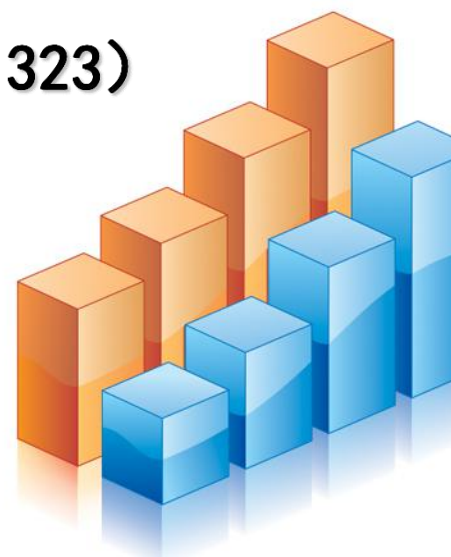


液体缓释混悬剂的开发 及粉体包衣技术的应用

汇报人：**江苏大学药学院**

刘宏飞教授 (13646101323)

专业领域：**生物医药**



刘宏飞教授

2005年7月沈阳药科大学获理学博士学位(药物制剂专业),
导师:潘卫三教授。**2005年-2008年**由沈阳药科大学与东北
制药集团联合培养博士后。**2009年6月-2010年6月**在英国
帝国理工大学材料学院英国皇家科学院院士Molly Stevens
教授课题组从事博士后研究,研究方向为生物医学材料。
2011年1月引进人才加入到江苏大学药学院,副教授,硕
士生导师。刘宏飞教授主要从事生物医药产业化开发领域,
主要研究方向为:创新制剂,仿制药与一致性评价,生物
医学材料类高端医疗器械。

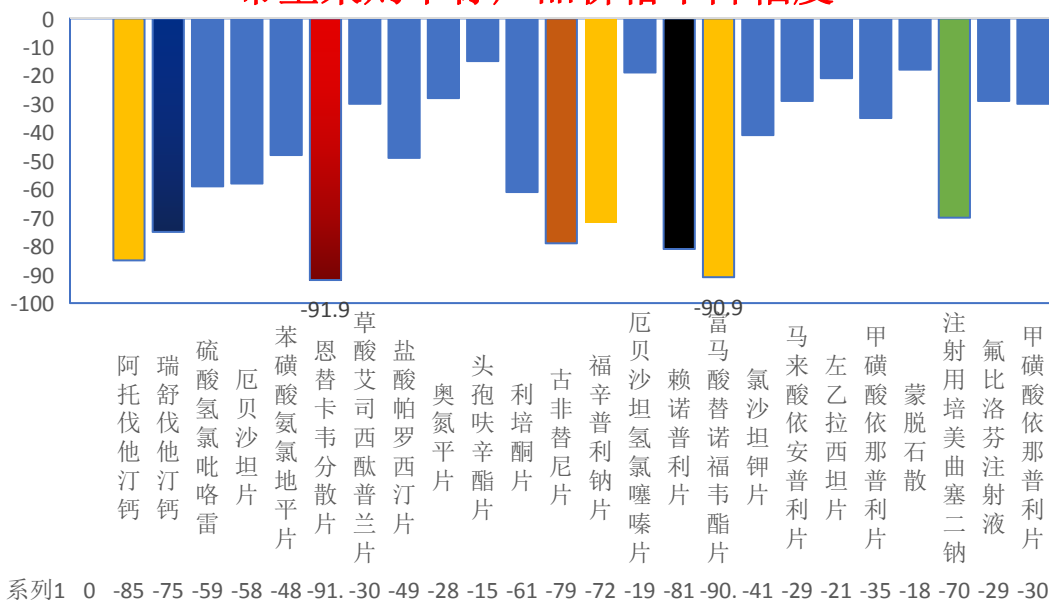


研发导向

“4+7”的冲击力不亚于“7-22”

12月6日，4+7带量采购产品中标价格揭晓，平均价格下降52%，部分药品价格下降高达96%。行业股票大幅下跌，在研项目大量叫停、营销大量裁员、药企洗牌、CRO洗牌.....

