

延释制剂仿制药品生命周期管理中的一致性评价要点[※]

梁超峰^{1,2,3} 黄韵然³ 汪晓凌³ 欧阳允³ 陈玲³ 锶小希¹ 陈桐楷³

【摘要】我国仿制药品质量和疗效一致性评价是国务院于2012年1月开始、2015年8月铺开的一项系统工程，仿制药品质量一致性评价是药品整个生命周期管理中一个非常重要的环节，但是延释仿制药品推进速度尤为缓慢。笔者借鉴国内外文献资料、结合实际工作经验，试从综合考虑与设计、处方工艺研发、中试放大与技术转移等重点环节提出几点自身认识供方家探讨。

【关键词】延释制剂；仿制药品；一致性；生命周期；辅料

Key Points for Consistency Evaluation of Life Cycle Management of Extended-Release Generic Drugs

LIANG Chao-feng HUANG Yun-ran WANG Xiao-ling

OUYANG Yun CHEN Ling SI Xiao-xi CHEN Tong-kai

【Abstract】 Chinese quality and efficacy equivalency evaluation of generic products is a systematic project started in January 2012 and overall launched in August 2015 by the State Council, The consistency evaluation of generic drugs is a very important link in the whole life cycle management of drugs, but the propelling speed of the extended release preparation is particularly slow. With reference to the domestic and foreign literature and the actual work experience, the author tries to put forward some own understanding from the key links of comprehensive consideration and design, prescription technology R&D, pilot scale enlargement and technology transfer.

【Key Words】 Delayed release preparation; Generic drug; Consistency; Life Cycle; Excipient

2018年4月3日国务院办公厅印发的《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》提出加强药品质量监管，加快建立覆盖仿制药品全生命周期的质量管理和质量追溯制度。药品生命周期（Drug Life Cycle, DLC）是指从药品发现、研发、评价注册、上市使用、再评价到退市整个过程，分为开发期、导入期、成长期、成熟期、衰退期五个阶段。仿制药品质量一致性评价是药品上市后的再评价，是药品整个生命周期管理中一个非常重要的环节。评价药品在临床上的安全性和有效性标准会随着技术进步及临床情况而变化，会导致药品的整个DLC过程是一个权衡选择风险与收益的过程，仿制药品质量

一致性评价也属于这个过程^[1-2]。2017年6月国家食品药品监督管理总局（CFDA）正式加入国际人用药品注册技术协调会（ICH），标志着我国药物监管全面与国际接轨、医药产业置身于全球竞争格局中，从供给侧改革、保障我国药品市场安全的角度也要求尽快提高仿制药品，特别是高端制剂（如延释制剂）仿制药品的质量。目前，我国已批准上市的口服固体延释（缓控释、迟释）片剂或胶囊较多，关于口服固体控释制剂批文也有13个，说明技术逐渐走向成熟；但是仿制也包含创新，在仿制药品一致性评价研究中发现，缓控释制剂的质量和疗效与国际上先进水平的差距、研发的难度比预测的更大，

DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2018.11.007

基金项目：广东省科技计划创新载体建设项目（No.2013B090800011，名称：儿科药物口服液体缓控释给药系统技术创新平台）；广州市科技计划产学研协同创新重大专项（No.201508010050，名称：新型调释小丸产业化关键共性技术研究）；广州市科技计划创新平台建设与共享项目（No.201509030006，名称：药物制剂产业技术创新公共支撑平台）

作者单位：1.广州医药研究总院广州市控释制剂研究开发中心，广东广州 510240；2.广州市药物制剂新型释药技术重点实验室，广东广州 510240；3.广州市药物一致性评价技术联盟，广东广州 510665

作者简介：梁超峰（1968-），硕士学位，主任药师，高级工程师。研究方向：缓控释制剂及递药技术研发及产业化。E-mail: 13392455159@163.com

说明对技术的消化吸收再创新具有巨大的挑战^[3-4]。

2016年5月25日CFDA发布关于落实《国务院办公厅关于开展仿制药品质量和疗效一致性评价的意见》有关事项的公告(2016年第106号)(附件:289个2018年底前须完成的品种目录),正式、全面开展一致性评价以来,至2018年10月30日据《中国上市药品目录集》等数据发现,通过一致性评价或视同通过一致性评价的批件仅有105个(包括13种非口服固体制剂),这些药品中只有两种缓释制剂分别为通过和视同通过——江苏恒瑞医药的盐酸坦洛新(盐酸坦索罗辛)缓释胶囊、广东东阳光药业的克拉霉素缓释片,其中只有前者属于289目录(只占289目录中33种缓释制剂品种的3%);而生物等效性试验(BE)备案记录除上述两种外,仅有盐酸二甲双胍缓释片、盐酸曲美他嗪缓释片、奥美拉唑肠溶胶囊这三种缓释制剂。距2018年底只剩2个月,非289品种申报数也较少,表明缓释制剂的一致性评价总体还是很“迟缓”的。

ICH Q8认为“药品研发的目标在于研发出高质量产品、能持续生产出符合预期质量产品的处方和工艺”。笔者借鉴国内外文献资料^[5-7]、结合实际工作经验,试从研究阶段(综合考虑与设计、参比制剂的选择、处方前研究、释放方法研究)、开发阶段(处方工艺研发、中试放大及技术转移)等重点环节提出几点自身认识供专家探讨,以期为下一步商业化生产提供技术基础。

1 综合考虑与设计

1.1 对一致性评价的意义和难度要有深刻认识 随着《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)、《国家食品药品监督管理总局关于药品注册审评审批若干政策的公告》(2015年第230号)贯彻实施,我国药品注册和审评审批也进入了新时代,历史上仿制药品研发和生产很大程度上解决了我国药品可及性问题,并且仿制药品仍将在未来很长一段历史时期作为满足公众身体健康的主要依靠。提高仿制药品注册申报水平,保证获批上市的仿制药品质量和疗效稳定可靠既是仿制药品申请企业的责任,也是政府相关部门必须完成的历史任务。

国际上,也曾有国家对已批准上市的药品的高效性和安全性进行重新评价:美国于1966—1969年实施DESI(Drug Efficacy Study Implementation)项目提升了原研新药质量水平、仿制药品再评价水平(由

“化学成分类似”升级为“生物等效”);1984年《Hatch-Waxman法案》拓展了可由“一致性评价”上市药品的范围,法案细化了一致性评价流程及标准,为现代仿制药品审评制度建立提供了基础;20世纪70年代进行生物等效性评价,淘汰了约6000种不合格药品。

英国在1975年重新审评了1968年药品法出台之前上市的3万多种药品。欧盟于1993年通过了“(EEC)No.2309/93/4”法案成立欧洲药品评价局(EMEA),经欧盟集中审评同意的药品上市申请在所有成员国必须执行,仿制药品注册审评工作出现了集中审评与各国分散审评并存的局面;2001年,欧盟将多部指令整合成综合性指令“2001/82/EC”,对仿制药品的上市申请条件及程序做出规定,提出仿制药品上市可以进行“简略注册”申请、明确界定药品上市的“成员国程序”和“互认程序”;2004年4月30日欧盟出台的“EC/726/2004”代替“(EEC)No.2309/93/4”将EMEA更名为欧洲药品局(EMA),规定了药品上市的申报、审批和监管,基本确定了仿制药品“简略注册”(通过一致性评价)上市的审评机构、审评程序以及三种上市程序的仿制药品范围。

