

# 已有国家标准化学药品研究 技术指导原则

# 目 录

一、前言 .....	2
二、已有国家标准药品研究的基本原则 .....	2
(一) 安全、有效和质量可控原则 .....	2
(二) 等同性原则 .....	3
(三) 仿品种而不是仿标准原则 .....	5
三、质量控制研究 .....	6
(一) 原料药制备工艺研究 .....	7
(二) 结构确证研究 .....	9
(三) 制剂处方筛选及工艺研究 .....	10
(四) 质量研究与质量标准 .....	12
(五) 稳定性研究 .....	16
四、安全性、有效性研究 .....	19
(一) 口服给药制剂 .....	20
(二) 注射给药制剂 .....	23
(三) 局部给药制剂 .....	24
五、参考文献 .....	26

## 一、前言

根据《药品注册管理办法》，已有国家标准药品的申请是指生产国家食品药品监督管理局已经颁布正式标准的药品的注册申请。

我国已经颁布的化学药物研究技术指导原则涵盖了已有国家标准药品研究的一般性技术要求。本指导原则在此基础上，结合我国已有国家标准药品研制的现状，针对其不同于新药的特点，较为系统地提出了已有国家标准药品研究过程中有关安全性、有效性和质量控制研究的一般性原则，并重点阐述了在已有国家标准药品研制中相关技术要求之间的内在联系及其科学内涵，旨在指导注册申请人在研制已有国家标准药品时能够科学、合理地运用已有的化学药物研究技术指导原则。

本指导原则适用于已有国家标准药品申请中的化学药品。在已有国家标准药品研发和评价中，建议参考本指导原则，对具体问题作具体分析，以保证研究的系统性、科学性。

## 二、已有国家标准药品研究的基本原则

### （一）安全、有效和质量可控原则

无论创新药还是已有国家标准药品，对其安全性、有效性和质量可控性的要求是一致的，研发的根本原则都应围绕安全、有效和质量可控进行充分的研究。而已有国家标准药品的研究有别于创新药之处在于可以利用已上市产品的可获得资料，因此有可能减少相应部分的研究工作。

如果研制的已有国家标准药品与已上市产品的药学基础相同，即原料药的合成路线、工艺条件以及所用原材料、试剂和溶剂的来源、规格等均一致；制剂的处方工艺相同，包括其中所用原料药、辅料的来源、规格等一致；并经验证研制产品与已上市产品质量一致、生物等效，则研制产品可以桥接已上市产品的安全性、有效性以及质量控制信息。对于原料药合成工艺、制剂处方工艺等与已上市产品不完全一致的情况，由于其中的一些差异可能导致药品安全性、有效性以及质量控制方面的不同，应通过必要的研究工作对产品质量以及安全性、有效性进行验证之后，才能采用已上市产品的安全性、有效性以及质量控制信息。

在进行已有国家标准药品的研制中，应通过系统的质量控制研究验证现有的国家药品标准是否适用于研制的产品，必要时应针对研制品种的自身特点，拟定个性化的注册标准以更好地控制产品质量；在有效性方面，应证明研制产品与已上市产品生物等效；在有关安全性的质量指标上，研制产品应不低于已上市产品，对于研制产品与已上市产品之间存在的药学方面的差异需要分析和/或验证是否会带来新的安全性问题。

## （二）等同性原则

已上市产品的安全性、有效性已经得到验证，其安全性、有效性与质量控制指标之间的联系也较为明晰。因此，已上市产品是研制已有国家标准药品的重要参考。在研究思路，首先要求证研制产品与已上市产品在质量上的“一致性”或“等同性”，在此基础上再进行必要的安全性和有效性的研究和验证。

如果研制的产品在原料药制备工艺、制剂的处方工艺等方面均与已

上市产品一致、各项质量指标特别是有关产品安全性和有效性的质量指标均达到已上市产品的质量要求，可以认为研制产品与已上市产品“质量一致”。

如果研制产品的原料药合成工艺、制剂处方工艺等与已上市产品不完全一致，但存在的差异不至于导致产品质量发生明显的改变，同时也不会导致安全性、有效性的不同，仅可能导致质量控制项目及其限度等的改变，可以认为研制产品与已上市产品“质量等同”。

在已有国家药品标准品种的研发中，研制产品与已上市产品质量“一致”或者“等同”是前提，基于这一前提可以预测研制产品与已上市产品在安全性、有效性上的一致性。口服固体制剂一般可以用人体生物等效性试验进行验证，注射剂一般可以免除临床验证。如果难以判断研制产品与已上市产品质量“一致”或者“等同”，则需要审慎分析对药品安全性和有效性的影响，必要时应进行全面的安全性和有效性的研究，证明研制产品的安全性不低于已上市产品、疗效与已上市产品相当。