4+7带量采购中标产品价格下降幅度

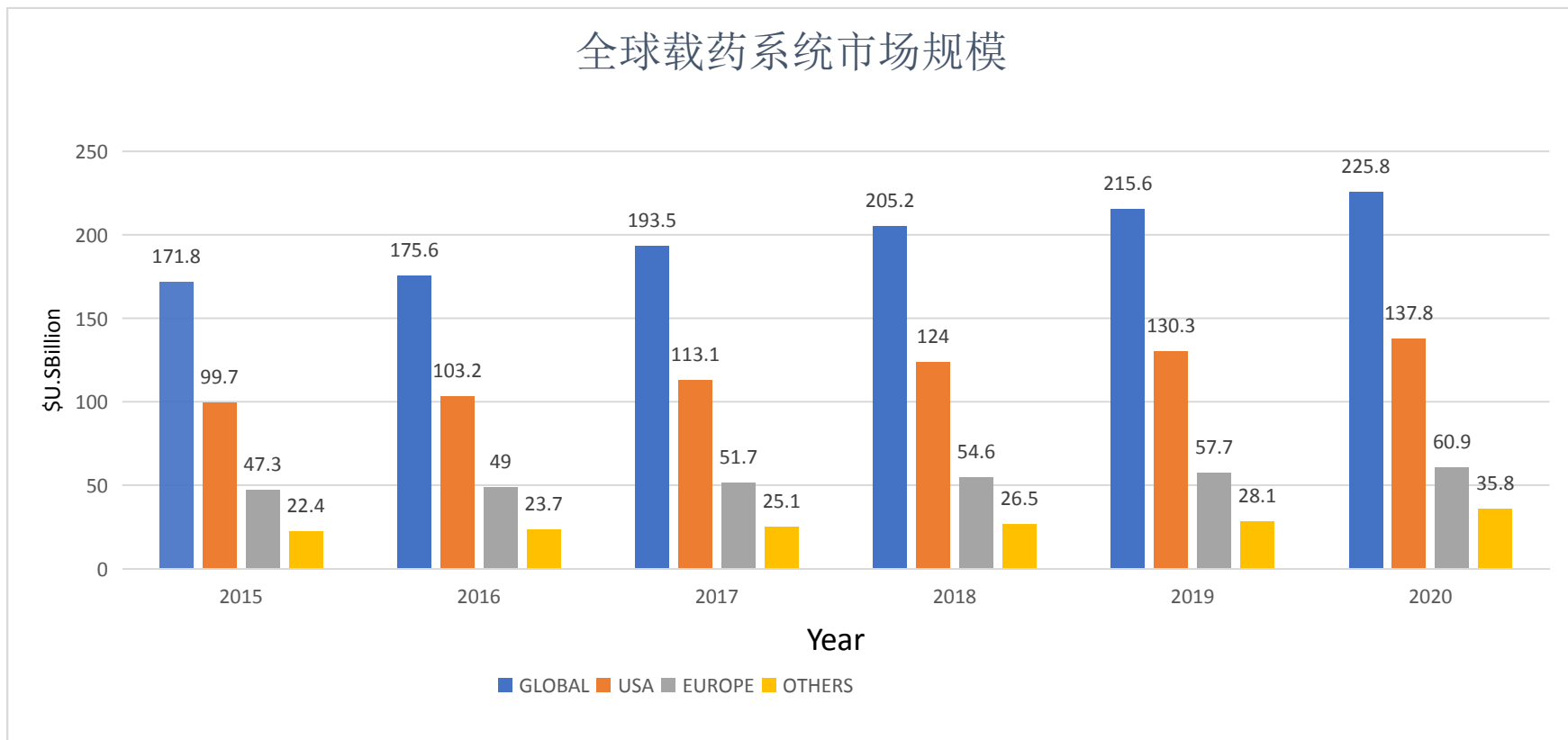


药企面临的形式

- 1、不通过一致性评价，289要被注销批文，非289不能参与招标.....不过一致性评价就是等死！
- 2、好不容易力保一个产品率先完成一致性评价，4+7带量采购就来了，价格下降了一半多，没搞头.....
- 3、近年来，环保成本，人力成本大幅升高，仿制药还能不能赚到钱？
- 4、中国已加入ICH，医药市场被打开了，国际仿制药巨头随时可能趁机涌入中国，竞争压力大.....

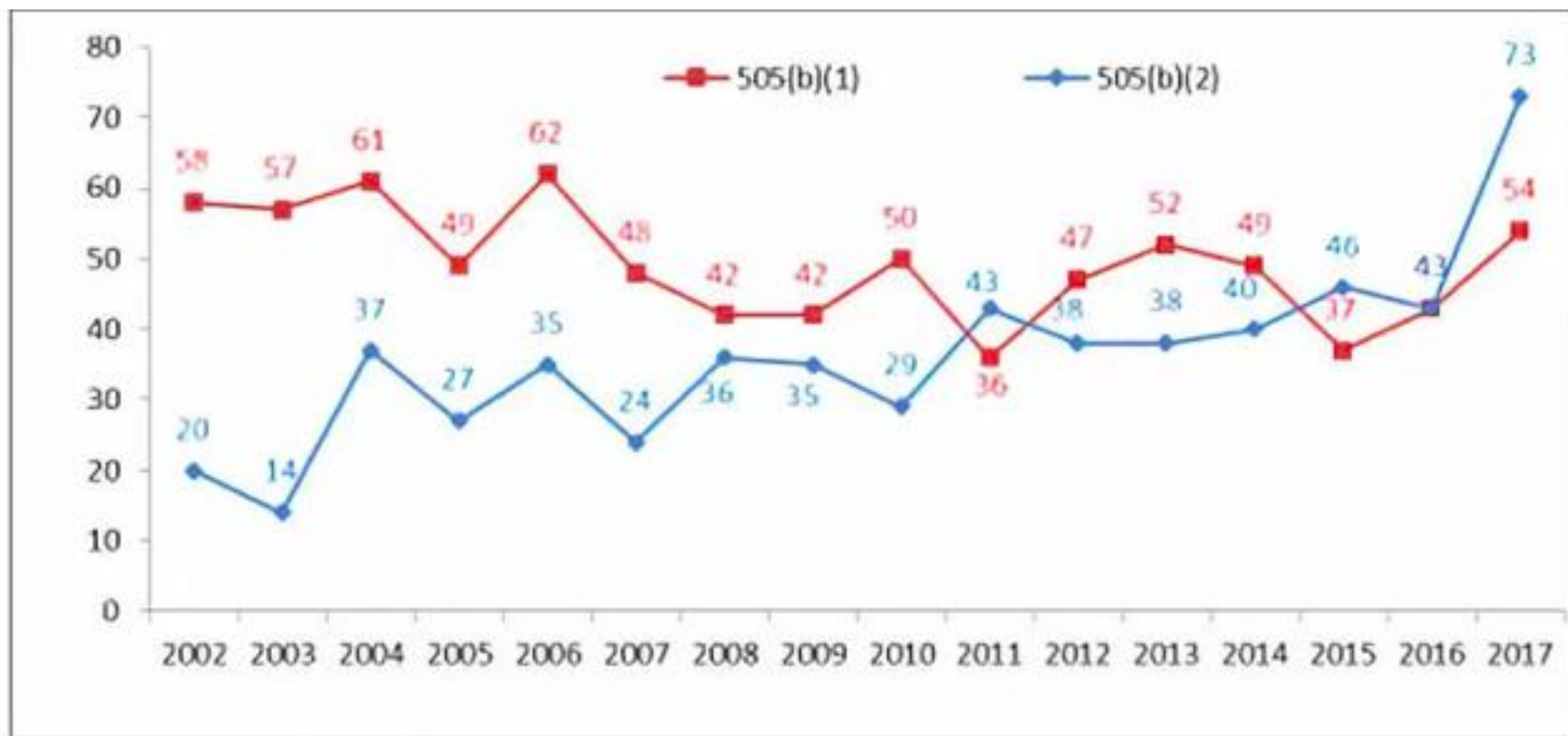
4+7只是降价的开始，更大范围内的带量采购可能接踵而开，仿制药价格下降是必然趋势.....关键我们要理性看待4+7的降价，积极备战，积极应战！

布局创新制剂



根据世界载药系统峰会透露的数据，2017全球载药系统市场规模达1935亿美元，与仿制药市场规模相差无几，然而从事新型载药技术开发的公司却远远没有从事仿制药开发的公司多。

