

溶液型滴眼剂仿制药药学研究技术指导原则

(征求意见稿)

一、概述

眼用制剂系指直接用于眼部发挥治疗作用的无菌制剂。眼用制剂可分为眼用液体制剂(滴眼剂(溶液、混悬液或乳状液)、洗眼剂、眼内注射溶液)、眼用半固体制剂(眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用凝胶剂)、眼用固体制剂(眼膜剂、眼丸剂、眼内插入剂)等。^[1]

本指导原则适用于溶液型滴眼剂。

本指导原则结合溶液型滴眼剂仿制药的制剂特点,提出仿制药开发过程中药学研究的技术要求,旨在为该仿制药的研发提供技术指导。涉及的一般性问题可参照已发布的相关指导原则执行。

本指导原则的起草是基于对该类药物的当前认知,随着相关法规的不断完善以及药物研究技术要求的提高,本技术指导原则将不断修订并完善。

二、整体研究思路

申请人应全面了解已上市滴眼剂的国内外上市背景、安全性和有效性数据、上市后不良反应监测情况,评价和确认其临床价值。

申请人应按照国家药监局发布的《化学仿制药参比制剂

遴选与确定程序》科学选择参比制剂，参照本技术要求和国内外相关技术指导原则开展仿制药与参比制剂（RLD）的药学对比研究工作。

三、处方工艺研究

（一）处方

规格：仿制药的规格建议采用浓度结合装量的表述方式，对于单方制剂，示例如下： $xx\%(XXml:XXmg)$ ； $xx\%(XXml:XXmg)$ ，按 $C_aH_bN_cO_d$ 计)；对于复方制剂，示例如下： $XXml:$ 活性成分一 $XXmg$ 与活性成分二 $XXmg$ 。仿制药活性成分的浓度应与参比制剂保持一致。 [2]

装量：装量原则上应与参比制剂保持一致。如不一致，应论述其合理性和必要性。

滴眼剂中辅料种类和用量通常应与参比制剂相同，辅料的用量相同是指仿制药辅料用量为参比制剂相应辅料用量的 $95\%\sim 105\%$ [3-8]。申请人可以提交与参比制剂 pH 调节剂和渗透压调节剂不同的处方，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质量属性（如 pH 值、渗透压摩尔浓度等物理化学特性）、安全性和有效性 [9,10]。对于其他辅料种类和用量与参比制剂不一致的情况，一般需进行相应的非临床试验和/或临床试验作为支持性依据。 [3,6,8,11-13]

多剂量滴眼剂一般应加适当抑菌剂，抑菌剂的用量应按

照《中国药典》四部通则 1121 抑菌效力检查法进行筛选确定。处方的抑菌效力应符合中国药典抑菌效力检查法的规定，并确保其可保障产品整个生命周期（包括使用期）的质量要求^[14-16]。

辅料的浓度或用量需符合相关辅料数据库中眼用用途的限度要求，或提供充分依据。

过量投料建议参考 ICHQ8 相关要求。

（二）生产工艺^[17-22]

1. 工艺研究

滴眼剂为无菌制剂，常用生产工艺为无菌工艺，应参考国内外灭菌/无菌工艺相关指导原则进行研究和验证。

按相关指导原则开展工艺研究，确定生产工艺关键步骤和关键工艺参数。

根据生产工艺进行过滤器相容性研究。参考《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）》，根据溶液的特点和生产工艺进行管路类（硅胶管）、密封件等直接接触药液器件的相容性研究。

2. 工艺验证

2.1 无菌工艺验证

对于溶液型滴眼剂通常采用的无菌生产工艺，应至少进行并提交以下验证报告：

- 除菌过滤系统验证；

- 无菌工艺模拟试验验证；
- 包装系统密封性验证：对于采用吹灌封三合一技术生产的滴眼剂，应参考《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》提供验证资料；对于采用多剂量密封包装组件包装的滴眼剂，应提供工艺过程中的密封性检查方法，方法需经验证。
- 直接接触药品的内包材的灭菌方法及灭菌验证资料或供应商出具的相关证明资料。
- 保持时间（含化学和微生物）验证。

