

• 药事管理 •

口服固体制剂生产质量风险评价系统初探

刘知音¹, 曹波²

- (1. 辽宁省食品药品监督管理局技术审评中心, 辽宁 沈阳 110003;
2. 东北制药集团供销有限公司, 辽宁 沈阳 110021)

摘要: 引入药品质量风险管理 (ICH Q9) 理念, 尝试建立口服固体制剂生产质量风险评价系统。确定了含量偏离、含量波动等 8 个风险因素, 通过对多批次药品风险因素的考察来计算各企业药品生产风险因子, 并进行风险优先数的排列。以此反映药品生产企业工艺稳定性, 发掘药品生产过程的潜在风险, 旨在前瞻性地发现药品生产环节的隐患, 最大程度避免药害事件的发生。

关键词: 口服固体制剂; 药品安全; 生产质量; 风险评价; 风险因子

中图分类号: R944.2 : TQ460.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2010)04 - 0304 - 04

Establishment of risk evaluation system in manufacturing of oral solid dosage

LIU Zhi-yin¹, CAO Bo²

- (1. Technical Evaluation Center, Liaoning Provincial Food and Drug Administration, Shenyang 110003, China;
2. Supply and Marketing Company, Northeast Pharmaceutical Group, Shenyang 110021, China)

Abstract: This paper introduces the quality risk management (ICH Q9) concept and tries to establish risk assessment system. Eight risk factors are defined including content deviation and content fluctuation. After the study of risk factors in many batches of drugs, the risk figures of every pharmaceutical factory are calculated, and the risk priority numbers are arranged, which reflect the technical stability of pharmaceutical enterprises. This paper aims to discover predictably the potential risks in manufacturing process so as to minimize the adverse drug events.

Key words: oral solid dosage; drug safety; manufacturing quality; risk evaluation; risk figure

药品是与公众健康息息相关的特殊商品, 它直接作用于人体, 不仅能对人体产生正面的诊疗作用, 同时也有负面的伤害作用, 药品带来的风险时时刻刻伴随着公众^[1]。尤其近年来, 我国制药行业及药品监管进入了事故突发期和矛盾凸显期, 相继发生的“齐二药”、“欣弗”、“刺五加注射液”、“双黄连注射液”等一系列药品安全性事件, 使药品安全问题越来越受到社会各界的关注。现在的药品监管形势要求我们要正视和特别关注药品生产环节中的质量风险, 在有限的药品监管资源条件下, 最大程度地降低药品生产质量风险, 以保证药品质量, 从而达到保障公众用药安全的监管目的。从 1999 年开始, 我国出现了有关药品风险的文献报道, 大多为药品上市后的风险监测内容, 与药品生产质量风险

相关的内容寥寥无几。从目前的文献检索情况来看, 我国在新药研发方面的风险已有一些探讨^[2], 但是暂时没有对药品生产质量风险评价系统开展研究。虽然合格药品均符合质量标准, 但质量标准的局限性决定了它不能全面地反映药品质量, 生产工艺条件不同导致药品的质量不甚相同, 不同的生产工艺和生产条件带给药品本身的风险也有差别。

国际人用药品注册和医药技术协调会议 (简称 ICH) 组织于 2005 年 11 月发布了 Q9 指南 (ICH Q9)^[3], 主要描述了质量风险管理的基本原则、常规质量风险管理程序、必要的质量风险管理工具和质量风险管理与日常管理的整合等内容。ICH Q9 强调了风险管理的全面性, 应该在药品整个生命周期中随时寻求风险管理的机会, 消除质量隐患, 将风

险降低到可接受的范围。药品生产过程也应实时识别风险管理点,才能全面保障药品的质量;该指南的出台提供了质量风险管理的综合方法。我国的药品风险管理起步比较晚,暂时还没有药品生产风险管理方面的研究和探索。笔者首次引入了药品质量风险管理(ICH Q9)的理念,从多批次产品对质量标准的符合程度对药品生产质量风险进行评价,尝试性地建立了口服固体制剂药品生产质量风险评价系统,旨在通过风险因子反映企业的生产工艺控制能力和技术水平。