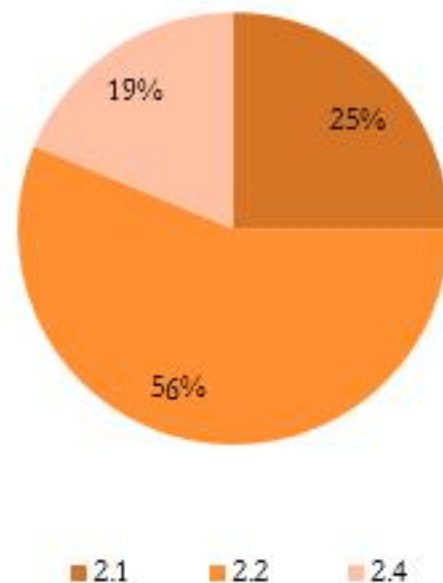
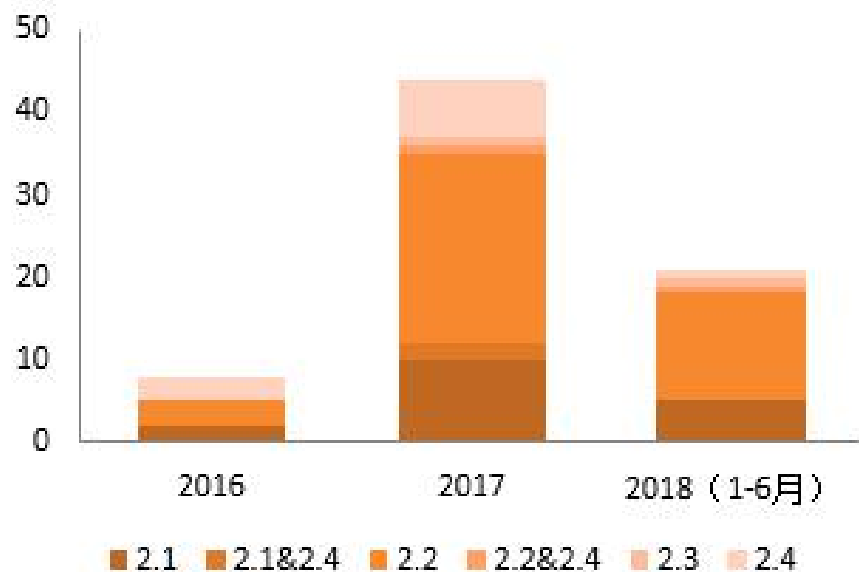
505(b)(2)成为美国新药市场主力



美国2017年505(b)(2)申请获批的产品达73个，远远超过505(b)(1)申请获批的产品54个，两者的差距迅速拉大且呈现进一步增加的趋势

国内2类新药方兴未艾，千亿蓝海待掘金

预计我国2025年新型制剂市场规模将达2760亿元。



国内2类尚处起步阶段，2017年国内2类新药申报数量实现井喷式增长。

2.2类剂型改良新药占主导地位（超50%）

截止2018年6月，我国二类新药申报数量达73个。

口服药物树脂液体缓控释给药技术平台

药物树脂口服液体缓控释制剂技术，是一种通过液体混悬形式给药的缓控释给药剂型。是目前国内外唯一可以实现口服的液体缓释给药的技术平台。其关键性辅料为离子交换树脂。



国内外上市产品情况

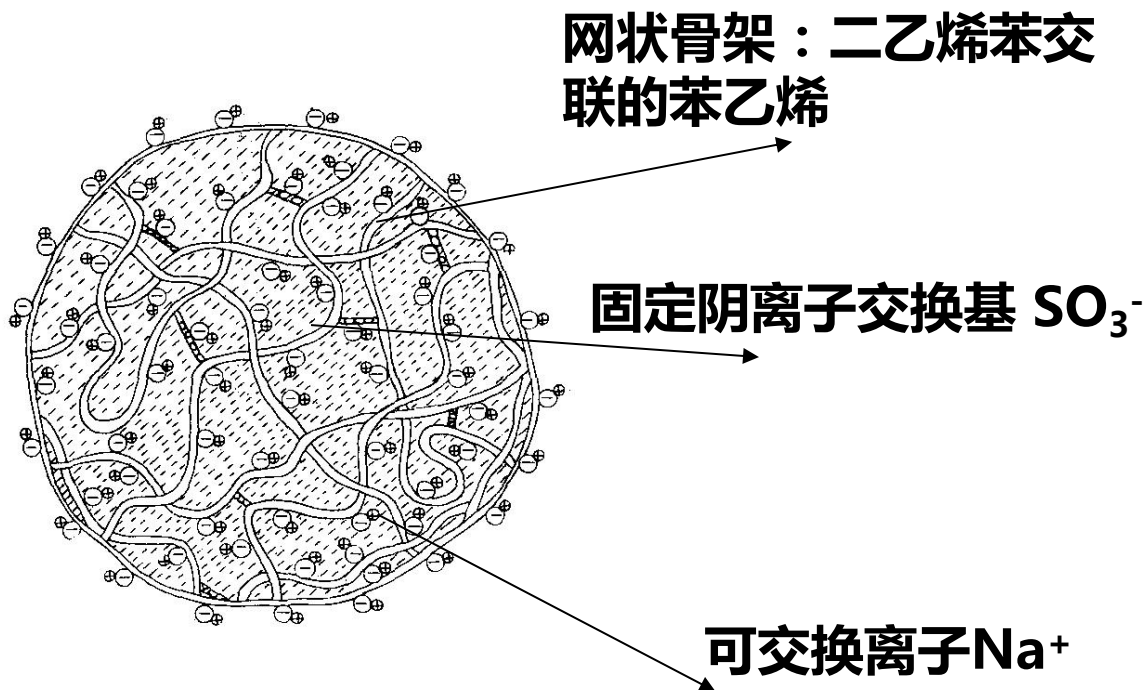
上市产品	商品名	批准日期	上市公司	上市国家	类别
右美沙芬缓释混悬剂	Delsym®	1982	RECKITT BENCKISER	美国	镇咳药
氯苯那敏/可待因缓释混悬剂	Penntuss	1985	Fisons Pharma	英国	镇咳/抗过敏
氢可酮/氯苯那敏缓释混悬剂	Tussionex	1987	UCB Pharma	美国	镇咳/抗过敏
倍他索洛尔 眼用混悬剂	Betoptic®	1989	NOVARTIS PHARMS CORP	美国	降低眼内压
右美沙芬缓释混悬液	小眉	2002	上海现代制药股份有限公司	中国	镇咳药
氢可酮和氯苯那敏缓释混悬液	Tussicaps	2007	Hi Tech Pharma	美国	镇咳 抗过敏
马来酸卡比沙明混悬剂	Karbinal ER®	2013	Tris Pharma	美国	抗过敏药
安非他命口服缓释混悬液	ADZENYS XR	2017	NEOS therapeutics	美国	多动症
哌甲酯缓释咀嚼片与混悬液	Quilliche w ER	2015	Tris Pharma	美国	多动症
可乐定缓释混悬液	Nexiclon XR	2015	Tris Pharma	美国	高血压

