

尼古丁咀嚼胶仿制药药学研究探究

Discussion on the pharmaceutical development of generic nicotine medicated chewing gums

司晓菲, 张仲恒, 李艳杰,
姜典卓

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

SI Xiao - fei, ZHANG Zhong - heng,
LI Yan - jie, JIANG Dian - zhuo

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

摘要: 尼古丁替代疗法药物已广泛应用于戒烟治疗。尼古丁药用咀嚼胶作为口服和粘膜载药系统,起效较为迅速且安全性良好,一定程度能够提高患者依从性。通过检索国外相关审评报告和文献资料,本文分析了国内外上市的药用咀嚼胶情况,对尼古丁咀嚼胶的药学研究进行了探讨,重点关注处方工艺和质量控制(性能检测)等研究,为其研究开发提供一定的参考。

关键词: 尼古丁; 药用咀嚼胶; 戒烟; 处方工艺; 质量控制; 药学研究

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2023. 20. 032

中图分类号: R95 **文献标志码:** C

文章编号: 1001 - 6821(2023)20 - 3037 - 04

Abstract: Nicotine replacement therapy (NRT) drug products have been used widely for smoking cessation. Nicotine medicated chewing gum (MCG) is a platform for oral and transmucosal drug delivery with fast onset of action and good drug safety, which can improve patient compliance to some extent. Based on literature investigation, the commercial MCG were analyzed. The aim of this review is to provide references for the research and development of nicotine MCG, greater emphasis was placed on the pharmaceutical considerations in terms formulation, manufacturing process and quality control (performance tests).

Key words: nicotine; medicated chewing gums; smoking cessation; formulation and manufacturing process development; quality control; pharmaceutical research

烟草依赖是严重影响人类健康的慢性病,是重大的公共卫生问题。药物治疗是戒烟治疗的有效方法,我国于2015年发布了《中国临床戒烟指南》,有利于指导戒烟干预工作、保护国民健康。尼古丁替代疗法(nicotine replacement therapy, NRT)可以通过替代一些通常从香烟中获得的尼古丁来帮助吸烟者戒烟。目前我国批准上市的戒烟药包括为尼古丁(nicotine)舌下片和尼古丁咀嚼胶,另外2种非尼古丁类戒烟药为酒石酸伐尼克片片和盐酸安非他酮缓释片。美国《烟草使用和依赖临床指南》推荐的一线临床戒烟药还包括多种尼古丁替代疗法药物,如尼古丁吸入剂(nicotine inhaler)、尼古丁含片(nicotine lozenge)、尼古丁鼻喷剂(nicotine nasal spray)和尼古丁贴剂(nicotine patch)^[1]。

药用咀嚼胶(medicated chewing gums, MCG)作为药物递送系统,目前已在欧洲药典(European pharmacopoeia, EP)和美国药典(United

作者简介: 司晓菲(1989-),女,主管药师,主要从事化学药品技术审评方面的工作

通信作者: 姜典卓,副主任药师

Tel: (010) 68586349

E-mail: jiangdzh@cde.org.cn

states pharmacopeia, USP) (通则 <1151> 药物剂型中的 Medicated gum) 提及。EP 对 MCG 的定义、生产和检测有专门章节介绍: MCG 为主要由咀嚼胶基质组成的固体单剂量制剂,用于咀嚼而非吞咽。其中包含一种或多种通过咀嚼释放的活性物质,活性物质在唾液中溶解或分散后,用于口腔疾病的局部治疗或通过口腔黏膜或胃肠道吸收后的全身递送^[2]。USP 在通则 <1151> 药物剂型(pharmaceutical dosage forms)^[3] 和 <1004> 黏膜药物-性能检测(mucosal drug products - performance tests) 中也对 Medicated gum 进行了介绍。

