



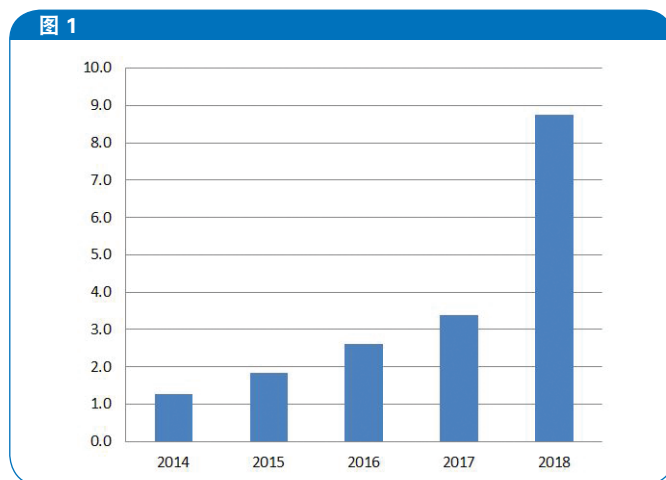
## 核磁共振在制药中的应用：数据完整性原则的应用

伊恩·克莱格，区域市场经理  
Bruker BioSpin

数据完整性 (DI) 原则对于所有生成或使用数据的人都很重要，因为数据支撑了对所获得的数据和结论的信心。无论设置如何，重要的是确保合格的人员使用经校准和维护的仪器正确地获得数据，并且数据以原始形式存储，以及明确描述如何处理的元数据。

在医药领域，数据完整性的原则具有特殊地位，这是因为原则是由行业监管者强制执行的，但根本原因在于不遵守可能导致药品功效的损失和 / 或可能导致其安全性受损：这两种可能性对患者都有严重的负面影响。

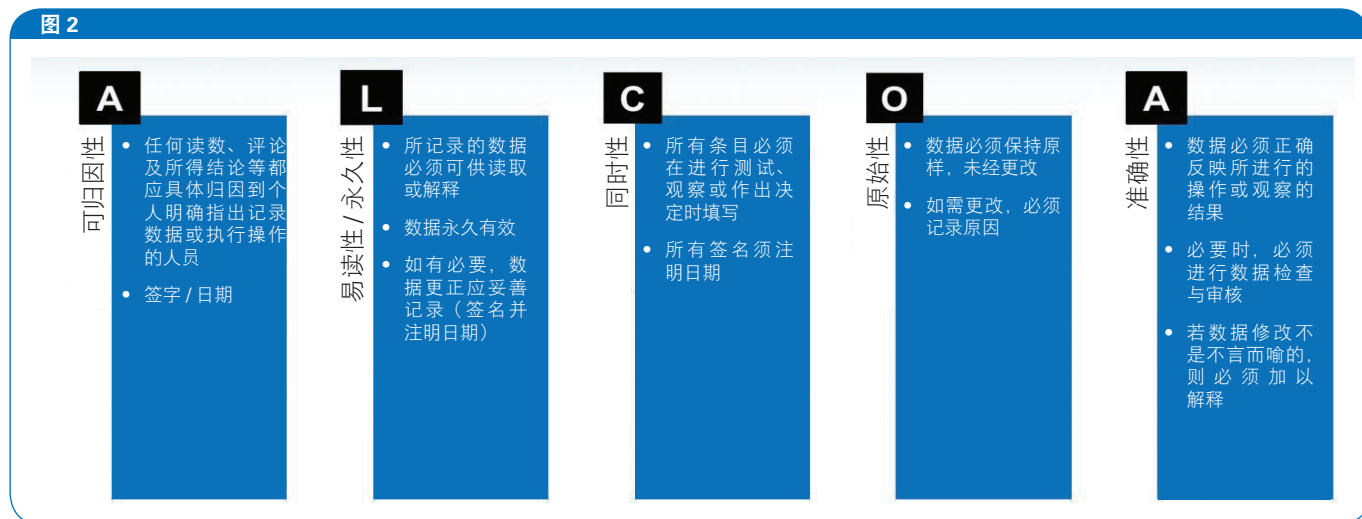
数据完整性原则显然适用于这一领域使用的所有科学仪器。尽管有一些明显的特例（特别是核磁共振用于确定参考物质 1 的含量以及广泛采用的结构阐明 / 验证过程），但核磁共振往往不直接参与后期药物开发和生产。因此遵守 DI 原则的要求相对很少。然而，这一立场注定改变，部分原因是最近人们对 qNMR 在测定最终产品含量方面的应用产生了浓厚的兴趣。在把核磁共振用于确定成品效力的兴趣显著提升。此外，是否遵守 DI 原则似乎也是最近监管机构的一个重要关注点：图 1 显示了美国食品和药物管理局 (FDA) <sup>2</sup> 发布的警告信的分析。该图是每年 (2018 年 1 月至 8 月初) 发出的违反 DI 原则警



