

浅析固体口服制剂的工艺验证

许真玉(国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038)

摘要: 本文主要对工艺验证的含义、进行工艺验证的前提条件、工艺验证方案和工艺验证报告的具体内容进行了阐述, 并以某片剂为例进行了进一步详述。工艺验证是确证生产工艺是否可连续生产出符合质量标准要求的产品的研究过程, 进行工艺验证前, 应通过详细的工艺研究对工艺有充分的理解。工艺验证方案是用于指导如何具体实施工艺验证的文件, 工艺验证报告是如实记录工艺验证结果并对验证结果进行评价的文件。

作者简介: 许真玉, 女, 硕士生, 主管药师 Tel: 13683362191 E-mail: xuzhy@cde.org.cn

·746·

Chin JMAP, 2009 September, Vol.26 No.9

中国现代应用药学杂志 2009 年 9 月第 26 卷第 9 期

关键词: 工艺验证; 工艺验证方案; 工艺验证报告

中图分类号: R944.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2009)09-0746-05

Preliminary Analysis of the Process Validation for Orally Solid Drugs

XU Zhenyu (Center for Drug Evaluation of SFDA, Beijing 100038, China)

ABSTRACT: The objective of process validation, the precondition of process validation, the protocol and report of process validation are introduced in this paper, tablets are taken as an example for detailed illustration. Process validation is the documented evidence that a process is capable of consistently delivering quality product. The manufacturing process should be understood well before process validation. Validation protocol is a document that specifies how validation of a particular process will be conducted. Validation report is a document that summarizes and evaluates the results obtained.

KEY WORDS: process validation; validation protocol; validation report

药物必须通过合适的制备工艺制成制剂后才能用于临床。随着对药品质量要求的不断提升,以及对决定药品质量的因素的认知的不断深入,“好的药品是生产出来的,不是检验出来的”这一观点已经被业界广泛接受,如何通过研究确定合理可行的生产工艺,如何通过验证确认生产工艺可以连续生产出符合质量标准的产品,已经成为药品生产者和药品注册管理部门共同关注的问题。本文中,笔者将结合实际审评工作,通过具体实例对固体口服制剂的工艺验证进行探讨。

1 工艺验证的含义

工艺验证(process validation)的概念很早已被提出。近些年来,随着工业界工艺验证经验的积累,以及药政管理部门对工艺验证的不断探讨,工艺验证的内涵和意义越来越清晰。

在 FDA 2008 年 11 月发布的相关指导原则^[1]中指出,工艺验证是通过收集并评价从工艺设计阶段到生产阶段所得到的工艺数据,提供科学的证据来证明所确定的生产工艺能够连续生产出符合质量标准要求的产品。在 EMEA 相关指导原则^[2]中指出,工艺验证是可以确保生产工艺在其规定的设计参数范围内始终如一地生产出符合质量要求的最终产品,并为此提供书面证据的手段。在 ICH 的相关指导原则^[3]中指出,工艺验证是证明工艺步骤,在其既定的参数内,能重复有效地生产出符合要求的中间体或者产品的书面证据。

通过以上信息可知,尽管目前对工艺验证尚无统一的定义描述,但上述信息已经很明确的阐释了工艺验证的实质,即工艺验证是一个获取证据的过程,是获取可以支持所采用的工艺能够连续生产出符合质量标准的产品的证据的过程。

工艺验证的形式包括前验证(Prospective Validation)、回顾性验证(Retrospective Validation)、同步验证(Concurrent Validation)^[3]。前验证是指在产品正式上市前完成全部验证工作,以确保上市的产品是在经过验证的工艺下生产出来的且符合质量标准要求,一般用于新产品上市销售前的放行,或者生产工艺中影响产品质量特性的关键参数发生变更后的新工艺产品上市销售前的放行,是首选的验证方式。同步验证是将工艺验证与最终上市产品的生产同步进行的一种方式,即采用正式上市的前几批产品进行验证,在研究数据和验证结果被审核合格后,所生产的产品才可以上市销售。对于那些生产批次有限,或者临床所必须的药品短缺的情况下,一般可以采用同步验证。回顾性验证是针对那些早期上市且在上市时未进行验证的产品,或者目前生产工艺发生不影响产品质量的变更时采用的一种验证方式,验证工作基于所收集的以往生产批次的产品的生产、检验、放行以及其他数据进行,所采用的批次应该能够代表考察期内所有批次的情况。此外,还有再验证(Revalidation),所有的产品均需要定期进行再验证。

2 进行工艺验证的前提条件

2.1 对工艺的充分理解

工艺验证是为了保证在确定的工艺下可以连续生产出符合质量控制要求的产品,验证工作重点围绕关键工艺步骤与工艺参数,可能影响产品质量的关键因素,中间体和终产品的质量是否符合要求进行。工艺验证的实施要求其实施者对哪些是关键工艺步骤与工艺参数,哪些是可能影响产品质量的关键因素,如何控制中间体和终产品的质量等有非常清晰的认知。这些认知都主要来源于前期所进