日本于1971年开始第一次药品再评价,以1967年9月前批准上市的药品为对象评价了约18000种药品(占全部药品的98.6%),评价结果认为约5.6%品种缺乏有效性。于1984年开始第二次再评价,以1967年10月至1980年3月批准上市的药品为评价对象。于1998年开始第三次再评价(“药品品质再评价工程”),主要目的是保证不同厂家生产的仿制药品均能具有相同的生物等效性,至今完成了约700种化学药品。虽未全部完成,但得到了四个结果:①降低了原研的仿制药品价格;②提高了仿制药品的质量;③清除了疗效低劣的仿制药品;④提高了行业集中度:日本药企从1975年的1359家降至2011年的300家,其中主要生产仿制药品的企业仅剩20家左右。

通过药品上市后再评价或一致性评价,美国、日本、欧盟提高了仿制药品质量、提高了医药企业集中度,提升了行业利润水平,诞生了大量跨国药企。虽然国内在制度和流程上与海外评审有所差别,但最终走向的大方向上是一致的,即优胜劣汰,提高国内药企的核心竞争力和行业集中度。仿制药品市场规模,美国仅为21%,中国却达64%;仿制药品处方量,美国为83%,中国达95%。由此可预见,我国仿制药品通过一致性评价后,可改变现在原研

药品在部分大医院药品销售占比达80%的局面，所以对医药行业的影响将会是巨大而深远的。

2017年12月29日CFDA公布了首批通过仿制药品一致性评价的同时也宣布了京新药业、海正药业等首批被暂停或被国家食品药品监督管理局药品审评中心(CDE)直接否决的品种，技术与法规方面的问题各有不同，但是深层次原因是对一致性评价的难度没有足够认识，对CDE或“一致性评价办公室”的态度、一致性评价的难度重视不足。

其实，世界药品监管史上发生过多起已上市的仿制药品被要求撤市事件，第1例延释制剂就是Teva的盐酸安非他酮缓释片(Budeprion XL)。

2006年FDA认可Impax公司(该公司后被Teva收购)的仿制药品Budeprion XL与葛兰素史克(GSK)生产的治疗抑郁症、焦虑和尼古丁戒断症的品牌药品安非他酮缓释片(Wellbutrin XL)具有同等疗效而批准该仿制药品上市；FDA批准该药品是基于150mg剂量的生物等效性研究，并假设该药品300mg剂量有同样的疗效。然而，数以百计的患者投诉认为，从服用GSK的安非他酮转换至Teva的仿制药品后，出现了头痛、焦虑和失眠等不良反应。FDA官员表示，根据患者的投诉报告而将一个药物撤市是不负责任的做法，因为患者之间存在个体差异可影响药物疗效。但美国ConsumerLab在分析两种药物后表示，Budeprion XL释药速度明显快于Wellbutrin XL，于2007年首次提请消费者注意安非他酮仿制药品的质量问题。

2012年9月，FDA在其实验室完成的溶出度试验显示300mg的该仿制药品未能适当地释放主要成分；FDA在随后进行的研究显示，300mg规格仿制药品只有75%剂量的药物被吸收至患者血液中。2012年10月3日，FDA要求全球最大仿制药品生产商以色列Teva公司从美国市场撤回300mg仿制药品Budeprion XL，而150mg剂量药品并未受到影响。以往FDA要求测试小剂量的抗抑郁药物，以避免患者接受不必要的大剂量试验，但这种做法并不科学，在未来批准仿制药品时FDA将进行最大剂量测试。FDA认为，仿制药品与原研药品在化学结构和临床疗效方面应该具有等效性，但在临床使用中消费者才是第一个知道仿制药品何时出现问题，因为在大多数情况下仿制药品的人体试验只需通过一个规模为18~35人的生物等效性试验即可。

1.2 对经营和研发理念要有深刻认识 一致性评价

是系统工程。制药企业需要完成市场和企业自身评估及确定品种、选择参比制剂、购买或一次性进口参比制剂、参比制剂质量剖析、原料评价和(或)工艺优化、原制剂评价和(或)处方工艺优化、质量标准提高或修订、稳定性研究、包材选择研究、处方工艺转移及工艺放大/生产研究、临床CRO及基地遴选、伦理及试验方案制定、项目实施及监察、血液样本检测、数据管理和统计分析、汇总评价资料 and 撰写申报资料、产品DLC管理等完整的研发工作，评价工作涉及制剂、分析、合成、项目管理、注册、医学临床、生产、QC、QA、采购及营销等部门，包括人、仪器设备、原辅料、包材、试剂等内外部资源及其经营管理。一致性评价是综合了智力能力、内外资源的综合考试，需要建立完善的公司架构、人才团队、内部规章制度，如从决策者——中层管理者——团队主管——基层员工的纵向，和QA、项目监控的横向架构及相应的责、权、利制度。生产现场全面质量管理要控制好“人机料法环”(人员、机器、原料、方法、环境，5M)5个影响产品质量的主要因素^[8-9]。

也可从中国传通文化之《孙子兵法》中汲取精华：①公司发展定位、领导意志：国之大事，不可不察；②成功率评估：经之以五事，校之以七计——道、天、地、将、法，主、将、天地、法令、兵众、士卒、赏罚；③顶层设计、质量源于设计(QbD)：未战而庙算，上兵伐谋；④条件分析、目标管理、风险把控：知己知彼，不战而屈人，先为不可胜，胜于易胜；⑤控制时效：贵胜不贵久，安危之主也。“主”要求有公心且能掌握全局。“将”要求有领军的品格，掌握或熟悉药剂、分析、法规、机械、材料等学科的综合运用技能。“法”包括内部机制、制度，以及研发理念、方法等。

研发的理念对企业和项目均处于上层建筑的重要地位，应树立“质量是产品、服务、企业的效益和生命”基本原则，明确“质量是由质量体系确保出来的”，即系统(如企业或部门)可不依赖于个人而能预防发生错误、长期保持高水平标准化地运作。这也是ISO 9000质量管理体系的要旨，其理念可以兼容QbD、GLP和GMP、CNAS等思想，也可以依次采用TQA、DQA、PQA、QA等思维监控。将ISO 9001的核心理念“基于风险的思维”，融入“PDCA(Plan-策划、Do-实施、Check-检查、Act-处置)循环”的“过程方法”中，从“全系统、全过程、全要

素”三个维度识别可能导致其过程和质量管理体系偏离质量管理任务目标的各种风险因素,采取有效的风险控制措施,最大限度地降低不利影响并最大限度地利用出现的机遇,以实现质量管理任务目标。

QbD理念是一种科学的、系统的、基于质量管理的工作思路和研发方法,从预定的目标反视,注重强调对药品质量与工艺的理解,以及对药品质量的工艺控制策略,其主要内容包括预先设定目标、设计达到目标的方法或策略、方法或策略的控制措施以及科学、可靠、持续改进的管理方法。QbD是通过ICH指南“QbD三个文件”引入的:ICH Q8(R2)药品开发、ICH Q9质量风险管理、ICH Q10药品质量体系。这一指导思想推翻了之前经验式研发的试错思维,强调建立产品质量目标(目标产品质量概况 QTPP 和关键质量属性 CQA),根据目标要求找到关键影响因素(关键材料属性 CMA 和关键工艺参数 CPP),通过有计划的实验设计(DoE)找出因素与目标相互之间的关系,根据系统试验的结论确定最佳因素水平组合、设计空间(DS)即工艺控制策略来确保产品质量^[10-11]。

