

硝苯地平控释片仿制药注册申报药理学常见问题分析

韩云川, 李飞* (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076)

摘要:目的 分析硝苯地平控释片仿制药注册申报药理学常见问题, 以期为该制剂的研发及生产提供参考。方法 结合相关文献和审评经验, 对硝苯地平控释片仿制药注册申报中处方研究、生产工艺研究以及质量控制等方面常见问题进行分析。结果与结论 硝苯地平控释片具有一定技术难度和个体药特色, 应在渗透泵控释技术基础上, 结合参比制剂及硝苯地平控释片特性进行全面研究, 以保证仿制制剂与参比制剂质量等同。

关键词:仿制药; 硝苯地平; 渗透泵技术; 控释制剂; 处方工艺; 质量控制

doi:10.11669/cpj.2024.22.011 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)22-2187-04

Analysis of Common Pharmaceutical Issues in Application of Generic Nifedipine Controlled-Release Tablets

HAN Yunchuan, LI Fei* (Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the common pharmaceutical issues in application of generic nifedipine controlled-release tablets, in order to provide reference for the research and manufacture of this formulation. **METHODS** Based on some references and review experience, the common issues in the application documents of generic nifedipine controlled-release tablets about prescription research, production process research, and quality control, etc., were analyzed. **RESULTS and CONCLUSION** Nifedipine controlled-release tablets have certain technical difficulties and individual drug characteristics. A comprehensive study should be conducted on the basis of osmotic pump controlled-release technology, combined with the characteristics of the reference formulation and nifedipine controlled-release tablets, to ensure that the quality of the generic formulation is equivalent to that of the reference formulation.

KEY WORDS: generic drug; nifedipine; osmotic pump technology; controlled-release formulation; formulation process; quality control

硝苯地平是1,4-二氢吡啶类钙离子拮抗剂, 具有抑制钙离子(Ca^{2+})内流作用, 能松弛血管平滑肌, 扩张冠状动脉, 增加冠脉血流量, 提高心肌对缺血的耐受性, 同时能扩张周围小动脉, 降低外围血管阻力, 从而使血压下降, 临床上适用于冠心病和高血压的治疗^[1]。

硝苯地平控释片是由Alza公司基于双室渗透泵释药技术平台开发的新剂型, 于1989年获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准在美国上市(商品名: Procardia XL; 规格: 30、60、90 mg), 于1994年获准进口我国(商品名: 拜新同; 规格: 30、60 mg), 当前已在全球多个国家上市销售。硝苯地平控释片采用双室渗透泵控释技术, 可使硝苯地平以零级释药动力学恒速释放, 保持血药浓度相对稳定, 平稳降压, 较普通片可降低给药频次, 提高患者服药顺应性^[2]。硝苯地平控释片具有一定技术难度, 且我国心绞痛及高血压等慢性病患者基数较大, 该制剂具有较高技术含量和经济效益, 备受行业关注。近年来硝苯地平控释片仿制药申报量较大, 本研究就该制剂注册申报中药学常见问题进行分析, 以期研发及生产提供参考。本研究将

常见问题归纳为处方研究、生产工艺研究及质量控制等几个方面进行阐述。

1 处方研究常见问题

硝苯地平控释片为渗透泵型控释制剂, 主要结构包含助推层、含药层、半透膜包衣、释药小孔及薄膜包衣。释药机制为助推层吸水膨胀后推动含药层中药物通过半透膜上释药小孔恒速释放^[3]。仿制制剂研发应保证释药机制与参比制剂相同, 即片剂关键功能结构与参比制剂一致, 在此基础上进行后续处方研究。

1.1 辅料种类及用量选择

硝苯地平控释片原研制剂已在国内外上市多年, 部分辅料信息已在相关专利文献中以及俄罗斯、英国和德国等药监机构网站上公布^[4-7], 可初步作为辅料种类选择依据。部分申请人不经筛选直接采用调研处方进行研发, 由于后续多个工序均可能影响药物释放, 建议进一步结合制剂特点、原辅料相容性及生产工艺等研究情况对处方组成进行确认或优化。若辅料种类选择与原研制剂差异较大, 还应结

