

## 常见精神障碍类化学药品口服制剂药学研究的一般考虑

李武超<sup>1</sup>, 司晓菲<sup>2</sup>, 唐 谦<sup>3</sup>, 曹 轶<sup>1\*</sup>, 姜典卓<sup>2\*</sup>

1. 国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100044

2. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

3. 浙江省药品化妆品审评中心, 浙江 杭州 310012

**摘要:** 精神障碍类化学药品为近年来仿制药申报热点。检索相关文献和国外审评报告, 并结合具体案例, 对常见精神障碍类化学药品活性成分的理化性质(生物药剂学分类、粒径分布、晶型)进行汇总分析, 并对此类药品口服常释制剂和调释制剂的典型生产工艺(干法直压工艺、多层压片工艺、流化床微丸包衣工艺)中的药学关注点进行讨论, 综合提出结合药物特点加强药学研究的建议, 以期对精神障碍类化学仿制药注册申报提供一定的参考。

**关键词:** 精神障碍类化学药品; 仿制药; 口服制剂; 理化性质; 生产工艺

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)03-0411-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.03.002

## Pharmaceutical considerations on development of common oral chemical antipsychotic drugs

LI Wuchao<sup>1</sup>, SI Xiaofei<sup>2</sup>, TANG Qian<sup>3</sup>, CAO Yi<sup>1</sup>, JIANG Dianzhuo<sup>2</sup>

1. Center for Food and Drug Inspection of National Medical Products Administration, Beijing 100044, China

2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

3. Zhejiang Center for Drug & Cosmetic Evaluation, Hangzhou 310012, China

**Abstract:** Antipsychotic chemical drugs are the hotspots in application of generic drugs in recent years. Based on investigation of relevant literature and foreign review report, combined with specific cases, this article summarized the physical and chemical properties of some active pharmaceutical ingredients (API), such as biopharmaceutical classification system (BCS), particle size distribution and crystal form, and some key points in typical manufacturing process of immediate-release (IR) preparation and modified-release (MR) preparation for such product, proposed some suggestion about establishing further in-depth CMC study, in order to provide some reference for generic chemical antipsychotic drug applications.

**Key words:** antipsychotic chemical drugs; generic drugs; oral preparations; physical and chemical properties; manufacturing process

精神障碍类疾病包含多种疾病, 例如精神分裂症、焦虑症、抑郁障碍和儿童注意缺陷多动障碍等。针对精神分裂症, 世界范围内精神分裂症终生患病率约为8%<sup>[1]</sup>, 目前病因并未完全阐明, 近期研究认为遗传因素、心理因素和环境因素等是重要的致病因素<sup>[2]</sup>。重度的精神障碍类疾病会对患者及社会造成较为不良的影响, 如严重的抑郁症可导致自杀, 每年全世界超过70万人因抑郁症自杀死亡<sup>[3-4]</sup>, 世界卫生组织预计至2030年抑郁症会成为世界范围

内最主要的疾病之一。

目前临床上首选的治疗方案为药物治疗, 辅助心理治疗等其他治疗手段。(1)治疗精神分裂症的药物通常可主要分为3代, 第1代为典型抗精神病药, 具有多巴胺受体拮抗作用但可能伴有严重的不良反应, 如锥体外系综合征等<sup>[1]</sup>。本文重点介绍锥体外系不良反应较小的第2代药物, 如利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平等。(2)治疗抗抑郁障碍类药物和抗焦虑障碍类药物中包括5-羟色胺再摄入抑

收稿日期: 2021-12-31

第一作者: 李武超, 男, 主管药师, 主要从事药品检查工作。E-mail: liwch@cfdi.org.cn

\*共同通信作者: 曹 轶, 男, 主管药师, 主要从事药品检查工作。E-mail: caoy@cfdi.org.cn

姜典卓, 男, 副主任药师, 主要从事化学药品技术审评工作。E-mail: jiangdzh@cde.org.cn

制剂,如帕罗西汀、艾司西酞普兰等;选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂如文拉法辛、度洛西汀等;去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂,如安非他酮等。(3)治疗儿童注意缺陷多动障碍药物包括哌甲酯类药物、安非他明等。

