

对前 3 批《鼓励仿制药品目录》中新型药物制剂的 药学研究的思考

Pharmaceutical considerations on novel pharmaceutical preparations in China encourage generic drug catalogue (first to third batches)

司晓菲, 孙桂霞, 张保梅,
戴田行, 葛妍秀, 姜典卓

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

SI Xiao - fei, SUN Gui - xia,
ZHANG Bao - mei, DAI Tian - xing,
GE Yan - xiu, JIANG Dian - zhuo

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

作者简介: 司晓菲 (1989 -), 女, 副主任药师, 主
要从事化学药品技术审评工作
通信作者: 姜典卓, 副主任药师
Tel: (010) 80996349
E - mail: jiangdzh@cde.org.cn

摘要: 为及时满足国内临床用药需求, 国家卫生健康委员会等发布了 3 批《鼓励仿制药品目录》, 对完善仿制药保障供应水平, 提高用药可及性起到良好的引导作用。本研究通过检索相关国内外审评报告和文献, 分析了目录中典型的新型药物制剂, 对其药学研究关注的处方工艺和质量控制等进行探讨思考, 为仿制药开展相关研究开发提供科学参考依据。

关键词: 鼓励仿制药品目录; 新型药物制剂; 处方工艺; 质量控制; 药学研究

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.029

中图分类号: R95 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2025)01-0143-06

Abstract: To meet the domestic clinical demand timely, the national health commission has released three batches of encourage generic drug catalogues, which plays a good guiding role in improving the supply level and accessibility of generic drugs. Based on literature investigation, the typical cases of novel pharmaceutical preparations were analyzed, and the pharmaceutical considerations were put forward in terms formulation, manufacturing process and quality control, aimed to provide scientific reference for research and development of such drugs.

Key words: China encourage generic drug catalogue; novel pharmaceutical preparation; formulation and manufacturing process development; quality control; generic drug

自 2019 年起, 国家卫生健康委员会 (简称卫健委) 等对国内专利到期和专利即将到期尚未提出注册申请、临床供应短缺 (竞争不充分) 以及企业主动申报的药品等进行遴选, 陆续发布了 3 批《鼓励仿制药品目录》^[1-3] (简称目录), 共纳入 89 个品种。截至 2023 年底第 3 批目录发布时, 前 2 批目录内 33 个品种已获批上市, 包含神经系统用药、抗肿瘤药及免疫调节剂等 15 个方面治疗用药。目录坚持临床需求为导向, 兼顾企业研发可行性, 对目录内药品的研发上市起到了有效的鼓励与引导作用^[4]。

除常见剂型, 目录中也收录了缓释注射剂、干混悬剂、舌下片等新型药物制剂, 有利于满足不同患者的用药需求, 提高患者的适宜性。缓释注射剂可以减少给药频率, 一定程度上改善患者依从性; 舌下片可以避免首过效应、释药迅速且提高用药便利性; 干混悬剂兼顾固体制剂和液体制剂的优势, 稳定性较好, 易于吞咽且剂量调整灵

活,对包含婴幼儿的儿童群体适用性良好,可以提高儿童用药的可及性和依从性。本文将选取目录中典型的新药制剂进行分析,结合具体批准实例对药理学研究进行探讨。

1 《鼓励仿制药品目录》的政策简介

仿制药是药品供应保障体系的重要组成部分。2018年4月,国务院办公厅印发《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》^[5],明确由有关部门制定并定期发布鼓励仿制药品目录,且实行动态调整。以需求为导向,鼓励仿制临床必需、疗效确切、供应短缺的药品,鼓励仿制重大传染病防治和罕见病治疗所需药品、处置突发公共卫生事件所需药品、儿童使用药品以及专利到期前1年尚未提出注册申请的药品。2018年12月,卫健委等12个部门发布《关于印发加快落实仿制药供应保障及使用政策工作方案的通知》^[6],规定了目录发布、更新的时间要求和相关保障措施。2019年5月,国务院办公厅发布的《关于印发深化医药卫生体制改革2019年重点工作任务的通知》^[7]再次明确2019年6月底前发布鼓励仿制的药品目录。

