

口服固体制剂新型药用辅料的发展

背景

制药行业正处于自身再创造阶段，以应对层出不穷的挑战。这些挑战包括研发成本的不断增长，新药审评速度的下降，大量的药品专利，价格的上升以及来自全球范围的竞争。与此同时，制药行业中存在着巨大的机遇，包括患者人数的上升，大量未被满足的医疗需求，人类对疾病认识的提高，市场的全球化以及效率的上升。

药品开发成本的上升使医药行业考虑海外采购，将生产和采购重新安排到低成本的地区。越来越多的企业选择以上方法来应对挑战，并采用更强大、更有效率的、更有效的生产工艺，确保供应链的安全。为了应对由品牌药品大众化所带来的价格压力以及激烈的全球竞争，甚至在仿制药领域，很多医药企业正在开发新的专利药处方。善于做仿制药的企业正在开发替代的，可以申请专利的处方。

很多辅料供应商提供的创新型辅料使药企能够开发新的给药形式，提高效率，降低药品的成本。辅料可为制剂产品增加功能，为制剂引入新的给药方式，从而延长专利期。根据 Frost & Sullivan 的一项市场调查显示，制药企业现在比以往任何时候都重视辅料的值，特别当涉及到辅料有助于提高药品的有效性、安全性、稳定性以及便于储存等问题时。给药系统主要包括速释、口腔崩解和缓释。辅料和生产工艺在制备片剂过程中起到了关键的作用。

为了加快药品开发的周期，处方设计者们常常选择湿法制粒作为生产工艺。湿法制粒工艺很少依赖于辅料的性能。然而，湿法制粒却包括很多步骤，增加了开发的时间和成本。相反，直接压片正在成为深受大众喜爱的生产工艺。持续发展的现代化的制药企业力求优化生产成本和提高生产力。根据辅料的性质选出正确的辅料进行直接压片，以增加物料的流动性和可压性，使用高速压片机，可通过直接压片快速生产出高质量的片剂。片剂中除了含有活性成分外，往往还包括填充剂、粘合剂、崩解剂、辅助剂（助流剂、增溶剂等）和润滑剂。通常很难判断这些成分的混合物的物理性质。常见的问题是由不同组分之间颗粒的粒径差异所导致的混合物的均一性问题，还有分层等。压片的参数和设备的几何原理、能量的投入会增加多颗粒粉体系统的复杂性。现代辅料在片剂中起到以往几种辅料的作用，是一种流动性好、可压性佳的颗粒。这种辅料为直接压片提供了一种可行的方法，将 API、辅料和润滑剂混合之后，就可以在高速压片机上压片了。

本文综述了辅料领域最新的进展，特别是直接压片用于速释、口腔崩解和缓释给药体系中的进展。

辅料市场的最新发展

制药企业正致力于改进生产工艺、降低成本和突出产品的个性化，促使辅料企业开发出新型的产品。表 1 分别列举了一些用于速释、口腔崩解和缓释片中的新型辅料。

一项由 Shangraw 和 Dmarest 在制药领域进行的调查显示：MCC 是直接压片最有效的填充剂/粘合剂。MCC 同时兼顾崩解和拮抗的性能。由于 MCC 出色的

可压性和稀释性，其种类已经有很多。目前，已有用 MCC 制备的预混辅料。这些预混辅料提高了 MCC 的流动性和可压性。还有些 MCC 的预混辅料由于在 MCC 骨架中引入了微粉硅胶，从而增强了功能。

Mallinckrodt Baker 最近应用粉体工程学开发了一种具有新型功能的辅料—PanExcea™ MHC300G。这种功能性的辅料包括 MCC（填充剂）和 PVPP（崩解剂）。PanExcea™ MHC300G 是特别针对直接压片的速释制剂辅料而开发的，可用高速压片机。粉体工程学使该辅料有独特的圆颗粒状结构、孔隙率和表面活性，极大地提高了流动性、可压性以及 API 的混合性能，使崩解效果得以持续。该功能性辅料与 API 简单进行混合后，或者再加入其它辅助性辅料，就能制备速释片了。市场上另一种用于直接压片的辅料是由一水乳糖、PVP 和 PVPP 组成的。

