

Application of Stability Research in Drug Quality Control

Caiqin Ge Guijun Liu

Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi, Shandong, 276017, China

Abstract

The stability of drugs is important information in relation to the clinical medication safety. Under normal conditions, with the extension of storage time, the chemical will be degraded, which will lead directly to the effective ingredients reducing and deleterious substance increasing, and the risks to the clinical medication safety. To understand and master the stability information of drugs, not only can relate to the clinical use of drugs, but also can relate to the drug development, production, marketing chain. In this paper, based on the stability experiment of API, the risk assessment and statistical analysis tools were used to evaluate the drug substance change to determine the stability and validity of products, which could provide guidance for quality control and product registration.

Keywords

drug stability; international climate zone; stability test; the regression line

稳定性研究在药品质量控制中的应用

葛彩芹 刘桂军

山东罗欣药业集团股份有限公司, 中国·山东 临沂 276017

摘要

药品的稳定性是关系到临床用药安全的重要信息。通常条件下,随着储存时间的延长,化学药品会出现降解,直接导致有效成分的减少和有害物质的增加,对临床用药安全带来风险。了解并掌握药品的稳定性信息,不仅关系到临床用药,也关系到药品的研制、生产、销售各个环节。论文以原料药的稳定性实验为基础,采用风险评估和统计分析工具,评估原料药的成分变化,为确定产品质量稳定性和有效期,进行产品注册和质量控制提供指导。

关键词

药品稳定性; 国际气候带; 稳定性试验; 回归直线

1 引言

药品的稳定性是指原料药及其制剂保持其物理、化学、生物学和微生物学性质的能力^[1],直接关系着临床用药安全性以及临床疗效,因此药物稳定性研究就显得尤为重要,在药品的整个生命周期内药品稳定性研究已作为药品质量控制研究的主要内容,其与药品质量研究和质量标准的建立紧密相关^[2]。

2 简介

通过设计具体考察试验,可以考察药品的性质在温度、湿度等条件的影 响下随时间变化的规律,为药品的生产、包装、贮存、运输条件和有效期确定提供科学依据,以保障临床用

药安全有效。通过持续稳定性考察可以监测在有效期内药品的质量,并确定药品可以或预期可以在标示的贮存条件下,符合质量标准的各项要求^[3],减少临床用药风险。

3 实验部分

3.1 稳定性试验样品的包装

稳定性样品应当存放在与销售容器相仿的容器中。例如,如果原料药是装在纤维桶内的袋子里销售的,稳定性样品可以包装在同样材料的袋中,放入相似或相同于销售容器的材料的较小的桶中。如果注射剂药物是装在玻璃瓶内并用纸盒进行外包装后销售的,稳定性样品可以包装在同样材料的玻璃瓶中,并放入相似或相同于销售容器的包装材料的较小的纸盒中^[4]。

3.2 稳定性考察条件的选取依据

表 1 国际气候带

气候带	计算数据			推算数据	
	温度 ^① /℃	MKT ^② /℃	RH/%	温度/℃	RH/%
I 温带	20.0	20.0	42	21	45
II 地中海气候、亚热带	21.6	22.0	52	25	60
III 干热带	26.4	27.9	35	30	35
IV 湿热带	26.7	27.4	76	30	70

① 记录温度。

② MKT 为平均动力学温度。

温带主要有美国、北欧、加拿大、俄罗斯；亚热带有美国、日本、西欧（葡萄牙—希腊）；干热带有伊朗、伊拉克、苏丹；湿热带有巴西、加纳、印度尼西亚、尼加拉瓜、菲律宾。中国总体来说属于亚热带，部分地区属湿热带，故长期试验采用温度为温度：(25±2)℃，相对湿度：(60±5)%RH，与美、日、欧国际协调委员会（ICH）采用条件基本是一致的。

