

# 一致性|叶英分享缓控释等特殊制剂案例

一致性评价可以分成两种类型，一类是基药目录中 2007 年 10 月 1 日前批准上市需在 2018 年底前完成一致性评价的；另一类是自首家品种通过一致性评价后，其他企业 3 年内未完成一致性评价不予再注册。

需开展一致性评价的品种中，涉及不少缓控释制剂、肠溶制剂、极低剂量缓释片等特殊制剂产品，相对而言，这类品种一致性评价更具挑战性。同写意论坛 44 期活动，力品药业（厦门）有限公司董事长叶英博士对此进行了案例分享。

整理|林小洁

科贝源北京生物医药科技有限公司

## 一致性评价的缓控释品种

↓有多少缓控制剂？

	缓释制剂	肠溶制剂
类型一	19 种	14 种
类型二	157 种	97 种

↓2018 年底前须完成评价的缓释品种

序号	药品通用名称	规格	备注
210	吲达帕胺缓释片	1.5mg	有原研药 6 个
240	盐酸坦洛新缓释胶囊	0.2mg	
288	盐酸坦索罗辛缓释胶囊	0.2mg	
234	硝苯地平缓释片(II)	20mg; 30mg	
251	硫酸吗啡缓释片	已批准的所有规格	
284	硝苯地平缓释片	20mg; 30mg	
232	双氯芬酸钠缓释片	50mg; 100mg	参比制剂需要确定/ 无参比制剂
257	双氯芬酸钠缓释片(I)	50mg; 100mg	
283	双氯芬酸钠缓释片(V)	50mg; 100mg	
186	氯化钾缓释片	0.5g	
238	盐酸吗啡缓释片	已批准的所有规格	

87	茶碱缓释片	0.1g	
129	布洛芬缓释胶囊	0.3g	
215	布洛芬缓释片	0.3g	
217	硫酸亚铁缓释片	0.45g	
175	氨茶碱缓释片	0.1g	
201	双氯芬酸钠缓释胶囊	50mg; 100mg	
256	双氯芬酸钠缓释胶囊 I	50mg; 100mg	
282	双氯芬酸钠缓释胶囊III	50mg; 100mg	

↓ 2018 年底前须完成评价的肠溶品种

序号	药品通用名称	规格	备注
5	红霉素肠溶片	0.125g; 0.25g	有原研药 5 个
133	红霉素肠溶胶囊	0.125g; 0.25g	
167	奥美拉唑肠溶片	10mg; 20mg	
223	奥美拉唑钠肠溶片	10mg; 20mg	
59	奥美拉唑肠溶胶囊	10mg; 20mg	
22	双氯芬酸钠肠溶片	25mg	参比制剂需要确定/无参比制剂
170	柳氮磺吡啶肠溶片	0.25g	
60	呋喃妥因肠溶片	50mg	
122	对氨基水杨酸钠肠溶片	0.5g	
133	红霉素肠溶胶囊	100mg; 200mg	
183	地红霉素肠溶胶囊	0.125g; 0.25g	
180	盐酸二甲双胍肠溶片	0.25g; 0.5g	
222	盐酸二甲双胍肠溶胶囊	0.25g; 0.5g	
15	阿司匹林肠溶片	0.3g	
168	地红霉素肠溶片	0.125g; 0.25g	

### 极低剂量缓释片一致性评价中的技术要点

定义——

#### 低剂量制剂：

- 无官方定义
- 单剂量标示量 < 25mg
- 主药含量 < 25% 的片剂、硬胶囊剂

### 极低剂量制剂:

- BP , “微剂量”
- 单剂量标示量 < 2mg
- 主药含量 < 2%

↓ 下面的品种就是单剂量规格为微克级别的制剂

序号	药物	剂量	类别
1	阿普唑仑	250-500 微克	抗焦虑
2	甲硝阿托品	200 -600 微克	抗胆碱
3	盐酸丁丙诺啡	400 微克	麻醉性镇痛药
4	盐酸可乐定	50-100 微克	抗高血压
5	洋地黄毒苷	50-200 微克	强心苷
6	醋酸氟氢可的松	50-300 微克	盐皮质激素
7	甲基麦角新碱	250-500 微克	子宫收缩剂
8	炔诺酮	150-300 微克	黄体素
9	甲状腺素钠	50-300 微克	拟甲状腺素

这类药物在开发过程中，要注意哪些问题呢？它的开发思路又是如何？

作为一个仿制药，自然就有原研药（参比制剂），所以开发的第一步就是对它进行全面解析，深度研究，包括：参比制剂的说明书、审评汇总、专利；原料药特性方面有晶型、粒径和分布、pKa、logP、溶解度；制剂的特性，如主要辅料、处方工艺、多介质溶出谱等。

解析过程中的反向工程对仿制药绝对有用。反向工程将原料药、参比制剂、申报产品做对比，尝试不同粗、细的颗粒，通过这些数据反推原料等。我们这个项目做反向工程的时候，做了 X 射线衍射仪、DSC、激光粒度分析仪、Kinexus 高级旋转流变仪等。

把原研药分析清楚后，才可以开始下一步。

### 案例分享

极低剂量 LP002 (100 μg) 缓释片

这个药物属于极低剂量药物，只有 0.1 毫升，每日服用 1 片，而后 24 小时内仅释放 0.1 毫克——可见的确难度比较大。

首先是制粒。这个药物的专利中写的只有两个，一是干法制粒，一是湿法制粒。具体是改良的还是普通的，并没有写。作为一个仿制药企业，也可以去做研发，但一般没有那么多时间。因此，只能去比较干法制粒和湿法制粒，哪个比较合适，能做下来。

