

行业动态与热点透视

INDUSTRY TRENDS AND
HOTSPOT INSIGHTS

口服固体仿制制剂质量和疗效持续一致性的技术考量

龚健*, 徐彦, 钱云飞, 黄晓敏, 陈义生**, 张国华

(南通联亚药业股份有限公司, 江苏 南通 226009)

【摘要】 仿制药质量和疗效一致性评价包括临床试验/申报批次与原研制剂质量和疗效一致性的评价 (第一个一致性), 以及仿制药商业化生产批次与临床试验/申报批次持续一致性的评价 (第二个一致性)。从产品开发、控制策略建立、个药指导原则完善、上市后变更管理等几个方面探讨如何实现第二个一致性, 避免仿制药“一致性评价”变为“一次性评价”, 确保一致性评价成果得以持续和扩大。

【关键词】 质量和疗效一致性评价; 仿制药; 持续一致性; 质量源于设计; 个药指导原则; 上市后变更

【中图分类号】 R943

【文献标志码】 A

【文章编号】 1001-5094 (2026) 07-0581-11

DOI:10.20053/j.issn1001-5094.202511240937

Technical Considerations for Continuous Consistency in the Quality and Efficacy of Oral Solid Generic Formulations

GONG Jian, XU Yan, QIAN Yunfei, HUANG Xiaomin, CHEN Yisheng, ZHANG Guohua

(Novast Laboratories Ltd., Nantong 226009, China)

【Abstract】 The equivalency evaluation of quality and efficacy for generic drugs encompasses two aspects: (1) the evaluation of equivalency between the clinical trial/submission batches and the reference listed drug (the first consistency), and (2) the evaluation of continuous consistency between commercial batches and the clinical trial/submission batches (the second consistency). This article discusses how to achieve the second consistency, focusing on product development, establishment of control strategies, refinement of product-specific guidelines, and management of post-approval changes. These considerations aim to prevent the transformation of generic drug "equivalency evaluation" into a "one-time evaluation", thereby ensuring that the outcomes of equivalency evaluation are maintained and expanded.

【Key words】 quality and efficacy equivalency evaluation; generic drug; continuous consistency; quality by design; product specific guidance; post-approval change

自原国家食品药品监督管理总局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 于 2012 年启动仿制药质量和疗效一致性评价以来, 该项工作全面有序推进, 并取得显著成效。2017 年 12 月 29 日, 原 CFDA 正式发布《中国上市药品目录集》。截至 2024 年, 国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 累计批准口服固

体制剂一致性评价申请 2 137 件 (计 465 个品种)^[1]。随着大量通过/视为通过一致性评价的品种进入市场, 国家制定了一系列政策逐步限制直至淘汰未通过品种, 从而为通过一致性评价的与原研药临床等效的品种创造了与原研药平等竞争的市场环境。此外, 通过多轮带量集中采购, 仿制药已回归其“质同价廉”的本质属性, 提高了药品的可及性。这一切均表明仿制药一致性评价的社会目标, 即提升药品质量与可及性, 满足临床用药需求, 已初步实现。

中国 NMPA 与美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 对仿制制剂的批准标准是相同的, 即仿制制剂必须与原研制剂

接受日期: 2025-12-29

***通信作者:** 龚健, 总监

研究方向: 制剂研发

E-mail: gong.jian@novast.cn

****通信作者:** 陈义生, 高级副总裁

研究方向: 制剂研发

E-mail: chen.yisheng@novast.com

药学等效和临床等效。对于口服制剂而言, 药学等效要求仿制制剂在活性成分、剂型、规格、给药途径和临床适应证等方面必须与原研制剂保持一致, 但不要求处方、工艺以及部分质量标准(如溶出度)与原研制剂一致。仿制制剂与原研制剂的临床等效通常采用生物等效性研究来评价。然而临床等效的评价仅基于临床试验/申报批次的仿制制剂与原研制剂进行, 因此临床试验/申报批次仿制药的所有属性即成为商业化生产所有批次的质量标准。也就是说, 商业化生产的所有批次必须与临床试验/申报批次一致, 这不仅包括活性成分、剂型、规格、给药途径和临床适应证, 也包括处方、工艺以及所有质量标准(含溶出度)的一致。

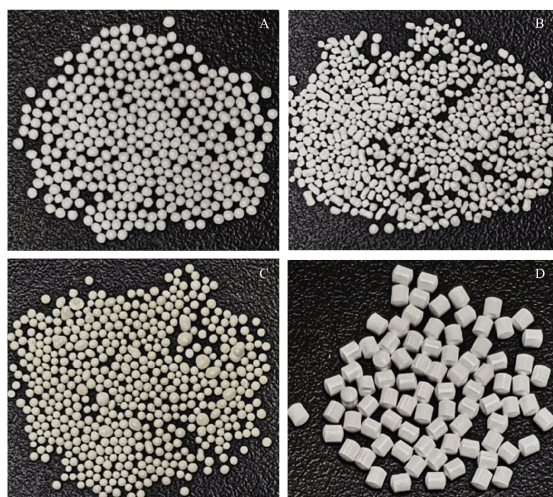
因此, 仿制药质量提升是一项长期而系统的工程, 不可能一蹴而就。一致性评价不仅包括仿制药临床试验/申报批次与原研制剂一致性的评价(第一个一致性), 还包括仿制药商业化生产批次与临床试验/申报批次持续一致性的评价(第二个一致性)。仿制药临床试验/申报批次与原研药的一致性仅仅是提升仿制药质量和疗效系统工程的开始。由于药品质量可能受原料药、药用辅料、直接接触药品的包装材料(以下简称原辅包)来源及质量稳定性、工艺批量、生产过程控制等多重因素影响, 因此只有确保仿制药在长期商业化生产过程中与临床试验/申报批次持续一致, 才能保证仿制制剂与原研制剂的质量和疗效持续一致, 才能避免仿制药“一致性评价”变为“一次性评价”, 从而巩固现有评价成果, 保障惠民成效。关于仿制药一致性评价工程中的第一个一致性, 笔者已在之前文章中有所讨论^[2]。本文中, 笔者将从产品开发、控制策略建立、个药指导原则完善、上市后变更管理等几个方面探讨如何实现仿制药一致性评价工程中的第二个一致性, 即常规商业化生产批次与临床试验/申报批次质量的一贯一致性。

