



我们的核心业务是为您提供薄膜包衣、缓控释以及药用辅料系列的产品和服务。我们不仅为您提供科学的薄膜包衣的解决方案，而且为您提供全方位的技术支持。我们在全球各地设立办事处、生产基地和技术服务中心，不仅确保您的需求能及时而准确地传递给我们，而且也能保证我们迅捷地为您提供优质的产品和服务。迄今为止，我们的产品服务已经遍及全球100多个国家，3,500多家制药企业。

家乐康

Colorcon Pharmaceutical Practice

药学实践

卡乐康——您可信赖



卡乐康在中国建造的亚洲先进的cGMP工厂于2007年10月顺利投产，为产品的生产创造了一流的环境。而且在卡乐康全球技术支持下，我们为您带来了一系列的增值服务，有专家组提供的配方、技术咨询及解决方案，协助您获得最佳的产品价值目标。

无论是在我们的实验室还是在客户的现场，我们针对客户最严格的产品开发需求提供解决方案。我们的技术服务部协助客户完成片剂和胶囊配方的研究、包衣配方开发、流程的优化，规模的扩大支持，乃至更多的项目。努力成为客户的配方合作伙伴。

在辅料应用的发展与进步方面，卡乐康起着举足轻重的作用。同时我们通过每年举办的卡乐康包衣学校和缓控释论坛等，为中国的医药行业的发展尽其所能。



《卡乐康药学实践》 [内部交流]

2008年第一期

Colorcon Pharmaceutical Practice

目录 Contents

02 [药剂学的有关问题探讨].....	02
06 [包衣问与答].....	06
08 [欧巴代®中药(Opadry®中药), 中药产品薄膜包衣的完美解决方案].....	08
10 [口服择时释药系统简介].....	10
12 [流化床工艺制备超高剂量麦绿素片剂的研究].....	12
16 [制药企业面临挑战].....	16
17 [卡乐康实验室的API安全评估管理].....	17
20 [国家食品药品监督管理局 公布含有兴奋剂目录所列物质药品名].....	20

药剂学的有关问题探讨

编者按

中国的制药工业已经历了二十多年的快速发展，然而随着近几年出现的滞长情况，许多业内人士开始认真思考其中的诸多问题，比如产业结构、环保和资源等，而作为辅料供应商，卡乐康更多关心的是制药工艺的可持续发展性，本期刊物，我们就这些我们关注的问题，请一些专家进行点评。

蒋新国教授：中国药学会药剂学专委会副主任委员，上海市药学会药剂学专委会主任委员，《中国临床药理学杂志》副主编，《药学报》等8本药学期刊编委。主要从事新型药物制剂研制及脑内靶向递药系统研究。

王建新教授：复旦大学药学院药剂学教研室主任，上海市药学会药剂专业委员会、中药专业委员会委员，主要从事中药新制剂与新剂型研究。

1、口服固体制剂的发展前景如何？

随着药物制剂的出现，口服固体制剂便因其用药方便、疗效确切而为广大患者所接受。无论是从古埃及和古巴比伦遗留下来的药剂学著作中，还是从“欧洲药剂学鼻祖”格林的专著中，我们都能找到有关口服固体制剂的记载。在我国，奠定了中医药理论体系的《黄帝内经》一书同样记载了包括口服固体制剂在内的丸、散、膏、丹等剂型。可以说，口服固体制剂是最为古老的药物剂型之一。

十九世纪西方机械文明的发展以及进入二十世纪后医学、生命科学和其他相关基础科学的进步，促使药剂学也发生了翻天覆地的变化。各种新的技术不断涌现，

新剂型也迎合了患者对医疗用药需求的多样化。然而，口服固体制剂因其技术工艺成熟、剂型品种丰富、临床应用方便，长期以来，一直占据着国际药物剂型的主流地位。如今，在大型综合性医院中，有超过一半的药物为口服固体制剂；在国际医药市场中，片剂和胶囊剂占了整个市场份额的70%以上；而在患者自购药品的第三类市场中，口服固体制剂的占有甚至高达90%。口服固体制剂在成为药品市场主流的同时，也为它们的生产企业带来了丰厚的利润，根据2007年第三季度的统计，全球最畅销的12种药品中，口服固体制剂占了其中的10种。

经过长时间的发展，口服固体制剂已有较为成熟的技术工艺和研发经验。但是随着患者对医药服务需求的不断提高，在药剂学的大力推动下，口服固体制剂在内外两方面发生着显著的变化。一方面，药品的外形、色彩和包装日渐丰富多样，口味和口感极大改善，患者对药物的亲和力逐渐增加，从而提高其对用药的依从性。另一方面，释药形式和功能的多样性不仅有利于提高药品的安全性和有效性，而且能够为不同需求的患者提供更为适合的用药方案。

今后的一段时期内，口服固体制剂将朝着“速效”、“长效”和“高效”三个方向发展。

“速效”口服固体制剂主要采用速崩、速溶等技术。口腔崩解片作为其中的典型代表，其可在唾液中快速溶解或崩解。特别适合于儿童、老年、卧床不起和严重伤残而口服吞咽困难的患者。1996年，全球口腔崩解片的销售额近2亿美元，预测至2010年全球口腔崩解片的销售总额将可达到80亿美元。国内对口腔崩解片也展开了积极的研究，2006年已有100多个项目申报上市，预期在未来5年中我国上市的口腔崩解片品种将迅速增加。

“长效”口服固体制剂主要指口服缓、控释制剂，其中的控释制剂包括控制释药速度、释药部位和释药时间的药物制剂。其特点是能够提高药物治疗的有效性，降低毒副作用，并且服用方便，增加患者用药的依从性。新技术有具有速释和控释的Accudex释药系统，Meltrex固体分散控释系统，控制药物溶蚀释放的Smartrix多层片释药系统，MASRx瓜儿胶结肠定位释药系统和维拉帕米脉冲释药系统等。

代表性的“高效”口服固体制剂是将蛋白/多肽类药物包载于纳米或微米级的载药系统中，从而保护药物提高其在胃肠道中的稳定性，增加粘膜吸收，提高生物利用度。

总而言之，口服固体制剂发展的动力源于患者的需求，发展的基础是对药物本身理化性质以及体内过程的研究，而发展的关键则在于药用辅料的质量与品种的发展和提高。国外药物制剂的迅猛发展离不开辅料的开发及合理应用，发达国家药用辅料的发展已呈现出生产专业化、品种系列化、应用科学化的趋势。近年来，我国的药用辅料虽然发展速度很快，但是结构还不尽合理，大部分

药用辅料均由化工或食品企业生产，专业药用辅料企业不多。制剂新辅料的开发和应用已经成为限制我国医药工业发展的关键问题之一。

口服固体制剂自古便是药物剂型中重要的一员。随着新技术、新材料的应用，口服固体制剂也将变化出更加丰富多彩的形式，为患者的健康做出更大的贡献。

2、2007年10月公布的药品注册管理办法的实施，限制了药品的低水平复制，这是否也就是对企业研发提出了新的挑战，对企业而言他们的突破点在哪里？您有什么好的建议？

新公布《药品注册管理办法》的一大特点就是鼓励创新，限制药品研发的低水平重复。如新办法重新界定了新药的范畴，对已上市药品，若仅改变剂型、改变给药途径或增加新适应症，将不能再作为新药注册和生产，不再颁发《新药证书》。同时，还规定对已上市药品改变剂型但不改变给药途径的注册申请，应由原剂型创制者申报，但对采用新技术、新方法和新材料而提高药品质量，减少毒副反应，降低成本，且与原剂型比较有明显优势的剂型改变除外。说明新办法鼓励技术含量更高的新剂型品种如靶向制剂、缓、控释制剂等新型剂型（DDS）的研发，强化了对新药研发的保护原则。这些新的管理办法对于企业的新产品开发都提出了新的挑战，再进行简单的仿制和改变剂型，不仅难以取得市场份额，而且在注册申请时就会遇到重重关卡。

新药的研发主要有以下几种模式：

- ① 创制新颖的分子结构类型“NCE” - 突破性新药的研究开发；
- ② 创制“ME-TOO”新药 - 模仿性新药的研制开发；
- ③ 已知药物的进一步研究开发 - 延伸性新药的研究开发；
- ④ 现有药物的新剂型研究开发 - 发展制剂新产品；
- ⑤ 应用现代新技术对老产品的生产工艺进行重大的技术革新和改造。

第一种研发模式虽然可能创造巨额利润，但投资大、风险大，对于我国的大部分药品生产企业而言，可行性较小。而采用后几种模式进行新产品的研发，特别加强对药物新剂型的研发，不仅可以提高产品的技术能级，获得知识产权保护和新药证书，创造良好的社会和经济效益，而且投资规模小，风险低，成功率和安全性更高。目前，我国药物新剂型研制的数量和质量与国外相比均存在一定的差距，但在研发的能力和技术水平方面已基本接近国际水平。因此，国内企业如果方向正确、措施合理，在该领域研发应该有所收获。

3、国家越来越注重传统中药的开发和应用,在其研制过程中企业可能碰到的问题主要有哪些? 如何应对? 需要什么?