行的工艺研究工作。在国家食品药品监督管理局(SFDA)发布的相关指导原则中,分别对如何进行原料药和制剂的工艺研究进行了详细的阐述。原料药的工艺研究包括工艺的选择、起始原料和试剂的要求、中间体的研究及质量控制、关键工艺步骤和工艺参数的确认和控制、工艺数据的积累、工艺的优化与中试、工艺杂质的分析等^[4],制剂的工艺研究包括原辅料的质量控制、工艺操作步骤和工艺参数的确认、关键工艺环节的确认和控制、生产设备的选择和确认、工艺的放大研究等^[5]。只有对生产工艺有了充分的理解,才能制定出合理的工艺验证方案,才能保证工艺验证的顺利实施。

2.2 关键设备的验证、辅助系统的验证、中间体和终产品质量控制的方法学验证工作已完成

在启动工艺验证工作之前,需要对生产的关键设备、辅助系统、中间体和终产品质量控制方法进行验证。关键设备的验证包括设计确认(Design Qualification, DQ)、安装确认(Installation Qualification, IQ)、运行确认(Operational Qualification, OQ)、性能确认(Performance Qualification, PQ)^[6]。如某片剂采用流化床制粒机生产,在进行产品的工艺验证前,需要对流化床制粒机进行一系列的验证,以保证流化床制粒机的设计性能符合制剂生产的需要,经过安装调试可以按照设计性能正常工作,可以满足制剂生产的正常需要。当然,这部分工作可能早在购买和安装流化床制粒机时或者进行GMP认证时就已经完成,只要验证结论在有效期内,可以不必重复进行。辅助系统的确认包括清洁系统、空调系统、水系统等等,这些都是产品正常的生产环境的保障。同样,如果这部分工作在GMP认证时已经完成,只要验证结论在有效期内,可以不必重复进行。中间体和终产品的各项质量控制方法学验证是其各项检测方法合理可行的保证,是检测结果可以真实反映产品质量的保证。

3 工艺验证方案和工艺验证报告

工艺验证方案是在前期工艺研究基础上形成的,用于指导工艺验证如何具体实施的一套文件,是前期工艺研究结果的体现。工艺验证方案是否合理直接决定了工艺验证工作能否顺利进行,工艺验证工作能否实现其既定的目标。在FDA的相关指导原则^[7]中指出,工艺验证方案应包括对验证工作的程序和内容的详细说明、需要收集的数据以及如

何准确收集数据,是指导生产者实施工艺验证的非常重要的一份文件。在EMEA的指导原则^[2]中,列出了工艺验证方案的主要内容,包括对工艺的描述、验证时需监测的关键工艺过程或者关键工艺参数、产品放行标准、产品分析方法、过程控制时可接受的标准限度、其他需要进行的试验、样品计划(包括生产地点、时间、取样情况)、记录和评价结果的具体方法、预期时间表等等。

工艺验证报告是如实记录工艺验证结果,并对验证结果进行评价,对出现的偏差进行分析,对生产工艺是否可连续生产出符合质量标准要求的产品进行判断的一份文件。

4 具体实例

以某片剂为例,具体阐述固体口服制剂工艺验证的具体工作。该片剂采用直接压片工艺,处方由主成分、乳糖、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁组成,生产工艺为主辅料分别过筛,将主成分、乳糖、羧甲基淀粉钠混合均匀,再加入硬脂酸镁混合均匀,直接压片,包衣。

4.1 工艺研究

该制剂的生产者在确定该产品的处方工艺时,进行了以下研究。

对被仿制药进行研究:包括组成、外观、形状、直径、厚度、颜色、重量、不同介质中的溶出特性、杂质、硬度、脆碎度、包装形式、包装材料、包装规格、贮藏条件等。

对主成分进行研究:包括粒径、溶解性、晶型、熔点、水分、堆密度、BCS分类、杂质、含量、稳定性。

对辅料进行研究:根据文献报道及对被仿制药的研究,初步确定采用直接压片工艺,对直接压片工艺常用的辅料进行相容性研究,通过考察主成分与辅料在40℃/75%RH条件下混合放置30d的外观、杂质情况,确定了主成分与所考察的辅料具有较好的相容性。

根据对被仿制药的研究、文献研究、对主成分的研究,初步确定了处方,并采用干法直接压片的工艺。按照被仿制药的大小确定了冲模型号,实际压片时发现片厚3.8mm时出现顶裂,4.1mm时脆碎度超标。调整辅料用量后,仍出现顶裂和脆碎度超标的情况。换用另外一种可以直接压片的辅料,用微晶纤维素代替乳糖,并采用预压,结果仍出现前述问题。调整冲模形状,结果样品质量明显改善,

