

高端口服固体仿制药的设计及其产品关键质量属性的控制 ——以 FDA 批准的琥珀酸美托洛尔缓释片为例

龚健, 徐彦, 赖鹏, 陈义生*, 房杏春, 胡成松, CHINTA Srinivasa Reddy, 张国华**

(南通联亚药业有限公司, 江苏 南通 226009)

[摘要] 高端制剂难以仿制的主要原因是产品的设计要求比较复杂, 如果对产品的理解和控制不足, 产品质量和生物等效性则难以符合要求。目前, 我国医药市场上高端制剂的可及性较低。国家鼓励创新的大环境为制药行业提高这类仿制药的可及性提供了一个好机会。琥珀酸美托洛尔缓释片是一个较难开发和生产的高端仿制药物制剂。以南通联亚药业被美国 FDA 批准的琥珀酸美托洛尔缓释片为例, 对此产品的制剂特点、研发技术难点、审评要求及最终产品测试结果进行介绍, 以期国内高端仿制药物制剂的开发及审评提供参考。

[关键词] 高端仿制药物制剂; 质量源于设计; 关键质量属性; 琥珀酸美托洛尔; 缓释片

[中图分类号] R943

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2018) 09-0644-11

Design of High-Barrier-to-Entry Oral Solid Generics and Control for the Critical Quality Attributes —A Case Study of FDA Approved Metoprolol Succinate Extended Release Tablet

GONG Jian, XU Yan, LAI Peng, CHEN Yisheng, FANG Xingchun, HU Chengsong, CHINTA Srinivasa Reddy, ZHANG Guohua

(Novast Laboratories Ltd., Nantong 226009, China)

[Abstract] High-barrier-to-entry generic drugs are difficult to make because of the relatively complex product design. Requirements of specification and bioequivalence are difficult to meet if the product is not fully understood and controlled. Currently, the accessibility of high-barrier-to-entry drug products in China's market is low. However, the country's environment of encouraging innovation provides a good opportunity for the pharmaceutical industry to increase the accessibility of such generic products. Generic metoprolol succinate extended release (MPS ER) tablets are difficult to develop and manufacture. The formulation characteristics, technical challenges, regulatory requirements, and development results for Novast's FDA approved MPS ER tablet are summarized in this paper, serving as a case study for the development and review of high-barrier-to-entry generics in China.

[Key words] high-barrier-to-entry generic product; quality by design; critical quality attribute; metoprolol succinate; extended release tablet

中国是仿制药大国。自从原国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 于 2012 年开始推动仿制药质量和疗效一致性评价以来, 仿制药的质量受到了前所未有的重视。2018 年 4 月 3 日, 国务院办公厅再次就仿制药供应保障及使用政策发布指导意见^[1], 旨在要求各级机构要在采购、医保、税收、宣传等方面全面给予与原研药质量和疗效一致的仿制药以支持, 大力提高药品的可及性和供应保障能力, 最终实现仿制药对于原研药的替代使用。在国家关于仿制药出台一系列利好政策的推动下, 随着我国制药工业水平的不断提升, 仿

制药的质量和疗效将有质的飞跃, 我国会由仿制大国成长为仿制强国。

仿制药有简单的, 也有复杂的、难以仿制和生产的, 后者可以称之为高端仿制药。美国食品药品监督管理局 (FDA) 将复杂仿制药分为以下几类^[2]: 1) 复杂活性成分类; 2) 复杂处方和剂型类; 3) 复杂递药途径类; 4) 复杂组合药物-器具类。对于口服固体仿制药来讲, 一些旨在提高难溶性药物生物利用度的仿制药、缓控释仿制药和工艺复杂的仿制药也可归属为高端仿制药。这些药之所以难以仿制是因为它们需要用一些比较复杂的处方和工艺来满足产品的关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs) 要求。每个产品的 CQAs 不一定相同, 控制的方法也要根据具体产品进行具体分析。例如, 琥珀酸美托洛尔缓释片是由缓释包衣微丸外加其他辅料混合后压片而成。由于微丸与辅料难以混合均匀, 微丸的包衣膜容易被压碎, 因此产品含量

接受日期: 2018-07-30

*通讯作者: 陈义生, 博士, 研发副总裁;

研究方向: 制剂研发;

Tel: 0513-85986632; E-mail: chen.yisheng@novast.com

**通讯作者: 张国华, 博士, CEO;

研究方向: 制剂研发;

Tel: 0513-85986632; E-mail: ghzhang@novast.com

均匀度包括混合均匀度 (blend uniformity, BU) 和片剂含量均匀度 (content uniformity, CU), 以及产品溶出度都比较难以控制而存在较高的产品质量隐患。除了必须满足的生物等效性 (bioequivalence, BE) 之外, 该产品的 CQAs 包括产品的 BU、CU 和溶出度。此外, 由于此产品为可掰分片, 因此药片的掰分性也是此产品需要考察的另一关键属性。针对这些具体的问题, 在产品开发过程中, 必须通过合理的设计和控制来消除该产品的质量隐患。如果对产品的特点没有足够的理解和控制, 产品质量和 BE 则难以符合要求。因此, 高端仿制药的关键点是在复杂的处方和生产工艺下如何确保仿制药与原研药之间实现可靠的药学等效、生物等效、以及保持长期生产过程中的质量平稳性。

琥珀酸美托洛尔缓释片的原研药于 1992 年获得美国 FDA 批准。截至 2017 年底, 除原研制剂外, FDA 已批准此产品的 8 个仿制制剂, 尽管目前该品种的市场需求很大, 但由于多种原因, 2017 年美国市场对该产品的供应仅来自于原研公司和仅剩的 2 家仿制药公司, 中国市场方面, 原研药一直处于垄断地位, 因此该产品被公认为技术含量较高的高端制剂之一。本文以南通联亚药业获 FDA 批准的琥珀酸美托洛尔缓释片为例, 对此产品的制剂特点、研发技术难点、审评要求及最终产品测试结果进行介绍, 以期为国内高端仿制药物制剂的开发及审评提供参考。

1 药物制剂介绍

美托洛尔是一种选择性 β_1 受体阻滞剂, 已被列为证据明确、可改善预后的五大类降压药物之一^[3], 同时也是治疗心绞痛和慢性心力衰竭的一线用药。琥珀酸美托洛尔缓释片的原研药为阿斯利康公司开发的每日 1 次缓释制剂, 于 1992 年获得美国 FDA 批准, 共有 23.75 mg、47.5 mg、95 mg 和 190 mg 4 个规格, 商品名为 Toprol-XL[®]。该产品于 2005 年进入中国市场, 商品名为倍他乐克。目前, 国内已有酒石酸美托洛尔普通制剂、缓控释片、注射剂获批, 但没有琥珀酸美托洛尔缓控释片获批。

