一致性评价工作项目规划与项目管理策略

报告人：陈亭亭

2016年08月

本报告内容仅为个人观点，不代表任何公司或组织！

政策焦点解析

企业决策流程

投入测算

实施案例

政策焦点解析

2012.01.20

- 《国家药品安全“十二五”规划》

2015.08.18

- 《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》

2016.03.05

- 《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》

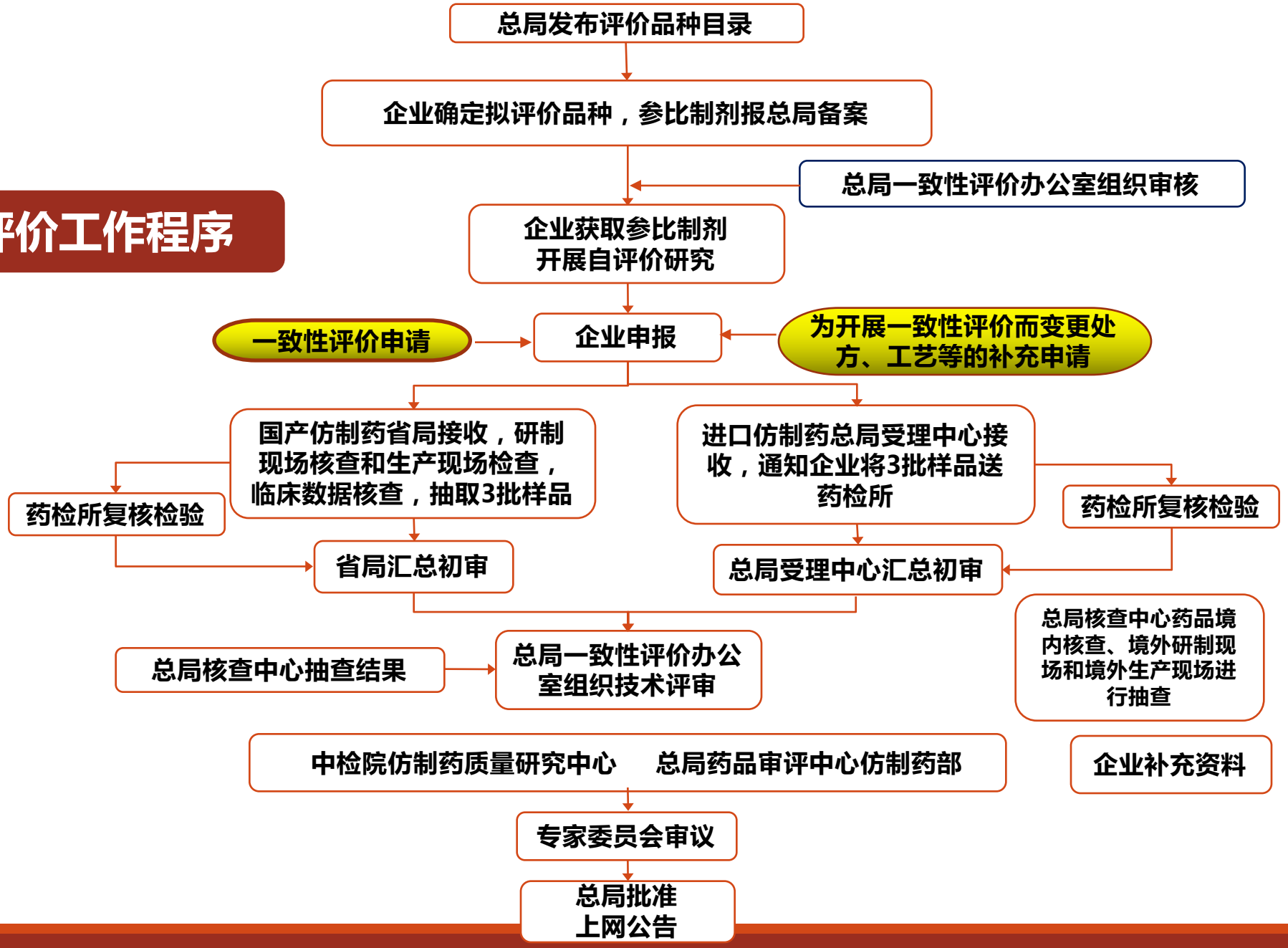
引用自“仿制药质量一致性评价办公室培训用PPT”

■ 已发布工作文件和指导原则时间线

已发布工作文件指导原则

- 2015-12-1 化学药生物等效性试验备案管理的公告
- 2016-3-5 国务院办公厅印发《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》
- 2016-3-18 普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则
- 2016-3-18 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则
- 2016-3-18 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则
- 2016-3-20 化学药品仿制药口服固体制剂一致性评价申报资料要求
- 2016-4-29 总局关于发布药物溶出度仪机械验证指导原则的通告
- 2016-5-10 关于药物研制过程中所需对照药品一次性进口有关事项的公告
- 2016-5-19 总局关于发布仿制药质量和疗效一致性评价参比制剂备案与推荐程序的公告
- 2016-5-19 总局关于发布人体生物等效性试验豁免指导原则的通告
- 2016-5-26 总局关于落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》有关事项的公告
- 2016-5-26 总局关于发布仿制药质量和疗效一致性评价工作程序的公告

一致性评价工作程序



引用自“仿制药质量一致性评价办公室培训用PPT”

参比制剂选择原则

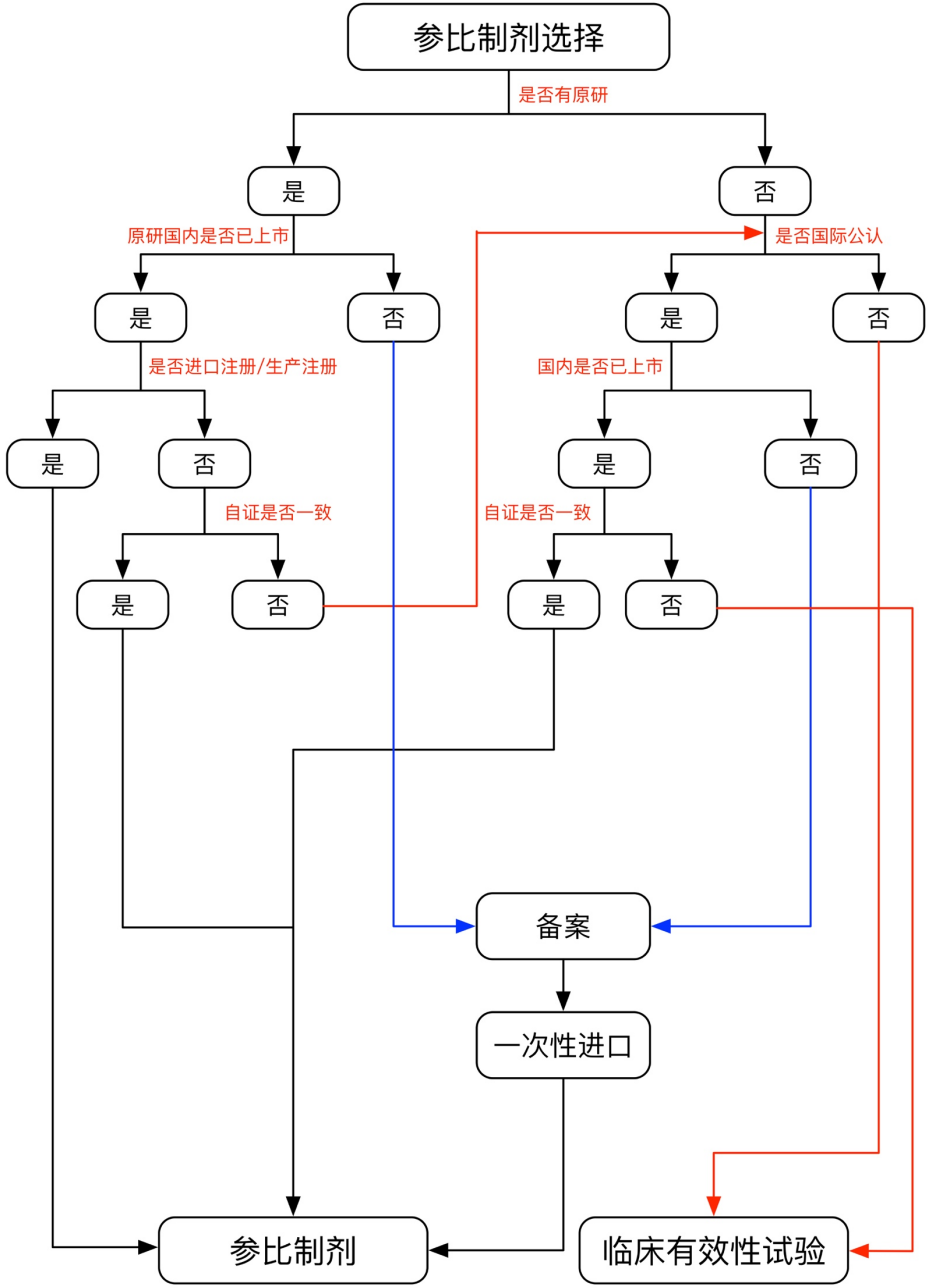
- 首选国内上市原研药品

  原研地产化药品作参比制剂，需先证明与原研药品一致

- 选用国内上市国际公认的同种药品

- 选择欧盟、美国、日本上市并被列为参比制剂的药品

参考文件	《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》（食品药品监管总局公告2016年第61号）
征求意见时间	2015.10.30-2015.11.20
发布时间	2016.03.18


参比制剂选择
是否有原研
是
否
原研国内是否已上市
是否国际公认
是
否
是
否
是否进口注册/生产注册
国内是否已上市
是
否
是
否
自证是否一致
自证是否一致
是
否
是
否
备案
一次性进口
参比制剂
临床有效性试验

- 参比制剂
  - 1 原研在国内上市
    - 进口注册/生产注册 — 参比
    - 地产
      - 自证一致 — 参比
      - 自证不一致 — 非参比
      - 不自证 — 非参比
  - 2 原研未在国内上市
    - 1 国际公认国内上市
      - 进口 — 参比
      - 地产
        - 自证一致 — 参比
        - 自证不一致 — 非参比
        - 不自证 — 非参比
    - 2 备案 — 一次性进口 — 参比
    - 3 国际公认未在国内上市 — 备案 — 一次性进口 — 参比
  - 3 无参比制剂 — 临床试验

