预混与共处理药用辅料的发展与质量管理现状

Development and Quality Management of Pre-mixed Excipient and Co-processed Excipient

王　淼，陈　英，伍伟聪，罗卓雅

（广东省药品检验所，国家药品监督管理局药用辅料质量控制与评价重点实验室，广东广州 510700）

WANG Miao, CHEN Ying, WU Weicong, LUO Zhuoya

(*NMPA Key Lab. of Quality Control and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510700*)

摘要：预混辅料与共处理辅料是在传统辅料基础上开发制得的新型辅料，具开发周期短、生产简便、具特定功能性且质量稳定等特点，有着较好的应用前景。本研究介绍了预混辅料与共处理辅料的发展历史、定义和功能特点，并关注其质量管理现状及存在的问题，以期为促进预混辅料与共处理辅料的发展提供帮助。

关键词：预混辅料；共处理辅料；功能性

中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2022)04-0578-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.023

随着现代药物制剂工业的快速发展，传统药用辅料已无法满足新制剂的研发要求，药物制剂行业对新型辅料的渴求日益迫切。新辅料的开发一般有3种方法：①开发新的化学物质；②对原有辅料进行化学或物理修饰；③预混/共处理辅料（pre-mixed/co-processed excipient）[1]。新合成的化合物用作药用辅料需要进行安全性、稳定性等研究，需要大资金投入，耗时相对较长。对原有辅料进行改造的位点有限，功能提高也是有限的。而预混辅料与共处理辅料则是多种功能的集合，即在传统辅料基础上开发的具有特定配方的组合物，制备工艺相对简单（多采用特定物理加工过程，不会产生新的共价键和化合物）、安全性较高、开发周期短，能节约生产时间和成本。鉴于预混与共处理辅料的以上优点，预混与共处理辅料问世以来，日益受到药用辅料行业和制剂行业的关注[2]，本研究梳理了预混与共处理辅料的发展历史、定义、功能特点、生产及使用情况、标准收载及监管现状和存在问题，并展望其发展前景。

1　发展历史

预混与共处理辅料已有多年的发展历史，世界上许多著名的药用辅料公司都有其知名的预混辅料或共处理辅料。

预混辅料的最典型代表是薄膜包衣预混辅料，预混辅料是企业为生产特定产品而定制的个性化辅料品种，种类较多。薄膜包衣预混辅料中通常包括成膜材料和增塑剂，根据产品需求还可加入着色剂、遮光剂等其中的一种或几种[3—4]。薄膜包衣预混辅料可细分为普通薄膜包衣预混剂和功能性薄膜包衣预混剂，后者包括肠溶型、胃溶型及缓控释型包衣预混剂。20世纪50年代初，美国雅培公司首次推出薄膜包衣预混剂；20世纪60年代，美国卡乐康公司开始致力于各种预混辅料的研究与生产，其著名的薄膜包衣系列产品欧巴代（Opadry）以羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、乙基纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯（PVAP）等高分子聚合物为主要成膜材料，聚乙二醇、丙二醇、枸橼酸三乙酯等作为增塑剂，并可根据客户的特殊要求调整其中的色素，以呈现个性化的外观。欧巴代已被开发成不同功能型号、多代次的系列产品，并在全世界范围被众多制

收稿日期：2021-05-12

基金项目：国家药典委员会药品医疗器械审评审批制度改革专项课题(ZG017-05-02)

作者简介：王　淼(1980—)，男，副主任药师，从事药用辅料质量标准研究工作。

通信作者：罗卓雅(1963—)，女，主任药师，从事药用辅料质量标准研究工作。

E-mail：172608541@qq.com

药企业采用。近年来，国内陆续也有企业进行包衣预混剂的研发和生产，如天津爱勒易医药材料科技有限公司和温州小伦包衣技术有限公司等 10 多家企业有生产各自的预混辅料产品。