对比研究是证明研制产品和已上市产品质量“一致性”或“等同性”的重要研究方法。对于产品质量“一致性”或“等同性”的判断要基于对质量控制研究各个方面的系统地、综合地比较和评价，而不是基于部分质量指标的简单对比。

在安全性、有效性验证中，一般也需要采用对比研究的方法。不仅在生物等效性试验中需要采用已上市产品作为参比制剂，安全性研究中有时也需要和已上市产品进行对比。例如，在局部给药毒性试验中采用已上市产品作为对照药，可以帮助分析出现的阳性结果。

由于研制产品的安全性、有效性和质量控制信息主要来源于已上市产品，对比研究中参比制剂的选择需要慎重，选用产品质量较好、研究基础和临床应用基础较为可靠的已上市产品作为参比制剂对于保证研制产品的安全、有效和质量可控具有重要意义。基于已上市产品研究基础和临床应用基础有所不同，在选择参比制剂时一般遵循以下原则：如原发厂家生产的制剂已在我国上市，一般首选原发厂产品作为参比制剂；如不能获得原发厂产品，可以考虑选用研究基础较好、临床应用较为广泛的非原发厂产品作为参比制剂；也可以对不同厂家生产的同品种进行质量对比，优选质量较好的产品作为参比制剂。

### （三）仿品种而不是仿标准原则

已有国家标准药品的研究目标是要达到与已上市产品安全性、有效性上的一致性，即研制产品的疗效与已上市产品相当、安全性不低于已上市产品。不同生产单位实现这一目标的药学基础可能不同，即可能会采用不同的原料药制备工艺、制剂的处方工艺，这可能导致产品质量控制方法的不同。因此，在已有国家标准药品的研究中，不能机械地套用已有的国家标准，需要遵循“仿品种而不是仿标准原则”，即在已有国家标准药品的研制中，以研制产品与已上市产品安全性、有效性一致为目标，针对具体品种制定个性化注册标准。

国家药品标准中收载的已上市产品的质量控制的项目、检测方法和限度等信息可以作为已有国家标准药品质量控制研究的基础。但是研究时应注意如下诸方面的问题，以根据研制产品自身特点有针对性地进行质量控制研究，必要时在现有的国家药品标准基础上自行拟定注册标

准。

其一，研制产品和已上市同品种在原料药的制备工艺、制剂的处方工艺等方面可能不完全一致，因此在质量控制的项目、检测方法和限度等方面，已有的国家药品标准可能不完全适用于所研制的产品。

其二，药品质量的控制需要过程控制和终点控制相互结合。由于不同生产企业在药品生产过程中，对产品质量的过程控制方法不同，因此可能需要调整药品质量标准的项目设置、检测方法和限度等。

其三，统一的国家药品标准，例如中国药典等，在检测项目等设置时主要是针对不同生产企业生产的同一品种质量控制的共性问题，难以兼顾各企业产品的个性。对于所研制产品中与安全性、有效性密切相关的个性化质量控制项目在国家药品标准中可能未做规定。

其四，我国目前有多种形式的国家药品标准，其中一些陈旧的标准存在项目不全、检测方法的灵敏度和准确度不足、限度设置不当等问题。随着检测技术的发展，药品标准中的检测方法也需要更新。

需要注意“仿品种而不是仿标准”原则中对于国家药品标准的修订完善仅指改变质量控制方法，不能因此而根本改变产品质量，也不能引起药品有效性的改变或者导致新的安全性问题。

### 三、质量控制研究

《化学药物质量控制研究技术指导原则》中所论述的质量控制研究的基本规律与基本原则、质量控制研究评价的基本原则不仅适用于新药，也适用于已有国家标准的药品。

为全面把握药品的质量特征，保证药品的安全性、有效性和质量可控性，无论新药还是已有国家标准的药品均需进行全面的质量控制研究。化学药物质量控制研究的基本内容包括原料药的制备工艺研究、原料药的结构确证、剂型的选择和处方工艺的研究、质量研究和质量标准的建立与修订、稳定性研究、包材的选择研究，其目的是获得药物的可工业化生产的生产工艺和能有效控制上市药物质量的标准。

在研制已有国家标准的药品时，如果原料药的制备工艺、制剂处方工艺与已上市产品一致，理论上二者的物质基础一致，则质量控制研究的内容可以适当简化，重点关注研制产品与已上市产品的各项质量指标是否相当，并针对研制产品质量控制的需要，分析是否需要在国家药品标准的基础上自行拟定注册标准。

