

复杂制剂开发过程合规性探讨

宋波, 黄莺, 李珊(国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 北京 100044)

摘要:目的 为复杂制剂开发过程合规性建设提出建议,推动复杂制剂开发过程中的合理性和规范性。方法 梳理了复杂制剂开发过程特点及难点,结合药品生产质量管理规范(GMP)技术要求和核查关注要点,分析复杂制剂开发过程常见不合规情形,提出合规建议。结果 复杂制剂的开发常受限于辅料、器械、制药设备等,对人员素质要求较高,多采用创新的生产工艺或在常规生产工艺中引入新的技术,且制备工艺复杂、质量控制参数多、常需要委托生产或委托检验等。部分复杂制剂持有人是新兴的高新技术企业,缺乏全生命周期质量管理经验,企业在关键人员培训、辅料使用及变更、设备验证、工艺变更、技术转移、偏差管理、委托研究、数据可靠性等方面常会出现不足。结论 基于复杂制剂产品开发过程特点和注册核查重点,申请人需要加强质量管理,确保复杂制剂的开发过程科学、合理、规范,保障复杂制剂安全性和质量可控性。

关键词:复杂制剂;质量管理;开发过程;合规性

doi:10.11669/cpj.2024.08.012 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)08-0750-05

Discussion on Compliance of Complex Formulation Development Process

SONG Bo, HUANG Ying, LI Shan(*Center for Food and Drug Inspection of National Medical Products Administration, Beijing 100044, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide suggestions for the compliance construction of complex formulation development processes, and promote the rationality and standardization of complex formulation development processes. **METHODS** Sorted out the characteristics and difficulties of the complex formulation development process, combined with the GMP technical requirements and verification focus, analyzed the common non-compliance situations in the complex formulation development process, and proposed compliance suggestions. **RESULTS** The development of complex formulations is often limited to excipients, instruments, pharmaceutical equipment, etc., with high requirements for personnel quality. Innovative production processes are often adopted or new technologies are introduced into conventional production processes, and the preparation process is complex with multiple quality control parameters, often requiring commissioned production or inspection. Some holders of complex formulations are emerging high-tech enterprises that lack experience in full lifecycle quality management. Enterprises often experience deficiencies in key personnel training, auxiliary material use and changes, equipment validation, process changes, technology transfer, deviation management, commissioned research, and data reliability. **CONCLUSION** Based on the characteristics of the complex formulation product development process and the key points of registration verification, the applicant needs to strengthen quality management, ensure the scientific, reasonable, and standardized development process of complex formulations, and ensure the safety and quality controllability of complex formulations.

KEY WORDS: complex formulation; quality assurance; development process; compliance

《药品管理法》实施后,国内制药行业监管趋严,且新法鼓励企业创新,以避免低水平仿制重复,这要求制药企业进行创新转型,比如可利用复杂制剂技术和新型药物递送系统等新型制剂技术,开发复杂制剂产品,提高药物的安全性、有效性和顺应性。高技术、高壁垒的复杂药物制剂研究已成为药物改良创新的前沿^[1-2]。

《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》^[3]

中提到脂质体、微球、微乳、长效或缓控释制剂、吸入制剂等复杂制剂是注册核查中风险制剂品种,若采用创新的生产工艺或在常规生产工艺中引入新的技术,或复杂制剂本身为改良型新药或创新药,则均会被认定为高风险品种,因此制药企业必须重视复杂制剂全生命周期质量管理,做好药品质量第一责任人,通过真实、合规的开发过程,确保复杂制剂的安全性及质量可控性。

作者简介:宋波,男,硕士研究生,工程师 研究方向:药品制造及药品监管 Tel:(010)68441669

本文旨在通过分析复杂制剂开发过程中的特点,并基于复杂制剂的特性和核查要点提出质量管理策略,以为复杂制剂开发企业提供一些参考,以保证复杂制剂开发过程中的科学性和规范性,推动更多的在研复杂制剂产品快速上市,更好地满足患者多元化用药需求。

