

钆造影剂(GBCAs)仿制药药学研发技术要求探讨

何艳,王少戎,王钢

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 钆类造影剂是目前使用最广泛的磁共振成像造影剂,现临床使用的钆造影剂均为注射剂,给药途径为静脉注射或关节腔内注射,是临床使用中风险较高的剂型。本文结合国内外相关指导原则和相关政策公告,简要探讨一致性评价要求下钆造影剂仿制药研发时应关注的问题。

[关键词] 钆造影剂;仿制药;药学研发;技术要求

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)19-1876-07

Discussion on pharmaceutical research and development technical requirements of generic gadolinium(III)-based contrast agents(GBCAs)

HE Yan, WANG Shao-rong, WANG Gang

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] Gd(III)-based contrast agents(GBCAs) are the most widely used in magnetic resonance imaging(MRI). All the GBCAs in-service are intravenous injections or intra-articular injections, bearing more concerns of their quality and safety than other dosage forms. In this paper, we tend to briefly discuss the issues of generic gadolinium contrast agents to be concerned during the research and development under the requirements of consistency evaluation in light of related domestic and foreign guidances and policy announcements.

[Key words] gadolinium(III)-based contrast agents; generic pharmaceuticals; pharmaceutical research and development; technical requirements

钆造影剂[gadolinium(III)-based contrast agents, GBCAs]在临床上广泛用于磁共振成像(MRI),含有钆的螯合物进入体内后,能显著缩短组织中质子的弛豫时间,从而增强MRI图像的清晰度和对比度,提高病变检出率,为脑、脊髓及中枢神经系统的病变定位、定性诊断提供了比平扫更多的具有诊断价值的信息,同时也用于腹、胸、盆腔、四肢等人体组织的磁共振成像及肾功能评估。与其他显影增强剂相比,钆造影剂的组织分辨率高、安全性好,故与铂类抗癌药物及用于心脏和骨骼成像的铊^[99mTc]放射性药物一同被誉为无机药物应用于临床的最成功范例。约40%的MRI检查需使用钆造影剂,其中约

60%为神经系统检查,每年有超过4000万剂量的钆造影剂在全世界范围内使用^[1]。

目前临床使用的钆造影剂均为静脉或关节腔内注射剂,药物直接进入血液循环发挥作用,是临床使用中风险较高的剂型,其研发和生产的技术要求也相应更为严格。近年来,国内钆造影剂申报数量逐渐增加,但申请人递交的申报资料质量参差不齐,部分申报资料存在严重缺陷,影响了此类产品的研发和注册申报。

本文结合《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》(2017年第100号)、国家药品监督管理局发布《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》(2019年第25号)、《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》(2020年第2号)等相关政策文件的要求,简要

[作者简介] 何艳,女,工程师,主要从事化学药品技术审评工作。
联系电话:(010)85242634,E-mail: heyanyan@cde.org.cn



探讨一致性评价要求下钆造影剂仿制药开发时应关注的问题。

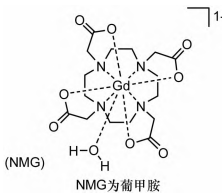
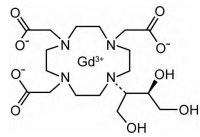
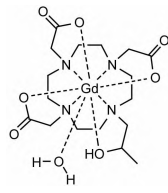

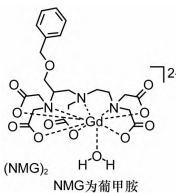
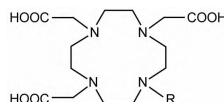
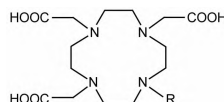

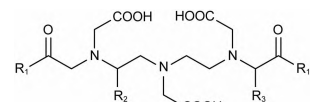
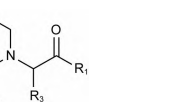
1 钆造影剂现状

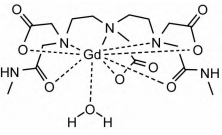
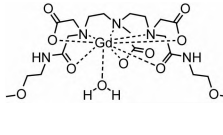
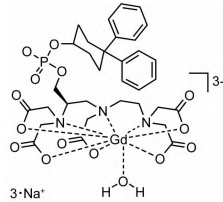
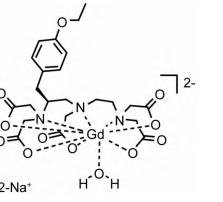
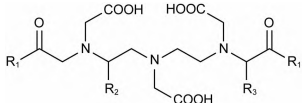
目前临床使用的钆造影剂共有 9 种,均含有 1 个九配位的钆离子 [Gd(III)],可与八齿多氨基羧

