

HD-001缓释片 研究开发简述

南京恒道医药科技有限公司

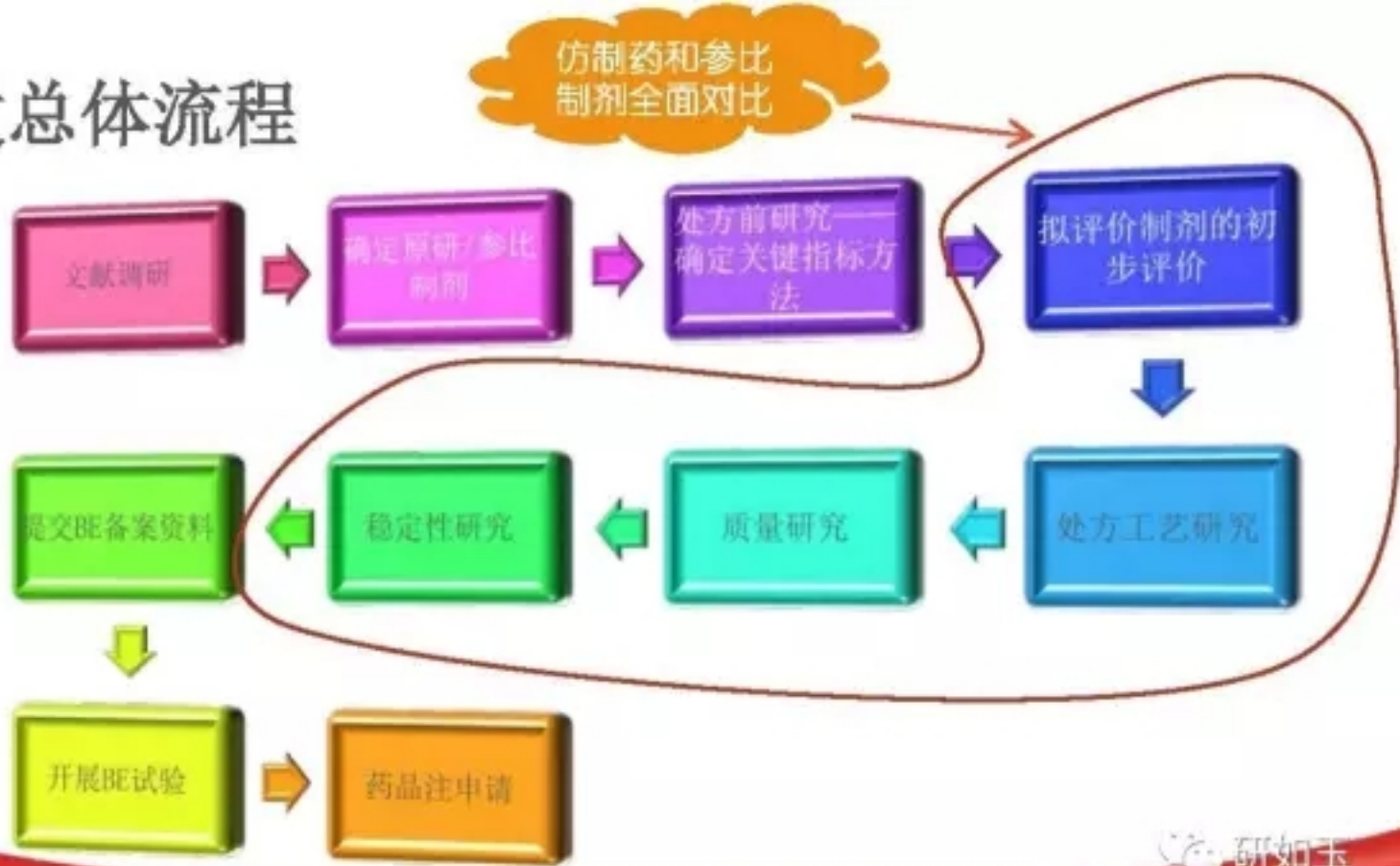
张淑芳，黄小丽



“药学一致”是一致性评价的基石



开发总体流程



❁文献调研

┆ 原料药、制剂专利

┆ 原料药溶解性、晶型、pKa、BCS分类等信息

┆ 制剂规格、组成、包装、适应症

┆ 原料药、制剂质量标准（溶出度、有关物质等）

┆ 产品注册情况

文献调研 — 原料药

项目		特性
理化性质	熔点 (°C)	114~118
	外观	白色结晶性粉末
	溶解度	在水中极易溶解 (104.0g/100ml)，在氯仿和甲醇中易溶 (分别为 65.3g/100ml 和 53.6g/100ml)，在乙醇中溶解 (16.5g/100ml)，在乙腈中微溶 (5.7g/100ml)，在正己烷中
	pH 值	中性 (水溶液 pH7 左右)
	吸湿性	无吸湿性
化学性质	pKa 值	15.74
	异构体	有 R,S 两种对映异构体，右旋体对于抑制癫痫发作只有轻微或者不明显的药效作用，而左旋体是一种安全高效的抗癫痫药物，本品为左旋体
生物学性质	BCS 分类	左乙拉西坦经口服后迅速吸收，口服绝对生物利用度接近 100%，是一种高渗透性化合物。按照生物药剂学系统 (BCS) 分类，属于 I 类药物 (高溶解度/高渗透性)

文献调研-制剂

作用机制

新型的抗癫痫药物
第二代乙酰胆碱激动剂
口服吸收快且安全
生物利用度高
低蛋白结合率
无肝酶诱导作用

适应症

用于4岁以上儿童及成人癫痫患者癫痫部分发作的加用治疗

剂型规格

缓释片
0.5g/片
0.75g/片

包装

高密度聚乙烯瓶装
60片/瓶

文献调研-质量标准



文献调研-产品上市和注册

FDA于2008年批准左乙拉西坦缓释片的上市

该品种原料药在国内有上市

国内原研片剂和口服溶液均有上市，原研注射液待批

原研缓释片尚未上市

国产仿制片剂有上市

市场份额：左乙拉西坦上市剂型包括普通片、口服液、注射剂、缓释片等，2014 年总销售额达 1797M 美元，更适合于儿科用药的口服液，销售额 166.3M 美元，比 2013 年增长 17.4%。预计 2018 年左乙拉西坦的市场占有率约 9.6%，销售额 1021M 美元，主要竞争品种包括普瑞巴林（46.7%）、拉科酰胺（11.3%）等。

剂型	2013 年	2014 年	增长率
片剂	1389.7M	1391.2M	0.1%
口服液	141.8M	166.3M	17.4%
注射剂	115.4M	125.7M	8.9%
缓释片	109.4M	113.8M	4%
总	1756.1M	1796.9M	2.3%