辅料供应商开发了一系列的新辅料用于口腔崩解片的处方中。与其它制备口崩片的特殊方法如冷冻干燥法和压制法相比，使用这些辅料（ODT 辅料）可采用简便的直接压片工艺制备出高性价比的口崩片。将几组成分简单地混合是体现不出 ODT 辅料的功能的。ODT 辅料使 ODT 片剂在足够的硬度和低脆碎度的前提下，在口腔中 30 秒内崩解，无需用水。Mallinckrodt Baker 的 PanExcea ODT 功能性辅料使用粉体工程技术，有良好的口感和快速崩解的性能。

与此同时，制药企业也瞄准辅料来改善缓释片剂处方，加快研发周期，便于生产。虽然已有缓控释技术，很少预混辅料可用直接压片来制备缓控释片。最近 Dow Woff 推出了 2 种新的可进行直接压片的羟丙基甲基纤维素产品用于缓控释片剂中。

越来越多的药物候选分子是水不溶性的，因此需要特殊的处方来发挥他们的药效。生物制品如肽、蛋白质和单克隆抗体对口服制剂来说是一项巨大的挑战。膜通透性差，酶不稳定性、分子量大以及亲水性等因素都是开发肽和蛋白制剂的障碍。然而，这些障碍恰恰给开发新型辅料提供了机会。此类开发项目需要辅料企业和制药企业的共同努力，克服开发成本和法规上的障碍。

质量源于 QbD 设计中辅料的任务

质量源于设计 **QbD** 是一个系统的药物开发的方法，也是 FDA 新药开发应用的核心思想。质量源于设计包含以下一个元素：

- 确定产品的概况
- 确定控制质量的关键因素 CQA
- 将原料的特性和工艺参数与 CQA 联系在一起进行风险评估
- 开发设计空间
- 设计和执行控制方案
- 管理和不断地完善产品的生命周期

CQA 是终产品的特性，这些特性必须控制在一定的范围内，质量保证部才能放行产品。将原料特性与 CQA 相关联是一种有价值的科学研究过程，可有助于发现哪种物料性能以及那个生产工艺参数可影响产品的 CQA。这种关联为设

定设计空间建立了基础。辅料物理特性和功能的确定可以简化设计空间，有助于执行 **QbD** 原则。同样，新的辅料也可以通过 **QbD** 原则开发，这样就可以将产品的物理化学性质与功能特性联系起来。具有理想性能和质量的新型辅料能够进一步促使 **QbD** 纲领的执行，给医药行业 and 患者带来益处。

新型药用辅料的选择和评估以及辅料的供应商

新型辅料以其独特的性能被用于处方中。如表 1 所示，新型辅料是通过特殊的技术从已有的辅料中开发出来的，经过新技术处理后，辅料会呈现出不同的物理性质，如良好的粉体的流动性、可压性、与 API 的混合性和崩解性，以满足其高功能的要求。使用此途径开发的新辅料比开发全新结构的新辅料在法规上更容易得到批准，开发成本更低，并可快速投入市场。

辅料的作用是提高药物制剂的稳定性，确保辅料（如降解产物、重金属、微生物污染、与工艺相关的杂质和溶剂残留）不成为杂质的来源，这一点至关重要。因此，辅料应该在相关的法规纲领下生产和检测。虽然对辅料而言，国际上没有特定的 GMP 规定，但辅料也必须在 GMP 指导原则下进行生产。随着国际环境的变化和人们对辅料关注程度的上升，各种法规文件和提案相继出台。国际药用辅料协会 IPEC 已经出版了辅料的 GMP 纲领。辅料生产企业应该遵守此纲领，建立有效的质量管理体系和工艺控制系统，确保产品质量的稳定性。供应商审计应该是对辅料供应资质的全面审评。IPEC 已出版制药企业的辅料资质纲领。

既然大部分的新型辅料是有专利保护的，辅料供应商资质考核应该涵盖供应链风险安全的评估和预防性的措施，以及供应和质量协议。此外，辅料供应商必须能够提供除了 DMF 文件以外的法规上的支持，以便使药品制剂能够通过相关政府如美国 FDA 的认可。

