

DOI:CNKI:11-3495/R. 20110321. 1138. 016

· 学术探讨 ·

《中国药典》2010 年版药用辅料标准探讨

张海燕^{1,2}, 邬伟魁¹, 宋民宪¹, 杨明^{1,3*}

(1. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;

2. 西南交通大学材料先进技术教育部重点实验室, 成都 610003;

3. 成都中医药大学, 成都 611137)

[摘要] 《中国药典》2010 年版药用辅料标准在前版的基础上进行了较大的增修, 包括国内已生产的常用品种和一些新型辅料。虽然收载品种与项目有较大的充实和完善, 但仍存在一些不足之处。作者结合国内药用辅料行业实际情况和外国药典收载情况, 对《中国药典》2010 年版药用辅料标准进行了较深入的分析, 重点从品种、系列、收载项目、表述等方面对其进行探讨, 以期为药用辅料标准的进一步完善提供参考, 更好地满足国内药物制剂和药用辅料行业发展的需求。

[关键词] 中国药典; 药用辅料; 标准

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)11-0289-03

Standard of Pharmaceutical Excipients in 《Chinese Pharmacopoeia》2010 Edition

ZHANG Hai-yan^{1,2}, WU Wei-kui¹, SONG Min-xian¹, YANG Ming^{1,3*}

[1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China;

2. Key Lab. of Advanced Technology of Materials (Chinese Education Ministry), Southwest Jiaotong University, Chengdu 610003, China;

3. Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China]

[Abstract] Based on the previous edition, standard of pharmaceutical excipients in 《Chinese Pharmacopoeia》2010 Edition has a larger remodel. Although the collection contains a greater variety and projects to enrich and perfect, there are still some deficiencies. In this paper, the actual situation of the domestic pharmaceutical industry, foreign Pharmacopoeia contained situation, and the standard of pharmaceutical excipients was discussed. This article mainly studies the varieties, series, monographs project, expressing aspects of 《Chinese

[收稿日期] 20110105(005)

[基金项目] 重大新药创制重大专项(2009ZX09103-393);“十一五”重大新药创制项目(2009ZX09310-005)

[第一作者] 张海燕, 讲师, 在读博士, 从事中药新制剂、新技术、新工艺和医用生物材料研究, Tel: 0791-7119010, E-mail: haiyansl@163.com

[通讯作者] * 杨明, 教授, 博士, 从事中药炮制学、中药制剂学及中药新制剂、新技术、新工艺研究, Tel: 0791-7118658, E-mail: yangming16@126.com

[网络出版时间] 2011-03-21 11:38

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110321.1138.016.html>

pharmacopoeia》2010 edition pharmaceutical excipients standard, in order to provide the reference for the further improvement of pharmaceutical excipients standards, better meet the domestic pharmaceutical preparations and medicinal materials industry needs.

[Key words] Chinese pharmacopoeia; pharmaceutical excipients; standard

《中国药典》2010 年版(CP2010^[1])是在第 9 届中国药典委员会的精心组织下,经全国医药行业数百名一流专家历时 5 年编制而成,集中体现了当前我国药品标准工作的最新发展成果,与 2005 年版《中国药典》(CP2005^[2])相比变化巨大。第二部收载的药用辅料标准更是有了质的飞跃,药用辅料通则从无到有,辅料品种收载数量从 72 个增至 132 个。增订品种包括国内已生产的常用品种(如羧甲基纤维素钠),用量不大,对于促进我国新剂型的研究开发十分必需的重要品种(如交联羧甲基纤维素钠)。参照美国药典(USP)、欧洲药典(EP)、英国药典(BP)、日本药典(JP),适当增订了一些已有食品、化工国家标准,且国内制药企业应用较多的品种,还有更多品种将在增补本中收载。另一个特点是严格辅料的标准要求,针对性地对产品质量进行控制,针对工艺可能引入的杂质增加检查项目进行分析,对有毒有害杂质严格规定限度。如聚山梨酯 80 性状项下增订了过氧化值,检查项下增订了环氧乙烷(有皮肤、眼部刺激性)和二氧六环(致癌物质)限度规定;胶囊用明胶检查项下对铬含量进行了限定(铬对人体有害,长期吸收,会引起各种气管炎等疾病,甚至诱发癌症)。

药典日臻完善,但并未尽善尽美。CP2010 药用辅料标准存在一定的不足之处,主要表现在如下几方面:品种不足、品种系列化不够、系列化品种未分型收载、收载项目不全、级别不清、表述不一、制法项不够完善等。

1 品种不足

辅料是制剂中的重要组成部分,辅料与制剂互相依存,互相促进,共同发展。随着我国制剂行业的发展,目前常用辅料已增至数百种,药典却只收载了其中的 132 种,不足以满足制剂日新月异发展的需求。我国药典与国外药典相比仍有一定的差距,如美国药典按照辅料功能将药用辅料分为数十个类别,收载约 500 余个品种,既包括传统药用辅料,也包括现代制剂辅料,适应了辅料向系列化、精细化发展的趋势,方便于制药企业选用辅料。