参比制剂选择原则

企业找不到且无法确定参比制剂，需开展临床有效性试验。

- 总局关于落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》有关事项的公告（食品药品监管总局公告2016年第106号）
- 总局药品审评中心正在拟定一致性评价临床技术指南

备案程序

药品生产企业 → 备案

行业协会 → 推荐

原研企业

国际公认的同种 → 申报

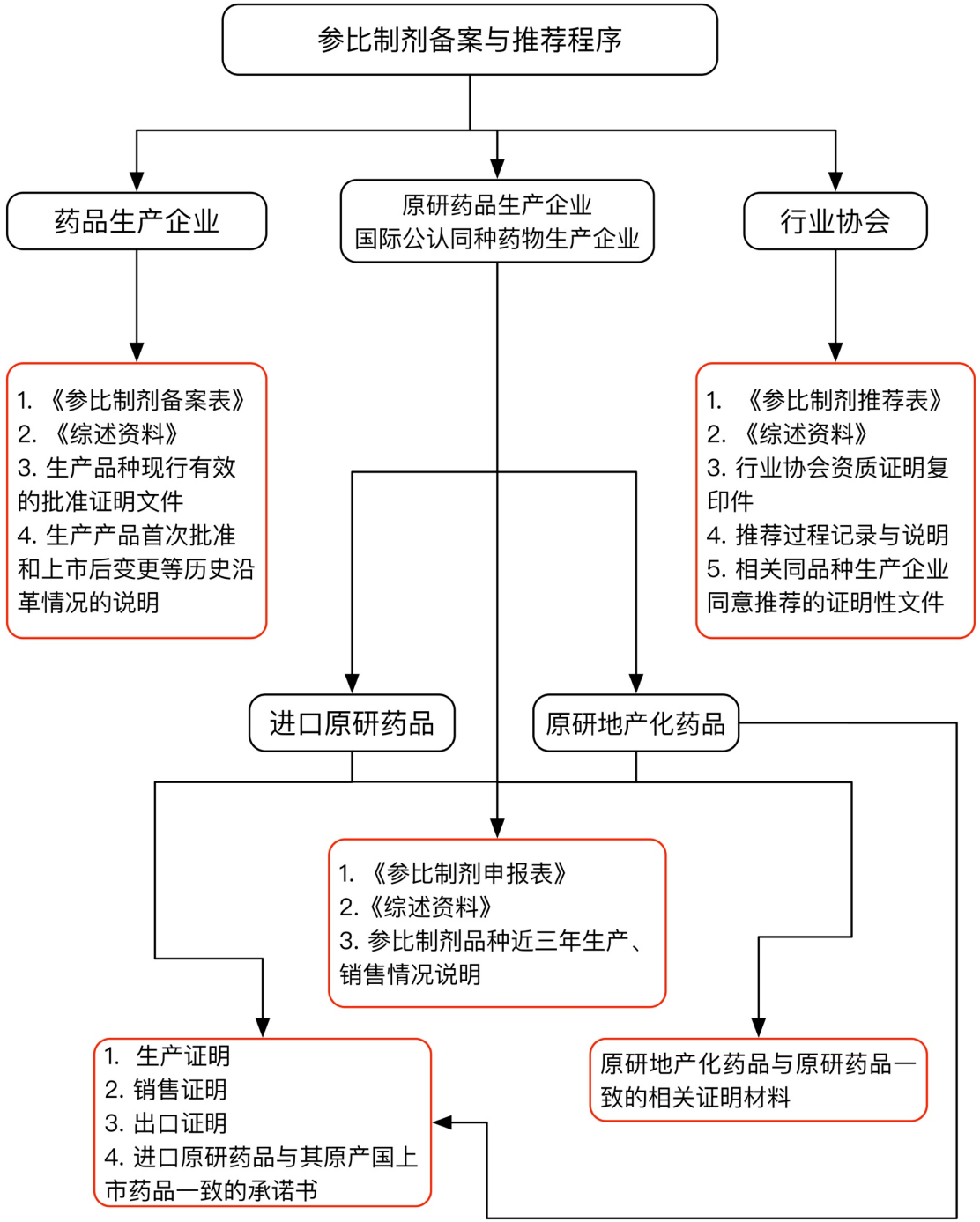
药物生产企业

提 交 →

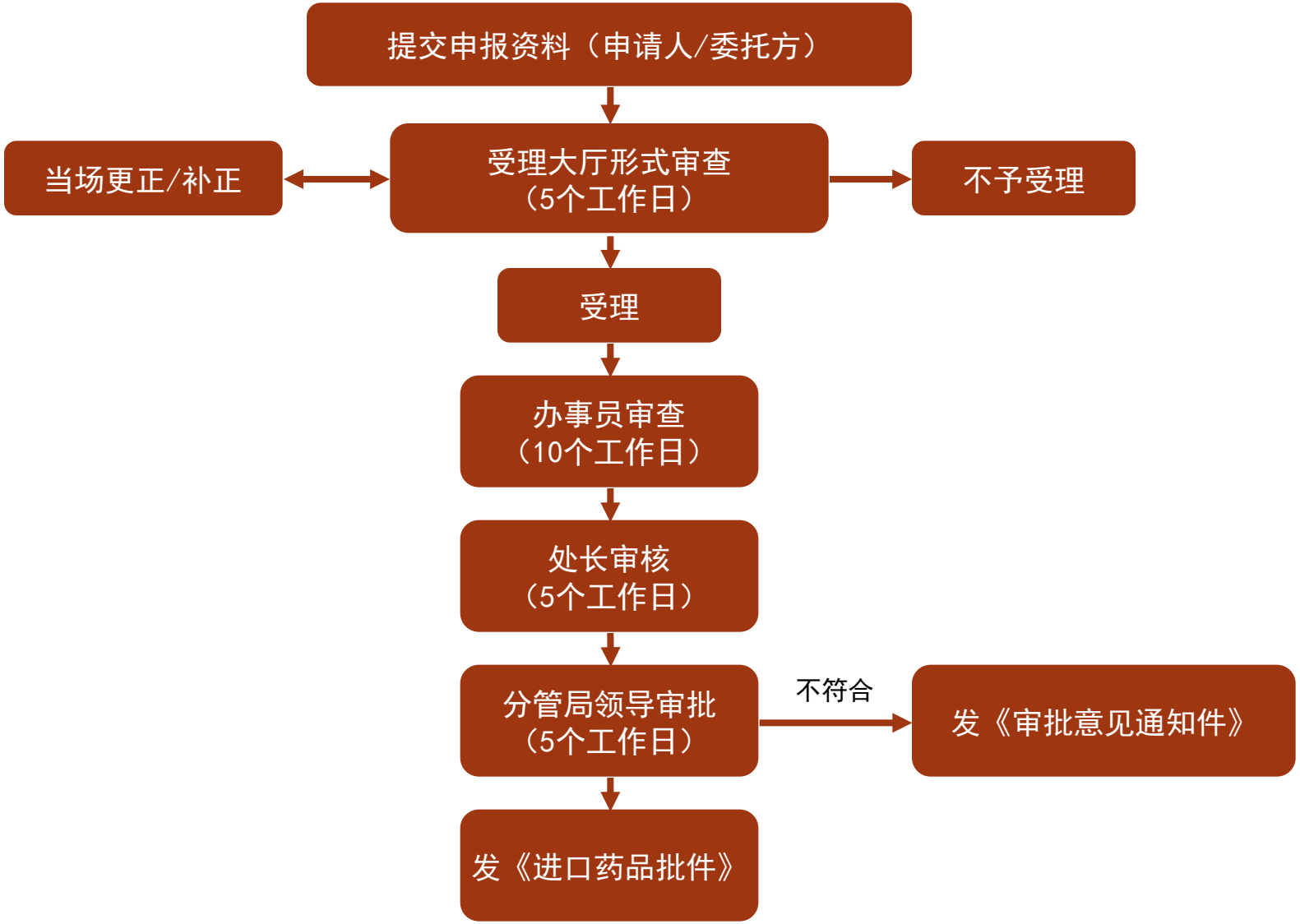
电子版资料
纸质版资料

一致性评价
办公室

程序文件	《仿制药质量和疗效一致性评价参比制剂备案与推荐程序》（食品药品监管总局公告2016年第99号）
征求意见时间	2016.04.12—2016.04.30
发布时间	2016.05.19


参比制剂备案与推荐程序
药品生产企业
原研药品生产企业
国际公认同种药物生产企业
行业协会
1. 《参比制剂备案表》
2. 《综述资料》
3. 生产品种现行有效的批准证明文件
4. 生产产品首次批准和上市后变更等历史沿革情况的说明
1. 《参比制剂推荐表》
2. 《综述资料》
3. 行业协会资质证明复印件
4. 推荐过程记录与说明
5. 相关同品种生产企业同意推荐的证明性文件
进口原研药品
原研地产化药品
1. 《参比制剂申报表》
2.《综述资料》
3. 参比制剂品种近三年生产、销售情况说明
1. 生产证明
2. 销售证明
3. 出口证明
4. 进口原研药品与其原产国上市药品一致的承诺书
原研地产化药品与原研药品一致的相关证明材料

