化学仿制药微球注射剂药学研究的一般考虑

General Considerations for Pharmaceutical Research on Generic Injectable Microspheres of Chemical Drugs

那馨竹，章俊麟*，胡玉玺

（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

NA Xinzhu, ZHANG Junlin*, HU Yuxi

（*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*）

摘要：随着材料科学的发展和制药工业水平的进步，采用可生物降解的聚合物载体材料将化学药物制备为微球注射剂，可解决药物半衰期短、需频繁给药的问题。但由于微球制备技术较为复杂，实现产业化较困难，目前上市的微球药物制剂较少。并且，对基于微球的长效注射剂进行仿制也存在较高的技术壁垒，仿制产品数量更是寥寥无几。文章参考化学药品注射剂仿制药相关技术要求，结合微球注射剂的产品特点和相关文献资料，对其处方工艺开发、质量和稳定性研究等需要关注的内容进行讨论，以期为化学仿制药微球注射剂的药学研究提供参考。

关键词：特殊注射剂；微球；仿制药；一致性评价

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)08-1265-04

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.08.018

微球系指药物溶解或分散在载体辅料中形成的微小球状实体，粒径通常为 1 ～ 250 μm；其用作药物载体的研究始于 20 世纪 70 年代中期，常以可生物降解材料制备，目前是制备小分子化学药物、多肽类药物缓控释注射剂的主要形式。微球注射剂经皮下或肌内注射后，药物将随着骨架材料的生物降解缓慢释放，解决了药物由于半衰期短而需频繁给药的问题。目前国内外上市的缓控释微球注射剂产品主要有注射用利培酮微球、注射用醋酸亮丙瑞林微球、注射用醋酸曲普瑞林微球、注射用艾塞那肽微球等。

本研究根据仿制药研究技术要求，结合微球注射剂的产品特点和相关文献资料，简单阐述化学仿制药微球注射剂的处方工艺开发以及质量和稳定性研究中需关注的内容。文章内容仅为个人观点，对于仿制药微球制剂的实际研发、注册与申报仍有考虑不足之处，仍需在实践中继续加以完善。

1　参比制剂

仿制药是指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的药品[1]。因此，仿制药开发的最初工作便是参照国家药品监督管理局发布的《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》选择合理的参比制剂。具体可参考国家药品监督管理局公布的仿制药参比制剂目录进行选择。

2　处方研究

注射剂仿制药的处方组成通常应与参比制剂相同，即辅料种类和用量通常应与参比制剂相同。辅料的用量相同是指仿制药辅料用量为参比制剂相应辅料用量的 95%～ 105%[2]。美、欧、日等药品监管机构官方网站中的相关栏目，如FDA的“Approved Drug Products”、EMA 的“Medicines”和日本医疗器械审评审批机构（PMDA）的“日本医疗用医药品信息查询”，通常会公开注射给药途径产品的处方组成，供仿制药研发企业参考。但需要注意的是微球属特殊注射剂，与普通注射剂最大的区别在于其生产过程的处方组成与成品的最终处方不同。而

收稿日期：2022-11-01

作者简介：那馨竹(1989—)，女，硕士研究生，专业方向：化学仿制药药学技术审评。

通信作者：章俊麟(1985—)，女，副主任药师，从事化学药品药学技术审评工作。

E-mail：zhangjl@cde.org.cn

参比制剂微球部分的公开信息往往是最终的成分组成，实际生产过程中原辅料的加入量和加入比例，工艺中使用但最终会被除去的溶剂和试剂的种类和用量，以及是否存在过量灌装等信息，需要在对参比制剂质量进行全面剖析的基础上，开展大量处方筛选试验进行初步确认，并根据商业化批量下多批产品的生产工艺和临床试验的结果进行最终确定。

