

## 化学合成原料药上市后生产变更评估思考

陈超<sup>1</sup>, 张孟历<sup>2</sup>, 张景辰<sup>1\*</sup> (1. 上海药品审评核查中心, 上海 200120; 2. 安徽省药品审评查验中心, 合肥 230051)

**摘要** 目的: 为化学合成原料药上市后变更的评估提供思路。方法: 通过美国和中国原料药监管要求、原料药变更影响因素分析原料药变更评估中的关注点。结果: 化学合成原料药生产工艺更具有特异性, 所以原料药上市后变更更需要结合品种特点, 对变更的风险及研究验证工作进行全面的评估。结论: 化学合成原料药变更需从品种特点、人员素质、设施设备、杂质情况、物理性质等五个主要方面进行全面的分析、研究和验证, 从而确定变更对原料药和制剂产生的影响。

**关键词:** 原料药; 药品上市后变更; 变更评估; 药品监管科学

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)12-1337-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.12.001

### Thoughts on Post-approval Changes of Synthetic Drug Substances Assessment

Chen Chao<sup>1</sup>, Zhang Mengli<sup>2</sup>, Zhang Jingchen<sup>1\*</sup> (1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Verification, Shanghai 200120, China; 2. Anhui Provincial Drug Evaluation and Inspection Center, Hefei 230051, China)

**Abstract Objective:** To put forward some thoughts for the assessment of post-marketing change of chemical synthetic active pharmaceutical ingredients (API). **Methods:** The concerns on the evaluation of API change were analyzed through the regulatory requirements of API and the influencing factors of API change in the United States and China. **Results:** The production process of chemical synthetic API is specific, so it is necessary to combine the characteristics of the variety to make a comprehensive assessment of the risk of change and research validation. **Conclusion:** The change of chemical synthetic API requires comprehensive analysis, research and verification from five main aspects: variety characteristics, personnel quality, facility and equipment, impurities and physical properties, so as to determine the impact of the change on API and preparation.

**Keywords:** API; post-marketing drug change; change assessment; science of drug regulation

药品上市后变更管理是药品全生命周期管理的重要组成部分,其监管也是各国或地区药品监管的重点和难点<sup>[1-2]</sup>。原料药是药品的活性成分,在预防、诊断、处置、缓解或治疗疾病中发挥药理作用或其它直接效用,或者影响人体的结构和机能<sup>[3]</sup>。所以,原料药的质量直接决定了药品的质量,原料药的上市后变更也直接对药品的安全性和有效性产生影响。

原料药上市后变更应该以其注册上市时或登记时开展的研究验证工作,以及既往实际生产过程

中积累的数据和上市后研究为基础,原料药生产企业对原料药本身的了解程度决定了其在预计发生变更时对风险的预知程度,而对风险的预知程度就决定了其进行变更研究的广度和深度,从而最终决定了所实施的变更对产品所产生的实际影响。因此,原料药上市后的变更评估就显得尤为重要,它是企业充分认识和总结品种特点、预知变更可能存在风险及针对风险制定研究和验证内容的系统性工作,见图1。



图1 原料药变更系统性工作示意图

## 1 原料药变更的管理要求

各国/地区对原料药的法律界定不尽相同<sup>[4]</sup>,但药品监管体系较为成熟的国家和地区,都将原料药上市后变更作为药品监管的重点。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)虽然对原料药主要采取登记管理,即药物主文件(Drug Master File, DMF)<sup>[4]</sup>制度,但FDA的法规对药品定义了三个级别的变更上报类型,对登记原料药同样适用,对于在制剂申请中提供原料药信息的,通过制剂上报变更,即需事先批准的主要变更补充申请(Prior Approval Supplement, PAS)、30天生效(Changes Be Effected In 30 Days, CBE-30)或立即生效(Changes Be Effected, CBE-0)的中等变更补充申请、在年度报告(Annual Report, AR)中上报的微小变更<sup>[5]</sup>。另外, FDA也很关注生产场地的药品生产管理规范(Current Good Manufacture Practices, cGMP)检查状态,如变更生产场地中,新场地之前的cGMP检查不合格,或原料药及无菌原料药转移至新场地的情况需要提交PAS申请<sup>[6-7]</sup>。对于原料药的变更可能影响制剂体内吸收和分布

