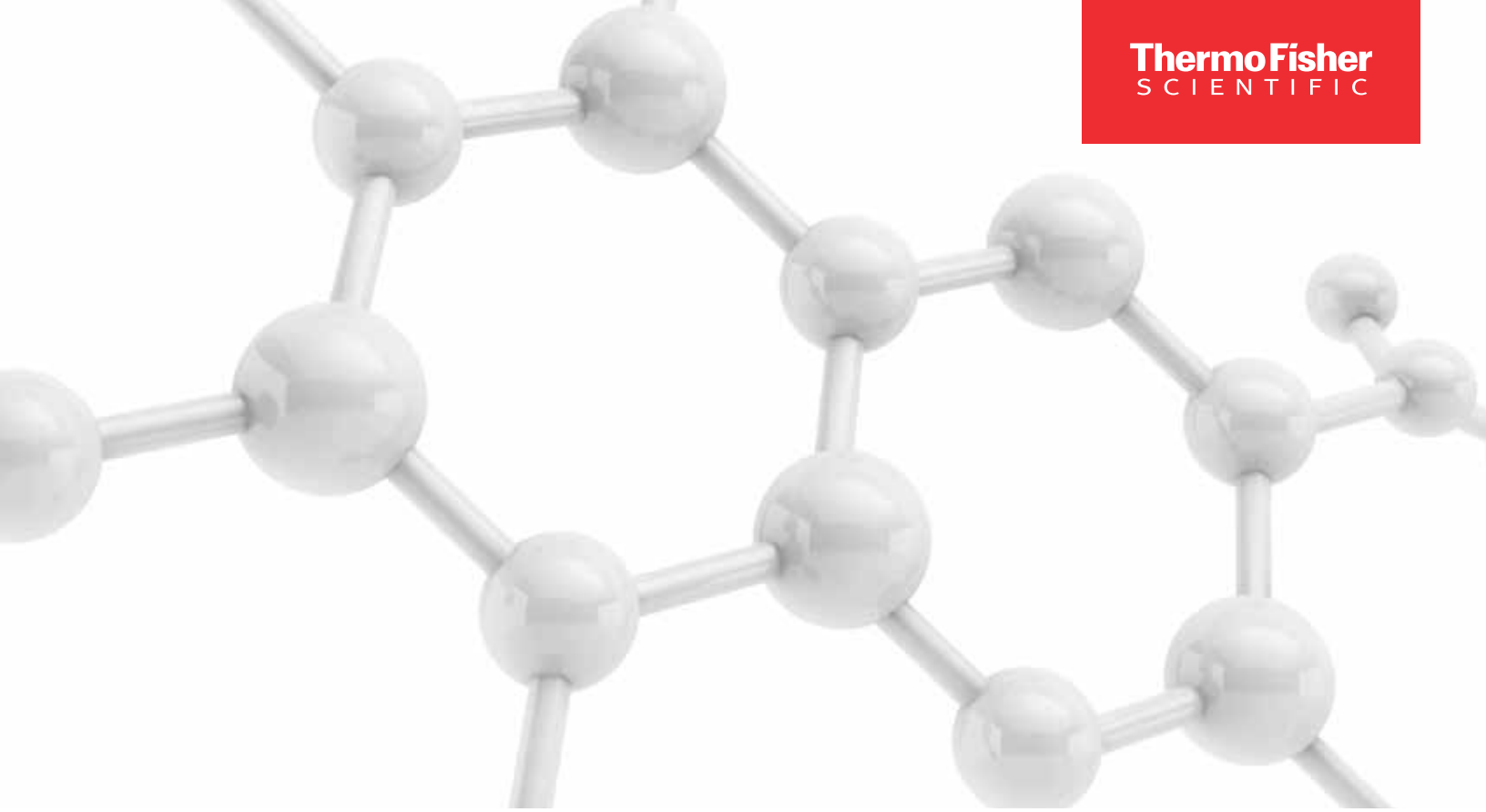




提高溶解度和生物利用度的综合方案： 喷雾干燥法

喷雾干燥是一种应用于食品、工业产品和药物制剂的成熟的制造工艺。自从 1865 年首次得专利（美国专利号 5,236）以来，喷雾干燥技术已经过了漫长的发展历程，至今已经诞生出了可以支持部分最前沿药物制剂开发的喷雾干燥机，满足最精确的药物制剂需求，从而确保药品的性能、稳定性和可制造性。



稳定药物的无定形态: 付出终有回报

无定形材料的自由能较高, 而且需要驱动力来确保其稳定性。喷雾干燥法是通过无定形固体分散体 (ASD) 技术来稳定无定形材料的一种方法。ASD 可以提高难溶性分子药物的可用性。² 这些递送系统中, 药物与聚合物相互作用会抑制无定形药物在固态和溶解介质中的重结晶。在溶解介质中, 药物与聚合物相互作用会增加溶液中的游离药物浓度, 这在大多数情况下会导致体内暴露量的增加。因此, 喷雾干燥法的最初步骤之一是确定最佳的药物聚合物组合, 以达到最佳的相互作用水平。

