



一致性评价工作经验交流

NJCTQ New Plant 2.0

南京正大天晴制药有限公司 朱春霞

2018年10月

1

产品概况



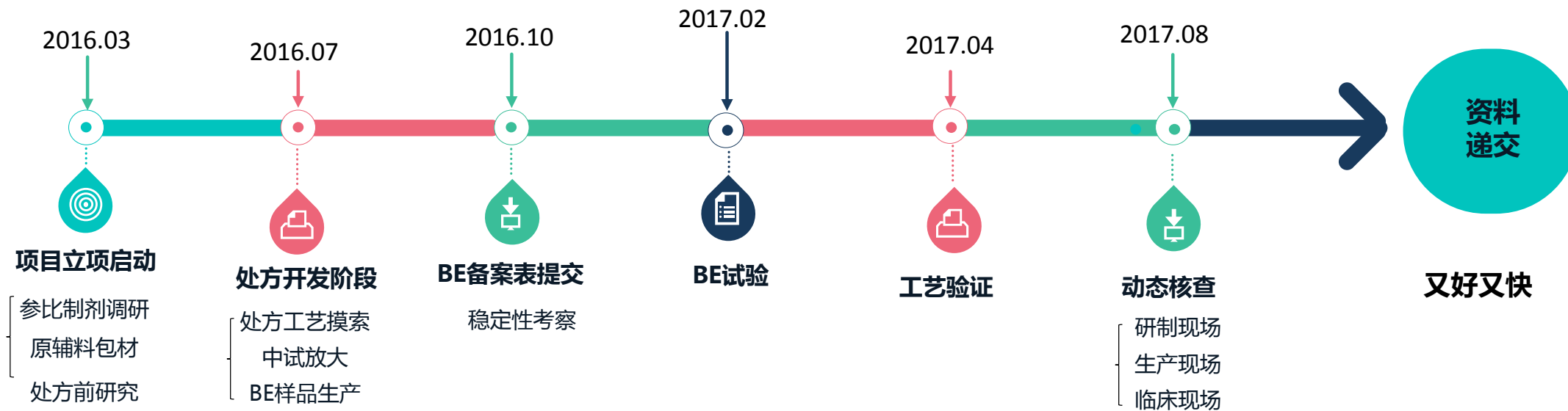
品种简介

- **品名**：瑞舒伐他汀钙片
- **商标名**：托妥
- **规格**：10mg(以瑞舒伐他汀计)
- **药品批准文号**：国药准字H20080670
- **市场信息**：2008年上市，上市后销量逐年上升，2017年销售额达7+亿元。
- 积极响应国家号召，启动仿制药质量和疗效一致性评价，对该品种现行处方组成、生产工艺进行优化，从而更好的保障产品安全、有效、质量可控。



一致性评价进展

瑞舒伐他汀钙片一致性评价工作流程



2017年12月首批通过一致性评价



1

项目准备



南京正大天晴制药有限公司文件

宁正大天晴〔2016〕01号

签发人：田舟山

关于成立产品一致性评价小组的决定

为广泛、深入、有效的推动产品一致性评价工作，响应国家政策，实现企业仿制药质量水平达到原研标准，特成立产品一致性评价工作小组。

一、组织架构

领导小组：[Red Bar]

秘书长：[Red Bar]

执行小组

组长：朱文华（兼项目负责人）

副组长：[Red Bar]

组员：[Red Bar]

[Red Bar]

[Red Bar]

一致性评价项目立项书

一、项目章程

1. 项目名称

口服固体制剂一致性评价

2. 项目背景

2012.01.20《国家药品安全“十二五”规划》国发【2012】5号：用5-10年时间，对2007年修订的《药品注册管理办法》实施前的仿制药，分期分批与仿制药进行对比研究，使仿制药与仿制药达到一致。

2012.11.22《全面征求〈仿制药质量一致性评价工作方案（征求意见稿）〉意见的通知》食药监注函【2012】227号。向社会公布征求意见。

2013.12.06《关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知》国食药监注【2013】34号：对2007年修订的《药品注册管理办法》实施前批准的基本药物和临床常用仿制药，分期分批进行质量一致性评价。开展顺序口服固体制剂首先。

2015.08.09 国务院关于印发改革药品医疗器械审评制度的意见国发【2015】44号：5个目标（其一：力争2018年底前完成国家基本药物口服制剂与参比制剂质量一致性评价），12项措施（其二：仿制药新定义：推进仿制药质量一致性评价，未按期通过，不予注册）

2015.10.30《关于征求普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则等意见的通知》食药监办药化管函【2015】663号：参比制剂、溶出、BE

2015.11.06 CFDA220和221号文：新注册分类，BE备案

3. 项目目标

六个固体品种2018年底前完成质量一致性评价（厄贝沙坦氢氯噻嗪片>瑞舒伐他汀钙>奥美沙坦酯>地奥司明>恩替卡韦>阿司地平）；

4. 项目发起人

田总 王总 朱总

一致性评价项目激励考核方案（2.0版）

一致性评价项目工作为公司2016年重点工作，关乎企业未来发展。为推动工作有序开展，2016年初，由一致性评价项目管理小组（以下简称“管理小组”）牵头成立了一致性评价项目实施小组（以下简称“实施小组”），实施小组成员来自于研发制剂、分析、临床、质量控制部，技术部等核心部门，项目组成立以来，工作配合默契，顺利推进，并取得了阶段性的成果。

为推进一致性评价项目工作高效率、高质量的完成，评估项目阶段性工作成果并考核实施小组，特制定项目激励考核方案。

一、考核目的

激励考核一致性评价项目实施小组成员，调动工作积极性，推进工作高效率、高质量的完成。

二、考核对象

实施小组全体成员，包括研究所制剂部、分析部、临床药理学部、注册部，质量控制部，技术部与生产车间。

三、考核方案

1、项目奖励制度

项目奖励额度根据产品一致性评价工作的难度、工作量来划分，单产品项目奖励基数按照 [Red Bar] 标准且略高，具体产品项目奖励额度如下：

产品名称	产品难度与工作量系数	项目奖励度
瑞舒伐他汀钙片(10mg)	1.0	※万元
瑞舒伐他汀钙片(5mg)	0.4	※万元
厄贝沙坦氢氯噻嗪片	1.2	※万元
奥美沙坦酯片	1.1	※万元
地奥司明片	1.4	※万元
恩替卡韦胶囊	1.0	※万元
恩替卡韦片	0.7	※万元

成立项目组，起草立项书，方案计划、激励政策



法规与技术指导原则

参加相关培训：官方组织、“同写意论坛”等
关注相关公众号，获取及时的信息资源

ICH Q1A-Q1F
ICH Q2
ICH Q3A-Q3F
.....

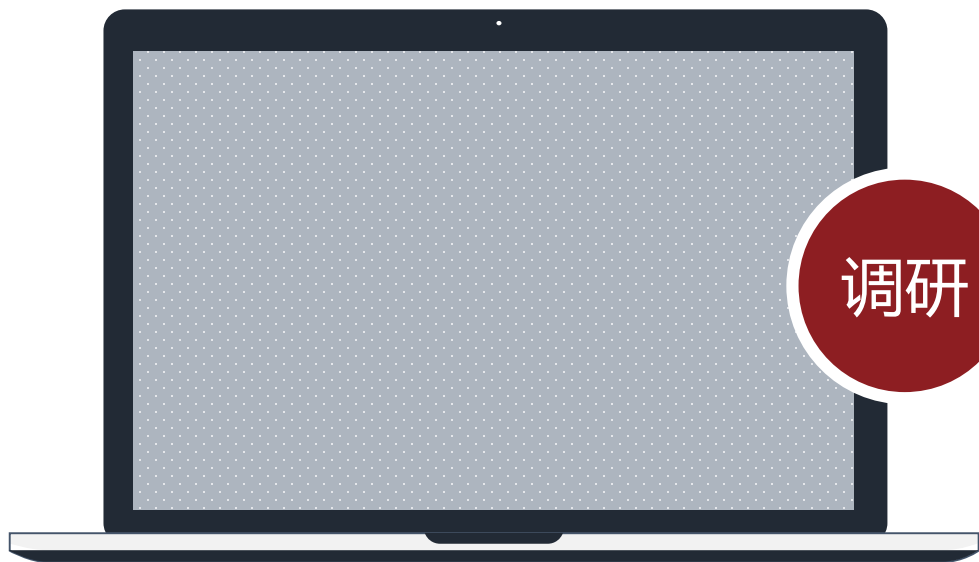
ICH指导原则

CDFA关于一致性评价法
规与技术指导原则

- «仿制药质量和疗效一致性评价工作程序»
- «普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则»
- «化学药品仿制药口服固体制剂一致性评价申报资料要求»
- «总局关于发布药物溶出度仪机械验证指导原则的通告(2016年第78号)»
- «化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则»
- «仿制药质量和疗效一致性评价研究现场核查指导原则（征求意见稿）»
- «化学仿制药口服固体制剂一致性评价复核检验技术指南（征求意见稿）»

.....





专利信息

Q1

国内外专利信息

特定专利信息：如原料晶型、制剂处方等

处方工艺信息

Q2

阿根廷、以色列：药物、食品与医疗技术管理局

原辅料供应商处信息获取

质量标准

Q3

原料质量标准

制剂质量标准

临床药理信息

Q4

生物等效性试验文献信息

药理毒理信息



项目准备

参比制剂



参比制剂选择

选择CFDA已经公布的目录内的参比制剂；
未公布的选择原研原研所在国生产的。



参比制剂备案

及时提交参比制剂备案信息；
可跟CFDA进行信息沟通。

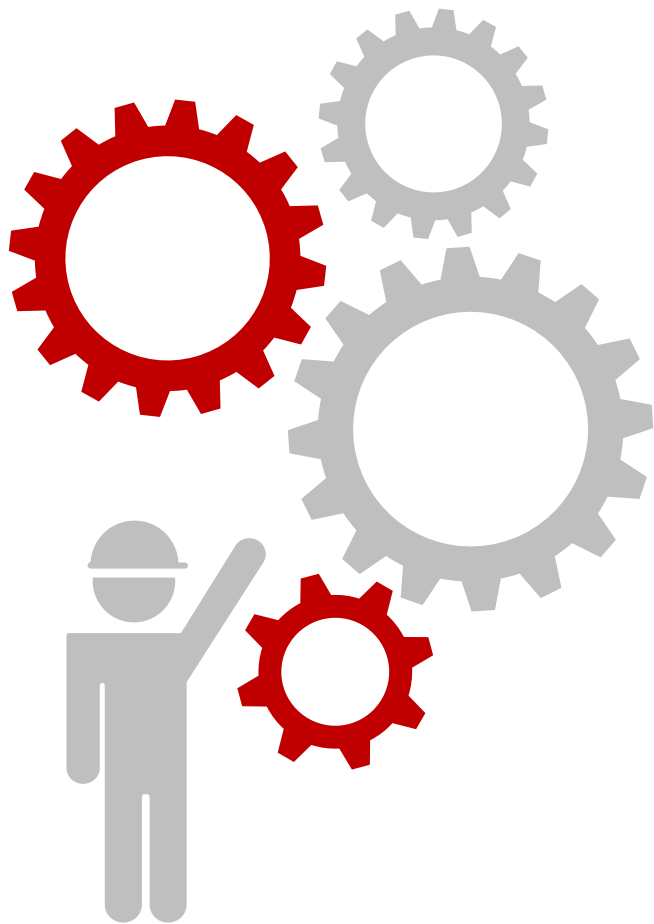


参比制剂购买

多国家地区上市不同包装形式的建议做同步考察研究；
药学研究可以走代购流程，临床用必须走一次性进口流程；
建议购买多批次产品，三个批号以上，购买困难的建议一次性购足；
近效期样品。



