

制药工程中仿制药方法开发中的杂质研究

吴梅姿

(浙江海洲制药股份有限公司, 浙江 临海 317016)

【摘要】虽然人们的生活水平在社会经济的迅速发展下有了质的提升,但是生活环境、饮食结构、生活方式的改变,促使人们极易发生各类疾病,往往在疾病的控制当中,药品能够起到有效的防治作用,其中对药品的开发显得尤为关键。经过大量数据分析表明,药品开发的主要途径是对现有的药品进行仿制,经过仿制后能够使得药品类型、数量更为丰富。其中药品开发杂质研究极为关键,尤其是仿制药品开发期间,由于杂质含量及类型对药品的效用有较大的影响,所以在生产仿制药前需要对杂质进一步研究。

【关键词】仿制药;杂质研究;方法

引言:

仿制药是与原研药剂型、活性成分等相同的药物。因为仿制药的开发及生产成本投入少,市场准入时间短,所以,在世界药品市场当中的地位是极高的。然而为了保证仿制药和原研药有相同的性质,保证药品安全性,需要对其进行有效的质量把控,其中杂质研究是关键环节,此次就围绕仿制药方法开发中的杂质进行分析。

一、宏观视角解读杂质

(一) 杂质与药物不良反应关联性

很多学者经过研究认为,杂质和药物的不良反应是有极大关联性的,当药物中的杂质质量越少,那么出现临床不良现象的概率也会很低,所以,对于杂质研究和控制期间,需要从多角度分析,达到精益求精的效果。但是人在使用药物后,出现不良反应的因素是多因素所致,不能以药物杂质唯一性作为主要因子。对人使用的药品注册技术在有关文献中有相关要求,其中明确表示,对于药物不良反应情况,通常以剂量、单位及总剂量、给药方式等有关。所以,药物不良反应与主成分的不科学运用和患者自身情况有密切的关联性,尤其是给药形式的不同,下面就针对此方面的杂质和药物不良反应进行阐述。

1. 口服给药方面。大部分的药物在给患者使用时,口服给药是首选方式,此类方式相对更安全、可靠。如果用药期间,剂量不合理,或者是用药浓度在范围以外,会给人的健康造成不同程度的影响,更会出现不良现象。以治疗窗狭窄药物方面,有些仿制药的质量和原研药物有极大的不同,特别

是患者在使用药物后,机体中生物利用度有极大的不同。生物利用度和人体外溶出行为有直接的关联性。国家有关部门针对药品实施评价性抽检工作,发现当前上市的很多口服类的固体制剂,其的体外多条溶出曲线和原研药有着极大的不同^[1]。

2. 静脉滴注给药方面。还有学者研究认为,对于静脉滴注给药,不存在生物利用度情况,这类不良反应和杂质是有相应关联性的,需要关注此类问题。但是也有学者表示此类认知存在一定片面性,因为静脉滴注给药需要保证药物直接送入血液循环系统内,如果有外来物质,如葡萄糖注射液等,当一次性输入至其中,极易发生不良反应情况,症状程度和患者机体素养和主要成本自身毒性、用药量有极大的关联性。这类给药方式所造成的不良反应虽然发生率低,但是和肌肉注射、口服用药形式的发生概率更高。所以,WHO在早期阶段就制定用药遵循规范要求。但是在多年研究发现,对于临床用药过程中,选择静脉滴注给药方式,依然极易出现不良反应情况。尤其是近几年引发的几起比较严重的药害事件,受到社会各界的广泛关注。部分专家认为出现此类情况,主要是杂质诱发。但是对于此类制剂质量出现安全风险情况,除了包括杂质,还包括热原、微生物等有着极大的关联性^[2]。

(二) 杂质和药物质量控制关系

想要区别药物的使用安全性。ICH在有关指导文件中明确了杂质“三条限”的评估,首先,报告限,当低于此限度的杂质不具有关注意义,可以对其不计分。其次,鉴定限,主要是通过自身对照法

等形式检测的结果低于此限度的杂质，然后进行检测结果的报告，不需要进行研究与结构的鉴定，也不会临床运用期间出现安全性风险。如果比该限度杂质超量，必须了解化学结构。最后。质控限，主要是通过准确法的形式进行结果的测定，在其低于限度情况下，不需要进行大量的研究，当限度下杂质临床应用不会造成严重安全隐患。如果货架期内含量在限度范围以上的杂质，需实施动物毒理研究，保证临床使用可靠性，同时药物内该杂质含量需在有效期内低于该限，并将其归为质量标准中。上述“三条限”给仿制药开发杂质控制方案提供了有效的参考依据。另外，还有学者研究以杂质控制确保生产过程的有效控制，辅助主成分在货架期限内稳定性等达到药品质量评估要求^[3]。