琥珀酸美托洛尔缓释片采用微丸薄膜包衣技术控制递药速度以延长药物的疗效, 其综合了多单元制剂以及可精准掰分缓控释片的优点。该制剂由很多含活性成分琥珀酸美托洛尔的膜控型包衣缓释微丸组成, 每个微丸是一个独立控制的递药单元 (见图 1)。口服

后药片接触胃内液体后快速崩解释放出微丸, 微丸分散后缓慢释放药物。与一般骨架型缓控释制剂相比, 以膜控型包衣微丸为基础的崩解型缓释片具有多单元制剂的诸多优点, 如口服后递药单元在胃肠道均匀分散, 可避免局部药物浓度过高引起的胃肠道黏膜刺激; 相对一致的胃排空, 可减少个体差异; 个别单元 (微丸) 包衣的缺陷不会导致整体制剂释药行为的改变。因此, 设计合理的以包衣微丸为基础的缓释片能实现溶出度以及药效的批间高度一致性。同时, 琥珀酸美托洛尔缓释片为有刻痕可掰分片, 有利于临床用药的剂量灵活性。但这种制剂质量要求高, 设计难度大, 对生产技术要求非常高, 非常难以仿制。

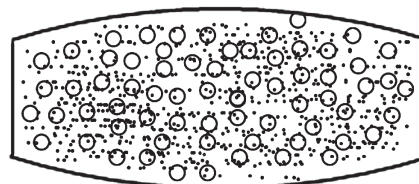


图 1 琥珀酸美托洛尔缓释片结构示意图

Figure 1 Schematic diagram of metoprolol succinate extended release tablet

2 制剂现状

琥珀酸美托洛尔缓释片原研药的专利已于 2011 年过期, 但因其复杂的技术和生产工艺使仿制药的 2 个一致性的实现增加了难度, 即: 与原研药质量和疗效一致性, 以及长期商业化生产批次与 BE 批次间质量一致性, 因此开发与生产该仿制制剂的难度很大。公开的信息显示, 2017 年之前 FDA 先后批准了 8 家公司该产品的仿制药, 但是其中有 5 家公司的产品都曾经出现过因质量问题, 包括溶出度问题、均匀度问题及其他原因, 进而引起产品召回甚至产品撤市, 导致严重的市场短缺。目前, 该品种的市场需求量仍然很大。根据市场调查, 2017 年美国市场琥珀酸美托洛尔缓释片的销售金额为 7 亿多美元, 然而产品供应仅来自于原研药开发商阿斯利康公司及其委托销售的公司以及 FDA 批准的仅剩的 2 家仿制药公司 (Actavis 和 Dr. Reddy)。目前在中国市场方面, 进口产品倍他乐克仍旧处于垄断地位, 无仿制药的竞争。

3 技术难点

3.1 制剂技术的选择

前文已经提到, 琥珀酸美托洛尔缓释片的参比制

剂是含缓释微丸的可掰分型缓释片, 也就是说本产品的仿制药必须是可掰分型缓释片。由于必须满足 2 个质量一致性的要求以及 FDA 关于掰分片的质量要求, 特别是要求掰分后的溶出度必须与整片溶出度一致, 因此使用相同的微丸压片技术可相对降低产品开发难度。其他技术如渗透泵或骨架片技术因掰分很大程度会影响溶出度, 从而难以被用于本品仿制药物制剂的开发。

3.2 产品均匀性

缓释微丸压片前需加入其他辅料以保护微丸在压片过程中的完整性。由于缓释包衣微丸与其余外加物料性状的差异, 如粒径和密度的差异, 进而导致流动性的差异, 因此在混合和压片过程中极易产生不均匀或粉末分离现象。混合器内是否有导流板或搅拌器会对混合均匀度有影响。混合时间太长或太激烈、压片过程加料器搅拌速度较快均有可能产生静电, 从而引起物料的选择性聚集, 反而影响均匀度。混合后的物料转移或压片过程的振动, 甚至是终混物压片前放置过程中因微丸的渗滤下沉作用等因素均可能产生粉末分离现象, 导致压片不均匀, 难以满足 BU 和 CU 的要求。理论上外加物料的粒径、密度、表面光洁度和表面能都应该与含活性药物的缓释微丸一致, 而且应该有合适的用量才不会出现分离现象, 进而保证产品均匀。Teva 公司公开了一种以缓释包衣微丸为基础的可直压型琥珀酸美托洛尔缓释片专利, 专利号为 EP1842534B1, 中国同族专利号为 CN101516356A, 该专利要求优选 80% 的外加辅料粒径最好在 100~300 μm , 同时优选缓释包衣微丸占最终混合物质量百分数最好在 35%~45%。需要注意的是不同厂家的处方和物料的性质可能不一样, 因此文献上的这些数据仅供参考。另外, 如果处方中缓释包衣微丸比例太低的话, 药片的大小与原研药相比可能会超过 FDA 关于仿制药的大小、形状等要求^[4]。选择合适的外加物料、合适的混合器、压片机, 减少终混物放置时间和震动都有利于保证产品的均匀度。因此, 只有对处方、工艺、设备等方面实行严格控制才能保证产品质量符合要求。有文献报道, 部分市售琥珀酸美托洛尔缓释片 CU 的相对标准偏差 (RSD) 高达 5.8%, 接受值 (AV) 高达 14.2^[5], 满足现有美国药典 (USP) <905> 关于产品均匀度要求的概率和置信度都比较低。

3.3 可掰分性

为了真正实现掰分片的剂量精准性以及临床使用中的剂量灵活性, FDA 于 2013 年 3 月发布了关于可

掰分制剂开发的指导原则^[6], FDA 不接受刻痕与参比药不一致或不符合相关要求的仿制药物制剂。FDA 指南要求分别用手工和器械掰分后测试, 掰分后的质量损失小于 3.0%, 分割片段的脆碎度不大于 1.0%, 分割片段 CU 符合 USP<905> 要求, 分割片段溶出度和完整片相似 (分别测试硬度上、下限的药片), 分割片段需要在医用储药盒/瓶中至少 3 个月保持稳定等。有文献报道, 目前多个琥珀酸美托洛尔缓释片上市制剂掰分后片重均匀性和含量均匀性都比较差, AV 值甚至高达 42.7 (USP<905> 要求为不大于 15.0), 与 FDA 现有要求相差甚远^[5]。因此, 在琥珀酸美托洛尔缓释片仿制制剂研发过程中, 可掰分性的评估是本品开发的另一大挑战。

