

帕利哌酮缓释片仿制药药学研究探究

Discussion on the pharmaceutical development of paliperidone extended – release tablets

司晓菲, 姜典卓

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076)

SI Xiao – fei, JIANG Dian – zhuo

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

作者简介: 司晓菲(1989 –), 女, 副主任药师, 主要从事化学药品技术审评工作

通信作者: 姜典卓, 副主任药师

Tel: (010) 80996349

E – mail: jiangdzh@cde.org.cn

摘要: 抗精神病药物是治疗精神分裂症的主要药物。帕利哌酮作为第2代非典型抗精神病药物, 已被开发为调释制剂帕利哌酮缓释片, 有效地应用于精神分裂症的治疗。该缓释片可以一定程度上减少血药浓度波动, 提高患者依从性, 近年来得到了广泛的关注。本研究通过检索国外相关审评报告和文献, 对帕利哌酮缓释片药学研究进行探讨, 重点关注处方工艺和质量控制等方面, 为其仿制药研究开发提供科学参考和依据。

关键词: 帕利哌酮; 缓释片; 仿制药; 处方工艺; 质量控制

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.05.029

中图分类号: R971 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2025)05-0747-04

Abstract: Antipsychotic drugs are the main drugs for the treatment of schizophrenia. Paliperidone is the atypical second – generation antipsychotic (SGA) that has been developed as extended – release (ER) tablets. They have been used effectively in the treatment of schizophrenia, which can reduce the fluctuation of blood drug concentration and improve patient compliance to some extent. Based on literature investigation, the pharmaceutical considerations were put forward in terms formulation, manufacturing process and quality control, aimed to provide scientific reference for research and development of paliperidone extended – release tablets.

Key words: paliperidone; extended – release tablet; generic drug; formulation and manufacturing process development; quality control

帕利哌酮(paliperidone)为利培酮的活性代谢物9-羟基利培酮, 临床用于精神分裂症急性期和维持期的治疗, 以缓解症状及预防复发。精神分裂症治疗过程相对较长, 一些患者用药依从性差, 调释制剂的开发较为迫切。调释制剂是指与普通制剂相比, 通过技术手段调节药物的释放速率、释放部位或释放时间的一大类制剂, 可分为缓释、控释和迟释制剂等^[1]。帕利哌酮缓释片原研产品作为渗透泵型控释片, 可以使帕利哌酮以可控的速度释放24 h, 具有良好的临床优势, 一定程度上可以减少血药浓度波动, 提高患者依从性和给药便利性。本文结合上市药物的相关文献, 针对帕利哌酮缓释片从处方工艺研究、质量研究控制等方面探讨其仿制药药学研究可以关注的要点。

1 渗透泵型控释片简介

渗透泵型控释片通常包含片芯及半透膜功能性包衣(含释药小孔), 以渗透压为释药动力, 使药物从释药小孔缓慢释放, 达到零级释

放的效果。当药物进入胃肠道时,水通过半透膜进入片芯,药物溶解或混悬,片芯内渗透压调节物质也同时膨胀,推动内容物从小孔中释放出来。根据结构特点通常将渗透泵型控释片分为单层、双层和多层片等。国内外用此渗透泵推拉技术[OSOR®(ORal Osmotic System) Push – Pull™]上市的部分原研产品包括硝苯地平控释片(商品名 Adalat LA)、格列吡嗪控释片(商品名 Glucotrol XL)和甲磺酸多沙唑嗪缓释片(商品名 Cardura XL)等^[2]。其中盐酸哌甲酯缓释片(商品名 Concerta)、帕利哌酮缓释片(商品名 Invega)的原研产品均为3层渗透泵控释片。

2 帕利哌酮缓释片国内外上市情况

美国食品药品监督管理局(U. S. Food & Drug Administration, FDA)于2006年12月批准原研产品 Invega®用于治疗精神分裂症,于2007年4月又批准其用于精神分裂症的维持治疗,目前上市规格为3、6和9 mg,1.5和12 mg已撤市(非安全性和有效性原因)。2008年9月帕利哌酮缓释片获准进口我国,商品名“芮达”,上市规格为3、6和9 mg,现适应证为适用于成人及12~17岁青少年(体质量≥29 kg)精神分裂症的治疗。

除原研产品外,国内有5家原料药登记状态为A(审评通过),5家帕利哌酮缓释片剂获批上市(截至2024-08-16),上市规格为3和6 mg,见表1。

国家药品监督管理局发布的《化学仿制药参比制剂目录》^[3](截至2024-08-16)已公布帕利哌酮缓

释片的多个参比制剂,包括原研进口药品(编号22-247、22-248、22-249,规格为3、6和9 mg,持证商为 Janssen – Cilag International NV)和未进口原研药品(美国橙皮书)(编号27-304、27-305,规格为3、6 mg,持证商为 Janssen Pharmaceuticals Inc./Janssen Cilag Manufacturing L. L. C.)。仿制药企业进行产品开发时首先可以选择合理的参比制剂。

