



特殊注射剂一致性评价的思考与分析

Considerations for Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

报告人：何 军

——2019年4月12日

安徽 合肥

主要内容

1. 特殊注射剂概况
2. 一致性评价相关法规要求
3. 案例分享

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

SDA: 特殊注射剂

- 脂质体
- 静脉乳
- 微球
- 混悬型注射液

ChP2015: 微粒制剂 (MDDS, 9104)

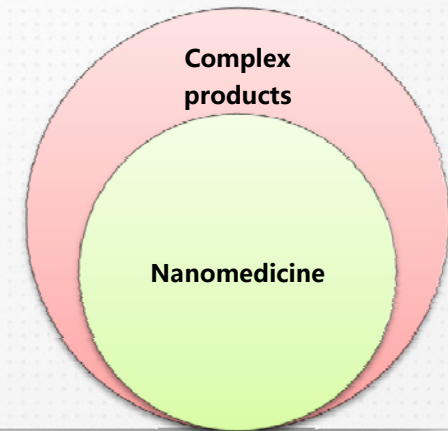
- 粗 (微粒) 分散体系: 1~500 μ m
 - 微囊、微球、亚微乳
- 纳米分散体体系: <1000nm
 - 脂质体、纳米乳、纳米粒、聚合物胶束

《已上市化学仿制药 (注射剂) 一致性评价技术要求》征求意见稿 2017.12

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

FDA: Complex products

- Complex active ingredients
 - Complex mixtures of APIs, polymeric compounds, peptides
- Complex formulations/dosage forms
 - Liposomes, suspensions, emulsions, microspheres
- Complex routes of delivery
 - Locally acting drugs (e.g. inhalation)
- Complex drug-device combinations



特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

FDA : Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology

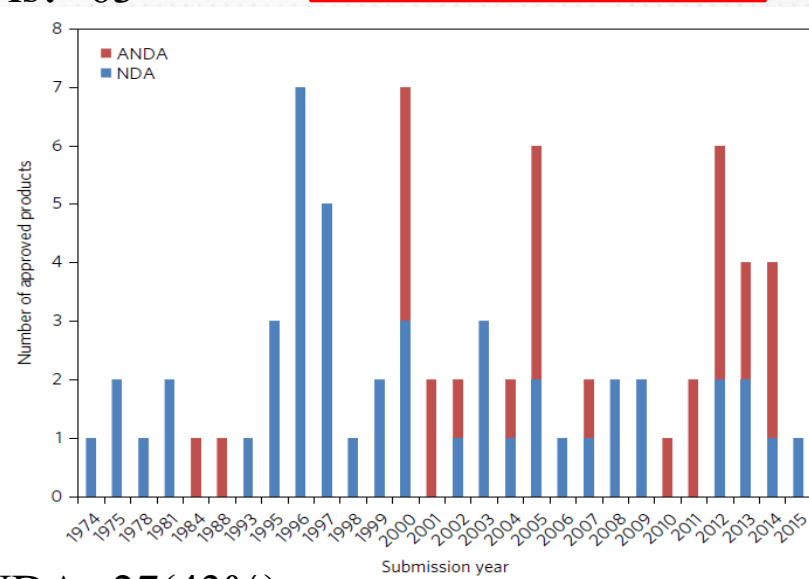
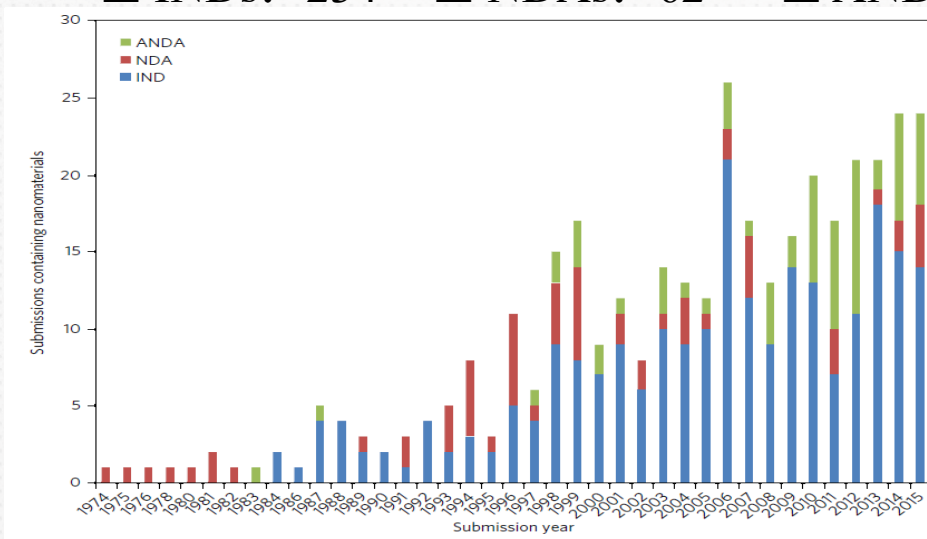
1. Whether a material or end product is engineered to have at least one external dimension, or an internal or surface structure, in the nanoscale range (approximately 1 nm to 100 nm);
2. Whether a material or end product is engineered to exhibit properties or phenomena, including physical or chemical properties or biological effects, that are attributable to its dimension(s), even if these dimensions fall outside the nanoscale range, up to one micrometer (1,000 nm).

