

仿制药盐酸胍法辛缓释片的制备及体外评价

沈广青, 彭俊清*, 陆竞, 黄日, 聂倩兰(浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317024)

摘要: 目的 制备仿制药盐酸胍法辛缓释片, 并探究仿制缓释制剂处方开发思路。方法 以 CFDA 等发布的仿制药研究和评价相关指导原则为导向, 结合参比制剂处方进行分析, 对仿制药的体外释放度、稳定性和工艺进行研究。结果 用筛选得到的最佳处方完成盐酸胍法辛缓释片的批量生产, 可实现仿制药与参比制剂在多种介质下释药曲线相似, 同时满足小规格仿制药的生物等效性豁免需求。结论 仿制药盐酸胍法辛缓释片处方设计合理, 制剂制备工艺可行。

关键词: 盐酸胍法辛; 缓释制剂; 体外释放; 释放度相似性

中图分类号: R944.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)17-2103-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.17.010

引用本文: 沈广青, 彭俊清, 陆竞, 等. 仿制药盐酸胍法辛缓释片的制备及体外评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2103-2108.

Preparation and *in Vitro* Evaluation of Generics of Guanfacine Hydrochloride Extended-release Tablets

SHEN Guangqing, PENG Junqing*, LU Jing, HUANG Ri, NIE Qianlan(Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Linhai 317024, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare generics of guanfacine hydrochloride extended-release tablets and study the development way of generics extended-release prescription. **METHODS** Following the guiding principles of the CFDA on generics research and analysis of the reference listed drug, the formulation was proposed and evaluated with regards to the *in vitro* release, stability and technology. **RESULTS** The optimal formulation had the acceptable attributes for mass production. Generic drugs and reference preparation can be released in a variety of media similar curves, while meeting the bioequivalency exemption requirements of small generics. **CONCLUSION** The formulation and technology of guanfacine extended-release tablets is properly developed.

KEYWORDS: guanfacine hydrochloride; extended-release; release *in vitro*; release similarity

国家药品监督管理局于 2017 年 10 月发布的《药品注册管理办法(修订稿)》明确阐述了仿制药研究与评价的基本原则。仿制药品必须与参比制剂进行质量对比和生物等效性(bioequivalency, BE)研究。通常仿制药在开展 BE 研究之前, 常用的评价方法包括: 仿制药的体外多介质曲线与参比制剂进行对比, 如果曲线能够达到高度匹配, 在原理上表明两者相似度较高, 仿制药的 BE 通过率会提高。尤其是缓控释制剂, 既要控制药物在胃液中的释放度, 同时要求在 20 h 应该释放大部分药物(>85%), 所以多介质下的释药曲线的比较能较好地反映药物在体内的疗效情况, 同时使企业降低 BE 风险, 减少企业的研发成本。本研究以盐酸胍法辛为模型药物, 以 FDA 公布的原研药品作为参比制剂, 优化仿制药体外释药曲线, 筛选得到最优处方, 完成商业化规模的批量放大生产, 并以此探究缓释制剂处方开发思路。

1 材料和仪器

1.1 材料

盐酸胍法辛(浙江华海药业股份有限公司, 批号: 1817916001); 乳糖(巴斯夫公司); Avicel PH102 微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC)(FMC 公司); K4M 和 K100M 羟丙甲纤维素(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)(陶氏化学公司); L100 尤特奇(Evonik 公司); Compritol 888 ATO 山嵛酸甘油酯(Gattefosse 公司); 富马酸(湖南尔康制药公司); PRUV 硬脂富马酸钠(JRS 公司); Aerosil 200 二氧化硅(Evonik 公司); 美国原研药品 INTUNIV® (Shire 公司, 批号: AD0672B/4 mg、AC6416A/3 mg、AC6415A/2 mg、AC5001B/1 mg)。

