

替莫唑胺胶囊仿制药药学研发探讨

Pharmaceutical research and development of generic temozolomide capsules

那馨竹, 何 艳, 章俊麟,
司晓菲

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100022)

NA Xin - zhu, HE Yan,
ZHANG Jun - lin, SI Xiao - fei

(Centre for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100022, China)

作者简介: 那馨竹(1989 -), 女, 硕士研究生, 助理研究员, 主要从事化学仿制药审评方面的工作

通信作者: 何艳, 副主任药师

Tel: (010) 68586367

E - mail: hey@cde.org.cn

摘要: 替莫唑胺胶囊是治疗胶质母细胞瘤和间变性星形细胞瘤的一线化疗药物, 联合放疗可显著提高患者生存率, 具有较高的临床价值。本文根据国家药品监督管理局、美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局和日本药品医疗器械管理局官方网站公开信息, 中国药典、美国药典、英国药典的收载内容, 并结合药品注册技术协调会及国内化学仿制药相关指导原则要求, 提出该产品的药学研发关注点, 以促进仿制药的上市。

关键词: 替莫唑胺; 仿制药; 药学研究; 体内生物等效性豁免

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.029

中图分类号: R97 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2025)03-0442-03

Abstract: Temozolomide capsule is a first-line chemotherapeutic agent for the treatment of glioblastoma and anaplastic astrocytoma. Combined with radiotherapy, it can significantly improve the survival rate of patients, which is of high clinical value. Based on the public information on the websites of National Medical Products Administration, Food and Drug Administration, European Medicines Agency and Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, the contents of Chineses Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, and the requirements of The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use and domestic chemical generic drugs related guidelines, this paper proposed the pharmaceutical research and development concerns of this product, so as to promote the marketing of generic drugs.

Key words: temozolomide; generic drug; pharmaceutical research; waiver of *in vivo* bioequivalence study

替莫唑胺(temozolomide, TMZ)为咪唑四嗪类衍生物, 化学名称为3,4-二氢-3-甲基-4-氧代咪唑并[5,1-d]1,2,3,5-四嗪-8-甲酰胺, 是第二代口服烷化剂类抗肿瘤药物。替莫唑胺作为前体药物, 在体内不需要经过肝代谢。IMZ在生理条件下水解为活性产物5-(3-甲基三氮-1-酰基)咪唑-4-羧酰胺[5-(3-methyl)-1-triazene-1-yl-imiazole-4-carboxamide, MTIC], 而后进一步水解为5-氨基咪唑-4-酰胺和重氮甲烷发挥抗肿瘤作用^[1-2]。

替莫唑胺胶囊原研品最早由先灵葆雅公司研发(已被默沙东公司收购), 1999年和2000年先后通过欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)和美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市, 规格为每粒5、20、100、140、180、

250 mg。我国于 2007 年批准该产品进口注册,规格为每粒 20、100 mg,适应证包括:①新诊断的多形性胶质母细胞瘤,开始先与放疗联合治疗,随后作为维持治疗;②常规治疗后复发或进展的多形性胶质母细胞瘤或间变性星形细胞瘤。

替莫唑胺胶囊是治疗胶质母细胞瘤和间变性星形细胞瘤的一线化疗药物,联合放疗可显著提高患者生存率,自上市以来市场销售份额可观。现本文根据各国药品监督管理局官方网站公开信息,国内外药典的收载内容,并结合国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)及国内化学仿制药相关指导原则要求,进一步明确该产品的药学研发关注点,以促进仿制药的上市。

1 参比制剂的选择

参比制剂是仿制药研发的基石。我国为促进仿制药的研发,由国家药品监督管理局仿制药质量和疗效一致性评价专家委员会审核确定参比制剂目录,并陆续在国家药品监督管理局官网进行发布^[3]。截至 2024 年 7 月,仿制药参比制剂目录已公布至第八十一批,其中替莫唑胺胶囊参比制剂包括原研进口品、美国橙皮书收载未进口原研品和欧盟上市未进口原研品,规格包括每粒 5、20、100、140、180、250 mg。仿制药研发建议优先选择目录中收载产品作为对照药品。

