溶液型滴眼剂仿制药研发和评价的一般考虑

General Consideration on the Development and Evaluation of Generic Formulations of Ophthalmic Solutions

王家强，李珊珊，谢　琰，申丽先

（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100076）

WANG Jiaqiang, LI Shanshan, XIE Yan, SHEN Lixian

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

摘要：随着我国化学仿制药一致性评价以及口服固体制剂和注射剂品种国家药品集中带量采购工作的推进，近年来不少企业将眼用制剂列为战略重点，尤其是溶液型滴眼剂。近年来大量溶液型滴眼剂仿制药注册申报上市，文章参考《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》，结合溶液型滴眼剂仿制药的研究特点及多年来在溶液型滴眼剂方面的审评经验，从规格与装量、处方、生产工艺、原辅料和包材、质量研究、稳定性等方面，对溶液型滴眼剂仿制药开发研究及生产过程中药学方面的要求进行了阐述和探讨，以期为其研发和申报提供一定参考。

关键词：溶液型滴眼剂；仿制药；研发；评价

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)01-0125-05

引用：王家强 , 李珊珊 , 谢　琰 , 等．溶液型滴眼剂仿制药研发和评价的一般考虑 [J]．中国医药工业杂志 , 2025, 56(1) : 125-129．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.01.015

随着我国化学仿制药一致性评价以及口服固体制剂和注射剂国家药品集中带量采购工作的推进，近年来不少企业将眼用制剂列为战略重点，尤其是溶液型滴眼剂。眼用制剂是指直接用于眼部并发挥治疗作用的无菌制剂。其中，滴眼剂是指由原料药物与适宜辅料制成的滴入眼内的无菌液体制剂，分为溶液、混悬液和乳状液。

1　我国溶液型滴眼剂仿制药的注册申报现状

2023 年 2 月，药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）发布了《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》[1]（以下简称《指导原则》），从处方、生产工艺、原料药及辅料的质量控制、包装材料和容器、质量研究和控制、稳定性等方面，对溶液型滴眼剂仿制药开发研究及生产过程中药学方面的要求进行了阐述，结合溶液型滴眼剂仿制药的研究特点，提出了该类仿制药开发过程中药学研究的技术要求，旨在为其研发提供技术指导，满足企业和监管部门需求。

近年来，已有不少溶液型滴眼剂仿制药注册申报上市。根据 CDE 官网（https://www.cde.org.cn/）上近 3 年公开的国内滴眼液申报信息，以“滴眼液”为关键词进行检索。结果显示，2021、2022 和 2023 年的受理数量分别为 54、107 和 189 个，而 2024 年 1 月 1 日至 7 月 31 日，受理数量已达 114 个；申报的药品类型均为“化药”，申请类型均为“仿制 & 已有国家标准”。由此可见，滴眼液申报受理数量呈逐年上升的趋势。

本文参考《指导原则》，针对溶液型滴眼剂仿制药研发和评价中常见的药学问题进行探讨，以期为该类型仿制药的研发和申报提供一定的参考。

2　常见药学问题的注意点

2.1　规格与装量

《指导原则》中建议，仿制药的规格与装量原则上应与参比制剂保持一致。例如，参比制剂为多

收稿日期：2024-08-09

作者简介：王家强（1983—），男，主管药师，审评员，从事药品审评工作。

E-mail：wangjq@cde.org.cn

剂量产品，在研发单剂量仿制药时，应结合产品适应证、用法用量等，对单剂量包装的合理性进行分析。另外，单剂量滴眼剂仅限单次使用，考虑到产品的成本和临床使用需求，通常不推荐 0.8 mL、1.0 mL 等较大装量。

对于同一药品上市许可持有人的同一产品，不推荐申报 2 个及以上单剂量规格的产品。

2.2 处方

《指导原则》中建议，仿制药中的活性成分浓度应与参比制剂保持一致，辅料的种类和用量也应与参比制剂一致。在仿制药处方开发时，通常会基于参比制剂的说明书、专利、逆向工程研究等，结合参比制剂的关键质量属性，确定辅料种类。另外，应关注辅料型号，一般情况下应采用与参比制剂相同的辅料型号，并通过合适的理化手段对辅料用量进行解析和筛选。