酸配体及 1 个水分子配合^[1],按照配体结构可分为线型和大环类 2 种,其中线型钆造影剂 6 种(包括钆喷酸葡胺、钆贝葡胺、钆双胺等),大环类钆造影剂 3 种(包括钆特酸葡甲胺、钆布醇和钆特醇),基本情况介绍详见表 1。

表 1 已上市钆造影剂基本信息

| 药品通用名称 | 钆特酸葡胺注射液 | 钆布醇注射液 | 钆特醇注射液 | 钆喷酸葡胺注射液 | 钆贝葡胺注射液 |
|--|--|---|---|---|---|
| 英文名 | gadoterate meglumine injection | gadobutrol injection | gadoteridol injection | gadopentetate dimeglumine injection | gadobenate dimeglumine injection |
| 持证商 | Guerbet | Bayer Vital GmbH | Bracco Imaging Italia s. r. l. | Bayer Inc | Bracco Imaging S. P. A. |
| 适应证 | 神经/全身 | 神经/全身 | 神经/全身 | 神经/全身 | 神经/全身/肝脏 |
| 英文商品名 | Dotarem® | Gadovist® | ProHance® | Magnevist® | MultiHance® |
| 中文商品名 | 多它灵 | 加乐显 | 普海司 | 马根维显 | 莫迪司 |
| 最早开发 | Guerbet | Schering AG | Schering Plough | Schering AG | Bracco Imaging s. p. a. |
| 首次上市时间及国家 | 1989 年法国 | 1999 年瑞士 | 1992 年美国 | 1987 年美国、德国、日本 | 1997 年意大利 |
| 其他上市国家及地区 | 瑞士、丹麦、捷克共和国、西班牙、美国、葡萄牙、挪威、加拿大、比利时、爱尔兰、中国 | 冰岛、丹麦、捷克共和国、德国、挪威、葡萄牙、西班牙、日本、斯洛伐克、美国、巴西、法国、荷兰、比利时、马耳他、爱沙尼亚、中国 | 丹麦、瑞士、英国、西班牙、法国、捷克共和国、斯洛伐克、荷兰、比利时、爱尔兰、日本、意大利、中国 | 丹麦、希腊、斯洛伐克、捷克共和国、冰岛、爱尔兰、西班牙、法国、拉脱维亚、挪威、爱沙尼亚、葡萄牙、马耳他、英国、中国 | 中国、美国、欧盟 |
| 首次进口批准时间 | 2002 年 | 2009 年 | 2014 年 | 2003 年 | 2003 年 |
| 活性成分浓度 /mg·mL ⁻¹ | 376.9 | 604.72 | 279.3 | 469.01 | 529 |
| 配体浓度 /mg·mL ⁻¹ | 0.25(DOTA) | -(钆钠布醇) | 0.23(卡特利多钙) | 0.40(喷替酸) | -(BOPTA) |
| pH | 6.5~8.0 | 6.6~8.0 | 6.5~8.0 | 7.0~7.9 | 6.5~7.5 |
| 弛豫效率 r ₁ /L·mmol ⁻¹ ·s ⁻¹ | 3.5 | 3.7 | 3.6 | 3.8 | 4.8 |
| 渗透压 /Osmol·kg ⁻¹ ·H ₂ O | 1 350 | 1 603 | 630 | 1 960(溶液) | 1 970(溶液) |
| 黏度 /mPa·s | 20℃ 3.4 37℃ 2.4 | — 4.96 | — 1.3 | 4.9 2.9 | — 5.3 |
| 活性成分基本信息 | | | | | |
| 通用名称 | 钆特酸葡胺 | 钆布醇 | 钆特醇 | 钆喷酸葡胺 | 钆贝葡胺 |
| 英文缩写 | Gd-DOTA | Gd-BT-D03A | Gd-HP-D03A | Gd-DTPA | Gd-BOTPA |
| 分子式 | C ₁₆ H ₂₅ GdN ₄ O ₈ ·2C ₇ H ₁₇ NO ₅ | C ₁₈ H ₃₁ GdN ₄ O ₉ | C ₁₇ H ₂₉ GdN ₄ O ₇ | C ₁₄ H ₂₀ GdN ₃ O ₁₀ ·2C ₇ H ₁₇ NO ₅ | C ₂₂ H ₂₈ GdN ₃ O ₁₁ ·2C ₇ H ₁₇ NO ₅ |
| 相对分子质量 | 753.9/558.7(不含葡甲胺) | 604.72 | 558.68 | 938.00 | 1 058.16 |
| CAS 号 | 92943-93-6 | 138071-82-6 | 120066-54-8 | 86050-77-3 | 127000-20-8 |