3.3 稳定性试验的贮存条件

3.3.1 长期稳定性试验

温度：(25±2)℃。

相对湿度：(60±5)%RH。

长期试验采用的温度是根据国际气候带制定的。

3.3.2 加速稳定性试验

温度：(40±2)℃。

相对湿度：(75±5)%RH。

对温度特别敏感的药物的试验温度可按(25±2)℃、相对湿度(60±5)%RH的条件下进行，时间为6个月。

需-20℃以下储存的药物应视情况而定。

3.3.3 中间条件稳定性试验

温度：(30±2)℃。

相对湿度：(65±5)%RH。

如果在温度：(25±2)℃，相对湿度：(60±5)%RH条件下进行长期试验，而在加速放置条件下的6个月期间的任何时间点发生“显著变化”，则增加中间放置条件下的试验，并对照显著变化的标准进行评价^[5]。除另有规定，中间试验应包括所有试验项目。原料药“显著变化”即指不符合规定。

3.4 试验频率

对于长期试验，试验的频率应足以确定原料药的稳定性状况。一般为第1年每3个月1次，第2年每6个月1次，以后每年1次，直到有效期后1年。

在加速试验放置条件下为期6个月，至少进行包括初次和末次的3个时间点（如0、3、6月）的试验。一般按0、1、2、3、6个月分别检验1次。当加速试验结果产生了显著变化，则应进行中间放置条件试验。

3.5 稳定性试验的取样量

取样量应满足整个试验过程的全部用量的2倍。

3.6 稳定性试验的取样分析时间

按照稳定性试验取样表中规定的取样时间取样分析，如遇特殊情况不能在规定时间内取样分析，要求长期稳定性试验到取样期后7天以内、加速稳定性试验到取样期后3天内必须取样分析。但加速1个月和加速2个月必须按时取样，不得提前或推迟^[5]。

3.7 稳定性试验样品的选择

按照稳定性试验取样表中规定的取样时间取样分析，如遇特殊情况不能在规定时间内取样分析，要求长期稳定性试验到取样期后7天以内、加速稳定性试验到取样期后3天内必须取样分析。但加速1个月和加速2个月必须按时取样，不得提前或推迟。

(1) 进行正式的稳定性研究，应提供至少三批申报批次原料药的稳定性资料，申报批次应是中试规模生产的批次，其合成路线和生产工艺应与最终生产时的相同。用于正式稳定性研究的各批次的总体质量应能代表规模生产时的质量。