2 处方工艺的开发

仿制药的处方设计通常以参比制剂说明书公开的辅料信息作为重要参考。替莫唑胺胶囊参比制剂在美国、欧盟和日本说明书中均列出了处方组成,辅料包括无水乳糖、胶态二氧化硅、羧甲基淀粉钠、酒石酸、硬脂酸、明胶空心胶囊^[4-6]。美国说明书则进一步明确了各辅料的用量。

仿制药可基于公开的处方信息对各辅料种类、型号、用量以及供应商进行筛选,从而降低处方开发的难度。其中参比制剂处方中引入了口服固体制剂并非常用的辅料酒石酸,结合替莫唑胺原料在碱性条件下易降解的性质可推测其作用为稳定剂。因此,处方筛选过程建议关注酒石酸用量、粒径以及加入方式对原料药稳定性的影响。

参比制剂制备工艺的相关信息通常可在欧洲、美国、日本等国家与地区的药品监督管理局官方网站获取。经信息检索可知,参比制剂制备工艺相对简单,原辅料称质量后经混合、过筛、终混、灌装得到胶囊后进行包装^[7-8]。仿制药可优先选择与参比制剂相同的制备工艺进行参数筛选,该工艺下建议关注原辅料

粒径、加入顺序、混合参数、生产设备的混合原理对混合均匀度的影响,中间体粉末贮藏稳定性的考察建议关注粉体潜在的物料分层。

3 质量研究与标准建立

中国药典 2020 年版二部、美国药典 2024 年版和英国药典 2024 年版均收载了替莫唑胺胶囊剂的质量标准,内容包括性状、鉴别、有关物质、溶出度、含量、微生物限度、含量均匀度/重量差异^[9-11]。本品质量标准的构建需以药典标准作为重要参考。此外,还需结合本品的剂型特点关注水分和晶型的变化。仿制药的质量研究方法建议优先采用药典标准收载方法,并可结合实际情况进行合理优化。

杂质分析方面,有机杂质建议重点关注药典收载的降解杂质如 5-氨基咪唑-4-酰胺、4-重氮咪唑-5-甲酰胺、替莫唑胺酸等;如处方中采用辅料乳糖,还需对 5-氨基咪唑-4-酰胺乳糖聚合杂质进行考察。由于本品为具有抗肿瘤作用的烷化剂,因此潜在致突变杂质可作为一般杂质进行考虑。元素杂质则建议按照 ICH Q3D 指导原则进行评估,并制定合理的控制策略。

作为仿制药,应进行与多批参比制剂的质量对比研究,包括杂质谱的对比。仿制药的质量不得低于参比制剂。

4 稳定性考察

替莫唑胺胶囊参比制剂存在 2 种不同的包装形式(琥珀色玻璃瓶装、复合膜袋装)。因包装形式的不同,其在不同上市地区的贮藏条件也略有差异,欧盟说明书显示内容为不超过 30℃ 保存,美国说明书中显示内容为 25℃ 保存(短期允许在 15~30℃ 保存),日本说明书中显示内容为室温保存,中国说明书中显示内容为 2~25℃ 保存。此外,药典标准下贮藏条件还包括遮光,密封,在冷处保存(中国药典 2020 年版二部),以及密封,室温保存(美国药典 2024 年版)。建议参照相关指导原则,结合欧美等国家贮藏条件的调研结果合理设计稳定性试验的考察条件,关注中间条件下的稳定性研究结果,考察指标包括但不限于性状、有关物质、溶出度、含量、水分、晶型和微生物限度等。如采用多剂量包装形式,还需结合用法用量进行开启稳定性的研究。

5 体内生物等效性豁免的药学研究

根据 ICH M9 指导原则,若药物活性成份符合溶解性和渗透性(BCS I 类和 III 类)标准,同时药物制剂是具有全身作用的普通口服剂型,且剂型和规格与参比制剂相同,则该药物制剂适用基于 BCS 的生物等效

性豁免。替莫唑胺作为BCS I类药物^[12],可参照上述指导原则的内容完成相关药学研究申请生物等效性豁免。

原料药方面,建议对溶解性进行研究。考察替莫唑胺在(37±1)℃下不超过250 mL的pH 1.2~6.8范围的水性介质中的溶解性时,需根据产品用法用量采用单次治疗的最高剂量进行,而非替莫唑胺胶囊的最大规格。此外,还应关注替莫唑胺在溶解性测定过程中的稳定性。

