

【审评规范】

FDA对眼用制剂的质量研究要求及启示

王慧明, 徐萍蔚, 萧惠来*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘要: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2023 年 12 月 28 日发布了题为“局部外用眼科药品的质量考虑”的指导原则草案, 对 2023 年 10 月发布的同名指导原则草案进行了修订。该指导原则草案讨论了用于眼内和眼周局部给药的眼用产品, 包括凝胶、软膏、乳膏和液体制剂等剂型的眼用制剂的一些质量考虑, 涵盖质量研究中微生物学、可见颗粒物、可提取物和可浸出物、杂质和降解产物、稳定性研究 5 个方面, 并对容器密封系统 (CCS) 设计等提出了相关建议。详细介绍 FDA 该指导原则草案主要内容, 期望对该类药物的研发和质量评价有所启示。

关键词: 美国食品药品监督管理局 (FDA); 眼用制剂; 质量评价; 微生物学; 可见颗粒物; 杂质和降解产物; 容器密封系统 (CCS)

中图分类号: R951

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2024) 05-0951-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.005

FDA's requirements for quality research of ophthalmic preparations and its enlightenment

WANG Huiming, XU Pingwei, XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: On December 28, 2023, the U. S. Food and Drug Administration (FDA) issued "Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products Draft Guidance for Industry". The guidance revised the draft guidance of the same name released in October 2023. Considerations for some quality studies of ophthalmic products intended for topical administration into and around the eye, including gels, ointments, creams, and liquid formulations such as solutions, suspensions, and emulsions, are discussed, covering five aspects of quality research: Microbiology, visible particulate matter, extractables and leachables, impurities and degradation products, and stability research, and elaborates on relevant suggestions for design of container closure system (CCS), etc. This article introduces the main contents of the FDA's guidance in detail, hoping to shed some light on the research and development of this type of drug.

Key words: US Food and Drug Administration (FDA); ophthalmic preparations; quality evaluation; microbiology; visible particulate matter; impurities and degradation products; container closure system (CCS)

眼用制剂指直接用于眼部发挥治疗作用的无菌制剂, 眼用制剂可分为眼用液体制剂[滴眼剂(溶液、混悬液或乳状液)、洗眼剂、眼内注射溶液]、眼用半固体制剂(眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用凝胶剂)、眼用固体制剂(眼膜剂、眼丸剂、眼内插入剂)等。《中国药典》2020 年版四部通则收载了眼用制剂^[1]。近年来, 随着对该类药品认知不断深入, 国内外相

关法规也在不断完善。中国于 2022 年发布《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》^[2], 适用于化学药品仿制药溶液型滴眼剂。美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2023 年 12 月 28 日发布了题为“眼科局部外用药品质量考虑”的指导原则草案^[3], 对 2023 年 10 月发布的同名指导原则草案进行了修订。该指导原则对眼内及眼周局部给药的眼

收稿日期: 2024-03-18

第一作者: 王慧明, 女, 工程师, 主要从事药品审评相关工作。E-mail: wanghm@cde.org.cn

*通信作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

用科药品一些关键质量属性进行了讨论,并提出了相关建议。与我国发布的指导原则适用范围有一定的重合,但也有部分差异。如何控制眼用药物研发潜在质量风险,不断提升该类药物质量,具有一定的现实意义。本文旨在详细介绍FDA该指导原则主要内容,期望对我国眼用药物研发及监管有所启示。

1 该指导原则草案的前言

该指导原则草案讨论用于眼内及眼周局部给药的眼科药品(即凝胶、软膏、乳膏和液体制剂,如溶液、混悬液和乳液)的某些质量考虑因素。主要讨论了以下几个方面,包括:微生物学的考虑;可见微粒;可提取物和浸出物;杂质和降解产物;用于质量控制的体外药物释放或体外溶出试验;容器密封系统(CCS)的设计、递送和分配特征;稳定性研究建议。

