



## 从片芯到包衣

选择正确的配方可以显著提高研发和生产效率；良好的片剂设计也会对患者服用体验有积极影响。

在这里，卡乐康的专家就辅料选择、片剂设计和配方制定，讨论最新的法规和生趋势，以及怎样提供完美药片外观的解决方案。

# 快速而简便-- 制剂研究人员研发好助手

从片芯到包衣，在研发和优化固体制剂方面需要考虑很多因素。简单的最佳实践能够帮助制剂研究人员减少后期商业生产中可能发生的潜在问题。

Jayesh Parmar | 06/20/2019

研发早期阶段，制剂研究人员面临着诸多选择，而且他们必须时刻专注于他们需要完成的项目节点。及早检查制剂策略可以得到重要益处，研发早期时刻牢记最终目标能够提高效率，因为每个人都会了解他们正在努力的目标。第一步了解药物分子，然后探索制剂的需求和选择，可促进研发进展更加快速顺利。

研发过程中，溶解性是新药物分子经常遇到的一个问题。当然有许多技术可以用来帮助溶解API；但是，如果没有研发出稳健的配方和工艺，那么它可能会影响后续一致性的产品的生产。通过正确的技术和辅料选择，可以研发出一种复杂度较低的稳健配方。在研发阶段，与主要原料和设备供应商建立紧密的合作伙伴关系十分重要。例如，制剂研究人员需要确保研发过程中所使用的设备的工艺参数能够转移到商业规模的设备上。同样，制剂研究人员应在落实原料的任何特定规格之前与供应商紧密合作；从而避免未来的供应出现问题。



## 配方简化

设计下一个新产品的配方涉及到很多决策。诸如预期的药物释放曲线是什么样的？应该使用什么样的辅料？它们是否与 API 相互作用？应该使用哪种薄膜包衣？片剂外观应该如何设计？药物研发人员还需要考虑什么在商业生产规模上有效。一般来说，我建议制剂研究人员保持简单的策略；通过减少原料和工艺步骤，这样的话不太可能发生问题，而且这种选择也最具成本效益。同时，从监管的角度来看，复杂的工艺也更有可能导致监管机构提出复杂的问题，还会可能延长审批流程。

## 工艺效率

早在制剂的非常初期的阶段，胶囊由于其临床试验的应用能力，通常成为人们首选的口服剂型。然而，由于经济，

制造容易度以及营销等考虑因素，目前市场上大部分口服固体制剂都是片剂。随着制剂研究人员研发出既可用于胶囊又可用作最终片剂形式的剂型，因此可大量节省成本和时间。

许多业内人士认为直接压片是片剂生产最简单的方法之一，并且在大规模生产中效果也很好。相比之下，湿法制粒涉及多个步骤以及水分的使用，而这可能会导致 API 有降解的风险。随着业界越来越倾向于直接压片，已经研发出几种在该领域中表现卓越的辅料。例如，我们最新的辅料，直压型淀粉—善捷™（StarTab®）。善捷专为直接压片而设计，优势在于能够同时简化配方和制备工艺。淀粉作为辅料在业界十分普遍，但许多淀粉需要添加额外的成分才能在配方中完全起作用 - 例如改善流动性的辅料，提高可压性的辅料以及超级崩解剂。这可能会使配方和工艺复杂化，因为您需要考查所有辅料之间的相互作用，以及与 API 的相互作用；例如，乳糖是一种常见的配方成分，它能够与某些类型的 API 相互作用，因此最好避免使用。善捷是一种单一辅料，由于其独特的颗粒形状和大小，能够直接压片，并在生产过程中改善流动性。它还可以避免使用超级崩解剂 - 既可以小规模也可以大规模使用，也可用于诸如连续加工等最新技术。因此，像这种辅料，在如何制造产品方面为制造商提供了极大的灵活性。

