

抛砖引玉 | CDE溶出曲线问答-前后内容对比

原创

IPhFs工业药剂发烧友

收录于合集

#溶出 2 #药物溶出 5



网站地图

联系我们

CDE邮箱

- 首页
- 机构职能
- 新闻中心
- 政策法规
- 党建工作
- 信息公开
- 申请人之窗
- 办事服务
- 监督与反馈
- 登记备案平台

当前位置: 全局检索 >> 检索结果

搜索栏目: 标题:

发布日期: 至 内容:

新闻中心

| 序号 | 发布日期 | 标题 |
|----|------------|---|
| 1 | 2022-11-08 | 国家药监局药审中心关于发布《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉 溶出曲线 研究的问答》的通告（2022年第39号） |
| 2 | 2022-04-07 | 关于公开征求《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉中 溶出曲线 研究条件的问答（征求意见稿）》意见的通知 |
| 13 | 2021-02-10 | 国家药监局药审中心关于发布《已上市化学药品药学 变更 研究技术指导原则（试行）》的通告（2021年第15号） |

引言

2021年02月10日，CDE发布了《已上市化学药品药学变更研究指导原则（试行）》，试行一年有余，企业已经完全掌握了其中的“奥义”，梳理这个变更的发布脉络你会发现如下时间节点：

| 序号 | 发布日期 | 标题 |
|----|------------|---|
| 1 | 2022-11-08 | 国家药监局药审中心关于发布《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉溶出曲线研究的问答》的通告（2022年第39号） |
| 2 | 2022-06-23 | 国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验期间方案变更技术指导原则（试行）》的通告（2022年第34号） |
| 3 | 2022-04-07 | 关于公开征求《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉中溶出曲线研究条件的问答（征求意见稿）》意见的通知 |
| 4 | 2022-03-11 | 关于《药物临床试验期间方案变更技术指导原则》公开征求意见的通知 |
| 5 | 2021-08-30 | 关于公开征求《境外生产药品上市后备案类变更办理程序和要求（征求意见稿）》意见的通知 |
| 6 | 2021-06-25 | 国家药监局药审中心关于发布《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告（2021年第31号） |
| 7 | 2021-06-23 | 关于《药品注册申请审评期间变更工作程序》征求意见的通知 |
| 8 | 2021-06-22 | 国家药监局药审中心关于发布《生物制品变更受理审查指南（试行）》的通告（2021年第30号） |
| 9 | 2021-04-02 | 国家药监局药审中心关于发布《已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告（2021年第26号） |
| 10 | 2021-03-12 | 国家药监局药审中心关于发布《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》的通告（2021年第22号） |

| 序号 | 发布日期 | 标题 |
|----|------------|--|
| 11 | 2021-03-12 | 国家药监局药审中心关于发布《中药变更受理审查指南（试行）》的通告（2021年第24号） |
| 12 | 2021-02-10 | 国家药监局药审中心关于发布《化学药品变更受理审查指南（试行）》的通告（2021年第17号） |
| 13 | 2021-02-10 | 国家药监局药审中心关于发布《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告（2021年第15号） |
| 14 | 2021-02-10 | 国家药监局药审中心关于发布《已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则》的通告（2021年第16号） |
| 15 | 2020-09-10 | 关于《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》（上网征求意见稿）征求意见的通知 |
| 16 | 2020-07-14 | 关于公开征求《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知 |
| 17 | 2019-11-08 | 关于公开征求《已上市药品临床变更技术指导原则》意见的通知 |
| 18 | 2019-11-08 | 关于公开征求《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则》意见的通知 |
| 19 | 2019-11-08 | 关于公开征求《已上市中药药学变更研究技术指导原则》意见的通知 |
| 20 | 2019-11-08 | 关于公开征求《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则》意见的通知 |

| 序号 | 发布日期 | 标题 |
|----|------------|----------------------------------|
| 21 | 2019-09-02 | 关于《疫苗上市后生产工艺变更研究技术指导原则》征求意见的通知 |
| 22 | 2018-10-08 | 关于征求“口服固体缓控释制剂产地变更技术要求”意见的通知 |
| 23 | 2018-09-21 | 关于在中心网站“申请人之窗”栏目变更统一社会信用代码操作的说明 |
| 24 | 2017-09-07 | 关于《生物制品上市后变更研究技术指导原则》网上征求意见的通知 |
| 25 | 2017-03-06 | 关于《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》征求意见的通知 |
| 26 | 2017-01-10 | 关于《已上市化学药品生产工艺变更研究技术指导原则》征求意见的通知 |

大家可以看到，从2017年就开始有谋划“变更”，那在这个时间前后，还发生了那些大事呢？

01 2016年，实质性一致性评价-开启



早在2012年，国家食药监总局（CFDA）就启动15个试点品种的质量一致性评价工作，涉及20家药品生产企业。2013年2月，CFDA发布《仿制药质量一致性评价工作方案》，并于8月正式部署75个仿制药品种与原研药的质量比对工作。但是这项工作给外界的总体印象是：雷声大雨点小。

2015年8月18日，由国务院印发的《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（以下简称“《意见》”）里，将“提高仿制药质量，加快仿制药质量一致性评价”作为改革药品审评审批制度的五大目标之一。当前阶段的具体任务，是2018年底要完成2007年10月1日前批准的《国家基本药物目录》中化学药品仿制药口服固体制剂的质量一致性评价。

2016年3月5日，CFDA转发了国务院办公厅发布的《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》，意味着一致性评价的大幕事实上已正式拉开。

02 2018年，4+7带量采购-开启



2018年11月14日，中央全面深化改革委员会第五次会议审议通过《国家组织药品集中采购试点方案》，明确了国家组织、联盟采购、平台操作的总体思路。

2018年11月15日，经中央全面深化改革委员会同意，国家组织药品集中采购试点，试点地区范围为北京、天津、上海、重庆和沈阳、大连、厦门、广州、深圳、成都、西安11个城市（以下简称4+7城市）。试点地区委派代表组成联合采购办公室（以下简称联采办）作为工作机构，代表试点地区公立医疗机构实施集中采购，日常工作和具体实施由上海市医药集中招标