本次修订较FDA于2023年10月发布的同名指导原则草案,增加与所有眼用药品的产品无菌相关的微生物学,以及防止包装在多剂量容器中的眼用药品受到污染方面的考虑因素。并且提供了关于眼用药品的质量考虑因素的信息,该质量考虑因素应符合《联邦食品、药品和化妆品法案》(FD&C ACT)第501(a)(2)(B)节和《美国联邦法规》第21卷(21 CFR)第210和211部分(所有药品)、第601部分(生物制品)和第4部分(组合产品)中所述现行生产质量管理规范(cGMP)的要求。对于美国药典(USP)专论的眼用药物产品,该指导原则提供有关USP适用标准的信息。

该指导原则还就新药申请(NDA)、简化新药申请(ANDA)和生物制品许可证申请(BLA)(包括生物类似药和可互换生物类似药)的化学、制造和控制(CMC)部分,应提交的文件,向企业提出建议。NDA、ANDA和BLA的CMC部分,必须分别按照21 CFR 314.50、21 CFR 314.94和21 CFR第601部分的要求。证明符合cGMP要求的相关记录和其他信息,必须在根据FD&C Act第704(a)(1)节进行的检查期间,或在FDA提前要求时,或在代替FD&C Act第704(a)(4)条所述的检查时,提供给FDA审评。该指导原则不适用于生物制品评价与研究中心监管的生物制品。

一般来说,FDA的指导文件并没有规定法律上可强制执行的责任。相反,指导原则描述该机构目前对某一主题的想法,除非引用了具体的监管或法定要求,否则仅应视为建议。在该机构指导原则中

使用“should”一词意味着建议或推荐某事,而非必需。

2 微生物学方面的考虑

2.1 产品无菌

产品无菌是眼用药品的1个关键质量属性(CQA)。近期发生的微生物污染眼用药品导致严重伤亡的案例,以及近期的召回事件,说明了产品无菌的重要性。无菌药品的制造商必须遵守cGMP的要求,以确保产品的无菌性。不遵守这些要求将导致受影响的产品被视为FD&C Act第501(a)(2)(B)条规定的掺假。

关于如何满足cGMP产品无菌要求的建议,请参阅“无菌加工生产的无菌药品——现行良好生产规范供企业用的指导原则”^[4](2004年9月)和“人用和兽用产品申请中灭菌工艺验证的提交文件的供企业用的指导原则”^[5](1994年11月)。

2.2 多剂量药物产品

眼用药物产品应适当地设计和控制,以在其整个保质期和使用期内防止有害微生物污染,这必须得到稳定性数据的支持。单剂量的CCSs可以防止与使用中的污染和微生物在剂量之间的生长相关的危险,这些危险可能与在保质期内多次打开的多剂量CCSs有关。包装在多剂量容器中的液体眼用药物产品应含有一种或多种合适的物质,这些物质可保护产品,并将使用过程中偶然污染造成的伤害降至最低。如果多剂量药物产品不具有足以保护制剂的固有抗微生物活性,它应该使用适当的防腐剂配制^[6]。防腐剂对于确保多剂量药物产品在潜在微生物进入后,免受有害污染至关重要。例如,如果滴管的滴头被非无菌表面污染(即流体路径被污染),或者如果被污染的液滴返回到产品储存器,则可能发生这种给药后将周围空气中污染物引入多剂量药物产品中。无论多剂量药物产品是否具有固有的抗菌活性或含有1种或多种添加的防腐剂,制造商都应实施良好设计的严格抗菌有效性试验方案,涵盖产品的保质期。

FDA不建议在眼用药物产品中使用硫酸银或其他含银化合物作为防腐剂,因为将银直接应用于眼睛可引起严重安全问题,包括银质沉着病(皮肤和眼睛不可逆变色)以及结膜和角膜中的银颗粒沉积。

一些制造商试图在多剂量液体药物产品中使用不含防腐剂的处方,并结合CCS设计,以消除在使用中微生物污染的可能性。这些处方和相关说

明应为生产的每个单元提供强有力的保护,以防止因暴露于偶然污染而造成的伤害危险。在许多情况下,这种说明可能无法防止微生物污染。任何缺乏足够防腐性能的眼用药物产品,当暴露在使用中的污染时,都特别容易受到微生物繁殖的影响,从而对消费者造成严重伤害。CCSs必须提供足够的保护,防止贮存和使用过程中可预见的外部因素导致变质或污染。