原辅料包材



原料

供应商审计：

- ✓ 原料质量（是否存在潜在的变更，是否会影响制剂）；
- ✓ 长期供货能力、合作意愿（相关资料的索取，DMF资料）。

辅料

国内外辅料评估对比：

- ✓ 理化性质、国内型号是否齐全、稳定均一性；
- ✓ 国外辅料是否进行备案登记，关联审批的风险。

包材

- ✓ 与原研包装一致，
- ✓ 多种包装形式考察方案，多种包材备选。

2

产品开发





制剂工作

原注册资料与在产产品评估；
处方工艺开发思路与方案。

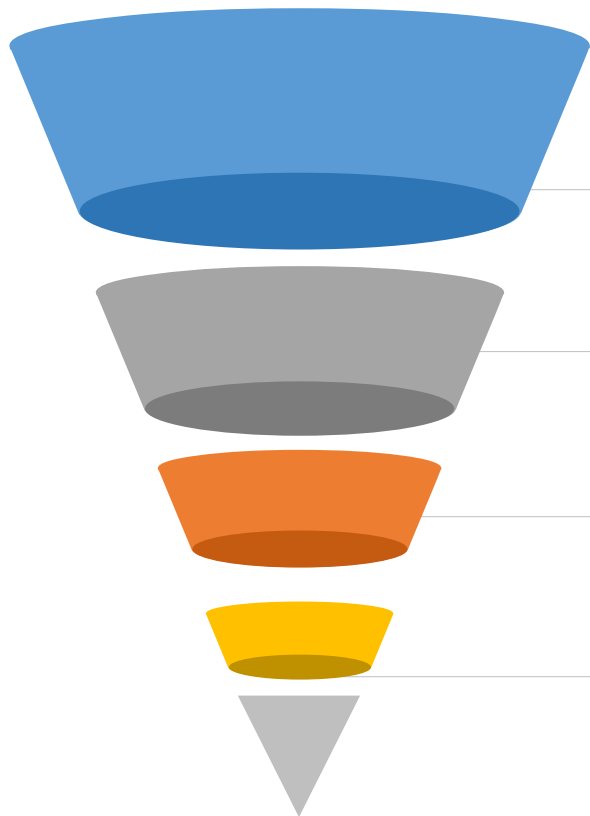
分析工作

质量研究思路与方案；
部分委外检验项目洽谈。

临床工作

接洽合适的临床单位与分析统计单位；
临床设计方案启动。

参比制剂研究



物理性质：规格、重量、形状等



处方组成：辅料种类、型号规格



工艺研究：制粒方式、包衣目的等



溶出研究：参考日本橙皮书、FDA溶出数据库，崩解现象、多介质溶出条件、表面活性剂比例摸索

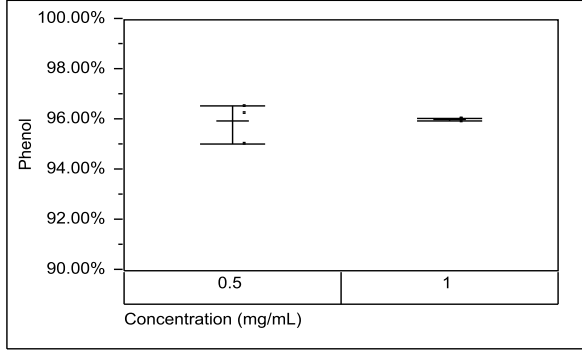


杂质研究有关物质对比研究

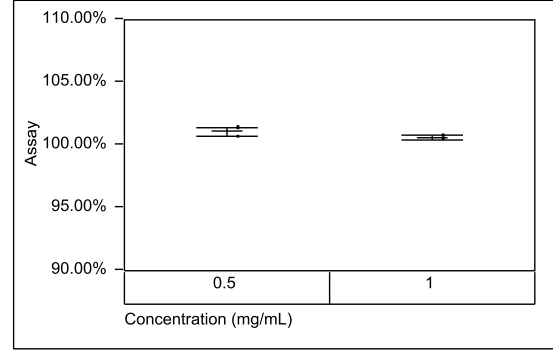
剖析



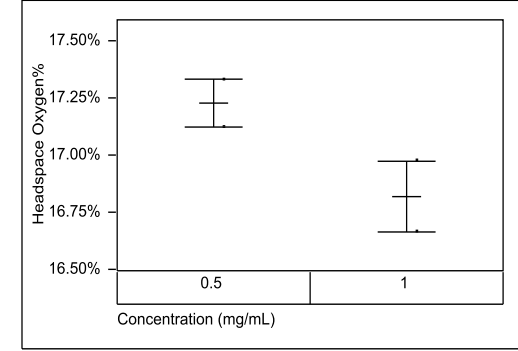
参比评价



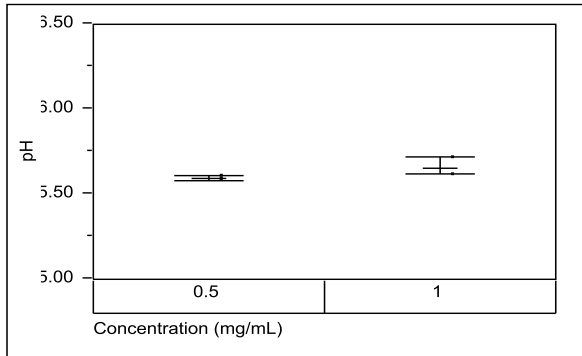
Phenol



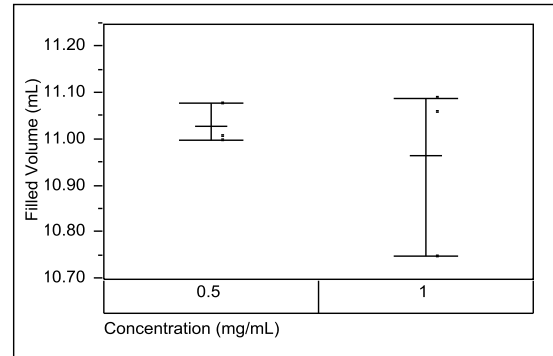
Assay



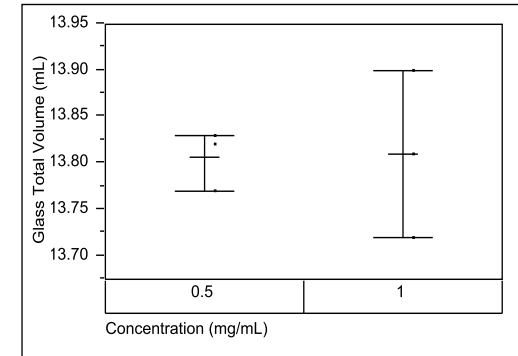
Headspace Oxygen%



pH



Filled Volume



Glass Total Volume



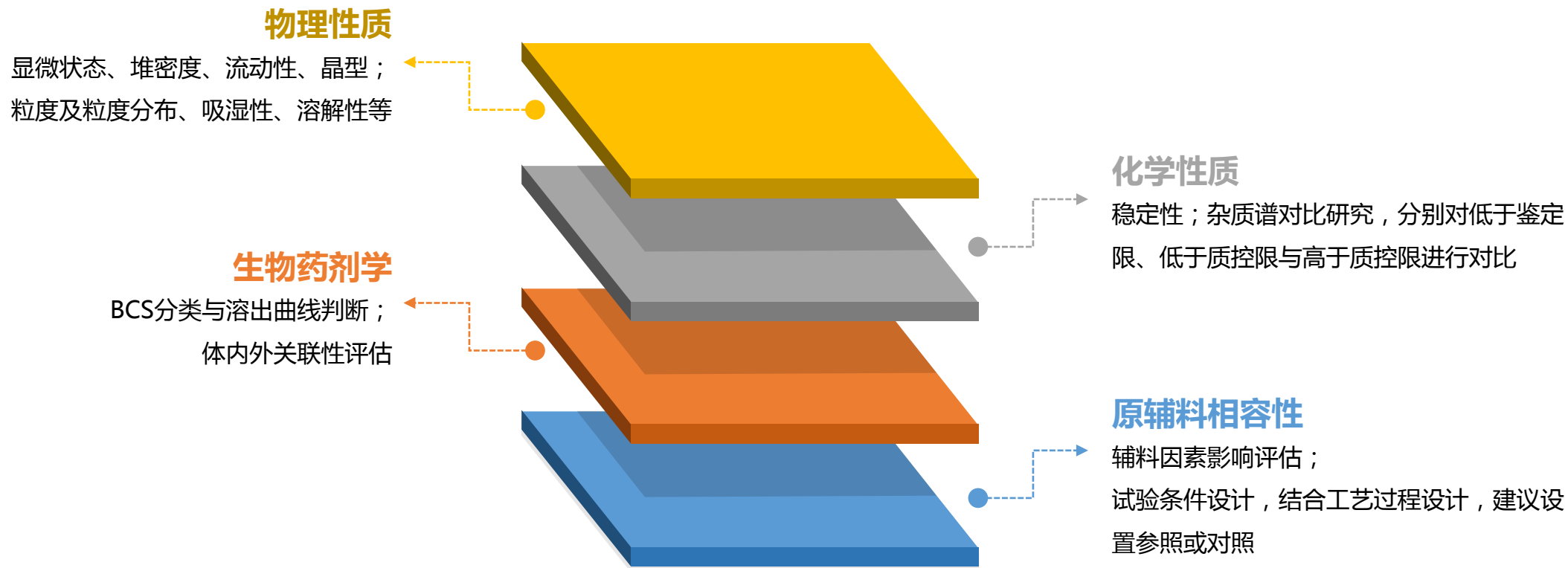
产品开发

制剂开发—目标与属性

Table 4. Quality Target Product Profile (QTPP) for Generic Acetripitan Tablets, 20 mg

QTPP Elements		Target	Justification
Dosage form		Tablet	Pharmaceutical equivalence requirement: same dosage form
Dosage design		Immediate release tablet without a score or coating	Immediate release design needed to meet label claims
Route of administration		Oral	Pharmaceutical equivalence requirement: same route of administration
Dosage strength		20 mg	Pharmaceutical equivalence requirement: same strength
Pharmacokinetics		Immediate release enabling T_{max} in 2.5 hours or less; Bioequivalent to RLD	Bioequivalence requirement Needed to ensure rapid onset and efficacy
Stability		At least 24-month shelf-life at room temperature	Equivalent to or better than RLD shelf-life
Drug product quality attributes	Physical Attributes	Pharmaceutical equivalence requirement: Must meet the same compendial or other applicable (quality) standards (i.e., identity, assay, purity, and quality).	
	Identification		
	Assay		
	Content Uniformity		
	Dissolution		
	Degradation Products		
	Residual Solvents		
	Water Content		
Microbial Limits			
Container closure system		Container closure system qualified as suitable for this drug product	Needed to achieve the target shelf-life and to ensure tablet integrity during shipping
Administration/Concurrence with labeling		Similar food effect as RLD	RLD labeling indicates that a high fat meal increases the AUC and C_{max} by 8-12%. The product can be taken without regard to food.
Alternative methods of administration		None	None are listed in the RLD label.

Note to Reader: The quality target product profile (QTPP) is “a prospective summary of the quality characteristics of a drug product that ideally will be achieved to ensure the desired quality, taking into account safety and efficacy of the drug product.”¹ The QTPP is an essential element of a QbD approach and forms the basis of design of the generic product. For ANDAs, the target should be defined early in development based on the properties of the drug substance (DS), characterization of the RLD product and consideration of the RLD label and intended patient population. The QTPP includes all product attributes that are needed to ensure equivalent safety and efficacy to the RLD. This example is for a simple IR tablet; other products would include additional attributes in the QTPP. By beginning with the end in mind, the result of development is a robust formulation and manufacturing process with a control strategy that ensures the performance of the drug product.