| 药品通用名称 | 钆特酸葡胺注射液 | 钆布醇注射液 | 钆特醇注射液 | 钆喷酸葡胺注射液 | 钆贝葡胺注射液 |
|--|--|---|--|---|--|
| 结构式 |  |  |  |  |  |
| 主体结构 |  |  |  |  |  |
| | R = CH ₂ COOH | R = CH(CH ₂ OH)CH(OH)CH ₂ OH | R = CH ₂ CH(OH)CH ₃ | R ₁ = OH; R ₂ = R ₃ = H | R ₁ = OH; R ₂ = H; R ₃ = CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅ |
| 结构类型 | 环状 | 环状 | 环状 | 线型 | 线型 |
| 电荷性质 | 离子型 | 非离子型 | 非离子型 | 离子型 | 离子型 |
| 药品通用名称 | 钆双胺注射液 | 钆氟塞胺注射液 | 钆磷维塞三钠注射液 | 钆塞酸二钠注射液 | |
| 英文名 | gadodiamide injection | gadoversetamide injection | gadofosveset trisodium injection | gadoxetate disodium injection | |
| 持证商 | GE Healthcare As | Liebel-Flarsheim Company LLC | Lantheus Medical maging | Bayer Vital GmbH | |
| 适应证 | 神经/全身 | 神经/全身 | 磁共振血管造影(MRA) | 肝脏 | |
| 英文商品名 | Omniscan® | Optimark® | Vasovist® | Eovist® | |
| 中文商品名 | 欧乃影 | 安磁力 | — | 普美显 | |
| 最早开发 | GE Healthcare | Mallinckrodt Inc | EPIX Pharmaceuticals Inc | Schering AG | |
| 首次上市时间及国家 | 1993 年美国 | 1999 年美国 | 2005 年欧盟 | 2004 年瑞典 | |
| 其他上市国家及地区 | 丹麦、荷兰、爱沙尼亚、比利时、捷克共和国、瑞士、斯洛伐克、冰岛、拉脱维亚、日本、葡萄牙、爱尔兰、中国 | 挪威、韩国、中国(已撤市)、冰岛 | 美国(2008)、欧盟、加拿大(2010)(均已撤市) | 欧盟、日本、美国、英国、韩国、中国 | |
| 首次进口批准时间 | 2005 年 | 2013 年 | — | 2010 年 | |
| 活性成分浓度 /mg·mL ⁻¹ | 287 | 330.9 | 244 | 181.43 | |
| 配体浓度 /mg·mL ⁻¹ | 12(卡地酰胺钠) | 28.4(钙维塞胺钠) | 0.286(磷维塞) | -(卡络酸三钠) | |
| pH | 5.5~7.0 | 5.5~7.5 | 6.5~8.0 | 6.8~8 | |
| 弛豫效率 r ₁ /L·mmol ⁻¹ ·s ⁻¹ | 3.8 | 4.1 | — | 5.5 | |
| 渗透压 /Osmol·kg ⁻¹ ·H ₂ O | 789 | 1 110 | 825 | 688 | |
| 黏度 /mPa·s | 20℃ 2 37℃ 1.4 | 3.1 2.0 | 3.0 | — 1.19 | |
| 活性成分基本信息 | | | | | |
| 通用名称 | 钆双胺 | 钆氟塞胺 | 钆磷维塞三钠 | 钆塞酸二钠 | |
| 英文缩写 | Gd-DTPA-BMA | Gd-DTPA-BMEA | — | Gd-EOB-DTPA | |
| 分子式 | C ₁₆ H ₂₆ GdN ₅ O ₈ ·xH ₂ O | C ₂₀ H ₃₄ N ₅ O ₁ Gd | C ₃₃ H ₃₈ N ₃ O ₁₄ PGd ₃ Na | C ₂₃ H ₂₈ N ₃ O ₁₁ Gd·2Na | |