的,还可能需要使用变更后的原料药生产制剂进行研究,甚至可能涉及到生物等效性的研究<sup>[8]</sup>。

原料药以前在我国获批后有相应的药品批准文号,相关上市后变更自然也是按药品上市后变更管理。自2017年11月起,我国对原料药采取登记形式<sup>[9]</sup>,不再颁发药品批准文号,但原料药的审批依旧是行政许可事项<sup>[9]</sup>,虽然原料药采取关联审评审批,但实际管理依旧是按照药品管理。《药品上市后变更管理办法(试行)》<sup>[10]</sup>中也明确原料药发生变更时要按照相关管理规定及技术指导原则,进行充分研究、评估和必要的验证,确定变更管理类别,并按法规要求对于生产过程中的重大变更需要报补充申请经国家局批准后实施,中等变更需要在所在省局备案后实施,微小变更实施后需要在年度报告中报告。《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》<sup>[11]</sup>中对变更原料药生产工艺、变更原料药生产批量的变更管理类别和研究验证要求也进行了相关阐述。

## 2 原料药生产过程变更研究评估

相对于同一剂型的制剂生产工艺比较类似的

情况，原料药的生产涉及的化学反应有成千上万种，所以原料药变更的研究及评估更加复杂和困难。因为原料药生产工艺更具有特异性，所以对于原料药生产过程的变更，结合品种特点的要求就更为突出。

在这种情况下，各国的原料药变更指导原则都不可能将原料药可能涉及的变更情形一一列举。因此更需要生产企业全面掌握所生产品种的特点、工艺控制的要求，根据指导原则精神和风险控制的目的，以及提出的变更总体考虑、变更研究验证的思路，对计划发生的变更进行深层次的原因和可能存在的风险进行分析，进而开展相应的研究和验证工作，以此达到变更后能持续生产出质量不降低的

原料药的目标。对于原料药生产工艺变更的评估应该系统全面，充分考虑变更对后续反应及反应后处理的影响和潜在风险，不能仅仅局限于变更步骤或操作本身，这样才能达到有效控制风险的目的。

本文所讨论的原料药变更，仅涉及合成原料药以及半合成原料药的合成步骤及之后的生产工艺。这也是美国《原料药批准后变更行业指南》<sup>[8]</sup>和我国《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》<sup>[11]</sup>中变更原料药生产工艺部分的适用范围。化学合成原料药发生变更时，可能影响原料药质量的因素有很多，详见图2，所以企业需要在变更时对诸多因素进行综合评估。本文对原料药变更评估中的主要方面进行了分析和思考。

