

药用辅料

薄膜包衣预混剂生产和应用

Production and Application of a Pharmaceutical
Excipient—Thin Film Coating

胡崇茂 编著

中国医药科技出版社

药用辅料

薄膜包衣预混剂生产和应用

胡崇茂 编著

中国医药科技出版社

内 容 提 要

薄膜包衣技术在我国药物制剂领域得到了较快发展。本书介绍药用薄膜包衣预混剂的生产和应用知识。

全书共分为五章。第一章介绍了药物制剂包衣的目的,薄膜包衣预混剂使用特点及分类,薄膜包衣预混剂的国内外研究应用情况;第二章介绍药用薄膜包衣预混剂常用的组成材料;第三章为药用薄膜包衣预混剂生产技术管理;第四章为药用薄膜包衣预混剂质量控制,重点介绍了薄膜包衣预混剂生产用原材料、中间产品和成品的质量标准、检验方法以及检验用主要仪器设备;第五章为药用薄膜包衣预混剂应用,重点阐述了各类型薄膜包衣预混剂在中药、化药制剂中的应用方法,基础配方和注意事项,薄膜包衣过程中常出现的问题及预防解决措施。附录介绍我国关于药用辅料的相关法律法规。

本书可作为药物制剂研究机构、药品生产企业从事薄膜包衣预混剂研发、生产、质量检验和使用时的参考资料;也可作为相关高等院校教学时的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

药用辅料:薄膜包衣预混剂生产和应用/胡崇茂编著. —北京:中国医药科技出版社, 2014. 5

ISBN 978 - 7 - 5067 - 6764 - 4

I. ①药… II. ①胡… III. ①薄膜包衣片 - 辅助材料 IV. ①TQ460. 4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 075410 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 [www. cmstp. com](http://www.cmstp.com)

规格 710 × 1020mm $\frac{1}{16}$

印张 32 $\frac{1}{2}$

字数 570 千字

版次 2014 年 5 月第 1 版

印次 2014 年 5 月第 1 次印刷

印刷 三河市万龙印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 6764 - 4

定价 80.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

前言

PREFACE

薄膜包衣技术自 20 世纪 80 年代在我国药物制剂领域得到了较快发展，但由于我国长期存在“重原料、轻辅料”现象，因而对很多药用辅料的生产和应用研究并未开展起来，特别是对某些不属于常规使用的、属于“边缘性”的辅料如薄膜包衣预混剂等。鉴于作者长期从事这方面的研发和生产实践工作，所以，经常有业界同仁向作者提议写一本这方面的专著，以填补我国药用薄膜包衣预混剂缺少生产和应用研究参考资料上的空白。面对业界同仁的厚爱和期待，作者伏案三载，精心编撰，历经数次修改，终于让这本《药用辅料——薄膜包衣预混剂生产和应用》与大家见面。

本书共分为五章。第一章为药用薄膜包衣预混剂概述，介绍了药物制剂包衣的目的，薄膜包衣技术及其特点，薄膜包衣预混剂使用特点及分类，薄膜包衣预混剂的含义范畴等内容；第二章为药用薄膜包衣预混剂常用的组成材料，对薄膜包衣预混剂生产时常用的材料，如成膜剂、增塑剂、色料等，从名称、来源和制法、理化性质、在药剂中的应用、安全性、注意事项等几个方面加以介绍；第三章为药用薄膜包衣预混剂生产技术管理，以药用辅料生产质量管理规范要求为主线，从厂房、设施和设备，物料，卫生，验证，文件，生产过程，质量监控和生产工艺等几个方面对药用薄膜包衣预混剂的生产技术管理进行阐述；第四章为药用薄膜包衣预混剂质量控制，重点介绍了薄膜包衣预混剂生产用原材料、中间产品和成品的质量标准，检验方法，以及检验用主要仪器设备；第五章为药用薄膜包衣预混剂应用，重点阐述了各类型薄膜包衣预混剂在中药、化药制剂中的应用方法，基础配方和注意事项，薄膜包衣过程中常出现的问题及预防解决措施。附录介绍我国关于药用辅料的相关法律法规。