由于创新化学药物的研发难度大、风险高，从传统中药中开发新药得到了国家和企业的高度重视。目前，中药新药的研发主要有以下几种模式：

① 有效成分新药的研究：即采用传统的植物化学方法，从中药中分离、纯化单一的有效成分，并进行系统的药理毒理研究，这仍是国际上从中药中发现新药的主要方式之一，所得到的产物结构清楚、作用明确，创新性强；

② 有效部位新药的研究：即在药效学指导下，从传统中药及复方中分离纯化其中的有效部位，所得到的产物成分基本清楚，作用机理基本明确，同时也保持了中药多成分、多靶点的作用特性；

③ 中药复方的研发：即在中医药理论的指导下组方，可来源于古代经典名方或研制方，在提取方法上力求保持中医药特色；

④ 中药新剂型的研究：即选择已上市、有效的中药组分或复方，采用现代提取、制剂技术，进行新剂型的研究，以达到提高疗效，降低毒副作用，方便患者服用的目的。

中药新药研发所需的投资动辄几百万上千万，因此，如何避免选题的盲目性，降低研发的风险是企业首先需要面对的问题，应根据企业的定位、实力等具体考虑。如开发有效成分新药影响力大、创新性强，但难度和工作量大，周期长，成功率低；而进行中药复方研究时，如何避免与已经上市的、成千上万的处方重复，寻找确立新复方制剂的特色是主要问题。从这个角度而言，开发有效部位新药或进行新剂型的研究不失为一个明智选择。许多中药产品经过数十年甚至数百年的临床验证，疗效确切，但存在服用量大、剂型落后、质量标准低、

用药不便等不足，如采用现代提取和制剂技术进行二次开发，降低剂量、提高疗效、方便服用，必将有广阔的市场前景，而且，研发的风险小、成本低，复方丹参滴丸就是一个成功的先例。随着包合技术、固体分散技术、微囊化技术、速释与缓控释技术等在中制剂中的逐渐应用，新型中药制剂的研究将会受到更多的青睐。当然，无论哪种中药新药的研发，都将会遇到诸如药材质量的稳定性、提取纯化工艺的优化、药效模型的选择、剂型与辅料的筛选、质量和疗效的一致性等一系列问题，需要我们在研究中予以解决。

4、中药制剂要走向世界,何种剂型将更有利,同时对辅料又提出了哪些要求?

与化学药物制剂相似，中药制剂目前不仅有片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂等固体制剂，还有合剂、糖浆剂、酏剂等液体制剂，而且还有注射剂、滴眼剂等无菌制剂。但毋庸讳言，由于成分的复杂性、安全性、稳定性等方面的原因，目前国际市场尚不认可中药注射剂；而口服液体制剂存在稳定性差、口味差、贮存、运输不便等缺点，也难以被国际场所接受。因此，目前在国际市场畅销的中药/植物药制剂基本上为片剂、胶囊剂等固体制剂，相比而言，片剂由于服用方便、稳定性好、外观漂亮等原因，最受欢迎。但中药制剂的原料多数为中药材经提取纯化后得到的提取物或有效部位，是含有复杂组分的混合物，其所表现的粉体性质多数呈现吸湿性强、黏性大、流动性差、味苦等不良物理特性，不仅难于制剂

成型，还会影响制剂质量的稳定性，必须通过加入优质的辅料、选择合适的工艺进行改善。而且，由于中药原料的剂量一般较大，能够加入的辅料量非常有限，这就对中药片剂的辅料提出了许多新的要求。如希望通过适量填充剂、助流剂的加入，能够改善中药提取物黏性强、流动性差、可压性差的问题；通过加入崩解剂，能够加快片剂的崩解和有效成分的溶出；通过辅料的加入和片剂的包衣，能够降低片剂的吸湿性能，提高稳定性；通过加入适量的矫味剂，改善中药片剂的苦味，等。当然，在满足片剂基本要求的同时，也希望能尽量减少所用辅料的种类和数量，以简化处方，降低由于复杂的处方和工艺给片剂质量带来的影响。相信随着Starch 1500、Prosolv等许多新型辅料的不断推出，中药片剂的质量必将逐步得到提高，从而被国际社会更广泛地接受和认可。

* 本文所包含的信息归卡乐康所有,未经许可,不得使用.

包衣问与答

编者按

薄膜包衣进入中国已有几十年的历史了，但薄膜包衣真正取代糖衣片却是近十年的事，对于“为什么要包衣”，卡乐康公司通过研讨会、包衣学校、专业文章，甚至是科普文章等各种可能的途径作了许多的宣传，对大家正确有效的认知薄膜包衣和使用薄膜包衣作出了贡献，本期中，卡乐康技术部的技术人员将包衣中的一些常见问题作了深化和归纳，以方便专业人士的工作之需。

于海春：卡乐康中药实验室研究员，为客户的各类包衣问题提供方案。

1.包衣过程中，为何常出现锅内负压降低或呈正压的情况？这种情况对包衣有何影响？该如何处理？

在很多品牌的国产高效包衣锅中，其排风系统都使用布袋过滤，因此包衣过程产生的粉尘特别容易引起布袋的堵塞而使排风变小，因此锅内负压降低或呈正压，这种情况会影响到包衣设备的干燥效率（潮湿空气不能及时排走），喷枪不稳定（枪嘴易堵塞），喷雾干燥（气流流向紊乱造成），出现这种情况可有下面两种解决方法：用设备的振动装置振落吸附在布袋上的细粉或调大排风量（如果有空间的话）；如果排风已调至最大仍然没有负压，可适当降低进风量以维持负压，另外建议客户每包完一锅片都必须清扫布袋上的细粉并定期清洗过滤袋。

2. 喷枪的雾化效果只与雾化压力高低有关吗？

喷枪的雾化效果主要由三个因素决定：喷枪本身的性能、包衣液的粘度、空气喷化压力，在前面两个因素

固定的前提下，其雾化效果决定于雾化压力的高低，但更严格的说法是决定于每单位时间压缩空气的气流量，也就是说与雾化压力高低以及压缩空气管道的直径有最直接的关系。所以同样的包衣液、同类型的喷枪、不同的空气管直径，对雾化压力的要求是不同的。

3.用欧巴代包好的包衣片在冷却到什麼温度时可以装入塑料袋中？

最理想的情况是让包衣片在包衣锅内慢慢地滚动冷却，直至冷却到室温。但由于时间方面的限制，通常是将包衣片取出后放置在包装袋内，不要封口，直至冷却至室温后再进行包装。这一操作将有助于减少由热空气的冷却产生的水珠凝聚到包衣片的表面上而损坏片芯的危险。

4.用白色或色泽比较淡的欧巴代包衣后的片面上，为何常出现一些灰色或黑色的划痕？

新的包衣机上的油脂由于没有得到彻底的清理可能会发生这种现象。为测试这一点，可用白布料擦拭包衣锅及挡板，看看白布上有无油脂的痕迹，如有，则需重新清理包衣机。

如包衣机是干净的，则可能是由于不锈钢同钛白粉发生物理反应而引起的。灰色痕迹的产生最典型的是由于包衣条件不合适，如喷雾干燥的存在。另外带菱角的片芯由于其边角有更多的机会划过不锈钢的表面，因而比圆形的片芯更易引起划痕。

5.配制欧巴代包衣液时，为何不能使用磁力搅拌机？

磁力搅拌机是低性能的搅拌机，无法很好的混合黏度大于100CPS的混悬液，当欧巴代加入到磁力搅拌机的漩涡中后，溶液的黏度将增加，漩涡无法继续维持，故而不能得到很好的搅拌效果。