技术难点

- 关键性辅料：国内一直无药用级离子交换树脂获批，2013年DOW化学的Amberlite IRP69(强酸性阳离子交换树脂)才取得国家药监局的进口辅料注册证。
- 关键性技术：WURST流化床粉末包衣技术
- 车间改造：部分项目用到有机溶剂，需进行液体车间改造

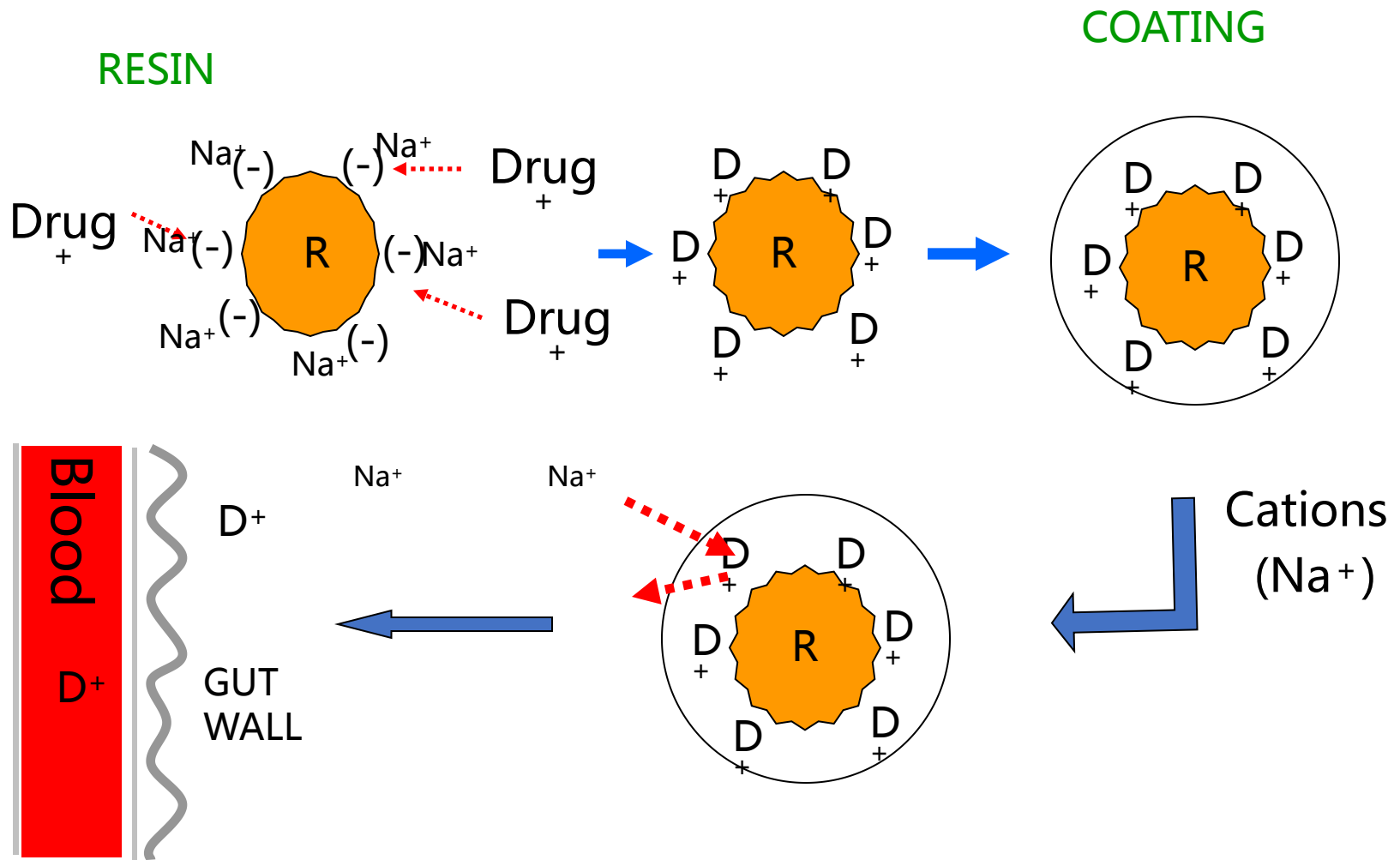
离子交换树脂

离子交换树脂是一种具有网状立体结构，且能与溶液中其它离子物质进行离子交换或吸附的高分子聚合物，不溶于一般的酸、碱溶液及有机溶剂。



聚苯乙烯磺酸钠示意图

药物树脂控释机制示意图



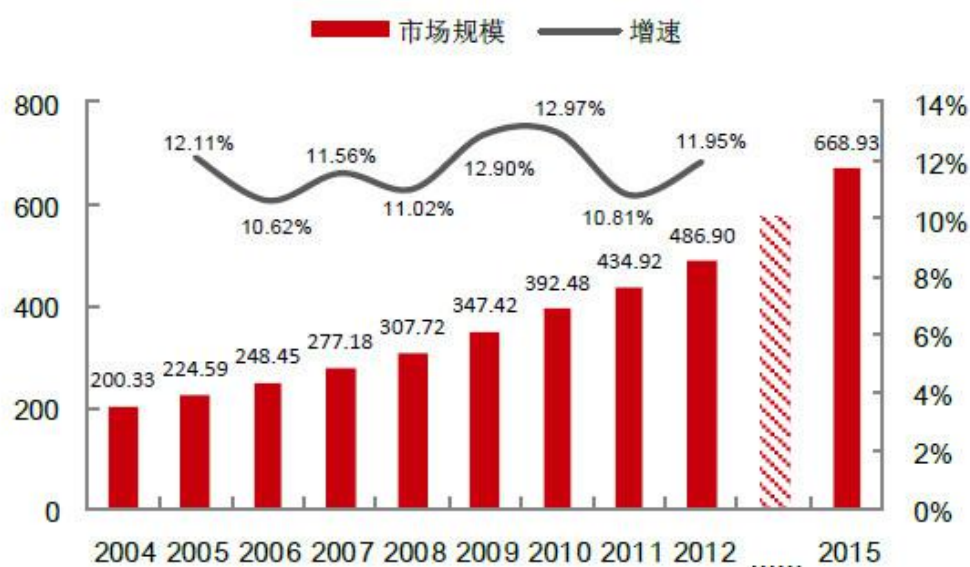
药物树脂液体缓释给药系统优点

- ✚ 便于口服，提高服药顺应性，便于分剂量，可掩盖药物的不良气味，提高药物的稳定性。对儿童与老人用药非常方便。
- ✚ 可以将药物制成缓控释制剂，防止药物倾泄，便于分剂量，具有常规缓控释制剂不可替代的优势
- ✚ 为多单位释药体系，服用后均匀分布在胃肠道内，剂量倾出分散化，吸收快，可迅速达治疗有效浓度；释药系统的体内行为是各个微粒释药行为的总和，吸收极少受胃排空速率的影响，因而可减少个体间差异，疗效重现性好；

国内儿科用药市场现状

1 市场巨大

中国是世界第一儿童大国。0-14岁的人口为2亿多人，儿科用药市场巨大。



儿童（0-14岁）使用的药品市场规模(亿元)

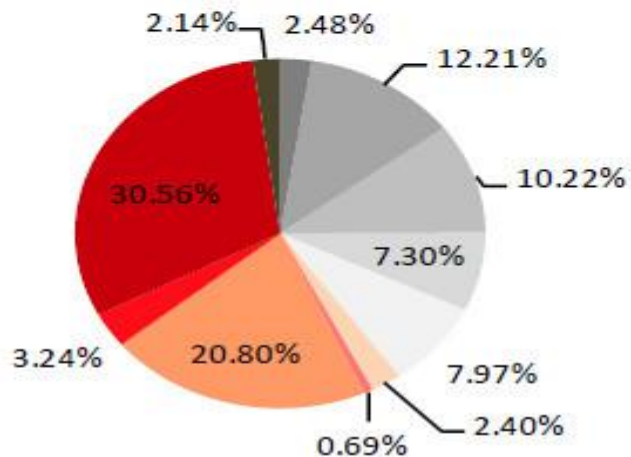
