

药品实时放行检测简介

杜雯君 梁毅*

(中国药科大学医药产业发展研究中心, 江苏 南京 210009)

摘要:通过对药品实时放行检测的定义和相关概念的阐述, 浅析了其在实施过程中的获益和存在问题。

关键词:实时放行检测; 相关概念; RTRT

1 何谓实时放行检测(RTRT, Real-Time Release Testing)

1.1 “实时放行”概念的引入

2004年9月, FDA为了提高生产效率和产品质量, 营造一个良好的监管环境, 发布了关于PAT (Process Analytical Technology, 过程分析技术)的工业指南——《PAT——创新药物的研发, 生产和质量保证的框架》。在这份指南中, FDA除了重新定义了适应未来的制药工业和质量保证之外, 还提出了一个新的概念, 即“实时放行”, 定义为“根据工艺数据, 评估和保证中间品和/或成品达到可接受质量的能力”。FDA认为, 实时放行是将“过程检测和在生产过程中收集到的其他测试数据”作为“成品实时放行的基础”, 既而保证每一批成品都符合可接受标准。

FDA同时规定, 只有经过批准, 方可对上市销售产品或注册阶段的产品实施实时放行策略。并且, 需要由工艺理解、控制策略, 加上对有关产品质量的关键属性的近线(at-line)、在线(on-line)或线内(in-line)分析, 三者共同提供一个科学的基于风险的方法, 来证明实时质量保证优于或者至少等同于以实验室为基础的样品检测。

1.2 关于实时放行检测

在2009年8月发布的ICH Q8 (R2)中, “RTR”被修订为“RTRT”, 定义与ICH Q8 (R1)中关于“实时放行”的表述一致, 即“将被测量物料属性和工艺控制等的数据进行有效结合, 据此评估和保证中间产品

和/或最终成品质量的能力”。指南称, 随着实时放行检测逐渐取代成品检测, 关键质量参数在产生之时就能被测量, 质量控制将向上游转移。较之FDA之前的定义, ICH指导委员会将关注点从放行某一批产品的这个决定转移至测量方法本身。

近年来, ICH质量工作小组在其网站上发布了一系列关于质量指南(Q8、Q9、Q10)常见问题的解答。现行的版本包括了11个专门关于实时放行检测的问答。在2009年10月发布的ICH Q8 Q&A中指出, 这一术语的改动是为了更准确地表达定义, 避免与批放行产生混淆, 可见二者并无本质区别。

2 相关概念

2.1 实时放行检测与PAT

工艺分析技术(Process Analytical Technology, PAT)是以实时监测原材料、中间体和过程的关键质量和性能特征为手段建立起来的一种设计、分析和控制生产的系统, 以确保终产品的质量。PAT是一个建立在对过程充分理解基础上的框架体系, 基本原理之一即实时放行, 它通过对工艺过程中影响产品关键质量属性的物料参数的实时检测与分析, 判断过程的终点, 减少时间和资金的消耗, 保证最终产品的质量, 达到实时放行的目的。

2.2 实时放行检测、成品最终检测与批放行

批放行是通过审查检验结果、生产记录和良好的生产规范和质量体系, 对产品质量与预定标准符合性的独立审查, 无论是采用实时放行检测还是最

终成品检测,它都是将产品投向市场的最终决定。

成品最终检测只是针对某一批次产品中的特定样本量来进行具体的分析操作,检测结果已成既定事实,相比之下,实时放行检测就显得灵活性更高,二者的示意图如图1、图2所示。

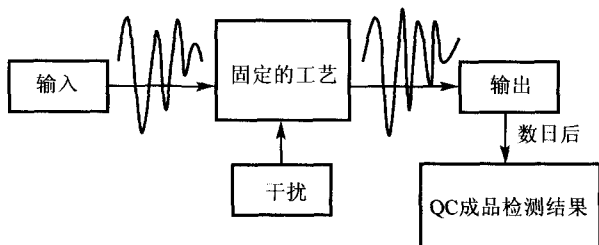


图1 成品最终检测示意图

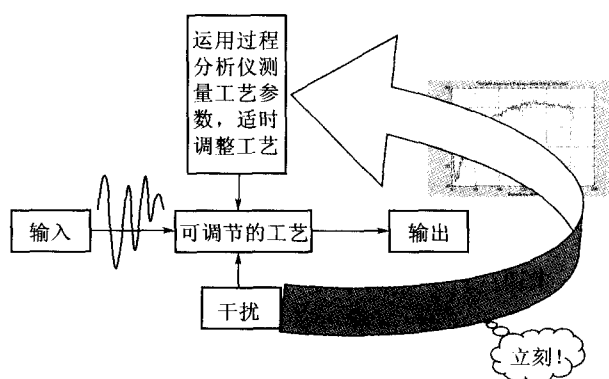


图2 RTRT示意图

当然,实时放行检测并不意味着取消所有的成品最终检测,申请人可以为某些特定属性提交实施实时放行检测的申请。如果所有的关键质量属性(CQAs)均可通过过程参数监控和/或物料的检测来保证,那么最终成品的检测可以不视为批放行的必要条件。但是,部分监管程序仍然会要求成品检测,如稳定性研究或区域要求。