本书可作为药物制剂研究机构、药品生产企业、薄膜包衣预混剂生产企业从事薄膜包衣预混剂研发、生产、质量检验和使用时的参考资料；也可作为医药行政监督管理人员、相关高等院校教学时的参考用书。

编著《药用辅料——薄膜包衣预混剂生产和应用》是作者的一项尝试性工作，尽管在编撰过程中付出了很大努力，但由于水平和时间所限，错误和不妥之处在所难免，故真切期望广大读者予以批评指正。

编者

2014 年 1 月

目录

CONTENTS

第一章 药用辅料薄膜包衣预混剂概述	(1)
第一节 药物制剂包衣目的	(2)
第二节 薄膜包衣技术	(3)
第三节 薄膜包衣预混剂的定义、使用特点及分类	(5)
第四节 薄膜包衣预混剂的国内外研究应用情况	(7)
第五节 我国关于药用辅料的相关法律法规	(9)
第二章 薄膜包衣预混剂常用的组成材料	(11)
第一节 薄膜包衣预混剂的组成	(12)
第二节 薄膜材料的成膜机制	(13)
第三节 薄膜包衣材料的要求及选用原则	(14)
第四节 薄膜包衣材料的分类	(14)
第五节 常用的薄膜包衣材料	(16)
第六节 薄膜包衣预混剂中常用的增塑剂	(47)
第七节 薄膜包衣预混剂中常用的着色剂	(53)
第八节 薄膜包衣预混剂中常用的表面活性剂	(61)
第九节 薄膜包衣预混剂中常用的其他辅料	(64)
第十节 薄膜包衣预混剂使用时常用的分散介质	(67)
第三章 薄膜包衣预混剂生产管理	(71)
第一节 概述	(72)
第二节 薄膜包衣预混剂的生产对机构和人员的要求	(75)
第三节 薄膜包衣预混剂的生产对厂房、设施和设备的要求	(80)
第四节 薄膜包衣预混剂生产对物料的要求	(127)
第五节 薄膜包衣预混剂生产对卫生的要求	(130)
第六节 薄膜包衣预混剂的生产对验证的要求	(137)
第七节 薄膜包衣预混剂的生产对文件管理的要求	(238)
第八节 薄膜包衣预混剂的生产对生产管理的要求	(239)
第九节 薄膜包衣预混剂生产工艺	(253)

第四章 薄膜包衣预混剂的质量保证和质量控制	(257)
第一节 《药用辅料生产质量管理规范》对药用辅料质量保证和质量控制的要求	(258)
第二节 成品质量标准	(265)
第三节 中间产品质量标准	(272)
第四节 原材料质量标准	(274)
第五节 薄膜包衣预混剂检验常用仪器设备	(335)
第六节 薄膜包衣预混剂质量控制实验室的管理体系	(372)
第五章 薄膜包衣预混剂的应用	(395)
第一节 概述	(396)
第二节 薄膜包衣预混剂在药物制剂中的应用	(396)
第三节 胃溶型薄膜包衣预混剂在不同类型制剂中的应用	(425)
第四节 肠溶型薄膜包衣预混剂在不同剂型上的应用	(438)
第五节 缓控释型薄膜包衣预混剂在药物制剂中的应用	(447)
第六节 薄膜包衣过程中常出现的问题及预防解决措施	(449)
附录 我国关于药用辅料的相关法律法规	(462)
一、中华人民共和国药品管理法	(462)
二、药用辅料生产质量管理规范	(475)
三、药用辅料管理办法（试行）（征求意见稿）	(486)
四、药用原辅材料备案管理规定（征求意见稿）	(495)
五、药用辅料注册申报资料要求	(499)