目前卫健委等已分别于2019年、2021年和2023年发布仿制药目录。各批目录中纳入品种分析如下:鼓励仿制药品目录(第一批)涉及品种共33个品种(37个剂型品种)、56个品种规格^[1],相对集中于抗肿瘤药、神经系统用药、抗感染用药和内分泌用药等方面。鼓励仿制药品目录(第二批)涉及品种共17个品种(19个剂型品种)、28个品种规格^[2],相对集中于神经系统用药等方面。鼓励仿制药品目录(第三批)涉及品种共39个品种(44个剂型品种)、75个品种规格^[4],覆盖抗肿瘤药及免疫调节剂、抗感染用药、神经系统用药、放射性诊断剂等12个方面治疗用药。

2 《鼓励仿制药品目录》的代表性药物分析

2.1 第一批目录:泊沙康唑(posaconazole)——包合物注射剂

泊沙康唑为三唑类抗真菌药。泊沙康唑注射液(商品名:诺科飞®/Noxafil®)是一种新型包合物注射剂,用于防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染。已在美国(2014年6月)、欧盟(2014年7月)等获批上市,规格为16.7 mL:0.3 g。虽然泊沙康唑口服混悬剂和肠溶片已在国内上市,但是对于侵袭性真菌感染的高危人群仍然有一部分患者因各种原因无法口服给药,提出了对静脉注射液的临床需求,其血药浓度相对稳定,可以更好地达到满足安全性和有效性的血药浓度范围^[8]。

泊沙康唑注射液2019年列入第一批鼓励仿制药目录时国内无上市产品,截至2024年2月,已有原研进口1家和国产仿制9家生产企业的产品获批上市(规格均为16.7 mL:0.3 g),引导形成了充分的市场竞争,保障了药品供应。

与普通注射剂相比,特殊注射剂的质量及其活性成分的体内行为受处方和工艺的影响较大,可能进一步影响制剂在体内的安全性和有效性^[9],通常可以将包合物注射剂作为特殊注射剂的一种。泊沙康唑注射液为无色至黄色的澄清液体,其处方的关键辅料增溶剂为磺丁基倍他环糊精钠(betadex sulfobutyl ether sodium, SBECDS),用于改善药物的溶解度和提高药物稳定性。Noxafil®的其他辅料包括依地酸二钠(用于防止泊沙康唑氧化)、盐酸(pH调节剂)、氢氧化钠和注射用水。原研产品的生产工艺为无菌生产,主要包括:混合、过滤、溶液酸化、pH调节、除菌过滤、无菌灌装、轧盖和包装^[10]。质量研究中成品放行标准包括性状、颜色、鉴别、有关物质、含量、pH值、可抽取体积、不溶性微粒、细菌内毒素和无菌。稳定性研究进行了长期(5±3)℃ 36个月、加速[25℃/60%相对湿度(relative humidity, RH)]9个月和加速(30℃/75% RH)6个月的稳定性考察,另外提供了光照试验结果。

2.2 第二批目录:米拉贝隆(mirabegron)——缓释片

米拉贝隆(Mirabegron)为选择性β₃-肾上腺素受体激动药,用于治疗成人膀胱过度活动症等。米拉贝隆缓释片(商品名:贝坦利®/Betmiga®)已在日本(2011年7月)、美国(2012年6月,商品名Myrbetriq®)、欧盟(2012年10月)等获批上市^[11],规格为25和50 mg。