作者简介: 韩云川, 男, 硕士, 主管药师 研究方向: 化学药品技术审评
技术审评 Tel: (010) 80996355

* 通讯作者: 李飞, 男, 博士, 副主任药师 研究方向: 化学药品

合释药机制及体外溶出等综合评估其合理性。由于含药层、助推层、半透膜包衣处方中多个关键辅料(如:聚氧乙烯、羟丙甲纤维素、醋酸纤维素、聚乙二醇等)均可能对药物释放产生影响^[8],建议关注仿制剂辅料种类及用量研究,提供筛选过程及确定依据。另外,辅料型号对药物释放存在影响,如聚氧乙烯辅料不同型号对应不同分子量,含药层常选择低分子量聚氧乙烯作为分散基质用于混悬药物,而助推层常选择高分子量聚氧乙烯作为膨胀剂从而产生释药动力^[9],应在处方研究时对辅料型号予以关注。

1.2 原辅料控制

本品为渗透泵型控释制剂,其释药动力主要来自助推层。考虑硝苯地平为生物药剂学分类系统(bio-pharmaceutics classification system, BCS) II类化合物^[10],为低溶解性药物,原料药粒径可能对药物释放产生影响,尤其是粒径较大时可能堵塞释药孔,叠加大粒径引起的溶解速度变缓效应,很可能改变控释片零级释药动力学。因此,需关注原料药粒径对释药行为的影响,其不应掩盖控释剂本身的释药行为,建议结合研究及大生产情况拟定合理控制范围并订入原料药内控标准。另外,部分申请人选用的原料药获批时间较早,其质量控制与现行要求存在一定差距,为进一步保证产品质量,建议参考国内外药典标准等文献资料酌情完善硝苯地平内控标准。

辅料不同型号间性质存在差异,如聚氧乙烯、羟丙甲纤维素及聚乙二醇等辅料均存在多个型号,需在辅料部分对型号予以明确。部分申请人对半透膜包衣粉内控标准研究不完善,若半透膜包衣粉组成含醋酸纤维素时,其中醋酸纤维素中的乙酰化率影响水的渗透性^[11],进而对药物释放产生影响,需关注该辅料内控标准应包含乙酰基含量控制。若半透膜包衣采用醋酸纤维素全配方包衣预混剂,部分申请人制定内控较为简单,建议参考《中国药典》2020年版四部醋酸纤维素标准完善该辅料内控标准。其他各辅料内控标准原则上不应低于现行版《中国药典》2020年版标准。

2 生产工艺研究常见问题

硝苯地平控释片常规工艺流程为含药层制备、助推层制备、压制双层片芯、功能性半透膜包衣、激光打孔、非功能性薄膜包衣^[12]。本品较常规口服普通片技术难度大、工序步骤多、生产周期长,且多个工艺步骤均可能对成品质量产生影响,生产工艺研究部分应予以重点关注。

2.1 生产环境

硝苯地平对光敏感,普通光照及自然光条件下均可产生明显降解杂质,药品生产过程需关注光照影响^[13]。部分申请人未对硝苯地平光照暴露情况进行研究,建议对车间照度进行考察,尤其是原料药直接暴露的生产工序,如对含药层制备、压片及半透膜包衣等过程的光源照度及暴露时间进行考察,并提供支持性研究资料,根据上述研究及实际工艺验证使用的光源情况细化生产工艺避光操作,不建议超出照度或暴露时间的研究范围。另外,本品处方中含有易吸湿辅料(如氯化钠等),达到临界湿度后吸湿增重显著增加^[14],而且在激光打孔工序后,较高湿度还可能使药物从释药孔道渗出,建议在生产中关注车间湿度情况,必要时评估车间湿度上限对产品质量影响。

2.2 激光打孔

激光打孔为本品关键工艺之一,合适的释药孔径有助于药物恒速释放^[15]。大多申请人可对释药孔径大小进行研究,此处需关注仿制剂释药孔径范围制定依据不应仅仅依靠参比制剂释药孔径测定结果,还需结合产品溶出行为等进一步筛选确认。