国内取得本品临床批件厂家众多

公司正在进行临床试验

参比制剂

剂型：缓释片

规格：0.5g（国内未上市，3类）

0.75g（国内未上市，3类）

注册分类：原料药3类

原研公司：UCB

商品名：开浦兰



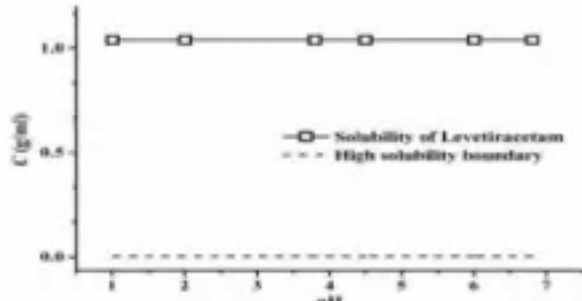
原料药关键质量属性及风险评估

原料药CQA	释放曲线	有关物质
溶解性	高	低
溶液稳定性	高	高
晶型	中	中
粒径	高	低

API信息

通用名:	左乙拉西坦
中文化学名:	(S)- α -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺
英文化学名:	(-)-(S)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide
英文 INN 名:	Levetiracetam
汉语拼音名:	Zuoyilaxitan
化学结构式:	
分子量:	170.21
分子式:	$C_8H_{14}N_2O_2$
CAS 号:	102767-28-2; 51052-62-1

API理化常数

理化性质	结果
熔点	114~118°C
溶解性	 pH 1.0~6.8 之间不同水性介质中均有较高的溶解度
外观	白色结晶性粉末
溶解度	在水中极易溶解 (104.0g/100ml)，在氯仿和甲醇中易溶（分别为 65.3g/100ml 和 53.6g/100ml），在乙醇中溶解 (16.5g/100ml)，在乙腈中微溶 (5.7g/100ml)，在正己烷中几乎不溶
文献 pKa 值	15.74
性质	中性（水溶液 pH7 左右）
BCS 分类	左乙拉西坦经口服后迅速吸收，口服绝对生物利用度接近 100%，一种高渗透性化合物。按照生物药剂学系统（BCS）分类，属于药物（高溶解度/高渗透性）

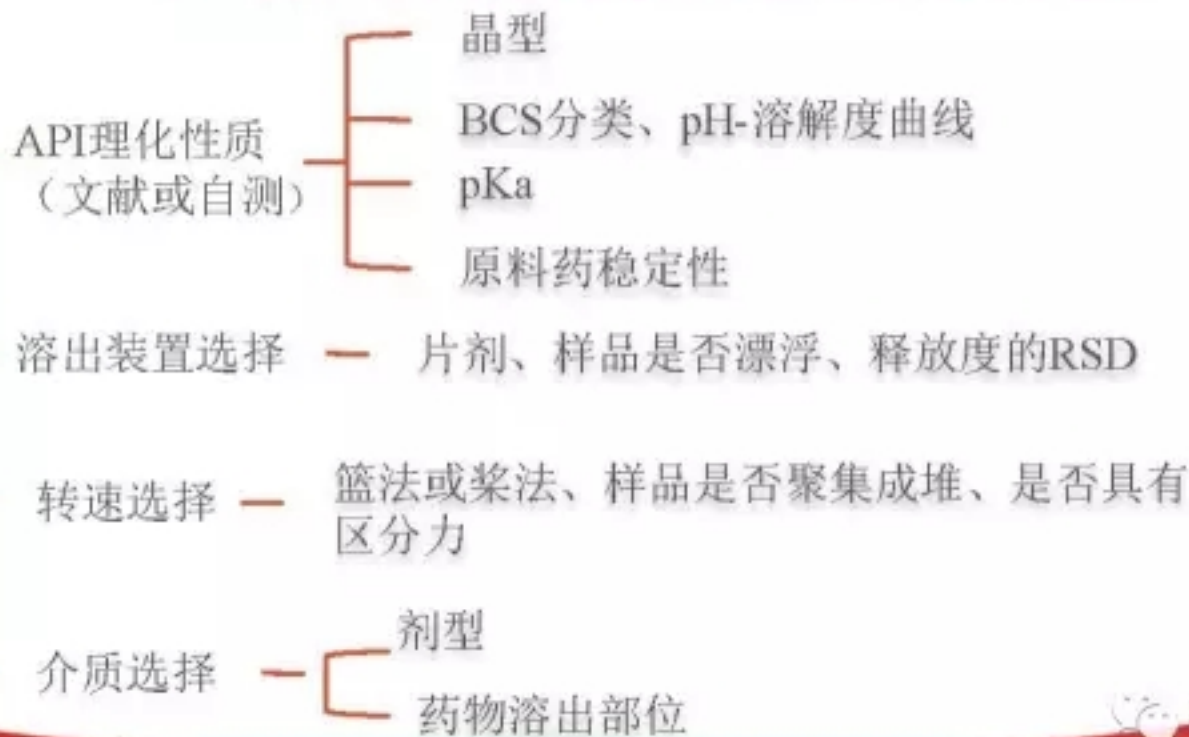
原研参比药剖析

500mg [↙]	750mg [↙]	备注 [↙]
平均片重 721mg，白色包衣， 一面印有 UCB500XR [↙] 长：17.80mm，宽：7.22mm， 厚：6.03mm [↙]	平均片重 1.095g，白色包衣， 一面印有 UCB750XR [↙] 长：18.32mm，宽：9.00mm， 厚：6.80mm [↙]	仔细研究片的外形，硬度，尺寸 [↙]
		片的形状椭圆形 [↙]
片芯 [↙]	片芯 [↙]	常用量 [↙]
胶态二氧化硅 [↙]	胶态二氧化硅 [↙]	助流剂，常用量为 0.1%~0.5% [↙]
羟丙甲纤维素 [↙]	羟丙甲纤维素 [↙]	亲水凝胶骨架材料，常用量为 10%~80%，有不同型号和粘度（  ） [↙]
聚乙二醇 6000 [↙]	聚乙二醇 6000 [↙]	粘合剂和润滑剂，常用量为 0.5%~5.0% [↙]
包衣材料 [↙]	包衣材料 [↙]	[↙]
聚乙二醇 3350、聚乙烯醇，滑石粉，二氧化钛 [↙]	聚乙二醇 3350、聚乙烯醇，滑石粉，二氧化钛 [↙]	卡乐康提供，组成和原研一样 [↙]
原研 2 个规格处方及包衣所用材料没有区别，推测为等比 [↙]		