■ 参比制剂一次性进口流程（以浙江省局流程为例）



企业决策流程

■ 要做到什么程度？

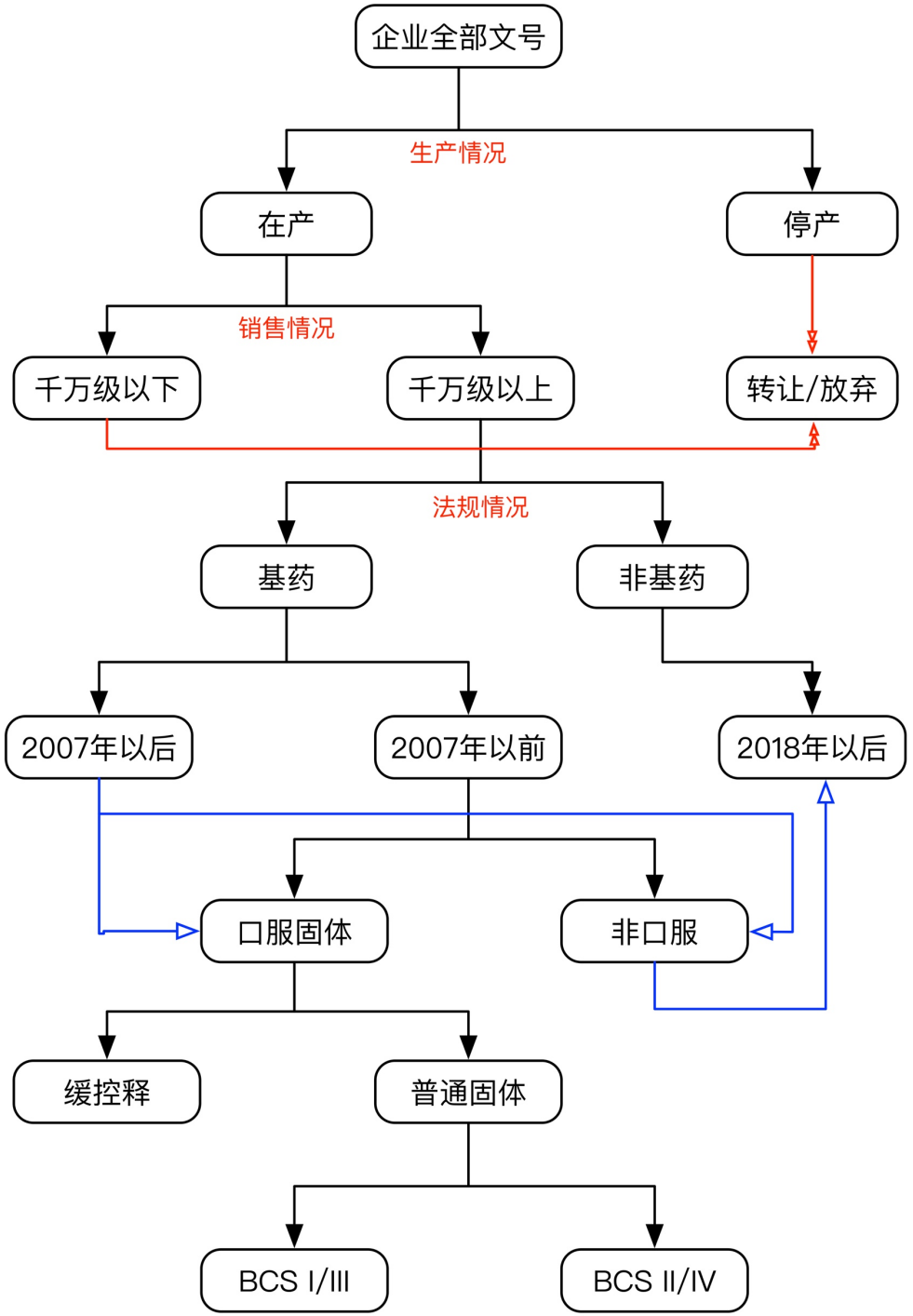
- 是现行工艺处方的小修小补？还是完全推倒重来？
- 杂质要不要再研究？质量标准要不要提升？
- 原料要不要研究？
- 已审计的原料供应商达不到现行要求怎么办？
- 动物实验要不要做？
- 人体生物等效性试验要不要做？

■ 要做到什么程度？

- 做一个全新的仿制药！甭管车间生产成啥样！
- 质量标准一并提升，先甭管有没有渠道提交！
- 原料药一起研究，先甭管原来的供应商行不行！
- 动物实验是人体等效的有力保障！一次BE需要200~500万，失败不起！
- 人体生物等效性试验必须做！甭管是BCS几类！

◆一致性评价是科学研究，完整的研究思路一定能覆盖未来的“指导原则”。
◆“指导原则”只是仅供参考的最低要求。
◆“省钱”源自于科学合理的设计，而不是“缺斤少两”的研究。

企业决策流程


企业全部文号
生产情况
在产
停产
销售情况
千万级以下
千万级以上
转让/放弃
法规情况
基药
非基药
2007年以后
2007年以前
2018年以后
口服固体
非口服
缓控释
普通固体
BCS I/III
BCS II/IV

■ 企业品种选择顺序的几点原则

① 时间节点——基药目录品种

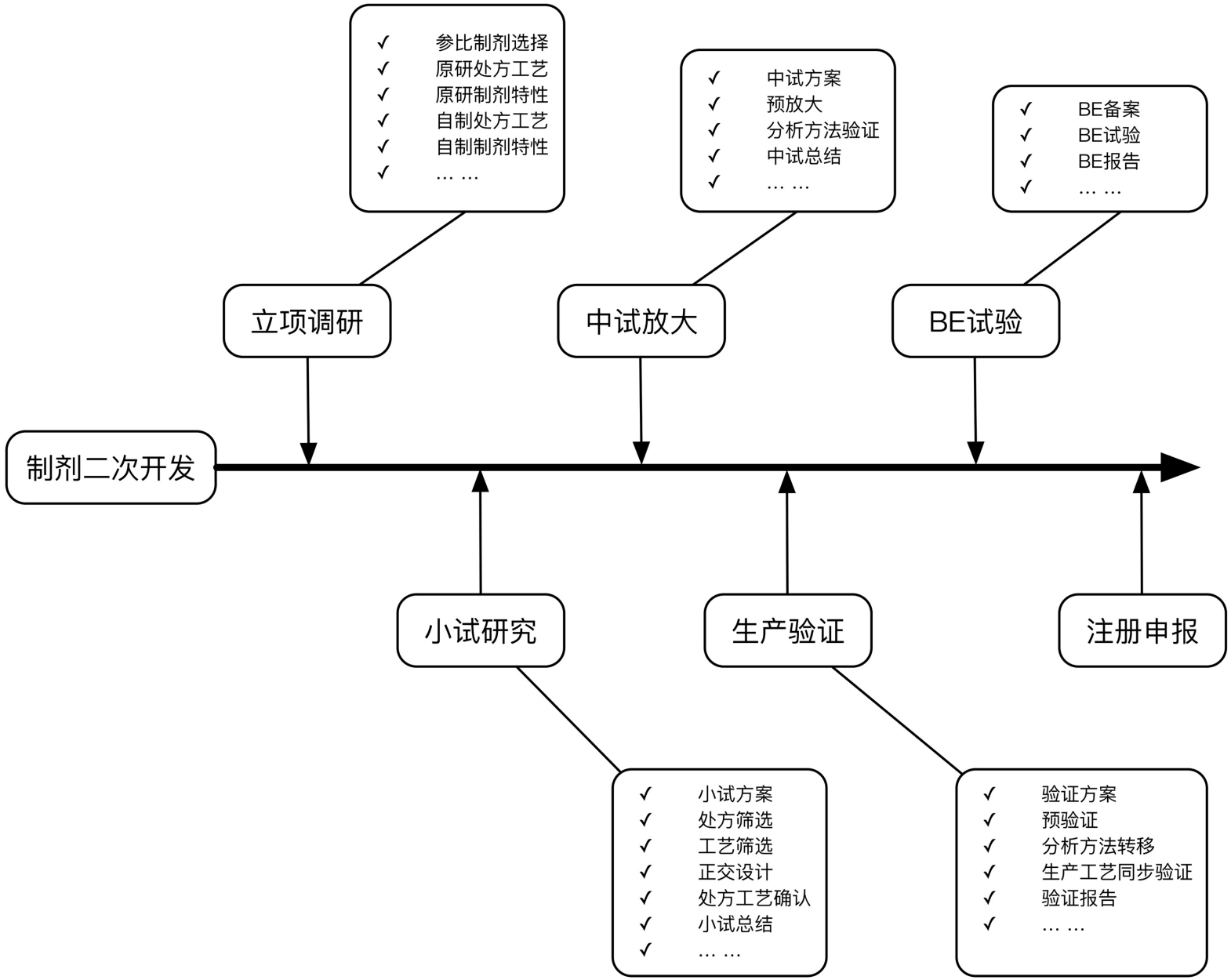
② 市场规模——从大到小

③ BCS类别——I类 → IV类 → III类 → II类

④ 制剂难度——先易后难

⑤ 处方工艺难度——先易后难

✓ 按时完成任务！
✓ 减少企业损失！
✓ 鼓舞团队士气！


✓ 参比制剂选择
✓ 原研处方工艺
✓ 原研制剂特性
✓ 自制处方工艺
✓ 自制制剂特性
✓ … …
✓ 中试方案
✓ 预放大
✓ 分析方法验证
✓ 中试总结
✓ … …
✓ BE备案
✓ BE试验
✓ BE报告
✓ … …
立项调研
中试放大
BE试验
制剂二次开发
小试研究
生产验证
注册申报
✓ 小试方案
✓ 处方筛选
✓ 工艺筛选
✓ 正交设计
✓ 处方工艺确认
✓ 小试总结
✓ … …
✓ 验证方案
✓ 预验证
✓ 分析方法转移
✓ 生产工艺同步验证
✓ 验证报告
✓ … …

