

中图分类号: R95; R944.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)21-0073-07  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.21.016



# 化学药口服固体制剂变更原料药供应商研究流程

王燕敏

(国药集团容生制药有限公司, 河南 焦作 454950)

**摘要:**目的 探讨化学药口服固体制剂变更原料药供应商的研究流程。方法 以苯磺酸氨氯地平片变更原料药供应商为例,考察变更后原料药的晶型、粒度分布、有机杂质、残留溶剂、致突变杂质、元素杂质;利用变更后的原料药制备3批小试样品,考察在0.01 mol/L盐酸溶液、pH 4.0醋酸盐缓冲液、pH 5.5磷酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液中的溶出曲线;进行3批工艺验证,比较原料药供应商变更前样品中有关物质、含量均匀度、溶出度、含量等制剂关键质量指标的差异,并考察溶出曲线。结果 供应商变更后,原料药粒度 $D_{50}$ 为9~10  $\mu\text{m}$ , $D_{90}$ 为20~23  $\mu\text{m}$ ;晶型、有机杂质基本一致;均未检出残留溶剂、致突变杂质;元素杂质含量测定结果均符合规定。3批小试样品在4种溶出介质中的溶出曲线与参比制剂和生物等效(BE)批制剂的溶出曲线均一致。3批工艺验证样品的含量、含量均匀度、溶出度分别为99.7%~99.9%、5.8%~5.9%、97%~100%,均不低于变更前的98.3%~99.5%、5.3%~5.8%、97%~99%;有关物质中,杂质D含量均为0.04%,低于变更前的0.06%~0.10%。结论 基于苯磺酸氨氯地平片变更原料药供应商质量研究,初步建立了化学药口服固体制剂变更原料药供应商研究的基本流程。

**关键词:**苯磺酸氨氯地平片;化学药;口服固体制剂;药物活性成分;供应商变更;药品监管

## Research Process of Changing the Supplier of Active Pharmaceutical Ingredients for Oral Solid Preparation of Chemical Drugs

WANG Yanmin

(Sinopharm RonShyn Pharmaceutical Co., Ltd., Jiaozuo, Henan, China 454950)

**Abstract: Objective** To investigate the research process of changing the supplier of active pharmaceutical ingredients (API) for oral solid preparation of chemical drugs. **Methods** Taking the change of API supplier for Amlodipine Besylate Tablets as an example, the crystal form, distribution of particle size, organic impurities, residual solvents, mutagenic impurities, and elemental impurities of the changed API were investigated. Three batches of small test samples were prepared by the changed API, and their dissolution profiles were determined in 0.01 mol/L hydrochloric acid solution, pH 4.0 acetate buffer, pH 5.5 phosphate buffer, and pH 6.8 phosphate buffer. Three batches of processes were validated, and the differences in key quality-related indicators (such as related substances, content uniformity, dissolution rate, and content) of the preparation were compared in the samples before and after the change of the API supplier, and the dissolution profiles were determined. **Results** After the change of API supplier, the particle size  $D_{50}$  of the API was in the range of 9 - 10  $\mu\text{m}$ , and  $D_{90}$  was in the range of 20 - 23  $\mu\text{m}$ ; the crystal form and organic impurities were basically consistent with those before the change; no residual solvents or mutagenic impurities were detected; the content determination results of elemental impurity all met the regulations. The dissolution profiles of three batches of small test samples were consistent with those of the reference preparation and bioequivalent (BE) batch preparation in the four dissolution media. The content, content uniformity, and dissolution rate of the three batches of process validation samples were 99.7% - 99.9%, 5.8% - 5.9%, and 97% - 100%, respectively, which were not lower than 98.3% - 99.5%, 5.3% - 5.8%, and 97% - 99% before the change. In the relevant substances, the content of impurity D was 0.04%, which was lower than the 0.06% - 0.10% before the change. **Conclusion** Based on the quality study of the change of API supplier for Amlodipine Besylate Tablets, a basic research process of changing the API supplier for oral solid preparation of chemical drugs has been preliminarily established.