如果原料药的制备工艺、制剂处方工艺等与已上市产品不一致，可能导致影响产品安全性、有效性的物质基础不一致，包括原料药的有关物质、残留溶剂的种类和含量不同，晶型、结晶水/结晶溶剂不同，辅料的种类和用量不同等。在这种情况下，对于产品质量“等同性”的判断，需要基于对质量控制研究各个方面的系统、综合的比较和评价，即需要参考新药的要求进行全面、系统的质量控制研究。主要研究内容包括原料药制备工艺研究、结构确证研究、制剂处方工艺研究、质量研究和稳定性研究等。

#### （一）原料药制备工艺研究

《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》所论述的原料药制备工艺研究的一般规律适用于研制已有国家标准的原料药。

如果研制产品与已上市产品的制备工艺一致，制备工艺研究资料中应提供已上市产品的详细制备工艺及其出处。需要注意研制产品与已上市产品的过程控制方法、起始原料和试剂、溶剂的来源及质量等是否一致。如不一致，应结合质量研究包括杂质分析、稳定性研究等分析对终产品质量的影响。

如果研制产品与已上市产品的制备工艺不一致，应参照《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》的要求进行全面的工艺研究。已有国家标准的原料药一般可直接申请生产，在制备工艺研究中还应注意以下方面：

### 1、工艺路线及工艺条件选择

工艺路线及工艺条件不同可能导致原料药中的有关物质、残留溶剂的种类和含量不同，因此对于已有国家标准的原料药，选择工艺路线除从收率、成本、“三废”处理、起始原料是否易得、是否适合大生产等方面进行分析外，还需要结合杂质的分析等综合考虑。

### 2、溶剂选用原则

制备工艺中一般避免使用第一类溶剂，控制使用第二类溶剂。对于已有国家标准的原料药，如果工艺中使用了第一类溶剂，需要提供充分的研究资料或文献资料以说明第一类溶剂在工艺中使用的不可替代性。

原料药中的有机溶剂残留量应符合《化学药物残留溶剂研究的技术指导原则》的规定。

### 3、工艺的优化和放大

在原料药的工艺研究中，工艺的优化与中试放大是原料药从实验室

过渡到工业生产不可缺少的环节，是该工艺能否工业化的关键，对评价工艺路线的可行性、稳定性具有重要意义。

已有国家标准的原料药在申报生产时，应提供达到中试以上规模的工艺研究资料，以反映工艺优化研究和放大试验的基本情况。质量研究、稳定性研究等也需要采用中试以上规模生产的样品进行，以避免小试样品的研究结果不能反映由于扩大规模带来的质量、稳定性的问题。

## （二）结构确证研究

《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》所论述的原料药结构确证的一般规律、研究内容及研究方法适用于已有国家标准的原料药。结构确证主要研究内容包括对骨架结构、构型、结晶水或结晶溶剂、晶型的确证。

如有合法来源的对照品，已有国家标准原料药的结构确证一般可以适当简化。进行结构确证研究时应根据化合物的结构特点、拟解决的结构问题，选择适当的测试方法。

骨架结构：可以通过红外光谱、核磁共振氢谱和碳谱、质谱等对比测试，具有紫外吸收的化合物可增加紫外光谱等进行确证。

构型：可以通过理化常数、手性拆分对比分析等结合骨架结构研究提供的信息进行确证。

晶型：可以通过熔点、红外光谱、粉末 X-射线衍射、热分析等对比测试进行确证。

结晶水/结晶溶剂：可以通过元素分析、干燥失重和水分检查、红外光谱、热分析等对比测试进行确证。

已上市的原料药作为对照品，可以作为骨架结构、构型、结晶水/结晶溶剂、晶型确证的依据。其他来源的对照品仅限于作为骨架结构、构型确证的依据。

对于无法得到对照品的化合物，可以参照《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》中的有关要求进行研究。

### （三）制剂处方筛选及工艺研究

《化学药物制剂研究基本技术指导原则》所论述的制剂处方筛选、制备工艺研究的一般原则适用于已有国家标准的制剂。

除遵循《化学药物制剂研究基本技术指导原则》的一般要求外，在已有国家标准制剂的研究中还需要注意以下方面：

#### 1、处方研究

##### 1.1 处方前研究

对于已有国家标准的制剂，处方前研究应了解已上市产品的处方组成情况，为研制产品与已上市产品的处方一致性提供直接依据。

某些已上市产品的处方可能收载于 PDR（Physician's Desk Reference，医师案头手册）、产品专利、药品说明书及标签、国家药品标准或其他文献资料中。如果能够获得已上市产品的处方，应提供已上市产品的详细处方组成及其来源，在对该处方进行合理性分析后作为处方设计的依据。

如果无法获得已上市产品的处方，应按《化学药物制剂研究基本技术指导原则》要求进行详细的处方前研究，包括对原料药的理化性质和生物学特性、辅料的相关性质进行全面了解。也可对已上市产品进行处方分析研究，通过对已上市产品处方中使用的辅料种类和用量的初步分析，为研制产品的处方设计提供依据。

