

美国 PET放射性药物的生产和质量控制管理

中国药品生物制品检定所(北京,100050) 钟建国编译 夏振民 王思理审核

摘要:随着正电子发射断层(PET)技术在临床应用的日益推广,PET放射性药物研制、开发的质量控制已引起关注。为此,编译了美国药典第23版(USPXXIII)收录的“放射化学自动合成仪”及其第八增补本增订的“正电子发射断层显像用放射性药物——合成”,供参考。

关键词: PET 放射性药物 质量控制 管理指南

美国在70年代开发出的正电子发射断层(PET)显像技术,经过近20年的人体研究试验,证明它是一种十分廉价(cost-effective)的、强有力的核医学显像技术。美国甚至将其列为90年代十大尖端技术发展之首。

随着PET技术在临床应用上的日益推广,PET放射性药物的研制开发也越来越受到重视。有别于传统放射性药物,PET放射性药物的制备和质量控制有其自身特殊性,为此,美国药典第23版(USPXXIII)在附录“一般信息(General Information)”下增设一章“放射化学自动合成仪(Automated Radiochemical Synthesis Apparatus)”,而且USP放射性药物分委会于1996年又起草了一章“正电子发射断层显像用放射性药物——合成(Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography—Compounding)”,经过修订后,已在1998年5月出版的USPXXIII第八增补本中正式收载。这两章附录专门作为人用PET放射性药物制备和质量控制的操作指南。近年来我国已开始引进PET技术,为促进我国PET放射性药物的研制开发,探索PET放射性药物的有效管理方法,将“放射化学自动合成仪”和“正电子发射断层显像用放射性药物——合成”编译如下,供参考。

1 放射化学自动合成仪

不同于治疗药物,超短寿命正电子发射放射性核素标记的诊断用放射性药物的制备和质量控制受到下述因素的制约:

(1)合成必须迅速,而且必须保护化学师或药剂师免受过辐照。

(2)合成必须在使用时进行(^{18}F 有一定程度的例外)。

(3)每批放射性药物通常只是一剂给药(^{18}F 例外)。

这些因素表明了合成工艺的验证对药物成品质量控制的重要性。既然每剂药物都是单独生产,那么,最好每剂给药前进行放射化学纯度和其它关键性质量指标的质量控制检验。由于每批药物进行质量检验是不可能的,因而只能定期抽验一些批次,确定并完全代表本放射性药物纯度。这种常规抽验(全检)对每批药物质量和纯度的预估是绝对必要的。既然PET用放射性药物通过静脉或吸入(放射性气体)给药,因而批间生物利用度差异不是问题。而且,放射性药物的合成量非常小(一般少于1毫克,甚至常是微克级),并且患者一般只接受单剂量放射性药物,最大程度地减少了有害化学杂质引入的可能性。

放射性药物常规合成可能导致操作人员接受不必要的高剂量辐射,开发的放射化学自动合成装置,则部分满足了尽可能减少人员辐射剂量的原则。

通过放射化学自动合成装置生产的产品与传统手工合成的产品一样,必须符合相同的质量保证标准。对正电子发射放射性药物,这些标准将包括许多传统核医学放射性药物标准项目,如无菌和细菌内毒素检验等。许多限值也相同。典型的分析操作如光谱法一般不适用,因为小量的产品低于本法的检测低

限。无论如何,药典方法是最后仲裁者。

要特别注意自动化仪器正确操作的验证方法。对手工操作,通过检查、人为干预和校正可以消除许多操作错误。在自动化系统中,合成过程中也可以开始有效的反馈,例如辐射探测器可以监控放射合成不同阶段的活度。如果没有得到预期的活度,将启动报警系统,引起人为干预。

1.1 放射化学品与放射性药物

应适当区分放射化学品和相应的放射性药物。如果(1)它们不是按照经过验证能提供制剂符合所有已制订的质量和纯度要求的高度保证的工艺制备;以及(2)未经主管人员(持照药剂师或授权医生)按已出版的药典记载的放射性药品标准检验,则这些放射化学品不能作为放射性药物。

1.2 自动化设备

本原则适用于通过一般用途的自动装置或特殊用途的仪器(二者都是放射化学自动合成装置)进行的合成。合成装置的确切控制方法是可变的。两种合成装置的线路和控制软件设计是通用的。传统手工操作经过半自动化装置变化到全自动化装置。