**Key words:** Amlodipine Besylate Tablets; chemical drugs; oral solid preparations; active pharmaceutical ingredients; changes of suppliers; drug administration

苯磺酸氨氯地平片控制血压效果较好,主要适应证为高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病等。由于人们不良的饮食及作息习惯,高血压患病人数呈上升趋势,且患者多为中老年人,一旦确诊需长期用药,故苯磺酸氨氯地平片等降血压类药物在国内有较大市场<sup>[1-7]</sup>。变

更管理是药品生产企业质量管理的重要部分<sup>[8-12]</sup>,《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(卫生部令第79号)、美国食品和药物管理局(FDA)的《药品生产质量管理规范》(GMP)法规及欧盟GMP法规均对变更管理作了具体要求。原料药供应商变更是药品生产企业变更

第一作者:王燕敏,女,大学本科,高级工程师,研究方向为医药管理,(电子信箱)920135954@qq.com。

管理中常见的一项变更事项,原因包括原料垄断、成本考虑、原料供货及时性和可控性等,且原料药质量对制剂的安全性、有效性和质量可控性影响较大,故需对变更后原料药供应商生产的原料药进行充分研究和验证<sup>[13-17]</sup>。本研究中以苯磺酸氨氯地平片为例,探讨了化学药口服固体制剂变更原料药供应商研究的基本流程。现报道如下。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

LC-20AT型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司);7890B型气相色谱仪(美国Agilent公司);Bettersize 2600型激光粒度分布仪(丹东百特仪器有限公司);D8 Advance型X射线衍射仪(德国Bruker公司);UDT-818A-12型溶出试验仪(禄根仪器<镇江>有限公司)。

### 1.2 试药

苯磺酸氨氯地平原料药(供应商A,批号分别为20AD219,20AD230,20AD241);供应商B,批号分别为C-032007004,C-032103015,C-032103016,C-032104007);苯磺酸氨氯地平片[辉瑞制药有限公司,批号为R93379(参比制剂)];国药集团容生制药有限公司,批号分别为171004(生物等效<BE>批)和180401,180402,180403(供应商A),20102711,20102911,20102912(供应商B)]。

## 2 方法与结果

### 2.1 原料药

整体情况:本公司生产的苯磺酸氨氯地平片于

2019年通过一致性评价,同年集中采购中标,因变更前原料药供应商为国外企业,考虑到原料药的及性,尤其是目前全球疫情形势下境外生产原料药的风险,故原料药增加已获批的国内供应商,以保证药品安全性、有效性、质量可控性及供货稳定性。同时,依据国家药品监督管理局审评中心发布的《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》中第六项“变更制剂所用原料药的供应商”中所需研究验证工作及人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)Q3中相应指导原则,选定原料药的粒度分布、晶型、有机杂质、残留溶剂、致突变杂质、元素杂质进行研究,并对制剂进行小试研究、工艺验证。供应商变更前后,合成工艺、残留溶剂、元素杂质不同,有机杂质、致突变杂质相同。详见表1。

**粒度分布:**溶出度是影响口服固体制剂在体内溶解、吸收的关键指标,药品溶出度与原料药的粒度联系紧密,故采用粒度分布仪对变更前后不同供应商原料药的粒径进行检测。结果见表2,其中 $D_{50}$ 和 $D_{90}$ 分别为颗粒累积分布50%和90%的粒径,供应商A和供应商B的原料药颗粒的 $D_{50}$ 和 $D_{90}$ 基本一致。

**晶型:**药物的晶型对制剂的溶解度和溶解速率、药物的吸收速率、药物的临床疗效及安全性等均有影响,故原料药供应商发生变更时,晶型也是需要考虑的因素之一。对苯磺酸氨氯地平原料药进行X射线衍射(XRD)分析,结果供应商变更前后原料药晶型一致。详见图1。

**有机杂质:**对生产工艺路线进行对比研究,确定供应商变更前后原料药中有机杂质类别;采用苯磺酸氨

表1 供应商变更前后原料药生产工艺及杂质谱比较

Tab.1 Comparison of API production processes and impurity spectra before and after changing suppliers