需要注意的是，研制已有国家药品标准的制剂通常采用外购原料药，其来源众多，质量存在差异。因此在选择原料药时，除其质量要符合国家药品标准要求外，还需观察具体项目的检测数据，择优选用。在辅料的选用方面，除非有证据显示已上市产品处方中使用了某些特殊辅料，否则通常优先选取安全性有保障的常用辅料，辅料的级别应符合给药途径的要求。

## 1.2 处方筛选

如果有证据显示研制产品处方组成与已上市产品完全一致，包括所用辅料的规格均一致，可以免除处方筛选过程。

对于无法证明研制产品处方与已上市产品一致的，可参考《药物制剂研究基本技术指导原则》进行处方筛选，尤应注意针对不同剂型选择重点筛选指标。

### 1.2.1 口服给药制剂

口服固体制剂的辅料对活性成分的体外溶出/体内释放的影响可能导致药品安全性、有效性的差异，因此溶出度/释放度检查是重要筛选指标之一。研制产品和已上市产品的溶出/释放曲线的一致性和溶出均一性可以初步提示二者体内释放行为的一致性，依此可减少或避免生物等效性试验中不等效的风险。建议采用3种以上常用溶出介质（例如水、0.1mol/L盐酸和pH3-8的缓冲液）按药典常规方法进行溶出/释放曲线的对比，其中应包括国家药品标准中收录的溶出度/释放度检查方法。

### 1.2.2 注射给药制剂

与注射制剂安全性相关的指标例如有关物质、pH值、渗透压、溶液的澄清度与颜色等均是处方筛选的重要指标。

### 1.2.3 局部给药制剂

应结合使用部位、剂型特点等确定合理筛选指标。例如眼用制剂，

由于用药部位的特殊性，有关物质、pH值、粘度检查等均是重要的筛选指标。透皮给药制剂的透过皮肤的能力是保证有效性的前提，与已上市产品进行体外释放度以及透皮试验等对比考察是处方筛选的重要内容。

## 2、制剂工艺研究

### 2.1 工艺前研究

对于已有国家标准的制剂，工艺前研究应侧重于了解已上市产品的制剂工艺情况，为研制产品与已上市产品的制剂工艺一致性提供直接依据。

如果能够获得已上市产品的制剂工艺，应提供已上市产品的详细的工艺过程及其来源，在对该工艺进行合理性分析后作为制剂工艺选择依据。

如果无法获得已上市产品的制剂工艺，则应按《药物制剂研究基本技术指导原则》要求，进行详细的工艺前研究。

### 2.2 工艺研究

制剂工艺与已上市产品完全一致，可以免除制剂工艺研究。

无法证明制剂工艺与已上市产品一致的，应参考《药物制剂研究的技术指导原则》，结合剂型、原料药和辅料特点确定工艺，进行详细的制剂工艺研究。

确定工艺参数时，评价指标除常规指标外，重点指标的选择与处方筛选部分基本一致。

制剂处方和工艺研究应达到工业化生产规模。质量研究、稳定性研究等均需采用中试以上规模样品进行。

## （四）质量研究与质量标准

已有国家标准药品的质量研究以及质量标准的制定，应遵循《化学

药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》、《化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则》、《化学药物杂质研究的技术指导原则》和《化学药物残留溶剂研究的技术指导原则》等的一般要求。在研究内容上，已有国家标准药品和新药是一致的。在研究方法上，如能获得已上市产品作为参比，通常可采用对比研究的方法。如果无法获得已上市产品，则应按照新药的技术要求进行全面和系统的研究。

## 1、质量研究

### 1.1 质量研究项目的选择

已有国家标准药品的质量研究考察项目要求和新药一致。应依据国家标准中收录的检验项目确定研究内容，并结合品种具体情况分析国家标准中收录项目的全面性，必要时根据产品的特点适当增加标准中未予收录的项目。研究项目的选择应遵循《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》。

### 1.2 质量研究方法的选择及方法学验证

对于国家药品标准中收录的项目，首先应考虑选用标准中收录的检测方法。方法学研究偏重于验证国家标准中的检测方法和条件是否适用，对已确定的检测方法和检测条件的各控制参数（如柱子/板的种类、型号、流动相/展开剂组成、流速、检测方法、检测器种类、检测波长等）一般无需做进一步筛选研究。对于含量、溶出度、释放度等定量测定，重点考察方法的专属性、准确度、精密度；对于原料药的有关物质检查，重点通过采用合成中间体、粗品等考察方法的专属性；对于制剂的有关物质检查，重点通过破坏性试验等考察方法的专属性。