1.2 仪器

T2F 三维混合机(Willy A. Bachofen 公司); L1A 高效粉碎机(FITZPATRICK 公司); P2020/30 高速压片机(FETIE 压片机械)。

作者简介: 沈广青, 女, 硕士, 工程师 Tel: (0576)85015331
药师 Tel: (0576)85016589 E-mail: pengjunqing@huahaipharm.com

E-mail: 627936933@qq.com *通信作者: 彭俊清, 男, 硕士, 副主任

2 方法与结果

2.1 制备

采用直混压片工艺, 与原研药品的生产工艺相同。称取处方量的盐酸胍法辛和其他辅料过筛、混合均匀, 压片即得。

2.2 处方设计

试验表明盐酸胍法辛的水溶解度具有 pH 依赖性, 随着水溶液 pH 值的增加, 盐酸胍法辛在水溶液中的溶解度显著降低。且缓释片需要控制药物在胃肠道中的释放度, 因此功能性辅料的比例至关重要。为了仿制与参比制剂体内外一致的药品, 遵循 CFDA 发布的仿制药研究与评价的基本原则^[1-2], 做到仿制药与参比制剂质量和疗效相当, 针对参比制剂的说明书对处方辅料及功能进行分析。参比制剂使用 HPMC、尤特奇、山嵛酸甘油酯作为骨架缓释材料, 乳糖、MCC 为稀释剂, 富马酸起到调节药物溶解性的作用, 二氧化硅是助流剂。仿制药使用与参比制剂相同的功能性辅料, 经辅料性能分析, HPMC、尤特奇、山嵛酸甘油酯、富马酸功能性辅料对药物释放度会有显著影响, 因此针对 4 mg 规格仿制药单因素考察了这几个功能性辅料对药物释放的影响。

参考美国 FDA 公布的盐酸胍法辛缓释片的生物等效性试验建议草案^[3], 仿制药需要针对 4 mg 规格的空腹、饱腹临床试验进行研究。根据 CFDA、FDA、EMA 发布的豁免 BE 的相关指导原则^[4-7]: 1, 2, 3, 4 mg 规格处方比例相似且体外释药曲线一致前提下, 1, 2, 3 mg 3 个规格可豁免 BE。因此先针对 4 mg 规格处方进行优化, 最后将 1, 2, 3 mg 处方设计成与 4 mg 处方比例相似, 并满足体外释药曲线一致以达到 BE 豁免的目的。

根据 CFDA、FDA 相关指导原则^[8-9], 在无充分临床数据支持的前提下, 缓控释制剂需要研究药物与酒精饮料的兼容性情况, 避免缓控释制剂在高浓度乙醇条件下发生药物倾泄现象。因此研究了参比制剂和仿制药的 4 mg 规格在不同浓度的乙醇缓冲溶液中药物释放情况。

2.3 仿制药处方筛选标准的设定

测定法: 参比制剂和仿制药按中国药典 2015 年版 0931 通则第二法有关规定^[10], 选择不同 pH 值的释放介质, 转速为 $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。按设定时间取样 10 mL, 释放溶液经 $10 \mu\text{m}$ 微孔过滤头过滤, 滤液于 220 nm 波长测定

吸光度, 计算药物在不同时间的累积释放度。初期使用含有相同比例但不同型号 HPMC(K4M、K100M)的处方筛选具有区分性的介质, 便于后期处方筛选。由于参比制剂在 pH 4.5 介质中的最终取样点处药物释放 $\leq 50\%$, 比较了 pH 2.2, pH 6.8 2 个介质处方的灵敏性, 发现后者能很好地区分不同型号 HPMC 的处方, 因此选择该介质为处方筛选标准。结果见图 1~2。