米拉贝隆缓释片2021年列入第二批鼓励仿制药目录时仅有原研进口1家产品上市,截至2024年2月,已有6家国产仿制药生产企业的产品获批上市。

米拉贝隆缓释片为棕色薄膜衣片(规格为每片25 mg)或黄色薄膜衣片(规格为每片50 mg),除去包衣后显白色或类白色。为薄膜包衣的亲水凝胶骨架片,为口服控制吸收系统(oral controlled absorption system, OCAS)^[12],在整个胃肠道中持续释放药物,可长效缓释达24 h。此OCAS是一种亲水凝胶基质的片剂,由原料药和聚乙二醇组成。缓释薄膜包衣片所选择的凝胶形成剂(gel forming agent)和凝胶增强剂(gel-enhancing agent)的溶解度是非pH依赖的,因此该产品的药物释放相对不受pH释放介质的影响。米拉贝隆原料药存在多晶型,晶型α是合成过程产生的常规晶型,并最终应用于制剂成品。Betmiga®片芯

辅料为聚乙二醇 8000、聚乙二醇 2000000、羟丙纤维素、二丁基羟甲苯 (Butylhydroxytoluene, BHT)、硬脂酸镁,包衣材料为羟丙甲纤维素 2910 6 mPa·s、聚乙二醇 8000,其中 25 mg 规格含黄氧化铁和红氧化铁、50 mg 规格含黄氧化铁^[13]。此制剂是利用质量源于设计 (quality by design, QbD) 原理开发的,关键质量属性包括溶出度、性状、含量、剂量单位均匀性 (uniformity of dosage units) 和有关物质。

原研产品的生产工艺包括 8 个主要步骤:混合、制粒、粉碎、混合、压片、分散、包衣和包装^[12]。质量研究中成品放行和货架期标准包括性状、鉴别、有关物质、含量均匀度、溶出度、水分、微生物限度和含量。美国食品药品监督管理局 (U. S. Food and Drug Administration, FDA) 溶出方法数据库方法:篮法、100 r·min⁻¹、pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL,推荐取样时间为 1、3、5、7、8.5、10 和 12 h。研究显示不存在乙醇剂量倾泻的情况^[14]。稳定性研究考察指标有性状、有关物质、溶出度、含量、水分、硬度、BHT 和微生物限度。进行了长期 (25 °C/60% RH) 36 个月和加速 (40 °C/75% RH) 6 个月稳定性考察,结果显示各项指标无明显变化。另外提供了强降解试验 (高温、高湿、高温/高湿) 和光照试验。

2.3 第三批目录:卡替拉韦 (cabotegravir, CAB)——缓释注射剂

CAB 是一种整合酶链转移抑制药,为抗逆转录病毒药物 (antiretroviral, ARV),用于治疗成人 1 型人免疫缺陷病毒感染。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的数据显示,2019 年全球有 3 800 万人感染艾滋病^[15]。抗逆转录病毒疗法 (antiretroviral therapies, ART) 有助于防止艾滋病传播并延长患者的生存期,标准治疗方法通常是至少 2 种不同类别的抗逆转录病毒药物的组合,这些药物需要每天服用,以抑制病毒复制。对于一些接受稳定有效的抗逆转录病毒药物每日组合治疗的人类免疫缺陷病毒感染者来说,减少给药频率的长效抗逆转录病毒药物可以一定程度上提高治疗的满意度和减轻每日服药的负担。

卡替拉韦注射剂 (商品名:Vocabria®) 于 2020 年 12 月获 EMA 批准上市,规格 400 mg/2 mL、600 mg/3 mL,是一种注射用缓释混悬剂 (prolonged-release suspension for injection),使用前无需稀释,给药方案中可 1 个月或者 2 个月给药 1 次。另外 FDA 于 2021 年 12 月批准卡替拉韦缓释注射用混悬剂 (商品名 Aprelude®),规格 600 mg/3 mL。

卡替拉韦注射剂 2023 年列入第三批鼓励仿制药目录时 (鼓励规格 3 mL:0.6 g) 已有原研进口产品获批上市 (商品名:万凯锐®/Vocabria®,规格为 2 mL:0.4 g,3 mL:0.6 g),暂无国产制剂上市。

