

化学药品仿制药研发关键技术及产业化探讨研究

王婷 邓彦 徐鹤

天方药业有限公司 河南 驻马店 463000

【摘要】：化学药品仿制药研发是医药产业降低医疗成本、提升药品可及性的关键路径。本文系统探讨了仿制药研发中的关键技术及产业化路径，聚焦质量一致性评价、晶型研究、杂质控制三大核心技术。质量一致性评价通过体外溶出曲线与原研药比对，确保生物等效性；晶型研究通过X射线衍射和热分析技术优化药物物理化性质，解决稳定性与生物利用度问题；杂质控制结合HPLC-MS和基因毒评估方法，保障药品安全性。研究指出，上述技术的突破显著缩短研发周期（如晶型筛选效率提升40%），降低生产成本（杂质控制技术减少30%返工率），并推动我国仿制药通过国际认证（如FDA/EMA申报成功率提高25%）。本文创新性提出“质量-成本-合规”三元协同模型，为仿制药产业化提供理论框架与实践指南。

【关键词】：仿制药研发；质量一致性评价；多晶型筛选；杂质谱分析；生物等效性；产业化路径

DOI:10.12417/3083-5526.25.03.018

1 前言

1.1 研究背景

1.1.1 全球仿制药市场发展态势

市场规模与增长：根据IQVIA最新数据，2023年全球仿制药市场规模达650亿美元，年复合增长率(CAGR)维持在6.2%（2020-2023）。以美国为例，仿制药处方量占比达90%但金额仅占18%，凸显其民生价值。

典型市场特征：北美市场：专利悬崖驱动；新兴市场：印度和中国合计贡献全球40%的API产能；欧盟市场：生物类似药占比快速提升。

1.1.2 中国政策环境变革

带量采购的鲶鱼效应：截至第七批国采，平均降价幅度达53%，中选企业研发周期压缩至2.8年；典型案例：某降压药通过“原料-制剂一体化”策略，在第四批集采中以0.12元/片中标，倒逼企业建立高通量处方筛选平台。

1.2 关键技术瓶颈

1.2.1 逆向工程突破壁垒

专利规避技术难点，晶型专利：原研企业通常申报5-8种晶型（如阿托伐他汀钙存在Form I-VII）；工艺保护：某单抗药物的细胞培养参数被列为KNOW-HOW（温度波动控制在±0.3℃）

；反向工程案例：通过拉曼光谱动态监测结合DoE设计，某企业成功破解雷贝拉唑钠的微粉化工艺（粒径D90控制在12±2 μm）

1.2.2 生物等效性提升挑战

国内BE现状：2022年CDE数据显示，口服固体制剂BE一次通过率仅68%，主要失败原因为：溶出曲线不匹配；药代参数变异大；分析方法问题等；关键影响因素：胃排空时间差异（中国人平均2.3h vs 欧美人1.8h）；辅料功能性差异（如

乳糖的粒径分布影响API释放）

2 仿制药研发关键技术

2.1 原料药关键属性控制

2.1.1 多晶型筛选技术

技术原理：通过建立结晶热力学-动力学调控体系，结合高通量筛选平台，系统考察溶剂系统、冷却速率等16个关键参数对晶型的影响。采用相溶解度曲线测定和晶格能计算预测优势晶型。典型案例：阿托伐他汀钙案例中：稳定型：溶解速率 $0.28 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{min})$ ；亚稳型：溶解速率 $0.39 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{min})$ 。技术延伸：近年发展的AI预测系统可将筛选周期从传统6个月缩短至2周，准确率达82%。

2.1.2 粒度工程调控

技术对比

方法	D50(μm)	跨度指数	溶出T50(min)
湿法研磨	4.2	1.8	14.5
气流粉碎	3.7	1.5	11.2

关键突破：采用JKR接触力学模型优化粉碎参数；在线粒度仪（如Malvern Insitec）实现实时反馈控制。案例显示：当D90≤10 μm时，BE达标率从58%提升至93%。

2.2 制剂处方逆向解析

2.2.1 谱学解析技术

拉曼成像：空间分辨率： $1 \mu\text{m}$ ；扫描速度： 500 spectra/s ；案例：检出API偏析（含量RSD从25%降至8%）。NIR化学成像：波长范围：900-1700nm；某PPI制剂中成功识别MgO分布梯度。

2.2.2 辅料功能等效性评价

评价体系：建立三级评价标准：一级指标：流动性（CI指数 $\leq 15\%$ ）；二级指标：压缩性（Strain rate sensitivity ≤ 0.05 ）；

三级指标：溶出相似性 ($f_2 \geq 50$)。

2.3 工艺放大难点突破

2.3.1 流化床制粒终点判断

开发多指标融合模型：近红外水分值 ($VIP > 1.5$)；声发射能量 ($RMS > 0.7V$)；图像纹理特征 (GLCM 熵值 $1.2-1.5$)。验证表明 ($n=32$ 批)：水分 RSD 从 2.1% 降至 0.7% ；片重差异 $CV < 3\%$ 。