1 以质量源于设计理念为指导的产品开发过程

仿制制剂的开发理念通常是采用最简单的处方和最稳健的工艺持续开发与原研制剂等效的产品, 并针对关键参数建立简单、有效、可靠的控制方法, 在生产过程中无需高度依赖人员的经验和干预, 就能生产出质量一致的产品, 以实现产品质量的长期稳健一致。

为了确保产品质量的一贯可靠, 在产品开发过程中, 应充分利用质量源于设计(quality by design, QbD)理念。对于某些产品, 可以使用与原研制剂

不同的药物处方和生产工艺, 从源头设计并控制产品的质量。例如从生产工艺角度来说, 对于膜控型多单元缓释胶囊制剂, 其含药单元可以采用空白丸芯上药、离心造粒、挤出滚圆、微片等不同的工艺制备(见图1)。每种工艺均有其优缺点, 空白丸芯流化床上药工艺所得含药丸芯圆整度较高、粒径比较均匀、表面积比较稳定可控, 但丸芯载药量相对偏低, 且生产效率偏低; 离心造粒、挤出滚圆制备所得含药丸芯具有较高载药量, 但通常粒径分布较宽且圆整度较差, 可能影响产品溶出度的重现性; 微片工艺对粉末流动性具有较高要求, 且压片、包衣及胶囊灌装工艺均有一定的挑战性。可见, 对不同工艺的理解和早期的工艺选择在很大程度上决定了以后生产控制的难易。关于如何应用QbD理念开发口服固体仿制制剂, 笔者在之前文章中以琥珀酸美托洛尔缓释片为例有所阐述^[3]。



A: 流化床上药工艺所得单元颗粒; B: 挤出滚圆工艺所得单元颗粒; C: 离心造粒工艺所得单元颗粒; D: 微片工艺所得单元颗粒

图1 不同工艺制备所得多单元颗粒比较

在仿制制剂工艺选择中, 应综合考虑药物性质、处方要求、工艺影响、原研工艺、专利限制、通过生物等效性难易程度、企业经验、生产设备可及性、工艺放大可控性、工艺成本等多个因素。需要指出的是口服固体仿制制剂药学等效中并无与原研制剂采用相同的释药机制和相同的工艺这一要求, 即仿制制剂可以采用与原研制剂不同的生产工艺, 甚至释药机制。关键取决于企业对不同递药技术和工艺特性的理解及对不同工艺的控制能力, 以及企业的策略。以渗透泵制剂为例, 由于此类型制剂通常存在较高的原辅包成本、环境不友好的有机溶剂、特殊的生产设备、较难的质量控制等挑战, 目前有多

个仿制制剂采用非渗透泵技术实现与原研渗透泵制剂生物等效。表 1 总结了截至 2025 年 6 月 FDA 已批准的原研为渗透泵制剂的仿制制剂所使用工艺。可见目前已上市的渗透泵仿制制剂, 有约 50% 未使用渗透泵技术, 但实现了与原研渗透泵制剂生物等效。

表 1 FDA 批准的原研渗透泵制剂的仿制制剂工艺总结

原研制剂			仿制制剂品种数*	
商品名	主成分	批准号	采用渗透泵工艺	采用非渗透泵工艺
Concerta	盐酸哌甲酯	N021121	6	6
Ditropan XL	盐酸奥昔布宁	N020897	2	8
Exalgo	盐酸二氢吗啡酮	N021217	1	3
Fortamet	盐酸二甲双胍	N021574	3	6
Glucotrol XL	格列吡嗪	N020329	2	3
Invega	帕利哌酮	N021999	7	4
Procardia XL	硝苯地平	N019684	7	2
Tegretol XR	卡马西平	N020234	10	2
Venlafaxine HCl	盐酸文拉法辛	N022104	5	5
Volmax	硫酸沙丁胺醇	N019604	0	1
合计			43 (52%)	40 (48%)

*表中仿制制剂的工艺由其说明书进行推测, 因此未包含说明书无法下载的仿制制剂

工艺确定后, 在早期实验室规模工艺开发过程中, 应强化工艺放大意识, 多从大生产的角度考虑可能的放大效应问题。产品开发的挑战之一是预测后期是否有潜在的问题并在开发早期找出相应的解决方法, 从设计层面排除潜在的风险。不同产品不同工艺的工艺放大效应是不同的, 通常与药物性质、剂型种类、所选工艺、产品关键质量属性等有关。下文列举了一些口服固体制剂常见工艺在工艺放大阶段可能产生的问题及其在小试阶段的相应措施。

- 1) 粉碎工艺: 在生产批量规模下, 如果在粉碎过程中使用目数太大(小孔径)的筛网会大大降低生产效率, 同时长时间粉碎工艺产热可能会对药物稳定性产生影响, 因此小试阶段在满足产品均匀度的前提下, 粉碎过程中应尽量避免使用目数太大的筛网。
- 2) 湿法制粒工艺: 为了提高不同批量规模下搅拌速度的匹配性, 小试阶段应尽量避免使用过高搅拌速度, 以免在生产规模下难以放大; 对于小试阶段已显示出物料干湿状态对产品质量有明显影响的湿法制粒产品, 在小试研究时通常建议使物料达到一种制粒工艺可接受的极端状态(如偏湿), 以避免放大时必需使用较为苛刻的工艺条件, 或者建立精确的制粒终点, 并应用制粒终点放大原则以避免大批量下与小试不一致, 以及大批量下的批间差异。
- 3) 流化床工艺: 相比小试阶段, 批量生产中流化床工艺时间较长, 可能导致热敏性药物发生降解, 建议在小试阶段考察这些药物在模拟流化床的湿热条件下的稳定性。

- 4) 挤出滚圆工艺: 在小试阶段应充分考察挤出工艺参数, 并且以较为剧烈的条件模拟放大工艺参数, 此外, 小试阶段的滚圆盘设计尽量与商业化设备滚圆盘设计一致, 降低放大后微丸性状改变的风险。
- 5) 混合工艺: 生产批量下混合工艺后的物料转移可能会对已混合均匀的物料带来不均匀的风险, 在小试阶段建议模拟转移步骤, 评估大生产阶段的物料转移对物料均匀性的影响。
- 6) 压片工艺: 为了提高生产效率, 大生产时压片通常使用较高的压片速度, 造成药片硬度偏低, 此外较长的压片时间, 容易产生顶裂和黏冲等问题, 因此在小试阶段可以使用压片模拟器来模拟高速旋转压片机, 或者在小试压片机上尽可能模拟大生产过程中的高速长时间压片情形, 使大生产可能出现的问题在小试处方工艺研究中得以解决。
- 7) 包衣工艺: 大生产时, 药片包衣过程中药片的断裂和架桥现象时有发生, 在小试时应注意片形片厚设计的优化。
- 8) 使用有机溶剂的工艺: 小试阶段使用乙醇、丙酮等易燃易爆溶剂时, 应考虑生产规模设备和车间是否满足防爆设计标准。
- 9) 其他: 小试阶段应尽可能避免使用较苛刻的限度标准, 比如原料药较窄的粒径范围、较窄的工艺参数范围、较窄的药片可接受硬度范围等。
- 根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》^[4], 复杂工艺的缓控释制剂生产批量变更为重大变更。为避免产品获批之后的重大变