投入测算

■ 投入测算

完成一个“完美”的一致性评价项目，需要多久？我们来得及吗？

“完美”的前提：

1、2007年之前基药目录内的普通固体口服制剂，列入75个品种目录

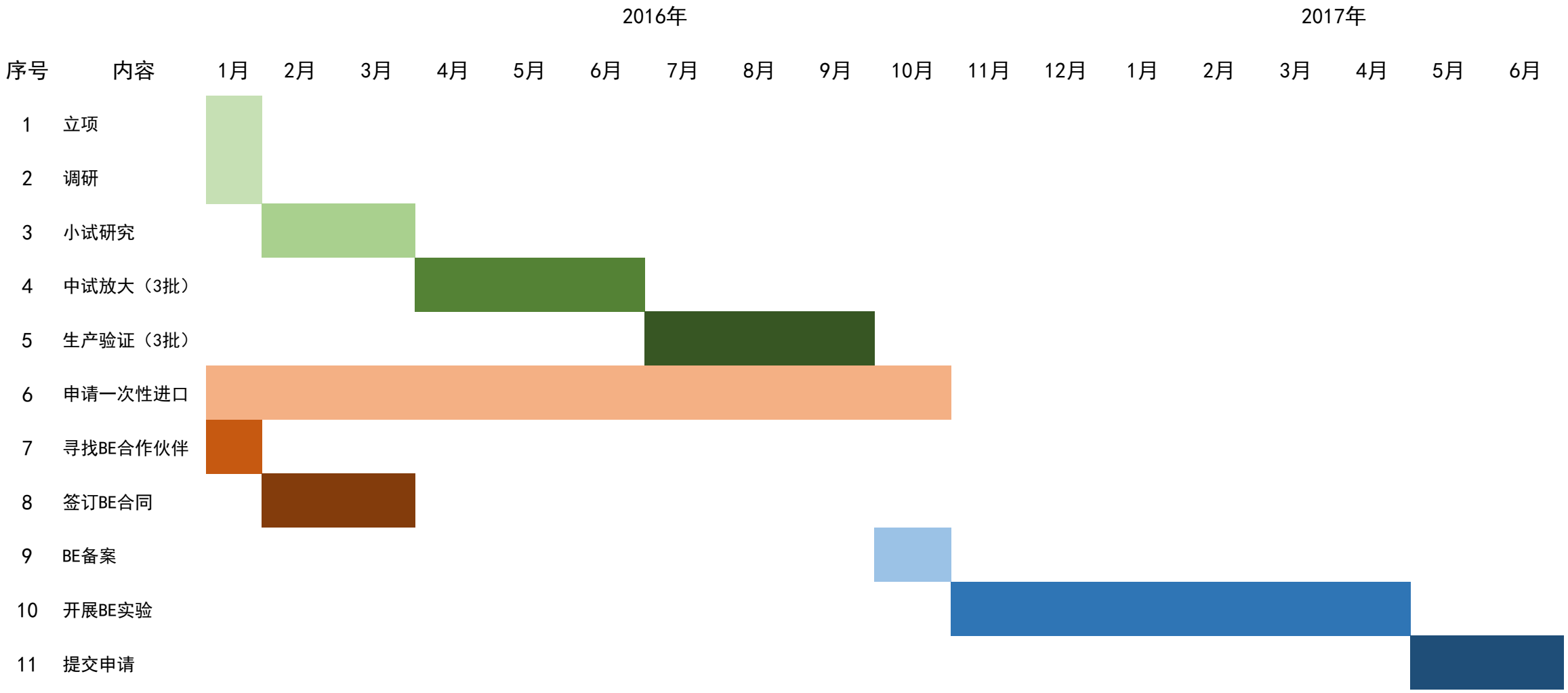
2、参比制剂信息清晰确凿，原研未撤市，美国、欧盟可获得

3、剂型和规格都与原研匹配

4、FDA和日本厚生省的溶出曲线数据已公布

5、API有明确的BCS分类

投入测算


2016年
2017年
序号
内容
1月
2月
3月
4月
5月
6月
7月
8月
9月
10月
11月
12月
1月
2月
3月
4月
5月
6月
1 立项
2 调研
3 小试研究
4 中试放大（3批）
5 生产验证（3批）
6 申请一次性进口
7 寻找BE合作伙伴
8 签订BE合同
9 BE备案
10 开展BE实验
11 提交申请

■ 投入测算

完成一个“完美”的一致性评价项目，会有多少工作量？

功能部门	工作内容
合成	● 原料基本理化性质研究或确认 ● 杂质研究与合成
制剂	● 小试处方工艺摸索（20个处方以上） ● 中试放大（4批以上） ● 生产验证（3批）
质量	● 原辅包质量标准确认 ● 原料质量标准提升 ● 体外溶出方法确认、验证 ● 中间体质量标准建立或提升、验证 ● 成品质量标准建立或提升、验证 ● 小试中控 ● 中试中控 ● 生产验证中控 ● 稳定性考察
药政	立项、调研、一次性进口事务、参比制剂购买、项目过程控制、原料厂&制剂厂&研究所协调… …

崩溃中… …

投入测算

完成一个“完美”的一致性评价项目，会有多少工作量？

小试处方数量	中试批数	生产验证批数	合计批次	单批溶出介质数	单介质片/粒数	单介质取样点数	单样品稀释次数	检测次数合计
20	4	3	27	5	6	8	2	12960

仅体外溶出测定一项，就有上万次的检测！

投入测算

完成一个“完美”的一致性评价项目，需要多少人？

	合成	制剂	车间	质量	BE	药政	合计
一个项目	2人	2人	6-8人	3-4人	4人	1人	每个项目占用人数超过15人！
二个项目	2人	2人	6-8人	3-4人			
三个项目	2人	2人	6-8人	3-4人		1人	
四个项目	2人	2人	6-8人	3-4人			
N个项目							

招人！！！

■ 投入测算

完成一个“完美”的一致性评价项目，需要多少钱？

项目	金额（元，RMB）
人力资源成本（1.5年计）	15人*5万/年*1.5年=112.5万
小试成本（仅物料）	10万（合成、制剂、质量）
中试成本（仅物料）	40万
验证成本（仅物料）	70万
BE成本（仅试验）	500万
参比制剂成本	50万
水煤电… …	200万
注册成本	30万
交际应酬费	10万
其他	20万
合计	1042.5万元

单个项目一致性评价最低预期费用1000万以上！

■ 投入测算

十多个人，历时一年半，数万次检测，超千万投入… …

如果你的老板手握40个需要一致性评价的品种，包括普通口服固体制剂、缓释制剂、注射剂，还有剂型和规格跟原研对不上的，长效缓释超过一个月的，原研撤市的，原研买不到的，体外做不到一致的，BE试验有反复失败的，参比制剂比黄金还贵的，那么… …

哭吧！
不是罪！

■ 投入测算

哭归哭，饭还得吃，事还得做！

实施案例

一致性评价

（1）立项
（2）原研解析
（3）实验方案设计

@ 花足够多的时间
@ 查足够多的文献
@ 做足够多的分析
@ 写足够详细的方案

慢

（4）项目进度表
（5）过程控制

@ 足够详细的进度控制
@ 足够频繁的过程控制

细

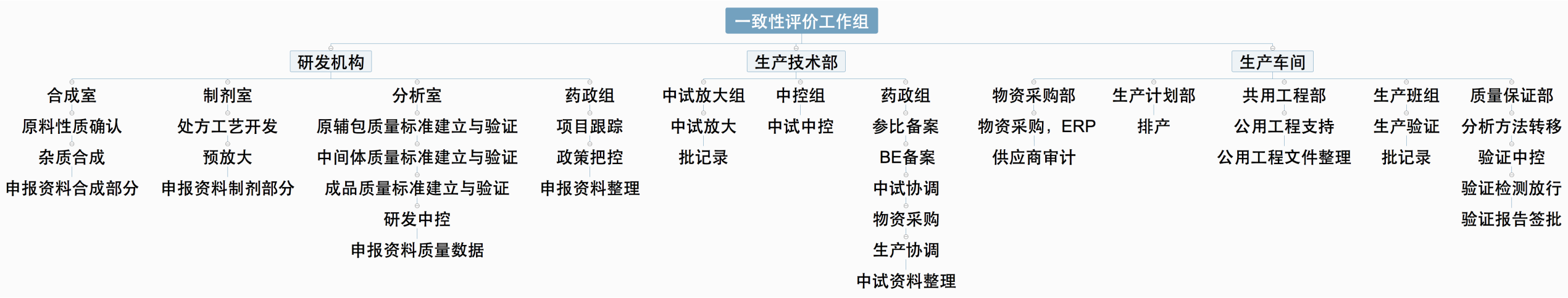
（6）组织架构设置
（7）例会制度

@ 足够高效的运作团队
@ 足够严厉的高压态势

明

案例，非范例

---------- Case by Case


一致性评价工作组
研发机构
合成室
原料性质确认
杂质合成
申报资料合成部分
制剂室
处方工艺开发
预放大
申报资料制剂部分
分析室
原辅包质量标准建立与验证
中间体质量标准建立与验证
成品质量标准建立与验证
研发中控
申报资料质量数据
药政组
项目跟踪
政策把控
申报资料整理
生产技术部
中试放大组
中试放大
批记录
中控组
中试中控
药政组
参比备案
BE备案
中试协调
物资采购
生产协调
中试资料整理
生产车间
物资采购部
物资采购，ERP
供应商审计
生产计划部
排产
共用工程部
公用工程支持
公用工程文件整理
生产班组
生产验证
批记录
质量保证部
分析方法转移
验证中控
验证检测放行
验证报告签批

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

工作内容	完成时间	输出	负责人	参与人
项目调研		项目调研报告		
参比制剂溶出研究				
小试研究		小试报告		
中试研究		中试报告		
影响因素研究		稳定性报告		
加速试验研究				
长期试验研究				
PK/PD		PK/PD研究报告		
BE研究		临床研究报告		
项目结题		结题报告		

整体计划

调研报告维度

- 1 基本信息
  - 通用名
  - 商品名
  - 结构式
  - 化学式
  - 分子量
  - 剂型/规格
  - 适应症
  - 药理毒理
  - 药代动力学
  - 用法用量
  - 贮存条件
  - 有效期
- 2 理化性质
  - 性状
  - 溶解性
  - pKa
  - LogP
  - 晶型
  - 粒度
  - BCS分类
  - 流动性
  - 堆密度
- 3 参比制剂信息
  - 制剂特性
    - 厂家
    - 规格/剂型
    - 片重
    - 片径
    - 厚度
    - 硬度
    - 片形
    - 刻字/刻痕
    - 包衣
    - 包装
    - 有效期
  - 处方工艺
    - 辅料种类
    - 辅料用途
    - 辅料限度
    - 工艺推测
  - 含量
  - 有关物质
  - 溶出
- 4 自制制剂信息
  - 制剂特性
    - 规格/剂型
    - 片重
    - 片径
    - 厚度
    - 硬度
    - 片形
    - 刻字/刻痕
    - 包衣
    - 包装
    - 有效期
  - 处方工艺
    - 辅料种类
    - 辅料比例
    - 辅料用途
    - 工艺特点
  - 含量
  - 有关物质
  - 溶出
- 5 国内上市情况
  - 批准文号数量
  - 批准厂家数量
  - 上市厂家数量
- 6 国内销售情况
  - 市场总额
  - 上市厂家销售占比
  - 自制销售金额

