

仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价

药学审评案例分析

药审中心

2018年10月



- **仿制药**：具有与原研药品相同的活性成份、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量的药品。

仿制药的基本要求 可**替代**原研产品

- **一致性评价的影响**

提高仿制药质量 药物研发回归常态 药品全生命周期管理

遵循质量源于设计 (QbD) 的理念

ICH Q8 Q9 Q10 Q12

指导原则



70%发补率





处方工艺 处方工艺开发 生产信息



原辅料控制



质量研究和控制



包材和稳定性

- 口服固体制剂不要求处方和生产工艺与参比制剂完全一致。
- **差异**是审评关注的重点。

1. **处方工艺**
 - 处方工艺开发
 - 生产信息
2. 原辅料控制
3. 质量研究和控制
4. 包材及稳定性研究

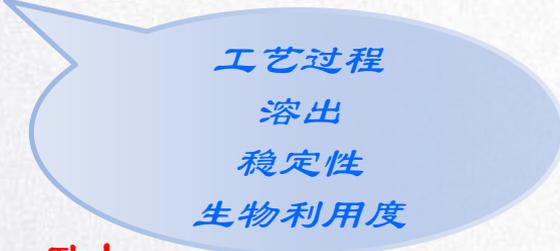
- 1.1 处方工艺开发
 - 8.1. (3.2.P.1) 剂型与产品组成
 - 8.2. (3.2.P.2) 产品再评价研究
 - 8.2.1. (3.2.P.2.1) 处方组成
 - » 8.2.1.1. (3.2.P.2.1.1) 原料药
 - » 8.2.1.2. (3.2.P.2.1.2) 辅料
 - 8.2.2. (3.2.P.2.2) 制剂的再研发 (适用于处方、工艺有改变的品种)
 - » 8.2.2.1. (3.2.P.2.2.1) 处方再研发
 - » 8.2.2.2. (3.2.P.2.2.2) 生产工艺再研发

- 常见问题：
 - 原料药晶型选择依据不充分。
 - 原料药粒度质控依据不充分。
 - 辅料选择依据不充分。
 - 处方工艺研究缺少全面完整实验设计。

问题1：原料药晶型选择依据不充分。

- 案例：

- X射线衍射法
- 原料药特征峰与文献报道的参比制剂晶型**不一致!**



工艺过程
溶出
稳定性
生物利用度

ICH Q6A, 仿制药晶型研究的技术指导原则

问题1：原料药晶型选择依据不充分。



问题2：原料药粒度质控依据不充分。

溶出 吸收
工艺过程

- 案例：BCS II

原料药粉碎过筛，未提供具体的粉碎结果，也未对原料粒径控制进行说明。

常年生产的多批次原料药粒度分布检测
(包括BE批、验证批等关键批次) $D(0.9) < 60\mu\text{m}$

不同 $D(0.9)$ 原料药 (15, 28, 44, 59 μm) 制得片剂
与参比制剂在不同溶出介质溶出曲线均相似

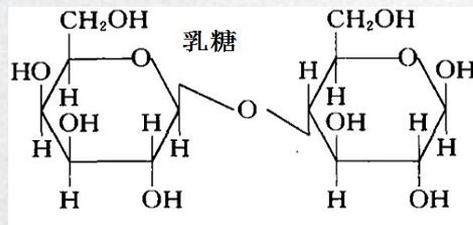
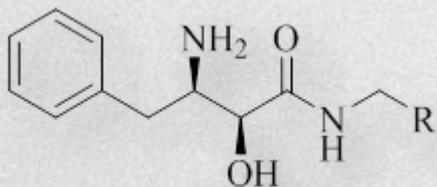


问题3：辅料选择依据不充分。

辅料不应与主药发生不良相互作用

- 案例：

伯胺结构 vs 乳糖



问题3：辅料选择依据不充分。

- 案例：
 - 参比制剂：稀释剂为马铃薯淀粉

处方合理性？

未关注乳糖是否与原料药产生不良作用

问题3：辅料选择依据不充分。

- 案例：

- 主药结构中含有羧基，易与含羟基化合物发生酯化反应

乳糖

乙醇

甘油

.....