研发的方法包括经验、机理、综合等层次。经验方法由低到高包括霰弹枪式实验等试错试验、证明可接受范围试验等单变量试验、试验统计设计等预测因果联系的试验;机理方法由低到高包括理解机理、提炼原理;综合起来就是结合经验和机理要素并正确应用。在制药领域,经验方法通常用于过程理解和控制,机理方法具有广泛的预测潜力,所有的经验均有一个机理的元素且所有的机理均有一定程度的经验主义,理论和实践相结合的螺旋式上升是认识和创造事物的理想状态,落到实处就是提高解决实际问题的能力^[12]。

虽然,目前并不能将所有与制药行业相关的过程和原理均理解得足够深入以便能够灵活运用,但这些理念和方法将明显降低走错方向的概率。目前大部分国内药品研发处于研发理念、方法的底端——试错,缺乏对机理的理解乃至原理运用,所以才造成目前药品研发的乱象。

1.3 确定目标产品——参比制剂 参比制剂的选取,是仿制药品一致性评价研究中的第一步。由于我国没有完整的参比制剂目录,2016年3月18日发布的《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》对延释制剂来讲存在更多模糊之处,这都给企业选择参比制剂带来一些困惑,较为清晰的是

2017年6月9日明确选择参比制剂的顺序为:进口原研药品>原研地产化药品>未进口原研药品>获得参比制剂地位的药品。因此,需要分清“持证商、生产商、经销商”。

由于欧美日药政方面与我国有所差异,如虽然从ChP1990就收载茶碱控释片、盐酸地尔硫草控释片但ChP2000才开始定义缓释和控释制剂并将其区分为不同剂型,ChP2005开始定义迟释制剂包括肠溶、结肠定位、脉冲制剂并将三者区分为不同剂型,但国外一般将区别于常释和速释制剂IR的统称为延释制剂ER(Extended Release)或调释制剂MR(Modified Release)[如迟释制剂DR(Delayed Release)、缓释制剂SR(Sustained Release)或PR(Prolonged Release)],导致国内的控释制剂、根据不同pH值或时间或混合机理释药而命名的肠溶/结肠定位/脉冲等制剂在欧美日找不到严格对应的参比制剂。国情、法规制度以及商务、技术等方面的原因给中国企业在寻找参比制剂时造成了很多困扰。CFDA于2017年8月18日发布的《已发布参比制剂有关事宜说明》中说明“由于缓释控释制剂可能存在多种参比制剂,故参比制剂遴选专家审评会仅针对企业已备案品种进行审评,确认备案的参比制剂能否作为参比制剂,该参比制剂未必适用于其他企业产品,若不适用需另行备案。”因此,企业应根据自身的企业战略、市场条件、技术能力、原产品技术特点等综合考虑,根据指导原则选择和购买参比制剂(最好能1年1批并且近期至少3批样品),而不必拘泥、纠结于现有参比制剂目录。广州医工所制剂室按照国际先进的延释制剂研发理念从20世纪90年代初开始在境内外研发上市了十多种延释剂品种,其中大部分具有多个参比制剂,如美沙拉嗪肠溶片的参比制剂有Salofalk(0.25g/0.5g,德国Dr. Falk Pharma GmbH)、Asacol(0.4g,瑞士Tillotts)、Lialda(1.2g,美国Shire)、Aska Se/Fuji Se/Kob.Kak/Miyaris(0.25g,日本Aska Pharm, Fuji Seiyaku Kogyo KK, Kobayashi Kako, Miyarisan Pharm),盐酸二甲双胍缓释片的参比制剂有Glucophage XR(0.5g,德国Merck KgaA; 0.5g/0.75g,美国Bristol Myers Squibb)、Fortamet(0.5g/1g,美国Andrx labs llc,渗透泵技术)、Glumetza(0.5g/1g,美国Santarus Inc,胃滞留技术),盐酸地尔硫草缓释片的参比制剂有Herbesser(30mg,日本Mitsubishi Tanabe Pharma Co.)、Cardizem(30mg, 60mg, 90mg, 120mg,

美国 Valeant Intl, TE Code:AB, RLD:Yes, RS: 120 mg)、Cardizem LA (120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg, 420 mg, 美国 Valeant Intl, 2003.02.06 上市, TE Code: AB, RLD:Yes, RS: 420 mg), 盐酸地尔硫草控释胶囊参比制剂有 Cardizem CD (120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg, 美国 Valeant Intl, 1991.12.27.上市, TE Code:AB3, RLD:Yes, RS: 360 mg)、Dilacor XR (120 mg, 180 mg, 240 mg, 美国 Allergan Sales LLC, 1992.05.29. 上市未因安全或有效原因而停产或撤回, TE Code:None, RLD:Yes, RS:No)、Tiazac (120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg, 420 mg, 美国 Valeant pharms north, 1995.09.11.上市, TE Code:AB4, RLD:Yes, RS:420 mg)、Mono-Tildiem (0.2 g, 法国 Sanofi-Aventis)、Herbesser SR (90 mg, 180 mg, 360 mg, 540 mg, 日本 Mitsubishi Tanabe Pharma Co.), 复方盐酸非索非那定/盐酸伪麻黄碱缓释胶囊的参比制剂有 Telfast-D/Allegra-D (盐酸非索非那定:盐酸伪麻黄碱为 60 mg:120 mg/片、180 mg:240 mg/片, 美国 Sanofi Aventis)。研发时应根据自身技术特长(如熟悉亲水凝胶骨架或疏水脂肪性骨架)、条件(如有无热熔挤出或热熔包衣的关键设备)等选择符合法规、市场、自身特点的参比制剂。

2 处方工艺研发

处方工艺研究的主要目的是获得符合目标产品质量属性要求的产品, 建立一个能够持续稳定产出符合预期质量要求的商业化生产工艺。调研评估产品的关键质量属性(CQA), 由实验设计(DoE)确定 CQA 与关键物料属性(CMA)、关键工艺步骤、关键工艺参数(CPP)的关系, 确定设计空间(Design Space, DS)并制订相应控制策略(Control Strategy), 形成完整有效的过程控制措施和质量保障体系, 建立并维持产品受控状态, 并促进产品质量的持续改进。

2.1 识别 CMA 和 CPP 仿制就要“同”, 做到处方(API、辅料)、工艺一致, 控制释药原理一致, 才容易质量与疗效一致。将从调研和逆向工程所得的处方因素(包括原辅料、中间体)、工艺因素、其他因素(如包材、设备、环境、人员)编成图表(主要是“5M——人机料法环”), 基于以往的经验、科学知识(如物理药剂学、工业药剂学、制药工程学), 通过半经验判断、鱼骨图、故障树形图分析、失败模式效应分析等工具进行风险评估(Risk Assessment), 确定主要因素、次要因素、非主要因素, 从关键因

素(主要因素、次要因素)、简单试验中识别出 CMA 和 CPP。

延释制剂的开发, 工艺复杂、影响因素众多。首先是原辅料对制剂的影响尤为突出, 而且很难通过制备工艺进行改善; 其次, 需高度重视关键设备和制备方法工艺的选择对制剂开发的影响, 不同制备工艺选择会影响制剂中 API 和控释辅料的粒径分布、骨架或控释衣膜的孔隙率等, 从而影响药物释放; 最后, 延释制剂的产业化存在工艺放大的非线性, 在小试时的非显著影响因素, 很可能在放大时成为显著影响因素。

