粉、糊精等几个品种,1990年版收载31种,1995年版收载48种,2000年版收载62种,2005年版收载72种。从这些数据来看,我国现行药典较前一版药典收载辅料的数量在不断增加,但是收载的品种多为传统的药用辅料,新型辅料标准很少涉及,如甲壳素,它经化学修饰能生成多种衍生物,如其部分脱乙酰化可得甲壳胺,完全脱乙酰化可得壳聚糖,是一种很有应用价值的新型药用辅料。与药品原料及药品制剂标准相比,药用辅料标准不能充分满足制药工业的需要,致使我国制剂产品难以达到国际通行的制剂标准要求,直接影响了产品及市场竞争能力,也不能给药用辅料的科研开发指明方向和提供开发创新的途径。

### 2.3 缺乏品种系列标准

我国现有辅料标准中,除聚乙二醇(PEG)有PEG 400、PEG 600、PEG 1000、PEG 1500、PEG 4000、PEG 6000系列,聚丙烯酸树脂有聚丙烯酸树脂II、聚丙烯酸树脂III、聚丙烯酸树脂IV系列,聚丙烯酸铵脂有聚丙烯酸铵脂I、聚丙烯酸铵脂II系列标准外,其他辅料基本上都是一个规格,标准较为单一,难以适应药品生产要求,与国际上有很大的差距。如在美国,辅料应用对乙醇的要求就有近百个规格,而我国药典仅收载了1种规格。再如卡波姆,中国药典只收载了1个品种,而美国药典收载了6个系列品种,其他的

品种如羟丙甲纤维素、聚维酮等均根据相应的参数制定了系列品种的质量标准。不同系列品种由于性质不同,其用途和给药途径也随之不同。如卡波姆 934P 能用于口服给药,而其他卡波姆系列只能外用给药。我国目前辅料收载品种单一,与近年来我国辅料向系列化、精细化方向发展趋势不协调,没能做到对一些辅料进行系列化收载,不利于制药企业选用辅料。

#### 2.4 标准收载项目不全

目前我国药典中,辅料品种项下内容包括化学名、汉语拼音、英文名称、分子式、性状、鉴别、检查、含量测定、类别、贮藏等项目。实际生产中药物与辅料之间、辅料与辅料之间、辅料与设备表面之间都可能存在相互作用,例如,硬脂酸镁作为片剂和胶囊剂的润滑剂得到广泛应用,但它与强酸溶液、可溶性铁盐以及一些其他金属如铝、汞和锌等有配伍禁忌,如果在乳膏剂配方中其它物料含有可溶性铁盐超标,会引起乳膏颜色的改变;在制剂中如与 95% 的乙醇混合时,会产生沉淀。再如低取代羟丙纤维素与碱性物质可发生反应;羟丙甲纤维素和一些氧化剂有配伍禁忌。像这类有关配伍禁忌等信息将对药物处方设计时的药用辅料选择具有指导作用。然而,标准中却没有这些配伍禁忌、相互作用或使用注意事项等项目,这就给药品生产质量管理和产品质量带来隐患。

#### 2.5 《药品管理法》有关药用辅料管理的规定缺乏可操作性

我国《药品管理法》(修订案)第十一条规定,生产药品所用辅料必须符合药用要求,国家要求药品生产企业购进辅料时,若药典有收载的应按照国家药典标准采购,但是有的辅料虽然在药典里有收载,但是药品生产企业在市场却找不到提供药用级别的辅料生产厂家,这种供需脱节的状况使得企业不得不选择其他如试剂级别的辅料。这说明我国药典收载的标准缺乏可操作性。

### 3 辅料标准的改进对策

#### 3.1 扩充品种数量

美国药典收载 300 余种,欧洲药典与英国药典收载品种数量与美国大致相同。从某种程度上说,药典收载辅料的数量也能从一个侧面反映一个国家辅料的发展状况、制剂水平和药品生产质量监督管理水平。因此,针对我国目前药典或国家标准收载数量较少的情况,参考国外药典,增加已经在生产中广泛使用的辅料品种,如羧甲基纤维素钠、二氧化硅等,以利于药用辅料的应用,提高制剂水平,也便于药品生产质量的监管。

#### 3.2 加大对新型辅料的收载

随着制剂的发展,新辅料已发展到包括微囊、毫微囊、

微球、毫微球、脂质体载体材料、前体药物载体材料、固体分散体载体材料、磁性载体材料、成膜材料、增塑剂、抛射剂、透皮吸收促进剂、表面活性剂等 40 多类上千个品种,这些新型辅料的开发不仅促进药品制剂及疗效的提高,还能实现工艺及设备发展的相互推动,因此,完善药用辅料的质量标准,增加不断涌现的新型辅料也就具有重要意义,除了能给药用辅料的发展指明方向,起指导或引导性作用之外,也能对制剂工业的发展起推动作用。

#### 3.3 增加收载规格

对于高分子化合物,美国国家处方集根据分子量、黏度、取代度对辅料等进行系列化收载。随着国外辅料企业进入国内市场,我国的辅料企业也在朝着精细化、专业化方向发展,因此,辅料的开发也呈现出越来越丰富的规格和品种,面对这种发展趋势,我国药典对于一些系列化的产品可以考虑进行系列化收载,以适应生产发展,满足科学研究的需要。

#### 3.4 增加收载项目

健全标准的收载项目,也是当务之急。如对于低取代羟丙纤维素、羟丙甲纤维素等辅料,建议增加配伍禁忌等条目,以指导药物处方设计时的药用辅料的选择。又如聚山梨酯 80 已包括性状、鉴别、检查、类别和贮藏等项目,建议增添含量测定、脂肪酸检查、包装、给药途径、使用限量和药物配伍禁忌等项目,以有利于药品注册和辅料注册以及使用的管理。再如硬脂酸镁,药典上没有比容指标,但比容的大小对其在制剂中所起的润滑效果影响很大,国内大部分产品比容都在 65 以下(即每 10 g 占容积 65 mL),而实际上有些国内企业的公司的标准能达到 80~100。因此建议将辅料的一些性能指标,如比容、休止角、堆密度、溶胀度等增添到药用辅料的质量标准中。

### 4 结语

随着新型剂型的不断开发,辅料越来越受到药品科研生产方面的高度关注,与此同时,国家也不断开展完善辅料标准的工作。2004 年 2 月 12 日 SFDA 颁发了《提高国家药品标准行动计划》,2006 年有关部门已经开始酝酿修订药用辅料质量标准,2007 年 4 月 11 日药典委员会起草并发布了《“注射剂中 16 种常用辅料及相关杂质测定方法”征求意见稿》,作为新版《中国药典》对辅料及注射剂质量控制的内容的一部分向行业内征求意见。目前国家药典委员会已初步筛选了 500 多种药用辅料,并起草了 46 种药用辅料的质量标准。从这些举措可以看出,国家越来越重视辅料的管理,相信在不久的将来,辅料的质量标准将会得到进一步完善和提高。

(收稿日期:2007-06-06)