1 概况

【通用名】阿昔洛韦片/胶囊

【英文名】Aciclovir(Acyclovir) Tablets/Capsules

【适应症】

1. 单纯疱疹病毒感染：用于生殖器疱疹病毒感染初发和复发病例，对反复发作病例口服本品用作预防。
2. 带状疱疹：服用于免疫功能正常者带状疱疹和免疫缺陷者轻症病例的治疗。
3. 免疫缺陷者水痘的治疗。

【药代动力学】

口服吸收差，约15%～30%由胃肠道吸收。进食对血药浓度影响不明显。能广泛分布至各组织与体液中，包括脑、肾、肺、肝、小肠、肌肉、脾、乳汁、子宫、阴道粘膜与分泌物、脑脊液及疱疹液。在肾、肝和小肠中浓度高，脑脊液中浓度约为血中浓度的一半。药物可通过胎盘。每4小时口服200mg和400mg，5天后的血药峰浓度(Cmax)分别为0.6mg/L和1.2mg/L。本品蛋白结合率低（9%～33%）。在肝内代谢，主要代谢物占给药量的9%～14%，经尿排泄。血消除半衰期（tl/2β）约为2.5小时。肌酐清除率50～80ml/分钟和15～50ml/分钟时，血消除半衰期（tl/2β）分别为3.0小时和3.5小时。无尿者的血消除半衰期（tl/2β）长达19.5小时，血液透析时降为5.7小时。本品主要经肾由肾小球滤过和肾小管分泌而排泄，约14%的药物以原形由尿排泄，经粪便排泄率低于2%，呼出气中含微量药物。血液透析6小时约清除血中60%的药物。腹膜透析清除量很少。

2 原研及参比制剂情况

（一）片剂

原研：1982年法国，葛兰素史克，片剂，商品名ZOVIRAX，200mg。

FDA：参比规格为800mg。

日本：Glaxo Smithkline K.K.，Zovirax Tab. 200。

国内：99个国产批文，规格：0.1/0.2g。无国内进口批文。

（二）胶囊

原研：1997年美国，葛兰素史克，商品名ZOVIRAX，200mg。

FDA：DELCOR ASSET CORP，ZOVIRAX，200mg。

日本：无。

国内：有8个国产批文，规格： 0.2g。无国内进口批文。

3 生物等效性豁免相关信息

1. 解离常数（室温）

pKa 1= 2.52（采用吸光度法测定）

pKa 2= 9.35（采用吸光度法测定）

2. 在各溶出介质中的溶解度（37°C）

pH1.2：13.2mg/ml

pH4.0：3.0mg/ml

pH6.8：2.6mg/ml

水：2.3mg/ml

3. 在各溶出介质中的稳定性

水：未测定；

在各 pH值溶出介质中：未测定。

光：未测定。

根据国家局发布的《人体生物等效性试验豁免指导原则》（征求意见稿）中对可进行生物等效豁免的产品的要求和适用条件。阿昔洛韦属于基于BCS 的生物豁免适用的情况，可按照生物等效豁免的程序进行研究。

引用自：培优一致性评价公众号

4 制剂情况

1. 参比制剂处方信息-片剂

处方来源：日本，ZOVIRAX。

规格：200mg/400mg

片芯组成：微晶纤维素，聚维酮，羟基乙酸淀粉钠和硬脂酸镁

2. 参比制剂处方信息-胶囊

处方来源：FDA，ZOVIRAX。

规格：200mg

内容物组成：玉米淀粉，乳糖，硬脂酸镁和十二烷基硫酸钠。

胶囊壳组成：明胶，FD＆C蓝色2号和二氧化钛。

胶囊外壳有可食用油墨印字

3. 不同来源的标准中溶出度测定方法及结果

（1）片剂

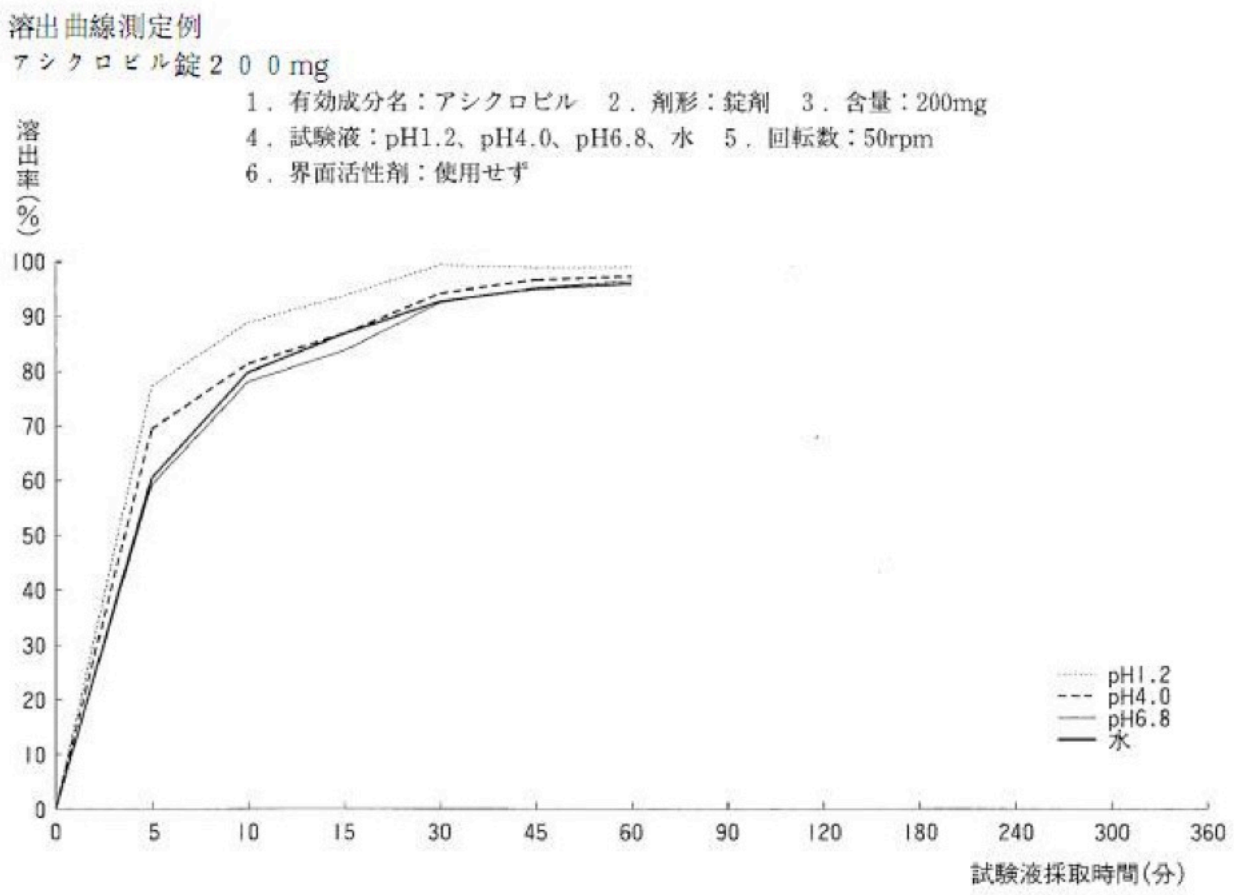
标准来源	溶出方法	溶出介质及体积	检测方法	时间及限
ChP	桨法	900ml的0.1M盐酸，转速50转	紫外	30min溶出
JP	桨法	900ml的水，转速50转	紫外	30min溶出
BP	桨法	900ml的0.1M盐酸，转速50转	紫外	45min
USP	桨法	900ml的0.1N盐酸，转速50转	紫外	45min溶出

（2）胶囊

标准来源	溶出方法	溶出介质及体积	检测方法	时间及限
ChP	篮法	900ml的0.1M盐酸，转速50转	紫外	30min溶出
USP	篮法	900ml的0.1N盐酸，转速100转	紫外	45min溶出

4. 日本橙皮书公布的溶出曲线

〈200mg 片剤〉



5 杂质情况

原料	ChP	高效液相	鸟嘌呤不得过0.7%（外标法），其他杂质总和不得过1.0%。
	JP	高效液相	鸟嘌呤不得过0.7%（外标法），其他杂质不得过0.2%，总杂不得过1.5%
	IP	薄层色谱	单杂不得过0.5%
	EP	高效液相	杂质B不得过0.7%；杂质O和Q的和不得过0.3%；杂质K和R的和不得过0.2%；杂质A、G、J、N和杂质P均不得过0.2%；杂质C、F和I的和均不得过0.1%；未知单杂不得过0.05%；总杂不得过1.5%。
	BP	高效液相	杂质B不得过0.7%；杂质O不得过0.3%；杂质测C、F和I的和不得过0.1%；杂质A、G、J、K、N和杂质P均不得过0.2%；未知单杂不得过0.05%；总杂不得过1.5%。
	USP	高效液相	鸟嘌呤不得过2.0%
片	ChP	高效液相	鸟嘌呤不得过1.0%（外标法）。
	JP	有关物质检查项未列入	
	IP	薄层色谱	鸟嘌呤不得过1%；
		薄层色谱	其他不大于0.7%。
	BP	薄层色谱	单杂不得过0.7%
	USP	高效液相	鸟嘌呤不得过2.0%，其它单杂不得过0.5%。
胶囊	ChP	高效液相	鸟嘌呤不得过1.0%（外标法）。
	USP	有关物质检查项未列入	