第一章

药用辅料薄膜包衣预混剂概述

第一节 药物制剂包衣目的

给药物制剂包衣,最早可以追溯到我国古代,例如《三因极一病证方论》(简称《三因方》,宋代,陈言撰于1174年)中就有关于对“红丸子”包衣的叙述:“上药为末,米糊为丸,如梧桐子大,朱砂为衣。”《万氏家抄方》(明代,万明辑)中有“上为细末,炼蜜为丸,如芡实大,青黛为衣,金箔裹之”的记载。古人之所以对这些药物进行包衣,主要是根据药物治疗疾病的需要而进行的,有的是为了引药入经,有的是为了减缓药物的毒性,有的是为了改善药物制剂的外观,有的是为了对药物制剂起到保护作用,有的同时兼有几种作用。

现代对药物制剂进行包衣的目的:掩盖药物的苦味或不良气味,改善患者用药的顺应性;使药物与外界环境中的影响因素如空气中的氧气、水分、二氧化碳、微生物、光线等隔绝,使那些遇到光线或在空气中易氧化变质的药物成分得到保护,也能在一定程度上阻断易挥发性药物成分的挥发散失,从而提高药物稳定性;有的药片外表粗糙色泽灰暗,包衣后可使药品外表美观;有的药物活性成分带有颜色,且易黏附迁移污染患者的衣物及手,包衣后可避免这种情况的发生;有的药片包衣后可在不影响片子溶出度情况下增加片子硬度,减少片子破碎,既可提高药品生产收得率,又可避免药品在运输过程中破碎;包制功能性衣膜还能起到调节药物释放规律的作用,如胃溶衣、肠溶衣、缓释衣、控释衣、靶向定位衣和渗透泵衣等;通过包衣,可将几种不能相容的药物隔离后,再将其放在一起制成丸剂、片剂、胶囊剂等。

现代药物制剂包衣技术是由包糖衣技术经多年发展而来的,包糖衣的目的是为了克服苦味片剂不易吞服的缺点,因它可改善味道及使外观优美。包衣有多种功能,如肠溶衣可使药物到达小肠后才开始释放。到了20世纪50年代初,第一次用于医药制剂工业生产的薄膜包衣技术在美国诞生,美国雅培药厂于20世纪50年代首先推出薄膜包衣预混剂,并用“Filmtab”商标取得专利。经过几十年的发展,生产设备和工艺不断完善,高分子薄膜包衣材料陆续问世。随着高分子材料工业的迅速发展,医药工业中薄膜包衣技术逐步成熟并广泛应用于制剂生产中,经过长达半个多世纪的发展,该项技术在世界医药制剂工业生产领域中已得到广泛的应用。我国薄膜包衣技术的推广应用起步较晚,20世纪80年代末,薄膜包衣技术才引入我国,一些大型制药企业才开始引进这项技术,至90年代末期,薄膜包衣技术正式应用于我国的中成药片剂生产中。

近些年来,薄膜包衣技术在我国制剂生产中得到迅猛发展,以推广应用

该技术和研制开发经营相关包衣材料的专业技术公司也相继出现，为薄膜包衣技术在制剂工业中的广泛应用起到了积极的推动作用，薄膜包衣技术有逐渐取代糖衣技术的趋势，目前在发达国家，薄膜包衣片已基本上取代了糖衣片。

第二节 薄膜包衣技术

薄膜包衣技术，是指利用多种化学稳定性强的、惰性高分子材料的物理化学性能的差异性，及其分子排列和结构特点，通过合理配比，并加入其他辅助材料，在温和的加工条件下，不改变其化学性质，活化这类高分子材料的特定基团，激活表面活性，改变原来物质分子的排列方式，使形成新的成膜混合物，即薄膜包衣预混剂。使用时用适宜的溶剂（多为水或不同浓度的乙醇）通过搅拌使其分散成均匀细腻的包衣液，再用专用包衣设备将包衣液雾化后喷洒于固体药物制剂表面，在一定温度下干燥，使在制剂表面形成数微米（通常 $20 \sim 100 \mu\text{m}$ ）厚的塑性薄膜层，根据所用材料不同，该薄膜层具有不同的功能。

20 世纪 90 年代以来，随着各种新型高分子聚合物的诞生及高效包衣锅的研制成功，薄膜包衣技术得到迅猛发展，薄膜包衣技术被逐渐应用于片剂特别是中药片剂的生产，大大提升了我国中药制剂工业生产水平和中药制剂的质量。