更申报及审批流程对于产品商业化生产的影响,通常这类产品申报批次批量与拟商业化生产批量保持一致。对于FDA申报而言,复杂工艺的缓控释制剂通常被认为是高风险工艺产品。对于这类产品,FDA通常要求在批准之前提供在拟商业化生产批量下实际生产批次的工艺参数、所得产品质量分析等数据。因此,不论是在中国还是在美国申报,复杂工艺的缓控释制剂申报批次通常在商业化生产批量下进行,或在批准之前需要完成商业化生产条件下的实际批次生产。

流化床缓释包衣工艺通常被认定为复杂工艺。不同规模、不同型号的流化床工作容积相差较大,不同尺寸流化床之间的工艺参数不是简单线性放大。相关文献研究了流化床 Wurster 包衣工艺放大的常用原则^[5-6]。需指出的是,这些文献所说的放大原则仅是一般规律,仍需结合具体品种、具体问题作出具体分析。实际研发过程中,笔者所在研发团队通常在小试研究的基础上,基于一些放大原则并结合其他产品研发经验,组合出2套极端的工艺条件进行操作,然后对所得产品关键质量属性进行研究,最终确定合适的工艺参数范围。以南通联亚药业已获批上市的琥珀酸美托洛尔缓释片为例,该产品是以缓释包衣微丸为基础的多单元缓释制剂,终产品的溶出度由缓释微丸的溶出度决定。在中间体缓释微丸工艺放大过程中,笔者所在团队在拟定的包衣参数范围内组合了2种极端条件,在这2种条件下所得缓释微丸的溶出度相似[溶出度相似因子(f_2) > 60],显示工艺及其参数范围具有较好的稳健性,为此产品长期成功商业化生产奠定了基础^[3]。

2 以与申报批次全面一致为要求的控制策略建立

仿制制剂申报批次与原研制剂质量和疗效一致性是提升仿制药质量系统工程的开始,而仿制药长期商业化生产过程中产品质量与申报批次质量一贯的一致性提升仿制药质量系统工程的延续及惠及于民的保障。连接两个一致性之间的纽带即是基于申报批次而建立的、用于确保产品质量的必要控制项及其标准,是包括处方组成、原辅包、制备工艺、工艺参数、过程控制、中间体、终产品等全方位、多维度的控制措施组合,是通过初步风险评估、既往知识和经验、研究过程中对产品和工艺的深入理解而确定的系统性控制措施。因此,在药审部门审查意见中,经常会有“请根据申报批次实际观察到的数据制定/收紧某质量标准可接受限度”的建议。

此处的申报批次通常是指用于证明与原研药等效的批次,这些批次所含控制措施多是通过前期 QbD 研究而建立的。如有需要,上述控制措施可根据相关指导原则进行批准后变更。

国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) Q12^[7]将这些用于确保产品质量的必要要素定义为生产和控制的既定条件(established conditions for manufacturing and control, EC)。同时,ICH Q12 及其附件^[8]也举例说明了生产工艺和分析方法的 EC 的确定方法,类似方法可用于定义其他 EC。

表2简单列举了为了保持第二个一致性,基于申报批次结果,后续商业化生产批次所需包含的控制项。需要说明的是,此表所列出的只是一些较为笼统的一般控制项,在实际操作中应根据具体项目进行具体分析,考虑点通常包括:药物性质[生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)分类、稳定性等]、制剂/处方/工艺设计、治疗学(如窄治疗窗药物)等。例如:

1) 药物溶解后采用流化床上药工艺制备所得产品,通常不需要对原料药的晶型和粒径进行控制。

2) 综合使用低黏度羟丙甲纤维素(如HPMC E5)和高黏度羟丙甲纤维素(如HPMC K4M、K15M、K100M等)的缓释制剂,通常对于低黏度HPMC仅采用厂家标准进行控制,而对于高黏度HPMC可能会综合考虑产品特点,增加测试项,建立一个更加严格的内控标准。

3) 对于以采用挤出滚圆工艺制备所得含药微丸为基础的缓释胶囊,因微丸圆整度较差且粒径分布较广,通常需控制其粒径;同时,在胶囊灌装过程中不仅要考察中控制量单位含量均匀度,还建议考察中控制量单位溶出均匀度,以确保胶囊质量的均一性。

4) 窄治疗窗产品通常较其他产品控制限度更多且更严。

应在对产品和工艺充分认知和深刻理解的基础上,通过风险评估,科学合理地建立/要求控制项,避免控制过少给产品质量带来风险,同时也应避免控制过多给企业增加不必要的负担。例如:

1) 相较于制粒工艺,直压工艺在压片过程中更易造成药物、缓释材料及其他辅料的分层,因此对于采用直压工艺的缓释片剂,建议在全生命周期的关键批次中考察中控制量单位溶出均匀度。该建议旨在基于风险评估的原则加强对产品的控制,并不代表需将

此检测项纳入常规商业化生产的中间体质控标准。

2) 对于混合均匀度和中控剂量单位均匀度检测，相关指导原则要求^[9]，制剂申请人/药品生产企业应基于风险评估原则，结合产品和生产工艺特点，对混合或压片/填充工艺步骤评估为中高风险的品种，在产品全生命周期的关键批次中进行考察。因此，笔者认为，对于一些高载药量的产品（如二甲双胍缓释片），其混合工艺风险较低，因此没有必要将混合均匀度和中控剂量单位均匀度纳入常规商业化生产的中间体质控标准中。

3) 对于膜控性缓释片剂，功能性包衣层通常会影

响产品溶出度，因此建议从源头控制产品质量，将片芯（未包衣片）溶出度列为中间体质控项，但其限度可较常规的±10%适当放宽。然而，对于骨架型缓释片剂，后续颜色包衣层通常不影响产品溶出度（可通过研发提供支持性数据），因此没必要将片芯（未包衣片）溶出度列为中间体质控项。