2.3 实时放行检测与参数放行、过程检测(in-process testing)的关系

EMA(欧盟药监局)于2010年2月发布了关于实时放行检测的第三版指导草案,用于代替2001年9月起欧盟施行的参数放行指南。新草案的提出旨在与ICH更好地达成一致,并提出了将实时放行检测应用于活性物质、中间体以及成品所要求的纲要,强调了在满足应用、审批前检查及日常的GMP检查等

方面要求的特异性。ICH Q8 Q&A中指出,参数放行是基于工艺数据(如温度、压力、最终灭菌的时间、理化指标),而非针对一个特定属性进行样品检测,参数放行是实时放行检测的一种。

ICH Q8 Q&A同样解答了过程检测与实时放行检测的关系,称“过程检测包括了原料药和/或成品生产过程中发生的任何检测,而实时放行检测是指那些通过评估关键质量属性(CQAs)、对批放行决定有直接影响的过程检测”。由解释可知,二者属于包含与被包含的关系。

3 实时放行检测的获益与一些实际问题

实时放行检测已经由概念转为药品生产的实际选择,必然有诸多优势可供利用。从行业的角度来看,相对于传统的在生产周期终端针对样本进行的放行检测,实时放行检测可以通过在生产过程中产生更多数据来改善工艺控制。PAT工具能够在生产过程中加强监测,提高对产品和工艺的理解,RTRT数据的可用性减少了成品在实验室进行批检验所需要的时间和资源,实现了非破坏性检测,从而提高了生产和库存效率。从监管者和消费者的角度看,实时快速的分析和控制有望给提高产品质量提供一个更高的保证。

尽管可以预见实时放行检测的诸多潜在获益,但行业内依然在探讨其实施的可行性。行业内对其的迟疑态度体现在2010年8月举行的ICH IWG研讨会。一个关于控制策略的分场会议讨论并提出了更多的应用类问题,诸如,如何处理仪器故障、如何区别RTRT和过程检测、如何在标准里描述RTRT以及在注册文档的何处记录RTRT信息。

另外,RTRT尚未被全球所有监管机构所认可,生产企业仍处于一个模式转换的过程之中。部分企业需要针对特定市场继续沿用传统的批放行检测,尽管其他市场已经批准了实时放行检测的做法,或

者企业本身已经做好充分准备向RTRT过渡。

国际上一些著名医药公司也在展开应用RTRT的实践,辉瑞公司分析科学组的专家Steve Hammond提出关于RTRT存在的一个技术性的限制,即杂质检测和稳定性试验。他们的做法是,对有历史数据证明其具有良好稳定性的产品(如药物活性成分不因生产工艺而降解)应用实时放行检测。梅特勒—托利多自动化化学的产品经理Terry Redman称,采用RTRT实现直接测量并非对所有的关键工艺参数和关键质量属性都具有相同的可行性或成本效益。这里的关键工艺参数(CPPs)是指一个变异度足以影响关键质量属性,需要加以监控的工艺参数;而关键质量属性(CQAs)是指一个物理、化学、生物或微生物属性或特征,应处于合适的限度、范围、分布,以确保预期的产品质量。在很多情况下,在测量技术方面的差距必须以可靠性经过统计学方法证明了的测量方法来弥补。新的测量技术有望改善监测工艺控制的能力以及为质量控制提供分析工具。

还有一些具体的问题:如何制定取样计划?尤其是何时何地取样?取样量如何确定?是否需要考虑药典或风险评估问题。对于生产线上何处取样,RTRT并不局限于片剂或丸剂生产,同样适用于药物合成。最好的监测合成环节的就是原位或反应釜内,从而控制反应速率、反应终点和产量。一根长的光纤探头就能实现以上功能。当然,探头头部必须保持洁净。原位测量实现了真正的实时监测,主要用来确定反应终点,而这明显优于传统的取样。

通常情况下,PAT仪器比实验室分析需要更多的样品量。与传统的离线技术倾向于在工艺结束之后取样不同,在线仪器通常利用自动取样。对于为了实现连续监测而要达到一定测量速率的PAT系统而言,样品制备通常是相对局限的。

