

· 新药审评技术 ·

化药原料药当前药学审评技术要求初探

操 锋¹, 马玉楠^{2*}(¹中国药科大学药剂学教研室,南京 210009; ²国家食品药品监督管理总局药品审评中心,北京 100038)

摘要 回顾近十年来我国药品研发和审评的历程,分析目前我国医药行业形势及国家食品药品监督管理总局药品审评中心(CDE)对化药原料药审评理念和技术要求的变化。结合CDE审评现状详细分析了原料药研发要点,从合成工艺、起始原料和中间体的控制、关键步骤及工艺参数、晶型、批量、结构确证、质量研究、质量标准以及稳定性等多个方面介绍了药品研发中应该注意的问题,供我国新药研发人员参考。

关键词 化学药;原料药;药学技术审评;新药研发

中图分类号 TQ460 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2014)03-0274-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140304

Thoughts on current chemistry, manufacturing & control (CMC) technical review requirement of chemical active pharmaceutical ingredients

CAO Feng¹, MA Yunan^{2*}

¹Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;

²Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract This article reviews drug research and evaluation history in China in the last decades, which analyses current status of Chinese pharmaceutical industry and changes of chemical active pharmaceutical ingredient evaluation principles and technical requirement from Center for Drug Evaluation (CDE) of China Food and Drug Administration (CFDA). Key points during the research and development of active pharmaceutical ingredient are detailed analyzed in connection with the current drug evaluation status and issues should be paid attention during the drug research and development are introduced from synthesis process, control of starting material and intermediate, key steps and processing parameters, crystal form, batch, structural identification, research of quality, quality standard and stability and other perspectives. This article can be considered by persons for drug research and development in China.

Key words chemical drugs; active pharmaceutical ingredients; CMC technical requirements; drug research and development

随着我国经济的发展和人民生活水平的提高,人民群众对药品的质量要求也越来越高,更加关注药品的安全性和有效性。提高药品审评技术标准,对药品实行更加严格的市场准入制度,是社会发展的必然趋势,也是国家对药品监管工作提出的新要求。近年来,我国化学药品药学技术要求渐成体系,科学性显著提升,但是由

于我国医药企业的整体研发水平参差不齐,急需提高对相关技术要求的认识。本文主要结合笔者在国家食品药品监督管理总局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)化药药学一部工作的经历,对当前化学药原料药(Active Pharmaceutical Ingredient, API)药学的审评技术要求进行了分析,供新药研发人员参考。

1 国内近十年药品研发审评历程及现状

1.1 化学审评历程

2006 年之前,整个医药行业呈现“欣欣向荣”景象,2006 年全年药品注册申请受理量达 2 万件以上,经过专项整治之后,2008 年申报量呈明显下降趋势,2008 年共受理药品注册申请 3 413 件,与 2006 年和 2007 年同期相比分别下降 75% 和 18%。2009 年后每年受理约 7 000 件。2007 年 10 月 1 日,国家食品药品监督管理总局颁布了新版《药品注册管理办法》。实施及专项整治之后,我国医药行业新药申请慢慢步入正轨。2009 年药品审评改革,药品注册审评各项制度进一步得到完善,首次出现了批准新药比率升高、重复申请降低的现象,这表明新版《药品注册管理办法》及我国采取的一系列规范审评、鼓励创新的政策产生了良好效果。2010 年 9 月 25 日,国家食品药品监督管理局发布了《关于按照通用技术文件 (Common Technical Document, CTD) 格式撰写化学药品注册申报资料有关事项的通知》。2011 年 6 月,国家食品药品监督管理局下发了《关于印发化学药药学资料 CTD 格式电子文档标准(试行)和药品注册申报资料的体例与整理规范的通知》,国内医药及研发企业开始积极按照通知要求提交 CTD 格式的申报资料。

