

• 专论与综述 •

中药制剂生产工艺变更研究管理历史、现状与思考

赵巍¹, 王建新², 阳长明^{1*}

1. 国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100022

2. 复旦大学药学院, 复旦大学中西医结合研究院, 上海 201203

摘要: 通过分析中药制剂生产工艺变更特点, 梳理中药制剂生产工艺变更研究管理历史, 调研中药制剂生产工艺变更现状, 分析中药制剂生产工艺变更原因, 为中药制剂生产工艺变更研究管理提供参考。认为目前对已发生的生产工艺变更管理尚缺乏有效的方法和途径, 生产企业对生产工艺变更申报存在观望现象。建议基于科学和风险控制原则, 采用更加灵活的生产工艺变更监管方式以适应中药制剂生产工艺变更特点, 完善符合中药制剂特点的生产工艺变更技术要求。提出中药制剂生产工艺变更研究管理应立足于鼓励药品上市许可持有人围绕质量的均一稳定开展研究, 促进中药制剂生产工艺变更科学、合理及中药制剂质量均一稳定。

关键词: 中药制剂; 生产工艺变更; 变更管理; 质量均一稳定; 风险控制

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)12-2729-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.12.001

History, research status, and thinking on management of production process changes of Chinese materia medica preparations

ZHAO Wei¹, WANG Jian-xin², YANG Chang-ming¹

1. Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100022, China

2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China

Abstract: To analyze the characteristics and reasons of production process changes of Chinese materia medica (CMM) preparations, study the history and research status on production process changes of CMM preparations, and provide reference for the management of production process changes of CMM preparations. It is considered that there is no effective solution for the management of production process changes of CMM preparations in the current status, so manufacturing companies take a wait-and-see attitude toward these changes. It is suggested that we should apply the risk-based approach and more flexible regulation pattern on production process changes to substitute the present regulatory method, at the same time, improve the technical requirements of production process changes according with the preparations characteristics and development of CMM preparations, and encourage marketing authorization holder to carry out research on the quality uniformity of products to manage the production process changes of CMM preparations, thereby promoting more scientific and rational on production process changes and ensuring the uniformity and stability of CMM preparations.

Key words: Chinese materia medica preparation; production process change; change management; uniformity and stability of product; risk management

中药制剂生产工艺变更研究、管理与监管越来越被生产企业及其技术人员所重视。但对于中药制剂生产工艺变更, 生产企业及其技术人员面对中药制剂成分复杂且有效成分不明确等固有特

点, 以及过去中药制剂生产工艺研究、监管理念、技术发展、生产设备改进滞后等方面原因所导致和形成的现有状况, 往往难以下手, 面临很大的压力和挑战。本文通过分析中药制剂生产工艺变

收稿日期: 2018-05-30

作者简介: 赵巍(1982—), 女, 博士, 主管药师, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85243480 E-mail: zhaow@cde.org.cn

*通信作者 阳长明(1966—), 男, 博士, 主任药师, 高级审评员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85242875 E-mail: yangchm@cde.org.cn

更的特点、目的和意义,梳理中药制剂生产工艺变更研究管理历史,调研中药制剂生产工艺变更现状,分析、梳理中药制剂工艺变更原因,为中药制剂生产工艺变更研究管理提供参考。

1 中药生产工艺变更的特点、目的和意义

中药制剂生产工艺变更是指已获准上市中药制剂涉及生产工艺的变更,包括生产工艺路线、方法、参数等变更^[1]。这些变更可能影响到药品的质量控制以及安全性和有效性。中药制剂生产工艺变更研究即是针对拟进行的生产工艺变化所开展的研究工作,以评估其变更对其安全性、有效性和质量可控性的影响,并进行相应的技术研究工作,说明工艺变更的程度、可行性、合理性,以及制剂的有效性、安全性和质量可控性。