近年来随着激光打孔设备技术提升,为控释剂发展提供了基础。激光打孔工艺与设备关联性较大,部分申请人仅考察打孔孔径大小等简要参数,未结合设备原理及释药机制等进行全面研究,还存在工艺描述不详实问题。因此,一方面应加强对激光打孔相关参数的深入研究,如打孔孔径、激光功率、打孔速度、孔距中心位置及打孔深度等,提供参数筛选范围及制定依据相关资料。以上参数可能存在交叉效应,如激光功率与打孔深度一般呈正相关,应结合不同参数对溶出行为的影响,并结合大生产实际操作参数制定合理范围。另一方面,还需结合激光打孔设备工作原理细化工艺描述,如开始打孔前含药层颜色识别,确认在含药层打孔;打孔后如何保证对未打孔药片、多孔药片、孔距中心位置及孔径大小超过设定范围的药片剔除。必要时可将设备调试、剔除挑战等操作补充在工艺描述中,进一步确保该工序中间产品质量可控。

2.3 半透膜包衣

半透膜为刚性结构膜,对于维持半透膜内外渗透压起决定性作用。半透膜常采用不溶于水的醋酸纤维素、乙基纤维素等为主要材料,并添加适量的增塑剂(如邻苯二甲酸酯、甘油酯、聚乙二醇等)增加膜的柔韧性,其组成及用量影响水的渗透性^[16],进而影响药物释放,半透膜组成及用量范围可在处方研究部分考察。由于半透膜包衣材料不溶于水,包

衣液配制时多采用有机溶剂(如丙酮、乙醇等),应关注配制过程搅拌参数及时间,避免分层或结块,确保包衣操作前可分散或溶解完全。

另外,半透膜包衣易忽略包衣老化研究,部分申请人未单独进行研究,实际在包衣干燥除溶剂过程,或维持一定温度放置一定时间等包衣成膜及固化过程均可理解为广义的包衣老化,其主要通过热处理使包衣聚合物分子脱溶剂化,交联堆积进而形成致密膜^[17]。包衣老化操作对药物释放存在影响,部分产品批间溶出存在差异、稳定性考察期间溶出行为变化均可能与包衣老化研究不充分存在潜在联系。由于半透膜对药物释放影响较大,建议对半透膜包衣相关参数进行充分研究,并结合实际生产情况收紧参数范围,以保证批间质量一致。

3 质量控制常见问题

质量控制是保证产品合格的重要指标,是评价仿制制剂与参比制剂药学质量是否一致的标尺,也是审评中重点关注部分。由于本品为复杂控释制剂,部分申请人仅对一批参比制剂进行研究代表性不足,建议采用多批自制制剂与多批参比制剂进行全面对比,此处不局限于质量标准考察项,建议从多个维度进行对比,以保证仿制制剂与参比制剂具有可比性。

3.1 制剂质量控制

质量标准中常见问题集中在有关物质、溶出度及含量等考察项,以下将分别论述。

有关物质方法可参考国内外药典标准等文献资料进行开发,国内外药典标准之间检测波长、流动相等多个色谱条件存在较大差异,建议采用含适量杂质的样品(如适度降解样品)对分析方法进一步比较研究和优化,根据杂质的检出能力选择适宜的色谱条件。因本品含高分子辅料,可能存在杂质提取不完全问题,申请人应对有关物质项下供试品溶液处理方式进行研究(如提取方法、提取时间等),确保杂质可提取完全,还应关注是否采用保护柱、辅料溶剂峰干扰等。

美国药典(United States Pharmacopoeia, USP) nifedipine extended-release tablets 标准中收录的多个溶出度方法均含表面活性剂(十二烷基硫酸钠或聚山梨酯 80),若拟定溶出度方法采用表面活性剂,需对其添加的种类及浓度进行筛选。另外,本品溶出测定时片剂释药孔在溶出杯中朝向可能对溶出产生影响,如释药孔朝下,释放的混悬液易与溶出杯黏连,影响释药从而使批内溶出差异增大,此种情况可考虑对使用沉降篮进行研究。溶出度限度需结合控释制剂零级

释药动力学特性,需拟定阶段时间间隔内每小时平均溶出速率,溶出度考察时间点限度范围应符合《化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则》要求^[18]。

根据原研制剂在 FDA 等多个药监机构公布的说明书^[19],本品每片含 10% 硝苯地平过量投料,因此需结合文献调研及多批参比制剂含量实测结果拟定合理含量控制范围,含量均匀度项下标示量与均值之差的绝对值 A 也应进行相应修订。在含量测定供试品处理过程也同样需关注药物提取方式及提取时间的筛选。

