

药品生产过程中中间产品/待包装产品存放时限的技术要求及审评考虑

徐晓宏¹, 孙利民², 韩云川¹, 田洁^{1*} (1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 2. 山东省食品药品审评查验中心, 济南 250014)

摘要 目的: 通过讨论中间产品/待包装产品存放时限的重要意义、法规要求及研究中需考虑的内容, 以期对药品生产过程中中间产品/待包装产品存放时限研究提供指导和参考。方法: 主要梳理了国外相关指南和当前国内审评技术要求, 结合日常药学审评工作, 以口服固体包衣片为例对中间产品/待包装产品存放时限的研究内容进行了讨论。结果与结论: 无论从GMP角度还是审评角度, 在非连续生产中(尤其需要特殊贮存的产品), 中间产品/待包装产品存放时限的研究均需引起研究者的足够关注, 应结合各监管机构相关指南、当前国内审评技术要求以及产品特点, 对中间产品/待包装产品进行考察, 以保证终产品符合质量标准。

关键词: 中间产品; 待包装产品; 存放时限; 口服固体制剂; 过程控制

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)12-1343-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.12.002

Technical Requirements and Review Considerations for Holding Times of the Intermediate Products/ Bulk Products in the Pharmaceutical Production Process

Xu Xiaohong¹, Sun Limin², Han Yunchuan¹, Tian Jie^{1*} (1. Center for Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100022, China; 2. Shandong Center for Food and Drug Evaluation & Inspection, Jinan 250014, China)

Abstract Objective: In order to provide guidance and references for the study on holding times of the intermediate products/bulk products in the pharmaceutical production process, the significance, regulatory requirements, and the contents to be considered in the research were discussed. **Methods:** The relevant foreign guidelines and the current domestic technical review requirements were reviewed, combined with the daily pharmaceutical review work, the research content of holding times of the intermediate products/bulk products were discussed by taking solid oral coated tablets as an example. **Results and Conclusion:** Whether from the perspective of GMP or review, in the non-continuous production (especially for products requiring special storage), the research on holding times of the intermediate products/bulk products should attract enough attention from researchers, and the intermediate products/bulk products should be investigated in combination with the relevant domestic and foreign guidelines, the current domestic technical review requirements and product characteristics so as to ensure that the final products meet the specifications.

Keywords: intermediate products; bulk products; holding times; oral solid dosage forms; process control

作者简介: 徐晓宏 Tel: (010) 85243274; E-mail: xuxh@cde.org.cn
通信作者: 田洁 Tel: (010) 85242625; E-mail: tianj@cde.org.cn

随着ICH相关指导原则在我国的逐步实施,国际通用的研发和控制理念也逐步在国内推行,对于药品质量控制不再仅依靠终产品检验,而是通过将质控点前移,从源头控制、过程控制和终点控制整体去把握产品质量。制剂的中间产品/待包装产品(即注册申报资料中的中间体)作为过程控制的关键部分,不仅要关注它们的质量标准(如项目设置的全面性及合理性),还要关注它们的贮藏条件和存放时限。中间产品/待包装产品质量作为生产过程控制是产品符合质量标准的重要保证,需引起足够重视。

生产工艺通常包括一系列的单元操作,是将中间产品加工成待包装产品的过程^[1]。中间产品指完成部分加工步骤的产品,尚需进一步加工方可成为待包装产品;待包装产品指尚未进行包装但已完成所有其他加工工序的产品^[2]。存放时限是指物料(预处理后原材料、中间产品和待包装产品)在规定的条件下存放并确保能持续符合既定质量标准的时间^[3]。在生产中中间产品/待包装产品可能会因为企业生产排产、异地转运等情况有短暂的贮藏时间,在该时间段内如出现稳定性问题,会影响后续的生产工序,甚至产品质量。例如,硝苯地平遇光易降解,中间产品/待包装产品如果包装或者存放条件不当有可能发生降解反应,影响产品的有效性和安全性;阿莫西林克拉维酸钾易吸湿,如储存不当,中间产品(颗粒)可能会吸湿,从而导致压片时黏冲,同时也易降解产生杂质。存放时限研究可以确定物料在加工结束到下一工序之前适于保持混合或待包装等状态的时间,建立不同生产工序物料保存的时间限度,确保物料的质量在存放时限内不会超出验收标准。在产品研发过程中,应根据产品特性,基于风险进行存放时限研究,为预处理后的原材料、中间产品/待包装产品质量变化提供数据支撑,以保证终产品符合质量标准的要求。