目前我国医药审评总体形势是三管齐下,逐渐整顿规范医药行业。

1.1.1 注册技术要求大幅提高 针对目前国内新药申报的情况,新药要注重创新性,注重临床价值;仿制药要注重一致性,质量一致并且临床具有可替代性;改剂型要优;研究要实。临床价值主要是指能否填补未被满足的临床需求,这是决定 1~6 类化学药物项目立项的关键。本文所说的仿制药是指化药 3 类(仿制国外已上市而国内没有的药品)和化药 6 类(仿制原研,国内已经上市的药品)申请。改剂型的申请要综合考虑产品的质量、生物利用度、药理毒理、临床和顺应性等,主要注重是否具有临床上的优势。研究要实主要体现在项目的研制现场考核、生产现场动态考核、样品抽检过程中以及注册审评过程中,必须保证原辅料发票、检验记录、工艺研究、申报工艺、实际生产工艺、电子图谱、仪器使用记录等各

个方面可溯源,真实可靠,坚决避免药物研制过程中的弄虚作假。

1.1.2 新版《药品生产质量管理规范(GMP)》的实施 2010 年版药品 GMP 已于 2011 年 3 月 1 日正式实施。在此之前,1998 版 GMP 的实施使我国医药企业付出了近 6 000 亿的代价,此次 GMP 的实施有过之而无不及。国家食品药品监督管理总局要求血液制品、疫苗、注射剂等无菌药品的生产必须在 2013 年 12 月 31 日前达到新修订药品 GMP 的要求。截至 2013 年 12 月 31 日,已有 796 家无菌药品生产企业车间全部或部分通过新修订药品 GMP 认证,全国无菌药品生产企业共 1 319 家,已通过认证的企业占 60.3%。国家食品药品监督管理总局规定 2015 年底前全部药品生产企业应达到新修订药品 GMP 要求。

1.1.3 药品一致性评价 对 2007 年修订的《药品注册管理办法》实施前的仿制药分期分批与被仿制药进行全面一致性评价研究,使仿制药与被仿制药达到一致。这项工作间接表明我国 2007 年 10 月 1 日之前批准上市的仿制药在质量和特性上可能和原研制剂存在一定的差异。

我国的医药行业是一个非常年轻的行业,医药企业按照药品研发生产的自身规律进行研发和生产的时间在 5 年左右,与国外大型制药公司在药物研发和生产上的差距是显著的。

1.2 化药审评现状

化药近两年的审评现状如表 1 所示^[2],化药不批准率已经连续 4 年维持在 30% 左右。从创新药、3 类新药(验证性临床)和 6 类仿制药(简略新药申请,ANDA)的批准和不批准的比例来看,部分人士认为做创新药容易,3 类新药审评较容易,6 类仿制药最难。但是这种想法忽视了一个基本的创新药研究规律,创新药 I 期和 II 期临床失败率在 20%~30%,III 期临床失败率在 30%~50%。当前 CDE 审评的一个基本思路,即目前已经不再是一个缺医少药的年代,而是一个开发出更加安全有效的产品满足患者更高要求的年代。一个新的药品要上市,不管是创新药完成所有临床后的申报生产,还是 3 类新药完成临床验证后的申报生产,还是 6 类仿制药做完生物等效后的申报生产,都必须严格按照当前评审技术要求审评,只有达到审评技术要求,才获批生产。对创新药来说,需通过逐渐

规范的临床试验来检验,甚至是淘汰相关品种。

表1 2012及2013年全国化药评审完成情况(件)

分类	批准		不批准		书面发补		现场考核	
	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013
临床研究申请(IND)	202	233	14	24	55	28		
验证性临床	354	183	99	93	304	138		
新药申请(NDA)	165	168	27	26	182	87	81	71
简略新药申请(ANDA)	479	360	225	182	340	166	20	23
补充申请	1 473	1 319	923	718	347	226	101	115
进口注册	50	40	5	2	15	35		
合计	2 723	2 303	1 293	1 045	1 243	680	202	209

2 CDE 药学审评理念和变化

CDE 负责对药品注册申请进行技术审评。近些年来审评的理念发生了明显的变化。就药物化学-生产-质控(CMC)审评来说,审评的目标是建立研发和商业生产的有效衔接,基于充分的研发数据,建立商业生产的生产过程控制和质量标准控制相结合的完善的质量控制体系。其核心是理解并在审评工作中切实执行 CTD 格式中包含的技术要求,真正建立从小试批、放大批、临床批、验证批到商业批的逻辑连接,充分理解产品和生产工艺。为保证获批后还能够持续稳定地生产出符合注册要求的药品,其关键是要明确起始原料、中间体和终产品的科学控制,明确工艺的关键步骤和关键工艺参数。

目前 3 类和 6 类化药药学审评主要的 4 个审评变化:①强化研发中与原研品质量和特性的对比研究;②强化申报临床阶段对中试及生产规模及工艺过程控制的要求;③探索将生产现场检查和技术审评有机结合,审评的重心由纸质资料转向对申请人生产能力质量和控制能力的考查;④CTD 格式申报体现了过程控制和终点控制相结合、研究和验证相结合、全面系统的药品质量控制理念。申报和审评的要求逐渐与国际接轨。

3 3类和6类化药 API 药学审评关注点

3.1 合成工艺选择

经常遇到合成工艺的选择需要规避原研专利的情况,这也是原料研发中的一个创新点,关键是要明确这个创新点的风险。一个新的合成工艺是否会形成不同于原研原料的工艺副产物,是否会形成质控限度以上的杂质,这个新杂质的限度如何

确定,现有的有关物质的研究方法是否可以控制住本品的杂质,以及由这个原料制得的制剂的杂质谱和原研制剂是否具有可比性,这些都是需要考虑和研究的问题。原料药的合成步骤一般不建议在 5 步以上,其原因至少要考虑项目环评、现场考核和有关物质研究的压力等方面。在工艺开发的过程中,目前不少企业仅仅关注每步的收率,建议要密切关注基于杂质的工艺优选。整个工艺开发的过程中需要重点关注关键步骤和工艺参数的选择,而不少申报资料中没有体现出工艺开发与关键步骤和工艺参数的相互呼应,致使关键步骤和工艺参数的确定依据不足。遗传毒性物质在很低浓度时即可能导致基因突变并可能促使肿瘤的发生。合成工艺的研究中应避免遗传毒性物质的产生是重点考虑内容之一,如芳香族硝基化合物、苯胺类化合物、烷基卤化物、甲磺酸酯类等是公认的具有遗传毒性的物质。申报单位如发现原料药的有关物质具有相关的警示结构,建议参考有关的指导原则进行深入研究,严格控制,国外指导原则多规定要求小于每天 1.5 μg 。遗传毒性物质甲磺酸甲酯、乙酯和异丙酯的研究已经在欧洲药典(EP)2.5.37 和 EP 2.5.38 中收载,明确规定采用 GC-MS 方法来进行检查。

原料合成中的再处理步骤在国内申报资料中很少见,但原料生产过程中的再处理是当前 GMP 允许的。由于在原料药的放大生产过程中,即使是起始原料来源、批号、投料量、投料比例、参数控制、操作人员等条件一致,一个偶然因素也可能导致中间体或者成品不合格。假如在原料药合成的小试和中试研究中出现类似的问题,建议在申报资料中如实写明再处理步骤。再处理步骤的写明不仅不会给审评专家产生合成工艺不稳定的感觉,反

而让人觉得材料真实可信。例如:有一个品种在申报资料中的再处理步骤为:如果中间体不符合质量标准,两个可选择的再处理步骤(方法1或者方法2)可以采用。方法1和方法2使用相似的步骤和相同的溶剂系统,溶剂的比例不同。方法2具有比较高的纯化能力但是收率比方法1低,方法的选择将根据实验室试验的结果。如果中间体不符合质量标准,并且实验室评价显示不需要较高的纯化能力,此时方法1将被应用。如果中间体不符合质量标准,并且实验室评价显示较高的纯化能力是必要的,此时方法2将被应用。另外如果API不符合原料药的过程质量控制或者质量标准,类似的再处理步骤可能会被用到。

