

专栏: 药用辅料功能性及其评价技术

· 专家评述 ·

药用辅料及其功能性要求的药典演进和实践意义

孙春萌*

(中国药科大学药学院药剂系, 国家药监局药物制剂及辅料研究与评价重点实验室,
药用辅料及仿创药物研发评价中心, 南京 210009)



[专栏主编] 孙春萌, 博士, 中国药科大学药学院教授, 博士生导师, 国家高层次青年人才, 入选江苏省杰青等省级人才计划 6 项。现任校党委教师工作部副部长, 国家药品监督管理局药物制剂及辅料研究与评价重点实验室副主任; 兼任中国药学会药剂专委会委员, 中国药学会药用辅料专委会委员, 中国药品监督管理研究会药品辅料与包材监管研究专委会委员, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 编委, 《中国药科大学学报》编委等; 曾任药学院药剂系主任助理、副主任、主任(2016–2024), 国家药监局药品审评中心外聘审评员(2017–2018), 共青团中国药科大学委员会兼职副书记(2019–2024)。长期从事药用辅料和药物传递技术研究, 先后主持国家自然科学基金 4 项, 国家药品标准提高计划 13 项, 国家科技重大专项子任务、江苏省自然科学基金、校企合作课题等 30 余项; 主持和参与国家药典委员会、国家药监局药品审评中心等行业技术指南和指导原则制修订 10 余项; 通过技术服务, 支持合作单位获 1 类生物制品生产批件 1 个、2.2 类创新化药制剂生产批件 1 个、补充申请生产批件 5 个、辅料包材转“A”3 个。参编《中华人民共和国药典》等专著 4 部、教材 5 部; 获授权发明专利 14 项; 以第一作者或通信作者在 *Nature Communications*、*Advanced Science* 等国内外主流学术期刊发表论文 70 余篇。

中图分类号 R944 文献标志码 A

文章编号 1000-5048(2024)06-0721-04

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2024112101

药用辅料是药物制剂的重要物质基础。1984 年, 我国首部《药品管理法》中即对辅料进行了定义, 第五十七条规定, “辅料: 指生产药品和调配处方时所用的赋形剂和附加剂”。至今, 《药品管理法》历经数次修订和修正, 辅料的定义一直没有变化。

与之不同的是, 直至 2010 年, 药用辅料才首次以通则的形式收载于《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》, *China Pharmacopeia* 或 *ChP*), 其中对于辅料的定义在《药品管理法》中辅料定义的基础上进行了扩充。随后, 在历版药典修订时, 药

用辅料的定义均有小幅调整, 也使之不断完善, 更加严谨(表 1)。

此外, 《中国药典》药用辅料通则中还对辅料的功能作用进行了描述, 例如, 2015 年和 2020 年版《中国药典》中规定, “在作为非活性物质时, 药用辅料除了赋形、充当载体、提高稳定性外, 还具有增溶、助溶、调节释放等重要功能, 是可能会影响到制剂的质量、安全性和有效性的重要成分”。2024 年 4 月, 国家药典委员会对于新修订的药用辅料标准草案进行公示, 其中药用辅料的定义与 2020 年版《中国

表 1 历版《中国药典》中药用辅料通则收载情况及其定义

版 本	部	编 号	定 义
2010	二部	附录 II	药用辅料系指生产药品和调配处方使用的赋形剂和附加剂; <u>是除活性成分以外</u> ,在安全性方面已进行了合理的评估, <u>且</u> 包含在药物制剂中的物质。
2015	四部	0251	药用辅料系指生产药品和调配处方使用的赋形剂和附加剂; <u>是除活性成分或前体以外</u> ,在安全性方面已进行了合理的评估, <u>并且</u> 包含在药物制剂中的物质。
2020	四部	0251	药用辅料系指生产药品和调配处方使用的赋形剂和附加剂; <u>是除活性成分或前体以外</u> ,在安全性方面已进行了合理的评估, <u>一般</u> 包含在药物制剂中的物质。

药典》保持一致,在功能描述中删除了“在作为非活性物质时”,笔者认为,修订后的表述更加客观而全面,虽然药用辅料在药物制剂中并非直接发挥预防、诊断、治疗疾病的“活性”,但其并非“惰性”物质,这也是辅料定义中明确规定需要进行安全性评估的重要基础。

在药物制剂开发过程中,处方筛选是重要的研究内容之一,而处方筛选的本质是确定辅料种类、型号及其用量的合理性。无论从原辅料相容性、辅料对主药和/或杂质检测可能存在的干扰、工艺可行性、成本控制等任一方面考虑,在保证制剂安全性、有效性、成型性等需求的前提下,处方中辅料的种类和用量均应坚持“越少越好”的原则,这也意味着处方中的每一种辅料均“必不可少”且发挥特定的功能。需要指出的是,辅料的功能性具有“同一辅料,多种功能”和“同一功能,多种辅料”的特点,例如,淀粉在固体制剂中可作为填充剂、黏合剂、崩解剂等使用,崩解剂可以选择羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮等。为了更好的评判辅料的功能性和处方中辅料的适用性,药用辅料“功能性相关指