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

FDA/CDER 申请和批准的纳米制剂产品 (359)

□ INDs: 234 □ NDAs: 62 □ ANDAs: 63

Gris-PEG: < 1 μ m
INFeD: 15nm

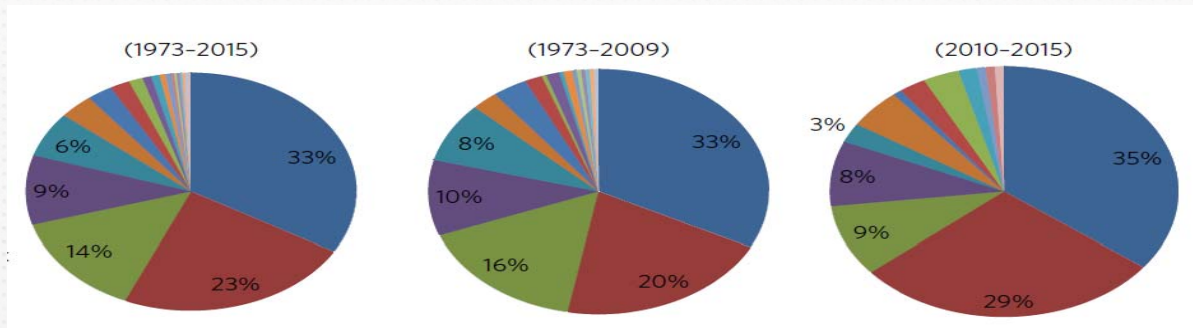


□ Approval rate: NDAs 34(15%), ANDAs 27(43%)

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

- Liposome
- Nanocrystal
- Emulsion
- Iron-polymer complex
- Micelle
- Drug-protein complex
- Drug-polymer complex
- Dendrimer
- Polymeric NP
- Nanobubble
- Silica NP
- Drug-lipid complex
- Drug-metal complex
- Protein NP
- Drug NP
- Solid lipid NP
- Nanotube
- Metal-protein complex
- Metal-nonmetal complex
- Metal-polymer complex

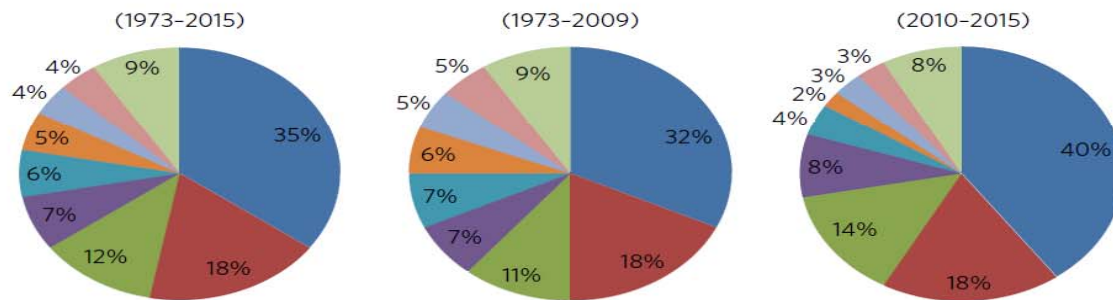
- 脂质体: 33%-35%
- 纳米晶: 20%-29%
- 乳剂: 9%-16%
- 铁复合物: 8%-10%
- 胶束: 3%-8%



特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

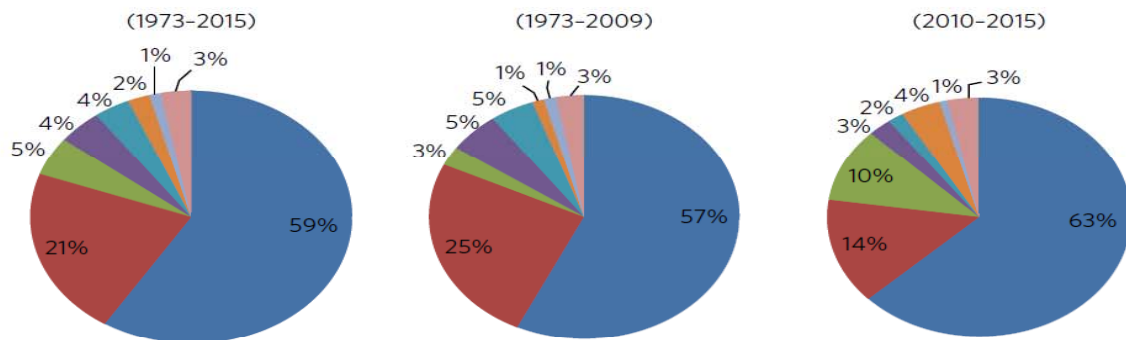
b

- Cancer
- Inflammation/immune/pain
- Infection
- Anaemia
- Imaging
- Parenteral nutrition
- Endocrine/exocrine disorders
- Cardiac/vascular disorders
- Others



c

- Intravenous
- Oral
- Ophthalmic
- Inhalation (oral/nasal)
- Topical (skin)
- Intramuscular
- Vaginal
- Others



特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

脂质体代表产品	商品名	适应证	研发公司	上市时间 (年)
盐酸多柔比星脂质体注射液	Doxil/ Caelyx	乳腺癌、卵巢癌、骨髓瘤	Janssen	1995
柔红霉素脂质体	DaunoXome	卡波济氏肉瘤	GALEN	1996
两性霉素B脂质体	Ambisome	真菌感染	Nextar	1997
阿糖胞苷脂质体	Depocyt	淋巴性脑膜炎	Pacira	1999
盐酸多柔比星脂质体注射液	Myocet	转移性乳腺癌	Teva	2000
维替泊芬	Visudyne	黄斑变性	Valeant luxembourg	2000
盐酸多柔比星脂质体注射液	Caelyx	转移性乳腺癌	Schering	2002
硫酸吗啡长效注射液	DepoDur	术后镇痛	Pacira	2004
米伐木肽注射液	Mepact	骨肉瘤	IDM Pharrna	2009
布比卡因注射液	Exparel	术后疼痛	Pacira	2011
硫酸长春新碱脂质体注射液	Marqibo	急性淋巴细胞性白血病	Talon	2012
伊立替康脂质体	ONIVYDE	胰腺癌	Merrimack	2015
紫杉醇脂质体	力扑素	乳腺癌	南京绿叶制药有限公司	2015
阿糖胞苷/柔红霉素脂质体注射液	VYXEOS	急性骨髓性白血病	Celator	2017

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

纳米乳代表性产品	商品名	适应证	研发公司	上市时间 (年)
全氟奈胺 全氟三丙基胺	Fluosol-DA	代血浆	绿十字	1978
依托咪酯	Etomidate-Lipuro	麻醉	Braun Melsungen	1986
鸦胆子油	鸦胆子油乳注射液	抗癌药	沈阳药大	1987
前列地尔	Lipile	外周血管疾病	田边三菱制药	1988
地塞米松棕榈酸酯	Limethason	皮质类激素	田边三菱製薬株式会社	1988
丙泊酚	Diprivan	麻醉	AstraZeneca	1989
脂溶性维生素	Vitalipid/维他利匹特	营养	Fresenius Kabi	1991
氟比洛芬酯	Ropion	术后疼痛	Kaken	1992
地西洋	Diazemuls	镇静	Brau	1996
环孢菌素A	Restasis™	免疫调节剂	Allergan	2002
丁酸氯维地平	Cleviprex	高血压	The Medicines Company	2008
二氟泼尼酯	DUREZOL	眼科手术后出现的炎症和疼痛	ALCON PHARMACEUTICALS LTD	2008
复方氨基酸葡萄糖注射用乳剂	Kabiven	营养	FRESENIUS KABI USA	2014
罗拉匹坦	Varubi	化疗引起的呕吐	Tersera Theraps.LLC	2015
阿瑞匹坦	Cinvnti	化疗引起的呕吐	Heron	2017