4) 对于口服固体制剂中间产品的存放时限，应结合产品处方、工艺等特点，通过风险评估决定是否进行中间产品存放时限研究，不建议毫无选择地对所有产品均要求提供研究数据，否则就偏离了指导原则^[10]中“当制剂整个生产过程不超过30天时，应通过风险评估决定是否需要进行中间产品存放时限研究”的要求。

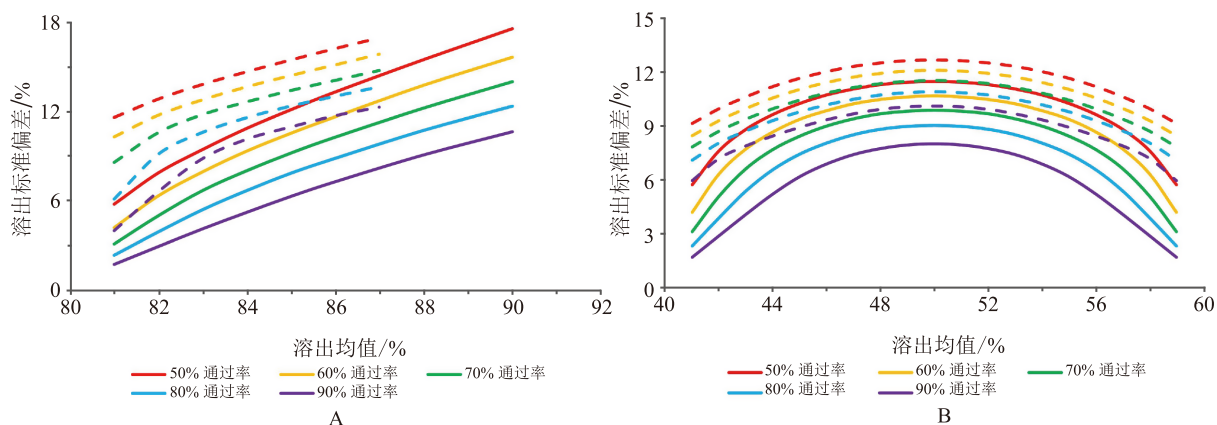
表2 基于申报批次结果的口服固体制剂商业化生产批次控制策略（示例）

控制项		控制要求	备注
原料药	晶型	与生物等效性（bioequivalence, BE）批次所确定的控制要求一致	可以与原研不一致；重点关注难溶性药物
	粒径分布		D10、D50、D90 三级控制；重点关注难溶性药物
辅料	粒径	与BE批次所确定的控制要求一致	如空白丸芯、直压用辅料（特别是缓释材料）的粒径
	黏度		如一些缓释材料的黏度
	含水量		
	取代度		如一些缓释材料的取代度
包材		与BE批次所确定的控制要求一致或具有更好的保护作用	
生产工艺		与BE批次一致	
工艺参数		如果没有放大，参数控制应与BE/工艺验证批次所确定的参数控制要求一致；如果有放大，参数可根据设备能力进行调整，并根据相关指导原则研究参数变更对产品关键质量属性（critical quality attribute, CQA）的影响，确保变更后产品CQA与申报批次一致	
在线过程控制	湿法制粒干燥后物料干燥失重（loss on drying, LOD）	与BE批次所确定的控制要求一致	
	干法制粒条块密度		
	片剂表征（重量差异、厚度、硬度、崩解、脆碎度）		重量差异、崩解、脆碎度通常为通用标准；厚度、硬度与产品相关
	胶囊表征（重量差异、长度）		通常为通用标准
	压片、胶囊灌装[中控剂量单位含量均匀度，中控剂量单位溶出均匀度（如有必要）]		含量均匀度通常为通用标准，溶出度与产品相关；对于中高风险产品，应对产品全生命周期中关键批次进行考察
中间体控制	终混物（混合均匀度）	与BE批次所确定的控制要求一致	通常为通用标准；对于中高风险产品，应对产品全生命周期中关键批次进行考察
	暂存时限		参照相关指导原则 ^[10]
终产品控制	含量、有关物质	与BE批次所确定的控制要求一致	
	溶出度		缓控释制剂溶出度标准通常为平均值±10%
水分			

笔者在前期文章^[2]中已提及,溶出度试验普遍应用在产品质量控制 (quality control, QC)。仿制药最终确定的溶出方法通常与 BE 批次溶出方法一致,限度多是根据多个批次的溶出度结果并结合稳定性研究期间的溶出度结果而建立的。

在此,笔者推荐一个早期溶出度研究的新内容:预测商业化生产产品溶出度的成功率。在确定溶出度标准之前,可以根据既有数据,采用相关方法(如蒙特卡洛模拟、CuDAL SAS^[11]或 EXCEL^[12]程序)预估商业化批次溶出度通过率。如果通过率太低,则应该找出原因(包括处方、工艺、溶出方法等),并相应地寻求解决方法。在基于现有数据时,应考虑在长期商业化生产过程中由于物料批间差异、批间工艺参数差异、放大效应等因素造成的溶出均值偏移。图 2 显示的是速释制剂和缓释制剂溶出度

通过率与溶出度平均值和标准偏差之间的关系。由图中可以看出,判定法 1 较判定法 2 标准显著提高,尤其是速释制剂(见图 2A)。当速释制剂溶出平均值为 85% (限度为 80%),标准偏差为 11% 时,判定法 2 的通过率约为 90%,而判定法 1 的通过率仅有大约 60%。此外,当溶出度平均值偏离限度标准中间值较大时,溶出度不通过率显著提高。以缓释制剂为例(见图 2B),当溶出平均值为 45% (限度 40%~60%),标准偏差为 9% 时,判定法 1 有约 35% 不通过率,即使判定法 2 也有约 10% 不通过率。因此,在制剂开发时应加强前期处方和工艺以及溶出度方法的研究,严格控制均值偏差及变异度,减少商业化批次报废率。由此可见,预测商业生产溶出度的成功率是早期溶出度方法研究的重要任务之一。



A: 溶出限度 (Q) = 80% 的速释固体制剂模拟结果, 其中实线代表《中国药典》溶出判定方法 1, 虚线代表判定方法 2; B: 溶出限度区间为 40%~60% 的缓释固体制剂模拟结果, 其中实线代表《中国药典》溶出判定方法 1, 虚线代表判定方法 2

图 2 蒙特卡洛模拟溶出通过率与溶出均值、标准偏差的关系

标准一致通常体现在原辅包、中间体检测报告 (certificate of analysis, CoA) 中所有测试项都符合既定标准 (已审批标准), 所有工艺参数在工艺规程 (或批记录) 规定的参数范围内, 所有过程控制符合标准, 以及终产品一贯地符合既定标准。对于测试项目的选择及标准的确定, 应始终保持持续改进 (continuous improvement) 的意识。随着对产品和工艺的持续认识和深入理解, 调整并选用更有效、更合理的测试项及测试频率是非常有必要的。当然, 测试项及测试频率的调整均须获得监管部门的批准。Zhou 等^[13]报道了烟酸亲水凝胶骨架缓释片剂 (缓释材料为 HPMC K15M) 在商业化生产中, 偶尔会观察到由于 HPMC K15M 的批次变化导致产品溶出度不合格。该研究考察了 HPMC K15M 常规检测项甲氧基取代度、羟丙基取代度、黏度对产品溶出度的

影响, 未发现上述因素与产品溶出度之间有明显相关性。进一步研究发现, HPMC K15M 的固有溶蚀速率与产品溶出度之间有明显相关性 ($R^2 \approx 0.97$)。基于上述结果, 研究者最终将固有溶出速率检测项加入 HPMC K15M 的内部控制中, 以提高产品的批合格率。

因此, 为了确保仿制药长期商业化生产过程中产品质量与申报批次产品质量一贯的一致性, 应在已证明与原研药治疗等效的批次产品质量的基础上, 科学合理地建立确保产品质量所必需的一系列全方位、多维度的控制措施。在产品生命周期内, 这些措施并非固定不变; 随着知识和经验的积累、大量数据的总结、控制方法的改进、新技术的应用以及非预期风险的发生, 应始终保持持续改进的意识, 适时调整并完善这些措施。

3 以临床为依据的个药指导原则建立及更新

仿制制剂的安全性和有效性以与原研制剂药学等效和生物等效为前提。多国药政机构均发布了通用指导原则^[14-16], 用于指导企业选择合适的方法来评判仿制制剂与原研制剂的生物等效性。在上述通用指导原则的基础上, 为进一步帮助仿制药企业明确开发方向, 优化研究资源分配, 并确保审评要求的公开性及一致性, 药政机构还针对不同产品发布了个药指导原则 (product specific guidance,

PSG)^[17-19], 这些指南为仿制药开发提供了生物等效性研究、溶出度考察及其他相关要求, 是仿制药开发的重要依据。

表 3 总结了 NMPA 药品审评中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 和 FDA 的 PSG 发布情况。由表可见, 我国自启动一致性评价以来, 虽已建立多个通用指导原则, 但在具体个药指导原则发布方面仍有较大提升空间。除已发布的 PSG 外, FDA 网站还列出了计划新建立或拟更新的 PSG 及其预计发布时间^[20]。

表 3 NMPA 和 FDA 个药指导原则发布情况比较

监管机构	首个 PSG 发布时间	总计发布 PSG 个数*	口服制剂 PSG 个数
NMPA	2020 年	53 (不包含生物类似药)	42
FDA	2007 年	2 288	1 553

*截至 2025 年 5 月 20 日; NMPA: 国家药品监督管理局; FDA: 食品药品监督管理局; PSG: 个药指导原则

PSG 建立之后并非一成不变。随着对产品认识的深入以及临床使用经验的积累, 药政机构会对某些 PSG 进行必要的更新, 以保障患者用药的安全性和有效性。根据临床反馈, 结合科学论证, FDA 对多个产品的 PSG 进行了调整, 代表案例包括: 盐酸哌甲酯多相释放缓释制剂增加部分药时曲线下面积 (pAUC) 的要求^[21]、可供鼻饲给药制剂的 PSG 增加体外鼻饲管研究^[22]、盐酸安非他酮缓释片 (N021515) BE 剂量由最初的 150 mg 变更为 300 mg 等。盐酸哌甲酯缓释片 (商品名: Concerta) 原研制剂于 2000 年获批, 产品最初 PSG 仅对通用药动学参数 C_{max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 有要求。根据此指导原则, FDA 分别于 2012 年和 2013 年批准了 2 个仿制制剂 (A202608 和 A091695)。然而, 在 2013 年 5 月至 2014 年 6 月期间, FDA 收到了约 300 起患者服用仿制制剂治疗效果不佳的报告, 尽管此数量较总体使用量而言较少, 但显著高于原研制剂不良反应报告量, 这促使 FDA 对此问题展开调查。调查发现, 原研制剂为多相缓释制剂, 包含速释和缓释两部分。其设计理念为先释放一部分速释部分, 然后再缓慢释放其余部分, 以维持早晨服药后 12 小时内不同时间段的血药浓度要求。基于此发现, 为确保与原研制剂的治疗等效, FDA 于 2014 年修改了该产品的 PSG^[23], 在通用药动学参数要求的基础上增加了 pAUC 的要求, 并将依据原 PSG 批准的仿制制剂治疗代码变更为 BX (现有数据不足以确定其与原研制剂治疗等效)。

除上述根据临床反馈对部分产品 PSG 进行更新外, 监管科学从“全面研究”向“精准研究”转变,

部分产品的 PSG 也基于指导原则的变化进行了相应更新。对于口服固体制剂而言, 最显著的更新当属 ICH 于 2024 年 7 月 23 日正式发布的 ICH M13A 指导原则^[24]。该指导原则旨在统一全球口服固体速释制剂的 BE 评估标准, 解决不同监管地区对空腹与餐后研究要求的差异, 减少企业重复研究的负担, 提高仿制制剂开发效率, 加快安全有效的口服固体速释仿制制剂上市。该指导原则最大的变化是除高风险制剂 (如处方设计或生产工艺复杂者) 外, 大多数速释仿制制剂仅需进行空腹单次 BE 研究。FDA 已于 2024 年 10 月 31 日根据 ICH M13A 指南修订了 814 个仿制药的 PSG^[25], 免除了餐后或空腹 BE 研究的要求, 且这一更新工作还在持续推进中。CDE 已组织翻译了该指南及问答文件的中文版, 并拟定《M13A 指导原则 (含问答文件) 实施建议》, 于 2024 年 9 月 12 日向社会公开征求意见^[26], 并于 2026 年 5 月 20 日实施。