此外，混合度肯定是关键——这么低的剂量在辅料中，还需要 24 小时缓慢释放出来，每一个点都要做得和原研一样，混合不均匀肯定没办法做到。混合要均匀，并不是说需要买多么高档的混合剂，而是细致的分析与思考。

#### 辅料选择及用量：

- 包括辅料的粒度、水分、分散均匀性，制颗粒的大小、分散均匀性；
- 辅料加入顺序；
- 混合方式；
- 混合设备；
- 混合时间。

根据这个药品的特点，我们将原料微粉化以增加与辅料的接触面，选择合适的窄小的原料、辅料粒度范围，选择与原料组分密度相似的辅料，使用溶剂分散法，通过两次制粒、多次制粒减少粉末粒度差异，再进行等量递增混合，并使用多功能设备，减少混合物的周转次数。一种不行就试另一种，试到做出来为止。

这些都做好后，就到了最关键的溶出度。在 4 种介质中对比产品与原研药的释放曲线，结果都是在 70% 以上。看到这个数据后，我们还是比较有信心，觉得还可以再往前推一点。

然后，我们在比格犬做了药动学的比较。通过这个试验可以看出，缓控释是没有问题的。

#### ↓ 动物体内与参比制剂药动学比较（比格犬，n=8）

药动学参数	参比制剂 R	LP002 受试制剂 T	药动学参数数值比(T/R×100%)
C <sub>max</sub> (pg/ml)	171.7±46.0	154.1±25.5	0.8975

T <sub>max</sub> (h)	3.75±0.89	4.38±1.06	1.168
MRT <sub>0-24</sub>	5.53±0.65	5.77±0.41	1.0434
MRT(0-∞)	6.36±1.28	6.73±1.31	1.0587
t <sub>1/2</sub> (h)	2.85±1.07	2.78±1.46	0.9754
Cl/F (L/h)	8.21±1.70	8.2±1.1	0.9988
V <sub>d</sub> /F (L)	32.5±8.4	32.9±16.9	1.0123
AUC <sub>0-24</sub> (pg/ml·h)	1183.3±238.4	1148.8±158.3	0.9708
AUC <sub>0-∞</sub> (pg/ml·h)	1268.2±278.39	1233.9±153.5	0.973

在这个案例中可以看到，在进行一致性评价时，是需要遵循流程的。总的在做完体外一致性评价后，再考虑体内一致性评价。

在体外一致性评价中，首先是对品种进行评估，包括市场调研、原研（参比制剂）确定、研究方案制定；而后进行体外溶出度的研究，包括溶出度方法开发与验证、溶出曲线对比和相似性分析；最后进行制剂工艺的研究，包括对原研进行解析、处方筛选、工艺优化、放大、转移及验证。

这些都完成了，再进行体内一致性评价。一开始可以先做动物 PK 试验，试验的数据可以为制剂优化、人体 BE 实验提供支持；然后再进行人体 BE 实验。

作为缓控释制剂，比较难的一点，是在制剂工艺这部分。比如说工艺放大，因为它要把它做成微丸，然后再包，包完还要压成片，这个在放大的过程中，每一步都不容易。

### 微片缓释胶囊实例

微片，是指特制的压片机冲模压出直径 2~3mm 的微型片。它的临床效果类似微丸，制剂工艺类似片剂。

在质量方面，因为它很小，所以需要控制重量差异、硬度、高度、脆碎度，同时含量均匀度也是一方面。我们在中控时会给出中控指标，把它一步步控制好。这些可能和其他制剂有一点不一样。

查阅文献可以发现，微片有两种情况：一种是将微片压成片；另一种是将微片装在胶囊里。我们做的是装在胶囊的这种，一来市面上看到的主要是这种，二来微片再压片可能真的太难了。

微片的应用很多，可以添加少量的缓释材料，做成缓释制剂；可以给微片包肠溶膜衣，做肠溶制剂；把微片和含药粉末混合压片，做速释和缓释微片混合片剂；可以做成胃滞留片，微片体积小、重量轻，飘浮效果更好；还可以做生物粘附片，微片比表面积大，粘附更强。

这次做的微片胶囊项目，其原研药就是通过微片技术决定产品的缓释作用。

我认为在微片技术里，最关键的就是冲头设计，以及微片如何装到胶囊里。其他各个步骤可能不会有太大差别。

**冲头设计非常有讲究：冲针材质要硬度与韧性兼具；冲针环形分布，这样受力更均匀（不均匀的易断，可能断一点点，金属检测都检测不出来）。**冲头设计得好，做出来的微片片重硬度一致性高。此外，冲杆和冲帽为组合结合，可以有效防止卡顿现象。

另一个关键技术是充填胶囊，因为这不是按重量来的，而是按照微片的大小，按粒数算，例如，我做的这个项目就是 42 粒。这个设备是根据微片大小定制了多微片下料充填装置，使用激光数粒，检测精度高，能准确剔除装量超限的胶囊，有效提高产能。

总之，缓控制剂错综复杂，一致性评价形势严峻，不同原理缓控制剂的中控参数考核不同。原研药解析要透彻，反相工程要借助各类表征仪器分析。新制剂、新剂型、特殊制剂将不断增加，一致性评价更具挑战。