告信 (信中至少包含一个关于不遵守 DI 原则的具体发现) 占所有警告信的百分比。这些年的稳步增长是显而易见的，总的来说核磁共振应用将越来越多的受到 DI 原则的严格审查。

核磁共振（NMR）方法遵循 FID 采集的通用步骤，然后进行傅里叶变换，基线校正等，最后对共振峰进行积分并计算结果。这与其他技术相同，例如中红外（Mid-IR）方法遵循获取干涉图，然后进行傅里叶变换，基线校正等步骤，最后对吸收峰进行积分并计算结果。因此从 DI 原则的角度来看，核磁共振与其它分析技术是相同的。

有几套相关的法规和标准，例如来自 MHRA<sup>3</sup> 和 FDA<sup>4</sup> 的相关法规和标准。众所周知，ALCOA（Attributable legible contemporaneous original accurate，可归因性、易读性、同时性、原始性和准确性，如图 2）及其衍生的 ALCOA+ 是 DI 原则的实用总结。



### 数据完整性实施

在 GxP 环境中使用 NMR 的制药公司证明他们遵守 DI 原则的方法示例，将在一系列图中显示，而这些图则来自现有的布鲁克软件程序：

图 3 是如何启用 GxP 支持功能。一旦用户决定他们在 GxP 下操作，并且安装了软件，那么配置就无法撤消。此功能支持 ALCOA 的大部分原则。

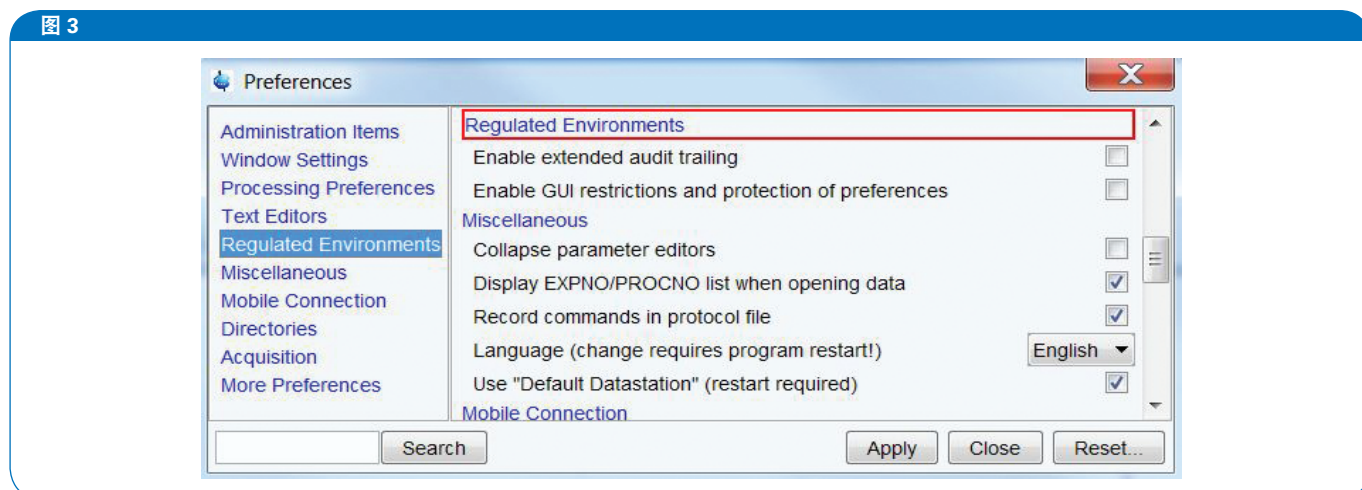


图 4 是数据集在获取后如何锁定，此功能说明数据符合“原始”的原则。

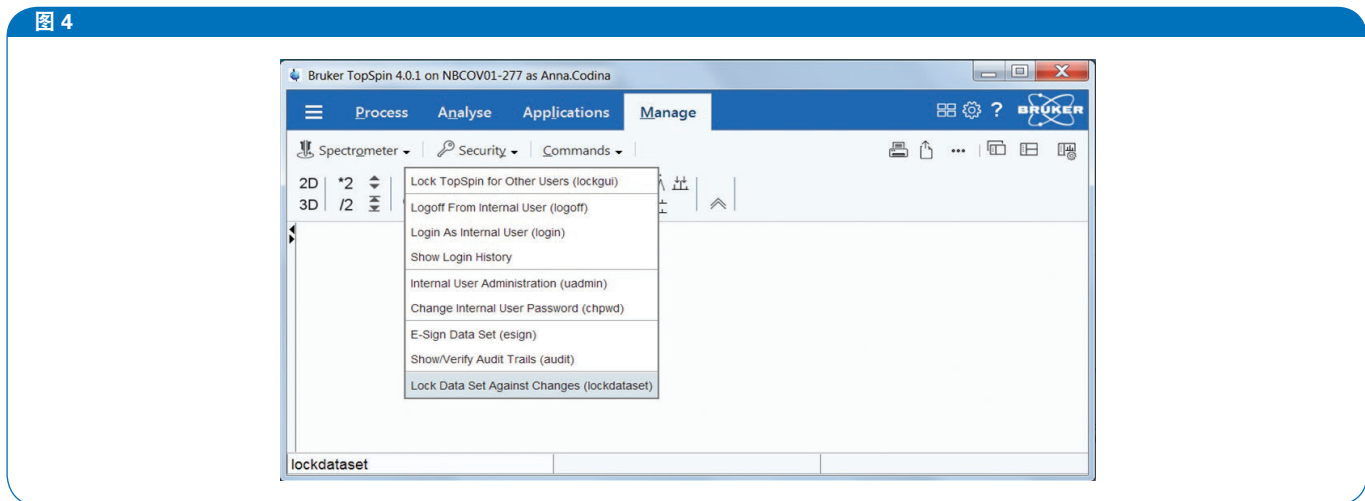


图 5 是一个审计文件的简要示例。在 GxP 模式下的操作过程中，信息不断地被添加到该文件中，它支持可归因原则（因为用户收到清楚的指示），且时间戳支持“同时性”原则。此外，此审核文件受信息摘要算法（Message-Digest Algorithm, MD5）校验保护。