中药制剂是从来源于植物、动物、矿物的药材(饮片)所制成的制剂,生产工艺过程一般包括由药材(饮片)到制剂的全过程,中药生产工艺变更可能涉及药材前处理(包括药材净制、切制、炮制、粉碎、灭菌等)、提取、分离纯化、浓缩、干燥、制剂成型等工艺的变更^[1-2]。

中药制剂生产工艺变更目的主要有:(1)随着研究和认识的深入,完善生产工艺;(2)适应生产转移、设备变更以及生产规模变化的要求,生产出符合质量设计要求的产品;(3)降低生产成本;(4)使工艺更简单、流畅,适应自动化、智能化生产需要;(5)适应劳动保护、环境保护等要求的不断提高等。在工艺变更过程中,通过对工艺数据的积累和分析,建立产品质量的过程控制体系,使生产工艺的可行性、可控性和合理性不断提高。

对中药制剂来说,由于中药制剂成分复杂且有效成分、作用靶点不明确等特点,使得影响中药制剂质量的因素多,生产工艺变更还具有特别的意义。随着上市后科学技术的发展、基础研究的深入,必然产生对生产工艺变更的要求,这一过程也是提高中药制剂产品质量和保证产品质量均一稳定的必要途径,是一个不断进行质量设计赋予、质量完善的过程^[3]。

2 中药生产工艺变更管理历史

传统的中药制剂是医家为满足患者治疗需要进行的加工制备,不具有现代药品生产的专业化、规模化等特点。中药制剂“前店后厂”模式开始显现初步的专业化、规模化特点,但其生产经营主要是满足其本身诊疗的需要,其生产规模有限,且受当

时科技条件的限制,其质量主要依靠生产工艺的经验性以及传统医药行业道德规范的约束,生产工艺的改进也主要依靠个人的经验判断,不属于现代意义上的药品生产工艺变更研究管理范畴。

2.1 中药制剂生产工艺变更管理体系的初步形成

随着中药制剂从传统的“前店后厂”式生产经营到现代工业化生产的转变,中药制剂生产经营的专业化、规模化特征逐渐显现;同时随着医药行政管理监督体系和检验机构的建立,中药制剂作为药品所应具有的质量属性要求也逐渐提高。1978 年国务院发布《药政管理条例》,要求生产的每种药品都必须制订工艺操作规程,药品生产企业不得擅自改变工艺规程,如须改变时,应经试验、鉴定,并按原审批程序办理报批。1979 年卫生部制定《新药管理办法》(试行)没有工艺变更相关要求。1984 年全国人大常委会颁布《中华人民共和国药品管理法》(主席令第 18 号),规定“药品必须按照工艺规程进行生产,生产记录必须完整准确”,但未对工艺变更提出相关要求。1985 年卫生部颁布《新药审批办法》也未对生产工艺及变更管理做出相关规定。1999 年,国家药品监督管理局发布《新药审批办法》,明确了改进生产工艺应提出补充申请。同年《药品生产质量管理规范(1998 年修订)》(局令第 9 号),规定“生产工艺规程、岗位操作法和标准操作规程不得任意更改。如需更改时,应按制定时的程序办理修订、审批手续”。2001 年全国人大常委会修订《中华人民共和国药品管理法》(主席令第 45 号),对生产工艺变更管理提出要求,规定“除中药饮片的炮制外,药品必须按照国家药品标准和国务院药品监督管理部门批准的生产工艺进行生产,生产记录必须完整准确。药品生产企业改变影响药品质量的生产工艺的,必须报原批准部门审核批准”。

2002 年,原国家药品监督管理局颁布《药品注册管理办法(试行)》(局令第 35 号),规定“变更药品批准证明文件及其所附药品标准、药品说明书、标签内载明事项的,以及改变生产工艺影响药品质量的,申请人应当提出补充申请”,且“改变药品生产工艺的补充申请事项报国家药品监督管理局批准”。2005 年的《药品注册管理办法》延续了之前的管理思路。2007 年实施的《药品注册管理办法》,对新药生产的审批首次提出“三合一”的管理模式,即“国家食品药品监督管理局药品审评中心依据技术审评意见、样品生产现场检查报告和样品检验结果,形成综合意