标(functionality-related characteristics, FRCs)”这一概念应运而生。本期专题以药用辅料为切入点,重点关注辅料 FRCs 及其评价技术的最新研究进展。

早在 20 世纪 90 年代,《欧洲药典》率先引入 FRCs 的概念;随后,《美国药典-国家处方集》(United States Pharmacopeia-National Formulary, USP-NF)采纳该理念并作为独立章节进行收载,即<1059> Excipient Performance。在我国,国家药典委员会于 2011 年立项开展相关课题研究,并在 2014 年发布的 2010 年版《中国药典》第三增补本中作为附录收载“药用辅料功能性指标研究指导原则”;随后,2015 年版《中国药典》新增第四部,并收载该指导原则,编号<9601>。相较于同期颁布的 USP38-NF33, ChP 2015 <9601>在体例上和功能类别的数量上均存在一定差异(表 2)。2018 年,国家药典委员会立项对 ChP 2015 <9601>进行修订,从体例、内容上均进行了大幅调整,并在 2020 年版《中国药典》中进行呈现(表 2)。与此同时,截至 2024 年,历版《美国药典》未对<1059>进行大幅调整。

表 2 历版《中国药典》(ChP) <9601>和《美国药典》(USP) 2024 <1059>比较

药 典	USP 2024 <1059>	ChP 2015 <9601>	ChP 2020 <9601>
指导原则名称	Excipient Performance	药用辅料功能性指标研究指导原则	药用辅料功能性相关指标指导原则
分类方式	区分剂型的功能分类	不区分剂型的功能分类	不区分剂型的功能分类
收载数量	9类制剂, 37个功能类别	11个功能类别	19个功能类别
功能类别体例	概述→功能机制→物理性质→化学性质→功能性相关指标及对应通则→其他信息	概述→功能性指标及对应通则	概述→化学性质→物理性质→功能机制→功能性相关指标及对应通则

由表 2 还可以看出,2020 年版《中国药典》对<9601>的名称进行了调整,使之更符合国际惯例,表述更加准确。笔者认为,我国药典的分类方式和体例具有更好的适用性和逻辑性。首先,不区分剂型的功能分类可以避免不同剂型含有相同功能类别辅料而难以处理的情形,例如,《美国药典》<1059>中将 pH 调节剂列为口服液体剂用辅料的功能类别,但其在无菌制剂、半固体制剂、眼用制剂、透皮

制剂等剂型中也均可使用;其次,剂型的种类繁多,难以在药典中一一呈现,例如,《美国药典》<1059>中列出的片剂和胶囊剂所涉及辅料功能类别,部分亦适用于颗粒剂、微丸等剂型,而后两者并未体现;再者,我国药典“化学性质→物理性质→功能机制”的顺序更符合认知规律,笔者认为,物质的化学结构和组分是化学性质的基础,在此基础上结合生产工艺使辅料具备不同的物理性质,继而在药物制剂

中以特定的功能机制发挥作用。本期专题中由沈阳药科大学付强教授课题组撰写的《**药用辅料对无定形固体分散体中药物过饱和的影响**》一文综述了聚合物、小分子辅料以及多孔材料对无定形固体分散体溶解后所形成药物过饱和溶液的影响, 重点介绍了各类药用辅料对药物过饱和溶液的作用机制, 为无定形固体分散体处方中药用辅料的合理选择提供了理论指导; 由中国药科大学魏元锋副教授课题组撰写的《**药用辅料在中药制剂中的应用研究进展**》一文从预混与共处理辅料、改性辅料、“药辅合一”辅料等三个方面综述了中药制剂用辅料的最新研究成果, 全面分析了各类辅料的功能特点和应用场景, 提出了新型中药制剂用辅料的开发方向。

在 2025 年版《中国药典》修订周期中, 国家药典委员会委托中国药科大学牵头, 联合中国食品药品检定研究院、沈阳药科大学、中国科学院上海药物研究所等多家单位对<9601>进行进一步修订, 并于 2024 年 8 月公示新版标准草案。本次修订除将功能类别扩充至 25 个以外, 对体例和内容也进行了一定的调整, 例如, 将化学性质和物理性质合并为理化性质, 突出二者的关联性, 也更易于读者理解。为进一步提高该指导原则的可操作性, 国家药典委员会已立项开展多个 FRCs 的通用检查法项目研究, 包括临界胶束浓度测定法、成膜材料性能测定法、表面张力测定法、崩解剂性能测定法、磷脂类辅料相变温度通用测定方法、粉体流动性测定指导原则等, 部分已完成公示并计划收载于 2025 年版《中国药典》。同时, <9601>公示稿中也指出, 对于本指导原则中未包含的功能类别和功能性相关指标, 研究时可自行设立; 此外, 同一功能性相关指标可采用不同检查法进行研究, 不局限于本版药典中收载的方法, 研究时亦可另行建立检查法。本期专题中由中国食品药品检定研究院撰写的《**超高效合相色谱串联四级杆飞行时间质谱在司盘组成成分分析方法中的应用研究**》一文通过建立新方法, 实现了对司盘各组分进行定性分析以及对不同牌号司盘间组成差异的区分, 对司盘质量控制、工艺评价、制剂应用选择等具有重要指导意义。