3.4 缓释微丸与缓释片的溶出一致性

缓释微丸压片应尽可能保持压片前后溶出度一致, 而且在一定范围内压力大小不应该影响溶出度, 否则由于生产过程中存在不可避免的批间差异 (lot-to-lot variation) 问题和难以精准控制压力的问题, 有很大可能性会导致产品在长期生产过程中质量难以控制。然而, 压片过程极易造成缓释微丸包衣层的破坏, 从而导致片剂的溶出度与缓释微丸的溶出度不一致。目前, 有几家公司的产品就是因为溶出度的原因而导致召回。因此如何保持原有缓释微丸的释药行为是此制剂开发的另一技术难点。

批间差异的原因可进一步追溯到原辅料性状的批间差异导致终混物可压性的批间差异, 这个问题是很常见的。在压力控制方面, 对于同一批物料, 在快速自动化压片过程中每个药片的压力是难以精准控制的。如果处方敏感, 微小的片重差异或颗粒大小差异都有可能表现出有明显的压力差异, 这也是常见的。如果溶出度敏感到压力需要精准控制的话, 同一批产品就可能存在溶出度不一致的药片。长期生产过程中物料的批间差异会加大对敏感处方的精准压力控制难度而导致溶出度的高变异。因此, 应该设计对压力不敏感的处方, 即在一定的范围内用什么压力都可以, 这样才可能从根本上保证产品溶出度的一致性, 包括批内一致性和批间一致性。

3.5 相对复杂的生物等效性试验

FDA 对于琥珀酸美托洛尔缓释片 4 个规格产品要求从如下 3 个方面对仿制制剂与原研制剂是否生物等效进行评价: 1) 47.5 mg, 空腹条件; 2) 190 mg, 餐后

条件; 3) 190 mg, 空腹条件。如果仿制药不同规格之间处方和溶出度都相似, 上述成功的 BE 数据将可用于申请豁免 23.75 mg 和 95 mg 这 2 个规格的体内 BE 试验。如果处方和溶出不符合条件, 或者其他原因, 则可能需要进行更多的 BE 试验。这个相对复杂的 BE 试验要求又进一步增加了产品的开发难度。

3.6 工艺放大

缓释微丸的制备需要采用包衣技术。微丸包衣通常采用底喷流化床 (Wurster)。此技术中有众多的包衣工艺因素会直接影响产品质量。业界普遍认为 Wurster 包衣工艺从小试 (6") 到中试 (18") 的放大, 再到大规模 (70") 的商业化生产都有很大的挑战性和难度。因此, 如何能真正理解各工艺参数对产品质量的影响, 进而在生产过程中对其加以控制, 是保证此类产品顺利生产的关键点。FDA 非常注意缓控释包衣工艺及放大对产品质量的影响, FDA 把该产品定义为“高风险产品” (high risk product), 因此该产品的放大生产必须事先经过 FDA 批准。

4 质量源于设计理念在产品开发与审评中的应用

基于琥珀酸美托洛尔缓释片的技术特点和历史上有多次产品召回、撤市、产品短缺的历史经验, FDA 深知此产品的开发难点。同时, 近年来以科学为基础、质量源于设计 (quality by design, QbD) 的审评理念已被 FDA 广泛用于仿制药的审评。FDA 认为此产品是高风险产品, 因此在产品的研发阶段, 对处方和生产工艺都必须有全面透彻的理解并建立有效控制, 确保商业化生产不出问题。对辅料性状范围、生产工艺参数都必须有严格控制并提供产品质量数据作为支持依据。因此, 审评不仅仅局限于对终产品质量标准的审查, 还包括通过审查产品的开发过程 (包括制剂设计、处方考察及优化、工艺选择、工艺参数的考察及控制、工艺放大等), 来判别申报单位是否对产品处方与工艺有全面的理解, 是否对整个处方和工艺的关键部分能有效地加以控制, 是否有持续生产高质量产品的能力, 进而来判断审批的风险。

针对这一品种的特点和要求, 南通联亚药业在该产品的处方和工艺研发阶段均采用了 QbD 的科学方法和理念, 通过对处方组成、工艺参数的深入研究, 全面透彻理解产品处方、工艺设计以及工艺因素对产品质量的影响, 制定了合理有效的过程控制, 从源头上

确保长期商业化生产中药品一贯的高品质。把一个“高风险产品”开发为“低风险产品”。

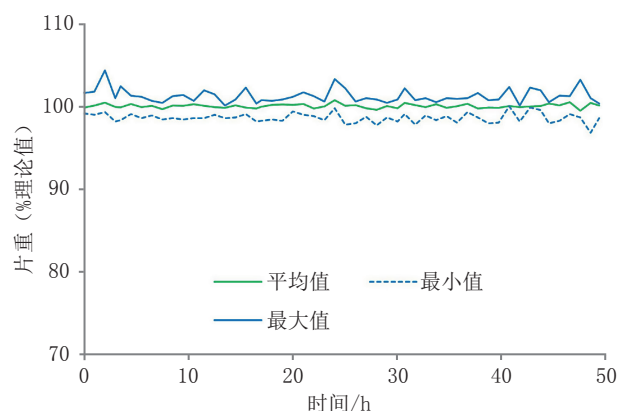
QbD 理念的应用可以有不同的做法。此理念的核心在于在长期商业化生产过程中产品的 CQAs 是否能达到高效控制而不需要依赖实验室的检验来控制产品质量。笔者团队在琥珀酸美托洛尔缓释片开发过程中, 针对本产品的特点和历史上存在的问题, 评估了产品设计和生产因素对产品 CQAs 的潜在影响, 然后通过合理的实验设计, 确定了最终的处方及工艺参数, 进而从根本上降低甚至排除了潜在的隐患, 最终实现通过合理设计对产品 CQAs 的高效控制, 实验室分析结果在研发阶段起到支持产品设计的作用, 而在商业化生产阶段则主要起到验证的作用。QbD 理念在此产品开发过程中的应用主要体现在如下几个方面。