1 复杂制剂特点

复杂制剂是指那些技术难度大、制备工艺较复杂的非常规制剂,一般具有释药模式可控、符合药体内吸收或利于发挥产品药效等特点^[4-6],包括复杂口服速释、缓控释等调释给药系统制剂(如渗透泵制剂、胃滞留制剂等),复杂注射剂(如注射用脂质体、微球、纳米粒等),原位凝胶眼用制剂,经皮和黏膜复杂给药制剂,经口、鼻吸入制剂,复杂药械组合制剂等。

复杂制剂特殊的产品特征以及缓控释需求,注定了复杂制剂的开发难度远大于一般创新制剂^[7]。复杂制剂开发对人员素质要求高,做好复杂制剂需要复合型领军人才科学地进行顶层设计,需要高端人才对基础研究和成果转化进行统筹把握,需要基础知识扎实、操作技能熟练的员工确保科学技术可稳定、连续地转化为产品^[8]。

在复杂制剂开发过程中,辅料、给药器械对产品的有效性可能会起到决定性的作用,制药设备会影响对工艺参数的控制,进而会影响产品的稳定性和有效性,因此在复杂制剂开发过程中更换辅料、给药器械生产商或种类,以及更换不同工作原理或不同规模的设备时,要充分评估此类变更的可行性^[9]。

复杂制剂的关键操作会对产品的质量造成较大影响^[10-11],且由于复杂制剂产品特殊性,需关注的关键质量属性(CQA)一般较多,为了保障复杂制剂的质量,需要对产品CQA进行严格控制^[12-14]。此外,复杂制剂开发过程可能涉及质量标准升级,企业需考虑标准制定及标准升级的科学性。

复杂制剂开发过程规范化是保证临床用药安全的必然要求,制药企业应基于复杂制剂品种特点,加强对复杂制剂关键参数控制、关键人员管理及培训、辅料使用及变更、设备验证、工艺变更、技术转移、偏差管理、委托研究、质量标准升级等方面的管理,重视对数据和记录的管理,持续完善质量管理体系。

2 复杂制剂注册核查重点及开发过程合规性建设

鉴于复杂制剂品种特点,在注册核查时除了对厂房、设施、原辅包生产商管理、对照品及参比制剂管理等进行常规检查外,另需重点关注复杂制剂产品关键质量参数控制、关键人员管理及培训、辅料使用及变更、设备验证、工艺变更、技术转移、偏差管理、委托研究等方面,对上述内容的原始资料进行数据可靠性的核实和实地确证,对申报品种的商业化生产条件和能力进行实地核查,核实申报资料的真实性,核实商业化生产规模下相关生产和质量控制活动与申报资料的一致性。

通过对近几年化学药研制和生产现场核查工作的实施情况及发现的主要问题归纳和整理分析,发现复杂制剂开发过程存在典型问题有^[15-16]:

①企业缺少关键性质量管理文件,缺少质量标准管理、实验记录与数据管理等文件。②人员培训不到位,相关人员不熟悉操作流程或管理要求,同类问题反复发生。③仪器设备校验不规范,部分关键仪器未校验或验证范围未涵盖实际使用范围,自校的标准器具精度不满足要求,校验条件或限度不满足检验规程要求。④前期研究不充分,注册过程中持续变更,部分品种工艺验证不充分、设备验证确认存在不足。⑤技术转移方案或计划内容不全,未明确接受标准,未对变更事项、人员、设备、工艺、物料等因素进行评估,未说明辅料型号、对照品、色谱柱及其他特殊要求。工艺转移研究不充分,部分企业对产品技术转移理解不够,生产工艺转移不充分或未成功即开展商业规模生产工艺验证,工艺验证中出现偏差无法找到根本原因。检测方法转移不充分,造成对检验结果超标,企业未采取措施对产生的复测数据进行有效的管理,未评估对研究结果的影响。⑥不重视共线生产风险评估,分阶段委托生产组织模式共线品种多、生产线和设备更复杂,受托企业同时承担其他品种的生产,无法做到对新增品种进行共线生产可行性评估。⑦申请人与受托单位之间分段生产的职责划分不明,对委托生产的原料药或制剂的变更、偏差管理不完善,对委托单位的质量审计不充分等。