项目	变更前(供应商A)	变更后(供应商B)
合成工艺	羟乙基邻苯二甲酰亚胺在氯化钠作用下与4-氯乙酰乙酸乙酯反应生成4-[2-(邻苯二甲酰氨基)乙氧基]乙酰乙酸乙酯(PHEMAA),PHEMAA与2-苯甲醛、3-氨基巴豆酸甲酯反应生成邻苯二甲酰氨氯地平,邻苯二甲酰氨氯地平精制后在甲基胺作用下得到氨氯地平,氨氯地平与苯磺酸成盐,在异丙醇中精制得到苯磺酸氨氯地平	亚胺醇与4-氯乙酰乙酸乙酯反应生成亚胺酯,亚胺酯与2-苯甲醛、 $\beta$ -氨基巴豆酸甲酯反应生成氨氯地平亚胺,氨氯地平亚胺在甲胺作用下得到氨氯地平,氨氯地平与苯磺酸成盐,在乙醇中精制得到苯磺酸氨氯地平
有机杂质	《欧洲药典》(EP):杂质A、杂质B、杂质D、杂质E、杂质F、杂质G、杂质H	同供应商A
残留溶剂	甲醇、异丙醇、甲苯	乙醇、乙酸乙酯、苯、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、冰醋酸
致突变杂质	苯磺酸甲酯、苯磺酸乙酯、3-氨基巴豆酸甲酯	同供应商A
元素杂质		砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)、铅(Pb)、钴(Co)、镍(Ni)、钒(V)

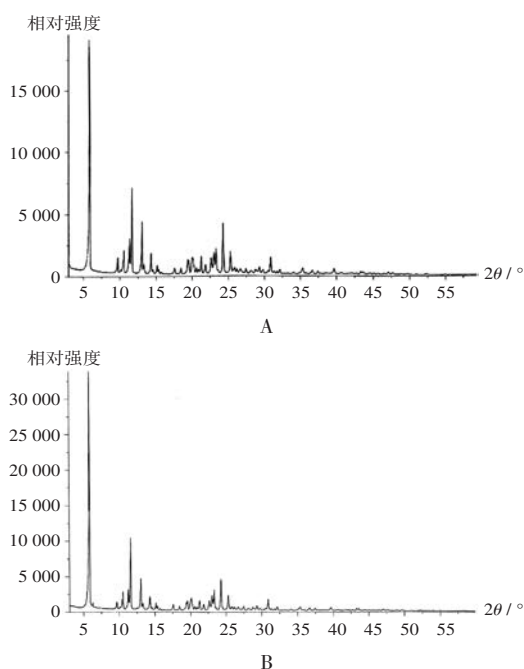
注:\*表示杂质D在《中国药典》(Chp)中为杂质I。

Note:\* indicates that impurity D is impurity I in the Chinese Pharmacopoeia (Chp).

表2 供应商变更前后原料药粒径比较( $\mu\text{m}$ )

Tab.2 Comparison of API particle size before and after changing suppliers ( $\mu\text{m}$ )

考察项目	限度	供应商A				供应商B			
		20AD219	20AD230	20AD241	C-032007004	C-032103015	C-032103016	C-032104007	
$D_{50}$	5~15	9	10	10	9	10	10	9	
$D_{90}$	10~40	20	24	23	22	23	22	20	



A. 变更前(供应商A) B. 变更后(供应商B)

图1 供应商变更前后原料药晶型比较

A. Before change (Supplier A) B. After change (Supplier B)

Fig. 1 Comparison of crystal forms of API before and after changing suppliers

氯地平各国药典标准中收录的有关物质方法,对供应商变更前后的原料药进行有机杂质谱对比确认。结果变更前后有机杂质一致(表3),并按药典标准对各杂质进行了确认(图2和图3)。其中,供应商变更前,3批(批号分别为20AD219,20AD230,20AD241)原料药有关物质I于254 nm和365 nm波长处检测均符合规定。

**残留溶剂:**根据供应商变更后原料药的工艺流程,确定可能引入的残留溶剂,并对原料药中残留溶剂及供应商B生产的多批次原料药进行研究。结果供应商变更后,4批(批号分别为C-032007004,C-032103015,C-032103016,C-032104007)原料药中均未检出残留溶剂乙醇、乙酸乙酯、苯、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、冰醋酸,表明其生产过程中残留溶剂控制较好。

**致突变杂质:**根据ICH M7指南及供应商原料药的工艺流程,变更供应商后对致突变杂质进行研究。依据ICH M7(R1)指南,按毒理学的关注阈值(TTC)的可摄入量为1.5 g/d进行计算,苯磺酸氨氯地平片每日最大剂量为10 mg,苯磺酸甲酯、苯磺酸乙酯、3-氨基巴豆酸甲酯的限度分别为 $75 \times 10^{-6}$ , $75 \times 10^{-6}$ , $50 \times 10^{-6}$ 。结果供应商变更后,4批(批号分别为C-032007004,C-032103015,C-032103016,C-032104007)原料药中均未检出苯磺酸甲酯、苯磺酸乙酯、3-氨基巴豆酸甲酯,表明原料药中致突变杂质控制较好。