方法学研究结果若提示方法适用，则可沿用国家标准中的方法。若需要建立新的检测方法，则应进行相应的方法学验证，并证明新方法优于原方法。

对于国家药品标准中未收载的项目，检测方法建立和方法学验证的原则与新药一致，技术要求可参考化学药物质量控制研究相关指导原则。

### 1.3 质量对比研究

质量对比研究是判断研制产品与已上市产品质量“一致性”或“等同性”的重要方法，可以全面了解产品的质量特征，为所研制产品注册标准的建立提供依据。

质量对比研究不能局限于采用三批研制样品与一批已上市对照样品按照国家药品标准进行简单的质量对比“检验”，质量对比研究的核心在于“对比的研究”，而不是“对比的检验”。质量对比研究在已有国家标准药品研发中具有多方面的作用，例如：

(1) 产品质量验证：通过质量对比研究可以分析研制产品与已上市产品在有关安全性、有效性的重要指标上的一致性，为预测二者安全性和有效性的一致提供依据。

对于有关物质检查，由于原料药制备工艺、制剂处方工艺的不同，研制产品的杂质种类和已上市产品可能不同，此时可以按照《化学药物杂质研究技术指导原则》的一般要求进行对比研究，分析研制产品和已上市产品中杂质的种类和含量情况。如果研制产品中杂质的含量超出了国家标准规定，或者研制产品中含有已上市产品中未含有的新杂质，则

需要分析杂质的安全性并提供有关数据，必要时应进行相关的安全性试验。如果国家标准中未规定杂质检查或限度，研制产品的杂质含量不能明显高于已上市的同品种的杂质实测值，杂质种类也不得更多，否则也需要分析杂质的安全性并提供有关数据，必要时应进行相关的安全性试验。杂质研究的具体要求可以参照《化学药物杂质研究技术指导原则》。

对于口服固体制剂特别是主药属难溶性药物的口服固体制剂，通过进行体外溶出/释放曲线的比较，可以提示研制产品和已上市产品的体外溶出特性是否一致，从而减少出现生物不等效的可能性。

（2）检测方法验证：如研究发现国家药品标准中一些检测方法不适用于研制产品，为进一步验证是检测方法存在问题，还是研制产品自身存在质量问题，可以采用已上市产品进行对比研究。

（3）为制订注册标准提供依据：某些国家药品标准中检测项目不够全面或者根据研制产品的自身特点需要增加某些检测项目时，通过建立方法并和已上市产品进行质量对比，有助于对研制产品质量的了解。由于没有充分的安全性和有效性研究资料作为依据，这些项目的限度往往难以确定。通过对已上市产品进行检测，可以帮助确定部分项目的限度。

由于一些国家药品标准无法获得，通过对研制产品和已上市产品进行全面的质量对比研究，可以为研制产品注册标准的建立提供检测方法、项目设置和限度方面的依据。

## 2、质量标准的制订

质量标准的制定应遵循《化学药物质量标准建立的规范化过程技术

指导原则》等的要求。

质量标准的制定应基于对质量控制研究的综合分析和评价，首先明确研制产品是否可以执行国家药品标准。若国家药品标准不适用于研制产品，则需要根据质量控制研究的相关结果，按照《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》等论述的一般原则，建立研制产品的注册标准。

研制产品的注册标准和国家药品标准相比可以在项目设置、检测方法以及限度方面有所不同：

(1) 项目设置：根据产品特点和质量控制的需要，应该增加必要的检测项目。如，原料药的有机溶剂残留量、有关物质检查；静脉注射制剂的细菌内毒素或热原检查；难溶性药物制成的口服固体制剂的溶出度或释放度检查等。

(2) 检测方法：经研究发现国家药品标准中收载方法不适用于研制产品时，或者经研究证明新建方法较国家药品标准中收载的方法在检测专属性、灵敏度、准确性、稳定性、耐用性等方面有明显提高，更有利于控制产品质量时，注册标准中可采用新建检测方法。如果研究结果提示新建方法与国家药品标准中收载方法相比无明显优点时，因国家药品标准已经过较长时间和多家单位的验证，建议仍采用国家药品标准中收载方法。

(3) 限度：检测方法不改变，而仅改变限度时，限度的改变应有利于控制产品质量。当检测方法改变，限度随之改变时，需要进行详细的研究以说明限度的改变不影响产品质量的控制。

研制产品的注册标准应不低于已有的国家药品标准。

## （五）稳定性研究

已有国家标准药品的稳定性研究要求与新药一致，应遵循《化学药物稳定性研究的技术指导原则》。

已有国家标准药品的稳定性信息（贮存条件、有效期、降解产物等）可通过药品说明书、质量标准和其他公开发表的文献资料获知。在进行稳定性研究时，可参考这些信息进行试验设计。