与传统的糖衣片比较，薄膜包衣主要有如下优点：

薄膜包衣后的片剂质量好，产品档次高，大大地提升了我国制药工业科技含量。由于其中的成膜剂和多数辅助添加剂都是理化性能优异的高分子材料，使得包成的薄膜衣片不但能防潮、防挥发、避光、掩味和耐磨，而且不易霉变，容易崩解，提高了药物的溶出度、生物利用度，延长了药物的有效期，扩大了药品可销售的国家和地域，有力地促进了我国药物制剂特别是中成药的出口。

薄膜包衣包制过程中，片重增加少（一般仅为 $2\% \sim 4\%$ ）。在片芯等重情况下，包制后的薄膜衣片增加的重量仅是其糖衣片增加重量的十分之一或更少，即等重片芯的薄膜衣片要比糖衣片轻得多。因此，包制薄膜衣不仅在生产上能节约大量的辅料，而且给包装、运输、贮藏和服用方面带来了方便，也节约了开支。

薄膜包衣操作时干燥速度快，生产周期短，能耗少，工作效率高。一般薄膜包衣仅需 $2 \sim 3$ 小时，而包糖衣则需要 $10 \sim 16$ 小时，也就是说，与包糖衣相比，包薄膜衣如用相同的设备，则设备利用率提高 3 倍以上。特别是对温度较敏感的药物，如果采用薄膜包衣，则能大大缩短包衣时受热时间，有利于保护制剂中的

药物成分。

薄膜包衣工艺简单，操作方便，劳动强度小，容易推广应用。包薄膜衣不需要像包制糖衣片那样需要由经验丰富的操作人员操作才能生产出质量合格的产品，只要按照使用说明书规范操作即可完成。

薄膜衣片外观好，形象美。薄膜衣片型美观，色彩丰富鲜艳，刻字清晰，易于识别。药芯可以采用各种平曲造型，颜色可以采用各种鲜艳色彩，企业的商标、标志、字号可直接冲压在药芯上，包衣后仍清晰可辨，对树立和提高企业形象具有非常重要的作用。

薄膜包衣材料品种丰富，可满足各种中药、化药制剂的包衣需求。如今，药用高分子材料和药用辅料品种不断增加，给薄膜包衣带来了较多的材料选择空间。通过精心设计，可以运用这些材料制成各种不同性能特点的薄膜衣，以改变药芯的释药位置和药物释放特性。现在除胃溶膜、肠溶膜外，还有口溶膜、缓释膜、控释膜、复合膜，以及最新型的多层膜、微孔膜，渗透泵包衣、靶向定位包衣等。

薄膜包衣应用范围广。现在薄膜包衣不但广泛应用于片剂、丸剂，而且还应用于微丸、颗粒剂、药物粉末、硬胶囊、软胶囊等。特别是对吸湿性强、易开裂、易发生花斑的中药片剂更显示出良好的优越性。成膜材料还可直接应用于膜剂、混悬剂以及疏水性药物的分散剂等。此外，薄膜包衣技术还可用于农业方面，比如种子包衣，化肥包衣等，以提高种子成活率和化肥稳定性。

薄膜包衣可选用的溶剂品种多。所谓包衣溶剂，是指作为干粉状态的薄膜包衣预混剂在使用前，需要用一种或几种液体来进行溶解、稀释，使成均匀的溶液或混悬液，这样的液体叫做包衣溶剂。包衣溶剂虽然不是薄膜包衣预混剂的组成成分，但却是薄膜包衣预混剂在使用时必不可少的一种组份。薄膜包衣预混剂一般以水作为溶剂配成待用的包衣液，这不但使生产成本得以降低，而且还使操作环境变得舒适和安全，但对某些吸水快或遇水易分解、变质的药物则只能用非水性溶剂，有很多种类可供选择，最常用的是不同浓度的乙醇。