例如，2000 年在美国上市的注射用醋酸曲普瑞林微球，给药途径为肌内注射，有 3 个规格：3.75、11.25 和 22.5 mg，给药频率分别为每 4、12 和 24 周给药 1 次，在晚期前列腺癌的姑息性治疗中显著提升了患者依从性。注射用醋酸曲普瑞林微球产品中，微球部分所用辅料包括丙交酯乙交酯共聚物（PLGA）、甘露醇、羧甲纤维素钠和聚山梨酯 80。因此在仿制药研发前期，需要考察制备 PLGA 微球过程中常用的有机溶剂和试剂，包括二氯甲烷、聚乙烯醇、乙醇、乙酸乙酯、正庚烷等 [3]，确定所需的种类和用量；其他原辅料的加入量，也需要根据处方工艺的筛选结果确定。

为方便临床使用，许多微球注射剂配有专用溶剂。例如，注射用醋酸亮丙瑞林微球的所附溶剂组成为羧甲纤维素钠、聚山梨酯 80、甘露醇、冰乙酸和注射用水 [4]，其中羧甲纤维素钠和聚山梨酯 80 对配伍后的微球起助悬作用。对于所附溶剂，建议仿制药的处方组成与参比制剂相同，其中羧甲纤维素钠的型号可能会影响配伍后微球的混悬效果，因此需进行筛选以保证仿制微球混悬后的药液黏度与参比制剂一致。

目前已上市的微球注射剂大多以 PLGA 及纤维素衍生物为载体材料。《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）收载了 3 种型号的供注射用 PLGA，丙交酯和乙交酯的摩尔百分比分别为 50 ∶ 50、75 ∶ 25、85 ∶ 15。PLGA 型号会影响微球中药物的释放行为，因此在参比制剂处方的公开信息基础上，建议对参比制剂中 PLGA 材料的丙交酯和乙交酯的摩尔百分比、相对分子质量分布、玻璃化转变温度等参数进行考察，以确定仿制药采用的 PLGA 型号。

聚合物载体材料的内控标准除需要符合 ChP 2020 要求外，还应参考辅料供应商设置的标准并结合微球注射剂的关键质量属性（如微球释放度等）评估结果增加必要的考察项目。对于微球制备完成后加入并最终进入无菌分装工序的分散剂等辅料，如甘露醇、蔗糖等，则均需要符合无菌控制的要求。对于工艺过程中用到的溶剂、试剂，如二氯甲烷、聚乙烯醇等，需要参照 ChP 2020 和国家标准等建立内控标准，并对其可能引入的杂质制定合理的控制策略。

3　生产工艺

常见的微球制备方法包括乳化 - 溶剂蒸发法、喷雾干燥法和相分离法等 [5—6]。选择与参比制剂相同的制备方法可降低产品开发失败的风险。通过 FDA 橙皮书等专利链接可获取参比制剂的相关工艺信息，可供仿制药工艺开发参考。

微球的制备工艺复杂。以相分离法制备微球的流程为例，专利 [7—8] 公开的工艺过程包括：① 选取适宜的溶剂溶解聚合物载体材料，但原料药在该溶剂中应不溶；② 选取适宜的溶剂溶解原料药，但聚合物载体材料在该溶剂中应不溶；③ 将步骤②所得溶液加至步骤①所得溶液中，混合后添加第三相溶剂诱导微球形成；④ 在步骤③形成的体系中添加固化剂进行微球固化；⑤ 收集微球。

在仿制药工艺研究方面，建议结合产品关键质量属性重点关注以下环节：各步骤物料的配制温度、加入顺序、搅拌速度与时间；微球干燥的温度和时间，必要时可考虑减压干燥法，避免高温对药物结构的破坏。灌装过程的温度和时间，以及装量的拟定范围等也对产品治疗效果具有一定影响，不应忽视。

微球的制备、干燥与灌装通常在无菌环境下进行，商业化生产过程应明确各步骤的生产时限控制要求，对无菌工艺过程进行严格控制和充分验证，包括除菌过滤工艺验证、无菌工艺模拟试验等。各步骤的配制溶液在除菌过滤前均应考虑增加微生物负荷检查，以降低微生物引入风险。微球作为中间产品，质量控制可参考成品质量标准定入关键项目。