采购事务管理所承担。并发布文件《4+7城市药品集中采购文件》，其中文件注明在化学药品的采购时，需要约定采购量。

这种时间顺序与重大事件的节点，必然存在内在联系和逻辑（个人揣测）：

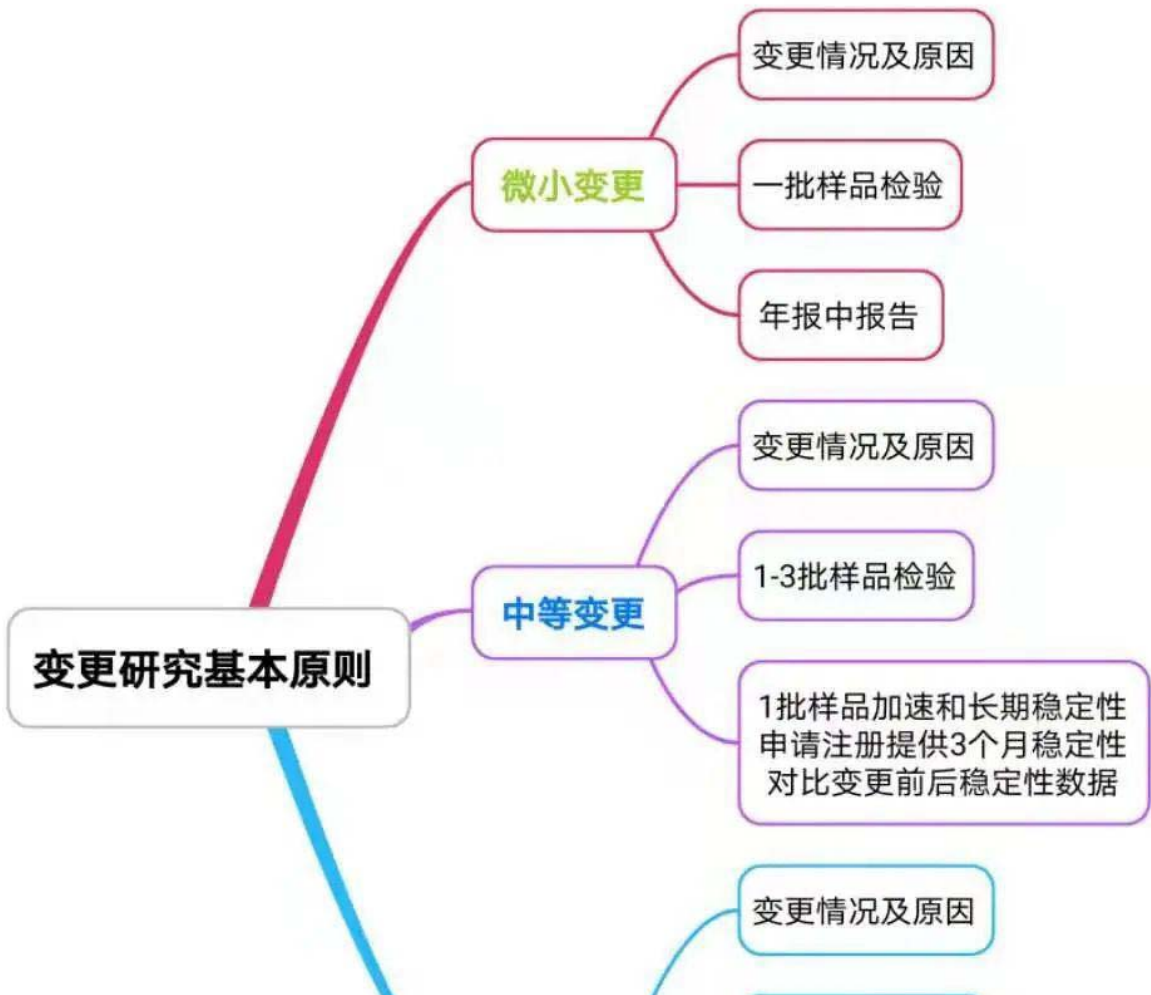
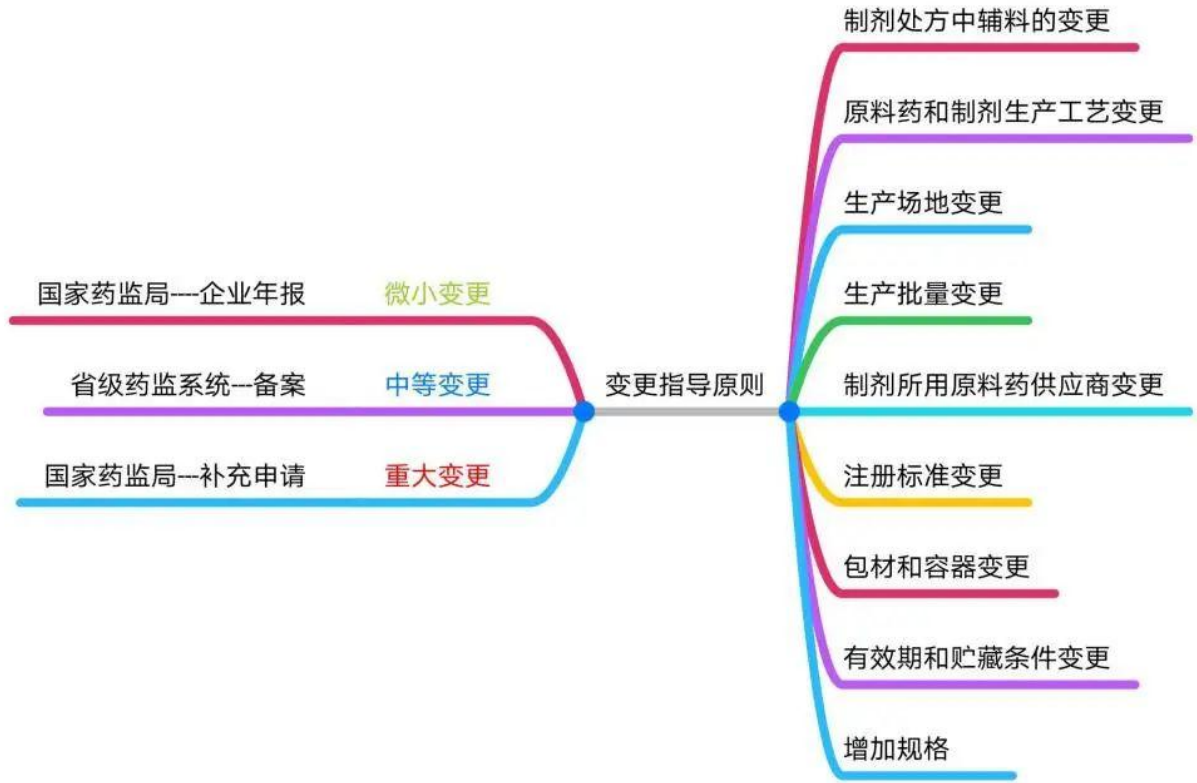
- 1、按照之前注册申报的资料，无法满足不断提升的质量标准，那必须做出调整，没有变更作为指导，生产企业如何操作？
- 2、因为这个变更，是为生产服务的，所以，2012年开启做一致性评价，陆续也有过评的，这些产品还经历了2015年“722”洗礼，在生产过程中，会存在个别的变更，没有指导，企业如何操作？
- 3、当“真刀实枪”一致性过评遇上“仿制药寒冬”的集采，如何控制成本，成了中国特色“QbD”所追求的，那么，如何很好的桥接过评与集采成本，可能会存在“变更”，没有变更，过评与集采的天平如何平衡？