依据《药品注册管理办法》,核准的药品生产工艺是药品注册证书的一部分。对于非连续生产的情况,药品生产工艺中应包括中间产品/待包装产品的贮藏条件及时限信息。目前国内尚无有针对性的供生产企业研究参考的审评指导原则,本文结合各监管机构存放时限研究相关技术指南

和当前国内审评技术要求,以口服固体制剂包衣片生产过程为例,分析中间产品/待包装产品存放时限研究的主要内容,并提出相应的研究建议,以期为中间产品/待包装产品的存放时限研究提供指导和参考。

1 中间产品/待包装产品存放时限研究的监管要求

1.1 世界卫生组织(WHO)的监管要求

2015年WHO发布了世界卫生组织技术报告系列992附录4存放时限研究通用指南(General Guidance on Hold-time Studies)^[3],该指南主要关注非无菌固体制剂保存时间研究设计中要考虑的问题,其中描述的许多原则也适用于其他剂型。该指南^[3]指出生产商应确保其生产的产品安全、有效且符合预期用途,应建立系统确保药品按照经验证的工艺生产,生产过程中各物料如涉及存放应设定适当的存放条件和时间,确保物料的存放对后续生产以及产品稳定性、安全性、有效性和中间产品/待包装产品质量不会产生不良影响,WHO要求确定可接受的最长存放时限,通常选择1个或多个批次的物料、中间产品或待包装产品来确定存放时限,但也要结合物料的特点和其他相关方面,通过风险评估来确定适当的批次,以确保中间产品和待包装产品在投入下一工序前,不会产生超出标准规定的情形。中间产品和待包装产品的存放时间不应超过规定的存放时限。

1.2 美国(US)药品管理机构的监管要求

美国cGMP^[4]中规定,应该对存放时限进行验证,以确保中间产品和待包装产品可以保持到下一个生产工序而不存在任何对产品质量的不利影响。FDA人用药品和生物制品包装系统密封性指南(Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics)^[5]里提及如果生产商计划储存待包装药品,应提供稳定性数据,以证明在所述容器中延长储存时间不会对药品产生不利影响。

FDA联邦法规第21条食品药品指南26(CFR-Code of Federal Regulations Title 21, Guidance Number: 026)^[6]中提及需要进行存放时限研究的样品有(1)中间产品:制粒用溶液、颗粒、干粉混合物、片芯(包衣前)、包衣溶液或者混悬液、

缓释微丸或者微球；（2）待包装产品：散装片（包装前），散装胶囊（包装前），待包装的溶液、混悬剂和半固体（包装前）。一般来说，中间产品，如干燥、整粒后的颗粒和混合物可自生产之日起存放长达30天；丸芯、缓释微丸或微球的储存贮藏不超过30天；待包装片剂和胶囊从生产之日起保存30天，在使用前无需重新检测；黏合剂和包衣液在配制后24小时内使用；溶液和半固体（混悬液、乳膏和软膏）产品保存不超过5天不必进行存放时限研究。但如果超出上述时限使用，则应提供稳定性研究数据。通常，验证存放时限可使用1个批次，可在中试规模批次开发期间、工艺验证期间收集数据，或通过历史性回顾批次数据，或作为偏差（进行适当检测）的一部分进行数据收集，以证明存放时间的合理性。如果待包装产品在最终包装之前用散装容器运输，则应进行模拟研究以证明不利的运输及气候条件不会影响其稳定性。存放时限应在SOP和批生产记录中规定。另外，FDA药品注册申报资料3.2.P.3.4项（Guidance for Industry M4Q: The CTD—Quality）^[7]中要求提供关于中间产品存放的相关信息。