共处理辅料是通过特定的物理加工过程使辅料在亚颗粒状态发生反应，以产生功能协同作用，同时能掩盖单个辅料的不足。共处理技术最早用于食品工业，应用后提高了食品原料的稳定性、可润湿性、溶解度和胶凝性质等，如葡甘露聚糖和半乳甘露聚糖共处理物。如今的共处理辅料能满足某种特定功能，如提高可压性、提高流动性、降低吸湿性等，使产品物理机械性能更佳、稀释能力增强、装量差异减小、对润滑剂的敏感性降低等，还可减少处方中所使用的辅料种类，改善口感 [5—6]。自 1986 年美国 FMC 公司申请了第一个共处理辅料（微晶纤维素与碳酸钙的共处理物）以来 [7]，多家国际著名药用辅料生产公司就渐渐把目光转移到共处理辅料的研发上。目前，多种共处理辅料已被成功开发并应用于药物制剂的生产中，如法国 Roquette 公司的甘露醇淀粉复合物（Pearlitol Flash），德国 Meggle 公司的纤维素乳糖 80（Cellactose 80），德国 BASF 公司的乳糖、聚维酮和交聚维酮直压共处理辅料（Ludipress）、德国 JRS 公司的硅化微晶纤维素（Prosolv）系列和美国 FMC 公司的微晶纤维素 - 羧甲纤维素钠（Avicel RC/CL）等 [8]。随着国内药物制剂研发水平的提升，对制剂工艺及新型辅料的需求不断提高，近年来国内辅料企业也着力于共处理辅料的研制，如珠海东辰制药有限公司、江苏道宁药业有限公司、安徽山河药用辅料股份有限公司等。

2 定义及异同点

自从预混与共处理辅料问世以来，业界对预混辅料和共处理辅料产品的定义模糊不清，对同一产品的名称有预混辅料、混合辅料、复配辅料、共处理辅料、共加工辅料以及辅料复合物等。定义模糊会给产品的分类和管理带来一定的模糊和混乱，相关监管机构对此较为重视，已对预混辅料和共处理辅料的定义进行明确说明，以规范产品行业的发展。

原国家食品药品监督管理总局于 2016 年发布的《药用辅料申报资料要求（试行）》中对预混辅料和共处理辅料进行定义 [9]，欧洲药典论坛于 2017 年推出的共处理辅料指导原则征求意见稿以及国际药用辅料协会（IPEC）于 2017 年发布的“共处理辅料指南”都对共处理辅料进行了定义 [10—11]，《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）收载的“预混与共处理辅料质量控制指导原则”中也对 2 种辅料进行了定义。预混辅料（pre-mixed excipient）系指 2 种或 2 种以上药用辅料通过简单物理混合制成的、具有一定功能且表观均一的混合辅料。预混辅料中各组分仍保持独立的化学实体。共处理辅料（co-processed excipient）系由 2 种或 2 种以上药用辅料经特定的物理加工工艺（如喷雾干燥、制粒等）处理制得的具有特定功能的混合辅料。共处理辅料在加工过程中不应形成新的化学共价键。与预混辅料的区别在于，共处理辅料无法通过简单的物理混合方式制备。由此可见，预混辅料和共处理辅料有一定的共性，但又有本质的不同，两者的异同点见表 1。

由表 1 可知，预混与共处理辅料具有单一辅料所不具备的功能特性，作为一个辅料整体在制剂中使用；既保持每种单一辅料的化学性质，又不改变其安全性。二者的主要区分在于处理方式的不同。虽然二者都具备一定的功能，但功能性却有所不同，预混辅料目前主要作为包衣材料，达到防潮、掩味、方便使用等性能目的，而共处理辅料的功能特点较多，可改善物料的流动性和可压性、发挥助悬功能等。这 2 类产品中各组分的状态也不同，如图 1 所示，预混辅料中各组分各自独立（见图 1A，由上海卡乐康包衣技术有限公司提供），仍为独立的化学实体，共处理辅料中各组分则聚集（见图 1B，由江苏道宁药业有限公司提供），可能会以成盐或氢键的形式结合。另一个不同之处在于处方配比，预混辅料多是不同厂家根据需要个性化定制的，故其处方配比会根据用户需求而调整，因而品种非常多，而共处理辅料产品的处方配比应固定不变，以保持其性能的稳定。

