

添加剂及生产条件、正确的配方、保护性的容器,包装材料,存贮条件和建立药物有效期限的研发中,只有进行了药物稳定性试验,才有助于企业研制出具有优良稳定性的药物产品。具体来说,对原料药生产企业而言,在充分了解原料药的物理性质和化学性质的情况下,还必须了解原料药在其它不同条件下的稳定性,从而确定原料药的生产条件、包装及存贮的要求,原料药的有效期以及合适的运输条件。在成品药的研制过程中,企业根据原料药所有的物理和化学性质及原料药生产厂家建立的稳定性数据,选择适当的非活性配剂或添加剂从而得到稳定的配方。然后再对这种配方药进行稳定性的试验,以证明所选用的配剂、添加剂、以及配方的工艺流程能够配制出具有优良稳定性的药物产品。

三、审批药物法规的要求

美国食品药品监督管理局和欧洲各国的药物审批机构规定,不论是原料药或是成品药在进入市场前都必须进行药物稳定性试验,以确保产品的质量以及在有效期内的安全使用。企业在向美国食品药品监督管理局申报的原料药档案(DMF)或是成品药申请档案中必须上报所有药物稳定性的试验数据,因为这些药物稳定性的试验文件和数据都要经过美国食品药品监督管理局的认真审阅。值得提醒的是,向美国食品药品监督管理局申报药物档案中的所有文件,生产记录和数据,在FDA检查官来企业进行现行药物生产质量管理规范的现场检查时,这些申报的资料以及记录和数据都在他们检查的重点范围之内。通常,美国食品药品监督管理局检查官还会对药物稳定性试验的具体操作程序进行现场检查,包括审查如何制定药物稳定性试验的方案,实验室测试的原始数据和检查药物产品在恒温箱中放置情况等。如何进行药物稳定性的试验?美国食品药品监督管理局要求制药企业按照两个指导文件来进行药物稳定性的试验:一是国际协调会(International Conference of Harmonization, ICH)制定的药物稳定性试验的指导文件。按照国际协调会的这个指导文件进行药物稳定性试验不仅能得到美国食品药品监督管理局的认可,同时也能得到欧洲共同体和日本药物审批机构的认可。二是美国食品药品监督管理局制定的药物稳定性试验的指导文件。有关这两个指导文件的条例将在下节中详细介绍。

总而言之,进行药物稳定性试验是药物审批机构的法规要求,同时也是进行优良药物研究与开发不可缺少的关键环节。此外,药物稳定性试验的结果对药物产品的质量和保障消费者的生命健康有着密切的关系。

第二节 药物稳定性试验的实施

制药企业必须进行药物稳定性的试验,这是美国食品药品监督管理局的法规也是国际协调会(ICH)的要求。但企业如何对各类原料药进行稳定性的试验,如何对各种各样的成品药进行药物稳定性的试验才能符合美国食品药品监督管理局的要求?本节将重点介绍如何根据药物稳定性试验的指导文件来制定药物稳定性试验的方案,如何选择和确定对稳定性样品的测试项目,测试的时间点,各类实施条件及强化实验条件等具体内容。

一、药物稳定性实验的指导文件

由于药物稳定性试验的结果与药物产品的质量有着十分密切地关系,为此美国食品药品监督管理局和国际协调会(ICH)都分别制定了药物稳定性试验的指导文件。

美国食品药品监督管理局的指导文件是于1998年6月公布的草案^[1]。它对原料药和成品药的稳定性试验有详细的规定,同时也列出了具体的条件、提供了实例和表格等。值得注意的是,