| 通用名称 | 钆双胺 | 钆氟塞胺 | 钆磷维塞三钠 | 钆塞酸二钠 |
|--------|---|--|--|---|
| 相对分子质量 | 573.66(无水物) | 661.77 | 977.88 | 725.72 |
| CAS号 | 122795-43-1 | 131069-91-5 | 193901-90-5 | 135326-22-6 |
| 结构式 |  |  |  |  |
| 主体结构 | |  | | |
| | $R_1 = \text{NHCH}_3; R_2 = R_3 = \text{H}$ | $R_1 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3; R_2 = R_3 = \text{H}$ | $R_1 = \text{OH}; R_3 = \text{H}; R_2 = \text{CH}_2\text{OPO}_3\text{C}_6\text{H}_9(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ | $R_1 = \text{OH}; R_2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5; R_3 = \text{H}$ |
| 结构类型 | 线型 | 线型 | 线型 | 线性 |
| 电荷性质 | 非离子型 | 离子型 | 离子型 | 离子型 |

目前我国上市销售的钆造影剂有7个品种(钆喷酸葡胺、钆贝葡胺、钆双胺、钆塞酸二钠、钆特酸葡甲胺、钆布醇和钆特醇),钆磷维塞三钠注射液(MS-325)仅在欧盟、美国和加拿大上市,未在我国上市,钆氟塞胺注射液于2019年4月经国家药品监督管理局批准撤市。在美国钆喷酸葡胺注射液、钆磷维塞三钠注射液、钆氟塞胺注射液均已撤市。自钆磷维塞三钠注射液(MS-325)2005年在欧盟获批、2008年在美国获批后,全球尚无全新的钆造影剂获得上市许可。

钆造影剂在过去很长一段时间内被认为是安全、稳定的,在静脉给药后可以原形的形式通过肾脏完全快速地排出体外。但近年来不断有证据表明,多次使用钆造影剂可能导致肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)、脑部钆沉积、过敏反应、肾功能衰竭等不良反应^[2]。

基于钆造影剂使用的安全性报告,美国、欧盟等国外药品监管部门已相继发布了关于GBCAs的安全性信息,提醒多次磁共振(MR)增强扫描后存在脑部钆沉积的风险。其中欧洲EMA于2017年宣布暂停钆喷酸葡胺注射液(Gd-DTPA)、钆双胺注射液(Gd-DTPA-BMA)和钆氟塞胺注射液(Gd-DTPA-BMEA)3个线型钆造影剂静脉注射途径的上市授权和使用^[3],因钆喷酸葡胺注射液(Gd-DTPA)用于关节扫描的给药剂量非常少,保留其关节扫描的适应证,钆贝葡胺(Gd-BOPTA)和钆塞酸二钠注射液(Gd-

DTPA-EOB)仅限用于肝脏扫描。美国FDA虽暂无公开限制GBCAs的决定,但表示会进一步研究可能的安全风险^[4],并在说明书中添加了黑框警告,建议谨慎使用。

我国药品监管部门于2017年12月发布《药品不良反应信息通报》(第76期)^[5],提醒医务人员关注反复使用钆造影剂所引起的钆在脑部沉积的风险,应谨慎使用GBCA,在必须使用的情况下,应使用最低批准剂量,并在重复给药前仔细进行获益风险评估。同时于2018年再次发布公告(2018年第2号)^[6],要求在钆造影剂(钆喷酸葡胺注射液、钆双胺注射液、钆贝葡胺注射液、钆塞酸二钠注射液、钆特酸葡胺注射液、钆特醇注射液、钆布醇注射液)说明书中增加警示语,并对【用法用量】、【注意事项】进行相关修订。

2 参比制剂的确定

参比制剂是仿制药研发的标杆,选择参比制剂是仿制药研发的开始,参比制剂选择是否正确是决定仿制药开发成败的重要因素。考虑到含钆造影剂的潜在安全性问题,申请人在立项时即应全面了解相应参比制剂的上市背景、安全性和有效性数据及上市后不良反应监测情况,对潜在的注册风险进行评估和确认。经对国家药品监督管理局已发布的钆造影剂参比制剂情况进行梳理发现,现除原研进口我国的钆双胺注射液外,其余的钆造影剂(如钆贝葡胺注射液、钆特酸葡胺注射液等)均有参比制剂收载;钆