近年来精神障碍类化学药品仿制药申报得到较多关注且申报产品中调释制剂占比较大,本文首先简要分析中国2020年度精神障碍类化学仿制药品的申报受理情况(统计数据截至日期2020年12月31日)。进而总结常见精神障碍类化学药物的生物药剂学(BCS)分类、晶型和粒径分布等关键理化性质,通过具体案例分析一些仿制药制剂典型工艺中常见关注点,提示处方工艺中的风险点,为此类仿制药物进一步研究提供参考,有利于申报企业的注册申报。

## 1 仿制药申报情况

中共中央、国务院《“健康中国2030”规划纲要》中指出需加强对抑郁症、焦虑症等常见精神障碍疾病的干预,提升精神障碍识别防治水平,促进心理健康发展<sup>[5]</sup>。根据健康中国行动推进委员会《健康中国行动(2019~2030年)》统计,近年中国来精神

疾病发病率逐年增长,个人极端情绪引发的恶性案件时有发生,我国抑郁症患病率达到2.1%,焦虑障碍患病率达4.98%<sup>[6]</sup>。

目前,精神障碍类药物的开发逐渐得到关注。经检索国家药品监督管理局(NMPA)药品审评中心公开的受理品种目录<sup>[7]</sup>[统计数据来源于国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)官方网站中“信息公开”栏目的“受理品种目录浏览”,筛选时间范围为承办日期为2020年的品种]和2020年度药品审评报告<sup>[8]</sup>,2020年获批准的精神障碍类新药1类新药临床申请(IND)较少(23件<sup>[8]</sup>),在批准1类创新药IND中(694件<sup>[8]</sup>)占比为3.31%。笔者统计2020年受理的精神障碍类化药仿制药上市申请(ANDA)约90件(其中调释制剂约占1/3),主要包括普通片、口崩片、普通胶囊、口服溶液和调释制剂(缓释片、肠溶缓释片、缓释胶囊、肠溶胶囊),共占总受理化学药品ANDA(1125件<sup>[8]</sup>)的8%。与其他适应症相比,部分口服调释制剂开发成为热点,同时普通注射剂品种相对较少。2020年ANDA申报较多的精神障碍类仿制调释制剂见表1。

表1 2020年ANDA申报较多的精神障碍类仿制调释制剂

Table 1 Some ANDA applications of modified release preparation in 2020

药品名称	注册分类	企业名称
帕利哌酮缓释片	5.2	Sun Pharmaceutical Industries Limited
盐酸安非他酮缓释片(II)	4	宜昌人福药业有限责任公司、杭州民生滨江制药有限公司、上海安必生制药技术有限公司
盐酸度洛西汀肠溶胶囊	4	浙江永太药业有限公司、江苏恩华药业股份有限公司、重庆药友制药有限责任公司
盐酸美金刚缓释胶囊	3	青岛百洋制药有限公司、宜昌人福药业有限责任公司、力品药业(厦门)股份有限公司
盐酸帕罗西汀肠溶缓释片	4	江苏宜泰药业有限公司

## 2 原料药药学研究考虑事项

在进行药学研究时原料药的BCS分类、溶解度、粒径、晶型等关键性质对制剂研究有重要影响。对精神障碍类药物常见原料药的理化性质和相应制剂国内上市剂型情况进行列举汇总见表2。生物药剂学分类的查询有多种途径,例如可以查询:美国国家儿童健康和人类发展研究所(NICHHD)和美国食品药品监督管理局(FDA)研究归纳的报告<sup>[10]</sup>、基于药物体内处置的生物药剂学分类系统(BDDCS)<sup>[11]</sup>、相应品种的欧洲药品管理局(EMA)审评报告和FDA审评报告等。NMPA官方网站中“药品查询”栏目可以查询到NMPA已批准上市的药品<sup>[22]</sup>,表2

