皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则（试行）

二０二一年三月

皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则（试行）

一、概述

皮肤外用药是一类作用于皮肤发挥局部或全身治疗作用的制剂，剂型包括软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、散剂、水剂及洗剂等，其中软膏剂、乳膏剂及凝胶剂处方组成复杂，多为半固体制剂，具有多相、热力学不稳定等特点[5]。本指导原则仅针对局部给药、局部起效的皮肤外用化学仿制药。

本指导原则结合皮肤外用化学仿制药的制剂特点，提出仿制药开发过程中药学研究、非临床研究和生物等效性研究的技术要求，旨在为该仿制药的研发提供技术指导。涉及的一般性问题可参照已发布的相关指导原则执行。

本指导原则仅代表药品监管部门目前对于该类制剂的观点和认识。在符合现行法规的要求下，可采用桥接的研究方法[21-25]，建议提供详细的研究资料或与监管机构沟通。

二、整体研究思路

研究者应全面了解已上市皮肤外用药品的国内外上市背景、安全性和有效性数据、上市后不良反应监测数据，评价和确认其临床价值。

研究者应当按照国家局发布的《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》[4]选择参比制剂。

该类制剂处方工艺较为复杂，应基于产品特征，采取

逐步递进的对比研究策略，首先进行仿制药与参比制剂药学全面对比研究，并在非临床安全性研究的基础上，进行临床等效性研究。

三、处方工艺研究

（一）处方

在处方开发过程中，应结合参比制剂的质量研究概况分析，以产品的关键质量属性（CQAs）为考察指标，对辅料的种类和用量进行充分的筛选研究。

一般认为，仿制药与参比制剂的辅料种类（Q1）及用量（Q2）的基本一致（辅料的用量相同是指仿制药辅料用量为参比制剂相应辅料用量的 95%-105%，如对于参比制剂中含量为 2%(w/w) 的辅料，仿制药的允许范围为 1.9%-2.1%(w/w)），会有助于保证仿制药与参比制剂质量的一致性【10，11，21】。故建议研究者通过查阅参比制剂说明书、专利、文献及适当的处方解析手段，对参比制剂的处方进行分析，并在此基础上对处方进行科学、合理的开发，以使仿制品与参比制剂的辅料种类及用量尽可能一致。

软膏剂、凝胶剂：该类制剂采用均相基质，需注意分析与参比制剂基质类型的差异性，原则上不应改变基质的类型；尤其需要注意可能影响活性物质溶解度、热力学活性或生物利用度的辅料（如溶媒、表面活性剂）种类和用量一致【21】。

乳膏剂、乳剂：该类制剂基质一般由油相和水相组成，需关注与参比制剂的处方差异。原则上应选用与参比制剂类型一致的辅料和处方配比（如关键处方因素：表面活性剂和油水相的配比等），并对工艺条件及关键工艺参数的合理性进行考察。

对主药呈混悬状态的局部外用制剂，应结合参比制剂的粒径与粒径分布、晶型等指标，对仿制药的上述指标进行研究和控制，并通过体外释放和体外透皮试验等手段来确认与参比制剂制剂质量的一致性。

需注意关注辅料对皮肤透过作用的影响，如基质特性、亲脂性溶媒、表面活性剂对皮肤角质层细胞通透性的影响等。对于处方中添加了透皮吸收促进剂的产品，应首先考察其添加的合理性和必要性；其次着重考察透皮吸收促进剂的种类和用量选择的依据，并提供相应的研究资料，关注其对安全性和有效性的影响。

需阐明处方中抑菌剂、稳定剂和抗氧剂等辅料的加入理由，提供其用量筛选研究的资料【10,19】。

（二）生产工艺

鉴于皮肤外用制剂的复杂性，生产工艺对制剂的质量影响较大，建议参考 ICH Q8、ICH Q9 相关要求，对影响关键质量属性的工艺步骤及参数进行充分的研究，以确保产品达到与参比制剂一致的质量水平【1,2】。

1.工艺研究

软膏剂、凝胶剂：需注意对原料的预处理工艺（如微粉化处理）、加入方式及分散手段等进行研究，以保证仿制药与参比制剂中药物晶型、粒度及粒度分布、含量均匀性等关键质量指标的一致。

乳膏剂、乳剂：需对物料加入的顺序、溶解温度、乳化、剪切速度及混合时间等关键工艺参数进行研究，以保证与参比制剂的质量一致性。

2.批量

注册批样品应在商业化生产线上生产，批量应符合以下要求：

乳膏剂/软膏剂/凝胶剂：注册批样品批量参照发布的《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）》执行。

外用溶液剂：注册批样品批量参照发布的《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）》中“2.注射剂/局部用无菌制剂（眼用和耳用制剂）”批量执行。