具有区分力的释放度方法开发

释放度方法选择



释放度方法是否有区分力

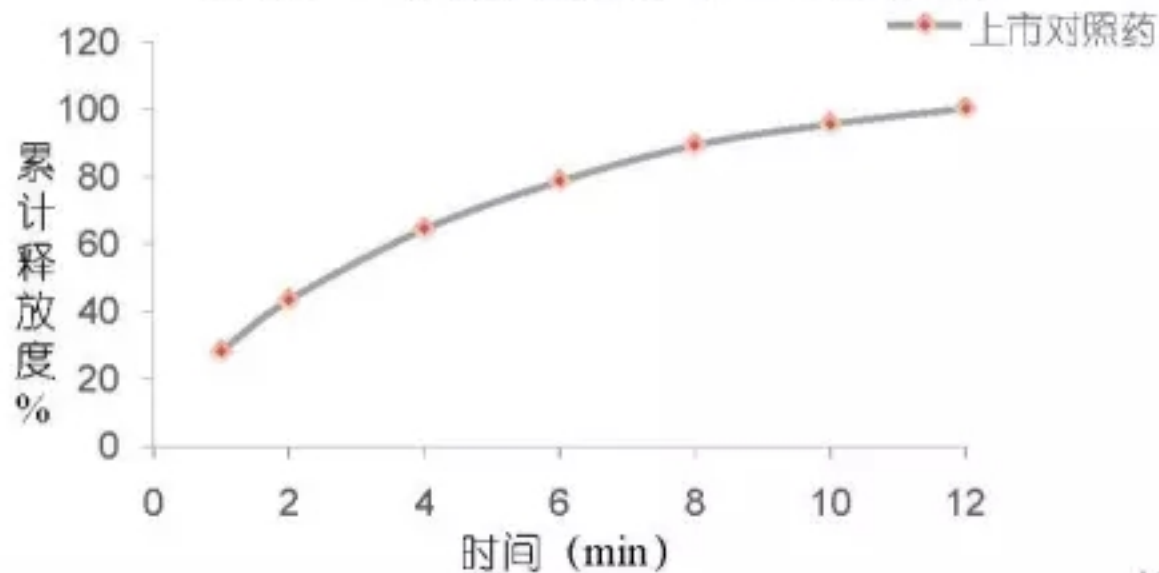
释放方法	释放方法	转速	介质	介质体积	取样点 (h)
《中国药典》	转篮法	50r/min	pH6.0 磷酸盐缓冲液	500 mL	1、2、4、6、8、10 和 12
		100r/min	水溶液	900 mL	
		150 r/min	pH4.5 醋酸盐缓冲液	/	
		/	0.1mol/L 盐酸溶液	/	

释放度方法简述

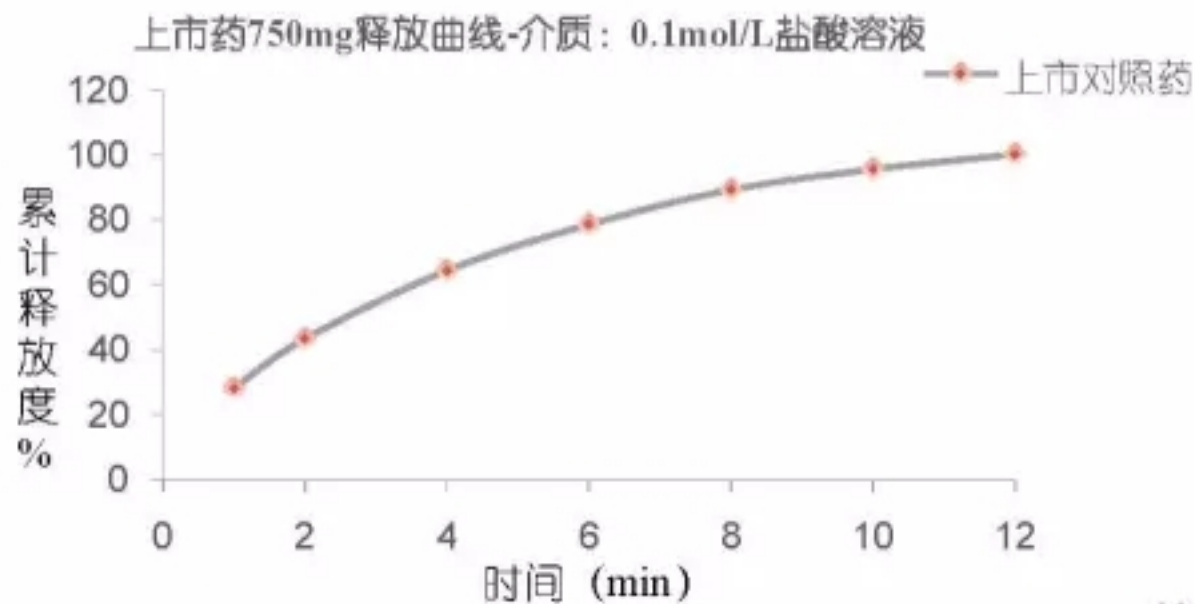
标准来源 [↻]	释放方法 [↻]	溶出介质 [↻]	检测方法 [↻]	时间限度 [↻]
↻	转篮法, 100r/min [↻]	水, 900ml [↻]	HPLC, 220nm [↻]	1, 2, 4, 6, 8 和 12h [↻]
↻	转篮法, 100r/min [↻]	pH4.5 醋酸盐缓冲液, 900ml [↻]	HPLC, 220nm [↻]	1, 2, 4, 6, 8 和 12h [↻]
↻	转篮法, 100r/min [↻]	0.1 mol/L 盐酸溶液, 900ml [↻]	HPLC, 220nm [↻]	1, 2, 4, 6, 8 和 12h [↻]
USP [↻]	转篮法, 100r/min [↻]	pH6.0 磷酸盐缓冲液(浓度0.05mol/L) [↻]	HPLC, 220nm [↻]	1, 2, 4, 6, 8 和 12h [↻]

