

仿制化学药品制剂申报资料若干问题的讨论

倪慕慈(杭州 310006 浙江省卫生厅药品审评办公室)

国家药品监督管理局于 1999 年 5 月起施行新的《仿制药品审批办法》,对化学药品原料药、制剂各规定了申报的技术资料项目,笔者在阅读一些制剂申报资料中,发现存在一些共性问题,现就个人看法讨论如下。

1 质量标准的依据 仿制时要依据已实施的最新版国家标准(现有部标准、部新药转正标准、中国药典、药典增补本),某企业申报盐酸维拉帕米缓释片依据新药转正标准第 9 册(1997,5,1 实施)而未依据药典 1997 年增补本(1997,12,1 实施)中所载,处方所用辅料乙基纤维素在药典 1998 年增补本(1999,4,1 实施)已收载(故不能再依据地方标准或国外标准),且所用淀粉新增了“氧化物质”的检查。

2 制剂中主药的标示 有些品种由于用药剂量、习惯原因或为与国外商品标示一致,按有效的盐基或有效物质、有效部分计算的,如药典盐酸雷尼替丁片、胶囊,其含量限度的标示、含量测定的计算与规格项下相呼应,均统一以雷尼替丁计,但有些品种如药典 1995 年版盐酸氟桂利嗪胶囊及新药转正标准第 12 册其片剂,含量限度的标示、含量均匀度、溶出度与含量测定的计算均以盐酸盐计,但规格项下却是“5 mg(以氟桂利嗪计)”,而原试行标准及片剂转正标准的部颁布件上,其规格项下是“6 mg”,极易引起投料及计算含量时的差错(盐酸氟桂利嗪 6 mg 相当于氟桂利嗪 5 mg)。某企业仿制该片剂时处方及投料均以每片 5 mg 盐酸氟桂利嗪计,自检含量为标示量的 94.2%,药检所检验报告中规格项下是“5 mg”,以盐酸氟桂利嗪计为标示量的 94.6%与企业自检一致,实际上已是含量低于规定的不合格品,用于人体生物等效性试验与对照药比较更成问题了。

3 固体制剂溶出度的测定 笔者认为,如已有与被仿制品进行人体生物等效性对比试验符合规定的资料而标准中又有溶出度测定方法的,只须测定溶出度结果不低于被仿制品(而不仅是符合标准规定)即可;如要求豁免生物等效性试验,应提出科学依据,申报后再经全国药审专家审评认可,而如果标准中又无溶出度测定方法,则应进行溶出度方法学研究并与被仿制品

比较其溶出曲线及结果;当标准中有测定方法,只须有证明所用辅料(胶囊剂包括空心胶囊)在该测定条件(溶剂、方法等)下无干扰(或可经校正)的内容。

4 降解产物的检查 稳定性试验考察重点是降解产物,其来源除某些制剂的稳定性较其原料药有所降低外,在制备、贮存过程中,受热、光、湿等影响,“杂质”可能会增加(有的原料药本身不够稳定,虽制剂制备过程中未明显新增“杂质”,但在贮存过程中如同原料药一样会有变化);广义的讲,“有关物质”包括降解产物,但原料药中还包括工艺中带入的原料、中间体、异构体、聚合体、副产物等(是从安全性和 GMP 方面考虑),有些企业照搬其原料药标准中“有关物质”检查项下的方法,但应说明其可行性,对方法进行验证以保证稳定性试验结果的可靠性。检查时在“杂质”不能获得的情况下,通过热、光、湿等的影响、酸碱加热分解、氧化后的仿制品进行试验,证明所用检测方法能分离“杂质”,以及辅料是否干扰(可能时应说明“有关物质”中何者为原料药中引入的,何者为降解产物),如该制剂在国外药典中已有“有关物质”检查方法或文献有报道,也可参照检测考核。报告“有关物质”结果应说明其数目及量的变化,不能按其原料药的限度仅用“合格”、“小于 1%”等表示,以便比较。

5 批号及检测结果的一致性 鉴于中国药典 2000 年版将收载“药物稳定性试验指导原则”,将要求供试品是一定规模生产的(如 1 万片、粒、胶囊),其处方与生产工艺应与大生产一致,笔者理解系指中试产品,故要求仿制药品作稳定性试验(包括质量研究)的批号与三批仿制品自检报告及省级药检所抽样的批号均能一致。笔者还发现在有的资料中企业自检报告与药检所同批号检验报告中,在综合考虑测定方法误差等因素之后,如 pH 值、溶出度、含量等两者结果有明显差异,应要求说明原因。

6 贮藏条件与有效期 贮藏条件应按标准的规定,稳定性试验(加速、长期)时用“上市包装”,应说明容器与包装材料及包装与贮藏条件所要求的(如密封、密闭……)匹配。加速、长期试验的期限要求应按上述即将出版的“药物稳定性试验指导原则”的规定。被仿制药

品的有效期超过 2 年(如 3 年、4 年),仿制药应依据长期试验继续考察的数据来确定;被仿制药品的有效期不足 2 年(如 1 年、1 年半)而仿制药仅进行了几个月的

加速试验结果稳定,据此暂订有效期不能超过上述期限。

收稿日期:1999 - 11 - 23