双胺注射液经2次一致性评价专家委员会审议评估其安全性后,均未通过参比制剂遴选,因此建议慎重开发此品种。另外,钆布醇注射液在美国橙皮书收录的规格(1.209 44 g·2 mL⁻¹, 18.141 6 g·30 mL⁻¹,

39.306 8 g·65 mL⁻¹)因与已发布参比制剂浓度相同,但装量不同,经一致性评价专家委员会审议后也未通过遴选,因此建议仿制该品种时关注规格的合理性问题。未通过审议品种见表2。

表2 未通过审议品种

| 通用名称 | 商品名 | 规格 | 持证商 | 备注1 | 备注2 | 未通过理由 |
|-------------------------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------------|-----------|-------|---|
| 钆布醇注射液(gadobutrol injection) | Gadovist | 1.209 44 g·2 mL ⁻¹ | Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc | 未进口原研药品 | 美国橙皮书 | 拟申请参比制剂与已发布参比制剂浓度相同,仅装量不同,审议未通过 |
| | | 18.141 6 g·30 mL ⁻¹ | | | | |
| | | 39.306 8 g·65 mL ⁻¹ | | | | |
| 钆双胺注射液(gadodiamide injection) | Omniscan (欧乃影) | 2.87 g·10 mL ⁻¹ | GE Healthcare AS | 国内上市的原研药品 | 原研进口 | 本品存在安全性风险,审议未通过 本品已于第41批审议未通过并于国家药品监督管理局药品审评中心网站进行公示。收到企业提出异议申请后,再次经一致性评价专家委员会审议,专家维持原结论,二次审议未通过 |
| | | 4.305 g·15 mL ⁻¹ | | | | |
| | | 5.74 g·20 mL ⁻¹ | | | | |
| | | 2.87 g·10 mL ⁻¹ | | | | |

3 药学研究技术要求探讨

3.1 原辅料

3.1.1 原料药

3.1.1.1 制备工艺 原料药制备工艺一般可分为3个部分:①配体(钆环藤宁或二乙烯三胺的烷基羧酸化物)的合成。②配体与氧化钆络合,再与葡甲胺成盐(如适用)。③原料药的纯化。根据已上市的系列钆造影剂结构可知,环状结构配体主要由钆环藤宁和单卤代乙酸制备,线型配体主要由二乙烯三胺和单卤代乙酸制备。考虑到小分子配体结构相对复杂,合成过程中可能引入的与成品结构相近的杂质较多(如,部分烷基化、全部烷基化等),因此小分子配体的合成是原料药工艺的关键。建议结合小分子配体的结构特点、参考相关文献、起始原料的市场获得情况等多种因素选择起始原料,并结合ICH Q11和欧盟相关技术要求分析说明所选起始原料的合理性。

氧化钆和葡甲胺(如适用)为原料药工艺后期引入,其质量对原料药影响较大,建议参考相关文献(如各国药典、国家标准等),结合生产商的制备工艺,合理制订内控标准,尤其应关注对氧化钆引入的其他稀土元素杂质的控制。

钆造影剂原料药通常采用树脂进行纯化,申报时应提供详细资料,如树脂型号、主要技术参数、内控标准、活化方法等,明确树脂纯化前后杂质去除情况,并在成品中对树脂可能引入的杂质进行分析和研究,结合研究结果确定是否订入标准。

3.1.1.2 结构确证 钆具有顺磁性,因此钆造影剂原料药均无法通过核磁共振谱确证结构,建议尽可能采用多种方法(如元素分析、高分辨质谱、红外、紫外等)并结合钆造影剂原料药制备工艺特点,对钆造影剂原料药进行结构确证,关注含有手性结构配体立体构型的确证,建议与参比制剂进行对比研究。

3.1.1.3 质量研究 对于注射剂中使用的原料药,应结合其来源和制备工艺,以及制剂处方工艺和用法用量等,对可能影响制剂关键质量属性、生产工艺过程,甚至安全性的项目进行研究和控制,特别关注酸碱度、游离钆、游离配体、有关物质、残留溶剂、元素杂质、微生物限度和细菌内毒素等。

原料药杂质分析应关注配体合成过程中可能产生的副产物、降解杂质,及上述杂质与钆形成络合物杂质,同时也应关注由单卤代乙酸和其他试剂、溶剂等可能引入的潜在基因毒性杂质的研究和控制。

