

药用包衣辅料对中药固体制剂质量影响的分析研究

上海新菲尔生物制药工程技术有限公司

(上海市张江高科技园区郭守敬路 351 号 1 号楼 448 室, 201203)

一、中药固体制剂及药用包衣辅料的进展

中医中药作为我国具有悠久历史的传统医疗技术,为中华民族的健康作出了不可磨灭的贡献。鉴于中医诊疗技术的特点,作为治疗手段和工具的中药制剂形式相较于化学药物“显得”比较落后。传统中药制剂包括丸、散、膏、丹、汤等,但随着最近几十年的发展,中药制剂的形式得到了大大的丰富,其中固体制剂如片剂、颗粒剂、胶囊剂,以其服用、携带方便和相对质量稳定,得到了广泛的应用,目前市售中成药制剂中固体制剂占比达到 80%以上。而片剂因剂量分装准确,生产过程自动化程度高,成为固体制剂中的主要形式。

中药制剂因其药物成分的来源和制备工艺复杂和多种多样,其物理化学性质呈现非常复杂的表现。尽管作为固体形式的药物稳定性因物理状态为固态而比较稳定,但复杂来源的药物大都具有较强吸湿性,能够从环境空气中吸收水分,导致药物性质发生改变,药物的稳定性和质量变差,给药品的质量带来安全性、有效性风险。将固体制剂进行一定的技术处理就成为必须,如比较早的技术蜡丸密封、蜡纸密封等,以及糖包衣技术和最近十多年才在在中药行业进行应用的高分子薄膜包衣技术,都能显著改善制剂的稳定性,延长储存期。

随着包衣技术(包括材料与设备)的发展,包衣过程中用来包覆的物质材料经历了成分、结构性能等不甚清楚的完全天然材料、到目前仍有应用的糖类包衣,以及已成主流的人工合成高分子材料为主要成膜材料的薄膜包衣预混剂的发展过程。人工合成高分子材料的应用主要是其具有更好的质量均一性、稳定可控的质量及规格多种多样。

相对于糖包衣技术,高分子材料薄膜包衣技术具有显著的优点而得到快速的发展。如材料用量少,衣膜性能丰富、可调控,包衣应用工艺过程重复性好,生产操作人员劳动强度小,对环境影响小(粉尘少、噪音低,特别是水性包衣材料的出现避免有机溶剂的使用等)。另从市场营销角度考虑,进行薄膜包衣的片剂

可以设计出造型独特、刻制独特标识的片形，并采用人体色彩心理影响研究的结果，进行外观颜色设计，提高患者服药的顺应性。而这些对于糖包衣制剂是很难做到的。

二、药用包衣辅料对中药固体制剂质量影响的因素

一个完整具有良好性能的薄膜包衣预混剂材料，一般包含有由成膜材料、助剂和色料等组成的物理混合粉料。目前市场可供选择的成品预混材料有多达数十个以上的包衣材料供应商，其中比较早和知名企业如上海卡乐康包衣技术有限公司、上海新菲尔生物制药工程技术有限公司、天津爱勒易医药材料有限公司等等。各家公司均从包衣产品性能要求的角度考虑，研制并向国内广大制药企业提供多系列的薄膜包衣材料，这其中无论需求从制剂品种还是需求消耗数量来看，均以胃溶型包衣材料为主。药用包衣辅料的配方的组成显然是影响中药固体制剂的最主要因素。包括：

成膜材料

可以作为胃溶型薄膜包衣材料的高分子材料需要具备在胃液 pH 环境下溶解破裂的性质，从而使药物能在胃内就开始释放出。聚合物分子链的长度及支化程度决定聚合物的溶液粘度，一般薄膜包衣要求的粘度在比较低的范围。主要包括纤维素醚类如羟丙基甲基纤维素（HPMC），丙烯酸聚合物如甲基丙烯酸氨基酯共聚物（如丙烯酸 IV 树脂）两大类型。常用的丙烯酸 IV 树脂是甲基丙烯酸酯类与甲基丙烯酸二甲氨基乙酯的共聚物。该型材料在温乙醇中可以溶解，在盐酸溶液中略溶，在水中不溶。用以做胃溶型成膜材料时一般需要与其它成膜材料复配，否则制剂的崩解时限会受到比较明显的延长。

