

化学药物制剂处方工艺的研究

汪中华

鄂州职业大学 湖北 鄂州 436000

摘要: 现如今,由于生化药物制剂的技术日渐提高,生化药物制剂对于医药领域而言有着巨大的影响。在临床疾病中,都有严格规定用药的用量,而使得药物制剂在效果上有所改善的基础就是在工艺和配方上的正确合理性。由于我国医疗行业的持续发展,导致药物的数量也在持续的上升,因此使得药害事故的发生概率持续的增加。而这些药害事故的根源可源于生化药物制剂配方和技术方面的原因,也可源于监管层面的原因。

关键词: 化学药物制剂; 处方; 工艺

引言:随着我国中医药集团产业的快速发展,再加上国内外药物制剂技术、药品经营与管理等方面的不断成熟和完善。在明确了化学药品制剂特点的前提下,对化学药品制剂的配方和流程需要具有科学化和合理性,从而对药物制剂质量的有效控制就需要在对化学药品的配方和流程等方面来进行。在研究开发阶段、对研究方法的总结研究,以及针对新出现的技术问题加以研究与探索,是药物制剂管理的主要发展趋势之一。

1 化学药物制剂处方研究

1.1 处方设计

要使化学药物制剂的工业化工程能够得以完成,对有关的化学药物制剂工艺技术和处方加以研究,就显得尤为重要。而如果研究对象主要是较难溶性的化学物质时,则可考虑采用改善水溶性元素性质的辅助化合物。假如化学药的稳定性还不够高,则研究人员还可以考虑加入适量的金属或离子络合剂。因为生化药物制剂的配方设计原理基本上要求简洁可靠,在确保了生化药疗效稳定性的情况下,就需要尽量的把设计方案简单化,一方面降低质量上的风险,另一方面又降低辅助原辅料使用时所产生的风险^[1]。

1.2 处方的筛选与优化

处方的筛选和设计是一个完整的流程,内容涉及对药物基本特点、性能、诊断前的判断。在药物研发过程中发现辅助原辅料的一些技术指标出现异常后,研发人员就必须对此情况加以控制,从而提高药品的品质。基本性质的判断也是研究药物制剂的重要环节,实验人员不但要考察主药的基本性能,还必须考虑可以体现药物性质的项,比如PH值、不溶性微粒、细胞内毒素等。但针对不同的药物制剂种类,需要考察的项目也有所不同,例如干混悬药要主要考察粒度、再分散度、沉降体积比等;带刻伤的可拆分排位中,要主要考察分拆后的排

位质量和均匀度。安全评价主要以药品的化学稳定性、物理安全性和生物学稳定性为主要衡量标准。但目前,我国国内药物制剂研究一般都将焦点放在药物的化学稳定性上,并加强对药物稳定性和有关物质含量的研究。而有关学者则通过对药物制剂的化学结构特点、稳定性等进行临床的评价,最后才确定药品的处方标准^[2]。

2 化学药物制剂研发过程涉及的内容

2.1 制剂工艺

制药工艺技术的探讨涉及如下多个领域:配方和剂型的选用、医药质量的评价、工艺技术路线选择和包装材料的选择等。方剂的选用要以精炼为基础,每个方剂所使用的关键成份应该尽量减少,因为重要的成份较多,就容易忽略主药的功能,造成效果不确切。而且中药制剂中的辅料往往有着“药辅合一”的特性,辅料使用得是否恰当也会影响到主药的疗效。除此之外,在医药企业的制造流程中也必须实现在剂量与配伍上的绝对合理,此两项因素均是患者获得治疗的关键物质基础。合理的用药方法不但要求效果好,同时对不良反应也必须尽量减少,如在原药物制剂时多用随证增减的好药物,而这并不妨碍原药方中主药的稳定性。另外,在医药企业中也需根据原用药的功和技术特点给药物采取适当的剂型设计,以提高用药的稳定性,并能掩盖原用药的不良嗅味,其剂型设计则多可以改变有害的或有效成分的形“态”以达到“减毒增效”的目的^[3]。

2.2 制剂稳定性

除上述两方面的从严把管,还必须注意药物制剂的安全性,其直接涉及制剂的保存处理和应用。但由于颗粒剂、口服液、丸剂等的保质期通常为一年,所以医疗机构在制药之前就必须进行长期稳定性试验,并按照不同剂型的贮存期限选择适当用药的时机,以保证外用制剂对自身药效的长期稳定性。

