

供注射用动植物提取油类原料药研究的考虑

刘丹杏,安珍珍,吴小飞,王宏亮,白玉
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 供注射用动植物提取油类原料药主要应用于脂肪乳类制剂。现结合相关法规、指导原则的要求以及近年的审评经验,阐述供注射用动植物提取油类原料药研究的一些考虑,包括起始原料及过程控制、杂质控制、病毒灭活/去除工艺验证、质量研究等,旨在为后续研发提供参考。

[关键词] 供注射用动植物提取油类原料药;药学研发;过程控制

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)18-1828-04

Considerations on the study of oil APIs for injection extracted from animals and plants

LIU Dan-xing, AN Zhen-zhen, WU Xiao-fei, WANG Hong-liang, BAI Yu
(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] Oil APIs for injection extracted from animals and plants mainly used in fat emulsions. Based on the requirements of relevant regulations, guidelines, and review experience in recent years, this paper expounds some considerations on the study of oil APIs for injection extracted from animals and plants, including starting materials and process control, impurity control, validation of virus inactivation/removal process, quality research, etc, in order to provide some references for future research.

[Key words] oil APIs for injection extracted from animals and plants; pharmaceutical research; process control

脂肪乳在临床上最早应用于肠外营养,脂肪乳是肠外营养理想的供能物质,可提供必需脂肪酸,能够维持细胞结构和功能,甚至影响机体免疫功能等^[1-2]。而处方中的动植物油类是脂肪乳类制剂提供必需脂肪酸的关键功能组分。目前国内可生产供注射用动植物提取油类原料药的厂家相对较少。本文结合相关法规、指导原则的要求以及近年的审评经验,阐述供注射用动植物提取油类原料药的一些研究考虑,旨在为后续国内药用油脂的药学研发提供参考。

1 起始原料及其过程控制

关于起始原料的选择,生产企业应指定原料药生产的起点,并对确定起点的理由进行论证。对于

合成工艺而言,起始点即“起始原料”进入合成过程的那一点。对于其他工艺(例如发酵、提取、纯化等),起始点的确定遵循具体问题具体分析的原则^[3]。ICH Q7指出,动物来源的原料药,包括器官、液体或组织的收集步骤,切片、混合和/或初始过程;植物来源的原料药,包括植物的收集步骤,切片和最初的提取过程。上述步骤不用纳入GMP管理,一般从起始原料的分离和纯化步骤开始纳入GMP管理。对于一些已经作为商业化大宗商品销售的植物油或者动物油类物质,粗品油或者初榨油作为起始原料具有一定的合理性。但是,市场上销售的油类质量参差不齐,粗品油或者初榨油的来源、工艺不一致,可能直接导致原料药的质量不稳定甚至不合格。对于此类品种,仅靠成品的质量标准不能全面控制质量,要结合起始原料和工艺过程的严格控制才能更有效地控制产品的质量,保证质量的一致性。

一般应从源头开始加强质量控制,起始原料的

[作者简介] 刘丹杏,女,审评员,主要从事化学药品审评工作。
E-mail:liudanxing07@163.com。

[通讯作者] 白玉,女,博士研究生,高级审评员,主要从事药品审评工作。E-mail:baiy@cde.org.cn



控制途径包括但不限于:固定起始原料的种属、产地;固定起始原料的生产工艺;结合原料药及制剂的要求拟定合理完善的内控标准等。需充分评估供应商的质量保证体系,开展详细的供应商审计,签署质量协议,确保起始原料的生产过程可追溯,确保起始原料可稳定供应和质量均一。