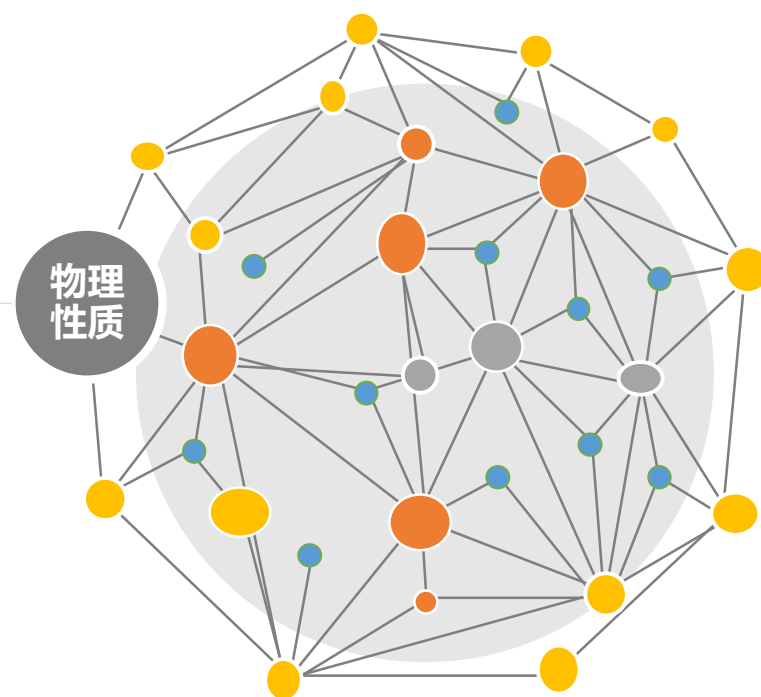


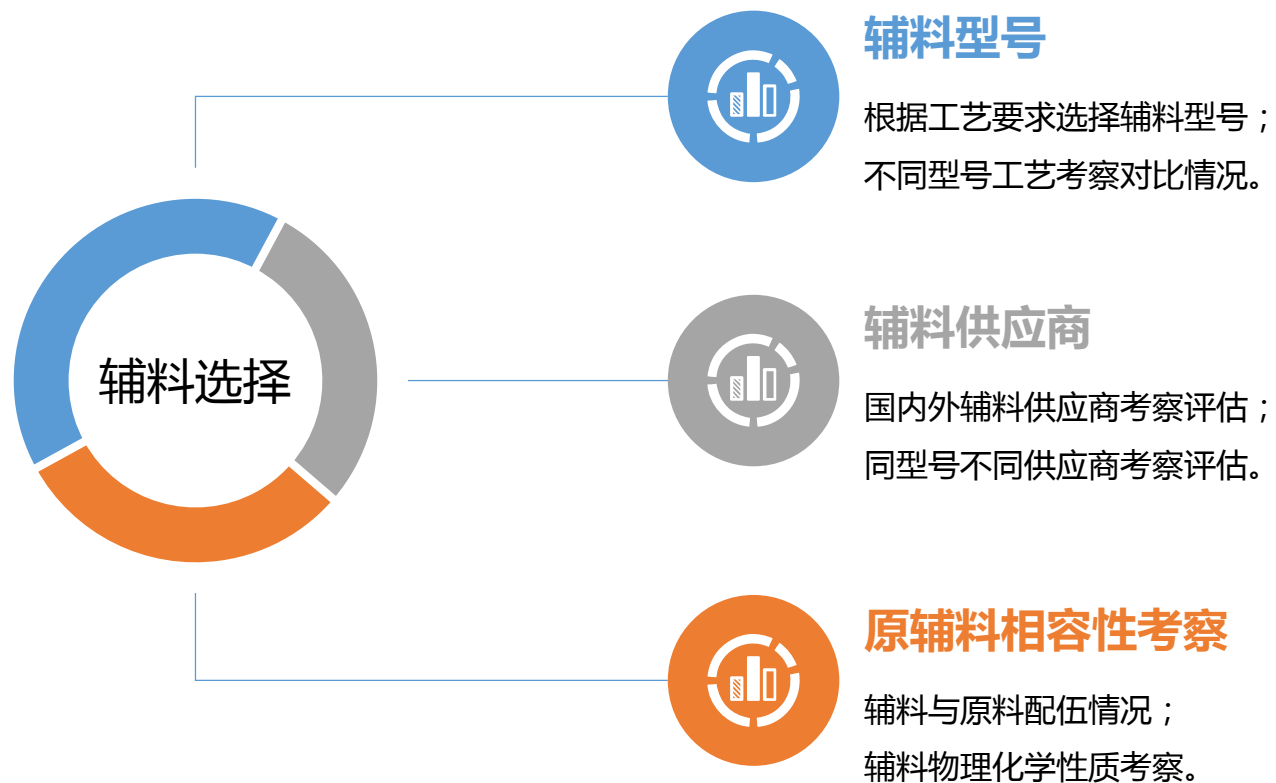
晶型控制

- 影响：药物溶出行为、稳定性
- 控制措施：
 - 选用与原研一致的晶型；
 - 与供应商签订质量协议；
 - 定期检测原料晶型；

粒径控制

- 影响：溶出行为、混合均一性、含量均匀度
- 控制措施：
 - 筛选最适合的原料粒径范围；
 - 与供应商签订质量协议；
 - 每批次原料粒径检测；





产品开发

小试研究

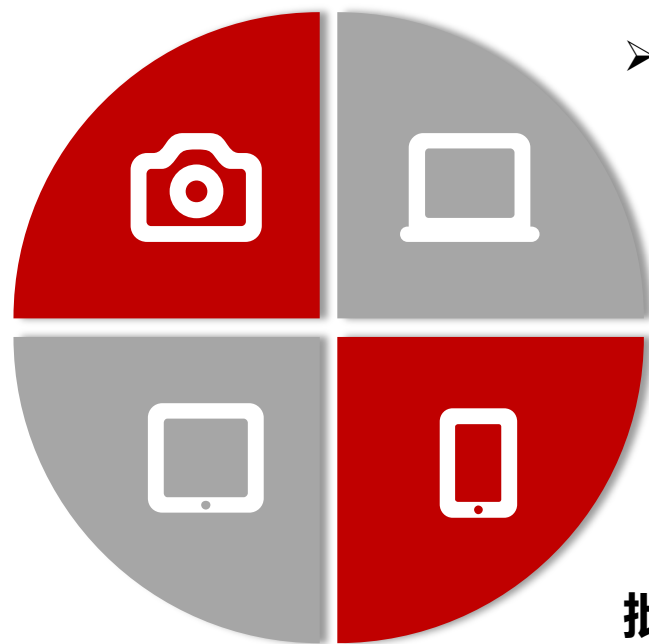
在了解在产产品生产信息的基础上，
结合现有生产设备，
深入进行全面的基础研究，
并尽量模拟生产状态和过程，
掌握影响制剂处方工艺、质量属性的方方面面。

工艺选择

- 不同制粒工艺考察对比；
- 掌握产品质量属性。

参数放大

- 参数设置，设计合理区间；
- 考察放大适应性。



设备选择

- 选择与大生产设备原理一致的小设备；
- 减少手工操作。

批量选择

- 结合大生产、小试设备设计；
- 不宜过小。





要点

Q1

溶出仪选择

机械加工的精度
垂直晃动度

Q2

机械校验

半年一次

Q3

溶出曲线选择

有区分力
关注溶出现象

Q4

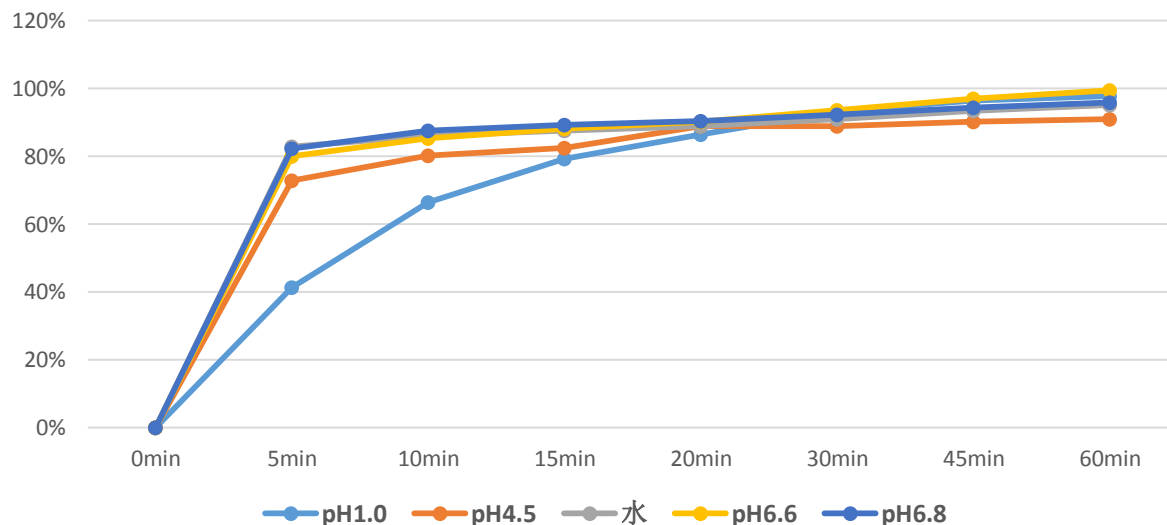
取样点设计



瑞舒伐他汀钙片溶出曲线测试

- FDA溶出曲线数据库：桨法，50r/min，900ml，0.05mol/L枸橼酸缓冲液为溶出介质，取样时间为10min、20min、30min、45min；
- 结合FDA溶出数据库、《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》、进口注册标准，选择水、0.1mol/L盐酸溶液（pH1.0）、pH4.5醋酸盐缓冲液、pH6.8磷酸盐缓冲液以及pH6.6枸橼酸缓冲液这五种介质对本品的溶出情况进行考察，瑞舒伐他汀钙在各介质中均能满足漏槽条件；