1.3 自动合成设备的共同要素

操作化学仪器进行有效的放射化学合成时,诸如时间、温度、压力、体积以及顺序等是必须控制的参数。这些参数可以监控,并可限制在一定的范围内。

1.4 设备质量保证

质量保证的目的是确保生产的放射性药物符合药典标准。尽管医疗装置的GMP规则(21CFR820)不适用,但它们有助于制订质量保证程序。作为一个实用的质量保证,它包含由合成仪器控制的所有有关物理参数检测记录。

1.5 常规质量控制检验

自动化设备的常规质量检验意味着定期检验经质量保证鉴定过程中证明的所有参数。检验周期取决于已设置参数的重要性与

稳定性,也许要每天检验。工艺性能评估必须通过经常性的成品检验加以验证。例如,如果放射化学品(成品)符合所有相关检验标准,那么油浴温度的变化是可以接受的。

1.6 试剂审核

放射性药物合成所使用的物料必须符合已制订的质量控制规格和检验要求。应制订这些物料的检验、贮存和使用规范。在本文中,试剂系指合成放射化学成品过程中所使用的所有化学品,而物料系指所有辅助用品(如试管、玻璃杯和瓶子等)。例如某工艺需使用氮气赶走液体试剂,在这种情况下,氮气和管道均需符合已制订的规格。

1.7 仪器参数的记录保存

关键性的合成参数应予以鉴定、监控和记录备案。它包括有意义的物理、化学、电子和性能属性。详细说明、检验和记录保存计算机软硬件的方法,对微处理机和计算机控制的装置特别重要。对计算机硬件要进行周期性总体检验。此外,应定期检验计算机软件程序码,以确定它未曾改变,并能生产出合格产品。在线反馈是一种确证合成处于控制之下的方法。软件程序的修改应按照正式批准程序,并且应记录备案。

每类放射化学合成装置需要一套专门检验和监控组成总合成系统的子系统的可靠性和重现性的特定规范。根据维修时间表对每种组件进行校正以及根据实际的合成条件进行检测和监控是十分重要的。

输送时间、试剂用量、温度、气压和流速必须测定,并且应在规定的范围内是稳定的和可重现的。试剂和溶剂的输送需定期校正。其它需经常校正的组件是辐射探测器系统和工艺监控传感器和系统。

对自动合成装置中几种具有代表性的组件验证要素说明如下:

反应器应用已制订并记录在案的方法进行清洗和检查。容器本身应予以编号,并标记其性能。

加热和冷却系统(如油浴)可以用温度计或热电偶加以监控。温度可以记录在配料单上,或作为计算机化的测定记录自动打印出来。维修包括定期校正。

气体和气体输送系统性能可以用压力计或流量计检测。气体纯度可以通过供应商的分析报告制订,也可通过独立检验加以确定。压力计和流量计的维修包括用标准定期校正。

与位置相关的运动性能可以通过限制转动加以验证。维修包括横跨距离和所需时间的具体测定。

电磁阀可通过电流或电压检查。

加热器热量输出可以适当的热电偶读数证明。其它检验包括阻力测定。

试剂可根据供应商的分析报告应用。此外,也可以现场检验或送往独立的检验室检验。根据稳定性,进行定期复检是必要的。

活度分布模型如产品绝对量、产率以及个别杂质的活度大小可以给有经验的使用者提供发现系统错误的机会。

1.8 合成方法的修改

合成仪器的某些参数的改变可以认为无关紧要,这些可包括不影响任何被监控参数的变动。然而,要注意确保似乎无害的变化不产生意外影响是很重要的。例如,计算机注释的变化可导致重要指令的改变或删除。任何监控参数的变化都有可能改变工艺输出物。如果生产的放射化学药品不合格或随后的放射性药物不符合药典标准,则这种工艺改变是不允许的,必须纠正错误,并对工艺重新验证。

2 PET用放射性药物——合成

由于许多PET中心对PET放射性药物的制备和用药按国家医药业务管理条例进行,因此,特制订人用PET放射性药物的合成规范(也可参见“放射化学自动合成仪”一章)。

2.1 成份、物料和用品的控制

应制订或执行如下措施,并指定专人负责,以确保这些措施被严格彻底执行。

(1)制订书面规格。

①制订各成份(包括组份、试剂、靶溶液和气体)、容器和塞子,以及与PET放射性药物成品有关的其它物料(如运输线、纯化装置和过滤器等)等质量规格。

②制订分析用品(如溶剂、色谱柱等)、无菌检查培养基、细菌内毒素试验试剂和PET放射性药物质量控制所用的其它用品的质量规格。

③制订各成份、容器和塞子、物料以及PET放射性药物合成所用其它用品的适宜的贮存规格(如要基于热、光和湿度等因素)。

(2)记录成份、容器和塞子、物料以及合成PET放射性药物所用的其它用品的运输;记录收货日期、收货量、生产厂家、批号和有效期。如果生产厂家未规定有效期,各成份、物料和用品应根据其理化性质和以前的使用经验规定有效期。

(3)确定各成份、容器和塞子、物料以及合成PET放射性药物所使用的用品等符合已制订的规格。对关键性成份应经常使用同一个厂家生产的产品,作为指定产品的原料。如可能,应从相应厂家得到各成份、容器和塞子以及合成PET放射性药物所用物料的规格证书。各成份、容器和塞子以及PET放射性药物合成所用的物料应用适当的并已验证的方法加以验证。可建立基于反应现象(即利用如果在合成反应中使用了错误的成份或物料,下一步反应不发生,或合成的PET放射性药物成品不符合规定的事实)的检验操作方法,以取代广泛的分析试验。

(4)按制订的贮存条件,将各成份、容器和塞子、物料和PET药物合成所用的其它用品贮存在控制通道的地方。

2.2 合成操作规范的确定

应制订或执行如下措施,并指定专人负责

责,以确保这些措施被严格彻底执行。

(1)制订每种 PET放射性药物的鉴别、纯度和质量的最低书面标准。如有 USP标准则这些标准即是最低标准

(2)制订每种 PET放射性药物合成的书面操作规范

①对每种非肠道用药,应包括无菌过滤(0.22 μ m)。

②对每种吸入用药,应包括粒子过滤(0.45 μ m)。

③操作规范应随着合成操作的变更而经常修订和检验,或每年至少复核一次,以保证不过时。每种 PET放射性药物合成操作规范的主文件应保存在 PET中心内。过时的操作规范应与主文件分开保存,以备复查。

(3)对计算机和相关自动化设备应予以适当控制,以保证只有授权人员才能修改已经建立的合成软件。每次修改应予以记录和核实。而且, PET放射性药物只能使用当前版本的软件。每种 PET放射性药物合成所使用的软件的复制磁盘以及打印的当前计算机软件程序都应保存在主文件内。过时软件程序应与主文件分开保存,以备复查。

(4)应对操作规范、计算机软件程序、设备和设施进行验证,以确保其生产的 PET放射性药物符合最低标准要求。检验内容必须包括:

①放射化学纯度测定,放射性核素鉴别和纯度测定,比活度测定,无菌和细菌内毒素检查(对非肠道用药),pH值测定,外观检查以及化学纯度测定(化学纯度测定必须包括起始原料、已知中间体和已知的降解产物的分析)

②标明所使用的合成操作规范、设备和设施生产的 PET放射性药物符合最低标准要求(应有签名和日期)。

每当操作规范、计算机软件程序或各成份规格有变化,都应进行验证试验操作,至少连续三批试验结果符合最低标准要求,修订

的操作规范方可用于人用 PET放射性药物合成。对一直连续使用的操作规范的常规检验,每年必须至少进行一次。

2.3 稳定性试验和有效期

每种 PET放射性药物的有效期和贮藏条件的制订应建立在稳定性试验结果的基础上,而且要考虑比活度因素。所有 PET放射性药物在有效期内均应符合最低标准要求。

2.4 常规 PET放射性药物合成

应执行如下措施,而且应指定专人负责,以确保其严格彻底执行。

(1)在即将使用前,检查合成和分装场所以及所有设备的清洁卫生。在开始合成和分装前,应将无关的物料和标签从有关场所移开。对非肠道用药的 PET放射性药物,各成份、容器和塞子以及其它物料的远离无菌过滤的所有操作均应在无菌条件下进行。

(2)要确保 PET放射性药物合成所使用的成份、容器和塞子以及其它物料的质量符合要求,并且适于使用。

(3)标出合成操作中所使用的所有再分组份。

(4)开始合成操作前,先将最终 PET放射性药物容器或分装给药组件贴上标签。标签内容应包括:名称、批号以及必要的警告(如放射性)、声明或标志。

(5)应根据经过验证的当前的操作规范合成 PET放射性药物。每批 PET放射性药物的书面记录必须保存,它包括:

①合成操作中所使用的所有成份、容器和塞子以及物料的批号、生产厂家、有效期和数量

②说明所遵循的合成规范

③表明合成操作是严格按照当前的并经过验证的操作规范进行的负责人的签名

④完成关键步骤和过程的人员签名[注意:自动合成过程中的关键步骤应通过直接观察(如可能,考虑视觉和辐射因素)或计算机或其它反馈装置加以监控。]

⑤ 对操作规范的特意修改记录,并包括修改理由

⑥ 所有意外变化或意外结果以及相应事件的调查结果的记录文件

⑦ 总负责人的签名和日期

2.5 质量控制

质量控制应如下执行,并指定专人负责,以确保恰当执行

(1) 书面制订每批 PET 放射性药物执行的质量控制试验和相应的最低标准

① 对所含放射性核素半衰期 $T_{1/2} \geq 20\text{min}$ 的 PET 放射性药物,每批药物在发放之前,应进行如下质量控制操作: pH 值测定和外观检查(对非肠道用药和口服剂),放射化学纯度测定,放射性核素鉴别(对所有剂型),对摄取与质量有关以及要考虑毒性的 PET 放射性药物还要测定比活度

② 对 $T_{1/2} < 20\text{min}$ 的 PET 放射性药物,将同一天制备的所有制剂(如亚批)定义为一批。每种 PET 放射性药物最初的质量控制亚批应进行如下质量控制: pH 值测定和外观检查(对非肠道用药和口服剂),放射化学纯度测定和鉴别(对所有剂型),对摄取与质量有关以及要考虑毒性的 PET 放射性药物还要测定比活度。

③ 对 ^{18}F 和 ^{11}C 标记的非肠道用药,每批人用 PET 放射性药物在发放前,应进行无菌过滤膜完整性检验。对 ^{13}N 标记的非肠道用药,每个亚批的人用 PET 放射性药物在发放前,应进行无菌过滤膜完整性检验。对 ^{15}O 标记的非肠道用药,在制备最后一个亚批后,应进行无菌过滤膜完整性检验

④ 对非肠道 PET 放射性药物,每批 ($T_{1/2} \geq 20\text{min}$) 或每个质量控制亚批 ($T_{1/2} < 20\text{min}$) 人用 PET 放射性药物在发放前,应进行 20 分钟的细菌内毒素限量试验(包括 $5\text{EU}/\text{mL}$ ~ $175\text{EU}/\text{V}$ 范围内的阳性对照, V 为最大注射体积)。

⑤ 对非肠道 PET 放射性药物,每批 ($T_{1/2} \geq 20\text{min}$) 或每个质量控制亚批 ($T_{1/2} < 20\text{min}$) 人用 PET 放射性药物必须进行 60 分钟的标准细菌内毒素限量试验。如果大量试验数据表明,本操作规范生产的产品一直呈阴性结果,则细菌内毒素试验可减为每隔一段时间定期进行。

⑥ 对非肠道 PET 放射性药物,每批 ($T_{1/2} \geq 20\text{min}$) 或每个质量控制亚批 ($T_{1/2} < 20\text{min}$) 人用 PET 放射性药物,应进行无菌检验。如果大量试验数据表明,本操作规范生产的产品一直呈阴性结果,则无菌试验可减为每隔一段时间定期进行。

(2) 制订 PET 放射性药物常规批次质量控制的书面的操作规范

(3) 对 PET 放射性药物质量控制试验所用的仪器和规范应进行验证。使用内部或外部标准,对分析仪器(如气相色谱或高效液相色谱)的正确操作方法在仪器安装、柱或溶剂系统变更或大修之后应进行确证。用于测定贮备液和分发的 PET 放射性药物活度的放射性活度计,应根据适用的医用放射性材料国家规范进行检验。

(4) 按书面操作规范对 PET 放射性药物常规批次进行检验,记录检验结果

(5) 根据质量控制检验结果是否符合最低标准要求,决定每批 PET 放射性药物的取舍。如果这批是可接受的,则签署批号。

(6) 调查不符合规定的质量控制试验结果,并将调查结果记录在案。

参考文献

- 1 US Pharmacopeial Forum, 1996; 22(1): 1940
- 2 USPXXIII, USPC Inc, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, 1994
- 3 US Pharmacopeial Forum, 1996; 22(1): 1735
- 4 US Pharmacopeial Forum, 1997; 23(5): 4861
- 5 US Pharmacopeial Forum, 1998; 24(2): 5972
- 6 The Eighth Supplement of USPXXIII

(收稿日期: 1998-08-30)