中的“NMPA已批准上市剂型”的统计日期均截至2021年12月30日。

### 2.1 BCS分类和溶解性

精神障碍类药物一些原料药溶解性较差,按生物药剂学分类为BCS II类(低溶解性和高渗透性),甚至BCS IV类(低溶解性和低渗透性)。某些情况下可以利用原料药的这种特性进行缓控释药物的研发。例如富马酸喹硫平BCS II类药物,在水或乙醇中极微溶解,且一定范围内(pH=1.0~7.5)溶解性具有pH值相关性<sup>[12]</sup>,原研专利显示在制备其调释制剂时,片芯中可以包含缓冲液或pH调节剂,增大其片芯内pH值,从而减少片芯中原原料药的溶解,有助于药物的缓慢释放<sup>[23]</sup>。

表2 常见精神障碍类化学活性物质

Table 2 common chemical antipsychotic drugs

中文名	英文名	上市年	晶型	生物药剂学分类(来源)	NMPA 已批准上市剂型
奥氮平	olanzapine	1996	存在多晶型 <sup>[9]</sup>	BCS II(NICHHD和FDA研究归纳 <sup>[10]</sup> 、BDDCS分类 <sup>[11]</sup> )	普通片、口崩片、口溶膜
富马酸喹硫平	quetiapine fumarate	1997	存在多晶型 <sup>[12-13]</sup>	BCS II类(FDA审评报告 <sup>[14]</sup> )	普通片、缓释片
帕利哌酮	paliperidone	2006	存在多晶型(EMA审评报告 <sup>[15]</sup> )	BCS II类(EMA审评报告 <sup>[15]</sup> )	缓释片
棕榈酸帕利哌酮	paliperidone palmitate	2006	暂未发现多晶型(EMA审评报告 <sup>[16]</sup> )	—	棕榈酸帕利哌酮注射液、棕榈酸帕利哌酮酯注射液(3M)
鲁拉西酮	lurasidone	2010	暂未发现多晶型(EMA审评报告 <sup>[17]</sup> )	BCS IV类(EMA审评报告 <sup>[17]</sup> )	普通片
帕罗西汀	paroxetine	1991	存在多晶型 <sup>[18]</sup>	BCS I类(BDDCS分类 <sup>[11]</sup> )	普通片、肠溶缓释片
文拉法辛	venlafaxine	1994	存在多晶型 <sup>[19]</sup>	BCS I类(BDDCS分类 <sup>[11]</sup> )	普通片、胶囊、缓释片、缓释胶囊
度洛西汀	duloxetine	2002	存在多晶型 <sup>[20]</sup>	BCS II类(NICHHD和FDA归纳的BCS分类 <sup>[10]</sup> )	肠溶片、肠溶胶囊
安非他酮	bupropion	1985	存在多晶型 <sup>[21]</sup>	BCS I类(NICHHD和FDA研究归纳 <sup>[10]</sup> 、BDDCS分类 <sup>[11]</sup> )	普通片、缓释片、缓释片(II)

## 2.2 粒径分布和流动性

低溶解性药物的粒径可能对制剂溶出速度有一定影响,若考察结果显示粒径对制剂溶出有影响,则可通过原料微粉化或在制剂工艺中纳入预处理等对得到合适的粒径,制定合理的粒径限度控制范围,酌情设定3级粒度控制( $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 和 $D_{90}$ ),同时提供粒径检测的方法和较为全面的验证资料。例如鲁拉西酮原料药为难溶性药物(BCS IV类),鲁拉西酮片原研制剂专利<sup>[24]</sup>显示采用流化床湿法制粒工艺,并对粒径进行严格的控制,加入合适的填充剂、黏合剂、崩解剂等才能制备具有良好崩解的速溶片剂。原料的粉体学性质,如流动性、堆密度、振实密度等可能会进一步影响片剂和胶囊产品的均一性,因此建议在研究和验证中进行合理的评估<sup>[25]</sup>。

## 2.3 多晶型

部分药物存在多晶型现象,不同晶型药物的理化性质包括溶解性可能有较大差异,有可能对产品的安全性和生物等效性产生影响。在此类药物开发中,通常仿制制剂一般采用与参比制剂相同的晶型,以利于与参比制剂的体外和体内达到一致性。同时制剂制备中各工序和存放过程可能导致原料药晶型的转晶,应着重考虑制备过程和贮藏期间批间和批内晶型的稳定性。例如专利<sup>[26-27]</sup>显示奥氮平存在多晶型现象,晶型I结构不稳定,因该晶型自身

带有颜色且在空气中会逐渐变色,在药学应用中受限,而晶型II较为稳定。

## 2.4 有关物质

原料药的有关物质通常来源于工艺路线中起始物料、中间体、副反应、降解杂质等,可以参照新原料药中的杂质研究指导原则[人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)Q3A]进行一般性研究<sup>[28]</sup>,同时结合药物特性,参考国内外药典标准进行研究。原料药引入的工艺杂质、降解杂质、元素杂质等可能影响制剂杂质谱,如果原料药存在异构体杂质、潜在基因毒性杂质时建议进行充分分析<sup>[29]</sup>,例如鲁拉西酮结构中有6个手性中心,存在多个立体异构体。

## 3 常见口服制剂药学研究考虑事项

精神障碍类疾病具有特殊性,且患者一般依从性较差,为达到治疗目的,各种制剂开发较为多样,包括不同释药机制的调释制剂,开发需求较为迫切。本部分将以典型口服制剂为例,按照常释制剂和调释制剂分类,结合典型的生产工艺(干法直压、多层压片、流化床微丸多层包衣等)的工艺特点进行分析。

### 3.1 口服常释制剂

普通口服常释制剂包括片剂和胶囊等,普通口服常释制剂在精神障碍类疾病中使用较多,在保障用药可及性等方面发挥重要作用。目前各活性物

质的常释制剂研究开发较为成熟,仅以代表性制剂工艺(干法直压工艺)略作分析。精神障碍类药物中小规格药物较多,其原料药占比较小,物料的粉体学性质对制剂关键质量属性有重要的影响。奥氮平口崩片EMA审评报告<sup>[30]</sup>指出奥氮平口崩片原研制剂采用典型的冷冻干燥法,因涉及专利问题,国内外上市仿制制剂多采用非冷冻干燥法,如粉末直压等工艺以规避专利问题。

采用粉末直压工艺时,选择性质优良的直压辅料可以保证物料良好的流动性和可压性。应对各辅料来源、种类和型号进行筛选,辅料的形态、粒径、流动性、堆密度、振实密度等粉体学性质与原料药相差较小时,有利于物料混合均匀性。通常需对混合工序的时间、转速等参数进行全面的验证,以保证总混粉的含量均匀性符合拟定的要求。同时一般需评估压片工序压片主压力对片剂的硬度和溶出度、压片速度对含量均匀度和溶出度的影响。

### 3.2 口服调释制剂

调释制剂包括缓控释制剂和迟释制剂,口服缓控释制剂系指用药后能在较长时间内持续释放药物的制剂,相比普通制剂,可以延长治疗作用时间,保持平稳的血药浓度,减少用药次数,改善用药依从性等。

**3.2.1 多层压片技术** 精神障碍类药物中部分调释制剂采用多层片生产技术,帕利哌酮缓释片、盐酸帕罗西汀肠溶缓释片均有涉及多层片技术。帕利哌酮缓释片EMA审评报告指出原研制剂采用渗透泵推拉技术[OSOR<sup>®</sup>(ORal Osmotic System)Push-Pull<sup>™</sup>]制备的3层缓释片,目前仿制制剂采用此技术的较少,释药机制和处方辅料也不尽相同。盐酸帕罗西汀肠溶缓释片日本IF文件显示其由含药亲水活性层和不含药物阻滞层构成双层缓释片芯,外加肠溶包衣层和薄膜包衣层组成。原研专利<sup>[31]</sup>显示其生产工艺为每层的粉末混合物分别进行湿法制粒,流化床进行干燥后压制成双层片,然后进行包肠溶衣工序。

双层片为常见品种,很多企业采用单层片的双出料压片机进行双层片压制,将两个填料器的物料依次填入模具内进行二次压制<sup>[32]</sup>。双层片中每层物料会被单独混合,如果每层物料中均含有活性物质,则需注意每层物料混合的含量均匀性。压片过程中,压力控制较为关键,在调节合理填充器转速的情况下,保持一定的预压厚度和主压厚度,过程中注意对硬度、质量差异、脆碎度等参数进行监控,

过程中不应出现花片、裂片等情况。建议减少混粉溢出并保持冲台清洁,使刮粉条维持良好状态并配备适宜的除尘装置等,从而避免片层间的交叉污染。多层片可能存在物料损耗较高,收率较低情况。

**3.2.2 流化床微丸包衣技术** 流化床微丸包衣技术应用广泛,可使微丸在流化床中保持良好的流化状态,制备出质量可控、衣层均匀、收率符合要求的包衣微丸<sup>[33]</sup>。盐酸文拉法辛缓释胶囊、盐酸度洛西汀肠溶胶囊生产均有涉及微丸包衣工艺。盐酸文拉法辛缓释胶囊为膜控型缓释微丸胶囊,原研专利<sup>[34]</sup>显示生产工艺为挤出滚圆法制备载药丸芯,后使用缓释材料包衣,筛选出合适粒径的微丸后装入胶囊即可。盐酸度洛西汀肠溶胶囊原研专利<sup>[35]</sup>显示生产工艺为流化床底喷包衣对蔗糖丸芯上药,进行多层微丸包衣,包隔离衣、肠溶衣、着色层后灌装胶囊。

此类微丸仿制药处方筛选时通常需对丸芯的级别和粒径、黏合剂用量、各层包衣增重等着重进行筛选。同时工艺考察时需关注包衣液配制、包衣参数和包衣终点控制。

(1)包衣液配制:以采用气动搅拌器为例,设置合理的搅拌压力(或者搅拌速度)和搅拌时间可以有效保证包衣液(混悬状态或者溶液状态)的均匀性,应注意对包衣液储存时间的考察。

(2)包衣参数:目前存在顶喷、底喷和侧喷等不同的方式,设备不同导致物料的流化状态不同。当采用底喷方式时,根据物料情况需选择合适孔径的空气分配板,设置合适的导流筒高度和包衣、干燥参数,使喷液包衣和干燥过程维持平衡,保持良好的雾化效果和流化状态,防止堵枪、微丸的黏连或过度干燥,并提高包衣的效率。通常需要明确包衣过程中的进风量、进风温度、进风湿度、喷液速度、雾化压力等参数。进风湿度参数控制容易被忽略,湿度过高或过低容易造成干燥效率过低或产生静电情况,对产品质量和稳定性可能造成影响。

(3)包衣终点控制:微丸包衣增重较难测定和控制,由于管路残留(一般为喷枪、蠕动泵等所连的各种直径的硅胶管)、容器吸附或者过滤损耗等因素可能导致包衣液损失<sup>[36]</sup>,导致某些品种上药不全进而影响产品质量。通常包衣液可能存在过量配制现象,应结合工艺验证情况和实际生产经验,充分评估包衣液的损耗情况,相对固定包衣液的用量,并在工艺相关文件和记录中明确包衣终点

控制。

#### 4 结语

在国内重视精神障碍类疾病的政策导向及医药产业全面升级的背景下,精神障碍类化学药品口服制剂的开发值得进行。本文首先梳理了中国2020年度精神障碍类化学仿制药品的申报受理情况,各类口服调释制剂的开发逐渐得到重视。进而对此类药物的原料药研究和口服常释、调释制剂的典型生产工艺的药学关注点进行了探讨。

##### 4.1 常见精神障碍类化学药品药学研究常见问题

常见精神障碍类化学药品口服制剂药学研究时,通常可以结合《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》申报资料要求对原料药和制剂进行研究,但也存一些问题,常见问题简要汇总为以下3点:

(1)对原料药的关键理化性质研究不够全面,对有关物质、粒径、晶型等关键质量属性控制较为欠缺。例如有关物质研究时未能充分结合起始物料的选择分析潜在基因毒性杂质和残留溶剂;如粒径研究时未能结合多批实际检测数据拟定合理的粒径控制范围,拟定的参数范围过宽;例如晶型研究时未能明确使用的晶型,未能充分提供多批样品的晶型一致性和稳定性的研究结果等。

(2)由于此类疾病的特殊性,精神障碍类化学药物各种调释制剂开发较为多样,生产工序复杂。针对生产工艺方面,在进行开发时其关键步骤和工艺参数设置依据不够充分,未能充分结合工艺验证情况拟定合理的工艺参数范围,申报资料工艺描述撰写时描述不够详尽等。例如多层压片时各层主压力等参数不明确,流化床微丸包衣操作时遗漏优化设置各包衣参数,亚批混批操作未列入工艺描述等。

(3)有时申报资料存在一些撰写不规范、不准确、更新不及时的问题。申报企业在与审评部门、检查部门的沟通交流时对自身整理的申报资料不够熟悉,不能较为全面准确回答相应关键问题,导致沟通时间较长,可能影响审评的效率。例如关键申报资料(例如质量标准和说明书等)的拟定未能结合参比制剂的最新版本等进行更新;例如关键质量控制项目如溶出度、有关物质研究时可能未结合最新的各国药典收载情况、原研产品进口注册情况等,进行合理的限度拟定等。

##### 4.2 解决问题的建议

针对以上存在的各类问题,笔者提出一些思考

和建议。为了更好地应对当前的研发生产挑战,需要业界及监管部门的充分合作,以便更好地促进产业高质量发展。

(1)原料药研究是制剂开发的基础性研究,新修订的《药品注册管理办法》实行原辅料关联审评审批制度,可能存在由于原料药的质量控制不到位进而影响制剂的审批结果的情况。另外有些原料药批准时间较早,工艺路线较短,在制剂研究时建议充分关注现行国内外技术要求,结合国内药典收载情况等,提高原料药内控标准要求,对可能影响制剂质量的关键理化性质进行全面的控制。

(2)调释制剂技术门槛较高,对生产设备及人员素质等要求较高,在进行仿制药研究时建议充分调研参比制剂的专利、国外审评报告等文献资料,结合具体产品特性、设备特点、生产经验选择合适的生产工艺,对关键工艺参数进行严格的控制,保证生产工艺的稳健性。

近年来国内多家企业借助改良型新药注册途径,开发了具有明显临床优势的改良型新药,国家药品监督管理局现已批准精神障碍的改良型新药包括奥氮平口溶膜和注射用利培酮微球(II)<sup>[37]</sup>,其符合精准医疗及个体化用药的趋势。目前仿制药研发日趋激烈,企业也可充分调研临床需求,评估自身研究实力,进一步开展改良型新药的研发立项工作。

(3)新修订的《药品注册管理办法》优化了药品注册现场核查模式,实行基于风险的审评、核查和检验模式。药品上市许可时药品审评和注册核查同步开展,改串联模式为并联模式,此模式有利于提高审评审批工作效率,加强对药品的全生命周期管理。缓控释制剂等复杂剂型化药仿制药启动核查的品种因素暂定为中风险,启动注册核查的几率更高,建议申报资料提交时完整、准确和及时,加强有效沟通,以保证相关工作在法定时限内完成。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

##### 参考文献

- [1] 杨飞瀑,何洋,王震,等.抗精神分裂症药物研究进展[J].药学学报,2016,51(12):1809-1821.  
Yang F P, He Y, Wang Z, et al. Research progress of drugs for treatment of schizophrenia [J]. Acta Pharm Sin, 2016, 51(12): 1809-1821.
- [2] 项思莹,李宁宁,徐一峰,等.抗精神病药物诱发代谢综合征的DNA甲基化研究进展[J].上海交通大学学报:医学版,2020,40(12):1656-1659.

- Xiang S Y, Li N N, Xu Y F, et al. Advances in DNA methylation mechanism of antipsychotic-induced metabolic syndrome [J]. J Shanghai Jiaotong Univ: Med Sci, 2020, 40(12): 1656-1659.
- [3] WHO. Depression [EB/OL]. (2021-09-13) [2021-12-20]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- [4] 耿莹, 张豪, 赵德恒, 等. 抗抑郁药的药物临床试验技术指导原则要点及讨论 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(23): 2752-2754.
- Geng Y, Zhang H, Zhao D H, et al. Key points and discussion of the technical guidance for drug clinical trials of antidepressants [J]. Chin New Drug J, 2018, 27(23): 2752-2754.
- [5] 国务院. "健康中国2030"规划纲要 [J/OL]. (2016-10-25) [2021-12-20]. [http://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content\\_5124174.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content_5124174.htm).
- The State Council. National health plan "Healthy China 2030" [J/OL]. (2016-10-25) [2021-12-20]. [http://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content\\_5124174.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content_5124174.htm).
- [6] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019—2030年) [J/OL]. (2019-07-15) [2021-12-20]. [http://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content\\_5409694.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.htm).
- The Healthy China Initiative Promotion Committee. The healthy China initiative (2019—2030) [J/OL]. (2019-07-15) [2021-12-20]. [http://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content\\_5409694.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.htm).
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 受理品种目录浏览 [J/OL]. (2021-12-20) [2021-12-20]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfb646055026d>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. List of acceptance information [J/OL]. (2021-12-20) [2021-12-20]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfb646055026d>.
- [8] 国家药品监督管理局. 2020年药品审评报告 [J/OL]. (2021-06-21) [2021-12-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210621142436183.html>.
- National Medical Products Administration. 2020 Drug review report [J/OL]. (2021-06-21) [2021-12-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210621142436183.html>.
- [9] Bunnell C A, Hendriksen B A. Olanzapine polymorph crystal form: US, 5736541 [P]. 1998-04-07.
- [10] NICHD. Inter-Agency Agreement Between the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) and the U. S. Food and Drug Administration (FDA) [J/OL]. (2016-07-25) [2021-12-20]. [https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/inline-files/Formulations\\_Platform\\_Report2.pdf](https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/inline-files/Formulations_Platform_Report2.pdf).
- [11] Benet L Z, Broccatelli F, Oprea T I. BDDCS applied to over 900 drugs [J]. AAPS J, 2011, 13(4): 519-547.
- [12] 司晓菲, 姜典卓, 刘孟斯. 富马酸喹硫平缓释片仿制药处方工艺研究的一般思考 [J]. 中国药学杂志, 2021, 56(19): 1617-1620.
- Si X F, Jiang D Z, Liu M S. General consideration on preparation study of generic quetiapine fumarate extended release tablets [J]. Chin Pharm J, 2021, 56(19): 1617-1620.
- [13] Panya B, Aryan R C, Kumar Y. Polymorphic forms of quetiapine hemifumarate: WO, 2006035293 A1 [P]. 2006-04-06.
- [14] FDA. 022047 Orig1s000 Chemistry Review(s) [J/OL]. (2007-05-14) [2021-12-20]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/022047Orig1s000ChemR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022047Orig1s000ChemR.pdf).
- [15] EMA. Invega: EPAR - Scientific Discussion [J/OL]. (2007-07-16) [2021-12-20]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/invega-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/invega-epar-scientific-discussion_en.pdf).
- [16] EMA. Xeplion: EPAR - Public assessment report [J/OL]. (2011-03-14) [2021-12-20]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xeplion-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xeplion-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- [17] EMA. Latuda: EPAR - Public assessment report [J/OL]. (2014-04-08) [2021-12-20]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/latuda-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/latuda-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- [18] Jacewicz V W, Ward N. New paroxetine hydrochloride anhydrate free of propan-2-ol: ES, 2149726 (A1) [P]. 2000-11-01.
- [19] Kadum A N A, Jun H, Yong J L. Crystalline polymorph of venlafaxine hydrochloride and methods for the preparation thereof: US, 7030164 B2 [P]. 2006-04-18.
- [20] Ini S, Shmueli Y, Kolta T, et al. Duloxetine hel polymorphs: WO, 2006081515 (A2) [P]. 2006-08-03.
- [21] Elisabetta M, Luciana M, Norberto M. Structures from powders: Bupropion hydrochloride [J]. J Pharm Biomed Anal, 2009, 50(2): 257-261.
- [22] 国家药品监督管理局. 药品查询栏目 [J/OL]. (2021-12-20) [2021-12-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/index.html>.
- National Medical Products Administration. Drug Approvals and Databases [J/OL]. (2021-12-20) [2021-12-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/index.html>.
- [23] Brown D, Caster D. Extended release formulations comprising quetiapine and methods for their manufacture: WO, 2008060228 (A1) [P]. 2008-05-22.