由于人体 BE 试验通常采用交叉试验设计, 人体基因多态性对药物代谢的潜在影响对于原研制剂和仿制制剂而言, 均已通过该设计得以消除。因此, 尽管我国目前并未发布足够数量的 PSG, 我国企业仍可参照医药发达国家已建立的相关指南进行仿制制剂生物等效性评估。同时, 可结合仿制药获批后的临床使用情况, 对明显存在临床疗效不一致的产品, 在科学研究的基础上, 如有必要, 再对相关 PSG 进行更新。

4 基于风险管理的药品上市后变更

药品上市后变更属于药品生命周期的重要部分。

创新、持续改进、工艺性能和产品质量监控结果以及纠正和预防措施 (corrective actions and preventive actions, CAPA) 均可能引起变更^[27]。例如由于市场需求增加引起的生产批量变更、为了保证物料供应安全而增加的原辅包供应商、基于已积累的大量生产批数据进而调整过程检测的检测频率、生产场地变更, 以及其他原因引起的工艺设备和/或工艺参数变更等。因此, 基于申报批而确定的处方组成、原辅包、制备工艺、工艺参数、过程控制、中间体、终产品等全方位、多维度的控制措施, 在商业化生产过程中均可能发生改变。

新版《药品管理法》第七十九条规定, 对药品生产过程中的变更, 按照其对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和影响程度, 实行分类管理。2020年3月30日, 国家市场监督管理总局公布了新版《药品注册管理办法》(总局27号令), 该办法明确了以风险为基础的药品上市后变更分类管理制度, 将变更分为审批类变更、备案类变更和报告类变更, 充分体现了我国基于风险进行审评审批的科学性。2021年1月, NMPA发布《药品上市后变更管理办法(试行)》, 进一步加强药品上市后变更管理^[28]。为指导我国已上市化学药品药学的变更研究, CDE组织制定了《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》^[4], 并于2021年2月10日起施行。该指导原则涵盖的变更情形包括: 制剂处方中辅料的变更、原料药和制剂生产工艺变更、生产场地变更、生产批量变更、制剂所用原料药的供应商变更、注册标准变更、包装材料和容器变更、有效期和贮藏条件变更、增加规格。该指导原则系在我国此前发布的变更研究技术指导原则基础上, 参考FDA、EMA、ICH对变更的分类以及相关指导原则^[7, 29-34], 并结合国内研发与生产现状而撰写。笔者根据不同国家关于变更的相关指导原则, 并结合实际工作经验, 对部分变更事项在研发过程中的应用及注意事项提出几点认识。

1) 窄治疗窗药物的口服普通固体、缓释、控释或肠溶制剂, 其辅料用量变化超过微小变更的, 以及低溶解性、低渗透性药物 (BCS IV类) 的普通口服固体制剂, 其辅料用量变化超过微小变更的, 均应按照重大变更进行研究。因此, 在变更处方中辅料时, 应综合考虑药物性质, 不能误以为只有变化超过了中等变更范围时, 才需要按照重大变更进行研究。

2) 对于多次处方变更, 考虑到多次变更叠加性对产品的影响, 每次变更处方中各辅料用量的变化均应以最初批准的处方 (而非上次变更后的处方)

作为比较基准。

3) 非药物释放控制辅料用量改变基于原批准处方的总重量计算, 而药物释放控制辅料用量改变则基于原批准处方中所有药物释放控制辅料的总重量计算。此外, 不仅应考虑各辅料的变化量, 还应考虑所有辅料变化量之和。因此, 对于含有多个释药控制性辅料的制剂, 应在研发阶段充分研究各释药控制性辅料对于产品的影响程度。一旦需要变更, 可根据需求迅速作出调整。一般而言, 对于不同原因造成溶出度变化较大而需要对处方进行变更的产品, 由于制剂中释药控制性辅料总量一定, 物料在某一变更等级下最大可调整量也随之确定, 而这一绝对可调整量对占比较小的物料而言, 其相对调整量较大, 故可采用“低占比、高影响”的原则, 即优先变更占比较小且对溶出度影响相对较大的辅料用量。

4) 表4比较了NMPA和FDA关于制剂批量变更分类级别及变更要求。其中最大的不同体现在复杂工艺缓控释制剂和肠溶制剂的批量变更要求上。此外, 各国药监部门均强调, 批量变更可能关联其他变更 (如设备变更、工艺参数变更), 应一并进行关联变更, 并按照技术要求较高的变更类别进行研究。因此, 一旦发生批量变更, 应结合申报国家相关指导原则作出全面分析。

5) 随着生产技术的创新、新信息的发现以及对变更理解的不断深入, FDA关于产品获批后变更先后发布了多个指导原则^[29-34], 后发布的指导原则中均明确, 当规定不一致时, 应以后发布的指导原则为准。例如, 随着FDA生产场地注册 (drug establishment registration) 的实施, 放大和批准后变更 (scale-up and postapproval changes, SUPAC) 指导原则^[29-31]中关于生产场地 (manufacturing site) 的变更已被2004年发布的已获批的新药申请 (new drug application, NDA) 或简化新药申请 (abbreviated new drug application, ANDA) 变更指南^[32]所替代; 普通口服固体制剂颜色变更在最初的指导原则^[30]中被明确说明应进行预先批准补充申请 (prior approval supplement, PAS), 在2014年发布的指导原则^[34]中, 对于所用物料及用量已被批准用于其他产品且不改变溶出行为、质量标准和稳定性情形, 仅需通过年报 (annual report) 来报告此类变更, 然而在FDA近期发布的指导原则征求意见稿^[35]中, 此改变又被调整为30天生效补充申请 (supplement-changes being effected in 30 days, CBE30); 对于干燥剂种类的改变, 在2004年发布的变更指南^[32]中, 将改变、增加、删除干燥剂均列

为即时生效补充申请 (supplement-changes being effected, CBE0), 问与答指南^[33]中明确说明干燥剂的变化是指种类或量的改变, 但在 2014 年发布的指导原则^[34]中, 干燥剂种类的改变已被改为仅需要年报。因此, 对 FDA 获批后产品的变更, 应充分综合多个指导原则, 全面分析, 做出最终判断。

在长期商业化生产过程中, 一旦基于申报批而确定的全方位、多维度的控制措施需要发生变更时, 企业应根据研发和商业化生产过程中对产品和工艺的理解, 科学合理地评估变更对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和影响程度, 并结合相关指导原则提交相应的变更申请。