无顶裂,脆碎度符合要求,崩解时限与被仿制药接近。放大批量生产,仍能获得质量符合要求的产品,产品与被仿制药的溶出曲线、杂质情况等基本相当,处方工艺基本确定。

进一步确定关键工艺和对中间体的控制,包括:①原辅料的过筛:确定粒度控制是关键工艺参数,主成分和乳糖过 20 目筛,羧甲基淀粉钠过 60 目筛,硬脂酸镁过 60 目筛;②混合:确定时间为关键工艺参数,主成分、乳糖、羧甲基淀粉钠混合时间为 25 min,加入硬脂酸镁后混合时间为 7 min,中间体质量控制包括性状、水分、含量、混合均一性、密度、休止角、粒度;③压片:确定了压力和速度是关键工艺参数,中间体的控制包括外观、重量、重量差异、厚度、长度、宽度、硬度、脆碎度、崩解时间、溶出度、含量、收率;④包衣:中间体控制包括外观、重量、重量差异、厚度、长度、宽度、硬度、崩解时间。

4.2 工艺验证

在经过研究确定了处方工艺及关键步骤后,采用 3 批生产规模的样品进行工艺验证,每批批量为 10 万片。

生产者拟定的验证方案主要包括:验证方案的制定者、批准者;验证方案的版本;验证目标;验证范围;验证各工作小组的职责以及相关培训工作;产品处方信息;生产设备、检测方法的验证情况;工艺流程图;生产过程各步骤的具体操作;各单元操作的控制;三批样品的批生产和过程控制记录;三批产品检验记录;是否出现偏离及对偏离的分析;再验证方案;总结和结论。

“各单元操作的控制”为工艺验证方案中的重点内容,包括原辅料的称量、过筛、混合、压片、包衣、检验,其中原辅料的过筛、混合、压片、包衣等步骤的取样情况和控制指标包括:

①原辅料过筛:主成分和乳糖过 20 目筛,羧甲基淀粉钠过 60 目筛,硬脂酸镁过 60 目筛;控制指标包括过筛开始时间、结束时间、筛网的目数、环境的温湿度、筛网的完整性(过筛前和过筛后)。

②混合:取样位置包括混合器的上部的左前、左后、中间、右前、右后,中部的左前、左后、中间、右前、右后,底部的中间点,共 11 个取样点,取样量为每个点 100 g。控制指标包括混合的开始时间、结束时间、环境温湿度、含量均一性、含量、水分、密度、休止角、粒度。

③压片:

压片前:在压片机调试好之后,正式压片之前,收集试压片的样品;

压片中:在压片的开始阶段、中间阶段、接近结束时取样;

硬度试验:调整压片机参数至可以获得最大硬度(10~12 kg)和最小硬度(4~7 kg)时取样,仅在第一批样品时进行;

压片速度试验:调整压片机参数至可以获得最大压片速度(23 r·min⁻¹)和最小压片速度(15 r·min⁻¹)时取样,仅在第一批样品时进行;

每一点取样均为 100 片,控制指标包括外观、厚度、硬度、脆碎度、平均片重、片重差异、含量均匀性、崩解时限、溶出度。

④包衣:

对包衣混悬液进行取样:在包衣混悬液准备结束和包衣结束时分别取样,取样量为 25 mL,控制指标包括环境温湿度、包衣处方、微生物限度;

对包衣样品进行取样:在包衣的开始阶段、中间阶段、接近结束时取样,每次取样 100 片,控制指标包括外观、厚度、长度、宽度、硬度、重量差异、平均重量、崩解时间、水分。

生产者完成的工艺验证报告主要包括:验证方案制定者、批准者;验证目标;验证范围;3 批样品的批生产和过程控制记录;终产品检验记录;结果与讨论;出现的偏离的分析;结论。

该产品通过对验证方案中所列出的各单元操作的监测,结果显示 3 批样品各项监测结果均在规定的范围内,终产品的检验结果符合质量控制标准的要求,在验证工作中未发现偏离的情况,验证的结论为按照目前的生产工艺控制,可以连续生产出符合质量标准要求的产品。

5 小结

以上为笔者对工艺验证、进行工艺验证的前提条件、工艺验证方案与工艺验证报告的一些个人理解,并通过一个直接压片工艺制备的片剂的实例,阐述了验证的具体工作。工艺验证是通过一系列的工作确证所采用的工艺能够连续生产出符合质量标准要求的产品的过程,是生产者可以生产出合格产品的基础。目前药品生产者和药品管理部门对工艺验证问题越来越关注,笔者希望通过和药品研究者的沟通交流,继续加深对以上问题的理解,更好的服务于实际工作。

REFERENCES

- [1] FDA. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices [S].2008.
- [2] EMEA. Note for Guidance on Process Validation [S].2001.
- [3] ICH. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients [S].2000.
- [4] SFDA.Guideline for Manufacturing Process and Structure Determination of Chemical Drug Substances (国家食品药品监督管理局.化学药物原料药制备和结构确证研究技术指导原则) [S]. 2005.
- [5] SFDA. Guideline for Formulation Development and Manufacturing Process of Chemical Drug Products (国家食品药品监督管理局.化学药物制剂研究基本技术指导原则) [S]. 2005.
- [6] SFDA.Guideline for Pharmaceutical Process Validation(药品生产验证指南) [M].1st ed. Beijing: Chemical Industry Publishing Company, 2003: 16-20.
- [7] FDA. Guideline on General Principles of Process Validation [S]. 1987.

收稿日期: 2009-06-24