Patheon™ Quadrant 2™ 平台等计算模型可以通过评估活性成分团之间的兼容性来预测最佳的药物聚合物组合和比例。这一过程通常会产生四到五种药物聚合物组合, 从中开发一系列药物原型并在不同载药量下对其进行评估, 以便确定可以增溶增稳的最佳组合。

喷雾干燥法是通过无定形固体分散体 (ASD) 技术来稳定无定形材料的一种方法。

喷雾干燥工艺概述

药物聚合物最佳组合一经确定, 最佳的药物聚合物递送系统就会溶解在相应的溶剂当中, 并且会将该溶液输送至喷雾干燥机的干燥室中。然后使用相应的喷雾喷枪对喷雾溶液 (浆料) 进行雾化, 同时引入热干燥气体 (例如氮气)。由于传热和传质的共同作用, 溶剂蒸发成液滴进行干燥, 经过喷雾干燥形成固体分散体粉末。在整个喷雾干燥过程中, 颗粒形态和粒度可以得到较好地控制。利用喷雾干燥工艺制备的粉末通常需要经过二次干燥步骤, 降低溶剂含量, 以便满足 ICH 指导原则。

密切关注产品的关键质量属性

产品的多个质量属性可以在整个喷雾干燥过程中进行监测, 而且可以归为与处方相关或与工艺过程相关的属性。与处方相关的属性取决于所选聚合物的类型以及药物与聚合物的关系。这些属性包括无定形态特点、溶出性能、物理稳定性、纯度和效力。

过程相关属性受所用设备的直接影响, 包括产量、粒度、流动性、溶剂残留量和颗粒形态。重要的是通过调整各种处理条件和设备参数, 可以将与过程相关的属性设计为具有特定属性。



从早期开发至商业化阶段的喷雾干燥综合服务

如果喷雾干燥机制造商经验丰富，则能够从处方开发到临床试验生产，直到商业化都发挥积极的作用。全面的喷雾干燥服务还应该包括对使用喷雾干燥工艺制备的材料进行下游加工处理，如使用喷雾干燥工艺制备的粉末进一步转移、压实和喷包衣，将其制成片剂或胶囊制剂，而且还应该采用可满足临床试验盲法目的的包衣。

专用设备可以支持不同的批量。在早期开发阶段使用小型的干燥机通常可以节省材料，在商业化阶段如需生产数百万吨批量的药物，则使用大型的干燥机。选对设备可以节约时间和资源。例如，先使用小型设备来了解产品对工艺参数的敏感性，然后再使用大型设备在工艺放大阶段生产更大批量的药物。

工艺放大和技术转移的考虑因素

工艺放大和不同工厂之间的技术转移通常需要结合热力学过程建模和有针对性的统计实验。实验结合了药物的关键质量属性与关键工艺参数。通过研究新规模确认的与规模无关的工艺变量，确定设计空间。这些研究也可以作为工艺验证的依据。

除了准备能够满足大批量材料的设备，在进行工艺放大之前还应该考虑其他几个因素，包括：分析方法验证、工艺拟合/循环时间优化、清洁验证（包括研究与方法验证）供应商资格审查、运输资格审查、稳定性等。即使是经验丰富的喷雾干燥服务商，也需要在工

艺放大阶段开始之前，了解每一种因素可能造成的影响，防止成本增加或项目延误。

分析和下游能力

喷雾干燥服务应包括用于表征喷雾干燥产品的特定分析能力。设备齐全的表征实验室能够对产品进行全面的分析测试，包括使用差示扫描量热仪、X 射线粉末衍射仪、粒度分析仪、水分/溶剂残留检测仪、水分吸附仪、溶出度测试仪、ICH 存储稳定性和其他分析工具等来全面地表征产品。实验室具备这些能力可以提高速度并简化开发流程。

将喷雾干燥工艺制备的中间体转化为口服固体制剂的下游加工处理涉及多项制造能力，例如混合、辊压、研磨、压片、封装和包衣。

简化、全面的喷雾干燥法所具备的优势

现今药物研发中的许多新化学实体³水溶性较差，需要喷雾干燥等技术来实现所需的生物利用度。赛默飞 Patheon™ 制药服务对喷雾干燥制备和工艺流程有丰富且深刻的经验，可以加速产品开发，还能促使技术转移和工艺放大的成功。内部分分析和固态能力可实现快速开发和放行测试。采用喷雾干燥工艺制备的无定形分散体，使原本的难溶化合物适合药物递送，能够为患者提供更多的治疗选择。通过详细了解喷雾干燥的复杂性并结合专业的知识和能力，这种赋能技术可以加速药物的开发进程。

参考文献

1. Santos D, Maurício AC, Sencadas V, Santos JD, Fernandes MH, Gomes PS. *Spray Drying: An Overview*. InTechOpen Book Series.2017. 访问 <https://www.intechopen.com/chapters/58222> 即可查阅。
2. Pandi P, Bulusu R, Kommineni N, Khan W, Singh M. Amorphous solid dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products. *Int J Pharm.* 2020;586:119560. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119560
3. Ibid.



关注赛默飞 Patheon™ 中国
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • thermofisher.com/patheon-cn • pharmaservicesapac@thermofisher.com

© 2023 赛默飞世尔科技（中国）有限公司保留所有权利。
01/24 发布

patheon