



当前位置：仿制药一致性评价>>百问百答>>新闻正文

仿制药质量和疗效一致性评价百问百答（第3期）

发布日期：2022-02-11

问：原料药内控标准是否必需控制粒度分布？

答：对于原料药粒径可能影响制剂关键质量属性的，建议控制粒度及粒度分布，标准限度建议结合制剂关键批次（包括但不限于BE批、验证批等）所用原料药实际粒径，以及处方工艺研究情况，综合评估后确定。应提供相应分析方法和必要的方法学验证资料（如精密度、稳定性等）。原料药如在制剂中粉碎或微粉化，应明确相关设备和工艺参数，并评估对原料特性的影响。粉碎后原料药建议作为中间产品控制。

问：辅料内控标准，是否可执行国外药典标准？

答：原则上制剂所用辅料的内控标准不低于中国药典要求。对于个别项，可结合制剂关键质量属性经充分评估和对比研究后，执行国外药典标准或企业内部标准。

问：拟定的商业化生产批量是否必需与BE批批量一致？

答：建议拟定的商业化生产批量与BE批批量一致。
拟定的商业化生产批量在BE批的基础上进一步放大的。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的，生产设备的工作原理应保持一致。在此前提下，应提供充分的放大研究依据，放大研究批次可由申请人基于对申报品种的理解及工艺的复杂程度等综合确定。同时提供与BE批样品和参比制剂全面的质量对比研究资料，以及批量放大后的工艺验证资料。

问：口服固体制剂是否可采用亚批生产工艺？

答：建议生产企业选择适合上市批量生产的设备，尽量避免亚批生产方式，或尽可能减少亚批的批量数。如确需采用亚批生产工艺，建议：
(1) 说明亚批生产方式的必要性。
(2) 应对亚批工艺的均一性进行充分的验证：包括亚批间物料量、投入物料的质量的一致性，亚批间工艺参数的一致性，亚批间各工序中间产品的质量一致性，亚批内的质量均一性，混合后商业批的批内、批间质量均一性。
(3) 应明确亚批可混合的标准，建议至少包括含量均匀度、水分、粉体学特性、中间产品存放条件和允许存放时间，必要时还应考察有关物质。同时根据产品特性评估确定商业化生产过程中是否需要总混前亚批关键质量指标进行检测及检测频次。

问：混合均匀度是否需订入中间产品质控标准？

答：混合均匀度是口服固体制剂工艺验证的关键指标。建议结合产品和工艺特点，基于风险评估考虑是否纳入质量标准中间产品质量标准（如原料药占比较低、粒径较小）。

问：口服固体制剂一致性评价杂质研究需要注意哪些问题？

答：口服固体一致性评价品种均为已上市品种，杂质研究中可以参考的文献资料较多，但是杂质研究不全面或过度研究，均可能给研发和审评带来不必要的负担，因此建议在研究过程中关注如下几个问题：
(1) 应以参比制剂特性和已发布的杂质研究相关的指导原则为基础，结合产品特点开展杂质研究，基本的研究目标是杂质控制的水平不低于参比制剂且符合指导原则的要求。
(2) 在原辅料质量控制得当的基础上，制剂中杂质研究的重点应为降解杂质和制剂工艺引入的杂质。可以通过文献查询、原料药特性分析、强制降解试验等各种方式，来开展分析和研究以支持杂质谱分析的合理性。
(3) 合理的制定杂质控制策略，在充分的研究验证及风险评估的基础上，可以考虑简化低风险的已知杂质的控制方法，评估纳入过程控制的可行性、纳入单个未知杂质进行控制的可行性，或通过引入校正因子以减少杂质对照品的使用的可行性等等。
(4) 研究过程中应密切关注ICHQ3系列指导原则实施和更新情况，结合指导原则及时完善杂质研究工作和杂质控制策略。

问：溶出曲线对比研究的资料提交应该注意哪些问题？

答：对于口服固体制剂一致性评价溶出曲线对比研究资料，目前仍有部分申请人在资料整理和提交方面不够完善，因此建议在资料整理中关注如下问题：
(1) 应提供全面的溶出曲线对比研究基本信息：包括参比制剂和申报制剂的批号、生产时间和贮藏条件等；对比研究所用溶出条件（溶出装置、介质、转速、表面活性剂的添加情况）的筛选确定依据，溶出曲线取样点的选择依据等。
(2) 应提供全面的数据统计分析资料：包括参比制剂和申报制剂各批次样品各时间点的溶出具体数据；批内和批间各点的溶出均一性统计；相似性拟合所用的具体方法，纳入统计的样品批次、取样点和各批次样品间最终的拟合结果等。各批次数据应分别进行拟合，不应采用多批次参比制剂计算所得的平均值进行拟合分析。

Copyright © 国家药品监督管理局药品审评中心 All Right Reserved.
备案序号：京ICP备09013725号  京公网安备 11010502052365号
地址：中国 北京市经济技术开发区广德大街22号院二区 邮编：100076
总机：8610-68585566 传真：8610-68584189