

## · 新药注册与审评技术 ·

## 《化学仿制药晶型研究技术指导原则(试行)》解读

杨柳,何艳,胡玉玺,许真玉

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

**摘要:**近年来,药物的晶型研究已成为国际药学领域的研究热点,为鼓励和促进国内制药企业的化学仿制药发展,明确化学仿制药研发过程中晶型研究的关注点,国家药品监督管理局药品审评中心于2022年1月4日正式发布了《化学仿制药晶型研究技术指导原则(试行)》。本文结合该指导原则的起草背景,充分考虑仿制药开发的特点,对指导原则内容和重点问题进行详细解读,以供业界更好的理解和运用。

**关键词:**化学仿制药;晶型研究;技术指导;解读

中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:2095-5375(2024)06-0564-04

doi:10.13506/j.cnki.jpr.2024.06.008

## Interpretation of "Guidance on Polymorphism Study of Chemical Generic Drugs(Trial)"

YANG Liu, HE Yan, HU Yuxi, XU Zhenyu

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

**Abstract:** In recent years, polymorphism study of chemical drugs has become a research hotspot in the international pharmaceutical field, in order to encourage and promote the development of chemical generic drugs in domestic pharmaceutical enterprises, and clarify the focus of crystal research in the process of chemical generic drug research and development, the Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration officially issued the "Guideline on Polymorphism Study of Chemical Generic Drugs(Trial)" on January 4, 2022. A detailed interpretation of the guidance is provided in this paper, combined with the drafting process of the guidance and fully considering the characteristics of generic drug development, in order to help applicants to get a better understanding and application.

**Key words:** Chemical generic drugs; Polymorphism; Guidance; Interpretation

近年来,药物的晶型研究已成为国际药学领域的研究热点,晶型研究贯穿了化学药品研发始末,原料药的生产、制剂的处方工艺、产品的稳定性等都可能涉及晶型问题。研究发现,药物的不同晶型可能表现出不同的机械学、热力学、物理学和化学的特性,进而可能影响药物的安全性、有效性和质量可控性等。为规范国内化学仿制药晶型研究思路及技术要求,明确化学仿制药研发过程中晶型研究的关注点,结合国内外相关技术要求,国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称“药审中心”)起草并于2022年1月4日正式发布《化学仿制药晶型研究技

术指导原则(试行)》<sup>[1]</sup>(以下简称“指导原则”)。该指导原则对化学仿制药晶型研究相关内容进行了阐述,申请人应参考该指导原则并结合具体情况开展研究。

本文结合该指导原则的起草修订过程,结合仿制药的研发特点,对指导原则关键部分进行解读,提出监管方的考虑,供研发者参考,以便申请人在仿制药研发过程中更好地理解 and 运用。

### 1 指导原则背景

**1.1 起草背景** 多晶型在化学药物中是一种非常

作者简介:杨柳,女,硕士,工程师,研究方向:化学药品技术审评,E-mail:yangliu202305@163.com

通信作者:何艳,女,硕士,副主任药师,研究方向:化学药品技术审评,Tel:010-80996367,E-mail:heyang@cde.org.cn

普遍的现象。不同晶型药物可能具有不同的物理和化学性质,如可压缩性、熔点、溶解度和溶出速率等等,可能对原料药及制剂的稳定性、制剂的生产工艺、溶出度及生物利用度等产生影响,进而可能影响药物的安全性、有效性和质量可控性,研究多晶型现象以及晶型可能对药物全生命周期各环节产生的影响,是保证药物质量的核心内容和关键环节,对化学仿制药的研发具有重大意义。近年来仿制药的申报量逐年递增,仿制药的晶型研究越来越普遍,但国内企业研发水平参差不齐,仿制药申报生产时由于晶型研究不充分而导致发补的情况不断增加,如:未对晶型的批间一致性和稳定性进行研究、未对应予以控制的非目标晶型进行有效控制等;此外,由于晶型问题导致仿制药与参比制剂生物不等效的情况也时有发生,考虑到国内尚无明确的指导原则用于指导仿制药研发和生产过程中晶型的研究,有必要针对化学仿制药的晶型研究制定指导原则,因此该指导原则被列入药审中心指导原则工作计划,一方面可以为行业研发和申报提供技术支撑,另一方面也为监管机构统一审评尺度提供一定依据。

