·药品稳定性研究专栏·

药品加速稳定性模型研究进展

段　丽[1,2],李　娜[1,2],韩　璐[2],杜　颖[2],许　卉[1],谭德讲[2]
(1 烟台大学,烟台 264003;2 国家药品监督管理局化学药品质量研究与评价重点实验室,
中国食品药品检定研究院,北京 102629)

[**摘要**] **目的**:对药品加速稳定性评估模型的研究进展进行综述,寻找更高效、低成本且预测可靠的评估模型。**方法**:药品的稳定性研究是药物开发过程中必不可少的环节。对目前使用的加速稳定性模型,包括Arrhenius,Waterman和Clancy等提出的经典模型从考虑因素、适用范围的广度、实验周期长短和预测的准确性等方面进行优劣性比较。**结果**:经典的Arrhenius动力学模型只考虑到温度的影响,实验周期需3~6个月甚至更长,适用范围窄,仅对不足50%化学物质的稳定性能做出正确预测;而Waterman和Clancy提出的预测模型综合考虑到温度和湿度2个因素对稳定性的影响,经严格的实验设计后,实验周期仅需2~3周,其中Waterman的模型能拟合近71%的温湿度影响因素的稳定性研究,而Clancy的模型几乎能拟合全部温湿度影响因素的稳定性研究,且对有效期的预测比Waterman的模型准确性更高。**结论**:Clancy模型是目前更高效、低成本且预测可靠的评估模型;但Waterman模型比Clancy模型应用更广泛。

[**关键词**] 加速稳定性;Arrhenius公式;数学模型;有效期;化学动力学;化学热力学
[**中图分类号**] R943　　[**文献标志码**] A　　[**文章编号**] 1003-3734(2021)21-1990-08

Progress on the study of drug accelerated stability model

DUAN Li[1,2], LI Na[1,2], HAN Lu[2], DU Ying[2], XU Hui[1], TAN De-jiang[2]
(1 *Yantai University*, *Yantai* 264003, *China*; 2 *Key Lab for Quality Research and Evaluation of Chemical Drug*, *National Medical Products Administration*, *National Institutes for Food and Drug Control*, *Beijing* 102629, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To review the progress on the study of drug accelerated stability models and search for a more efficient, lower-cost and more reliable model. **Methods**: The study of drug stability is an indispensable step in the process of drug development. The advantages and disadvantages of the currently used accelerated stability models (ASMs), including classical Arrhenius' model, Waterman's model and Clancy's models, are compared from the aspects of factors for consideration, extensiveness of suitable application for drug substances, length of experimental period and accuracy of prediction. **Results**: There is only the effect of temperature which is considered in the classical Arrhenius' model, the experimental period is 3~6 months and even more and the range of application is narrow in this model that only less than 50% of drug substances could be used to predict the stability correctly. The effects of temperature and humidity on stability are taken into account in the Waterman's model and Clancy's models. The experimental period needs only 2~3 weeks, in which nearly 71% of the stability of the temperature and humidity influencing factors could be interpreted by Waterman's model, while almost all of them could be interpreted by Clancy's model, and the accuracy of prediction is higher than that of Waterman's model. **Conclusion**: Clancy's

[**基金项目**] 中国食品药品检定研究院重点实验室建设项目
[**作者简介**] 段丽,女,硕士研究生,主要从事药品稳定性及有效期预测方向研究。E-mail:18660581381@163.com。
[**通讯作者**] 谭德讲,男,主任技师,主要从事药品质量的技术监管与统计分析应用研究。联系电话:(010)53851581,E-mail:tandj@nifdc.org.cn。

model is more efficient, lower-cost and more reliable model than the current model; but the Waterman model is more widely used than the Clancy model.