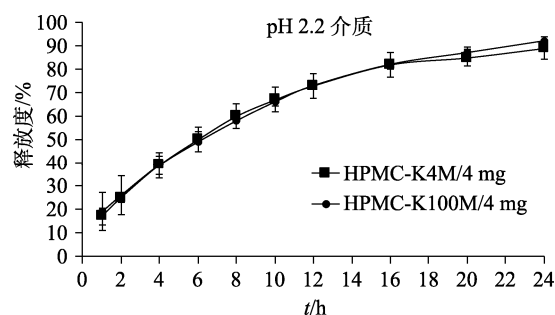


图 1 不同型号 HPMC 在 pH 2.2 介质中的药物释放度
Fig. 1 Different types of HPMC of the drug release in pH 2.2 medium

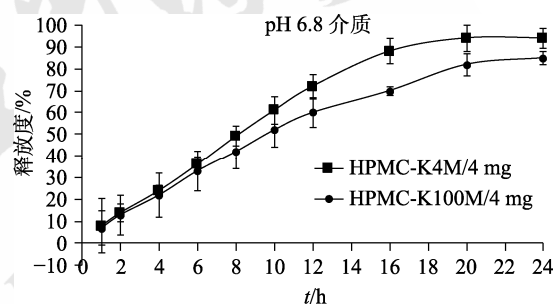


图 2 不同型号 HPMC 在 pH 6.8 介质中的药物释放度
Fig. 2 Different types of HPMC of the drug release in pH 6.8 medium

2.3.1 亲水凝胶型缓释材料用量对缓释片释药速度的影响 选用处方用量 15%, 20% 的亲水凝胶型缓释材料 K4M, 两者之间的差异使用 MCC 补足, 按工艺制备 4 mg 规格缓释片, 测定释放度。结果显示, 随着亲水凝胶型缓释材料用量的增加, 处方中药物释放度降低, 15% HPMC 的处方用量比较合适。结果见图 3。

2.3.2 pH 依赖型骨架材料用量对缓释片释药速度的影响 加入 20%, 30% 处方用量的 pH 依赖型骨架材料尤特奇, 两者之间的差异用 MCC 补足, 按工艺制备 4 mg 规格缓释片, 测定释放度。结果显示, 随着尤特奇用量增加, 处方中药物释放度增加, 因为尤特奇具有在偏中性溶液中溶解的特性。30% 处方用量的尤特奇比较合适。结果见图 4。

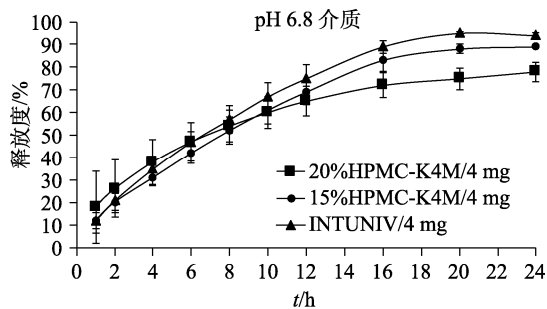


图3 HPMC的用量对药物释放度的影响
Fig. 3 Effect of the amount of HPMC on the drug release

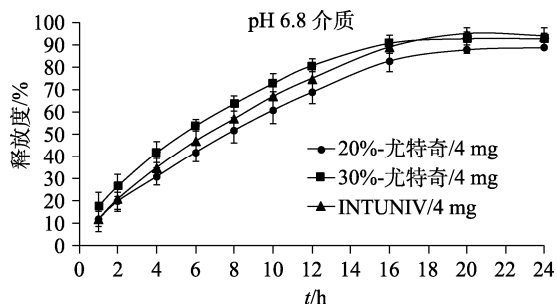


图4 尤特奇的用量对药物释放度的影响
Fig. 4 Effect of the amount of Eudragit on the drug release

2.3.3 溶蚀型骨架材料用量对缓释片释药速度的影响 选用 10%, 5% 处方用量的溶蚀型骨架材料山嵛酸甘油酯, 两者之间的差异用 MCC 补足, 按制备工艺制备 4 mg 规格缓释片, 测定释放度。结果显示, 处方中随着山嵛酸甘油酯用量增加, 药物释放度降低, 山嵛酸甘油酯作为溶蚀型骨架材料, 对药物的释放有显著影响, 5% 处方量的山嵛酸甘油酯比较合适。结果见图 5。