如生产中部分工序采用了湿热灭菌工艺，还至少进行并提交灭菌工艺验证。

2.2 生产工艺验证

提供工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告。

3. 无菌/灭菌工艺控制

基于产品开发及验证结果，确定无菌/灭菌工艺控制要求，如除菌过滤参数（除菌滤器上下游压差、滤器使用时间/次数、滤器完整性测试等）、灭菌参数（温度、时间）、生产关键步骤的时间或保持时间等。

对除菌过滤前或灭菌前料液的微生物污染水平进行常规中控监测。

4. 批量

注册批样品批量参照发布的《化学仿制药注册批生产规

模的一般性要求（试行）》执行。^[23]

同时应提交代表性批次的批生产记录及生产工艺信息表。

四、原辅包质量控制技术要求

（一）原料药：

制剂生产商需结合原料药的生产工艺，根据现有指导原则、相关文件和国内外药典标准对原料药的质量进行充分研究与评估，必要时修订有关物质检查方法，增加溶液澄清度与颜色、溶剂残留、微生物限度等检查，并提供相关的验证资料，以满足滴眼剂工艺和质量的控制要求；对于高分子聚合物原料药，需关注影响制剂性能的功能性相关指标，如：分子量及其分布、聚合度、黏度、酯值（水解度）；同时需关注对元素杂质和致突变杂质的研究和评估。

制剂生产商需根据滴眼剂持续稳定生产的需要，对原料药来源和质量进行全面的审计和评估，在后续的商业化生产中保证供应链的稳定。

（二）辅料：

应根据眼用制剂质量要求，合理制定辅料的内控标准，关注关键辅料的质量特性对制剂关键质量属性的影响。辅料的内控标准应不低于中国药典要求。

（三）直接接触药品的包装材料和容器^[24-27]

应根据参比制剂所用包材和产品特点选择合适的包装材料。原则上，所选择内包材在对产品的保护性、功能性方

面，应不低于参比制剂所用包材。

滴眼剂使用的直接接触药品的包装材料和容器应符合国家药监局颁布的包材标准，或USP、EP、JP 的要求。

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）》、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》等相关技术指导原则开展药液与包装材料和容器的相容性研究。

根据加速试验、长期试验和包材相容性研究结果确定所采用的包装材料和容器的合理性，建议在稳定性考察过程中增加样品倒置（平放）等考察，以全面研究内容物与内塞等密封组件、标签和/或油墨的相容性。

五、质量研究与控制技术要求^[1,15,16,28-29]

（一）建议根据产品特性和相关技术指导原则科学设计试验，提供充分的试验资料与文献资料。

（二）通常滴眼剂的质量属性包括但不限于以下项目：性状、鉴别、溶液澄清度、溶液颜色、渗透压摩尔浓度、pH值、黏度、相对密度、可见异物、有关物质（异构体）、元素杂质、无菌、含量测定、滴出量、装量/装量差异、缓冲容量等。

若制剂处方中添加了抑菌剂、抗氧剂等，需对抑菌剂含量、抗氧剂含量进行定量检查（包括整个货架期）。

1.有关物质

重点对制剂的降解产物进行研究，包括原料药的降解产物或者原料药与辅料和/或内包材的反应产物。原料药的工艺杂质一般不需要在制剂中进行监测或说明。根据产品的特点，按照相关技术指导原则以及国内外药典的收载情况，科学合理的选择有关物质检查方法，并进行规范的方法学验证。

结合相关技术指导原则要求，参考参比制剂的研究信息和国内外药典收载的杂质信息，制定合理的有关物质限度。

2.异构体

对于存在几何异构体和手性异构体等情况，根据产品特点和生产工艺等方面的研究，确定是否订入标准。

3.致突变杂质

根据相关文献、参比制剂的情况，通过对生产工艺、产品降解途径的分析，判断是否可能产生潜在的致突变杂质，必要时进行针对性的研究，根据研究结果按照相关技术指导原则进行控制。

4.元素杂质

根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略，包括原辅包、生产设备等可能引入的元素杂质。

（三）所申请产品应与参比制剂进行全面的质量对比研究（包括 pH、渗透压摩尔浓度、杂质谱、黏度、相对密度、滴出量、缓冲容量等），保证所申请产品与参比制剂质量一致。

原则上应提供与多批次参比制剂的质量对比研究数据。

六、稳定性研究技术要求^[3,10,30-34]

滴眼剂稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验和长期试验，必要时应进行中间条件试验考察。滴眼剂包装容器一般为半渗透性容器，需参照“化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则”设计试验条件（低湿条件），并增加对失水率的考察。应根据药液与包装系统（含标签、油墨）的接触情况，设置合理的稳定性考察样品放置方式。对低温下可能不稳定的滴眼剂建议进行低温试验和/或冻融试验。依据参比制剂说明书进行使用中稳定性试验，建议采用近效期样品，如不能获得近效期样品的数据，应在所递交的稳定性研究的最后一个时间点进行研究。

稳定性研究过程中，应考察在贮藏过程中易发生变化的，可能影响制剂质量、安全性和/或有效性的项目。若滴眼剂处方中含有抗氧化剂、抑菌剂等辅料，在稳定性研究中还需考察上述辅料含量的变化情况。

仿制药的稳定性应不低于参比制剂。根据稳定性研究结果，参照参比制剂确定贮藏条件。

七、参考文献

1. 《中国药典》2020年版四部通则 0105 眼用制剂
2. EMA: QRD RECOMMENDATIONS ON THE EXPRESSION OF STRENGTH IN THE NAME OF CENTRALLY AUTHORISED HUMAN MEDICINAL PRODUCTS (AS STATED IN SECTION 1 OF SPC, AND IN THE NAME SECTION OF LABELLING AND PL), November 2009.
3. FDA: ANDA Submissions – Refuse-to-Receive Standards Guidance for Industry (Revision 2) , December 2016.
4. FDA:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Bromfenac%20sodium_ophthalmic%20solution_NDA%2021664_RV08-17.pdf. Recommended Mar 2009; Revised Oct 2017
5. FDA:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Latanoprost_draft_Ophthalmic%20solution_RLD%2020597_RC07-18.pdf.Recommended Sept 2008; Revised Jul 2017; Jul 2018.
6. 厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課
《关于实施滴眼剂仿制药的生物等效性试验的基本思路》
(平成30年)

7. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006: GUIDELINE ON EXCIPIENTS IN THE DOSSIER FOR APPLICATION FOR MARKETING AUTHORISATION OF A MEDICINAL PRODUCT, 19 June 2007

8. EMA/CHMP/QWP/708282/2018: Draft guideline on quality and equivalence of topical products, 18 October 2018.

9. TITLE 21--FOOD AND DRUGS CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES SUBCHAPTER D--DRUGS FOR HUMAN USE, 314.94. Mar 29, 2022.

10. FDA: Considerations for Waiver Requests for pH Adjusters in Generic Drug Products Intended for Parenteral, Ophthalmic, or Otic Use Guidance for Industry(CDER), April 2022.

11. EMA:https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ganfort-epar-product-information_en.pdf.

12. EMA:https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lumigan-epar-product-information_en.pdf.

13. FDA:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021994s000_MedR.pdf.

14. FDA: Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products Questions and Answers(CDER),

May 2014.

15. USP 〈 771 〉 OPTHALMIC PRODUCTS—
QUALITY TESTS.

16. Ph. Eur. monograph 1163 Eye Preparations.

17. EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015: Guideline
on the sterilisation of the medicinal product, active substance,
excipient and primary container. 6 March 2019.

18. 《无菌制剂 GMP 实施指南》, 2010.

19. 国家药品监督管理局. 《除菌过滤技术及应用指南》
(2018 年第 85 号).

20. 国家药监局药审中心. 《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)》的通告(2020 年第 53
号).

21. USP <1207>、<1207.1>、<1207.2>、<1207.3>.

22. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《化学药品注射
剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》(2020 年第 33 号).

23. 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 《化学仿
制药注册批生产规模的一般性要求(试行)》(2018 年 6 月).

24. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《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)》
(2020 年第 33 号).

25. 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）。

26. 国家食品药品监督管理总局.《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》（2018年第14号）。

27. EMEA, CPMP/QWP/4359/03 and EMEA/CVMP/205/04: Guideline on plastic immediate packaging materials, 19 May 2005.

28. USP <51>、<789>、<788>.

29. JP <6.08> Insoluble Particulate Matter Test for Ophthalmic Solutions

30. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products. 2003.

31. 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》。

32. FDA. Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products, June 2013.

33. 化学药品注射剂基本技术要求（试行）（国食药监注〔2008〕7号）

34. EMEA, CPMP/QWP/2934/99 : Note for Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicine Products. September 2001.