[**Key words**] accelerated stability; Arrhenius equation; mathematical model; shelf life; chemical kinetics; chemical thermodynamics

确定药物原料和制剂的稳定性是药物开发过程中的关键环节之一,各国药品监督管理机构[1-2]以及人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)都有明确要求[3]。稳定性试验的目的是提供药物原料或制剂在各种环境因素如温度、湿度和光等条件影响下,其质量随时间变化的情况,并且由此建立原料药或制剂的有效期(shelf life)以及确定贮存条件等[3]。

稳定性研究根据应用条件和处理方式分类,有实时稳定性研究(real-time stability study)和加速稳定性研究(accelerated stability study)[4]。实时稳定性研究是一种长期惯用的留样实验法,可分为长期稳定性研究和运输稳定性研究。长期稳定性研究最大的特点是其能完全反映实际情况,但该法只能提供留样实验时间以内的稳定性数据,不宜用来预测未来的稳定情况,且实验周期较长。加速稳定性研究通过化学动力学方法在较短时间内预测稳定性,并能帮助了解产品性质[5]。为了避免使用长期稳定性试验需要较长时间,减少药品的开发时间和降低开发成本,科研工作者一直在探索建立如何基于加速稳定性数据来准确预测药物有效期。

能否准确预测药品的稳定性或有效期,一直是加速稳定性模型研究的重点。本文首先对近几年加速稳定性研究进展进行简单介绍;其次对加速动力学模型中的经典的 Arrhenius 模型法、Waterman 模型法以及 Clancy 模型法进行阐述,并从考虑因素的多少和建模方式、实验周期长短、模型适应范围和预测准确性等方面进行比较,从中找出最优模型,以便对药品行业的稳定性研究者有所帮助,能更快速、科学地选择具可靠预测能力的加速稳定性模型。

1 加速稳定性模型研究进展

稳定性研究从 1889 年 Arrhenius 的研究即已开始,经历了一个漫长的过程。20 世纪 90 年代中期至 2000 年代初期,ICH 通过一系列协调,发布了一系列关于稳定性研究的指导原则[3,6-9],对稳定性研究有着显著的促进作用。近 20 多年来,加速稳定性实验从传统的等温加速实验,发展至非等温加速实验,再至非等温非等湿加速实验研究[10]。在这个发展过程中,计算机建模技术也被制药行业运用起来,有许多加速稳定性模型(accelerated stability model, ASM)被用于预测药品的稳定性和计算有效期,表 1 给出了稳定性研究中一些重要阶段,特别是近 20 年来重点关注的有关加速稳定性模型方面的文献汇总。

表 1 近 10 年加速稳定性模型汇总

年份	作者	模型
1889	Arrhenius[11]	Arrhenius 方程
1977	Genton 等[12]	三参数法评估温湿度对硝西泮分解的单独和联合影响(首个温湿度效应耦合)
2001	Shao 等[13]	两阶段线性回归确定冷冻药物保质期的方法
2002	Rodante 等[14]	(仅考虑温度的)等温和非等温等转化法
2002	Robert 等[15]	二次多项式降解模式的加速稳定性模型
2005	Khawam 等[16]	固体药物降解动力学模型
2006	Oliva 等[17]	等温和非等温动力学模型
2007	Waterman 等[18]	采用湿度修正的 Arrhenius 方程结合等转化方法预测稳定性
2008	Chen 等[19]	药物稳定性数据的贝叶斯分层建模
2012	Oliva 等[20]	针对多肽稳定性研究的数据模型
2016	Naveršnik 等[10]	湿度修正的 Arrhenius 方程,使用“参考条件法”的统计方法
2017	Clancy 等[21]	多反应曲线模型
2018	Faya 等[22]	贝叶斯方法估计有效期(液体药物制剂温度影响效应)
2019	Yu 等[23]	多元混合效应动力学模型

2 经典 Arrhenius 模型

1889 年 Arrhenius[24] 提出了一个描述化学反应速率(k)与反应温度(T)关系的公式,即 Arrhenius 公式(1),也可表示为公式(2):

$$k = Ae^{-Ea/RT} \quad \text{公式(1)}$$

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R} \cdot \frac{1}{T} \quad \text{公式(2)}$$

