

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。

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

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com.cn



© 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。

除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有

美多秀™/ METHOCEL™ 是IFF公司注册商标。

© 2021 IFF. 版权所有