

二氧化钛(E171)及其在配方中的作用

本文中, 来自 Bristol Myers Squibb 的 Mike Tobyn, GSK 的 Jonathan Kaye, MSD 的 David Harris 以及 Eli Lilly 的 Jason Melnick 共同探讨了 E171(二氧化钛)在鉴别口服固体制剂中的作用

独特的识别口服固体制剂的能力已被全球监管机构公认为减少用药错误和检测假药的方法之一。药物外观变化已被认定为影响患者依从性的一个因素, 从而影响临床结果。

在研发新的药物产品中, 每种剂型或强度都必须具备独特的识别方法。在欧洲药品管理局(EMA)的指导中, 易于被识别的药物被公认为减少用药错误的关键方法: 尤其是老年患者经常使用多种药物(多重用药)。

“E171 是目前世界范围内被广泛接受的一种特殊等级的二氧化钛, 是大多数口服固体制剂的核心成分。”



图1: 当前可对固体制剂进行独特识别的片剂颜色和形状示例。目前, 使用不含E171的配方无法达到这一范围。图片由卡乐康提供。

这本身可能引起患者依从性问题, 这些问题某种程度上可通过所用药物的药物设计来克服(例如, 众所周知的更宽范围的颜色、大小和片剂形状有助于药物识别, 从而降低出错风险)。¹

一旦上市, 独特的标识是帮助防止以及识别假药的关键方法。假药会给患者带来巨大风险, 识别和清除假药是世界各地医疗监管机构的主要目标。² 具有独特的、难以伪造的特征会使药品供应链更加安全。

口服固体制剂的独特识别方法

快速和独特识别口服固体制剂是产品开发的重要组成部分, 以下几种实现这些目标的方法已经得到制药行业和监管机构的认可。



图 2a: 不含 E171 的羟丙甲纤维素不透明胶囊
从左至右: 无填充物/填充白色粉末/填充橙色微丸/填充黑色微丸。照片由龙沙集团提供。

1. 颜色——许多片剂都是使用专业的第三方供应商提供的彩色薄膜包衣系统进行包衣，这些供应商提供现成的复溶和包衣系统。这些薄膜包衣有丰富的颜色可供选择。批次间的变化很小，并且通过恰当的颜色选择，可以减少随时间推移而造成的褪色情况。同时，硬胶囊壳还提供多种多样的颜色或颜色组合。

2. 片剂和胶囊标记——油墨印刷是口服固体制剂的一个常规特征，可以将色彩浓烈的油墨印刷到制剂上。墨水字母可用于提供独特的数字/字母和颜色组合。油墨可以是深色或浅色，也可以是亮白色，这取决于所印刷的底物。近年来，激光印刷已经发展成为识别口服固体制剂的附加方法。通过这项技术，包衣或薄膜的成分可以被特定波长的激光激活而改变颜色。通过这种方法可以赋予在制剂上的特征范围比油墨印刷更

广泛，并且通常用于较新的制剂。这项技术被认为是可以检测假药的一种手段。

3. 片剂形状和大小——片剂形状形象化和建模能力以及压片机的工作原理，不断推动全新独特的片剂形状的发展，从而实现即时识别(并能提高便捷性)。新式包衣系统能够较好的粘附底物，不会像老式包衣系统(例如糖衣)那样限定片剂的形状。此外，片剂大小更多样化；这一特征通常用于区分同一药品的不同剂量。

4. 刻痕——片剂压纹是识别片剂剂型的一种常用技术。一般来说，刻痕的类型受限于片剂冲头材质，配方可能粘附于冲头，以及涂敷于片剂上的包衣系统的粘附性和桥接性。当前的解决方法是使用新式的低固含量黏性包衣，扩大片剂上压纹的选择范围。

EC 欧盟委员会将于 2025 年初重新评估一项豁免，即允许在药物配方中继续使用作为一种色素的 E171。



图 2b: 三组不同含量的硬明胶胶囊。从左至右: (a)利用 E171 乳浊; b)利用替代的乳浊技术; (c)利用碳酸钙乳浊。每张图中, 从左到右: 无填充物/填充白色粉末/填充橙色微丸/填充黑色微丸。

“利用不含 E171 的早期配方的包衣系统制成的初始固体制剂的报告表明，其中一些包衣系统会逐渐褪色。”