FDA 的说明书及 CMC 报告、日本 IF 文件、欧盟药品审评报告、阿根廷药监局、USPTO 及 EPO 等均可查阅到大量处方工艺信息、评价信息。对于这些需要运用经验、科学知识进行甄别、评价, 挖掘其潜在信息、发现隐藏的因素, 识别出 CMA 和 CPP。

原辅料的粒度及其分布、外部形态、晶型和晶形是影响固体制剂质量的重要因素。

粒度及其分布、外部形态可影响工艺过程的操控性能(如流动性、可压缩性、吸附性、比表面积)、中间体及成品的特性(如均匀性、堆密度)、固体制剂溶出行为及生物利用度等, 需要通过逆向工程、过程控制等才能确保质量一致和稳健。

不同晶型或晶癖(或晶形)可由化合物以不同溶剂溶解→析出结晶(在不同浓度、温度、降温速度或结晶速度下)、加热熔融→析出结晶(在不同降温速度下), 同时受温度、相对湿度、压力影响。不同 API 晶型具有不同的晶格能, 可影响晶体的熔点、表观溶解度和固有溶出速率, 因而会影响制剂的制剂工艺和稳定性、固体制剂的溶出度和生物利用度; 不同晶格热力学稳定性和功能基团微环境会影响晶体稳定性, 进而影响制剂的稳定性和疗效; 不同机械性能和晶体形态学可导致晶癖、松密度、流动性、可压性等粉体学性质不同, 进而影响制剂工艺。

药品晶型方面目前官方没有相关数据库, 可以查询药品相关晶型专利、药品晶型研究论文, 明确目标化合物已经报道出多少种晶型、不同晶型的转换条件、不同晶型对生物利用度的影响。结晶过程会受溶剂特性分子水平溶剂-溶质相互作用(例如氢键供体和受体倾向)、堆积水平参数(例如黏度)、表面张力影响形成不同晶型, 尤其在未加入晶种、混合溶质、具有增溶剂或潜溶剂的情况下。因此, 基于包括氢键受体、氢键供体、极性/偶极性、偶极矩、介电常数、

黏度、表面张力、内聚能密度等特征参数的差异,制剂工艺(如丸芯在流化床喷入含药溶液上药、混粉湿法制粒、压片过程瞬间熔融重结晶)中用乙醇或水作为溶剂或润湿剂会得到不同晶型。

辅料的结晶状况(如MCC结晶度、脂肪型基质的晶型及其比例)会对辅料的性能(如可压性、控释性能)产生较大影响,但容易被忽视。

羟丙基甲基纤维素(HPMC)是常用的非离子型辅料,其溶液黏度通常在很宽的pH值、离子浓度范围内稳定。然而,HPMC溶液在pH值3~11范围以外的强酸或碱性溶液中黏度会下降;在一定电解质浓度或其他可溶性物超过浓度限度时会从溶液中析出,这是因为电解质竞争水分导致纤维素醚水合作用下降,由于取代基团不同,HPMC E,F,K型产品通常对溶液中盐的承受度比MC更高。

某些型号的HPMC在肠溶制剂中用作黏合剂和(或)隔离层材料。奥美拉唑肠溶片专利中将浊点至少为45.6℃,并且在该温度下测定时该系统的透光率为96%的低黏度HPMC用作黏合剂和(或)隔离层组分。大部分奥美拉唑肠溶片仿制制剂由于用不准该HPMC而BE失败,但该辅料的浊点、透光率只是表观性质而非关键材料属性(CMA),应透过该表面现象寻找CMA及其功能性评价指标,深刻理解该CMA来源于何种化学结构本质、会导致药物释放等关键质量属性(CQA)发生何种变化。奥美拉唑肠溶(包衣)小丸装入的明胶胶囊也会对肠溶-释药性质乃至BE产生影响。

HPMC等纤维素醚也是常用的关键缓释阻滞剂。在设计处方时,调整缓释性能可有多种方法,具体有如下:①可将纤维素醚类化合物混合得到中间黏度或水化性能;②向HPMC添加影响其水合作用的物质,如强离子化的盐、pH值调节剂、表面活性剂。配方中HPMC黏度可能会比预期高,这可能是由HPMC与配方中一种或多种辅料相互作用所致,如可以使用其他辅料(如阴离子表面活性剂、稀释剂)来增高黏度。

工艺方面,从调研和逆向工程可以预测结构性过程,从经验和知识去预判CPP就要看研发团队的经历、学识、总结能力。例如,对于小丸或微丸缓释胶囊剂、微粉或微粒(如离子交换树脂)缓释混悬剂,凭借经验可预判制备包衣工艺分层、用流化床包衣,但对于不同品牌流化床的包衣质量和效果的认知需要一定学识,流化床喷雾系统的雾化空气

路由器、喷枪结构对雾化空气、雾化液滴的均匀性、稳定性以至于功能性衣膜的材料和结构的均匀性至关重要^[13]。

同一种辅料用不同的工艺及工艺参数,获得的产物性能是不同的。如用山嵛酸甘油酯(Compritol 888 ATO)分别对API通过热熔挤出、热熔制粒、热熔包衣制备缓释混悬颗粒,物料在工艺过程经历的捏混力、温度等变化及变化程度不同,产物的结构、晶型、晶形可能就不同,导致释药性能也不相同。

因此,有必要以辨证的理念在制剂制备或生产过程中运用过程分析技术(PAT)对API、关键辅料进行晶型、晶形、粒度及其分布等的在线、实时分析、监控,找出影响CQA的根本原因,确定CMA和CPP。**2.2 揭示CMA和CPP与CQA的关系,建立DS和CS** 识别出CMA和CPP后随着对产品和工艺更深入的理解,对整个药品生产流程再进行风险评估,确定可能影响最终产品关键质量属性的工艺步骤。对每个有风险的工艺步骤进行详细评估,确定每个工艺步骤中可能影响输出物料属性的关键因素(如输入的CMA、CPP、人员和设备等)及其知识空间(Knowledge space, KS),将这些因素根据工艺步骤的特点以溶出特性(相似因子)、均匀度、有关物质、形态(外观/孔隙率/休止角等)、堆密度、粒度分布、收率等作为响应值,在小试规模对客观因素进行DoE验证、考察:①析因如单因素考察、部分因子或全因子析因;②优化如响应面设计、空间填充设计,分析降低风险的能力大小和相互作用,揭示CMA和CPP与CQA的关系,以降低风险为目标确立设计空间(Design space, DS)(影响产品CQA的关键参数范围组合),研究出正常运行范围(Normal operating ranges, NOR)和较佳的因素-水平组合,初步确定处方及工艺。通过对产品和工艺的进一步理解,确认和控制对产品/工艺产生变异的根源、制订控制策略(Control Strategy, CS)^[14]。

处方基本决定了产品质量和工艺可行性。在制剂研发早期需考虑处方-工艺匹配性,处方研究筛选阶段需同时进行工艺及其参数区间的评价。由于处方与工艺及设备需相互匹配,各因素之间会相互作用,前面基于以往经验、科学知识从关键因素(主要因素、次要因素)中识别出CMA和CPP,通过DoE验证、从降低风险和相互作用的能力考察后,会对其重要程度重新评估、确认。