本文结合上市药物的相关文献,针对尼古丁咀嚼胶从处方工艺研究、质量研究控制等方面探讨本品仿制药药学研究可以关注的问题。所述内容仅代表个人观点。

1 常见的药用咀嚼胶

1.1 药用咀嚼胶

药物从 MCG 的胶基中释放后溶解或分散于唾液中,通过局部释药或者通过口腔黏膜吸收经颈静脉全身递送。目前 MCG 已广泛应用于预防治疗维生素缺乏症、疼痛、晕动症等,也用于戒烟、获得清新口气、消毒杀菌、抗龋和抗真菌等^[4-5]。本文列举了部分国外市售 MCG 产品,见表 1。丹麦费廷药业公司(Fertin Pharma A/S) 在 MCG 释药系统研究方面有丰富经验,上市多个产品,包括 Nicorette[®]、Fluorette[®]、Travvell[®] 等制剂。

表 1 部分国外市售药用咀嚼胶产品

Table 1 Some commercial medicated chewing gums sold worldwide

商品名	活性成分	临床应用
Aspergum	阿司匹林	解热镇痛、非甾体抗炎药等
Nicorette/Nicotinell/Nicolex/Niquitin	尼古丁	戒烟
Oribit white/Trident white/Happydent white	磷酸钙	牙齿美白
Stay Alert	咖啡因	中枢兴奋药
Travvell/Superpep	茶苯海明	抗组胺药,抗晕动病等
Chooz	碳酸钙	胃酸中和等
Stamil Vitamin C/Endekay Vitamin C/Source Vitamin C	维生素 C	维生素类药
Fluorette/Fluogum	氟化物	防龋齿
Vitafllo CHX/Hexit/Advanced	氯己定	抗菌、抗牙龈炎等

1.2 尼古丁药用咀嚼胶

目前咀嚼胶国内上市仅有原研产品尼古丁咀嚼胶(持证商 McNeil Sweden AB,商品名 Nicorette[®]、力克雷),上市规格为 2 mg 和 4 mg。另外曾有 Fertin

Pharma A/S、GlaxoSmithKline Consumer Healthcare A/S 等企业申报尼古丁药用咀嚼胶上市生产。

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》(截至第 68 批)已公布尼古丁咀嚼胶的 4 个参比制剂,包括原研进口(编号 10 - 237、10 - 238,规格分别为 2 mg 和 4 mg,持证商为 McNeil Sweden AB)和未进口原研药品(编号 61 - 64、61 - 65,规格分别为 2 mg 和 4 mg,持证商为 McNeil Denmark ApS,欧盟上市)。

2 尼古丁药用咀嚼胶药学研究探讨

2.1 处方工艺

药用咀嚼胶包含无味的由天然或合成弹性体(elastomers)等组成的胶基(不溶性辅料),可能包含其他辅料,如填充剂、增塑剂、软化剂、甜味剂、矫味剂、稳定剂和着色剂等^[2]。目前合成胶基常被用作胶基弹性体,包括如聚异戊二烯、聚异丁烯、异丁烯-异戊二烯共聚物、苯乙烯-丁二烯橡胶、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯等^[3]。常见的无机填充剂可增加 MCG 的可咀嚼性,包括碳酸钙、碳酸镁、二氧化硅和滑石粉等,有时候蜡(如微晶蜡、石蜡、蜜蜡和巴西棕榈蜡等)也可以替代填充剂^[4,6];增塑剂包括甘油酯、丙二醇、卵磷脂和低分子量聚乙烯二醇(polyethylene glycol, PEG)等;甜味剂可以增加甜味提高患者顺应性,如糖(麦芽糖、糊精、果糖等)、糖醇(山梨醇、甘露醇、木糖醇等)和人工高强度甜味剂(阿斯巴甜、三氯蔗糖、糖精等);矫味剂还能掩盖味道,例如有常见的薄荷、柠檬等。