薄膜包衣技术能够实现自动化、标准化，污染小，综合成本低，适合现代工业生产发展的要求。薄膜包衣的设计、工艺、材料、质量都可标准化，这对生产过程实施 GMP 管理和产品销往国际市场均显得尤为重要。

薄膜包衣预混剂中不含蔗糖，糖尿病、肥胖、龋齿等忌糖患者都能适用，从而扩大了药物制剂的适用人群和市场。

需要说明的是，薄膜包衣技术离不开薄膜包衣预混剂这种材料，在下面的章节中将对薄膜包衣预混剂使用特点和分类等内容进行叙述。

第三节 薄膜包衣预混剂的定义、使用特点及分类

一、薄膜包衣预混剂的定义

薄膜包衣预混剂，是指将成膜材料和其他辅助材料按一定的比例，用一定的生产工艺制成的，供包在固体药物制剂表面，对药物制剂起到保护、改变释药规律、改善外观、掩盖药物不良气味作用的一种粉末状混合物。

薄膜包衣预混剂属于药品管理法规中规定的“辅料”范畴。如《药品管理法》第十章附则第一百零二条：“辅料，是指生产药品和调配处方时所用的赋形剂和附加剂。”《中国药典》2010年版二部附录中规定：“药用辅料系指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂；是除活性成份以外，在安全性方面已进行了合理的评估，且包含在药物制剂中的物质。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、缓控释等重要功能，是可能会影响到药品的质量、安全性和有效性的重要成分。”“药用辅料可从来源、作用和用途、给药途径等进行分类。”“按作用与用途分类，可分为“……包衣材料……释放阻滞剂等”。可见，薄膜包衣预混剂属于药用辅料中的一个细分类别。可以这样说，淀粉、糊精、蔗糖、微晶纤维素、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、低取代羟丙纤维素等是口服固体制剂成型时的“内用”辅料，那么，薄膜包衣预混剂则是口服固体制剂成型时的“外衣”，它们从内到外共同组成了口服固体制剂剂型的全部。

二、薄膜包衣预混剂的使用特点

正像包薄膜衣是为克服包糖衣的缺点、发扬它的优点而发展起来的一样，薄膜包衣预混剂是为克服自配包衣液的缺点、发扬它的优点而发展起来的。薄膜包衣预混剂主要有如下四个特点。

同一型号的产品质量均一、稳定。质量优良的薄膜包衣预混剂是在工业化、标准化状态下生产出来的，从原材料进厂、中间产品到成品，步步都有分析检验，达到标准要求后才能进入下一步工序，直至成品出厂。成品到达药厂后还有售后技术服务，这就最大限度地避免了药厂自配包衣液可能发生的各种质量问题，从而达到衣膜质量批批如一的目的。