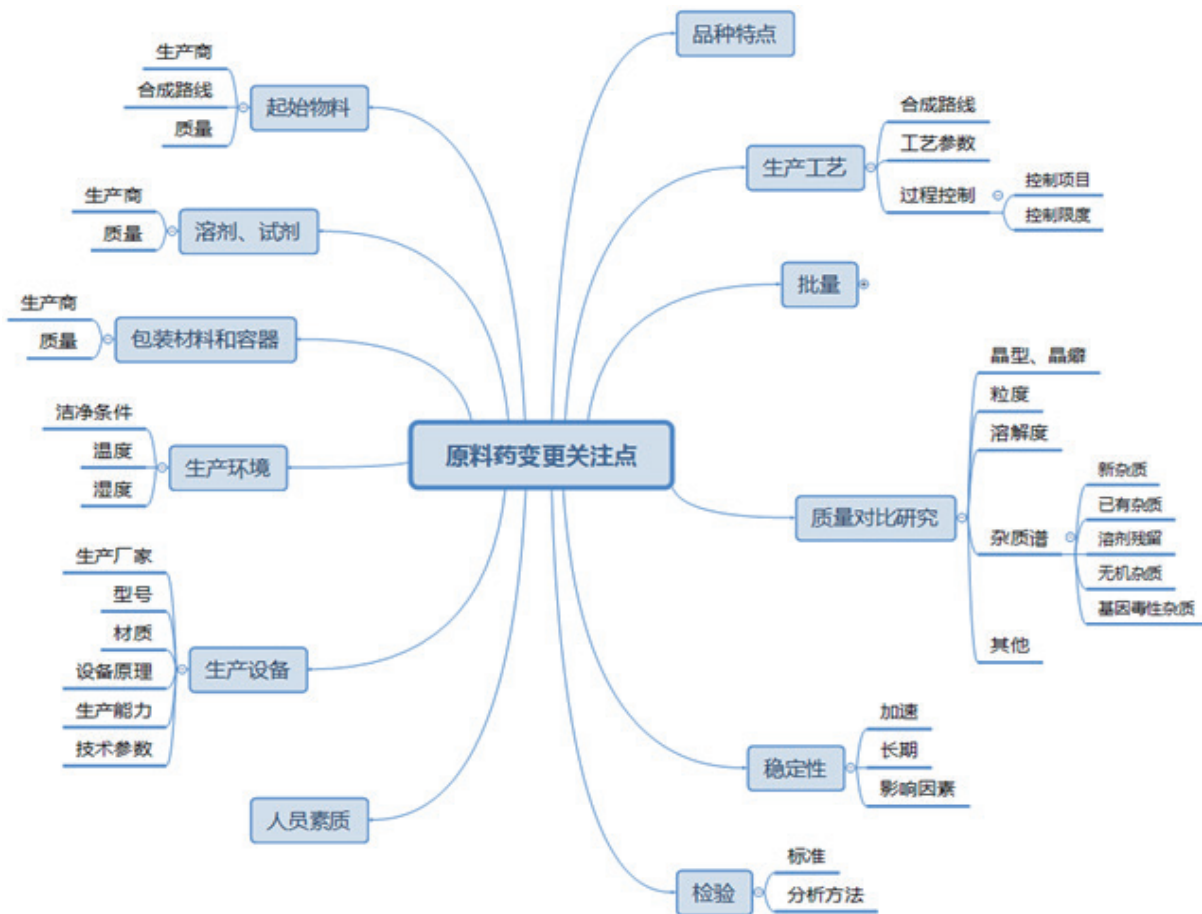


图 2 原料药变更影响因素思维导图

## 2.1 品种特点

无论是制剂还是原料药,充分了解品种特点是有效控制变更风险的基础。对于原料药的品种特点,应从反应条件、化合物的结构以及化合物的稳定性等方面进行考虑。这里考虑的化合物不只是最终的原料药,还包括起始物料、合成过程中的中间体或中间产物。

如果存在化合物或反应过程中使用的试剂对光、水、氧等敏感或根据反应机理其反应的中间态对光、水、氧等敏感的情况,在相应的步骤或反应后处理中应考虑反应过程中及相应操作时的控制措施。如反应或操作的避光、反应溶剂的无水处理和反应前的除水、除氧等。反应如果为非均相反应,如涉及固液或气液等两项甚至三项反应,应保证反应能够充分进行。这些是设计原料药合成路线中考虑的重点内容,也同样是原料药生产变更中重点考虑的内容。

对于结构复杂的,如具有多种结构或立体化学异构体的,应考虑变更后是否会引起化合物结构或手性结构的变化。如果变更后的化合物稳定性差的,应根据其降解或变化的可能,在生产工艺和中间体保存中采取必要的措施,以达到能持续稳定地获得目标化合物和控制有关物质的目的。

总体来讲,合成工艺中涉及反应条件苛刻、化合物结构复杂以及化合物稳定性差的,其工艺变更的风险也更大,需要更多地关注品种特点。

## 2.2 人员素质

FDA相关指南<sup>[8]</sup>中,在风险评估部分特别提到了人员素质应作为评估的一个要素,虽然我国的《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》<sup>[11]</sup>的总体考虑中没有对这一点进行描述,但在变更原料药和制剂生产场地部分也明确了要对人员素质进行评估。

经验丰富的人员在同一设施中实施变更的风险,会比没有经验的人员实施变更的风险小。即便是设备也发生了变更,既往有过使用相同或类似设备经验的人员也比未使用过的人员实施变更的风险小。对于原料药,人员如果曾经有过操作类似化学合成反应经验的也比无相关经验人员的风险小,特别是对于原料药合成中反应条件苛刻、反应过程剧烈或反应中有燃烧或爆炸可能性的反应,相关经验就更为重要。而这一点是很多企业在变更评估中容

易忽略的内容。鉴于原料药合成工艺的特异性强的特点,在发生变更时,对于人员素质的评估应给予更多的关注。

## 2.3 设施设备

在合成路线不变的前提下,设施设备的变更评估应重点关注设备变更发生的工序,即是否为最后一步形成共价键的化学反应及之后的设备变更;变更后的设备的材质、设计和工作原理是否发生变更;相应的生产能力(规模)是否发生变更;新设备的IQ、OQ、PQ情况,利用旧设备还需要相应的风险评估情况。如果是因合成路线等变更引起的设施设备的变更,应按照关联变更的要求进行相应的评估和研究验证。

如果设施设备变更是最后一步反应之后不同设计和工作原理的设备变更,则更容易引起原料药物理性质的变化。如干燥原料药由真空托盘干燥变更为流化床干燥,可能对原料药的固体形态、粒径分布、残留溶剂等产生影响。设备材质变更时要考虑新材料与反应的相容性,即新材料及其中的微量成分等是否会参与或催化副反应的发生,从而导致新杂质的产生。生产规模的变更往往关联设备变更,如果仅生产批量变更,那么设备变更应为相同材料、设计及操作原理,仅是容量上的不同,且工艺参数的调整应限于适应设备变化需求,并且关键工艺参数应在申报范围之内。但在原料药批量变化较大时,往往涉及到关键工艺参数的变化,在按照不同类别变更开展研究工作时,研究工作总体上应按照技术要求较高的变更类别进行,同时应关注多个关联变更对药品安全性、有效性和质量可控性产生的叠加影响。设施设备变更研究重点也是变更后产品与变更前产品在杂质情况及关键理化性质方面的对比。

## 2.4 杂质情况

在原料药生产过程的变更中,杂质的研究不仅仅是对质量标准中规定的杂质进行检验后比较,因为生产工艺的变更往往会引起原料药杂质情况的变化。在评估时要综合考虑已有杂质、新杂质、残留溶剂、无机杂质、基因毒杂质的变化情况。

如果变更后原料药的已有杂质及杂质总量与历史数据相当,即已有杂质在质量标准范围内,或质量标准中未规定的,杂质的水平在变更前产品杂质的测定范围内;新增杂质未高于我国及ICH相关



指导原则<sup>[12-13]</sup>等规定的鉴定限度；新使用溶剂的残留溶剂<sup>[14-15]</sup>、新的无机杂质<sup>[11,16]</sup>和致突变杂质<sup>[17]</sup>符合相关指导原则的要求，可以视为杂质谱一致。变更前后杂质谱一致的，变更风险较小，杂质谱不一致，变更风险较高。

评估变更对杂质谱的影响应根据实际情况确定在哪个工艺阶段评估杂质，非分离的物料（如中间体或原料药溶液）一般不适合用于证明杂质谱的一致性，应在变更所在步骤之后的某已分离物料的杂质谱与变更前对比研究，如该分离物料的杂质谱与变更前一致则可认为原料药的杂质谱不受该变更的影响。理论上变更所在步骤之后就分离中间体进行杂质谱评估最简单，如无法在当步反应分离或无法证明杂质谱一致，就需要在后续中间体或原料药成品中进行研究。此时就需要综合变更后续的工艺情况、引入的物料及杂质的情况以及可能发生的化学反应情况，对杂质谱进行更加全面的评估和研究。

原料药工艺变更，特别是新的起始物料、中间体、溶剂、试剂的使用，应根据实际变更的情况来评估原料药杂质谱的变化情况，建立合适的分析方法，对确定杂质谱一致性的化合物进行分析，实际生产中往往需要使用新的杂质分析方法，此时就需要对新的分析方法进行研究和验证，确保不引起药品质量控制水平的降低。如果涉及到原料药成品质量标准中检验方法的变更，还应按照变更注册标准进行申报。

### 2.5 物理性质

原料药生产工艺的变更，特别是原料药最后一个溶液步骤及其后步骤的变更最有可能影响原料药的物理性质。对于最终以溶液剂型给药或制剂生产过程中原料药需要完全溶解的剂型及快速溶解的口服剂型等，理化性质的变更对制剂的影响比较小。但对于难溶原料药的口服制剂（如混悬液）、原料药为固体的非口服剂型、受原料药物理性质（如颗粒度、流动性、紧密度）影响显著的剂型、局部用药的粉末剂型、部分改良释放速度的药品等，物理性质就需要特别关注。

变更发生在原料药最终沉淀、原料药部分溶解的打浆、原料药从悬浮液中分离、原料药的干燥、形成颗粒度等步骤时，对原料药物理性质的变化产生影响的可能性更高。设施设备和生产批量的

变更，也可能对原料药的物理性质产生影响。

在变更评估和研究时，首先应关注原料药的固态形式，包括多晶型、溶剂化物或水合物的变化及无定型之间的转变，晶型相同的情况下还需关注晶癖的变化情况，因为其固体形态对原料药的溶解性有决定性的影响。另一个影响原料药溶解性的因素为原料药的颗粒情况，研究需要包括颗粒形状和粒度分布情况，仅粒度数据可能不足以确定变更前后的原料药的变化情况。如果原料药物理性质与后续制剂性能或生产工艺相关时，还应对原料药的其他物理性质进行研究，如堆密度、紧密度、流动性、溶解性等。

当原料药占药品重量绝大部分时，原料药的溶解性直接决定了制剂的溶解性，进而影响生物利用度。原料药占比小，变更后仍具相同物理性质的物料，会比变更后物理性质改变的物料具有更低的风险。

### 3 总结

药品质量关系到人民群众的身体健康和生命安全，原料药的质量直接决定了药品的质量。原料药登记人在实施变更过程中，应结合品种特点，依据申报注册的工艺研究和既往生产的历史数据，充分评估变更可能存在的风险，并针对这些潜在风险开展相关研究验证工作，从而保证变更后的原料药质量不降低、不对相关制剂产生不良影响。制剂的持有人也应切实履行主体责任，按法规及自身生产要求对原料药供应商进行规范管理，及时了解原料药的变更情况，从而保证药品的安全、有效和质量可控。

### 参考文献：

- [1] 陈超, 张景辰, 陈桂良. 省级药监机构视角下药品上市后变更管理研究[J]. 中国药事, 2021, 35(8): 856-861.
- [2] ICH. Q12 Guidance on Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management[EB/OL]. (2019-11-20) [2022-01-25]. [https://database.ich.org/sites/default/files/Q12\\_Guideline\\_Step4\\_2019\\_1119.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf).
- [3] ICH. Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients[EB/OL]. (2000-11-10) [2022-01-25]. <https://database.ich.org/sites/default/files/>

- Q7%20Guideline.pdf.
- [4] US FDA. 21 CFR 314.420, Drug Master File[EB/OL]. (2022-01-21) [2022-01-25]. [https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314#se21.5.314\\_170](https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314#se21.5.314_170).
- [5] USA. CFR Sec 314.70 Supplements and Other Changes to an Approved NDA[EB/OL]. (2021-05-21) [2022-01-25]. [https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=b2346fa7b966e8b06b593e8c3ea9ea3a&mc=true&node=pt21.5.314&rgn=div5#se21.5.314\\_170](https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=b2346fa7b966e8b06b593e8c3ea9ea3a&mc=true&node=pt21.5.314&rgn=div5#se21.5.314_170).
- [6] FDA. Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA[EB/OL]. (2004-04) [2022-01-25]. <https://www.fda.gov/media/71846/download>.
- [7] FDA. Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA—Questions and Answers[EB/OL] (2001-01) [2022-01-25]. <https://www.fda.gov/media/75058/download>.
- [8] FDA. FDA Postapproval Changes to Drug Substances Guidance for Industry[EB/OL]. (2018-09-11) [2022-01-25]. <https://www.fda.gov/media/115733/download>.
- [9] 国家药品监督管理局. 2017年第146号关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告[S]. 2017.
- [10] 国家药品监督管理局. 药品上市后变更管理办法(试行)[S]. 2021.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)[S]. 2021.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物杂质研究的技术指导原则[S]. 2004.
- [13] ICH. Q3A Impurities in New Drug Substances Q3A(R2)[EB/OL]. (2006-10-25) [2022-01-25]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A%28R2%29%20Guideline.pdf>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物有机溶剂残留量研究的技术指导原则[S]. 2004.
- [15] ICH. Q3C Impurities: Guideline for Residual Solvents[EB/OL]. (2021-04-22) [2022-01-25]. [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_Q3C-R8\\_Guideline\\_Step4\\_2021\\_0422\\_1.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3C-R8_Guideline_Step4_2021_0422_1.pdf).
- [16] ICH. Q3D Guideline for Elemental Impurities[EB/OL]. (2019-03-22) [2022-01-25]. [https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG\\_Document\\_Step4\\_Guideline\\_2019\\_0322.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf).
- [17] ICH. M7 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk[EB/OL]. (2017-03-21) [2022-01-25]. [https://database.ich.org/sites/default/files/M7\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf).

(收稿日期 2022年2月18日 编辑 邹宇玲)