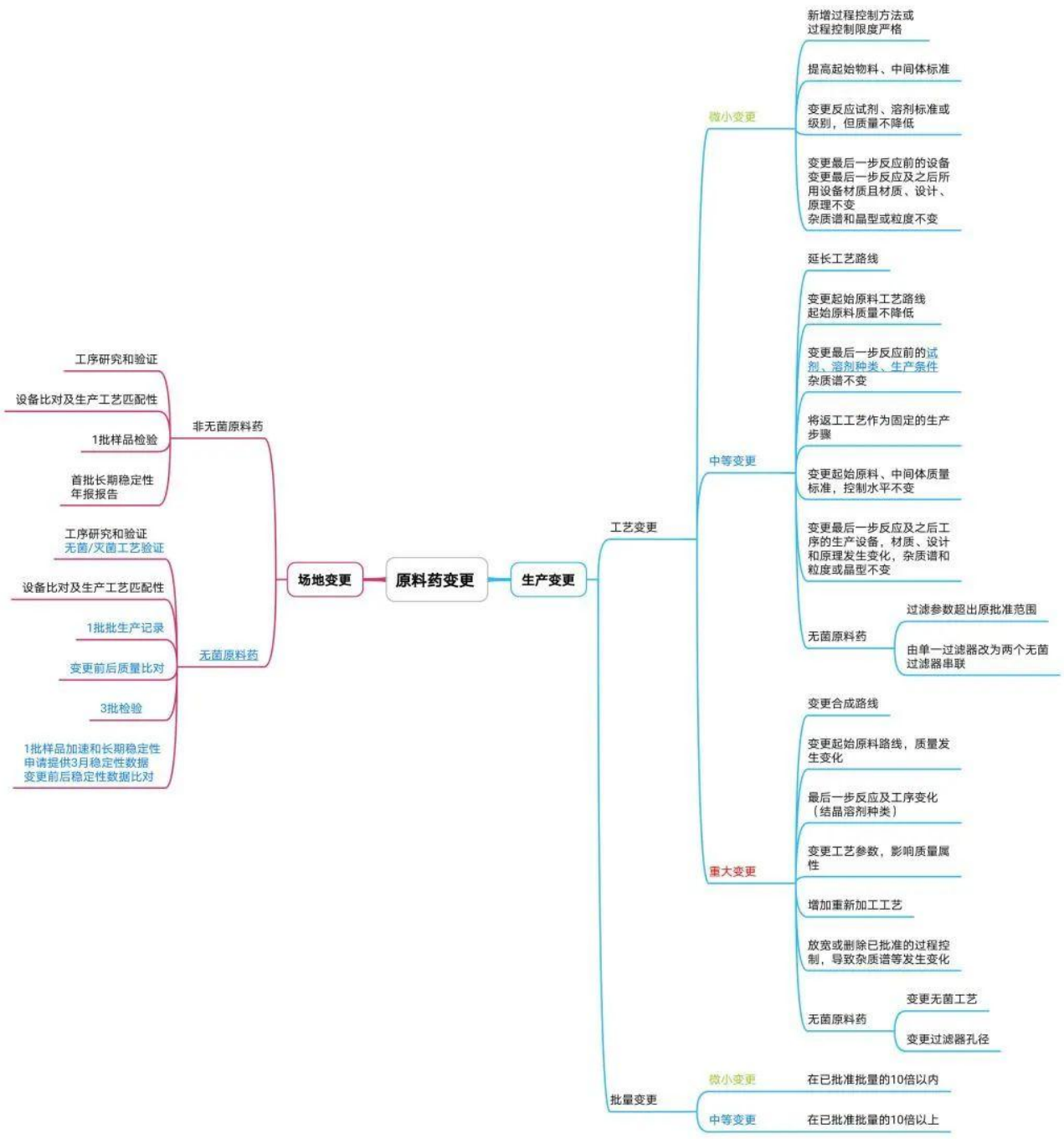


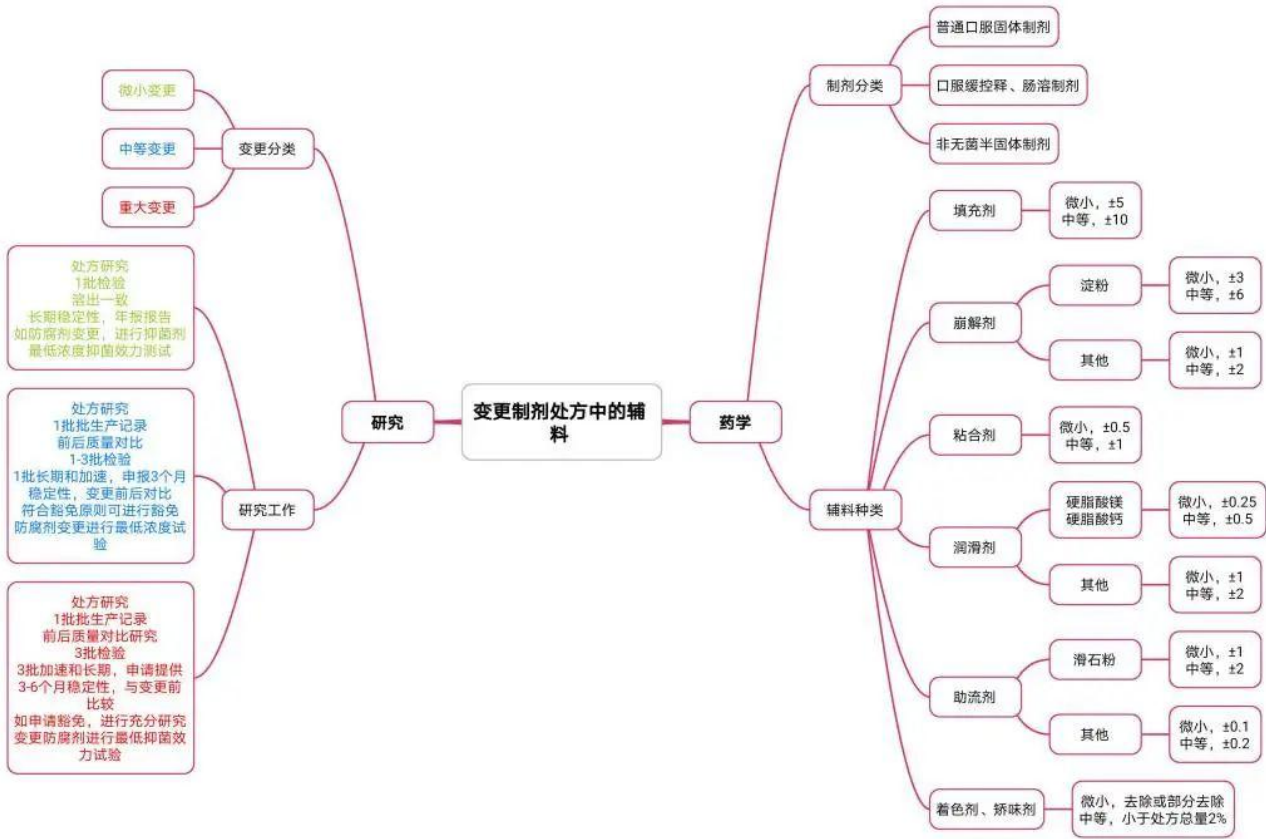
言归正传，先说变更

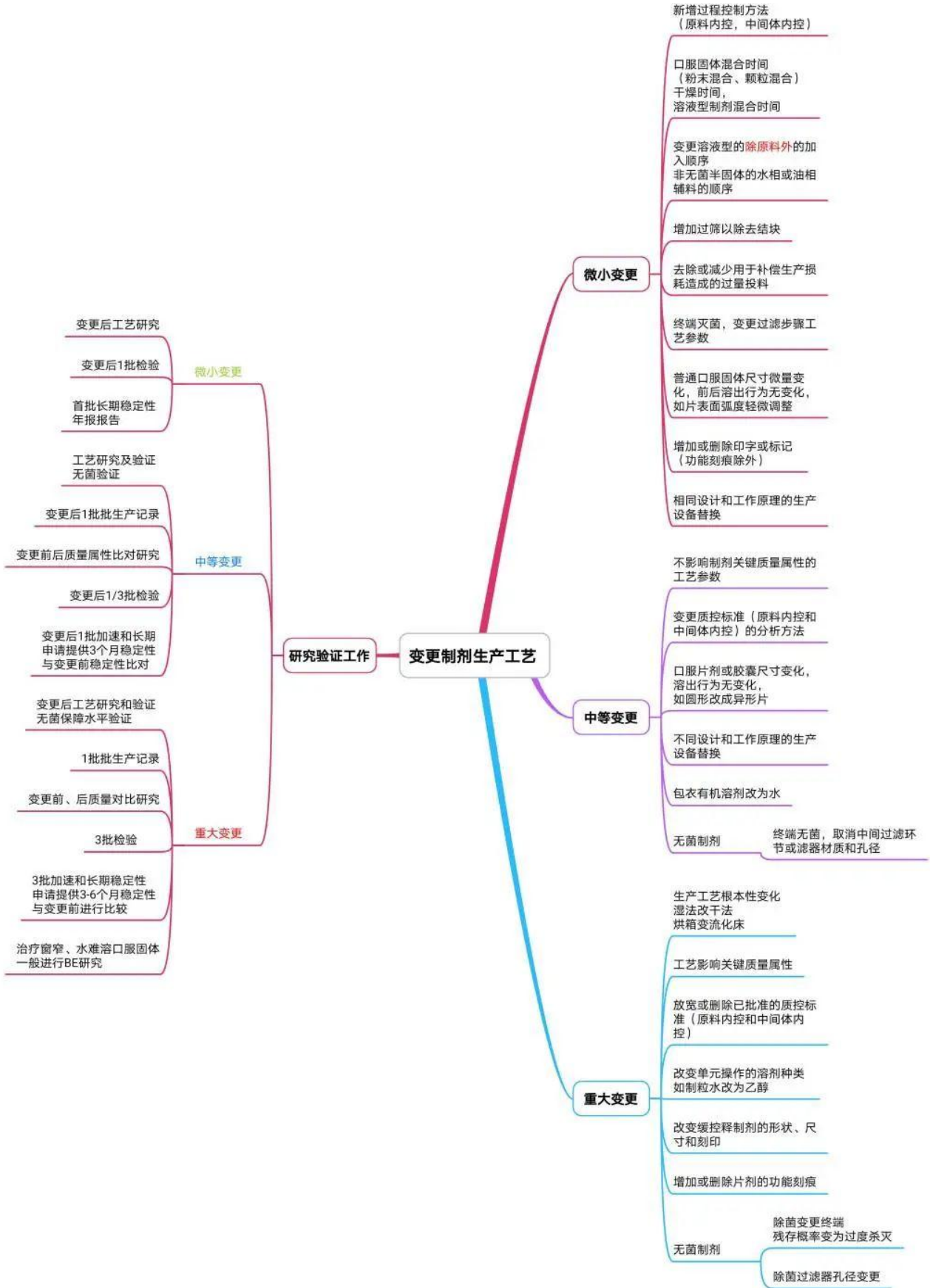
因为接下来要讨论，关于化药变更的溶出曲线问答对比，所以，有必要先梳理下变更，这样，对于理解CDE关于溶出曲线的问答，更清晰。

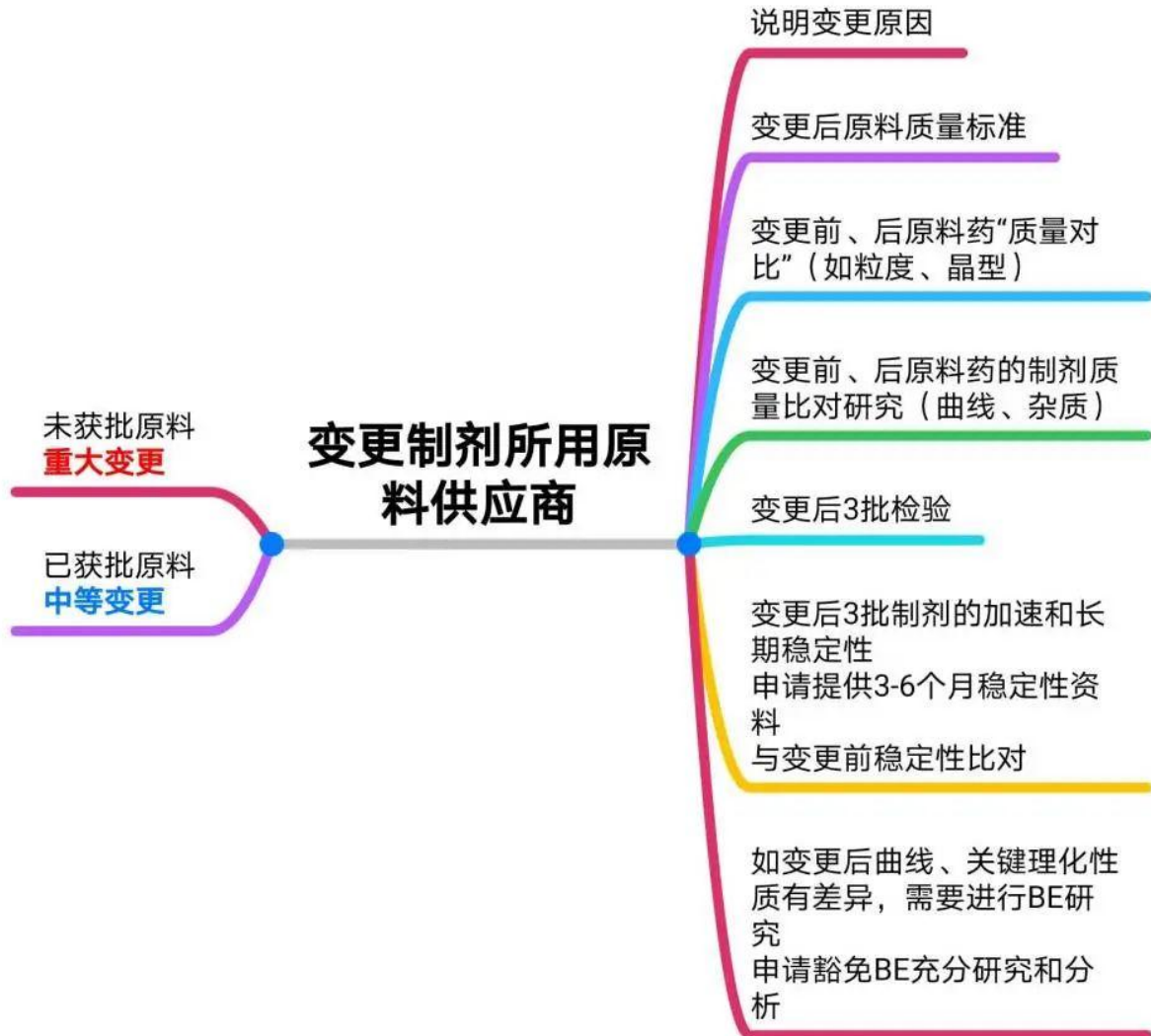
思维导图：IPhFs-老马

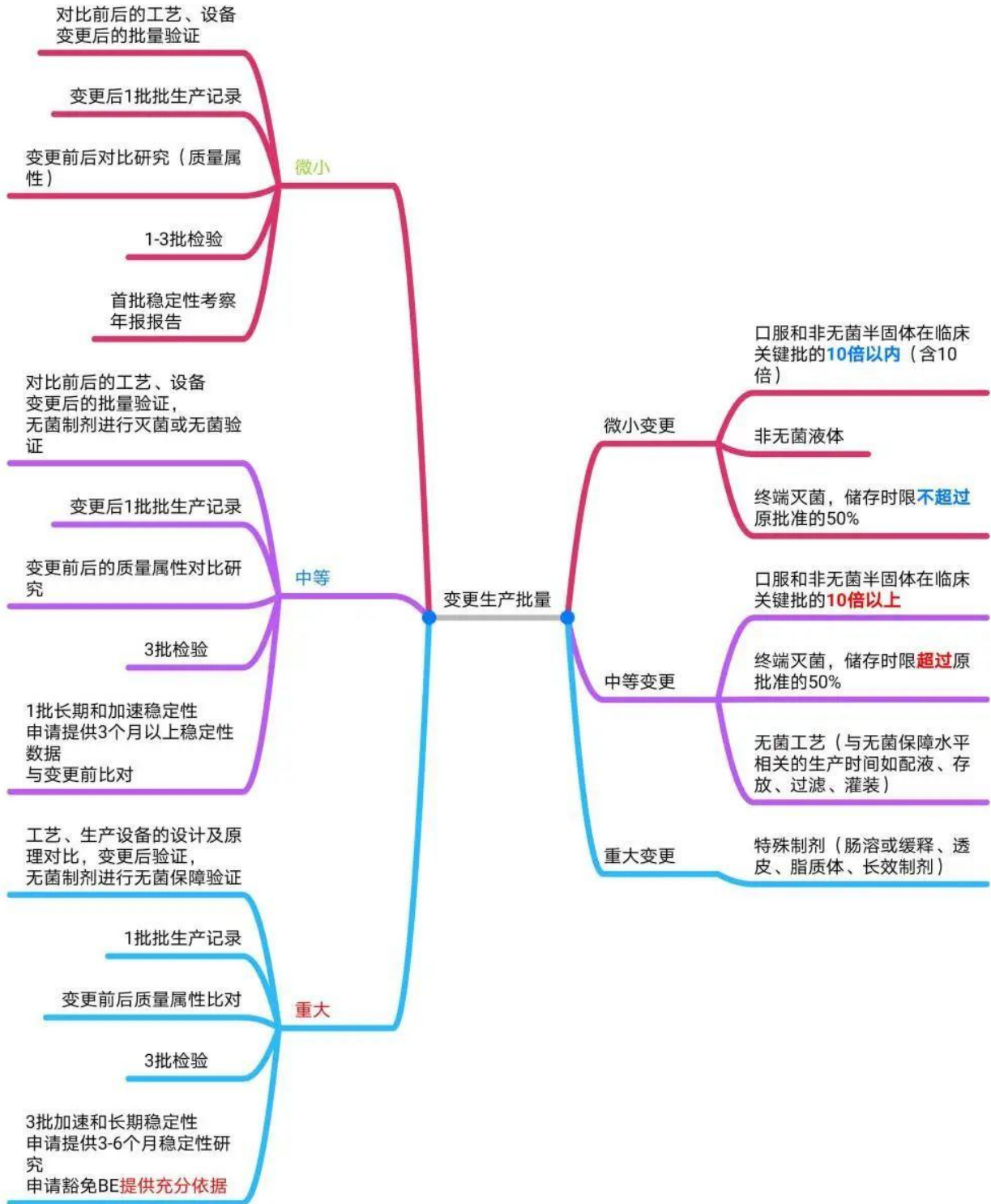


