

## 吸入混悬液仿制药药学研发的一般考虑

杨文智, 宁黎丽

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

**[摘要]** 通过文献调研及对目前申报资料的分析, 结合剂型特点, 分别从处方设计、工艺开发、质量研究、包装材料/容器以及稳定性等方面阐述了吸入混悬液仿制药药学研发需关注的问题。

**[关键词]** 仿制药研发; 药学; 吸入混悬液

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)14-1364-03

### Pharmaceutical considerations on the development of generic drugs of nebulizer suspension

YANG Wen-zhi, NING Li-li

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

**[Abstract]** Based on literature research and analysis of dossiers, as well as taking the specificity of the dosage form into account, the aspects which should be considered on the development of generic drugs of nebulizer suspension, such as formulation design, manufacture development, quality research, enclosure system and stability, were discussed in this article.

**[Key words]** generic drug development; pharmaceuticals; nebulizer suspension

吸入制剂系指原料药物溶解或分散于合适介质中, 以蒸气或气溶胶形式递送至肺部发挥局部或全身作用的液体或固体制剂, 直接作用于肺部的机制使其在相关治疗领域受到高度关注。国内外药典通则对于吸入制剂均进行了详细阐述<sup>[1]</sup>, 各国药监部门发表了多篇吸入制剂研发的指导性文件<sup>[2-7]</sup>。

《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2015年版通则 0111 吸入制剂中定义了“供雾化器用的液体制剂”, 即通过连续或定量雾化器产生供吸入用气溶胶的溶液、混悬液和乳液<sup>[8]</sup>。《中国药典》2020年版通则 0111 吸入制剂中将“供雾化器用的液体制剂”修订为“吸入液体制剂”, 其中明确包含了吸入混悬液<sup>[8]</sup>。

目前, 我国已上市的吸入混悬液主要为原研企业进口产品, 如吸入用布地奈德混悬液、吸入用丙酸倍氯米松混悬液、丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液

等, 国内相关仿制药批准上市数量较小, 近年来此类申报量有大幅上升。

#### 1 处方设计

吸入混悬液通常需与参比制剂处方(Q1/Q2)保持基本一致<sup>[7,10-11]</sup>。与吸入溶液不同, 吸入混悬液中原料药呈固体颗粒状态存在, 在助悬剂的帮助下悬浮于制剂之中, 制剂中原料药的存在形式对于产品的有效性和质量一致性具有重要意义, 自制制剂与参比制剂中原料药存在形式的一致性为吸入混悬液仿制药研发成功的关键影响因素之一。

吸入混悬液中原料药的存在形式主要通过晶型、粒度和粒度分布、粒子形态/晶癖等属性进行研究。因制剂制备过程对原料药存在形式可能产生影响, 研发时需结合生产工艺特点对采购/微粉化处理后的原料药或制剂成品中的原料药进行相应的研究, 特别关注样品处理可能对样品和测试结果产生的影响。

晶型: 通过文献检索了解原料药的多晶型情况, 采用试验手段(如 X-射线粉末衍射、TGA/DSC 分析

**[作者简介]** 杨文智, 男, 高级工程师, 主要从事药品审评工作。

E-mail: yangwz@cde.org.cn。



等) 确定自制制剂与参比制剂中原料药颗粒晶型的一致性。

**粒度和粒度分布:** 通常采用粒度分析仪通过合适的试验方法和条件比较自制制剂与参比制剂中原料药粒度和粒度分布的相似性。粒度与粒度分布的测试方法应进行合理的方法学验证。

**粒子形态/晶癖:** 采用电子显微镜对自制制剂与参比制剂中原料药颗粒外观的相似性进行比较。

吸入混悬液的处方组成相对复杂, 其中的部分功能性辅料(如稳定剂)对产品质量有关键性影响, 应结合其对制剂相关特性可能带来的风险进行评估, 对辅料内控标准中的关键项(可能非药典收载项)进行针对性考察。

需提供自制制剂与参比制剂的理化性质及质量特性对比研究结果, 重点关注制剂主药含量、pH 值、杂质谱(包含光学异构体)、黏度、渗透压摩尔浓度、装量/含量均匀度、表面张力、粒度和粒度分布、递送速率和递送总量、微细粒子剂量等质量特性。

## 2 生产工艺开发

《中国药典》2020 年版通则 0111 吸入制剂规定吸入液体制剂按照无菌检查法检查需符合规定<sup>[1]</sup>。吸入混悬液作为无菌制剂, 一方面制剂中原料药的平均粒径一般大于无菌过滤工艺使用的滤膜孔径(0.22 μm), 因此难以在灌装前进行无菌过滤。另一方面原料药颗粒在高温状态的混悬液中理化性质可能发生变化, 因此通常在制剂生产过程中采用多种灭菌/除菌工艺。吸入混悬液的生产工艺是仿制药开发的难点之一。

目前国内已上市的吸入混悬液通常采用低密度聚乙烯安瓿瓶作为初级包装, 可推测其均未采用终端灭菌生产工艺。因此, 吸入混悬液的生产工艺中, 通常需对原料药和辅料进行灭菌/除菌后采用无菌灌装生产工艺进行生产。

根据对参比制剂和原料药的分析, 参考相关的灭菌/无菌工艺验证指导原则选择合适的工艺策略, 确定产品的生产工艺<sup>[7,12]</sup>。申报时需提供详细的工艺研究资料, 特别是工艺筛选资料, 提供无菌工艺步骤详细的无菌验证资料。需提供包材密封性/生产所用的塑料组件系统相容性研究资料。

吸入混悬液在生产过程的物料转移中可能存在损失(特别是原料药的损失), 因此, 应特别关注物料转移步骤的验证及原料药含量监测。对于辅料溶液采用过滤除菌的, 还应在无菌验证中关注辅料的