表 1 新型辅料列举

辅料	组成	特性	生产商
Captisol	改良环糊精 磺丁基-β-环糊精	改善 API 的溶解度	CyDex Pharmaceutucals, Inc., USA
KLEPROSE DC	β-环糊精	直接压片 直接填充胶囊	Rogette Pharma, France
gelenIQ 721	颗粒异麦芽糖醇	直接压片 快速崩解	Beneo Palatinit, Germany
Eudragit	丙烯酸树脂	缓控释	Evonik-Degussa, Germany
Plasdone S630	醋酸乙烯，聚乙烯 吡咯烷酮	片剂黏合剂，提高其它填充 剂和黏合剂的可压性	International Specialty Products, USA
Kollidon	CL，交联聚乙 烯吡咯	有不同的粒径以满足崩解和	BASF, Germany

CL-F, CL-M	CL-SF, 烷酮		溶出的需求	
Kollicoat protect	IR	聚乙烯醇-聚乙烯醇共聚物，聚乙烯醇，二氧化硅	速释包衣、防潮、掩味	BASF, Germany
Ludipress		乳糖、聚维酮 30，交联聚维酮	直接压片，流动性好，硬度高，崩解快	BASF, Germany
Ludipress LCE		乳糖，聚维酮 30	直接压片用于咀嚼片、口含片和泡腾片	BASF, Germany
Pharmatose 40	DCL	β -乳糖，乳糖醇	共处理，可压性好	DMV, Germany
Starlac		乳糖、玉米淀粉	直接压片、流动性好、崩解性能佳	Meggle GmbH, Germany
Cellactose		乳糖、粉状纤维素	直接压片。可压性好	Meggle GmbH, Germany
Microcelac		微晶纤维素、乳糖	直接压片、流动性好	Meggle GmbH, Germany
Prosolv		微晶纤维素、微粉硅胶	直接压片、湿法制粒，流动性和可压性好	JRS Pharma USA(Penwest USA)
Avicel CE15		微晶纤维素，瓜尔豆胶	减少沙粒感，口感好	FMC, USA
Avicel HFE102		微晶纤维素，甘露醇	直接压片，润滑剂用量大的处方中有良好的可压性	FMC, USA
Ceolus RC		微晶纤维素，羧甲基纤维素钠	胶态规格，助悬、稳定，湿法制粒粘合剂	Asahi Kasei America, Inc
Ran Explo-C		微晶纤维素，硅胶，交联 PVP	提高流动性，加快崩解	RanQ Pharmaceutical, India
Ran Explo-S		微晶纤维素，硅胶，羧甲基淀粉钠	提高流动性，加快崩解	RanQ Pharmaceutical, India
StarCap 1500		玉米淀粉，预胶化淀粉	干法和湿法制粒的粘合剂，提高其它粘合剂的性能	BPSI Holding, Inc

Compressol S	多元醇	直接压片，可压性好，载药量高	SPI, USA
PanExcea MC200G	微晶纤维素，羟丙基甲基纤维素，交联 PVP	直接压片，粉体工程技术使其具有填充、粘合和崩解性能。流动性和可压性好，崩解迅速，载药量高	Mallinckrodt Baker, Inc
PanExcea MC200G	包含具有灯芯作用和崩解作用的物质	用于 ODT 和咀嚼片的直接压片辅料，有形态的圆形颗粒，流动性和可压性好，载药量高，口感佳	Mallinckrodt Baker, Inc
Xylitab 100	木糖醇，聚葡萄糖	直接压片的糖，口感好，用于 ODT 中	Danisco Sugar
Ludiflash	甘露醇，交联 PVP，Kollicoat SR30D	直接压片，滚转压片，湿法制粒的 ODT 片中	BASF, Germany
LYCATAB Mineral	碳酸钙和淀粉衍生物的混合物	直接压片，用于分散片和吞咽片	SPI, USA
F-Melt	碳水化合物，崩解剂和无机成分	直接压片的 ODT 中	Fuji Chemical Industry Co., Ltd
TIMERx	黄原胶，角豆胶，稀释剂	直接压片，流动性好，缓慢释放	Penwest, USA

来源：国际药辅网