1.3 欧盟（EU）的监管要求

EMA在其官网药品质量的问答（Q&A）部分发布了关于待包装产品稳定性研究的相关答复（Stability – Stability Issues of Pharmaceutical Bulk Products Use in Manufacture of the Finished Product）^[8]。当待包装产品的存放时间延长（即固体口服剂型超过30天）时，EMA建议提交待包装产品拟定包装密封系统适用性以及存放时限的证据。

EMA的成品制剂生产指南（Guideline on Manufacture of the Finished Dosage Form）^[1]中说明，在某些情况下，中间产品可能会被储存，如果有必要的话，在进行下一步工序之前用合适的容器进行转移，同时中间产品也需要经过检测，且任何增加的检测项目都需要提供，以保证产品质量属性没有改变。中间产品的存放时间验证属于GMP事项，通常不需要在上市许可申请中例行提交。然而，某些特殊类型的产品（例如无菌制剂、生物制剂）可能要求提交与这类产品存放时间验证相关的数据，应根据特殊产品的特性加以考虑。待包装产品如果在包装前需要储存，应明确温度、湿度和其他环境条

件。如有必要，待包装产品的最长存放时间或者从起始物料开始生产到完成包装进入最终的市售包装容器的最长批生产时间应该要说明，并提供适当的证明和支持性数据（比如在工艺验证研究时进行最长存放时间挑战试验或者提供待包装产品专属的稳定性研究资料）。

任何延长储存或生产时间的情况都应该说明理由，并符合GMP的要求。过程时间限度应经过评估并尽量控制在较短时间内，以保证产品质量。通常来说，延长储存时间意味着口服固体制剂超过30天、无菌产品超过24小时。如有必要，应提供至少2批试验批的存放时间稳定性研究数据。进行稳定性研究的温度和湿度条件应考虑预期的待包装产品存放条件。当计划在生产场地间转移待包装药品（中间产品）时，稳定性研究还应考虑运输期间的持续时间和条件。短期或者较长时间暴露在偏离设定储存条件下的影响需要经过讨论，如有必要，可通过加速或长期稳定性研究来支持。

EU GMP附件1无菌产品的生产（Manufacture of Sterile Products）^[9]要求，无菌制备和加工的各个阶段的持续时间应限制在定义和验证的最长时间内，保存时间应经过论证和验证。

1.4 我国药品监管机构的监管要求

我国2010版GMP^[2]规定：中间产品和待包装产品应当在适当的条件下贮存。持续稳定性考察主要针对市售包装药品，但也需兼顾待包装产品。例如，当待包装产品在完成包装前，或从生产厂运输到包装厂，还需要长期贮存时，应当在相应的环境条件下，评估其对包装后产品稳定性的影响。此外，还应当考虑对贮存时间较长的中间产品进行考察。同时还提及软膏剂、乳膏剂、凝胶剂等半固体制剂以及栓剂的中间产品应当规定贮存期和贮存条件。新版《口服固体制剂：药品GMP指南》^[10]对生产过程中的物料和中间产品存放期限提出相应的技术要求，生产过程中每一种中间产品都应制定储存期限，储存期限与包装形式、贮存条件等密切相关，储存期限应根据验证结果确定。2020年5月国家药品监督管理局药品审评中心发布的《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》^[11]，要求工艺验证要涵盖保持时间（含化学和微生物）的验证。

2 药品审评中中间产品/待包装产品存放时限研究常见问题

对于生产过程中需要长时间贮存或需要特殊贮存的中间产品/待包装产品的存放研究, 审评中发现有的申请人不是非常重视, 没有与最终的生产工艺进行关联, 存在提交的资料不能支持拟定的存放时限和贮藏条件的情况, 常见问题如下: (1) 未提交中间产品/待包装产品存放时限相关研究资料。(2) 考察项目不全面(如缺少微生物限度考察、有关物质等), 不能充分反映样品的质量变化等。(3) 研究设计不严谨, 如取样点不具有代表性, 考察时间点未涵盖实际生产中最长的储存时限; 样品的存放环境、包装材料不支持拟定的贮藏条件, 例如甲硝唑见光易降解, 如果中间产品直接以聚乙烯透明袋包装, 未避光保存, 可能导致中间产品/待包装产品有关物质明显增加, 甚至不合格。(4) 研究项目未涵盖关键中间产品, 如未对总混后颗粒的存放时限进行研究, 如总混颗粒在存放过程中吸湿, 可能会导致压片时流动性不好, 可压性变差。