原研释放度曲线-以750mg为例

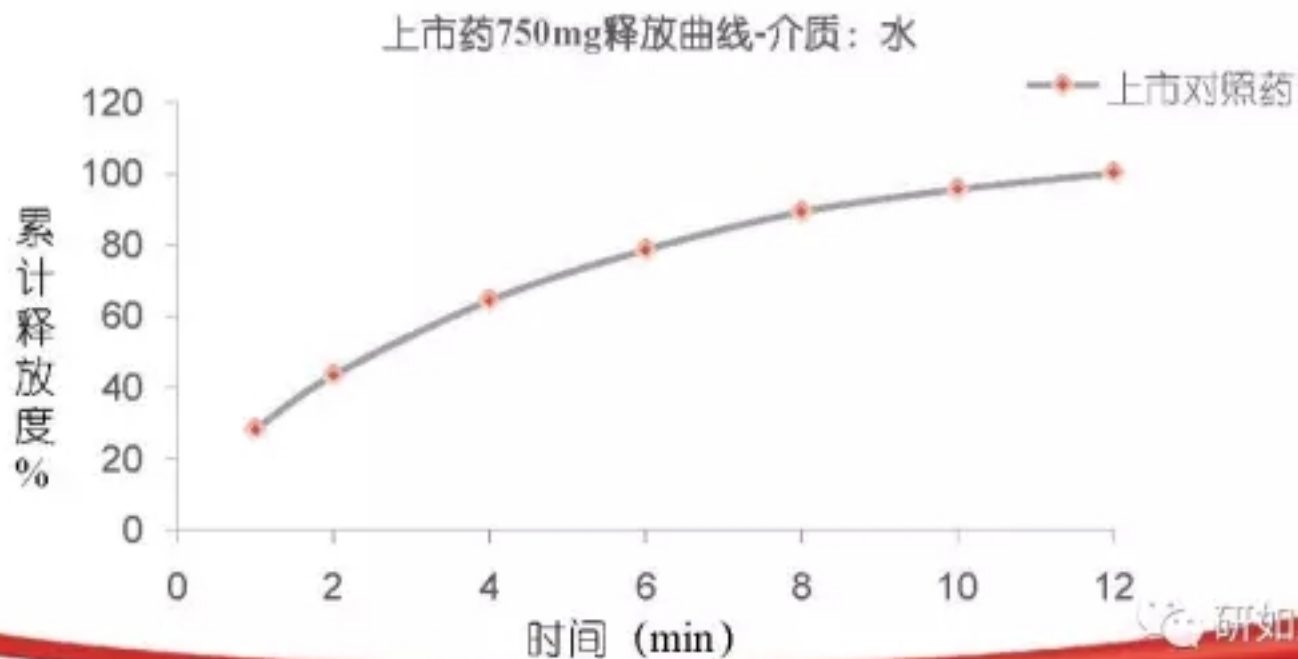
上市药750mg释放曲线-介质：pH4.5盐酸缓冲液



原研释放度曲线

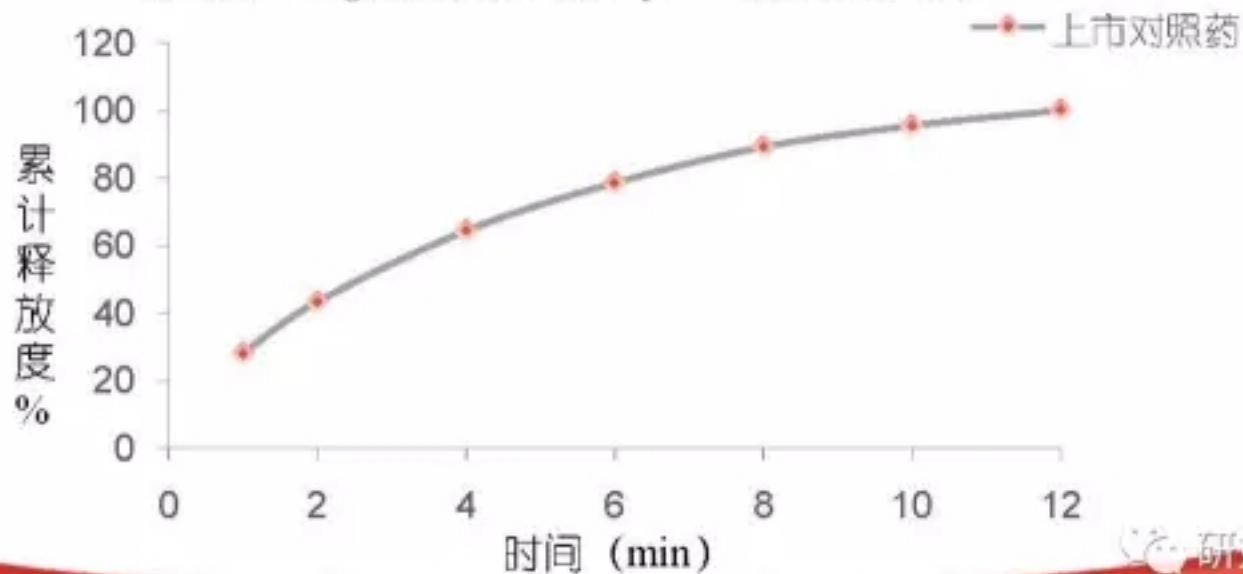


原研释放度曲线



原研释放度曲线

上市药750mg释放曲线-介质：pH6.0磷酸盐缓冲液



释放度考察方法确定

标准来源	溶出方法	溶出介质	时间限度
USP	转篮法, 100r/min	pH6.0 磷酸盐缓冲液(浓度 0.05mol/L)	1, 2, 4, 6, 8 和 12h
另外自选的三个介质	转篮法, 100r/min	水, 900ml	1, 2, 4, 6, 8 和 12h
	转篮法, 100r/min	pH4.5 醋酸盐缓冲液, 900ml	
	转篮法, 100r/min	0.1mol/L 盐酸溶液, 900ml	



产品开发目标 (QTPP)

产品属性		原研制剂		QTPP	
剂型		片剂		片剂	
规格		0.5g	0.75g	0.5g	0.75g
片重		0.721g	1.095g	相同	
外观	表面	白色薄膜包衣片 (印有 UCB500XR)	白色薄膜包衣片 (印有 UCB750XR)	相同	
	尺寸	17.80mm × 7.22mm × 6.03mm	18.32mm × 9.00mm × 6.80mm		
给药方式		口服。每天给药一次。		相同	
处方组成	片芯	胶态二氧化硅、羟丙甲纤维素、聚乙二醇 6000		相同	
	包衣	聚乙二醇 3350、聚乙烯醇、滑石粉、二氧化钛		相同	
	油墨	虫胺、FD&C 红色 40 号、正丁醇、丙二醇、二氧化钛、乙醇和甲醇		暂不印字	
含量 (%)		99.5	100.1	90.0~110.0	
有关物质 (%)	最大单杂	0.0039	0.0050	≤0.1	
	总杂	0.011	0.0098	≤0.5	
异构体 (%)		0.060	0.013	≤0.1	
稳定性有效期		2 年		相同	
包装材料		高密度聚乙烯瓶装		相同	