3.2 乙醇剂量倾泻

本品属调释制剂,饮用含乙醇饮料可能会影响药物从调释制剂中释放,乙醇会改变药物释放特性,导致药物过快释放,并改变药物体内暴露量,进而影响药物的安全性和有效性^[20]。因此本品需进行乙醇剂量倾泻试验研究,在体外考察不同乙醇浓度介质对药物的释放,评估乙醇导致剂量倾泻的可能性。我国国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)及美国 FDA 均已发布乙醇剂量倾泻相关研究指南^[21-22],申请人需选择合适考察条件,对比研究不同乙醇浓度下仿制制剂与参比制剂释放趋势,以确保仿制制剂在乙醇介质剂量倾泻风险不高于参比制剂。

3.3 晶型

硝苯地平具有多晶型,文献[23]报道了晶型I、晶型II、1,4-二氧六环溶剂化物、二水合物、无定形。不同晶型具有不同理化性质,可能对药物稳定性、溶出度及生物利用度等产生影响。在硝苯地平控释片仿制研究过程中需对原料药、自制制剂及参比制剂晶型进行考察,必要时对中间产品的晶型进行研究,以证明制剂过程中晶型稳定。本品处方中含多个辅料,晶型研究时需关注辅料干扰。另外,需在稳定性考察期间对制剂晶型进行研究,以证明制剂在储存期间晶型稳定^[24]。

4 其他常见问题

制剂生产时,除采用拟定粒径范围内原料药直接投料之外,部分申请人在原料药投料前进行粉碎预处理,由于粉碎参数对粒径影响较大,需关注粉碎参数筛选及粉碎后粒径范围制定合理性,并应在工艺验证中对粉碎工序进行验证。双层片压制时应明确含药层片重折算方式,含药层及双层片硬度范围制定依据,关注双层片压片时设备流畅性及稳定性。本品存在多个生产工序,生产周期较长,应关注中间产品存放条件、存放时限,并进行相关支持性研究^[25]。若原料药存在微粉化操作,暂存期间粉碎后

原料药可能再次聚集,粒径可能发生变化,需在暂存期间考察时予以关注。若制剂采用高密度聚乙烯瓶多剂量包装形式,需结合说明书中用法用量开展包装系统开启后的使用中稳定性考察^[26]。除上述常见问题之外,本品还应符合仿制药注册申报相关法规、指导原则等相关要求。

5 总结与讨论

本研究就硝苯地平控释片注册申报过程中药学常见问题进行分析,鉴于不同企业对产品的理解、研发程度及申报资料撰写情况存在差异,以上讨论仅为个人观点,并未涵盖注册申报存在的所有问题,关于渗透泵控释制剂处方工艺方面其他注意事项也可参考笔者此前论述^[27]。硝苯地平控释片具有一定技术难度,仿制研究不应只局限于“形似”,而更应结合渗透泵控释制剂特点,对参比制剂进行深入剖析,并结合硝苯地平控释片特性进行全面研究,进而达到“形神兼备”,以保证仿制制剂与参比制剂质量等同。

REFERENCES

- [1] SORKIN E M, CLISSOLD S P, BROGDEN R N. Nifedipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders[J]. *Drugs*, 1985, 30(3): 182-274.
- [2] SWANSON D R, BARCLAY B L, WONG P S L, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system[J]. *Am J Med*, 1987, 83(6): 3-9.
- [3] LI Y, PAN H, DUAN H, et al. Double-layered osmotic pump controlled release tablets of actarit: *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, 14(3): 340-348.
- [4] BAYER INTELLECTUAL PROPERTY CO., LTD. Drug formulations containing nifedipine or nisodipine and angiotensin II antagonists and/or diuretics;China,CN106214659A[P]. 2016-12-14.
- [5] ROSZDRAVNADZOR. Information of Osmo-Adalat [EB/OL]. (2019-04-16) [2024-01-20]. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=42da5494-fae6-48f6-8c68-1fd8d4919ab5&t=.
- [6] EMC. Summary of Product Characteristics (SmPC), Adalat LA 30 mg prolonged-release tablets [EB/OL]. (2020-11-13) [2024-01-20]. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6180/smpc>.
- [7] PharmNet. Bund. Fachinformation, Adalat LA 30 mg, Retard-tabletten [EB/OL]. (2022-05-18) [2024-01-20]. <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additional/DocDownload.xhtml?dntObjId=e33b44ca-2ada-4db9-bf09-9b4ab6323347>.
- [8] VERMA R K, KRISHNA D M, GARG S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems[J]. *J Controlled Release*, 2002, 79(1/3): 7-27.
- [9] MA L, DENG L, CHEN J. Applications of poly (ethylene oxide) in controlled release tablet systems: a review[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(7): 845-851.
- [10] NADER A M, QUINNEY S K, FADDA H M, et al. Effect of gastric fluid volume on the *in vitro* dissolution and *in vivo* absorption of BCS class II drugs: a case study with nifedipine [J].