生产企业在产品开发阶段缺乏对中间产品/待包装产品存放时限的充分研究, 不仅会影响审评过程中对产品质量的整体判断, 还有可能在后期产品上市生产时由于缺乏指导性和支持性数据, 从而导致成品存在一定的质量风险。

3 口服固体制剂存放时限的研究建议

3.1 存放时限的研究工序和研究要求

存放时限通常应在产品上市前确定, 可以在中试规模或放大生产中进行存放时限研究, 并在商业化规模的工艺验证中进行验证确认。此外, 涉及工艺、设备、贮藏条件、原辅料和包材发生变更时, 需要通过风险评估来判定是否需要对存放时限进行重新研究^[3]。一般采用多批代表性批次样品进行存放时限研究, 也可以基于物料的特性和其他方面的风险评估来确定研究批次。目前, 主要通过稳定性试验积累数据, 确定存放时限, 也可以通过使用前再检测的方式来确保其能够用于生产。样品存贮的环境条件应与暂存区域/生产工序的条件相同^[3], 开发过程中不同剂型中间产品/待包装产品的存放时限需考察的内容各有侧重, 申请人应结合剂型、中间产品/待包装产品的特点, 合理设计考察时间点和检测项目。

片剂一般采用混粉直压、干法或湿法制粒工艺生产, 有时根据需要可能还会进行包衣操作。不同生产工艺所制得中间产品/待包装产品也有所不同, 存放时限的研究应结合生产工艺来确定。根据需要的贮存条件、加工过程的时间以及存放环境的潜在影响, 基于风险评估和产品的需求对关键工序进行划分。口服固体包衣片剂生产典型工艺流程图及存放时限的研究工序见图1。

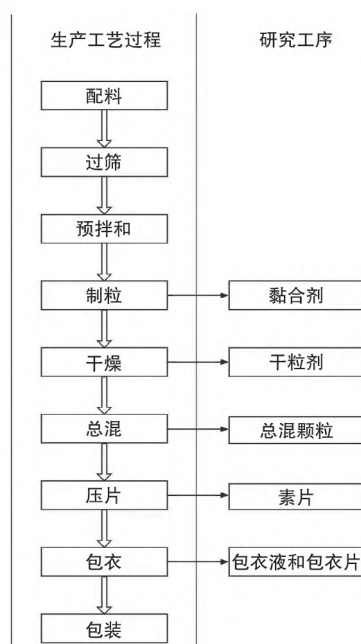


图1 口服固体包衣片剂生产工艺流程图及存放时限的研究工序

3.2 存放时限的研究内容

存放时限研究工序的选择很重要, 研究工序确定后, 需要评估研究考察时间点和检测项目。时间点的选择可根据物料的状态并结合产品特性, 设定不同的考察时间点。不同生产工序制得的样品的检测项目可不一致, 检测项目应能反映产品质量的变化情况, 酌情考虑可能影响其质量、安全性及有效性的指标, 对相关物理、化学、生物学和微生物学等指标进行检测。

WHO 存放时限研究通用指南 (General

Guidance on Hold-time Studies)^[3]中提供了可供参考的存放时限研究的案例, 主要以口服固体包衣片剂为例汇总了相关存放时限研究的工序、考察时间点和检测项目(见表1)。其中, 研究的工序、考察时间点和检测项目仅供参考, 申请人可根据实际生产需求, 结合具体品种的有效期、性质特点等进行风险评估, 根据评估结果合理进行设定。研究过程可以延长以超过预定的最长时间, 但没有必要延长到检验结果超出标准^[3]。