式中 k 为化合物的降解速率,是反应变化量($|C_0 - C_t|$)的函数与反应时间(t)的比值,当反应呈零级、一级和二级反应时,分别为 $|C_0 - C_t|$,$\ln(C_0/C_t)$ 和 $(1/C_0 - 1/C_t)$ 与 t 的比值[24];A 为频率因子,表明分子发生碰撞的频率;E_a 为化合物的反应活化能,以 $J \cdot mol^{-1}$,$kJ \cdot mol^{-1}$,$cal \cdot mol^{-1}$ 或 $kcal \cdot mol^{-1}$ 为单位;R 为理想气体常数,为 8.314 $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$;$T$ 为绝对温度,以开尔文 K 为单位,T = 摄氏温度 +273.15。

由公式(2)可见,反应速率的对数 $\ln k$ 与绝对温度的倒数 $1/T$ 呈线性关系,其斜率为 $-E_a/R$,截距为频率因子的自然对数 $\ln A$。

传统的加速稳定性研究是在一组固定的温度下进行的,即等温法(如表 2 所示)。采用基于化学反应动力学的加速老化方法和 Arrhenius 公式(化学热力学)结合,从几个不同的温度和短期阶段得到的数据,估计储存条件下的降解速率,从而预测该物质的有效期,具体示例见表 2。

表 2 加速老化示例:温度和暴露时间[4]

实验条件	温度/℃	暴露时间/个月
1	4	0,1,2,3,6,12
2	20	0,1,2,3,6,12
3	40	0,1,2,3,6,12
4	70	0,0.5,1

该经典模式包括以下步骤:① 估计每个温度下的降解率,假设降解反应为一级反应时根据公式(3)求解 k。② 将降解率与温度相关联,公式(2)中 A 和 E_a 被求解出,从而可外推得到预期储存温度下 K_1。③ 预测预期储存温度下的稳定性,将 K_1 代入公式(4)得到 该温度下的主成分降解(或降解杂质生成)数学模型,求解出该模型 95% 置信区间,95% 置信限与建议的规格限度相交的第一时间点即为药物产品的有效期[4,22]。

一级反应的反应速率

$$k_{(T)} = \frac{\ln \frac{C_0}{C_t}}{t} \quad \text{公式(3)}$$

$$\ln c_t = \ln c_0 - k_{(T)} t \quad \text{公式(4)}$$

C_t 为分析主成分(或降解物)在 t 时间的含量;C_0 为初始测量值;$k_{(T)}$ 为实验绝对温度 T 下的降解速率;t 为反应时间段。

传统的加速稳定性试验研究中,提供的数据用经典 Arrhenius 模型来预测稳定性[3-4]。其公式可理解为降解量的函数 $\Delta C = t \cdot Ae^{\frac{-E_a}{RT}}$,实验方案简单,数学模型简易,但其有如下缺陷:① 实验周期长,效率低,通常至少需要 3 个月。② 经典的 Arrhenius 模型适用于简单体系中发生的简单反应动力学(如零级反应、一级反应等),但实际上药物的降解机理非常复杂,简单的反应动力学并不能很好地进行正确拟合。③ 湿度和光照对药物产品降解也具有影响,但目前仅考虑了温度的影响,未考虑到湿度和光照与温度项共同量化。④ 进行外推的前提是 Arrhenius 行为呈线性,但当在实验温度下发生相变、pH 变化等导致反应速度的改变时,表现出非线性 Arrhenius 行为,使得外推有效期不准确。

3 Waterman 加速稳定性模型

由于药物降解受多因素影响,机理复杂,许多药品原料和制剂的降解不能遵循简单的动力学原理,因此基于经典 Arrhenius 模型的简单预测在多数情况下很不准确;此外,很多药物都具有湿度敏感性,这在经典的 Arrhenius 公式中并没有考虑。