瑞舒伐他汀钙片溶出曲线



中试研究

结合对工艺的了解，
重点对关键工艺步骤、关键工艺参数及放大存在的问题进行研究，
确定商业化生产的工艺参数



■ 中试放大

根据小试工艺规模与拟定的大生产规模，进行必要的逐级中试放大研究。

■ 设备选择

选择合适的中试设备，尽量与大生产设备保持原理一致。

■ 参数控制

- 放大后问题研究；
- 参数区间设置与考察验证。

■ 稳定性批次

- 批量至少为工业化生产的十分之一以上；
- 稳定性放样考察。



产品开发

工艺考察

[1] 原辅料；
原辅料粒径筛选考察

[3] 压片工艺：
片芯硬度考察、压片速度与压力影响、片重差异考察

[4] 包衣工艺：
包衣增重考察、包衣时间优化

[5] 包装工艺：
包装材料选择、稳定性考察

[2] 混合工艺：
混合顺序、混合时间、转速；



1



制剂质量标准

USP、JP、EP制剂质量标准对比；
方法选择与杂质限度拟定（结合包装形式）。



2 分析方法开发验证

有关物质、含量、溶出、微生物；
原料杂质与制剂杂质控制思路。

3



溶出曲线对比

多批次批间一致性对比考察；
批内一致性对比考察。



4

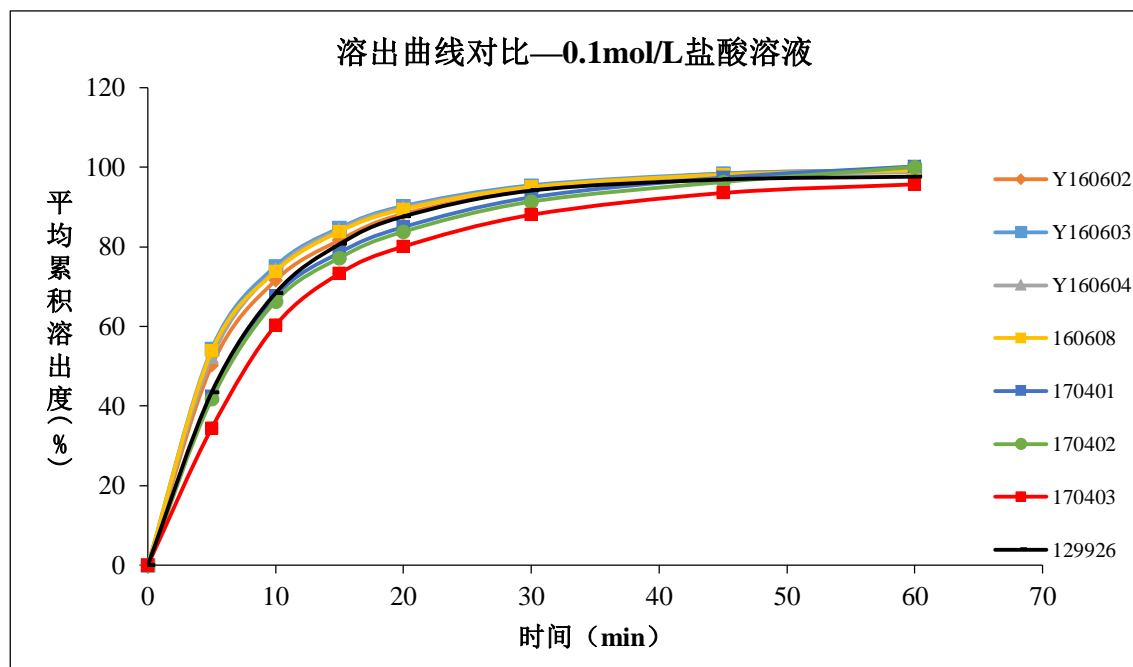
稳定性与影响因素

晶型稳定性考察；
制剂影响因素考察；
稳定性考察（中间条件设置，包装形式）。

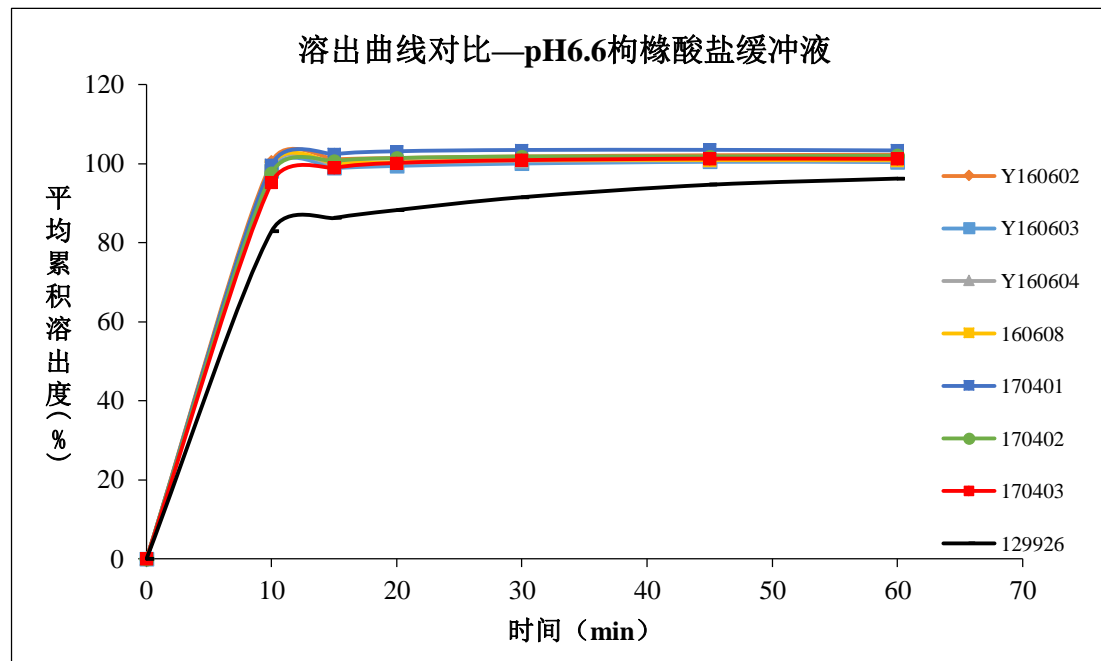


批间溶出曲线对比

共进行五种介质溶出曲线考察，多批次溶出数据表明：我公司产品批间差异小，且均能与原研拟合。



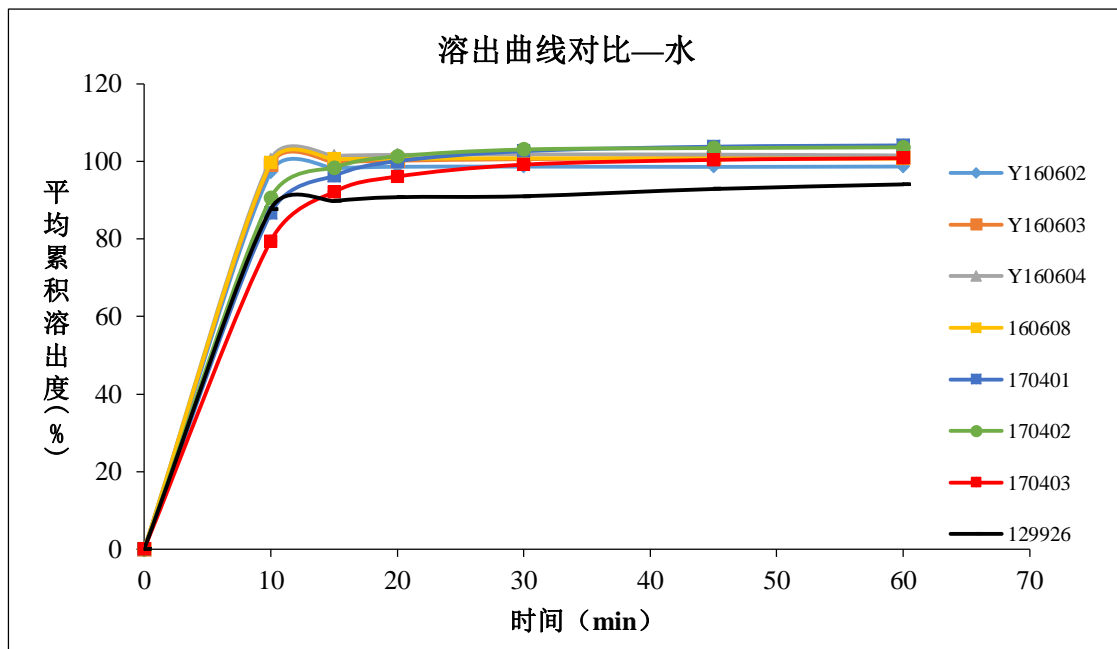
0.1mol/L盐酸溶液中的溶出曲线 (f2均大于50)



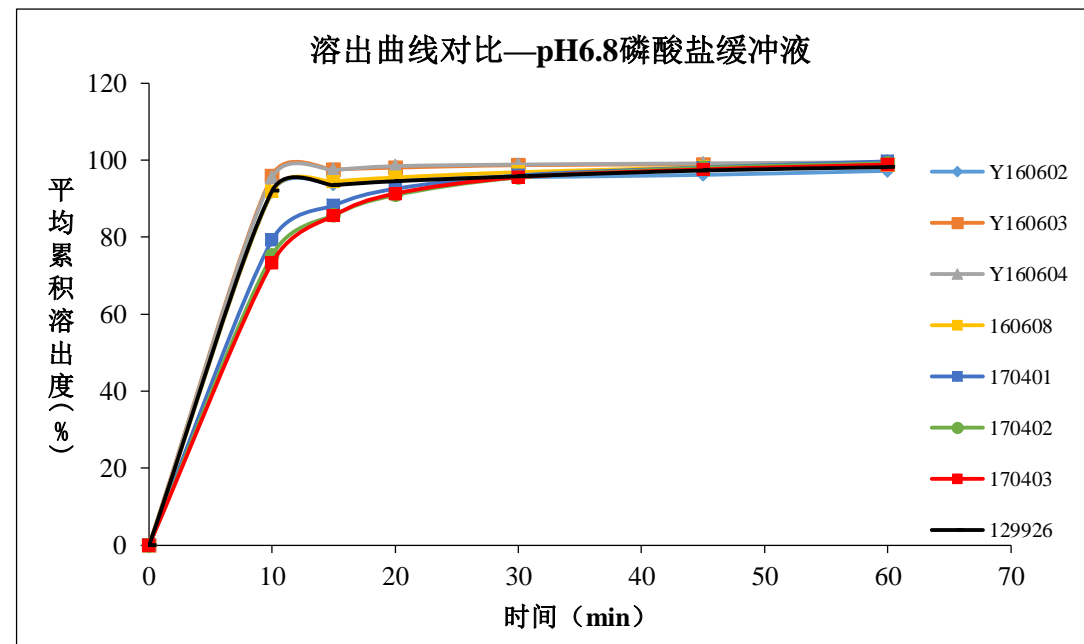
枸橼酸盐缓冲液 (pH6.6) 中的溶出曲线 (15min > 85%)



批间溶出曲线对比



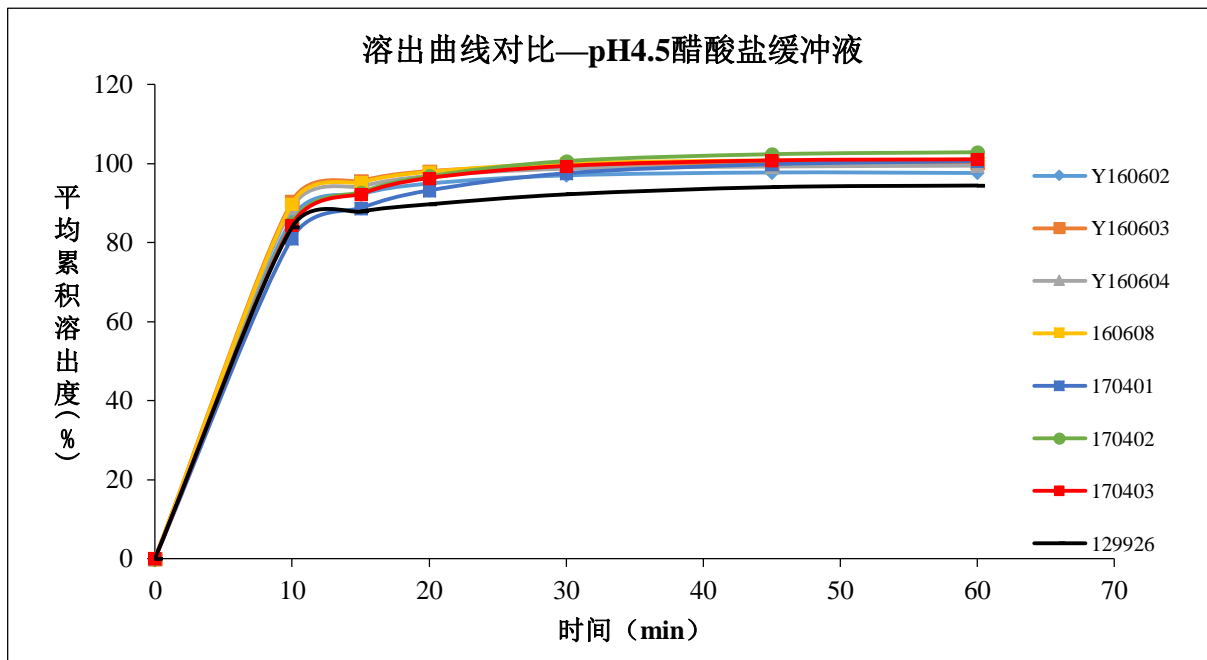
水中的溶出曲线 (15min > 85%)



磷酸盐缓冲液 (pH6.8) 中的溶出曲线 (15min > 85%)



批间溶出曲线对比

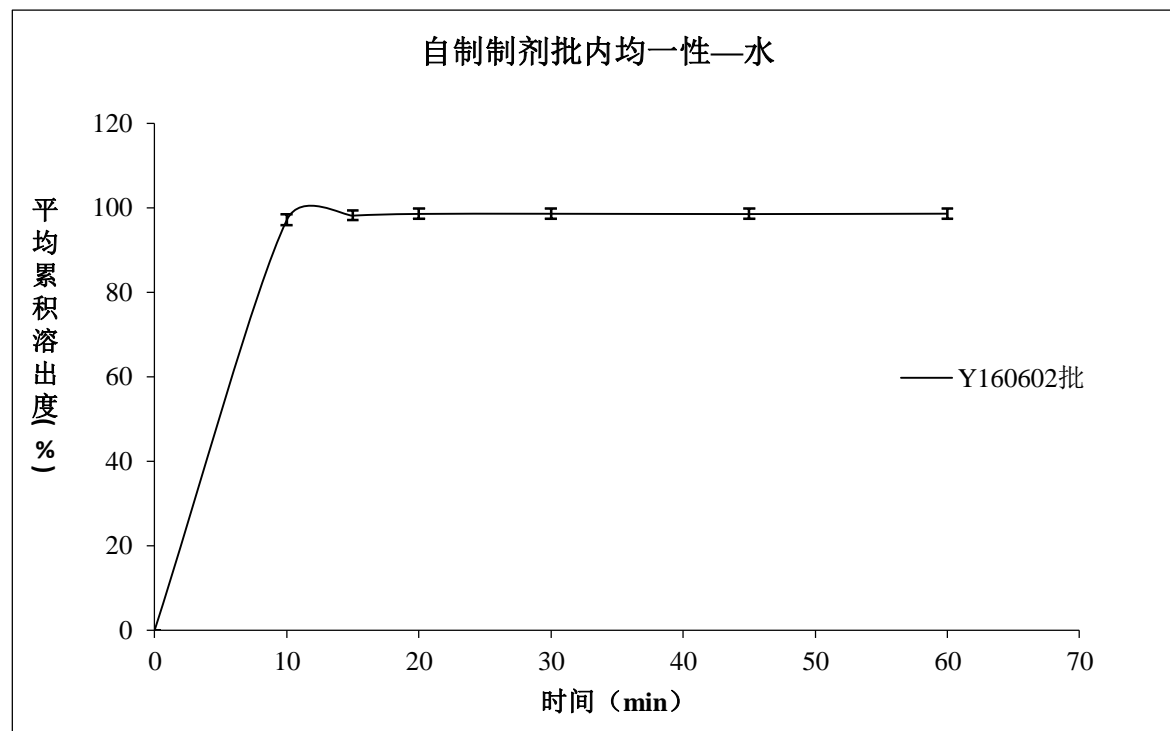
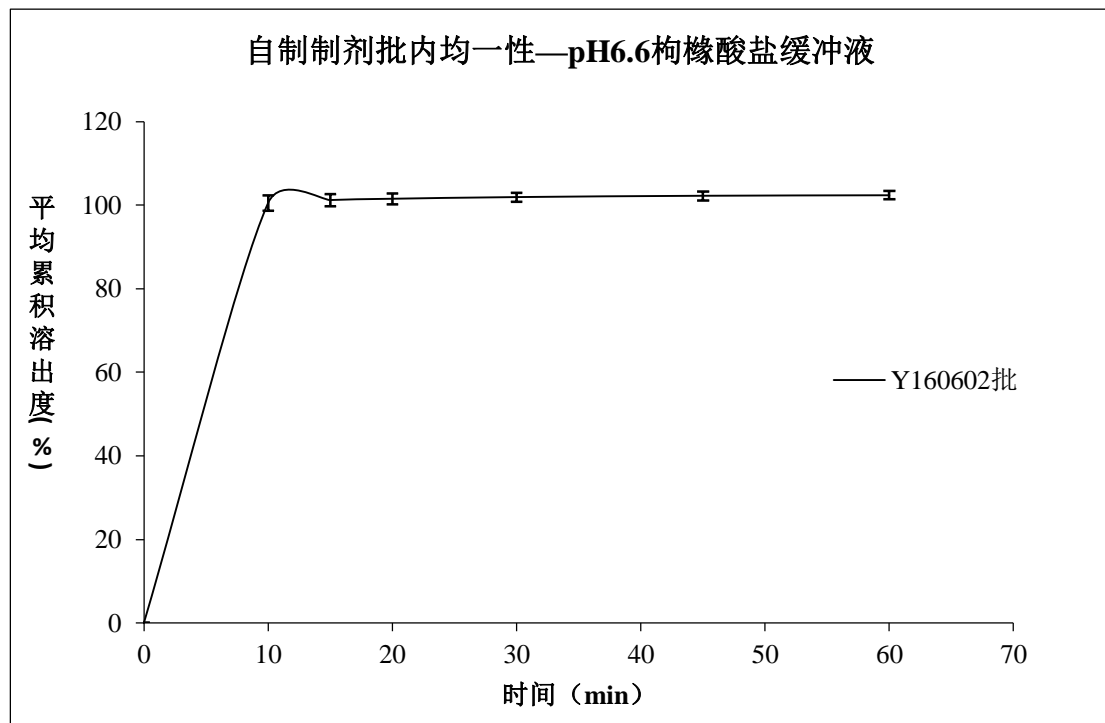


醋酸盐缓冲液 (pH6.8) 中的溶出曲线 (15min > 85%)

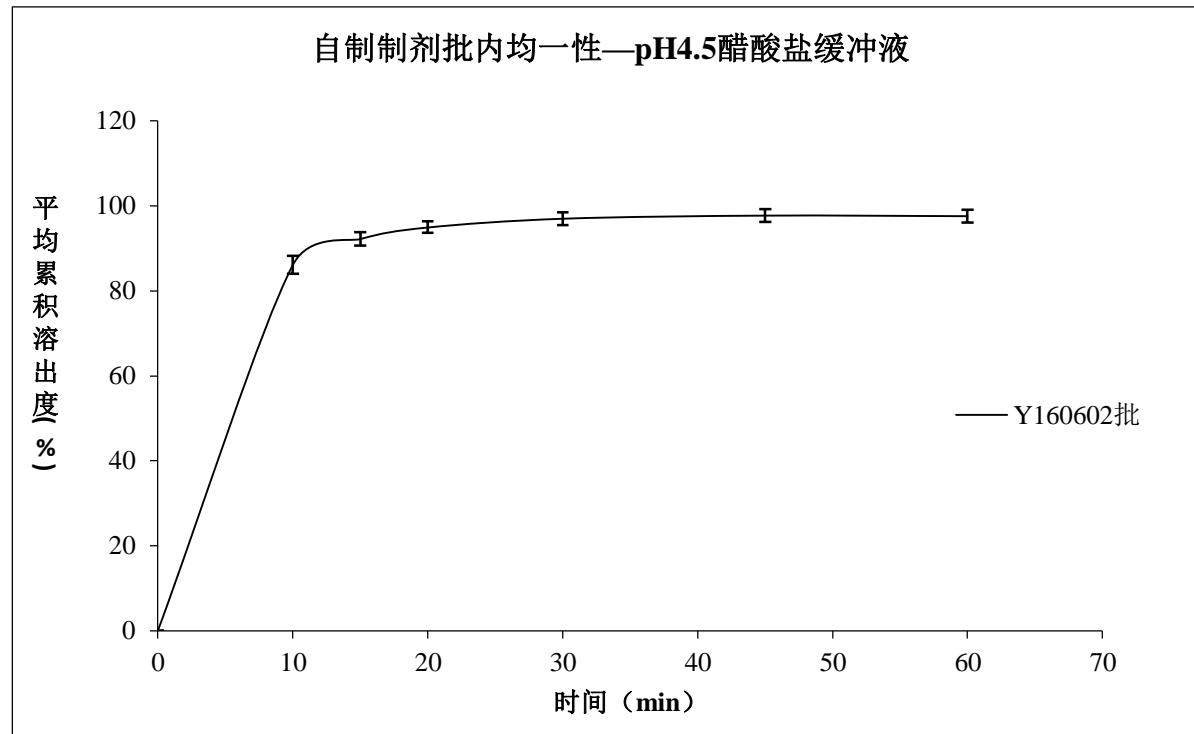
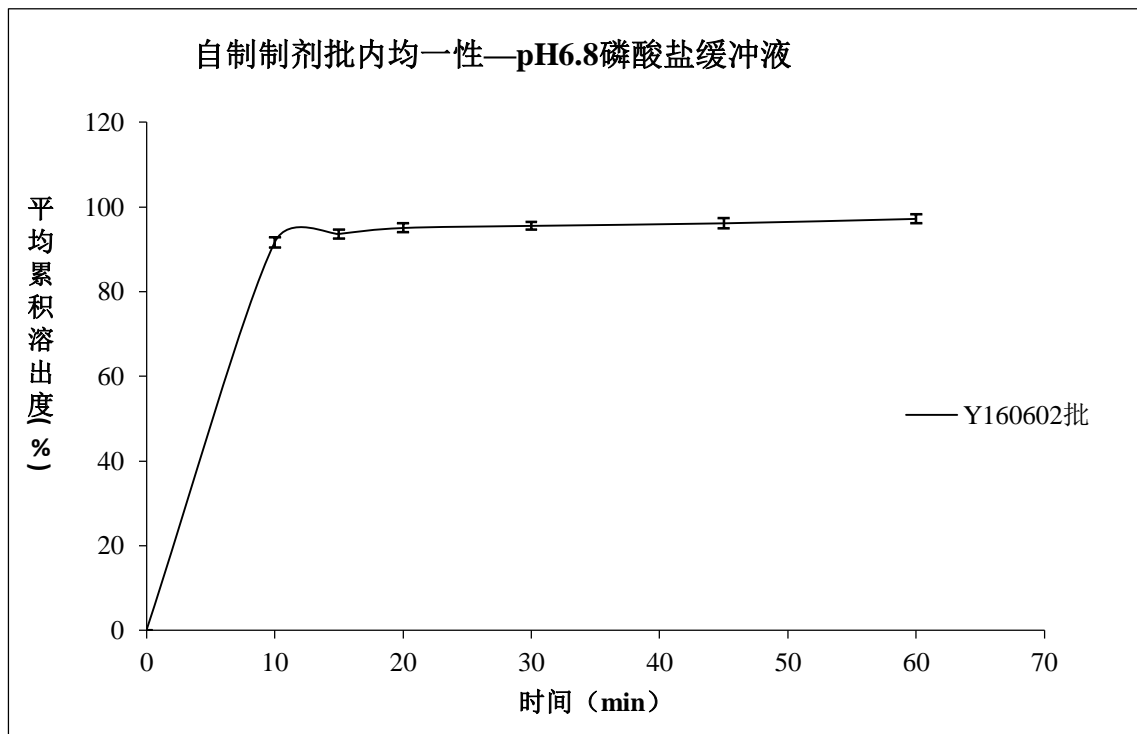


产品开发

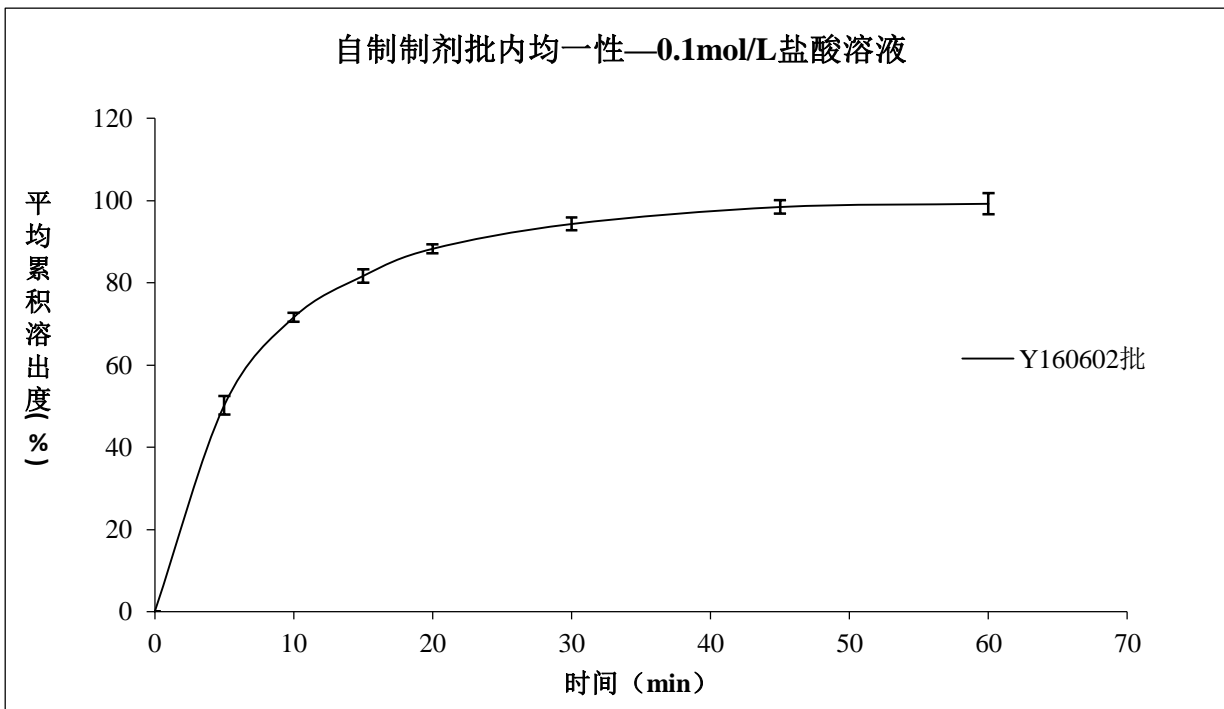
批内一致性：各介质中每个取样点平均累积溶出度SD和RSD均小于5%



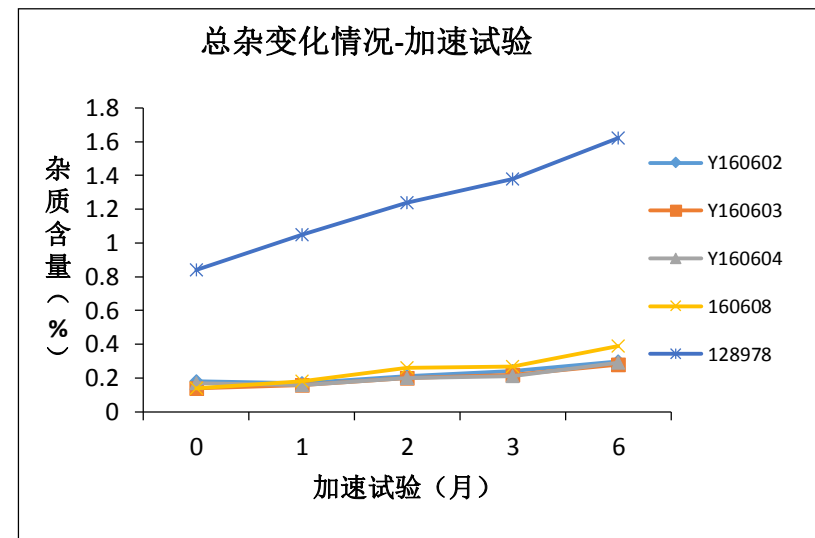
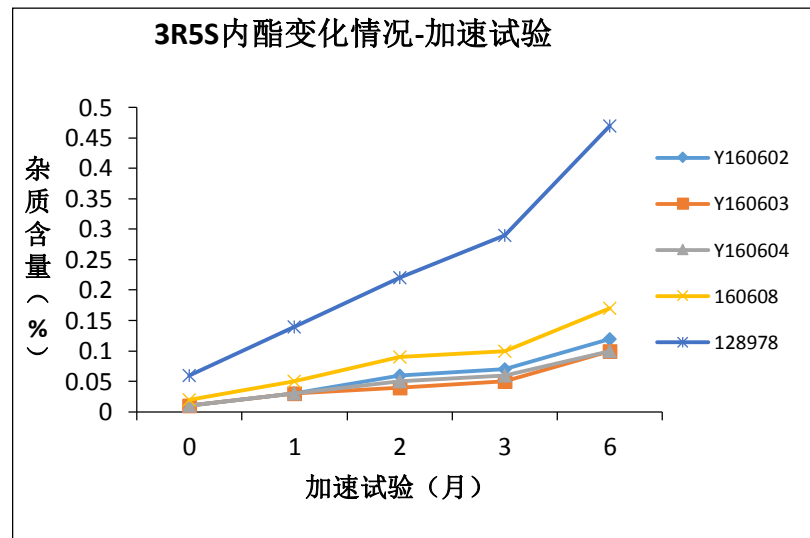
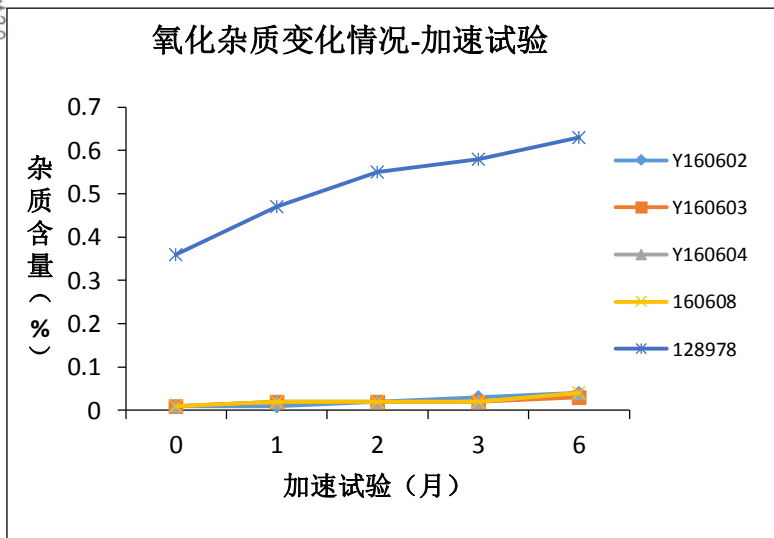
批内一致性：各介质中每个取样点平均累积溶出度SD和RSD均小于5%