辅料方面,建议对仿制药与参比制剂的处方差异进行分析,明确是否存在可能影响其体内吸收的辅料,如存在,则该辅料使用的种类应与参比制剂相同,用量应与参比制剂相似,即在参比制剂辅料用量的±10%范围内。此外,各种可能影响体内吸收的辅料的累计差异应在±10%范围内。

体外溶出对比方面,建议采用与药典标准溶出度检查相同的篮法作为装置,搅拌转速为100 r·min⁻¹,溶出介质的体积可选择500 mL或者900 mL,溶出介质的温度为(37±1)℃。溶出介质包括3种缓冲液(pH 1.2、pH 4.5和pH 6.8),配制方法参照药典,且不添加表面活性剂。在上述溶出条件下,仿制药和参比制剂均应表现出非常快速(≤15 min内平均溶出百分比≥85%)的体外溶出特征,或快速(≤30 min内平均溶出百分比≥85%)且相似的体外溶出特征。若一种制剂具有快速溶出而另一种具有非常快速溶出,需采用f2法证明二者溶出曲线具有相似性。

6 讨论

仿制药应具有与参比制剂相同的活性成分、剂型、规格、适应证、给药途径和用法用量,并证明质量和疗效与参比制剂一致^[13]。如何保持仿制药与参比制剂相一致,正是仿制药研发中需要高度关注的重点。本文探讨了替莫唑胺胶囊仿制药药学研究关注点,其研究思路同样适用于其他仿制药的开发。即仿制药研发初期在确定参比制剂后,可通过各国药品监督管理局官方网站公开信息以及药典标准,广泛收集被仿制产品的相关信息,再结合已有研发经验确定关键质量属性后进行处方工艺开发,从而降低处方工艺开发难度,缩短研发时间。此外,综合运用并执行ICH及国内化学仿制药的相关指导原则,则可减少不必要的试验,降低研发成本。

参考文献:

- [1] BRADSHAW T D, STEVENS M F G, ZHANG J. Temozolomide: Mechanisms of action, repair and resistance [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2012, 5(1):102—114.
- [2] 谭金龙. 替莫唑胺同期放疗治疗晚期恶性脑胶质瘤的疗效分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(3):62—63, 82.
- [3] 国家药品监督管理局. 总局关于落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》有关事项的公告(2016年第106号)[EB/OL]. 2016-05-25 [2024-08-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160526170401228.html>.
- [4] FDA. Label of TEMODAR[EB/OL]. 2023-09-14 [2024-08-14]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021029s036_037_038lbl.pdf.
- [5] EMA. Temodal; EPAR—product information[EB/OL]. 1999-01-26 [2024-08-14]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temodal-epar-product-information_en.pdf.
- [6] PMDA. テモゾロミド: 添付文書[EB/OL]. 2024-07-01 [2024-08-14]. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyaku-Detail/180095_4219004M1024_2_01#HDR_Warnings.
- [7] EMA. Temodal; EPAR—scientific discussion[EB/OL]. 1999-01-26 [2024-08-14]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/temodal-epar-scientific-discussion_en.pdf.
- [8] PMDA. テモゾロミド: 審査報告書[EB/OL]. 2006-07-26 [2024-08-14]. https://www.pmda.go.jp/drugs/2006/P200600029/170050000_21800AMX10612000_A101_3.pdf.
- [9] Ch. P(2020) Vol II, 中国药典2020版[S]. 二部. 2020;1501.
- [10] USP—NF Online. Monographs of temozolomide capsules[EB/OL]. 2022-09-01 [2024-08-14]. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-C9222B21-274C-4736-8C69-72467D8D5F43_5_en-US?source=Search%20Results&highlight=Temozolomide%20capsules.
- [11] BP Online. Formulated preparations; Specific monographs of temozolomide capsules[EB/OL]. 2024-07-01 [2024-08-14]. <https://www.pharmacopoeia.com/bp-2024/formulated-specific/temozolomide-capsules.html?date=2024-07-01&text=+Temozolomide>.
- [12] EMA. Temozolomide accord; EPAR—public assessment report[EB/OL]. 2010-03-15 [2024-08-14]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/temozolomide-hospira-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [13] 国家药品监督管理局. 关于发布《化学药品注册分类及申报资料要求》的通告[EB/OL]. 2020-06-30 [2024-08-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200630180301525.html>.

(收稿日期 2024-08-15)