6.对水敏感的浸膏类药物如何用水溶性的欧巴代进行包衣？

包衣参数必须符合被包衣片的特性要求，对水敏感的浸膏类药物，其包衣参数的设定需考虑多方面的要求，如其对热的稳定性，在包衣过程中，片床温度应稍微高一些，同时要调节流量，以使雾化液接触到片面时即干燥，减少水分对片芯的影响。

7.中药片为何容易在包衣后或有效期内出现黑斑？

中药片底色较深，如果采用一些遮盖效果较差的包衣粉（如黄色或浅红色包衣粉），虽然增重达到4%，但仍难完全遮盖底色而透出黑斑，因此片与片之间容易产生色差，特别当包衣参数不合理，喷雾干燥严重，包衣料损耗较多时，这种色差更严重，因此对于中药片的包衣，包衣粉的颜色选择显得非常重要。正确的选择可以减少很多包衣质量问题。对于有效期内中药片出现黑斑，最主要是片芯吸潮后颜色加深，因此黑斑透出，所以对于中药包衣片来说，衣膜的防潮效果以及成品包装的防潮性能显得尤其重要。

8.中药片包上防潮包衣后，只用吸塑包装（水泡眼包装）而不用防潮袋能保证产品在有效期内的稳定性吗？

中药片的有效期一般为2至3年，如果只用水泡眼包装而不加防潮袋，目前还没有一种包衣材料在不影响片芯崩解的前提下能百分百保证成品片在有效期内的稳定性，因此建议客户最好还是使用防潮袋。如果客户因成本或设备原因只用水泡眼包装，建议客户产品必须经过三个月或六个月的稳定性考察。

9.我公司的中药片（粉末片或半浸膏片）硬度及脆碎度都符合薄膜包衣要求，为何包衣后面出现很多小洞？

发生这种情况有两个可能：一是中药片中可能含有易升华的成分（如复方丹参片中的冰片），包衣时因受热而使这些成分升华，因而在片面上留有很多小洞；二是很多中药片（特别是全粉末片）虽然在包衣前测定脆碎度小于0.3%，但在包衣前预热时，因片芯水分的挥发，会导致片芯脆碎度的升高，如果这时候包衣参数控制不恰当（喷量太小或锅速太快），就会因为片面掉颗粒而出现小洞及麻面。

10.如何防止薄膜包衣片产生变形？

在薄膜包衣过程中由于包衣操作不当造成片剂无棱角、凹瘪、缩片、等都称变形。大多发生在全浸膏片的薄膜包衣过程中。通常是因为流量过大，一时来不及干燥，遇到高温浸膏软化，片芯就失去棱角。此时虽及时降低流量，但大量水分已经进入片芯，有些片芯在高温干燥下开始收缩，在片的边缘产生一条条收缩造成缩片；有的片芯在高温干燥下开始膨胀，如果时间较长，片芯中间还会出现空心，造成胖片。因此根据片芯的热软化点掌握流量和温度是防止变形的关键。

* 本文所包含的信息归卡乐康所有，未经许可，不得使用。

欧巴代®中药，中药产品薄膜包衣的完美解决方案

编者按

中药固体制剂一般都存在程度不同易吸湿变质的特征，一般都通过制粒工艺和包衣工艺来解决，其中进行包衣保护是比较有效的隔离保护措施。作为一家全球领先的药用辅料供应商，卡乐康一直致力于中药固体制剂包衣工艺的研究和产品开发。欧巴代®中药产品是专门为中国市场开发研制出的新一代中药用薄膜包衣。

卡乐康技术部提供：卡乐康技术部是一个由片剂设计中心及研究实验室组成的全球网络，帮助客户开发出成本效益好的高质量口服固体制剂。

欧巴代®中药是卡乐康公司集多年服务中药产品的丰富经验，特别为中药产品所设计的薄膜包衣系统，能够有效适合更为宽泛的包衣操作参数和不同的包衣设备，并且更符合中药片芯薄膜包衣要求的性能特点。

适应中药片芯各种复杂的物理性状和性能要求

对中药来讲，流浸膏或经喷雾干燥后的干浸膏通常作为制粒时的粘合剂，水是一种常用的粘合剂或润湿剂。当液体桥作为中药片颗粒粘力的主要机制时，包衣过程中的加热过程会造成片芯表面颗粒间液体桥结构破坏，显著影响片芯表面的硬度和脆碎度，因此造成包衣速度下降和粘片等问题。

1. 包衣过程顺利，速度快

包衣设备和片芯

Bamtri BG10 (北京航空工艺研究所)

喷枪：两把喷枪 (Bamtri)

喷枪和片床距离：15mm

喷枪喷嘴直径：1mm

6公斤有卡乐康欧巴代中药Logo素片和1公斤10mm圆形中药片芯

当片芯在相同的预热温度下包衣时，欧巴代中药的包衣起始喷速可比对照组的喷速至少高出10%，平均喷速高出30%，这能有效减少片芯磨损和提高包衣生产效率。

欧巴代®中药	对照组包衣系统
包衣过程的固定参数	
包衣锅进风量：200m ³ ；片芯预热温度：35°C；空气雾化压力：3bar；包衣锅转速：8rpm；欧巴代®固含量：20%；包衣理论增重：3%	
包衣过程的变量	
包衣液喷速：40-58g/min.	包衣液喷速：35-40 g/minute
包衣片床温度：35°C-44°C	包衣片床温度：41°C-45°C
包衣时间：20-25min.	包衣时间：25-30 min

表1：不同包衣系统的包衣参数

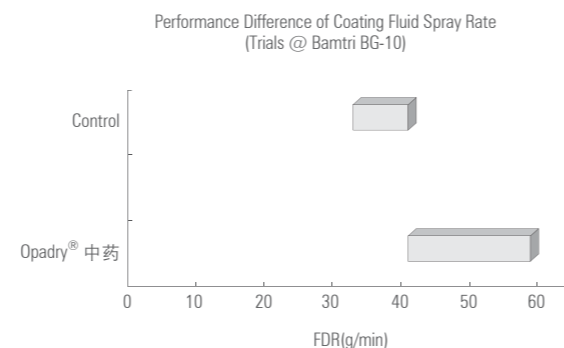


表2：不同包衣系统的喷速比较

2. 适合低温操作

中药片芯中常含有少量挥发性成分如冰片等，较高的包衣温度会造成其挥发，使片面出现小孔影响包衣片的美观和疗效。欧巴代中药可以在片床温度30-35°C的条件下包衣，不会造成粘片或片芯水份显著增加等问题。较低的包衣温度能减少由于冰片等受热挥发而在片面上出现的小孔。

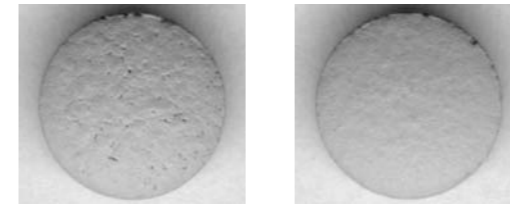


图1：对照组包衣片

图2：欧巴代®中药包衣片

3. 薄膜强度高

对某些中药的半浸膏片或全粉末片，片芯的硬度不高往往是经常碰到的难题，优越的薄膜衣强度能抵抗包衣过程中的碰撞和摩擦，能有效地保护片芯，减少片芯在包衣过程中发生磨损，减少包衣的理论增重量和使包衣片更美观。

对中药片芯中复杂多组分保持化学惰性

1. 更好的颜色稳定性

在中药的多组分中，蒽醌或黄酮等成分往往会在药物的有效期中影响包衣的颜色稳定性，引起包衣片的变色或褪色等问题。欧巴代中药通过对配方和其成分的优化选择，降低了中药组分对包衣中各色素的化学敏感性，并且欧巴代中药包衣膜具有较好的隔氧性，可以进一步减缓包衣片的褪色或变色问题

中药薄膜包衣裸片（绿色）颜色稳定性1周加速实验 @ (40C/RH75%)

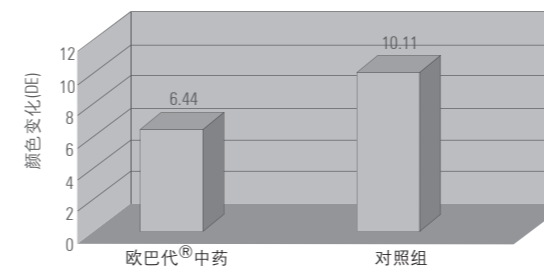


表3：不同包衣系统的颜色稳定性比较

2. 崩解速度快

将卡乐康空白片按照表1条件进行包衣，理论增重3%，将包衣片在两种不同的条件下（0.1N盐酸和纯水）测定崩解时间，结果见表3。两种条件下测定的崩解时间非常接近，无显著差异。

提升中药包衣片的美观度

由于中药片中通常都含有颜色较深的浸膏或中药生粉，薄膜包衣的遮盖力较高时，包衣遮盖底色能力强，白度更高。

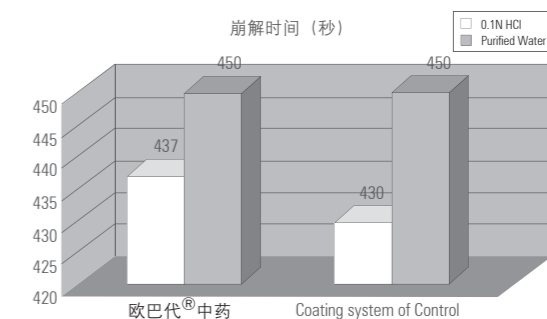


表4：不同包衣系统的崩解时间比较

1. 颜色遮盖性好

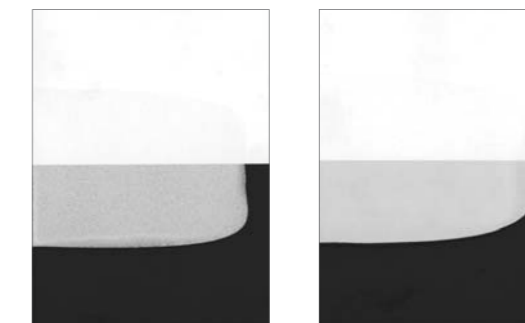
白色包衣片包衣扫描



对照组

欧巴代®中药

图3：不同白色包衣系统对中药片进行包衣



对照组

欧巴代®中药

图4：不同白色包衣系统对黑色的遮盖性比较

欧巴代中药作为一种全配方和配色的水性包衣系统，其基础配方不但符合中国的药品和保健食品的法规要求，而且符合全球法规。其配方组成中不含有BSE和TSE成分，安全性更高。欧巴代中药的配方性能不但具有包衣时间短、容易操作和防潮性好等优点，并且还具有一系列中药产品特别需要的性能特点。欧巴代中药薄膜包衣系统，中药产品的薄膜包衣专家，为极具挑战的中药片芯提供性能优良、过程顺利的完美解决方案。

口服择时释药系统简介

编者按

卡乐康公司目前已为国内各大药厂提供缓控释产品及技术支持，并通过缓控释论坛、研讨会和提供初始配方库等服务为业界提供支持。卡乐康公司与陶氏化学公司在2007年3月21日共同宣布达成的“全球缓控释联盟”——就陶氏化学用于缓控释领域的辅料产品与卡乐康进行全球范围的合作。该合作将对全球缓控释市场的发展推向了一个新的阶段，在缓控释领域的技术和产品应用开发方面为您带来了更多的机会并成为您缓控释研发强有力的合作伙伴。

陈盛君：中国药科大学药物制剂研究所

朱家璧：中国药科大学药物制剂研究所

刘晓华：上海卡乐康包衣技术有限公司

口服固体制剂因其携带与应用方便的突出优点，在国内外药品市场中占了半壁以上江山。今天无论从其设计理念到技术创新，均孕育着勃勃生机。口服缓控释制剂作为药物传递系统的重要组成部分，其制备工艺技术日臻成熟，已有多种不同类型的缓控释剂型上市如：骨架片、渗透泵片、缓释胶囊、多层缓释片、胃内滞留片等。根据临床治疗的不同要求以及口服药物传递系统设计的最新理念，可以把口服制剂归类为三种释药类型，即择速、择位和择时释药系统。现在比较多见如速释分散片、口崩片以及以Higuchi释药方式为主要特征的普通缓释剂、具有零级释药特征的渗透泵制剂等均属于择速释药系统，这类制剂尽管处方和工艺设计相对简单，但其治疗时间的应对性一般都不强。择时释药系统则是最近发展起来的口服缓控释制剂的最新形式。因为根据时辰病理学和时辰治疗学原理，一些疾病的发作在一天中有频发区和非频发区之分，而且频发时段往往在深夜或凌晨；这就要求药物传递系统在患者疾病频发区内，及

时定量释放出药物，使其发挥最佳疗效；而在非频发区少释药或不释放药物，以减少其毒副作用且避免药物浪费。病人在睡前服用，至深夜或凌晨应需发挥作用，大大提高了用药的方便性。对于心血管系统疾病、胃溃疡、关节炎等很多常见疾病，择时释药系统具有重要的临床治疗价值^[1-3]。针对择时释药系统的设计要求，可设计成单脉冲、多脉冲、延时缓释等释放特征的释药传递系统。可实现这些药物释放特征的剂型有多种，包括定时塞脉冲胶囊、干包衣片、薄膜包衣片、包衣微丸胶囊（片）等，其中最早上市的择时释放产品为Alza-Searle公司开发的盐酸维拉帕米择时控释渗透泵片^[4,5]。

在上述剂型中，安全性最好、且最适于工业化生产的剂型为包衣微丸制剂，这类制剂作为一种多单元剂型，具有很多区别于一单元制剂（片剂等）的优点^[5]。近年来薄膜包衣技术、包衣设备以及新型辅料如羟丙甲基纤维素、乙基纤维素、丙烯酸树脂等包衣材料的发展促使微丸制剂的工业化生产成为制剂研发的热点之一。从剂型设计上来看，采用微丸实现择时释药，多数是采用时控爆破系统（time-controlled explosion system, TES），其中最为经典的脉冲释药微丸制剂是Ueda等^[7,8]开发的时控爆破系统。这种微丸的结构由内到外依次是丸芯、药物层、溶胀层和控释层。该系统药物释放不受外界溶液环境pH

值的影响，通过调节外层衣膜以及溶胀层的组成或厚度可以得到不同的释药时滞，从而可以调节药物的起释时间，达到定时释药的目的。微丸中药物的释放过程大致为：控释层为半透膜，水份可通过控释层的孔道渗透进入内部，溶胀层吸水水化并发生膨胀，产生一定的膨压力；与此同时，水份进入微丸内部，溶解丸芯中药物及其它成分，使得药物与溶胀层凝胶等形成凝胶骨架系统，药物在此骨架系统中转运；而由于药物和可溶性辅料的溶解，使得膜内产生一定的渗透压；当溶胀层的膨压力超过了控释层的临界抗张强度后，控释层发生破裂，然后在外层膜内外渗透压差的驱动下释放出来。这种微丸制剂中药物的释放行为与释放介质的pH值、溶出仪的搅拌速度无关，因此可以制备出体外相关性较好的口服择时释放制剂。一般来说，溶胀层可选用羟丙甲基纤维素（如卡乐康的美多秀®）等高分子凝胶辅料或高效崩解剂；控释层选用不透水、但水能缓慢渗入的包衣材料如乙基纤维素（如卡乐康的爱多秀®及其水分散体苏丽丝®）等。

对于口服择时释药系统的设计，除脉冲释药这种定时释药模式外，针对不同疾病的临床治疗要求，还可将口服择时释药系统设计成多脉冲、延时脉冲或延时缓释等药物传递系统。可首先制备具有不同释药规律的微丸，然后按照一定比例将几种不同释药特征的微丸整合到一个系统中（装入硬胶囊或压制成片），然后药物按照预定规律从系统中释放出来，使最终满足临床治疗要求^[9]。这种组合系统的设计较灵活，因此可在一定程度上克服工业化生产中制剂释药重现性差的致命问题，大大提高生产合格率。

参考文献

[1] Leminer B. Implication of chronopharmacokinetics for drug delivery: antiasthmatics, H2-blocks and cardiovascular active drugs. *Advanced Drug Delivery Review*. 1991, 6: 83-100.

[2] Anwar Y. A., White W. B., Chronotherapeutics for cardiovascular disease, *Drugs*. 1998, 55(5): 639-643.

[3] Youan B.-B. C. Chronopharmaceutics: gimmick or clinically relevant approach to drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2004, 98: 337-353.