- [24] Fujhara K. Pharmaceutical composition: WO, 2006126681 (A1) [P]. 2006-11-30.
- [25] 石靖, 许真玉. 口服固体制剂一致性评价处方工艺研究的常见问题分析 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(13): 1561-1566.
- Shi J, Xu Z Y. Common problems analyses in the formulation and process research on consistency evaluation of oral solid dosage form [J]. Chin New Drug J, 2019, 28(13): 1561-1566.
- [26] Bunnell C A, Hendriksen B A. Olanzapine polymorph crystal form: US, 5736541 [P]. 1998-04-07.
- [27] Bunnell C A, Hendriksen B A, Larsen S D. Crystal forms of a thieno(2, 3-B) (1, 5) benzodiazepine derivative and process for their preparation: EP, 0733635 (A1) [P]. 1996-09-25.
- [28] ICH. Q3A(R2) Impurities in new drug substance [EB/OL]. (2006-10-25)[2021-12-20]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A%28R2%29%20Guideline.pdf>.
- [29] 赵娜, 石靖. 仿制药一致性评价中杂质研究的常见问题探讨 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(5): 703-708.
- Zhao N, Shi J. Analysis of common problems in impurity research in consistency evaluation of generic drugs [J]. Chin J Pharm, 2021, 52(5): 703-708.
- [30] EMA. Zyprexa Velotab: EPAR- Scientific Discussion [J/OL]. (2005-10-21)[2021-12-20]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/zyprexa-velotab-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/zyprexa-velotab-epar-scientific-discussion_en.pdf).
- [31] Leonard G S, Edler D P. Paroxetine controlled release compositions: EP, 0839039 (A1) [P]. 1998-05-06.
- [32] Reddy T P, Rao V D, Kumar K R. BI-Layer technology-an emerging trend: A review [J]. Int J Res Dev Pharm L Sci, 2013, 2(3): 404-411.
- [33] Dreu R, Luštrik M, Perpar M, et al. Fluid-bed coater modifications and study of their influence on the coating process of pellets [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2012, 38(4): 501-511.
- [34] Sherman D M, Clark J C, Lamer J U. Extended release formulation: WO, 9922724 (A2) [P]. 1999-05-14.
- [35] Anderson N R, Oren P L. Duloxetine enteric pellets: US, 5508276 (A) [P]. 1996-04-16.
- [36] 陈思, 石靖, 王璐. 达比加群酯胶囊处方工艺研究的一般考虑 [J]. 中国药学杂志, 2020, 55(21): 1824-1828.
- Chen S, Shi J, Wang L. General consideration on preparation study of Dabigatran Etxilate Capsules [J]. Chin Pharm J, 2020, 55(21): 1824-1828.
- [37] 耿莹, 张豪, 蒋永麟, 等. 浅谈用于治疗精神障碍的化学药品改良型新药在中国的开发 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(10): 1382-1385.
- Geng Y, Zhang H, Jiang Y L. Opinion on the development of modified new chemical drugs for treatment of mental disorders in China [J]. Chin J Pharm, 2021, 52(10): 1382-1385.

[责任编辑 李红珠]