**1.2 起草过程** 为了保证指南起草过程的规范性和技术要求的科学性,指南起草筹备阶段,药审中心收集整理国内外相关的指导原则和技术文献,根据我国仿制药研发生产过程中晶型研究的现状,开展了化学仿制药晶型研究技术指南的课题研究。根据化学仿制药审评过程中遇到的各种情况,分析化学仿制药研发过程中申请人可能面临的各种问题,在系统梳理国内外相关技术要求的基础上,经过内部多次讨论修订,形成讨论稿后,组织专家进行了会议研讨,形成该指导原则征求意见稿,于2021年9月26日在药审中心网站向社会各界广泛征求意见,药审中心在对各条反馈意见进行反复讨论后进行了进一步修改和完善,并于2022年1月4日正式发布《化学仿制药晶型研究技术指导原则(试行)》。

**1.3 起草思路** 指导原则整体思路涵盖了以下两点考虑。①在符合科学性的前提下,指导原则的技术要求尽可能与国际接轨,保持尺度一致。在国际上,ICH Q6A<sup>[2]</sup>对新原料药和新制剂中的多晶型监测和控制提供了指导,FDA的仿制药晶型指导原则<sup>[3]</sup>对仿制药中多晶型的影响和控制策略进行了阐述,《欧洲药典》11.0通则5.9.Polymorphism中对多晶型及其分析方法进行了介绍,WHO在多晶型相关指南草案<sup>[4]</sup>中对晶型的分析方法和影响等进行了说明。在国内,《中国药典》2020年版(四部)通

则9015药品晶型研究及晶型质量控制指导原则<sup>[5]</sup>中对晶型的研究和控制方法进行了介绍。本指导原则主要参考上述相关技术要求<sup>[2-5]</sup>,结合我国仿制药晶型研究的现状和当前的认知进行起草。②基于风险的研发理念和具体品种具体分析的原则。指导原则主要针对仿制药晶型研究的一般性问题进行阐述,重点围绕化学仿制药研发过程中晶型的选择、晶型研究的内容、晶型研究的思路和晶型研究的关注点、晶型的评估与控制策略等方面提出技术要求,而非对具体的特殊的问题予以阐述和讨论。指导原则中的建议和要求仅反映了现阶段对仿制药晶型研究的认识和一般性考虑,建议申请人在开展晶型研究时根据具体品种的适用性,具体问题具体分析,并加强与监管机构的沟通和交流。

## 2 指导原则重点部分介绍及相关考虑解读

指导原则共包括7个部分,其中前5个部分为主要内容。以下将对指导原则中部分重点内容及相关考虑予以说明,以帮助大家更准确地理解和认识指导原则中的相关要求。

**2.1 概述** 该部分明确了多晶型的概念和分类,概述了多晶型对药物的安全性、有效性和质量可控性的影响,说明本指导原则的立题背景和目的。指导原则中的多晶型包括无水物、水合物、溶剂合物和无定型等,尽管水合物和溶剂合物又被称为“假多晶型”,在EMA关于共晶的指南<sup>[6]</sup>中并未将其归类为单一多晶型,但在《欧洲药典》的多晶型章节仍对其作为多晶型进行讨论,且结合国内仿制药晶型研究实际情况,将多晶型分为无水物、水合物、溶剂合物和无定形,与ICH Q6A<sup>[2]</sup>和FDA仿制药晶型指南中<sup>[3]</sup>分类相同。此外,在FDA关于共晶的指南<sup>[7]</sup>中,认为共晶类似于溶剂合物,但与溶剂合物不同,共晶为同一晶格中两个或两个以上不同分子组成,通常为药物活性成分和共晶体,共晶体一般为非挥发性的。考虑到FDA和EMA对于共晶的分类并不相同,监管机构尚无统一的评价标准,且目前申报上市的共晶药物数量并不多,因此指导原则中不做讨论。

**2.2 总体考虑** 该部分基于仿制药与参比制剂质量和疗效一致的基本原则,提出了仿制药晶型研究的总体考虑,强调申请人作为责任主体,应基于风险评估的理念,对参比制剂的目标质量概况进行充分的了解和评估,选择适宜的晶型进行开发。同时,明确了仿制药的晶型不一定必须与参比制剂相同,这

