

药用辅料行业发展现状分析与思考

冯巧巧¹, 谢纪珍¹, 孙利民¹, 樊红延¹, 张力² (1. 山东省食品药品监督管理局审评认证中心, 济南 250014; 2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078)

摘要 目的: 促进药用辅料行业健康发展, 确保药品质量和用药安全。方法: 回顾分析我国药品辅料的发展, 结合目前国内药用辅料标准收载及药用辅料与药品关联审评对辅料的要求, 分析辅料行业存在的问题, 提出相关建议和对策。结果与结论: 药用辅料行业发展相对落后, 提高药用辅料标准, 加强辅料的开发和生产应用, 是确保药用辅料质量安全的有效措施。

关键词: 药用辅料; 行业问题; 风险意识; 辅料标准; 质量监管; 对策措施

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)01-0054-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.01.010

Analysis and Thoughts on the Current Status of Pharmaceutical Excipient Industry

Feng Qiaoqiao¹, Xie Jizhen¹, Sun Limin¹, Fan Hongyan¹, Zhang Li² (1. Center for Evaluation and Certification, Shandong Food and Drug Administration, Jinan 250014, China; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract Objective: To promote the healthy development of pharmaceutical excipient industry and to ensure drug quality and safety. **Methods:** The development of China's pharmaceutical excipient was retrospectively analyzed. Based on the requirements of the current domestic pharmaceutical excipient standards and the joint review of pharmaceutical excipient and drugs, the problems in pharmaceutical excipient industry were analyzed, relevant proposals and countermeasures were put forward. **Results and Conclusion:** The development of pharmaceutical excipients industry is relatively backward. Therefore, improving the standards of pharmaceutical excipientes and strengthening the development and production of pharmaceutical excipients are effective countermeasures to ensure the quality and safety of pharmaceutical excipients.

Keywords: pharmaceutical excipient; industry problem; risk awareness; excipient standard; quality control; countermeasures

药用辅料是药品重要的组成部分, 对制剂的关键质量指标起到极其重要的作用。优良的药用辅料不仅可以增强活性成分的稳定性, 延长药品的有效期, 还可以更好地调控活性成分在体内外的溶

出或释放行为^[1]。本文通过回顾我国药用辅料的发展, 全面分析相关标准的最新要求和变化情况、药品关联审评审批制度改革等最新要求及监管形式, 分析了药用辅料行业发展趋势及存在问题, 提出对

策,供同道参考。

1 药用辅料发展现状

我国药用辅料行业的发展起步较晚,相对于制药行业整体的高速发展,药用辅料的发展略显滞后,这与我们对辅料功能的认识水平有关。以往,药用辅料被认为是惰性的,即使临床诊疗过程中患者出现不良反应,也通常认为是药物活性成分的安全风险所致。随着国内多起药源性事件的发生,如“铬超标胶囊”“齐二药事件”等,都与药用辅料的安全性密切相关,药用辅料越来越引起人们的重视。

近年来,随着对辅料功能作用的认识不断深入,以及在国内医药市场需求等因素的推动下,我国药用辅料行业开始进入快速发展期,药用辅料的品种日趋丰富,产品质量明显提升。药用辅料产品不断向专、精、新方向发展,以药典收载品种为例,2015年版《中国药典》收载药用辅料66个类别^[2-3],总数达270个,其中新增137种,修订97种,修订数量占总品种的70%。《中国药典》2015年版还增加了可供注射用辅料标准,收载可供注射用等级辅料23种,对于提高注射剂质量控制标准、提升该类药品安全性起着十分重要的作用。

随着我国药品审评审批制度改革,医药产业快速发展,药用辅料相关政策也相继出台。2016年3月,《国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见》^[4]提出:“发展技术精、质量高的医药中间体、辅料、包材等配套产品,形成大中小企业分工协作、互利共赢的产业结构”;2016年8月,国家食品药品监督管理总局(以下简称国家总局)发布《关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告》^[5],针对目前存在的突出问题,将药用包装材料、药用辅料单独审批改为在审批药品注册申请时一并审评审批;2017年2月,国务院印发的《“十三五”国家药品安全规划》^[6]明确提出,要加强药用辅料和药包材监管,探索以关键质量风险控制为核心,以备案管理为手段的药用辅料、药包材与药品关联审评审批制度体系,进一步明确药品生产企业主体责任,监督履行对供应商的审计职责,开展对药用辅料和药包材生产企业的延伸监管。