AAPS J, 2016, 18(4): 981-988.

- [11] GHOSH A, MAJUMDER A. Drug Delivery Through Osmotic Systems-An Overview[J]. *J Appl Pharm Sci*, 2011, 1(2):38-49.
- [12] HERTING M G, KLEINEBUDE P. Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties[J]. *Int J Pharm*, 2007, 338(1/2):110-118.
- [13] DE LUCA M, IOELE G, RAGNO G. 1, 4-Dihydropyridine anti-hypertensive drugs: Recent advances in photostabilization strategies[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 1-13.
- [14] WANG X, LEI H, BERGER R, et al. Hygroscopic properties of NaCl nanoparticles on the surface: a scanning force microscopy study [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2020, 22(18): 9967-9973.
- [15] WU L, WANG L, WANG S, et al. Three dimensional structural insight of laser drilled orifices in osmotic pump tablets[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 93:287-294. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.08.039.
- [16] MALATERRE V, OGORKA J, LOGGIA N, et al. Approach to design push-pull osmotic pumps[J]. *Int J Pharm*, 2009, 376(1/2): 56-62.
- [17] ZHOU Z, DU C, LI T, et al. Thermal post-treatment alters nutrient release from a controlled-release fertilizer coated with a waterborne polymer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 1-9.
- [18] CDE. Guiding principles for pharmaceutical research technology of oral sustained-release formulations of chemical drugs [EB/OL]. (2007-10-23) [2024-01-20]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=dac5b835d998583987208ad6fe9d01b>.
- [19] FDA. Drug@FDA, Labels for NDA 019684 [EB/OL]. (2021-11-09) [2024-01-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019684s0331bl.pdf.
- [20] NMPA. Technical guidelines for the study of human bioequivalence of chemical generic drugs using pharmacokinetic parameters as endpoint evaluation indicators [EB/OL]. (2016-03-18) [2024-01-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20160318210001725.html>.
- [21] CDE. Guiding principles for pharmaceutical research technology of oral controlled release formulations of chemical generic drugs in ethanol dose pouring test [EB/OL]. (2022-11-07) [2024-01-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cd0b414826862271694b629472e3964c>.
- [22] FDA. Guidance for industry bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs-general considerations [EB/OL]. (2019-02-16) [2024-01-20]. <https://www.fda.gov/media/88254/Download>.
- [23] CAIRA M R, ROBBERTSE Y, BERGH J J, et al. Structural characterization, physicochemical properties, and thermal stability of three crystal forms of nifedipine [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92(12): 2519-2533.
- [24] CDE. Guiding principles for the research technology of chemical generic drug crystal forms [EB/OL]. (2021-12-23) [2024-01-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0865981f43397249e373ee6d6e5bd66b>.
- [25] WHO. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Technical report series No. 992, annex 4: general guidance on hold-time studies [EB/OL] [2024-01-20]. http://www.who.int/medicine/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/trs_992/en/.
- [26] NMPA. Technical guidelines for stability research of chemical drugs (raw materials and preparations) [EB/OL]. (2015-02-05) [2024-01-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20150205120001100.html>.
- [27] HAN Y C, SI X F, X X H, et al. General considerations on generic preparation study of double-layered push-pull osmotic pump controlled-release preparations [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2022, 31(13):1254-1258. (收稿日期:2024-01-23)