小试规模进行DoE能否较准确地揭示CMA和

CPP与CQA的关系,与其失真程度、工艺原理在规模放大后的相似性密切相关。小试的失真程度即小试设备在工艺过程中自行产生的干扰值与真实值比,如小试设备死体积所占比例较大会降低收率,若失真程度影响DoE效果就要在试验前识别并加以控制或视为潜在可变因素。

每完成一个研发阶段(如实验室研究)均需要做一次风险评估。药品质量风险管理的核心包括对产品开发控制和生产过程(包括流通)控制,前者可对产品处方和生产工艺设计的科学性进行评估,运用质量源于设计理念进行产品开发;后者对产品质量标准的可靠性和可执行性进行评估,运用定性和定量方法进行评估。在QbD框架下,在实验室研究成熟基础上,通过IVIVC/R的临床相关溶出方法将原辅料/工艺即CMAs/PPs(包括设计空间DS)/产品与体内行为(临床疗效、安全)联系起来,有利于顺利研发出延释制剂产品,也是对实验室研究结果的一次风险评估。广州医工所制剂室在19世纪90年代初在从美国归来的专家指导下,按照美国的延释制剂研发理念,通过制备两种或三种不同释药速度的处方样品同时进行人体预BE摸索出临床相关的溶出方法指导处方工艺筛选,在充分风险评估后确定处方工艺才能在境内外研发上市了十多种延释制剂品种。

小试的目的就是从CQA角度认识CMAs和PPs,研究出其中哪些不(能)变、哪些要变及变的规律和范围,确证各因素的较佳组合即初步确定处方、工艺,制订出相应的DS、CS,从源头设计确保产品质量。这些研究越充分(包括有适当的指标如溶出度监控),中试、大生产的成功率和BE成功率就越高。

实验室小试进行到以下阶段就可以考虑进行中试:①通过对物料、设备、工艺、CQA等性能或原理的深入理解,在有一定代表性的小试揭示了CMA和CPP与CQA的关系,初步制订出DS、CS,工艺要有耐用性,DS要符合工业化商业化思维;②工艺路径、条件已经确定,完成原辅料性质、处方量、工艺参数(时间、温度等)、设备参数等要素的边沿极限条件实验和破坏性实验,拟中试思维和条件(特别要考察小试与中试的不同)的模拟中试试验结果接近小试试验结果;③原辅料、中间体、产品分析检验方法已确定;④小试产品质量可靠稳定、收率稳定,小试的过程记录、分析和结果、改善措施、结论完备和风险可控(包括每个细节尤其是异常情

况,分析出偏差的规律);⑤人员、设备、原辅料、小试总结报告、试验场地、组织协调和质量管理体系等已完善(包括已培训、校准或验证);⑥物料衡算、三废、安全已有初步方案。

3 放大研究与技术转移

制剂研发分为四个阶段,即实验室可行性试验、实验室小试、中试、生产。在实验室确定工艺路线后,开发进入工艺放大——中试、商业生产阶段。

3.1 确证CMA和CPP 工艺放大——中试、商业生产阶段,主要根据中试和商业生产的放大规模,首先要对小试识别出的CMAs、PPs进行确证。小试、中试、生产是相关联的三个研发阶段,三者追求的制备条件是相同或相似的,这样才能得到质量一样的产品。

小试主要在理论和经验指导下从事探索、筛选等科学研究性工作,主要解决从有一定代表性数量起始物料至终产品的工艺路径可行性、各物料和工艺参数的初步控制等问题,能稳定地制备出合格试样且收率等经济技术指标达到预期要求。

中试主要在小试基础上从事商业化生产前的应用、改进等技术开发性工作,主要解决在一定代表性规模上采用工业化方法和装备完成小试的工艺流程并基本达到小试的各项技术经济指标的可行性,总结出CMA和CPP与CQA的关系并解决小试中所不能发现或解决的问题,为进一步扩大规模至真正工业意义的商业化大生产提供可靠的流程方法及数据基础。

虽然,从小试阶段开始就应始终站在大生产的角度考虑问题,以CQA为目标识别出CMAs和PPs,并确定其中哪些不(能)变、哪些要变及变的规律和范围,但工艺放大还需明确以下三点:①要明确放大试验的目标是要在生产规模变大要求下,研发出与较小规模相似的生产效果、产品质量的工业化工艺,而不是研发新的工艺及参数;②识别出要变的因素并研究出其变化规律和范围,如是否具有时间、批量或设备依赖性,是否按线性放大;③认识到随着生产规模(量、空间)增大导致传质、传热、机械力等的巨大变化,以及经受这些变化导致的时间显著延长或滞后、变化速率更剧烈或更和缓,即放大效应[主要是“三传和三变”,三传即质量-传质、能量-传能(冷热)、力量-传力,三变即空间、时间、形态变化,包括均匀性、速(效)率、规律(设备和物料的几何学、物料的运动学、物料的动力学的相似性)变化],会使某些因素在次要因素和

关键因素之间转换、某些因素由不变转为需变。

如湿法制粒，中试的润湿剂或黏合剂加入量与小试时的不是依赖制粒量的线性关系，搅拌和剪切的速度和时间参照小试的最佳参数则经常导致制粒终点偏差，因此放大前应熟悉小试和中试的设备原理（如制粒浆的形状及功能）、物料性质（如脆碎性和在干或湿环境下对剪切或疏水性成分物理作用的敏感性），在小试以 DoE 摸索出与 CQAs 相关的 CMAs 和 CPPs 的 DS 及关联变化规律来指导中试。如压片颗粒总混后的粒径分布、均匀性、疏水性变化，压片过程的均匀性、片重差异、黏冲等问题，具有一定时间依赖性，必须通过多批次长时间的中试以上规模才会显现。如流化床侧喷制粒包衣，从小试到中试，设备的直径、机械力及投料量、风量、角速度会发生变化，但粒芯的硬度、黏合剂液/包衣液浓度、底物流呈稍黏滞麻花状态（经验证认可）、底物的温度是可不变的；从中试到生产，机械力显著增大后颗粒的脆碎问题凸显，粒芯的硬度、黏合剂液/包衣液浓度由次要因素转换成要变的关键因素，但底物的温度可能仍为不需变动的关键因素。可见，放大从物料到思维中的多个因素均是非线性的。又如压片过程，装填粉粒后二次定量的准确和稳定、保压时间（片受上下冲压片力的时间，与冲头顶部直径和压片冲模形成圆的线速度最相关）均是影响 CQA 的 CPPs，工艺放大需维持保压时间不变并由此确证、控制工艺放大前后制粒终点或粉粒流动性、可压性等 CMAs 和其他 CPPs。

3.2 掌握 CMA 和 CPP 与 CQA 的关系，确立 DS 和 CS 工艺放大在对小试识别出的 CMAs、CPPs 进行确证后还要优化和验证。

制剂的处方、工艺及其质量均与制备规模相关。因此，小试的工艺原理与中试、生产规模的可能也允许存在差别，对于某些品种的工艺的小试规模的失真程度可能较大，有必要对一些参素在工艺放大（如在中试规模甚至生产规模）中再进行 DoE 验证、考察，熟悉 CMA 和 CPP 与 CQA 的关系、确认设计空间 DS。若小试-中试-生产三级之间各为放大 10 倍的规模，由于规模的限制在小试时没有完全同原理的设备，如制粒工艺小试采用手工湿法制粒、中试用摇摆式制粒、生产用流化床一步制粒，虽然三者 I 级原理均是湿法制粒但是其的 II 级原理不同，又如小丸包衣工艺小试用 Midi Glatt 流化床、中试用 GPCG-5 流化床、生产用精工 DPL-120 流化床，虽