对于渗透压调节剂、缓冲剂和 pH 调节剂的用量，仿制药可与参比制剂不同，但需标注不同之处，并阐述理由及研究证明，表示上述不同不影响申请产品的质量属性、安全性和有效性。多剂量滴眼剂处方中一般含有抑菌剂，用量应按照 ChP 四部通则 1121 抑菌效力检查法进行筛选，并提供抑菌效力试验结果。对于单剂量滴眼剂，由于其仅限单次使用，原则上处方中无需添加抑菌剂。

2.3 生产工艺

滴眼剂的常用内包材为低密度聚乙烯瓶，因该包材无法耐受终端灭菌，大部分溶液型滴眼剂采用除菌过滤工艺生产。工艺过程一般包括包材的前处理、原辅料溶液配制、除菌过滤、灌装、检漏、灯检、包装等工序。

①包材的前处理。产品包材，尤其是多剂量产品的包材，应采用合理的方法进行清洁和灭菌，以保证包材无菌。

②原辅料溶液配制。即原辅料的溶解，在工艺开发过程中应关注原辅料加入顺序、溶解温度、搅拌速率及时间、溶液配制时的 pH 值等关键工艺参数。另外，还需考察配制过程对原料药稳定性的影响，光敏性药物是否需避光，以及对氧气敏感的药物是否需采用氮气保护等。

③除菌过滤。可参考《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》[2]，对除菌过滤参数如滤芯选择、过滤压力、滤芯完整性等进行研究。同时，应关注药液配制后至过滤前的存放时限，以及过滤后至灌装前的存放时限等。

④灌装工序。应关注灌装压力和灌装时限，并结合工艺验证等拟定合理的灌装时限范围。对于单剂量包装产品，若采用吹灌封一体化技术生产，应关注工艺中的加热挤出温度、吹瓶时间、吹气压力、封口时间等参数。

⑤检漏工序。单剂量包装产品在生产过程中，通常要采用 100％检漏方式对产品进行检漏。例如，真空检漏法、高压放电检漏法等。多剂量产品，可选择色水法、真空检漏法、高压放电检漏法等合适的检漏方式进行产品密封性考察。

溶液型滴眼剂通常将除菌过滤前药液作为中间体进行控制。除常规控制项目外，由于无菌工艺中无菌保障水平存在的风险，一般应将微生物负荷纳入中间体质量标准。对于采用除菌过滤工艺生产的溶液型滴眼剂，除连续 3 批产品的工艺验证外，一般还要进行无菌工艺模拟验证和除菌过滤验证，具体可参考 NMPA 发布的《除菌过滤技术及应用指南》[3—4] 进行研究和验证。对于生产中所用的除菌滤芯，建议单次使用。另外，在生产工艺开发中，通常应对药液与生产组件的相容性进行研究[5]，以确认生产组件适用于产品的生产。

2.4 原料药、辅料和包材

2.4.1 原料药

原料药通常可参考供应商质量标准、国内外药典等，拟定合理的内控标准。必要时，应结合原料药的合成路线，参考 ICH Q3A《新原料药中的杂质》(Impurity in New Drug Substances)[6] 等指导原则，对原料药的杂质谱等进行分析，拟定合理的杂质控制限度。

为满足滴眼剂工艺和质量的控制要求，内控标准中应增加微生物限度控制项。对于高分子药物，如玻璃酸钠、聚乙烯醇等，应特别关注相对分子质量与分子量分布、黏度等控制项，并应考虑将其纳

入原料药内控标准。

2.4.2 辅料

根据滴眼剂的质量要求，制定合理的辅料内控标准。一般情况下，辅料的内控标准应符合现行ChP要求，同时应关注微生物限度控制项。

2.4.3 包材

溶液型滴眼剂仿制药，可根据参比制剂所用包材和产品特点选择合适的包装材料。通常所选择的内包材在对产品保护性和功能性方面的要求，应不低于参比制剂所用的包材。

包材的相容性，可参考《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》[7]、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》[8]等相关技术指导原则开展研究。应考察滴眼剂瓶所用标签（含胶水）、油墨与药液的相容性，并提供相应的相容性研究资料。