2 品种系列化不够

国家药典委员会“《中国药典》2010 年版药用辅料品种收载和标准修订原则”第一条明确提出,参考国外药典,增补药典辅料品种的规格,完善质量标准。如 CP2005 只收载了聚山梨酯 80,CP2010 增列了聚山梨酯 20,40,60,使聚山梨酯向系列化发展,方便药企选用。

泊洛沙姆(poloxamer)是一种由聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚而成的新型无毒辅料,能增强难溶性药物的溶解度,可供肌肉、皮下、静脉注射应用。泊洛沙姆在国外药物制剂中已得

到广泛使用,目前国内市场对泊洛沙姆的需求也在逐年增加。近年来,泊洛沙姆系列在难溶药物增溶研究和温敏凝胶制剂研究等领域越来越热门。但 CP2010 只收载了 P188,而 USP32-NF27^[3]收载了 P124, P188, P237, P338, P407 等 5 个规格。品种系列化不够,一定程度上束缚了我国药新型物制剂的发展。

滴丸的研究和发展是与基质和冷凝剂的发展相辅相成的^[4],但 CP2010 收载的辅料品种系列化不够,不足以满足滴丸制剂发展的需求,在一定程度上制约了滴丸剂的快速发展。速释型滴丸剂的常用辅料有聚乙二醇类(1500,2000,3000,4000,6000,8000,10000,20000)、硬脂酸酯、甘油、明胶、泊洛沙姆 188 等。但 CP2010 收载的 PEG(英文名 Macrogol)只有相对分子质量在 400,600,1 000,1 500,4 000,6 000 的 6 个品种。而 USP32-NF27 收载的 PEG(名为 polyethylene glycol)相对分子质量在 200~8 000 的 45 个规格。JP15^[5]逐个品种单列,和《中国药典》类似,收载的 PEG(英文名为 macrogol 和 polyethylene glycol)相对分子质量为 400,1 500,4 000,6 000,20 000 的 5 个品种。EP5.0^[6]收载的 PEG(名为 Macrogols)相对分子质量为 300~35 000 的 12 个规格,BP2009 与 EP5.0 同。为与国外药典较好地对接,建议 CP2010 增订 PEG 的另一个英文名称 polyethylene glycol,2 个同时收载。

3 系列化品种未分型收载

CP2010 收载的系列化品种有聚乙二醇系列 6 个品种、聚山梨酯系列 4 个品种、聚丙烯酸树脂系列 3 个品种、聚甲基丙烯酸铵酯系列 2 个品种,还有很多辅料有待系列化收载,如泊洛沙姆、倍他环糊精等。国外辅料的药典规格明确、分型较细,建议学习国外药典,系列化分型号收载,改进目前每个品种规格单列的形式。如 CP2010 收载的二甲基硅油,为二甲基硅氧烷的线性聚合物,是由二氯二甲基硅烷与少量一氯三甲基硅烷经水解、缩聚而得,因聚合度不同而有不同黏度。按运动黏度的不同,分为 20,50,100,200,350,500,750,1 000,12 500,30 000 十个型号。

4 收载项目不全

欧、美、日药典收载的辅料标准,制订项目细致严格,测试方法先进,国外药厂仍将其视为最低标准,纷纷开发生产高品质、高纯、超纯产品以适应市场需求。CP2010 收载项目不全,检测指标较国外药典并不算很严格,但却有企业认为某些辅料的质量指标制定过于严苛。究其原因,可能确实有个别辅料标准盲目照搬照抄国外药典,而未顾及我国制剂还比较落后的国情;但近年来药害事件频发,药典标准在一定

程度上“就严不就宽”的时代已经到来。

EP5.0对聚山梨酯80的脂肪酸含量进行了测定,而CP2010未收载该项指标。羧甲淀粉钠是片剂等口服制剂的常用崩解剂,其主要是通过快速吸水使药物迅速溶胀而崩解,但是CP2010所收载的皆为常规检查项目,不能很好地保证其功能性,建议增订与其功能相关的一些检查项目,如吸水膨胀度。

药用辅料通则规定,药用辅料的包装上应注明为“药用辅料”,且药用辅料的适用范围(给药途径)、包装规格及贮藏要求应在包装上予以明确。正文品种未见包装规格项,市售辅料规格参差不齐也就不足为奇了,这也在一定程度上影响着辅料的安全使用。

5 级别不清

药用辅料通则规定,注射剂药用辅料应符合注射用质量要求,但正文注明供注射用的品种只有甘油。这对辅料的应用缺乏实际指导意义,同时可能给药品管理带来不便。据了解,注射剂说明书中标注的不同生产厂家之间的同一品种辅料名称存在差异,如卵磷脂,有“精制卵磷脂”、“卵磷脂(供注射用)”、“注射用卵磷脂”等不同名称。