研制产品的稳定性不得低于已上市产品的稳定性，这是缩短稳定性研究时间、参考已上市产品稳定性研究结果确定研制产品有效期的前提。

### 1、基本要求

稳定性研究的基本要求已在《化学药物稳定性研究的技术指导原则》中已进行了详细的阐述。已有国家标准药品的稳定性研究还具有如下特点：

#### 1.1 样品

用于稳定性研究的样品应达到中试以上规模。

包装材料可在分析已上市产品包装材料的特点、与主成分的相容性等基础上进行选择，并与拟上市包装材料相同。

#### 1.2 考察时间

已上市产品的稳定性研究结果、有关文献资料如能提示化合物及制剂的稳定性较好，并且研制产品的稳定性试验结果与此吻合，可以作为已有国家标准药品稳定性研究的支持和补充，由此在申请注册时长期稳定性试验的时间可短于拟申请的有效期。

### 1.3 试验条件

根据已上市产品的稳定性信息以及国家药品标准和说明书中规定的贮存条件，分析确定初步的试验条件。

## 2、试验内容

稳定性研究的具体试验内容和方法可以参考《化学药物稳定性研究的技术指导原则》。试验内容与新药基本相同，包括影响因素试验、加速试验、长期试验。

### 2.1 影响因素试验

原料药制备工艺的不同可能导致晶型、结晶水/结晶溶剂及杂质等的不同，从而引起稳定性的改变。制剂的处方工艺的不同对稳定性也有直接的影响。因此，对于已有国家标准药品，应进行影响因素试验，以全面考察产品对光、湿、热等的稳定性，为包装材料、贮存条件的选择提供依据，同时为加速试验、长期试验条件选择提供依据，也为制剂处方工艺的确定提供依据。

### 2.2 加速试验

已有国家标准药品加速试验的要求与新药相同，应在选定的试验条件下进行6个月的考察。

### 2.3 长期试验

长期试验时间的选择应依据产品稳定性情况、与已上市产品稳定性的比较情况、拟定有效期等综合考虑。申请注册时，一般应提供不少于6个月的长期稳定性研究资料。

## 3、结果的评价

### 3.1 包装材料的确定

根据稳定性研究结果确定包装材料。

### 3.2 贮藏条件的确定

应结合自身产品的稳定性研究结果，尤其是长期试验的试验条件和试验结果来确定。已上市产品的贮藏条件是确定研制产品贮藏条件的重要依据和参考。

### 3.3 有效期的确定

已有国家标准药品有效期的确定原则与新药相同，即有效期应综合加速试验和长期试验的结果，必要时进行适当的统计分析确定，最终有效期一般根据长期试验的结果确定。

如果长期试验时间较短，可以结合已上市产品的稳定性信息及有效期、研制产品与已上市产品的质量对比研究结果和稳定性试验结果等确定初步的有效期。

## 四、安全性、有效性研究

已上市产品的安全性、有效性已经过非临床研究、临床试验的验证，故研制已有国家标准药品一般无须重复进行系统全面的上述研究。但由于存在研制产品的制备工艺、制剂处方工艺等难以与已上市产品完全一致等因素带来的安全性、有效性的担忧，故应进行相应的验证性研究以证实研制产品的安全性不低于已上市产品、疗效与已上市产品相当。

安全性、有效性研究和评价应注意以下问题。

第一，早期已上市药品可能缺乏充分的研究，说明书不完善，临床

使用信息欠缺，缺少系统的再评价，本身存在安全性、有效性方面的问题。因此在立项时要对已上市产品整体情况进行充分调研和了解，特别是分析安全有效性和质量可控性方面的信息是否完整、适应症定位是否合理，判断是否有开发的必要性和可行性。对于安全性、有效性信息欠缺的品种，应进行相应研究加以完善。

第二，在研发过程中，应通过系统、全面的质量对比研究分析研制产品和已上市产品质量之间存在的差异，并分析这些差异对药品安全有效性的影响以及影响程度。必要时应进行动物或人体试验，进一步验证药品的安全性和有效性。这些情况包括：研制产品和已上市产品的杂质种类显著不同，研制产品的杂质含量明显高于已上市产品；体外研究不足以说明两者在体内的一致；产品处方中使用了与已上市产品不同的存在安全性担忧的辅料或辅料使用量超出常规用量等。

第三，安全性、有效性研究的试验方法应进行充分验证，可参照已有的化学药物安全性、有效性研究的相关指导原则进行。

生物等效性试验是已有国家标准药品临床研究中的主要内容，可参照《化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》进行。

由于不同制剂本身的特性，不同因素的变更对产品质量的影响程度不同，因此安全有效性研究考虑的侧重点不同，对于已有国家标准药品，在进行安全性、有效性研究和评价中应结合不同给药途径和剂型考虑。

## （一）口服给药制剂

### 1、有效性研究

口服药物的释放、吸收行为与药物的有效性直接相关。影响制剂释放吸收的因素主要来自药物活性成分和药物制剂两个方面。如活性成分的溶解性和渗透性、制剂的溶出度或释放度等。

由于体内吸收环境的复杂性，体外试验难以模拟真实的体内吸收情况，因此，对于口服制剂，一般要求在体外溶出/释放一致的前提下进一步验证其体内释放吸收行为与参比制剂等效。

### 2、安全性研究

在原料药质量合格的前提下，其他可能引起口服制剂安全性问题的原因主要包括：不明确辅料种类或质量是否符合口服给药的要求、辅料用量超过已知的安全范围、活性成分生物利用度高于已上市药品而可能产生不良反应等，存在上述情况应通过动物试验和/或临床试验验证。

### 3、不同类型口服制剂研究要求

不同类型的口服制剂在体内释放吸收的特点不同，进行研究的内容也有所不同。

#### 3.1 口服固体制剂

主要包括片剂、胶囊剂、颗粒剂等。

口服固体制剂在体内要经过崩解、溶出、吸收等过程（指经消化道吸收、全身起作用的制剂，消化道局部起作用的制剂不包括在内），所以制剂上的差异有可能最终影响药物的体内过程，进而导致生物利用度的改变。因此，对此类制剂，通常应进行人体生物等效性试验。

对于在水中易溶的药物加上水溶性辅料制成的可溶颗粒、泡腾颗粒等，如溶化性检查符合《中国药典》附录规定，一般可以不进行人体生物等效性试验。

对于口服缓控释制剂，与普通制剂相比，影响口服缓控释制剂的释放、吸收行为的因素更为复杂，必须进行人体生物等效性试验。

### 3.2 口服液体制剂

主要包括口服溶液、混悬液、乳剂等。

溶液型制剂例如口服溶液剂、糖浆剂等，活性成分以分子或离子形式分散在溶液中，不经体内的释放、溶出过程，因此其吸收受制剂因素影响较小。如果此类制剂在服用时以均一溶液进入体内，溶液中活性成分的浓度和已上市产品相同，且制剂中不含有影响胃肠道转运、吸收和活性成分体内稳定性的辅料，一般可以不进行人体生物等效性试验。

口服混悬液，活性成分是以不溶性颗粒悬浮于液体中，需经体内的释放、溶出过程，因此应进行人体生物等效性试验。口服乳剂，如果乳化技术等因素导致产品吸收和体内分布的变化，通常应进行人体生物等效性

试验。

### 3.3 复方口服制剂

多个活性成分的复方制剂，因为各个成分理化性质不同，处方工艺对各成分释放的影响也可能不同，因此不能保证一个成分的体内释放吸收行为能够提示其它成分的体内行为，原则上应证实每一个活性成分的生物等效性。对其中每个活性成分生物等效性试验的要求应同单方制剂。

#### (二) 注射给药制剂

##### 1、有效性研究

该类制剂一般以溶液状态给药，不存在活性成分从制剂中释放溶出的过程，也不经过环境复杂的胃肠道吸收，一般不必通过考察活性成分的释放和吸收来验证其有效性。对于某些注射剂，如采用了可能对活性成分的吸收产生影响的辅料或者影响活性成分转运、分布等制剂技术，则需要对其释放、吸收行为进行考察。

##### 2、安全性研究

注射剂安全性的影响因素主要来自两方面：

(1) 原料药的质量，特别是所含的杂质，往往直接影响制剂的安全性。应保证研制产品所用原料药质量和已上市产品所用原料药质量一致，必须符合注射用要求。

(2) 所采用的各种辅料如金属络合剂、抗氧剂、助溶剂、抑菌剂等以及制剂的理化性质如 pH 值、渗透压等可能导致安全性问题。

所用辅料应符合注射用要求。辅料用量应在常规用量范围，超过常

规用量使用的辅料，应有相关安全性文献资料或试验资料以支持其用量。

### 3、不同类型注射剂研究要求

#### 3.1 注射用无菌粉针、注射液、大输液

直接以水性溶液进入体内的注射剂，因其活性成分已充分溶解，直接吸收进入血液，因此无须考察药物释放溶出行为，主要对其原料药和辅料的安全性给予关注。

如研制产品的处方工艺与已上市产品一致，并且原料药质量、辅料规格和质量也一致，一般可不进行非临床研究和临床研究。

如研制产品的处方工艺与已上市产品不一致，但原料药质量一致，所用辅料均为注射制剂常用的辅料，辅料用量在常规用量范围内，制剂工艺为常规工艺，一般认为对研制产品安全性影响较少。当不能排除辅料与辅料之间、辅料与主药之间存在相互作用时，需进行相应的非临床安全性研究，主要包括动物的全身过敏试验、溶血试验及局部刺激试验等。如果研制产品使用了非注射制剂常用的辅料，或其用量超过常规用量范围，或制备工艺为特殊工艺，为验证处方工艺对产品安全性的影响，需先进行非临床安全性研究，再进行临床研究。

按化学药品管理的含有中药成分的复方制剂，由于其中的中药成分组成复杂，杂质情况不清楚，应参考中药注射剂的有关技术要求进行相应的非临床和临床研究。

#### 3.2 改变体内分布代谢的特殊注射剂

某些特殊注射剂，如脂质体、乳剂、微囊（球）等，其质量和活性

成分的体内行为受处方和工艺的影响较大，引起药物在体内分布和消除的差异，这类制剂需要进行非临床研究和临床研究。非临床研究包括非临床药代动力学和毒理研究。

### （三）局部给药制剂

#### 1、有效性研究

局部给药制剂通常需要经过药物从制剂中释放，随后通过皮肤/粘膜屏障渗透吸收，最后到达靶器官产生预期的药理作用过程，因此应通过考察其活性成分的释放吸收行为验证产品的有效性。

影响活性成分释放吸收的因素包括与药物活性成分相关的因素和制剂相关的因素。需要考虑药物活性成分能否在局部从制剂中释放溶出，尤其应关注活性成分的粒径分布、处方中所用促渗剂、表面活性剂及基质的成分和数量等直接影响到药物渗透吸收的因素。

#### 2、安全性研究

由于局部用药后出现的局部刺激性和/或过敏性能明显改变药物渗透通过皮肤/粘膜屏障的能力，进而可能导致药物的安全有效性发生改变，因此局部给药制剂一般要求进行非临床局部安全性试验研究。对于经皮肤和粘膜给药等制剂还应考察其过敏性。当已经进行的安全性试验研究结果提示药物具有一定毒性时，应与已上市产品进行安全性对比研究。具体技术要求可参见《化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》。

对局部过量吸收可能导致系统毒性的局部起效药物，如某些系统毒性大的药物，还应进行全身暴露量研究。可通过测定血、血浆和/或尿中

药物浓度等方法来考察该制剂全身吸收带来的安全性问题。

### 3、不同类型局部用制剂研究要求

局部给药制剂种类繁多，其给药途径包括皮肤、鼻、口腔、眼、直肠、阴道等，其剂型类型有溶液制剂、半固体制剂以及固体制剂等。对其安全性和有效性的验证应结合给药部位、剂型以及释药机制等综合考虑。

一般将局部给药制剂按作用方式的不同，分为局部吸收产生全身疗效和仅在局部发挥作用两类。

#### 3.1 产生全身疗效制剂

一般应进行动物局部刺激性和/或过敏性试验研究，并以已上市产品为参比制剂，以药代参数为指标进行人体生物等效性试验，同时注意观察药物可能引起的局部和全身不良反应。

#### 3.2 产生局部疗效制剂

处方工艺与已上市产品完全一致的研制产品，一般可不进行局部刺激性和/或过敏性试验研究以及临床研究。

处方工艺与已上市产品不一致的研制产品，如有证据（体外释放或局部吸收试验等）证明该差异不影响药物的安全有效性，可仅进行局部刺激性和/或过敏性试验研究。如难以证明处方工艺之间的差异不影响药物的安全有效性，应进行局部刺激性和/或过敏性试验研究及临床研究。

## 五、 参考文献

1. FDA Guidance for industry ANDAs: impurities in drug substances, Nov. 1999

2. FDA Guidance for industry Court decisions, ANDAs approvals, and 180-day exclusivity under the Hatch-Waxman amendments to the federal food, drug, and cosmetic act. Mar. 2000
3. FDA Guidance for industry 180-day exclusivity when multiple ANDAs are submitted on the same day. July 2003
4. FDA Guidance for industry Listed drugs, 30-month stays, and approval of ANDAs and 505(b)(2) applications under Hatch-Waxman, as amended by the Medicare prescription drug, improvement, and modernization act of 2003, Questions and answers Oct. 2004 (Draft guidance)
5. FDA Guidance for industry bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations, March 2003.
6. FDA Guidance for industry extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlation, Sep 1997.
7. FDA Guidance for industry Topical dermatological drug product NDAs and ANDAs -in vivo bioavailability and bioequivalence, in vitro release, and associated studies, June 1998. (Draft guidance)
8. EMEA Notes for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. July 2001.
9. MALAYSIA The conduct of bioavailability and bioequivalence studies. Sep 2000.
10. MHW Guideline for bioequivalence studies of generics products, Dec

1997.

11. Roger L. Williams, Md et al, Equivalence approaches, Clin Pharmacol Ther 2002; 72:229-37

## 六、著者

已有国家标准化学药品技术指导原则课题研究组