

化学药品口服固体制剂生产场地变更的技术风险考量

许静玉^{1,2}, 唐谦², 钱璟², 石蔚华², 胡涛², 高建青^{1*}(1.浙江大学药学院, 杭州 310030; 2.浙江省药品化妆品审评中心, 杭州 310012)

摘要: 药品生产场地变更可能会关联药品处方、原辅料供应商、生产工艺、工艺参数和批量等其他注册管理事项的变更, 是所有变更情形中最复杂的。本文探讨化学药品口服固体制剂生产场地变更的技术风险考量点, 结合技术审评中的部分案例, 阐述了关键质量属性与关键工艺参数或关键控制指标等影响因素的关系, 以期为药品生产企业变更生产场地时如何开展研究提供借鉴和启示。

关键词: 生产场地变更; 关键质量属性; 关键工艺参数; 案例

中图分类号: R954 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)05-0690-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.05.021

引用本文: 许静玉, 唐谦, 钱璟, 等. 化学药品口服固体制剂生产场地变更的技术风险考量[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(5): 690-694.

Technical Risk Considerations of Manufacturing Site Changes of Chemical Solid Oral Dosage

XU Jingyu^{1,2}, TANG Qian², QIAN Jing², SHI Weihua², HU Tao², GAO Jianqing^{1*}(1.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310030, China; 2.Zhejiang Center for Drug & Cosmetic Evaluation, Hangzhou 310012, China)

ABSTRACT: Drug manufacturing site change is the most complicated situation which may combine with changes of formulation, supplier of active pharmaceutical ingredients and excipients, manufacturing process, process parameters, batch, and other registration administration matters. The article discussed the technical risk considerations of chemical solid oral dosage of manufacturing site changes and described the relationship between critical quality attributes and critical process parameters or key control indicators according to specific examples, which in order to provide reference and inspiration for how to carry out research when pharmaceutical manufacturers change their production sites.

KEYWORDS: manufacturing site change; critical quality attributes; critical process parameters; specific example

2021年1月12日, 国家药品监督管理局出台的《药品上市后变更管理办法(试行)》对药品生产场地变更进行了定义。药品生产场地变更是指生产地址的改变或新增, 或同一生产地址内的生产场地的新建、改建、扩建^[1]。变更药品生产场地, 强调药品的处方、生产工艺、质量标准等应当与原药品一致。2月, 国家药监局药审中心出台了配套文件《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》, 指出: 变更生产场地, 由于新生产场地生产设备、生产环境(温度和湿度)、技术人员素质等与原生产场地情况很难完全一致, 会对原料药、制剂生产和质量产生一定的影响, 一般需要进行比较全面的研究工作。此外, 在实际生产中, 生产场地变更往往会关联处方、原辅料来源、生产工艺及参数和批量等变更, 这些都会对制剂的生产和质量产生一定影响。因此, 实际发生的

生产场地变更情形较多, 情况较为复杂, 如何科学合理地开展研究和验证工作, 确保能够持续稳定生产出与原药品质量和疗效一致的产品, 是一个复杂且值得研究的问题。

1 口服固体制剂生产场地变更风险评估

药品上市许可人和生产企业进行药品生产场地的变更原因, 基本有以下2种情形: 一是基于市政规划或自身企业战略调整等因素需整体搬迁; 二是通过一致性评价的品种集采后, 企业需要扩大批量, 另新建生产线。药品生产场地变更, 尤其化学药品固体制剂场地变更后常会伴随着设备更新、批量放大和工艺参数调整等, 或同步进行原辅料来源及辅料用量等变更。其技术风险考量点与新注册化学药品固体制剂的工艺开发有些类似, 包括原辅料属性、关键工艺步骤、关键工艺参数以及关键控制指标等。基于质量源于设计

作者简介: 许静玉, 女, 硕士, 主管药师
gaojianqing@zju.edu.cn

E-mail: xujingyu@zjcdce.org.cn

*通信作者: 高建青, 男, 博士, 教授 E-mail:

理念,从关键质量属性(critical quality attributes, CQAs)出发,分析制剂工艺生产中处方的物料特性、工艺步骤、设备参数等因素的影响及大小,确认产品生产过程中的关键物料属性(critical material attributes, CMAs)和关键工艺参数(critical process parameters, CPPs)等,建立产品 CMAs、CPPs 与 CQAs 的关系,实现对固体制剂变更生产场地生产工艺的风险评估^[2-3]。

本文以普通口服固体制剂中的片剂为例。片剂的 CQAs 主要包括含量、含量均匀度、有关物质、溶出度和溶出曲线等。当片剂的生产场地变更后,有必要对原辅料属性及各制剂工序进行风险评估,评估这些因素对上述 CQAs 影响的高低。根据相关指导原则并结合日常技术审评工作中完成的 30 余个片剂品种场地变更的审评经验,笔者将原辅料属性及各制剂工序对 CQAs 影响的风险评估,见表 1。

表 1 原辅料属性及各制剂工序对于 CQAs 风险评估情况
Tab. 1 Risk assessment of raw material properties and each preparation process for CQAs

属性/工序	指标	含量	含量均匀度	有关物质	溶出曲线/溶出度
原料药属性	原料药质量情况,如有关物质、晶型、粒度、吸湿性等	中	高	高	高
辅料属性	辅料质量情况,如粉体学性质、pH 等	中	高	高	高
工序	湿法制粒	中	高	中	高
	湿整粒	低	低	低	低
	干燥	低	高	中	低
	整粒	中	中	低	低
	总混	高	高	低	低
	压片	低	高	低	高
	包衣	低	低	中	中
	铝塑包装	低	低	中	低

2 CQAs 与 CPPs 或关键控制指标等影响因素的关系

2.1 含量和含量均匀度

含量和含量均匀度是口服固体制剂的 CQAs。含量测定侧重于评价主成分的相对标示量,含量均匀度检查侧重评价一个单位制剂中主成分相对标示含量的离散程度^[4-5]。制剂的含量和含量均匀度会受多方面因素的影响,通常可归纳为处方和工艺等因素,见表 2。

2.1.1 处方因素 处方因素多涉及原辅料来源及质量情况。不同来源的原辅料质量情况存在差异,包括杂质谱、吸湿性、粒径分布以及晶型等。其

表 2 含量/含量均匀度的可能影响因素

Tab. 2 Possible influencing factors of content and content uniformity

指标	可能影响因素	
处方	原料药	原料药来源及质量情况
	辅料	辅料来源及质量情况
工艺	制粒	搅拌、剪切的速度与搅拌、剪切的时间
	干燥	干燥温度与干燥时间
	混合	混合转速与混合时间
	压片	填料深度、压片速度

中,原辅料粉末的粒径分布决定了物料表面积大小,影响制粒后的颗粒情况。通过粉碎和筛分工序控制原辅料粒度至合适范围,制粒时易于制得粒度均匀的颗粒,得到符合标准的中间产品。

2.1.2 工艺因素 在制剂工艺中,制粒、干燥和混合工序对制剂产品的含量/含量均匀度影响较大。制粒过程中搅拌、切碎的转速与时间是软材成型的重要参数。通常情况下,搅拌或切碎转速过低会造成颗粒均匀度及密度降低,压片时会出现含量均匀度不合格等问题。搅拌或切碎时间短,会造成颗粒的密度、硬度和均匀度降低,压片时出现裂片,含量均匀度不合格等问题^[6-7]。如某企业申报的某片剂变更生产场地,同时关联生产设备与工艺参数的变更:该品种为小规格制剂,原料药为生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)IV类,制粒工序中涉及切碎速度、切碎时间、搅拌速度和搅拌时间等变更,均为 CPPs;申请人对变更后的切刀转速和搅拌速度进行理论折算,按照理论的切刀转速和搅拌速度进行了工艺验证。结果在混合工序的混合颗粒均一性验证中出现 3 批混合颗粒含量 RSD 偏大的情况,同时变更后的样品在 3 种介质的溶出行为出现了与变更前样品及参比制剂的相似因子 f_2 值 <50 及含量均匀度出现不合格的情况。最后审评结论为不予备案。

干燥温度与时间是干燥工序的主要影响因素。干燥时间过短或干燥温度过低,容易导致颗粒水分过高,压片时发生黏冲现象,影响工艺的稳健性,并且会导致片剂的含量均匀度下降。干燥时间过长或干燥温度过高,导致颗粒表面过干,易出现难成形、裂片和物料降解(尤其对热敏性物料)等现象,导致产品含量不合格。

混合工序中混合转速低或混合时间短,难以保证润滑剂在干颗粒中的分散程度,容易形成静电吸附团,影响混合均一性,从而影响产品的含

量及含量均匀度。

压片工序中填料深度的大小决定片剂重量的差异,重量的差异影响含量和含量均匀度;压片速度的不同需匹配不同的转台速度和强制饲料器转速,这些都会影响填料量,进而影响含量均匀度;另外,某些物料粗细差异大,高速压片时由于设备的震动作用而分层,若物料在进入中模孔中已经分层,就会导致含量和含量均匀度的差异,这时往往需要降低压片速度。

2.2 有关物质

有关物质是口服固体制剂最为重要的 CQAs 之一,除原辅料的属性影响之外,制剂工艺中的很多工艺步骤都会导致其发生变化,见表 3。

表 3 有关物质的可能影响因素

Tab. 3 Possible influencing factors of related substances

指标	可能影响因素
处方	原料药 原料药来源及质量情况
	辅料 辅料来源及质量情况
工艺	粉碎 粉碎温度与粉碎时间
	制粒 高速搅拌制粒:湿颗粒水分与润湿剂加入量、剪切速度与时间
	流化床制粒:进风温度与进风湿度
	干燥 干燥温度与干燥时间
	压片 冲头温度
	包衣 片床温度
	内包 热封温度与热封时间

2.2.1 处方因素 处方因素多与原辅料的本身特性相关,主要涉及原辅料种类、杂质水平及相互作用等。原料药粒径、自身的有关物质和辅料自带的杂质(如重金属、催化剂等)及 pH 的变化都会直接影响制剂成品的杂质谱情况。不同种类、不同杂质水平的原辅料决定了最终产品的有关物质情况。

某企业申报的已通过一致性评价片剂变更生产场地,同时关联生产批量和工艺参数的变更。该品种为 BCS I 类产品,采用粉末直压工艺,在企业提供的稳定性数据中,发现原粉粒径越小,加速条件下有关物质杂质 A 增长越明显,见表 4。审评建议企业制定原粉粒径限度,并在后续持续稳定性考察中重点关注杂质 A 的变化情况,确保产品质量符合标准规定。采用粉末直压技术的片剂产品,原粉粒径对有关物质的影响往往在产品放置过程中逐步显现。

另一已通过一致性评价片剂变更生产场地,同时关联生产设备和工艺参数的变更。审评时发

表 4 加速 6 月时样品有关物质杂质 A 情况(限度为 $\leq 1.0\%$)

Tab. 4 Impurity A of related substances in samples during stability test accelerated for 6 months(limitation $\leq 1.0\%$)

粒径/ μm		加速(0 月)/%	加速(6 月)/%
22.4~25.9	47.2~52.7	<0.01	0.77~0.83
32.5~34.6	60.2~61.6	<0.01	0.13~0.17

现变更后样品的有关物质杂质 I 比变更前略高,加速稳定性试验有关物质杂质 I 的增长趋势较变更前快,见表 5,要求企业开展调查。申请人通过对历史生产批次数据进行分析发现,产品有关物质杂质 I 的含量变化与辅料无水磷酸氢钙 pH 有关,相比 pH >7 的无水磷酸氢钙,使用 pH <7 的该辅料时,产品的杂质 I 水平明显升高。随后,采用 pH >7 的无水磷酸氢钙在新场地重新进行样品试制并进行稳定性考察,新样品的加速 3 月稳定性结果显示,样品在放置过程中杂质 I 水平基本未改变,场地变更前后样品的数据也基本一致。审评建议申请人后续生产中应对辅料无水磷酸氢钙进行严格控制,将 pH 值作为 CMA 列入辅料无水磷酸氢钙的内控标准;同时对后续生产批次的样品定期进行稳定性考察并开展质量回顾分析,以确保产品质量。

表 5 稳定性考察时样品有关物质杂质 I 情况(限度为 $\leq 0.5\%$)

Tab. 5 Impurity I of related substances in samples during stability test (limitation $\leq 0.5\%$)

月份	变更前含量/%		变更后含量/%
	pH >7	pH <7	pH >7
0 个月	0.03	0.13~0.16	0.03~0.05
加速 3 月	0.07~0.09	0.37~0.39	0.06~0.10
加速 6 月	0.08~0.11	0.38	/
长期 6 月	0.03~0.07	0.18~0.21	/

注:变更后 pH >7 的无水磷酸氢钙工艺验证样品申请人提供了 3 个月的数据。

Note: For anhydrous calcium hydrogen phosphate process validation samples with pH >7 after change, the applicant provided data for 3 months.

2.2.2 工艺因素 制剂工艺过程中物料的水分、温度对制剂的有关物质有着重要影响。如粉碎和制粒工序中物料温度过高或时间过长,很可能导致物料的有关物质增加。制粒工序中润湿剂加入量过多或湿法制粒中的干燥温度和干燥时间采用不当,会导致成品的水分大幅增加。陈希等^[8]研究发现,青霉素 V 钾片中水分和有关物质呈正相关的关系,制剂成品中水分增加很可能会导致有关

物质增加。流化床制粒过程中,如进风温度过高或湿度过低,颗粒表面的水分蒸发过快,得到大量外干内湿、颜色深的大颗粒,易发生物质降解;干燥中进风温度过低或湿度过高时,湿颗粒不能及时干燥,水分含量偏高,可能增加成品的有关物质;压片工序中冲头温度过高时,颗粒间有可能发生熔融,易形成低共熔混合物,则成品的杂质水平会增加。包衣工序中片床温度会影响到成品的有关物质,热敏性原料药尤其需要关注。包装工序中若包材密封性存在问题,会影响制剂成品的有关物质等考察项目。

2.3 溶出度与溶出曲线

溶出度和溶出曲线作为口服固体制剂质量评价的重要指标,在控制药品的有效性、安全性和质量可控性等方面发挥重要作用。对于治疗窗窄的药物,药物的溶出行为对于保证药物的安全性尤其关键。姜雄平^[9]提出,治疗窗窄的药物要控制溶出速率,避免突释现象发生,以保证这类药物的安全性。本研究从处方和工艺等因素来考察对制剂溶出度与溶出曲线的影响,见表6。

表6 溶出度/溶出曲线的可能影响因素

Tab. 6 Possible influencing factors of dissolution and dissolution curve

指标	可能影响因素
处方	原料药 原料药来源及质量情况,如晶型与粒度
	辅料 辅料来源及质量情况,重点关注黏合剂和崩解剂等
工艺	粉碎 原料药的粒径分布与晶型
	制粒 干颗粒大小及其粉体学特性
	高速搅拌制粒:黏合剂加入方式和用量、剪切速度和时间以及制粒时间
压片	流化床制粒:喷液速率、雾化压力与进风量 硬度,主压力与压片速度
包衣	包衣增重,喷枪雾化压力、喷液速度、包衣锅转速和进风温度

2.3.1 处方因素 制剂变更生产场地时,原料药的来源或质量不同,尤其晶型和粒度会直接影响固体制剂的溶出度和溶出曲线^[10-11]。辅料如黏合剂和崩解剂等的来源和质量不同,也会影响口服固体制剂的体外溶出行为^[12-13]。

2.3.2 工艺因素 粉碎工序中粉碎工艺直接影响原料药粒径,并可能影响原料药晶型,从而改变固体制剂的溶出行为。对于难溶性药物来说,这个问题尤为重要。

制粒工序以高速剪切搅拌制粒为例,高速剪切搅拌制粒经高速旋转的切碎刀多次切割,形成细密、均匀的颗粒。颗粒越小,分散后具有的表

面积越大,药物溶出越快,故制剂中间产品干颗粒的颗粒大小及其粉体学特性等性质对溶出行为有较大影响。在工艺研究中合理分析粉末和颗粒的粉体力学性质是确保固体制剂中间体性质合格和产品生物等效的重要基础^[14]。有文献报道,搅拌桨转速、加水量和制粒时间等对颗粒粒径影响较为显著,并会导致影响片剂的溶出行为^[15]。笔者在日常技术审评中同样存在这样的案例。如某企业申报的某片剂进行生产场地变更(该品种为BCS IV类,同时关联生产设备和工艺参数的变更),制粒工序中涉及切碎速度、切碎时间、搅拌速度及切碎刀刀片数量的变更。审评时,除了建议申请人对比变更前总混颗粒粉体学特性、总混颗粒混合均匀性和压片工序中片剂的片重差异、硬度、溶出曲线及成品质量和稳定性情况外,考虑变更后飞刀数量增多以及切碎时间变长会导致颗粒变细的问题,建议申请人提供变更后的切割刀转速折算的合理依据,及与切刀叶片数之间的关系并需提供变更后参数的确定依据。考虑到本品为BSC IV类产品,申请人提供的单条溶出曲线无法充分评价参数的调整对于溶出行为的影响,审评建议考察 ≥ 3 种介质的溶出曲线,并与变更前样品及参比制剂进行对比。

压片工序中,压力是影响溶出重要的工艺参数之一,增大压力,片剂中颗粒被压制的更紧实,硬度相应变大,内部孔隙率减少,水分难以侵入,片剂难以崩解,溶出减慢。另外,不同的压片速度,冲头压力的波动程度不同,增大压片速度,压力偏离程度也会增加,片剂的硬度会随之波动,造成批内片剂溶出行为差异^[16]。

包衣工序中,包衣增重是包衣工序中影响制剂溶出行为的关键因素,在包衣过程中应进行准确控制,偏重或偏轻均可能会影响制剂的溶出行为。另外,包衣参数如喷枪雾化压力、喷液速度、包衣锅转速和进风温度等会影响包衣膜的均匀性与密度,从而影响包衣片的溶出行为^[17]。

3 讨论

口服固体制剂生产场地变更时,涉及的关联变更众多,情形复杂。申请企业应充分评估风险,综合考量CMAs、CPPs及控制指标等多变量因素对于制剂CQAs的影响。参照《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》进行充分的研究,将风险控制可在可接受的范围内,确保场地变更顺利实施,变更前后药品质量和疗效能保持一致。

REFERENCES

- [1] 国家药品监督管理局. 药品上市后变更管理办法(试行) [EB/OL]. [2021-1-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210113142301136.html>.
- [2] YIN J, JIN F F, NAN N, et al. Study on the critical quality attributes of lorazepam tablets[J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2018, 41(9): 1630-1639.
- [3] ZHAI T W. Discussion on critical process parameters in drug production[J]. Chem Pharm Eng(化工与医药工程), 2019, 40(3): 35-38.
- [4] GUO Q H, ZHANG Z C, HAN H L, et al. Discussion on the average of content uniformity of nifedipine tablets as the content result[J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2021, 22(3): 279-282.
- [5] 国家食品药品监督管理局高级研修学院. 药品检验技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 182.
- [6] 高爱国. 浅谈片剂制粒工艺控制[J]. 齐鲁药事, 2009, 28(3): 187-188.
- [7] CAVINATO M, BRESCIANI M, MACHIN M, et al. The development of a novel formulation map for the optimization of high shear wet granulation[J]. Chem Eng J, 2010, 164(2/3): 350-358.
- [8] CHEN X, WANG Q Q, WU X, et al. Study on the correlation of water content and related substances in phenoxymethylpenicillin potassium tablets[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2013, 27(11): 1203-1206.
- [9] 姜雄平. 仿制药一致性评价[C]//全国医药技术市场协会. 仿制药参比制剂对照、质量评价方法及申报资料技术要求研讨会论文集. 2013: 3-22.
- [10] XIONG X, PEI K, GUO Y F, et al. Study on the dissolution behavior and influencing factors of Erdosteine capsules and tablets[J]. China Pharm(中国药师), 2019, 22(5): 923-928.
- [11] 李锦璐, 黄健. 不同粒径的原料对阿莫西林胶囊溶出曲线的影响[J]. 北方药学, 2019, 16(2): 11-12.
- [12] WANG R Y, LIU Y, DURIG T. Comparison of binder in roller compaction[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(12): 1543-1547.
- [13] ZHANG R, WANG H, CHEN Y S, et al. Preparation and quality evaluation of tamoxifen citrate tablets[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(20): 2535-2538.
- [14] LIU C, ZONG J F, MENG Q T. Formulation and process design and quality control analysis of chemical generic preparations[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2021, 52(3): 299-311.
- [15] CHEN H. Study on high shear wet granulation process for Losartan Potassium tablets[J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2017, 34(6): 461-466, 502.
- [16] YE X J, CHEN Y. Dissolution testing of glimepiride tablets and evaluation of in vivo-in vitro correlation[J]. Pharm Today(今日药学), 2021, 31(1): 35-38.
- [17] HU L B, ZHU H J, CHEN H, et al. Evaluation of critical process parameters for intra-tablet coating uniformity of pioglitazone hydrochloride[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(4): 436-440.

收稿日期: 2021-09-22

(本文责编: 李艳芳)