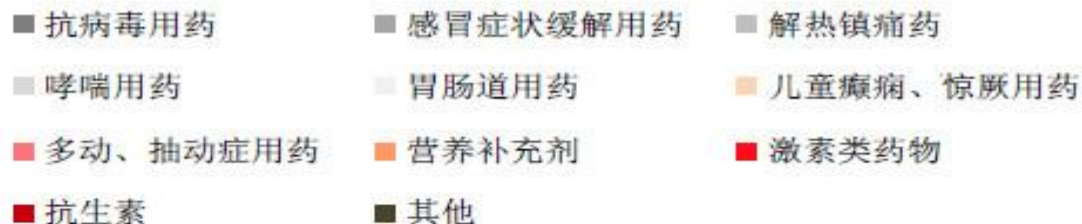
2 可供儿童使用的药品品种、剂型和规格过少，不能满足临床用药需求

从SFDA网站查询的数据显示，药品名称明确标注“儿童”或“小儿”用药信息仅占有所有信息的**1.55%**。据北京首都儿科研究所的数据，我国**3500**多种化药中，**专供儿童使用的仅60多种，所占比例不足2%**；儿童专用药物剂型同现有药物剂型的比例高达**1:59**，**90%以上的药品**没有适宜儿童的专用剂型。

适合儿科用药的创新剂型少

固体制剂难以分剂量,常规的混悬剂或口服液矫味效果不佳，且常需要一日三次，血药浓度波动大，儿童患者使用顺应性差，对上幼儿园或者上学的儿童服药极为不利。

儿童用药市场份额



呼吸系统和肠道疾病儿童占比最高。约有**86%**的儿童所患疾病为呼吸和消化系统疾病，且具有发病频繁，易于反复的特点。增长较快的为感冒症状缓解用药、解热镇痛药等

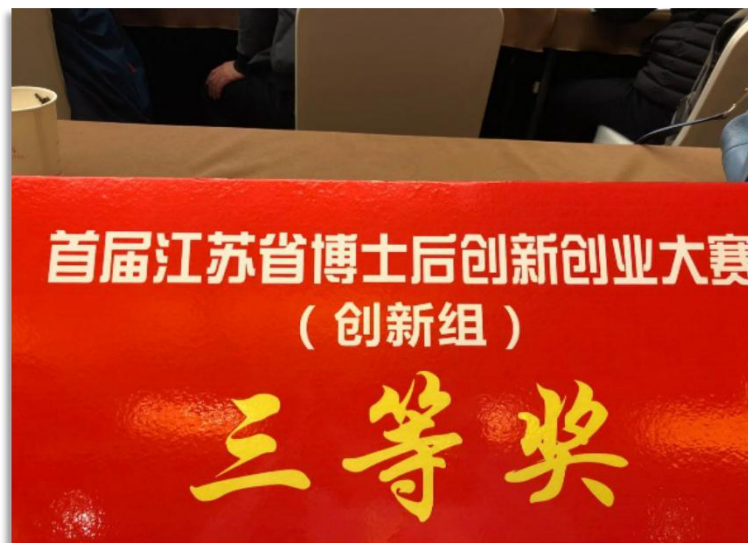
儿科药物研发政策福利

- ◆ 针对儿童药品短缺、研发动力不足问题，在党和政府的重点支持下，我国儿童用药优先审评制度不断完善。
- ◆ 药审中心自2015年起实施了一系列儿童用药优先审评的新政。儿童用药审评单独排队，优先审评。
- ◆ 2017年国家卫计委公布了72个鼓励研发申报儿童药品清单。（课题组进行了初步调研）
- ◆ 2017年药审中心出具“儿科人群药物临床试验技术指导原则”中指出部分临床数据可以用成人数据外推。