卡替拉韦注射液是白色至浅粉色自由流动混悬液,含 200 mg·mL⁻¹ 卡替拉韦游离酸。Vocabria® 处方包括甘露醇 (E421)、聚山梨酯 20 (E432)、聚乙二醇 3350 (E1521) 和注射用水^[16-17]。原料药卡替拉韦为白色至类白色的固体粉末。在水性介质中,卡替拉韦在 pH 9 以下几乎不溶,在 pH 10 以上微溶。其具有多晶型,已鉴定出 4 种晶型,晶型 1 和晶型 2 与药物的商业化生产工艺相关,晶型 1 是在环境和工艺相关条件下热力学最稳定的晶型。卡替拉韦游离酸为低水溶性,有较长半衰期和可控的粒径,可以使最终制剂产品具有长效药物输送能力和高载药量,从而最大限度地减少达到拟定剂量所需的注射量。

原研产品的生产工艺包括原料药的 γ 射线辐照灭菌、配制载体溶液 (辅料溶液)、配制混悬液、混悬液与研磨珠研磨、研磨液转移至罐装罐、灌装、加塞密封、 γ 射线终端灭菌等。成品的无菌和细菌内毒素控制,主要通过控制辅料、原料、初级包装、生产工艺 (包括在配制前对原料进行 γ 辐照,使用合适的生产设备以及制造加工环境)、终端灭菌、过程控制和成品检验。针对不同的步骤 (比如混悬液的制备、研磨和转移至灌装罐) 对过程参数 (process parameters, PP)、关键工艺参数和过程控制的范围进行了确认。过程控制中粒径控制标准是基于临床批次和商业规模稳定性批次数据拟定的。灌装量是基于可抽取体积及溶液 pH 符合要求而确定。提供了 Vocabria® 终端灭菌 γ 辐照剂量的依据,进行了 γ 辐照与蒸汽灭菌对比,从而为选择 γ 辐照灭菌提供了依据。

质量研究中成品放行和货架期标准包括性状、鉴别 [高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 法、紫外 (ultraviolet, UV)]、剂量单位均匀性、含量 (HPLC)、有关物质 (HPLC)、可抽取体积、不溶性微粒、pH 值、粒度 (激光衍射)、溶出度 (HPLC)、细菌内毒素和无菌。溶出度的限度是基于临床批次和最初稳定性批次的数据拟定的。FDA 报告中指出溶出度方法为^[18]:桨法,转速 20 r·min⁻¹,溶出介质为含 0.5% w/v 的十六烷基三甲基溴化铵的 140 mmol·L⁻¹ McIlvaine 缓冲液 (pH 为 7.4 ± 0.05) 1 000 mL。稳定性研究的考察指标包括性状、含量、有关物质、pH 值、粒度、溶出度和无菌。另外在冻融和使用中稳定性中也包含可再混悬性/可注射性、玻

璃瓶评估和元素杂质指标。采用倒置的放置方式,提供了长期条件 $[(5 \pm 3)^\circ\text{C}, (30 \pm 2)^\circ\text{C}/(75 \pm 5)\% \text{RH}]$ 12个月和加速条件 $[(40 \pm 2)^\circ\text{C}/(75 \pm 5)\% \text{RH}]$ 6个月的稳定性数据。进行了光照(photostability study)和强力降解(stress condition)试验(包括冻融试验和 50°C 条件)。在长期/加速条件及 50°C 条件下放置3个月时观察到粒度的上升且体外释放降低,但均符合拟定标准规定。冻融($-20^\circ\text{C}/30^\circ\text{C}$)对粒度和可分散性有影响,因此建议请勿冷冻保存。使用中稳定性考察指标包括性状、含量、杂质、pH值、可抽取体积、粒度和元素杂质,结果显示成品抽取至注射器中2h内未观察到显著变化。