3.2 起始原料和中间体的控制

起始原料和中间体的科学控制是原料药质量控制体系的重要组成部分,控制须全面,依据要合理。目前起始原料重点评价内容包括:说明起始原料的选择依据;明确其来源(生产单位);提供长期供货协议;对供应商的生产资质与质控体系等进行审计,保证供应商按照约定的工艺在良好的生产与质量控制体系中生产。要提供起始原料的制备工艺(明确主要中间体、所用的毒性溶剂、催化剂等),明确内控标准,提供出厂进厂检验报告。另外起始原料的来源、合成工艺和质量标准(含检测方法)作为生产工艺信息表的附件进行提交,以便对部分起始原料的延伸核查。举例一个较为详细起始原料的质量标准经过研究制定为:性状(白色至灰白色晶体或晶体粉末)、鉴别(IR,与标准图谱相似)、含量(不低于97.0%)、对映异构体(不超过4.5%)、有关物质(顺式异构体不超过0.5%,未知最大单杂质不得过0.1%,总杂质不超过2.0%)、残留溶剂(甲基异丁基甲酮,正庚烷均不超过0.5%)和水分(不超过0.5%)。

中间体的控制是药品生产实现终点控制和过程控制相结合的重要体现。目前不少申报单位在中间体的内控标准制定方面存在的主要问题是:薄层色谱(TLC)控制太粗放;控制随意,所有中间体纯度大于99%,依据不充分;控制指标过于单一;在新的手性中心形成步骤中间体无手性杂质的控制,等等。在制定中间体的内控标准中,要明确内控标准有别于反应过程的监控,是原料药生产过程中的重要过程控制点。中间体的控制依据主要依

赖于中试和生产验证多批样品的具体检测结果来制定。一般情况下多个中间体的内控标准遵循由前往后逐步严格控制的原则,直至最终的API符合质量标准。

3.3 关键步骤和关键工艺参数的确定

关键工艺步骤及参数的确立是目前审评中的一个重要关注点。不少申报资料的关键步骤确定依据不充分,不是每一步工艺均是关键步骤,只有对终产品关键质量属性(Critical Quality Attribute, CQA)影响大的步骤才是关键步骤。从理论上推测两个关键片段分子的缩合步骤、格氏反应步骤、新手性中心形成的步骤和重结晶步骤等均可认为是关键步骤。对于难溶性药物又要开发口服固体制剂,其微粉化工艺和粒度的控制就是关键工艺步骤。关键工艺参数范围的确定缺少研究数据的支持是较为常见的问题,应该从理论和试验上说明关键工艺参数确定的依据,要有研究性的试验数据支撑。在撰写关键工艺参数依据时,不宜采用模糊语言笼统说明,应该注意采用科技语言具体说明工艺参数在两个极端条件下反应的变化,以证明关键工艺参数确定的合理性。另外,关键步骤和关键工艺参数的确定也需要体现从小试到中试到生产的开发过程,从小试到生产随着批量的不断增加,关键步骤一般不会变化,但反应条件、设备和关键的工艺参数应该有一些变化。

3.4 原料药注册批的批量

原料药注册批的批量直接反映目前申报单位的可生产能力。关键工艺参数的确定、质量标准的制定和稳定性研究直接取决于注册批的批量,批量在某种程度上决定了整套申报资料的价值。原料药注册批的批量确实和很多因素相关,如制剂规格、剂型、适应证以及拟定的商业生产规模等,如何确定注册批的批量一定要综合考虑以上因素,尤其要分析与将来商业化生产批量之间的关系,将来放大生产时对产品质量可能产生的影响。

3.5 结构确证

原料药的结构确证审评时要关注分子的平面结构和立体结构的确证。审评的重点除了各元素、基团的归属,还要关注API结构确证样品的制备方法,应该和API本身重结晶的方法一致。委托检测单位是否有相关协议。水分、干燥失重、热重(TG)图以及和API分子结构的差异。差示扫描量热法

(DSC) 与熔点的异同。立体结构的直接确证方法是单晶-X 线法, 也可以采用间接的方法, 如核磁共振、圆二色谱、旋光光谱和手性 HPLC 等方法。在 3 类化药原料药的研究过程中, 如果自制杂质对照品, 其结构确证要求一样。