企业在复杂制剂开发过程中,需确保产品从立项、实验室处方工艺开发、中试放大、临床样品制备、工艺验证、商业化生产等整个生命周期科学、合理、规范,符合《药品管理法》《药品注册管理办法》及

《药品生产质量管理规范(2010年修订)》等的要求。

2.1 关键人员管理及培训

复杂制剂产品中,处方工艺及制备过程比较繁琐,如果技术人员或操作人员对产品的理解和控制不足,则很难确保持续稳定地制备符合质量要求的产品,而人员培训工作可以确保技术人员及一线操作人员及时了解产品特点及注意事项,避免出现不必要的操作失误情形,因此关键人员的任职资格及接受培训情况是复杂制剂注册核查中的关注要点之一。

复杂制剂开发及生产相关人员应具有广泛的专业知识,较强的识别问题和处理问题的能力,并能对影响药品质量的各个环节层层把关,这些都需要对质量管理人员、技术人员及具体生产操作人员加强多学科针对性的培训,以提高相关人员对风险获益的认知能力和实践操作水平。

复杂制剂开发过程中在人员管理及培训方面需做到:企业建立的质量检验机构、人员应与对应产品质量管理的需求相适应,与药品质量管理相关的机构和关键人员职责描述应明确;应适时对技术人员的岗位匹配度进行评估,药学技术人员、工程技术人员及相应的技术工人应具备任职资格,且具备一定的实践经验并接受过相关专业培训;应定期对不同阶段、不同时期、不同熟练程度的员工开展有针对性的培训,培训课程应合理,培训方法应恰当,应对培训效果进行评价,需建立个人培训档案,应周期性地培训总结等。

2.2 技术转移

技术转移是指在研发单位和生产单位之间进行处方工艺、质量分析方法等的转移,或在不同生产单位之间进行这些技术转移的过程。复杂制剂对生产工艺过程控制 and 产品质量控制方面要求较高,而且批量放大过程可能直接影响产品质量,因此在产品的技术转移过程,包括处方考察及优化、工艺参数控制、中试放大等,都必须有全面透彻的理解并对整个处方和工艺的关键部分能有效地加以控制,且需要充分评估转移可行性,制定合理的转移方案并遵照实施,才能确保整个转移过程不出问题,因此,复杂制剂注册核查需重点关注技术转移过程的规范性和完整性。

为确保技术转移过程的合规,复杂制剂开发过程中在技术转移方面需注意:技术转移中应对人员、设备、工艺、物料等因素进行科学评估,并制

定降低风险的相应措施,技术转移过程应有相关文件和完整的记录;应制定相应的工艺规程,工艺规程应经过审核、批准,生产过程应按照批准的工艺规程进行操作;原辅料和直接接触药品的包装材料应具有合法来源并与申报资料一致,使用时间、使用量应与样品制备情况相匹配;成品质量标准、质量控制的检验方法应经过验证,并向质量控制部门(QC)规范转移;技术转移完成后的工艺验证应支持商业化批量生产的关键工艺参数,技术转移过程应能得到与中试或者实验室规模相当质量的产品;若存在共线产品,应对产品共线带来的影响进行充分评估,且要建立有效的清洁程序并进行充分验证等。

2.3 变更控制

鉴于复杂制剂处方工艺复杂性,产品质量与原辅料来源、设备规模及工作原理、操作工艺、关键参数息息相关,细微的变更可能就会对产品的安全性、有效性、质量可控性带来明显的影响,因此,复杂制剂注册核查过程中需关注企业变更过程的科学性、合理性,变更记录的完整性和准确性。

为规范变更过程,复杂制剂开发过程中在变更控制方面需做到:变更控制程序规定应合理,变更分类标准应明确,应有变更计划、变更风险评估报告;应评估变更对产品工艺或质量控制参数的影响,对产品安全性、有效性的影响;若涉及到原辅料生产商变更,应进行合理评估并进行必要的验证,应对新生产商进行了审核并建立档案;变更后的设备、原辅料及包材、处方工艺、批量信息应与申报资料一致,或应按照变更管理办法向监管机构如实申报;变更控制报告及记录信息应完整,如季度回顾报告应包括对上一季度主要变更的回顾等。