关于生产工艺,可供参考的文献有 Ph. Eur. 1579《植物油》^[4]等。常规的天然提取制备工艺可能包括脱胶、脱酸、脱色、冬化、脱臭、吸附、过滤等步骤。根据油脂的用途不同还需要对天然油脂进行改性,可能包括分提、氢化、酯交换等其他工艺步骤。本文主要讨论天然提取的油脂类药物。天然提取的油脂类药物制备的过程就是精制的过程,目的是去除油中的杂质和污染物,同时尽量减少油的损失或对三酰甘油的破坏。例如:存在的游离脂肪酸会导致油因氧化而变质,可通过碱精制去除;存在的水会促进酶解反应的发生,可通过碱精制和干燥去除;磷脂类具有乳化特性,可能使油外观浑浊,可通过碱精制去除;色素类可通过碱精制和脱色步骤去除;其他杂质(如金属元素、氧化产物、蛋白质类、不皂化物、农药类、多环芳烃类)均可以通过适当的工艺步骤去除。以下进行分步讨论:①脱胶过程可以去除磷脂、蛋白质等可能与油脂形成溶胶体系的杂质,可采用水/磷酸/氯化钠等去除磷脂、磷化合物和金属等,需关注加入的溶剂量、温度、混合方式和强度等。②脱酸的方法有传统的碱精制方法,即加入碱进行中和,脂肪酸被转化为皂角(皂粕),一些其他杂质可同时通过吸附而得到去除,但是碱中和过程可能会使一部分中性油皂化,引发副反应而引入副产物,因此需要关注碱液浓度、加碱量、操作温度、混合方式和强度等因素;另外,除传统的碱精制工艺外,还可考虑使用吸附剂去除油脂中的杂质,如氧化铝吸附等,但需关注氧化铝的质控要求及去除效果。③脱色过程较为常见的为吸附脱色,原理是利用某些对色素具有较强选择性吸附作用的物质,如漂白土、活性炭、二氧化硅等,在一定条件下吸附油脂中的色素及其他杂质,从而达到脱色目的,需关注吸附剂的选择依据、吸附剂的质量控制及用量、操作压力、温度和时间、混合程度等。④引发油脂臭味的主要组分有低分子的醛、酮、游离脂肪酸、不饱和碳氢化合物等,常见的工艺为采用蒸汽脱臭,需要关注的有脱臭温度、操作压强、通气速率及时间、脱臭设备等因素。⑤对于注射级动植物油类可以通过硅胶柱、

过滤器得到进一步的纯化,需关注吸附剂的用量和质量控制、流速、充氮和残氧控制等。

一般需结合原料药的关键质量属性识别影响关键质量属性的关键工艺步骤,经过详细的工艺筛选及工艺验证后拟定合理的工艺参数。工艺描述中一般需要明确温度、时间、压力、速率、pH等工艺参数的范围,明确水分、氧含量等过程控制参数的范围。油类的分离和纯化过程可能涉及多个中间体,需加强过程控制,结合原料药的质量控制要求合理拟定中间体的质量标准。拟定的最终生产工艺及工艺参数范围应确保能够长期保证生产出质量一致的成品(包括质量标准所列项目、脂肪酸组成、杂质组成等均一致)。

2 杂质控制

一般而言,油脂精炼目的就是根据不同的要求和用途,将不需要和有害的杂质从油脂中除去,得到符合一定质量标准的成品油。对于常规的油脂生产工艺中存在的杂质一般包括起始原料引入的杂质、工艺杂质、降解杂质等。其中起始原料引入的杂质一般包括机械杂质(不溶于油和规定溶剂的沉淀、悬浮物质等)、水溶性杂质和脂溶性杂质,如水分、蛋白质、糖类、组胺、维生素类、不皂化物、磷脂类、色素类、呈味物质等;工艺杂质涉及加入的试剂、脂肪酸盐等;降解杂质涉及甘油单酯/二酯、聚合物、反式脂肪酸、游离脂肪酸、氯丙醇酯等由于较高温度和氧化等条件下易产生的杂质。另外根据油类的来源还需要考虑一些外源性杂质,如农药残留、黄曲霉素、多环芳烃等。以上主要是指天然提取的动植物油类需要关注的杂质情况。如有涉及油脂的氢化、分提或者其他涉及化学反应等加工工艺的,需结合具体生产工艺进行分析。

一般需结合实际情况对起始物料及本品生产工艺中可能引入的杂质进行充分评估,分析生产工艺(如常规的脱胶、脱酸、脱色、脱臭、吸附及其他改进的工艺)对杂质的去除效果,结合多批样品的验证结果分别在起始物料、中间体及成品中拟定合理的杂质控制策略。