吸附情况。

## 3 包装材料/容器

吸入制剂为高风险级别制剂, 各国监管机构已颁布多项相关指导原则<sup>[7,13-14]</sup>。《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》<sup>[14]</sup>中明确吸入气雾剂、吸入喷雾剂和吸入粉雾剂的风险程度均为最高, 作为直接进入肺部起效的药品, 吸入混悬液的风险级别也为最高。

目前进口的吸入混悬液参比制剂通常采用吹灌封方法生产的单剂量低密度聚乙烯(LDPE)瓶+外层隔水性材料组成的容器包装系统。低密度聚乙烯瓶粒料纯净, 加工性好, 开瓶较为容易, 缺点是失水率较高, 需增加次级包装以保证本品失水率符合要求。

根据相关指导原则, 需提供产品直接接触药物的包装材料的包材相容性试验数据<sup>[15]</sup>。需关注产品的标签(含粘合剂)和油墨、外包材中的挥发性物质等是否可能通过渗透作用对药品产生安全性风险。

内包材质量标准可参考低密度聚乙烯滴眼剂瓶和低密度聚乙烯注射液包材, 鉴于 ICH Q3D 中对吸入制剂的部分元素要求严于注射剂, 包材标准需兼顾 ICH Q3D 的相关要求<sup>[16]</sup>。

吸入混悬液在放置过程中原料药颗粒可能沉降和聚集, 须在使用前振摇以恢复混悬液状态, 再手工挤压药液至给药装置中。因此, 初级包装低密度聚乙烯瓶的形状和瓶口构造可能对进入给药装置的吸入混悬液体积以及原料药药量产生影响。需参考参比制剂的包装形态, 对有效期内的自制品进行相关比较研究。

## 4 质量研究和质量标准

吸入混悬液的质量标准通常包括性状、鉴别、pH 值、渗透压摩尔浓度、粒度和粒度分布、有关物质、无菌、装量/含量均匀度和含量等项目<sup>[7]</sup>。产品质量标准可参考多批参比制剂检测结果、国内外药典等制订。

需参考杂质研究指导原则<sup>[17-19]</sup>对产品的杂质谱、有关物质检查方法和方法学验证进行要求。如主药分子中含有可能发生翻转的手性中心, 需在质量研究和稳定性研究中对可能产生的光学异构体降解物进行研究。参考《中国药典》<sup>[8]</sup>和相关指导原则<sup>[7]</sup>、文献<sup>[20]</sup>, 需对递送速率和递送总量、空气动力学微细粒子剂量等考察项进行研究, 根据相关研究结果订入质量标准。如产品中含有影响体系黏度的

相关辅料,还需对黏度、表面张力等进行研究。

吸入制剂为高风险制剂,应结合 ICH Q3D 对产品中的元素杂质进行系统分析研究。

## 5 稳定性研究

按照《化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则》<sup>[21]</sup>进行稳定性考察。需提供相关研究资料证明本品使用包材的合理性。由于隔水性外包装打开后,产品仅依靠内层包材提供阻隔,故除在按照稳定性研究指导原则提供半透性包材的加速稳定性和长期稳定性数据外,还需提供本品在不使用外层包装情况下,在正常使用时间内的失水率数据和光照试验数据,以保证本品在外层包装开启后一定时间内的内容物浓度和纯度符合要求。

对于吸入混悬液,需保证自制制剂与参比制剂在整个产品生命周期内的质量一致性,关注效期末的稳定性研究数据。

吸入混悬液仍处于发展中,需关注国内外最新研究进展和行业动态,不断完善研发要求。对雾化器与吸入混悬液剂的配合使用(及其在说明书中的体现)以及对雾化吸入制剂包材的进一步要求需予以重点关注。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 《中华人民共和国药典》2020 年版/USP43/BP2021/EP10.4 [S].
- [2] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products, Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation [S]. 1998.
- [3] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products—Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation [S]. 2002.
- [4] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Products—Quality Considerations Guidance for Industry [S]. 2018.
- [5] European Medicines Agency. Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products [S]. EMEA/CPMP/QWP/49313/2005, 2006.
- [6] Health Canada. Guidance for Industry—Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products [S]. 2006.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [S]. 2015 年版四部通则. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品吸入液体制剂药学研究技术要求(2021 年第 47 号) [S]. 2021.
- [9] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Sterility Requirement for Aqueous-Based Drug Products for Oral Inhalation—Small Entity Compliance Guide [S]. 2001.
- [10] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Controlled Correspondence Related to Generic Drug Development Guidance for Industry [S]. 2015.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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) [S]. 2020.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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.
- [13] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation [S]. 1999.
- [14] European Medicines Agency. Guidance on Plastic Immediate Packaging Materials [S]. CPMP/QWP/4359/03, EMEA/CVMP/205/04, 2005.
- [15] 原国家食品药品监督管理总局. 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(试行)(国食药监注[2012]267 号) [S]. 2012.
- [16] International Council for Harmonisation. Guideline for Elemental Impurities Q3D [S]. 2014.
- [17] 原国家食品药品监督管理总局. 化学药物杂质研究的技术指导原则(国食药监注[2005]106 号) [S]. 2005.
- [18] 原国家食品药品监督管理总局. 手性药物质量控制研究技术指导原则(国食药监注[2006]639 号) [S]. 2006.
- [19] International Council for Harmonisation. Impurities in New Drug Products Q3B(R2) [S]. 2006.
- [20] 高蕾, 王亚敏, 马云安, 等. 供雾化器用吸入制剂的处方和雾化装置研究 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(18): 2124-2126.
- [21] 原国家食品药品监督管理总局. 化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则(2015 年第 3 号) [S]. 2015.

编辑: 王宇梅/接受日期: 2021-12-10