二、目前杂质研究存在的常见问题

临床上加强杂质研究工作，核心是对起始原料、敷料来源、制备方法、包装材料选择等方面进行严格的把控，保证杂质被控制在可靠程度内。然而通过实际审评研究显示，当前很多仿制药开发人员极少对原料药源头、制备方法、反应机理等资料进行分析开发的仿制药中可能出现的杂质成分，并以此展开杂质研究工作。虽然有些申请人员也实施了杂质谱的调研，但是分析不全面的情况比较突出。也有工作人员在进行杂质研究时过于盲目，杂质研究方法缺乏可靠性，无法更好地测定药品当中的杂质成分。还有研究者为实施彻底的检测方法的对比等，即使上报了相关研究资料，但是无法证实方法是可靠的。杂质限度的缺点不具有完善的证据，不重视杂质归属等，经过各原因分析，主要存在的问题有下面几方面。

（一）缺乏杂质风险控制意识

从药品质量把控的发展情况来讲，对于药品安全性风险的把控，杂质研究和控制是最为有效的方式，也是药品质量标准的重要组成部分。然而当前我国仿制药申报当中，“仿品种就是仿标准”的意识是比较普遍的，而且仿制药杂质研究和国际水平存在极大的区别，这无疑促使药品安全性风险控制方面受到不同程度的影响^[4]。

（二）仿“标准”与仿“品种”不能混淆

展现为按照方子抓药，依据同品种现有的标准制定相关物质检测方法与限度。却不是以药品原料药制备方法、制剂处方方法等对研发的药品中可能有的杂质成分进行分析，针对性地进行杂质研究工

作。如对于某个仿制药主要以国家标准相关物质检测方法，要求“记录色谱图至主成分保留时间的2倍”，然而对质量研究及稳定性研究图谱分析，发现申报样品主要成分时间保留时间在2.6倍是存在高杂质峰，表示依据国家标准相关物质检测，无法对申报产品杂质进行更好的把控。

当然部分申请人员针对记录仪的量程进行了相应的调整，促使全部杂质峰能表明，对色谱峰的积分阈无要求，极易发生微量在杂质峰无积分等情况。再如，某抗感染类仿制药，相关物质检测方法是以前药典内容制定，主要选择HPLC法，由于自制样品内其中的部分杂质留存时间过久，对药典当中的标准进行调整，以“记录色谱图至主峰保留时间的7倍”为主，其他内容未进行修改。然而从现实的图谱分析显示，由于保留时间久，杂质敏感度方面出现过度衰减的问题，表示此测定方式对该品种的杂质检查无太大的用处。这充分说明，当不能改变“仿品种就是仿标准”意识，将难以提升杂质研究能力及水平。

（三）未根据原研产品实施比较研究

对于仿制品的临床运用安全性方面，需要在现有的原研产品上市时才能得到证明，所以，必须确定仿制药和原研产品质量是相同的，也表示仿制药是可靠的。鉴于此，在进行仿制药研究期间，必须和原研产品进行对比研究操作，让两者性质保持一致，但是目前的仿制药在申报过程中，不能以原研产品实施研究对比，甚至运用国内的部分产品，或者选择质控不理想的产品作为对比，难以和原研性形成统一^[5]。

三、仿制药方法开发中的杂质研究建议

以当前的仿制药杂质研究方面而言，需要强化杂质研究的深度与广度，更要保证研究系统性。对于仿制药研究内容其中包括杂质谱分析、建立和检测杂质分析手段、杂质明确等等方面。杂质谱分析是其中的重中之重，以杂质谱分析能够更好地了解产品杂质情况，以各类存在的风险等级，构建科学的分析方法，同时能够以杂质的各种特点研究及测定分析方法可靠性。当前运用的分析方法可在对应的检测要求中使用，能够更好地测出潜在的杂质。杂质确诊其中有特定和非特性杂质、毒性杂质等的确定，其给杂质控制等方面提供了大力支持。在职限度的明确是以杂质特性、接受程度等作为基础制定的合理的限度。