2.4 偏差管理

复杂制剂在中试放大、工艺验证或商业化生产时易受设备变化、批量变化、最佳工艺参数变化、操作人员调整甚至外界环境等的影响,可能会出现偏离预期结果的情况出现,因此复杂制剂生产企业尤其要注意对偏差的管理,评估偏差对产品质量的潜在影响。

偏差管理要点包括偏差的定义、分级、处理流程、原因分析、影响评估、处理措施与跟踪、编号与台账管理、定期分析等方面。复杂制剂开发过程中偏差管理方面需注意:应制定偏差调查程序,要按照程序启动偏差调查;偏差的分类应合

理,偏差调查应及时、充分,对偏差根本原因的判定应合理、应有科学依据支撑;偏差调查记录信息应完整,纠正和预防措施应有效,对该产品或其他产品的其他批次的影响应进行充分评估;应进行定期的偏差趋势分析等。

2.5 数据可靠性

复杂制剂需要控制的质量属性及关键参数较多,而这些关键信息是确保复杂制剂安全性、有效性、质量可控性的基础。注册核查过程中,会核对企业注册申报资料中的数据与原始记录的一致性,就数据产生的真实性、逻辑完整性、可追溯性,乃至科学性、合理性等进行重点检查。

复杂制剂开发过程中关键质量属性的数据可靠性方面需注意:样品制备记录、检验记录等关键记录信息应完整,记录应及时、准确、规范,不能存在转抄记录或伪造记录情况;关键质量属性确定的实验室条件、实验操作时间、研究实验数据应与申报资料一致;商业化规模工艺验证关键参数、中间体及成品质量控制要点的数据应与申报资料一致,不能修改试验数据及选择性使用数据;具有数字信号处理系统设备应开启审计追踪功能,关键数据应能溯源且完整;具备计算机化系统的试验设备,每名用户应有独立的账号密码,数据需确保能归属到具体的操作人员等。

设备相关验证与确认报告与记录应一致,验证时间需对应,不能存在逻辑性问题,设备验证数据应与品种生产批量相匹配;数据的采集、计算、审核、备份、保存、归档等应合理,能对数据进行有效管控;应对计算机化系统设备进行分类管理,需按规定的周期进行设备校准与确认,使用时应确保在有效期内;计算机化分析仪器的系统验证、权限与分级管理应合理,高效液相色谱仪(HPLC)积分参数与积分方法修改的规定应合理等。

2.6 委托研究

基于复杂制剂的开发特点,制药企业还需重视复杂制剂企业委托生产及委托检验情况。部分复杂制剂开发企业为高新技术公司或医药研发合同外包服务机构(CRO)公司,缺少生产管理经验或不具备自行生产的能力,而通过委托生产,复杂制剂研发企业可以与生产企业或销售企业进行合作,共同将产品推向市场。

此外,复杂制剂在开发过程中,通常需要对产品的晶型、玻璃化转变温度、粒径形态、微观结构进行研究或控制时,需要用到 X 射线衍射仪、差示

扫描量热仪、透射电镜、扫描电镜、拉曼光谱仪等高精尖设备。鉴于此类设备使用率较低,企业若购买自用,成本很高,因此企业通常会选择高校、研究所或专门检测机构进行委托检验。根据新的《药品管理法》和《药品委托生产质量协议指南(2020年版)》,药品上市许可持有人需对药品整个生命周期的质量全面负责,确保委托过程不会对产品的质量造成影响。

复杂制剂开发过程中委托生产或委托研究方面需注意:委托研究应合规,委托双方应签有委托合同或质量协议,双方签订的合同或协议应明确药品委托范围,应明确双方各自的责任和义务;委托方应建立了足以应对各种事件的风险防范措施,应对受托生产企业进行现场审计和现场监控,能及时、有效开展必要的质量控制;受托方应当遵守相关要求,保证研究及样品制备过程规范、研制过程可追溯;委托方与受托方双方应建立质量管理沟通机制,委托双方应确立完善的调查与反馈措施;样品交接过程应有规定手续,交接方案应合理,样品交接记录应完整,要避免交接过程对样品质量的影响等。

3 讨论

复杂制剂载药体系较为繁复,技术壁垒高、附加值高,能更好满足临床差异化用药需求,在医药行业向高端升级大环境下,复杂制剂是企业差异化发展的高性价比方向,对企业和临床患者均大有裨益。

尽管复杂制剂研究已是大势所趋,但复杂制剂的开发及注册依旧存在大量挑战。技术壁垒、关键辅料和设备等因素,制约着复杂制剂的发展,在产业化领域,复杂制剂受影响范围更广,除制剂处方的筛选和优化外,给药装置和制药设备的设计和改良也是重要考量因素。此外,复杂制剂开发过程中,企业在关键人员培训、辅料使用及变更、设备验证、工艺变更、技术转移、委托研究、偏差管理、数据可靠性等方面还存在一定的不足,这也阻碍了复杂制剂上市造福患者的进程。

为推动复杂制剂的发展,申请人不仅需要加强药物制剂领域创新技术的研究和转化,还需要基于复杂制剂特点,规范复杂制剂开发过程,保证复杂制剂研发、生产等全生命周期的真实性、科学性、合理性、规范性,确保复杂制剂安全、有效、质量可控。

REFERENCES

- [1] LEE Y, ZHANG S, LIN J, *et al.* A janus mucoadhesive and omniphobic device for gastrointestinal retention [J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5(10):1141-1146.
- [2] SHAAT H, MOSTAFA A, MOUSTAFA M, *et al.* Modified gold nanoparticles for intracellular delivery of anti liver cancer si RNA [J]. *Int J Pharm*, 2016, 504(1/2):125-133.
- [3] CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA. Starting Work Procedure for Drug Registration Verification and Inspection (Trial) [EB/OL]. [2021-12-17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c1dd9f7df30d686a2adab91f7f34587e>.
- [4] GONG Q F, ZHANG J C, CHEN G L. Discussion on the direction of drug regulatory science research in China[J]. *Shanghai Med Pharm J* (上海医药), 2020, 41(23):91-94.
- [5] XU X H, SONG Z W, ZHAO M, *et al.* Summary of the third clinical drug therapy conference[J]. *Clin Med J* (临床药物治疗杂志), 2020, 18(9):88-92.
- [6] ZHU C L, Yu M R, GAN Y. Recent advances in novel oral drug delivery technologies [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2021, 52(4):429-439.
- [7] AN X X, ZHOU H L, LI C H, *et al.* Research progress in oral osmotic pump controlled release formulations[J]. *J China Pharm* (中国药房), 2018, 29(22):3165-3168.
- [8] GU Y G. Development and challenges of high-end pharmaceutical preparations in domestic pharmaceutical enterprises[J]. *China Pharm* (中国药业), 2021, 30(9):4-7.
- [9] GAO H L, JIANG X G. The progress of novel drug delivery systems[J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2017, 52(2):181-188.
- [10] WANG X G, YANG J R. The direction and focus of China's pharmaceutical industry transformation and upgrading [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2019, 50(6):681-686, 693.
- [11] SONG X J, XIA J, CHEN F, *et al.* Research on particle size measurement and its importance in development of oral inhaled preparations[J]. *Drug Eval Res* (药物评价研究), 2019, 42(12):2319-2324.
- [12] PING Q N. Technological innovation: a powerful driving force for the development of pharmaceutical preparations[J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 2019, 43(3):161-163.
- [13] SCHROEN K, RUTTER J. The importance of interfacial tension in emulsification; connecting scaling relations used in large scale preparation with microfluidic measurement methods [J]. *Chem Eng*, 2020, 4(4):63. DOI:10.1208/s12249-019-1335-x.
- [14] RANI S, RANA R, SARAOGI G K, *et al.* Self-emulsifying oral lipid drug delivery systems: advances and challenges [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(3):129.
- [15] YE X, DONG J P. Analysis and countermeasures of main problems in pre-approval inspections of innovative chemical drugs [J]. *Chin New Drugs J* (中国新药杂志), 2023, 32(12):1206-1211.
- [16] HU X J, CAO Y. Analysis of common problems found in pre-approval inspections on researching and developing of chemical drugs[J]. *Chin New Drugs J* (中国新药杂志), 2023, 32(8):783-786.

(收稿日期:2023-02-22)