晶型主要包括晶体的状态、无定性、溶剂化物和水合物。不同的晶型、熔点、表观溶解度、颗粒状态、流动性、堆密度、可压性、引湿性及稳定性可能存在差异, 这些差异可能导致其固体制剂的溶出行为, 甚至是口服生物利用度(BA)存在差异, 也可能导致制剂工艺及稳定性存在差异。审评时需关注原料药是否存在多晶型, 申报的晶型是否和原研晶型一致, 如果不一致, 是否进行了不同晶型的质量和特定的对比研究, 至少应该包括不同晶型的稳定性的比较以及对固体制剂的溶出行为和稳定性的比较。同时建议关注对药物制剂的 BA 及生物等效性(BE)的潜在影响。从理论上分析对于吸收仅受溶解影响的药物, 不同多晶型表观溶解度上的较大差异很可能影响其 BA/BE。对于吸收仅受肠渗透性影响的药物, 不同晶型在表观溶解度上的不同影响 BA/BE 的可能性较小。多晶型的表观溶解度足够高, 并且与胃排空速度相比药物的溶解更加迅速, 不同晶型在表观溶解度上的不同影响 BA/BE 的可能性较小。

3.6 原料药质量研究

据不完全统计, CDE 90% 的发补意见均有质量研究内容, 而且原料药的质量研究直接影响到制剂的质量研究。

3.6.1 溶解度 就溶解度来说, 要和目前公开的溶解度信息(如 FDA, EMA 的审评报告中的溶解度信息)进行对比, 分析差异产生的原因。

3.6.2 鉴别 除常规的化学、红外、色谱方法外, 手性药物需要用手性 HPLC 鉴别, 多晶型药物需要有 X 线的鉴别, 含有特定原子的药物须有特定的鉴别方法, 如含氟化合物的鉴别。

3.6.3 药物的颜色和澄清度 一般溶液的颜色和澄清度主要是注射级原料需要制定, 需要明确在常见的比色法中, 中国药典(CP)2010 版中色号从 1 号到 10 号的颜色逐渐加深, 色号越大, 颜色越深, 而欧洲药典(EP)正好相反, 色号越大, 颜色越浅, 1 号色最深。CP2010 中设置了 1~4 号浊度标准液, 对应于 EP 中的 I~IV 号浊度标准液, 相同浊度级

号(如:4 号或 IV 号)的配制方法完全相同; 不同之处在于 CP 还设置了 0.5 号浊度标准液, 而 EP 中则未设置该浊度级号。

3.6.4 原料药的有关物质研究 原料有关物质的研究包括: 无机杂质、有机杂质、残留溶剂。无机杂质除药典规定的常规检查外, 审评还要关注重金属催化剂杂质, 参照 EMA 的《金属催化剂或金属试剂残留量限度规定指导原则》, 需根据重金属的风险级别和分类管理结合制剂的暴露量合理制定重金属杂质的限度, 同时提供完整的方法学研究。目前常采用电感耦合等离子体原子发射光谱法(ICP-AES) 测定重金属含量。

有机杂质主要包括反应的起始原料、中间体、副产物(包括每个反应的副产物, 以及起始原料的杂质在后续反应中形成的副产物等)和降解产物。一般来讲合成工艺不一样, 前 3 种类别的有机杂质可能是不一样的, 而第 4 种降解杂质应该是一样的。鉴于此, 必须对每个 API 的杂质谱进行详细的分析。即使做一个 6 类的原料药, 已经有国内外药典的原料药标准, 申报单位也应该对药典规定的有关物质的检测方法进行筛选, 以说明药典的方法是否可以有效控制原料的相关杂质。如有多个国内外药典标准, 应该对不同有关物质的检验方法进行充分的比较, 选出专属性强、检出杂质数多的方法。

在审评中发现, 许多申报单位在进行杂质谱分析时仅分析起始原料和中间体, 缺少副产物和降解产物。另外粗品的研究也是非常重要的研究要点, 粗品代表本品很可能实际存在的杂质, 故建议使用粗品对有关物质进行方法专属性考察。强酸、强碱、氧化、光照和加热等 5 种破坏性试验的研究是有关物质专属性研究的主要内容之一, 研究过程中避免过少或过度破坏, 过少难以说明方法的专属性, 过度破坏会形成二次降解。5 种破坏性试验的研究中, 建议进行主峰纯度和降解平衡的计算, 这两者协同说明方法的专属性是否良好。关于降解平衡的问题需要说明的就是由于降解产物和主药的响应可能存在差异或降解产物无法被检出、降解产物可能进一步降解以及存在多条降解途径等因素, 物料不平衡的现象还是存在的^[3]。另外对明显的降解杂质也建议进行降解途径的研究, 搞清楚原料药的降解规律。在有关物质的方法确定后, 还

需要对有关物质的方法进行方法学的验证。审评时有发现方法学不完整,校正因子不研究,未关注无紫外吸收的物质。还有在有关物质的方法学验证中对杂质分析方法的灵敏度、准确度等仅针对API进行验证,这无法说明是否适用于相关杂质的检出和定量。

在有关物质的研究中尤其需要注意如下方面:①6类仿制药,属于已有标准的药物,需参考国内外最新的药典方法,如现在的USP36,EP8.0,BP2013和JP16,通过筛选选择适合控制自制品的有关物质的方法。②有关物质的检测多采用HPLC-UV法,有关物质的紫外检测波长不等于原料药的最大吸收波长。有关物质检测的紫外吸收波长,应该对原料药、起始原料、中间体、副产物和降解产物的溶液进行DAD扫描,选取响应值基本一致的波长作为有关物质的检测波长。但大多时候可能难以找到一个合适的检测波长,此时应该在多个波长的条件下对多批原料药、强降解实验样品以及稳定性未期样品中杂质进行检测,测得的杂质的种类和数量最多的检测波长则适宜作为原料药有关物质的检测波长。③起始原料、中间体、副产物和降解产物混合样品色谱图各成分间分离良好,是专属性的主要依据之一。④规范的有关物质方法学验证是必需的,尤其应注意准确度,检测限和定量限及方法耐用性研究。

在有关物质的审评中还发现,杂质定量方法的研究是一个容易被发补的内容。目前原料药中杂质的定量方法常见的有4种:①杂质对照品法,即外标法,适合对已知杂质的控制,尤其是对毒性杂质的控制建议采用这种方法。鉴于以后送检样品时需要提供相应的对照品,所以对普通已知杂质的控制采用这种方法定量时需要考虑以后提供杂质对照品的问题。如果杂质对照品是自制的,应该注意对该杂质对照品进行定性和定量研究,需对含量进行准确标定,并提供相关研究信息。②加校正因子的主成分自身对照法,适于已知杂质的控制,由于可在建立方法时将测得的校正因子载入质量标准,无需长期提供杂质对照品。③不加校正因子的主成分自身对照法,适用于具有与主成分相同或类似发色团的杂质,在有关物质与主成分具有相似的分子结构的情况下,此法不致发生太大误差,但其前提是假定杂质与主成分的校正因子相同。部分

申报资料中在不研究校正因子的情况下直接采用不加校正因子的主成分对照法测定杂质是不科学的。④峰面积归一法,简便快捷,但因各杂质校正因子不一定相同、杂质量与主成分量不一定在同一线性范围、仪器对微量杂质和常量主成分的积分精度及准确度不同等因素,可产生较大的误差。

由上述可知,校正因子的研究对于选择合适定量方式,准确定量杂质具有重要意义。校正因子的测定也是申报中常见的问题。在杂质的定量方法研究中参照物多选用主成分,校正因子的测定需要用到特定杂质及主成分的标准物质,这些标准物质应具备量值准确的特点,符合标准物质(对照品)的相关要求。校正因子的测定方法有单浓度点测定、多浓度点测定、标准曲线法测定和吸收系数比值法。一般采用单浓度或多浓度评估采用主成分自身对照法定量杂质时是否需要校正,若需要校正时建议采用标准曲线法测定校正因子,而吸收系数比值法的测定相对复杂。为确保杂质测定结果的准确可靠,一般情况下,校正因子在0.9~1.1时可不予校正,直接采用不加校正因子的自身对照法定量;超出该范围,如采用主成分自身对照法的定量方式,须用校正因子进行校正。如校正因子在0.2~5.0范围以外时,表明杂质与主成分的UV吸收相差过大,此时应改变检测波长等检测条件,使校正因子位于上述范围内。校正因子的计算受到物质本身、测定方法、测定的具体条件(检测系统、波长、色谱条件等)的影响,故即使是药典明确了杂质的校正因子,申报单位也应该对该杂质的校正因子进行研究。另外也可以采用杂质对照品外标法与加校正因子的主成分自身对照法对相同多批样品杂质定量测定结果进行比较验证校正因子的准确性。