4.1 缓释微丸与终产品溶出度一致

由于本产品是用缓释微丸与其他辅料一起压片而成, 压力有可能破坏包衣膜而改变其溶出度, 因而需要严格控制。此外, 片重差异问题会使压片过程中压力产生波动, 进一步提高压力控制的难度, 因而想简单地通过控制压力来控制产品质量一致性很困难。溶出度不一致的问题也是该产品的主要问题之一。为了从根本上消除压片过程中微丸缓控包衣膜被破坏的潜在风险, 在所选设计理念下 (以缓释微丸为基础的多单元分散型药片), FDA 要求该产品缓释微丸的溶出度必须与终产品片剂的溶出度一致, 以证明压力不会破坏微丸的包衣膜。同时, FDA 提高了对高风险产品生产过程的控制, 要求缓释微丸必须检查合格放行后才能用于下一步生产。因此, 在产品的设计过程中, 为保证包衣膜在压片过程中不被破坏, 包衣膜应具有一定的弹性, 同时应选择具有一定弹性的外加物料, 而且外加辅料用量应尽可能充足; 此外为保证药片的快速崩解, 可在处方选择中添加足量的崩解剂。联亚药业验证批次结果表明, 终混物流动性良好, 即使是最低剂量 23.75 mg 产品 (片重小于 150 mg), 在长时间 (约 50 h) 高速压片过程中片重也非常稳定, 平均片重稳定在理论值的 $100\% \pm 1\%$ 以内, 最大单片重量差异不超过理论值的 5% (见图 2), 这对微丸压片的小药片来讲已经是很好的结果。其他 3 个高剂量的片重差异更小。生产数据表明, 微丸缓释包衣膜完整性在设定的压片压力范围内不受压力的影响。由于缓释片在水和缓冲液中快速崩解释放出微丸, 后者在溶液和体内缓慢释放出药物, 缓释微丸和缓释

片的溶出度一致, 因此缓释片和缓释微丸的溶出度标准相同。表 1 显示不同剂量药片与缓释微丸溶出度相

似 ($f_2 > 50$), 符合预期设计理念。



注: 片重 (%理论值) = 实际片重/理论片重 × 100%

图 2 琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg 压片过程片重差异

Figure 2 Tablet weight variation during compression of metoprolol succinate extended release tablets, 23.75 mg

表 1 琥珀酸美托洛尔缓释片与缓释微丸溶出度比较

Table 1 *In-vitro* dissolution comparison between metoprolol succinate extended release tablets and extended release beads

压力	溶出度相似因子 (f_2 , 缓释片 vs 缓释微丸)			
	23.75 mg 缓释片	47.5 mg 缓释片	95 mg 缓释片	190 mg 缓释片
压力上限	81	68	72	62
压力下限	87	76	59	75

4.2 产品均匀性

根据美联邦法规 21CFR211.110 的要求, 药品生产过程必须控制每批中间体和终产品的均匀度, 包括 BU、CU 和其他测试项目。因此 FDA 要求提供不同批量产品 BU 数据、压片过程片剂 CU 数据, 以判断工艺对产品均匀性的潜在风险。

4.2.1 混合均匀度 2013 年之前 FDA 对 BU 判别的第一阶段要求是至少取样 10 个位置, 每个位置测一份单位剂量混合物料中的药物含量, 如果含量结果的 $RSD \leq 5.0\%$, 所有单值都在平均值的 $\pm 10\%$ 以内, 即认为符合要求^[7]。但是由于这种方法缺乏统计学意义, 该指南已于 2013 年被废止^[8]。目前 FDA 建议使用 ASTM 2709/2810 方法^[9], 对 BU 要求是对每个位置 (至少 10 个位置) 所取的全部样品 (至少 3 个) 进行检测, 求组内和组间标准差, 以判断取样位置的影响, 同时所有单值都必须在标示量的 $\pm 10\%$ 以内。相关文献提供了利用国际制药工程协会 (ISPE) ASTM 2709/2810 对 BU 进行统计分析的 Excel 模板^[10]。

联亚药业不同批量规格下琥珀酸美托洛尔缓释片压片终混物 BU 结果如表 2 所示, 中试规模 BU 结果单

值都在 90.0%~110.0% 之间, $RSD < 5.0\%$, 符合原标准要求。随着 FDA 对 BU 要求的提高, 公司对混合工艺和取样方法进行了优化并放大验证, 进一步提高了产品均匀度。放大验证批次的不同规格产品其 BU 平均值在 97.2%~99.2% 之间, 单值在 91.9%~100.1% 之间, 总体 $RSD < 2.0\%$, 组内与组间标准差都小于 1.2%。这些结果表明终混物混合均匀, 混合步骤无任何风险。

4.2.2 含量均匀度 对于 CU, 由于目前 USP<905> 的限度仅有大约 84% 的置信度和 91% 的概率使结果落在 85.0%~115.0% 之间^[11], 没有显著的统计学意义。符合 USP<905> 第 2 阶段 ($n=30$) 要求的批次可能有一定的不合格率^[12]。因此 FDA 已不再支持使用 USP<905> 方法用于产品的放行测试^[8]。目前 FDA 接受使用 ISPE 推荐的根据 ASTM 2709/2810 的方法和指标来检验和控制产品剂量单位含量均匀性^[9]。

琥珀酸美托洛尔缓释片在整个压片过程中大约平分 20 个时间点取样, 每点分析 3 片, 共分析 60 片的单片含量, 统计分析组间差异和组内差异, 采用 ASTM 2709/2810 Plan 2 的标准, 以 100% 理论值作为目标,

以 90% 置信度和 95% 的概率下限的范围, 来判断剂量单位的过程 CU 是否符合要求。联亚药业不同剂量琥珀酸美托洛尔缓释片不同生产批量规格下, 过程

CU 结果见表 3。结果显示, 产品最少具有 90% 的置信度以及 95% 的概率符合剂量均匀度要求, 因此本品压片过程无分离风险, 产品高度均匀。

表 2 不同批量规格下琥珀酸美托洛尔缓释片终混物混合均匀性的结果

Table 2 Blend uniformity results of the final blend of metoprolol succinate extended release tablets at different scales and strengths