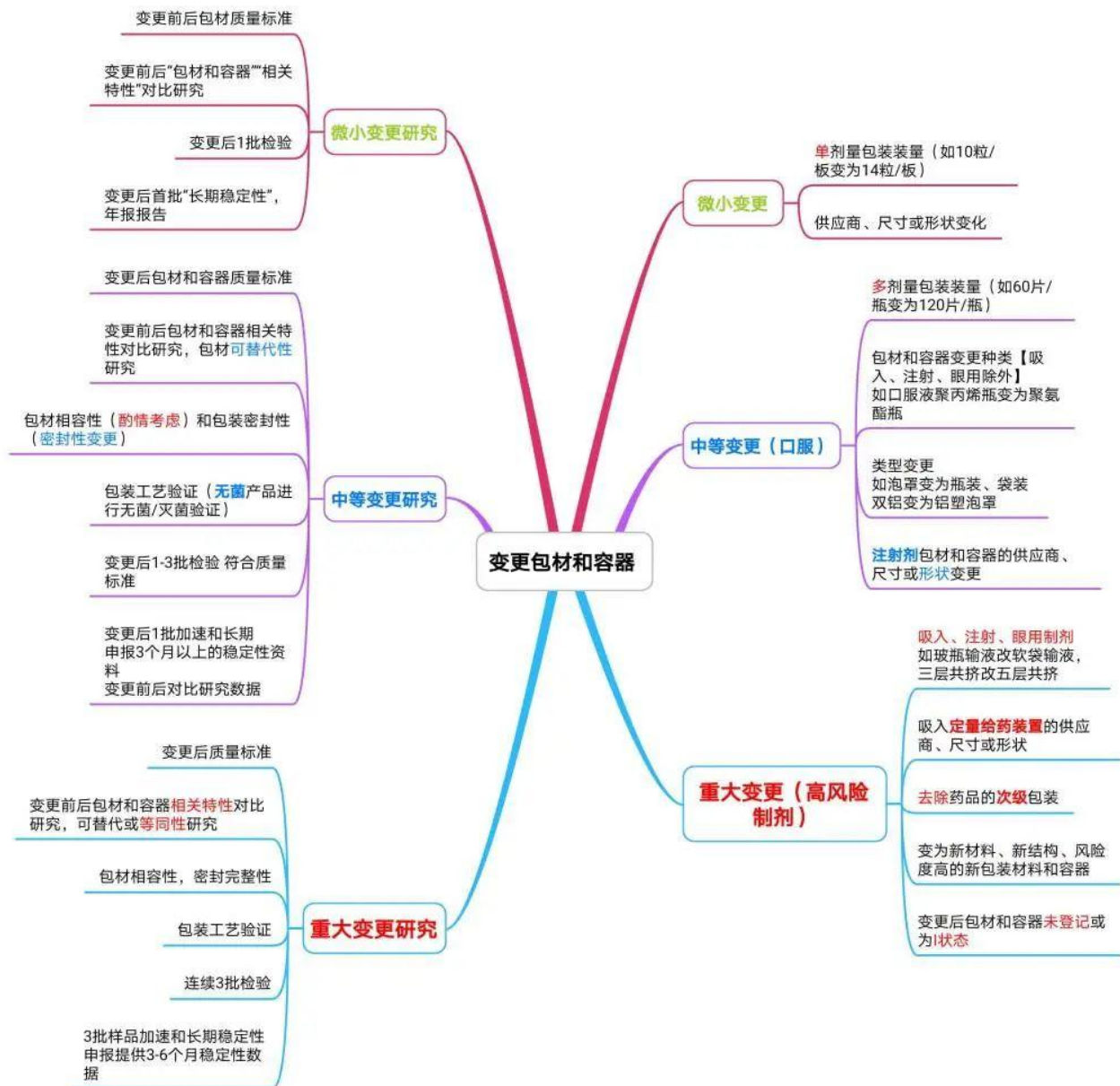
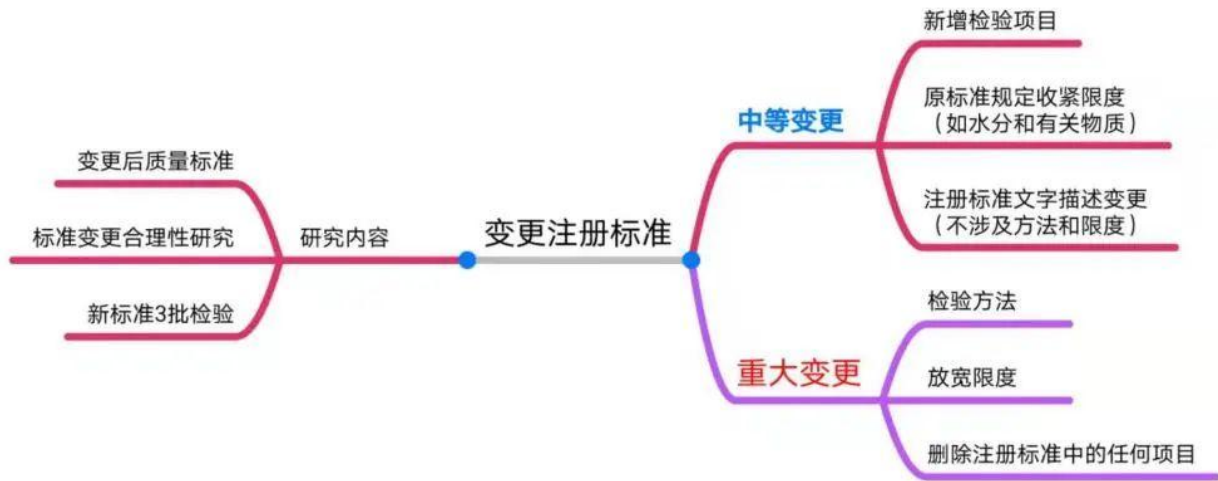