仿制尼古丁咀嚼胶 Nicolex[®] 的欧洲审评报告中指出^[7]: 此仿制制剂采用 Nicorette[®] 作为参比制剂, Nicolex[®] 为矩形包衣咀嚼胶,处方中包含 15% 尼古丁树脂酸盐(nicotine resinate)作为活性物质(active pharmaceutical ingredients, API),每片总重为 1 150 mg。辅料主要有胶基(包含二叔丁基羟基甲苯, butylated hydroxytoluene, BHT)、碳酸钙(calcium carbonate)、木糖醇(xylitol)、无水碳酸钠(sodium carbonate anhydrous)、碳酸氢钠(sodium hydrogen carbonate)、乙酰氨基磺酸钾(acesulfam potassium)、三氯蔗糖(sucralose)、L-薄荷醇(L-menthol)、滑石粉(talc)、麦芽糖醇(maltitol)、二氧化钛麦芽糖醇液体(titanium dioxide maltitol liquid)、巴西棕榈蜡(carnauba wax)。主要辅料执行 EP 标准,胶基和矫味剂(薄荷、柠檬和 Coolmix)执行了内控标准。同时说明存在主成分过量投料情况。二叔丁基羟基甲苯其作为抗氧化剂可以防止尼古丁等的氧化,对其用量进行了研究。无水碳酸

钠和碳酸氢钠作为缓冲系统,可以调节口腔内 pH 为弱碱性,有利于咀嚼时尼古丁 [尼古丁 pKa 值为 8.2 (pKa1) 和 3.4 (pKa2)] 的释放。包装为聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用硬片 [Polyvinylchloride/Poly(vinylidene chloride), PVC/PVDC] 和药用铝箔。每个泡罩装有 10 或 12 片咀嚼胶片。仿制制剂通常可结合选定的参比制剂等确定关键质量属性,通过处方研究明确辅料种类和用量的筛选依据。若存在过量主成分过量投料,需提供充足的依据。

Nicolex[®] 采用的原料药为尼古丁树脂酸盐,是一种非挥发性固体粉末,是由 15% 尼古丁、61% 离子交换树脂 (polymeric ion exchange resin) 和 24% 甘油组成的复合物。在弱碱性或弱酸性 pH 条件下时,尼古丁可以逐渐从离子交换树脂中释放。关于尼古丁原料药,USP、EP、英国药典 (British Pharmacopoeia, BP) 收录了尼古丁,EP 收录了二石酒酸尼古丁 (nicotine ditartrate dihydrate) 和尼古丁树脂酸盐 (nicotine resin-ate),USP 收录了尼古丁离子交换树脂 (尼古丁波拉克林, nicotine polacrilex)。尼古丁为无色或棕色粘性液体,具有挥发性和吸湿性,尼古丁树脂酸盐较纯尼古丁相对更为稳定。尼古丁含有 1 个手性中心,EP 对其比旋度进行了控制,收录了 A-F 共 7 个特定杂质、其他单个杂质和总杂质。

咀嚼胶制备方法常见的包括传统热熔法 (traditional/conventional method)、冷冻后压片法 (cooling, grinding, and tableting method) 和直接压片法 (direct compression method)^[6,8]。较常使用的传统方法多为胶基软化或融化放置在混合器中,活性成分和其他辅料在一定时间内按顺序加入搅拌混合形成胶体,后通过挤出机挤出,经一系列的辊将其辊压形成薄片,添加部分辅料防止胶片粘连等,在受控的温度和湿度下刻划切割为胶片 (也有包含包衣、抛光等步骤),最后进行包装。直接压片法则使用特殊设计的可自由流动、可直接压实的胶材粉末,通常由多元醇、糖和胶基等混合组成。如已经上市的 Cafosa 公司的辅料健康胶 (Health in Gum[®]),可以直接通过常规压片机生产,较为经济高效且可处理热敏性或者水敏感的活性药物。仿制制剂通常需提供较为详细的工艺描述,确定关键工艺参数及控制范围、过程控制情况等。列明主要的生产设备信息且能满足拟定批量要求。对于小规格产品,通常需对混合步骤的含量均匀度进行验证。