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

纳米晶代表性产品

商品名	适应证	研发公司	上市时间 (年)
阿瑞匹坦	化疗呕吐	Merck	2003
非诺贝特	降血脂	Abbott	2004
棕榈酸帕利哌酮	成人精神分裂症	Janssen	2009
阿立哌唑	精神分裂	Otsuka Pharm	2013
棕榈酸帕利哌酮	成人精神分裂症	Janssen	2015
阿立哌唑月桂酸酯	精神分裂	Alkermes	2016

纳米粒代表性产品

商品名	适应证	研发公司	上市时间 (年)
紫杉醇白蛋白纳米粒注射剂	治疗联合化疗失败的转移性乳腺癌	American Bioscience	2005

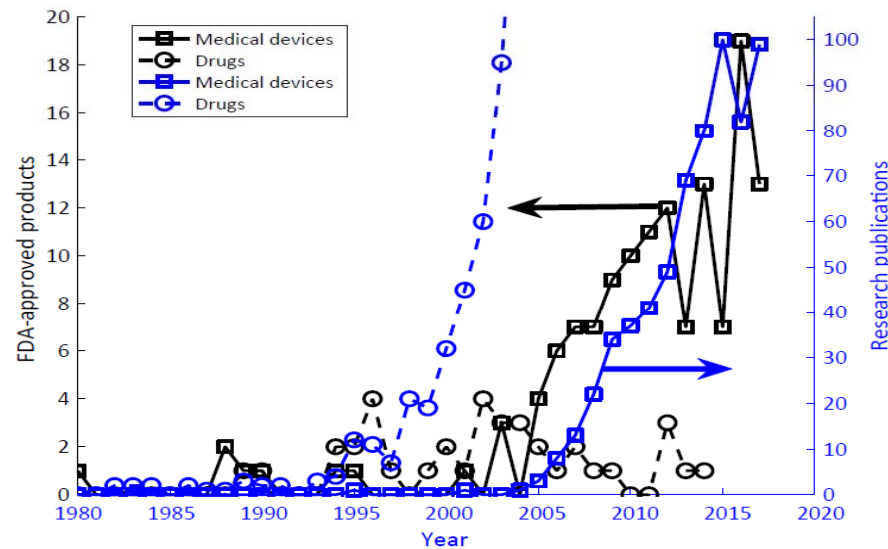
铁复合物代表产品

商品名	适应证	研发公司	上市时间 (年)
超顺磁氧化铁纳米粒静脉注射剂	慢性肾病成人患者的缺铁性贫血	AMAG	2009
氧化铁纳米静脉注射剂	缺铁	Pharmacosmos	2010

胶束代表性产品

商品名	适应证	研发公司	上市时间 (年)
紫杉醇	抗肿瘤	Samyang	2006 (韩国)
多西紫杉醇	抗肿瘤	Dabur Pharma	2007(印度)
紫杉醇	抗肿瘤	Oasmia	2015 (俄罗斯) 2018 (EMA)
多柔比星	抗肿瘤	Oasmia	2017 (俄罗斯)
环孢菌素	增加干眼症患者的泪液产生	Sun pharm	2018(FDA)

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection



Trends in Biotechnology, Available online 31 July 2018

复杂性

Factors for Assessment of the Nanomaterial:

- Adequacy of characterization of the material structure and its function.
- Complexity of the material structure.
- Understanding of the mechanism by which the physicochemical properties of the material impact its biological effects (e.g., effect of particle size on pharmacokinetic parameters).
- Understanding the in vivo release mechanism based on the material physicochemical properties.
- Predictability of in vivo release based upon established in vitro release methods.
- Physical and chemical stability.
- Maturity of the nanotechnology (including manufacturing and analytical methods).
- Potential impact of manufacturing changes, including in-process controls and the robustness of the control strategy on critical quality attributes of the drug product.
- Physical state of the material upon administration.
- Route of administration.
- Dissolution, bioavailability, distribution, biodegradation, accumulation and their predictability based on physicochemical parameters and animal studies.

国内相关法规文件

- 关于发布**化学药品注射剂**和多组分生化药注射剂基本技术要求的通知 国食药监注[2008]7号 (2008.1.10)
- 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) (2012.9.7)
- 关于发布化学药品注射剂与药用**玻璃包装容器相容性**研究技术指导原则 (试行) 的通告 2015年第40号 (2015.7.28)
- 《关于鼓励药品医疗器械创新实施药品医疗器械全生命周期管理的相关政策》 (征求意见稿) 2017年第54号 (2017.5.11) (**开展上市注射剂再评价**)

国内相关法规文件

- 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见 (2017.10.8)
- 关于公开征求《**已上市化学仿制药 (注射剂) 一致性评价技术要求**》意见的通知 (2017.12.22)
- 关于公开征求《**化学药品仿制药注册批生产规模的一般性要求**》意见的通知 (2018.2.12)
- 关于公开征求《**药物注射剂研发技术指导意见**》意见的通知 (2018.3.13)
- 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则 (试行) (2018.4.26)

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

□ 国内技术要求



特殊注射剂：在按照注射剂一致性评价技术要求开展研究的同时，还需根据特殊注射剂的特点，参照FDA、EMA发布的特殊制剂相关技术要求，科学设计试验。

□ 处方工艺：原则上一致

- 辅料型号、**CQA**；生产工艺；无菌保证
- 注册批与商业批生产工艺及批量原则上保持一致

ChP2020四部通则：

- 磷脂应明确相应的相变温度、表面电荷、脂肪酸侧链的不饱和度、反式脂肪酸、游离脂肪酸、过氧化物、溶血磷脂、离子浓度限度等关键质量属性。
- 生产过程控制：生产规模变更

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

□ 国内技术要求



特殊注射剂：在按照注射剂一致性评价技术要求开展研究的同时，还需根据特殊注射剂的特点，参照FDA、EMA发布的特殊制剂相关技术要求，科学设计试验。

□ 质量研究

→理化性质（如性状、黏度，渗透压摩尔浓度，pH值/酸碱度等），Zeta电位，粒子形态，粒径及分布（如 D_{10} ， D_{50} ， D_{90} 等），体外溶出/释放行为，游离和结合药物，药物晶型和结晶形态。

→原则上应提供至少**3**批次参比制剂样品的质量对比考察数据。

ChP2020四部通则：

→应包括药品物理和化学稳定性以及微粒完整性等。

→脂质体：应注意相变温度对药品状态的变化、不同内包装形式的脂质体药品的稳定性试验条件、以及标签上合理使用的说明等。

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

□ 国内技术要求



特殊注射剂：在按照注射剂一致性评价技术要求开展研究的同时，还需根据特殊注射剂的特点，参照FDA、EMA发布的特殊制剂相关技术要求，科学设计试验。

□ 生产批量：

→注册批生产规模一般至少是工业生产规模的五分之一或至少生产1000支/瓶，两者中选较大者。对工业生产规模少于1000支/瓶的特殊品种，注册批生产规模应与工业生产规模一致。

□ BE/临床试验

→采用商业批量的样品进行BE试验和/或临床试验。

→对于FDA或EMA已公布指导原则的特定注射剂品种，建议参照FDA或EMA技术要求开展与参比制剂的对比研究。

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

FDA

- **2018.4 liposomal drug products**指导原则
- Product-Specific Guidances for Generic Drug Development: 1682
- Sodium ferric gluconate(2011)
- Doxorubicin hydrochloride liposome(2013)

Liposome Drug Products

Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation

Newly Added Guidances Published since February 1, 2019 (22 New; 52 Revisions) updated 2/22/2019

质量一致性

[Code of Federal Regulations]
[Title 21, Volume 5]
[Revised as of April 1, 2017]
[CITE: 21CFR314.92]

The term “same as” (RLD) means identical in **active ingredient(s), dosage form, strength, route of administration, and conditions of use**。

质量一致性

FDA RTR Guidance

辅料：注射剂必需与参比制剂具有同种辅料，且浓度一致（Q1/Q2）。

例外：防腐剂、缓冲盐和抗氧化剂为可变更辅料，但需要提供支持依据不影响产品的安全性和有效性。

即使和RLD辅料种类与数量一致（Q1/Q2），推荐的浓度也需要参考IID数据库来论证。

辅料用量：±5% RLD。

《ANDA Submissions –Refuse-to-Receive Standards》

Q1 and Q2 and Q3 Definitions

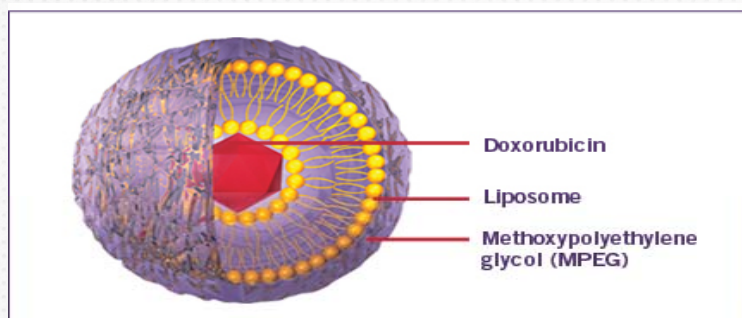
- Classify product similarity
 - Q1: Same components
 - Q2: Same components in same concentration
 - Q3: Same components in same concentration with the same arrangement of matter (microstructure)
 - Q3 is characterization based determination
 - In vitro performance data can support Q3 equivalence or allow small Q3 differences
 - Q3 differences come from manufacturing or excipient sourcing

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

剂型组成		FDA	EMA	
		Q1/Q2一致	Q1一致/Q2相同或接近	Q1差异
理性性质	脂质辅料用量、药脂比、表面形态（双分子层数）、粒径及分布、游离和包封药物量、渗透压、脂质层稳定性、临床应用稳定性、体外释放、脂质体血浆中的完整性、相转变温度、表面电荷、药物存在形势、内部环境、药物分布、PEG化磷脂相关特性（如适用）	Y	Y	Y
	复溶和/或配制过程的验证	N	Y	Y
	PEG层厚度	Y	N	N
生产过程控制	工艺参数的变更对产品质量的影响（QbD）	Y	Y	Y
非临床研究	体内药代动力学、分布和消除	N	Y	Y
	与毒性和/或有效性相关组织中药物浓度	N	Y	Y
	体内药效学试验	N	Y	Y
	体内对靶细胞有效性研究	N	Y	Y
	空白脂质体的毒性研究	N	N	Y
在体研究	总暴露量的有效性（未包封和包封药物）	Y	Y	Y
	未包封药物的暴露量	Y	Y	
	包封药物的暴露量	Y	Y	
	药物在尿中的排泄	N	Y	Y
	至少一个代谢物的药动学研究	N	Y	Y
	临床有效性研究	N	N	Y

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

案例：盐酸多柔比星脂质体注射液



体外研究包括：脂质体组成、包封药物的状态、内环境（体积、pH、硫酸根和铵离子浓度）、脂质体的形态和层数、脂质双分子层相变、粒径分布、脂质体表面连接（PEG厚度）、表面电位或电荷以及多种条件下的体外泄露。

体内研究则要求应对游离的和脂质体包封的多柔比星都进行测定，以证实仿制的脂质体制剂和RLD或RS具有相同的体内稳定



特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

案例：脂肪乳注射液

1. 脂肪酸分布及比例：C4-14, C14-24;
2. 按照国内新版药典严格原辅料标准;
3. 生产管道和滤器相容性：关注金属离子，非不锈钢材质（抗氧化剂和增塑剂）；
4. 中间体质量标准的提升;
5. 乳粒（包括大乳粒）测定方法学验证;
6. 临床使用稳定性研究：近有效期样品；输液器相容性等。

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

案例：丙泊酚脂肪乳注射液

有效成分：	丙泊酚
剂型/用药途径	注射液/注射
规格	10mg/ml
推荐的研究方案	体内研究或体外研究

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

案例：丙泊酚脂肪乳注射液

体外研究：

1. 原辅料用量与原研制剂（**RLD**）一致（**Q1/Q2**）；
2. 物理化学特征参数的比较（至少三个批次）

粒径分布、粘度、pH值、Zeta电位（制剂和生理pH值下）、渗透压、药物在油相/水相中的分布情况。

稀释稳定性：乳酸林格注射液，5%葡萄糖USP和0.45%氯化钠注射液

特殊注射剂-Nanotechnology in Complex Drug Products for Injection

案例：丙泊酚脂肪乳注射液

体内研究：

研究类型：空腹

试验设计：体内单剂量，双向交叉

给药剂量：10毫克/毫升

剂量率：30微克/千克/分钟

受试者：健康男性，未妊娠和未哺乳期的女性，普通人群18至55岁

补充意见：（1）异丙酚应该以30微克/千克/分钟的速度缓慢静脉输注，在整个输注期间进行监测并由麻醉师或护士麻醉师进行必要的干预。每个受试者应该接受30分钟的输注。
。（2）研究对象应肾功能应正常（3）请进行如下描述的特征研究。

谢 谢

Thank you

以上仅为个人观点，仅供参考