批内一致性：各介质中每个取样点平均累积溶出度SD和RSD均小于5%



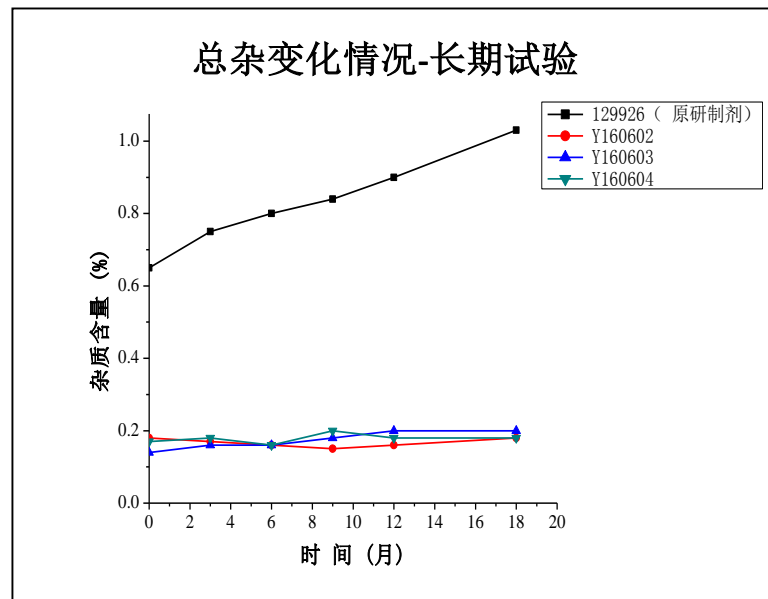
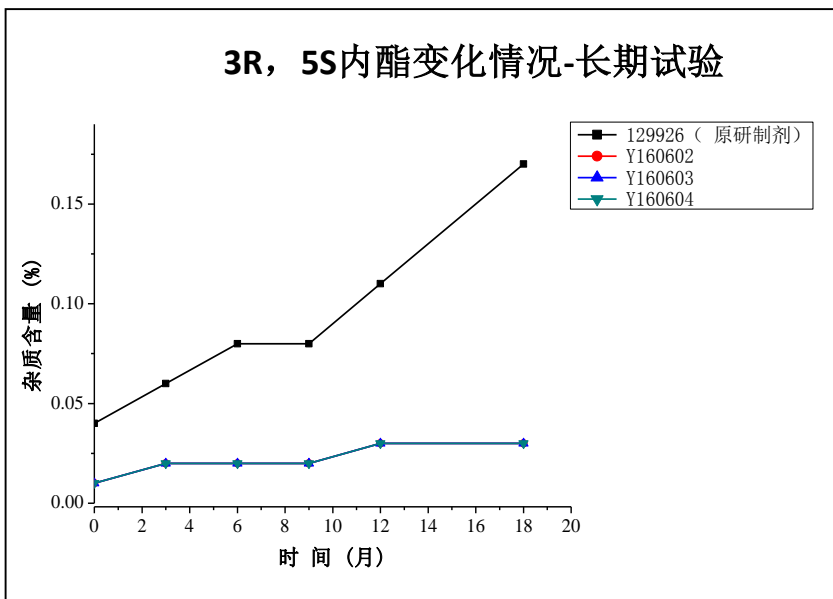
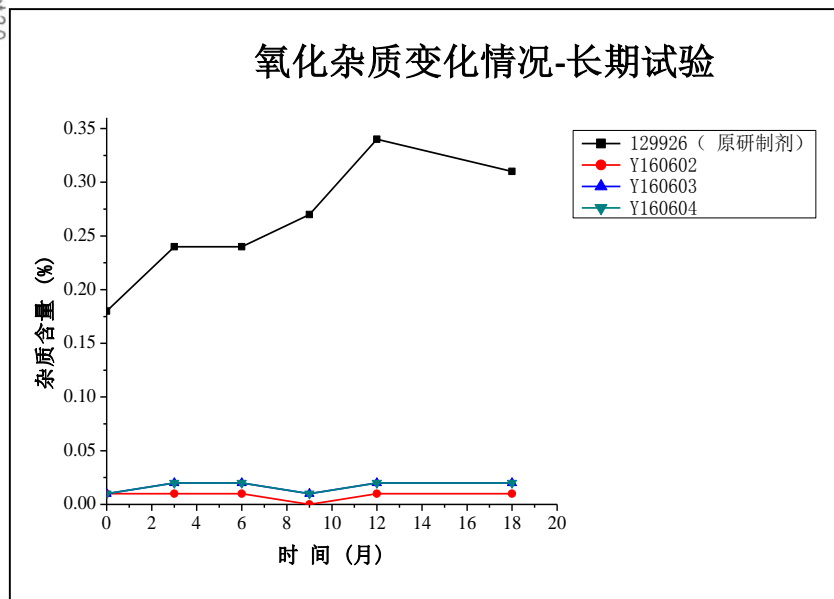
加速试验-总杂及主要降解杂质：瑞舒伐他汀氧化杂质、瑞舒伐他汀内酯 (3R,5S)



中试三批、BE批次加速试验稳定性数据与原研制剂 (128978) 对比



长期试验-总杂及主要降解杂质：瑞舒伐他汀氧化杂质、瑞舒伐他汀内酯（3R,5S）



长期试验稳定性数据与原研制剂对比



BE批次研究



处方工艺

生产处方工艺、设备与批量能与未来商业化批量保持一致。



稳定性考察

稳定性与影响因素试验；
加速与产期稳定性样品溶出曲线考察。



技术转移

制剂、分析技术转移；
QC承担所有项目检验工作。



BE试验备案

BE备案资料的准备与递交；
资料的初步审核。

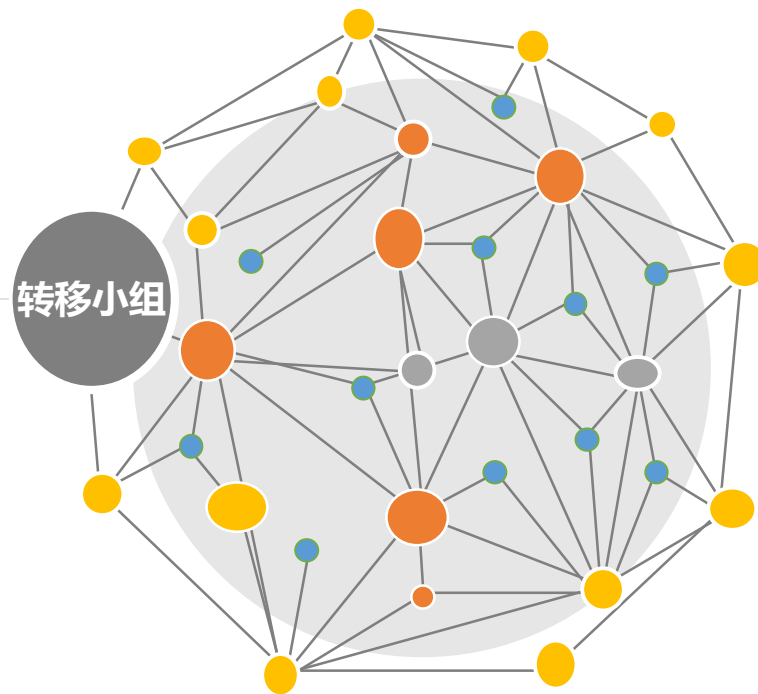


转出方

- 研发部门
 - 中试总结报告
 - 工艺验证方案
 - 清洁方案
 - 分析方法转移方案

转入方

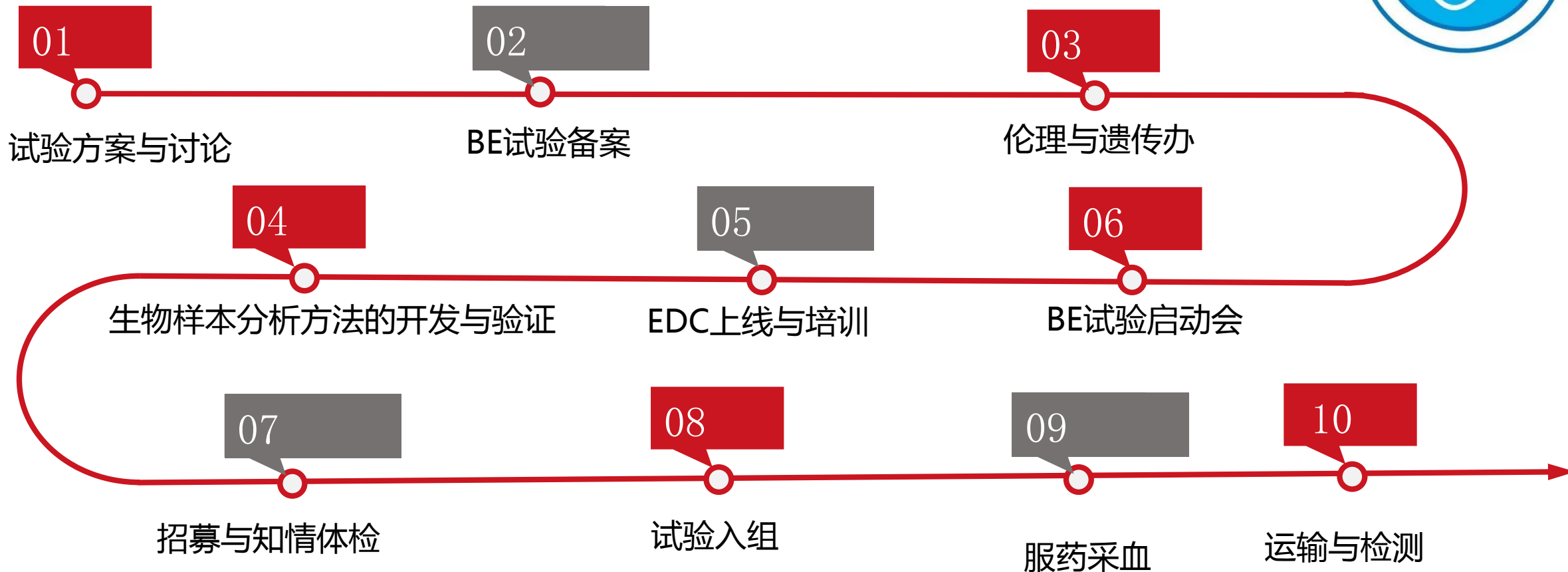
- 生产质量部门
 - 共线风险评估；
 - 设备匹配性确认；验证/确认
 - 人员培训 SOP制定