有关多剂量容器的递送和分配特性的信息,请参阅该指导原则第“7.2.2”节。

3 可见微粒

使用稳健的目检程序和实施cGMP要求,对于确保产品没有掺杂非常重要。对于包装在不透明容器中的外用眼用药物产品,应使用适当的技术(如X射线光谱法)或破坏性试验,鉴别可接受的可见光粒径范围内的微粒。

具有USP中认可名称的眼用药物产品,通常还需要满足USP通则“<771>眼用产品——质量检测”中的颗粒物要求。非药典眼用药物产品也应遵循上述USP通则。遵守药典标准有助于申请人和制造商遵守cGMP法规[例如21 CFR 211.165(e)、211.167(b)和211.194(a)(2)]。

4 可提取物和可浸出物

对眼用药物产品应评价CCSs的可提取物和可浸出物。可浸出物有可能与制剂相互作用,这可影响产品质量和治疗效果。可提取物和可浸出物的评估应考虑CCS的一级、二级和三级包装成分,包括标签成分。

随着时间的推移,半渗透性CCSs可以将低相对分子质量化合物(如增塑剂、润滑剂、色素、稳定剂、抗氧化剂、结合剂)从CCS成分或标签成分(如油墨、黏合剂、清漆)中浸出到药物产品中。然而,对于包装在玻璃容器中的产品(如生物制品),这不需要担忧。

CCSs的一般试验见USP通则,如“<87>体外生物反应性试验”;“<88>体内生物反应性试验”;“<660>容器——玻璃”;以及“<661>塑料包装系统及其组成材料”。关于可提取物和可浸出物检测的更多信息,申请人和制造商应参阅USP通则“<1663>与药品包装/递送系统相关的可提取物评估”和“<1664>与药品包装/递送系统有关的药品可浸出物评估”。申请人还应参考“包装人用药品和生物制品容器密封系统:化学、制造和控制文件的供企业用的指导原则”^[7](1999年5月)。

4.1 可提取物研究

在进行可提取物试验,以符合cGMP要求的情况下,制造商应记录有关其可提取物研究的下列信息,申请人应在其申请中提供这些信息[见21 CFR 211.194(a)]。

(1)支持其研究方法的风险评估;(2)其可提取物研究的数据,通常应按照USP通则<1663>中提供的框架进行,并应考虑一级、二级和三级包装组件;(3)提取条件的使用信息(如介质、温度、时间、分析技术);(4)有关分析方法(如气相色谱或液相色谱-质谱法)使用的信息,包括方法验证信息;(5)对所得可提取物概况的评估。

如果CCS已用于批准的眼用药物产品,申请人可以参考之前提交的信息,在可行且有充分理由的情况下解决上述建议。

4.2 可浸出物研究

由于可浸出物可能来自不同的来源,并且取决于处方,申请人和制造商应拥有足够的信息,识别和表征与CCS可浸出物相关的潜在风险,并描述如何减轻这些风险,例如通过进行可浸出物研究。

在进行可浸出物试验,以符合cGMP要求的情况下,制造商应记录有关其可浸出物研究的下列信息,申请人应在其申请中提供这些信息[见21 CFR 211.194(a)]:(1)3个初步稳定性批次的信息,通常应按照USP通则<1664>中的描述,对每个批次进行有效期跟踪;(2)有关分析方法(如气相色谱或液相色谱-质谱法)使用的信息,包括方法验证信息;(3)对所得可浸出物特点的评估;(4)药品质量标准中包含的可接受的标准。

除可浸出物研究外,还应对可浸出物进行单独的毒理学风险评估。

4.3 安全性阈值

由于化学物质种类繁多,虽然现代分析技术对检测微量化学物质具有巨大能力,但是识别所有检测到的可浸出物,进行安全鉴定既不实用,也没有必要。然而,由于眼用药物产品直接用于眼睛,申请人和制造商应评估超过以下质控阈值的任何潜在可浸出物的相容性和安全性问题。除全身安全性外,安全性评估还应说明这类可浸出物的眼毒性和刺激性(如适用)。

申请人和制造商可使用安全阈值方法,评估可浸出物和可提取物渗入处方药品中和(或)与处方药品相互作用的可能性。下面推荐的可浸出物阈值(即每单位质量的眼用药物产品的可浸出部分)

以百万分之一(1×10^{-6})表示:(1)报告阈值: 1×10^{-6} ;(2)鉴定阈值: 1×10^{-5} ;(3)质控阈值: 2×10^{-5} 。

制造商应记录有关其安全阈值的信息,申请人应在NDA和ANDA的药品质量标准部分列出高于报告阈值的可浸出杂质以及其他杂质,但不应在BLAs中列出(见21 CFR 211.194)。

5 杂质和降解产物

5.1 NDA、ANDA和OTC专论药物

建立符合21 CFR 211.160(b)的科学合理和适当的质量标准,包括确定杂质和降解产物的检测方法和可接受标准。NDA和ANDA申请人通常应遵循,人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)“Q3B(R2)新药中的杂质”的供企业用的指导原则^[8](2006年8月)中概述的报告、鉴定、和质控降解产物和杂质的原则^[9]。制造商通常应根据USP通则“<1086>原料药和制剂中的杂质”,制定杂质和降解产物的阈值和可接受标准。制造商应记录下列信息,申请人应将其纳入NDA或ANDA的药品质量标准部分[21 CFR第211.194(a)节]:(1)单个特定的已知降解产物或杂质占活性药物成分(API)的百分比;(2)单个特定未知降解产物或杂质占API的百分比;(3)任何单个非特定的降解产物或杂质;(4)总降解产物或杂质。

然而,对于眼用药物产品,FDA对单个非特定降解产物或杂质的建议阈值与ICH Q3B(R2)中相同剂量范围内提供的相应阈值不同(这些不同的阈值基于FDA批准的药品产品的历史数据)。适用于OTC专论眼用药品和按照NDA和ANDA提交的眼用药品、FDA推荐的眼用药物产品中非特定降解产物或杂质的阈值为:药品规格大于0.1%至小于或等于1%($>0.1\% \sim \leq 1\%$),推荐的鉴定和质控阈值为0.1%,超过1%的限度将根据具体情况评价;小于或等于0.1%($\leq 0.1\%$)推荐的鉴定和质控阈值为1%或 1×10^{-6} ,以较高者为准。

与ICH建议相比,推荐阈值存在差异有2个原因:首先,眼用药物产品直接眼部给药,直接局部应用有可能在眼睛中产生局部高浓度。相反,ICH Q3B(R2)中的建议,通常用于支持全身作用的药品的安全性判定。其次,这些差异也解释了这样1个事实,即与特定的降解产物或杂质相比,人们对单个非特定的降解产物和杂质的潜在影响知之甚少。

对于超过上述推荐阈值的单个非特定降解产物或杂质限度,制造商应记录降解产物或杂质的鉴

别和安全信息,申请人应在申请中提供这类信息。安全信息应同时涉及局部眼毒性和一般全身毒性。

5.2 BLAs

对于眼用生物制品,降解产物或产品杂质可以根据关键临床试验的历史范围,在放行和贮存时,通过特定的可接受标准控制。然而,一些眼用生物制品含有保留生物活性的产品相关物质(包括一些在贮存过程中形成的物质)。此外,对这种类型的单一杂质单独定量,在技术上可能并不总是可行的。因此,眼用生物制品的杂质考虑因素,除了降解产物和产品相关杂质外,还应包括产品相关物质。因此,对于眼用生物制品,应为已知能反映产品相关物质和产品相关杂质混合物的属性(如电荷变化曲线)制定质量标准。其他杂质(如工艺杂质)可以通过使用(1)基于每种杂质或杂质类别(即宿主细胞蛋白)的风险评估的药品放行标准,以及(2)工艺过程控制。申请人应根据控制产品质量、安全性和有效性的要求,制定杂质的可接受标准,包括可浸出物和工艺杂质^[10]。杂质质量应明确定义为活性成分的百分比,或眼用生物制品的现行常规单位(如 mg mL^{-1} 、 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 、 ng mg^{-1})。