四、原辅包质量控制

（一）原料药

制剂生产商需结合制剂质量的要求，根据国内外相关指导原则和国内外药典标准，对原料药的质量进行充分研究与评估，制定合理的内控标准，以保证制剂的质量。

对于原料药以混悬形式存在于制剂产品中的药物，应对

其晶型、粒度分布等加以充分研究及控制，以使仿制品达到和参比制剂的质量一致。

（二）辅料

对某些大分子聚合物等关键性辅料，应结合其修饰基团种类、数量、聚合度、分子量分布等特性指标加以控制，同时对批次、供应商等可能会影响质量的因素也应予以关注[6]。

辅料应符合现行版中国药典要求。中国药典未收载的辅料可按美、欧、日等药典标准加以要求。国内外药典均未收载的非关键性外用药辅料，可以参考化妆品、食品标准制定相应的符合药用要求的内控标准。

（三）包材

应根据参比制剂所用包材和产品特点选择合适的包装材料。

原则上，所选择内包材在对产品保护性、功能性方面，应不低于参比制剂所用包材。需根据产品及包材的具体情况，进行必要的相容性研究。应根据产品特性和临床需求选择合理的包材尺寸。

直接接触药品的包装材料和容器应符合国家药品监督管理局颁布的现行版包材标准。

五、质量研究与控制

（一）应根据产品特性和相关技术指导原则科学设计试验，提供充分的研究资料与文献，以证明仿制产品的质量是

均一可控的，且能达到与参比制剂的质量一致。

（二）根据参比制剂的质量概况（QTPP）确立仿制药的关键质量属性（CQAs）。

皮肤外用制剂的 CQAs 一般包括但不限于以下项目：外观、混悬药物的晶型、粒度分布、液滴粒径、流变特性、pH 值、黏度、含量均匀度、微生物限度、有关物质、抑菌剂含量及抗氧剂含量、无菌（用于烧伤（除轻度 I°或 II°外）或严重创伤的无菌制剂）以及体外释放试验（IVRT）和体外透皮试验（IVPT）等[13-15，21]。

1.晶型

原料药的晶型影响到药物的溶解速度，对制剂的制备、释药和稳定性均有着显著的影响。应对仿制品的晶型、制备过程和稳定性研究中的转晶现象加以研究，并阐明晶型变化可能对药物的安全性和有效性的影响。

2.粒度分布和液滴粒径[14，15,21]

药物在混悬状态下，粒径及其分布对药物的溶解度、释放速率可能会有较大的影响。如果可能，应采用多种方法进行粒度分析，与参比制剂进行对比，提供代表性的影像图片，并在稳定性研究过程中考察粒度微观形态的变化。

乳膏剂、乳剂产品为包含油/水两相的热力学不稳定体系，制剂的液滴粒径等指标反映了处方工艺的合理性，并可能会影响到药物的释放性能和透皮性能。建议对仿制品与参

比制剂的液滴粒径进行全面的对比研究，并在稳定性研究中考察液滴粒径的变化趋势。

3.流变学【14，15,21】

应对仿制品与参比制剂的流变特性（包括剪切应力与剪切速率的完整流动曲线，屈服应力和蠕变试验、线性粘弹性响应）进行对比研究。

4.黏度

应按中国药典通则要求，对仿制品与参比制剂的黏度进行对比研究。

5.体外释放试验

半固体药物在体外释放的程度和速度是制剂性能的综合体现，主要用于外用产品的药学质量控制，也可用于药品开发过程中处方工艺的筛选研究。

体外释放试验建议参考国内外相关文献与指导原则（见参考文献 13、15、18、21、22、23）开展相关研究工作。

6.体外透皮试验

体外透皮试验的设计目的是模拟外用药物在生理条件下的透皮过程，以反映外用制剂的质量。

体外透皮试验可参考国内外相关指导原则（见参考文献 13、15、21、22、23）开展相关研究工作。

7.有关物质【12】

重点对制剂的降解产物进行研究。应根据产品的质量特

点，按照相关指导原则以及国内外药典标准情况，科学合理地选择有关物质的检查方法，并提供规范的方法学验证资料。结合指导原则的要求，参考参比制剂的研究信息和国内外药典收载的杂质信息，制定合理的有关物质限度。

（三）应对仿制品与参比制剂进行全面的质量对比研究（包括晶型、粒度及粒度分布、液滴粒径、流变特性、黏度、含量均匀度、pH 值、有关物质等关键质量指标），并提供体外释放对比试验和体外透皮对比试验，以证明二者质量的一致性。原则上应提供多批次参比制剂的质量对比研究数据。

六、稳定性研究[3, 7-9, 16, 17, 20]

皮肤局部外用药的稳定性研究一般包括影响因素试验、加速试验、长期试验和使用中的稳定性试验，其中多数皮肤外用药的加速试验条件宜直接采用温度 30℃士 2℃、相对湿度 65%士 5%的条件进行试验。对采用半渗透性容器包装的制剂，应根据国内稳定性指导原则要求，采用低湿度条件进行稳定性考察。对在低温下制剂形态可能会变化的产品（如乳膏剂等），建议开展低温和冻融试验。可根据外用制剂的临床使用特点和需求，有针对性地开展外用药物的使用中的光稳定性试验。