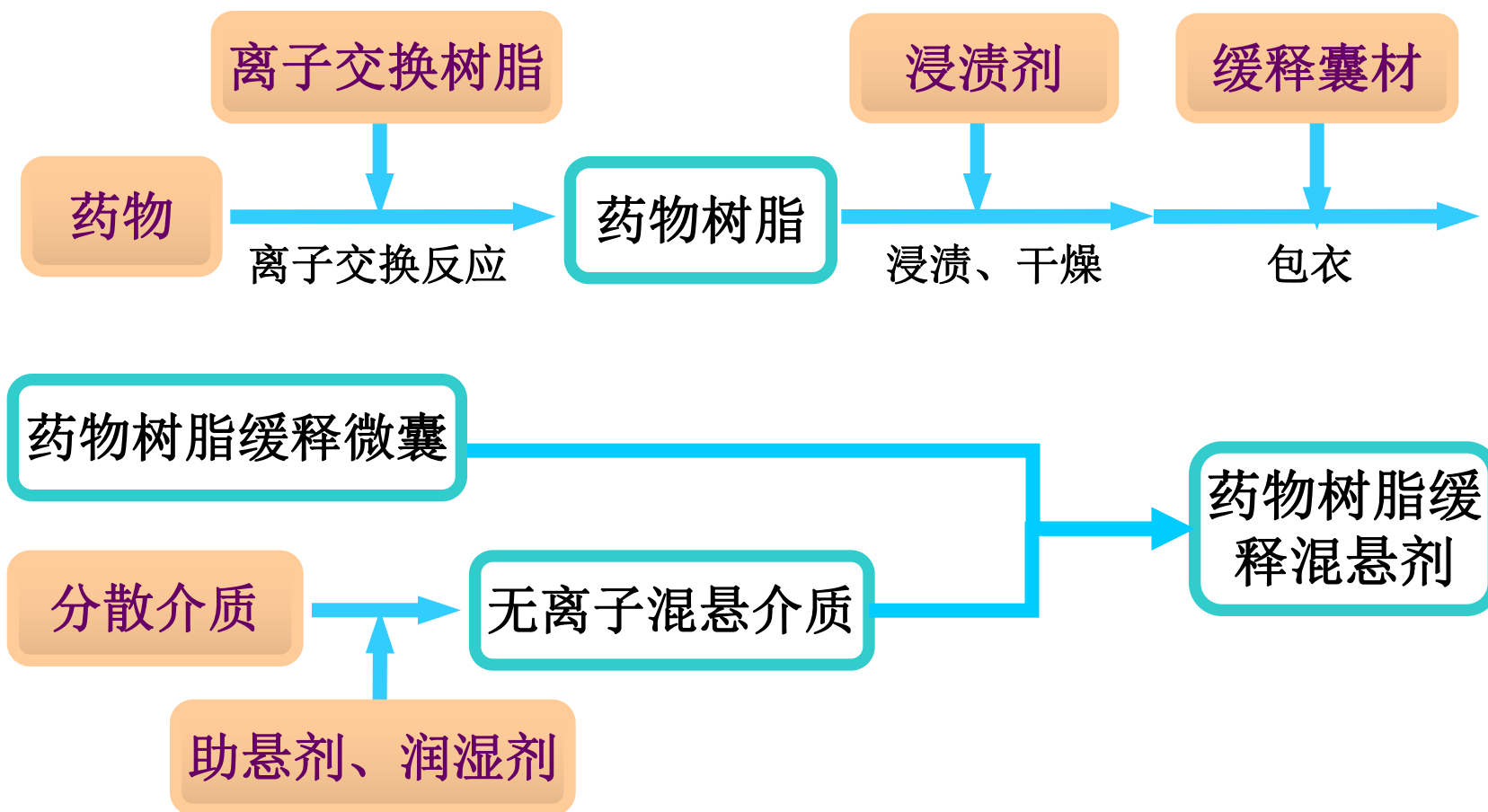
刘宏飞教授在液体缓释混悬剂领域的研究基础

刘宏飞教授国内外重要学术期刊上发表论文 75 篇，其中关于离子交换树脂应用于液体缓控释制剂方面的文章共计 39 篇，其中 SCI 收录18篇，国内核心期刊发表文章 21篇，占国内相关研究文章的 50 %以上（查询来源CNKI）申请中国发明专利 8 项，国际PCT专利一项，已授权 4 项（均为液体缓控释制剂方面。承担1项国家级项目，2项省部级项目，正在与企业进行多个产品的开发。