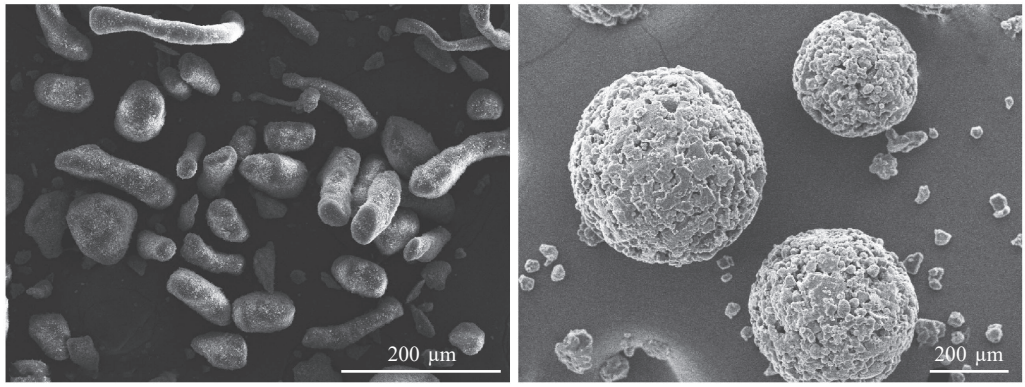
3 功能特点

预混与共处理辅料相较传统辅料有某些特定的功能优势，在药物制剂中主要体现以下重要作用。①提高固体制剂中颗粒的流动性、可压性，提高含量均匀度。辅料的流动性是决定压片工艺的关键因素，它直接影响物料填充均匀度、产品质量（如含量均匀度、片重差异等）、生产方式（制粒与否）以及生产周期（如混合时间、压片速度）等。相较而言，共处理辅料能改善粒度分布、提高流动性，还有助于增加高剂量药物的可压性，并直接影响生产过程中仪器的转速和压力、产品的硬度及外观等。②提高制剂稳定性。共处理辅料多被开发用于直接压片工艺，以避免湿法制粒工艺导致的水或热敏感药物稳定性下降问题，提高湿热敏感药物稳定性[12]。③降低润滑敏感性。共处理辅料通常是塑性辅料与脆性辅料相结合的产物。塑性辅料基质的表面积和体积密度较大，表现出较好的黏合性，但多数润滑敏感性较差。共处理辅料能在塑性辅料与脆性辅料间寻找到最佳平衡点，降低润滑敏感性，提高物料的流动性和可压性。④有利于提高缓控释制剂的包衣质量，控制药物释放速度。普通型薄膜包衣预混辅料通过致密的高分子膜，使药物与周围环境隔离，起到抗湿防潮、避光、掩盖不良气味的作用，能提高药品的稳定性、抗氧化性和防潮性；而功能性薄膜包衣预混辅料可改变剂型的释放性能，根据需要来控制药物的释放速度和释放部位。⑤提高载药量，提高活性成分的生物利用度。共处理辅料可容纳高比例的非直压型活性药物成分，增大药用辅料的可稀释性，还可将其良好的流动性转移或传递给高剂量、流动性差的药物，提高载药量。

表 1　预混辅料和共处理辅料的异同点

Tab.1　Similarities and Differences between Pre-mixed Excipient and Co-processed Excipient

异同	项目	预混辅料	共处理辅料
相同点	最终产品	混合辅料	
	组分数	2种或2种以上	
	目的	具特定功能	
	应用	作为一个辅料整体在制剂中使用	
	安全性	既保持每种单一辅料的化学性质，又不改变其安全性	
不同点	处理方式	通过简单物理混合制得	经特定的物理加工工艺(如喷雾干燥、制粒等)处理制得
	功能性	具有一定功能(主要为包衣材料)	达到特定目标(具有改善流动性和可压性、助悬等功能)
	组分状态	各组分仍保持独立的化学实体	各组分以某种形式结合，未形成新的化学共价键
	处方	处方配比根据厂家需要进行个性化定制	产品配方应固定



A　　B

图 1　典型的预混辅料（A：×200）和共处理辅料（B：×200）的电镜照片

Fig.1　Typical Scanning Electron Microscopic Images of Pre-mixed Excipient (A: ×200) and Co-processed Excipient (B: ×200)