对于含有立体构型的原料药,应对异构体进行研究和控制,结合参比制剂、自制品质量和稳定性研究结果拟定合理的限度。

此外,为了确保原料药的稳定性,避免产生游离钆(Gd³⁺),通常加入过量的配体(即络合剂),因此应对原料药中游离钆和游离络合剂进行定量研究,并在稳定性实验中进行考察,结合制剂的质控要求,原料药质量和稳定性研究结果制订限度。

虽然钆造影剂在临床使用时多为单次给药,但每次显影时临床使用量多>10 g,针对此类产品,应

综合考虑 ICH 相关指导原则和制剂临床单次使用的最大剂量合理制订非特定杂质、元素杂质和残留溶剂的限度。

3.1.1.4 稳定性 稳定性研究内容包括影响因素实验、加速实验和长期实验。应参考 ICH Q1A 和《化学药品(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则》开展稳定性研究,考察指标应涵盖游离钆、游离配体、有关物质、含量等。

3.1.2 辅料

为了避免钆游离,通常情况下在制剂处方中加入一定量的配体,或配体与其他金属离子形成的螯合物作为稳定剂。通常情况下配体为原料药工艺中的中间体,可根据《国家药品监督管理局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》(2019年第56号)与制剂关联申报,并参考相关文献(如药典标准等),结合制剂质量控制要求制订符合注射剂要求的内控标准。

3.2 制剂

3.2.1 处方工艺

游离钆具有一定的毒性,会引起 NSF 等,因此制剂处方中常加入一定量的配体或配体与其他金属离子形成的螯合物作为稳定剂。在处方工艺研究时,建议尽可能收集参比制剂的信息,关注申报品种和参比制剂处方工艺的异同,并分析是否对产品的质量产生影响。

最终确定的处方中辅料种类和用量应与参比制剂相同(辅料用量相同系指仿制药辅料用量为参比制剂相应辅料用量的 95%~105%)。申报时可提交与参比制剂抑菌剂、缓冲剂、pH 调节剂、抗氧化剂、金属离子络合剂不同的处方,但需标注不同之处,阐述选择的理由,并研究证明上述不同不影响所申请产品的安全性和有效性^[7]。

生产工艺开发时,申请人应以申报产品经全面调研、评估和研究确定的关键质量属性为考虑指标,关注与制剂特性相关的原料药理化性质(如溶解性和稳定性等),针对性地进行全面详细的工艺研究,比如原辅料加入顺序、溶解条件、过滤过程控制参数、灭菌条件和装载情况、灌装量,以及生产过程中光线、残氧量等控制措施,明确关键步骤、关键工艺参数、过程控制措施及其确定依据,以充分证明申报工艺的合理性和可行性。

对于钆造影剂仿制药的生产工艺开发和生产,现阶段特别强调如下内容:① 无菌保障。应符合

《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》^[7]、《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)》^[8]等中的共性技术要求,灭菌工艺验证应包括药品终端灭菌工艺验证和内包材除热源、除菌过滤系统验证、包装系统密封性、保持时间验证等。其中,包装系统的完整性是无菌的重要保证,依据《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》要求^[9],重点需对注射剂包装系统密封性检查方法选择和验证进行阐述,必须能够通过微生物挑战测试,根据包装的类型、预期控制要求,根据药液自身特点、生产工艺和药品全生命周期的不同阶段,结合检查方法的灵敏度和适用性,基于风险评估,选择合适的密封性检查方法。② 直接接触药液超滤器、过滤器等的相容性研究。超滤和过滤是钆造影剂生产常见的工序,应考虑与药液接触的超滤设备、过滤器、硅胶管等浸出物的产生和积累的风险,参照《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)》^[10]等指导原则进行相容性研究,以证明直接接触药液的设备、滤器、硅胶管等输送系统引入制剂的潜在浸出物(有机和无机,含潜在基因毒性物质)风险可控。同时,应结合硅胶管的相容性研究结果明确硅胶管的使用时限和更换周期等。

3.2.2 质量研究和标准

建立合理、严格、适用于产品特性的质量标准至关重要。钆造影剂大部分都有公开的标准可供参考,质量研究时一般首先考虑参照已有标准进行,并在整个研究过程中关注药典标准及其他可参考标准的更新。

