

2025 年版《中国药典》药用辅料新增品种标准解读*

陈蕾¹, 陈英², 涂家生³, 刘雁鸣⁴, 郑璐侠⁵, 张军¹, 马双成^{1**}

(1. 国家药典委员会, 药品监管科学全国重点实验室, 北京 100061; 2. 广东省药品检验所, 广东 510663; 3. 中国药科大学, 南京 210009; 4. 湖南省药品检验研究院, 长沙 410001; 5. 上海市食品药品检验研究院, 上海 201203)

摘要:按照 2025 年版《中国药典》编制大纲确定的工作目标和任务, 现已完成 2025 年版《中国药典》中药用辅料标准的制修订工作。其中药用辅料新增品种标准 52 个, 与 2020 年版相比增长 15.5%, 总数已达 387 个。本文着重介绍了 2025 年版《中国药典》中药用辅料新增品种标准的总体情况和主要特点, 以期对《中国药典》的使用者正确理解、执行或运用药典标准有所帮助。

关键词:中国药典; 药用辅料; 标准; 新增

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1009-3656(2025)01-0058-09

doi: 10.19778/j.chp.2025.01.009

The introduction on the new standards of pharmaceutical excipients in the *Chinese Pharmacopoeia* 2025 Edition*

CHEN Lei¹, CHEN Ying², TU Jiasheng³, LIU Yanming⁴,
ZHENG Luxia⁵, ZHANG Jun¹, MA Shuangcheng^{1**}

(1. Chinese Pharmacopoeia Commission, State Key Laboratory of Drug Regulatory Science, Beijing 100061, China; 2. Guangdong Institute for Drug Control, Guangdong 510663, China; 3. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 4. Hunan Institute of Drug Testing, Changsha 410001, China; 5. Shanghai Institute of Food and Drug Testing, Shanghai 201203, China)

Abstract: According to the work goals and tasks determined by edition outline of the *Chinese Pharmacopoeia* 2025 Edition, the *Chinese Pharmacopoeia* 2025 Edition has been completed. Among them, 52 new pharmaceutical excipients monographs have been added, an increase of 15.5% compared with the 2020 Edition, and the total number has reached 387. This article focuses on the general framework and the main characteristics of the standards of pharmaceutical excipients in the *Chinese Pharmacopoeia* 2025 Edition, which can contribute to accurately understand and utilize the standards in *Chinese Pharmacopoeia*.

Key words: *Chinese Pharmacopoeia*; pharmaceutical excipients; standards; new

《中国药典》是国家药品标准的重要组成部分, 是药品研制、生产(进口)、经营、使用和监管所应遵循的技术要求, 其中不仅包括中药、化学药和生物制品等药品标准, 药用辅料和药包材标准也是不可或

* 基金项目: 国家药品标准提高课题(2020Y025、2021Y008 和 2022Y006 等 50 余项)

第一作者简介: 陈蕾, 主任药师; 研究方向: 药用辅料和药包材标准管理。Tel: 010-67079566; E-mail: chenlei@chp.org.cn

** 通信作者简介: 马双成, 博士研究生, 研究员, 博士生导师; 研究方向: 药物分析与药品标准研究。Tel: 010-67079501; E-mail: masc@chp.org.cn

缺的重要组成部分^[1]。《中国药典》2020年版在药用辅料标准数量、标准体系和标准形成机制上均有明显提升和完善^[2],共计收录了335个药用辅料品种(规格),虽比上一版增加了24%,但还远不能覆盖已上市制剂中的药用辅料品规^[3]。

按照2025年版《中国药典》编制大纲确定的工作目标和任务,在国家药品监管部门的指导下,国家药典委员会组织数十家标准提高课题承担单位深入研究,并经第十二届国家药典委员会药用辅料专业委员会全体委员和特邀专家的认真审核,现已完成2025年版《中国药典》中药用辅料标准的制修订工作。其中药用辅料标准新增52个,与2020年版相比增长15.5%,总数已达387个。

本文着重介绍2025年版《中国药典》中药用辅料新增品种标准的总体情况和主要特点,以期对《中国药典》的使用者正确理解、执行或运用药典标准有所帮助。《中国药典》2020年版第一增补本收录的11个新增药用辅料的有关情况已另文介绍^[4],本文不再赘述,重点介绍《中国药典》第一次收录的41个药用辅料标准的有关情况。

1 总体情况

2025年版《中国药典》药用辅料新增品种标准体现了几组关键词。

一是“量变与提质”,本版药典新增药用辅料标准不仅从数量上又有了大幅提升,进一步缩小与美国药典(收录500余个药用辅料各论)的差距;而且新增品种中包含中药、化药、生物制品的多种剂型所用的常用及特殊药用辅料,标准更加凸显药用辅料的关键质量属性,从名称到每个项目更加规范严谨。二是“协调与率先”,一方面加强了与国际、国内相关标准的协调^[5],药辅同源品种标准的协调,同品种多规格和同系列品种标准的规范与协调;另一方面,也敢为人先,在各国药典中率先收录了微晶纤维素丸芯、预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯、苯度氯铵和培化磷脂酰乙醇胺等多个标准,以及研究制定了一批更加简便、精准、绿色环保的检验方法。

三是“配角与主角”,国家药典委员会一直践行“政府主导、企业主体、社会参与”的工作模式,鼓励药用辅料生产、使用、检验、科研等各类机构积极参与药用辅料标准制定。本版药典新增药用辅料标准的起草单位既有药品检验机构,也有科研院校,更有生产企业,充分发挥了各自的专业优势。为保障工作质量,提高工作效率,还特设了“指导单位”模式,

以便为生产企业和首次参加药典标准制定的单位提供精准的帮扶,使更多有技术实力的单位更容易成为药典标准制定的主角。

2025年版《中国药典》中新增的药用辅料标准见表1。

2 新增药用辅料标准主要特点

2.1 油脂类药用辅料

油脂类药用辅料是药用辅料中非常常见的一大类结构多样、分析难度大的复杂辅料,包括各种高级脂肪酸甘油酯的混合物、类似物或衍生物。这类辅料可作为溶剂、润滑剂、乳化剂、软膏或栓剂基质、增溶剂、稳定剂等,常用于多种传统制剂,也可在脂质体、脂肪乳等新型制剂中发挥递送或载药的重要功能,应用范围广、发展潜力大、质控要求高。

2.1.1 芝麻油 药用辅料芝麻油系胡麻科植物芝麻的成熟种子经榨取并精制得到的脂肪油,其组成是以各种脂肪酸甘油酯的形式存在。在制剂中通常作为溶剂或油相使用,给药途径包括口服、注射和外用,如阿法骨化醇软胶囊、黄体酮注射液等。美国药典(以下简称 USP,含 NF 的内容)、日本药典(以下简称 JP)以及《中国药典》一部均有芝麻油品种标准收录,欧洲药典(以下简称 EP)收录的名称为精制芝麻油。本次药用辅料标准起草过程中,重点对芝麻油的甘油三酯组成检测方法进行了研究,对 USP 的归一化法和 EP 基于蒸发光散射检测器的线性外标法的计算结果进行了全面比较,探究了普通型色谱柱的检测能力,扩大了检测方法的普适性,最终建立的检测方法可区分芝麻油的21种甘油酯组分。

2.1.2 蓖麻油 药用辅料蓖麻油为大戟科植物蓖麻的成熟种子经榨取并精制得到的脂肪油,以各种脂肪酸甘油酯的形式存在。蓖麻油中含有85%~92%的蓖麻油酸,蓖麻油酸含有羟基,因此蓖麻油的溶解性和黏度与其他天然油脂有明显差异。在制剂中多用于局部用的乳膏和油膏,浓度为5%~12.5%;由于黏度大,注射和眼用时表现明显的缓释特性;还可以用于口服片剂、胶囊剂等,在包衣处方中,蓖麻油的加入可以延缓氯吡格雷的释放。在 USP、EP 和 JP 以及《中国药典》一部中均有蓖麻油品种标准收录。本次药用辅料标准起草过程中,重点研究并建立了加校正因子的蓖麻油酸归一化法,对蓖麻油中油酸异构体异油酸进行了定性和限度研究,并首次制定了本品甲氧基苯胺值(供注射用)的限度。此外,对 USP 收录的 ELSD 归一化法

表 1 2025 年版《中国药典》中新增的药用辅料标准

Tab. 1 The new standards of pharmaceutical excipients in Chinese Pharmacopoeia 2025 Edition

药用辅料名称	国外药典收载情况
明胶	USP、EP、JP 均有收载
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(部分中和)	USP、EP 均有收载
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物水分散体	
甲基丙烯酸胺烷酯共聚物	
甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)	
甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)	
氮	EP、BP、JP 均有收载
微晶纤维素丸芯	/
预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯	/
碳酸钙	USP、EP、JP 均有收载
羟丙基淀粉	USP、EP 均有收载
甘露醇	USP、EP、JP 均有收载
苯酚	USP、EP、JP 均有收载
卡拉胶	USP、EP 均有收载
氯化锌	USP、EP、JP 均有收载
油酸	USP、EP 均有收载
葵花籽油	USP、EP 均有收载
芝麻油	USP、EP、JP 均有收载
苯甲酸苄酯	USP、EP、JP 均有收载
蓖麻油	USP、EP、JP 均有收载
氢化植物油	USP、JP 均有收载
角鲨烯	EP 有收载
盐酸精氨酸	USP、EP、JP 均有收载
盐酸组氨酸	EP、JP 均有收载
L-乳酸	USP 收载乳酸、EP 收载乳酸和(S)-乳酸、JP 收载乳酸和L-乳酸
苯度氯铵	USP 有收载
羟苯乙酯钠	USP 有收载
聚维酮 K25	USP、EP、JP 均有收载
聚维酮 K90	USP、EP、JP 均有收载
硫酸鱼精蛋白	USP、EP、JP 均有收载
十四醇	USP 有收载
三辛酸甘油酯	USP 有收载
磺丁基倍他环糊精钠	USP、EP 均有收载
棕榈油	USP 有收载
氢化棕榈油	USP 有收载
抗坏血酸棕榈酸酯	USP、EP 均有收载
聚氧乙烯(15)羟基硬脂酸酯	USP、EP 均有收载
磷酸三丁酯	EP 有收载
甘羟铝	USP 有收载
注射用水	USP、EP、JP 均有收载

注:本表不包括《中国药典》2020 年版第一增补本已收载的品种。

检测三酰甘油组成的方法进行了深入研究,证明其方法和限度存在不合理之处^[6],故未收入《中国药典》。

2.1.3 葵花籽油 药用辅料葵花籽油为菊科植物向日葵的成熟种子提炼精制而成的脂肪油,以各种脂肪酸甘油酯的形式存在,其中亚油酸(亚麻油酸)所占比例最高。在制剂中主要用作溶剂,如黄体酮软胶囊。USP 和 EP 对葵花籽油均有收载。本次标准起草过程中,重点关注了碘值的测定方法,由于葵花籽油中高不饱和脂肪酸占比高,故在《中国药典》通则 0713 脂肪与脂肪油测定法的基础上延长了反应时间,确保了检测结果的准确性;针对脂肪酸组成项目,根据葵花籽油主要脂肪酸的含量差异,配置不同浓度的对照品溶液,有利于色谱的分离效果。

2.1.4 棕榈油 棕榈油在制剂中主要用作包衣剂和乳化剂,目前 USP 有收载,企业标准各不相同。本次标准研究中发现,USP 中薄层鉴别项有方法 1 和方法 2 两种,但方法 2 系统适用性比方法 1 差,故最终采用了更加准确可行的方法 1。在脂肪酸组成项目的研究中发现,亚麻酸包含 α -亚麻酸和 γ -亚麻酸,这两种形态在自然界中均有可能存在,故本次起草标准中明确了亚麻酸的类型,使得标准更加完善严谨。

2.1.5 氢化棕榈油 氢化棕榈油属于氢化植物油类,由棕榈油进行精炼和氢化而获得,其中主要含有棕榈酸和硬脂酸的甘油三酯,在药物制剂中通常用于栓剂、胶囊剂、片剂、膏剂等。目前只有美国药典(USP)收载,企业标准各不相同。本次标准研究中,结合本品的生产工艺建立了适宜的标准,可促进对该药用辅料应用的深入研究。

2.1.6 氢化植物油 氢化植物油是以植物来源的油经过精制、漂白、氢化脱色及除臭、喷雾干燥而制得,主要含甘油三酯。常用的植物油来源为棕榈油、大豆油、棉籽油等。氢化植物油可作为亲油性控释制剂的基质形成材料,也可在制备油基液体和半固体配方中用作黏度调节剂。USP 和 JP 收载了氢化植物油品种标准,同时多国药典也单独收载了氢化大豆油、氢化棉籽油和氢化棕榈油的品种标准。本次标准起草过程中,兼顾了各国药典的各氢化植物油品种标准,首次制定了氢化植物油的酸值、碘值和皂化值等油脂类物质的常规质量控制项目;同时也对油脂氢化工艺常用的催化剂镍的残留进行了研究,建立了方法和限度;此外,考虑到氢化植物油特殊的熔点,在不皂化物、酸值和干燥失重检测时可能出现凝固结团等异常现象,在标准中对操作细节进

行了规范。

2.1.7 十四醇 十四醇又名肉豆蔻醇,是从含十四醇酯的植物油脂如椰子油、棕榈仁油等中提取并在催化条件下加氢还原制得,主要用作柔软剂和稳定剂等。本次标准研究中,结合本品的结构特点制订了油脂类辅料通用的质控项目,包括酸值、羟值、碘值、皂化值、水分等,并重点研究了有关物质和含量测定项目。本品收载于 USP,但在研究中发现 USP 方法中使用的色谱柱效果不佳,在高于 180℃ 时有严重的柱流失现象,导致色谱图中基线不平,影响有关物质检测,因此通过筛选不同填料的色谱柱并优化色谱条件,建立了聚乙二醇的气相色谱法用于测定本品的有关物质和含量。

2.1.8 油酸 油酸来源于植物油脂,经纯化、精制而得,含不同含量的饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸,主要成分为顺-9-十八烯酸。其在脂肪乳注射液(如中/长链脂肪乳注射液、丙泊酚中/长链脂肪乳注射液)中可作为乳化剂,使其形成稳定的油/水体系;也常在局部用制剂或口服制剂中作为乳化剂、透皮促进剂或软胶囊基质,以提高难溶性药物的生物利用度等。本品在 CDE 原辅包登记信息平台登记为“油酸”或“油酸(供注射用)”,USP 和 EP 均有收载,国内标准有 1953 年版《中国药典》、注册标准和企业标准,各标准差异大、协调难度高。本次药用辅料标准起草过程中,综合国内外标准及药用辅料油酸生产和使用现状,考察了其残留溶剂、元素杂质、脂肪酸组成、细菌内毒素等二十余个质量控制项目,为使标准项目设置全面但不冗余,最终确定收载酸值、碘值、过氧化值、脂肪酸组成、含量测定等十余项,并设定了合理的限度。考虑到作为药用辅料的油酸应用范围广,含量限度跨度大,标准中设置了适宜的含量限度表述方式,即“含油酸不得少于 65.0% 且不得少于标示百分含量”,并在标示项要求企业明确本品的油酸百分含量,此种方式既体现了对油酸含量的最低要求,也有助于企业区分和选用适宜纯度的规格。

2.1.9 三辛酸甘油酯 三辛酸甘油酯由辛酸与甘油经酯化而得,常作为润滑剂、乳化剂及药用载体,同时适合应用于多囊脂质体的制备,起到填充缝隙、防止膜融合、维持蜂窝状多囊结构稳定的作用,在脂质体相关上市产品及研发阶段越来越多地被运用。本品收载于 USP,本次标准不仅制订了酸值、羟值、过氧化值、皂化值、水分等油脂类辅料通用的质控项目,还研究并分别建立了测定甘油酯含量和脂肪酸

组成的 2 种气相色谱法。此外,鉴于 USP 测定该品种游离甘油采用的氧化还原反应显色滴定法专属性较差,首次建立了更加准确可行的分子排阻色谱法^[7]。

2.1.10 抗坏血酸棕榈酸酯 抗坏血酸棕榈酸酯系由棕榈酸与 L-抗坏血酸酯化而得,常用于口服和外用制剂中,作为对氧不稳定的药物的抗氧化剂,抗坏血酸棕榈酸酯与 α -生育酚的组合显示出显著的协同作用。本次药用辅料标准起草过程中发现,样品在储存过程中极易被空气氧化而导致颜色偏深,因此需注意贮存条件;关于含量测定,EP 采用滴定法,USP 采用高效液相色谱法,经比对分析,标准中收载了灵敏度和专属性更好的高效液相色谱法作为含量测定方法。

2.1.11 聚氧乙烯(15)羟基硬脂酸酯 聚氧乙烯(15)羟基硬脂酸酯为环氧乙烷和 12-羟基硬脂酸以 15:1 的比例缩聚而成的混合物,主要成分为聚乙二醇与 12-羟基硬脂酸的单酯、聚乙二醇与 12-羟基硬脂酸的双酯和 12-羟基硬脂酸聚乙二醇醚,以及游离聚乙二醇。目前 CDE 原辅包登记信息平台登记的名称为“15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯”,考虑到该名称可能存在歧义,故参考中国药用辅料通用名称命名原则命名为聚氧乙烯(15)羟基硬脂酸酯。该品种作为一种新型非离子型增溶剂和乳化剂,在口服胶囊、注射剂、注射用乳剂、眼用制剂和滴鼻液等制剂的应用中表现出良好的安全性,并且可以促进药物吸收和提高生物利用度。在参考《中国药典》通则 0713 脂肪与脂肪油测定法进行实验时发现,空白实验中用硫代硫酸钠将溶液滴定至淡黄色后加入淀粉指示剂变蓝,然而含有样品时加入淀粉指示剂不变蓝色,推测是由于样品对生成的碘有包合作用,故本次制定的标准中改为根据溶液颜色变化来判断滴定终点。根据工艺特点还专门建立了该品种环氧乙烷和二氧六环限度控制的检测方法^[8]。该品种在合成过程中加入镍或氢氧化钠作为催化剂,研究中发现有样品镍含量超过控制阈值(限度的 30%),为满足制剂安全性和有效性要求,在标准“注”中提示了元素杂质镍的风险,并提供了检测方法。

2.2 淀粉类药用辅料

淀粉不仅是人类重要的食物来源,作为药用辅料的历史距今也有 100 多年,是传统的大宗药用辅料。淀粉类药用辅料包括原淀粉和改性淀粉,在片剂、胶囊剂、颗粒剂等传统剂型中作为常用的赋形

剂、填充剂、黏合剂和崩解剂等。原淀粉在制剂中的应用很大程度受淀粉原有性质的影响,为改善其应用性能或拓展在制剂中的新应用,在原淀粉固有特性的基础上,通过物理、化学、酶或发酵中的一种或多种方法加工处理而制得一系列改性淀粉,使其更适用于制剂的应用功能需求。淀粉类辅料具有良好的生物相容性和可降解性,随着淀粉加工技术的不断发展和制剂应用需求的提高,改性淀粉被广泛用于新型的药物递送系统中,在热特性和 pH 依赖性药物递送模型、纳米颗粒、凝胶等方面均表现出良好的预期,使得淀粉类药用辅料具有巨大的发展潜力。

2.2.1 羟丙基淀粉 羟丙基淀粉是淀粉部分或全部游离羟基被羟丙基基团醚化的产物,有良好的稳定性和成膜性,主要用于黏合剂和填充剂,因淀粉来源不同,有不同的质量要求。USP 和 EP 均有收载,但收载方式不同,USP 将不同淀粉来源制备的产品按不同的品种分别收载;EP 将不同淀粉来源的产品以同一个品种进行收载,但在检测项目下对不同淀粉来源的产品进行区别要求。《中国药典》采用了 EP 的方式。本次着重对工艺过程中可能产生的基因毒性杂质 1-氯-2-丙醇及 2-氯-1-丙醇的检测方法进行了研究,首次建立了灵敏度和专属性良好的气质联用方法以减少样品的干扰。

2.2.2 预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯 预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯系淀粉在碱性条件下,通过醚化反应和交联反应后,经洗涤、过滤、干燥、糊化、粉碎等处理制得。通过羟丙基和交联改性的磷酸羟丙基二淀粉酯,抗剪切、耐酸性方面得到显著改善,提高了透明度和冻融稳定性。该品种可作为增稠剂、黏合剂等,各国药典虽均未收载,但在药品中有多年的应用历史。本次标准研究中参考了《中国药典》中淀粉类品种、USP“改性淀粉”和“预胶化改性淀粉”、GB29931-2013 食品添加剂羟丙基二淀粉磷酸酯等标准,结合生产工艺和应用情况,对其无机杂质、有机杂质等进行了深入研究。根据该品种的属性,重点对基因毒性杂质 1-氯-2-丙醇和 2-氯-1-丙醇的检测方法进行了优化,提高了专属性和检测灵敏度^[9]。

2.2.3 磺丁基倍他环糊精钠 磺丁基倍他环糊精钠主要作为增溶剂和稳定剂使用,目前已在多种上市的癫痫药、抗真菌药、抗病毒药等中使用,如被批准用于治疗重症新冠肺炎的瑞德西韦。USP 和 EP 均有收载,但在关键质量控制指标的检测方法上存在较大差异,如平均取代度、4-羟基丁烷-1-磺酸钠、

双(4-磺丁基)醚二钠等。本次标准研究中,重点对比了相关方法的灵敏度、准确度和适用性,兼顾实际使用需要,科学制定标准。

2.2.4 L-乳酸 乳酸通常以淀粉质原料(如玉米、大米、薯干等)为基础,经处理转化为糖类后发酵制得,为 2-羟基丙酸及其缩合物的混合物,有旋光性,*D*-乳酸人体代谢困难,医药领域使用的原辅料均为 *L*-乳酸。本品作为药用辅料时,常用作 pH 调节剂、助溶剂等,可用于注射剂、口服制剂和外用制剂。EP 收载了乳酸(外消旋)和(S)-乳酸的标准;JP 分别收载了乳酸和 *L*-乳酸的标准;USP 收载的乳酸标准在定义中明确乳酸有外消旋和左旋两种,通过糖发酵得到的乳酸为左旋,合成得到的乳酸为外消旋;《中国药典》2020 年版二部收载的乳酸原料药标准尚无此方面的规定或分类。本次药用辅料标准研究中,根据实际使用的产品特点,对本品旋光性和制法进行了描述,并增加了比旋度测定以控制本品为左旋,增加红外鉴别以提高鉴别专属性,并结合本品生产工艺增加了乳酸单体、有关物质和乙醚不溶物检查等。

2.3 胶类药用辅料

2.3.1 卡拉胶 卡拉胶是一种天然的硫酸酯化多糖高分子聚合物,从角叉菜、鹿角菜、麒麟菜等红藻中提取而得,它是红藻植物组织纤维素纤维之间的间隙基质。卡拉胶具有良好的凝胶性、增稠性、乳化性和成膜性等特性,作为药用辅料应用于各种非注射给药剂型,包括混悬剂、局部用凝胶、滴眼剂、栓剂、片剂、胶囊剂和微球载体材料等。不同的原料来源可提取出不同型号的卡拉胶产品,常用的卡拉胶型号有 κ 、 ι 和 λ 型,三种型号的卡拉胶因硫酸酯取代的位置和数量不同,使其形成胶体的性质不尽相同。本次标准起草中重点关注卡拉胶的分型以及功能性项目的建立,通过红外鉴别和化学鉴别相结合,可有效鉴别卡拉胶的型号;研究制订了黏度、凝胶强度和硫酸酯等功能性指标的评价方法,并列入了标示项下。

2.3.2 明胶 明胶是一种从动物结缔组织中的胶原蛋白经过适度水解和热变性得到的蛋白质。它具有优异的理化特性和生物相容性,因此在药用辅料领域有着广泛的应用。USP、EP、JP 收载了明胶标准,《中国药典》二部收载了用于止血海绵的明胶标准,《中国药典》2020 年版四部仅收载了胶囊用明胶的标准。本次明胶药用辅料标准研究中,解决了现有鉴别方法专属性不强的问题,新建立的方法能够

针对胶原的特征氨基酸—羟脯氨酸进行检测,从而有效区分明胶与其他蛋白质^[10];标准涵盖了非凝冻型明胶,拓宽了药典标准的适用范围;结合本品的生产工艺,建立了铁和锌的检测方法及限度标准。

2.4 聚合类药用辅料

2.4.1 聚维酮系列 聚维酮是由 N-乙基吡咯烷酮聚合反应得到的合成聚合物,属于非离子型水溶性高分子化合物,具有优良的生理惰性和生物相容性,应用广泛,和纤维素类衍生物、丙烯酸类化合物并称为三大主要合成药用辅料,常用作黏合剂、助溶剂、固体分散体载体和缓控释制剂的致孔剂等。《中国药典》2020 年版四部仅收录了聚维酮 K30, USP、EP 和 JP 均以聚维酮 1 个品种进行收载,其中只有 EP 对聚维酮 K 值进行了细分,分为 K12、K17、K25、K30 和 K90。本次《中国药典》新增了 K25 和 K90 两个规格。因为反应机理不同,聚维酮 K25、K30 和 K90 的 2-吡咯烷酮实测值不同,本次首次根据不同规格聚维酮的生产特点制定了 2-吡咯烷酮不同的限度值。本次研究中注重标准的国际协调,按 ICH Q3D 的理念对元素杂质进行了评估。同时,针对国外药典聚维酮 K90 甲酸检测方法容易出现分离不佳的情况,对该方法进行了优化,提高了方法的可操作性。

2.4.2 丙烯酸酯类共聚物 丙烯酸酯类共聚物是由丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯类,按不同的比例共聚而成的一类高分子聚合物,具有安全、稳定、惰性及无刺激等优点。聚合反应包括本体聚合、溶液聚合、反相乳液聚合和反相悬浮聚合,选择不同的单体可聚合成性能各异的聚合物,常作为薄膜包衣、药物控释材料使用。该系列品种均被 USP 和 EP 收载,但收载形式存在细微差异:如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物,USP 以 1 个品种进行收载,EP 则根据单体含量的不同分为 2 个品种。另外,甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)和(1:2),以及甲基丙烯酸胺烷酯共聚物分别与《中国药典》现行版收载的聚丙烯酸树脂 II、III、IV 非常相似,但在聚合工艺方面存在不同,前者为乳液聚合工艺,后者为溶媒聚合工艺。由于聚合工艺的不同,导致产品的黏度、分子量分布等存在一定差异,若用前者直接替换已在市场中使用的后者,可能会导致相关制剂出现问题。为给制剂的研发提供更多的辅料选择,本次新增了甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)和(1:2)、甲基丙烯酸胺烷酯共聚物,同时还增加了甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物及其水分散体、部分中和

系列品种标准。本次标准研究中结合丙烯酸酯类共聚物的特点,重点研究了红外鉴别、黏度、残留单体、元素杂质、单体含量等项目。在标准中附有各品种的红外光吸收对照图谱,方便鉴别比对;对残留单体进行控制,确保产品的使用安全;合理设置炽灼残渣项的限度,更好满足实际使用中的需求;由于部分丙烯酸酯类共聚物会添加表面活性剂,可能对制剂产生一定影响,故在标示项要求明确标明表面活性剂的名称与用量。

2.5 丸芯类药用辅料—微晶纤维素丸芯

微晶纤维素丸芯是由微晶纤维素加水制粒而得,主要用作胃肠溶微丸制剂和缓释控释制剂的芯料载体材料。相比常用的蔗糖丸芯,微晶纤维素丸芯具有更高的强度和硬度,还具有无糖的临床应用优势,本品在上市制剂中广泛使用。目前,国内外各国药典均未收载该标准。微晶纤维素丸芯进口产品执行其进口注册标准,国产产品多执行局颁标准或各企业内控标准。本品标准中的安全性指标与其原料微晶纤维素的标准基本一致。粒度是本品的重要功能性指标,由于本品粒度常根据客户的需求定制,产品的粒度规格较多,不同规格产品的粒度应由其标示粒径进行区分,故在标准标示项提出要求注明丸芯的粒径范围。起草过程中还对本品的粒度粒型和颗粒表面凹凸度等影响应用的功能指标进行了相关研究,因产品和方法应用的成熟度等原因暂未体现在标准中。

2.6 气体类药用辅料—氮

氮的化学性质很稳定,常温下很难与其他物质发生反应,因其化学惰性,常用作保护气体,以防止某些物体暴露于空气时被氧化;在医药行业作为空气置换剂用于保证药品的稳定性而广泛使用。氮在 EP、USP 和 JP 中均有收载。标准研究中,通过网络问卷、现场座谈、发函和电话沟通等多种方式,广泛收集生产企业和制剂应用企业的建议,对本品的生产工艺、应用场景以及重点关注的质量属性进行深入调研,首次将常用的两种制备工艺来源(深冷法和分子筛分法)的产品列入标准,制订了适宜的水分和氧的限度。国外药典均采用气相色谱测定氮含量(氮含量 = 100 - 氧含量),且色谱条件基本一致,但在该色谱条件下,除氧外,其他杂质如水分、一氧化碳、二氧化碳等均无法检出。本次标准起草中,研究建立了采用微量氧分析仪测定供试品中的氧,专属性准确性好、灵敏度高,并采用质量平衡法计算氮含量,涵盖氧、水分、一氧化碳、二氧化碳等杂质,含