然三者 II - I 级原理均是 Wurst 底喷式-流化床包衣，但是由于 Midi Glatt 的流化气体处于正压系统、DPL-120 的喷雾和干燥性能（喷枪设计、流化腔体外形比例和流化气体加热方式等）分别与其他二者不同，因而可认为与 III 级原理是不同的。

从小试到中试以比例放大（以表达过程主要特征的参数为依据按比例放大）为主、数量放大（设备单元数增加）为次，从中试到生产是数量放大为主、比例放大为次。可见，从小试到中试这一步更具挑战性，就更应该重视科学知识、经验和技巧。

工艺放大研究常运用逐级经验放大外推法（考察设备结构变量、几何变量、操作变量）、相似放大法（以相似论和因次论为基础从几何相似、运动相似、动力相似等入手研究比例放大规律）、数学模拟法（分解过程考察内在规律、建立和检验数学模型、预测放大生产）。还有，基于规模（尺寸）分析的放大过程，可认为是符合经验加机理的混合模型，尺寸分析是基于无量纲数字的过程特征，无量纲数涉及识别构成其因素的机理部分；然而，推导这些数字的方法可能被认为是经验的。放大过程中的目标是保持各个尺度的无量纲数恒定，以确保各个尺度的产品质量一致。再加上应用在线分析系统 PAT 等手段，熟悉 CMA 和 CPP 与 CQA 的关系，确认设计空间（DS，影响产品 CQA 的关键参数范围组合），DS 可能会受规模设备的影响且需考虑在不同规模设备下（小试、中试、生产规模等）工艺参数设计空间之间的联系，确定产品最终生产规模下的工艺参数。优化和验证出正常运行范围（NOR）和较佳的因素-水平组合（包括微调处方工艺的参素），基本确定处方、工艺。还需在 DS 边缘生产一些批次，确认关键工艺步骤的潜在风险，优化和确立 CS。

中试是实验室小试与大生产的桥梁，是在模拟工业化生产条件下验证实验室工艺可行性所进行的工艺研究，目的是验证、复审、完善实验室工艺研究所确定的制备条件，为正式生产提供数据^[15]。中试的主要任务：①考查小试总结的工艺路线在工艺条件、设备、原材料等方面是否符合工业化商业化要求；②制备中间体及成品的批次一般为 3~6 批，以便积累数据、确证小试总结的 CMA 和 CPP；③进一步考查和完善工艺路线和参素，在对每一步骤和单元操作均取得基本稳定的数据基础上进行必要的 DoE，掌握 CMA 和 CPP 与 CQA 的关系，确立符合工业化商业化要求的 DS 和 CS；④根据中试研究的

结果制订或修订中间体和成品质量标准、质控方法；⑤根据原辅材料和动力消耗、工时等，初步核算经济技术指标，提出生产成本；⑥对各步物料进行初步规划，提出回收套用和三废处理措施；⑦草拟整个制备路线的工艺流程、各个单元操作的工艺规程、安全操作要求及制度，为验证奠定基础。

小试与中试相比，在工艺原理、设备性能等方面尽量相似，但主客观因素允许有差别。但中试与生产相比，工艺原理完全相同、设备性能相似仅规模按几何比例缩小且关键装置相同（但数量较少）前提下，模拟工业化生产。如包缓释衣膜的中试，应该采用相同原理的生产设备（如均为 Wurst 系统）和相似性能的流化床、几何比例缩小的流化腔、相同的喷枪（但喷枪数较生产少）；规模放大过程中，需保持包衣液雾滴大小、底物在包衣区的线速率、底物在包衣区的温度、系统干燥效率等参数不变或相似，才能确保包衣膜质量不变，而这些参数又由流化空气（温度、湿度、风量）、雾化空气（温度、湿度、消耗量-压强和喷嘴）、流化状态（流化空气流量、雾化空气消耗量、流化腔形状、喷枪构造）等决定。广州医工所从 90 年代初开始拥有了三台均为德国 Glatt 生产的可行性研究型、小试型、中试型流化床，可以避免参数超限（如产生严重气泡床），排除其他干扰（如非类似难预测的失真或误差情况），利用较成熟的放大模型对工艺放大进行深入研究，探索出 CMA 和 CPP 与 CQA 的关联规律，有利于较顺利地使多个缓释小丸产业化；特别是 2015 年获得新药证书、生产批件的复方非索伪麻缓释胶囊，经历了现在药政法规的审核（包括注册前生产动态核查），证明若小试→中试研究充分掌握 CMA 和 CPP 与 CQA 的关联规律，是可以较顺利放大至（不同系列的国产流化床）生产的。

工艺放大研究的目的是基于对产品和处方工艺的理解（从小试放大到中试、生产规模），确认产品质量的控制策略。控制策略包括物料（如原料药、辅料、包材）质量属性的控制、各关键工艺参数的控制、各工艺步骤的中控措施等。通过控制策略，对产品生产过程进行有效控制，从而比较全面地控制药品的质量。在产品生命周期内，随着对产品和工艺的深入理解，持续改进产品质量^[6]。

3.3 技术转移 制剂研发流程及制备样品批次一般是实验室处方工艺研发若干批（摸索批），初步筛选出处方工艺、揭示 CMA 和 CPP 与 CQA 的关系；实

验室中等规模 1~3 批（1/1000 商业化生产规模的小试批）、实验室较大规模 3 批（1/100 商业化生产规模的放大批），优化参数，建立 DS 和 CS 并观察有无放大效应；在符合 GMP 规范并能完全代表和模拟商业化生产原理下进行 1~3 批中试（1/10 商业化生产规模的中试批），确证 CMA 和 CPP、掌握 CMA 和 CPP 与 CQA 的关系，优化处方工艺参数并初步确定其范围；起草、审阅、确定技术转移方案进行技术转移 3 批中试（技术转移批包括演示批、交接批、验收批）；编写出工艺操作规程、验证方案、批生产记录后在 GMP 车间做 3~6 批生产工艺验证（验证批，仿制药品常作注册批），必要时返回前阶段补充研究，确立 DS 和 CS；生产临床样品（BE/临床批）若干批，接受现场核查 3 批（现场核查批）^[7]。

技术转移是研发流程也就是产品生命周期中的一个关键阶段。技术转移是把实验室研究开发成果向商业化生产转化，是控制研发方和生产方或两个生产场所之间所有与工艺相关的文件和专业技术转移的逻辑程序。技术转移是一个系统性的程序，遵守该程序是为了能将在研发过程中已记录的知识和经验转移给一个适当的能承担责任的经过授权的接收方。技术转移的目标是为了在研发与生产部门和（或）制造现场之间转移产品以及工艺知识，以便在生产车间实现生产，这些知识构成了生产工艺、控制策略、工艺验证方法、持续性优化的基础。技术转移可能发生在产品生命周期的各个时期（如从研发、放大、生产、上市后），需要发出部门以及接收部门的密切配合以确保计划的有效完成。

新药生产技术转移的内容包括生产工艺、中控项目、原辅料和成品标准、检验方法及其他与产品质量相关联的技术、知识。以上内容，在实验室研究开发阶段已经确立，但仅适用于实验室规模产品的制备。对于商业化生产，需要对以上内容进行评估，必要时有些内容可能需要修改。新药生产技术转移需要涉及多个部门或机构，如研究开发部门（转移方）、生产部门（接收方）、质量部门（接收方）、工程部（如适用）（接收方）。成功的技术转移将完成工艺的性能确认以证明生产的可重复性，在技术转移项目结束时证明接收方和转出方生产产品的相似性。

技术转移流程一般包括制定项目转移计划、技术资料转移、风险评估、验证实施与总结报告。新药生产技术转移过程应按照质量风险管理的理念全面进行质量风险分析，高质量风险的部分应着重控制。技

术转移应建立在对关键工艺步骤的识别之上,抓住关键工艺步骤能够加快从研发到商业生产的技术转移的进程。技术转移成功的技术标准是接收部门能够稳定、如一地生产出符合关键质量属性标准的产品。在实际操作中,有时又将验证分为两个阶段:前验证(Prevalidation)与正式验证(Validation)。前验证是在初步确定的工艺参数范围内进行三批样品的验证,其中一批样品是在最佳的工艺参数点上进行生产,而另两批则分别在范围的上下限处进行生产;正式验证会根据验证工艺的难易程度,再在最佳的工艺参数上验证一至三批样品。通过这些批次样品的验证,如果产品都能达到预先制订的质量标准的要求,那么就能确认申报工艺在上述工艺参数范围内进行大生产将具有较好的重现性与可靠性。

PDA第65号《技术报告·技术转移》提出几种技术转移情况,即企业内部、研发机构将小试转移到中试(临床批次)、研发机构转移到商业化生产现场、产品从老现场转移新现场、企业之间、研发机构转移到商业化生产现场、商业化生产现场转移到新商业化生产现场包括委托生产、商业化生产企业委托另外一家分析控制实验室进行放行控制测试。该技术报告认为,被应用于技术转移的质量风险管理可以用于评估与项目每一步相关的风险以及新产品/新工艺的影响和在现有产品和/或设施和工艺控制中使用的相关物料。

WHO第961号技术报告/附件7《药物生产技术转移指南》提出,为使转移成功,应符合一般原则和要求:项目计划应基于质量风险管理,对项目的质量方面起到指导作用;接收方和转出方的产能应相似,但不是必须的,设施和设备应根据相似的操作原则进行操作;如有需要,应对转出方和接收方进行综合技术差距分析,包括技术风险评估和潜在法规差距;接收方应具有经过充分培训的员工,或培训其员工。如果有文件化的证据证明接收方可以正常地再次生产出所转移的产品、工艺或方法,使用其符合与转出方协商同意的一系列既定的规格,则可以认为技术转移已经成功。

ISPE《良好实践指南·技术转移》提出质量风险管理是技术转移的组成部分,应遵循ICH-Q9质量风险管理的原则。这将导致详细的风险评估活动(如使用鱼骨图、失效模式与影响分析、差距分析工具)以及通过规定风险减缓计划来控制风险。为了使技术转移成功,应考虑的项目包括符合预先设立标准

的产品质量;基于有效地满足产品质量、患者安全性与有效性要求以及商业要求;技术性能评价;已经同意的特定工艺日常运行的批次数目。如果接收单位可通过已经确认的工艺稳定地生产转移产品,并通过分析证明已经维持所生产目标产品的关键质量属性,技术转移可认为是成功的。

前面已提到过,制剂的处方、工艺及其质量都与制备规模相关,因此,注册过程对批量有一定要求。

在药品研发、注册、生产和流通等不同环节,根据批生产的用途、可能的批量又分别衍生出实验室批、小试批、放大批、中试批(pilot scale batch)、临床批、生物等效性试验批(BE批)、稳定性批(primary batch)、按照生产质量管理规范生产的批次(GMP批)、工艺验证批、注册批、动态检查批、(大)生产批(production batch)、商业批等。不同批次的名称可能根据其功能有所交叉,例如中试批可以同时成为工艺验证批、临床批、BE批、稳定性批,甚至是注册批和生产批^[8]。

ICH Q1A指导原则中对“中试批”“稳定性批”和“生产批”进行了描述,其中“稳定性批”为用于正式稳定性研究的原料药和制剂批次。我国颁布的《化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则》首次定义“注册批”(primary batch,即是ICH的稳定性批次)为用于正式稳定性研究的原料药或制剂批次。2018年6月发布的《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求(试行)》定义“注册批”为能够代表拟定的商业化生产工艺生产并用于注册申报的批次,其产品质量须与商业化生产产品一致;一般情况下,用于正式稳定性研究的批次可作为注册批,注册批的生产与拟商业化生产的生产场地(具体至生产线)和设备原理应保持一致。

不同监管机构可能对不同批次的名称概念有所差异,但其往往对不同类别的批次有相应的生产规模要求。从生产批量来说,一般情况下:商业批 \geq (大)生产批 \geq 验证批 \geq 注册批 \geq 稳定性批 \geq 临床批(BE批) \geq 中试批 \geq 放大批 $>$ 小试批 \geq 实验室摸索批。这里的临床批,对于创新药品则可能在不同临床阶段对其生产规模的要求略有不同,对于仿制药品则批往往指BE批。

《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求(试行)》对口服制剂注册批批量的要求:普通片剂/胶囊剂(如速释片剂或胶囊剂等)的注册批三批均

单位,二者中选更多的;缓控释片剂/胶囊的注册批三批均应该至少达到10万制剂单位,建议注册批生产规模与拟定商业化生产规模一致。2018年8月发布的《注册分类4、5.2类化学仿制药(口服固体制剂)生物等效性研究批次样品批量的一般要求(试行)》要求片剂和胶囊剂(包括缓释制剂、咀嚼片、口崩片等),BE研究批次样品批量(以投料量计)应不得低于10万制剂单位。如要进行批量放大研究,则要求:原则上,放大研究应在同一生产线上进行。如生产设备发生改变,生产设备的工作原理应保持一致。应将放大后的样品与BE研究批次样品和参比制剂进行全面的全面的质量一致性对比研究。经综合评估后认为,放大研究批次样品与BE研究批次样品和参比制剂质量一致的,认可放大研究批次的批量为商业化生产的最大批量。

总体而言,仿制药品制剂申报注册过程的批次均至少是中试规模,中试规模应能完全代表和模拟商业化生产规模。例如,对于普通口服固体制剂,中试规模一般至少是生产规模的1/10或10万个制剂单位,二者中选更多的,除非另外说明理由,但应以能满足稳定的商业化生产,保障产品质量稳定均一,能与相应的生产、检验、储运等条件相适应为原则。制剂稳定性批的规模,ICH Q1A和FDA要求:口服片剂/胶囊剂(如速释、缓释、咀嚼、口崩和迟释的片剂或胶囊剂)三批中的两个批次应至少满足拟定生产规模的1/10或10万个制剂单位,二者中选更多的(即中试规模批量);第三个批次可以低于拟定生产规模的1/10,但应至少达到中试规模的1/4。验证批是在GMP车间生产的,通常按照拟定的商业批生产规模来确定验证批的规模;当然也与工艺情况有关:如果工艺足够成熟、没有明显的放大效应,那么验证批的规模最小可至生产批规模的1/10,通常在1/3左右;如果有放大效应,最小要按照1/3甚至按照商业批生产规模来验证,也就是试生产。工艺验证三批的工艺参数要求是一致的,当然有些参数要根据工艺评价的结果来分析评估还要在验证批进一步进行验证。而且还要保证这些参数数据的可靠性、合规性、完整性(药政部门现场一线检查调取数据的重点考量),这样才能体现真实性(5位二线专家的评审),获得科学性的结论(CDE评委会的技术终审)。