原研参比药辅料分析

辅料型号、量确定	反向工程分析方法
胶态二氧化硅	ICP
羟丙甲纤维素	凝胶色谱法
聚乙二醇 6000	无法测定，根据经验和处方确定
包衣材料	无需要检测，交给卡乐康这样的专业包衣公司
聚乙二醇 3350、聚乙烯醇，滑石粉，二氧化钛	

辅料确定-选择与原研相同的辅料结合反向工程确定辅料种类和量

原研上市药辅料名称 ^①	作用 ^②	反向工程检测数据 (mg/片)	口服片剂中的最大用量 (mg/...)	CAS ^③	UNII ^④
羟丙甲纤维素 (K15M-CR) ^⑤	亲水凝胶骨架材料 ^⑥	168.0 ^⑦	445 ^⑧	/ ^⑨	288VBX44JC ^⑩
胶态二氧化硅 ^⑪	助流剂 ^⑫	12.0 ^⑬	99 ^⑭	7631869 ^⑮	ETJ7Z6XBU4 ^⑯
硬脂酸镁 ^⑰	润滑剂 ^⑱	- ^⑲	400 ^⑳	557040 ^㉑	70097M6I30 ^㉒
聚乙二醇 6000 ^㉓	粘合剂和润滑 ^㉔	- ^㉕	375 ^㉖	25322683 ^㉗	30IQX730WE ^㉘

处方工艺筛选期间质量指标

处方筛选期间质量指标		
药品质量 指标	性状	片形状，硬度，颜色等直接相关
	鉴别	不相关，不用重点关注
	含量	和处方工艺直接相关，重点关注
	释放度	和处方工艺直接相关，重点关注
	有关物质	和处方工艺直接相关，重点关注
	异构体	相关性小，需要关注
	水分	相关性大，重点关注
	晶型	相关性小，需要关注

处方筛选

辅料筛选

亲水凝胶骨架：
羟丙基甲纤维素

型号
用量

黏度越**大**释放越**慢**
用量越**大**释放越**慢**

黏合剂：
PEG6000

种类
用量

用量越**大**硬度越**大**
崩解越**慢**

助流剂：
胶态二氧化硅

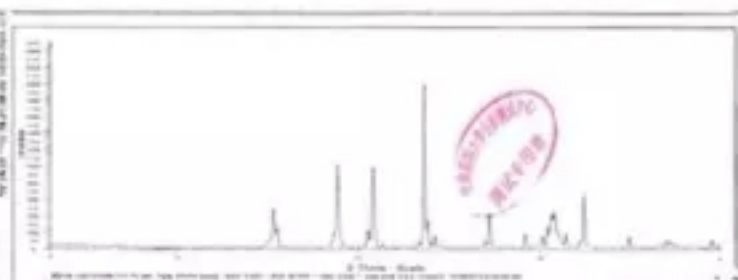
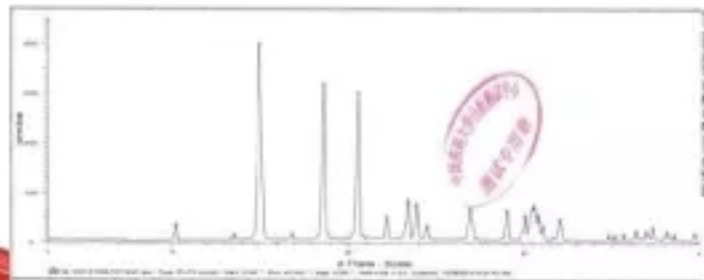
用量

用量越**大**流动性越**好**

制剂制备过程中晶型变化—未改变

模拟制剂制备的不同阶段进行X粉末衍射测定，对比晶型在制剂过程中有否发生变化，同时与空白辅料和API进行对比，并对上市对照药同步进行晶型测定，分析XPRD数据

特征数据	原料药		上市对照药-TS00		制剂过程1		制剂过程2	
	Angle	d value	Angle	d value	Angle	d value	Angle	d value
1	10.291	8.589	10.177	8.681	10.403	8.496	10.234	8.637
2	13.648	6.483	13.430	6.581	15.170	5.836	/	/
3	15.146	5.837	14.977	5.911	18.540	4.782	15.089	5.863
4	18.631	4.739	18.564	4.776	18.807	4.715	18.633	4.762
5	20.510	4.325	20.552	4.313	20.591	4.330	20.585	4.309
6	20.715	4.284	22.218	3.998	22.119	4.816	/	/
7	22.224	3.997	23.409	3.797	22.351	3.974	22.388	3.982
8	23.415	3.790	23.885	3.721	23.356	3.806	23.415	3.796
9	24.115	3.688	24.479	3.634	23.941	3.714	23.984	3.710
10	24.592	3.617	25.294	3.513	24.686	3.604	24.513	3.628

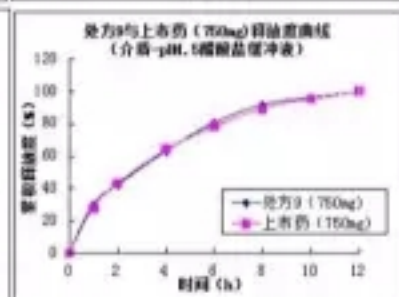
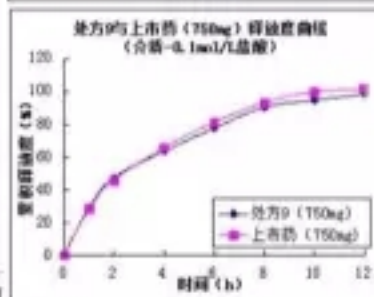
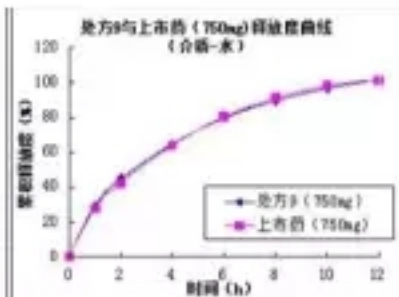
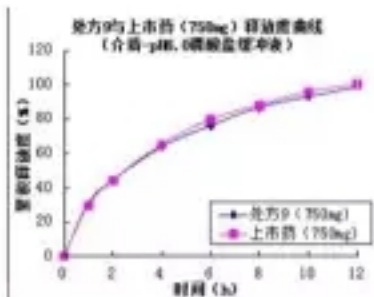
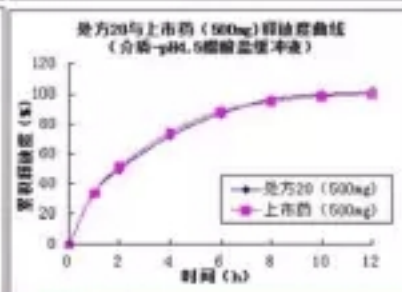
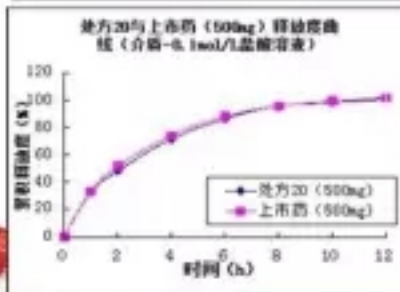
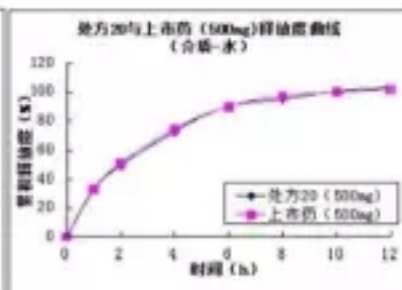
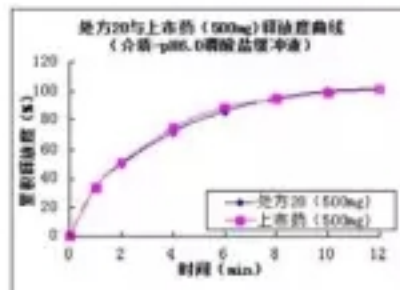


确定处方



比较在不同介质中与上市药的释放度相似度

释放度曲线



工艺筛选

制备工艺筛选

湿法制粒

- 可压性差
- 表观粗糙

粉末直压

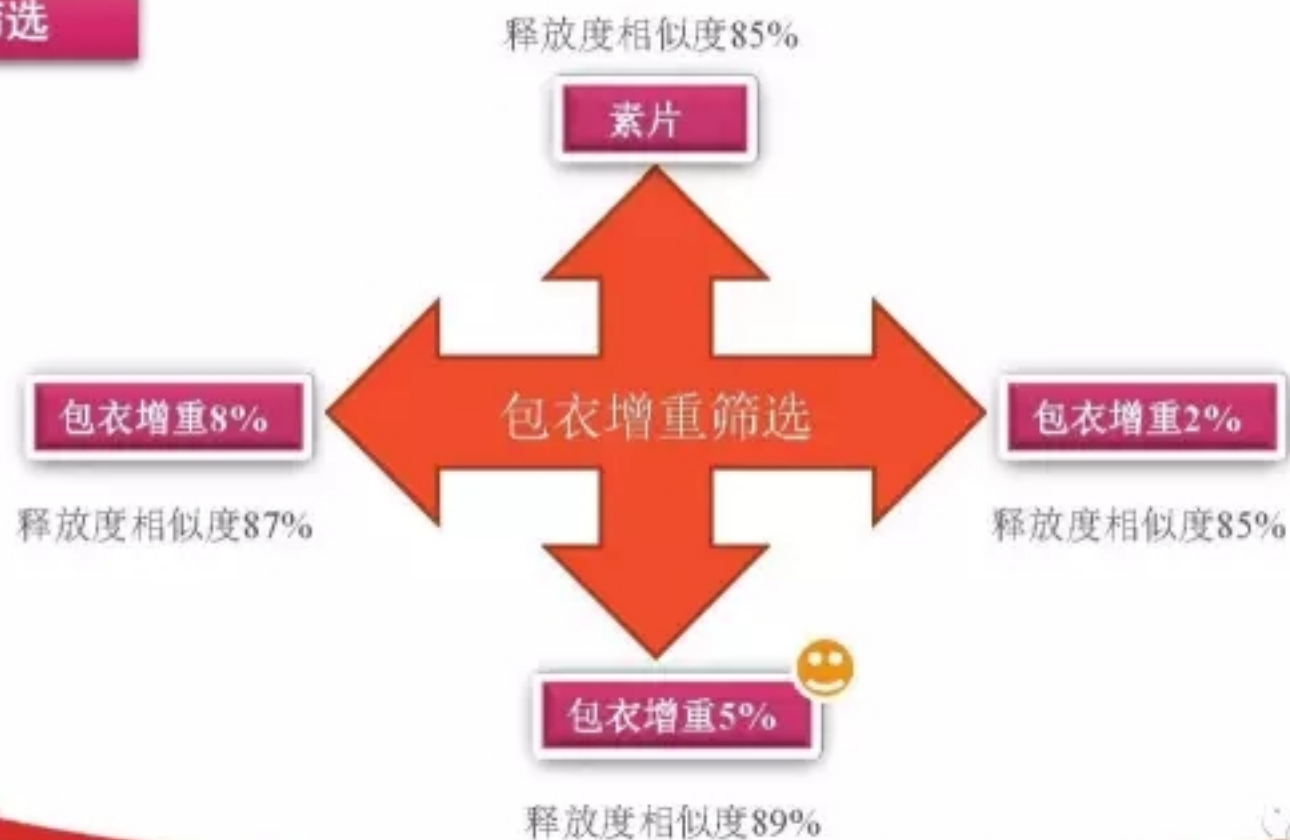


- 可压性好
- 表观光洁

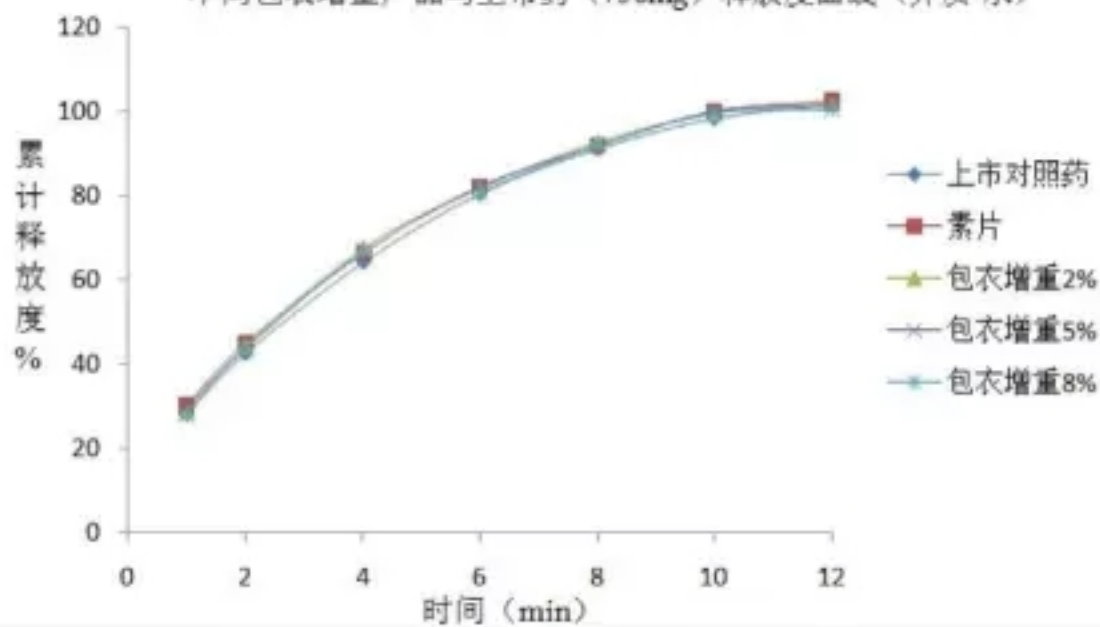
干法制粒

- 流动性好
- 可压性好
- 表观光洁

工艺筛选



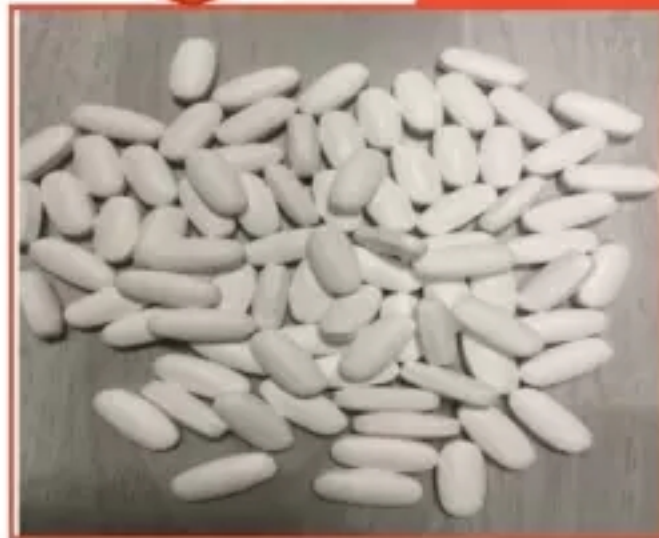
不同包衣增重产品与上市药（750mg）释放度曲线（介质-水）



750mg

仿制产品大小形状
与原研一样

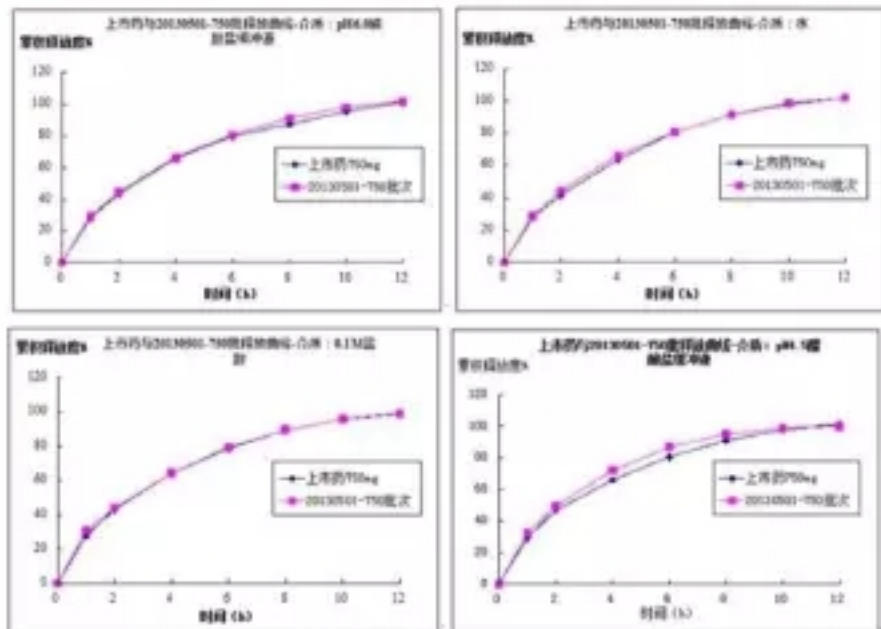
500mg



中试： 释放度曲线

以中试20130501-750批次为例

图 3.2.R.2.2-14: 20130501-750 批次中试产品与上市对照药 (750mg) 释放曲线 (n=12)



中试产品：
异构体
有关物质
含量

表 3.2.P2.2-27：三批中试产品与上市对照药（750mg）异构体对比（HPLC 法）^u

批号 ^u	20130501-750 ^u	20130502-750 ^u	20130503-750 ^u	上市对照药（750mg） ^u
平均含量（%） ^u	未检出 ^u	未检出 ^u	未检出 ^u	0.013 ^u

表 3.2.P2.2-23：三批中试产品与上市对照药（750mg）有关物质对比（HPLC 法）^u

批号 ^u	EP-A（%） ^u	USP-A（%） ^u	USP-B（%） ^u	最大单杂（%） ^u	总杂（%） ^u
20130501-750 ^u	0.00076 ^u	未检出 ^u	未检出 ^u	0.0034 ^u	0.0096 ^u
20130502-750 ^u	0.00068 ^u	未检出 ^u	未检出 ^u	0.0038 ^u	0.0099 ^u
20130503-750 ^u	0.00074 ^u	未检出 ^u	未检出 ^u	0.0034 ^u	0.0097 ^u
上市对照药(750mg) ^u	0.00055 ^u	未检出 ^u	未检出 ^u	0.0050 ^u	0.0098 ^u

表 3.2.P2.2-25：三批中试产品与上市对照药（750mg）含量对比（HPLC 法）^u

批号 ^u	20130501-750 ^u	20130502-750 ^u	20130503-750 ^u	上市对照药（750mg） ^u
平均含量（%） ^u	100.3 ^u	99.9 ^u	100.3 ^u	100.1 ^u

影响因素试验

稳定性试验

影响因素

加速试验

长期/中间试验

40℃

60℃

光照

高湿92.5%

高湿75%

考察

性状
含量
有关物质
异构体
累积释放度

中试生产完进行放样

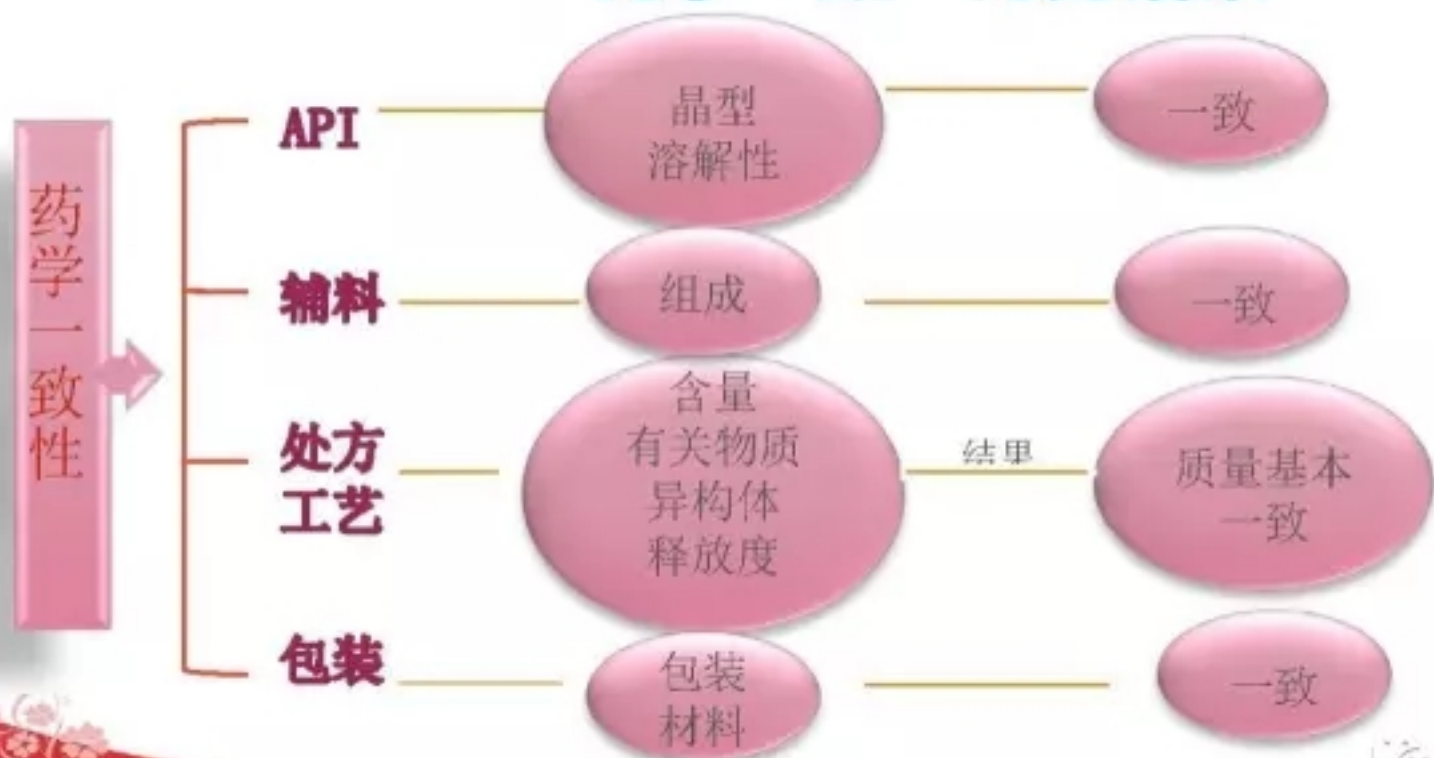
表 3.2.2.2-2 中试生产放样试验

试验项目	日期	25℃					30℃					40℃				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
性状	外观	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	重量 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	水分 (%)	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	酸度	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	碱度	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	氯化物	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	硫酸盐	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	铁	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	铜	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	锌	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
含量	性状	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	重量 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	水分 (%)	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	酸度	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	碱度	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	氯化物	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	硫酸盐	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	铁	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	铜	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075
	锌	0.0000	0.0010	0.0015	0.0020	0.0025	0.0030	0.0035	0.0040	0.0045	0.0050	0.0055	0.0060	0.0065	0.0070	0.0075

注：1. 本表为参考数据，不作为标准使用。2. 本表为参考数据，不作为标准使用。3. 本表为参考数据，不作为标准使用。

（续前表）

“药学一致” 对比结果



项目阶段
进展情况

- 小试处方
- 中试
- 商业批：750mg、250mg均为5万片

已完成

正在进行

- 预BE

- 正式BE

未进行

富马酸替诺福韦二吡呋酯原料药&片&胶囊项目（HIV和HBV双适应症）-服务对象成都倍特

本品由南京恒道医药科技有限公司于2010年立项研发，2012年8月转让给成都倍特并于四川省局申报。

2013年取得原料和片剂临床批件，2014年成都倍特BE一次通过并申报生产，于2016年11月国家局批准生产。

在片剂研发基础上2011年南京恒道研发胶囊，于2013年申报，2015年BE并申报生产。



富马酸替诺福韦二吡呋酯片
6902013000756 国药准字H20163436 成都
特药业有限公司)

富马酸替诺福韦二吡呋酯片(86902013000773
药准字H20163435 成都倍特药业有限公司)

品种名称	审评时间
药品名称: 富马酸替诺福韦二吡呋酯片	
批准文号: C30-637400789	
申报日期: 2014-08-05	
企业名称: 成都倍特药业有限公司	
药物类别: 化药	
申报剂型: 片剂	
注册分类: 3.4	
批准日期: 2016-11-30	
申报状态: 制证完毕—已发批件(1张)	
1055140013722	
申报品种:	
申报状态: 批准生产	

富马酸替诺福韦二吡呋酯胶囊	CXHS1500094 川	化药	新药	3.4	2015-10-22	成都倍特药业有限公司	在审评	空	2015-10-21 11:02:11	排队待审 评(NDA 106)
富马酸替诺福韦二吡呋酯片	CXHS1300374 川	化药	新药	3.4	2013-09-06	成都倍特药业有限公司	制证完毕—已发批件四川省 1052378747908	——	2014-7-24 10:24:12	已结束审 评(已发 临床研 究)

南京恒道医药科技有限公司于2010年底在六朝古都南京成立。依靠南京特有的医药研发环境，依托于南京师范大学、中国药科大学、南京中医药大学等深厚的药学资源和技术发展前进。

南京恒道是以新药研发、注册报批等为主营业务的医药研发类高新技术企业。专业从事化学药、中药、保健品等产品研发技术转让和技术服务。

创始团队具有多年的药品研发经验及成功案例。

已获得临床批件及生产批件20多项（涉及心脑血管、消化系统、精神类、肿瘤用药、老年用药、儿童用药等）

做事——持之以恒

做人——大道至简

网址：<http://www.hdpharm.cn>

南京恒道医药感谢您的关注！



联系人：黄迎春 副总经理

固话：025-85637036

邮箱：hdpharm@126.com