E171在剂型识别中的赋能器作用

由于具有一系列独特的(在制药库中)特性，E171 是目前世界范围内被广泛接受的一种特殊等级的二氧化钛，是大多数口服固体制剂的核心成分。这些特性使其能够保护活性药物成分(API)免受紫外线和可见光的影响，同时具有化学惰性；也是生产具有适当保质期的稳定产品的重要因素。E171 可用于一系列片剂包衣和胶囊壳(明胶或羟丙甲纤维素组合物)。E171 能够提供白色、明亮的颜色，或者与其他着色剂轻松结合，创造出一系列生动的颜色和色调，完美补充这些优异的特性。在低固含量下，E171 作为一种非常有效的乳浊剂应用于薄包衣系统。这些特性使得 E171 成为独特识别口服固体制剂赋能器的一个重要因素。

近日，欧盟委员会(EC)要求在欧盟计划销售的食物中去除 E171。这并不是基于 E171 安全方面的不良发现，而是欧洲食品安全局(EFSA)缺乏完全安全发现。2022 年 8 月之后生产的在欧洲销售的食物不能含有 E171。只有在欧盟，只有获准用于食物的色素才能用于药品。因此，欧盟委员会进一步要求制药公司“尽一切努力加速替代品的研

究和开发，以在新产品和已获授权的产品中替代二氧化钛”。这一指南将影响欧洲大部分可用的口服固体制剂药物。

根据第 2022/63 号法规，EC 欧盟委员会将于 2025 年初重新评估一项豁免，即允许在药物配方中继续使用作为一种色素的 E171。这将基于 EMA 对去除 E171 的影响以及替代方案可行性的重新评估(应于 2024 年在 Q1 完成)。自 EFSA 评估和 2022/63 号法规发布后，其他监管机构已经审查了二氧化钛的安全性和 EFSA 意见，并表示他们认为没有必要对二氧化钛在食品或药品中的地位进行任何改变。

作为一种乳浊剂(不同于其作为着色剂的功能)，E171 充当一种独特识别剂型的赋能器。这种机制的作用包括：

1. E171 是提供片剂和胶囊鲜艳可再现的颜色的重要因素，而且不会褪色。这意味着这些独特的颜色可以持续生产和复制，利用这些颜色制成的剂型在其整个产品寿命中始终保持这种颜色。
2. E171 是用于识别片剂和胶囊的印刷油墨的核心成分。E171 不但是白色油墨的关键元素，同时也应用于较暗的油墨系统，选择油墨的颜色和不透明度，呈现与片剂或硬胶囊壳的对比。在制药材料纲要之中，E171 具有独特的特性，在特定的激光激发下会发生可再现的颜色变化——这一技术正被越来越多的剂型所采用。
3. 近年来，作为粘合薄膜的推动者，E171 在片剂包衣范围内应用到片剂形状的趋势显著增长，这意味着可通过形状快速识别剂型。同样，它在相对低的固含量下引发不透明度的能力可以制造出各种尺寸的硬胶囊，而不依赖于基础材料。
4. 刻痕。基于 E171 包衣的薄膜可以使新式药物包衣(主要基于 PVA 或羟丙甲纤维素)粘附到片剂底物上，这增加了可用于压花和识别的形状和印字的范围。

片剂包衣和硬胶囊壳中 E171 的替代品

如果 E171 不再作为口服固体制剂的一个选项，那么任何替代品都要尽可能多地保留上述特性，以保持这些剂型的独特性，这一点极其重要。此外，任何替代品最好是惰性的，并可在目前被认为适用于含 E171 配方的相同环境中使用。目前为止，尚未有被确定为潜在替代材料具有与 E171 相同程度的阻挡紫外线的的能力，或具有比 E171 低得多的折射率，这意味着同类替代是不可能的。这使得 E171 提供的紫外线防护，以及片剂包衣或胶囊壳提供的颜色和遮盖力面料风险。

供应商提供的初始调色板表明，使用当前确定的替代品可能得到的颜色范围与目前使用 E171 得到的颜色范围有所不同；因此，与当前呈现的颜色匹配可能并不总是可行的。调色板可能有足够的颜色范围用于新药，但与当前系统的颜色匹配可能很难实现。尝试在已经上市的药物中替换 E171，这点很重要。