2.2 质量研究与质量标准

关于制剂,尼古丁制剂国内外药典收录情况包

括,英国药典 2020 版 (BP2020) 收录了尼古丁树脂盐咀嚼胶 (nicotine resinate medicated chewing gum)、尼古丁舌下片 (nicotine sublingual tablets)、尼古丁鼻喷剂 (nicotine nasal spray) 和尼古丁透皮贴剂 (nicotine transdermal patches) 等,USP 收录了尼古丁离子交换树脂咀嚼胶 (nicotine polacrilex gum) 和尼古丁透皮贴剂 (nicotine transdermal system)。中国药典目前尚未收录尼古丁及相关制剂。

质量属性通常应包括但不限于性状、鉴别、有关物质、溶出度和含量等。另外 EP 对药用咀嚼胶检测提出了一些要求^[2],包括“2.9.40”剂量单位均匀性 (uniformity of dosage units)、“2.9.6”含量均匀性 (uniformity of content)、“2.9.5”质量均匀性 (uniformity of mass) 和“2.9.25”溶出度 (dissolution)。在建立质量标准时通常可以结合药典收录情况和制剂特性等拟定适宜项目,容易遗漏判定依据 (如含量均匀度、溶出度等是否按中国药典判定)。例如 Nicolex[®] 的欧洲审评报告中指出:放行标准中包括性状、气味 (odour)、含量、尼古丁鉴别、体外溶出、有关物质和微生物限度,在货架期标准中包括性状、含量、有关物质和体外溶出。

溶出度是有效控制产品质量的重要指标,需拟定合理的方法和限度。MCG 在固体状态时几乎无释放,无法用常规溶解试验进行检测。在进行溶出度测定时首先需要模拟人体咀嚼过程。EP 收录了 2 种 MCG 的体外溶出特殊装置,2 种装置都经过了充分的研究和文献报道,是 MCG 质量控制和研究开发中进行药物溶出测试的有力工具^[6,9]。

装置 A,样品放置在温度受控的中央咀嚼室 (chewing chamber) 中,并受到 2 个相反方向绕轴旋转的水平活塞 (horizontal piston) 的旋转力以模拟咀嚼过程。垂直活塞 (vertical piston) 用于确保 MCG 保持在合适的位置。

装置 B,最早由 Wennergren 等设计并已收录入 EP7.4 版^[6,10]。咀嚼胶测试仪包括 1~6 个咀嚼模块。每个模块由 1 个试验池 (test cell)、1 个带有上咀嚼面 (upper chewing surface) 的垂直轴 (vertical axle)、1 个带有下咀嚼面 (lower chewing surface) 的基础室 (base chamber)、1 个用于上下咀嚼动作的装置和 1 个用于垂直轴的旋转装置等组成。在测试过程中,通常 MCG 放置在下咀嚼面上,可以夹在上下咀嚼面上的 2 个圆形塑料网 (circular plastic nets) 之间,比如可以使用孔径为 1.4 mm、直径为 0.405 mm 的尼龙网 (polyamide 6, PA6) 等。上下咀嚼面之间的距离可以设置为最大

5 mm, 旋转角度约为 20°。MCG 是由上下咀嚼面带动模拟咀嚼。咀嚼程序通常为上咀嚼面围绕其轴线旋转(不能上下移动), 下咀嚼面通过装置上下移动(不能旋转), 基础室跟随下咀嚼面运动。通过下咀嚼面的上下移动以及上咀嚼面的剪切(旋转)运动, 从而对 MCG 进行咀嚼, 同时局部搅拌溶出介质。上咀嚼面为扁平的, 下咀嚼面边缘向上成 45°角(呈平底的碗状), 以防止在咀嚼期间药用咀嚼胶的滑动。目前装置 B 已有市售产品, 例如瑞典 AB FIA Odarslövs mölla 公司官网有具体产品介绍、相关文献和使用视频等^[10], 可以帮助较为直观的理解装置 B 具体使用测定过程。