另外，共处理辅料能一定程度改善吸湿和崩解性能，提高药物的溶出度，从而提高生物利用度[13]。⑥提高制剂生产效率。无论是预混辅料还是共处理辅料，都经过了集成化加工处理，因而可简化制剂工艺过程，降低生产过程中的差错率，同时为物流与生产环节的管理和使用提供较大便利，提高制剂的生产效率。

4 生产及使用情况

预混与共处理辅料中的各组分应满足药用要求，而在药物制剂中作为一个辅料整体使用时也应满足药用要求。因此预混与共处理辅料的生产过程既要符合一定的技术要求，又要符合相关的辅料质量管理规范，对生产全过程进行质量监控。产品生产时工艺参数各项指标应固定，以保证生产工艺的稳定性和产品质量的均一性，确保产品的安全性并能满足相关功能性指标的要求。固定的生产工艺参数可确保不同批次间预混与共处理辅料质量的稳定性和均一性，尤其是含量较低的组分容易出现混合不均匀的现象、密度差异较大的组分容易出现分层的现象，生产工艺验证过程中应特别注意影响均匀性的环节，以保证产品质量均一。

预混辅料是定制化产品，品种数量众多，国外使用的产品无法进行完全统计，国内市场的预混辅料主要为包衣预混剂类产品。而目前市售的共处理辅料产品尚不足 30 个品种，有很多还处于研发阶段。常用的共处理辅料主要为微晶纤维素与胶态二氧化硅共处理物、微晶纤维素与羧甲纤维素钠共处理物及乳糖与玉米淀粉共处理物等。截至 2021 年 3 月，国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）的药辅包登记平台已登记有 185 条预混辅料和 56 条共处理辅料产品信息，其中有 104 条预混辅料和 35 条共处理辅料的登记信息被激活[14]。

预混与共处理辅料的使用与其功能性指标密切相关，在制剂中应以满足某一功能性为目的。预混与共处理辅料生产商应向用户提供产品的相关技术数据，而用户应根据生产商提供的产品技术数据科学合理地选用产品，并确保使用的辅料安全可靠。

5 质量标准及监管现状

预混辅料是制剂生产企业的定制产品，其处方配比具有个性化特征，品种数量较多、差异较大，因此预混辅料很难形成统一的质量标准。现行的预混辅料质量标准多为企业的内控标准，也有早期各生产企业的品种注册标准。各国药典均没有收载任何预混辅料个论的质量标准。而共处理辅料是处方工艺固定的产品，并且各国药典陆续收载了共处理辅料品种个论，如欧洲药典（EP 9.0）和美国药典（USP 42-NF37）中收载了个别共处理辅料品种个论，如微晶纤维素羧甲纤维素钠共处理物等，ChP 2020 收载了可压性蔗糖和微晶纤维素胶态二氧化硅共处理物 2 个共处理辅料的质量标准。

各国除了关注预混与共处理辅料的个论质量标准外，还针对其生产、质控等方面发布了相关指导原则。早在 2009 年，“美国药典论坛”上就发布了共处理辅料相关文章，简要介绍共处理辅料的定义及特点，同时对 USP 收载的共处理辅料个论品种进行统计和实例分析，并针对如何进一步收载共处理辅料个论标准及制订共处理辅料指导原则提出相关建议[15]。EP 9.0 于 2017 年公布了“共处理辅料”草案，主要分定义、生产、性状、鉴别、检查、含量测定、标签、功能性指标以及注释等几个部分。IPEC 于 2017 年颁布的“共处理辅料指南”分为前言、简介、共处理辅料、共处理辅料生产商、共处理辅料用户、总结和参考文献等 6 个部分，较 EP 9.0 的草案更详细，这 2 个草案的出发角度有所不同。ChP 2020 四部收载了“预混与共处理药用辅料质量控制指导原则”，系各国药典中首次收载的预混与共处理辅料相关的指导原则，较全面地梳理了预混辅料和共处理辅料这两类加工较为特殊的药用辅料在生产过程管理和质量标准建立方面的关键点，包括概述（定义、分类、适用范围等）、生产工艺和过程控制、质量控制（性状、鉴别、检查、功能性指标、含量及功能有效性指标、微生物限度、稳定性研究）等内容[16]。