本课题组该平台技术获得多项创新创业奖项



药物树脂口服液体缓控释制剂技术路线

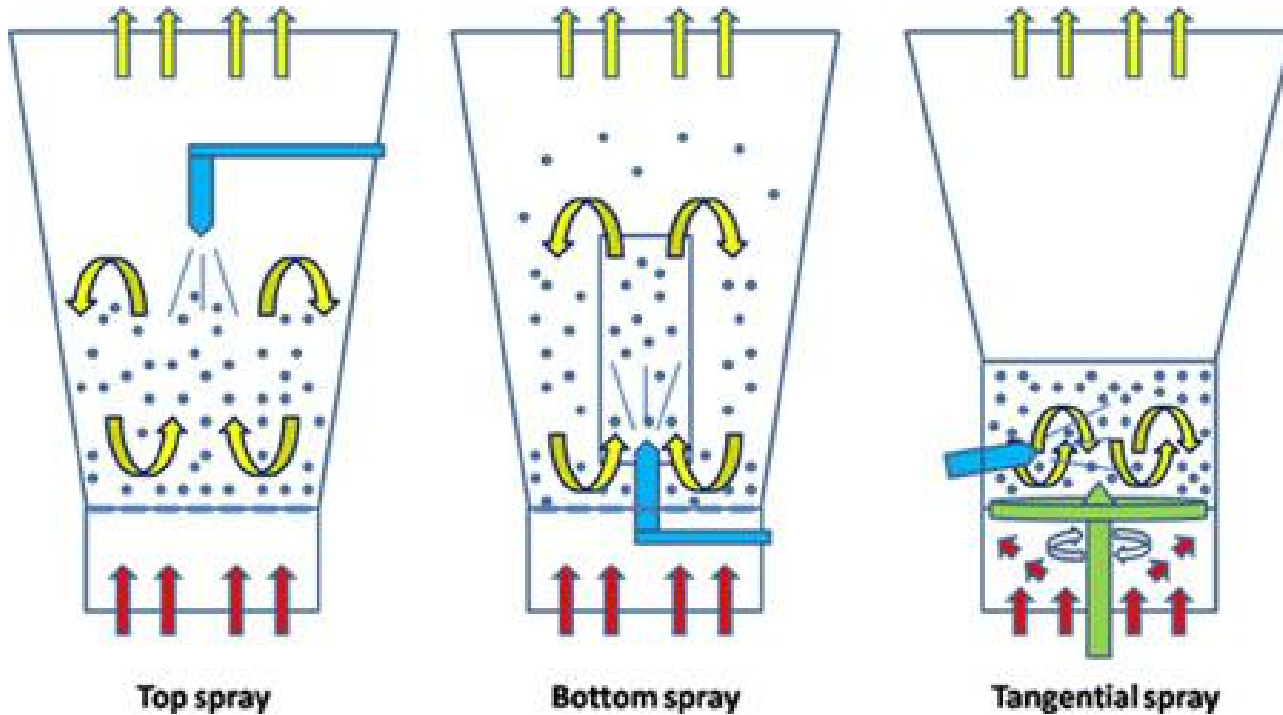


流化床技术简介

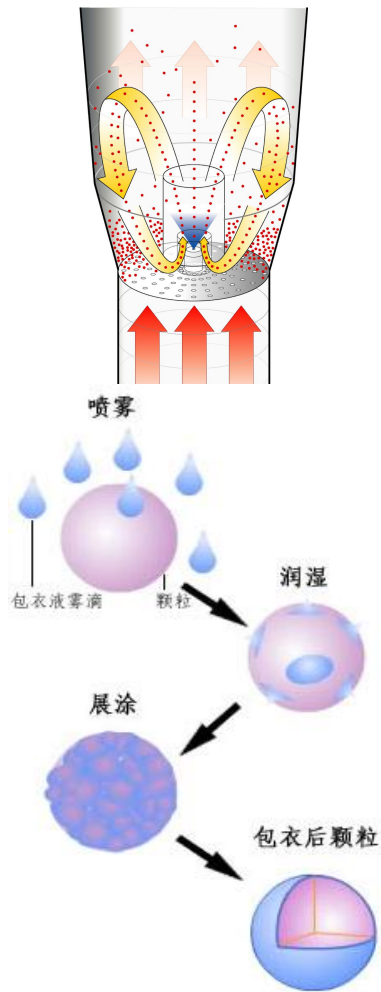
70年代以来，流化床应用上有很大的突破，广泛应用于制粒、包衣、微丸制备等工艺，主要用于制药、食品、化工、陶瓷等行业。



多功能流化床的工艺装置



流化床底喷技术



底喷装置也成为Wurster系统，由Dale Wuster教授研制，是包衣技术的一次重要突破，使对小粒径物料的包衣成为可能。随着技术的发展，**但是对小至 $50\ \mu\text{m}$ 的粉末进行包衣，Wurster系统是极难实现的，why?**

聚团流态化

对于 $5\text{-}25\mu\text{m}$ 的微粉会形成聚团流态化，粉体形成球形微粉团，床层下部的微粉团尺寸较大，沿床层向上逐步减小。

此时的最小流态化速度将是粉体计算最小流态化速度的10倍以上。

对于小于 $5\mu\text{m}$ 的超细粉体，将是极难流化的，通常会发生沟流，只有采取特殊措施的流化操作才能见效。

深圳信宜特XYT-II 流化床粉末包衣机

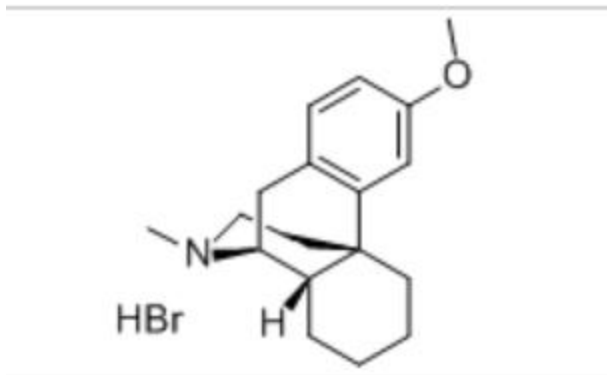


粉末包衣装置是在传统流化床侧喷功能的基础上开发的。载料底盘由两块不同结构盘组成，底部为光盘、上面包衣盘为搅拌桨叶盘；通过特殊进风结构及底盘运转，与包埋枪喷喷出雾化后微小液滴和粉末接触包埋，形成包衣功能。



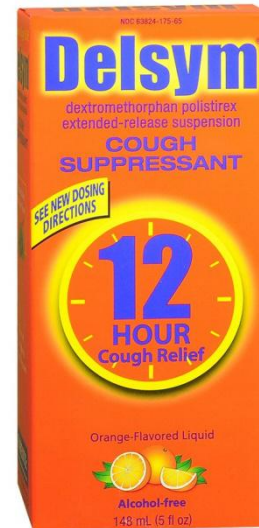
课题组在研品种介绍

氢溴酸右美沙芬缓释混悬液



用于伴有干咳的感冒、咽喉炎以及其他上呼吸道对症治疗。

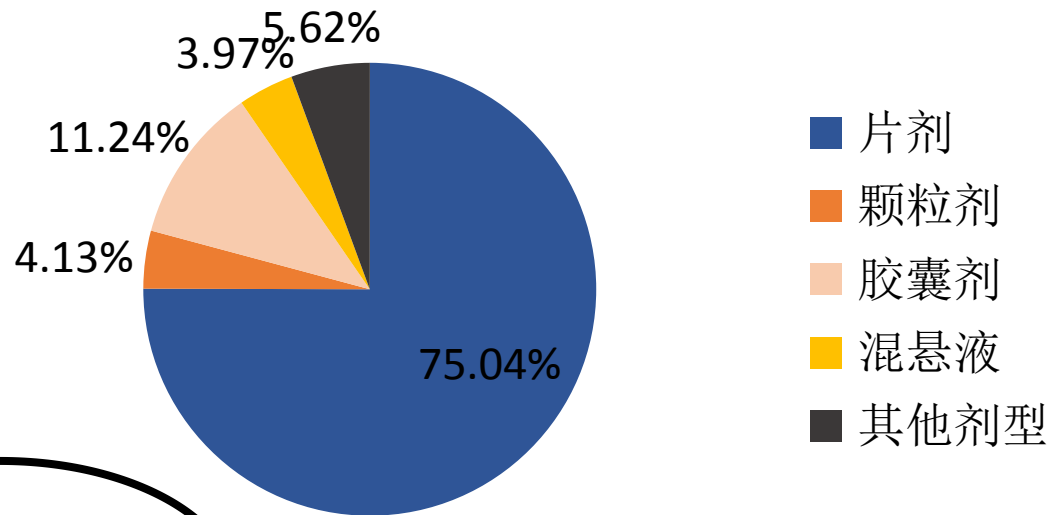
口服。服用以前充分振摇。成人和12周岁以上儿童，常用量每日二次，每次10毫升；6~12岁儿童，常用量每日二次，每次5毫升；4~6岁儿童，常用量每日二次，每次2.5毫升。