[4] Culter N.R., Andrs R.J. Placebo-controlled evaluation of three doses of a controlled-onset, extended-release formulation of Verapamil in the treatment of stable angina pectoris. *The American Journal of cardiology*. 1995, 75(6): 1102-1106.

[5] White W. B., Mehrotra D. V., Black H. R., et al. Effects of Controlled-Onset Extended-Release Verapamil on nocturnal blood pressure. *The American Journal of cardiology*. 1997, 80(15): 469-474.

[6] 陆彬 主编. 药物新剂型与新技术, 人民卫生出版社: P289.

[7] Ueda S., Yamaguchi H., Kotani M., et al. Development of a novel drug release system, time-controlled system (TES). II .design of multiparticulate TES and in vitro drug release properties. *Chemical & Pharmaceutical Bullitin*. 1994, 42: 359-363.

[8] Ueda S., Ibuki R., Kimura S., et al. Development of a novel drug release system, time-controlled explosion system (TES). III .relation between lag time and membrane thickness. *Chemical & Pharmaceutical Bullitin*. 1994, 42: 364.

[9] 陈盛君, 朱家璧. 盐酸地尔硫卓延迟缓释微丸组合系统释药行为的研究及其数学解析. *药学学报*, 2005, 40 (7) : 606-610.

* 苏丽丝®是BPSI公司注册商标

* 美多秀®/爱多秀®是陶氏公司商标

* 本文所包含的信息归卡乐康所有, 未经许可, 不得使用.

流化床工艺制备超高剂量麦绿素片剂的研究

摘自《中草药》杂志2007年增刊

朱颖: 上海卡乐康包衣技术有限公司, 卡乐康全球技术经理。

于海春: 上海卡乐康包衣技术有限公司, 卡乐康中药实验室研究员。

程宁: 上海卡乐康包衣技术有限公司, 卡乐康中国区技术经理。

摘要

目的: 采用流化床工艺制备超高剂量麦绿素片剂, 讨论不同配方和工艺的影响, 以及不同配方的吸湿情况的比较。方法: 采用流化床制粒, 比较粉体参数、压力曲线来优化配方, 对称重力式气体吸附比较吸湿情况。结果: 采用Starch1500得到的颗粒具有好的粒度分布, Carr's指数结果表明具有良好的流动性。压力曲线表明片剂的硬度优于PVP, 并且具有较快的崩解。与其他崩解剂相比, Starch1500具有最低的吸湿量。结论: 作为一种新型的药用辅料, Starch1500得到了合格硬度和崩解的片剂, 工艺简便易行, 并且具有最低的吸湿量。

关键词: 麦绿素; 流化床; Starch 1500

麦绿素是麦苗幼叶的汁液, 它富含SOD酵素及多种维生素和微量元素, 具有清除人体自由基、延缓衰老等功效^[1]。麦绿素遇水变粘, 采用传统的湿法制粒, 粘合剂加入时如果不能得到充分的雾化, 就会产生结块。因此有些会采用醇性粘合剂, 但是对于麦绿素, 此类粘合剂会影响其效果。采用流化床制粒方式制备麦绿素颗粒, 比较了不同配方的颗粒和片剂特性。

1 仪器与材料

STREA-1流化床(Niro Aeromatic公司); 八冲旋转式压片机(Rimek MINI PRESS II, Karnavati, India); 改造糖衣锅(300, 江苏泰州), 对称重力式气体吸附仪(SGA-100, VTI公司, Holland)。

麦绿素原粉(哈尔滨华堂); 预胶化淀粉(Starch1500, 美国Colorcon); PVP K30(Plasdone 30, 美国ISP); 交联羧甲基纤

维素钠(VIVASOL, 德国JRS); 羧甲基淀粉钠(VIVASTAR, 德国JRS); 交联PVP(Polypladone XL, ISP); 低取代羟丙基纤维素, 微粉硅胶和硬脂酸镁(湖州展望); Opadry® 85F 透明型(上海卡乐康)。

2 方法与结果

2.2 包衣: 将Opadry 85F透明型配置成8%的固含量, 雾化压力2bar, 片床温度为38°C, 理论增重为3%。选择透明型包衣可以透出麦绿素片剂本身的绿色, 另外与普通衣膜相比有高光亮和防潮性能。

2.3 颗粒性质的测定: 每批物料的水分烘干至和制粒前的水分一致。然后测定PVP配方和Starch 1500配方干颗粒的粒度分布。通过绘制比给定直径(在概率尺上)大的重量百分比对比直径的对数, 测定颗粒的几何平均粒径和标准差, 并进行线性回归分析^[2]。Starch 1500颗粒的粒径分布见图1。按照美国药典30 版方法1 测试堆密度和实密度, 结果见表2。和PVP的配方相比, Starch 1500作为粘合剂的配方具有较大的堆密度和较宽的粒径分布。这可能是由于Starch 1500 冷水浆的高浓度, 并且含有不溶性成分使得制粒的成核过程更易进行, 从而得到较大粒径的颗粒。表2中Carr's指数的结果为16.1, 表明颗粒具有很好的流动性。

2.1 制粒与压片: 分别采用5% PVP K30水溶液和10% Starch 1500冷水浆作为粘合剂, 顶喷制粒, 雾化压力1.0 bar, 进风温度55°C。制好颗粒后与预先过筛的微粉硅胶混合, 然后再与硬脂酸镁均匀混合后, 压片。压片力从10-25kN。配方见表1。

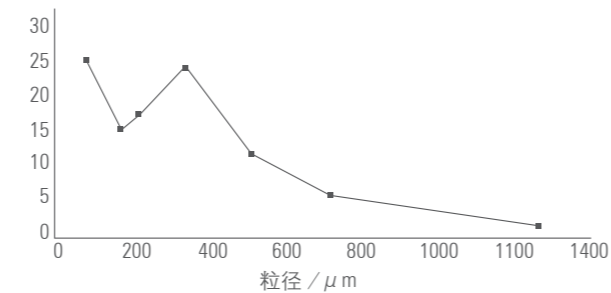


图1 Starch1500颗粒的粒径分布

成分	处方 1		处方 2		处方 3		处方 4		处方 5	
	%	mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab
麦绿素	94.00	235.00	94.00	235.00	94.00	235.00	94.00	235.00	94.00	235.00
Starch 1500	4.00	10.00	-	-	-	-	-	-	-	-
PVP K30	-	-	2.00	5.00	2.00	5.00	2.00	5.00	2.00	5.00
外加										
交联PVP	-	-	2.00	5.00	-	-	-	-	-	-
羧甲基淀粉钠	-	-	-	-	2.00	5.00	-	-	-	-
交联羧甲基纤维素钠	-	-	-	-	-	-	2.00	5.00	-	-
L-HPC	-	-	-	-	-	-	-	-	2.00	5.00
微粉硅胶	1.00	2.50	1.00	2.50	1.00	2.50	1.00	2.50	1.00	2.50
硬脂酸镁	1.00	2.50	1.00	2.50	1.00	2.50	1.00	2.50	1.00	2.50
总量	100.00	250.00	100.00	250.00	100.00	250.00	100.00	250.00	100.00	250.00

表1 考察的不同配方

颗粒	平均堆密度 (g/cc)	平均实密度 (g/cc)	平均Carr's 指数 (%)
处方 1	0.350	0.417	16.1
处方 2	0.304	0.374	18.7
处方 3	0.312	0.383	18.5
处方 4	0.302	0.372	18.8
处方 5	0.301	0.373	19.3

表2 颗粒的密度和Carr's指数

2.4 片剂性质的比较: 图2比较了五个配方的压片力-硬度曲线, 通常采用这种曲线来比较不同配方的可压性, 为处方优化提供参考。Starch 1500的配方与PVP相比, 在10-25kN的压力范围内的片剂均得到更高的硬度。

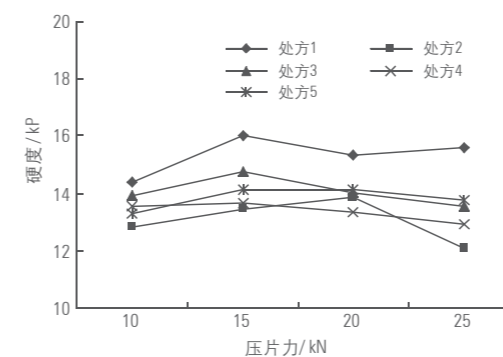


图2 压片力-硬度曲线

图3显示含有Starch 1500的配方在大多数压片力下具有低的脆碎度有利于下步工序包衣和包装的进行。

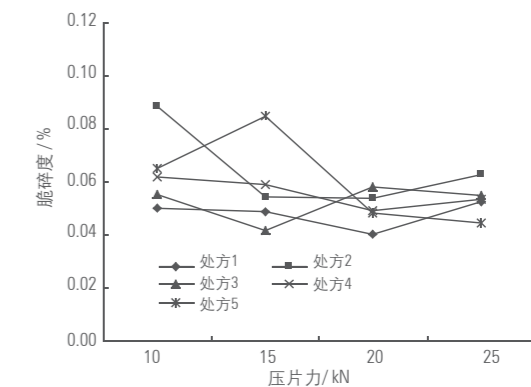


图3 压片力-脆碎度曲线

图4可以看出, Starch 1500在片芯中既可作为粘合剂, 同时也可以作为崩解剂使用。在低压片力下, 含有Starch 1500的配方的崩解略慢于PVP/PVPP和PVP/CCS, 但快于PVP/L-HPC和PVP/SSG。在高压片力20 kN下, 含有Starch 1500的配方崩解与PVP/PVPP和PVP/CCS相似, 但是快于PVP/SSG和PVP/L-HPC配方。在25kN压片力下, 含Starch1500的配方

崩解最快。Starch1500为部分预胶化淀粉，具有部分冷水可溶性，同时保留了未胶化的部分，所以在片剂中可以同时作为粘合剂和崩解剂使用。

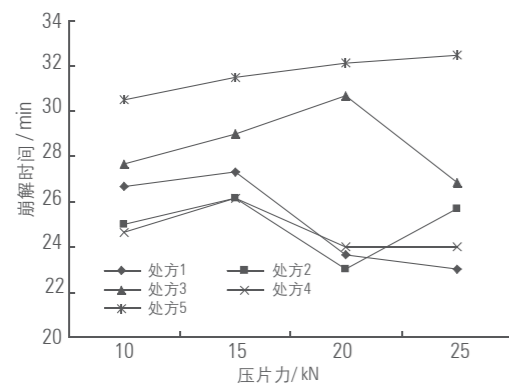


图4 压片力-崩解度曲线

2.5 吸湿实验：依照表1中的比例配置崩解剂和麦绿素的混合物，同时将不同配方压制的片剂置于40°C，相对湿度75%RH下放置3天，测定吸湿量随时间的变化曲线，结果见图5和图6。粉末混合物和片剂约在第二天达到吸湿平衡，含有Starch 1500的配方均有低的吸湿量，即使配方中崩解剂用量为2%，而Starch1500的用量为4%。含有交联CMC的片剂的吸湿量为Starch1500片剂的1.5倍。2.6 吸湿等温线的制备：采用VTI公司SGA-100对称重力式气体吸附仪。实验温度设定在25°C，分别测定不同崩解剂的吸湿等温线，结果见图7。Starch 1500与其他超级崩解剂相比，具有最低的临界相对湿度，而且吸湿量远远低于其他崩解剂。从而解释了上述2.5吸湿实验中的实验数据。

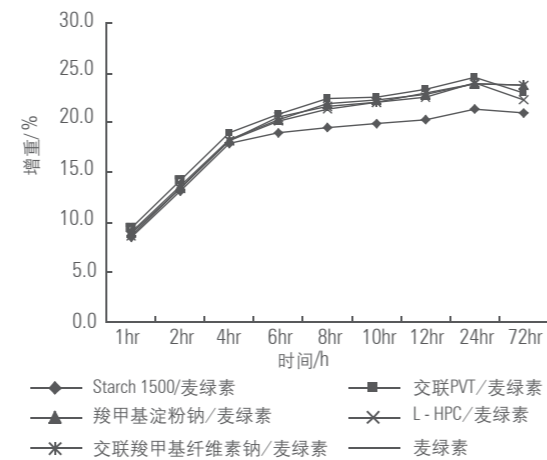


图5 粉末混合物的吸湿曲线

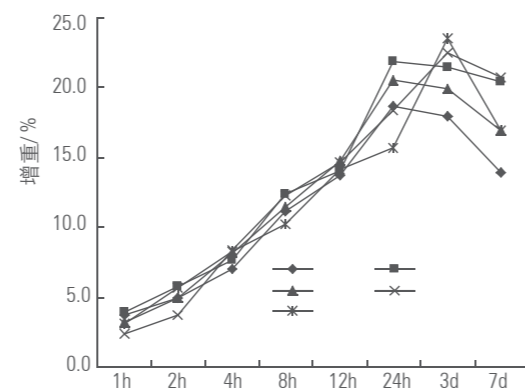


图6 片剂的吸湿曲线

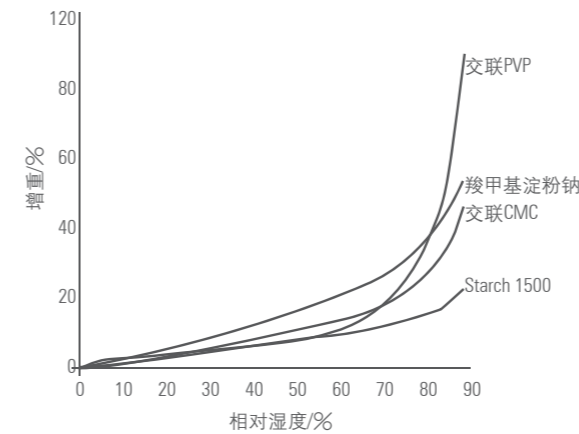


图7 不同崩解剂粉末的吸湿等温线

讨论

3.1 采用流化床工艺，Starch 1500冷水浆为粘合剂制备麦绿素颗粒后压片，与PVP为粘合剂，超级崩解剂为崩解剂的配方相比，其制得的颗粒具有好的粒度分布，Carr's

指数的结果表明该颗粒具有良好的流动性，压力曲线结果其具有最好的可压性及相当的崩解。3.2 对于膳食补充剂，采用透明型欧巴代包衣可以显现出天然的外观，同时具有更好的光亮度和防潮性能，对于中药全浸膏制剂尤为适用。3.3 粉末和片剂的吸湿性实验以及不同崩解剂粉末的吸湿等温线结果表明，Starch 1500 作为崩解剂具有最低的吸湿性，有利于片剂对湿的稳定性。

参考文献

- [1] <http://zhidao.baidu.com/question/1884584.html>
- [2] Lachman L, Lieberman H. Pharm. Dosage Forms: Tablets [M]. NewYork: Dekker Inc, 1980.

* OPARDAY®, STARCH 1500®为BPSI公司注册商标

* 美多秀®/爱多秀®是陶氏公司商标

* 本文所包含的信息归卡乐康所有,未经许可,不得使用.

制药企业面临挑战

如何利用市场信息快速决策出具有全球吸引力的片剂设计

编者按

BEST®的创新理念不仅是颜色那么简单，它为片剂创造的独特外观，不仅可以为医药公司，也可以为广大患者带来诸多的利益。添色加彩，向公众传递新途径信息，用颜色的深浅区分药物剂量的高低。通过药物外观所形成的品牌吸引力已变得相当重要，独特的片剂外观可以使品牌独一无二，使品牌更出众！

卡乐康解决方案——把BEST®服务融入片剂设计策略中

卡乐康BEST(片剂品牌提升)系统配备了一系列全球相关信息数据库，涉及独特的固体口服制剂开发中所关注的主要领域，这些数据库包括：

- 根据治疗种类分类的药品
- 直接反应药片相关属性的颜色选择
- 颜色法规
- 药品口服剂型的商标资讯

这一系列的数据库可以及时为商业团队提供包括药品品牌发展策略在内的专业意见。这些基础研究数据不仅可使团队简单、迅速地、完成独特的片剂设计，而且可以有效地降低成本。

全球颜色联想数据库

这一高价值的数据库是通过一对一人口统计学的颜色参数选择研究发展得到的，研究包括从18岁到50岁以上分四个年龄阶段服用药物的患者，以及全球共计12个国家的研究范围。因此得到在不同地区人口的颜色和情感的参数选择直接与药片本身相联系。数据能够诠释全球、地区或国家水平的参数选择，并能进行年龄和性别的有效区分。BEST颜色联想数据库提供基于人群调查的信息，能够根据个人对颜色的反应，国家或区域文化的差异，决定选择理想的颜色和片形的组合。