助剂

薄膜包衣材料中的助剂主要包括改善成膜材料成膜过程及其性质的增塑剂，有时在一些特殊的应用场合需要添加护色剂、消泡剂等助剂。增塑剂一般为高沸点的液体，也有一些能均匀分散在成膜剂中的低分子量聚合物。增塑剂与成膜剂聚合物的相互作用，可以降低系统的玻璃化温度，增强聚合物的流动性，使的薄膜在包衣操作温度下和使用过程中保持塑性，从而改善膜的物理和机械性能。

色料

薄膜包衣材料中色料的应用可以提高衣膜的遮光能力，保护片芯内光敏感性

成分，同时进行片芯着色和改善片芯外观，从而使病人与医生容易区分药品避免给药和服药错服，而且有研究表明不同颜色对人的心理具有不同的影响作用，如此也可以应用相关颜色对患者服药治疗施加一定程度的心理影响，提高患者服药的顺应性。常用的遮光材料包括钛白粉、滑石粉、铝色淀等。

三、制定适合中药固体制剂的药用包衣辅料标准的思考

高分子薄膜包衣材料和设备技术从上世纪 80 年代中后期进入我国，经过短短的二十几年的发展，无论设备还是材料（预混材料），历经了高价进口、供应不足的初期，到目前为止的多达十几家国内专业生产供应商与合资品牌并存的格局。这无疑是作为广大材料与技术消费者的制药企业的需求导向造成，当然也是行业内技术人员努力追求技术进步和良性竞争的结果。

但对于作为预混辅料的高分子薄膜包衣材料，尤其是要适应中药固体制剂技术要求的预混材料，发展到目前充分竞争的阶段，面临一种法规监管困境。

市场上可供选择的材料供应商一般都提供所谓“量身定制”的技术服务。这主要是考虑到了药物制剂（尤其是中药固体制剂）的特点，一个固定配方的预混辅料无法为性质千差万别的中药固体制剂提供相同的保护性能。这是技术需求决定和导引的结果。但作为应用到特殊商品药品上的药用辅料，又必须符合一定的法规要求如产品的注册质量标准。因此，寻求客观技术要求和法规监管要求之间平衡，并切实可行的适合中药固体制剂的药用包衣辅料监管办法成为目前需要解决的问题。

国外对于预混包衣辅料的监管以 DMF 形式进行（美国 FDA，文件中包含配方组成、过程 GMP 标准管理等），也有仅需提供 MSDS 文件和 COA 证书就可用于制剂包衣。但不管何种方式的监管，大家面临的共同问题和解决问题均需要遵守的原则是：预混辅料配方组成非常多和因制剂不同而难以固定；作为药物制剂的组成成分的辅料需要提供最大限度的安全性保证。

在我国，属于预混辅料范畴的薄膜包衣材料，目前大部分产品只有地方标准（2009 年 4 月仅有一家企业获得国药准字批文），没有统一的国家标准。一般作为与活性药物共同直接作用于人体的药用辅料，在制定和(或)提高其质量标准时应该提供必要的资料和数据，以证明该预混材料配方组成的安全性、配方性能

及包衣工艺过程的适应性。标准涉及的项目至少应该包含以下几个方面的内容：

- **安全性：** 必须有安全性保障，与活性药物无配伍禁忌。
 1. 对于预混辅料配方组成的各成分，尤其是主要材料应有药用质量标准 and 合法的来源
 2. 组分间在加工及储存过程中应不发生影响安全性的物理、化学变化
- **材料性能：** 满足中药制剂质量的技术要求，不影响主药的含量检测
 1. 满足药物制剂对溶出释放的技术质量要求，如定位释放或合适的崩解时限
 2. 满足制剂的稳定性质量要求，包括物理的、化学的、微生物的稳定性。
对于中药制剂如防潮、遮光性能，应该尽可能做量化表征。
- **包衣工艺应用过程的适应性：** 为实现性能指标而必须具备的应用过程顺应性
 1. 包衣浆液在包衣工艺过程内的动力学（过程）稳定性，如浆液制备难易程度、浆液的沉降问题等
 2. 工艺实施过程的顺应性，如雾化难易程度、发生粘连的难易程度、包衣结果对包衣工艺参数的不敏感范围等

另外，应该制定能体现材料配方稳定的质量指标，以方便用户监控材料质量的稳定性与批间一致性。