见,国家食品药品监督管理局依据综合意见,作出审批决定”,并对执行程序作出详细规定。要求对生产工艺的变更应以补充申请方式报批。由于加强了上市前对注册生产工艺的核实,一定程度上杜绝了因前期研究不规范导致的上市后工艺变更的情况,同时为后期的变更管理打好了基础。

2007 年,原国家食品药品监督管理局开展了药品生产工艺处方核查工作,根据国食药监办 [2007] 504 号文开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作,其附件 6《中药注射剂生产工艺处方核查一般要求》对中药注射剂生产工艺做出了规定和要求,对中药制剂生产工艺变更研究管理产生了重要影响。2008 年,原国家药品监督管理局颁布的《中药注册管理补充规定》首次从“物质基础”“吸收利用”角度对变更情形做了分类,并分别提出了相关技术要求。

随着科学技术发展与应用,中药制剂生产水平、质量控制技术不断提高,“源头控制”“过程控制”等理念逐步形成和普及,开始对中药制剂质量形成过程中与质量有关的影响因素进行研究,对其加以控制,逐渐发展形成具有质量控制体系的生产控制质量模式^[4],特别是《药品注册管理办法》2007 年版“三合一”等措施的实施、生产工艺处方核查工作的开展,以及 2008 年《中药注册管理补充规定》的颁布,包括生产工艺变更管理的法律法规、技术要求、核查检查等变更管理体系初步形成。

2.2 中药制剂生产工艺变更管理的逐步完善阶段

2010 年,原国家食品药品监督管理局发布了《关于药品再注册审查有关问题处理意见的函》(食药监注函 [2010]168 号),规定“对再注册申报工艺与原批准工艺相比发生变更的,若工艺变更不影响药品质量,请生产企业报省局备案后,再予再注册;若工艺变更影响药品质量,请药品生产企业按照《药品注册管理办法》的相关规定报补充申请,待批准后再予再注册”。

2011 年在原药品生产质量管理规范的基础上,卫生部发布《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》(卫生部令第 79 号),对生产工艺管理提出了进一步要求,对变更原则、变更控制系统以及变更的评估和管理提出了明确要求。2011 年,原国家食品药品监督管理局发布《已上市中药变更研究指导原则(一)》,明确了变更研究的一般原则和要求,根据《中药注册管理补充规定》对生产工艺变更的规定,从“物质基础”“吸收利用”的研究角度,以

及基于风险控制原则,细化并系统阐述了生产工艺变更分类及其具体情形、相关技术要求,引导研究者对相关变更进行全面、系统的思考,防范变更可能带来的风险,求证变更的必要性、科学性和合理性,进一步规范了生产工艺变更研究管理工作。

2013 年全国人大常委会修正《中华人民共和国药品管理法》(主席令第 8 号)、2015 年全国人大常委会第 2 次修正《中华人民共和国药品管理法》,延续了以往对生产工艺变更的管理要求。

2016 年国务院发布《国务院关于修改部分行政法规的决定》(国务院令第 666 号),规定“变更研制新药、生产药品和进口药品已获批准证明文件及其附件中载明事项的,应当向国务院药品监督管理部门提出补充申请;国务院药品监督管理部门经审核符合规定的,应当予以批准。其中,不改变药品内在质量的,应当向省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门提出补充申请;省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门经审核符合规定的,应当予以批准,并报国务院药品监督管理部门备案。不改变药品内在质量的补充申请事项由国务院药品监督管理部门制定”。同年,国家食品药品监督管理局发布了《关于开展药品生产工艺核对工作的公告(征求意见稿)》,国家食品药品监督管理局药品审评中心发布了《已上市药品生产工艺信息登记模板公开征求意见的通知》。

2017 年国家食品药品监督管理局发布了《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》,以专项指导原则的形式对 2011 年发布的《已上市中药变更研究技术指导原则(一)》“变更生产工艺”内容做了补充和完善。