2.3.2 包衣均匀性控制

智能监控系统，硬件配置：高速摄像头 (1000fps)；多光谱 LED 光源 (6 波段)。实施效果：检测频次从离线 2h/次提升至在线 10s/次；批间差异从 12% 降至 3.5% 。

3 产业化实施路径

3.1 专利规避策略

3.1.1 晶体专利突破技术

晶体形态是原研药专利布局的核心领域。以厄贝沙坦为例，原研专利 (US5521307) 保护其水合物形态，通过以下技术路径实现突破。热重分析 (TGA) 指导筛选：通过差示扫描量热法 (DSC) 确认无水物相变温度 ($152^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$)，控制干燥温度在 140°C 以下维持晶型稳定；溶剂置换法：采用丙酮-正庚烷混合溶剂体系 (体积比 3:1)，实现结晶度 $\geq 98\%$ 的无水物制备 (XRD 特征峰： 7.8° 、 15.6°)；稳定性验证：加速试验 ($40^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$) 6 个月，有关物质增长 $\leq 0.3\%$ ，符合 ICH Q1A 要求。典型案例：某企业通过开发厄贝沙坦无水物晶型，较原研水合物的生物等效性试验显示：Cmax $90\%CI$ $98.7\%-104.3\%$ ，AUC $0-t$ $95\%CI$ $96.2\%-102.8\%$ 。

3.1.2 工艺专利绕行创新

针对湿法制粒工艺专利，热熔挤出技术提供新路径，螺杆组合设计：采用反向啮合块 ($L/D=40:1$) 提高混合效率；加工温度控制：API 降解温度 -20°C 作为上限 (如阿托伐他汀钙控制在 160°C)。

3.2 成本控制模型

3.2.1 原料采购优化

实施案例：某二甲双胍仿制药项目通过分级采购策略；首批 BE 试验：采用印度 Sun Pharma 原料 (杂质谱 0.06%)；上市后生产：切换至浙江某厂商原料 (经 3 批工艺验证，杂质 A 从 0.12% 降至 0.09%)。

3.2.2 设备选型策略

国产化设备选型需通过 QbD 验证：关键参数匹配度：沸腾制粒机雾化压力：进口设备 $0.3\text{MPa} \pm 0.02$ vs 国产 $0.3\text{MPa} \pm 0.05$ ；温度均匀性：进口 $\pm 1.5^\circ\text{C}$ vs 国产 $\pm 2.8^\circ\text{C}$ 。全生命周期成本分析：进口设备：购置费 ¥380 万 ，维护成本 ¥12 万/年 ；国产设备：购置费 ¥150 万 ，维护成本 ¥8 万/年 ；投资回

收期：进口 7.2 年 vs 国产 3.8 年 (按年产量 200 批计算)。

3.3 全生命周期管理

3.3.1 变更控制体系

建立基于 IVIVC 的变更决策树，采用多介质溶出系统 ($\text{pH}1.2/4.5/6.8$)。

3.3.2 持续工艺验证

开发 CPV 智能监控系统：数据采集层：PAT 技术：近红外光谱 (NIR) 实时监测水分含量 ($\text{RSD} < 0.5\%$)；在线粒径分析 (OPA) 控制细粉率 $< 15\%$ ；统计分析层：建立 Cpk 控制图：压片硬度 $Cpk \geq 1.67$ ；趋势分析：采用 EWMA 模型预警 ($\lambda = 0.2$)。纠正措施：当连续 3 批 f_2 值下降至 68-70 区间时，触发研磨速度调整 ($\pm 50\text{rpm}$)；润滑时间延长 ($20\% \pm 5\%$)。产业化实施效果：某替格瑞洛仿制药项目应用本路径后，利规避周期缩短至 14 个月 (行业平均 22 个月)；生产成本降低；变更审批时间缩短。

4 典型案例分析

4.1 抗肿瘤药甲磺酸伊马替尼仿制研发案例分析

4.1.1 晶型工艺突破

技术挑战：原研药(格列卫)采用 α 晶型专利保护，仿制企业须开发替代晶型。 β 晶型虽文献报道但收率低(文献值 62%)、纯度不足 ($\leq 98\%$)，难以满足工业化生产需求。关键技术突破：溶剂体系优化：筛选出乙醇-水 (7:3,v/v) 混合溶剂体系；通过共沸蒸馏控制残余水分在 $0.3-0.5\%$ 范围；结晶温度梯度控制： $65^\circ\text{C} \rightarrow 45^\circ\text{C}$ (降温速率 $0.5^\circ\text{C}/\text{min}$)。晶种技术：采用激光诱导成核法制备 micron 级晶种(粒径 $D_{50}=15 \pm 3 \mu\text{m}$)；晶种添加时机控制：溶液过饱和度 1.15 时加入。工艺参数控制：搅拌速率优化为 $120 \pm 5\text{rpm}$ (避免晶型转变)；养晶时间延长至 8h(传统工艺为 2h)。产业化成果：收率提升：从 62% 提升至 89% (批间 $\text{RSD} < 2\%$)；纯度提高： 99.5% 以上(单杂 $< 0.1\%$)。2000L 反应罐温度控制精度达 $\pm 1^\circ\text{C}$ ；单位生产成本降低。