除了上述的常规提取工艺的杂质外,还有以下一些考虑。动植物油类的纯化提取工艺中可能使用到吸附剂、脱色剂、硅胶等物料,建议对其可能引入的有机杂质和无机杂质进行全面分析和研究,并对这些物料中影响吸附除杂功能的特性指标(如粒度、比表面积等)进行研究,结合研究结果制定严格

的物料内控标准。另外,直接接触油的还有滤器、内包材等,一般均需要进行组分分析,提供相容性实验数据,滤器、内包材等和动植物提取油类要相容性良好,确保不会引入到油脂中额外的杂质。

由于供注射用的油类物质大多来源于纯天然动植物的提取过程,开发过程中常需要关注可能引入的“新污染物”。目前,国内外广泛关注的污染物主要包括国际公约管控的持久性有机污染物、内分泌干扰物、抗生素等^[5]。这些新污染物具有持久性、生物累积性、致癌性、致畸性等多种生物毒性,部分还具有远距离迁移的潜力^[6]。国际社会于2001年5月共同签署了《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》(以下简称《公约》),第一批确定的12种应消除的持久性有机污染物(POPs)包括:艾氏剂(aldrin)、氯丹(chlordane)、DDT、狄氏剂(dieldrin)、二噁英(dioxin)、异狄氏剂(endrin)、呋喃(furans)、七氯(heptachlor)、灭蚁灵(mirex)、毒杀酚(toxaphene)、多氯联苯(polychlorinated biphenyls,PCBs)、六氯苯(hexachlorobenzene)。该公约的修正案对 α -六氯环己烷、 β -六氯环己烷、林丹、十氯酮、五氯苯、六溴联苯、四溴二苯醚和五溴二苯醚、六溴二苯醚和七溴二苯醚、全氟辛基磺酸及其盐类和全氟辛基磺酰氟、硫丹等10种持久性有机污染物作出了淘汰或者限制的规定。我国是《公约》的首批签署国之一,截至2022年3月,我国已完成了《公约》全面淘汰20种持久性有机污染物的履约任务。《公约》管控的持久性有机污染物一直在不断新增,截至目前已达30种。对于《公约》新增列和正在开展评估的化学品,如短链氯化石蜡、十溴二苯醚、得克隆、毒死蜱、紫外线吸收剂(UV-328)等,在国内尚未淘汰。

目前国内药品相关法规指南尚未对该类物质进行要求,但是动植物来源的原料药和辅料,可结合原辅料的来源及生产工艺情况对可能存在的新污染物进行必要的分析和风险评估,必要时还需制定控制策略,如选择起始物料控制、过程控制、放行控制、成品控制等。

3 病毒灭活/去除工艺验证

动物提取油类药物为不同的三酰甘油组成的混合物,可归类于多组分的生化药品,技术要求也基本与化学药品一致,但现行化学药品的技术要求并未涵盖生化药在控制人畜共患病毒的传播、终产品的质量以及产品的安全性有效性方面的要求。生化药的原材料由于来源于不同的动物组织或者体液,为

保持特定/有效成分的生物活性,通常需要采用比较温和的生产工艺和提取制备条件,因而污染的潜在病毒可能未得到有效灭活/去除,给用药人群带来感染的风险性^[7]。对于供静脉注射且来源于动物的油类原料药,一般需明确原料药生产工艺中能够灭活/去除病毒的工艺步骤,并提供病毒灭活/去除验证的研究资料,以证明本品的生产工艺可以有效灭活/去除病毒。

4 质量研究

质量标准的拟定一般可在参考国内外药典的基础上,结合研究结果及拟适用制剂的要求,拟定完善的控制指标。除常规检查项目外,一般供注射用的动植物提取油类均设立微生物限度、细菌内毒素检查项,拟定的限度应符合制剂的使用需求。

对于单组分药物,质量标准所列项目作为质量对比的研究指标已经具有一定的代表性,但是对于动植物提取油类而言,除了质量标准所列项目的对比外,还需要额外的考量。油类的组成一般包括三酰甘油、杂质(不皂化物、其他杂质)等。主成分三酰甘油由多种饱和、不饱和脂肪酸以酯键结合于甘油骨架所形成,因不同的脂肪酸与甘油的结合位点不同可能涉及多种不同的三酰甘油分子结构。对于仿制的动植物油类药物而言,可结合参比药物的情况及拟开发原料药情况拟定合理的研究指标,设定合理的比较方法,除质量标准所列项目外,对脂肪酸组成、杂质组成等均进行详细的质量对比,确保拟开发药物与多批次参比药物质量一致。

5 结语

本文主要阐述了供注射用动植物提取油类原料药的一些研究考虑。鉴于此类药物的结构特殊性,应从源头开始加强质量控制,确保起始物料的生产过程可追溯,确保起始物料可稳定供应和质量均一;关于生产过程,要关注生产工艺的稳健性,确保在拟定工艺参数范围内能长期保证生产出符合要求的成品;关于杂质研究,要结合起始物料和生产过程对引入的杂质进行充分评估,分别在起始物料、中间体及成品中拟定合理的控制策略;关于质量研究,要关注仿制药与多批次参比制剂的质量对比,对比项目不仅包括质量标准所列项目,还应包括脂肪酸组成、杂质组成等。

近年来,基础学科的进展推进了油脂加工学科的进步,在国外,高效低耗的绿色制油技术革新不断,如膜分离技术、纳米中和技术、超临界/亚临界提

取技术等得到逐步推广应用;部分加工企业通过工艺和设备改进,针对反式脂肪酸、3-氯丙醇酯、缩水甘油酯、氧化聚合物、多环芳烃等进行了系统研究和控制,与此同时,开发的适度精炼技术,在去除有害物质的同时提高了目的产物的收率。国内的油脂加工企业较多,但是技术相对落后,油脂加工学科与国外相比还存在较大差距。在基础研究、综合利用、产业链延伸和产品多元化、新材料和新技术应用、机械装备的智能化水平、学科建设等方面还有较大提升空间^[8-9]。鼓励药品生产企业与国内外油脂加工企业、各种协会组织[如美国油脂化学家协会(AOCS)、中国粮油学会]、高校专业人员进行充分沟通,引入和开发先进的技术和设备,从源头开始建立完善的质量控制体系,与国际接轨,共同促进国内高质量药用油的产业化发展。

[参 考 文 献]

[1] MARTINDALE RG, BERLANA D, BOULLATA JI, *et al.* Summary of proceedings and expert consensus statements from the interna-

- tional summit "lipids in parenteral nutrition" [J]. *JPEN-Parenteral Enteral*, 2020, 44(Suppl 1): S7-S20.
- [2] 奚秋磊, 钦伦秀, 陶国清, 等. 中长链脂肪乳氨基酸葡萄糖三腔袋与院内配制全合一肠外营养液临床应用比较[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(18): 1692-1697.
- [3] ICHQ7: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients [EB/OL]. (2000-11). <https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf>.
- [4] EDQM. Ph. Eur. 1579《植物油》[S].
- [5] 国务院办公厅.《国务院办公厅关于印发新污染物治理行动方案的通知》[EB/OL]. (2022-05-04). http://www.gov.cn/zhengce/content/2022-05/24/content_5692059.htm.
- [6] 中华人民共和国生态环境部. 专家解读 | 与国际社会共同治理新污染物环境问题 [EB/OL]. (2022-07-17). https://www.mee.gov.cn/zcwj/zcjd/202207/t20220717_988835.shtml.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 多组分生化药注射剂基本技术要求(试行) [EB/OL]. (2008-01-10). <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfopage?zdyzIdCODE=8e9471dc62ecc98db209ece7a5ceb5ff>.
- [8] 中国粮油学会. 油脂加工学科取得的重大成果、国外研究进展及国内外差距与原因—摘自《2018-2019 粮油科学技术学科发展报告》[J]. *中国油脂*, 2022, 47(1): 153-155.
- [9] 陈卫, 季文君, 戴国英, 等. 基于关联规则算法分析中/长链脂肪乳注射液热原检查影响因素研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(6): 688-691.

编辑: 杨青/接受日期: 2023-04-25