为推动产业发展, 早在 2016 年, 工信部等六部委在联合印发的《医药工业发展规划指南》中就提出, 开发用于高端制剂、可提供特定功能的辅料和功能性材料。国家药监局药品审评中心在多个

药学研究技术指导原则和个药指南中对辅料 FRCs 或关键物料属性 (critical material attributes, CMAs) 研究提出要求, 例如, 《纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行)》中指出, 在纳米药物的开发过程中, 辅料选择和使用应综合考虑其功能性和安全性; 《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行)》中要求, 研究者应根据辅料与材料的特性以及在制剂中的用途, 对辅料与材料(特别是可能影响透皮贴剂黏附性能、透皮性能及生物利用度的辅料与材料)的功能性相关指标进行研究, 关注其功能性是否可满足制剂需求; 《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)》中规定, 对某些大分子聚合物等关键性辅料, 应结合其修饰基团种类、数量、聚合度、相对分子质量分布等特性指标加以控制; 《盐酸多柔比星脂质体注射液仿制药研究技术指导原则(试行)》中指出, 仿制药应与参比制剂选择相同来源(天然的或合成的)的脂质辅料, 制定严格的内控标准, 并提供研究资料证明仿制药所采用的脂质辅料与参比制剂中的脂质辅料相似(如各组分比例); 而《脂质体药物质量控制研究技术指导原则》则对脂质体结构或功能性成分(尤其是磷脂)提出了全面而明确的质控要求。值得注意的是, 虽然 FRCs 和 CMAs 均可作为辅料区分规格/型号的重要参考, 但前者多为辅料应用的关注点, 用于判定辅料对制剂性能的影响(即辅料适用性), 后者多为辅料质控的关注点, 用于判定辅料自身质量的差异或优劣。本期专题中由湖南省药品检验检测研究院撰写的《**不同来源药用辅料二氧化钛 12 种元素杂质筛查及其与白度相关性分析**》一文采用优化后的酸提取前处理法, 建立了筛查二氧化钛中 12 种元素杂质的电感耦合等离子体质谱方法, 对比分析了国内外 10 家生产企业 29 批二氧化钛样品的元素杂质和白度值控制水平的差异, 并采用 Pearson 相关系数法对元素杂质残留量与白度进行相关性分析, 为进一步合理设置二氧化钛质控指标提出了合理建议。

近年来, 随着我国药品医疗器械审评审批制度改革以及仿制药质量和疗效一致性评价工作的深入开展, “药用辅料是保障药品质量的基础和影响制剂性能的关键因素”这一观点已在业界形成广泛共识, 而辅料功能与制剂性能直接相关, 因此对辅料功能性相关指标的研究尤为重要。本期专题中

由中国药科大学涂家生教授课题组撰写的《2910 型羟丙甲纤维素关键物料属性与薄膜包衣性能相关性研究》一文对不同来源和不同型号的羟丙甲纤维素辅料自身理化性质及其成膜特性进行了全面评价,进一步采用主成分分析和正交偏最小二乘判别分析建立二者相关性,明确了不同 FRCs 对羟丙甲纤维素薄膜包衣性能的影响程度,可作为辅料生产和制剂研发中选择辅料质控项目的重要参考。

综上,通过近二十年的实践探索,我国对药用辅料及其功能性的认识不断全面、理解不断深入,相关法规内容和技术要求持续完善,但仍要清醒地认识到,我国药用辅料产业仍处于起步阶段,部分高端制剂所用关键辅料仍主要依赖进口,辅料行业整体产值在医药总产值中的占比仍远低于国际先

进水平。笔者认为,加强对药用辅料 CMAs/FRCs 的研究并建立辅料功能性和制剂性能的相关性,是从根本上了解国内外同类辅料“差异”,制定国产辅料质量一致性标准及质量提升策略的重要举措。相信在国家持续重视辅料产业发展,辅料研究专业化程度和投入不断提升,以及产业链上下游合作不断紧密的历史背景下,国产药用辅料的品类必将持续丰富、质量必将稳步提升,进而有力支撑我国生物医药产业的高质量发展!

最后,笔者对在本文撰写过程中给予悉心指导的中国药科大学涂家生教授、中国食品药品检定研究院化学药品检定首席专家孙会敏研究员、国家药典委员会陈蕾主任药师、国家药监局药品审评中心章俊麟副主任药师等专家致以由衷的谢意!

引用本文 孙春萌. 药用辅料及其功能性要求的药典演进和实践意义 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(6): 721 – 724.

Cite this article as: SUN Chunmeng. Evolution in pharmacopoeia and practical significance of pharmaceutical excipients and the requirements of their functionality[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(6): 721 – 724.