3 药学研究

3.1 处方工艺

在处方工艺开发时,如果拟开发的仿制制剂释药原理与参比制剂一致,更需对参比制剂进行详细研究。国外的[FDA、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)]审评报告、说明书和专利(CN1684670A)^[4-7]显示帕利哌酮缓释片是由3层片芯(1个推动层和2个含药层)、内包衣层、带释药小孔的控释层包衣、颜色包衣层组成,具体辅料种类如下。第1药物层:聚氧乙烯200K、氯化钠、聚维酮(K29-32)、硬脂酸、丁羟甲苯;第2药物层:聚氧乙烯200K、聚维酮(K29-32)、硬脂酸、丁羟甲苯、黄氧化铁、红氧化铁、黑氧化铁;推动层:聚氧乙烯7000K、氯化钠、聚维酮(K29-32)、硬脂酸、丁羟甲苯、红氧化铁;内包衣层:羟乙纤维素、聚乙二醇3350;释放速度控释层:醋酸纤维素、聚乙二醇3350;颜色包衣层:羟丙甲纤维素、二氧化钛、聚乙二醇400、乳糖、三醋酸甘油酯、黄氧化铁(6 mg)、红氧化铁(9 mg)、巴西棕榈蜡;另含印字油墨层。

原辅料控制方面,专利(CN1684670A)指出,聚氧乙烯为亲水性聚合物载体,药物层中均需确定其最佳黏度以到达良好的释放,而氯化钠可以起渗透压调节作用及黏度调节作用^[8]。内包衣层可以起到减少药物降解、提高稳定性作用,包衣过程中可能用到有机溶剂。仿制制剂开发时,释放速度控释层中醋酸纤维素与增塑剂聚乙二醇的比例需关注,醋酸纤维素的乙酰化率可能影响水的渗透,需关注乙酰化率控制范围^[2]。另外,可以进一步关注原料药的晶型和粒度控制,帕利哌酮溶解性较差,合理的粒度分布控制(如控制D10、D50和D90)有利于保证制剂的批内和批间一致性。EMA审评报告指出帕利哌酮存在多晶型,包括晶型I、晶型II和水合物晶型等,原研制剂使用的为热力学稳定的晶型I。仿制制剂通常可选择与参比制剂一致的晶型,可以提供多批晶型数据以说明晶型的一致性和稳定性。

EMA审评报告指出,原研制剂开发的思路为第1药物层的药物浓度低于第2药物层,形成可达到逐步

表1 国内已批准上市的帕利哌酮原料药和帕利哌酮缓释片
Table 1 Approved paliperidone and paliperidone extended-release tablets in China

登记号	生产企业	规格	批准时间
/	江苏豪森药业集团有限公司	3,6 mg	2020-06-17
/	Sun Pharmaceutical Industries Limited	3,6 mg	2022-03-01
/	石药集团欧意药业有限公司	3,6 mg	2023-06-07
/	深圳市泛谷药业股份有限公司	3,6 mg	2024-06-28
/	华润双鹤利民药业(济南)有限公司	3,6 mg	2024-07-16
Y20230000075	合肥立方制药股份有限公司	/	更新时间 2024-08-15
Y20220000688	双鹤药业(商丘)有限责任公司	/	更新时间 2024-07-05
Y20210001215	MSN Laboratories Private Limited	/	更新时间 2024-05-15
Y20190000885	Amino Chemicals Ltd	/	更新时间 2024-07-09
Y20190000208	江苏豪森药业集团有限公司	/	更新时间 2023-08-14

递增释放速率模式的渗透梯度;可膨胀的推动层包含亲水性聚合物和渗透性辅料;半透膜作为控释膜用于保证药物的持续释放,药物释放与半透膜的质量反向相关。其释药原理主要为药物进入胃肠道后,水分散性颜色层迅速溶蚀,渗透剂促进在半透膜上形成渗透压梯度,水以恒定的速率透过半透膜。当药物层水化时,在原位形成帕利哌酮的凝胶状混悬液。推动层吸收水并且亲水性聚合物膨胀,开始推动凝胶状药物混悬液通过小孔递送药物。渗透压梯度控制水进入半透膜,反过来,半透膜控制药物的释放速度。药物的释放速率与水透过半透膜的速率和孔口处的药物浓度成比例。原料药释放速率由半透膜控制,基本上不受环境 pH、蠕动和胃肠道中其他条件的影响。药物粒径是原料药的关键性质,在一定的 D50 范围内,释药速度不依赖于粒径,可以通过粉碎等控制原料药的粒径^[4]。产品开发时对片芯层质量进行了优化,考察了内包衣、膜包衣增重、打孔孔径和位置对释放的影响。研究了醋酸纤维素的关键属性与片剂释放的关系,以确定目标膜包衣增重。