2017 年国家食品药品监督管理局发布了《关于鼓励药品医疗器械创新实施药品医疗器械全生命周期管理的相关政策》(征求意见稿),规定“持有药品批准文号的生产企业(上市许可持有人)需对药品临床前研究、临床试验、加工制造、原辅料质量、经销配送、临床指导用药以及不良反应报告等承担全部法律责任。上市许可持有人要确保药品生产工艺与批准工艺一致和生产过程持续稳定合规”。

随着中药制剂质量控制全过程监管理念的进一步确立,中药制剂生产工艺变更责任主体、技术要求的进一步明确,以及生产工艺核对、登记等要求的提出,中药制剂生产工艺变更研究管理进入逐步完善阶段。

3 生产工艺变更研究管理现状分析

2007 年《药品注册管理办法》对新药生产申请实施上市前“三合一”审批制度,对生产工艺的监管随着“样品生产现场检查工艺”的核定更为切实可行,在新的监管形势和要求下,生产工艺变更研究、管理工作得到加强,生产企业进一步加强了对生产工艺变更研究的管理,建立完善了与工艺变更相关的研究、评估、实施、申报、审批等管理制度。但长期历史形成的工艺变更问题仍然难以找到有效解决办法和途径,对已上市工艺变更研究管理难以有效落实问题日益凸显。特别是一些老企业,即使不考虑大量有批文而未生产品种,也有相当数量的品种面临这种状况。经初步调研,分析这些未得到批准而已发生的工艺变更,其产生的原因主要有以下几方面。

3.1 上市前基础研究薄弱

由于受当时条件的局限以及中药基础研究薄弱、作用机制不清楚,上市前相关研究不够深入、生产工艺局限于小试、中试条件,上市生产为符合标准要求而导致生工艺变更。

3.2 生产技术的进步、生产设备的更新

随着生产技术的进步以及节能降耗的需求,生产设备发生了巨大的变化,原有生产条件或传统工艺已不能适应新的生产设备及生产技术的需要,特别是随着连续化、自动化、智能化生产的发展,需通过工艺变更与之相适应,以提高生产效率,保证生产质量。如以往的敞口式提取设备改为密闭的提取罐及动态提取设备,传统的晾晒或烘房干燥改为减压干燥、流化床干燥、微波干燥设备,手工泛丸改为塑制制丸或压制制丸设备,挤压式湿法制粒改为沸腾造粒设备等。特别表现在生产规模扩大、设备变更符合 GMP 相关要求过程中。

3.3 技术要求不够明确

过去相当一段时间没有明确的工艺变更技术要求,在管理上也只对“改变影响药品质量的生产工艺”提出了申报要求,但生产企业和管理者对何种工艺变更情况是“影响药品质量”并不明晰,也没有相应指导原则。直到 2008 年的《中药注册管理补充规定》才从“物质基础”“吸收利用”角度对生产工艺变更做出初步管理规定。2011 年的《已上市中药变更研究指导原则(一)》及 2017 年的《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》,都是根据 2008 年的《中药注册管理补充规定》对生产工艺变更管理的规定,基于质量风险管理 (quality risk

management) 防控角度针对拟变更生产工艺开展研究提出的,并强调“由于中药的特殊性及工艺变更的复杂性,有时具体变更的类别界限可能不很清晰,需根据具体情况具体分析”,而对于以往已经发生工艺变更情形,并没有给出相关指导意见或解决方案。

3.4 标准变迁过程中的错漏

有的品种经历了多次标准变迁,如 20 世纪 80 年代收入地方标准,90 年代上升为部颁标准,或者其后收入《中国药典》,在标准变迁过程中,可能涉及药味或炮制品名称的变化(可能涉及前处理变更)、生产工艺描述的变化。有的品种由于生产企业出于技术保密的考虑,导致生产工艺错误或不完整。有的品种各地制法不相同,企业在标准统一过程中未及时跟踪,造成与标准规定制法不一致。有的品种是标准描述、印刷校对错误,使标准本身存在错漏,与实际生产情况不符,从而产生了不少不实的“生产工艺变更”。