6 参比制剂建议

【阿昔洛韦片】国内无进口产品，无进口本地化产品。国内一致性评价建议选择日本的ZOVIRAX（200mg）作为参比制剂。

【阿昔洛韦胶囊】国内无进口产品，无进口本地化产品。国内一致性评价建议选择日本的ZOVIRAX（200mg）或FDA的ZOVIRAX（200mg）作为参比制剂。

引用自：培优一致性评价公众号

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

一、 项目基本信息

【名称结构】

英文名：

商品名：

化学名：

分子式：

分子量：

CAS：

结构式：

【上市状况】

原研公司、上市地区及时间、进口时间。

原研公司	上市地区及时间	进口时间

我厂上市时间、再注册时间。

我厂上市时间	再注册时间

【剂型规格】

原研公司上市剂型、规格及我厂上市剂型及规格。

原厂公司上市剂型	规格	我厂上市剂型	规格
			#

调研报告

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

二、 理化性质

2.1、原料药理化性质（根据制剂需要进行调研）

性 状：

溶解度/溶解性：pH1.2：0.1～1.0mg/ml；pH4.0：0.1～1.0mg/ml；pH6.8：0.1mg/ml 以下；水：0.1mg/ml 以下

水分：

pH：

pKa：

PD：

LogP：

BCS 分类：BCSII 类，低溶解高渗透型药物

晶型：

粒径：

流动性：

堆密度：

扣实密度：

熔点：

水溶性：

调研报告

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

2.2、参比制剂与自产制剂信息对比

商品名						
厂家						
剂型						
批号						
失效日期						
规格						
平均片重						
是否刻痕/刻字						
是否包衣						
片径						
厚度 mm						
硬度 kg						
含量测定						
有关物质						
包装形式						
处方组成						

调研报告

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

原研药单位处方组成

原辅料	参比制剂处方量	常用比例	作用
API		——	活性物质
淀粉		3%~15%	稀释剂
乳糖		——	填充剂
微晶纤维素		20%~90%	填充剂
预胶化淀粉		5%~10%	崩解剂
氢化棉籽油		——	粘合剂
聚维酮		0.5%~5%	粘合剂
十二烷基硫酸钠		0.2-1%	润湿剂/表面活性剂
硬脂酸镁		0.5%~2.0%	润滑剂
合计	——		
理论片重	0.1g		

备注：处方成分作用均为推测

自制单位处方组成

物料名称	用量（mg）	比例%	厂家
API			
预胶化淀粉			
微晶纤维素			
乳糖			
淀粉			
硬脂酸镁*			
合计			
理论片重	0.114g		

调研报告

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

第一步：拿原研开刀

购买3-6批原研制剂，有效期为长、中、短 ← 分批分时间段购买

↓

剖析制剂特性：片形、片重、尺寸、包衣…

↓

剖析部分质量特性：含量、杂质、崩解…

↓

建立“溶出数据库” ← 全自动溶出仪
能想到的各种介质
能查到的各种条件

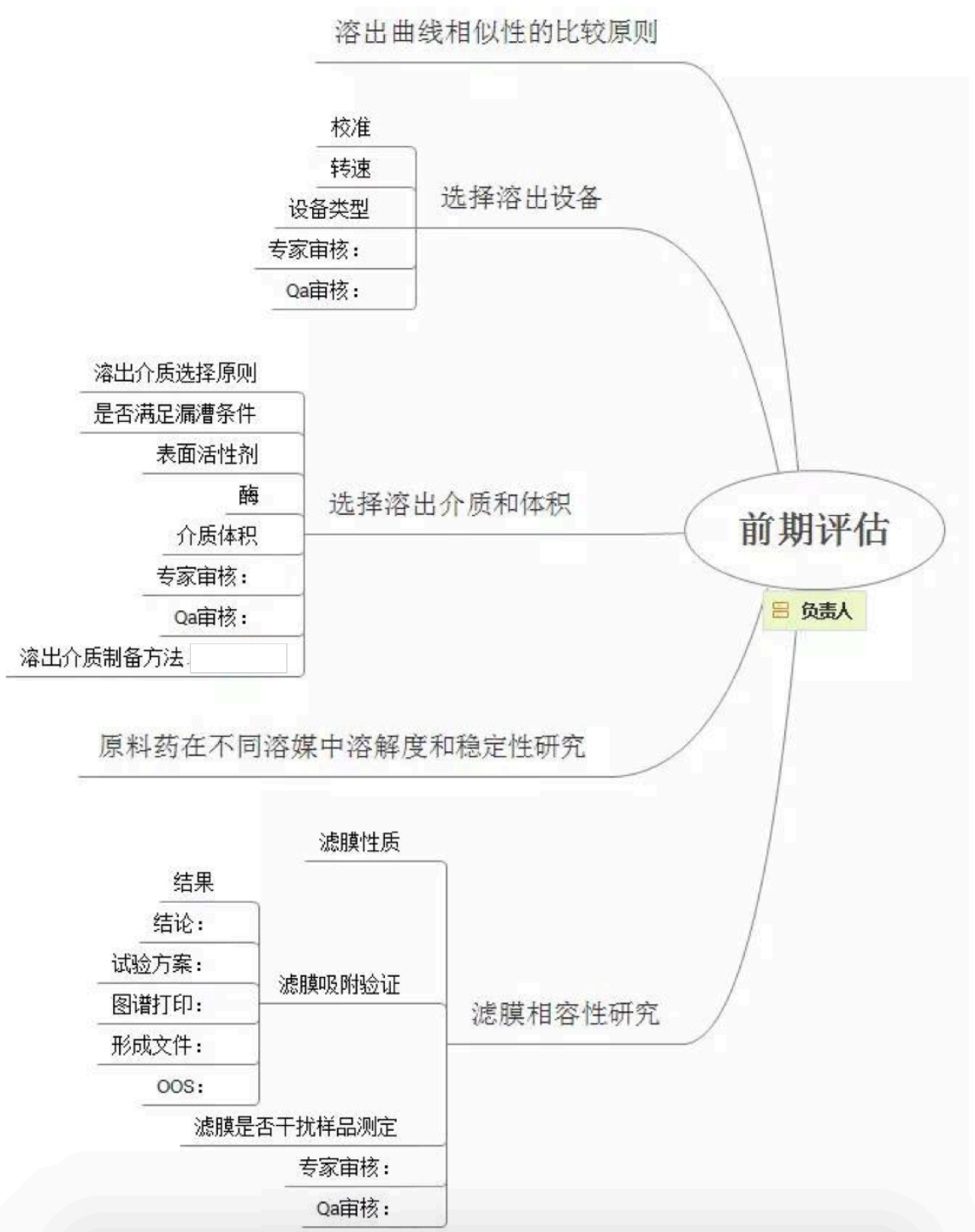
↓

建立“稳定性数据库” ← 影响因素、加速、长期

↓

有条件建立“原辅料信息库” ← 原料晶型、辅料型号、
辅料用量等

一致性评价研究中


溶出曲线相似性的比较原则
校准
转速
设备类型
专家审核：
Qa审核：
选择溶出设备
溶出介质选择原则
是否满足漏漕条件
表面活性剂
酶
介质体积
专家审核：
Qa审核：
溶出介质制备方法
选择溶出介质和体积
前期评估
负责人
原料药在不同溶媒中溶解度和稳定性研究
滤膜性质
结果
结论：
试验方案：
图谱打印：
形成文件：
OOS：
滤膜吸附验证
滤膜是否干扰样品测定
专家审核：
Qa审核：
滤膜相容性研究

第二步：自己动刀

- 处方剖析的“专业性”
- 单因素的“二分法”
- 原始记录的“预见性”
- 阶段总结的“及时性”
- QbD和CTD的“灵活性”

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

➢ 处方剖析专业性

原辅料	RLD	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5	处方6	处方7
原料		5.02	5.02	5	5	5	5	5
淀粉				2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
乳糖		23.19	22.8	15	15	18.5	7.5	7.5
微晶纤维素pH101（内加）		17.39	20.87	15	7.5	15	15	7.5
微晶纤维素pH102（外加）					7.5		8.5	8.5
预胶化淀粉		7.29	7.29	5.5	5.5	5.5	5.5	13
氢化蓖麻油				0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
硬脂酸镁*		0.24	0.24	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
5%聚维酮K30溶液		1.01	1.01					
5%聚维酮K90溶液								
聚维酮K30溶液				3	3	2.5	2.5	2.5
十二烷基硫酸钠（加入浆中）		0.56	0.56	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
聚维酮K30				3	3	5	2.5	2.5
羧甲基淀粉钠		2.29		5	5	2.5		
5	20	61.6	51	2.9	7.6	36.2	14.1	17.7
15	52	72.7	66.6	8.6	14.2	49.2	34.7	45.2
30	76	81.3	78	21.2	31.5	72.6	59.3	69.1
45	86	86.4	84.3	36.2	48.1	81.1	70.7	78
60	90	90.1	88	46.2	60.4	87.5	77.5	83.1
f2		34	40.7	17.9	23.1	54.8	42.1	58.6

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

➢ 单因素二分法

	处方一	处方二	处方三	RLD
羧甲基淀粉钠	10mg	30mg	50mg	
5min	10%	15%	30%	25%
10min	30%	45%	65%	55%
15min	50%	80%	95%	90%
30min	90%	95%	101%	103%
60min	101%	102%	100%	102%

	处方三	处方四	处方五	RLD
羧甲基淀粉钠	50mg	40mg	45mg	
5min	30%	18%	20%	25%
10min	65%	49%	53%	55%
15min	95%	84%	88%	90%
30min	101%	102%	101%	103%
60min	100%	100%	100%	102%

	处方三	处方五	处方六	RLD
羧甲基淀粉钠	50mg	45mg	48mg	
5min	30%	20%	24%	25%
10min	65%	53%	57%	55%
15min	95%	88%	92%	90%
30min	101%	101%	100%	103%
60min	100%	100%	102%	102%

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

➢ 原始记录的预见性

原始记录第一版

	处方一	处方二	处方三	处方四
API				
微晶纤维素				
羧甲基淀粉钠				
交联聚维酮				
硬脂酸镁				
5min				
10min				
30min				
45min				
60min				

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

➢ 原始记录的预见性

原始记录第二版

	处方一	处方二	处方三	处方四
API				
微晶纤维素				
羧甲基淀粉钠				
交联聚维酮				
硬脂酸镁				
5min				
10min				
30min				
45min				
60min				
硬度				
颗粒细粉比				
休止角				
堆密度				

