盐酸安非他酮口服调释制剂仿制药开发中药学研究的一般考虑

司晓菲，张仲恒，姜典卓*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：目前盐酸安非他酮的口服调释制剂已广泛应用于抗抑郁治疗，其仿制药的研发申报也成为一个热点，但不同的调释制剂在处方工艺、质量控制等方面存在较大差异。本研究基于文献调研及对目前申报资料的分析，从盐酸安非他酮口服调释制剂的处方工艺和质量控制角度，提出了仿制药药学研究的一般考虑，以期对该类仿制药物的研发和注册申报提供一定参考。建议考虑临床用药需求，结合原辅料性质、制剂释药机制等多方面因素，深入进行药学研究，以保证盐酸安非他酮口服调释制剂与参比制剂的质量和疗效一致性。

关键词：抑郁症；调释制剂；盐酸安非他酮；仿制药
中图分类号：R971+.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)05-0652-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.008

General Considerations on Pharmaceutical Development of Generic Oral Modified-release Formulations of Bupropion Hydrochloride

SI Xiaofei, ZHANG Zhongheng, JIANG Dianzhuo*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

ABSTRACT: At present, the oral modified-release preparations of bupropion hydrochloride have been widely used in antidepressant treatment, and the development of their generic drugs has also become one of the hot spots. There are great differences in the formulation process and quality control of different modified-release preparations. Based on analysis of relevant literature and the dossiers, some key points of the formulation process and quality control of oral bupropion hydrochloride modified-release preparations are discussed, and some general considerations about pharmaceutical studies are put forward, in order to provide certain references for the R&D of generic drugs. It's recommended to take clinical needs into account and conduct further in-depth pharmaceutical studies in combination with characteristics of drug substances and excipients as well as drug release mechanisms to ensure the consistency in quality and efficacy between the generic and reference drugs.

Key Words: depression; modified-release preparation; bupropion hydrochloride; generic drug

抑郁症是常见的精神障碍类疾病之一，目前病因未完全清楚，有研究认为是社会、心理和生理因素复杂作用的结果。文献显示2017年全球抑郁症患者约2.64亿人[1]，世界卫生组织预计到2030年抑郁症会成为欧洲和世界范围内最主要的疾病之一。2014年我国抑郁症患病率达到2.1%，并呈上升趋势[2]。长期的中度和重度抑郁症可能发展为严重疾病，使患者及其家庭、朋友甚至社会受到极大影响，并产生沉重的经济负担，是加重全球疾病负担的重大因素。抑郁症严重时可引发自杀，每年全球有约80万人因抑郁症自杀死亡[1]，还是世界各地的主要致残原因之一，因此抑郁症的早期识别和有效治疗可挽救生命。

针对中度和重度抑郁症，目前已有有效的心理和药物治疗方法，而药物治疗是一线治疗方式，能

收稿日期：2021-07-15
作者简介：司晓菲(1989—)，女，主管药师，从事化学药品技术审评工作。
通信作者：姜典卓(1978—)，男，副主任药师，从事化学药品技术审评工作。
E-mail：jiangdzh@cde.org.cn

对患者起到良好改善作用。盐酸安非他酮（bupropion hydrochloride，**1**）属单环氨基酮类衍生物，是去甲肾上腺素（NA）、多巴胺（DA）和 5- 羟色胺（5-HT）再摄取抑制剂，可用于治疗抑郁症和戒烟。目前 **1** 的药理作用机制尚不清楚，推测其抗抑郁作用由去甲肾上腺素能和（或）多巴胺能机制介导[3]。**1** 与三环类、选择性 5-HT 再摄入抑制剂（SSRIs）、5-HT 和 NA 再摄取抑制剂（SNRIs）等类型抗抑郁药的疗效相当，且不良反应较少，在抗抑郁药物中占据重要作用。

调释制剂［modified-release（MR）preparation］是指与同给药途径速释制剂相比，能够通过特殊的制剂设计和（或）制造方法改变活性物质释放速度和（或）部位的制剂[4]。MR 制剂包括缓释制剂和迟释制剂，其中缓释制剂可降低给药频率和减小血药浓度波动[5]。近年来，口服 MR 制剂技术逐渐成熟，对提高用药依从性和疗效、减轻不良反应起到了良好作用。

本研究主要针对 **1** 口服 MR 制剂的开发进行讨论，从处方工艺、质量控制、包材和稳定性等方面阐述本品仿制制剂药学研究需关注的问题。所述内容仅代表个人观点和审评体会，供大家参考。