2.3 工艺设计方面

在对药物制剂工艺进行设计之时，还需要对药物的配制过程和生产工艺加以考察。就制剂方面而言，研究人员还要求对不同的辅助物质从化学特征上进行重点分析，并把影响辅助物质原辅料药物制剂稳定性产生的因素也一同考虑进来，以防止在工艺过程中药物剂型改变。从制备方法来说，实验技术人员应根据制药厂的实际状况加以充分考虑，尽量选用与制药设备原理一致的试验仪器进行开展实验，并对药物生产过程中的可行性要求予以具体提出和实施。

2.4 工艺放大环节

在对药物制剂工艺流程进行设计时，还需对药品的配方与生产工艺进行考虑。从药剂方面来说，研发人员还需要对不同的辅助物料在化学特性上加以重点解析。通过技术放大这一过程，对各种资料的不断积累与比较，进而对生产过程做出优化，以便让研发人员可以对各种技术要求和药品质量做出较好的把握。就目前现状而言，药物制剂工艺的条件存在不足，很多申请人仅仅以实验室作为产出地，并不能上报相应工艺产品的信息，使得制造出的药物制剂不少时间与国家产品要求不相符^[4]。此外，如果将某类生物工艺产品全部采用产线生产，将很难对药物制剂的性能进行保障。面对这类现象，研究人员应加大对药物制剂的研发力量，并开展有效化学试验，以确定在药物生产工艺上的可靠性。

3 化学药物制剂处方工艺的现状

生化药物制剂处方技术的开发进程是我国生物制药领域的重点之一，同时也是生化药物制剂开发的重要基础。随着新技术、新装置的开发和投入商业使用，化学药物制剂处方技术已经更加的成熟，不过在具体的开发流程上，对于化学药物制剂处方技术的研发理念并没有考虑开发成本，同时也并未对某一种药方的详细资料加以备案。如口服或固体制剂等，其目前的化学药物制剂处方技术虽然对辅助物、主药等领域都较为关注，但针对裂片、粘冲、弹片等问题却还不能找出合理的解决方法，所以，化学药物制剂处方工艺还处在成长阶段。药物制剂质量标准、新药物产业化技术和药品对病人的长期护理作用，也是制约化学药物制剂质量的重要原因之一，而我国目前对新药品产业化技术的审核与操作也相对复杂，导致医药公司在提出新化学药物制剂配方和技术之后，往往会为减少审核耗时，对辅助的生产、压片等环节加以减少^[5]。从总体来说，当一个国家在开展药物研究的进程中，往往缺少对药物的技术创新与优化，尤其是药物制剂领域，其在技术研发和产业化研究等方面

都比较落后，因此医药行业就必须重视这一点，通过改进在药物制剂研究中出现的缺陷，以推动药物制剂技术研发和产业化建设。

4 制药企业在处方工艺研发过程中面临的现实困境

4.1 处方工艺缺乏详细备案数据

目前，对一部分的药物申报的过程没有详尽的信息。具体地说就是在医药企业所要求的辅料包括材料的品质问题，这将导致在化学药物制剂在实际的制备工艺中没有相应参数的支撑，因为出现上述的问题，也会导致化学药物制剂处方和具体的制剂产品之间的相应的成分出现相应的偏差。由于一部分的企业在对化学药物制剂配方进行备案的时候，并不能对详细的资料进行备案，这样一来将会直接影响化学药品的生产质量及其安全的使用。因为在进行制造的整个流程中对相关重要的数据资料并没有详尽的备案，导致实际制造出来的药品的医疗功效具有相当的差别^[1]。

4.2 对制剂处方工艺的成本缺少科学设计

我国的部分制药配方技术仍处于微利的阶段，造成存在这一问题的主因在于药物配方技术的成本没有科学合理的制定，导致化学药物制剂的研发成本增加，从而，生物制药公司获取的利润也将被减少。以维生素C为例，由于其配方中的主药和辅品的使用及其搭配，并没有科学化，同时也不能合理的使用合成高分子物质作为粘合剂，这就导致了维生素C的生产生产成本增加。又例如愈酚维林等，压块流程并不能充分考虑辅品的可压性，导致制作中，压块流程更加繁琐复杂。这两类生化药物制剂的市场价值相当小，一旦制药公司改变辅助品的应用将可能导致公司发生亏本的现象。导致上述两种药物的生产成本上升的最根本原因，实际上在于其药品配方工艺的生产成本并未遵循合理的原则，在开发药物配方上，也不能充分考虑到实际成本情况，而对维生素C的辅料搭配方式也并未进行改变，甚至对愈酚维林胶囊的辅料可压性也没有进行更改，这样就使得上述两种药物的投产和上市并不能为医药公司盈利提供太大的帮助^[2]。

5 加强对化学药物制剂处方及工艺变更管理的有效建议

5.1 制定科学的参考指标，完善化学药物制剂的前期处理工作

化学药物制剂的研究和与其他药物的比较研究都相对落后，问题主要在于化学药物制剂生产工艺的复杂性，化学药物制剂中往往具有较为复杂的成分，而且因为研究时间相对较少，导致相关的重要技术数据也相对欠缺，还存在薄弱环节。另外在对生化药物制剂的

比较研究中,关于有益、无效成分的划分标准也还没有明确,这也就无疑是对生化药物制剂的生产造成了不小的障碍。但是通过加强对化学药物制剂中药物结构的研究,也就能够为以后化学药物制剂生产工艺的进一步发展,打下坚实的技术物质基础。在开展化学药物制剂实验之前,必须做好实验室的资料测定工作,并重视从各方面的资料反映情况,以便于建立系统的文字说明,同时依据上述说明制订出一定的生产指导规范,以利于各个化学药物制剂生产公司根据有关要求进行生产工艺,以便采用指导规范的方法来进行生产实际。

5.2 加强过程分析

药品的生产生命周期中,管理人员必须进行微生物分析、技术化学流程分析等,加强对风险分类,以便确认风险、评价风险、监控风险、管理风险,并对风险管理的全部流程做好记录^[3]。

5.3 推动药品保护制度落实,提高制剂质量,加强制剂成型的研究

化学药物制剂质量不合格并非某一方面的因素,而是多种因素共同作用导致的,尤其是一些生产年代较为久远的药品,由于长期生产过程中未对其做出新的质量规定,因此其生产工艺未必符合现代药物生产的标准,需要从新的角度对其生产工艺做出新的规定,从而使其更加科学和稳定,有效提高其质量控制。化学药物制剂保护制度作为一种新型制度,对于制剂质量的提高有积极的推动作用,企业能够通过制造的药品向有关机构申报该法律保护,进而取得某个化学药物制剂的知识产权,使之在价格上进行有效管控,对产品质量的控制会具有积极的推动意义,各个药物制造公司在此语境下能够比较专注的对药品进行技术创新与改良,进而使得化学药物制剂领域的总体品质得以显著改善^[4]。

5.4 实施处方工艺变更管理的具体对策

5.4.1 在确立完善的处方技术指导方法,并合理控制成本方面,要求在对处方技术的指导原则上必须进行严格的要求,即必须能够对处方工艺技术的整个过程进行合理的监控管理,并可以对相关的生产成本实行相应的监控管理。可以形成非常明确的相关标准,而制定处方操作的规定也是十分必要的。

5.4.2 制定完善的处方工艺指导原则,有效控制成本

建立完整的处理工艺指导原则,不但能够帮助处方处理工艺全过程的质量管理,同时还能够合理地限制产品开发、制造过程的生产成本。处方工艺指导原则的制定,是对原料、注射液和口服固体药物以及生化药物制剂的配方研究方法及其技术参数等提出具体的规定。配方技术的指导准则的内容应当是以一定的手段确立新化学实体溶出度品质的指标、确定新仿制化学产物溶出度质量的指标,同时也可通过绘图及效应面优化法对处方技术及其工艺流程作出更详尽的规范,并在此基础上通过内、体外的相关性,以确定的处方有效性为基础,对制定的质量标准加以检验与论证,这是建立完整的处方及其工艺设计方法的关键理论依据^[5]。

结语

药物的品质和辅料质量密切相关,政府必须对我国国内作为药用的辅料加强监督管理,并对其产品质量实施严格监管,同时政府还应建立有关的技术标准。对化学药物制剂的技术进行开发研制和产业化开发必须需要优秀人员的技术支持,所以各大大有关学校都必须注重化学药剂学的有关项目,以培训出比较优秀的研究人员。化学药物制剂处方和工艺的科研能力强,对药物制剂品质与效果有着很重要的作用,因此有关研发工作者要加大化学药物制剂处方和工艺的研发工作,对各种药剂的种类、功能及其效果等加以熟悉,并对各种辅助品的用法与用途进行了解,以努力提高研究能力,从而提高药剂品质与效力。

参考文献

- [1]吴莎,张昌凤.化学药物制剂处方及工艺研究[J].化工管理,2018,(9):174-175.
- [2]孙源源,陈婷,黄鑫.化学药物制剂处方及工艺研究[J].化工设计通讯,2017,43(07):181.
- [3]林快乐周伟澄.上海医药工业研究院近年来化学药物合成工艺研究进展[J].我国医药工业杂志,2017(04)
- [4]孟姝江婷玉卜春景等.中药制剂溶出度的研究进展[J].临床合理用药杂志,2015(32)
- [5]林快乐周伟澄.上海医药工业研究院近年来化学药物合成工艺研究进展[J].我国医药工业杂志,2017(04)