**元素杂质:**根据ICH Q3D指导原则及原料药合成路

表3 供应商变更前后原料药中有机杂质化学结构式

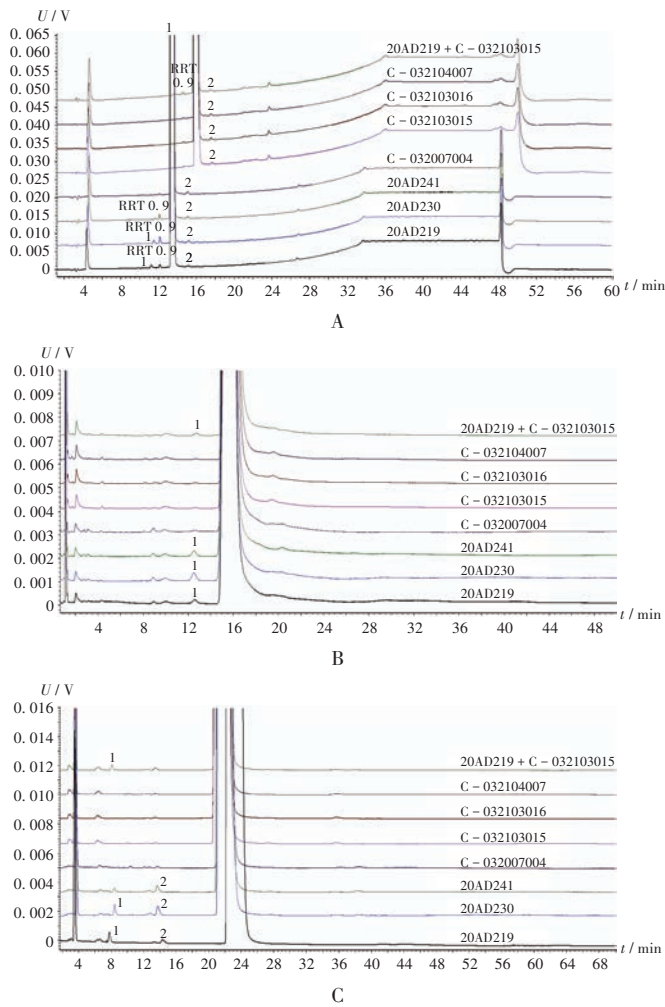
Tab. 3 Chemical structure formulas of organic impurities in API before and after changing suppliers

有机杂质	变更前	变更后
EP杂质A		
EP杂质B		
EP杂质D (ChP杂质I)		
EP杂质E		
EP杂质F		
EP杂质G		
EP杂质H		

线,对供应商B提供的原料药进行元素杂质研究,因供应商B在原料药生产过程中未使用金属催化剂,故仅检测1类及2A类元素杂质。按ICH Q3D(R)元素杂质指导原则,钒(V)、钴(Co)、镍(Ni)、砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)、铅(Pb)的限度分别为不超过 $10\,000 \times 10^{-6}$ , $5\,000 \times 10^{-6}$ , $20\,000 \times 10^{-6}$ , $1\,500 \times 10^{-6}$ , $500 \times 10^{-6}$ , $3\,000 \times 10^{-6}$ , $500 \times 10^{-6}$ 。苯磺酸氨氯地平片每日最大剂量为10 mg,计算原料药中上述元素杂质的限度。结果供应商变更后,原料药中元素杂质含量均符合标准。详见表4。

## 2.2 制剂

**小试研究:**采用供应商B提供的原料药进行小试研



1. 杂质1 2. 杂质2

A. 有关物质(《日本药典》) B. 有关物质(EP/《英国药典》)

C. 有关物质 II (Chp/《美国药典》/ 内控标准)

图2 供应商变更前后原料药中有关物质检查结果高效液相色谱图

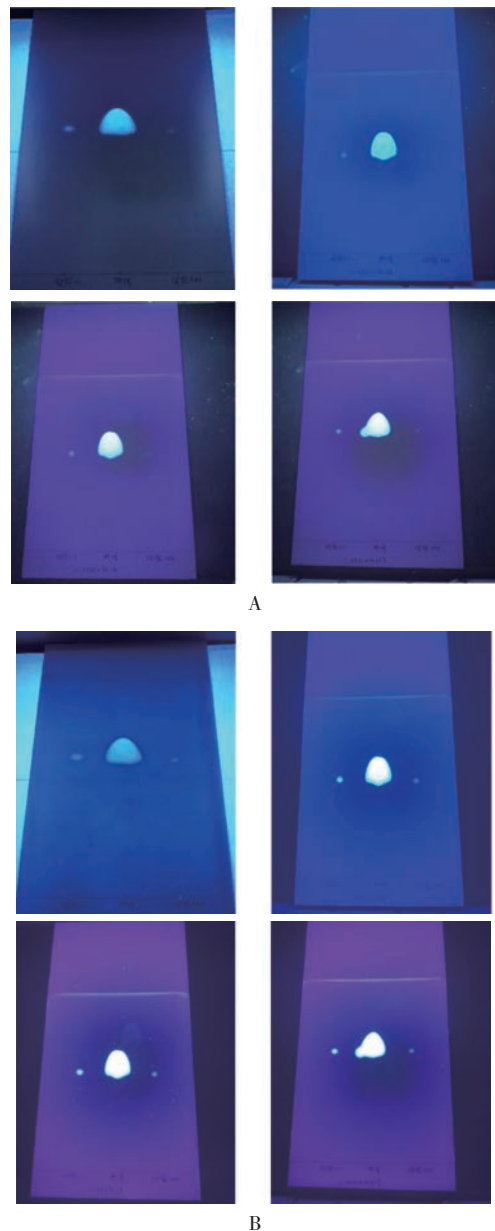
1. Impurity 1 2. Impurity 2

A. Related substances (Japanese Pharmacopoeia) B. Related substances

(European Pharmacopoeia / British Pharmacopoeia) C. Related Substance II (Chp / USP / internal control standard)

Fig. 2 HPLC chromatograms of the test results of related substances in API before and after changing suppliers

究,按原处方工艺制备3批(批号分别为20032401,20032701,20032702)小试样品。同时,依据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》中第六项“变更制剂所用原料药的供应商”中所需研究验证工作中“变更前后样品的溶出曲线、关键理化性质应保持一致”等规定进行体外释放研究。参考原国家食品药品监督管理局发布的《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》(2015年第3号)、《普通口服固体参比制剂选择和确定指导原则》(2016年第61号),比较3批小试样品、参比制剂(批号为R93379)及BE批(批号为171004)样品在0.01 mol/L盐酸溶液、pH 4.0醋酸盐缓冲液、pH 5.5



A. 254 nm B. 365 nm

图3 供应商变更后原料药中有关物质杂质 I 检查结果薄层色谱图(批号分别为 C-032007004, C-032103015, C-032103016, C-032104007)

A. 254 nm B. 365 nm

Fig. 3 TLC chromatograms of the test results of substance I in API after changing suppliers (batch numbers: C-032007004, C-032103015, C-032103016, C-032104007)

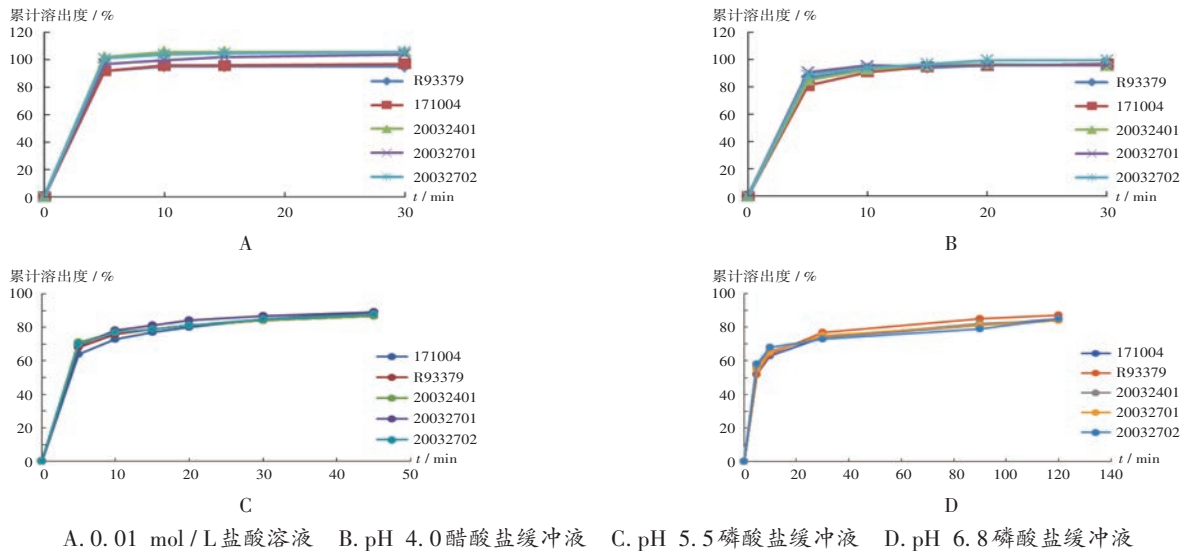
磷酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液中的溶出曲线。结果供应商变更后,小试样品在4种溶出介质中的溶出与参比制剂及BE批制剂一致,表明原料药供应商变更后,生产的小试样品检测结果均符合质量标准。详见图4。

工艺验证:原料药供应商变更前后,制剂的生产信息(生产商、批量、批处方、生产工艺、工艺流程图、生产设备、关键工艺步骤、关键工艺参数、中间体控制等)一致,考察变更前后制剂的关键理化性质和溶出曲线。参

表4 供应商变更后原料药中元素杂质含量测定结果 ( $\times 10^{-6}$ )  
Tab. 4 Results of content determination of element impurity in API after changing suppliers ( $\times 10^{-6}$ )

批号	V	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
C-032007004	0.000	0.000	0.035	0.000	0.000	0.000	0.030
C-032104007	0.003	0.003	0.058	0.000	0.000	0.000	0.093
C-032103015	0.000	0.000	0.012	0.000	0.000	0.000	0.032
C-032103016	0.000	0.005	0.095	0.000	0.003	0.000	0.048

考国家药品监督管理局标准 YBH06412019, 考察有关物质、含量均匀度、溶出度、含量。其中, 有关物质杂质 D、其他单个杂质、其他总杂质的含量分别应不超过 0.2%, 0.2%, 0.5%; 含量均匀度应不超过 15.0%; 溶出度应不低于标示量的 80%; 按氨氯地平 ( $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ ) 计算, 含量应为标示量的 95.0% ~ 105.0%。结果见图 5 和图 6, 表明原料药供应商变更后, 生产的制剂质量标准不低于变更前。

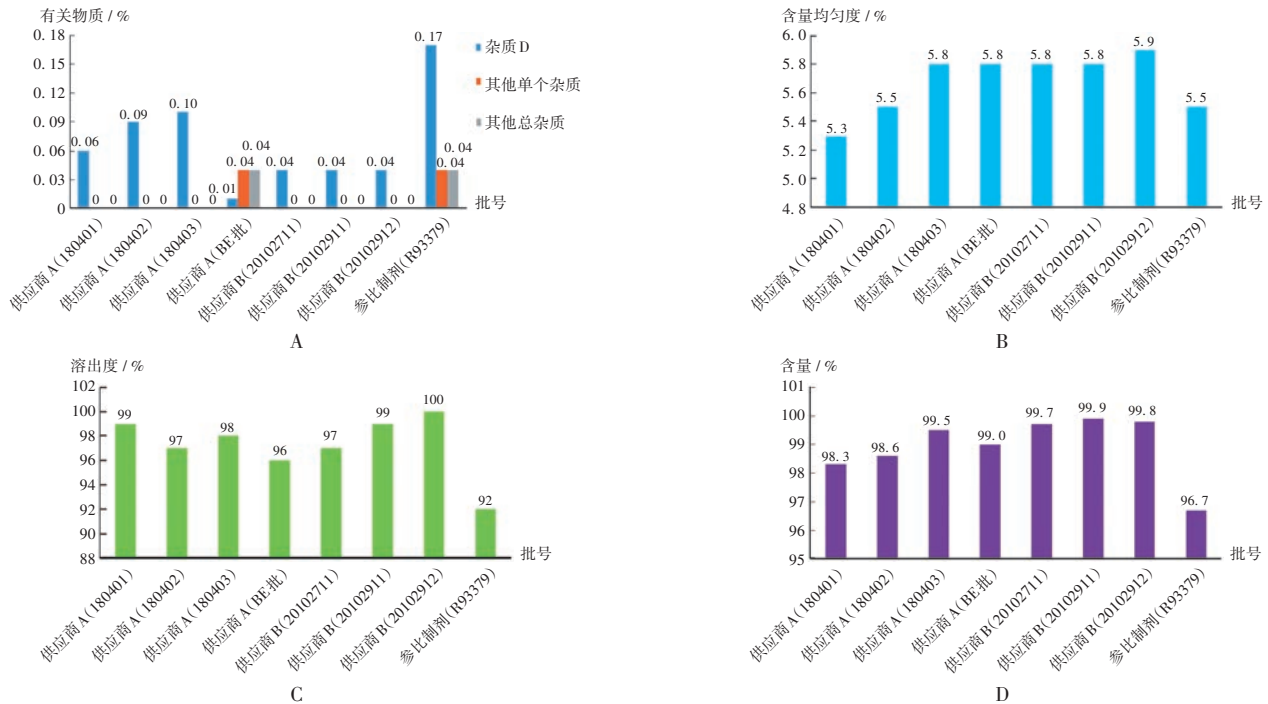


A. 0.01 mol/L 盐酸溶液 B. pH 4.0 醋酸盐缓冲液 C. pH 5.5 磷酸盐缓冲液 D. pH 6.8 磷酸盐缓冲液

图4 小试样品、参比制剂及BE批制剂在4种溶出介质中的溶出曲线

A. 0.01 mol/L hydrochloric acid solution B. pH 4.0 acetate buffer C. pH 5.5 phosphate buffer D. pH 6.8 phosphate buffer

Fig. 4 Dissolution profiles of small test sample, reference preparation, and BE batch preparation in four dissolution media

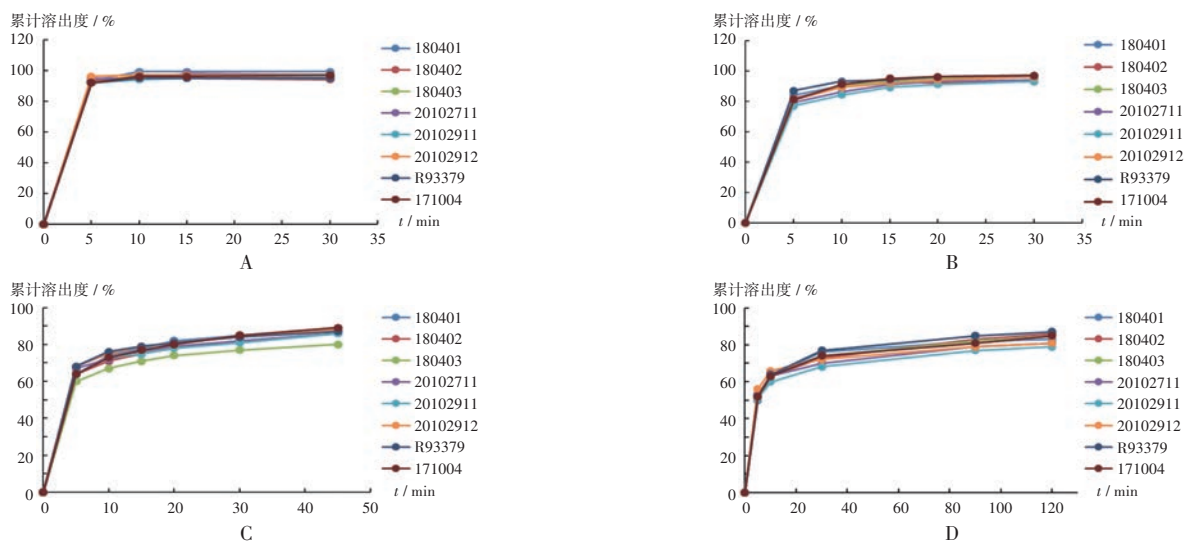


A. 有关物质 B. 含量均匀度 C. 溶出度 D. 含量

图5 原料药供应商变更前后制剂关键质量指标考察结果

A. Related substances B. Content uniformity C. Dissolution D. Content

Fig. 5 Test results of key quality - related indicators of preparations before and after changing suppliers