对于药物以混悬形式存在的软膏剂、凝胶剂等半固体制剂，建议考察稳定性过程中晶型、粒度及粒度分布的变化；对多相热力学不稳定体系，如乳膏剂、外用乳剂等，建议考

察放置过程中液滴大小的变化和融合情况；并承诺在有效期末进行与参比制剂的全面的质量对比研究。对处方中的抗氧剂，建议在稳定性研究中定量地考察其变化趋势。

七、非临床评价

对于皮肤外用仿制药，在非临床研究阶段通常应以参比制剂为对照，进行皮肤刺激性试验和皮肤过敏试验，以提示在安全性方面与参比制剂的一致性。必要时可能还需要采用相关动物（如小型猪）进行皮肤局部药代动力学和系统暴露量比较研究。

八、生物等效性评价

局部皮肤外用仿制药的生物等效性评价，应基于仿制品与参比制剂在药学、非临床、临床方面的全面对比研究数据进行综合评价。临床对比研究的程度应基于局部药物制剂的复杂程度、质量和非临床对比研究等情况，开展相应的临床对比研究，以支持等效性评价。

1.外用溶液剂（真溶液型）：对于外用真溶液剂型的仿制药，如果仿制药与参比制剂的辅料种类（Q1）和用量（Q2）均一致；且至少三批仿制药与多批参比制剂的关键质量属性（CQAs）达到一致，则可提出豁免临床试验的申请。

2.混悬型溶液剂、半固体制剂（如乳膏剂、软膏剂、凝胶剂等）：

（1）应在充分质量对比研究并证明仿制药的质量与参

比制剂质量一致的基础上，再进一步开展临床等效性研究和评价。

（2）如有充分的依据证明仿制药与参比制剂的 Q1 和 Q2 一致，且质量也一致（Q3）的情况下，可基于国外先进监管机构对该具体品种的生物等效性指南（如 FDA 发布的 Guidance on Acyclovir Cream）的相关要求，开展必要的临床研究，如研究者提出豁免的申请，应说明理由并提供支持性研究证据。

（3）如基于现行公认的药学研究技术，Q1 和 Q2 方面仍难以做到完全一致，但可达到 Q3 一致的前提下，应开展临床等效性试验以证明仿制药与参比制剂之间的临床等效性。

3.对于含皮质类固醇激素的外用制剂，可采用皮肤变白试验（skin blanching study）（体内药效方法）来比较仿制药与参比制剂之间的一致性。只有当药物效应对用药剂量的变化有足够的灵敏度，足以检测出两种药品的不同之处时，方可选择此方法。

4.对于局部作用的药物可能会导致全身暴露，且存在一定的全身不良反应风险时（如皮质类固醇激素类产品等），应首先开展仿制药与参比制剂之间人体 PK 对比试验，比较二者在系统暴露方面的一致性，以支持其系统吸收相关的安全性评价。

5.药品说明书的拟定

研究者需检索并追踪参比制剂说明书更新情况，参照参比制剂最新版说明书，拟定仿制药说明书。

九、参考文献

1.ICH Q8: Pharmaceutical Development. August, 2009

2.ICH Q9: Quality Risk Management, 2005

3.ICH Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products. 2003

4.国家药品监督管理局药品审评中心《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》（2019 年 11 月）

5.中国药典 2015 年版四部，通则 0109 软膏剂、乳膏剂，通则 0114 凝胶剂，通则 0115 散剂，0117 搽剂

6.CDE: 常用药用辅料数据库（http://www.cde.org.cn/drugInfo. do?method=init&frameStr=1）

7.国家食品药品监督管理总局：总局关于发布化学药品新注册分类申报资料要求（试行）的通告（2016 年第 80 号）

8.国家食品药品监督管理总局.《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》（2015 年第 3 号）

9.中国药典 2015 年版四部，通则 9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则。

10.USA, 21 CFR §314.94.

11.FDA: Guidance For Industry: ANDA Submissions-Refuse-to-Receive Standards. December 2016

12.FDA: ANDA Submissions-Refuse-to-Receive for lack of Justification of Impurity Limits Guidance For Industry. August 2016

13.USP42 General Chapters <1724>: Semisolid drug products-performance tests.

14.USP42 General Chapters <3>: Topical and transdermal drug products-product quality tests.

15.FDA: Draft Guidance on Acyclovir, December 2016

16.FDA: Guidance for Industry: ANDAs Stability Testing of Drug Substances and Products. June 2013

17.FDA: Guidance for Industry: ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products -Questions and Answers. May 2004

18.FDA: SUPAC-SS: Nonsterile Semisolid Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation. May 1997.

19.EMEA, CPMP: Note for guidance on inclusion of antioxidants and antimicrobial preservatives in medicinal products. January 1998

20.EMA, CPMP: Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products. September 2001

21.EMA, CHMP: Draft guideline on quality and equivalence of topical products. December 2018

22.PMDA:局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）

の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドラインについて。2010 年 11 月

23.PMDA: 局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン Q&A。2010 年 11 月

24.PMDA:局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン

25.PMDA:局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン Q&A