同类产品检索数据库

BEST®同类竞争产品数据库运用来自美国、英国、欧

洲、印度和日本的专业数据，可以快速和全面地提供一个或多个治疗类别的竞争产品图形的评估。

这一数据包括已销售的产品，以及进行商标注册即将上市的药品，包括：

- 品牌处方药
- 普药处方药
- OTC品牌药
- OTC普药
- 营养补充剂

产品以公司名称、商品名、化学名、剂量、刻痕/印痕及多剂量信息等进行分类。所得到的数据能够帮助商业团队为新产品建立独特的产品定位，从而不会与竞争对手相冲突。

商标注册机会

通过BEST®，运用药品商标检索能够帮助您评估您自身片剂设计的商标注册机会。全球和国家范围的专业数据库报告提供了最新的颜色、片型和图案的组合信息，从而避免潜在的竞争冲突。

法规顺应性

卡乐康专业数据库针对具体国家提供专门颜色法规资讯，能够帮助您在全球范围或您所选择的任何区域内满足产品的顺应性、一致性和可接受性。在这里，您可以参考超过30,000种已被认可使用的颜色包衣和图像处方及系统，来加速您的产品研发。

* BEST®是BPSI公司注册商标，此商标在美国注册

* 本文所包含的信息归卡乐康所有，未经许可，不得使用。

卡乐康实验室的API安全评估管理

API (Active Pharmaceutical Ingredient, 药物活性成分)是指任何具有药理活性或在疾病诊断、治疗、缓解症状或预防过程中发挥直接效应的组分，同时包括含有上述组分、改变剂型后的制剂，它们具有特定的活性或作用。卡乐康中国技术实验室在日常工作中接触到的API种类繁多，涉及面广。因此针对这种情况，我们制定了相应的管理制度，包括实验前的安全评估，实验过程的安全管理，以及实验结束后的安全处理模式等。以下我们重点关注安全评估。

我们在从任何客户或供应商那里接收原料或API制剂(片剂、胶囊、小丸、颗粒等等)之前，首先要求他们提供该药品的化学品安全技术说明书(MSDS)，或等同的定性/定量的数据以及所有可获得的安全性文件。另外，要求客户告知API的名称、剂量、任何可能的危险性或需要特殊处理的注意事项。如果在从供应商那里获得信息不充分，将参照官方网站资源来获得信息，例如：www.toxnet.nlm.nih.gov。

在公司Oracle系统中设定了严格的API准入程序。接收API前，首先应在Oracle系统中查找该API是否能进入实验室。如果API的进入已批准，则继续查询已批准的操作工艺(如粉碎、制粒、压片或包衣等)。对于未批准的操作工艺或Oracle系统中未记载的API，则由技术经理在Oracle系统中填写指定的《化学物质安全和环境评估表》并提交美国卡乐康总部进行评估，整个评估在24小时内完成并反馈结果。如果以前的评估数据已超过5年，应进行新的评估；化学品安全技术说明书(MSDS)或等同的文件在评估后若已进行了修改，也应进行新的评估。

凡进入实验室的API，其防护等级分为两类：第一类为重点防护，接触此类API人员需配戴重点防护PPE(个人防护用品)；第二类为一般防护，接触此类API人员只需配戴一般防护PPE。

卡乐康中国拥有卡乐康全球最大的中药实验室，技术人员在实际工作中需要经常接触中药API。但目前Oracle系统未记载中药API的安全评估，因此我们邀请外部专家和具有相应资格的卡乐康技术员工组成中药评价审核团，把中药分为三种类别：

严禁进入公司的API(包括草乌等63种)；

可接收的、高风险性的API(包括巴戟天等125种)。

可接收的、低风险性的API(包括阿胶等87种)；

同时，根据政府部门或其他权威组织公布的新的毒性或不良反应事件，定期对中药API列表进行更新；如果遇到未包含在列表中的API，应参考专家评价审核团意见归类。

如果接收的复方制剂中所有组分属于低风险性类别，处理过程中应使用基本的PPE；如果接收的复方制剂中只要有一种组分属于高风险性类别，处理过程中应使用重点防护级别的PPE；对于某些复方制剂，只要有一种组分属于严禁进入公司的API，则此复方制剂将被拒绝进入实验室。

在实验室，操作人员根据相应的评估信息做好合理的防护才能开展工作，以确保实验人员的安全。

* 本文所包含的信息归卡乐康所有，未经许可，不得使用。

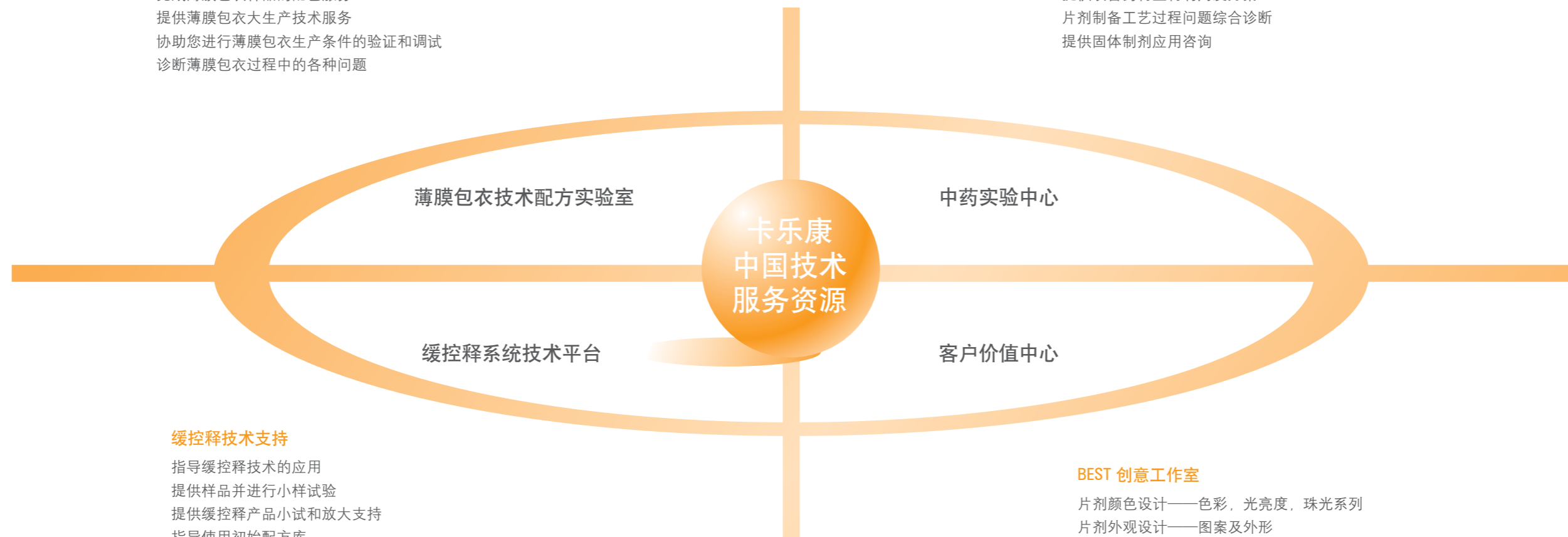
通过卡乐康全球技术支持，我们为您带来了一系列的增值服务，
由专家组提供的配方、技术咨询及解决方案等，协助您获得最佳的产品价值目标。

薄膜包衣技术支持

为您设计并推荐适宜的薄膜包衣方案
为您设计小样试验，并提供样品
完成薄膜包衣样品的配色服务
提供薄膜包衣大生产技术服务
协助您进行薄膜包衣生产条件的验证和调试
诊断薄膜包衣过程中的各种问题

中药实验中心

提供片剂成形服务——提高片剂可压性、改善片芯硬度、脆碎度及崩解性问题
提供中药防潮解决方案
提供改善药物生物利用度方案
片剂制备工艺过程问题综合诊断
提供固体制剂应用咨询



缓控释技术支持

指导缓控释技术的应用
提供样品并进行小样试验
提供缓控释产品小试和放大支持
指导使用初始配方库
监测缓控释制剂溶出曲线

BEST 创意工作室

片剂颜色设计——色彩，光亮度，珠光系列
片剂外观设计——图案及外形
可以优化品牌发展进程，保护其特质，拓展市场，延长产品生命周期

国家食品药品监督管理局 公布含有兴奋剂目录所列物质药品名

编者按

兴奋剂是国际体育界违禁药物的总称。“兴奋剂”英文为Dope，一说原为南非黑人方言中一种有强壮功能的酒，一说起源于荷兰语Dop。兴奋剂原指能刺激人体神经系统，使人产生兴奋从而提高机能状态的药物。后泛指能作用于人体机能，有助于运动员提高成绩的药物。

兴奋剂做为一种短期提高体育成绩，但对身体造成极度危害的药物，已经象幽灵一样附着在人类体育运动许多领域，玷污着人类崇高的体育精神。早在奥运会初期，参加比赛的某些运动员为了取得好成绩，引用一种有酒和适地灵混合而成饮料以增加中枢神经的兴奋，这是最原始的兴奋剂。到了20世纪的中期，运动员为提高成绩而服用的药物种类也在不断的变化。1984年汉城奥运会百米飞人约翰逊因服用能增强体能，增长肌肉的合成内部醇康利龙而被取消冠军资格。此次为备战2008年中国奥运会，国奥委会加大兴奋剂检测,中国坚持三严方针,而且国家医药监督管理局也出制定了严格措施.....