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

➢ 原始记录的预见性

原始记录第三版

	处方一	处方二	处方三	处方四
API				
微晶纤维素				
羧甲基淀粉钠				
交联聚维酮				
硬脂酸镁				
5min				
10min				
30min				
45min				
60min				
硬度				
颗粒细粉比				
休止角				
堆密度				
溶出现象				

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

➢ 原始记录的预见性

品名	崩解现象描述
RLD	投入后，逐渐吸水膨胀并从膨胀处开始崩解出小颗粒；1分半钟后，膨胀为原2倍大，靠近浆处膨胀明显，片子中间有一狭长凹陷，呈线状（略似哑铃形）；两分半钟后，仍呈膨胀块状，逐渐崩塌；五分钟后，仍有明显团块于杯底，呈小山丘状，颗粒随浆蜗旋，小山丘并分散；15分钟后，随颗粒散开，山丘仍存在。。
处方1	投入后，膨胀迅速明显，呈圆球状，崩解出较多颗粒，3分钟即崩解完毕，呈一团颗粒状随浆蜗旋。
处方2	投入后，略崩解膨胀，2分钟后靠近浆处膨胀明显，片子中间有一狭长凹陷，呈线状（略似哑铃形）；后，几崩解完毕，呈颗粒状随浆蜗旋。
处方4	投入后，略膨胀，崩解出颗粒较少，3分钟后，靠近浆处膨胀明显，片子中间有一狭长凹陷，呈线状（略似哑铃形）；3分半钟后，崩塌，颗粒渐多；5分钟后崩解完后，呈一团颗粒状随浆蜗旋。
处方6	一投入，即呈球状，半分钟后即崩解完，呈一团颗粒状随浆蜗旋。
处方7	投入后，从外部逐渐崩解，靠近浆处膨胀明显，片子中间有一狭长凹陷，呈线状（略似哑铃形）；3min时仍可见到明显团；5分钟时，仍可见到小；6分半钟时，呈颗粒状蜗旋。
处方8	一投入即开始崩解，颗粒较大，不到3分钟即崩解完，呈颗粒状蜗旋。

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

➢ 原始记录的预见性

原始记录第四版

	处方一	处方二	处方三	处方四
API				
微晶纤维素				
羧甲基淀粉钠				
交联聚维酮				
硬脂酸镁				
5min				
10min				
30min				
45min				
60min				
f2				
硬度				
颗粒细粉比				
休止角				
堆密度				
溶出现象				
粘合剂配制				
初混				
制粒				
干燥				
总混				
压片				
包衣				

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1			处方8（g）		处方13（g）	处方14（g）		处方15（g）		处方16（g）车间压片方，使用药厂辅料	处方17（g）	处方18（g）	处方19（g）	处方20（g）	处方21（g）	处方22（g）	处方23（g）
3	微晶纤维素		20.6		10.3	10.3	微晶纤维素	103		412.3	10.3	10.3	10.3	10.3	10.3	10.3	20.6
4	羟丙纤维素		6.18		3.1	3.1	羟丙纤维素	30.9		123.7	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	6.18
5	预交化淀粉		15.46		7.8	7.8	预交化淀粉	77.3		309	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	15.46
6	交联羧甲基纤维素纳		5.15		2.6	2.6	交联羧甲基纤维素纳	25.75		103	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	5.15
7	**1%司盘-80醇溶液**		13.14		6.6	6.5	**10%司盘-80醇溶液**	6.6		26.4	0.66	0.66	0.66	0.66	0.66	0.66	1.32
8	PVP K30水溶液	浓度	8%		8%	8%	PVPK30浓度	**8%**		**8%**	**8%**	**10%**	**5%**	**20%**	**5%K90**		**8%**
9		用量	32.4		22.3	17.9	PVPK30用量	160		640	16	16	19.9	18.4	17.8	PVPK30粉末1.28g与API、HPC一起加入到已加入司盘80的辅料中，用水17.8g作润湿剂制粒	33.25
10	司盘80醇溶液加入方式		司盘80喷洒到**API**中，过100目筛，与辅料混合过筛制粒		司盘80喷洒到**除HPC外的内加辅料中**，过80目筛，与HPC及原料混合过筛制粒	司盘80喷洒到**除HPC外的内加辅料和API的混合物**料中，过80目筛，与HPC混合过筛制粒		微晶纤维素、预交化淀粉、交联羧甲基纤维素钠混合过80目筛后加入10%司盘80，混合，再加入API、HPC混合，加8%PVPK30制粒，**30**目筛制粒			同处方15，**20**目筛制粒、**16**目筛整粒	同处方15，**20**目筛制粒、**16**目筛整粒	同处方15，**20**目筛制粒、**16**目筛整粒	同处方15，**20**目筛制粒、**16**目筛整粒	同处方15，**20**目筛制粒、**16**目筛整粒		API与其它内加辅料混合过80目筛后加8%PVPK30制软材，软材再加入10%司盘80醇溶液，20目制粒后干燥18目整粒
11																	
12	二氧化硅		0.31		0.15	0.16		1.55		6.25	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.31
13	硬脂酸		1.55		0.78	0.78		7.73		31	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	1.55
14	硬脂酸镁		1.55		0.78	0.78		7.73		31	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	1.55
15																	
16	共制成		200片		100片	100片		1000片		4000片	100片	100片	100片	100片	100片	100片	200片
17	休止角		39.5°		38.7°	40.0°	休止角	33.1°		36.9°	34.0°	34.8°	38.0°	37.9°	35.6°	35.6°	32.5°
18	筛分径	<80目	40.85%		28.30%	54.40%	<80目	53.70%		78.20%	47.33%	53.59%	52.18%	47.38%	56.14%	61.04%	62.55%
19		65目~80目	15.99%		11.10%	11.50%	65目~80目	22.30%		9.40%	16.03%	12.52%	12.14%	16.02%	11.36%	12.60%	13.45%
20		24目~65目	42.98%		60.20%	34.30%	24目~65目	23.00%		12.40%	24.35%	22.57%	24.93%	27.32%	21.14%	19.31%	16.73%
21		大于24目	0%		0%	0%	大于24目	0.00%		0.00%	10.40%	10.23%	10.05%	9.02%	11.25%	6.53%	6.91%
22	密度	松密度g/ml	0.38		0.378	0.389	松密度g/ml	0.429		0.439	0.420	0.398	0.450	0.498	0.394	0.461	0.429
23		振实密度g/ml	0.502		0.455	0.516	振实密度g/ml	0.503		0.549	0.511	0.491	0.565	0.565	0.473	0.541	0.512
24	卡尔系数		24.30%		16.90%		卡尔系数	14.70%		20.00%	17.78%	18.95%	20.24%	11.84%	16.67%	14.63%	16.33%

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

			处方1 (g)	处方2 (g)	处方3 (g)	处方4 (g)	处方5 (g)	处方6 (g)	处方7 (g)		处方8 (g)	处方9 (g)	处方10 (g)		处方11 (g)	药厂处方		处方12 (g)		处方13 (g)	处方14 (g)
处方	内加	微晶纤维素	10.3	10.3	20.6	20.6	20.6	10.3	10.3	微晶纤维素	20.6	20.6	20.6		20.6	L-HPC		24	微晶纤维素	10.3	10.3
		羟丙纤维素	4.12	5.1	6.18	6.18	6.18	15.5	15.5	羟丙纤维素	6.18	6.18	6.18		6.18	淀粉		12	羟丙纤维素	3.1	3.2
		预交化淀粉	7.73	7.8	15.46	15.46	15.46	16.5	13.4	预交化淀粉	15.46	15.46	15.46		15.46	蔗糖硬脂酸脂		4.8	预交化淀粉	7.8	7.8
		交联羧甲基纤维素钠	1.55	0.5	5.15	5.15	2.1	5.15	8.24	交联羧甲基纤维素纳	5.15	5.15	5.15		5.15	粘合剂 羧甲基淀粉钠		1.2	交联羧甲基纤维素纳	2.6	2.6
	粘合剂（司盘80加入到PVP溶液中）	司盘-80	0.36	0.42	0.72	——	0.11	0.07	0.05	1%司盘-80醇溶液	13.14	13.2	——		13	吐温-80		0.6	1%司盘-80醇溶液	6.6	6.5
		8%PVP K30水溶液	11.2	9.66	30.2	30.3	——	——	——	0.75%吐温-80 8%PVP K30水溶液	32.4	31.7	27.9		30.4	水		73.4	8%PVP K30水溶液	22.3	17.9
		8%PVP K30醇溶液	——	——	——	——	16.2	10.2	6.5		司盘80喷洒到API中，过100目筛，与辅料混合过筛制粒	司盘80喷洒到辅料中，过60目筛，与原料混合过筛制粒	0.75%吐温80加到8%PVP水溶液中作粘合剂制粒		原辅料混合后喷入司盘80后过100目筛（较难过筛）	药厂原处方硬脂酸镁用量为1.4%，压片过程发现黏冲严重，后加至2%后可顺利压片				司盘80喷洒到除HPC外的内加辅料中，过80目筛，与HPC及原料混合过筛制粒	司盘80喷洒到除HPC外的内加辅料和API的混合物料中，过80目筛，与HPC混合过筛制粒
	外加	二氧化硅	0.15	0.16	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31	二氧化硅	0.31	0.31	0.31		0.31	微粉硅胶		1.7	二氧化硅	0.15	0.16
		硬脂酸	0.77	0.77	1.55	1.55	1.55	1.03	1.03	硬脂酸	1.55	1.55	1.55		1.55	硬脂酸镁		2.1	硬脂酸	0.78	0.78
		硬脂酸镁	0.77	0.78	1.54	1.54	1.54	2.06	2.06	硬脂酸镁	1.55	1.55	1.55		1.55				硬脂酸镁	0.78	0.78
		交联羧甲基纤维素钠	——	——	——	——	3.1	——	——												
	共制成		100片	100片	200片	200片	200片	200片	200片		200片	200片	200片			200片				100片	100片
溶出介质pH=6.0			累计溶出量%							参比				参比					参比		
溶出度 (min,%)		5	73.8	74.1	11.0	12.5	23.8	40.2	33.7	16.5	16.4	74.1	80.9	64.2	50.9	69.1	50.7		106.8	69.12	63.3	49.6
		10	101.8	101.2	37.4	33.5	34.5	78.5	72.7	27.5	27.8	101.2	101.6	94.4	92.2	93.5	89.0		109.1	93.47	86.7	88.2
		15	103.1	103.2	60.7	50.9	47.9	100.4	97.0	35.1	36.8	103.2	98.7	97.3	103.7	100.5	96.0		110.2	100.5	89.2	93.9
		30	102.2	99.4	91.0	75.8	97.8	105.3	103.0	51.8	52.6	99.4	97.5	98.1	101.0	98.0	98.2		111.3	98.04	92.5	95.0
		45	102.6	102.7	95.6	93.6	99.3	104.4	101.5	65.5	68.1	102.7	94.4	95.3	103.2	100.1	98.3		120.3	100.15	93.0	95.3
		60	102.0	101.7	96.7	100.8	98.8	102.6	102.3	72.3	75.2	101.7	93.0	92.8	100.1	103.9	100.5		115.0	103.9	93.7	96.3
		90	99.6	102.1	97.5	97.8	96.4	101.8	99.2	75.4	77.4	102.1	90.1	91.5	102.0	103.5	103.7		117.1	103.53	94.7	97.4
		120	100.8	98.8	96.7	96.7	95.7	94.3	95.1	75.3	76.6	98.8	89.4	90.3	100.0	103.6	102.2		116.5			
		F2			17.3	15.5	24.6	41.6	37.5	15.5	16.0		56.1	55.0	52.2		57.4		36.3		55.6	53.4
		F1			25.5	28.7	17.3															
		溶出现象	片子投入杯中即开始溶解，从表面开始，较快地散开为粉末状		投入杯中后一段时间仍为成片状，后期逐渐裂开溶解		片子投入杯中即开始溶解,从中部开始裂开,10-15min溶解完成呈粉末状	片子投入杯中即开始溶解,溶解从表面开始,可见表面有泡状突起,溶出过程有上浮现象.部分固体在浆部上方		处方6和处方7溶出现象相似，均在投入介质中后崩解缓慢，有轻微上浮现象，且45min仍未完全崩解			处方9和处方10溶出现象相似，均在投入介质中后迅速崩解，3min左右即全部崩解；而处方8崩解稍慢，且有上浮现象，5min内完全崩解。				处方11和12投入杯中即开始崩散，参比制剂慢些，约1min左右开始崩解，处方12在5min内全部崩散，处方11和参比制剂在5min左右全部崩散。					处方13和14投入杯中即开始崩散，参比制剂慢些，约1min左右开始崩解，处方13较处方14崩散速度快些,处方13与参比制剂在10min全部崩解,处方14较慢。	

