

特医食品的 开发与精益制造

Development & Lean Production of
Foods for Special Medical Purpose

主 编 黄 龙
副主编 卢君逸 李 晶



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

特医食品的开发与精益制造

——给病患更精准有力的营养支持

主 编 黄 龙

副主编 卢君逸 李 晶



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

· 上海 ·

特医食品的 开发与精益制造

Development & Lean Production of
Foods for Special Medical Purpose



ISBN 978-7-5628-5958-1



9 787562 859581 >

定价: 68.00元

前言

特殊医学用途配方食品(Foods for Special Medical Purpose, FSMP,下文简称特医食品),是为了满足由于完全或部分进食受限、消化吸收障碍或代谢紊乱人群的每天营养需要,或满足由于某种医学状况或疾病而产生的对某些营养素或日常食物的特殊需求加工配制而成,且必须在医生或临床营养师指导下使用的配方食品。大量临床研究和经济学研究发现,以特医食品为代表的营养干预安全有效,且能显著减少诸多疾病的康复并发症、住院时间、治疗费用,从而减轻患者的经济负担,这也是特医食品在发达国家得以广泛应用且使用历史悠久的主要原因。

长期以来,由于我国一直没有特殊医学用途配方食品的相关标准,此类产品的生产、销售与管理缺乏法律法规依据,须作为药品进行注册,注册费用高昂,导致产品价格高,大大限制了这类产品的研发和临床使用。不过,我们非常欣喜地看到,近年来国家对此领域极其重视,陆续出台了系列法规和配套的扶持政策。尤其是自从2013年《特殊医学用途配方食品通则》及《特殊医学用途配方食品良好生产规范》颁布以来,2016年的《注册管理办法》《临床试验质量管理规范》,2017年的《生产许可审查细则》《注册申请材

料项目与要求》《特医食品稳定性研究要求》，乃至 2019 年初的《生产许可审查细则》的一系列通则、规范、细则的出台，详细地规范了特医食品从原辅料选择、生产、临床试验、稳定性试验，到申报等各方面的工作。再加上从 2018 年特医食品申报及监管的部门从卫计委转移到国家市场监督管理总局，政府层面上的监管和扶持应该说已经基本完备了。

不过，坦诚地说目前国内特医食品企业的成长和产品推出尚跟不上国家和广大消费者、患者的需求。迄今为止，获批的国产特医食品只有三家公司的 5 个产品，而且集中在非全营养配方食品电解质配方和婴幼儿配方粉两个领域。还有不少细分领域，尤其是针对特定疾病的全营养配方食品尚无对应产品，所以有志于此的企业应该及早采取行动，抢占市场先机。特医食品的研发团队需要不断积累丰富的知识和经验，并在开发及产业化过程中勇于实践，才能获得符合审批要求，且蕴含创新精神的好产品。

截至目前国内出版的特医食品相关书籍，绝大部分属于申报文件汇编或临床应用指南，其立场以学术机构或临床机构为主。本书另辟蹊径，以特医食品的生产及运营机构的立场为指针，汇总了相关产品在配方开发、功能验证、临床试验、中试放大、量产品控的全过程中的典型技术问题和解决方案。虽然囿于文本篇幅有限和笔者的才疏学浅，尚不能涵盖全面，但倘能起到率先尝试以供同行参考之用，则深感荣幸欣慰之至。

本书由特医食品及生物创新药 CRO 企业——常州毅博生物科技有限公司的诸位同仁汇总编写，尤其感谢李晶、卢君逸的辛劳执笔，苏丁、施林燕在工艺设备、车间规划方面的鼎力相助。书中涉及的不少开发案例已经在广西纳贝食品科技公司的特医食品生产

线上得到验证,临床试验正在由上海玉曜生物医药科技有限公司组织实施。我们期待着这本小书以及我们团队身体力行的实践,能为中国的特医食品行业的发展竭尽绵薄,为国人的健康奉献力量!