### “另一个重要的有关 API 稳定性的配方决策，可以通过选择合适的薄膜包衣来得到改善”

其他辅料能够帮助提高生产率，例如美多秀™ DC2(METHOCEL™ DC2)，这也使得制造商在骨架片生产中，能够利用更具成本效益的干法制粒和直接压片技术来取代成本昂贵的湿法制粒工艺。美多秀是一种纯净的，符合药典标准的羟丙甲纤维素(HPMC)，是目前市场上流动性最好的直压规格 HPMC。相比于传统的基于羟丙甲纤维素的配方而言，美多秀在配方混合物中展现出更好的流动性，并且在片剂生产期间，模具填充十分均匀，能提供更为严格的片重控制。总体而言，美多秀能够提高工艺可行性。

另一个重要的有关 API 稳定性的配方决策，可以通过选择合适的薄膜包衣来得到改善。薄膜包衣赋予片剂完美的外观，在美学方面起到重要作用，同时它们也在定义品牌策略方面发挥着作用。它们还具有更实际的作用；例如，良好的包衣可在储存期间保护片剂免受水分，光线和氧气的影响，并且有助于稳定 API。正确的包衣选择还可以使药品生产在不同生产场地之间的转移变得容易；在研发阶段早期，通常不太考虑最终的生产场地。卡乐康的欧巴代® QX(Opadry® QX)具有广泛的工艺范围，这意味着它适合在一系列包衣设备上使用 - 如果您不知道最终产品将最终在哪里生产，这点将非常必要。专业的薄膜包衣还提供了一个屏障，可以减少水分进入片芯，帮助支持敏感型活性药物的稳定性。同时不要忘记，薄膜包衣还可以帮助片剂在包装设备中更加顺畅地运行，并在相应过程中保护它们免受损坏。



## 一步到位

如果没有提前深思熟虑片芯和包衣配方可能会导致项目延误，成本增加，甚至很有可能导致项目终止。通常，大型制药企业了解在配方早期进行投资的好处，并且设有大型部门专门负责这一领域，但其他很多企业，尤其是中小型企业，可能没有资源，它们将优先考虑证明 API 的有效性和安全性，这一点无可厚非。很多情况下，一家企业宁可简单地采用在之前产品上使用过的相同的经过试验和检验的方法，也不愿制定一种优化的配方策略，即使这种方法可能与最新的药物分子并不匹配。有的时候，企业可能想要采用新的方法来优化配方，但是很难找到一个起点，因为面临的选择很多！

企业不需要单独完成配方工艺；卡乐康在全球范围内提供初始配方™服务(HyperStart®)，帮助实验室科学家了解可用于将其 API 提供给患者的选择。我们只需获取与 API 相关的基本信息(当然是必须保密的)，例如溶解度，剂量以及最终剂型所采用的技术，然后会提供一个初始配方。有些企业在这方面已经有了良好的初始指导方针，但是对一个配方起作用，可能并不意味着就是下一个配方的最佳起点。我们的服务能够支持科学家尽早做出决策，为企业提供一个明智的起点。

在我看来，供应商也有义务在法规方面提供文件支持。就辅料和原料而言，世界各地的法规各有不同，可能会令人感到惊讶；例如，在美国允许的，可能在日本就不允许。这也适用于某些色素 - 而且我不止一次遇到对此感到震惊的企业，他们在一个国家生产的片剂，如果不改变原料，竟然不能在另一个国家上市销售！因此，提前掌握这些信息，能够让您尽早制定计划并选择所有目标上市的国家/地区能够接受的原料。

虽然药物研发过程耗费很高，但是，早期研发阶段经过深思熟虑的配方必将会为临床成功奠定基础，因为，良好的配方专业知识能够改变一切。

# 生产力的力量

片剂包衣不仅仅是为了美观；优质的包衣还能够提高片剂稳定性、患者依从性以及制造设备上的生产效率。

---Kelly Boyer

包衣为什么如此重要？从美学观点上讲，经过包衣的片剂看起来更加美观，这点往往会影响患者对药物的感觉。因为出色并且毫无瑕疵的包衣片剂能够让患者放心，认为这种片剂是由信誉良好的企业生产出来值得信赖的高质量产品。同时，包衣片剂还能够直接为消费者带来许多重要的好处。比如，以患者依从性为例，未经包衣的片剂通常会呈灰白色，由于没有任何东西遮掩其手感或口味，对于一些患者而言，他们难以接受。而且未包衣的片剂在吞咽过程中非常容易粘在喉咙里。一旦患者感到服药困难或不适，他们就不太可能遵守给药方案。包衣可以帮助解决这个问题。例如，我们研发出的易吞服薄膜包衣系统——欧巴代®EZ (Opadry® EZ)，这种包衣膜润湿之后，就会非常顺滑，从而使得片剂更易吞咽。在片剂剂量非常大的时候，易吞咽包衣尤其重要。