A. 0.01 mol / L 盐酸溶液 B. pH 4.0 醋酸盐缓冲液 C. pH 5.5 磷酸盐缓冲液 D. pH 6.8 磷酸盐缓冲液

图6 原料药供应商变更前后制剂在4种溶出介质中的溶出曲线

A. 0.01 mol / L hydrochloric acid solution B. pH 4.0 acetate buffer C. pH 5.5 phosphate buffer D. pH 6.8 phosphate buffer

Fig. 6 Dissolution profiles of preparations in four dissolution media before and after changing suppliers

### 3 讨论

由粒度及晶型XRD图谱可知,供应商变更前后的原料药关键理化性质一致;对变更前后原料药的合成路线及杂质谱进行对比分析可知,变更前后杂质谱一致,且采用各国药典标准中收录的有关物质检测方法进行检测,结果显示,变更后的杂质检出个数及杂质检出量均低于变更前;对供应商B提供的原料药残留溶剂、致突变杂质、元素杂质进行研究可知,因合成工艺不同,其残留溶剂及元素杂质与供应商A提供的原料药有所不同,但可通过相应研究进行控制,致突变杂质均未检出,初步表明变更后供应商B提供的原料药优于或等同于变更前的原料药。采用供应商B提供的原料药进行小试研究,小试样品各项检测结果均符合质量标准规定,在不同介质中的溶出曲线与BE批及参比制剂均基本一致,表明原料药供应商可替换。同时,进行3批工艺验证,并进行质量检测及溶出曲线研究,结果显示,原料药供应商变更前后,制剂的性状、含量、含量均匀度、溶出度、有关物质均一致,在4种溶出介质(0.01 mol / L 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐缓冲液、pH 5.5 磷酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液)中的溶出曲线均一致,表明用供应商B提供的原料药生产的苯磺酸氨氯地平片与变更前质量一致。

以苯磺酸氨氯地平片变更原料药供应商为例,初步建立了固体口服制剂改变制剂药物活性成分供应商的基本流程。第一步,进行原料药质量研究(如粒度、晶型、有机杂质、残留溶剂、致突变杂质、元素杂质),并保证原料药质量基本一致;第二步,进行制剂小试研究,并进行体外释放试验,保证变更前后小试样品与参比

制剂及BE批相似;第三步,制备3批样品进行制剂工艺验证,按相关质量标准进行检测,保证变更后制剂质量不低于变更前,并通过原料药质量研究及成品检测研究过程证明流程的科学性与合理性。

### 参考文献

- [1] 赵瑾珩. 社区高血压患者应用苯磺酸氨氯地平片治疗的效果[J]. 名医, 2021(23): 163 - 164.
- [2] 丁利愿. 苯磺酸氨氯地平片治疗社区高血压的临床疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(3): 363 - 365.
- [3] 张云枝. 苯磺酸氨氯地平片对高龄高血压患者肾功能的保护作用[J]. 中国社区医师, 2022, 38(15): 12 - 14.
- [4] 夏少梅, 周家棠. 苯磺酸左旋氨氯地平与苯磺酸氨氯地平治疗高血压的效果比较[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(1): 193 - 194.
- [5] 陈 达. 苯磺酸氨氯地平与苯磺酸左旋氨氯地平在治疗轻中度单纯收缩期高血压中的疗效比较[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(1): 54.
- [6] 陈小丽, 梁少莲, 蔡时雨, 等. 马来酸依那普利叶酸片联合苯磺酸氨氯地平片治疗H型高血压临床评价[J]. 中国药业, 2017, 26(14): 54 - 56.
- [7] 侯 静, 蔺 艳, 刘 勇, 等. 苯磺酸左旋氨氯地平对肾大部切除自发性高血压模型大鼠肾脏的保护作用[J]. 中国药业, 2021, 30(22): 47 - 51.
- [8] 冯生光, 苏 兰. 欧美原料药变更管理的研究和探讨[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(10): 123 - 126.
- [9] 张保梅, 陆骏. 结合中美欧的上市后变更管理制度浅谈我国新版上市后化药变更指导原则[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(7): 1056 - 1061.
- [10] U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Changes to an approved NDA or ANDA: