

浅谈药品质量标准的建立和有效期的评估

李晓婷 杜敏 郭俊敏

江苏恒瑞医药股份有限公司 江苏连云港 222000

摘要: 在社会公众生活水平大幅提升的当下,社会公众及药品监管部门对于药品的质量控制和患者的健康越发关注和重视,因而各类药品在安全性、有效性和质量性方面的表现引起了药品生产企业的广泛重视。参考当前药品申报状况,以及药品的常规质量控制现状可以得知,很多药品生产企业在药品质量标准方面面临着一定的问题性状况。因此,需要切实地建立药品质量标准,并有效评估药品的有效期。

关键词: 药品质量; 质量标准; 有效期

Brief discussion on the establishment of drug quality standard and the evaluation of its validity period

Xiaoting Li, Min Du, Junmin Guo

Jiangsu Hengrui medicine Co., Ltd, Lianyungang, Jiangsu, 222000

Abstract: At present, the public's living standard has been greatly improved, and the public and drug regulatory authorities are paying more and more attention to the quality control of drugs and the health of patients. Therefore, the performance of all kinds of drugs in the aspects of safety, effectiveness, and quality has attracted extensive attention from drug manufacturers. By referring to the current status of drug application and the status quo of routine quality control of drugs, it can be known that many drug manufacturers are facing certain problematic conditions in terms of drug quality standards. Therefore, it is necessary to effectively establish quality standards for medicines and effectively evaluate the expiry date of medicines.

Keywords: Drug quality; Quality standards; Expiration Date

引言:

随着社会经济发展,药品生产行业处于持续不断的快速发展过程中。作为作用于人体,帮助患者预防,治疗和诊断自身疾病的独特物质,药品的质量性表现无法通过肉眼确认。因此,在药品生产企业实际的药品生产活动中,企业如何通过特定的项目进行药品质量评价,如何通过具体的指标确保药品在安全性、稳定性和有效性方面的表现,将会较为直观地影响到药品的质量评价及控制效果。药品质量标准基于药品实际的开发研究和生产过程,作用在于针对药品特殊性质进行有效判断,可以决定药品是否可以进入药品市场以及用于临床治疗。为求保障药品在生产和储运期间的质量性表现,关键抓手之一在于药品质量标准及有效期的建立与设定,需要保持高度的关注与重视。为此,需要从药品质量标准和药品有效期评估两个方向出发进行把握和了解。

一、药品质量标准综述

1.1 药品质量标准定义

就定义而言,药品质量标准包含一整套的检测流程和分析流程,以及较为科学的可接受标准,后者之中包含限度值、限度范围和其他检测所需标准等诸多标准,用以针对药品质量、药品规格及药品检验方法进行技术性的规范与限制,进而为药品生产、药品采购、药品检验、药品使用和药品监督管理提供较为基础的法定性依据^[1]。由此,在确保药品质量标准有效性的具体过程中,一方面需要考虑到药品本身在特性方面的实际表现,另一方面还需要综合地考虑到检测分析方式、药品生产工艺管控、药品与辅料状况及稳定性等多方面影响要素。借此,才可以切实地确保药品质量标准具备一定的科学性、合理性和质量性,进而为药品的临床使用安全性奠定较为坚实的必要性基础。

在实际地针对药品质量标准进行制定时,第一步需要针对药品是否在国内药典中有所收载,以及相关文献记载中是否记录了与之相关的各项研究,以便确认药品分析方法、药品安全性、药品有效性、药品杂质谱和

药品结构确证。以之为基础,需要充分地掌握药品制备工艺各个细分流程中的中间体,以及所用具体溶剂的实际状况。而在研发药品的过程中,应当从小试出发,其间需要持续不断地积累各个方面的实际检测数据,进而摸索制备工艺的有效优化及调整,进而获取数量高度的药品质量属性相关的变化数据信息^[2]。其间,同时还需要针对药品生产实际所用原料及辅料中可能带入的杂质、药品制备工艺本身可能带来的杂质,以及药品本身发生降解后带来的杂质进行关注与跟进。进入中试阶段之后,需要经过较多批次的数据信息积累,逐步确定药品处方及药品制备工艺。在此之后,需要参考前期所得研发数据信息,以及中试阶段的各项检测数据信息,然后才可以初步形成药品质量标准。而进入放大试生产环节后,不仅仅需要关注药品制备工艺的控制能力表现,还需要收集药品制备工艺出现波动时的数据信息并进行有效分析,确认药品中各项质量性数据信息随之产生的波动状况。其间,最终形成药品质量标准以及已经得到验证的分析方法,针对药品制备工艺进行有效的验证与确认。

1.2 药品质量标准检验项目及方式

在药品质量标准的众多检验项目之中,大致可以划分为常规性的检验和专属性的检验两种类别。常规性的检验是指,以不同药品共有的性质进行检测的项目,诸如针对药品性状、药品鉴别、药品物质含量和药品相关物质进行的检验^[3]。而专属性的检验是指,基于药品实际的剂型和作为化合物所具备的固有特征等非共有性因素进行的检验。举例而言,注射剂类药品的摩尔渗透压数值,药品无菌检测和晶型稳定性表现不足药品的多晶型检测,口服类药品在含量均匀度检测,均属于专属性的药品检验。

首先是外观形状变化判断。经常出现的情况是外观性状发生了变化,但是主药含量或降解产物没有产生变化,意味着药品中的有效成分没有损失。如果该变化在质量标准中外观性状规定的范围内,且不影响产品的质量和疗效,则应在标签中注明药品在存储过程中的外观变化不会影响产品的质量和疗效。也就是说,判断药品外观性状是否发生变化,主要依据药品的质量是否发生变化,以及质量标准中外观性状的描述和规定的范围。

其次是理化性质变化判断。理化性质是指药品在物理化学性质方面的表现,通常包括脆碎度、酸碱度、理化常数、崩解时限、融变时限等性质。目前业界普遍认为,在加速试验中没有变化的测试项目,在长期留样的条件下同样不会发生变化。另外,为理化性质变化确定限度也是一项非常困难的工作,尤其是在不清楚这些理化性质的变化对药物的生物利用度是否会产生影响的情况。因而在判断理化性质是否发生变化主要依据药品的质量是否发生变化,以及质量标准中规定的限度和药典通则的相关规定。

再次是化学性质变化判断。一般而言,主药含量可以通过反应动力学理论知识计算加速试验的结果后推算得出,将主药含量限度定为在整个有效期内不低于标示量的90%目前也可以得到容许。当然,10%的含量变动范围仅仅适用于主药降解产物的安全性可以接受的情况。如果在温度和主药含量间没有找到相应的数学关系,或者药品性质的改变有时间依赖性,则只能对稳定性试验数据进行回归分析确定产品的有效期,而不能推算药品的有效期。此时,长期留样试验的时间和结果就是决定产品有效期的唯一依据。

二、药品质量标准限度制定及有效期评估

2.1 药品质量标准限度制定

在实际地针对药品质量标准限度进行制定时,除去药典及文献中所提到的限度,同时还应当考虑到药品制备工艺过程的控制能力表现,稳定性过程中项目实际产生的变化状况,以及分析方法应用过程中出现的各种误差等诸多影响要素^[5]。

首先是药品制备工艺过程的控制能力要素,在建立相关药品质量标准时需要立足于数据信息统计结果,在积累多批次检测数据信息之后,考察药品制备工艺变化可能带来的检测数据信息变动状况。其间,需要针对所得数据信息进行统计与分析,以便具体地针对容忍区间进行有效设置。因而在药品制备工艺作用于生产过程时,应当着重控制药品制备工艺过程,减少其中的诸多变数,最终确保药品具备充足的质量性表现。

其次是稳定性项目实际产生的变化状况。对此,应当科学合理地拟定与药品实际相匹配的标准限度,以便确保进入药品市场的药品以及处于货架期内的药品均符合一定的药品质量标准^[6]。在此过程中,需要根据特定药品在稳定性期间的实际变化及表现状况进行分析,以便确认制定内部控制放行标准是否具备充足的必要性。

再次是分析方法应用过程中出现的各种误差。在实际地制定药品质量标准限度时,还应当同步考虑到分析方法本身可能带来的各种误差状况,不过通常而言不会在总误差中占据较大的比重。除此之外,在针对部分药品进行药品质量标准限度确定时,还需要考虑到该部分药品在临床治疗应用中的数据信息,以及生物利用度相关数据信息,例如针对特定缓控释制剂便需要由此确定相对科学的药品质量标准范畴。

由此可知,在针对特定药品进行药品质量标准制定的具体过程中,首先需要明确药品的性质,进而确认药品质量标准需要进行的必要检测项目。其次需要明确其中的频率性检测项目,最终在申报的药品质量标准之中予以呈现。

2.2 药品有效期评估

药品有效期在药品实际的储运及货架期间属于较为

关键的指标之一,有效期的设置是否合理不仅仅会影响到药品在货架期内实际的安全性及有效性表现,更是会影响到药品生产企业可以通过药品生产及销售产生的经济效益,以及社会公众临床治疗药品使用安全性与便利性状况^[7]。因此,只有更加切实合理地结合特定药品的性状与特性具体设定药品有效期,才可以确保该药品可以有效地在临床治疗中得到应用。在实际地针对原料药及制剂进行有效期评估时,可以相应地构建有利于药品数据信息评估的决策体系,以便清晰地把握药品质量研究效果及效率,进而通过分析稳定性状况相关数据信息科学合理地推测和确认特定药品实际的有效期。