2007 年 Waterman 等[18] 在 Arrhenius 热力学公式的基础上,增加了对药品另一重要影响因素即湿度(relative humidity,RH),提出了相应的校正公式,同时为了避免复杂的降解机理影响,提出使用等转化的方法计算药物有效期。这是目前报道和应用最多的加速稳定性模型[26-30]。

3.1 经湿度校正的 Arrhenius 公式 湿度对药物降解具有影响,可使药物形式发生变化(如形成水合物)或产生增塑作用(溶解,影响分子运动活跃程度)而影响降解速率。Waterman 等[31] 认为相对湿度不改变降解机制,而是影响碰撞频率,由此提出经湿度校正的 Arrhenius 公式,表示为指数公式(4)和线性公式(5)[32]。

$$k = Ae^{(-Ea/R \cdot T) + B(RH)} \quad \text{公式(5)}$$

$$\ln k = \ln A - E_a/(R\cdot T) + B(\mathrm{RH}) \qquad \text{公式(6)}$$

其中 k 为降解速率；A 为频率因子；E_a 是反应活化能；R 是理想气体常数；T 为绝对温度；RH 为相对湿度；B 为湿度敏感因子。

该公式补偿了 RH 对反应速率的影响，B 反映了等温实验中 k 随 RH 的增加呈指数增长，Waterman 团队认为湿度敏感度是由物理效应（塑化）主导的，对于液体制剂，B 值等于 0；此外，温度和湿度的影响是独立的，B 值一般与温度无关。该公式适用于产品暴露于指定的相对湿度的条件下，由公式(5)可知降解量 $\Delta C = t\cdot Ae^{\frac{-E_a}{R\cdot T}+B(\mathrm{RH})}$。

3.2 等转化原理计算有效期[32] 所谓等转化，即将不同加速条件下的物料都放置降解至规格限（specification limit）。与以往关注降解速率不同，此处强调达到规格限（C_d）的时间（即等转化时间，t_{iso}）。对于可以用降解速率来表征的过程，等转化时间是达到规格限的降解量 ΔC（$\Delta C = |C_0 - C_d|$）除以降解速率，如公式(7)所示：

$$t_{iso} = \frac{\Delta C}{k} = \frac{|C_0 - C_d|}{k} \qquad \text{公式(7)}$$

使用等转化原理，无需考虑反应动力学形式，每个实验条件下的降解速率将具有来自不同状态的相同贡献，会使许多在高温下表现出异常行为的药品体系遵循 Arrhenius 关系，从而允许使用经校正的 Arrhenius 公式进行更精确的温度外推[29]，降解动力学模型可表示为公式(8)[18]：

$$\ln k' = \ln A - E_a/(R\cdot T) + B(\mathrm{RH}) \qquad \text{公式(8)}$$

其中 k' 为到达产品规格限的降解量 ΔC 除以等转化时间（t_{iso}），特定温湿度下的等转换时间即为该条件下的有效期。但在实践中，等转化时间点是未知的，Waterman 提出了 3 种方法来计算等转换时间，其中将规格限括起来，即只使用接近规格限的 2 个测量点内插或外推到规格限的时间，可提供最佳预测。

为了明确上述模型各参数，实验过程中使用的药品应充分暴露于设定条件下的相对湿度中。对于已包装产品，由于包装内湿度与环境湿度不一致，这时，应将得到的降解模型与药品包材湿气透过率（moisture vapor transmission rate，MVTR）模型以及药品的水分吸湿等温线结合[33]，来模拟预测其稳定性，计算产品的有效期。

4 Clancy 加速稳定性模型

2017 年，Clancy 等[21]在研究中发现 Waterman 提出的模型将湿度作为指数参数处理会高估接近于零浓度水的反应速率，且等转化法的使用条件比较苛刻，利用 NIST 数据库[34]进行了实际验证大约只有 71% 的物质降解符合。为此，Clancy 等基于 Arrhenius 热力学公式，考虑受温度和湿度影响的物质降解，提出了不同反应曲线的模型，并通过筛选模型的方式，进一步改进拟合评价模型，使其符合更多数药物降解。

4.1 湿度的影响 Clancy 等[20]在研究中发现，水最好作为动力学模型中的反应物处理，可表达为公式(9)：

$$\frac{d\alpha}{dt} = k[H]^{N_1} \qquad \text{公式(9)}$$

$d\alpha$ 代表反应变化量；dt 代表反应时间；k 为降解速率；N_1 代表湿度敏感因子，是湿度项的拟合指数；H 指水活度，具有 2 种形式，即 RH 和水蒸气压（vapor pressure，VP）形式；当反应由液态水分子驱动时水活度可表达为 RH 形式，反应由气态水分子驱动时水活度可表达为 VP 形式，VP = RH × 该温度下的饱和蒸气压（E_w）÷100。

将公式中的降解速率 k 由 Arrhenius 公式展开并进行积分和一系列转换处理即可得到最简单（a 相对于时间呈线性）的一个线性公式(10)：

$$\alpha = k_1\cdot\exp\left(\frac{-k_2}{T+273.15}+\frac{k_2}{T_{ref}}\right)\cdot(H)^{N_1}\cdot\Delta t + C \qquad \text{公式(10)}$$

公式中各参数的意义同表 3。该式采用实验所用温度的平均绝对温度（T_{ref}）作为校正，降低了 k_1 和 k_2 之间的相关性，允许对这些参数进行更稳健的估计。

4.2 降解动力学模型计算有效期 在许多情况下，降解速率不仅仅随时间保持恒定；由于药品有效期关注的转化程度低（降解产物增量一般为 0.2% ~ 1%，主成分损失一般为 5% ~ 10%[35]），Clancy 经研究后，简化表达为 5 类曲线模型，从而囊括各种类型的降解曲线，见表 3。

表 3 加速稳定性动力学模型[21]

模型名称	公式	限制	拟合参数
A:指数减速模型	$\alpha = C + K_3 \cdot (1 - \exp(K_1 \cdot \exp(\frac{-K_2}{T+273.15} + \frac{K_2}{T_{ref}}) \cdot H^{N_1} \cdot \Delta t))$		4
B:减速模型	$\alpha = C + K_1 \cdot \exp(\frac{-K_2}{T+273.15} + \frac{K_2}{T_{ref}}) \cdot H^{N_1} \cdot \Delta t^{N_2}$	$N_2 < 1$	4
C:线性模型	$\alpha = C + K_1 \cdot \exp(\frac{-K_2}{T+273.15} + \frac{K_2}{T_{ref}}) \cdot H^{N_1} \cdot \Delta t$		3
D:加速模型	$\alpha = C + K_1 \cdot \exp(\frac{-K_2}{T+273.15} + \frac{K_2}{T_{ref}}) \cdot H^{N_1} \cdot \Delta t^{N_2}$	$N_2 > 1$	4
E:指数加速模型	$\alpha = \exp(C) \cdot \exp(K_1 \cdot \exp(\frac{-K_2}{T+273.15} + \frac{K_2}{T_{ref}}) \cdot H^{N_1} \cdot \Delta t)$		3

α:杂质水平,主成分损失或物理转化程度的测量值;H:代表水活度,用大气测量的蒸气压或相对湿度(无量纲)表示;K_1:参考温度(T_{ref})下拟合的频率因子,即 A;K_2:拟合的活化能除以气体常数 R,表示为 E_a/R,单位 K^{-1};K_3:限速试剂反应类型中,时间为无穷大时,降解物的渐近限度;T:实验温度,单位℃;T_{ref}:实验研究中所有温度的平均值,单位是开尔文;C:测定的初始杂质含量或感兴趣的其他初始响应值;N_1:湿度敏感因子,湿度项的拟合指数;N_2:时间效应常数,拟合时间对降解率的非线性影响