此外，生产过程可能采用大量有机溶剂，因此在组件相容性、除菌过滤系统适用性研究中需充分考虑各步骤的实际生产情况，避免采用不相容溶剂进行模拟试验。

微球为特殊注射剂，制备规模（批量）的变化可能影响其质量和疗效。因此，关键批次（如临床批、工艺验证批等）和商业批的生产工艺及批量原则上应保持一致[2]。

4 质量研究

对于微球类特殊注射剂的仿制，可考虑采取逐步递进的研究策略。仿制药与参比制剂的药学比较研究结果相一致，是后续继续开展人体生物等效性研究和（或）临床研究的前提[2]。因此，首先应通过各种表征方法证明仿制药的关键质量属性与参比制剂一致。

除注射剂的一般质量属性外，还应关注与微球制剂相关的质量指标，如微球的形态、粒径和粒度分布，体外释放度及突释率，载药量和包封率，聚合物载体材料的相对分子质量分布、玻璃化转变温度，残留溶剂等[5]，以及为模拟临床使用进行的分散性和通针性研究等。以 PMDA 公开的微球产品[9]信息为例，微球质量研究包括性状、鉴别、复溶后外观、粒径和粒度分布、pH 值、有关物质（包括辅料引入的杂质）、相对分子质量分布、释放度、残留溶剂、含量、细菌内毒素与无菌保证，以及其他由于信息保护而未公开的内容等。

微球注射剂为缓释产品，其体外药物释放度与体内疗效密切相关，也是此类制剂的关键质量属性。因此，仿制药研发时可参考 FDA 溶出度数据库建立适当的方法，进行与参比制剂释放度（包括突释率）的对比研究，以降低仿制产品在临床试验中生物不等效的风险。同时，应结合临床批样品的实测结果，选取多个释放度时间点拟定控制限度，以确保仿制产品的批内和批间一致性。

微球注射剂不同于普通注射剂，无菌检查须包括微球外部和微球内部检查，其中，微球外部的无菌检查应考虑微球混悬状态对于培养基染菌现象判断的影响；在进行微球内部无菌检查时需先筛选溶解微球所用的溶剂，避免溶剂影响微生物存活而造成的假阴性结果[10]。

建议采用至少 3 批商业化规模工艺生产的仿制药与多批参比制剂进行体外对比研究[2]。提供各项对比研究所采用的分析方法及方法学验证资料，明确评价指标、标准及确定依据。

5 稳定性

常规的稳定性考察试验所选用的样品和条件应符合相关指导原则要求[2,11]，样品的放置方式建议包括正置、倒置和水平放置。此外，还需要进行配伍稳定性考察，该项目的试验设计应能够充分模拟临床使用的极限条件。稳定性考察指标建议包括本品质量研究部分确定的关键质量属性；包材相容性和容器密封性研究可与常规稳定性研究同步进行。

6 讨论

综合微球注射剂的处方、生产工艺、质量和稳定性研究可知，化学仿制药微球注射剂的开发技术含量高、开发难度大，相较于常规注射剂需要开展更多的对比研究，投入大、失败风险高，这可能也是目前国内外微球注射剂仿制药上市数量少的原因。建议在开发微球制剂时采取逐步递进的原则。前期需进行充分的文献调研，并对参比制剂进行全面的质量剖析，以降低产品开发失败的风险。开发过程中，需要进行大量的药学对比试验，全面证明仿制药与参比制剂的质量一致性，并最终通过临床试验证明其与参比制剂的疗效一致性。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局．国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020 年第 44 号)[EB/OL]．(2020-06-30)[2022-11-01]．https://www．nmpa．gov．cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200630180301525．html．

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心．国家药监局药审中心关于发布《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等 3 个文件的通告(2020 年第 2 号)[EB/OL]．(2020-05-14)[2022-10-31]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11．