6 用于质量控制的体外药物释放或溶出度试验

眼用药物产品的药物释放速率和程度,在质量标准中可以反映与处方和工艺变化相关方面。这些方面对控制,以确保一致的质量很重要。申请人可以考虑使用体外药物释放或溶出度试验,作为某些眼用剂型(如混悬液、乳液、半固体)质量控制策略的一种方法。其他方法也是可接受的,例如使用对处方和工艺变化敏感的1个或多个CQA。申请人应为控制策略如何确保一致的产品质量提供科学依据。

7 CCS的设计与递送和分配特点

该节介绍申请人和制造商应考虑的眼用药品CCSs的设计元素、递送和分配特征的建议。当盛装或含有眼用药物的CCS也递送该药物时,其也可能是装置的组成部分,并与其所含的药物一起成为组合产品[见21 CFR 3.2(e)]。组合产品应符合21 CFR第4部分第A子部分的cGMP要求^[11-12]。

7.1 CCS设计

7.1.1 防窃启包装 所有眼用药物产品容器在灌装和封口时必须无菌,并密封以防止在不破坏密封的情况下使用产品。此外,非处方药中的眼用药物产品,必须符合21 CFR 211.132的防窃启要求。如果CCS有1个非固定的防窃启环(如套环或带子),

密封瓶子和盖子,则应特别小心,以免在使用过程中该环从瓶子上脱落,这可能使眼睛受伤。带有防窃启环的非处方药,还应包括类似于一次性塑料饮料瓶的正向固位装置,以防止环在使用过程中脱落。

7.1.2 滴头 对于滴头被密封直到打开的CCS设计,不鼓励采用多步骤程序,因为患者在试图启封时可能用手触摸并污染滴头。FDA建议使用单步骤程序,包括简单的指示和在不取下盖子的情况下扭转盖子。

7.1.3 扭矩规格 申请人和制造商应考虑药品CCS的扭矩规格,因为一些患者可能难以拧下CCS盖子,需要额外的努力才能打开。FDA建议扭矩下限应足够低,以便包括老年人在内的特殊人群能够毫无困难地打开盖子;但扭矩上限应足够高,以便盖子在制造、储存、运输和搬运过程中保持在原位。

7.1.4 颜色编码 对眼用药物产品的瓶盖颜色编码是表征其治疗类别的有效工具^[13]。FDA建议申请人和制造商使用,美国眼学会的“局部眼部药物颜色编码”政策描述中所述的统一颜色编码系统。

7.2 递送和分配特点

7.2.1 单剂量容器 对于所有局部眼用药物产品,FDA建议,溶液、乳液和混悬液的单剂量(非储备)容器的最大填充容积不超过0.5 mL。FDA还建议单剂量软膏或凝胶的最大填充量不超过1 g。单剂量容器不应被回收。

7.2.2 多剂量容器 分为(1)液滴大小、(2)混悬制剂的剂量均匀性两种情况。

(1)液滴大小

对于所有外用眼用药物产品,FDA建议多剂量CCS中的液滴大小在20~70 μL 。

对于根据ANDA提交审批的眼用药物产品,申请人应进行一次性液滴容积/液滴质量研究,以确定递送或分配时的液滴大小。仿制药的液滴大小应在参比制剂(RLD)滴液大小的 $\pm 10\%$ 范围内,并在20~70 μL 的推荐液滴大小范围内。对于与RLD的任何偏差,ANDA申请人应提供理由,证明将有与RLD相似数量的递送剂量。ANDA提交的材料应包括关于液滴容积/液滴质量的测量和测量条件的信息,例如容器中的液滴数量及其在给药过程中的保持角度。

(2)混悬制剂的剂量均匀性

根据USP通则“<771>眼科产品——质量检测”的建议,应对所有眼科混悬制剂进行再混悬性或再

分散性试验。对于多剂量容器,应提供至少3个中试批次或申报批次的一次性剂量均匀性研究数据(容器的顶部、中部和底部),以证明原料药分散均匀,标示剂量可在整个货架期内始终如一的递送。或者,申请人可以考虑提供代表待上市制剂的批次(如研究用新药的批次)的数据,以证明剂量均匀性。

8 稳定性

药品制造商必须制定评价药品稳定性的方案,并使用稳定性试验结果,确定适当的贮存条件和有效期(21 CFR 211.166)。制定稳定性试验方案时,应考虑下列稳定性建议^[14-17]。

8.1 贮存过程中的容器方向

当眼用药物产品在不同放置方向下贮存时,其稳定性可能受到影响。在进行初步稳定性研究之前,ANDA申请人应进行初步开发工作^[18],以评估2种不同放置方向的贮存条件——直立位置以及倒置或水平位置。这项初步工作的数据应用于,捕捉和表征质量属性的差异(如果有的话),并确定最差情况下的放置方向。ANDA申请人使用商业生产批次,进行稳定性试验时,应使用这种最差情况放置方向。

申报BLA的产品建立贮存条件,不依赖于在开发初期的影响因素研究。相反,这些产品依赖于初步稳定性研究,通常包括工艺验证批次,以确定实时条件下的贮存。如果不能排除液体生物制品和CCS(密封安瓿除外)之间的相互作用,申请人应将稳定性样品放置在直立位置以及倒置或水平位置(即与所有CCS表面接触),以确定所有产品接触CCS组分对产品质量的影响。

对于按照ANDA提交审批的产品,申请人应将稳定性批次,放置在直立位置以及倒置或水平位置,并且应在原始提交文件中提供2个方向的数据。通过对比确定的最差情况下的放置方向,应用于证明批准后常规稳定性批次使用该方向的合理性。

制造商必须有书面的稳定性检验计划,其中包括留样用于检验的贮存条件[见21 CFR 211.166(a)(2)],并且通常应遵循类似的原则,确定稳定性研究的最差情况的方向。

8.2 失水

对于包装在半渗透性CCS中的眼用药物产品,申请人和制造商应进行失水性试验,以评估CCS的水分传输特性和所用任何二次包装的保护特性。如果进行失水性试验,以符合cGMP要求,制造商应

记录所用试验方法和可接受标准的信息,申请人应在其申请中包括这类信息[见21 CFR 第211.194(a)节]。

8.3 乳液和混悬液的冻融研究

对于乳液或混悬液的眼用药物产品,申请人和制造商应进行1次性冻融热循环研究,以评估运输和处理过程中可能遇到的影响药品质量和性能的任何高温和低温变化的影响。FDA建议该研究由3个循环组成,温度在冷冻(-20~0℃)和环境(25~35℃)温度之间循环,累计至少3 d。在整个研究过程中,在预定周期数结束时,应定期分析样本的所有质量属性,并与对照品进行比较。使用替代条件和持续时间试验的申请人,应为所使用的试验条件提供依据。

8.4 使用中稳定性研究

使用中稳定性研究用于确定在贮存条件下开封后的药品使用有效期,并用以支持说明书,例如温度或光暴露的变化[见21 CFR 211.166和21 CFR 211.137(b)]。制造商应记录使用中稳定性研究的信息,申请人应在申请中提交这类信息。

根据21 CFR 211.137(h),药品说明书中没有剂量限制且在适当的稳定性数据支持下,至少3年内稳定的非处方药,不受说明书有效期要求的约束。加速试验方案可用于制定满足此要求的稳定性。

9 词汇表

容器密封系统(CCS):就该指导原则而言,CCS包括初级包装组件(如瓶子、药物滴管滴头、带内衬的管子、盖子)、次级包装组件(如外包装)和三级包装组件(即装运箱)。

关键质量属性(CQA):“物理、化学、生物或微生物性质或特性应在适当的限度、范围或分布范围内,以确保所需的产品质量。”

降解产物:“在新药的生产和(或)贮存过程中,由于光、温度、pH值、水的影响,或与辅料和(或)直接接触容器密封系统反应,导致原料药发生化学变化而产生的杂质。”^[8]

可提取物:“在实验室条件下,从药品包装/递送系统、包装组件或包装材料中释放并进入提取溶剂的有机和无机化学物质。”

杂质:“新药中的非原料药或辅料的任何成分。”^[8]

可浸出物:“正常贮存和使用条件下或在加速药品稳定性研究期间从包装或递送系统、包装组件或包装材料浸出而存在于药品包装中的外来有机

和无机化学物质。”