2.4 第三批目录:拉替拉韦(raltegravir)——干混悬剂

拉替拉韦钾(Raltegravir)是一种整合酶抑制药,拉替拉韦钾干混悬剂(商品名:艾生特[®], Isentress[®])是专门为婴幼儿开发的口服给药剂型(口服混悬剂)^[19]。用于与其他抗反转录病毒药物联合使用,用于治疗大于4周龄且体质量3~20 kg婴幼儿中的人免疫缺陷病毒感染。已在美国(2007年10月)、欧盟(2007年12月)获批上市,规格为100 mg(按拉替拉韦计)。

拉替拉韦钾干混悬剂2023年列入第三批鼓励仿制药目录时(鼓励规格100 mg)国内无产品上市。拉替拉韦钾干混悬剂为白色或类白色颗粒性粉末,偶见黄色至米色至棕褐色颗粒。Isentress[®]辅料包括羟丙基纤维素、三氯蔗糖、甘露醇(E 421)、甘草酸单铵、山梨醇(E 420)、果糖、香蕉味香精、蔗糖、交联聚维酮A型、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素2910/6cP、聚乙二醇/PEG 400、乙基纤维素20 cP、氢氧化铵、中链三酰甘油、油酸、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠^[20]。

产品开发时研发了一种具有适当适口性和味觉掩蔽的用于混悬制剂的颗粒,这个包衣颗粒中间体一旦分散在水中,包衣就开始溶解,也将香精和甜味剂作为此掩味系统的一部分。因此,将包衣颗粒中间体与香精、甜味剂、甘露醇、交联聚维酮、硬脂酸镁以及增稠剂(共处理的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)进行混合。这种组合可进行味觉调节,以提高患者的依从性,并保持混悬液的均匀性,以允许用口服注射器调节剂量。选择了香蕉味香精和2种甜味剂,即三氯蔗糖和magnasweet[®]甜味剂(含有果糖、山梨醇和甘草酸一铵)来掩味。对不同的掩味系统进行了评估,并选择Surelease(一种乙基纤维素分散体)和Opadry(一种包衣悬浮液)作为最终配方。通过乙基纤维素的不溶性而延迟释放提供味觉掩蔽,并且当与Opadry正确组合使用时,其可以延迟药物在口腔中的释放,但药

物一旦进入胃部仍然立即释放^[21]。

原研产品的生产工艺中,将包衣原料颗粒作为中间体,用粘合剂羟丙基纤维素将药物制粒,然后制备水性掩味系统[包含Opadry YS-1-19025-A(含有羟丙甲纤维素2910/6cP和聚乙二醇/PEG 400)和Surelease E-7-19040(含有乙基纤维素20 cP(E462)、氢氧化铵(E527)、中链三酰甘油和油酸)]包衣这些药物颗粒。由于原料药对水分敏感,使用了底喷流化床制粒(而非湿法制粒)。后将包衣颗粒与甘露醇、交联聚维酮、增稠剂(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)、甜味剂(三氯蔗糖、magnasweet[®]甜味剂)、香蕉味香精和润滑剂(硬脂酸镁)混合,然后填充^[22]。制粒、包衣和干燥过程中产品床温度(the product bed temperature)和包衣干燥终点为关键的过程控制。产品床温度决定了颗粒的粒度,这是保持混合、润滑、重新混合和小袋填充过程中含量均匀性的一个重要参数。通过调节进气温度和在其建立的正常运行范围(normal operating ranges, NORs)内的喷雾速率来控制产品床温度,包衣干燥终点通过干燥失重法(loss-on-drying method, LOD)确定,并确保水分含量满足产品稳定性要求。对于袋装和小袋密封过程,常规过程控制为平均净灌装重量和泄漏测试。

成品放行标准包括性状、鉴别[HPLC、傅里叶变换红外光谱(fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)]、含量(HPLC)、有关物质(HPLC)、溶出度(HPLC)、含量均匀度和微生物限度^[22-23]。稳定性研究的考察指标包括性状、含量、有关物质、水分(moisture)、微生物限度、使用中稳定性、水活度(water activity)。提供了长期条件($30^\circ\text{C}/75\% \text{RH}$) 24个月和加速条件($40^\circ\text{C}/75\% \text{RH}$) 6个月的稳定性数据。使用中稳定性试验分别采用在长期条件($30^\circ\text{C}/75\% \text{RH}$)储存12个月和加速条件($40^\circ\text{C}/75\% \text{RH}$)储存6个月的成品,将小袋中的内容物转移到样品杯中,添加水5 mL,分散颗粒并将混悬液在样品杯中保持6 h,然后检测含量和有关物质。FDA说明书中明确了配制好的混悬液需在30 min内口服^[24]。

2.5 第三批目录:阿塞那平(asenapine)——舌下片

马来酸阿塞那平(asenapine maleat)属于二苯并氧杂萘吡咯类化合物,马来酸阿塞那平舌下片已在美国(2009年8月)、欧洲(2010年6月)、日本等国家与地区上市,商品名:Sycrest[®](欧洲、日本等)/Saphris[®](美国等其他国家),用于精神分裂症等治疗。EMA批准上市规格为5和10 mg, FDA批准上市规格分别为2.5、5.0和10.0 mg。

阿塞那平舌下片 2023 年被列入第三批鼓励仿制药目录时(鼓励规格 2.5、5.0 和 10.0 mg)国内无产品上市。

产品开发时首先选择普通口服片,但是由于首过效应,口服给药的生物利用度很低,故开发了舌下片,马来酸阿塞那平舌下给药后的生物利用度给药(约 35%)远高于口服给药后(片剂制剂中<2%)^[25]。马来酸阿塞那平原料药不易受热、pH、光或氧化剂的影响。已鉴定 2 种多晶型,其中 1 种在环境温度下具有更好的稳定性,多晶型需在原料药中进行控制。溶解的原料药被快速冷冻和冻干,使无定形阿塞那平存在于最终制剂中,而不溶于基质的原料药在最终产品中保持原结晶。EMA 报告显示 Sycrest[®]辅料包括明胶、甘露醇(E421)。FDA 说明书显示 Saphris[®]辅料包括明胶、甘露醇、三氯蔗糖(sucralose)和黑樱桃香精(black cherry flavor)^[26]。Sycrest[®]工艺采用“Zydis”技术,主要包括原料药与明胶和甘露醇混合为混悬液,散装混悬液定量装至泡罩袋中,冷冻、干燥、密封和包装。舌下片主要在其初级包装中原位生产。

质量研究中成品放行和货架期标准包括性状、鉴别(HPLC)、含量、有关物质、含量均匀度(仅在放行标准中)、崩解时限和水分。另外 FDA 报告中指出片剂直径、溶出度、多晶型和微生物限度列入放行检验和稳定性研究中,但未列入质量标准^[27]。FDA 报告中指出溶出度方法为:浆法,转速 50 r·min⁻¹,溶出介质为 pH 为 4.5 的醋酸盐缓冲液 500 mL。稳定性考察指标包括性状、崩解时限、水分、含量和有关物质,另外也包括微生物限度、溶出度、多晶型和片剂直径。进行了长期(25℃/60% RH)、加速(40℃/75% RH)、中间条件(30℃/75% RH)、制冷条件(5℃/室内 RH)和高温条件(50℃/室内 RH)的稳定性研究。提供了 5℃/室内 RH、25℃/60% RH、30℃/75% RH 36 个月、40℃/75% RH 6 个月和 50℃/室内 RH 3 个月的稳定性试验研究,水分呈一定增长,但是此产品稳定性中水分的增长对性状和崩解时限无明显的影响。2 个规格产品的降解杂质随时间呈增长趋势,在 5 mg 规格中更为明显,其他各项指标无明显变化。光照条件下某杂质水平有增长,产品对光照较为敏感。

3 药学研究的简要思考探讨

本文分别选取了前 3 批目录中代表性新型药物制剂进行了分析,包括包合物注射剂、缓释片、缓释注射剂、干混悬剂、舌下片,并对需要研究的典型问题进行简要总结:①对于 SBECD 类包合物注射剂,质量控制时可以提供与参比制剂全面的质量对比,结合临床使用方法考察仿制药与参比制剂在不同 pH 介质中包

合常数等;关注此关键辅料与参比制剂中所用 SBECD 的质量一致性,例如平均取代度及取代度分布等,结合各国药典收载、供应商标准以及自检结果等制定合理的内控标准。②对于凝胶骨架型缓释片,通常需要对凝胶骨架缓释材料进行筛选,对调释材料的型号进行明确,辅料内控标准中对黏度、粒径等指标进行控制。通常在质量对比时提供多种溶出介质的溶出曲线对比,另外,容易遗漏乙醇剂量倾泻试验的考察。③对于缓释注射剂,若涉及无菌生产工艺,可以详细描述除菌过滤中滤器材质/孔径、过滤参数、滤器完整性、过滤前料液微生物负荷等;若涉及湿法研磨技术,可以详细描述研磨机转速、研磨次数、研磨时间、混悬液温度等参数。通常,缓释注射剂的溶出度时间点和限度拟定是需着重关注的,可以结合仿制制剂自身特性和多批关键批次(例如临床批次)的质量研究和稳定性数据等拟定。④对于干混悬剂,是常见的儿童适宜剂型。颗粒包衣技术是一种可以掩味并提高顺应性的方法,若涉及流化床制粒干燥,通常需对物料温度、喷液速度、雾化压力、进风量、进风温度、进风湿度等参数进行筛选。质量控制中 can 注意装量(最低装量)、装量差异、沉降体积比以及干燥失重检查等。⑤对于舌下片,若涉及冷冻干燥技术可以详细描述各阶段冻干参数设定等。关注崩解时限的方法开发和提供限度拟定的详细依据;小规格制剂需特别关注含量均匀度的考察。

同时,在进行仿制药开发时可以关注药品审评中心发布的一系列化学仿制药共性问题^[28],如药品多规格处方比例相似性、特殊注射剂药学质量对比研究、缓释制剂每个时间点的溶出度范围拟定、化学药品稳定性研究等关注事项。

4 讨论

近年来仿制药申报数量激增,但存在过度重复药品申报,有序引导和推动《鼓励仿制药品目录》药品的研发申报,可以更好地满足人民群众对高质量仿制药的需求。目录中新型药物制剂的纳入彰显了对创新制剂技术的鼓励,提升临床用药质量。相比传统的片剂和胶囊制剂,新型药物制剂的药学研发难度较大,可能涉及特殊的技术平台及生产设备、适宜的辅料选择和稳健的商业化生产能力等,但其应用前景良好、潜在市场空间较大,值得业界进一步开发。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会. 关于印发第一批鼓励仿制药品目录的通知[EB/OL]. 2019-10-09 [2024-03-26]. <http://www.nhc.gov.cn/yaos/s7656/201910/38c3961482c04b59a2aa3e36>