批次	考察项	混合均匀性实验结果			
		剂量规格			
		23.75 mg	47.5 mg	95 mg	190 mg
中试规模批次	平均值 (%)	106.2	103.6	100.7	103.3
	最大单值 (%)	108.5	108.9	103.4	107.1
	最小单值 (%)	103.3	96.6	97.3	97.8
	RSD (%)	1.7	4.6	1.8	2.7
商业化规模验证批次	平均值 (%)	97.2	98.2	98.3	99.2
	最大单值 (%)	99.3	99.5	100.0	100.1
	最小单值 (%)	91.9	96.6	96.4	98.2
	RSD (%)	1.47	0.81	0.63	0.37
	组内标准差 (%)	1.18	0.57	0.63	0.38
	组间标准差 (%)	0.91	0.59	0.00	0.00

表 3 不同批量规格下琥珀酸美托洛尔缓释片过程含量均匀度的结果

Table 3 In-process content uniformity results of metoprolol succinate extended release tablets at different scales and strengths

批次	考察项	过程含量均匀度实验结果			
		剂量规格			
		23.75 mg	47.5 mg	95 mg	190 mg
中试规模批次	平均值 (%)	101.9	101.6	99.5	100.8
	组内标准差 (%) ^a	1.4	1.2	1.0	1.0
	组间标准差 (%) ^b	3.0	2.0	1.7	1.1
	ASTM均值可接受范围 (%) (90%置信度, $P = 0.95$)	96.1 ~ 103.9	92.1 ~ 107.9	90.8 ~ 109.2	88.5 ~ 111.5
商业化规模验证批次	平均值 (%)	97.5	98.3	98.3	98.6
	组内标准差 (%) ^a	1.0	0.7	0.4	0.6
	组间标准差 (%) ^b	1.0	1.3	0.4	0.5
	ASTM均值可接受范围 (%) (90%置信度, $P = 0.95$)	88.2 ~ 111.8	89.0 ~ 111.0	85.4 ~ 114.6	86.0 ~ 114.0

注: ^a: 根据ASTM2709, 组内标准差为平均组内方差的平方根; ^b: 根据ASTM2709, 组间标准差为各组平均值的标准差

4.3 可掰分性

鉴于原研制剂为可掰分片, 仿制药需参照 FDA 指导原则^[6]研究片剂的可掰分性, 并提供所有剂量产品的如下数据。

1) 除完整片需满足常规的人用药品注册技术要求国际协调会议 (ICH) 稳定性试验之外, 掰分后的分割

片段在医用储药盒/瓶中 (无密封, 无干燥剂), 在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 5\%$ 的条件下, 90 d 内保持稳定;

2) 以下试验需分别在器械 (切片器) 掰分及手工掰分条件下进行: 掰分后的片段均应符合相应剂量药片的质量标准; 掰分后的片段 CU 需满足 USP<905> 标准;

15片药片掰分后, 质量损失小于3.0%; 掰分后片段脆碎度应符合 USP 标准; 完整药片与掰分后片段溶出度比较, f_2 应大于 50 ($n=12$); 压片前颗粒与完整药片溶出度比较, f_2 应大于 50, 以确保压片过程中缓释微丸包衣膜未被破坏。后 4 项试验应对每个剂量药片硬度范围高低限均进行考察, 以确定在线检测硬度范围。

南通联亚药业各剂量琥珀酸美托洛尔缓释片掰分性结果均符合 FDA 的要求 (见表 4)。通过对高压力和低压力生产的不同剂量片剂, 分别用手工掰分和用切片器进行器械掰分后测定脆碎度、单片重量损失和溶出度, 结果均符合要求。特别是溶出度, 所有 4 个剂量规格片剂的掰分片段的溶出度与完整片非常相似 ($f_2 \geq 68$), 即掰分片与整片的溶出度的平均差异小于 5%。这证明掰分虽然增加了单位剂量表面积但不影

响溶出度, 这与产品的最初设计相符合, 即缓释微丸为基础的多单元分散片剂, 同时也表明掰分可以获得准确的半片剂量。掰分后片段剂量的精准性可从片段含量均匀性得到确认。无论是手工掰分还是器械掰分, 不同剂量的掰分片段含量均 $> 96\%$, $AV < 10$, 完全符合 USP 的要求。因此, 片剂可以通过掰分提供准确的剂量, 方便剂量调整与服用。

同时, 在中试批量规格和商业化生产批量规格下, 生产所得该产品不同剂量完整药片与压片前终混物的溶出度相比, f_2 均大于 60, 溶出度相似, 表明压片过程中压力未造成微丸包衣层的破坏 (见表 5)。此外, 稳定性试验结果表明, 掰分片段在医用储药盒/瓶中稳定。以上数据表明, 本品的处方设计和工艺都有很好的耐用性, 产品可掰分性良好。

表 4 联亚药业琥珀酸美托洛尔缓释片可掰分性实验结果

Table 4 Splitability results of Novast metoprolol succinate extended release tablets

掰分方法	检测项	标准	不同剂量规格片剂在高低主压下所得高低硬度药片的可掰分性实验结果							
			23.75 mg		47.5 mg		95 mg		190 mg	
			低限	高限	低限	高限	低限	高限	低限	高限
手工掰分	脆碎度 (%)	≤ 1.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.3	0.3	0.1	0.2
	单片重量损失 (%)	< 3.0	-0.3~+0.3	-0.1~+0.1	-0.4~+0.2	0.0~+0.1	-0.8~+0.2	-0.1~0.0	0.0~+0.1	-0.1~0.0
	f_2 (整片 vs 片段)	> 50	91	86	84	89	80	72	88	72
	掰分后 含量 (%)	90.0~110.0	97.8		98.1		96.8		96.2	
	片段CU ^a	AV	6.2		8.8		6.3		4.0	
器械掰分	脆碎度 (%)	≤ 1.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
	单片重量损失 (%)	< 3.0	-0.2~+0.1	-0.4~0.0	-0.4~0.0	-0.5~0.1	-0.2~0.0	-0.3~0.1	-0.1~0.0	-0.1~0.1
	f_2 (整片 vs 片段)	> 50	81	87	84	89	84	72	88	68
	掰分后 含量 (%)	90.0~110.0	97.1		98.5		96.4		96.1	
	片段CU ^a	AV	7.8		3.1		5.2		4.8	

注: ^a: 依据FDA要求, 掰分后片段CU不需要对药片硬度范围高低限进行考察

表 5 不同生产规模下琥珀酸美托洛尔缓释片与压片前终混物溶出度比较

Table 5 *In-vitro* dissolution comparison between metoprolol succinate extended release tablets and powder blend before compression at different production scales