包材的密封性，可参考《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》[5]开展研究。密封性检查方法需用适当的方法学验证，重点关注方法灵敏度，建议至少采用2种方法（其中1种推荐采用微生物挑战法），并对2种方法的灵敏度进行比较研究。原则上，拟定的商业化生产中的密封性检查方法的灵敏度，应不低于微生物挑战法。

2.5 质量研究

通常，滴眼剂的质量属性包括性状、鉴别、溶液澄清度、溶液颜色、渗透压摩尔浓度、pH值、黏度（如适用）、相对密度（如适用）、可见异物、不溶性微粒、有关物质、元素杂质、无菌、抑菌剂含量、抗氧剂含量、滴出量、相对分子质量与分子量分布（如适用）、含量、装量/装量差异、缓冲容量（如适用）等。

对于性状、鉴别、溶液澄清度、溶液颜色、渗透压摩尔浓度、pH值、相对密度（如适用）、可见异物、无菌、装量/装量差异、缓冲容量（如适用）等项，可参考现行ChP通则等，并结合多批次参比制剂的测定结果等，拟定合理的方法和限度。以下对其他项目进行讨论。

2.5.1 杂质

滴眼剂中的杂质包括有机杂质（降解产物和异构体）、致突变杂质（尤其是亚硝胺杂质）、元素杂质等。

①降解产物和异构体，可参考ICH Q3B《新药制剂中的杂质》(Impurities in New Drug Products)[9]等指导原则进行研究，尤其是制剂降解产物，应结合国内外药典、参比制剂中杂质的检测结果等，拟定合理的控制策略。

②致突变杂质，可参考ICH M7《评估和控制药物中的DNA反应性（致突变）杂质以限制潜在的致癌风险》[(Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk)][10]进行研究，结合原辅料及制剂生产工艺、制剂降解途径、产品实际检测结果等，拟定合理的控制策略。

亚硝胺杂质是近年来杂质研究关注的重点。2024年5月，EMA发布了《面向上市许可持有人/申请人关于欧盟第726/2004号法规第5(3)条有关人用药品中亚硝胺杂质推荐的CHMP意见的问答》(Questions and Answers for Marketing Authorization Holders/Applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 Referral on Nitrosamine Impurities in Human Medicinal Products)，其中《附件1：确定*N*-亚硝胺可接受的摄入量》(Appendix 1： Acceptable Intakes Established for *N*-Nitrosamines)[11]建议对左氧氟沙星、盐酸莫西沙星中的亚硝胺杂质进行研究。因此，左氧氟沙星滴眼液、盐酸莫西沙星滴眼液等品种可参考《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》[12]等对相关的亚硝胺杂质进行研究。

③元素杂质，可参考ICH Q3D《元素杂质指导原则》(Guideline for Elemental Impurities)[13]进行研究，结合研究结果拟定合理的控制策略。

2.5.2 黏度

含有增稠剂的滴眼剂，或是高分子溶液型滴眼剂，应进行滴眼剂黏度的研究，并建议将黏度纳入质量标准。例如，《日本药局方》第18版在玻璃酸钠滴眼液品种项下收录了黏度检查项。

2.5.3 不溶性微粒

ChP 2020年版中对于溶液型滴眼剂未要求进行

不溶性微粒检查，但《日本药局方》第18版附录6.08收录了溶液型滴眼剂不溶性微粒检查法，可参考该方法进行研究。

2.5.4 抑菌剂与抗氧剂含量

若处方中添加了抑菌剂、抗氧剂等，则应对其含量进行定量检查，考虑将其订入质量标准，并在整个货架期（稳定性研究）进行考察，结合货架期检测结果，拟定合理的控制限度。

2.5.5 滴出量

眼睛对于溶液型滴眼剂的容量有限，过高的滴出量会造成药物浪费，过低的滴出量可能影响药物疗效。2023年12月，FDA发布的《局部用滴眼剂的质量考虑》草案[14]中建议，仿制药每滴的滴出量应在参比制剂滴出量的±10%范围内，且每滴的滴出量应为20～70 μL。

