

浅谈仿制药注射剂一致性评价的方法

杨成娜 陈玉文^{通讯作者}

(沈阳药科大学工商管理学院 辽宁 沈阳 110016)

【摘要】随着我国经济不断地发展,国内制药工业研发和制造水平提高,监管意识和能力增强,广大人民群众对优质药品的需求日益迫切,国务院于2012年1月正式印发国家药品安全十二五规划,提出对已上市的化学仿制药进行质量和疗效一致性评价(以下简称一致性评价)。而注射剂是可直接注入人体的给药剂型,包括溶液剂、注射用无菌粉末、注射用浓溶液,以及注射用微球、纳米乳和脂质体等特殊注射剂,是风险比较大的一种剂型。但因注射剂一致性评价过程相对较为困难,很多仿制药注射剂并没有完成一致性评价工作。不仅造成了很多已上市的药物质量参差不齐,还降低了整个医药行业的治疗水平,对人民群众的人身安全和生命安全产生了一定的影响。

【关键词】仿制药;注射剂;一致性评价;方法

【中图分类号】R978.1 **【文献标识码】**A

引言:因受国内药品销售政策、医院用药习惯等因素的影响,在同一品种存在多种剂型可选的情况下,国内临床偏向于选择注射剂,近年来国家对医药健康问题给予了高度的关注,所以针对上市的药物出台了许多的法律法规,尤其是对仿制药注射剂,规定其在上市的过程中必须要经过质量和疗效一致性的评价,只有这样才能够保障药品的安全性和有效性,对我国国民的身体健康和医药安全作出更大的保障,因此,开展上市药物的一致性评价工作是当前我国药物管理部门的主要责任和义务,但现阶段由于监管单位和企业在工作中缺乏相对的工作经验,导致在针对仿制药进行一致性评价的过程中效率不高,从而影响了仿制药注射剂的使用安全性,因此本文通过分析仿制药的一致性评价方法,探究如何提高国内企业仿制药注射剂一致性评价的效率。

1 仿制药注射剂一致性评价工作的核心内容

仿制药一致性评价是指对已经批准上市的仿制药,按与原研药品质量和疗效一致的原则,分期分批进行质量一致性评价,即仿制药需在质量与药效上达到与原研药一致的水平。

一般原研制剂在准备上市的过程中,都经过了严格的临床研究和试验,所以原研制剂在上市后可以最大限度保证其安全性。但现阶段由于我国人民群众对某些药品的需求量的增大,因此,很多仿制药注射剂在上市过程中没有经过长时间的临床研究和实验,不能保证仿制药注射剂的安全性和有效性,因此,在推进仿制药上市的过程中,必须要与原研制剂进行一致性评价。既要保证仿制药制剂和原研药制剂的功能具备相同的疗效,又要保证在研制的过程和生产的能够实现等效,所以,保证两种制剂的质量和疗效的等效是一致性评价的主要核心内容。

2 仿制药注射剂质量和疗效一致性评价工作的方法

参考国家药品监督管理局发布的《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》(征求意见稿)和《化学药品注射剂(特殊注射剂)仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》(征求意见稿),为提高企业对仿制药注射剂一致性评价的效率,尽可能地占领市场份额,我们建议可以从以下几个方面进行研究。

2.1 从药学方面对仿制药注射剂的一致性进行评价

首先,仿制制剂与原研制剂进行全面质量对比研究。原研制剂上市在质量上有一定的标准,因此,将仿制药注射剂与原研药注射剂进行质量对比,是当前对仿制药注射剂进行一致性评价的主要方法之一。在对注射剂质量进行研究的过程中,对比研究仿制制剂与原研制剂的含量是否相同,并在后续应用过程中的实际药效进行相应的探究,从而制定针对不同的仿制药注射剂的不同生物等效性探究方法。

其次,仿制制剂与原研制剂进行杂质谱对比的研究。由于在仿制制剂的生产过程中,其制剂成品质量不仅会受到原料的影响,还会受到包装容器以及辅料的影响,所以除了在药物的疗效和质量方面与原研制剂进行比对以外,还需要通过对生产工艺和生产条件以及所加入的辅料进行相应的研究,并且通过杂质谱的比较,探究仿制制剂与原研制剂之间的差别。

最后,在仿制药注射剂上市以后,还需要对药物的稳定性进行相应的研究,保障仿制药注射剂能够和原研制剂之间具有相同的稳定性,并且符合现阶段我国正在实行的GMP要求,使注射剂在注入到病人体内后能够保证其安全性和良好的疗效。

2.2 从临床方面对仿制药注射剂一致性进行评价

在临床方面对仿制药注射剂进行评价可以采取以下两种评价方法,具体如下:

2.2.1 采用人体生物等效性评价的方法,这种方法是现阶段针对仿制试剂注射液进行一致性评价的过程中最常用的方法,也是现阶段在临床评价中灵敏度相对较高的方法。在生物等效评价法的应用过程中,主要使用了药动学参数来对药物最终所能够产生的生物等效性进行相应的评价,由于药动学的参数来自于患者血液循环中药物的浓度,所以可以保证药物起作用的位置在组织内。这种评价方法因为可以将药物的浓度和组织的浓度建立相应的关联,所以能够明确的显示出,仿制药注射剂和原研药注射剂之间的区别。由于这种方法在进行检验的过程中,首先需要进行相应的假设,所以在实际检验过程之前,还需要根据两种不同注射剂的变异程度以及不同患者的个体特征进行合理的对比。同时在使用生物等效性研究的过程中,还要明确选择的所有注射剂的样品都是在生产线上进行随机挑选的样品,这样可以更加具备代表性,在进行生物等效性研究的过程中所选择的患者,也应该具备相同的身体特征。

2.2.2 采用临床试验评价法,这种方法是在使用生物等效法无法进行评价的过程中才使用的方法,而且在进行实验的过程中药物的自身变异程度及样本量会影响临床试验评价方法的准确性。因此,使用这种方法必须要选择相对较大的样本量,但是选择相对较大的样本量将会导致投入过多的人力和物力,从而造成评价成本的增加。

2.3 从药品质量管理体系方面对仿制药注射剂一致性进行评价

在仿制药的使用过程中,可能存在一定的安全风险,所以必须要进行安全风险的评估和管理,尤其是在药物刚上市的过程中,医护人员可能会对制剂的用量以及制剂的实际使用效果不明确,造成患者出现很多的不良反应,因此,针对这些不良反应进行安全风险的评估和管理是当前解决药品缺陷问题的重

要措施。当前在进行风险评估的过程中,一定要按照国家关于药物的相关规定进行合理的评估过程,在针对普通产品的评估时,可以根据药品的特性和工艺参数进行相应的检测,而且对药物进行评估的过程中,必须要增加试验流程,保障药品的使用能够不会危害人们的生命健康,同时一旦发现仿制药注射剂,在实际的临床应用过程中会存在某种风险,应立即停止对这种仿制药注射剂的使用,必要时严格按照药品质量管理标准给予召回或者撤回,防止有质量问题的仿制药注射剂应用于患者的治疗过程中,影响患者的生命健康。

3 加速企业通过仿制药注射剂一致性评价效率的建议

在进行一致性评价的过程中,为保证提高企业仿制药注射剂评价的效果和效率,需要注意以下两个方面:一方面是现阶段在市场上流通的仿制药注射剂数量相对较多,所以,必须要重视对现阶段已有的医学材料和药品使用现状的分析,这样可以提高检测和评价的效率,另一方面是要在实验的过程中保证仿制药注射剂和原研药注射剂使用的用量尽量相同,并且应用在相同的试验患者上,这样可以提高对质量控制的标准。

4 结束语

一致性评价将加速我国化药仿制药的技术要求与国际接轨,是提高我国仿制药质量的一项重要工作。开展仿制药注射剂一

致性评价工作,不仅能够有效的提高我国新药研发的水平,还能确保我国医药市场更加稳定安全,所以,负责仿制药注射剂一致性评价的工作人员必须要提高工作的效率和质量,保障能够将我国生产的仿制药进行更大范围的推广,从而提高我国医药研发的水平,并且促进药品研发所产生的经济价值。

参考文献:

[1] 胡昌勤. 对注射剂一致性评价的再思考 [J]. 中国抗生素杂志, 2020, (03): 203-211.

[2] 章俊麟, 何伍. 结合仿制药一致性评价浅谈我国化药注射剂药学要求的提升 [J]. 中国新药杂志, 2019, (14): 1688-1692.

[3] 厉琴慧, 陈永法. 我国注射剂一致性评价现状和发展趋势预测 [J]. 现代商贸工业, 2019, (21): 97-98.

[4] 刘晓丹, 何军, 张景辰, 陈桂良. 注射剂仿制药一致性评价技术要求浅析 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, (07): 999-1005.

作者简介:

杨成娜, 女, 硕士生研究生, 研究方向为药事管理。

通讯作者:

陈玉文, 男, 教授、博士生导师, 研究方向为药事管理。