批量规模	溶出度相似因子 (f_2 , 缓释片 vs 终混物)			
	23.75 mg 缓释片	47.5 mg 缓释片	95 mg 缓释片	190 mg 缓释片
中试批量规模	66	72	61	62
商业化生产批量规模	79	76	90	75

4.4 关键工艺参数可接受范围的确定

根据琥珀酸美托洛尔缓释片的设计理念, 缓释包衣微丸的溶出度决定了终产品的溶出度。同时, 压片过程中必须避免压力造成微丸包衣膜的破坏, 确保终产品

的溶出度不受压片工艺的影响。缓释微丸制备后需加入其他辅料才能压片, 在这个过程中 BU 很重要。另外, 规模商业化生产中漫长的连续压片过程 (如压片时间 > 10 h) 是否会出现微丸与辅料分离而影响 CU, 也是

此产品的关键点之一。因此,可能受生产工艺影响的产品 CQAs 包括均匀度 (BU 和 CU) 和溶出度。关键生产工艺步骤 (critical process, CP) 包括缓释薄膜包衣、混合、压片。每个关键工序中的重要参数则是关键工艺参数 (critical process parameter, CPP)。其他工序对产品的 CQAs 影响较小甚至无影响,因此风险比较低。

4.4.1 包衣工艺参数可接受范围的确定 FDA 要求有数据支持 CPPs 的限度范围。根据对琥珀酸美托洛尔缓释片的了解和经验,笔者团队在拟定的包衣参数范围内按各个参数的固有特性,组合了 2 套极端的包衣参数,分别进行微丸包衣,比较所得的缓释微丸溶出度。只要

在此 2 种极端条件下生产所得的缓释微丸溶出度一致,实际生产工艺过程中在拟定参数范围内的微调就均可以获得溶出一致的缓释包衣微丸,最终确保长期生产过程中的批间一致性。南通联亚药业在此 2 种极端条件下包衣所得缓释微丸溶出度 f_2 为 62,显示公司最终确定的工艺具有较好的耐用性。

4.4.2 混合过程混合时间范围的确定 笔者团队对不同混合时间下琥珀酸美托洛尔终混物 BU 进行了考察。结果显示,在拟定的极端混合时间下,终混物混合均匀性良好 (见表 6)。

表 6 不同极端混合时间下琥珀酸美托洛尔终混物混合均匀度结果

Table 6 Blend uniformity results of the final blend of metoprolol succinate extended release tablets at different extreme blending times

考察项	混合时间下限	混合时间上限
平均值 (%)	99.7	98.9
最大单值 (%)	102.6	102.6
最小单值 (%)	92.8	90.9
RSD (%)	2.83	3.53
组内标准差 (%)	1.32	1.47
组间标准差 (%)	2.59	3.33

4.4.3 压片过程压力范围的确定 一个产品的质量设计通常要根据具体情况从多方面同时进行。含缓释微丸的片剂除了处方的设计要合理以外,生产过程还必须严格控制压力,只有这样才能确保压片过程中缓释微丸的包衣膜不受压力的破坏。用于过程控制的压力范围必须有产品溶出度数据支持。对联亚药业不同剂量琥珀酸美托洛尔缓释片在所考察的压力范围内,高低压力下的溶出度进行比较, f_2 分别为 81 (23.75 mg)、75 (47.5 mg)、71 (95 mg) 和 76 (190 mg),表明溶出度一致,而且片剂的溶出度与微丸的溶出度一致 (见表 1)。同时,综合考虑掰分性结果,确定了最终产品压片过程中的可用压力范围,可用于商业化的生产控制。

4.5 批量放大

批量放大可能直接影响产品质量。因此, FDA 要求在正式商业化生产前必须提供拟商业化生产批量下的数据,同时事先经过 FDA 批准,以保证长期商业化产品与 BE 批次产品的质量一致。南通联亚药业在回复 FDA 缺陷信 (deficiency letter) 时,已对琥珀酸美托洛尔缓释片在商业化生产规模下的工艺参数进行了详尽

的研究并报送 FDA。联亚药业在中试申报 BE 批次和放大验证批次不同批量规格下,对生产所得琥珀酸美托洛尔缓释微丸及不同剂量规格缓释片溶出度进行比较, f_2 分别为 68 (缓释微丸)、71 (23.75 mg 缓释片)、65 (47.5 mg 缓释片)、67 (95 mg 缓释片) 和 70 (190 mg 缓释片),表明商业化生产批次产品质量与 BE 批次产品质量一致。

5 生物等效性

仿制药只有同时满足与原研药的药学等效和生物等效,才能达到与原研药在临床使用上的相互替代,才能使患者无论是服用仿制药还是服用原研药均可获得相同的疗效。南通联亚药业以 FDA 关于此制剂的 BE 指导原则的要求为基础,对自制的 47.5 mg 和 190 mg 琥珀酸美托洛尔缓释片分别与相对应剂量的参比制剂开展了空腹和餐后共 4 次 BE 试验。结果显示,南通联亚药业 47.5 mg 和 190 mg 这 2 种不同规格仿制制剂的各项药动学参数 90% 置信区间 (CI) 均落在 80.00%~125.00% BE 要求内,实现了与原研制剂的生物等效,因此在临床上完全可与原研制剂相互替代使用 (见表 7 和表 8)。

表 7 联亚药业琥珀酸美托洛尔缓释片47.5 mg与原研制剂的体内生物等效性比较结果

Table 7 *In vivo* bioequivalence results of Novast metoprolol succinate extended release tablets, 47.5 mg (vs Toprol-XL, 47.5 mg)

药动学参数	联亚产品与原研制剂的药动学参数比较结果			
	空腹		餐后	
	比值 (%)	90%CI (%)	比值 (%)	90%CI (%)
C_{max}	110.54	103.76 ~ 117.77	100.62	93.55 ~ 108.23
AUC_{0-t}	91.93	86.57 ~ 97.62	93.20	87.45 ~ 99.32
$AUC_{0-\infty}$	91.34	86.11 ~ 96.88	92.81	86.93 ~ 99.09

注: C_{max} : 峰浓度; AUC: 血药浓度-时间曲线下面积

表 8 联亚药业琥珀酸美托洛尔缓释片190 mg与原研制剂的体内生物等效性比较结果

Table 8 *In vivo* bioequivalence results of Novast metoprolol succinate extended release tablets, 190 mg (vs Toprol-XL, 190 mg)