表 1 口服固体包衣片剂存放时限研究内容

研究的工序	考察时间点	检测项目
黏合剂	0、2、5、8 h; 如果含有淀粉: 0、2、5 h	外观、黏度(如必要)、微生物限度
颗粒	0、15、30、45 d	性状、有关物质、含量、干燥失重、水分、粒度分布、堆密度、振实密度、休止角等
混合	0、15、30、45 d	干燥失重、混合均匀度、粒度分布、堆密度/振实密度、微生物限度等
素片(未包衣, 在散装容器中)	0、30、45、60、90 d	性状、硬度、厚度、脆碎度、崩解时限、溶出度或溶出曲线、有关物质、含量、含量均匀度、微生物限度等
分散液制备(包括制粒的黏合剂、包衣溶液和包衣混悬液)	0、12、24、36、48、60、72 h	外观、比重、黏度、沉积物、pH、微生物限度等
包衣片(在散装容器中)	0、30、45、60、90 d	性状、外观或目视检查、硬度、厚度、脆碎度、崩解时限、溶出度或溶出曲线、有关物质、含量、水分、微生物限度等

3.3 研究过程中的主要关注点

3.3.1 样品取样、存放和检测

2020年6月国家药品监督管理局食品药品审核查验中心在互动交流的问题答复^[12]中说明暂存时限样品在进行稳定性考察时, 样品需满足以下条件:

(1) 产品应在相应的环境条件下储存(模拟最恶劣的贮存条件, 可用恒温恒湿箱或真实的贮存条件); (2) 产品数量足够且应具有代表性; (3) 产品的包装容器应与商业化生产产品相同或相似。实际研究中笔者建议申请人根据制剂中间产品/待包装产品的特性制定存放时限的研究方案, 取样量应满足考察的要求, 同时还要考虑取样的代表性, 应能真实反映样品的实际存储情况。同时样品存放的环境条件应与暂存区域/生产工序的条件相同,

例如, 颗粒和素片可放在车间中间站中考察。存放时限研究中所用的存储容器应与生产中所用的包装相同或者等效, 例如, 中间产品/待包装产品在进行下一步工序前是置于双层聚乙烯袋中, 然后放入不锈钢物料桶中遮光保存, 那么在进行中间产品/待包装产品存放时限考察时, 也应采用相同条件进行试验; 当原始包装容器体积过大时, 也可选择采用等效包装进行研究, 应说明选择依据提供研究资料; 同时, 存放时限研究还应避免过度包装, 如采用多层避光袋加包装桶; 应考虑实际生产中可能的最差存放情况^[3]等, 如采用长时间贮藏后的中间产品/待包装产品生产的成品进行稳定性研究等。如果存在跨车间转移, 还应考虑转移时间和转移条件, 必要时进行加速试验以证明短期偏离贮藏条

件时的稳定性。

3.3.2 检测方法与检测标准的制定

试验研究所涉及的分析方法均应进行全面的方法学验证,关注分析方法能否满足检测要求,如检测含量较低的降解杂质时,对检测方法的灵敏度要尤其关注。进行中间产品/待包装产品存放时限研究的质量标准一般应严于放行/货架期的质量标准,以保证中间产品/待包装产品更好地得到控制。在设定质量标准时,需要结合产品已有的稳定性研究资料。对于特定的产品,还需要考虑微生物限度,必要时应进行考察^[3]。

3.3.3 半满容器状态

容器的顶部空间对中间产品/待包装产品的质量有一定的影响,对于易氧化产品,可能存在降解风险,存放时限研究应代表最差情形时的条件。在这种情况下,顶部空间与受试容器容量的比例应至少大于常规生产中可能的最大情形(特别要考虑半满容器)^[3]。建议在考察颗粒或混粉样品时,应适当考虑商业化生产混合容器的体积和容器内物料高度对粉体学性质的影响。

3.3.4 存放时间的确定

有文献^[13]报道,如果存放时限研究样品在60天的考察点符合要求,一般认为该阶段的存放时限可达45天。同样,如果考察时限超过72小时间隔,一般存放时限定在48小时比较合理。通常,中间产品/待包装产品存放时间不应超过设定的存放时限。申请人应根据中间产品/待包装产品的稳定性研究结果和实际生产需要拟定合理的存放时间。

4 结语

药品的剂型众多,在非连续生产中,许多剂型如片剂、胶囊、颗粒剂、口服溶液、半固体(混悬剂、乳膏/软膏)等均需在风险评估基础上并结合品种特点等开展必要的中间产品/待包装产品存放时限的研究。