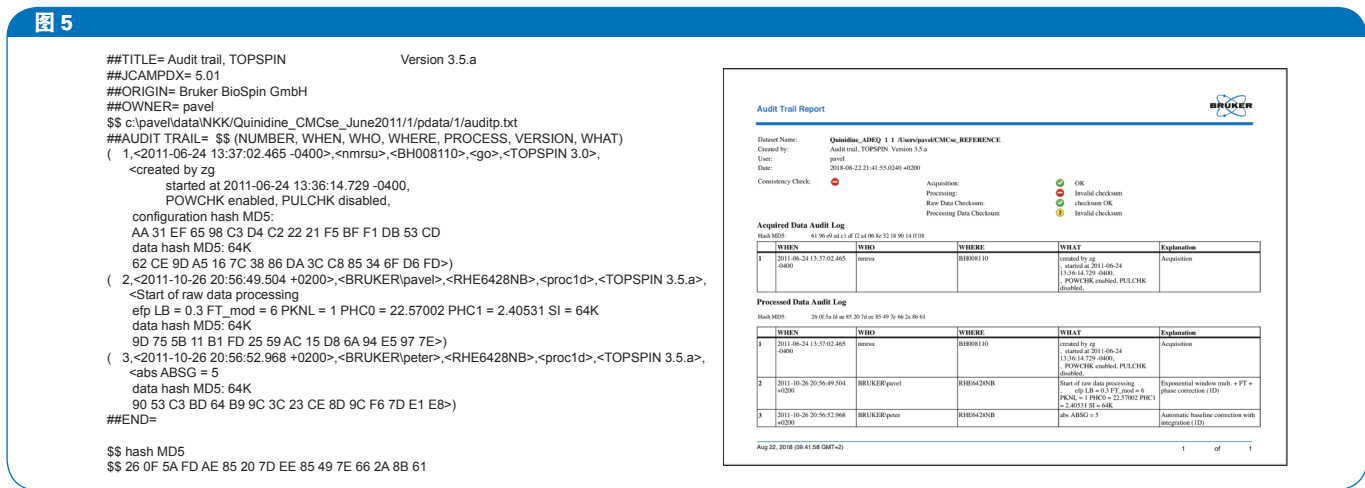


图 6 是用户访问控制的示例，该功能支持软件系统清晰访问控制的一般要求。

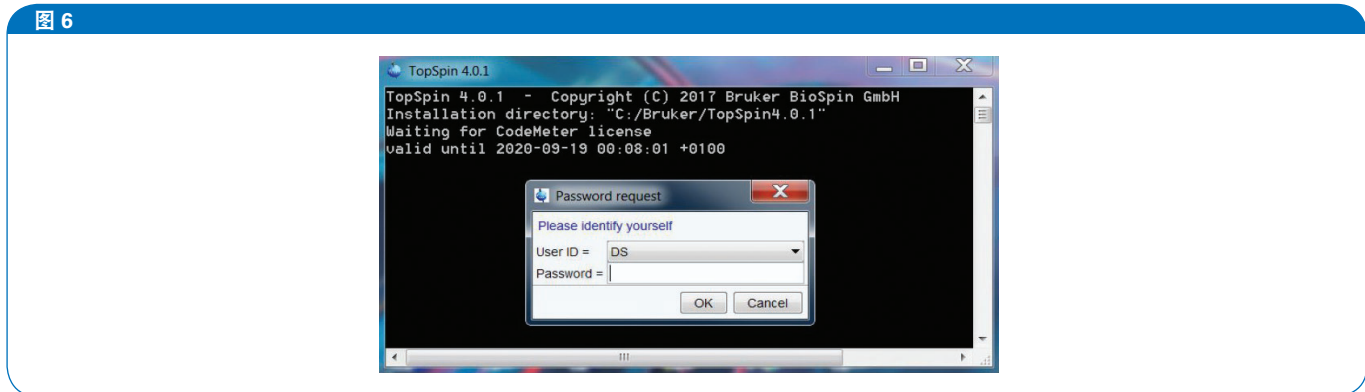
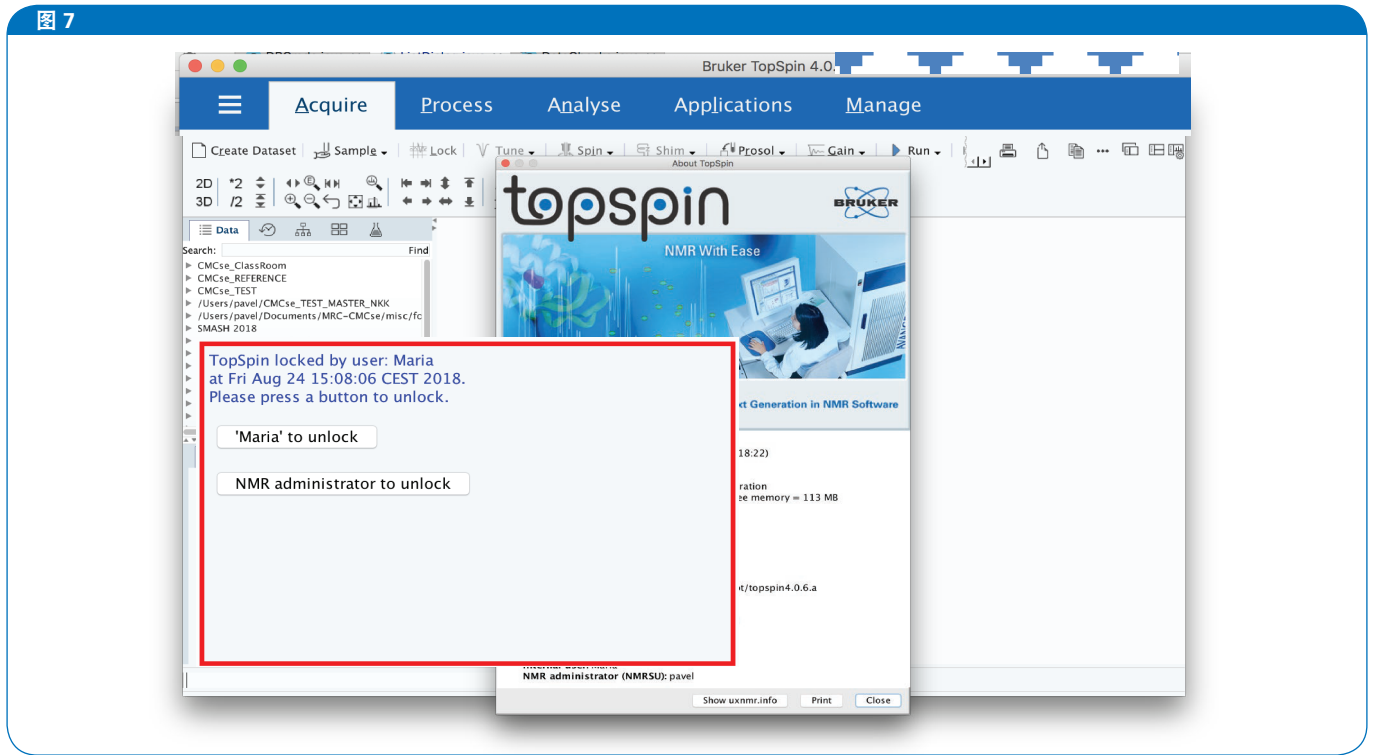


图 7 是已被用户锁定的谱仪接口的示例。



## 结论

总之，预计在制药中使用的 NMR 系统和方法将成为更严格 DI 审查的领域。采用这种技术的公司应该表明存在强大的用户访问控制功能，原始数据集得到充分保护，数据处理顺序清晰可用，数据输出（例如光谱和数字输出）准确无误。本文中的系列小插图是 Bruker BioSpin 软件如何帮助客户实现数据完整性原则的实例。

此外，仪器预计已经过适当的认证，即设计，安装，调试，操作和维护……但仪器认证的要求是另一个问题。

## 参考：

1. Webster, G.K., and Kumar, S., Anal.Chem., 2014, 86, 11474-11480
2. <https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/>。发表于 2018 年 8 月 22 日
3. 英国药品与健康产品管理局 (MHRA) “数据完整性 (DI)” 讨论文件, <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-ongxp-data-integrity>。发表于 2018 年 8 月 22 日
4. 美国食品及药物管理局 (FDA) 《联邦法规》21 章第 11 款参考文件, <https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm125125.pdf>。发表于 2018 年 8 月 22 日