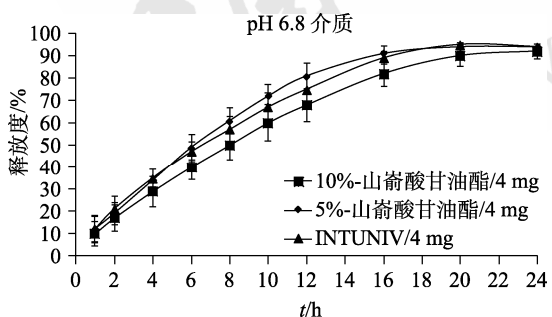


图5 山嵛酸甘油酯的用量对药物释放度的影响
Fig. 5 Effect of the amount of glyceryl behenate on the drug release

2.3.4 pH 调节剂的粒径对缓释片释药速度的影响 由于盐酸胍法辛在水溶液的溶解度随 pH 的增加而降低, 因此以富马酸作为 pH 调节剂, 富马酸的粒径可能影响药物的溶解性。同一比例的处方分别使用 $d(0.9)=624\ \mu\text{m}$, $d(0.9)=212\ \mu\text{m}$ 颗粒度的富马酸作为 pH 调节剂, 按制备工艺制备缓释片, 测

定释放度。结果显示, 随着富马酸颗粒度增大, 药物释放曲线变慢。富马酸作为 pH 调节剂, 需要与低剂量的药物充分接触, 使药物周围环境偏酸性, 能确保药物在偏中性溶液中快速溶解。最终将富马酸颗粒度定为 $d(0.9)\leq 210\ \mu\text{m}$ 。结果见图 6。

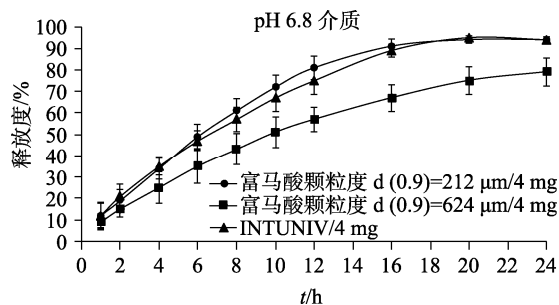


图6 富马酸的颗粒度对药物释放度的影响
Fig. 6 Effect of the particle size of fumaric acid on the drug release

2.3.5 压片压力对仿制药释放的影响 压力是压片工艺过程中的一个关键因素, 可直接影响药物释放。一般通过控制片剂硬度来控制压片压力的大小。对同一处方工艺制备的混颗粒, 采用不同压片压力制得平均硬度分别为 6, 10 kg 的缓释片。并将缓释片放置在温度为 $(60\pm 2)^{\circ}\text{C}$, 相对湿度为 $75\%\pm 5\%$ 的条件下考察 10 d 后药物释放情况。结果显示, 硬度在 6~10 kg 内, 0 d 仿制药的药物释放无显著差异, 但稳定性放置 10 d 后, 6 kg 仿制药的药物释放有显著降低趋势, 导致 24 h 的释放度 $< 80\%$, 10 kg 仿制药可明显改善稳定性放置后 24 h 的释放度, 因此将仿制药的平均硬度定为 10 kg, 确保运输或存储过程中产品在人体内仍能稳定释放药物。结果见图 7~8。

2.4 仿制药处方的确定及工艺评价

根据试验结果拟定仿制药 4 mg 规格处方组成, 同时将 1, 2, 3 mg 规格处方与 4 mg 规格设计成相似处方, 结果见表 1, 并在商业化车间完成 4 个规格 3 批次商业化批量的生产。检测 4 个规格