本文主要通过法规指南及审评技术要求等方面对药品生产过程中中间产品和待包装产品的存放时限进行了探讨,并以口服固体包衣片生产过程为例,探讨了存放时限研究过程中应考虑的关注点。中间产品/待包装产品存放时限研究为药品生产研究的一部分,建议结合产品自身特点,通过风险评估确定研究项目及方案;再按照方案进行系统性研究;最终基于研究结果拟订中间产品/待包装产品

存放时限的控制策略。在通过风险评估确定研究项目及方案过程中,企业应充分收集产品特性、工艺特点、生产环境和设备以及生产需求等相关信息,参照ICH Q8和ICH Q9^[14-15]等,有效利用风险评估工具,设计合理的研究工序、考察时间点以及考察项目,进行综合评估,以可靠的试验数据为依据,确定合理的存放时间限度。存放时限的最终确定应有充分的数据支持,而不能单靠经验或风险评估的结果。企业应在下一生产工序之前保证中间产品和待包装产品的质量满足验收标准,为最终成品上市放行保驾护航。

参考文献:

- [1] EMA. Guideline on Manufacture of the Finished Dosage Form[EB/OL]. (2017-08-14) [2022-08-25]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-manufacture-finished-dosage-form-revision-1_en.pdf.
- [2] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范(2010年版)[EB/OL]. (2011-03-01) [2022-08-25]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/bgt/202106/t20210629_331742.html.
- [3] WHO. Technical Report Series 2015 (992): Annex 4 General Guidance on Hold-time Studies[EB/OL]. (2015-10-31) [2022-08-25]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/who-technical-report-series-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations/trs-992/annex4-trs992.pdf?sfvrsn=4051caf4_2&download=true.
- [4] US. cGMP[EB/OL]. (1978-09-29) [2022-08-25]. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-1/subchapter-C/part-211>.
- [5] FDA. Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics[EB/OL]. (1999-07) [2022-08-25]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging-human-drugs-and-biologics>.
- [6] FDA. CFR-Code of Federal Regulations Title 21, Guidance Number: 026 In-Process and Bulk Drug Product Holding Times[EB/OL]. [2022-08-25]. https://www.gmpsop.com/gmp_documents/guidance-026/.
- [7] FDA. Guidance for Industry M4Q: The CTD—Quality[EB/

- OL]. (2001-08) [2022-08-25]. <https://www.fda.gov/media/71581/download>.
- [8] EMA. Q&A: Stability-Stability Issues of Pharmaceutical Bulk Products Use in Manufacture of the Finished Product [EB/OL]. [2022-08-25]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/qa-quality/quality-medicines-questions-answers-part-2#stability---stability-issues-of-pharmaceutical-bulk-products-use-in-manufacture-of-the-finished-product-section>.
- [9] EU. GMP Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products [EB/OL]. [2022-08-25]. https://health.ec.europa.eu/latest-updates/revision-manufacture-sterile-medicinal-products-2022-08-25_en.
- [10] 国家药品监督管理局药品认证管理中心. 口服固体制剂: 药品GMP指南[S]. 2011.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求[EB/OL]. (2020-05-14) [2022-08-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11>.
- [12] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 普通口服固体制剂中间产品和待包装产品的暂存期制定依据的稳定性考察中说明的问答[EB/OL]. (2020-06-28) [2022-08-25]. <https://www.cfdi.org.cn/cfdi/index?module=A004&m1=10&m2=&nty=STA024&tcode=STA026&flid=4>.
- [13] Mallu UR, Nair AK, Bandaru S, et al. Hold Time Stability Studies in Pharmaceutical Industry: Review[J]. Pharmaceut Reg Affairs, 2012, 1(4): 1000104.
- [14] ICH. ICH Q8 Pharmaceutical Development[EB/OL]. (2009-08) [2022-08-25]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>.
- [15] ICH. ICH Q9 Quality Risk Management[EB/OL]. (2009-11-09) [2022-08-25]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>.

(收稿日期 2022年9月15日 编辑 王雅雯)