

FDA 工艺验证指南的特点分析

康建磊¹, 李祎亮^{2*}

1. 国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 放射医学研究所 天津市分子核医学重点实验室, 天津 300192

摘要:有效的工艺验证对保证药品质量至关重要, 2011 年 1 月 24 日, FDA 发布了工艺验证指南《Process Validation: General Principles and Practices》。该指南概况了工艺验证的一般原则和方法, 将工艺验证与产品生命周期概念以及现有的 FDA/ICH 指南进行了整合, 如 Q8(R2) 药品研发、Q9 质量风险管理和 Q10 药品质量体系。从技术审评的角度, 对 FDA 新版工艺验证指南的主要特点进行讨论分析。

关键词: FDA; 工艺验证; 特点; 产品生命周期

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)07-1110-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.043

Discussion on characteristics of FDA guidance for process validation

KANG Jian-lei¹, LI Yi-liang²

1. Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

2. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Abstract: Effective process validation contributes significantly to assuring drug quality. On January 24, 2011, the process validation guidance “Process Validation: General Principles and Practices” was issued by FDA. This guidance overviews general principles and methods of process validation, aligns process validation activities with a product lifecycle concept and with existing FDA/ICH guidance, including Q8(R2) Pharmaceutical Development, Q9 Quality Risk Management, and Q10 Pharmaceutical Quality System. In this article, the main characteristics of FDA new guidance for process validation are discussed from the view of technical review.

Key words: FDA; process validation; characteristics; product lifecycle

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 1987 年首次发布了药品工艺验证的指南, 伴随着现代科学技术、药品质量及风险管理理念的不断提升, FDA 对工艺验证指南逐步进行修订和完善, 2008 年 11 月更新了工艺验证指南的草案, 并对工艺验证的内涵、总体原则等进行了大幅度的改进和更新。经两年多的行业意见征求, FDA 在 2011 年 1 月 24 日正式发布了工艺验证指南《Process Validation: General Principles and Practices》^[1]。

“好的药品是生产出来的, 不是检验出来的”这

一观念已成为业界广泛接受的共识, 基于该理念, 药学研发和药品审评的侧重点已从多年前的质量标准研究逐步转移到工艺过程的研究及评估, 从而确保制备工艺可持续、稳定的生产出符合预期质量属性的产品。2011 年, FDA 新版指南中对工艺验证的基本原则和操作进行了全新的阐述, 将工艺验证与产品生命周期的概念、FDA/ICH 近期相关指南进行了整合, 如 Q8(R2) 药品研发^[2]、Q9 质量风险管理^[3]和 Q10 药品质量体系^[4], 鼓励企业在药品研发以及生产过程中, 使用现代的药品研发理念, 注重质量

收稿日期: 2016-05-07

基金项目: 协和青年科研基金资助项目 (3332015102); 中国医学科学院放射医学研究所发展基金资助项目 (1537)

作者简介: 康建磊, 男, 博士, 副主任药师, 从事化学药品的药学技术审评工作。Tel: (010)68921518 E-mail: kangjl@cde.org.cn

*通信作者 李祎亮, 男, 研究员, 从事胃肠道损伤新药研发及核素标记药物应用与评价。Tel: (022)85682077 Email: liyiliang75@163.com

风险的管理,提升产品的质量理念。本文从药品技术审评的角度,对FDA新版工艺验证指南的主要内容予以介绍和分析。

1 产品生命周期

2011年FDA正式的工艺验证指南中,工艺验证定义为收集并评估从工艺设计一直到商业化生产的数据,用这些数据确立工艺标准制定的科学依据,证明该工艺能够始终如一地生产出符合质量要求的药品。与传统的工艺验证概念比较,本指南中的工艺验证不再是一个孤立的事件或活动,而是始终贯穿于产品生命周期的一项持续性的研究工作,从而将药品研发、商业化生产工艺的确认以及日常商业化生产中保持工艺的可控状态有机地衔接在一起。指南以时间为先后顺序,按照药品不同的研究内容,将工艺验证划分为3个阶段,分别如下:

第1阶段——工艺设计:基于从药品开发和工艺放大的研究过程中获得的知识确定商业化生产工艺。

第2阶段——工艺确认:对设计的工艺进行确认,证明其能够进行稳定重现的商业化生产。

第3阶段——工艺的持续保证:持续地保证日常的商业化生产中,生产工艺始终处于可控状态下。

审评工作中经常看到申请人将工艺验证简单的理解为按拟定生产工艺连续制备3批样品,提供的工艺验证资料也通常是对连续3批制备过程的描述,以及过程控制数据、中间体和终产品质量数据的罗列。以上观点与FDA新版指南中工艺验证的全新概念相去甚远,将工艺验证视为一项孤立的研究验证工作,忽视了第1阶段工艺设计、第3阶段工艺的持续保证在整个工艺验证工作中的重要作用。

连续制备3批样品也不能简单的对等于FDA工艺验证概念中的第2阶段工艺确认。FDA指南中明确指出工艺确认包括两个要素,分别是厂房设计、设备与设施的确认以及工艺性能确认(PPQ),PPQ是采用已完成确认的厂房、设备和设施,由经过培训的人员按照商业化生产工艺、控制程序等进行商业化产品的生产过程,因此审评工作中经常看到的中试生产线、中试规模下的3批样品的连续制备并不是真正意义的工艺验证或工艺确认工作。此外,FDA还规定在工艺确认过程中需要比常规生产进行更加强化的取样和监测,以更好地确认工艺性能及确证产品质量的一致性,且这种取样和监测水平需延续到商业化生产中,直到获得足够的数据以支持日常商业化生产中取样、监测水平的合理性。审

评工作中还经常看到申请人在连续制备3批样品的“工艺验证”中对工艺参数的上下限进行挑战,这也是对工艺验证的一种错误理解,工艺参数范围的考察应是第1阶段工艺设计的研究内容,第1阶段对药品特性及生产工艺的充分研究和理解,通常无须在商业化生产规模下对整个操作范围进行验证考察。

2 药品研发与工艺验证

ICH Q8(R2)中指出,药品研发的目的在于设计出一个高质量的产品,以及能持续生产出符合预期质量产品的生产工艺。FDA新版指南中,将工艺验证与药品研发紧密的衔接在一起,药品研发过程中获得的信息和知识,以及之前类似产品和工艺的研发经验,是建立设计空间、生产控制策略的科学依据。工艺验证的成功与否与研发过程中对药品及工艺的深入理解程度有很大关系,研发过程中获取的信息和知识是建立适当工艺控制策略的基础。因此,药品研发是全生命周期工艺验证工作的基础。FDA推荐采用实验设计(DOE)等方法进行药品研发及工艺设计,DOE是一种确定工艺的影响因素与工艺输出之间相互关系的、系统有序的方法,更便于揭示多变量之间的相互作用,帮助对生产工艺的理解。

审评工作中发现申请人对药品研发及工艺设计的重视程度普遍不够,相关研究资料比较单薄,下面以仿制片剂为例对研发中的相关要素进行说明。首先,根据对原研参比制剂的分析认识,确定目标产品质量概况(QTPP),包括剂型、规格、片重、片形、硬度和崩解时间等;容器密闭系统;影响药动学的关键属性(溶出/释放行为等);拟定上市产品的质量属性(如纯度、稳定性、溶出度/释放度)。从目标产品质量概况(QTPP)和/或已有的知识初步确定研发产品的关键质量属性(CQA),如有关物质、溶出/释放行为、稳定性等,从而指导产品和工艺的研发。根据已有的知识(文献或已有经验等)、试验设计、风险评估等,考察、确定哪些物料特性和工艺参数会影响产品的CQA,并确定物料特性和工艺参数与产品CQA之间的相互关系,如原料药的晶型、粒度对片剂溶出行为的影响,混合设备、混合方式及时间等参数对小规格制剂混合均匀度的影响。ICH Q8(R2)中推荐采用设计空间描述工艺输入(物料特性和工艺参数)与CQA之间的相互关系,确定各个关键变量及其范围,并制定能确保工艺性能和产品质量的控制策略,包括原辅料的质量属性、设施及设备的运行条件(包括关键工艺参数)、