细节决定成败！

■ 一致性评价研究中的

物料名称	处方9		处方10		处方11	
	计划量(g)	百分比（%）	计划量（g）	百分比（%）	计划量（g）	百分比（%）
	5	10	5	10	5	10
淀粉	2.5	5	2.5	5	2.5	5
乳糖	18.5	37	17	34	15	30
微晶纤维素	15	30	15	30	15	30
预胶化淀粉	5.5	11	5.5	11	5.5	11
氢化蓖麻油	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5
硬脂酸镁	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5
聚维酮K30溶液（粘合剂）	2.5	5	4	8	3	6
聚维酮K30	---	---	---	---	3	6
十二烷基硫酸钠	0.5	1	0.5	1	0.5	1
理论片重	50	100	50	100	50	100
崩解现象描述	投入，略崩，上部膨胀，颗粒出，片子呈小山丘状；至10分钟，随崩解进行，底部小团块渐少；14min后，崩完，呈颗粒状涡旋。		投入，略崩，膨胀，颗粒出，片子呈小山丘状；至9分钟，两片已崩完，颗粒涡旋；另一片仍有较大团块沉于底部，14min后，崩完，呈颗粒状涡旋。		投入，吸水膨胀不明显，有少部分颗粒崩出；6分钟，略膨胀，颗粒渐多，片子仍呈小山丘状渐崩解，随颗粒崩出，团块渐小，但并未完全崩解，以此种状态持续。	
工艺描述						
1、粘合剂配制	2.5gK30至25ml水中，其中加入SDS，搅匀至溶解。		粘合剂配制：3gK30至20ml水中，其中加入SDS，搅匀至溶解。		粘合剂配制：4gK30至20ml水中，其中加入SDS，搅匀至溶解。	
2、原辅料混合	称取其它辅料，过80目筛；称取原料，等量递加，再共过60目筛；		称取其它辅料，过80目筛；称取原料，等量递加，再共过60目筛；		称取其它辅料（包括另一半K30），过80目筛；称取原料，等量递加，再共过60目筛；	
3、制粒	逐渐渐加入粘合剂，直至得到合适的软材，再将软材过30目筛。		逐渐渐加入粘合剂，直至得到合适的软材，再将软材过 30目筛。		逐渐渐加入粘合剂，直至得到合适的软材，再将软材过 30目筛。	
4、热风干燥	将制得的颗粒于50度烘箱中烘干约1.5h，水分控制在2%~4.5%，实测为3.22%；		将制得的颗粒于50度烘箱中烘干约1.5h，水分控制在2%~4.5%，实测为2.93%；		将制得的颗粒于50度烘箱中烘干约1.5h，水分控制在2%~4.5%，实测为3.05%；	
5、整粒	整粒：30目		整粒：30目		整粒：30目	
6、总混	加入硬脂酸镁和氢化蓖麻油，共混约2分钟。		加入硬脂酸镁和氢化蓖麻油，共混约2分钟。		加入硬脂酸镁和氢化蓖麻油，共混约2分钟。	
7、压片	压片：平均片重：2.420/24=0.101g；硬度：4.43、6.33、7.16、7.56、7.79、6.41、5.94。		压片：平均片重：2.138/21=0.102g；硬度：6.31、4.15、3.34、4.58、6.75、3.55、4.91。		压片：平均片重：2.318/23=0.101g；硬度：5.67、7.65、6.48、6.40、7.99。	
存在问题	1、烘箱掉下一些小碎屑；2、片间差异大。以5分钟为例，三片溶出度为39.9%、42.9%、25.7%；15分钟为47.1%、52.1%、47.6%。		1、烘箱掉下一些小碎屑，较处方9少。2、片间差异大。以5分钟为例，三片溶出度为21.9%、48.1%、16.5%；15分钟为35.6%、42.5%、35.0%。		1、制软材时，过湿，制粒较困难。	

关键辅料“二分法原则”

细节决定成败！

不要迷失在大数据中！

■ 一致性评价

活用“批分析汇总”

处方号	处方简略描述	批量	结果	结论
处方 1	重现小试处方；并考察崩解剂—羧甲基淀粉钠在处方对溶出度的影响。处方 1 羧甲基淀粉钠为 4%；处方 2 不加羧甲基淀粉钠；处方 3 羧甲基淀粉钠为 2%。	500 片	不相似	羧甲基淀粉钠不是关键因素。
处方 2		500 片	不相似	
处方 3		500 片	不相似	
处方 4	初步重现原研处方—加入淀粉，不加氢化棉籽油，并考察十二烷基硫酸钠：处方 4 的 SDS 比例为 1%， 处方 5 的 SDS 比例为 0.5%，处方 6 的 SDS 比例为 0.2%。	500 片	不相似	在 pH6.0 介质下，溶出曲线未有显著差异。
处方 5		500 片	不相似	
处方 6		500 片	不相似	
处方 7	考察加入氢化蓖麻油对片剂溶出度的影响，并比较聚维酮 K30 和 K90 作为粘合剂的作用与区别。推测氢化棉籽油（药典未收载）在原研处方中的作用为润滑剂，因现无该辅料，考虑到氢化蓖麻油药典中有收载，亦常用做润滑剂，故选其代替。	500 片	不相似	1、无显著区别。2、K90 制得颗粒略粗略硬。
处方 8		500 片	不相似	
处方 9	考察聚维酮 K30 用量及加入方式（内外加）对 XXX 片溶出度的影响。	500 片	相似	聚维酮对 pH6.0 介质的溶出度有显著影响。
处方 10		500 片	不相似	
处方 11		500 片	不相似	
处方 12	考察崩解剂微晶纤维素部分外加对 XXX 片溶出度的影响	500 片	不相似	能改善溶出曲线
处方 13		500 片	不相似	
处方 14	继续考察处方中崩解剂内加和外加的用量。	500 片	不相似	溶出曲线趋势与原研一致，但总体仍偏低。
处方 15		500 片	不相似	
处方 16		500 片	不相似	
处方 17	制软材用去粘合剂：14.9 g，增加了预胶化淀粉	500 片	相似	处方可行
处方 18	种类同处方 17，制软材用去粘合剂 16.98g	500 片	相似	处方可行

■ 一致性评价研究中的项目管理 —— 案例

总结报告是“里程碑”标志

	XXX 医药研究所		
	制剂小试研究报告		
	项目名称：XXXX 片一致性评价药学研究		项目编号：XXX
	报告编号：	报告日期：	页码（Page No.）：1/21

XXXX 片制剂处方工艺小试研究报告

项目代号：XX

项目负责人：陈亭亭

项目实施人：

项目开始时间：

项目结束时间：

目　录

1 项目简介 2
2 项目开发概述 2
3 处方剂型研究 2
4 工艺研究 2
5 原辅料来源及质量标准 2
6 中间体质量标准 2
7 产品质量标准 2
8 安全环保评估 2
9 研究成果 2
10 综合评价 2
11 参考文献 2
12 附录 2
13 报告审核 2

■ 嘎然而止的总结

开启HARD模式！

人、财、物，一个都不能少！

信息收集与分析、数据库的建立是关键！

质量分析的妹子是领导心中永远的痛！

累成狗！

结束语

祝各位嘉宾顺利完成贵公司所有品种的一致性评价后还没减肥成功！

结束语

风暴开始… …