节约成本。质量优良的薄膜包衣预混剂只需溶解、分散、匀化即可立即用于包衣，包衣操作人员按照产品使用说明书即可直接配制包衣液，无需另配专业人

员进行操作，比企业自配包衣液能节约很多成本。

清洁卫生。质量优良的薄膜包衣预混剂本身不易氧化、霉变、分解、变质，包衣前现用现配成，可避免配制后长时间存放容易发生的分层、沉淀、污染、霉变等现象。

使用方便。质量优良的薄膜包衣预混剂大都是水溶或醇溶的，也可用其他有机溶剂或混合溶剂来溶解分散，配制时间短，操作简单。

三、薄膜包衣预混剂的分类

薄膜包衣预混剂的分类方法目前主要有：按产品功能分类、按使用领域分类、按产品颜色分类等。

1. 按产品功能分类

(1) 胃溶包衣类 包括普通型、高防潮型、抗氧化型、强阻隔型、高效型。此类包衣膜能在胃液环境中溶化崩解。

(2) 肠溶包衣类 包括 BP 型、BP-W 型、BH 型。此类包衣膜能在胃液环境中不变化而在肠液环境中溶化崩解。

(3) 缓控释包衣类 包括缓释型、控释型。该型包衣膜能控制药芯中的药物按照需要的释药规律释放。

(4) 靶向定位包衣类 包括结肠定位型等。该型包衣膜能使药物在需要的位置和时间释放。

2. 按产品应用领域分类

(1) 药物制剂包衣类 包括化学药包衣、中药包衣。

(2) 保健品、食品包衣类 包括保健食品包衣、普通食品包衣。

(3) 农产品包衣类 包括种子包衣、化肥包衣。

3. 按产品颜色分类

(1) 无色透明包衣类 即配方中不含具有避光作用的材料如二氧化钛、滑石粉，以及其他色料等。

(2) 有色包衣类 包括含氧化铁类、氧化铝色淀类、白色类、幻彩类。其中氧化铁类包括红、黄、棕、紫、黑五种颜色，以及混合使用配成的复合颜色。氧化铝色淀类包括红、黄、蓝三种颜色，以及混合使用配成的复合颜色。白色类主要是用二氧化钛、滑石粉等白色色料配制。幻彩类包括红、黄、蓝三种颜色，以及混合使用配成的复合颜色，该类产品带有彩色珠光，包制后的成品色彩光艳亮丽。

第四节 薄膜包衣预混剂的国内外研究应用情况

一、我国薄膜包衣技术及薄膜包衣预混剂的发展概况

药品作为人们用于治疗疾病，有目的地调节生理机能的特殊商品，其使用时的有效性、安全性、质量稳定性和顺应性一直是人们关注的焦点，为了提高药品在这几方面的特性，人们在不断探索使用各种方法和技术来达到目的，比如对药物进行薄膜包衣。所谓薄膜包衣技术，就是在药品生产中，使用一定的工艺技术将安全无毒和物理化学性质稳定的高分子材料（一般需要同时与增塑剂、着色剂等制成预混剂使用）包裹在药物制剂如片剂、丸剂、颗粒剂表面使之形成一层薄薄的膜，让这层膜对药物起到防潮，防氧化，避光，防挥发，防逸出，掩味，调节在人体内的释放规律的作用，如果在材料中添加一定量的着色剂，还可起到美化药品外观，使药品便于识别的作用。

薄膜包衣技术与传统的糖衣技术相比，显示出较明显的优势，如薄膜包衣片的包衣过程只需 2~4 小时就可完成，而糖衣片包糖衣的时间则需要 8~12 小时，从而大大缩短了生产工时，提高了生产效率；薄膜包衣只需要很少量安全无毒、稳定的高分子材料（一般占片重的 3%~4%）就能将药片包裹起来而起到想要的作用，而糖衣片则需要较多的蔗糖、明胶、滑石粉等，材料使用量占到药片重量的 30%~50%，并且工作量大，生产过程复杂，药品质量稳定性差。大量的蔗糖、滑石粉随药片服进人体也有一定的不利之处，而薄膜包衣能隔绝空气中的水分、二氧化碳、氧气以及外界光线等对药物的不利影响，对片芯起到很好的保护作用，提高了药物的质量稳定性，使疗效和安全性得到保证。有的特定的包衣材料可以使药物在人体的特定部位或特定时间崩解释放，使疗效更可靠，治疗部位更精准，治疗效果更持久，药物副作用减小；薄膜包衣药片体积小，方便患者服用；薄膜包衣片通常可以保持片芯上的刻字或刻痕清晰可见，有利于识别和分剂量服用；薄膜包衣片崩解释放药物迅速，起效快，疗效好。因此，大力推广应用薄膜包衣技术，对于提高我国制剂水平具有重大的意义。

20 世纪 50 年代以来，随着高分子材料工业的迅速发展，医药工业中薄膜包衣技术逐步成熟并广泛应用于制剂生产中。在发达国家，薄膜包衣片已基本上取代了糖衣片。我国薄膜包衣技术的推广应用起步较晚，20 世纪 80 年代，一些大型制药企业才开始引进这项技术，20 世纪 90 年代，我国制药企业才普遍认识、学习和使用这项技术，特别是近些年来，薄膜包衣技术作为高尖领域在我国制剂生产中得到迅猛发展，以推广应用该项技术和研制开发经营相关包衣材料的专业