药动学参数	联亚产品与原研制剂的药动学参数比较结果			
	空腹		餐后	
	比值 (%)	90%CI (%)	比值 (%)	90%CI (%)
C_{max}	95.25	89.90 ~ 100.91	98.49	90.82 ~ 106.81
AUC_{0-t}	90.63	85.93 ~ 95.58	96.22	91.81 ~ 100.84
$AUC_{0-\infty}$	92.36	87.46 ~ 97.55	96.47	92.22 ~ 100.91

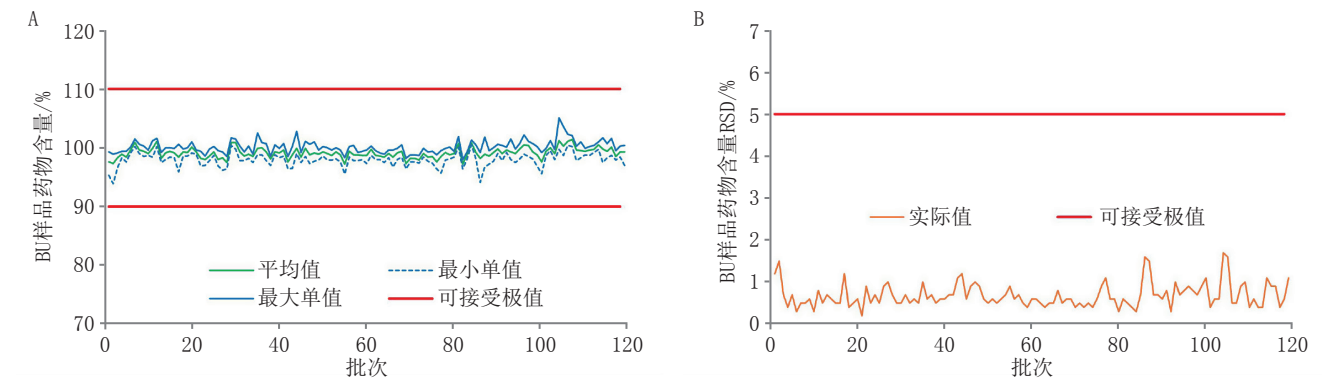
6 长期商业化生产批次产品特性

与原研药的质量和疗效一致是仿制药一致性评价系统工程的一个方面, 如何确保这些已通过评价确认为疗效和质量一致的仿制制剂能够在遵循药品生产管理规范条件下被持续且稳定地生产出来, 即确保其一贯的质量一致性, 是一致性评价工程的延伸。只有这样才能真正体现一致性评价工程的意义。截至 2018 年 6 月底, 联亚药业琥珀酸美托洛尔缓释片 4 种剂量规格已累计成功生产超过百批。研发过程中联亚药业充分应

用 QbD 理念进行产品开发, 并建立了有效的过程控制, 为本产品的长期成功商业化生产奠定了坚实的基础。主要表现为以下几点。

6.1 良好的产品均匀性

6.1.1 混合均匀性 联亚药业已生产的超过百批商业化琥珀酸美托洛尔缓释片终混物 BU 样品含量平均值在 97.2%~101.4% 之间, 单值在 93.9%~105.1% 之间, 各批 RSD 最大值为 1.7%, 批内与批间均匀性都非常稳定, 能够很好地满足 BU 的要求 (见图 3)。



注: A: 琥珀酸美托洛尔缓释片终混物商业化批次BU样品药物含量; B: 琥珀酸美托洛尔缓释片终混物商业化批次BU样品药物含量RSD

图 3 琥珀酸美托洛尔缓释片终混物商业化批次混合均匀性总结

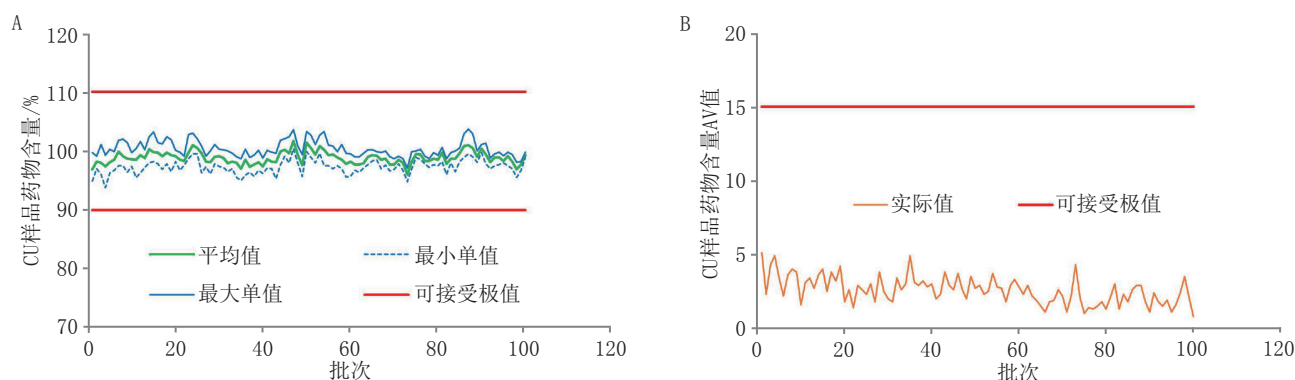
Figure 3 Summary of the blend uniformity results of the final blend of metoprolol succinate extended release tablets (commercial batches)

6.1.2 含量均匀性 联亚药业已生产的超过百批商业化琥珀酸美托洛尔缓释片所测得单片 CU 结果都在 93.8%~103.7% 之间, 99.9%CI 单侧极值分别为: 最小 CU 单值为 93.5%、最大 CU 单值为 104.7%。所有批次平均 AV 为 2.6, 标准差 (SD) 为 0.9%, 最大 AV 为 5.1 (现有 USP<905> 要求为 ≤ 15.0)。以目前 USP<905> 边界可接受值的最大 AV 为 15 计算, 本产品 AV 的过程能力指数 (process capability index, CpK) 大于 4, 远远满足 6 σ 的要求, 基本不可能出现 AV 超出范围的情况 (见图 4)。这些结果均显示联亚药业琥珀酸美托洛

尔缓释片在常规商业化生产中含量均匀度风险非常低。

6.2 长期商业化生产批次溶出一致性

口服固体仿制制剂的评判应该是以 BE 为首要前提, 兼顾溶出度。在实现 BE 前溶出度可以有变动的自由度。但是一旦产品实现 BE, 后续放大和商业化批次的溶出度就应该与 BE 批次保持一致, 成为产品质量控制的一项有固定指标的常规检测项^[13]。到目前为止, 联亚药业所有的商业化生产批次不同剂量琥珀酸美托洛尔缓释片溶出度与 BE 批次均保持高度一致, 表明联亚药业琥珀酸美托洛尔缓释片质量稳定且可控。