3.5 质量控制理念及管理方式改变导致的技术要求变化

药品质量控制理念已由既往“检验控制质量”发展到“生产全过程控制质量”、质量源于设计,重新检视既往工艺变更,发现不少实际已发生的变更并没有得到批准,但已按照变更工艺生产。有的在再注册或备案登记时已经明确发生变更,长期使用不良反应反馈及药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)信息平台反馈基本无明显不良反应报道,但缺乏相关研究或以目前的要求来说,研究不足以支持其变更。

3.6 对工艺变更申报存在观望现象

主要原因是生产企业认为申报审批时间长,不能满足市场快速反应的需要;研究开展耗时长投资大;缺乏相关指导原则等。

4 相关思考

4.1 上市许可持有人的主体责任意识应进一步加强

目前中药制剂生产工艺变更研究管理中,上市许可持有人急切需要解决的是如何评价、管理长期形成的一些已发生变更的问题,但这些问题解决离不开上市许可持有人主体责任的履行和积极作为。上市许可持有人应建立与监管要求相符合的变更研究、评估、管理机制和措施,积极履行申报、接受检查等责任和义务。虽然生产工艺变更是在以往形成的,其形成原因复杂,非一日之所积,难以一时解决,但上市许可持有人作为责任的主体,不应观望等待,而应积

极开展研究评估,如果确定有安全风险,应主动采取措施终止变更。通过研究评估,说明前后变更情况,必要时开展相关研究,说明对产品质量有效性及质量控制的影响,确保药品生产工艺与批准工艺一致和生产过程持续稳定合规。

4.2 符合中药制剂特点的生产工艺变更技术要求尚待进一步完善

2011年的《已上市中药变更研究指导原则(一)》、2017年的《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》从“物质基础”“吸收利用”角度及基于质量风险管理防控原则将变更分为I类变更(微小变更)、II类变更(中度变更)、III类变更(重大变更),固然对中药生产工艺变更研究具有指导意义,但鉴于中药生产工艺变更研究的复杂性和认识、理解的差异,在实际操作中存在较大困难。

传统中药制剂在向现代药品生产的专业化、规模化转变过程中,具有鲜明的特点。在中药制剂工艺变更研究管理中,需要充分认识到中药制剂生产工艺变更研究是持续提高产品质量的必然要求,也是传统的中药制剂“质量源于设计”的理念和执着的“工匠精神”的体现^[4]。

基于此,有必要进一步探讨中药制剂生产工艺变更特点,对中药制剂生产工艺变更研究技术要求做进一步审视,使中药制剂生产工艺变更研究管理应立足于鼓励药品上市许可持有人围绕产品质量均一稳定开展研究,鼓励和支持企业采用新技术、新设备优化生产工艺,促进中药制剂生产工艺变更科学、合理及中药制剂质量均一稳定。

4.3 加强上市前研究,建立基于质量源于设计等理念进行工艺变更研究管理和药品全生命周期的质量控制体系

中药制剂生产工艺变更研究需要说明的关键问题是物质基础的变化和对药物吸收利用度的影响。但面临研究对象具有成分复杂且有效成分、作用靶点不明确等特点,基础研究薄弱,对于工艺与质量相关性的认识不清,全过程质量控制策略、方法与手段缺乏,临床有效性、安全性再评价缺乏可替代的方法和途径,系统、深入的中药制剂上市前研究有利于其上市后的生产工艺变更研究的开展。上市许可持有人为了确切履行主体责任,确保药品生产工艺与批准工艺一致和生产过程持续稳定合规,应在上市前加强研究,引入质量源于设计、过程分析技术和质量风险管理等理念和工具,确认产品关键

质量属性,辨识影响产品质量的关键工艺参数,确定设计空间并在其范围内确定控制策略,建立从研发、生产转移过程、上市后变更的药品全生命周期的质量保证体系和质量控制体系,通过持续的工艺改善保持产品全生命周期质量的均一稳定^[1,5]。