表4 NMPA 和FDA 关于制剂批量变更分类级别及变更要求的比较

变更类型	各监管机构对于制剂批量变更的研究要求	
	NMPA	FDA
普通口服 固体制剂 或 BE 批批量的 10 倍以内 (包括 10 倍)	微小变更 (年报) ①对变更前后的生产工艺及生产设备的设计和工作原理进行对比分析, 对变更后的批量进行研究和/或验证; ②提供变更后一批样品的批生产记录; ③对变更后 1~3 批样品进行检验; ④进行变更前后样品的质量对比研究 ^a ; ⑤年报中报告首批样品的长期稳定性试验数据	一级变更 (年报) ①对变更前后的生产工艺及生产设备的设计和工作原理进行对比分析, 对变更后的批量进行验证; ②提供变更后的批生产记录; ③对变更后生产的样品进行检验; ④年报中报告首批样品的长期稳定性试验数据
	中等变更 (备案) ①对变更前后的生产工艺及生产设备的设计和工作原理进行对比分析, 对变更后的批量进行研究和/或验证; ②提供变更后一批样品的批生产记录; ③对变更后 3 批样品进行检验; ④进行变更前后样品质量对比研究 ^a ; ⑤对变更后一批样品进行加速及长期稳定性考察	二级变更 (即时生效/30 天生效补充申请) ①对变更前后的生产工艺及生产设备的设计和工作原理进行对比分析, 对变更后的批量进行验证; ②提供变更后的批生产记录; ③对变更后生产的样品进行检验; ④额外溶出度对比研究 (标准介质, 多取样点); ⑤对变更后一批样品进行加速及长期稳定性考察
缓控释制 剂及肠溶 制剂 或 BE 批批量的 10 倍以内 (包括 10 倍)	重大变更 (审批)^b ①对变更前后的生产工艺及生产设备的设计和工作原理进行对比分析, 对变更后的批量进行研究和/或验证; ②提供变更后一批样品的批生产记录; ③对变更后连续生产的 3 批样品进行检验; ④进行变更前后样品质量对比研究 ^a ; ⑤对变更后 3 批样品进行加速及长期稳定性考察; ⑥根据变更情况, 综合评估是否需要 BE 研究	一级变更 (年报) ①对变更前后的生产工艺及生产设备的设计和工作原理进行对比分析, 对变更后的批量进行验证; ②提供变更后的批生产记录; ③对变更后生产的样品进行检验; ④年报中报告首批样品的长期稳定性试验数据
		二级变更 (即时生效/30 天生效补充申请) ①对变更前后的生产工艺及生产设备的设计和工作原理进行对比分析, 对变更后的批量进行验证; ②提供变更后的批生产记录; ③对变更后生产的样品进行检验; ④额外溶出度对比研究 (多溶出介质, 多取样点); ⑤对变更后一批样品进行加速及长期稳定性考察

^a溶出曲线对比研究参照《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^[36]执行;^b此处为复杂工艺的缓控释制剂及肠溶制剂。但指导原则未对复杂工艺缓控释制剂及肠溶制剂有明确定义。根据 CDE 审评员发表的文章^[37], 工艺较简单的凝胶骨架片或装肠溶胶囊壳的肠溶胶囊, 批量变更对产品质量的影响较小, 可参考普通口服固体制剂进行分类。

5 结语

现阶段, 仿制药一致性评价更多关注仿制药与原研药的一致性。然而, 仿制药与原研药的一致性 (第一个一致性) 仅是提升仿制药质量系统工程的基础, 仿制药在长期商业化生产过程中与临床试验/申报批次一贯的一致性 (第二个一致性) 才是提升仿

制药质量系统工程的宗旨。QbD 理念是确保产品质量的基础, 与申报批次全面一致的控制策略是确保产品质量的支撑, 基于风险管理的药品上市后变更为产品质量的延续提供了保障, 只有这样才能避免仿制药 “一致性评价” 变为 “一次性评价”, 才能确保一致性评价成果得以持续和扩大。

【参考文献】

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2024 年度药品审评报告 [EB/OL]. (2025/03/18) [2025/07/30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/54538c67b7e764fc51666567fc620241>.

[2] 龚健, 陈义生, 张国华. 口服固体仿制制剂质量和疗效一致性评价过程中的几点思考[J]. 药学进展, 2017, 41(9):