其间,首先需要明确药品变化与药品变异之间的差异性,同时还需要确认检测数据信息的变化实际的来源,有可能是数据信息本身存在变化,也有可能是反应系统出现了变异。在此之外,在不具备充足证据的确认和评估检测数据信息波动是由药品制备工艺变异而起时,需要相应地考虑到分析方法出现变异的可能性。针对新型药品以及仿制药品,应当立足于相对良好的稳定性数据信息,初步形成该药品相契合的有效期。与此同时,受限于各种客观影响要素,用以辅助有效期制定过程的各种数据信息无法完全代表有效期的确处于正确的时间区内,需要在药品进入药品市场之后持续不断地进行药品稳定性研究确认,适当地延长针对药品稳定性进行研究的时间,在通过实验得出大量数据信息之后,可以相应地申请延长药品的有效期。

在实际地针对药品有效期进行制定时,通常会受到多方面影响要素的影响,首先是外界环境因素,诸如环境温度、环境湿度和环境光照情况等因素,可以按照既有药品质量标准进行^[8]。其次是人为因素,部分药品生产企业存在更改药品批号的问题性违法行为,应当通过政策及法律法规进行限制和制裁。再次是最为主要的药品制备工艺因素,具体需要关注两个方面,一方面是药品与药品生产原料及辅料具备相对一致的有效期,另一方面是将药品生产过程中潜在的各种干扰因素可能产生的影响进行控制。针对药品及药品生产原料及辅料的一致有效期,很多企业会在完成药品生产原料辅料购置后进行批量化的药品生产,其间需要参考药品生产原料及辅料的实际进厂时间和有效期状况,更加切实地在药品的有效期方面进行体现,确保药品及药品生产原料及辅料在有效期方面具备一定的一致性。而针对药品生产过程中干扰因素控制,应当确认药品在储运环节中受到短时间变化有效后,药品实际的有效期表现是否受到影响,以及有效期表现受到了什么程度的影响,以便更加科学合理地针对特定药品制定相应的有效期。为此,一方面需要针对药品有效期管理进行规范化处理,其间需要考虑到药品生产所需原料及辅料与药品有效期之间难以避

免的时间间隔。另一方面,还需要针对药品有效期进行与之相匹配的政策及法律法规建设完善,以便借助社会科学范畴下的法学理论知识确保药品有效期在安全性与科学性方面的实际表现。

三、结语

总而言之,考虑到药品质量监督管理工作需要持续不断的提升、完善与发展,而在药品实际的生产环境、储运环节、经营环节和使用环节,均存在一定的技术性困难,需要切实地从科学严谨的角度出发,寻求更加理想的药品质量标准,为药品的质量性及安全性表现奠定更加坚实的必要性基础。具体而言,首先需要更加深入地了解药品质量标准,可以从药品质量标准定义,以及药品质量标准检验项目及方式两个角度出发进行。其次,需要更加切实地认识药品质量标准限度制定以及有效期评估。再次,可以经由确定药品质量研究内容,研究药品质量检测方法学,确认质量标准项目及其限度,实际制定并修订药品质量标准的流程,更加科学合理地把握药品质量标准的实际建立方式。最后需要更加有效地明确药品有效期评估方式,一则需要认识到药品有效期的影响要素及其控制,诸如客观因素及人为因素,以及药品制备工艺因素,二则需要实现药品有效期影响要素控制,最终需要采取一定的有效策略,针对药品有效期评价进行一定的改进与优化。只有更加切实地建立药品质量标准,科学地评估药品的有效期,才可以为药品生产行业的发展创造更加有利的条件,进而确保药品在实际的使用过程中切实地实现较为充足的药效性表现。

参考文献:

- [1]王云,宋亚南,张村.中药饮片保质期与有效期文献计量学分析[J/OL].世界中医药: 1-8[2022-10-12].
- [2]王敏,吴佳,孙硕,李晟,王康.基于多特征提取的药品日期识别方法[J].物联网学报,2022,6(03): 146-152.
- [3]方海燕,陈立新.自动摆药模式下拆零药品的有效期管理实践[J].中国医药科学,2022,12(04): 133-137.
- [4]刘小清.药品实验室标准菌种磁珠保藏法传代保藏有效期验证[J].中国检验检测,2022,30(01): 85-87+74.
- [5]江永贤,李根,王飞,陈美昌,陈文文.基于药物警戒思维的药品效期风险管理根因分析[J].中国药业,2022,31(13): 36-40.
- [6]罗宝生.计算机检查法结合表格法在药品效期检查中的应用分析[J].首都医药,2013,20(02): 8.
- [7]高扬.现行药品质量标准中几种药品检验方法的改进策略探究[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(66): 196.
- [8]康淑涛.药品抽查检验中质量标准执行存在的问题及建议[J].基层医学论坛,2019,23(02): 259-260.