产品开发

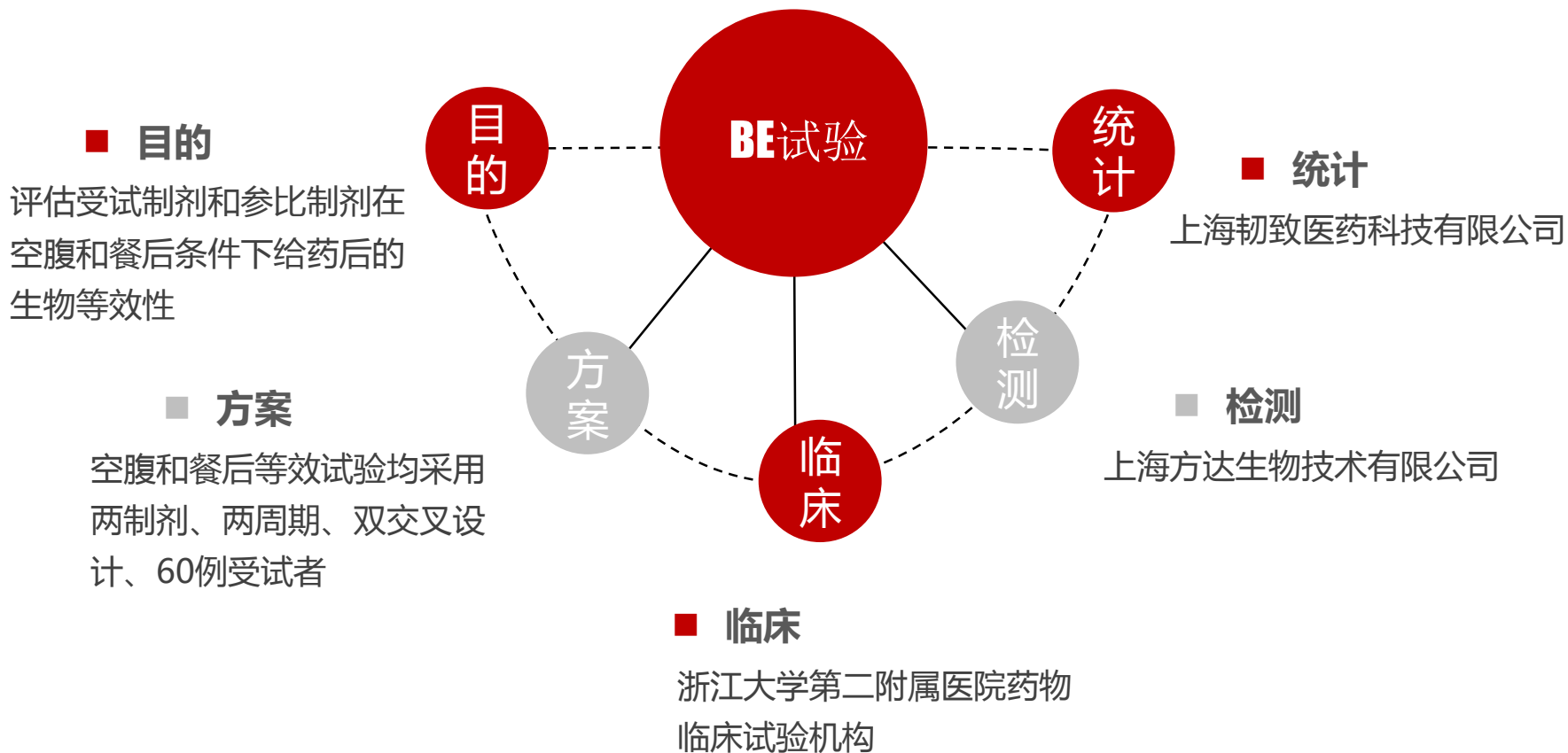


BE试验开展





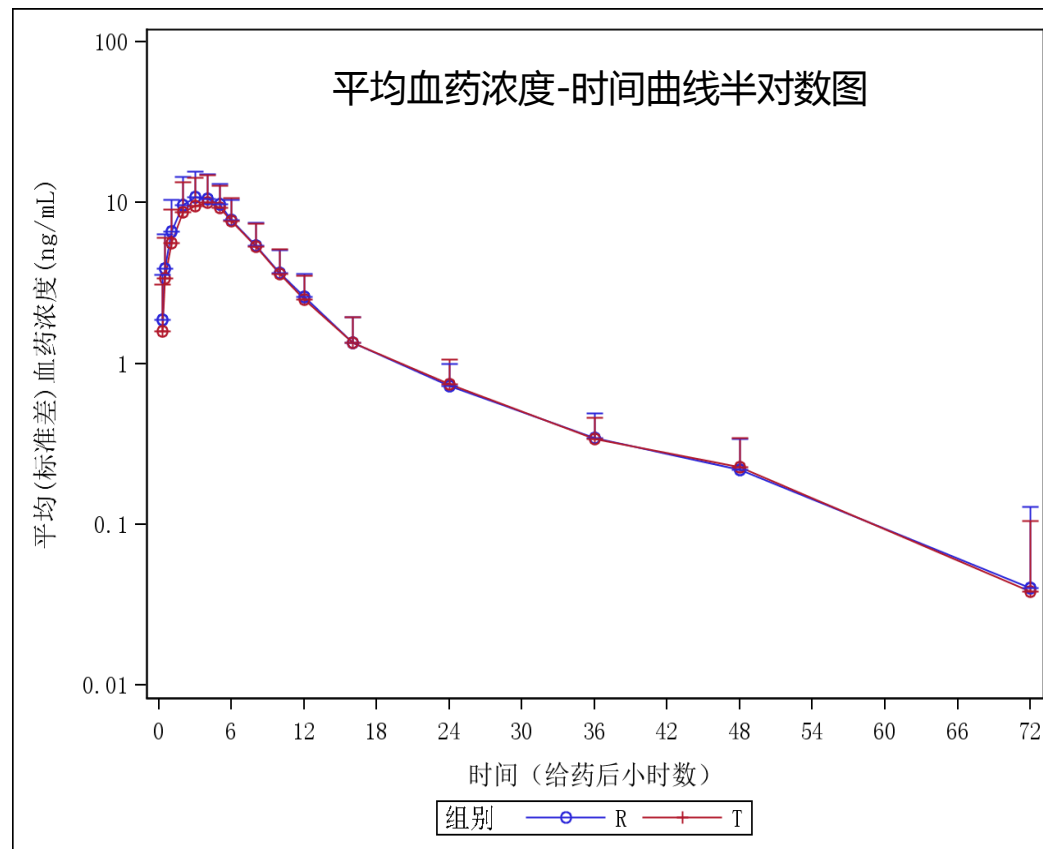
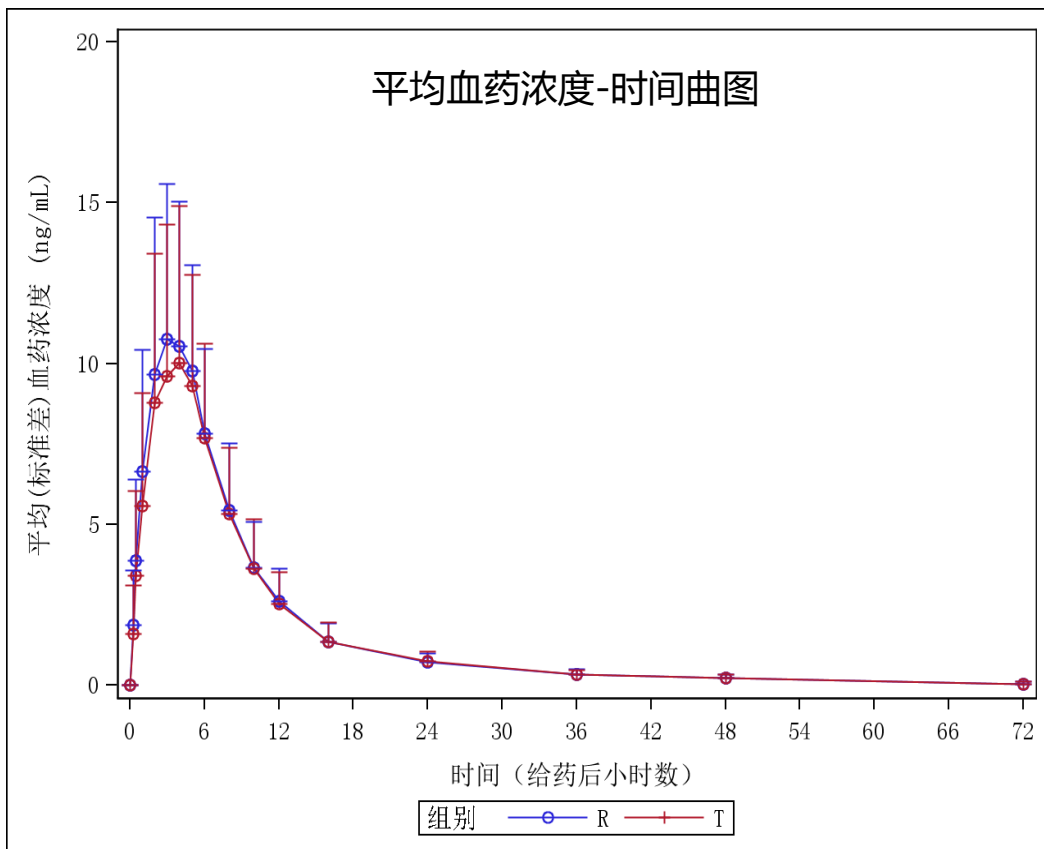
“以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究”





空腹状态

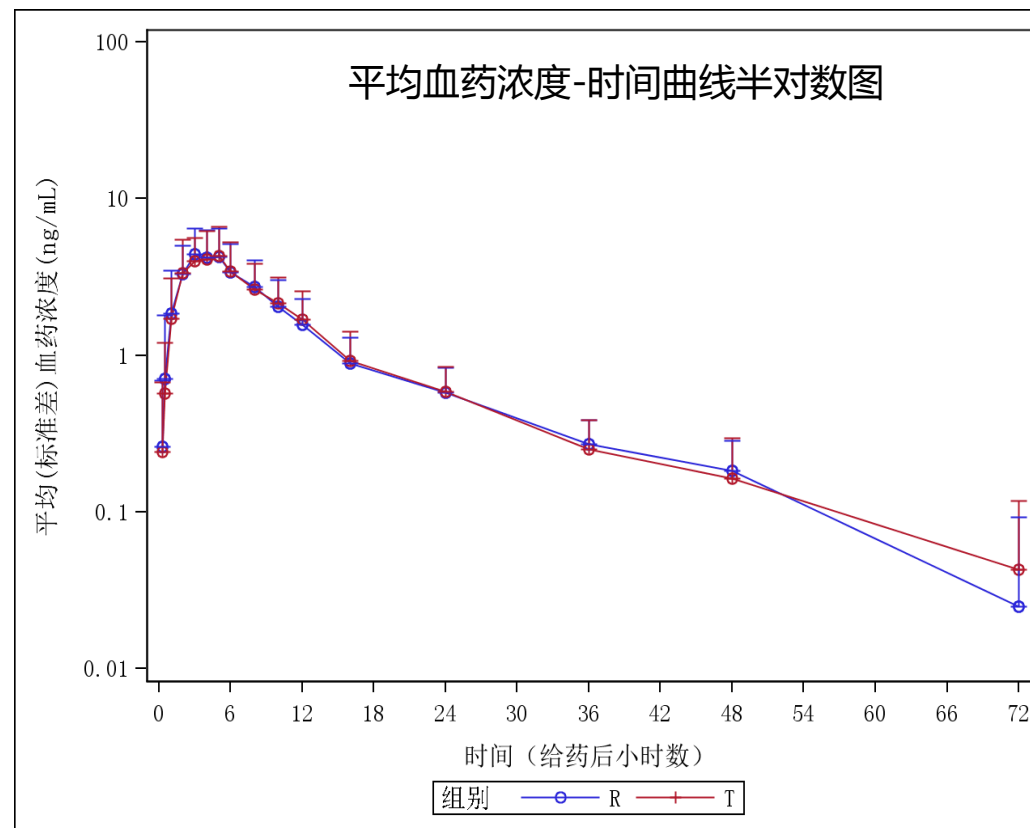
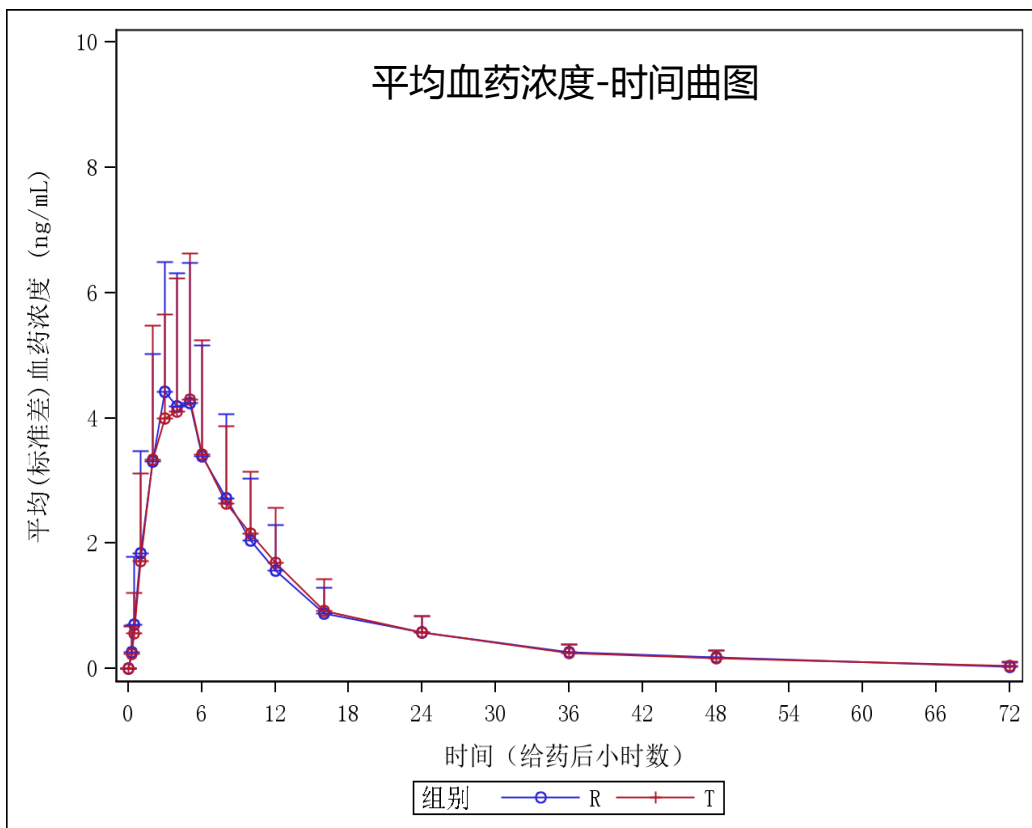
服用受试制剂和参比制剂后血药浓度变化情况