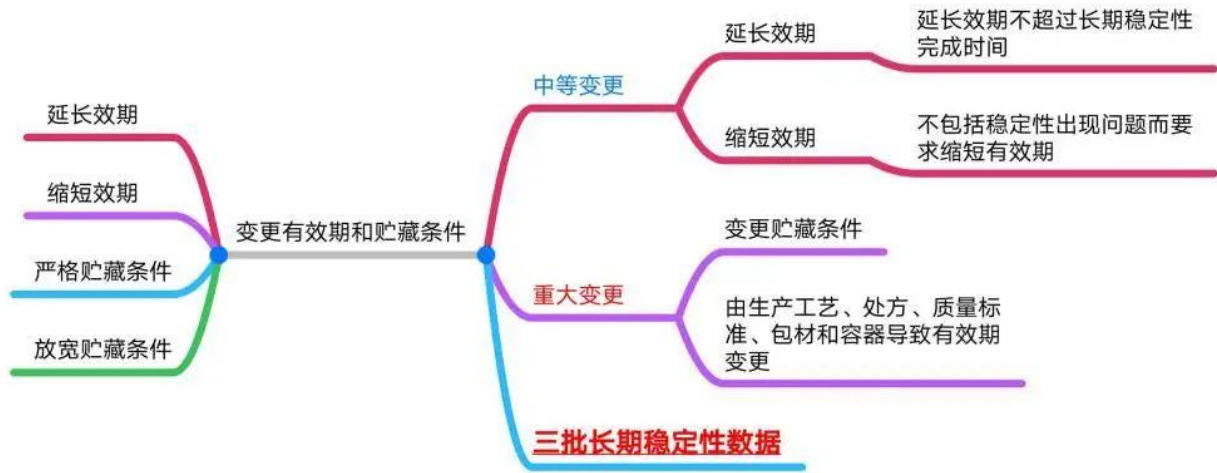




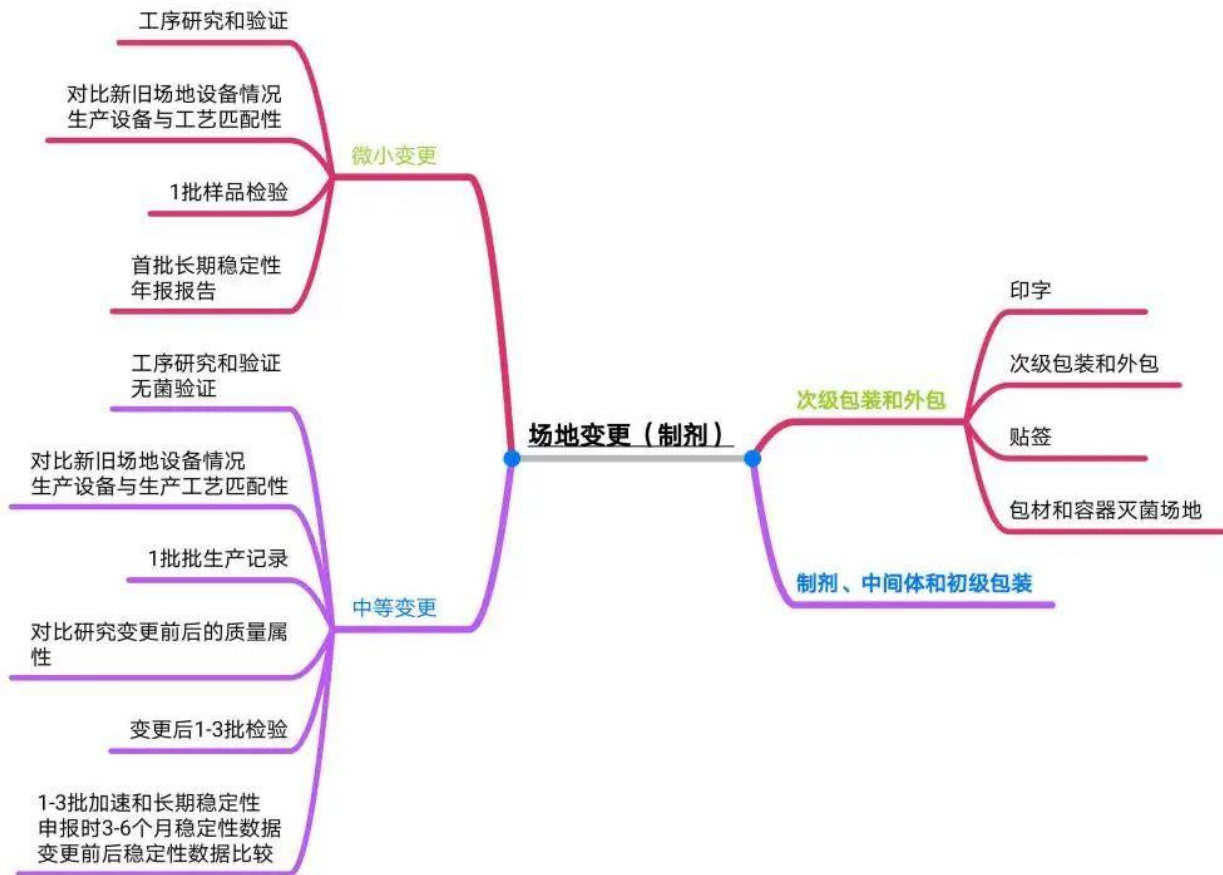












抛砖引玉，溶出曲线问答对比

| | |
|------------|--|
| 2022-11-08 | 国家药监局药审中心关于发布《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉 溶出曲线 研究的问答》的通告（2022年第39号） |
| 2022-04-07 | 关于公开征求《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉中 溶出曲线 研究条件的问答（征求意见稿）》意见的通知 |

2022年4月7日，CDE发布了“《已上市化学药品药学变更研究指导原则（试行）中溶出曲线研究条件的问答（征求意见稿）》”，以下简称“问答征求意见稿”，2022年11月8日，CDE发布了“《已上市化学药品药学变更研究指导原则（试行）中溶出曲线研究条件的问答》”，以下简称“问答最终稿”，所以有变化的地方，用不同的颜色区分，黄色代表征求意见稿原有，蓝色代表最终稿新增。

药物，变更后仍需符合相关的豁免原则（如，ICH M9 等）。

注册标准中的溶出度检查方法应在注册上市时进行了科学的研究。有些上市较早的口服固体制剂的注册标准中没有溶出度检查项，申请人在进行变更时，需进行相应的研究，拟定合理的检测方法。本问答是基于当前的认知，如有更合理的方法，可进一步完善。

“问答最终稿”在第一部分，概述中，增加了如上文字描述：

首先，说提前，注册标准中的溶出度检查方法在注册上市的时候，要经过科学的研究。所以，这是本指导的基础，也就是说，在合理正确的方法上才能进行区别和对比，如果方法都是错的，那还比较个啥。

其次，说特例，较早注册标准中没有溶出度检查项，申请人，要变更，必须拟定合理的检测方法。请注意，这里“合理的检测方法”没有明指“溶出方法”，也就是说，不一定是溶出方法，也可以是其他的体外评价方法？可是，大家看，前面写的前提是“如果没有溶出度检查项”，那就是说，拟定合理的检测方法=溶出度方法。那岂不是，口服固体制剂走变更，都要有溶出度方法喽？？？

—— //

1.研究样品如何选择

建议选择变更后三批样品与变更前样品的代表性批次（如临床试验批、BE批或其他代表性批次）进行对比研究。

“问答最终稿”在第二部分，普通口服固体制剂的溶出曲线研究中，增加了1条，增加如上文字描述：

有个这一条，明确了，研究样品及批次选择，变更后三批样品，变更前的临床试验批，or BE批，or 其他，暗含了变更发生的不同时间段，因为，变更前样品生产批次一定要在它的有效期内，不然没有办法对比。所以就有了，临床后批产又变更，BE批产又变更，以及日常生产很多后变更的选择。

—— //

2. 溶出介质如何选择

建议至少在三种溶出介质(0.1mol/L 盐酸或 pH1.2 盐酸、pH4.5 缓冲液、pH6.8 缓冲液)中进行研究。如标准介质(指注册标准所用介质)与以上介质不同,需增加在标准介质中的溶出曲线研究。对于溶解度受 pH 值影响较大的药物,可能还需要在更多种 pH 值的溶出介质中进行考察。溶出介质的配制建议参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》进行。某些标准介质中可能含有少量表面活性剂,除标准介质外,其余介质通常不建议添加表面活性剂,需提供不加表面活性剂的溶出曲线研究数据,并进行相似性评估。如变更前后溶出曲线不相似,需考虑进行生物等效性研究。

“问答最终稿”在第二部分,普通口服固体制剂的溶出曲线研究中,第2条,增加如上文字描述:

首先,征求意见稿,只写了pH1.2,这一版,增加了0.1mol/L盐酸, pH4.5等后面补充了“缓冲盐”字样,属于查缺补漏,合理。

其次,增加了一句话,可以理解为,如果制剂产品质量标准介质中用到了“表活”,那么,除这个标准介质外,其他介质不建议(CDE的不建议,就是不要)加“表活”,“问答征求意见稿”说到这里就完了,但是,“问答最终稿”又增加两句话:①不加“表活”的其余介质要有溶出曲线与相似性评估(无可厚非,现在都是这样干的);②如果变更后,曲线不相似(也就是不加“表活”的其余介质曲线不相似),那就要进行BE研究。(这个补充还是有意义的,明确了再不加表活的情况下进行相似性对比,如果不相似,那就BE金标准来一遍)。

//

(2) 计算溶出曲线的相似性：通常应采用所有的取样点数据进行计算，不得挑选数据（例如，跳过一个取样点的数据选择后面的取样点数据），同时应符合计算相似性的要求，并论证其合理性。

当采用非模型依赖的相似因子法计算相似性时，药物溶出量超过 85% 的取样点或平台期取样点不超过一个，即两个样品中任何一个样品的溶出量超过 85% 或达到平台期后，不再计算后面的取样点数据。第一个取样点的溶出量相对标准偏差不得超过 20%，其余时间点的溶出量相对标准偏差不得超过 10%；当受试制剂和参比制剂在 15 分钟溶出量均 $\geq 85\%$ 时，可认为两者溶出相似，无需进行 f_2 的比较。

当批内药物溶出量的相对标准偏差不符合非模型依赖的相似因子法的要求时，可考虑采用非模型依赖多变量置信区间法、 f_2 bootstrap 法、模型依赖法等方法计算相似性，取样点规则同上。

“问答最终稿”在第二部分，普通口服固体制剂的溶出曲线研究中，第6条 溶出曲线取样点如何选择以及溶出曲线相似性如何评价-（2），增加蓝色标记的文字描述：

首先，确认了溶出曲线相似性计算，通常应采用所有取样点进行计算，但是下面黄色文字描述了取点方式，这不是自相矛盾么？？除非，可以理解为，①开头描述的“取所有点”计算方式，不是下面的 f_2 因子计算方式；②“通常应”这三个字另有深意，也就是，按照非模型依赖 f_2 计算的情况，不在它前面“通常”的含义中，也就是，前面所的“取所有点”计算其实是少部分会发生的事件，不是“通常”，因为，大家知道， f_2 计算，引入的取样点越多，越会 > 50 ，相似性越不真实。

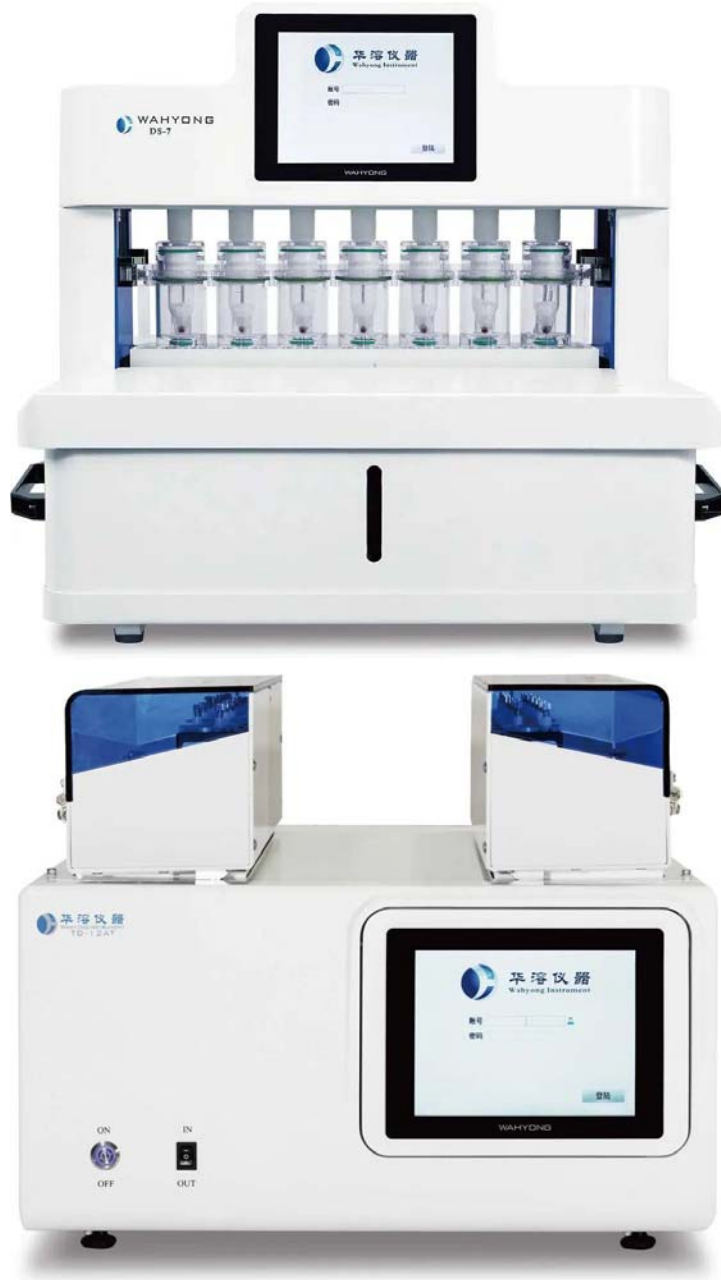
其次，后面补充了，不符合非模型依赖计算 f_2 可以采用的方法，这样就涵盖的一般能遇到的越大多数情况。合理。

//

**本微信公众号对所有原创、转载的内容、陈述、观点判断均保持中立，推送文章内容仅供公益性分享，部分转载作品、图片如有作者来源标记有误或涉及侵权，请原创作者友情提醒并联系小编删除。

华溶仪器 融您所想，让溶出更简单





华溶-联系方式



联系人：祝 工
手机：139 2528 4244

END



使命:工业药剂倡导者与实践者
价值观:技术无界限/共享共提高

REVIEW精品回顾

IPhFs 电镜/拉曼技术方向剖析原研制剂

IPhFs 药物3D打印技术及商业化进展

IPhFs 结晶技术与固态表征

IPhFs 流化床设计原理分享

IPhFs 流化床流场模拟分析

IPhFs 热熔挤出之共挤出工艺技术

IPhFs VCM助力HME制备固体分散体

IPhFs 混合机原理及直压辅料选择

IPhFs 休止角评价粉体流动性

IPhFs 压缩度与豪斯纳比评价粉体流动性

IPhFs 流出速度/孔隙速度评价粉体流动性

IPhFs 剪切池法评价粉体流动性

IPhFs 干法制粒工艺及设备设计思考

IPhFs 如何实现真正的粉末包衣

IPhFs 压片机原理及技术应用

IPhFs 热熔挤出(HME)原理及技术应用

IPhFs 压缩性能表征USP-NF<1062>

IPhFs 从过程分析技术(PAT)到中药智能制造

IPhFs 流池法在药物早期研究中的应用

IPhFs 挤出滚圆工艺与实战解决方案

IPhFs 口服溶液参比制剂目录与制剂处方Excel

IPhFs 儿童用药最全整理(集政策、前景、技术)

IPhFs 流池法参数对双氯芬酸钠缓释片释放的影响

收录于合集 #溶出 2

上一篇 · 抛砖引玉 | CDE溶出曲线问答-前后内容对比

喜欢此内容的人还喜欢

三季度获批新药

CADD谈药



樊瑜波教授、王丽珍教授主编的英文学术专著在Springer出版社发行

北航生医



论文征集 | Engineering Structures特刊2《超高性能混凝土结构》

ES工程结构