参比制剂使用

若使用：

优化工艺参数

针对性的降解杂质研究和有效控制

与参比制剂进行对比研究

问题3：辅料选择依据不充分。

功能性辅料

- 案例：

- HMG-CoA还原酶抑制剂 3, 5-二羟基-6庚烯酸结构
- pH辅助化剂及多价金属盐来防止形成内酯和氧化产物

若替换：

以降解杂质为指标

明确辅料种类用量和加入方式

仿制品质量应不低于参比制剂

问题4：处方工艺研究缺少全面完整实验设计。

化学药物制剂研究基本技术指导原则
Quality by Design for ANDAs (IR & MR)

- 案例：
 - 口服速释片剂
 - 原料药：**BCS II** 微粉化
 - 处方：主药（约40%）乳糖 微晶纤维素 崩解剂 硬脂酸镁
 - 目标工艺：粉末直压

问题4：处方工艺研究缺少全面完整实验设计。

- 案例：
 - 主药含量较大 粒径小 流动性差
 - 参比制剂为湿法制粒工艺。



粉末直压？

处方工艺存在差异或风险的情况！

问题4：处方工艺研究缺少全面完整实验设计。

- 案例：



1. **处方工艺**
 - 处方工艺开发
 - 生产信息
2. 原辅料控制
3. 质量研究和控制
4. 包材及稳定性研究

- 8.3. (3.2.P.3) 生产信息
 - 8.3.1. (3.2.P.3.1) 生产商
 - 8.3.2. (3.2.P.3.2) 批处方
 - 8.3.3. (3.2.P.3.3) 生产工艺和工艺控制
 - 8.3.4. (3.2.P.3.4) 关键工艺步骤和中间体的控制
 - 8.3.5. (3.2.P.3.5) 工艺验证和评价 (适用于工艺有改变的品种)
 - 8.3.6. (3.2.P.3.6) 临床试验/生物等效性 (BE) 样品的生产情况

- 常见问题：
 - 生产规模/生物等效性研究批次样品批量不符合要求。
 - 关键工艺参数依据不充分。

问题1：生产规模/生物等效性研究批次样品批量不符合要求。

• 案例：

- 口服速释胶囊剂 规格10mg
- 原料药BCS分类尚不明确
- 混粉直接灌装
- **BE批样品批量5万粒**
- 一致性评价申请注册批批量50万粒 **生产线变更 混合工艺调整**

重新进行人体生物等效性试验

问题1：生产规模/生物等效性研究批次样品批量不符合要求。

BE批批量符合一般要求



拟定的最大商业化批量进一步放大

批量放大研究：

同一生产线

如生产设备发生改变原理应一致

全面的质量一致性对比研究

问题2：关键工艺参数依据不充分。

经过合理的评估
风险评估、实验设计、经验等

收紧或提供依据

• 案例：

名称	项目	关键工艺参数	实际工艺参数		
			17****1	17****2	17****3/BE批
压片	冲模规格	φ 9mm浅圆冲	φ 9mm浅圆冲	φ 9mm浅圆冲	φ 9mm浅圆冲
	压片速度	3.0-17.0万片/h	10万片/h	10万片/h	10万片/h
	主压压力	5-25KN	15 ± 2KN	15 ± 2KN	15 ± 2KN

1. 处方工艺
- 2. 原辅料控制**
3. 质量研究和控制
4. 包材及稳定性研究

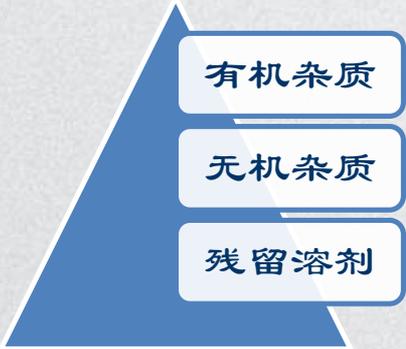
- 8.4. (3.2.P.4) 原辅料的控制
 - 常见问题：
 - 原料药质控标准不符合要求。
 - 原料药同期发生较大变更。

问题1：原料药质控标准不符合要求。

- 原因

原料药批准时间较早 未主动提高 制剂上市后再评价不充分

- 案例：



有机杂质

无机杂质

残留溶剂

问题2：原料药同期发生较大变更。

- 原料药同期变更工艺和质量标准

建议评估变更后原料药对制剂质量的影响，
对变更后原料所生产制剂与变更前制剂及参比制剂进行全面质量对比研究。

有效沟通

1. 处方工艺
2. 原辅料控制
3. **质量研究和控制**
4. 包材及稳定性研究

- 8.5. (3.2.P.5) 制剂的质量控制
- 应提供充分的试验资料与文献资料，证明仿制制剂的质量与参比制剂质量是一致的，仿制制剂的货架期标准是合理可行的，且不低于现行的技术指导原则与各国药典的要求。
 - 8.5.1. (3.2.P.5.1) 质量标准
 - 8.5.2. (3.2.P.5.2) 分析方法
 - 8.5.3. (3.2.P.5.3) 分析方法的验证
 - 8.5.4. (3.2.P.5.4) 批检验报告
 - 8.5.5. (3.2.P.5.5) 杂质谱分析
 - 8.5.6. (3.2.P.5.6) 质量标准制定依据

ICH Q2 Q3 Q6A Q14

化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则

化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则

.....

• 9. 参比制剂

- 参比制剂的选择、基本信息、质量考察（包括溶出曲线考察） **多批次**

• 10. 质量一致性评价

- 质量标准比较 **日本橙皮书及FDA溶出数据库溶出方法比较**
- 关键质量属性研究
性状、晶型、水分、溶出度/释放度、含量、有关物质/杂质谱等
- 检验结果

• 11. 溶出曲线相似性评价

- 体外溶出试验方法及验证 **《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》**
- 溶出曲线相似性比较 **《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》**
- **多批代表性的溶出曲线 批内均一性 (n=12) 批间均一性 (n=3)**

- 常见问题：
 - 质量对比研究不全面。
 - 杂质谱分析不全面，未充分控制降解杂质。
 - 不同介质中溶出曲线与参比制剂不全相似。
 - 多规格间豁免人体生物等效性试验依据不充分。

问题1：质量对比研究不全面。

- 关键质量属性研究缺失

如：颗粒剂 粒度

口服混悬剂 沉降体积比 再分散性

较粘稠溶液 流体学特性 比重

品种特有项目 蒙脱石散 比表面积

- 研究但未订入质量标准的项目

问题2：杂质谱分析不全面，未充分控制降解杂质。

- 来源、去向、控制策略
- 重点关注降解杂质
- 案例

问题3：不同介质中溶出曲线与参比制剂不全相似。

普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则

• 案例：

- pH 6.8 (FDA推荐条件)：f₂值均大于50
- pH 1.2：不满足漏槽条件，60min < 20%，f₂值均大于50。
- pH 4.5：个别批次f₂值小于50。

分析：

原料药 pka 4.7，在pH 4.5中溶出度差异较大，
可能为过度敏感条件，**BE等效**，影响反应药物的体内行为。

问题4：多规格间豁免人体生物等效性试验依据不充分

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

- **多规格间豁免生物等效性试验**

- 试验规格制剂符合生物等效性要求
- 各规格制剂在不同pH介质中体外溶出曲线相似
- 各规格制剂的处方比例相似

不仅仅提供数据，应有合理的分析

问题4：多规格间豁免人体生物等效性试验依据不充分

- 案例：

- 速释片剂，规格4mg和8mg处方比例一致
- 8mg规格与原研品BE等效
- 申请豁免4mg规格BE试验
- pH1.0盐酸溶液、pH4.5醋酸盐缓冲液、水：15min \geq 85%
- pH6.8磷酸盐缓冲液

介质	时间点 (min)	仿制制剂批内均一性 (n=12片/批)			
		规格8mg		规格4mg	
		平均值 (%)	RSD%	平均值 (%)	RSD%
pH6.8磷酸 盐缓冲液	10	31	22	28	25
	15	41	17	44	15
	20	48	15	52	10
	30	59	12	63	8
	45	71	9	75	7
	60	79	8	85	7
	90	89	7	92	5
	120	95	5	94	4

1. 处方工艺
2. 原辅料控制
3. 质量研究和控制
4. **包材及稳定性研究**

- 8.7. (3.2.P.7) 包装材料

- 明确原研药或参比制剂内包材
- 提供所用包材的支持性研究与文献依据

- 8.8. (3.2.P.8) 稳定性

- 处方工艺改变：代表性批次，6个月的加速试验和6个月的长期试验数据
- 未改变处方工艺：仅提供三批样品长期稳定性结果。
- 有效期和贮存条件确定依据：长期稳定性研究

问题：稳定性考察指标。

- 案例：

- 口服速释胶囊剂，基于BCS分类豁免BE试验

- 满足豁免要求：

- 主药BCS I类

- 仿制和参比制剂均为快速溶出 pH1.2、4.0、6.8和水中30min > 85%

- 制剂中不含有影响主药成分吸收速率和吸收程度的辅料

- 稳定性期间？

4 包材和稳定性研究

介质	时间 (min)	0月	加速6月	长期6月	相似因子
pH1.2	5	42	3	30	23
	10	88	41	71	
	15	95	70	88	
	30	101	95	98	
pH4.0	5	22	2	14	22
	10	77	23	60	
	15	91	61	87	
	30	101	93	96	
pH6.8	5	15	2	11	--
	10	80	30	56	
	15	96	87	82	
	30	98	92	93	
水	5	25	3	22	32
	10	81	46	77	
	15	96	82	90	
	30	101	97	98	

长期稳定性末期？
参比制剂？



- **“健康中国2030”规划刚要**
强化药品安全监管，推进仿制药质量和疗效一致性评价
- **提高仿制药质量重点工作之一**
- **药品全生命周期管理**

谢谢！