[3] 刘志红. 醋酸曲普瑞林-PLGA缓释微球的研究[D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2005.
[4] FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs: LUPRON DEPOT-PED KIT [EB/OL]. (2022-04-22)[2022-10-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020263s050lbl.pdf.
[5] 郭宁子, 辛中帅, 杨化新. 微球制剂质量控制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015, **24**(18): 2115-2121.
[6] 孙考祥, 梁荣才, 王麒麟, 等. 利培酮缓释微球组合物: 中国, 103338752A [P]. 2014-10-29.
[7] 山本一路, 山田明子, 畑善夫. 缓释组合物及其制备方法: 中国, 1535141A [P]. 2004-10-06.
[8] BODMER D, FONG J W, KISSEL T, *et al*. Sustained released formulations of water soluble peptides: US, 5639480A [P]. 1997-06-17.
[9] PMDA. Review report: Sandostain®LAR®kit for i. m. injection [EB/OL]. (2004-04-23)[2022-10-31]. https://www.pmda.go.jp/drugs/2004/P200400010/53029300_21600AMY00140_A100_1.pdf.
[10] 王似锦, 刘文杰, 高　春. 注射用利培酮微球无菌检查法的建立[J]. 中国新药杂志, 2013, **22**(11): 1341-1344.
[11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则[EB/OL]. (2015-02-05)[2022-10-31]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=6b9ad2450b24b5190bdc3156c341d3f3.

(上接第1258页)

吸水速度加快，导致片剂释放加快；较低的MCC用量及适量的乳糖和玉米淀粉可使片剂的释放速率更接近参比制剂。选用不同方式加入HPMC及采用不同型号HPMC进行制粒时，颗粒大小及粘筛情况有所不同，并且随着HPMC用量增加，释放速度减慢，故HPMC用量对**1**片的释放行为影响较大。

本研究通过调整辅料的比例及型号优化处方，通过相似因子法评价自制制剂与参比制剂体外释放曲线的相似性[7—9]，最终获得的优化处方为R_9。按R_9制备3批中试规模的**1**片，其在3种方案释放介质中的释放曲线均与参比制剂一致(f_2>50)。自制制剂在加速条件下放置6个月后，除去包衣，其性状、释放曲线、含量和有关物质无明显变化，可初步判断自制制剂的处方和工艺具有合理性和可行性。

参考文献：

[1] 佚名. 新闻视窗[J]. 世界临床药物, 2008, **29**(12): 762-763.
[2] 邵　亮, 倪　扬, 许明珍, 等. 液-质联用法测定人血浆中卢非酰胺的浓度及其在药学研究中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2016, **36**(12): 988-992.
[3] 邵利娟, 卢立欣, 杨　静. 新型癫痫治疗药－卢非酰胺[J]. 齐鲁药事, 2010, **29**(1): 60-61.
[4] 封宇飞, 徐巧玲, 李文英, 等. 新型抗癫痫药卢非酰胺的药理与临床[J]. 中国新药杂志, 2009, **23**(18): 1182-1185.
[5] 赵　洁, 易　红, 刘晓谦, 等. 流通池法测定药物溶出度的应用进展[J]. 中国药学杂志, 2014, **49**(17): 1486-1490.
[6] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告(2016年第61号)[EB/OL]. (2016-03-18)[2022-07-08]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html.
[7] 祝丽欣, 陈　芝, 郭　莹, 等. f_2相似因子法评价银杏酮酯缓释微丸大类成分总黄酮和各类成分的体外释放相关性研究[J]. 中草药, 2015, **46**(23): 3482-3488.
[8] 高永坚, 袁春平, 郭　静, 等. 相似因子法评价替米沙坦氢氯噻嗪片自研制剂与原研制剂溶出曲线的相似性[J]. 中国药学杂志, 2018, **53**(6): 460-466.
[9] 孔　彬, 刘晓霞. 国产与进口尼莫地平片溶出曲线相似性分析[J]. 医药导报, 2021, **40**(2): 252-256.