过程控制（包括监测、控制的方法和频率）和成品质量标准。至此，已设计好的适于商业化生产的工艺及其控制策略，可转至第2阶段进行工艺确认。

3 质量风险管理与工艺验证

ICH Q9 指出，质量风险管理是一个贯穿产品生命周期的对其质量风险进行评估、控制、沟通和回顾的系统化过程，是构成药品质量体系不可或缺的部分，能为识别、科学评估和控制潜在的质量风险提供主动的方法，在整个产品生命周期内，促进工艺性能和产品质量的持续改进。FDA 新版工艺验证指南也很好整合了质量风险管理的理念，从第1阶段工艺设计到第3阶段工艺的持续保证，多次提到了对变异的管理。在第1阶段工艺设计中，根据工艺研发知识以及经验积累，了解与工艺有关的变异因素可能有哪些，并建立适当方法对变异因素进行监测，考察变异因素发生的可能性，分析变异因素对工艺及药品质量的影响程度（可采用定量或定性的方法表示），根据发生的可能性、影响的严重程度，考虑采用恰当的方式/方法对变异因素进行控制。到了第3阶段，应结合新的知识与经验、商业化生产信息的积累，对工艺变异进行定期评估，必要时调整控制策略和方法。

4 药品质量体系与工艺验证

“持续的工艺保证”是2011年版FDA指南引入到工艺验证的一个新概念，是传统的工艺验证向日常商业化生产的进一步延伸，目标是保证商业化生产工艺可持续、稳定的处于可控状态之下，即经过第2阶段工艺确认的状态。产品生命周期概念下的工艺验证是通过工艺设计、工艺确认、工艺持续保证这3个阶段的工作来构建全面的药品质量控制体系，这与ICH Q10药品质量体系的理念是一致的。

日常的商业化生产中不可避免的会出现非预期的偏差，应根据第1、2阶段的研究结果建立工艺性能和产品质量的监测系统，包括对所用物料的质量、设施及设备的运行条件、过程控制、成品质量标准等，以保证持续生产出符合预期质量要求产品的工艺能力。FDA建议采用统计方法进行趋势分析，以有效评估工艺的稳定性。此外，还建议建立纠正和预防措施系统，对投诉、质检不合格、召回、偏差、工艺性能和质量监测趋势等进行调查，并采取纠正和预防措施，以防止工艺因漂移而失去控制。为控

制工艺的不良趋势，或由于技术进步、科技创新等原因，还需要对工艺进行优化改进，根据变更对产品质量的影响程度，可能还需要考虑重新启动第1、2阶段的工艺验证工作，以持续保证工艺性能和产品质量的可控状态，推动药品质量体系的持续完善。

5 结语

2011年版FDA工艺验证指南最显著的改变是引入了产品生命周期的概念，并与近年来的现代药品研发理念、质量风险管理和质量体系理念进行了整合。工艺验证不是简单的连续生产3个验证批次产品，而是一个动态和持续管理的概念，要将产品和工艺的研发、商业化生产工艺确认以及日常商业化生产中保持工艺的可控状态有机地衔接在一起；强调产品开发和生产工艺关键因素的深入研究和了解，强调进行质量风险评估、药品质量体系的建立，只有企业建立起良好的质量管理体系，才可能实现一个成功的产品全生命周期的工艺验证。

目前国内申请人对产品和工艺的研发、工艺放大等工艺设计部分的研究工作还比较薄弱，需加强对第1阶段研究工作的重视程度，这是产品全生命周期工艺验证的基础。FDA指南概况了工艺验证的一般原则和方法，但并非具体的操作指南，对于工艺的持续保证等新的概念还需要申请人在实际工作中探索可操作性的具体实施方案。

参考文献

- [1] FDA. Guidance for industry process validation: general principles and practices [EB/OL]. (2011-01-24) [2016-05-07]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336>.
- [2] ICH. ICH Harmonised tripartite guideline Q8(R2). pharmaceutical development [EB/OL]. (2009-08-09) [2016-05-07]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.
- [3] ICH. ICH Harmonised tripartite guideline Q9. quality risk management [EB/OL]. (2005-11-09) [2016-05-07]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf.
- [4] ICH. ICH Harmonised tripartite guideline Q10. pharmaceutical quality system [EB/OL]. (2008-06-04) [2016-05-07]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf.