

《化学仿制药晶型研究技术指导原则（征求意见稿）》

起草说明

一、起草背景

多晶型现象在固体化学药物中比较常见。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。近年来药物晶型研究越来越广泛，但是目前国内除了中国药典 2020 年版四部 9015 通则中对晶型的研究和控制方法进行了介绍，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。国际上，仅 FDA 于 2007 年 7 月颁布仿制药晶型研究指导原则，ICH Q6A 中对何时和如何监测和控制新原料药和新药制剂的多晶型提供了指导，欧洲药典 10.0 版中对多晶型进行了具体阐述、WHO 于 2018 年 12 月发布多晶型草案。

因此结合我国仿制药晶型研究的现状并参考国外监管机构相关指导原则起草本指导原则，旨在明确在仿制药晶型研究过程中的关注点。

二、起草内容与说明

本指导原则主要内容包括概述、总体考虑、仿制药研发中晶型问题的关注点、药物晶型的表征和控制、决策树、名词解释及参考文献七个部分。

概述部分，对多晶型对药物的安全性、有效性和质量可控性的影响，以及指导原则中晶型的涵盖内容进行概述，说明本指导原则的立题背景和目的。

总体考虑部分，基于监管理念的更新，说明仿制药晶型研究的主要内容，并分别从仿制药晶型选择和仿制药晶型研究思路两方面予以阐述。本部分说明重点考虑在原料药和制剂制备和/或贮存过程中可能会形成的晶型；明确仿制药晶型可与参比制剂不同但应有充分研究和依据；明确仿制固体制剂、半固体制剂和混悬剂的整体研究思路，并建议关注原料药多晶型现象对液体制剂可能产生的影响。

仿制药研发中多晶型问题的关注点部分，主要参考 FDA 的仿制药晶型研究指南，并结合 WHO 的多晶型草案。其中第一、二、三小部分重点阐述晶型对生物利用度/生物等效性、制剂工艺及稳定性的影响；第四小部分结合决策树，参考 FDA 的仿制药晶型研究指南，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，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、制剂晶型检查项的制订。申请人应在对产品全面理解和充分研究的基础上，结合决策树拟定合理的控制策略。

药物晶型的表征和控制部分，主要参照《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”，由于中国药典对晶型的测定方法进行了详细介绍，此章节仅进行简单罗列，不再赘述。申请人应结合申报品种和拟采用晶型的特点等选择适宜的方法。

决策树部分，与“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”部分一一对应，通过决策树形式对仿制药晶型研究和控制策略提出了建议。

名词解释部分，参考《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、FDA 仿制药晶型研究指南、EP10.0、ICH Q6A 等相关技术指南。