(2) 进行企业常规生产产品种的稳定性研究，可根据企业实际生产、变更、验证、注册等需要，对稳定性样品的选择采取不同的方式。

① 正常生产中，一般每年随机选择1个商业化生产批次，作为稳定性考察样品，进行长期稳定性考察。

② 用于变更、验证考察的质量评价，一般选择变更或验证批次中的连续3批，进行加速稳定性考察。

③ 用于注册需要的稳定性质量评价，一般选择连续3个商业化生产批次，进行长期及加速稳定性考察。

3.8 稳定性重点考察项目

原料药的重点考察项目包括形状、熔点、含量、有关物质、吸湿性以及根据品种性质选定的考察项目。

4 实验结果与讨论

4.1 将考察结果进行汇总，未进行完的数据暂不列出

以某产品长期稳定性考察“含量”项目考察的结果为例，

采用数据统计方法,进行产品质量稳定性和有效期的讨论分析。

3.2 推导线性公式

利用 Excel 的数据统计工具,按批为计算单元,以检测结果为 y 值,以检测时间节点为 x 值,推导线性公式 $y=ax+b$ 。

(1) 计算直线的斜率 a

在 Excel 的函数工具中,选择斜率 SLOPE 公式,根据已知 y 值和已知 x 值中的数据点,得到线性回顾直线的斜率 a。

以第 1 批数据为例,得到斜率 $a=-0.0024$,见表 3 回归直线的斜率、截距。

(2) 计算直线的截距 b

在 Excel 的函数工具中,选择截距 INTERCEPT 公式,根据现有的 x 值和 y 值,计算直线与 y 轴的截距 b。

以第 1 批数据为例,得到截距 $b=0.993441433$ 。见表 3 回归直线的斜率、截距。

(3) 根据计算出来的斜率、截距数值,得到各批次的回归线性公式。同时,为便于识读,对部分数据采取四舍五入。

4 结语

4.1 产品质量稳定性的结论

该产品的“含量”合格标准为“ $\geq 97.0\%$ ”,通过以上

的数据分析,各批次在考察期内,稳定性数据均在合格范围内,且变化趋势符合线性规律,无异常波动。

4.2 产品有效期的结论

根据数据分析,该产品在现有的生产控制、包装和贮存条件下,可以保持至少 36 个月的有效期。

回归直线的分析方法,适用于原料药重点考察项目中随时间推移,数值有所变化的质量指标分析,如含量、溶液颜色、比旋度等。对产品质量稳定性的确定,推测产品的有效期具有实际指导意义。

参考文献

- [1] 焦洪. 中国药典 2020 版,通则 9001 原料药与药物制剂稳定性试验指导原则 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [2] ICHQ1a: 新原料药及制剂的稳定性试验 [S].2017.
- [3] ICHQ1e: 稳定性数据评价 [S].2016.
- [4] 药品生产质量管理规范 GMP2010 版 [S].2010.
- [5] 张爱萍,孙咸泽. 药品 GMP 指南 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2011.
- [6] 王军楠,恒旭红,崔鹏. 稳定性研究在药品质量控制中的应用 [J]. 辽宁化工,2014(06):708-710.
- [7] 刘坤,孙怀远. 药品稳定性及其影响因素分析 [J]. 机电信息,2017(11):46-49.

表 2 某产品长期稳定性考察数据

批次	0 月	3 月	6 月	9 月	12 月	18 月	24 月	36 月	48 月
1	99.70%	99.40%	99.30%	99.00%	98.90%	98.60%	98.50%	98.20%	97.50%
2	99.60%	99.50%	99.30%	99.10%	98.50%	98.20%	98.00%	97.80%	97.50%
3	99.60%	99.70%	99.20%	99.10%	99.00%	98.50%	98.40%	98.10%	97.40%
4	99.80%	99.60%	99.30%	99.20%	98.90%	98.60%	98.30%	98.00%	97.50%
5	99.60%	99.60%	99.30%	99.10%	98.90%	98.60%	98.50%	98.20%	-
6	99.40%	99.50%	99.30%	99.20%	98.80%	98.60%	98.40%	98.20%	-
7	99.60%	99.50%	99.30%	99.10%	98.90%	98.70%	98.50%	98.10%	-
8	99.40%	99.50%	99.30%	99.00%	98.90%	98.50%	98.30%	98.00%	-

表 3 回归直线斜率、截距

x	0	3	6	9	12	18	24	36	48	a	b
y	99.70%	99.40%	99.30%	99.00%	98.90%	98.60%	98.50%	98.20%	97.50%	-0.0024	0.9999

表 4 某产品“含量”稳定性考察数据回归直线

批次	0	3	6	9	12	18	24	36	48	$y=ax+b$
1	99.70%	99.40%	99.30%	99.00%	98.90%	98.60%	98.50%	98.20%	97.50%	$y = -0.0024x + 0.9999$
2	99.60%	99.50%	99.30%	99.10%	98.50%	98.20%	98.00%	97.80%	97.50%	$y = -0.0028x + 1.0003$
3	99.60%	99.70%	99.20%	99.10%	99.00%	98.50%	98.40%	98.10%	97.40%	$y = -0.0026x + 1.0009$
4	99.80%	99.60%	99.30%	99.20%	98.90%	98.60%	98.30%	98.00%	97.50%	$y = -0.0028x + 1.0018$
5	99.60%	99.60%	99.30%	99.10%	98.90%	98.60%	98.50%	98.20%	-	$y = -0.0021x + 0.9990$
6	99.40%	99.50%	99.30%	99.20%	98.80%	98.60%	98.40%	98.20%	-	$y = -0.002x + 0.9980$
7	99.60%	99.50%	99.30%	99.10%	98.90%	98.70%	98.50%	98.10%	-	$y = -0.0021x + 0.9990$
8	99.40%	99.50%	99.30%	99.00%	98.90%	98.50%	98.30%	98.00%	-	$y = -0.0022x + 0.9984$