任何药典内收录的药物都必须满足药典测试标准。申请者必须考虑所参考的每个汇编里的要求和免责声明。现行的美国药典称其不适用于对作为样

品来源的较大组分做出推论。所有是否符合药典标准的声明只适用于被测试的单元本身。重复、复制、孤立点的排除,或者结论外推至更大组分,批量检测的必要性和合理的频率,以上内容既没有在药典里明文规定,也没有明令禁止。因此,生产企业必须保证取样量以及取样计划符合统计学要求,并具有代表性。而质量风险评估将有利于建立取样计划。

行业内高度关注的另一个问题就是当RTRT系统正在运行时,万一出现设备或仪器故障该如何处理。因为一切机电系统都可能失灵,制药企业需要在PAT系统确实失效时有应对的方法来保证生产的连续性。企业应当启动风险评估程序来决定如何继续。通常的控制策略包括过程检测、成品最终检测或其他举措,宗旨都是保持产品可接受的质量水平。EMA在其指南草案中也涉及了类似的做法。监管部门认为检测或监测设备的故障处理都需要在质量管理体系的偏差范围内。对于能导致假阴性的PAT系统(如采用光谱和化学计量方法)而言,这一点尤为重要。

尽管RTRT是安全、有效、富有竞争力的制药生产的未来,但它依赖于获取更多的关于加工物料、设备以及生产过程中的组合信息。信息的来源在于各种分析工具,这就涉及最初的硬件投资,而成本也正是影响RTRT施行进程的一个因素。

4 结语

如今,制药业正以缓慢的步伐迈向RTRT。FDA也已经批准了为数不多的应用RTRT的申请。该项申请是对现有审批制度的一项挑战,不仅包含了新的科学技术,还有履行监管要求的新方法。

[参考文献]

- [1] 王智民,张启伟.美国FDA产业指南:创新的药物开发、生产和质量保障框架体系——PAT[J].中国中药杂

- 志, 2009, 34(24): 3 304~3 309
- [2] Line Lundsberg-Nielsen. Real Time Release Testing[EB/OL]. http://www.google.com.hk/url?sa=t&rct=j&q=Real%20Time%20Release%20Testing%20ne&source=web&cd=1&ved=0CCcQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.industry.siemens.com%2Fverticals%2Fglobal%2Fen%2Fpharma-industries%2Fdocuments%2Fpat-event-slides%2F4_real-time-release-testing.pdf&ei=vo8NT900E-KoiAeKx730BQ&usq=AFQjCN EhfPVZYtaYCXwUBMNI2G3G04h8cg.pdf
- [3] FDA, Guidance for Industry: PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (Rockville, MD, September 2004)
- [4] EMA, Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release), draft, February 2010
- [5] ICH, Quality Implementation Working Group on Q8, Q9, and Q10 Questions and Answers (Nov. 11, 2010), <http://www.ich.org/>
- [6] Angie Drakulich. Real Time Release Testing [EB/OL]. <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=707051>
- [7] 梁毅. 新版GMP教程[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011. 9: 102

收稿日期: 2012-01-20

作者简介: 杜雯君(1986—), 女, 中国药科大学国际医药商学院硕士研究生, 研究方向: 药品质量管理与监督。

通讯作者: 梁毅(1969—), 男, 中国药科大学国际医药商学院副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 药品质量管理与监督。

■ 信息广角 ■

《中国制药装备》征稿启事

《中国制药装备》是中国制药装备行业协会与《机电信息》杂志社于2003年联合创办的一份面向国内外公开发行的专业科技期刊。国际标准刊号: ISSN1671-0797; 国内统一刊号: CN32-1628/TM, 每月15日出刊。

该刊以制药机械行业技术及管理方面的应用类技术论文为主。诚挚欢迎制药装备企业、研究院所、大专院校、从事制药机械理论研究和技術工作的人士踊跃投稿。

一、主要栏目

专稿与综述、工程/工艺与设备、设备验证与GMP、装备应用与研究、自动化与控制、国外装备介绍与研究、设备管理与维修保养、标准与质量、药包材与装备。

二、来稿须知

1. 论文要求论点明确, 论据充分, 论证严谨, 文字精练, 数据准确, 具有一定的先进性和实用性,

每篇不少于3 000字。

2. 摘要、关键词单列, 参考文献按引用的先后顺序列于文章末尾。

3. 文内图表均应有序号和名称, 图片要清晰, 表格设计合理。

4. 计量单位以国家法定计量单位为准。

5. 来稿必须为原创首发, 请勿一稿多投。

6. 依照《著作权法》, 本刊对来稿有文字上的删改权; 不同意修改者, 请在投稿时说明。

三、编辑部联系方法

地址: 江苏省南京市山西路120号江苏国贸大厦11楼

邮编: 210009

编辑部电话: 025-83336695

传真: 025-83305221

投稿信箱: tougao2000@vip.163.com

联系人: 程俊珂