注: A: 琥珀酸美托洛尔缓释片商业化批次CU样品药物含量; B: 琥珀酸美托洛尔缓释片商业化批次CU样品药物含量AV值

图 4 琥珀酸美托洛尔缓释片商业化批次含量均匀性总结

Figure 4 Summary of the content uniformity results of the metoprolol succinate extended release tablets (commercial batches)

7 结语

FDA 对南通联亚药业琥珀酸美托洛尔缓释片的批准, 以及此产品的长期成功商业化生产, 标志着我公司已经解决了该产品所有的技术难题, 可严格控制并保证产品的 2 个一致性, 即与原研药的质量和疗效一致性, 以及长期商业化生产批次与 BE 批次间的质量一致性。

本文以琥珀酸美托洛尔缓释片为例, 简单介绍了此产品的开发难点及审评要求, 供从事此类高端仿制药物制剂的开发及审评工作的人士参考。随着我国药品监管制度的一系列改革, 在目前国家鼓励创新的医药大环境下, 可以相信, 不久的将来, 在中国市场上会有越来越多的高端制剂惠及中国百姓。

【参考文献】

- [1] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见 [EB/OL]. (2018-04-03) [2018-05-29]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2018-04/03/content_5279546.htm.
- [2] FDA. Demonstrating equivalence of generic complex drug substances and formulations [EB/OL]. (2017-10-06) [2018-05-29]. <https://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm552461.htm>.
- [3] 国家心血管病中心. 国家基层高血压防治管理指南 [EB/OL]. (2017-11-10) [2018-05-29]. <http://www.nccd.org.cn/Sites/Uploaded/File/2018/4/国家基层高血压管理指南16开.pdf>.
- [4] FDA. Guidance for industry: size, shape, and other physical attributes of generic tablets and Capsules [EB/OL]. [2018-06-30]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm377938.pdf>.
- [5] Zhao N, Zidan A, Tawakkul M, et al. Tablet splitting: product quality assessment of metoprolol succinate extended release tablets [J]. *Int J Pharm*, 2010, 401: 25-31.
- [6] FDA. Guidance for industry: tablet scoring: nomenclature, labeling, and data for evaluation [EB/OL]. [2018-05-29]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269921.pdf>.

- [7] FDA. Guidance for industry: powder blends and finished dosage units: stratified in-process dosage unit sampling and assessment (draft) [EB/OL]. [2018-05-29]. <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/5831DFT.PDF>.
- [8] FDA. Questions and answers on current good manufacturing practices-production and process controls [EB/OL]. (2013-08-06) [2018-05-29]. <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm124782.htm#15>.
- [9] ISPE. Blend uniformity and content uniformity (BUCU) tools [EB/OL]. [2018-05-29]. <https://www.ispe.org/initiatives/blend-uniformity-content-uniformity/tools>.
- [10] ISPE. Excel workbook: blend & ASTM final dosage units calculations [EB/OL]. [2018-05-29]. <https://www.ispe.org/initiatives/blend-uniformity-content-uniformity/tools/sampling>.
- [11] Viehmann A. Statistical considerations for establishing acceptance criteria for content uniformity and stratified sampling [EB/OL]. (2015-10-03) [2018-05-29]. http://pqri.org/wp-content/uploads/2015/10/03-Viehmann-PQRI_CUsession.pdf.
- [12] Cholleyudth P. Establishing acceptance limits for uniformity of dosage units: part 1 [J]. *Pharm Technol*, 2016, 40 (12): 34-43.
- [13] 龚健, 陈义生, 张国华. 口服固体仿制制剂质量和疗效一致性评价过程中的几点思考 [J]. *药学进展*, 2017, 41(9): 675-688.



【专家介绍】 陈义生：博士，于1994年在美国爱荷华大学获得药剂学博士学位，并获Rho Chi 协会终生会员荣誉。之后在美国Burroughs Wellcome公司和Abbott公司任研发员直至部门经理，并被选为Volwiler 协会副研究员，美国产品质量研究所（PQRI）专家，美国药典会（USP）性能测试组专家。陈博士现为南通联亚药业有限公司副总裁，主导药品开发工作。

陈博士在固体药物开发领域有着丰富的知识积累和产业经验，从固体制剂处方、工艺开发、CMC申报文件、中试放大到商业化的验证工作均有很深的造诣。在使用Wurster包衣技术对不同类型的缓控释微丸进行从实验室、中试到商业化生产阶段的开发和放大方面有丰富的经验。成功领导了超过30种药品在美、欧、日获得批准，包括新药和高技术壁垒的美国仿制药申请。

陈博士应用扩散理论开发的一个预测包装产品在储存过程中水分吸收的理论模型已被业界广泛应用。他的理论成为ASTM D7709和USP 通则< 671 >章中关于容器中水蒸汽透过率（WVTR）的标准检测方法的建立与修订的依据。他是制剂研发权威专著《固体口服制剂的研发——药理学理论与实践》一书的第二主编。



【专家介绍】 张国华：博士，于1989年在美国费城药学与科学院获得药剂学博士学位。1989年至1991年任美国先灵葆雅研究所博士后研究员，1992年至2006年先后担任美国Roche公司药物研发部资深研究员、Duramed（目前为TEVA）和Andrx（目前为Allergan）公司副总裁和资深副总裁，主管公司研发部门。2006年回国创办南通联亚药业有限公司，担任总裁和首席执行官至今。

张国华博士主要研究方向为药物新剂型，包括药物传导系统和缓控释制剂的开发，以及产品产业化。在28年的医药研发生涯中，主持并参与开发的160多种高仿和新药药物制剂产品均获得美国FDA的批准，全部产业化并投放美国处方药市场，其中包括多个口服缓控释制剂和首仿药物制剂。在国际期刊和专业书刊，以及国际会议上撰写和发表了50多篇论文并作演讲，拥有多项发明专利，还曾担任多项学术组织和产业联盟职务，其中包括：美中医药开发协会

（SAPA）创办者和会员（曾任第二届主席）、中国国家科委新药研究与开发专家海外委员会委员、中国国家计划生育委员会第三届科技专家委员会委员、江苏省医健产业联盟副理事长等。