新政策的出台与实施,对药用辅料提出了新的要求,将过去孤立、分散的药用辅料与制剂相关

联,统一在一个平台管理,有助于从整体上提升我国药品质量,实施科学监管,实现“四个最严”的施政理念。

2 存在的问题分析

我国药用辅料的研制、生产、使用和监管取得了长足进步,但在规模、管理法规、标准制定等方面还存在诸多问题,药用辅料生产有待升级。

2.1 药用辅料质量标准体系不完善

尽管2015年版《中国药典》药用辅料品种的收载数量有较大幅度增加,但完善的药用辅料标准体系尚未形成,所收载品种仍不能满足当前我国药品生产以及药品监管的需要。据统计^[7],我国药品生产常用的药用辅料约543种,有132种执行药典标准,33种执行局部颁标准,341种执行国标/化工/企业标准,还有一部分执行地方或国外药典标准。执行标准的不同,造成不同企业间药用辅料产品质量参差不齐^[8-10]。同时,很多化工、食品企业以及小企业进入药用辅料市场,由于企业管理理念和质量管理体系的差别,也直接影响了辅料产品质量。

此外,在质控方面,目前我国许多大分子药用辅料质量标准中质控项目还停留在对其理化性质做简单的鉴别分析,缺少对大分子药用辅料功能性指标的鉴别和检测,而不同厂家的大分子药用辅料的质量差异往往体现在功能性指标项目上。以微晶纤维素为例,该品种粒径差异表现出来的黏合性、流动性、可压性等性能均不同,从而可分为10多种规格,以满足不同制剂工艺的要求^[11]。

2.2 新辅料的研究开发不够充分

近年来,全新药物的研发日趋艰难,导致创新药物研究逐渐转向新型药物制剂的开发^[12]。目前,药物制剂正向高效、速效、长效和服用剂量小、毒副作用小的方向发展,药物剂型正向定时、定位、定量给药系统转化,而新型药用辅料在这一过程中起到了决定性的作用。

尽管我国开发和生产了一部分新辅料,但品种仍然很少,规格、剂型不全,远远不能适应新剂型、新制剂的开发生产以及提高药物制剂质量的要求。例如,很多新型药用辅料虽然已经在国外广泛应用,但是国内尚无注册。这在一定程度上大大限制了国内制剂企业对新剂型、新技术的产业化应用,成为制约我国药物制剂发展的重要因素。因

此,必须改变重原料药轻制剂、轻辅料的倾向,以新型辅料的研究与开发推动新剂型的发展,加快推动国内辅料行业与国际接轨。

2.3 企业质量管理体系有待加强

我国专门从事药用辅料生产的企业较少,由于行业门槛低,许多辅料生产企业由食品添加剂企业或化工企业转型而来^[13-14],这类企业通常缺乏对药用辅料生产的严格管理制度和产品质量控制。同时,我国《药品管理法》^[15]也未明确规定药用辅料的生产需要按照GMP要求进行管理。2006年,国家食品药品监督管理局发布《药用辅料生产质量管理规范》^[16],但并没有要求强制执行,除了少数专门从事药用辅料生产的企业外,其他多数企业并未按照GMP标准进行生产和管理^[17-18]。

我国部分药用辅料的生产工艺简单,质量控制水平不高,尽管许多药用辅料的标准对含量、杂质、功能性指标等关键质量属性做出了规定,但仍然无法保障药品的安全性。辅料生产企业普遍缺少高效液相色谱、气相色谱、红外光谱等检测仪器设备,无法利用这些设备对辅料关键质量属性进行检测,难以保证药用辅料质量的一致性。

3 对策和展望

3.1 建立健全药用辅料质量标准

2015年版《中国药典》^[19]对药用辅料进行重新定义,强调药用辅料除了赋形、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,是可能会影响到制剂的质量、安全性和有效性的成分。新的定义更加具有科学性,内涵更加广泛。