最近，在一次有关替代 E171 所面临的挑战的 APV 会议上，关于利用不含 E171 的早期配方的包衣系统制备的初始固体制剂的报道表明，其中一些系统显示会逐渐褪色。数据还表明，新的包衣系统，需要更高的固含量或更长的应用时间，不粘附于制剂以及基于 E171 的配方。同时，片剂看上去也可能缺乏颜色均匀性，特别是在制剂的锐缘上。这些使用不含 E171 包衣系统所造成的复杂性最终可能会缩小片剂形状和压纹特征的范围。

替代乳浊技术的最新创新表明，除 E-171 之外的材料也可以在胶囊中实现同等的白色度和光保护，但这些解决方案尚未完全开发出来，而且目前也没有获得监管许可。

正在开发新型印刷油墨来取代含有 E171 的油墨，以复制剂型的识别功能，但目前市场上并非所有颜色都可以复制，白色油墨仍然是一个特殊问题。目前还没有确定将激光激活材料作为剂型识别机制的替代方案。

市场创新不可避免，广受支持。然而，由于不含 E171 的颜色混合物和胶囊壳的直接替代品在现阶段尚未得到确认，因此，需要制定引入它们以应对 E171 可能退市的时间表并得到行业和监管机构的同意。

“正在开发新型印刷油墨来取代含有 E171 的油墨，但目前市场上并非所有颜色都可以复制。”



Mike Tobyn

Mike 担任百时美施贵宝公司的高级科学总监，已在该公司工作了 17 年。**Mike** 是一名药物材料科学家，领导一个跨大西洋小组研究和掌握口服固体制剂型的 API 和辅料特性。**Mike** 是 USP 辅料测试方法专家小组的成员。



Jason Melnick

Jason 担任礼来公司的高级主管，已在该公司工作了 26 年。**Jason** 是全球技术服务和制造科学小组的成员，支持口服固体制剂的开发、技术转让和制造。



Jonathan Kaye

Jonathan 担任葛兰素史克的科学团队主管，已在该公司工作了 15 年。**Jonathan** 在 R&D 药物开发小组工作，专门研究口服制剂。**Jonathan** 还是一名有资质的英国药政总局注册药剂师。



David Harris

David 是 MSD 公司的一名药物科学家，拥有 30 多年的行业经验。**David** 担任首席科学家，专门研究新化学实体的口服固体制剂的开发。

参考文献：

1. EMA. Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors. 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatoryprocedural-guideline/good-practice-guide-risk-minimisation-preventionmedication-errors_en.pdf
2. Bakker-'t Hart IME, Ohana D, Venhuis BJ. Current challenges in the detection and analysis of falsified medicines. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2021;197.
3. Hosokawa A, Kato Y, Terada K. Imprinting on empty hard gelatin capsule shells containing titanium dioxide by application of the UV laser printing technique. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2014;40(8):1047-53.
4. Hosokawa A, Kato Y. Factors affecting color strength of printing on film-coated tablets by UV laser irradiation: TiO₂ particle size, crystal structure, or concentration in the film, and the irradiated UV laser power. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2011;37(8):901-6.

5. Ludasi K, Sovany T, Laczkovich O, et al. Unique laser coding technology to fight falsified medicines. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018;123:1-9.
6. Chattoraj S, Daugherity P, McDermott T, Olsofsky A, Roth WJ, Tobyn M. Sticking and Picking in Pharmaceutical Tablet Compression: An IQ Consortium Review. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018;107(9):2267-82.
7. EFSA. Re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. EFSA Journal. 2016;14(9):e04545.
8. EMA. Use of titanium dioxide as excipient in human medicines. Industry Feedback. 2021.[Internet] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/annex-i-use-titanium-dioxide-excipient-human-medicines-industry-feedback-qwpexperts/ema-questions_en.pdf?msclkid=a7a27b90baea11eca73f636d42419463.
9. Blundell R, Butterworth P, Charlier A, et al. The Role of Titanium Dioxide (E171) and the Requirements for Replacement Materials in Oral Solid Dosage Forms: An IQ Consortium Working Group Review. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2022;111(11):2943-54.
10. EMA. EMA/504010/2021 Final feedback from European Medicine Agency (EMA) to the EU Commission request to evaluate the impact of the removal of titanium dioxide from the list of authorised food additives on medicinal products. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-feedback-europeanmedicine-agency-ema-eu-commission-request-evaluate-impact-removal-titanium_en.pdf.

本文翻译自： EPR 2023 年 6 月

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com.cn



© BPSI Holdings LLC, 2023. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

* 除了特别指出外,所有商标均属BPSI公司所有