EMA 审评报告指出,生产工艺包括制粒(含药层 1、含药层 2 和推动层)、混合(含药层 1、含药层 2 和推动层)、片芯压片、内包衣、膜包衣、激光打孔、干燥、颜色层包衣和包装。仿制制剂开发时可以考虑各步骤的关注点,混合步骤中,对于小规格制剂,各层颗粒的物理属性(如粒度、密度等)对成品的含量均匀度可能有较大影响,可以在过程控制或中间体控制中进行关注。多层压片步骤明确各层压片时的主压压力、压片速度、饲料速度等,可在过程控制中关注外观、硬度和片重差异等指标。另外,激光打孔工艺为关键的工艺,对药物释放可能产生重要影响,若仿制制剂也使用激光打孔技术,可以结合具体设备工作示意图进行详细阐述,通常考察打孔深度、打孔孔径、打孔位置和打孔速度等,确保在正确的含药层打孔,防止漏打或重打,并提供剔除保障措施^[2]。

3.2 质量研究与质量标准

帕利哌酮原料药现已收载入美国药典(United States Pharmacopeia, USP) 2024 版,制剂未收载入各国药典。EMA 报告显示原研制剂的放行标准和货架期标准包括性状、鉴别[高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)、傅里叶变换红外色谱(fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)]、含量(HPLC)、杂质/降解产物(HPLC)、含量均匀度、水分、残留溶剂、溶出度和微生物限度。溶出度取样点设置为 2、8、14 和 24 h。

通常溶出度控制为质量控制的重点关注点之一, FDA 溶出度数据库中溶出度方法为桨法,转速 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,溶出介质为 pH 1.0 的模拟胃液(simulated gastric fluid, SGF),溶出体积 500 mL,取样时间 1、2、4、8、12、17、18 和 24 h。建立溶出度方法时可以参考已有公开方法,但可能需结合自身品种特点进行优化,建立具有区分力的溶出方法。溶出度设定取样点和限度时,需结合仿制制剂自身特性和多批关键批样品(例如临床批)的质量研究和稳定性数据等拟定,提供合理的拟定依据。国家药品监督管理局药品审评中心在“化学仿制药共性问题”中曾提出关于每个时间点的溶出度范围要求^[9],即“参考《化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则》^[10],化学仿制药缓释制剂一般应规定每个时间点上下浮动范围不得超过 20%(即 $\pm 10\%$)。某些情况下,偏差浮动可适当放宽至 25% 以内;如超过 25% 的限度,则可能影响到产品的体内行为,建议进行生物等效性试验,验证上下限之间生物等效。即使参比制剂控制范围较宽泛,仿制制剂也应严格按照指导原则进行要求”。另外,此类控释片也有品种对一定时间的平均释药速度进行控制。

在进行乙醇剂量倾泻试验时,可以参考《化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则》^[11]和 FDA 个药指南考察乙醇对药物释放的影响。FDA 个药指南指出了此品种乙醇剂量倾泻试验溶出条件^[12]:溶出介质为 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 盐酸,溶出体积 900 mL,桨法 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,每间隔 15 min 取样 1 次,共考察 2 h,乙醇添加浓度为 0、5%、20% 和 40%。若存在乙醇剂量倾泻情况,应明确仿制制剂安全性风险不高于参比制剂。

仿制制剂多规格间进行人体生物等效性研究豁免时, FDA 个药指南(2015 年 3 月草案)中指出对照标准制剂(reference standard, RS)规格为 6 mg ^[12]。根据《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》^[13],若 6 mg 规格通过体内生物等效性试验,若其他规格与生物等效性规格处方相似、释药原理相同、多种溶出介质中体外溶出相似的情况下,可考虑其他规格生物等效性豁免。针对调释制剂“处方比例相似性”的问题,可以参考《对我国〈以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则〉中关于多规格豁免 BE 药学评价标准“处方比例相似性”相关问题的问答(试行)》^[14],对于调释制剂“组成比例相似”包括以下情况:①不同规格之间所有非活性成分与活性成分的比例完全相同;②不同规格之间非活

性成分与活性成分的比例不完全相同,如申请人申请豁免,应证明比例是合理的,且与产品的药物释放机制相适应。审评期间基于整体资料进行综合评估。帕利哌酮缓释片原料药在制剂中所占质量比例低,可以通过相应的处方设计达到处方比例相似。