为保证兴奋剂治理工作的顺利开展，国家食品药品监督管理局组织对含有兴奋剂目录所列物质的药品进行了统计汇总并将品种名单予以公布。

根据《反兴奋剂条例》及有关规定，品种名单所列药品（原料药除外）应当在其标签或者说明书上用中文注明“运动员慎用”字样。药品生产企业应当按照《2007年兴奋剂目录公告》所列兴奋剂目录主动开展自查，凡含兴奋剂目录所列物质的药品，应当在药品标签或者说明书上注明“运动员慎用”字样。对已印制的标签或者说明书（包括已出厂的），可以采用加盖印章或者贴签的形式标注，但不得有文字模糊或者粘贴不牢等现象。药品经营企业应当积极开展核查工作，对不符合要求的药品，协助生产企业召回或主动下架，停止销售。

关于公布含有兴奋剂目录所列物质药品名单的通知

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）：

为保证兴奋剂治理工作的顺利开展，国家食品药品监督管理局组织对含有兴奋剂目录所列物质的药品进行了统计汇总，现将品种名单（附件1、2）予以公布，并就有关事项通知如下：

一、根据《反兴奋剂条例》及有关规定，品种名单所列药品（原料药除外）应当在其标签或者说明书上用中文注明以硕 鄙饕糜字样。

二、药品生产企业应当按照《2007年兴奋剂目录公告》所列兴奋剂目录主动开展自查，凡含兴奋剂目录所列物质的药品，应当在药品标签或者说明书上注明以硕 鄙饕糜字样。对已印制的标签或者说明书（包括已出厂的），可以采用加盖印章或者贴签的形式标注，但不得有文字模糊或者粘贴不牢等现象。

三、药品经营企业应当积极开展核查工作，对不符合要求的药品，协助生产企业召回或主动下架，停止销售。

四、各省级药品监督管理部门要高度重视，做好相关工作，发现问题报国家局

国家食品药品监督管理局

二〇〇八年三月十四日

含兴奋剂目录所列物质的化学药品、生物制品品种和中药品种名单

雄烯二醇类	普拉雄酮类	美雄诺龙类
勃拉睾酮（双甲睾酮）类	屈他雄酮（羟甲雄酮）类	美睾酮类
勃地酮（宝丹酮）类	乙烯雌醇类	美雄酮类
卡普睾酮类	氟甲睾酮类	美替诺龙类
克仑特罗类	甲酰勃龙（醛甲宝龙）类	美雄醇类
氯司替勃（氯斯太宝）类	呋咱甲氢龙（夫拉扎勃）类	甲睾酮类
达那唑类	孕三烯酮类	米勃龙类

诺龙类	吗啡类	芬普雷司类
诺勃酮诺司替勃类	羟考酮类	吠芬雷司类
诺乙雄龙（乙基诺龙）类	羟吗啡酮类	辛胺醇类
羟勃龙（氧宝龙）类	哌替啶类	异美汀类
氧雄龙（氧甲氢龙）类	阿屈非尼类	甲氯芬酯类
羟甲睾酮类	肾上腺素类	美芬雷司类
羟甲烯龙类	安非拉酮类	美芬丁胺类
奎勃龙类	阿米苯唑类	美索卡类
司坦唑醇类	苯丙胺类	哌甲酯类
司腾勃龙类	苳非他明类	莫达非尼类
睾酮类	丁丙诺啡类	尼可_米类
替勃龙类	去甲伪麻黄碱类	奥克巴胺类
群勃龙（追宝龙）类	氯苳雷司类	奥替他明类
折仑诺类	克罗丙胺类	奥洛福林类
齐帕特罗类	克罗乙胺类	匹莫林类
促皮质素类	环唑酮类	喷他佐辛类
促红细胞生成素（EPO）类	香草二乙胺（益迷奋）类	戊四氮类
促性腺激素类	乙非他明类	苯甲曲秦类
生长激素类	依替福林类	芬美曲秦类
胰岛素类	泛普法宗类	芬特明类
可卡因类	芬布酯类	普罗林坦类
右吗拉胺类	芬坎法明类	丙己君类
海洛因类	芬咖明类	司来吉兰类
芬太尼及其衍生物类	芬乙茶碱类	西布曲明类
氢吗啡酮类	芬氟拉明类	异庚胺类
美沙酮类	氨苯蝶啶类	麻黄碱类

甲基麻黄碱类	氢氯噻嗪类	曲安西龙类
士的宁类	羟乙基淀粉类	氨鲁米特类
比索洛尔类	吲达帕胺类	阿那曲唑类
布地奈德类	拉贝洛尔类	依西美坦类
布美他尼类	左布诺洛尔类	福美坦类
布诺洛尔类	甲泼尼龙类	来曲唑类
坎利酮类	美替洛尔类	睾内酯类
卡替洛尔类	美托洛尔类	雷洛昔芬类
卡维地洛类	纳多洛尔类	托瑞米芬类
塞利洛尔类	去甲苯福林类	氟维司群类
氯噻酮类	奥克巴胺类	美托拉宗类
氯米芬类	氧烯洛尔类	氯噻嗪类
环芬尼类	苯丙甲胺类	氟可龙类
地奈德类	吲哚洛尔类	氟替卡松类
地塞米松类	泼尼松龙类	福莫特罗类
右旋糖酐类	泼尼松类	吠塞米类
艾司洛尔类	丙磺舒类	螺内酯类
依他尼酸类	普萘洛尔类	他莫昔芬类
氟氢可的松类	沙丁胺醇类	特布他林类
氟米松类	沙美特罗类	噻吗洛尔类
氟尼缩松类	索他洛尔类	代血浆（右旋糖苷）类

会议预告

会议	时间	主办方	展会地点	电话
第59届全国药品交易会(西安)	2008年4月15日-17日	国药励展展览有限责任公司	西安	010-62028899
第60届API China(大连)展会	2008年5月12-14日	国药励展展览有限责任公司	大连	010-62028899
2008年卡乐康第三届中国缓控释论坛	2008年6月11日	卡乐康(中国有限公司)	广州	021-54422222
2008年卡乐康第三届中国缓控释论坛	2008年6月13日	卡乐康(中国有限公司)	成都	021-54422222
2008年卡乐康包衣学校	2008年10月23-24日	卡乐康(中国有限公司)		02-154422222
第九届全国医疗器械区域博览会	2008年7月18日-20日	国药励展展览有限责任公司	上海光大会展中心	
2008年中国药学会学术年会	2008年10月17-20日	中国药学会	石家庄	010-58699275-819

FILM COATINGS

新一代中药用薄膜包衣
欧巴代[®]—中药

「为中药片剂特别设计」
「颜色稳定」
「容易操作」
「膜强度高」
「有效避免中药成分挥发」
「卡乐康产品均在GMP环境下生产」

優質

欧巴代[®]为BPSI公司注册商标

卡乐康 —— 您可信赖



上海卡乐康包衣技术有限公司

上海闵行区莘庄工业区春东路688号, 邮编: 201108 中文网网站: www.colorcon.com.cn

电话: 021-54422222 传真: 021-54422229 热线: 800-988-1798, 021-54423223 E-mail: marketing_cn@colorcon.com