包衣还能够区分药片，预防药物混淆。有些制药公司会选择简单的白色包衣，但是当所有片剂看起来一模一样时，出现差错的风险就会变高，尤其是在患者必须服用多种药物的情况下。FDA 鼓励制药公司考虑产品的差异化——尤其是在不同剂量的药片之间。有色包衣有助于避免配药和给药时发生剂量错误或其它类似的错误。回到美学角度上，包括色彩，也能够让片剂看起来更具吸引力，具备更高的品牌识别度。

另外，包衣还有特殊的功能性质，比如防潮保护或避光保护，缓释包衣能让药物延时释放或靶向至特定部位释放。

另外，包衣还有特殊的功能性质，比如防潮保护或避光保护，缓释包衣能让药物延时释放或靶向至特定部位释放。

## 追求更高的生产效率

这些年以来，薄膜包衣已经取得了十分显著的发展。传统的标准包衣系统采用 HPMC (羟丙甲纤维素) 作为主要聚合物，至今仍被广泛应用。基于 HPMC 的包衣系统能够提供足够的性能，但仍有改进的空间。HPMC 包衣膜可能无法很好地粘附在片剂之上，通常包衣时间长，导致生产速度慢。随后引入的基于 PVA 的包衣系统功能进一步改进，包衣性能更佳，生产效率更快，从而意味着片剂出现缺陷的可能性降低。最近，已经研发出一种快速灵活的薄膜包衣系统——欧巴代® QX (Opadry® QX)。基于 PVA-PEG 共聚物系统，这种包衣配方配制包衣液时固含量很高，从而生产效率也很高——据我们的一些客户称，改用 Opadry QX 后生产效率有 40%-50% 的增长。包衣时间的大幅缩短能够在减少生产力瓶颈和增加包衣操作性方面发挥巨大的作用。

在糖包衣领域，我们也同样历经了从艺术到科学的发展。从美学角度看，糖包衣产品非常美观，因为它们的表面光滑而且有光泽，带有甜味，能够掩盖苦味。但是，糖包衣最大的挑战在于生产效率和重现性。糖包衣是一个非常费力又费时的手动工艺过程，不同批次的成品之间可能会有差异，具体取决于进行包衣操作的人员。

科学技术可以弥补这一差异，因此，我们研发出欧巴代® SGR (Opadry® SGR) 薄膜包衣系统。这一产品旨在提供具有高光泽度的水性糖薄膜包衣系统，适用于自动化生产工艺(全打孔包衣锅或配置喷枪的传统改造锅)，能够节省大量时间，从几天缩减至几个小时。

最后，您可以根据需求为片剂选择包衣材料。对于某些公司而言，高生产率不太可能或不太需要，特别是他们还在使用比较旧的包衣设备，或者劳动力成本不是问题。但是，对于其他满负荷运营的公司而言，改用更高固含量和更高生产效率的包衣系统可以让他们利用现有资源实现更高的生产力，延缓投资额外包衣设备的需求。

企业的包衣设备和所处的地理位置同样能够决定包衣的选择。企业在设备和各项条件都很好的一个地区研发药物，而商业生产则在另一个地区，那里包衣设备可能不那么可靠，或者包衣风量、温度或湿度有问题，从而导致出现产品问题，这类情况并不罕见。因此，必须选择一种适应性强的包衣系统，能够在各种不同条件下使用，同时仍能生产出始终如一毫无缺陷完美的产品。



**“如果您购买现成的全配方薄膜包衣系统，那么您只需从一家供应商那里购买一种材料，这将使得供应链变得更加简单！”**

## 清洁标签吸引力

影响包衣决定的最新趋势是消费者对清洁标签日益增长的兴趣，这一趋势大部分来自于营养保健品行业。例如，最近在法国，二氧化钛已被暂停用于食品和营养补充剂中，制药公司对药物中是否会有类似规定持谨慎态度，同时希望占得先机。作为应对措施，我们现在正在积极推动无钛白粉的包衣系统，乐于帮助想要转换包衣系统的客户们。

## “DIY” 克服 “DIY” 的危险

一些制药企业会设计和制备他们自己的包衣系统，但是大多数制药企业会购买现成的全配方包衣系统，因为这是一个比 DIY(自己动手)更简单，更有效的过程。使用自配的包衣系统需要从多家供应商处采购各种原材料并进行相关的质量检验，而且这些供应商都需要进行审计。另外，所有这些原材料都需要进行入库登记，以及领用和配制包衣液。领用自配的包衣材料时会涉及清洁方面的注意事项和交叉污染的风险。制备持续稳定的包衣系统也不一定是个容易的过程，特别是在您不是一位包衣专家的情况下。颜色的一致性和均匀性就是个巨大的挑战，因为颜色取决于色淀的粒径分布，因此，任何批次间的不一致性都将会导致颜色的差异。

如果您购买现成的全配方薄膜包衣系统，那么您只需从一家供应商那里购买一种材料，这将使得供应链简单得多！而且，包衣粉供应商将会对他自己的供应商进行质量审核，拥有第二个供应来源并提供法规支持。但是，选择一家值得信赖并且信誉良好的公司十分重要。考虑企业的业务连续性计划(BCP)对于确保可靠的供货至关重要。区域制造正在成为制药行业的重要趋势。卡乐康在全球范围内战略性地设立了七个制造工厂，这就意味着它们能够满足当地市场的需求。尤为重要的是，我们所有的工厂使用相同的原材料，相同的设备以及相同的工艺——我们已经做了大量的工作来验证所有制造工厂产品的可互换性。如果从一个工厂获取材料有点问题，那么很简单，我们可以从另一个工厂供应材料。我们还在世界各地设立技术支持实验室，帮助客户完成整个包衣工艺，让他们能够在我们的包衣实验室进行试验(他们公司可能没有额外设备来进行试验)，还能就一些疑难问题向我们寻求建议，或者参加我们的“包衣学校”培训课程，其中包括如何最好地使用和优化包衣系统。

通过与信誉良好、值得信赖并且具备业务连续性计划的公司合作，确保材料的供应，进而从包衣专家研发的质量的产品中获得回报，还能帮助提高生产力。

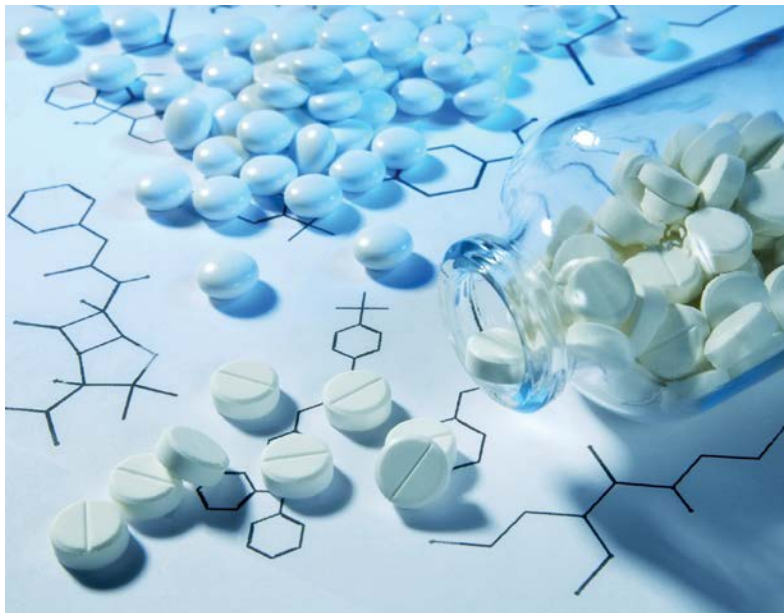
# 紧随市场趋势

Ali Rajabi-Siahboomi

## 从以患者为中心的设计到专业辅料以及供应安全；配方策略的最新趋势是什么？

如果想要创造一种具有最佳服药依从性，并以患者为中心的药物，那么对于片剂设计的重视程度至关重要。同时，除了时刻关注患者的病情之外，关于片剂及其配方(包括其包衣表面处理)生产决策的制定也很重要，因为可能会对生产效率产生重大影响<sup>1,2</sup>。总而言之，出于各种原因，您的配方策略极其重要。

在过去的二十年里，随着公司不断地在努力提高效率以及提供更好的药物，我在配方需求方面看到了很多变化。更为重要的是，我们客户需要一些解决方案来应对他们的业务挑战，生产需求以及患者需求。卡乐康作为一家独特的公司，即使是在严格监管的市场中运营，也极具创新性和敏捷性。这一点很重要，因为这意味着我们可以根据市场需求的变化快速作出反应，从而提供无与伦比的产品，本地技术支持以及区域生产能力。举例而言，当前许多制药公司都拥有区域性制造基地，他们会要求在这些不同区域内使用相同稳定性和质量的原材料。凭借我们不断扩大的全球业务覆盖范围，卡乐康现在拥有的全球战略位置有能力为我们的客户提供便捷的本地访问和供应。多年以来，我们的专业知识不断地在加深。虽然卡乐康始终将重点放在薄膜包衣和专业辅料上面，但是通过与杜邦的强强联盟，我们同样推出一套广泛用于缓释应用的辅料产品线。这就是制药公司在长期合作伙伴身上所要寻求的重要专业知识。



### 以患者为中心与安全性相结合

以患者为中心逐渐成为医疗服务提供商和品牌拥有者越来越认可的一个主题。在开发新产品时，制造商除了希望达到治疗目标之外，也希望可以改善患者服药体验，提高患者依从性。



让患者更轻松地服药是您能做到的最好的事情之一！我们有很多解决方案可以帮助您解决这个问题。应从患者的角度来仔细考虑片剂形状，大小和颜色。例如，太大的片剂可能会妨碍吞咽，而太小的片剂也可能出现问题，因为它们可能难以拾取。卡乐康的片剂品牌提升服务可以将片剂的外观可视化。同时，我们还研制出包衣配方(欧巴代® EZ(Opadry® EZ))，这一包衣系统能够让片剂在与少量的水接触后变得非常润滑，从而提高吞咽度。良好的患者体验是改善药物治疗依从性的关键。

另外一个企业不容忽视的关键趋势就是产品认证。假冒药品和转移药品是一个非常大的难题(以及成本)，现在许多国家授权使用序列化或其他在包装上的安全措施来保证药品的真实性。但是，对于包装上的任何东西，仍然存在可以被复制的风险。如今，人们对于物理化学标识(PCID)的兴趣日益浓厚，我们可以将物理化学标识融入到片剂包衣中，能够对单个片剂进行验证。FDA 对这项技术非常感兴趣，因为这对于造假者而言几乎无法复制。目前，该机构正在对剂量标识进行审查。



## 紧随市场趋势

所有企业都希望能够缩短开发时间，然后尽快进入市场，高效率地进行产品制造。此外，从监管注册以及产品稳健性两方面降低潜在风险也非常重要——没有人愿意在市场上投放完某些产品之后，还必须召回这些产品！关于注册方面，我们提供可直接访问的在线法规文件以支持档案提交。当档案中缺少信息时——或者制造，包装和其他领域准备好转移时，通常会发生延误，您最不想看到的就是由监管机构提出问题而造成的延误。同时，我们还帮助客户降低我们关于供应安全性的业务连续性计划的风险；我们在全球多个区域设有制造工厂，而且材料和产品可以从一个工厂和另一个工厂之间互换——因此，如果一个工厂发生故障，我们只需从其他工厂进行制造和运输即可。

为了缩短开发时间以及帮助提高产品的稳健性，我们为研发团队提供访问初始配方服务™(HyperStart®)的权限。通过这项保密服务，我们会整理有关 API 属性，药物，溶解度，剂量，粒度，形状等方面的信息——然后为客户展示初始配方。我们力求一击即中——这无疑是一个挑战，但它肯定有助于减少客户原本必须执行的迭代次数。

## 对于未来呢？

市场千变万化。大型的集中式研发模式也已经发生变化，取而代之的是由小型初创企业和 CRO 企业引领的创新模式，而这些企业通常在配方或商业生产方面没有丰富的经验。通过我们的全球网络，我们能够积极支持这些规模较小的企业的发展；同时提供配方和辅料专业知识，设施利用以及法规支持。

当设计新产品和服务时，我们重点关注客户所面临的挑战——是什么阻碍了他们？一如既往，制造商一直在寻求降低成本以及提高生产率的方法，因此，在仍然以患者为中心的前提下，考虑如何帮助客户提高其制造效率，对我们来说至关重要。例如，我们研制出第一个高固含量分散体，欧巴代®QX(Opadry®QX)，欧巴代 QX 是一种基于 PVA-PEG 共聚物的包衣系统，具有十分显著的工艺效率。我们的糖包衣系统欧巴代®SGR(Opadry®SGR)，通过使用自动化技术(传统上来讲，糖包衣是一个手工工艺)，可将生产时间从数天缩短至数小时。最近推出的直压型淀粉善捷™(StarTab®)，已被证明为是一项变革技术，能够大大减少压片所需的辅料数量，并且使得直接压片变得更加容易。精心选择辅料来简化或补偿生产周期可能比升级到更大容量的设备更具成本效益。

同时，我们还致力于不断地了解客户的创新技术，以便能为客户提供正确的支持。当前人们探讨的核心议题是连续制造和 3D 打印。我们已经在连续制造领域活跃了一段时间，而且还引领着辅料和包衣配方的开发，卡乐康在这一领域具有无与伦比的优势。对于 3D 打印，我们将继续进行调研，并与一些高等院校以及其他专家团队开展合作，了解更多关于适合这一技术的辅料方面的信息。随着客户需求的不断发展，这一切都是为了能够在现在和未来为客户提供支持。

**“市场千变万化。大型的集中式研发模式也已经发生变化，取而代之的是由小型初创企业和 CRO 企业引领的创新模式。”**

### 参考文献：

- 1、J Parmar, “Speed and Simplicity – A Formulator’s Best Friend in Development,” The Medicine Maker, 54, 28-29 (2019). Available at: <https://bit.ly/2nl74Np>.
- 2、K Boyer, “The Power of Productivity,” The Medicine Maker, 57, 22-23 (2019). Available at: <https://bit.ly/2nl9wn5>.

### 继续教育

三十多年来，卡乐康一直在开设包衣和配方学校，结合理论和实践培训，并对薄膜包衣，核心配方，辅料选择和控释固体制剂领域的法规进行解读。这些课程颁发出勤证明，我们发现许多客户会派遣员工作为他们持续培训和专业发展的一部分。

现在，这些教育活动连同创新计划，都在卡乐康学院的大力支持和保护下顺利开展。

## 与卡乐康一起打造您的高品质产品

选择卡乐康，固体制剂解决方案的领导者作为配方合作伙伴，参与产品开发的每一阶段。

### 薄膜包衣技术及产品:

- 最优化的配方满足对产品应用及法规方面的特殊需求，包括量身定制的颜色及配色服务
- 不断创新的产品，具备更好的物理特性，色彩更光亮的外观及更有效的环境保护
- 卡乐康独有的品牌提升服务，通过对片剂外观的设计，使最终产品在竞争激烈的市场上独一无二

### 释药配方技术及产品:

- 全系列的功能性辅料
- 研发和生产延迟/肠溶释放和缓释/控释释放片剂及多颗粒技术的产品
- 初始配方库(HyperStart®)服务及众多的应用数据有助于节约产品研发时间和资金
- 全面的配方知识和技术支持帮助客户获得精确所需要的药物释放曲线

通过产品和品牌差异化，从配方和片剂设计开始，卡乐康提供给您一切打造高品质产品所需的服务。

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不承担客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing\_cn@colorcon.com

北美  
+1-215-699-7733  
拉丁美洲  
+54-11-5556-7700  
www.colorcon.com

欧洲/中东/非洲  
+44-(0)-1322-293000  
印度  
+91-832-6727373

中国  
+86-21-61982300



© BPSI Holdings LLC, 2019. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用时。

\* 除了特别指出外,所有商标均属BPSI公司所有