应采用多批次拟定商业化工艺的自制样品与多批次参比制剂进行质量对比,以确证仿制药与参比制剂的质量一致性。

游离钆(Gd^{3+}): 为了避免在制剂贮存过程中产生毒性物质 Gd^{3+} ,制剂处方中常加入一定量的配体,或配体与其他金属离子形成的螯合物作为稳定剂,因此应对游离钆和游离络合剂(即配体)进行定量研究,并在稳定性研究中对其含量变化情况进行考察,参考参比制剂的质量研究结果、多批代表性批次自制制剂质量研究和稳定性研究结果拟定合理的限度。

有机杂质: 应关注制剂工艺过程中可能产生的工艺杂质和降解杂质(含基因毒性杂质)的研究。

渗透压摩尔浓度: 对于高渗透性造影剂,应对渗

透压摩尔浓度进行研究,对比露点法和冰点法,结合对比结果选择适宜的方法。

元素杂质:应基于风险评估理念,结合本品所用原辅包、生产设备等分析可能引入的元素杂质,参照《中华人民共和国药典》和 ICH Q3D 进行合理控制。

3.2.3 直接接触药品的包装材料和容器

药品的包装材料应根据产品特点,结合稳定性、相容性研究结果等确定。对于钆造影剂仿制药,直接接触药液的包材相容性研究应参考 2015 和 2018 年相继颁布的化学药品注射剂与塑料包装材料、药用玻璃包装容器、弹性体密封件相容性研究技术指导原则进行^[11-13]。

在与胶塞的相容性研究中,建议关注药液与胶塞中可能存在的强毒性物质多环芳烃、亚硝胺类和 2-巯基苯并噻唑的相容性研究。

目前已上市的钆造影剂大部分为即用型水溶液,在临床使用时无需稀释直接注射,因此应结合临床使用方式方法确定是否需要与给药器具的相容性研究。

3.2.4 稳定性及贮藏条件

在稳定性研究期间,建议关注溶液的澄清度与颜色、游离络合剂、游离钆、异构体(如适用)、有关物质、含量、无菌和细菌内毒素等考察指标。

对于发生显著变化的考察指标应有充分的分析和评估,自制样品的稳定性应不低于参比制剂,贮藏条件应不得比参比制剂更苛刻,不能因产品稳定性不符合而降低贮藏条件的要求,在拟定的贮藏条件下所申报品种应具有能够满足临床需求且与参比制剂相当的有效期。

4 结语

以上介绍了钆造影剂仿制药研发中药学一般研究内容和相关技术要求,药品上市许可持有人

(MAH) 作为责任主体,应根据药物的研发特点,参照药物研发相关指导原则,科学、合理地进行钆造影剂的研发,保证产品安全、有效和质量可控。

[参 考 文 献]

- [1] JESSICA W, ERIC MG, AURORA RR, *et al.* Chemistry of MRI contrast agents: current challenges and new frontiers [J]. *Chem Rev*, 2019, 119(2): 957 - 1057.
- [2] 郭邦俊,张龙江. 国际医学磁共振协会关于脑内钆沉积的推荐意见解读 [J]. 国际医学放射性杂志, 2017, 40(5): 577 - 580.
- [3] EMA. EMAs final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans: recommendations conclude EMA's scientific review of gadolinium deposition in brain and other tissues [EB/OL]. (2017-07-21) [2021-11-25]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents-body-scans>.
- [4] FDA. FDA drug safety communication: FDA identifies no harmful effects to date with brain retention of gadolinium based contrast agents for MRIs; review to continue [EB/OL]. (2017-05-22) [2021-11-25]. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm559007.htm>.
- [5] 原国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应信息通报(第76期)关注含钆类对比剂反复使用引起脑部钆沉积风险 [EB/OL]. (2017-12-06) [2021-11-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20171206145701825.html>.
- [6] 原国家食品药品监督管理总局. 总局关于修订含钆类对比剂说明书的公告(2018年第2号) [EB/OL]. (2018-01-15) [2021-11-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/yp-shmshxdgg/20180115172801724.html>.
- [7] 国家药品监督管理局. 化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求 [S]. 2020.
- [8] 国家药品监督管理局. 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) [S]. 2020.
- [9] 国家药品监督管理局. 化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指导原则(试行) [S]. 2020.
- [10] 国家药品监督管理局. 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导原则(试行) [S]. 2020.
- [11] 国家药品监督管理局. 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 [S]. 2012.
- [12] 国家药品监督管理局. 化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行) [S]. 2015.
- [13] 国家药品监督管理局. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行) [S]. 2018.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-05-05