技术公司也相继出现，部分起源于国外的薄膜包衣材料生产技术方法也被国内很多企业所掌握，如丙烯酸树脂系列、纤维素系列等，有的甚至连国外不能生产的高性能包衣材料如聚乙烯醇，国内也有企业攻克了其生产技术难点，将产品推向了市场。此外，刚开始作为化学药包衣使用的这项技术也被国内企业成功应用于中药制剂中，而且还摸索创新了一系列适用于中药制剂包衣的配方和技术。所有这些变化，都为薄膜包衣技术在我国制剂工业中的广泛应用起到了积极的推动作用。

薄膜包衣技术所使用的材料——薄膜包衣预混剂产品的研发成功，是该技术得以发挥作用的根本保证。目前，薄膜包衣预混剂的类型根据其用途和主成膜材料的性质分为胃溶型、肠溶型和缓控释型，其中肠溶型和缓控释型薄膜包衣预混剂由于主成膜材料（高分子包衣材料）品种的限制，仍然不能满足药物制剂包衣的需要。这种高分子包衣材料不仅其性能要满足药物包衣的需要，而且要确保无毒安全，理化性质稳定。当然，目前薄膜包衣预混剂中使用的这些高分子包衣材料的安全性早已被世界各国广泛认可。

当前，我国出现了薄膜包衣技术“热”，不少制药企业意识到薄膜包衣技术在提高药品质量稳定性和改变药物释放规律等方面的重要意义，纷纷引进并应用于生产中，对提高我国药物制剂质量水平起到了较大的作用。然而，从我国制药企业对该项技术应用来看，少部分企业对该技术的认识还存在一定的误区，比如有的企业将薄膜包衣技术仅仅看成是片剂生产中的一个孤立环节或单项工艺，得到的结果往往事与愿违，使得薄膜包衣片达不到预期的效果。其实薄膜包衣作为一项技术，它是一整套的新技术，包括从待包衣药芯质量的控制、薄膜包衣材料的确定、配方筛选和生产、包衣液配制、片剂包衣操作等片剂生产过程中的一系列技术指标及要求的调整和相互配套，与传统的糖衣片生产截然不同，是一项全新的生产技术。还有的企业过于依赖薄膜包衣对药物的保护作用，认为药品只要包上薄膜衣后便可以得到彻底的保护，其包装质量便可忽略轻视，从而给药品在贮藏时的质量防护带来一定的隐患。因此，要以完整、系统、科学、客观的态度对待薄膜包衣技术的引进和推广应用。

值得一提的是，为改变长期药用辅料技术的落后对药物制剂水平提高的不利影响，国家有关部门对包括薄膜包衣技术在内的药物制剂新技术给予了大力支持，出台了不少相应的科技创新优惠条件和扶持政策，并制定了相应的管理法规，如《药用辅料生产质量管理规范》、《药用辅料管理办法（试行）（征求意见稿）》、《加强药用辅料监督管理有关规定（征求意见稿）》等，从研发、生产质量管理和使用上规范该项技术的推广应用，使我国制剂工业生产通过广泛采用薄膜包衣技术而提高到一个新的水平，为提高我国总体制剂生产水平提供了较好的促进作用。

二、国外薄膜包衣技术和薄膜包衣材料研究应用的现状

国外对薄膜包衣技术和薄膜包衣材料研究较早的公司有德国罗姆公司，美国雅培药厂、卡乐康公司等。这些公司主要是依托对各种新材料的开发应用来实现其包衣技术的发展。其中德国罗姆（Rohm）公司推出系列产品如 Eudrait L30D, EudragitRL30D, EudragitL100, EudragitS100, EudragiE30D, Eudragit RL100, EudragitRS100 等各种包衣材料。出于对环境保护等方面的考虑，20 世纪 70 年代以来，包衣介质即已渐渐由最初的有机溶剂向水性溶剂转移，很多水溶性树脂类药物薄膜包衣材料推向了市场，避免了使用有机溶剂配制包衣材料带来的一系列问题。同时，赋予这些不同类型的产品各种不同的、独特的功能，如肠溶包衣，缓释包衣，结肠定位释药包衣等。但是，由于中药为我国独有，中药制剂由于处方组成复杂，片芯性能差别较大，国外薄膜包衣技术研究人员对如何开发出适合中药制剂包衣需要的材料和技术仍然显得不足。

三、薄膜包衣技术未来发展趋势

随着化学工业的不断进步，各种新型包衣材料层出不穷，从而为药物固体制剂的包衣提供了强有力的支撑；包衣设备的创新，包衣工艺的改进使包衣工序变得更加简便，包衣耗时短，效率高，能实现程序化控制。目前，新型智能化高分子包衣材料的研究开发将是药物包衣技术发展的核心。通过对包衣工艺、设备、材料的不断深入研究，结合计算机分子结构设计和控制技术的应用，已经实现了药物制剂量化的设计和控制，使产品能根据程序定量定位释放，环境响应型包衣、脉冲可调式释药包衣系统将极大提升制剂的工艺技术含量，提高药物的治疗作用，这将成为未来薄膜包衣技术发展的主流。同时，鉴于药物包衣用水性丙烯酸树脂材料潜在的经济和环境效益，我国对这类高分子材料的市场需求将更大。

第五节 我国关于药用辅料的相关法律法规

随着国家大力推动药物研发创新和仿制药质量一致性评价等工作的开展，我国药用辅料企业正在对药用辅料品种、质量等方面积极寻求新的突破。随着各界对药品生产质量日益关注，“低调”的药用辅料产业也得到前所未有的重视，国家对药用辅料的管理正在不断加强。

其实，早在 2001 年出台的《药品管理法》中已对药用辅料管理提出了明确要求；2006 年，国家监管部门又发布了《药用辅料生产质量管理规范》，作为推荐性标准供企业参照执行；2012 年 8 月出台的《加强药用辅料监督管理的有关

规定》(以下简称《有关规定》)更是揭开了药用辅料管理的“严”时代。《有关规定》明确提出“药品监督管理部门对药用辅料实施分类管理”,即:对新的药用辅料和安全风险较高的药用辅料实行许可管理,生产企业应取得《药品生产许可证》,品种必须获得注册许可;对其他辅料实行备案管理,对生产企业及其产品进行备案。实行许可管理的品种目录由国家药品监督管理部门组织制定,分批公布。

对实施许可管理的药用辅料,生产企业应按要求提交相关资料,经省级药品监督管理部门按照《药用辅料生产质量管理规范》的要求进行生产现场检查,动态抽样检验,并经国家药品监督管理部门审核合格后,予以注册。国家食品药品监督管理局对辅料注册申请的审核应与相应的药物制剂进行关联。而对实施备案管理的药用辅料,《有关规定》则要求由生产企业提交相关资料,报所在地省级药品监督管理部门备案。省级药品监督管理部门可根据需要进行现场检查和抽样检验。

国务院下发的《生物产业发展规划》也对药用辅料提出了相关要求:除了鼓励新型辅料研发和应用外,在“通用名药品高品质发展行动计划”中,也重点强调要建设辅料数据库,推行药品原、辅料登记备案管理制度。

甚至有人认为,建设药用原、辅料数据库及推行备案制可有效地完善药品生产的监督管理方式,实现药品的可溯性,从而全面促进药用辅料质量的提高,保证药品制剂生产质量,确保用药安全。

薄膜包衣预混剂作为药用辅料的一个分支品种,既具有自身的特性(如配方的针对性,多样性),也具有药用辅料的共性(如安全性,质量可控性),需要按照相关法律法规进行研发、生产、使用和监督管理。

参 考 文 献

- [1] 郑俊民译. 片剂包衣的工艺和原理 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010 年版二部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [3] 陈优生. 药用辅料 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2009.
- [4] 姚静. 药用辅料指南 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [5] 何倩倩, 姚金水, 张希岩, 等. 药用丙烯酸树脂类薄膜材料的研究进展 [J]. 材料导报, 2007, 21 (5A): 213-215.

第二章

薄膜包衣预混剂常用的组成材料