3.3 稳定性研究

稳定性研究时,原研制剂考察条件包括长期条件[30℃/65%相对湿度(relative humidity, RH)和25℃/60%RH]、加速条件(40℃/75%RH)、光照试验,另外还包含用中的稳定性考察(瓶装)等^[4]。考察指标包括性状、水分、释放度、杂质/降解产物、含量测定和微生物限度,结果显示各项指标无明显变化。仿制制剂可以按照国际人用药品注册技术协调会指导原则拟定合理的考察条件。考察多剂量包装的使用中的稳定性时应尽可能模拟临床使用情况或更苛刻条件,涵盖临床最长使用周期^[9]。

4 讨论

世界卫生组织数据显示,精神分裂症影响全球约2 400万人,即约每300人中就有1人(0.32%),且精神分裂症患者的预期寿命比普通人群短约10~20年^[15-16]。精神分裂症的治疗手段包括药物治疗、心理教育、家庭干预和心理社会康复等。药物治疗中,部分新型调释制剂可以显著改善患者依从性、减少药物不良反应等,已成为抗精神病治疗的重要手段。

帕利哌酮缓释片原研制剂是设计较为复杂的调释制剂,如果采用相同释药原理开发此仿制制剂,可以深入参考调研参比制剂的公开文献,充分关注最新版的国内外指导原则和技术要求,抓住处方工艺研究、质量研究控制中的关注点,例如处方中原辅料的筛选,原料药关键质量属性如粒度和晶型的着重研究,制定严谨的原辅料内控标准,工艺中明确激打孔技术工艺参数、质量控制中建立有区分力的溶出度方法等,本文在以上各方面进行了简述。仿制制剂也可以选择与参比制剂释药原理有差异的研发思路,与参比制剂达到相同的质量和疗效即可。

多层渗透泵制剂存在一定的技术壁垒且仿制难度较大,国内近年来仿制药行业取得快速发展,也陆续批准了帕利哌酮缓释片的部分仿制制剂,此类高质量仿制药的开发上市有利于满足患者用药需求和保障广大人民群众健康。

参考文献:

- [1] Ch. P(2020) Vol IV, 中华人民共和国药典2020版[S]. 四部. 2020:472—474.
- [2] 韩云川,司晓菲,徐晓宏,等. 双层推拉式渗透泵控释制剂仿制处方工艺研究的一般考虑[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(13):1254—1258.
- [3] 国家药品监督管理局. 化学仿制药参比制剂目录[EB/OL]. 2024-06-13 [2024-08-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20240617152152153.html>.
- [4] EMA. Invega; EPAR—scientific discussion[EB/OL]. 2007-07-16 [2024-08-16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/invega-epar-scientific-discussion_en.pdf.
- [5] EMA. Invega; EPAR—product information[EB/OL]. 2024-07-12 [2024-08-16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invega-epar-product-information_en.pdf.
- [6] FDA. Chemistry review(s) of invega (paliperidone) extended-release tablets[EB/OL]. 2006-12-19 [2024-08-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021999s000_ChemR.pdf.
- [7] FDA. Label of invega (paliperidone) extended-release tablets[EB/OL]. 2022-03-24 [2024-08-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021999Orig1s039lbl.pdf.
- [8] N·V·亚姆, I·雷耶斯, N·达瓦, 等. 用于控制释放帕潘立酮的方法和剂型[P]. CN, 1684670, 2005-10-19.
- [9] 国家药品监督管理局 药品审评中心. 化学仿制药共性问题[EB/OL]. 2023-12-14 [2024-07-31]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/07edef25f1e7354bfd8490baa0ce056b>.
- [10] 国家药品监督管理局 药品审评中心. 化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则[EB/OL]. 2007-10-23 [2024-08-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/downloadAtt?idCODE=c889731da412171be323ea33dc7dfc00>.
- [11] 国家药品监督管理局 药品审评中心. 化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则[EB/OL]. 2022-11-08 [2024-08-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/downloadAtt?idCODE=bfd10f239fca570316feae928afec227>.
- [12] FDA. Draft guidance on paliperidone[EB/OL]. 2015-03-06 [2024-08-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Paliperidone_oral_ERTab_021999_RV03-15.pdf.
- [13] 国家药品监督管理局 药品审评中心. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2016-03-08 [2024-08-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/downloadAtt?idCODE=c243e8396e2b86e62de37f3d3e494f2e>.
- [14] 国家药品监督管理局 药品审评中心. 对我国〈以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则〉中关于多规格豁免BE药学评价标准“处方比例相似性”相关问题的问答(试行)[EB/OL]. 2022-01-22 [2024-08-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d4b0c931e393e5a803d77ddc31383008>.
- [15] WHO. Schizophrenia[EB/OL]. 2022-01-10 [2024-08-16]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
- [16] WHO. Mental disorders[EB/OL]. 2022-06-08 [2024-08-16]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>.

(收稿日期 2024-09-27)