课题组在研品种介绍

非甾体抗炎药-布洛芬缓释混悬剂 (二类新药, 4年新药监测期)

百分比



WHO、美国FDA唯一共同
推荐的儿童退烧药, 公认的
儿童首选退烧、抗炎药

适合儿童服用的剂型少、
半衰期($t_{1/2}$)急仅为1.8~2小
时, 需多次给药。

课题组在研品种

盐酸文拉法辛 (Venlafaxine Hydrochloride)

盐酸文拉法辛为兼具抑制5-HT和NE再摄取双重作用的苯乙胺类抗抑郁药物，在临床上主要用于抑郁症的治疗。1994年由美国惠氏公司率先推向市场，并在意大利、法国、加拿大等多个国家批准上市。目前在国内，已有盐酸文拉法辛日服2~3次的普通胶囊剂生产及缓释胶囊制剂与片剂上市。

图表3：2011-2017年中国样本医院抗抑郁药市场规模及增长
(单位：亿元，%)



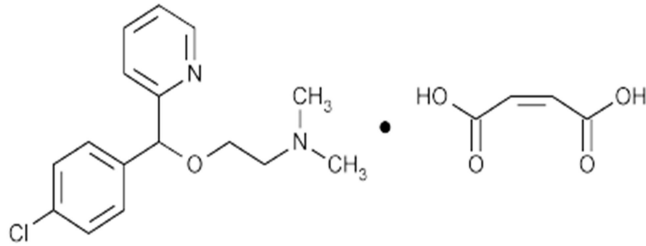
图表4：2017年抗抑郁药物前十品种销售占比 (单位：%)



本课题组研制了日服一次的盐酸文拉法辛缓释混悬剂，已经发表SCI文章一篇，获得盐酸文拉法辛缓释混悬剂授权中国发明专利一项。前期博士期间研发文拉法辛渗透泵已经新药上市（成都大西南制药有限公司）。

课题组在研品种

马来酸卡比沙明



- 尤其适用于2岁及以上儿童过敏性鼻炎患者。
- 具有抗组胺、抗胆碱、中枢镇静作用
- 已经上市多种常规制剂，片剂，口服液。
- 马来酸卡比沙明缓释混悬剂（4mg/5ml）2013年在美国批准上市（Karbinal ER, Tris Pharma），属于3类新药。
- 已经申请中国发明专利一项，发表SCI文章一篇。

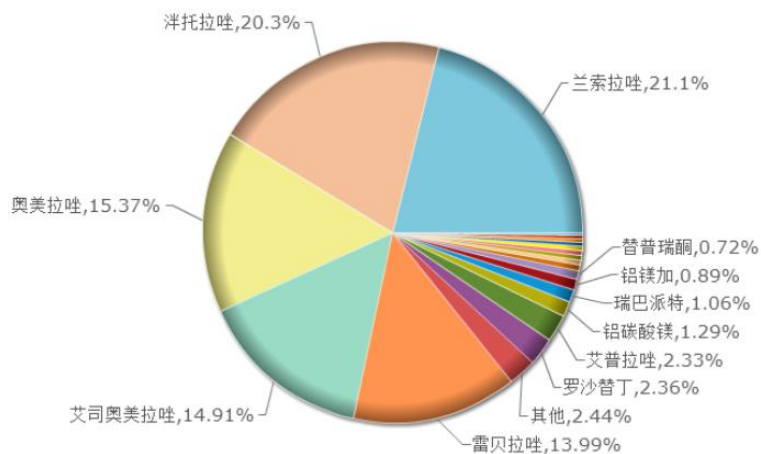


课题组在研品种

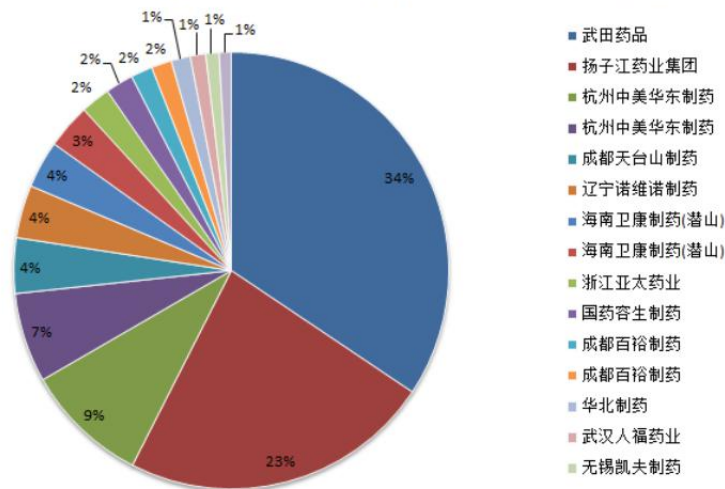
泮托拉唑钠口服延释混悬剂

适用于十二指肠溃疡、胃溃疡、急性胃粘膜病变，复合性胃溃疡等急性上消化道出血。

【2017】【重点城市】公立医院【化学药】【抗酸药及治疗消化性溃疡和胃肠胀气用药】通用名TOP20格局



【2017】【重点城市】公立医院注射用泮托拉唑钠TOP20品牌格局



根据重点城市公立医院数据，2017年前三季度泮托拉唑销售7.48亿元，占抗消化性溃疡药份额20.3%。有口服肠溶制剂和注射剂型，注射剂约占70%的份额，若放大到全国医院数据，是超20亿的大市场。

FDA2007年批准惠氏制药子公司的泮托拉唑钠口服延释混悬剂（pantoprazole sodium, Protonix for Delayed-Release Oral Suspension）上市，成为泮托拉唑钠处方制剂的新成员。

Thank you and have a nice day !!