1 1 口服 MR 制剂的国内外上市情况

1.1 美国上市情况

由英国葛兰素史克公司开发上市的 **1** 制剂有普通片、12 h 缓释片和 24 h 缓释片，其仿制制剂也均已上市。

普通片（商品名 Wellbutrin）：1985 年在美国上市，规格为 50、75 和 100 mg，用于治疗抑郁症，目前 3 规格均已撤市（非安全性和有效性问题），仿制制剂仍在销售。

12 h 缓释片（商品名 Wellbutrin SR）：1996 年在美国上市，规格为 50（已撤市，非安全性和有效性原因）、100、150 和 200 mg，用于治疗抑郁症。

12 h 缓释片（商品名 Zyban）：1997 年在美国上市，规格为 150 mg，用于辅助戒烟的治疗。

24 h 缓释片（商品名 Wellbutrin XL）：2003 年在美国上市，规格为 150 和 300 mg，用于治疗抑郁症和季节性情感障碍。

24 h 缓释片（商品名 Forfivo XL）：由美国 Alvogen 公司研发，2011 年在美国上市，规格为 450 mg，用于治疗抑郁症。

1.2 欧洲上市情况

12 h 缓释片（商品名 Zyban，规格 150 mg）、24 h 缓释片（商品名 Wellbutrin XR，规格 150 和 300 mg）及其仿制制剂在欧洲多国上市，目前产品多通过互认可程序（mutual recognized procedure，MRP）获得批准上市，欧洲多国间商品名存在不同。

1.3 中国上市情况

1 缓释片（Ⅰ）（即 12 h 缓释片）原研产品暂未在国内上市。**1** 缓释片（Ⅱ）（即 24 h 缓释片）原研产品于 2020 年 3 月 3 日获准进入中国市场，批准规格为 150 和 300 mg，适应证为抑郁症。目前已批准多家国内企业生产 **1** 原料药、普通片（规格 75 和 100 mg）、12 h 缓释片（规格 100、150 和 200 mg），截至 2022 年 5 月底，已有 2 家国内企业的 24 h 缓释片（各有 2 个规格）在国内上市。

《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发［2005］44 号）中指出仿制药应与参比制剂质量和疗效一致。目前，国家药品监督管理局药品审评中心发布的《化学仿制药参比制剂目录》（截至 2022 年 5 月第 53 批）已公布 **1** 缓释片的 7 个参比制剂（reference listed drug，RLD，见表 1），均为未进口原研药品（美国橙皮书），包含 12 h 缓释片和 24 h 缓释片。仿制药企业可以结合品种情况首先明确参比制剂的选择情况。

2 药学研究关注点

2.1 处方

1 缓释片（Ⅰ）和 **1** 缓释片（Ⅱ）已公布的参比制剂分别为凝胶型骨架片和膜控型缓释片。2 种缓释片处方组成和释药机制有明显差别，体外释药行为和体内药代行为也有差异。仿制制剂的释药机制不一定要与参比制剂相同，可结合具体情况选择合适的辅料，并进行处方筛选和优化。

2.1.1 1 缓释片（Ⅰ）参比制剂（商品名 Wellbutrin SR）

FDA 审评报告和说明书显示[6]，该制剂的辅

表 1　化学仿制药参比制剂目录中 1 的 MR 片剂的收录情况

Tab.1　RLDs of **1** MR Tablets in Reference Listed Drug for Chemical Generic Drugs

序号	英文名称(商品名)	规格	持证商
8-152	bupropion hydrochloride sustained-release tablets (Wellbutrin SR)	0.15 g	GlaxoSmithKline
22-284	bupropion hydrochloride sustained-release tablets (Wellbutrin SR)	100 mg	GlaxoSmithKline
22-285	bupropion hydrochloride sustained-release tablets (Wellbutrin SR/Zyban)	150 mg	GlaxoSmithKline
22-286	bupropion hydrochloride extended-release tablets (Wellbutrin XL)	150 mg	Valeant International Barbados SRL
22-287	bupropion hydrochloride sustained-release tablets (Wellbutrin SR)	200 mg	GlaxoSmithKline
22-288	bupropion hydrochloride extended-release tablets (Wellbutrin XL)	300 mg	Valeant International Barbados SRL
22-289	bupropion hydrochloride extended-release tablets (Forfivo XL)	450 mg	Alvogen Group Holdings LLC