- 675-688.
- [3] 龚健, 徐彦, 赖鹏, 等. 高端口服固体仿制药的设计及其产品关键质量属性的控制——以FDA批准的琥珀酸美托洛尔缓释片为例[J]. *药学进展*, 2018, 42(9): 644-654.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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)[EB/OL]. (2021-02-10)[2025-07-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4ec3dca752a82347bdf24ad3d3e85113>.
- [5] Sonar G S, Rawat S S. Wurster technology: process variables involved and scale up science[J]. *IPPT*, 2015, 1(1): 100-109.
- [6] Böhling P, Khinast J G, Jajcevic D, *et al.* Computational fluid dynamics-discrete element method modeling of an industrial-scale Wurster coater[J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(1): 538-550.
- [7] ICH. ICH Q12, Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management[EB/OL]. (2019-11-20) [2025-05-15]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf.
- [8] ICH. ICH Q12 Annexes, Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management[EB/OL]. (2019-11-20) [2025-04-20]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Annexes_Step4_2019_1119.pdf.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化药口服固体制剂混合均匀度和中控剂量单位均匀度研究技术指导原则(试行)》的通告(2022年第19号)[EB/OL]. (2022-02-18)[2025-07-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ddc61dacf5e355d67f780f5202dde110>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化药口服固体制剂中间产品存放时限研究技术指导原则》的通告(2025年第6号)[EB/OL]. (2025-01-17)[2026-01-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4d8e5e1508c0a144ce4b38c91327015d>.
- [11] ISPE. Content uniformity and dissolution acceptance limit program (CuDAL) [EB/OL]. [2025-07-30]. <https://ispe.org/initiatives/blend-uniformity-content-uniformity/tools>.
- [12] Lei L, Pramote C. Determining the probability of passing USP content uniformity and dissolution (immediate and extended) tests with CuDAL-excel [J]. *Pharm Technol*, 2020, 44 (5): 38-45.
- [13] Zhou D, Law D, Reynolds J, *et al.* Understanding and managing the impact of HPMC variability on drug release from controlled release formulations[J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(6): 1664-1672.
- [14] 国家药品监督管理局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告(2016年第61号)[EB/OL]. (2016-03-18) [2025-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160318210001725.html>.
- [15] FDA. Guidance for industry: Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA [EB/OL]. (2026-05-29) [2026-07-05]. <https://www.fda.gov/media/192774/download>.
- [16] EMA. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Guideline on the investigation of bioequivalence [EB/OL]. (2010-01-20) [2025-07-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 个药指导原则及动态[EB/OL]. [2025-12-03]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/listpage/c6687839f21a799206b8ff9b83a808ba>.
- [18] FDA. Product-specific guidances for generic drug development [EB/OL]. [2025-07-30]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm>.
- [19] EMA. Product-specific bioequivalence guidance[EB/OL]. [2025-10-18]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance#draft-guidelines-under-consultation-64964>.
- [20] FDA. Upcoming product-specific guidances for generic drug product development[EB/OL]. [2025-11-07]. <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/upcoming-product-specific-guidances-generic-drug-product-development>.
- [21] FDA. Questions and answers regarding methylphenidate hydrochloride extended release tablets (generic Concerta) made by Mallinckrodt and UCB/Kremers Urban (formerly Kudco) [EB/OL]. (2016-11-04) [2025-12-16]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/questions-and-answers-regarding-methylphenidate-hydrochloride-extended-release-tablets-generic>.
- [22] FDA. Guidance for industry: oral drug products administered via enteral feeding tube: *in vitro* testing and labeling recommendations (draft) [EB/OL]. (2021-06-02) [2025-07-30]. <https://www.fda.gov/media/149688/download>.
- [23] FDA. Draft guidance on methylphenidate hydrochloride (N021121) [EB/OL]. [2025-09-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Methylphenidate%20Hydrochloride_draft_Oral%20tab%20ER_RLD%2021121_RC07-18.pdf.
- [24] ICH. ICH M13A, Bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms[EB/OL]. (2024-07-23) [2025-03-10]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M13A_Step4_Final_Guideline_2024_0723.pdf.
- [25] FDA. FDA drug competition action plan | improving the efficiency of the generic drug development, review, and approval process[EB/OL]. (2024-11-20) [2025-10-30]. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/fda-drug-competition-action-plan-improving-efficiency-generic-drug-development-review-and-approval>.
- [26] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求ICH《M13A:口服固体速释制剂的生物等效性》(含问答文件)实施建议和中文版意见的通知[EB/OL]. (2024-09-12) [2025-11-07]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/be91c769a8252e4ffa1b495162634134>.
- [27] ICH. ICH Q10, Pharmaceutical quality system[EB/OL]. (2008-06-04)[2025-04-22]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>.
- [28] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品上市后变

- 更管理办法(试行)》的公告(2021年第8号)[EB/OL]. (2021-01-13) [2025-05-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20210113142301136.html>.
- [29] FDA. Guidance for industry: immediate-release solid oral dosage forms: scale-up and post-approval changes: chemistry, manufacturing, and controls, *in vitro* dissolution testing, and *in vivo* bioequivalence documentation [EB/OL]. (1995-11-01) [2025-07-30]. <https://www.fda.gov/media/70949/download>.
- [30] FDA. SUPAC-IR questions and answers about SUPAC-IR guidance[EB/OL]. (1997-02-18) [2025-07-12]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/supac-ir-questions-and-answers-about-supac-ir-guidance>.
- [31] FDA. Guidance for industry: SUPAC-MR: modified release solid oral dosage forms: scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls; *in vitro* dissolution testing and *in vivo* bioequivalence documentation [EB/OL]. (1997-10-06) [2025-09-20]. <https://www.fda.gov/media/70956/download>.
- [32] FDA. Guidance for industry: changes to an approved NDA or ANDA [EB/OL]. (2004-04-08) [2025-11-30]. <https://www.fda.gov/media/71846/download>.
- [33] FDA. Guidance for industry: changes to an approved NDA or ANDA questions and answers [EB/OL]. (2001-01-01) [2025-07-30]. <https://www.fda.gov/media/75058/download>.
- [34] FDA. Guidance for industry: CMC postapproval manufacturing changes to be documented in annual reports[EB/OL]. (2014-03-05) [2025-10-10]. <https://www.fda.gov/media/79182/download>.
- [35] FDA. Guidance for industry: replacing color additives in approved or marketed drug products (draft) [EB/OL]. (2025-05-29) [2025-07-30]. <https://www.fda.gov/media/186692/download>.
- [36] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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)[EB/OL]. (2022-11-08) [2025-07-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d908679d78f7c7d04179831b5f4390d3>.
- [37] 王淑华, 陆骁骏, 陈爱萍, 等. 《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》制剂生产工艺、批量及包材变更的解读[J]. 中国食品药品监管, 2022(8): 46-51.



【专家介绍】龚健: 硕士, 副主任药师, 南通联亚药业产品研发部总监。2009年毕业于中国药科大学药物制剂专业, 同年加入南通联亚药业。主持和指导了多项高端仿制制剂及505(b)(2)制剂的开发及中美申报工作, 其中多款产品获批准。拥有多年口服制剂开发、产业化和项目管理经验, 尤其在缓控释仿制制剂开发、一致性评价研究、生物等效性试验设计及数据解读等方面具有丰富的实践经验。以第一作者在药学专业学术期刊发表论文5篇, 其中SCI论文2篇, 一致性评价学术论文2篇。《工艺验证检查指南》课题撰写专家组成员, 并多次受邀参与国家药监机构组织的指导原则专家讨论会。参与 *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice* 一书的编写。



【专家介绍】陈义生: 博士, 南通联亚药业高级副总裁, 主导药品开发工作。于1994年在美国爱荷华大学获得药剂学博士学位。Rho Chi协会终生会员, Volwiler协会副研究员, 美国产品质量研究所(PQRI)专家, 美国药典会(USP)性能测试组专家。

陈博士长期从事固体药物开发工作, 对固体制剂处方工艺、CMC申报、中试放大及商业化验证等关键环节有较全面的理解和实践。在Wurster包衣技术应用于缓控释微丸的工艺放大方面拥有丰富经验。其主导的40余种药品已在美国、欧洲、日本成功上市, 其中包括新药和具有较高技术壁垒的仿制药项目。

陈博士应用扩散理论开发的一种预测包装产品在储存过程中水分吸收的理论模型已被业界广泛应用。他的理论成为ASTM D7709和USP通则<671>章中关于容器WVTR的标准检测方法的建立与修订的依据。担任制剂研发权威专著 *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice* 的第二主编。

(责任编辑: 杨臻峥)