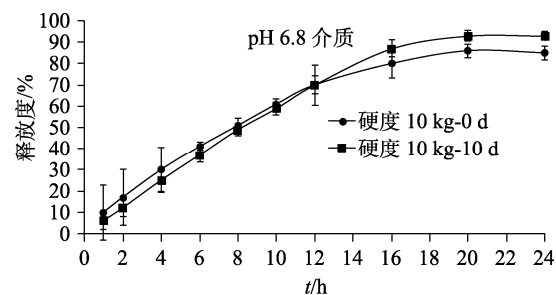


图7 压片硬度为 10 kg 对药物释放的影响
Fig. 7 Effect of the compression pressure of 10 kg on the drug release

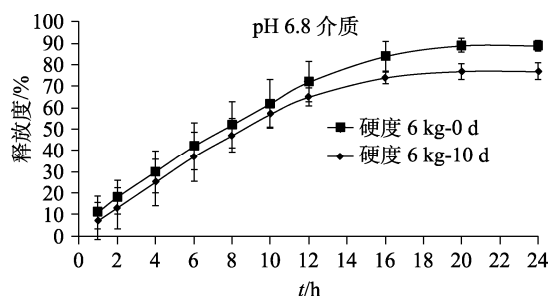


图8 压片硬度为6 kg对药物释放的影响
Fig. 8 Effect of the compression pressure of 6 kg on the drug release

仿制药在多介质的体外药物释放情况,结果见图9~11,并对仿制药工艺进行评估,结果见表2。

3 批次仿制药与参比制剂相应规格在体外多介质的药物释放曲线相似(相似因子 $f_2 > 50$)。且仿制药 1, 2, 3 mg 与 BE 规格 4 mg 在体外多介质释药曲线相似(相似因子 $f_2 > 50$),可达到小规格 BE 豁免的目的,结果见图 9~11。

从该制备工艺对缓释片的含量、硬度、脆碎度无明显差异,结果见表2。说明该处方工艺能够生产出符合质量标准的样品,且工艺可行性好。

2.5 参比制剂和仿制药在不同浓度乙醇溶液中的药物释放情况

参比制剂和仿制药的最大规格在含 5%, 20%, 40%乙醇的盐酸缓冲溶液(pH 2.2 介质)中药物释放情况见图 12~14。结果显示,参比制剂和仿制药的 BE 规格在含 5%, 20%, 40%乙醇的盐酸缓冲溶液中均未发生倾泄现象,表明制剂对酒精耐受性较

好,在人体内出现药物倾泄几率低。

3 讨论

根据参比制剂处方组成和原料药理化性质分析,盐酸胍法辛的溶解度依赖于 pH,需要不同功能性骨架材料联合使用,保持仿制药与参比制剂处方组成一致,通过单因素试验调整功能性辅料比例,仿制药和参比制剂在 3 个介质的释放行为相似,表明该处方比例设计合理。本试验采用直压工艺,工艺简单,相关设备可实现商业化规模生产。

表1 仿制药处方组成
Tab. 1 Formulations for generics

名称	重量比/%			
	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
盐酸胍法辛	0.58	0.86	1.72	1.72
乳糖	10.00	10.00	10.00	10.00
微晶纤维素	30.92	30.64	29.78	29.78
羟丙甲纤维素	15.00	15.00	15.00	15.00
尤特奇	30.00	30.00	30.00	30.00
富马酸	7.00	7.00	7.00	7.00
山嵛酸甘油酯	5.00	5.00	5.00	5.00
硬脂富马酸钠	1.00	1.00	1.00	1.00
二氧化硅胶	0.50	0.50	0.50	0.50

表2 仿制药工艺可行性
Tab. 2 Process feasibility of generics

样品名/规格	含量/%	脆碎度/%	硬度/kg
仿制缓释片/1 mg	100.6	0.0	9.8
仿制缓释片/2 mg	100.2	0.0	10.3
仿制缓释片/3 mg	99.8	0.1	9.2
仿制缓释片/4 mg	100.1	0.0	9.5