料主要包括巴西棕榈蜡、半胱氨酸盐酸盐、羟丙甲纤维素、硬脂酸镁、微晶纤维素、聚乙二醇、聚山梨酯 80、二氧化钛等。

通常要对骨架凝胶材料进行筛选，骨架材料的种类、型号、用量及部分功能性指标（例如黏度和粒径、密度和比表面积等）可能对缓释制剂的释放产生影响，可通过体外释放试验等进行筛选研究。例如羟丙甲纤维素是国内外常用的制备缓控释制剂的亲水性凝胶骨架材料，通常根据甲氧基与羟丙氧基的含量分为 4 种取代型，同一取代型又可根据黏度情况分为不同的亚型。文献显示羟丙甲纤维素的不同特性指标对释放度存在一定影响[7—8]，因此可结合特性指标对释药控制性辅料进行着重研究。

稳定剂选择方面，美国专利（US 5358970、US 5427798）显示 **1** 在碱性条件下不稳定[9—10]，在处方片芯中加入稳定剂以维持合适的 pH 范围可防止 **1** 降解，其中可优选 L- 半胱氨酸盐酸盐一水合物。因此通过选择合适的功能性辅料可满足主成分释放的微环境要求。

2.1.2　**1** 缓释片（Ⅱ）参比制剂（商品名 Wellbutrin XL）

FDA 审评报告和说明书显示[3,11]，该制剂的辅料包括乙基纤维素、山嵛酸甘油酯、甲基丙烯酸聚合物分散体、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚维酮、二氧化硅、枸橼酸三乙酯。此膜控型缓释片采用缓控释包衣材料对片芯进行包衣，到达肠道时药物缓慢从制剂中释放出来。美国专利（US 143327）显示此缓释片包括片芯、第一缓释包衣层、第二包衣层，缓释包衣层中包含成膜材料乙基纤维素、致孔剂聚维酮、增塑剂聚乙二醇[12]。在不溶性包衣层的保护下，该缓释片在胃部转运过程中能保持完整，最后随粪便排出[3]。

通常，膜控材料的种类型号、膜控材料与致孔剂的用量比例、包衣增重等均可能对药物释放等关键质量属性有较大影响，处方筛选时可结合风险评估结果进行着重研究。不同规格产品的包衣增重可能需要结合实际情况进行调整。

2.2　生产工艺

2.2.1　工艺研究

通常可结合生产设备、实际生产经验等情况筛选合适的生产工艺，提供以大生产批量为依据的详细工艺描述。**1** 缓释片（Ⅰ）为常见的骨架型缓释片，制备工艺相对成熟。**1** 缓释片（Ⅱ）专利显示[10]，片芯可以采用流化床或普通制粒机制粒，压片步骤采用常规操作，包衣液可通过包衣机或流化床设备喷淋在片芯上，进行逐层包衣。

通常需要结合风险评估对影响制剂质量的工艺进行研究，通过研究结果确定是否纳入关键工艺参数，并提出合理的工艺参数范围，避免工艺参数过于宽泛。例如压片过程中主压力、压片速度、填料速度等可能影响片剂的释放度和含量均匀度等，风险较高，经过试验研究确定一定的工艺参数范围，以保证产品的关键质量属性不受影响，形成控制策略后更新风险评估等级。**1** 缓释片（Ⅱ）的包衣工艺通常作为影响药物释放的关键步骤，特别是针对多层包衣，各层均需达到合理的包衣增重。包衣时需结合物料状态，对各层包衣的工艺参数进行优化控制，例如出风温度、进风风量、进风温度、雾化压力、喷液速度等。同时如果包衣溶剂涉及有机溶剂（如常见的乙醇），包衣干燥过程可能影响制剂中残留溶剂的含量。

2.2.2 批量

样品注册批的批量应照《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求》中的相关要求执行[13]。

2.3 原辅包质量控制

2.3.1 原料药

根据美国国家儿童健康和人类发展研究所（NICHD）和FDA的研究归纳，安非他酮为生物药剂学分类系统（BCS）Ⅰ类药物，具有高溶解性和高渗透性。在一定剂量范围内，安非他酮及其代谢物显示线性动力学[3]。近期文献显示**1**存在多晶型现象[14]，需明确仿制制剂的晶型，并关注多批仿制制剂的晶型一致性和稳定性问题。通常，仿制制剂应选择与参比制剂一致的晶型，无论选择哪种晶型，充分的理化性质研究和稳定性研究是必要的。文献显示安非他酮在碱性条件下相对易降解[9−10]，可能的降解机制为水解和氧化作用。对于粒径控制项，可结合粒径对药品质量影响的研究，开发合理的、经过验证的粒径测定方法，酌情进行三级粒度控制［$d(0.1)$、$d(0.5)$和$d(0.9)$］。