黃龍

己亥新春(2019年2月)

于广西贺州健康云港

目录

第一章 特医食品概述	1
第一节 特医食品的定义 / 1	
第二节 特医食品与保健食品的异同 / 2	
第三节 特医食品的分类 / 3	
第四节 特医食品的重要性及临床意义 / 5	
第五节 特医食品的市场与发展机遇 / 6	
第六节 世界各国的特医食品管理 / 9	
第七节 小结 / 15	
参考文献 / 16	
 第二章 特医食品的申报注册	 18
第一节 《特殊医学用途配方食品注册管理办法》解读 / 18	
第二节 特医食品申请流程 / 20	
第三节 特医食品申请条件和审查内容 / 22	
第四节 标签和说明书 / 23	
第五节 特医食品临床试验 / 24	
第六节 特医食品稳定性试验 / 25	
第七节 特医食品的检测 / 27	
第八节 特医食品注册信息 / 30	

第三章 特医食品的开发流程	33
第一节 特医食品开发的思路及配方设计依据 /	33
第二节 特医食品可用的食品原料 /	38
第三节 特医食品可用的食品配料 /	41
第四节 不同类别特医食品配方设计 /	43
第五节 糖尿病病人用全营养配方食品设计 /	46
第六节 肿瘤病人用全营养配方食品设计 /	49
第七节 适合痛风人群的营养配方食品 /	52
第八节 肠内营养制剂的评价及验证 /	53
第九节 特医食品临床试验 /	57
参考文献 /	61
 第四章 特医食品的临床应用	 64
第一节 如何选择最适合的特医食品 /	64
第二节 特医食品的特点 /	66
第三节 特医食品的摄取方式 /	71
第四节 特医食品在特定疾病中的临床应用 /	72
参考文献 /	80
 第五章 特医食品的生产与监管	 83
第一节 生产特医食品的条件 /	83
第二节 特医食品的生产工艺 /	87
第三节 配方与工艺试制及中试放大 /	90
第四节 特医食品工厂设计及良好生产规范 /	91
第五节 创新剂型产品稳定性研究及出厂检验方法 /	95
参考文献 /	100
 跋及致谢	 103

第一章

特医食品概述

第一节 特医食品的定义

特殊医学用途配方食品(Foods for Special Medical Purpose, FSMP, 简称特医食品),是为了满足由于完全或部分进食受限、消化吸收障碍或代谢紊乱人群的每天营养需要,或满足由于某种医学状况或疾病而产生的对某些营养素或日常食物的特殊需求加工配制而成,且必须在医生或临床营养师指导下使用的配方食品^[1]。目标人群归纳如图 1-1 所示。



图 1-1 特医食品的针对人群

当目标人群无法进食普通膳食或无法用日常膳食满足其营养需求时,特殊医学用途配方食品可以作为一种营养补充途径,起到营养

支持作用。同时针对不同疾病的特异性代谢状态,对相应的营养素含量提出了特别规定,能更好地适应特定疾病状态或疾病某一阶段的营养需求,为患者提供有针对性的营养支持。

但此类食品不是药品,不能替代药物的治疗作用,产品也不得声称对疾病的预防和治疗功能。

第二节 特医食品与保健食品的异同^[2]

保健食品产业在我国起步较早、发展迅速,产品种类繁多;而特殊医学用途配方食品在我国还是新生事物,其前身肠内营养制剂在我国一直作为药品管理,消费者以及媒体对其还不够熟悉。保健食品是声称具有保健功能的食品,其所谓的保健功能应当具有科学依据,不得对人体产生急性、亚急性或者慢性危害^[3,4]。从功能验证、产品申报、生产监管、指导应用上,特医食品都要比保健食品严格。对于保健食品中的一些生理活性成分,往往没有经过临床试验验证,缺乏医学证据。而对于特殊医学用途配方食品,其具有充分的理论基础和临床证据,并且必须在医生或者营养师的指导下使用。在如下三个方面两者有显著的不同。

(1) 食用目的不同。特殊医学用途配方食品以提供能量和营养支持为目的,为了满足特定人群对于营养素和膳食的需求,可以单独食用或与其他食品配合食用;而保健食品以调节机体功能为目的,具有保健功能而非提供营养成分。

(2) 目标人群不同。由于两类特殊食品具有不同的食用目的,因此所针对的目标人群具有较大差别。特殊医学用途配方食品适用于有特殊医学状况、对营养素有特殊需求的人群,如无法通过进食普通膳食满足营养需求的人群,所以其形态更接近于普通食品,充分考

虑了饮食和使用的依从性;而保健食品根据原料和保健功能的不同具有特定的适宜人群,如免疫力低下者、中老年人、需要补充维生素的人群等,这类人群能够正常进食,故保健食品多为小剂量浓缩形态,不提供额外的能量。

(3) 产品配方不同。基于不同的食用目的和目标人群,两类特殊食品均应当严格按照标准和法规进行产品配方设计。特殊医学用途配方食品应当包括蛋白质、脂肪、碳水化合物及各种维生素、矿物质等,且对各营养素的含量有严格要求,用以满足目标人群全部或部分的营养需求;而保健食品原料原则上不提供热量,原料种类较多,可以基于我国传统中医保健理论设计或结合现代社会亚健康人群对保健食品的需求进行研究。

第三节 特医食品的分类

如图 1-2 所示,特殊医学用途配方食品根据不同临床需求和适用人群分为 3 类,即全营养配方食品、特定全营养配方食品和非全营养配方食品^[1,5]。

(1) 全营养配方食品 全营养配方食品是指可作为单一营养来源满足目标人群营养需求的特殊医学用途配方食品,按照不同年龄段人群对营养素的需求量不同分为两类^[1]。

(2) 特定全营养配方食品 特定全营养配方食品是指可作为单一营养来源,能够满足目标人群在特定疾病或医学状况下营养需求的特殊医学用途配方食品,按照不同年龄段分为两类^[1]。GB 29922《特殊医学用途配方食品通则》附录中列出了目前临床需求量大、有一定使用基础的 13 种常见特定全营养配方食品。特定全营养配方食品的适应人群一般指单纯患有某一特定疾病且无并发症或合并其

他疾病的人群。目前科学证据充分、应用历史较长的特定全营养配方食品有 8 种,包括糖尿病病人用、慢性阻塞性肺疾病(COPD)病人用、肾病病人用、肿瘤病人用、炎性肠病病人用、食物蛋白过敏病人用、肥胖和减脂手术病人用、难治性癫痫病人用全营养配方食品等。另外 5 种营养素调整证据尚不充分,包括肝病病人用、肌肉衰减综合征病人用、创伤感染手术及其他应激状态病人用、胃肠道吸收障碍、胰腺炎病人用、脂肪酸代谢异常病人用全营养配方食品等。

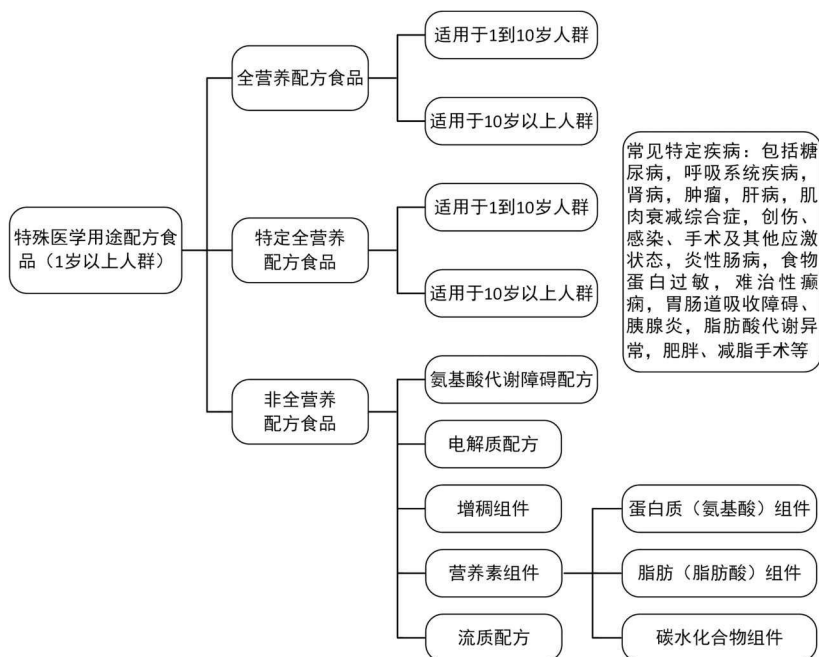


图 1-2 特殊医学用途配方食品(1 岁以上人群)

(3) 非全营养配方食品 非全营养配方食品是指可满足目标人群部分营养需求的特殊医学用途配方食品^[1]。非全营养配方食品是按照产品组成特征来进行分类的。由于非全营养配方食品不能作为

单一营养来源满足目标人群的营养需求,该类产品应在医生或临床营养师的指导下,按照患者个体的特殊医学状况,与其他特殊医学用途配方食品或普通食品配合使用。根据国内外法规、使用现状和组成特征,常见的非全营养配方食品包括营养素组件、电解质配方、增稠组件、流质配方和氨基酸代谢障碍配方等。

蛋白质组件按照剂型分为两大类:肠内营养混悬液和肠内营养粉剂。如果按照原料水解与否,蛋白质组件则分为以下三大类。

- ① 氨基酸型:不刺激消化液分泌,不需要消化,吸收完全。
- ② 短肽型:需少许消化液帮助吸收,有少量纤维素成分。
- ③ 整蛋白型:口感好,需要完全消化才能吸收。

第四节 特医食品的重要性及临床意义

大量临床研究和经济学研究发现,早期肠内营养能安全有效且显著减少术后并发症、住院时间、治疗费用,从而减轻患者的经济负担,这也是特殊医学用途食品在发达国家得以广泛应用且使用历史悠久的主要原因。

特殊医学用途配方食品针对人群数量庞大,包括正常生理状况下具有特殊营养需求的人群,如孕产妇、老年人;病理状况下具有特殊营养需求的人群,如严重疾病患者、各种膳食相关慢性病患者和手术、骨折等损伤人群。正是基于如此庞大的消费人群,特殊医学用途配方食品才拥有巨大的市场需求。

据国际医学营养协会(MNI)副主席 Tim Meyerhoff 先生介绍,目前欧洲的每一家医院里都有四分之一的人有营养不良的症状。随着年龄的增长,这个问题变得越来越严重,在 65 岁老年人当中,每三个人之中就有一个人面临着营养不良,就总数来说,目前有 3 300 万

欧洲人面临着疾病相关性营养不良^[6]。

Tim Meyerhoff 表示如果病人的营养状况不良的话,任何的医学手法都不能获得其良效。而最新的一项调查研究结果显示,欧盟的特医食品为医院节省了 12% 的费用,每 12 个人之中就会减少一名患者的死亡,同时减少了医院 330 万欧元的投资^[6]。

特医食品采用的是标准化的科学、均衡、全面的营养配方,可以方便地长期或短期满足患者的营养需求。大量的证据和临床实践表明,营养支持对于患者的治疗效果和康复具有十分重要的作用。

第五节 特医食品的市场与发展机遇

特殊医学用途配方食品产业在全世界呈现蓬勃发展之势。当前,全世界每年消费特殊医学用途配方食品约 560 亿~640 亿元,市场每年以 6% 的速度递增。欧美年消费量占据全球较大比重,为 400 亿~500 亿元,增速为 4.5%;日本和韩国的市场规模为 150 亿~220 亿元,增速为 4.8%。澳大利亚每年在医用食品相关领域的消费数量超过 4 000 万美元,新西兰的消费量为 250 万~400 万美元^[7]。

长期以来,由于我国一直没有特殊医学用途配方食品的相关标准,此类产品的生产、销售与管理缺乏法律法规依据,须作为药品进行注册,注册费用高昂,导致产品价格高,大大限制了这类产品的研发和临床使用。像纽迪希亚、雅培、雀巢等几家跨国公司,每家公司在国外上市的特殊医学用途配方食品种类均能过百,而在中国市场上,加起来不过几十个品种,其规模仅 6 亿人民币左右,相当于全球 1%。而且产品配方陈旧,大多数还是 20 世纪 80 年代的配方。究其原因,大部分产品都是 20 世纪八九十年代以药品形式注册的,但后来药品注册的手续越来越严格,临床验证和质量复核费时、费

钱,使得产品注册的成功率极低,也使得那些老配方的更新换代变得极为困难——药品成分改一次就要当成新药重新注册,所以只能维持不变。

因为缺乏标准,套用药品的管理方式,一道高门槛就此阻住了许多在国外已有多年使用历史且效果良好的特殊医学用途配方食品服务于中国消费者,使得我国临床营养过度依靠肠外营养,肠内营养仅占临床营养的 10%~20%,产业的良性发展受到遏制。国际上通行的办法是尽量采用肠内营养,也就是使用特殊医学用途配方食品,简单方便,操作安全,又可以保护病人自己的消化吸收功能,而且费用比较低廉。国际上采用肠内营养的比例要远远大于肠外营养,像欧美发达国家,肠内营养与肠外营养使用的比例约为 10:1。

随着相关法规标准的逐步完善,中国特殊医学用途配方食品市场将迎来新的发展机遇。特殊医学用途配方食品在国内市场 90% 以上的份额被几家跨国公司垄断,包括纽迪希亚制药、华瑞制药、雅培制药、雀巢等,见表 1-1^[8]。这些公司的产品大部分均是“药”字号,在国内共注册产品 69 个,涉及 19 个种类。进入国内的产品主要为 20 世纪 80 年代左右研发的产品。另外,雅培公司的“全安素”已合法标注为新标准的特殊医学用途配方食品,现已开始试点销售。纽迪希亚和华瑞在我国江苏无锡都建有大型生产基地,产品可提供国外使用,但研发部门都不在中国^[8]。

华瑞临床营养产品有瑞能、瑞高、瑞代、瑞素和瑞先五个产品,市场占有率相对较小。纽迪希亚临床肠内营养产品比较多,有康全力、能全力、能全素、百普力、百普素、康全甘等产品,占领了中国临床肠内营养制剂产品市场份额的第一位。雅培临床肠内营养产品包括安素、益力佳、佳维体等产品。这类产品的特点是技术成熟领先,但是价格很高,一般只适合于高消费人群。

表 1-1 国外肠内营养企业在中国的基本情况

公司名称	进入年份	所有制	主要产品
华瑞制药	1982	合资	瑞先、瑞素、瑞能、瑞高、瑞代
味之素制药	1984	外商独资	爱伦多
诺华制药	1996	合资	维沃
雅培制药	1998	外商独资	佳维体、安素、益力佳、全安素
纽迪希亚	2000	外商独资	能全力、康全力、百普力、百普素
雀巢		外商独资	维沃(收购)、纽纯素

随着全球对特殊营养产品需求的日益旺盛,国内不断有竞争者加入肠内营养制剂这个行业。目前市场上具有一定影响力的国内生产厂家主要有青岛海汇生物化学制药有限公司、西安力邦临床营养有限公司、上海励成营养产品科技股份有限公司、浙江海力生生物科技股份有限公司、广州邦世迪生物技术有限公司、广州纽健生物科技有限公司、上海冬泽特医食品有限公司等,见表 1-2^[8]。

表 1-2 中国特医食品代表企业基本情况

公司名称	创立年份	所有制	主要产品
青岛海汇生物化学	1958	有限责任公司	复方营养混悬剂
西安力邦临床营养	1999	股份有限公司	立适康院内产品
上海励成营养	1999	股份有限公司	励成复配营养强化剂
浙江海力生生物	2000	有限责任公司	匀浆膳、鱼胶原蛋白多肽
广州邦世迪生物	2003	三九集团直属企业	匀浆膳、全营素
广州纽健生物	2008	外商独资	纽健复合蛋白粉、纽健唐匀、康普喜麦、纽健匀浆膳、纽伏泰、基柔、基畅
上海冬泽特医	2014	有限责任公司	冬泽全、冬泽力

截至 2018 年末,我国人口数量达到 13.94 亿人,约占世界人口总数的 19%。进入 21 世纪以来,我国老龄化人口占比逐渐增加,约占人口总数的 13.26%,预计到 2025 年,我国老龄人口数量将达到 3 亿人,成为超老龄化的国家。受人口基数及老龄化等因素影响,我国慢性代谢综合征患者占世界同类患者数量比例也非常大,糖尿病、高血压、肾脏病等患者分别占全球患者总量的 33%、22%和 24%^[9]。巨大的患者数量代表了巨大的市场需求。

营养疗法是与手术、药物、化疗治疗并重的另外一种针对慢性病的治疗辅助方法,国家对肠内营养和临床营养正大力推行和建设中。

据智研咨询统计,从 2011 年到 2017 年,我国特医食品需求量从 0.65 万吨上升到 3.44 万吨,增幅超过 4.63 倍;特医食品产量从 0.2 万吨上升到 2.47 万吨,增幅近 11.4 倍^[10]。

第六节 世界各国的特医食品管理

一、国外特医食品发展情况

国际食品法典委员会曾在 1994 年发布了 CODEX STAN 180—1991《特殊医学用途食品标签和声称法典标准》,对特殊医学用途配方食品(FSMP)的定义和标签标识进行了详细规定。欧美澳新日等发达国家也都在世纪之交前后分别颁布了相关法令和规范,并且积极鼓励新产品开发,严格地执行监管,具有丰富的经验。

1989 年欧盟首次颁布了“特殊营养目的用食品”标准(Foodstuffs Intended For Particular Nutritional Uses, PARNUS),特殊医学目的用食品(Food for Special Medical Purpose)也被纳入其中进行管理,并在其 1999 年的增补条款中明确要求制定相应的 FSMP 标准。