2.5.6 相对分子质量与分子量分布

高分子滴眼剂如玻璃酸钠滴眼液、聚乙烯醇滴眼液等，主成分的相对分子质量与分子量分布属于关键质量属性，应对其进行研究，并纳入质量标准。

2.6 稳定性

稳定性试验，应结合包材的特点（如半透性包材）和参比制剂的贮存条件设计试验。在稳定性考察期间，除一般质量研究项目外，还应对抑菌剂含量、抗氧剂含量、失水率等进行考察。稳定性试验样品应包括正置和倒置（或平放）2种放置方式。在低温下可能不稳定的滴眼剂，还应进行低温试验或冻融试验。

多剂量滴眼剂还应考察其使用中的稳定性。ChP 2020年版四部通则0105眼用制剂中规定，眼用制剂在开启后最多可使用4周。因此，应包含至少4周的稳定性数据。

3 结语

对于眼科疾病，局部给药具有起效迅速、无痛、不良反应小的优点；局部给药宜首选易于使用且患者依从性好的剂型，如具有生理相容pH值和渗透压的滴眼剂[15]。溶液型滴眼剂为滴眼剂类制剂中申报数量最多的剂型，该类仿制药的研发在参考指导原则的同时，应结合仿制药研发的一般特点和要求，及选定的参比制剂和具体品种情况，制定合理的开发和研究策略。

本文在国内外指导原则基础上，结合审评经验，对近年来溶液型滴眼剂研发和申报中常见的药学问题进行了探讨，以期进一步提升溶液型滴眼剂的研发水平，并促进其研发及申报上市。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心．国家药监局药审中心关于发布《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》的通告[EB/OL]．(2023-02-06)[2024-06-16]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/4a37370c92e2711fa80a3689700d79．

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心．国家药监局药审中心关于发布《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》的通告[EB/OL]．(2020-12-30)[2024-06-16]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/8a1c258dea8798a6c6d6c1e0a14d1c1f.

[3] 国家药品监督管理局．国家药品监督管理局关于发布除菌过滤技术及应用指南等3个指南的通告[EB/OL]．(2018-07-31)[2024-06-16]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180911170301439．html．

[4] 国家药品监督管理局．无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）[EB/OL]．(2018-07-31)[2024-06-16]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180911170301439．html．

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心．国家药监局药审中心关于发布《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》和《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》的通告[EB/OL]．(2020-10-21)[2024-06-16]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d．

[6] ICH．Q3A(R2)：Impurity in new drug substances[EB/OL]．(2006-10-25)[2024-06-16]．https://database．ich．org/sites/default/files/Q3A％ 28R2％ 29％ 20Guideline．pdf．

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心．化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则[EB/OL]．(2012-09-07)[2024-06-16]．https://www．cde．org．cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=fbc01fac96fd70010b5d5002f544cc01．

[8] 国家药品监督管理局药品审评中心．化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）[EB/OL]．

(2018-04-26)[2024-06-16]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a38135d-fe72524a15d357e060f2b82d4.

[9] ICH. Q3B(R2): impurities in new drug products [EB/OL]. (2006-06-02)[2024-06-16]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B%28R2%29%20Guideline.pdf.

[10] ICH. M7(R2): assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk [EB/OL]. (2023-04-03)[2024-06-16]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M7%28R2%29_Guideline_Step4_2023_0216_0.pdf.

[11] EMA. Appendix 1: acceptable intakes established for *N*-nitrosamines [EB/OL]. [2024-06-16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-1-acceptable-intakes-established-n-nitrosamines_en.xlsx.

[12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》的通告[EB/OL]. (2020-05-08)[2024-06-16]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/776b663787ec5a60ac744071c3714d5a.

[13] ICH. Q3D(R2): guideline for elemental impurities [EB/OL]. (2022-04-26)[2024-06-16]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf.

[14] FDA. Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products [EB/OL]. [2024-06-16]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-considerations-topical-ophthalmic-drug-products.

[15] 易 婷, 赵 雁, 陶 涛. 混悬型滴眼剂的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(6): 679-686.