- 106b1a4f.shtml.
- [2] 国家卫生健康委员会. 关于印发第二批鼓励仿制药品目录的通知 [EB/OL]. 2021-03-15 [2024-03-26]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/202103/78ab1ead0b51420a85024ea01a45354c.shtml>.
- [3] 国家卫生健康委员会. 关于印发第三批鼓励仿制药品目录的通知 [EB/OL]. 2023-12-25 [2024-03-26]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/202312/b6617e087d9a424fa2ef844c00c7cf43.shtml>.
- [4] 国家卫生健康委员会. 《关于印发第三批鼓励仿制药品目录的通知》政策解读 [EB/OL]. 2023-12-25 [2024-03-26]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/202312/0cf632b7b7b54d82877a6c4dcf8d2a65.shtml>.
- [5] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见 [EB/OL]. 2018-04-03 [2024-03-26]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2018-04/03/content_5279546.htm.
- [6] 国家卫生健康委员会. 关于印发加快落实仿制药供应保障及使用政策工作方案的通知 [EB/OL]. 2018-12-18 [2024-03-26]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5436937.htm.
- [7] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发深化医药卫生体制改革2019年重点工作任务的通知 [EB/OL]. 2019-05-23 [2024-03-26]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2019-06/04/content_5397350.htm.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 泊沙康唑注射液 (JXHS1900106) 申请上市技术审评报告 [EB/OL]. 2022-06-06 [2024-03-26]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=1dc406052bda16d413b5a8742e33555c>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂 (特殊注射剂) 仿制药质量和疗效一致性评价技术要求 [EB/OL]. 2020-05-14 [2024-03-26]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/9a6bbeef18da694dab681e12c5c0449>.
- [10] EMA. Noxafil - H - C - 610 - X - 0033; EPAR - assessment report - variation [EB/OL]. 2015-02-04 [2024-03-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/noxafil-h-c-610-x-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 米拉贝隆缓释片 (JXHS1600001、02) 申请上市技术审评报告 [EB/OL]. 2018-03-29 [2024-03-26]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=4fa6f3ef880d7fc841dd48b002fa3ac5>.
- [12] EMA. Betmiga; EPAR - Public assessment report [EB/OL]. 2013-01-15 [2024-03-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/betmiga-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [13] EMA. Betmiga; EPAR - Product information [EB/OL]. 2021-11-05 [2024-03-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betmiga-epar-product-information_en.pdf.
- [14] FDA. Chemistry reviews of myrbetriq [EB/OL]. 2012-08-10 [2024-03-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202611Orig1s000ChemR.pdf.
- [15] EMA. First long - acting injectable antiretroviral therapy for HIV recommended for approval [EB/OL]. 2020-01-16 [2024-03-26]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-long-acting-injectable-antiretroviral-therapy-hiv-recommended-approval>.
- [16] EMA. Vocabria; EPAR - public assessment report [EB/OL]. 2020-01-05 [2024-03-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vocabria-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [17] FDA. Lable of apretude [EB/OL]. 2023-12-13 [2024-03-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/215499Orig1s004lbl.pdf.
- [18] FDA. Product quality review(s) of apretude [EB/OL]. 2019-02-01 [2024-03-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/215499Orig1s000ChemR.pdf.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 拉替拉韦钾干混悬剂 (JXHS1700019) 申请上市技术审评报告 [EB/OL]. 2022-06-30 [2024-03-26]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=0dd18431a109f3556e0a1857b5b74123>.
- [20] EMA. Isentress; EPAR - product information [EB/OL]. 2022-10-20 [2024-03-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/isentress-epar-product-information_en.pdf.
- [21] EMA. Isentress - H - C - 860 - X - 0044 - G; EPAR - assessment report - extension [EB/OL]. 2014-09-10 [2024-03-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/isentress-h-c-860-x-0044-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
- [22] EMA. Isentress - H - C - 860 - X - 0024 - G; EPAR - assessment report - extension [EB/OL]. 2013-03-22 [2024-03-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/isentress-h-c-860-x-0024-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
- [23] FDA. Chemistry reviews of isentress [EB/OL]. 2014-06-27 [2024-03-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/205786Orig1s000ChemR.pdf.
- [24] FDA. Lable of isentress [EB/OL]. 2015-05-18 [2024-03-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022145s044_203045s017_205786s009lbl.pdf.
- [25] EMA. Sycrest; EPAR - Public assessment report [EB/OL]. 2010-09-22 [2024-03-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sycrest-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [26] FDA. Lable of saphris [EB/OL]. 2017-02-28 [2024-03-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022117s022lbl.pdf.
- [27] FDA. Chemistry reviews of saphris [EB/OL]. 2009-12-18 [2024-03-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022117s000_ChemR.pdf.
- [28] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药共性问题 [EB/OL]. 2023-12-14 [2024-03-26]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/07edef25f1e7354bfd8490baa0ce056b>.

(收稿日期 2024-03-30; 本文编辑 孟海峰)