4.4 尊重历史和客观实际,解决标准变迁过程中的错漏问题

在已发生变更中,相当一部分由于历史原因,因为标准描述错误或申请人处于保密等造成的实际状况与标准不符,不属于工艺变更的范畴,但大多由于时间久远、问题复杂,且涉及较多原则问题的处理,应本着尊重历史和客观实际的原则,根据工艺变更形成的具体原因,探讨解决机制和办法。如基于生产企业的回顾性分析和必要的研究数据、实际生产工艺生产的产品的多年临床使用情况及不良反应情况、省级药监部门的日常监管、以往注册备案工艺的审核确认、标准管理部门的审核等综合评估。

4.5 针对已发生变更特点,研究解决已发生变更问题

《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》说明“本指导原则主要用于指导申请人对已上市中药拟变更生产工艺开展研究”,强调“由于中药的特殊性及工艺变更的复杂性,有时具体变更的类别界限可能不很清晰,需根据具体情况具体分析”,而对于以往已经发生工艺变更情形,并没有给出相关指导意见或解决方案。对已发生工艺变更的评估和管理课题的提出,是为了解决中药制剂快速发展、中药制剂变更研究管理由不完善到完善历史发展过程中的阶段性问题。对已发生工艺变更的评价管理与拟发生的工艺变更的评价管理,虽然关注点都是产品的有效性、安全性以及质量可控性,但评价管理对象、可评价内容均有所不同,如对已发生变更来说,有多年变更后的临床使用情况、不良反应数据等,但可能难以开展变更前后的研究。建议充分重视两者情况的不同,在充分调研基础上,基于风险控制原则,形成对已发生变更的基本原则,落实工艺变更登记相关要求,合理解决已发生变更问题。

4.6 采用更加灵活的生产工艺变更监管方式,适应中药制剂生产工艺变更特点

目前对中药制剂生产工艺变更的监管方式难以适应中药制剂生产水平的发展和工艺变更的需求,一是技术要求缺乏灵活性,难以适应中药制剂生产工艺变更复杂多样的特点,可能给新技术如连续化生产、质量源于设计、在线检测技术、过程分析技

术等应用带来阻碍；二是事先审批制难以适应申请人快速获批的预期，操作上缺乏灵活性。人用药品注册技术要求国际协调会议（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）指导原则 Q12《产品生命周期管理的技术和法规考虑》（Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management）提出的变更管理方式，以风险为依据管理已批药品生产工艺变更，采用默认变更申请，动态评估变更风险级别，以及采用上市后变更管理方案降低变更事项级别，给予生产企业额外的灵活性^[5-6]。建议基于科学和风险控制原则，采用更加灵活的生产工艺变更监管方式，适应中药制剂生产工艺变更特点。

5 结语

中药制剂生产工艺变更研究管理目前面临在传统中药制剂向现代药品工业化生产转变过程中形成的历史问题，这些问题反映了诸多复杂的历史原因，反映了中药制剂生产工艺变更研究管理所具有的鲜明的特点，以及对生产工艺变更监管工作的要求。

随着药品审评审批制度改革的持续深入，上市许可持有人“确保药品生产工艺与批准工艺一致和生产过程持续稳定合规”主体责任意识的加强，符合中药制剂特点的生产工艺变更研究管理体系将得到进一步完善。

参考文献

- [1] 已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则 [S]. 2017.
- [2] 已上市中药变更研究技术指导原则（一）[S]. 2011.
- [3] 阳长明. 中药复方新药研究的质量设计、质量完善与技术审评的分阶段要求 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3253-3258.
- [4] 阳长明, 王建新. 论中药复方制剂质量源于设计 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1211-1215.
- [5] 李晓宇, 柴倩雯, 田德龙, 等. 欧美已批药品生产变更研究 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(8): 476-481.
- [6] ICH. Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle Management Q12 (Draft version) [EB/OL]. (2017-11-16) [2018-06-06]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q12/Q12_DraftGuideline_Step2_2017_1116.pdf.