EP 建议在使用此 2 个装置时, 需考虑咀嚼频率, 溶出介质的组成、体积和温度, 取样时间和方法、咀嚼胶内残留物或溶解介质内物质的分析、分析方法等。通常在咀嚼室(或基础室)中加入 pH 值为 6 的磷酸盐缓冲液 20 mL(也可为其他介质), 通过外部电动设备(装置 A)或使用恒温装置(装置 B)将介质温度保持在(37 ± 0.5) °C, 设置恒定的咀嚼频率最高达每分钟 60 次。在拟定的咀嚼时间停止咀嚼, 通过合适的方法取样, 测定溶出介质或者 MCG 残留物内的主成分含量。需连续对 6 片 MCG 进行试验。

2.3 稳定性研究

稳定性研究通常参考 ICH 相应的指导原则进行, 明确各规格稳定性样品的批次、批量、生产日期、考察条件等, 确定稳定性考察方案。例如 Nicolex[®] 的欧洲审评报告中指出: 采用商业化规模的批次进行了加速条件(40 °C /75% RH, Relative humidity)、长期条件(25 °C /60% RH) 和中间条件(30 °C /65% RH) 的稳定性试验。另外考察了冻融(Freeze/Thaw)、光稳定性(Photo-stability)等。因为加速条件下稳定性明显变化, 且结合 24 个月长期稳定性数据, 拟定了贮藏条件“贮藏温度不得高于 25 °C”, 拟定有效期为 24 个月。

3 讨论

我国目前尼古丁替代疗法药物的研发相对缓慢, 暂无国产尼古丁咀嚼胶上市。尼古丁咀嚼胶

仿制制剂在进行药学研究时, 可以结合国外审评报告等文献资料对参比制剂进行分析, 对咀嚼胶特殊的检测项目(特别是溶出度研究)着重分析, 通过拟定合理的质量标准和控制限度, 制定科学的质量控制策略。

参考文献:

- [1] PHS. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update [EB/OL]. 2009-04-30 [2023-08-10]. <https://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/clinicians/references/quickref/tobacqr.pdf>.
- [2] EDQM Council of Europe. EP (11.0) chewing gums, medicated [EB/OL]. 2018-01-30 [2023-08-10]. <https://pheur.edqm.eu/internal/5179c1062ac340f6bf0efa2ae8f8c68e/11-0/11-0/page/1239E.pdf>.
- [3] The United States Pharmacopeial Convention. USP (2023) <1151> pharmaceutical dosage forms [EB/OL]. 2021-05-01 [2023-08-10]. https://online.uspnf.com/nss/displayPdf/1-GUID-431F93A9-1FEC-42AE-8556-AA5B604B2E36_8-en-US.pdf?productSessionId=24107497&productId=1&source=PDF.
- [4] 万军. 药用咀嚼胶处方及其药用辅料组成的综述[J]. 华西药理学杂志, 2013, 28(2): 209-211.
- [5] KAUSHIK P, KAUSHIK D. Medicated chewing gums: Recent patents and patented technology platforms [J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2019, 13(3): 184-191.
- [6] AL HAGBANI T, NAZZAL S. Medicated Chewing Gums (MCGs): Composition, production, and mechanical testing [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(7): 2908-2920.
- [7] HMA. PAR | PAREN - DE 3749_Nicolex [EB/OL]. 2014-04-06 [2023-08-10]. <https://mri.cts-mrp.eu/portal/fulltext-search?term=Nicolex%20mit>.
- [8] ASLANI A, ROSTAMI F. Medicated chewing gum, a novel drug delivery system [J]. *J Res Med Sci*, 2015, 20(4): 403-411.
- [9] EDQM Council of Europe. EP (11.0) 2.9.25. Dissolution test for medicated chewing gum [EB/OL]. 2012-04-30 [2023-08-10]. <https://pheur.edqm.eu/internal/5179c1062ac340f6bf0efa2ae8f8c68e/11-0/11-0/page/20925E.pdf>.
- [10] AB FIA Odarslövs mölla. Medicated chewing gums [EB/OL]. 2023-01-01 [2023-08-10]. <https://www.fia.se/medicated-chewing-gums/>.

(收稿时间 2023-07-01; 本文编辑 孟海峰)