3.7 质量标准

如果已有质量标准适用于在研产品,且该标准可以有效控制产品质量,则6类仿制药的质量标准按照已有标准来制定,一般不能低于已批准的药品标准。如果已有标准不适用于在研产品,或该标准不能够有效控制产品质量,则需要建立新的注册标准。在审评3类新药的质量标准时需关注拟定的注册标准的项目设置的全面性,方法建立的先进性,限度确定的合理性。对其有关物质项目来说,应该有针对性地选择合适的杂质分析方法,以确保

杂质的有效检出和确认;通过与原研产品杂质谱的对比研究,根据各相应杂质的一致性求证,或跟踪杂质谱对安全性试验或临床试验结果产生的影响,评估各杂质的安全性风险和可接受水平;结合规模化生产时及稳定性研究中杂质谱的变化情况,确立安全合理的杂质控制水平。

3.8 稳定性研究

稳定性研究包括影响因素试验、加速试验和长期试验。一般影响因素试验包含高温、高湿和强光试验,对样品的裸样品进行试验。需要注意的是,原来的稳定性指导原则要求光照条件为($4\ 500 \pm 500$)lx 试验 10 d,现在的要求是光照试验的总照度不低于(1.2×10^6) lx·h、近紫外能量不低于 200 w·h/m²。加速试验和长期试验须采用中试规模以上的 3 批样品,并且采用拟上市包装的材料包装进行稳定性试验。稳定性研究的项目不限于质量标准规定的项目,并且大多数情况下前者是多于后者的。在设计稳定性试验的具体条件时,建议密切关注原研产品的信息,合理设计加速和长期稳定性试验。审评中常遇到稳定性研究中出现超过鉴定限度的杂质,此时应该采用 LC-MS 等技术手段鉴定新杂质的结构。若有明确安全性数据的杂质,应降低其含量至安全范围内,并在质量标准中进行控制。若出现超过质控限度的未知安全性的杂质,应提供其安全性论证资料(遗传毒性试验、重复给药毒性试验),并在质量标准中制定合理的限度。实际上最好的措施是申请人应该分析产生新杂质的

原因,改进工艺,降低杂质含量至鉴定限度以下。

我国新药审评制度起步较晚,国内制药企业研发总体水平与国外相比也存在较大的差距,特别是药理毒理以及临床试验的研究水平与国外大制药公司的差距更大。CDE 作为药品的技术审评部门,近年来通过与国外监管机构(FDA、EMA、TGA)、国外大型制药公司、以及中国 ICH (International Conference on Harmonization)研究小组的各类专项研讨会,一直在努力提高自身水平,科学审评合理决策,彰显着引领医药行业健康发展的思路和决心。我国的制药企业也在努力提高药品研发水平。我们应该清醒地认识到药品的研发不是为了符合 CDE 的技术审评要求,其实是应该符合药品研发的基本规律。如今,我国医药行业正处在黄金发展期,相信在医药界同仁的共同努力下,我国医药行业的春天正在来临。

参考文献

- [1] Chen Z. Progress of CMC technical requirements for registration of chemical drugs in China[J]. *Chin New Drugs J* (中国新药杂志), 2014, 23(1): 20-24.
- [2] China Food and Drug Administration. 2012 China drug review annual report[J]. *Chin New Drugs J* (中国新药杂志), 2013, 22(6): 611-616.
- [3] Chen Z. Study on related substances and new drug application [J]. *Chin J Pharma* (中国医药工业杂志), 2010, 4(11): 872-876.