2.3.2 辅料和包材

需要明确辅料规格型号，仿制制剂应对辅料的关键质量属性进行明确，如粒径、表面积、松密度等，并制定合理的内控标准。原研制剂进口说明书显示其包装为能防止儿童开启瓶盖的高密度聚乙烯瓶，仿制制剂进行包材选择时可结合稳定性数据等参考选择瓶装或其他包装形式。特别是针对中美、中欧等双报品种，需要注意辅料和包材内控标准应结合《中华人民共和国药典》（ChP）及国家标准要求进行相应的完善。

2.4 质量研究与标准控制

2.4.1 药典收载情况

1原料药、普通片和缓释片（12和24 h）均已收载入美国药典（USP）43版；ChP 2020尚未收载**1**的24 h缓释片，英国药典（BP）2020版和欧洲药典（EP）10.0版也尚未收载该品种。

2.4.2 质量控制

质量属性应包括但不限于性状、鉴别、有关物质、溶出或释放度、含量等。可结合国内外药典收载项目情况等开展相应研究。

原料药合成通常经间氯苯丙酮在α位进行卤代反应，与叔丁胺反应后成盐得到。本品有关物质研究中，杂质谱分析需结合起始物料、工艺中间体、副反应产物、反应试剂、降解途径等因素进行合理研究，制备各中间体的工艺参数以及成品精制过程中关键结晶参数的变更也可能会引起制剂杂质谱的改变，需结合原料药内控标准明确各杂质的控制策略。USP 43中**1**原料药标准收载了10个已知杂质，方法1检查杂质3-氯苯甲酸，方法2检查其他9个已知杂质、其他单个杂质和总杂质。其中，应注意对遗传毒性杂质的研究和限度设定。USP 43中**1**制剂标准收载了7个已知杂质、其他单个杂质和总杂质，按不同规格（规格≤100 mg和规格≥150 mg）拟定了不同的杂质限度。

体外溶出或释放度是有效控制产品质量的重要指标，一定程度上可为体内生物等效性（BE）研究提供支持[15]。对于缓控释制剂，释药特性与其有效性和安全性的相关性较大。建立的溶出或释放度测定方法如果具有一定的体内外相关性，则用体外数据预测体内释放行为更有意义。建立溶出或释放测定方法时需要对**1**的物理化学性质进行研究，考察原料药在不同介质和pH值条件下的溶解度和稳定性，并结合药物的制剂学特征，选择适宜的溶出装置、溶出或释放介质及用量。释放度研究中，可参考FDA溶出方法数据库收载的方法。USP 43中包含针对**1**的12和24 h缓释片的多种释放度测定方法，12 h缓释片有测试1、2、3、5等9种方法，24 h缓释片有测试4、6、8、11等14种方法。不同方法的溶出装置、释放介质、转速和限度设定存在差异，可结合具体缓释片的释药机制和释放性质等筛选合理方法。另外由于ChP和USP对释放度结果的判定依据存在差异，还要明确所用方法选择的判定依据。

质量对比研究中，通常需提供多批仿制制剂和相应规格多批参比制剂的全面质量对比研究数据，包含多种介质中释放曲线对比，以证明仿制制剂和参比制剂质量相当。部分双报品种可能仅提供了某

一种介质中的溶出或释放对比研究数据，若能提供更详细的多介质中溶出或释放对比数据，则有利于充分评估仿制制剂和参比制剂的质量一致性。

2.5 稳定性

可以参考稳定性试验相关指导原则进行稳定性研究。该制剂品种参比制剂为瓶装，如果仿制制剂涉及多剂量包装，需关注使用中的稳定性研究。仿制制剂的贮存条件可以参考国内外药典、参比制剂和自身稳定性数据等拟定，制定合理的有效期。

2.6 其他需关注问题

2.6.1 乙醇剂量倾泻试验

《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》中指出[16]，饮用含酒精饮料可能会影响药物自 MR 制剂中的释放行为。可以参考 FDA 个药指南并结合我国现有法规的技术要求进行乙醇剂量倾泻试验研究。**1** 缓释片的 2 个 FDA 个药指南（2013 年 3 月草案）中提出了 2 种缓释制剂的乙醇剂量倾泻试验溶出条件[17—18]：溶出介质为 0.1 mol/L 盐酸，溶出介质体积为 900 ml，采用桨法 50 r/min（12 h 缓释片）或篮法 75 r/min（24 h 缓释片），每间隔 15 min 取样 1 次，共考察 2 h，乙醇添加浓度为 0、5%、10%、20%和 40%。若存在乙醇剂量倾泻情况，应明确仿制制剂的安全性风险不高于参比制剂。

2.6.2 多规格间的 BE 豁免

根据 **1** 缓释片的 FDA 个药指南（2013 年 3 月草案）[17—18]，12 h 缓释片对照标准制剂（reference standard，RS）规格为 200 mg，24 h 缓释片 RS 规格为 300 mg。通常，不同规格产品在释药机制相同、处方相似、多介质中体外释放相似的情况下，可考虑 MR 制剂的其他规格与 BE 规格的生物等效性豁免[16]。

针对 MR 制剂“处方比例相似性”的问题，仿制药企业需加强关注，国内指导原则中暂未明确此问题，可参考 FDA 和 EMA 的相关指导原则[5,19]，并结合国内最新文件发布情况来考虑，若处方非等比例，应证明比例是合理的，且与产品的释放机制相适应[20]，以便为规格间 BE 豁免提供充足依据。

3 结语

目前国内外已上市了多种 **1** 口服 MR 制剂，在满足临床用药需求和公共卫生安全需求方面发挥了较大作用。仿制制剂在进行药学研究时，可结合国外审评报告、专利等文献资料和试验研究，对参比制剂的关键质量属性进行深入分析，关注处方中有特殊作用的辅料，并结合原料药的特点和工艺特点有针对性地进行工艺研究，进而确定处方工艺。质量控制部分，应建立严格的质量标准，制定合理的质量控制策略，在拟定的有效期内保证产品的质量。

参考文献：

[1] WHO. Depression [EB/OL]. [2021-07-13]. https://www. who. int/news-room/fact-sheets/detail/depression.

[2] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019—2030年)[EB/OL]. [2021-07-13]. http://www. gov. cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694. htm.

[3] FDA. Wellbutrin XL® (bupropion hydrochloride extended-release) tablets for oral use [EB/OL]. [2021-07-13]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2019/021515s040lbl. pdf.

[4] EMA. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms [EB/OL]. (2014-11-20) [2021-07-13]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en. pdf.

[5] FDA. Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs – general considerations [EB/OL]. [2021-07-13]. https://www. fda. gov/media/88254/download.

[6] FDA. Wellbutrin SR (bupropion hydrochloride) sustained-release tablets, for oral use [EB/OL]. [2021-07-13]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2020/020358s064lbl. pdf.

[7] 宫艳畅, 杨白雪, 孙瑞濛, 等. 羟丙甲纤维素的来源差异对其性质及功能性的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(9): 1178-1183.

[8] 张敬真, 张雪梅, 丁嘉信, 等. 羟丙甲纤维素的关键质量属性对双氯芬酸钠缓释片体外释放的影响[J]. 中国药学杂志, 2019, **54**(5): 382-389.

[9] RUFF M D, KALIDINDI S R, SUTTON J E Jr. Pharmaceutical composition containing bupropion hydrochloride and a stabilizer: US, 5358970 [P]. 1994-10-25.

[10] LUDWIG J S G, BASS W L Jr, SUTTON J S Jr. Controlled sustained release tablets containing bupropion: US, 5427798 [P]. 1995-06-27.

[11] FDA. 21-515 CHEMISTRY REVIEW(S). Wellbutrin (bupropion hydrochloride) extended release tablets [EB/OL]. (2003-08-28) [2021-07-13]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/021515_Wellbutrin_chemr.PDF.

[12] SETH P. Delayed release coated tablet of bupropion hydrochloride: US, 6143327 [P]. 2000-11-07.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药注册批生产规模的一般性要求[EB/OL]. (2018-06-22) [2021-07-13]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ed6b8e3c5c36edb40b1e19965092cfd7.

[14] MACCARONI E, MALPEZZI L, MASCIOCCHI N. Structures from powders: bupropion hydrochloride [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, **50**(2): 257-261.

[15] 赵悦清, 周仕海, 柳文洁, 等. 口服固体制剂溶出方法建立和验证的技术探讨[J]. 药学学报, 2018, **53**(2): 202-209.

[16] 国家药品监督管理局. 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]. (2016-03-18)[2021-07-13]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html.

[17] FDA. Draft guidance on bupropion hydrochloride [EB/OL]. [2021-07-13]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Bupropion_HCl_ERtab_20358_20711_RV03-13.pdf.

[18] FDA. Draft guidance on bupropion hydrochloride [EB/OL]. [2021-07-13]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Bupropion_HCl_ERtab_21515_RV03-13.pdf.

[19] EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence [EB/OL]. (2010-01-20)[2021-07-13]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.

[20] 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]. (2022-01-21)[2022-05-30]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d4b0c931e393e5a803d77ddc31383008.