1 风险因素

风险识别就是识别出组织所面临风险的类别、形成原因及其影响,风险分析就是对识别出的风险进行适当的分析并确定考察的风险因素的过程^[4]。风险识别和风险分析是风险管理的重要组成部分,也是风险评价的基础。药品质量标准是为保证药品质量而对各种检查项目、指标、限度、范围等所做的规定,药品质量标准是药品的纯度、成分含量、组分、生物有效性、疗效、毒副作用、热原度、无菌度、物理化学性质以及杂质的综合表现。药品对质量标准的符合程度反映了药品自身质量。结合口服固体制剂质量标准的特点,确定了含量偏离、含量波动等8个风险因素。

1.1 含量偏离

根据《中国药典》要求,药品生产过程中应按含量100%进行投料并控制生产过程。口服制剂药品含量限度为90%~110%,制剂实际含量与标示量(100%)的偏离程度即含量偏离(A项),它能够反映企业工艺过程的控制情况,实际含量与标示量(100%)偏离得越多,则说明工艺过程控制得越差。含量偏离的计算公式为:

$$A = |\text{含量测定结果} - 100| \times \text{权重系数}$$

含量测定结果为某一品种的平均含量测定结果,用质量分数表示。该子项反映样品含量与100%的偏离程度,为罚分子项。

1.2 含量波动

药品生产过程通过验证确定标准操作规程进行控制,应该具有高度的稳定性和重现性,生产出的制剂品种从含量测定结果上也应该具有稳定性。含量波动(B项)是多批次药品含量测定值的波动情况,能够反映生产工艺的稳定性。含量波动越大,则说明生产工艺稳定性越差。含量波

动的计算公式为:

$$B = \text{含量测定结果 RSD} \times \text{权重系数}$$

含量测定结果 RSD 为多批次产品含量测定结果的 RSD,含量测定结果的 RSD 用百分数表示。该子项反映企业多批产品含量的离散程度,为罚分子项。

1.3 溶出(释放)度

溶出度系指药物活性成分从片剂、胶囊剂等固体制剂在规定条件下溶解出来的程度,一定程度上反映了药品制剂中可被人体吸收利用的活性物质的量。一般情况下,各品种检查项中规定了30 min 溶出度的限度值。生产过程中的压片冲力、胶囊充填速度及空胶囊的选用等参数都会影响制剂的溶出度。制剂的溶出度越高,则说明生产过程中各项相关参数控制得越好。C项的计算公式为:

$$C = (\text{30 min 溶出度} - \text{限度值}) \times \text{权重系数}$$

溶出度30 min 时表示,口服固体制剂在缓冲液中30 min 时的平均溶出量,胶囊剂也可以用释放度45 min 时来计算,用相当于标示量的质量分数表示。该子项反映产品在缓冲液中的释放完全程度,为奖励子项。

1.4 有关物质

一般情况下,有关物质(D项)可以理解为杂质,也就是药品中存在的非必需的化学成分,部分药品检查项下规定了各自的有关物质限度。原料活性物质纯度控制、制剂生产过程中的活性物质变更及污染都会影响有关物质的含量。有关物质的量越高,则说明企业物料控制、工艺参数控制的越差。有关物质的计算公式为:

$$D = \text{有关物质} \times \text{权重系数}$$

有关物质为制剂有关物质测定结果的平均值,用质量分数表示。该子项反映多批产品有关物质的产生程度,为罚分子项。

1.5 有关物质加速增量

加速试验为在高温、高湿条件下,通过加速药物的化学或物理变化,探讨药物稳定性的手段,高温、高湿条件可能会导致有关物质的增加,通过试验可以探求药物制剂处方设计、包装形式等工艺控制的情况。加速试验条件下,有关物质增量越高,则说明药品工艺控制的越差。有关物质加速增量(E项)的计算公式为:

$E = \text{有关物质加速增量} \times \text{权重系数}$

有关物质加速增量 = 加速1个月有关物质质量 - 零时有关物质质量

有关物质加速增量为产品加速试验1个月与零时比较有关物质的增加值, 加速增量用质量分数表示。该子项反映产品加速条件下的不稳定性, 为罚分子项。

1.6 有关物质空气暴露增量

药物制剂长时间暴露在空气中可能会由于氧化作用而使有关物质增加, 空气暴露试验旨在考察制剂特定条件下的稳定性。生产工艺条件和方法不同, 会影响药品的抗氧化能力。有关物质空气暴露增量(F项)越大, 则说明企业工艺合理性和过程控制越差。有关物质空气暴露增量的计算公式为:

$F = \text{有关物质空气暴露增量} \times \text{权重系数}$

有关物质空气暴露增量 = 空气暴露有关物质质量 - 零时有关物质质量

有关物质空气暴露增量为产品空气暴露1个月与零时比较有关物质的增加值, 空气暴露增量用质量分数表示。该子项反映产品在空气暴露条件下的不稳定性, 为罚分子项。

1.7 有关物质高湿增量

一般情况下, 药品生产环境相对湿度要求为45%~65%, 对于湿度敏感的药物制剂生产过程中要严格控制环境湿度。高湿试验旨在考察药物对湿度的敏感程度, 并确定制剂设计和生产工艺的合理性。药品生产过程中中间品的贮存条件、生产环境的控制均会影响药物的抗高湿能力。有关物质高湿增量(G项)越大, 则说明药品生产过程控制越差。有关物质高湿增量的计算公式为:

$G = \text{有关物质高湿增量} \times \text{权重系数}$

有关物质高湿增量 = 高湿有关物质质量 - 零时有关物质质量

有关物质高湿增量为产品高湿条件与零时比较有关物质的增加值, 高湿增量用质量分数表示。该子项反映产品在高湿条件下的不稳定性, 为罚分子项。

1.8 生物利用度

生产工艺、生产设备、生产条件的不同会影响

药品的释放曲线, 从而影响药品的生物利用度。生物利用度越高, 则说明药品生产工艺和过程控制越好。生物利用度(H项)的计算公式为:

$H = f_2 \text{ 因子} \times \text{权重系数}$

f_2 因子是计算释放度曲线拟合程度的一种方法, 我国大部分口服固体制剂为国外已上市药品的仿制产品, 从仿制产品与原创产品的释放曲线拟合程度上, 能够反映出仿制药品的生物利用度。 f_2 因子反映受试产品与原创产品释放曲线的相似程度, 一定程度上反映了生物利用度的优劣。 f_2 因子越大, 表示与原创产品溶出曲线的相似程度越高, 生物利用度越好, 该子项为奖励子项。仿制制剂适用此项。

1.9 权重系数

A~H项均为客观测量值计算所得, 各项测量值之间有数量级上的差别(例如, 含量偏离范围一般为0~10; 而含量波动范围一般为0~1; 两者之间数值可能相差10倍), 若直接进行计算可能造成单项数据严重影响总体风险值的情况, 因此在各项数值计算中应增加权重系数的内容。权重系数计算式中的“客观值中的最大值”为各项检测数据中多批次检测结果中的最大值(例如, 3批药品含量偏离绝对值分别为3、2、1, 则A项权重系数为10/3)。权重系数的计算公式为:

权重系数 = 10 / 客观值中的最大值

2 风险评价

企业风险因子(总分)为各罚分子项之和减去各奖励子项之和, 并进行风险优先数的排列, 风险因子越高意味着产品生产质量越不稳定, 生产中质量风险越大, 出现不合格或药害事件的可能性越大。企业风险因子的计算公式为:

各企业风险因子 = $\sum A-H$

本系统可以应用在全国单一品种抽验评价中, 通过多批次产品对企业生产水平、制剂工艺水平、处方合理性、工艺稳定性、包装形式科学性(通过产品的稳定性可反映)、产品有效性等多方面因素进行的综合评价。也可以应用在企业自我评价和自我管理中, 通过对某一品种多批次考察情况, 制定内控阈值, 以回顾验证手段对品种生产情况进行综合

评价, 寻求风险控制点, 完善工艺过程。

3 小结

药品风险评价系统的建立, 从药品监管角度出发具有很强的实际指导意义, 现有的药品监管资源有限, 风险管理的意义就在于利用有限的资源更有针对性地实施行政监管, 使成本-效益最大化。同时, 各风险因素的数值能客观并直观地表现出不同企业的生产质量风险, 为提取事前风险信号提供了可能。药品监管部门可以通过对某一品种的综合评价, 找出风险相对高的生产企业, 淘汰落后的生产工艺, 完善生产指导和工艺改进。

药品生产企业在回顾性工艺验证过程中, 可以

确立单一品种的综合风险评价系统, 通过多批次产品的综合评价, 确定内控限度, 在生产全过程中寻求风险控制要点, 不断地完善生产过程的工艺和质量控制, 最终提高药品质量。

参考文献

- [1] 杜晶晶, 胡廷熹. 浅谈 FDA 以风险为基础的药品生产检查方法及启示[J]. 中国药事, 2007, 21(3): 210-213.
- [2] 李认书, 朱永宏, 孙鹤. 新药研发风险及创新管理机制的应对[J]. 中草药, 2009, 40(4): 660-663.
- [3] Quality Risk Management (Q9) [S]. ICH, 2005: 1-23.
- [4] 孙星. 风险管理[M]. 北京: 经济管理出版社, 2007: 14-15.

(收稿日期 2010-03-11)

《中国药学杂志》2011年征订启事

《中国药学杂志》是我国药学界创刊最早、发行量较大、反映我国药学各学科进展和动态的最具权威性和影响的综合性学术核心期刊之一。读者群为高、中级药学工作者以及其他医药卫生人员。内容包括药学各学科, 辟有院士笔谈、专家笔谈、综述、论著(内容包括: 重大新药创制、生物技术、中药及天然药物、药理、药剂、临床药学、药品质量及检验、药物化学)、药物与临床、新药述评、药学史、药人物、药事管理、学术讨论、科研简报等栏目。创刊57年来在医药卫生界享有很高声誉。连续三次荣获国家期刊奖, 三次荣获中国科协优秀科技期刊一等奖。2007年获百种杰出学术刊物称号。2006-2010年连续五年被评为“中国科协精品期刊工程项目资助期刊”。被美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)、《国际药学文摘》(IPA)收录, 加入中国学术期刊光盘版, 进入北大中文科技期刊目录(核心版, 排名第2)。本刊为半月刊, 每期30元, 全年720元。欢迎广大医药工作者积极订阅!

地址: 北京市朝阳区建外大街四号建外 SOHO 九号楼 1803 室(邮编 100022)

电话: 010-58699280/75/76/78/79

传真: 010-58699295

网址: www.zgyxzz.com.cn

电子信箱: zgyxzz@cpa.org.cn

《中国药物化学杂志》2011年征订启事

《中国药物化学杂志》是由沈阳药科大学与中国药学会共同主办、沈阳药科大学承办、国内惟一专门反映药物化学学科的科技成果与科研动态的专业性学术期刊。本刊设有研究论文、研究简报、快报、新药信息、综述等栏目, 涉及新药研究、药物合成方法、合成工艺改进、天然药物有效成分研究、重要药物中间体合成等内容。本刊被美国化学文摘(CA)等文摘性刊物收录, 为中国科技论文统计源期刊。本刊为双月刊、大16开、80页, 每期定价12.00元。国内邮发代号8-101, 国外发行代号BM5991。欢迎广大读者通过当地邮局订阅!

地址: 沈阳市文化路103号

邮编: 110016

联系电话: 024-23986082 23994540

传真: 024-23986086