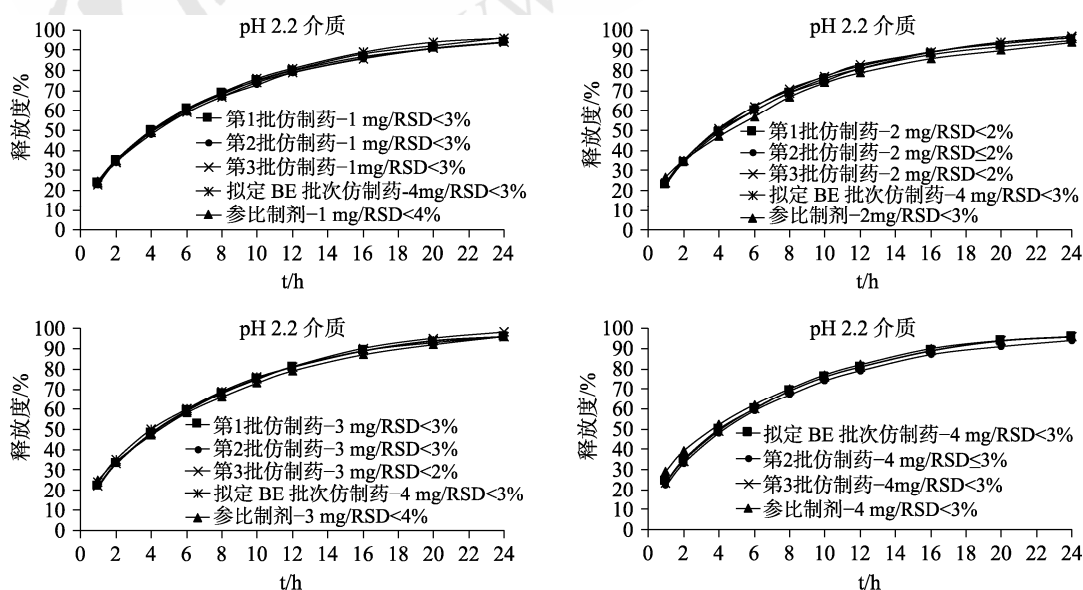


图9 参比制剂和商业批量的仿制药在 pH 2.2 介质中药物释放情况
Fig. 9 Drug release of reference listed drugs and generics of commercial batch in the pH 2.2 medium

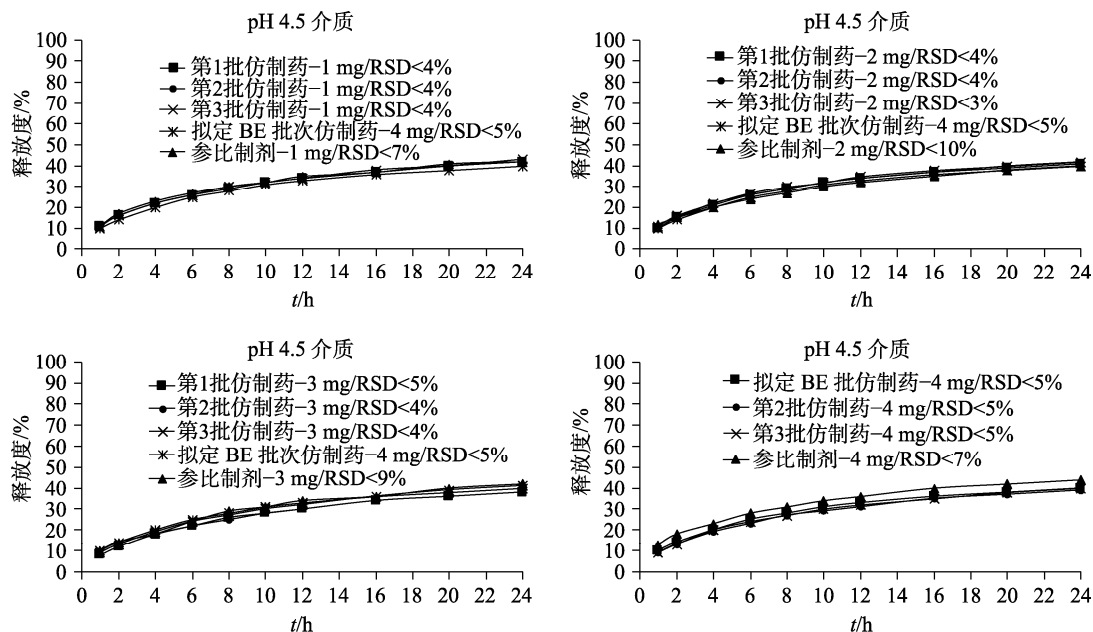


图 10 参比制剂和商业批量的仿制药在 pH 4.5 介质中药物释放情况

Fig. 10 Drug release of reference listed drugs and generics of commercial batch in the pH 4.5 medium

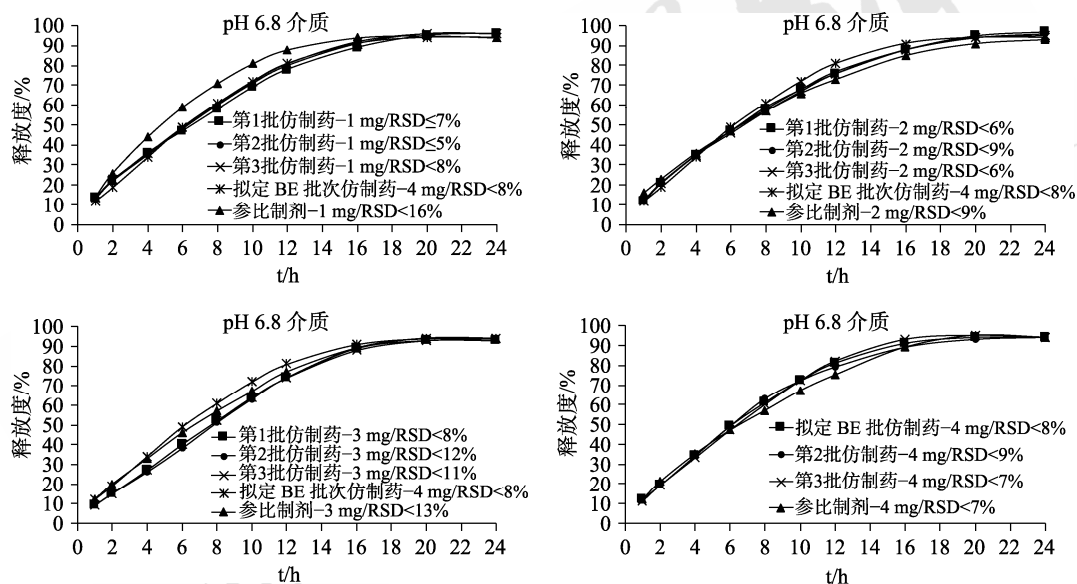


图 11 参比制剂和商业批量的仿制药在 pH 6.8 介质中药物释放情况

Fig. 11 Drug release of reference listed drugs and generics of commercial batch in the pH 6.8 medium

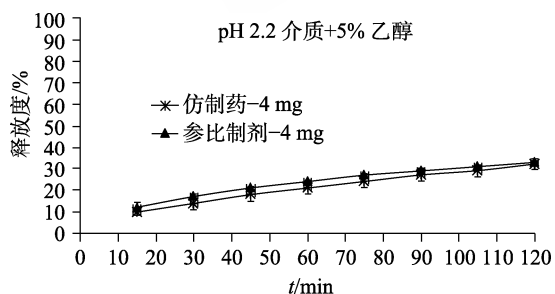


图 12 参比制剂和仿制药在含 5%乙醇的盐酸缓冲溶液中的释放情况

Fig. 12 Drug release of reference listed drugs and generics in HCl buffer with 5% alcohol

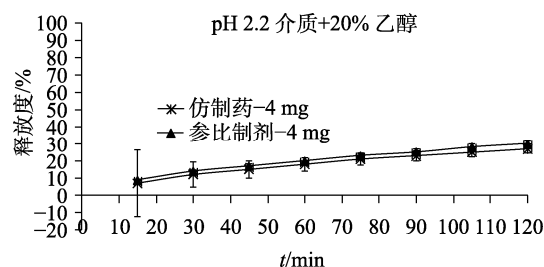


图 13 参比制剂和仿制药在含 20%乙醇的盐酸缓冲溶液中的释放情况

Fig. 13 Drug release of reference listed drugs and generics in HCl buffer with 20% alcohol

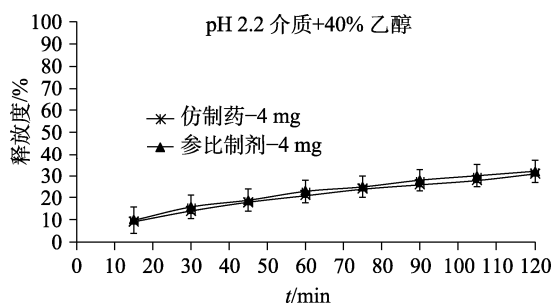


图 14 参比制剂和仿制药在含 40%乙醇的盐酸缓冲溶液中的释放情况

Fig. 14 Drug release of reference listed drugs and generics in HCl buffer with 40% alcohol

再结合 CFDA、FDA、EMA 发布的关于 BE 豁免和释药曲线比较的指导原则，总结如下：①BE 规格与参比制剂生物等效，释药曲线相似(相似因子 $f_2 \geq 50$)；②不同规格之间释药机理相同；③处方组成相同且比例相似；④其他规格与 BE 规格释药曲线相似(相似因子 $f_2 \geq 50$)。合理设计小规格的仿制药，满足 BE 豁免的注册法规要求，减少不必要的临床试验，降低研发成本。并提高了仿制药在货架期内的质量，从根本上提高仿制药质量。

随着中国药品管理水平的提高，其管理方式更规范，国家药品监督管理局审评更严格，仿制缓释制剂与参比制剂处方和工艺保持一致是很有必要，即可缩短仿制药研发周期，又能制得与参比制剂在体外质量一致、体内治疗等效的药品。

REFERENCES

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求(试行)的通告(2016 年第 120 号)[EB/OL]. 2016-06-33. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL07778/148660.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布化学药品新注册分类申报资料要求(试行)的通告(2016 年第 80 号)[EB/OL]. 2016: 96-100. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/151985.html>.
- [3] FDA. Draft Guidance on Guanfacine Hydrochloride.[EB/OL] [2019-09-13] <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances>.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布人体生物等效性试验豁免指导原则的通告(2016 年第 87 号)[S]. 2016: 3-4. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/153483.html>.
- [5] 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):《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》[S]. 2016: 6-7. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/147583.html>.
- [6] FDA. Waiver of *In vivo* Bioavailability and bioequivalence studies for immediate-Release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system guidance for industry [S]. 2017. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf>.
- [7] EMA. Guidance on the investigation of bioequivalence. CPMP /EWP /QWP /1401 /98 Rev.1, Appendix III [S]. 2010: 10-11. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guidance-on-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.
- [8] 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):《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》[S]. 2016: 10-11. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/147583.html>.
- [9] FDA. Quality by Design (QbD): An example pharmaceutical development report for a modified release (MR) dosage form [EB/OL]. 2011. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/UCM286595.pdf>.
- [10] 中国药典. 四部[S]. 2015: 121-122.

收稿日期: 2019-09-13

(本文责编: 蔡珊珊)