目前国内外对辅料生产的监管体系有所不同。

在国内，尚未正式颁布药用辅料生产质量管理规范，故在 ChP 2020 收载的“预混与共处理药用辅料质量控制指导原则”中对共处理辅料的生产只是要求建立相应的质量管理体系，并满足制剂要求。在国外，IPEC 颁布了药用辅料生产质量管理规范（GMP），所有药用辅料的生产均应符合该 GMP 的要求。各预混与共处理辅料生产商应按相应的质量管理体系和必要的关键流程来生产，以确保得到安全性一致的产品；也应加强辅料生产者与使用者之间的沟通，明确制剂生产企业对辅料供应商的审计责任，并进一步强化制剂生产企业对供应商的审计责任。同时，鼓励第三方审计的参与，协助制剂生产企业提高审计能力与效率。对辅料供应商审计的制度设计实现了对药用辅料生产质量的有效控制，能为辅料企业建立质量管理体系提供帮助，对监管也能形成有力的支撑[17—19]。目前，不同国家按各自的药用辅料管理体系对预混与共处理辅料进行管理。预混与共处理辅料的标准体系和通用技术要求规范还在逐步完善中，对其功能性的评价和风险评估及防控应是质量控制的重点[20]。对这类基于传统辅料升级转型而得到的新型辅料，还应对其起始物料、生产环境、生产过程与合理应用等进行监控，基于产品全链条风险管理的理念，进行质量管理。

6　问题与前景趋势

迄今为止，预混与共处理药用辅料在国外应用相对较多，在国内应用时间不长，但发展较迅速。总体而言，预混与共处理药用辅料行业还是有不少问题有待解决和规范。

6.1　预混与共处理辅料命名仍需不断规范。在《药用辅料申报资料要求（试行）》及“预混与共处理药用辅料质量控制指导原则”颁布之前，预混辅料和共处理辅料的定义不清晰，出现了很多不规范的命名。目前，在 CDE 登记平台上仍存在共处理辅料在名称上使用预混辅料的情况。针对预混与共处理辅料产品命名比较混乱的现象，国家药典委员会组织制订的《中国药用辅料通用名称命名原则》对预混和共处理辅料的命名提出了规范原则，该命名原则在国家药典会官网上仍处于征求意见阶段[21]，建议业内参考遵循并及时提出完善意见。

6.2　对分散体类包衣材料种类的界定还需进一步确认。此类辅料最典型的产品为乙基纤维素水分散体（苏丽丝®），即在乙基纤维素水分散体中加入适量增塑剂、稳定剂和助流剂等的体系，现已发展成多个不同型号的系列产品，主要用作包衣材料，应用较广泛[22]。多处文献中将该系列产品列为预混辅料，但根据调研结果，该产品中的不同组分间有可能发生化学反应，故该类产品是否属于预混辅料还需进一步确认。

6.3　产品的质量标准对产品安全性和功能性控制水平不一。当前预混与共处理辅料的质量标准着重关注产品的安全性指标，对功能性指标关注较少，而某一特定功能的提升才是预混与共处理辅料的核心，故预混与共处理辅料功能性项目的研究应是质量标准的重要研究内容。

6.4　随着制药行业的发展，新制剂对制剂工艺和辅料应用的要求不断提高，传统辅料难以满足发展需求，开发全新辅料也遇到成本、技术和管理等多方面挑战，预混与共处理辅料的出现为辅料的开发和再利用提供了契机。当前，共处理辅料多用于改善固体辅料的流动性和可压性等，也有微晶纤维素羧甲纤维素钠共处理物等用作液体制剂的助悬剂，但总体而言用于液体或半固体类制剂的共处理辅料产品比较少见。近年来有报道以卡波姆 940、蓖麻油、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯为主要成分，开发出兼有乳剂和凝胶特性的乳剂型凝胶基质，拓宽了共处理辅料发展的思路和领域[23]。相信随着我国制剂工业的日渐发展，预混与共处理辅料在国内药用辅料领域将会有很好的开发和应用前景，可更好地助力我国制药行业的健康快速发展。

参考文献：

[1]　何　蔚, 任　麒, 沈慧凤. 固体制剂用新辅料的开发[J]. 中国医药工业杂志, 2006, **37**(12): 844-849.

[2]　冉　飞, 张定堃, 慈志敏, 等. 高功能化复合辅料的研究现况[J]. 中国药学杂志, 2020, **55**(10): 794-798.

[3]　姚　静. 药用辅料应用指南[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.

[4] VAN DEN BAN S, PITT K G, WHITEMAN M. Application of a tablet film coating model to define a process-imposed transition boundary for robust film coating [J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, **23**(2): 176-182.

[5] BOWLES B J, DZIEMIDOWICZ K, LOPEZ F L, *et al*. Co-processed excipients for dispersible tablets-part 1: manufacturability [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(6): 2598-2609.

[6] DZIEMIDOWICZ K, LOPEZ F L, BOWLES B J, *et al*. Co-processed excipients for dispersible tablets-part 2: patient acceptability [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(6): 2646-2657.

[7] MEHRA D K, WEST K P, WIGGINS D T. Coprocessed microcrystalline cellulose and calcium carbonate composition and its preparation: US, 4744987 [P]. 1988-05-17.

[8] 毕 勇, 李祥祥. 共处理辅料及其在制剂中的应用研究[J]. 安徽科技, 2019, (9): 48-50.

[9] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布药包材药用辅料申报资料要求(试行)的通告(2016年155号)[EB/OL]. (2016-11-28) [2021-03-31]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20161128163101989.html.

[10] IPEC-Americas. Co-processed excipient guide [EB/OL]. (2017-10-30) [2020-12-01]. https://pharmeuropa.edqm.eu/app/Archives/content/Archives-37179/Pharmeuropa_27.04E.pdf.

[11] IPEC-Americas. Co-processed excipient guide overview [EB/OL]. (2015-10-20) [2020-12-01]. https://ipecamericas.org/excipient-learning-lab/webinars/co-processed-excipient-guide-overview.

[12] 平其能, 屠锡德, 张均寿, 等. 药剂学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.

[13] 查 静, 王铁杰, 王思明, 等. 基于预混辅料的拉莫三嗪口腔崩解片的制备[J]. 药学研究, 2015, **34**(5): 249-253.

[14] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 原料药、药用辅料和药包材登记信息公示[EB/OL]. [2021-03-01]. http://www.cde.org.cn/yfb.do?method=main.

[15] LAWRENCE H, RICHARD C, SHIREESH P A. Co-processed excipients [J]. *Pharmacop Forumn*, 2009, **35**(4): 1026-1028.

[16] 陈 蕾, 宋宗华, 胡淑君, 等. 2020年版《中国药典》药用辅料标准体系及主要特点概述[J]. 中国药学杂志, 2020, **55**(14): 1177-1183.

[17] 王 颖, 韩 鹏, 张象麟. 药用辅料标准和技术体系建设对我国辅料监管改革的重要作用[J]. 中国药师, 2016, **19**(9): 1726-1730.

[18] 孙会敏, 杨 锐, 张朝阳, 等. 2015年版中国药典提升药用辅料科学标准体系强化我国药品质量[J]. 中国药学杂志, 2015, **50**(15): 1353-1358.

[19] 阎文君. 国内外药用辅料变更管理制度研究[J]. 中国药物评价, 2019, **36**(2): 156-160.

[20] 董 鹏, 刘立军, 王志豪. 国内药用辅料的困境与创新[J]. 张江科技评论, 2019, (5): 61-63.

[21] 国家药典委员会. 国家药典委公开征求《中国药用辅料通用名称命名原则》意见的通知[EB/OL]. (2018-05-30) [2021-03-31]. https://www.chp.org.cn/ydw/upload/userfiles/20180530/64531527667486855.pdf.

[22] 许芝彬, 赵文昌, 宋丽军, 等. 药用薄膜包衣材料的研究新进展[J]. 中国医药导报, 2011, (8):11-13.

[23] 邱仁杰, 黄艺钟, 王秀丽. 乳剂型凝胶剂预混辅料的初步研制[J]. 中国中药杂志, 2017, **42**(3): 498-504.