4 总结

在我国改革开放40年之际,随着鼓励药品医疗器械创新、深化审评审批制度改革的深入,我国医

药产业正经历一场前所未有的变革^[19]。历史上仿制药品研发和生产很大程度上解决了我国药品可及性问题,现在提高仿制药品质量是解决供给侧结构性问题。

制剂是有效成分、辅料、包材、设备的有机结合,一致性评价将促进研究和生产单位更多地进行生产工艺和辅料、包材的综合研究,全面提高制剂质量水平。但我国以往缺乏基于风险思维的PDCA循环、QbD理念,对药品全DLC管理特别是制剂及其上市后再评价、再验证等重视不够,达到制药强国还任重道远但又义不容辞。相信在不久的将来,随着各界观念提升,政策落实,投入增加,新技术(如生物传感和示踪、器官芯片和计算机模拟、AI辅助评价设计等)应用,我国的高端仿制药品(如延释制剂)研发及全DLC管理水平会赶超世界先进水平,国民也会用到质量疗效更为可靠、药物经济学评价更优的仿制药品。

参考文献

- [1] 刘国杰,陈刚,张汝华.药剂学进展[J].中国药学杂志,1991,26(7):387-395.
- [2] 张霖泽,王兰勤.口服控释制剂的质量评价[J].中国药学杂志,1995,30(6):366-371.
- [3] 陈庆华.高新技术在药物新制剂开发与研究中的应用[J].中国药学杂志,1997,32(11):681-688.
- [4] 潘卫三.药物制剂研究的科研设计[J].辽宁药物与临床,1999,2(4):1-4.
- [5] 谭载友,许学翔,江美薇.药物溶出度和时间定量关系的探讨[J].中国药学杂志,1991,26(12):731-732.
- [6] 龙晓英,朱小雄,梁超峰.双氯灭痛控释片的研制[J].广东医药学院学报,1993,9(1):41-43.
- [7] 梁超峰,傅卫国,陈玲,等.小丸剂的发展[J].广东药学,1996,6(2):1-4.
- [8] Anil Kane.解密制剂开发设计策略[EB/OL].北京:设计/药物,2017(2017-05-10)[2018-02-07].http://www.sohu.com/a/139670274_293363.
- [9] 张哲峰.仿制药研发中的几个关键问题[EB/OL].北京:CDE电子刊物,2014(2014-07-15)[2018-02-07].<http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=312600>.
- [10] 梁超峰.缓控(调)释制剂:基于QbD理念的研发与中试放大[C].广东省药学会资料.广东省药学会药物制剂专业委员会和制药工程专业委员会成立大会.广州:广东省药学会,20141122.
- [11] 王泽人.创新制剂开发QbD宝典[EB/OL].北京:美国FDA新药和仿制药注册,2015(2015-12-21)[2018-02-07].<https://mp.weixin.qq.com/>.
- [12] 龙晓英,朱小雄,梁超峰.双氯灭痛控释片的释药机理及影响释药的因素[J].中国药学杂志,1994,29(9):536-539.

- [13] 梁超峰,欧阳允,陈平周,等.聚合物水性分散体在茶碱控释小丸包衣上的应用[J].中国医药工业杂志,2000,31(4):157-159.
- [14] Singh SK,Venkateshwaran TG,Simmons SP.Oral Controlled Drug Delivery: Quality by Design(QbD) Approach to Drug Development[J]. John Wiley & Sons,Inc,2010(37):279-303.
- [15] 梁超峰,陈桐楷,卢克伟.复方非伪调释胶囊的制备及流化床中试放大研究[J].今日药学,2014,24(7):477-480.
- [16] 王旭明,林淘曦,苏娜,等.基于 QbD 理念的口服固体制剂仿制药的研发思路探析[J].机电信息,2015(35):1-5.
- [17] Mohite PB,Sangle SV.Technology transfer in pharmaceutical industry-A Review[J].International Journal of Advances in Pharmaceutics, 2017,6(1):1-7.
- [18] 任连杰,刘涓,马玉楠.从仿制药申请注册批次生产规模的思考[J].药学进展,2017,41(10):783-787.
- [19] 魏利军.创新制剂的诗和远方是美国,跳不出仿制的圈子将被困死在井底[EB/OL].北京:Pharmaguides 药事纵横,2018(2018-02-01)[2018-02-07].<https://www.pharmaguides.cn/>.

(收稿日期: 2018-11-01)

国内药企对中国仿制药品的发展战略

李霞

【摘要】大力发展仿制药品是降低医疗支出、提高药品可及性、保障人民医疗健康水平的主要途径。以美国为代表的发达国家,建立了成熟的仿制药品研发、监管和流通替代体系,促进了仿制药品和创新药品的平衡发展。自2015年以来,我国大力改革药品监管政策、研发要求与国际接轨,推行上市药物一致性评价工作,使仿制药品的研发水平和质量得到提升。本文以齐鲁制药为例,简述国内药企在新政策环境下如何制定切实可行的研发战略,促使我国仿制药品研发取得显著成效。

【关键词】仿制药品;生物类似药;发展战略;齐鲁制药

Generic Drug Development Strategy of Chinese Pharmaceutical Companies

LI Xia

【Abstract】 Development of generic drugs is the main measure of reducing healthcare expenses, improving drug availability, and protecting people's health. Developed countries such as America have gained balanced development of generics and innovative drugs through establishment of a series of policies about generic drug development, administration, marketing and substitution. Since 2015, China began to reform the system and policies of medicine regulation, become a member of ICH, push through quality consistency evaluation for marketed generics in order to improve the research and development level and assure the quality of drugs. This article, taking Qilu Pharmaceutical as an example, summarizes how local pharmaceutical companies make practical development strategy and achieve remarkable effect on development of generics in the new policy environment.

【Keywords】 Generic Drugs; Biosimilars; Development Strategy; Qilu Pharmaceutical

仿制药品是与原创药品具有相同活性成分、剂型、给药途径和治疗作用的药品。大力发展仿制药品是降低医疗支出、提高药品可及性、保障人民医疗健康水平的主要途径,制定利于仿制药品发展的政策措施、促进仿制药品市场持续健康发展是各个国家药品监管的一项重要内容。

1 发达国家仿制药品发展概况

美国是全球医药创新的中心,但同样也是大力支持仿制药品发展的国家。自1984年颁布《药品价格竞争与专利期补偿法》,提出仿制药品简略申请以来^[1-2],仿制药品得到快速发展,其处方量占比从1984年的19%提升到目前的近90%,用药金额占比

DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2018.11.008

作者单位: 山东齐鲁制药集团有限公司药物研究院, 山东济南 250100

CHINA JOURNAL OF PHARMACEUTICAL ECONOMICS