当杂质类型、含量不在预期范围,需要针对原料制备方法、处方工艺等进行深度优化及完善,主要建议为下面几点。

(一) 重视杂质谱分析

对于杂质研究过程中,杂质谱分析是关键,也是购计划杂质检查方法的重中之重。在开展仿制药工作过程中,应该整体分析产品杂质谱,特别是需深刻的分析原料药合成部分,保证可能进入终产品的杂质,其中有未彻底反应的合成原料,试剂和中间体,反应副产品,以反应物等融入杂质等,并以制剂处方组成、工艺等特性,对制剂过程可能出现的降解物、辅料生成物实施有效分析,根据稳定性考察期间形成的杂质,以同品质杂质研究文献等,对申报品内可能出现的杂质状况进行全面分析,其中有杂质源头、化学名字、结构等。

(二) 了解国内外药店对同品质杂质控制方向

对于目前仿制药杂质研究中存在很多的问题,想要对这些问题进行有效的把控,那么需要时刻了解国内外的有关药典、ICH 指导原则等内容,以此掌握同品质站址控制方向。以我国自身来讲,仿制药生产是非常关键的,尤其在仿制药生产领域发挥重要作用,各个国家也投身在仿制药的生产当中。鉴于此,对于仿制药的杂质研究期间,应该多学习世界各国的有关优秀的研究资料内容,尤其是对各杂质控制目标的对比及综合分析,这样能够从中找出好的经验,充分掌握同一个品质杂质的控制方向,再以此为基础明确研究目标,能够提升杂质研究进度,同时能够保证杂质研究更为精确,可以达到更好的成效。

(三) 加强检测方法的选择与运用

在优化仿制药杂质研究问题过程期间,检测方法的选择和运用是极为关键的。对实际情况研究显示,仿制药中存在哪种类型的杂质、具体含量程度,都需要选择适宜的方法对其实施测定,当运用的方法不正确,杂质研究结果也不准确,因此,为了确保研究数据符合实际,需要合理的筛选检测方法,更要将其运用在适宜的环节。对于检测方法的选择与运用方面,需要注意下面几点。1. 需要对不同检测方式的优缺点进行有效比较,确定方法的临床作用。2. 根据杂质特性合理选择,确保杂质研究运用的方法更可靠。3. 对于方法选择后,需要以杂质测定原则运用标准方法,这样能够获得更精准的数据。所以,通过加

强检测方法的选择及合理地运用,能够保证杂质研究效果更符合实际要求。

(四) 重视杂质比较研究

在对仿制药杂质研究过程中,在处理相关问题过程中,其中杂质比较研究也是关键环节,从杂质比较研究方面而言,需要关注下面几方面。

1. 研究杂质类型。对于该方面具体表示对各种仿制药内的相同类型杂质实施比较研究,这样能够明确杂质对仿制药会带来哪些不良影响。2. 同类仿制药中各类型杂质的效果研究。对有关资料实施调研,仿制药中可能有不同的杂质,各种仿制药中也会有一样的杂质现象,对同样的仿制药内的各类型杂质效果分析,能够给杂质性能评估提供有利依据。也就是说,加强杂质研究比较,能够充分地了解杂质特性。

四、结束语

总体来讲,对于仿制药研究过程中,杂质研究十分关键,因此,必须从不同视角对杂质研究进行全面分析,当前的研究实践表明,杂质研究中依然有很多的问题,问题的存在给研究突破方面会带来不同程度的影响,因此,需要全面分析具体问题,并选择有效的方法进行优化,从而保证杂质研究可靠性。

参考文献:

- [1] 麦丽谊,陈昕,安金蒙,等.美国仿制药申请中应注意的问题及对我国的启示[J].今日药学,2019(10): 675-682.
- [2] 李芳,闫欣,刘中国,等.药物一致性评价中常见问题及对策分析[J].中国药物与临床,2019,18(7): 68-70.
- [3] 王勇涛.我国仿制药法律制度的完善问题研究[J].法制与社会,2018(3): 45-47.
- [4] 杜爽,梁毅.仿制药一致性评价与全面质量管理一体化的解析[J].中国卫生政策研究,2019,10(8): 40-43.
- [5] 黄桂华,杜化荣,宫丽昆.近五年药物警戒国际领域研究态势分析及对我国的启示[J].中国药物警戒,2020,15(5): 268-275.

作者简介:

吴梅姿(1995-),女,汉族,福建莆田人,本科学历,助理工程师,研究方向为制药工程。