与 FDA 仿制药晶型指南是一致的,因为多年来全球已批准上市的仿制药中不乏与参比制剂晶型不同的仿制药,尽管晶型的差异可能会影响制剂的稳定性和生物等效性,但是制剂的稳定性和生物等效性还与制剂的处方、工艺以及原辅料的其他理化特性(如粒子大小,吸湿性等)有关,采用与参比制剂不同晶型的原料药不一定会妨碍生产出生物等效且稳定的仿制药。值得注意的是,无论选用何种晶型,均应对所选晶型进行充分研究,即使选择与参比制剂相同的晶型,也应进行晶型相关研究,以保证晶型的批间一致性和稳定性。此外,结合审评过程中遇到的实际情况,在本章节中提出对液体制剂的晶型研究的考虑。通常而言,对于易溶原料药制备的液体制剂,如注射剂、口服溶液、滴眼液等,无须关注原料药的多晶型,但如果溶液的浓度接近多晶型中某一晶型的溶解度极限,比如,拟定处方对于亚稳态晶型原料是不饱和的,但对于热力学稳定晶型原料可能却是过饱和的,或者观察到原料与某一辅料可能形成溶剂化物,则应对多晶型予以关注<sup>[8]</sup>。

**2.3 仿制药研发中多晶型问题的关注点** 该部分阐述了晶型对生物利用度/生物等效性、制剂工艺以及稳定性的影响,并结合后续决策树,提供了如何评估原料药多晶型现象对制剂生物等效性/生物利用度影响情况,以及是否制订晶型检查项的建议,明确制订晶型检查项的必要性、原料药晶型检查项的制订策略、制剂晶型检查项的制订策略。该部分主要参考 FDA 的仿制药晶型指南及 WHO 的晶型草案,其中“晶型与生物利用度/生物等效性”章节中多次提到“表观溶解度”这一术语,主要是沿用了 FDA 仿制药晶型指南,《中国药典》中并未有表观溶解度的相关描述,具体可参考《美国药典》(USP) <1236> Solubility Measurements。指导原则中说明使用 BCS 分类去评估多晶型现象对制剂生物利用度或生物等效性的影响,一方面是与 FDA 仿制药晶型指南和 WHO 晶型草案保持一致,另一方面是基于目前的认知,考虑 BCS 分类作为目前被广泛应用的比较成熟的分类方式。在“化学仿制药中晶型控制方法的制订”章节,结合后续决策树进一步阐述了仿制药晶型研究的思路和制订晶型控制策略的基本考虑,强调了除决策树外,在制订控制策略时还应考虑多晶型对制剂工艺稳健性产生的影响,以及对制剂稳定性产生的影响,建议申请人基于“质量源于设计”的理念整体考虑。

**2.4 药物晶型的表征和控制** 该部分提到的方法

主要来源于《中国药典》2020 年版(四部)通则 9015 “药品晶型研究及晶型质量控制指导原则”。由于药典中已经对晶型的测定方法进行了详细的介绍,此章节仅简单罗列了晶型的各种方法,方法测定过程中的具体内容可以参考药典。对于未在指导原则中提及的晶型方法,也可以用作晶型的定性和定量方法,且随着科技的进步,用于测定晶型的方法会越来越多,只要科学适用,均可以采用。申请人可以结合申报品种和所选晶型的特点等选择适宜的方法,不局限于指导原则中提及的方法。需要说明的是,由于晶型方法多数仅能反映不同晶型某一方面的物理性质,建议结合品种特点采用多种方法进行表征。对于订入质量标准的晶型控制方法,建议进行规范的方法学验证,尤其应关注晶型检测方法的灵敏度等。

**2.5 决策树** 该部分与指导原则中“三、仿制药研发中晶型问题的关注点(四)晶型药物仿制药中晶型控制方法的制订”部分一一一对应,以决策树形式对仿制药晶型研究和控制策略提出了建议,更加直观和方便参考。决策树是针对最终是否需要在原料或制剂的质量标准中制订晶型检查项的情况,并非用于是否进行晶型研究的决策树。如前述所提,基于目前的共识,推荐采用 BCS 分类系统对药物的溶解性进行区分,当原料药的药用晶型可能存在低溶解性的晶型时,可参考决策树 2 考虑是否在原料药质量标准中制订晶型检查项。若《中国药典》中收录了与所选晶型相关的晶型检查项,且评估其适用于目标晶型的控制,可在原料药质量标准中采用与药典相同的晶型检查项。若《中国药典》没有收录晶型检查项,或该项不适用于目标晶型的控制,申请人应参考相关文献(如其他国家药典等)并在充分研究的基础上制订新的晶型检查项。对于制剂,需要基于申请人对产品的理解和认识,综合考量是否需要在制剂质量标准中制订晶型检查项。对于难溶性药物,如果晶型变化对生物利用度/生物等效性的影响可通过制剂的性能检测(如溶出度)进行控制时,可通过溶出度等性能检测项替代晶型控制。如果需要晶型进行控制,且难以建立制剂其他质控指标与晶型之间关系时,应在制剂质量标准中制订反映晶型变化的其他检测项(如固态表征等)。

### 3 其他需要说明的问题

指导原则中仅提出一般性问题的技术要求,未对晶型研究相关的具体问题进行规定,比如,处方中

活性成分占比较少的制剂如何进行晶型研究的问题、混晶药物的晶型研究控制等,主要是考虑到指导原则不宜规定得过细,以免对研发企业形成限制。建议申请人在研发过程中结合具体品种的具体问题进行分析。

#### 4 结语

本文较为系统地介绍了《化学仿制药晶型研究技术指导原则(试行)》的起草背景、一般要求、需要关注的主要问题,以期更好地指导仿制药生产企业进行晶型研究,保障仿制药的安全性、有效性和质量可控性。

#### 参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心.化学仿制药晶型研究技术指导原则(试行)[EB/OL].(2022-01-04)[2024-01-14].<https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzIdCODE=9c628f356cbaa79302e2d8149c187ec2>.
- [2] ICH.ICH Harmonised Tripartite Guideline: Specifications; Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products; Chemical Substances (Q6A) [EB/OL].(1999-10-06)[2024-01-14].<https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>.
- [3] Food and Drug Administration. Guidance for Industry ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism Chemistry, Manufacturing, and Controls Information [EB/OL].(2007-07)[2024-01-14].<https://www.fda.gov/media/71375/download>.
- [4] WHO.POLYMORPHISM Draft chapter for The International Pharmacopoeia [EB/OL].(2018-12)[2024-01-14].[https://pink.citeline.com/-/media/supporting-documents/pink-sheet/2019/01/who\\_2.pdf](https://pink.citeline.com/-/media/supporting-documents/pink-sheet/2019/01/who_2.pdf).
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典 2020 年版(四部) [S].北京:中国医药科技出版社,2020:476-478.
- [6] EMA.Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products [EB/OL].(2015-05-21)[2024-01-14].[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-cocrystals-active-substances-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-cocrystals-active-substances-medicinal-products_en.pdf).
- [7] FDA.Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals [EB/OL].(2020-04-17)[2024-01-14].<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/regulatory-classification-pharmaceutical-co-crystals>.
- [8] The International Pharmacopoeia (Eleventh Edition) [EB/OL].(2018-02)[2024-01-14].<https://digicollections.net/phint/2022/index.html#d/b.10.3.5>.  
(收稿日期:2024-01-31)
- 
- (上接第 528 页)
- [55] LEONARD J P, SHERMAN M L, FISHER G L, et al. Effects of single-dose interleukin-12 exposure on interleukin-12-associated toxicity and interferon-gamma production [J]. Blood, 1997, 90(7): 2541-2548.
- [56] SCHMIDTS A, WEHRLI M, MAUS M V. Toward Better Understanding and Management of CAR-T Cell-Associated Toxicity [J]. Annu Rev Med, 2021(72): 365-382.
- [57] RICHMOND J M, STRASSNER J P, ZAPATA L J R, et al. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo [J]. Sci Transl Med, 2018, 10(450): eaam7710.
- [58] TRAN G, ZAFAR S Y. Financial toxicity and implications for cancer care in the era of molecular and immune therapies [J]. Ann Transl Med, 2018, 6(9): 166.
- [59] MARGOLIN K, MORISHIMA C, VELCHETI V, et al. Phase I Trial of ALT-803, A Novel Recombinant IL15 Complex, in Patients with Advanced Solid Tumors [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(22): 5552-5561.
- [60] CHANDRASEKARAN S, KING M R. Microenvironment of tumor-draining lymph nodes: opportunities for liposome-based targeted therapy [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(11): 20209-20239.
- [61] SHETH R A, MURTHY R, HONG D S, et al. Assessment of Image-Guided Intratumoral Delivery of Immunotherapeutics in Patients With Cancer [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(7): e207911.  
(收稿日期:2024-01-26)