在辅料质量研究中,应增加辅料功能性指标控制。2015年版《中国药典》首次增加了《药用辅料功能性指标指导原则》,增订多孔性检查、密度检查(包括固体、黏贴剂)、粉末细度检查、粉末流动检查、比表面积检查、黏度等。对于药用辅料而言,功能性指标是产品质量的核心,同一辅料按功能性指标不同可以分为不同的规格,使用者可根据用途选择适宜的药用辅料以保证制剂的质量。

加强药用辅料安全性指标控制。同一药用辅料用于给药途径不同的制剂时,其用量和质量要求亦不相同,应根据实际情况在安全用量范围内确定用量,并根据临床用药要求制定相应的质量控制项目,质量标准的项目设置需重点考察安全性指标。

新的药用辅料标准的修订和完善,弥补了当前我国药用辅料标准短缺的问题,有助于提升我国药用辅料的质量水平,对提高药品质量,保障仿制药一致性评价及药用辅料关联审批制度的顺利执行,推进我国药用辅料行业快速发展有着深远的影响。国家总局毕井泉局长在第十一届药典委员会成立大会上指出^[20],加快标准制修订工作,建立科学、全面、可检验、能执行的标准体系,用“最严谨的标准”提高药品质量疗效,防范药品安全风险,为药品监管工作打下坚实的基础。

3.2 加强新辅料的研究与开发

新型药用辅料的开发与应用对于药物制剂性能的改良、生物利用度的提高以及药物的缓、控释等都有非常显著的作用。一个优良新辅料的出现,可开发出一大类剂型、一大批制剂产品,并带动其质量的提高,取得十分显著的经济效益和社会效应。同时,新型药用辅料的开发,也为我国药物制剂的转型升级、打入国际市场提供了有力支持^[21]。

新型药用辅料的研发途径主要有3种^[22]:一是全新药用辅料的开发。由于全新辅料的研发周期长、风险大、投入大、回报率低,建议辅料开发商加强与制剂企业合作研发,这种合作开发模式将成为药用辅料研发的发展方向。二是在现有辅料中开发新的规格,主要指在现有辅料的基础上,对辅料功能性指标进行研究开发,使原有辅料的一些性能改变,以适应新制剂的需求。三是预混辅料的开发,预混辅料是将多种单一辅料按一定配方比例,以一定的生产工艺预先混合均匀,作为一个辅料整体在制剂中使用,发挥其独特作用,可以是形式上的混合,也可以是性能的组合。

在药用辅料的研发过程中,辅料生产企业要与制剂生产企业密切配合,以提高制剂研发效率和改良制剂生产工艺为目的,发现辅料自身亟待解决的问题,积极完善辅料品质和更新辅料种类。

3.3 提高药用辅料企业质量风险管理意识

药用辅料的质量问题往往会引起整个药品行业的系统性风险。药品出现问题的影响是一个点,辅料出现问题的影响是一个面,会涉及这一类辅料所用的制剂^[3],因此必须高度重视辅料的科学监管。

以往,我国药用辅料实行批准文号管理,辅料生产企业拿到批准文号即可上市销售,而对辅料

企业生产质量规范管理相对薄弱,辅料生产企业质量风险管理意识落后。随着我国审评审批制度改革,实行药用辅料关联审评制度,这充分借鉴了欧美等国家原辅材料主控文件(Drug Master Files, DMF)管理制度,简化了药品审批程序,按照风险分类分级管理,改变以往“重审批,轻监管”的方式,有利于节约审评资源,提高审评效率^[23]。同时,该制度也强调制剂生产企业是所选用辅料和包材质量的责任主体,理清了药品监管部门、制剂生产企业和药用辅料生产企业之间的责任。

以变更制剂药用辅料的补充申请为例,根据《关于印发加强药用辅料监督管理有关规定的通知》^[24]要求,对改变药用辅料种类或供应商的,需要提交相应的研究资料及供应商审计结果,报国家总局审批或省级药监部门备案后方可使用,文件未对研究资料做出详细说明。关联审评后,制剂企业作为责任主体,对产品质量负责,必须强化责任意识 and 产品质量风险意识,转变观念,根据制剂的特性、变更的具体情况以及变更对药品的影响程度进行详细的药学研究,评估变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响,保证变更后不对产品质量产生影响。

对辅料生产企业来说,虽然放开了辅料和包材的行政许可,但也将面临药品生产企业和监管部门双重的审计和监管。药用辅料生产企业必须诚信自律,完善企业质量管理体系,按照产品注册核准的处方工艺组织生产,保证产品质量稳定。

综上所述,无论是药用辅料标准的提升,还是关联审评政策的出台,都强调了药用辅料在制剂中的重要地位,对我国药用辅料提出了新的要求。随着我国药品审评审批制度改革的逐步推进,药用辅料行业存在着无限的机遇和挑战,未来的药用辅料质量标准将逐步统一和提高,且更加系统化、精细化,规格品种将日益增多,而药用辅料功能性指标研究的确立,将更加符合药物制剂的实际需要。药用辅料生产企业应遵循监管要求,即刻行动起来,主动改进落后的生产工艺,提高产品质量及企业核心竞争力,从而推动我国药用辅料整体水平的不断提高,确保公众用药安全。

参考文献:

[1] 杨锐,孙会敏,于丽娜,等.药用辅料对药品安全性的

影响[J].药物分析杂志,2012,32(7):1309-1313.

- [2] 张伟,兰奋,洪小栩.2015年版《中国药典》编制情况[J].中国药品标准,2015,16(5):323-325.
- [3] 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].中国药理学杂志,2015,8(50):1353-1358.
- [4] 国务院办公厅.国办发[2016]11号 关于促进医药产业健康发展的指导意见[S].2016.
- [5] 国家食品药品监督管理总局.2016第134号 关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告[S].2016.
- [6] 国务院.国发[2017]12号 关于印发“十三五”国家食品安全规划和“十三五”国家药品安全规划的通知[S].2017.
- [7] 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.
- [8] 赵宇新.关于加强和完善药用辅料管理的建议[J].中国药事,2011,25(1):5-7.
- [9] 谢正福,王森,孙慧妹,等.药用辅料生产使用现状及问题[J].中国药业,2013,22(14):4-5.
- [10] 汪丽,贾娜,张轲良,等.我国药用辅料的现状及监管建议[J].中国药事,2013,27(7):678-681.
- [11] 李晓海,赵立杰,冯怡,等.物理性质对微晶纤维素可压缩性和成型性的影响[J].中国药理学杂志,2013,48(2):116-122.
- [12] 刘凌.药用辅料现状及开发新型辅料的必要性分析[J].黑龙江科学,2017,8(10):72-73.
- [13] 傅议娇,单友亮,鲁艺,等.对药用辅料监管现状的几点思考[J].中国药事,2013,27(10):1025-1028.
- [14] 鲁亚楠,施海斌,孙宁云,等.浅谈中国药用辅料管理现状及美国DMF药用辅料备案管理[J].中国医药工业杂志,2016,43(7):363-366.
- [15] 第十二届全国人民代表大会常务委员会第十四次会议.关于修改《中华人民共和国药品管理法》的决定[S].2015.
- [16] 国家食品药品监督管理局.国食药监安[2006]120号 关于印发《药用辅料生产质量管理规范》的通知[S].2006.
- [17] 赵立新,罗标,刘颖,等.七省市药用辅料使用管理情况调研报告[J].中国药事,2014,28(9):934-938.
- [18] 王姝,李松波,张颖,等.全面加强药用辅料监督管理

- [J]. 中国卫生产业, 2015, 5: 71-73.
- [19] 中国药典: 四部[S]. 2015: 32-33.
- [20] 毕井泉同志在第十一届药典委员会成立大会上的讲话 [EB/OL] (2017-08-29) [2017-09-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0048/177041.html>.
- [21] 蔡仲曦, 干荣富. 药物一致性评价实施与药用辅料关联审评的探讨[J]. 上海医药, 2017, 38(5): 3-7.
- [22] 梁毅. 科学选择新辅料的研发途径[N]. 中国医药报, 2014-09-06(008).
- [23] 谭燕美, 由春娜, 董敏. 我国药用辅料关联审评审批政策的剖析与建议[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(8): 1208-1213.
- [24] 国家食品药品监督管理局. 国食药监办[2012] 212号 关于印发加强药用辅料监督管理有关规定的通知 [S]. 2012.

(收稿日期 2017年7月28日 编辑 郑丽娥)