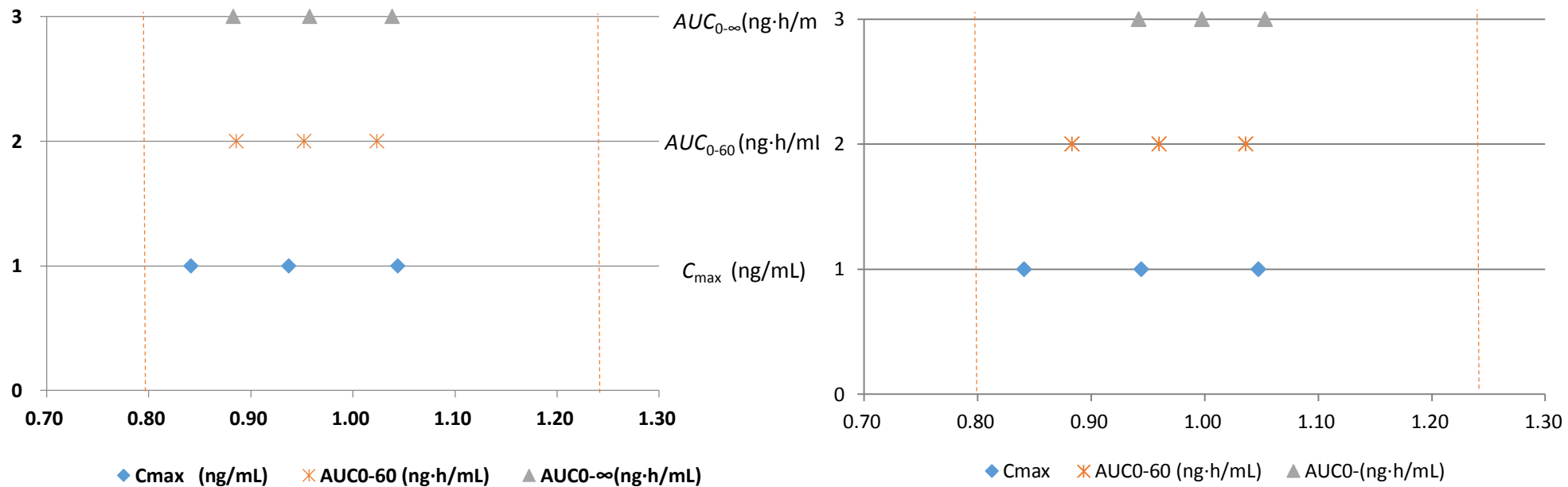
餐后状态

服用受试制剂和参比制剂后血药浓度变化情况





● 受试制剂T和参比制剂R后的瑞舒伐他汀 C_{max} 、 AUC_{0-60} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的90%置信区间分布：



空腹与餐后试验结果表明，瑞舒伐他汀钙 $\ln AUC_{0-t}$ 、 $\ln AUC_{0-\infty}$ 、 $\ln C_{max}$ 几何均数比值的90%(1-2 α ， $\alpha=0.05$)置信区间均在80.00%~125.00%之间，故判定受试制剂与参比制剂生物等效。



工艺验证实施

- 对中试研究确认的工艺参数进行确认；
- 批量、设备、工艺处方与商业化生产一致



文件与记录

- 起草正式的工艺规程、批记录与操作SOP；

稳定性考察

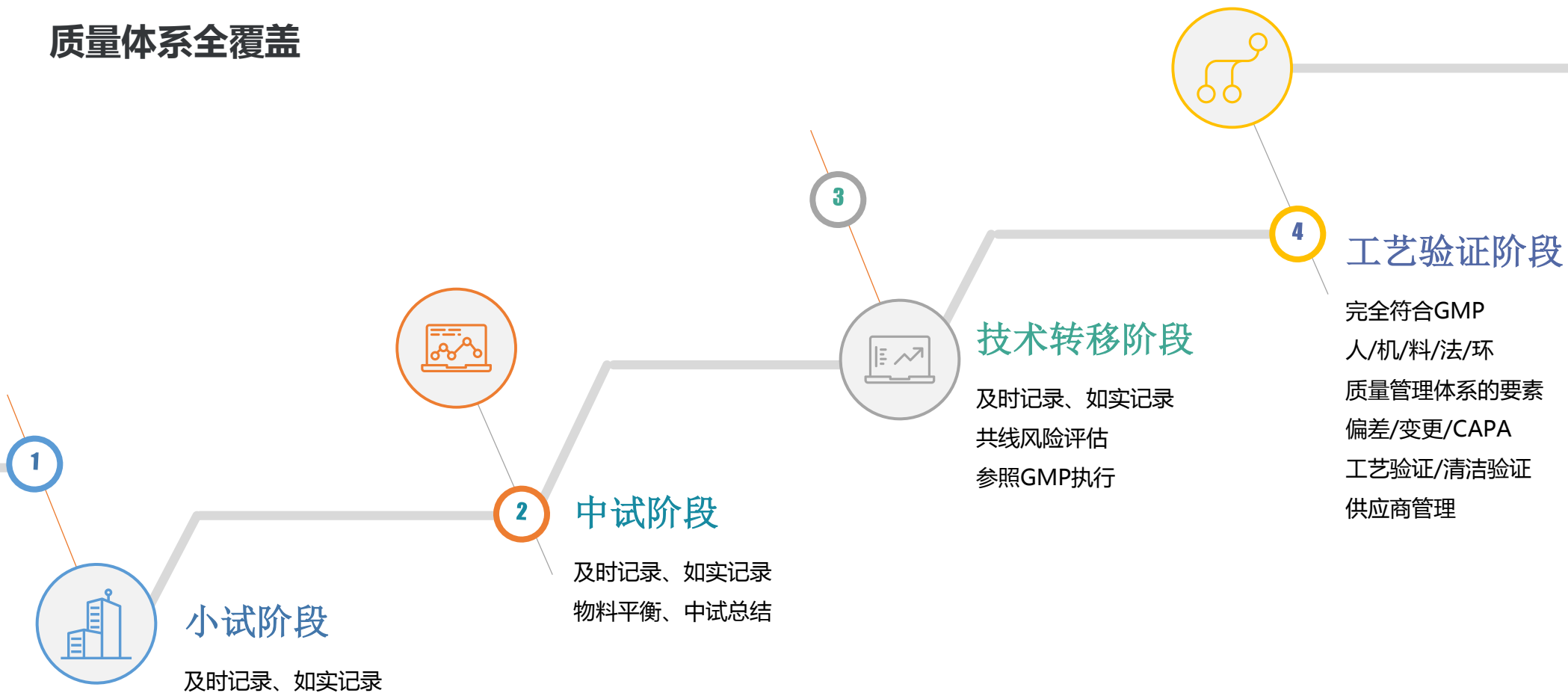
- 加速与长期稳定性考察.

申报资料

- 1 • 仿制药口服固体制剂一致性评价申报资料要求试行稿格式要求；
- 2 • 逻辑性、合理性审查；
- 3 • 对照立卷审查标准自查。

自查整改

- 1 • 原始数据、申报资料、记录的核对；
- 2 • 物料、成品为线索审查研制生产过程活动。



2016年初在研发和生产体系同时实施网络版软件，确保数据的真实性、完整性





现场核查

研制、生产与临床现场核查；
关注真实性、逻辑性问题。



复核检验

自检、药品检验机构或第三方机构检验复核；
现场核查后抽样送省级检验机构复核。



资料审评

及时回复审评老师的疑问与问题；
主动电话沟通交流。

合立卷审查：有因检查与抽检

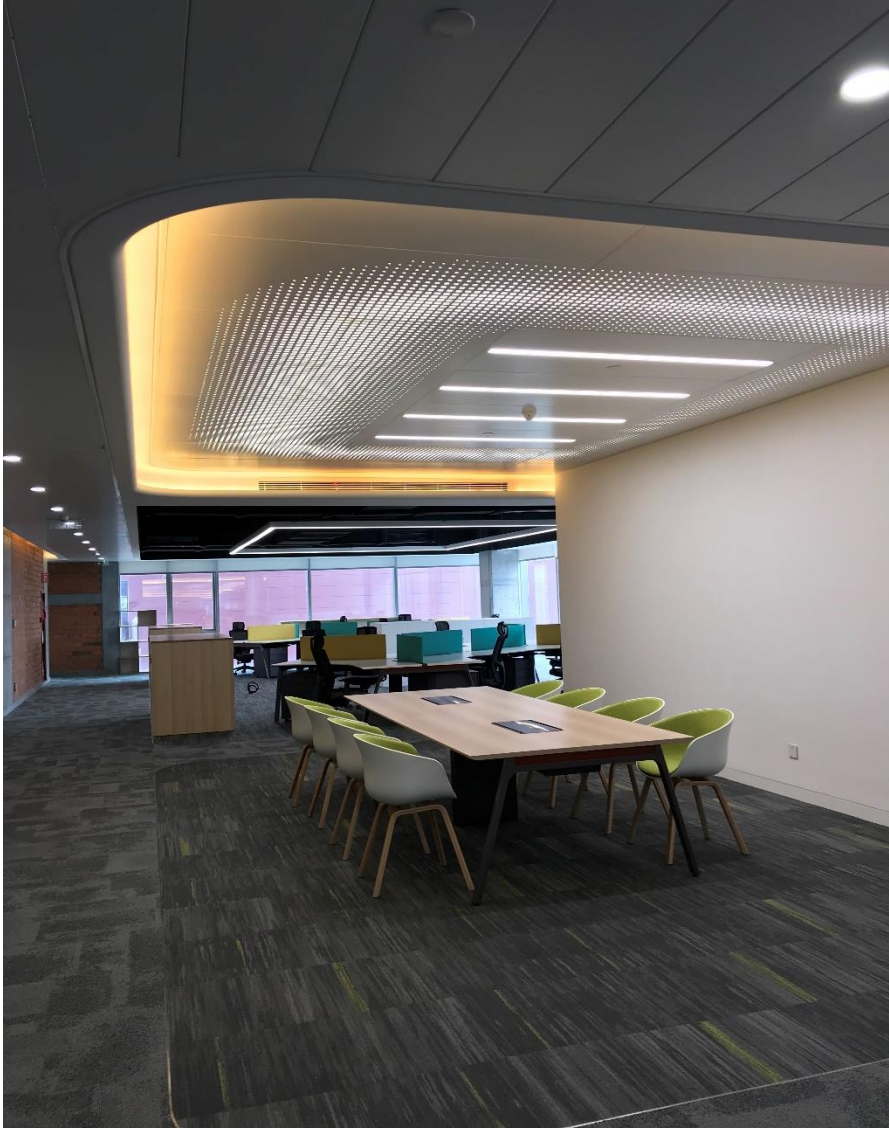
数据真实性、可靠性！

严格按照法规与技术指导原则开展相应研究工作。











感谢聆听

 **南京正大天晴**
NANJING CHIA TAI TIANQING
14373465@qq.com