防腐剂:添加到药品中以防止其微生物生长的物质。

半渗透性CCS:允许溶剂或外来挥发性物质通过CCS壁的CCSs。

特定降解产物:“在新药质量标准中单独列出并有特定可接受标准的降解产物。特定降解产物可以是已鉴定的,也可以是未鉴定的。”^[8]

特定杂质:在新药质量标准中单独列出并有特定可接受标准的杂质。特定杂质可以是已鉴定的,也可以是未鉴定的。

未知降解产物:“尚未获得结构表征的降解产物,仅通过定性分析定义的降解产物(如色谱保留时间)。”^[8]

未知杂质:尚未获得结构表征的杂质,仅由定性分析定义的杂质(如色谱保留时间)。

一般降解产物:受一般可接受标准限制,但未在新药质量标准中单独列出其特定可接受标准的降解产物。

一般杂质:受一般可接受标准限制,但未在新原料药质量标准中列出其特定可接受标准的杂质。

10 结语

FDA名为“眼科局部外用药品质量考虑”的指导原则草案对眼用制剂,包括眼内及眼周局部给药的眼科药品的质量研究,提出了全面而具体建议。这些建议对我国眼用制剂的研究和监管有2方面的启示。

10.1 FDA该指导原则草案中值得特别关注的内容

FDA该指导原则草案重点讨论了微生物学、可见微粒、可提取物和浸出物、杂质和降解产物、用于质量控制的体外药物释放或体外溶出试验、容器密封系统和稳定性研究的建议。这些建议对我国这方面的研究及其监管有重要参考价值。其中值得特别关注的内容有如下5点,可能不限于此。

(1)该指导原则草案将眼用制剂的无菌特性放在首位进行了强调,FDA指出对于多剂量眼用药品,任何缺乏足够抑菌性能的眼用药物产品,在使用中充分暴露时,都特别容易受到微生物繁殖的影响,从而对使用者造成严重伤害。因此,此类产品的CCS必须提供足够的保护,并应提供在整个货架期内和使用期内有效防止微生物污染的稳定性的支持。

(2)该指导原则草案中,FDA提出了明确的推荐眼用药物产品中非特定降解产物或杂质的阈值,

值得指出的是ICH和我国通常是以每日摄入原料药的最大剂量为依据,制定相应的杂质和降解产物限度。FDA的该指导原则指出,基于局部外用眼科药物产品直接在眼部局部给药,有可能在眼睛中产生局部高浓度,出于安全性考虑,提出了对该类药物与ICH Q3B不同的杂质阈值。其中,FDA规定药品规格在0.1%~1%的药品,建议API杂质或降解产物的鉴别和质控阈值为0.1%。这相对于ICH Q3B(R2)中将10~100 mg最大日剂量范围内的药品杂质限度设定为0.5%来说,FDA这一标准更加严格。除此之外,FDA指出对于超过推荐阈值的,应记录降解产物或杂质的鉴别和安全信息,安全信息应同时提供局部眼毒性和一般全身毒性研究数据。

(3)在相容性研究方面,该指导原则草案提出了眼用制剂可浸出物安全性阈值,报告阈值为 1×10^{-6} 、鉴定阈值为 1×10^{-5} 、质控阈值为 2×10^{-5} 。并指出申请人在NDA和ANDAs的药品质量标准部分,应列出高于报告阈值的可浸出杂质以及其他杂质。安全性评估应对可浸出物进行单独的毒理学风险评估,应说明超过质控阈值的可浸出物的眼毒性和刺激性。

(4)该指导原则草案提出了可以考虑使用体外药物释放或溶出度试验,作为某些眼用剂型(如混悬液、乳液、半固体)质量控制策略的一种方法。其他方法也是可接受的,例如使用对方和工艺变化敏感的1个或多个CQA。申请人应为控制策略如何确保一致的产品质量提供科学依据。

(5)该指导原则草案中纳入了关于CCSs的设计和递送分配的要求,对于CCSs的递送和分配特点,提出4点具体建议:①是对于单位剂量容器,FDA建议溶液、乳液和混悬液的单位剂量(非储备)容器的最大填充容积不超过0.5 mL。单位剂量软膏或凝胶的最大填充量不超过1 g。②是对于多剂量容器的液滴大小和混悬制剂的剂量均匀性,FDA建议多剂量CCS中的液滴大小在20~70 μL ,其中仿制药的液滴大小还应保证在RLD滴液大小的 $\pm 10\%$ 范围内。③是混悬制剂的剂量均匀性,应提供至少3个中试批次或商业批次的一次性剂量均匀性研究数据(容器的顶部、中部和底部),以证明原料药分散均匀性。④是对CCS的设计,如防窃启包装、滴头的启封步骤、包装系统盖子的扭矩等提出了建议。

10.2 目前国内指导原则尚未完全覆盖FDA该指导原则草案的相关内容

FDA该指导原则草案的修订源于2023年发生的几起眼用药品的召回事件,体现了将患者和药品

安全性放在首位的思想,并对眼用制剂的质量研究提出了更高的要求。详细介绍FDA该指导原则草案主要内容,旨在期望对控制眼用药物研发潜在质量风险、不断提升该类药物质量有所启示。尽管目前国内药典通则和2022年发布的《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》中,涉及对眼用制剂的质量研究要求,但尚未完全覆盖FDA“眼科局部外用药品质量考虑”指导原则草案中的相关内容。期待继续丰富我国眼用药物研究相关指导原则,以利于该类药物研究的规范化及监管的标准化。也希望将来有更多的高质量眼用制剂获批上市,带动行业良性发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 四部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV, 2020.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则[EB/OL]. (2023-2-6) [2024-3-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4a37370c92e2711fa80a3689700d7991>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance for pharmaceutical research technology of chemical generic drug solution eye drops [EB/OL]. (2023-02-06) [2024-03-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4a37370c92e2711fa80a3689700d7991>.
- [3] FDA. Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-12) [2024-03-03]. <https://www.fda.gov/media/172937/download>.
- [4] FDA. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice Guidance for Industry [EB/OL]. (2004-09) [2024-03-03]. <https://www.fda.gov/media/71026/download>.
- [5] FDA. Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products Guidance for Industry [EB/OL]. (1994-11) [2024-03-03]. <https://www.fda.gov/media/71442/download>.
- [6] FDA. Microbiological Quality Considerations in Non-Sterile Drug Manufacturing Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-09) [2024-03-03]. <https://www.fda.gov/media/152527/download>.
- [7] FDA. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics: Chemistry, Manufacturing, and

- Controls Documentation Guidance for Industry [EB/OL]. (1999-05) [2024-03-03]. <https://www.fda.gov/media/70788/download>.
- [8] ICH. Q3B(R2) Impurities in New Drug Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2006-08) [2024-03-03]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
- [9] FDA. ANDAs: Impurities in Drug Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2010-11) [2024-03-03]. <https://www.fda.gov/media/71351/download>.
- [10] ICH. Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. (1999-08) [2024-03-03]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
- [11] FDA. Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products Guidance for Industry and FDA Staff [EB/OL]. (2017-01) [2024-03-03]. <https://www.fda.gov/media/90425/download>.
- [12] FDA. Certain Ophthalmic Products: Policy Regarding Compliance With 21 CFR Part 4 Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-05) [2024-03-03]. <https://www.fda.gov/media/157067/download>.
- [13] FDA. Safety Considerations for Container Labels and Carton Labeling Design to Minimize Medication Errors Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-05) [2024-03-03]. <https://www.fda.gov/media/158522/download>.
- [14] ICH. Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-11) [2024-03-03]. <https://www.fda.gov/media/71707/download>.
- [15] FDA. ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2013-06) [2024-03-03]. <https://www.fda.gov/media/84437/download>.
- [16] FDA. ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products, Questions and Answers Guidance for Industry [EB/OL]. (2014-05) [2024-03-03]. <https://www.fda.gov/media/87051/download>.
- [17] ICH. Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. (1996-07) [2024-03-03]. (July 1996). <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
- [18] FDA. INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information Guidance for Industry [EB/OL]. (2003-05) [2024-03-03]. <https://www.fda.gov/media/70822/download>.

[责任编辑 李红珠]