很多常用中药注射剂有效成分是水难溶性的物质,在成型工艺中一般多采用适量聚山梨酯80作增溶剂,如野菊花注射液、热毒宁注射液、参附注射液、参麦注射液、柴胡注射液、复方当归注射液、醒脑静注射液等均采用吐温80增溶,可有效消除注射液的混浊或乳光,使药液澄明。据统计,中药部颁标准收载的中药注射剂注明添加的增溶剂全部为聚山梨酯80;据调查,标准中未注明添加聚山梨酯80的,药品说明书中却有标注使用的现象,如热毒宁注射液;据报道,有些药品说明书中未注明添加聚山梨酯80的,却在实验室条件下检测出已添加,如生脉注射液、正清风痛宁注射液^[7]等。足见聚山梨酯80在注射剂中应用的普遍,但CP2010并未收载注射用聚山梨酯80。

CP2010第二部“正文品种(第二部分)”本来就是专门收载药用辅料的部分,却每个品种都设“【类别】药用辅料”项,有画蛇添足的嫌疑。且药用辅料通则中指出,按作用与用途分类可分为溶媒、抛射剂、增溶剂、助溶剂、乳化剂、着色剂、黏合剂、崩解剂、填充剂、润滑剂、润湿剂、渗透压调节剂、稳定剂、助流剂、矫味剂、防腐剂、助悬剂、包衣材料、芳香剂、抗黏着剂、抗氧剂、螯合剂、渗透促进剂、pH调节剂、增塑剂、表面活性剂、发泡剂、消泡剂、增稠剂、包合剂、保湿剂、吸收剂、稀释剂、絮凝剂与反絮凝剂、助滤剂等。但类别项重复表述,不免有“啰嗦”之嫌,如聚山梨酯80的类别项为药用辅料,增溶剂和乳化剂等。

CP2010按用途分类已经有苗头了,但是未成气候。如羟丙基倍他环糊精类别项为“药用辅料(供口服用)”、甘油的名称为“甘油(供注射用)”、二甲基亚砜类别项为“药用辅料,吸收促进剂和溶剂等(仅供外用)”、泊洛沙姆188类别项为“药用辅料(供口服用)”。

目前我国对药用辅料的分类和管理不能满足现代制剂技术对药用辅料的要求,一些替代辅料(如标准中缺乏注射用辅料却要求使用,生产中只能用非注射用辅料替代)被用于药品生产中,从而埋下了药品临床安全隐患。药用辅料分类不够细化,对管理和使用造成不良影响。

6 表述不一

正文品种甘油(供注射用)中检查项下炽灼残渣规定为“遗留残渣不得过2mg”,而聚山梨酯80为“遗留残渣不得过0.2%”。建议统一表述。

7 制法项不够完善

“标准制修订原则”第一条明确提出,应结合生产工艺,在质量标准制定中可增加制法项。但现有制法基本上较简单,如一句话带过,几乎形同虚设。且生产中有些辅料的制法有2种或更多种,但制法项只述及其中一种,故以之指导辅料生产工艺欠妥。

8 其他

以PEG的黏度为例,各国药典的要求范围相差甚远,如CP2010中PEG400的运动黏度为 $37 \sim 45 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$,USP32-NF27为6.8~8.0个动力黏度单位,EP5.0中的运动黏度为 $94 \sim 116 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$,动力黏度为 $105 \sim 130 \text{ mPa} \cdot \text{s}$,这对辅料的国际交流与世界贸易将是一种阻碍。究其原因,各国药典黏度测量仪器、方法(如温度等)各不相同。就CP2010而言,PEG系列的测定温度都为 $40 \text{ }^\circ\text{C}$,但PEG400,1000,1500,4000,6000所用毛细管内径为0.8mm,而PEG600所用毛细管内径为1.5mm;且有的明确表述了用平氏黏度计,有的未提及,表述有欠统一,足见系列收载的必要。是否需同时对运动黏度和动力黏度加以限定,值得进一步研究。

9 结语

《中国药典》2010年版药用辅料标准取得了历史性的进步,但仍不能完全满足国内药用辅料行业发展的需求,故笔者建议国家药典委员会吸取各科研院所、制药企业、药用辅料生产厂家的意见,促使我国药用辅料标准日臻完善,促进药用辅料的发展和药物制剂的创新,保障人民的用药安全。

[参考文献]

- [1] 中国药典[S].2010.
- [2] 中国药典[S].2005.
- [3] 美国药典委员会.美国药典(USP32-NF27)[S].2008.
- [4] 南莉莉,张斌.中药滴丸剂研究现状及发展前景[J].上海医药,2009,30(10):460.
- [5] 日本公定书协会.日本药局方(JP15).15版[S].2006.
- [6] 欧洲药典委员会.欧洲药典.55版[S].2005.
- [7] 闫位娟.中药注射剂致敏性研究[D].桂林:广西医科大学,2009.

[责任编辑 邹晓翠]