量测定结果更准确且方法简便易行。

2.7 氨基酸类药用辅料

2.7.1 盐酸精氨酸 盐酸精氨酸是一种具有显著生理活性的氨基酸,可作为保护剂、稳定剂、pH 调节剂应用于制剂中。USP、EP、BP 和《中国药典》二部均有收载,但收载的项目、方法或限度不尽相同。对于微量不溶性杂质和呈色物质的控制,《中国药典》二部中采用透光率检查,EP 和 JP 采用澄清度与颜色检查。本次药用辅料标准起草过程中,比较了这两种方法并选择更直观的透光率检查法,避免人为因素对测定结果的干扰。分别采用薄层色谱法和氨基酸分析仪法对样品中的其他氨基酸进行了考察,显示两种方法结果无显著性差异,相比而言,氨基酸分析仪法精密度、重复性和灵敏度高,但考虑到氨基酸分析仪较为昂贵,标准中仍采用薄层色谱法。另外,对加入醋酸汞作为掩蔽剂的非水滴定含量测定法进行了改进^[11],不仅避免了有毒试剂醋酸汞的使用,也使方法的精密度、稳定性和准确度更高。

2.7.2 盐酸组氨酸 盐酸组氨酸由微生物发酵或蛋白质水解生成,并经处理精制而成。它是各种含氨基酸营养制剂的主要原料,随着生物药物的快速发展,组氨酸及其盐酸盐因其独特的结构和性质,以药用辅料形式被广泛应用于重组蛋白、抗体、疫苗、小分子核酸等生物制品的生产过程和制剂制备,主要作为缓冲剂、抗氧化剂和稳定剂。盐酸组氨酸已被 EP、JP 和《中国药典》二部收载。本次药用辅料标准起草过程中,重点优化了其他氨基酸检查项的色谱条件,解决了氯离子干扰组氨酸主斑点问题;收紧了比旋度范围;对弱吸收杂质、生物胺类杂质、异构体、残留蛋白、残留核酸、元素杂质等进行了系统研究,根据样品的实际质量状况,对收载入标准的检验项目进行了优化。

2.8 抑菌剂类药用辅料

2.8.1 苯度氯铵 苯度氯铵为 $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ 取代的二甲基苄基氯化铵单一组分,主要由十二烷基二甲基叔胺和氯化苄缩合制得。本品为具有杀菌作用的季铵盐类阳离子表面活性剂,为眼用制剂中常用的抑菌剂。目前各国药典只收录了同系混合物苯扎氯铵,未单独收录苯度氯铵。本次标准研究时,参考苯扎氯铵、苯扎溴铵的标准进行了横向协调,设置了区分度更强的“烷基同系物及其他杂质项”。根据本品合成工艺的特点,在标准中设置了有机杂质苯甲醇、苯甲醛和氯化苄的检查项。

2.8.2 羟苯乙酯钠 羟苯乙酯钠别名为尼泊金乙

酯钠,系在氢氧化钠水溶液中加入对羟基苯甲酸乙酯(羟苯乙酯)反应后精制而成。本品拥有尼泊金酯的抑菌性能和安全性能,同时克服了尼泊金酯水溶性低的缺陷,常作为抑菌剂用于口服、外用、局部等制剂中,也广泛用于医药、食品、纺织工业的抑菌以及其他领域,如化妆品、饲料、日用工业品的抑菌。本次通过对比 USP 和 GB 标准,结合本品生产工艺,优化了检测方法,对其无机杂质、有机工艺杂质等设立了适宜的控制项目。

2.8.3 苯酚 苯酚作为常用的药用辅料在制剂中也起着抑菌防腐的作用,常用于胰岛素、催产素等注射剂中,也用于中草药制剂及外用制剂。本次药用辅料标准起草中,通过对比 USP、EP、JP 和中国药典二部等标准,结合本品生产工艺,对酸度、澄清度与颜色、水分、不挥发物、含量等项目进行控制。起草过程中对苯酚中的异丙基苯、丙酮、甲醇、甲氧基苯、甲基异丁基酮和苯等挥发性杂质均进行了考察^[12],并根据《中国药典》药用辅料与 ICH Q3C 协调的相关原则^[13]不在标准中设置相应项目。

2.9 动物来源

2.9.1 角鲨烯 角鲨烯具有免疫激活作用, MF59 和 AS03 等水包油乳液佐剂均使用角鲨烯,其中, MF59 已用于 Fluvad 三价流感疫苗和 Fluvad Quadrivalent 四价流感疫苗,证实其可增强免疫应答; AS03 已被用于 H1N1 和 H5N1 疫苗。该品种在 EP 中有收载。本次药用辅料标准起草过程中,考虑到本品为多烯产品,对碘值检测的操作细节进行了详细研究,最终采用反应活性更高的氯化碘参与反应;并对该品种的细菌内毒素和微生物检测方法进行了开发和研究,使其能满足生物制品的需要。

2.9.2 硫酸鱼精蛋白 硫酸鱼精蛋白作为药用辅料,主要用作络合剂,是由鲑科鱼类新鲜成熟精子中提取的一组碱性多肽的硫酸盐。本品种作为药品收载于 EP、USP 和《中国药典》二部,后者目前质量控制较为简单,现有鉴别方法不能对不同来源的鱼种进行区分,且未收载有效的理化方法对含量及有关物质进行控制。本次药用辅料标准研究中参考 USP 建立了高效液相色谱法进行鱼种鉴别,并同时测定硫酸鱼精蛋白含量和有关物质,用更稳定的仪器分析方法替代了采用动物全血或血浆测定的方法,解决了动物法实验误差大的问题^[14]。此外,还采用液质联用技术对四个主要肽段的氨基酸序列进行鉴定,在标准后附标准图谱和四个肽段的氨基酸序列以供使用时参考。同时,考虑到生产工艺中使用到

有机溶剂,建立了残留溶剂测定方法,并以推荐方法的形式给出,方便需要时使用。

2.10 其他

2.10.1 碳酸钙 碳酸钙为药辅同源品种,作为药用辅料,主要用作固体制剂的稀释剂,在分散片中起缓冲和分散的助剂作用,还可用作糖衣片包衣过程的包衣材料、薄膜衣片的遮光剂。根据加工方法的不同,碳酸钙可以分为轻质碳酸钙和重质碳酸钙,轻质碳酸钙是通过化学反应获得,重质碳酸钙是通过天然矿物物理研磨获得。本次药用辅料标准起草中,全面考察了元素杂质、功能性项目,增加了氟化物、铅的检查项,优化了钡盐的检查方法,同时对碳酸钙的工艺和分类进行了提示,并要求标明产品的类型(重质或轻质)、粒度和粒度分布、堆密度和振实密度的标示值,以供制剂企业选型。

2.10.2 甘露醇 本品为药辅同源,作为药用辅料,因其毒副作用小、生物相容性好、无吸湿性以及良好的口感,被用作填充剂、冻干保护剂和矫味剂等。USP、EP、BP 收录的甘露醇标准适用于所有晶型甘露醇(α 、 β 、 δ 和混晶),《中国药典》2020 年版二部甘露醇标准仅适用于 β 晶型,而非 β 晶型甘露醇因其独特的理化性质在药物制剂中有巨大应用潜力。本次药用辅料标准建立了转晶方法,使标准涵盖了所有晶型甘露醇;结合使用途径,有针对性地进行微生物限度、细菌内毒素控制;增加了关键功能性指标粒度的标示,方便制剂厂家筛选适宜的辅料;对甘露醇的工艺杂质进一步确证;优化了含量测定方法,提高其专属性;该品种在合成过程中加入镍或氢氧化钠作为催化剂,为满足制剂安全性和有效性要求,在标准“注”中提示了元素杂质镍的风险,并提供了检测方法^[15-17]。

2.10.3 氯化锌 氯化锌常用作胰岛素注射液中的稳定剂,还可以起到缓慢释放胰岛素的作用,还可以用作眼用制剂中的稳定剂和抗过敏剂。本品在 USP、EP 和 JP 中均有收载,为无机矿物来源的小分子化合物,主要应用于注射剂中,故重点关注其元素杂质风险。通过全面评估发现,本品的铅元素存在风险,因此标准中设置了铅的检查项,采用原子吸收分光光度法;对于铝、钙、铁、镁等元素设置了检查项,采用了操作更为便捷的化学反应法;镉元素风险相对较小,在“注”项下进行提示。

2.10.4 甘羟铝 甘羟铝包括二羟基氨基乙酸铝的无水物和含水物,可用作贴膏剂(如氟比洛芬凝胶贴膏)等凝胶基质的胶黏剂。由于本品为有机

络合物,水溶解性差,不易去除不溶于水的物质,合成工艺的原料或副反应产物(如氢氧化铝等无机物)可能残留在产品中,有效控制本品的有关物质是重点。目前国内外该产品采用的合成方法为异丙醇铝合成法,异丙醇铝是以异丙醇和铝为原料在氯化汞催化条件下合成的,因此在标准中对本品的异丙醇、氯化物和汞进行了控制。此外,鉴于含量测定项是通过滴定法对铝进行检测,但氢氧化铝等杂质的存在会对结果造成影响,含量测定结果不能反映产品纯度,因此设置了氮含量检查项进一步控制了含氮物的量,对本品的纯度和含量进行了双重控制。

2.10.5 磷酸三丁酯 磷酸三丁酯由正丁醇和三氯氧磷酯化而成,可作为溶剂或增塑剂应用于注射剂中。本次标准起草过程中,对中外药典的酸值测定法进行了比较研究,确定了操作性更强的实验条件;对元素杂质进行了系统评估,铅元素超过了注射剂中元素杂质的控制阈值,但未超过限度,故在标准中“注”项下增加控制要求。

2.10.6 苯甲酸苄酯 苯甲酸苄酯为药辅同源产品,作为药用辅料主要用作助溶剂。其在 USP、EP 和 JP 中均有收载,均采用酸度和醛等理化检查项目控制有关物质,方法专属性有限;含量测定均为酸碱滴定法。本次药用辅料标准起草中,研究建立了专属性更强、灵敏度更高的高效液相色谱法,可对苯甲酸苄酯可能引入的苯甲醇、氯化苄、苯甲酸、苯甲醛等工艺和降解杂质同时进行检测,亦可用于含量测定。

2.10.7 注射用水 注射用水原收载于《中国药典》二部,鉴于其为药品生产过程中使用或作为药用辅料,故 2025 年版《中国药典》改为二部不收录,在四部收载,并对其制法和检验项目进行了修订。

2025 年版《中国药典》不仅大幅增加了新增品种,还对《中国药典》2020 年版药用辅料标准进行了系统的修订,具体情况另文详述。《中国药典》还将继续结合中药、化药、生物制品及其各种剂型的特点,收载更多的药用辅料标准,使其凸显药用辅料的关键质量属性,更好的成为药用辅料选用和质量控制的重要参考和依据,助力我国医药产业高质量发展。

致谢:第十二届全国药典委员会药用辅料专业委员会全体委员和特邀专家;国家药典委员会药用辅料标准提高课题承担单位;积极参与相关课题研究的企业及协会;国家药典委员会秘书长舒融。

参考文献

- [1] 陈蕾,康笑博,宋宗华,等.《中国药典》2020年版第四部药用辅料和药包材标准体系概述[J]. 中国药品标准,2020,21(4):307.
CHEN L, KANG XB, SONG ZH, *et al.* Standards system of the pharmaceutical excipients and packaging materials in the *Chinese Pharmacopoeia* 2020[J]. Drug Stand China,2020,21(4):307.
- [2] 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]. 中国药理学杂志, 2020, 55(14):1177.
CHEN L, SONG ZH, HU SJ, *et al.* An introduction to the standards system and main characteristics of the pharmaceutical Excipients in the 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia* [J]. Chin Pharm J, 2020, 55(14):1177.
- [3] 陈蕾,张阳洋,郑爱萍,等. 我国药用辅料产业高质量发展的思考[J]. 中国药事,2021,35(9):979.
Chen L,Zhang YY, Zhen AP, *et al.* Thoughts on the high quality development of pharmaceutical excipients industry in China [J]. Chin Pharm Aff, 2021,35(9):979.
- [4] 陈蕾,陈英,刘雁鸣,等.《中国药典》2020年版第一增补本药用辅料标准解读[J]. 中国药品标准,2024,25(2):168.
CHEN L, CHEN Y, LUI YM, *et al.* The introduction on the standard of pharmaceutical excipients in the first supplement of *Chinese Pharmacopoeia* 2020 [J]. Drug Stand China, 2024,25(2):168.
- [5] 李美芳,陈蕾,凌霄等. 药典讨论组的药用辅料标准工作的进展及对中国药典的启示[J]. 中国现代应用药学,2023,40(5):689.
LI MF, CHEN L, LING X, *et al.* Progress on pharmacopoeia discussion group standards for pharmaceutical excipients and its enlightenment to *Chinese Pharmacopoeia* [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2023, 40(5):689.
- [6] 冉文华,彭丽芳等. 基于 HPLC-CAD 法与 ELSD 法测定蓖麻油中三蓖麻油酸甘油酯含量的对比研究[J]. 中国新药杂志,2024,33(12):1270.
Ran WH, Peng LF, *et al.* Comparative study of HPLC-CAD and ELSD method for determination of glyceryl triricinoleate in castor oil[J]. Chin J New Drug, 2024,33(12):1270.
- [7] 胡川梅,吕晶,赵恂,等. 药用辅料蔗糖硬脂酸酯的质量标准研究[J]. 中国药品标准,2022,23(5):479.
HU CM, Lü J, ZHAO X, *et al.* Investigation of the quality standard of pharmaceutical adjuvant sucrose stearate [J]. Drug Stand China,2022, 23(5):479.
- [8] 陈名清,刘灿,唐宝强,等. 顶空气相色谱法测定 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯中环氧乙烷和二氧化六环含量[J]. 中国药品标准,2023,24(2):205.
CHEN MQ,LIU C,TANG BQ, *et al.* Determination of ethylene oxide and dioxane in 15-hydroxystearic acid polyethylene glycol ester by headspace gas chromatography [J]. Drug Stand China, 2023,24(2):205.
- [9] 叶秀金,胡淑君,陈英,等. GC-MS 分析羟丙基二淀粉磷酸酯中基因毒性杂质氯丙醇 [J]. 药物分析杂志, 2024, 44(1):109.
YE XJ,HU SJ,CHEN Y, *et al.* Analysis of genotoxic impurity chloropropanol in hydroxypropyl distarch phosphate by GC-MS [J]. Chin J Pharm Anal, 2024, 44(1):109.
- [10] 卢佳,杜博玮,李承明. 高效可视化鉴别明胶的方法研究 [J]. 明胶科学与技术,2023,43(2):88.
LU J, Du BW, Li CM. Research on the method of efficient visual identification of gelatin [J]. Sci Technol Gel,2023, 43(2):88.
- [11] 田甜,胡艳霞,江燕,柳艳云. 非水电位滴定法测定盐酸精氨酸含量方法的改进[J]. 中国药品标准,2022,23(2):206.
TIAN T,HU YX,JIANG Y, *et al.* Optimization for the determination method of arginine hydrochloride by non-aqueous potentiometric titration[J]. Drug Stand China,2022,23(1):206.
- [12] 余少文,陈英,王彩媚,等. 顶空气相色谱法测定苯酚中挥发性有关物质的研究[J]. 中国药品标准,2021,22(4):297.
YU SW, CHEN Y, WANG CM, *et al.* Determination of volatile Related substances in phenol by HGC [J]. Drug Stand China, 2021, 22(4):297.
- [13] 《中国药典》药用辅料标准与 ICH Q3C 协调方案[EB/OL]. (2022-08-01) <https://www.chp.org.cn/#/newsDetail?id=17183>
- [14] 胡川梅,凌今,尹红锐,等. HPLC 法结合 LC-MS 法测定硫酸鱼精蛋白含量及肽段鉴定[J]. 药物分析杂志,2023,43(1):37.
HU CM, LING J, YIN HR, *et al.* Determination of protamine sulfate content and identification of peptides by HPLC combined with LC-MS [J]. Chin J Pharm Anal,2023, 43(1):37.
- [15] 郭雅娟,王彩媚,胡淑君,等. ICP-MS 法检测甘露醇中元素杂质的残留量[J]. 药物分析杂志,2023,43(5):804.
GUO YJ, WANG CM, HU SJ, *et al.* Determination of elemental impurities in mannitol by ICP-MS[J]. Chin J Pharm Anal,2023, 43(5):804.
- [16] 郭雅娟,王彩媚,林嗣翔,等. 离子色谱法测定甘露醇中葡萄糖、甘露糖、蔗糖和果糖的含量[J]. 药物分析杂志,2022,42(3):525.
GUO YJ, WANG CM, LIN SX, *et al.* Determination of glucose, mannose, sucrose and fructose in mannitol by ion chromatography [J]. Chin J Pharm Anal,2022, 42(3):525.
- [17] 余少文,郭雅娟,胡淑君,等. D-甘露醇颗粒形貌对其性质与功能的影响[J]. 中国医药工业杂志,2022,53(3):360.
YU SW, GUO YJ, HU SJ, *et al.* Effect of D-mannitol particle morphology on properties and functions[J]. Chin J Pharm,2022, 53(3):360.

(收稿日期:2025-01-05)