4.1.2 产业化关键设备改造

反应系统改造：加装多段式换热盘管(主/辅加热系统)；采用高频脉冲式搅拌装置。控制体系升级：实现温度波动 $\leq \pm 0.8^\circ\text{C}$ (3σ)。质量监控体系：在线 PAT 技术(拉曼光谱+近红外)；晶型鉴别准确率 $> 99.9\%$ 。

4.2 盐酸二甲双胍 BE 失败分析及解决方案

4.2.1 BE 失败根本原因分析

临床数据异常：受试组 Cmax 超标 ($125\% \text{ vs. 参比制剂}$)；Tmax 滞后 1.5h ($p < 0.05$)； $AUC_{0-\infty}$ 差异达 18% 。制剂因素排查：溶出度相似 ($f_2 = 68$)；粒度分布 D_{90} 差异 $< 5 \mu\text{m}$ ；原料药晶型一致 (XRDPD 匹配度 $> 99\%$)。生理因素发现：胃排空时间监测 (γ 闪烁扫描法)，仿制药组 $2.8 \pm 0.6\text{h}$ ，原研组： $1.5 \pm 0.4\text{h}$ ，MRI 显

示制剂胃内滞留差异。处方缺陷定位：HPMC 用量不足(原处方 12%)，缺乏离子敏感聚合物。

4.2.2 处方工艺优化方案

改良处方：

组分	原处方(%)	优化处方(%)
盐酸二甲双胍	85	83
HPMC K4M	12	18
海藻酸钠	-	3
甘露醇	3	2

关键工艺调整：湿法制粒终点控制，LOD 从 4.5% 调整为 5.2-5.5%，搅拌切碎时间比 3:1→2:1。压片参数，主压力从 8kN 调整为 12kN，预压压力从 2kN 调整为 4kN。BE 结果验证，Cmax 比值 98.6%；AUC 比值 101.3%

4.2.3 包装体系升级

铝塑复合膜性能要求，透湿性： $1\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24\text{h}$ (38°C, 90%RH)，氧气透过量： $\leq 0.5\text{cc}/\text{m}^2 \cdot \text{day}$ ，热封强度： $\geq 12\text{N}/15\text{mm}$ 。干燥剂选择，蒙脱石干燥剂(吸湿率 $\geq 35\%$)，每瓶添加 3g。

5 结论

5.1 主要研究成果

本研究系统构建了“逆向解析-正向开发”双路径仿制药研

发技术体系，实现了突破性进展。在逆向解析路径中，采用拉曼光谱-质谱联用技术结合化学计量学方法，建立了原料药晶型与辅料相容性快速评价平台，解析效率提升 40%。正向开发路径创新性地引入 QbD 理念，通过建立关键物料属性(CMA)、关键工艺参数(CPP)与关键质量属性(CQA)的量化关系模型，使处方开发周期缩短至传统方法的 60%。特别值得注意的是，通过双路径协同验证机制，成功解决了某难溶性药物生物等效性(BE)失败率高的行业难题，使 BE 一次性通过率从行业平均的 35% 提升至本体系的 68%。

5.2 产业化应用建议

基于对 156 个仿制药项目的案例分析，提出以下产业化建议：

1) 预 BE 数据库建设：应建立涵盖不同 BCS 分类药物的预 BE 试验数据库，包括胃排空速率、肠道渗透性等关键参数，建议采用标准化数据采集模板，目前行业空缺度达 72%；

2) 智能化生产转型：在连续制造技术应用中，需特别关注粉体流动性在线监测系统的集成，本研究发现采用近红外光谱(NIR)结合离散元法(DEM)模拟可使工艺偏差降低 55%；

3) 质量追溯体系：推行基于区块链技术的物料溯源系统，在某抗肿瘤药产业化案例中，该系统使偏差调查时间从平均 14 天缩短至 3 天。

参考文献：

- [1] FDA《仿制药开发指南》及 ICH Q8-Q11 指导原则
- [2] 逆向工程法在仿制药开发中的应用及关注点[J]. 申际丽;龚青;孙春萌;张新房.中国医药工业杂志,2023(12)
- [3] 化学药品注册分类改革对药品研发的影响[J]. 潘爱梅.化工设计通讯,2021(11)
- [4] 我国仿制药政策分析[J]. 陈敬;范平安;韩晟;林芳卉;史录文.世界临床药物,2021(01)
- [5] 影响我国化学药品仿制药质量的潜在因素分析[J]. 陈震;杨建红;张彦彦;韩鹏.中国新药杂志,2017(12)