

探索应用潜力巨大的微丸剂

药物输送系统拥有着悠长的应用历史——而口服固体制剂（OSD）作为一种应用广泛的剂型，始终备受人们认可。在众多固体制剂中，微丸剂的功能尤其多样化，但却一直还未得到人们相应的重视。

文 / Anke Geipel-Kern

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220950

用 活性成分制备制剂是一门高深的艺术，且是专家们的任务。许多制药企业在向市场推出药物时，喜欢采用最容易达成的生产方式，并且为了简单起见，还会将活性成分结合若干辅料压成片剂。但当提及产品的生命周期管理这一话题时，便会出现千金难求一良策的情况，而这正是 Glatt 的子公司 Glatt Pharmaceuticals 大展身手的领域。这家公司现已上市 25 年有余，其员工人数也从最初的 5 名，增长到今天的 150 多名。Norbert Pöllinger 博士是该公司非常重要的一名经理。他强调道，作为一家工艺技术供应商，Glatt 在全球制药客户中享有良好的声誉，Glatt Pharmaceuticals 也从中受益颇多。Glatt Pharmaceuticals 位于宾岑的研发人员专门研究多颗粒剂型，即粉剂、颗粒剂和微丸剂，研究的重点在于优化生物利用度、掩味和提高剂型的溶解性或稳定性。Norbert Pöllinger 是一位真正的微丸剂爱好

本文作者系本刊德国版副主编。

者，从业数十年，他已成为这一领域中备受欢迎的专家。他练成对这种剂型的敏锐嗅觉可能要追溯至这位药剂师在拜耳公司从事盖伦制剂研发工作的时候。然后在某个时间，因为一通来自宾岑的电话，他着手组建了 Glatt Pharmaceuticals 服务部的团队，为全球制药公司提供从研发到市场供应的支持。

吞服仍是常态

谈到市场供应，Norbert Pöllinger 表示，目前他们所面对的大多数活性成分依然都是“小分子物质”。尽管现在出现了一些新型的治疗形式，并且发展迅速，但在制药行业所研发和生产的药物中，几乎 90% 仍然是分子量为 0.1 ~ 1000 道尔顿的小分子，并会被制成胶囊或片剂的形式供患者吞服。此类活性成分的首选吸收部位是胃肠道，因此口服制剂仍是药物输送的主力军。

除此之外，Glatt Pharmaceuticals 还有很多其他擅长的领域，因此其业务并不会在短期内



Norbert Pöllinger 帮忙建立了 Glatt Pharmaceutical 服务部并对其进行了 20 多年的管理

结束。“当活性成分因吸收动力学不佳、非常苦涩，或对吸收部位有特殊要求而变得棘手时，制药公司会向我们提出复杂的要求。这会涉及到产品的生命周期管理，并且要求人们思考在完成初始制剂后应该做什么。” Norbert Pöllinger 阐述道，并同时也给出了解释：“许多公司对于新化学实体（NCE）的上市，会先选择能快速通过审批的剂型，然后再考虑如何设计药物生命周期的其余部分。”

特殊患者：儿童

几年前，欧盟向制药公司提出了一个特殊挑战：当制剂适合儿童吞服时，主管当局才会予以批准。欧盟出台的相关法规自 2007 年起生效，它规定制药公司必须为新审批提交一份儿科试验计划，并针对儿童的服用进行研究。为了使各个公司甘于此进行新的研发，欧盟也承诺了一些权益，如将专利保护期再延长 6 个月。从那时起行业内便发生了很多变化，但也一直有一个特别突出的问题困扰着制药公司：儿童、特别是婴儿，一旦碰到苦味药，便会“直接呕吐”。需要有适合儿童的制剂，以避免他们因厌恶而吐出药物。对于 Glatt Pharmaceuticals 的专家们而言，这是一个能够充分发挥本领的广阔领域，因为他们的一项专长就是设计抗生素克拉霉素的制剂，而这种抗生素可用于治疗儿童中耳炎或肺炎。

Glatt Pharmaceuticals 还参与了一个激动人心的项目。在这个项目中，Glatt 的众多专家与谢菲尔德大学（The University of Sheffield）的附属公司 Diurnal 以及柏林夏里特医学院（Charité – Universitätsmedizin Berlin）一同，研发了填充在运输胶囊中的微丸剂，用于治疗新生儿的先天性激素缺乏症。患有这种疾病的婴儿不能形成内源性可的松，必须终生服用这种激素。

多年以来，制药公司针对这一病症只能提供片剂，而且对新生儿和婴儿的给药非常不精确。直到生物利用度研究表明，含有氢化可的松的微丸剂同样有效，还可以精确适应小患者的体重给药。

现在这个由欧盟资助的项目已进入第二轮：为了减少成年人的服

药次数，很快就会出现有着特殊亮油包衣的微丸剂——一种模拟了可的松水平自然曲线的“控释制剂”。

应该采用哪种剂型？

所有为新型活性成分研发剂型的人，首先都会面临几个非常基础的问题：

- 该药物的分子性质是什么？
- 应当在何处进行吸收？
- 给药剂量应该是多少？
- 多长时间给药一次？

“在过去 25 年中，我们的主要研究对象是多颗粒剂型，尤其是微丸剂。” Norbert Pöllinger 说道。在他看来，微丸剂特别适用于临床研究。“如果客户需要增加剂量进行测试，如测试耐受性，那么活性成分包衣的小药丸会比药片更易计量，因为药片很快就会变得难以处理。所以我们正试图说服制药公司采用微丸形式。” Norbert Pöllinger 解释道。另外，多颗粒剂型也为进行后续的生命周期管理提供了便利：人们可以在第二和第三次设计中控制活性成分的释放动力学和 / 或再吸收部位。而且利用微丸剂可以轻松制成应用于儿科和老年病学的药物。

全都涉及吸收问题

用活性成分制备制剂时会面临许多问题，其背后的核心都是活性成分的吸收和溶解度的提升。活性成分能否成功输送到靶向位置，对新药物的研发而言至关重要。“有许多方法可以改善药物的吸收。例如，采用自乳化表面活性剂混合物就可以显著改善疏水性活性成分的吸收。” Norbert Pöllinger 说道。诸如“固体分散体”等方法也都是制药专家们的保留手段。这种方法是让活性成分与适当的聚合物，如聚乙二醇（PEG）或聚乙氧基烷酮



通过在药物中放入含有不同活性成分的小药丸，一种药物即可治疗多种病痛

(PVP) 结合使用，使结晶性分子结构转变为非结晶性分子结构，从而大大增加溶解性。而微丸剂可以在引发剂珠粒上以薄层的形式包含固体分散体，或者完全由固体分散体组成（如基质微丸）。

此外，Norbert Pöllinger 还看到了微丸剂在高活性成分加工方面的潜力。带包衣的微丸剂根本不会产生毒性粉尘，与片剂生产相比，其转移步骤的次数和污染的风险也有所减少。

还有哪些应用？

微丸剂还有许多留待未来探索的应用。例如，微丸剂可以实现个性化的药物治疗，通过在药物中放入含有不同活性成分的小药丸，一种药物即可治疗多种病痛。老年人往往患有多种疾病，必须服用他汀类药物、降压药等，而且往往一天内服药数量就多达十片，而微丸剂或许能有效改善这一情况。

“微丸剂或许可以让药物治疗变得更智能、更个性化、更贴心。” Norbert Pöllinger 展望道。在他看来，微丸剂所提供的可能性还远未穷尽。活性成分制剂的艺术——它仍具有巨大的创新潜力。