表 3 中可得到 4 种不同的模型表达公式(因为模型 B 和模型 D 有相同的公式,只是时间的指数 N_2 值不同),根据物质对湿度的影响主要受 RH 还是 VP 影响,可形成 8 个模型。通过对加速稳定性试验的数据拟合,根据模型适用统计量和科学经验,从而找出更可靠的拟合模型,进而预测有效期。同时,采用参数自举法(bootstrap)来对模型的不确定度进行评估,可确保根据实验数据计算出参数的置信区间[17]。

与 Waterman 模型相同,拟合模型时需将药品充分暴露于设定的相对湿度下;对于包装产品,将降解模型与 MVTR 模型以及产品的水分吸湿等温线相结合,即可计算储存条件下的有效期。

5 3 种模型的优劣性比较

上面简要介绍了经典 Arrhenius 动力学以及 Waterman 和 Clancy 提出的模型和计算原理,以及如何运用模型来预测药物长期稳定性(有效期)。上述 3 种加速稳定性模型进行综合比较见表 4。

表 4 3 种模型比较[18,21]

参数	Arrhenius 模型	Waterman 模型	Clancy 模型
出现时间	1889	2007	2017
考虑因素	温度	温度 + 湿度	温度 + 湿度
模型特点	仅关注温度影响因素;降解仅与指数为 1 的 Δt 有关	湿度:RH 作为影响频率因子的指标建模为 $e^{B(RH)}$;降解仅与指数为 1 的 Δt 有关	湿度:RH 和 VP 作为模型反应物参与建模为 H^{N_1};降解与 Δt 的不同指数有关
实验条件	较温和 + 产品	极端 + 未包装产品	温和 + 未包装产品
实验周期	≥3 个月	2 ~ 3 周	2 ~ 3 周
适用范围	不足 50%	71%(有 28.9% 与时间呈指数函数关系)	基本囊括全部温湿度影响因素的稳定性研究
有效期计算	直接外推	等转化方式(模型结合产品包装)	采用实验平均温度进行校正(模型结合产品包装)
预测准确性(药物"N"示例)	—	68.2%	86.5%

5.1 模型考虑的因素广度 药物稳定性主要受药品自身特性(包装形式、药品 pH 和处方等)和存储条件(温度、湿度、光照)的影响[3],经典的 Arrhenius 动力学模型主要考虑了温度对药物稳定性的影响;Waterman 和 Clancy 模型则综合考虑了温度和湿度的双重影响。

但后二者对湿度的拟合又有区别,Waterman 对湿度仅考虑了相对湿度这一种形式,认为湿度敏感

度是由物理效应(塑化)主导的,影响分子运动活跃程度,对相对湿度项建模为 $e^{B(RH)}$,可以看出降解速率随 RH 的增加呈指数增长,将湿度作为一个指数参数处理;而 Clancy 则考虑了相对湿度和水蒸气压 2 种形式,建模为 H^{N_1},是将其作为反应物(因素)处理的,增加了湿度指标的不同情形下的模型拟合优度。Waterman 模型将湿度作为指数参数处理时,因为指数函数不能为 0,并且只能随着 RH 的减小而接近 1,因此,对于接近 0 的 RH,预测的反应速率不能接近 0,高估了降解速率;而 Clancy 模型将其作为反应物处理时,动力学模型能够接近 0,从而能做出更准确的预测。

5.2 实验周期和条件 经典 Arrhenius 模型,实验温度条件少[如 ICH Q1(R2)加速稳定性试验采用单条件法[3]],为了做出更加准确的预测,通常会采用较长的加速时间,实验周期一般至少需要 3 个月,实验温度根据试验需求,可直接使用包装的产品进行实验。而 Waterman 和 Clancy 提出的模型和评价方式,实验周期短,一般需要 2 ~3 周,实验设置温度湿度值较高,大大加快了加速稳定性试验进程,效率明显提高,2 种模型实验时药品应充分暴露于设定的条件中,即在一定温度湿度下敞开放置,以精确考察湿度的影响。

但 Waterman 提出的等转化方法,实验中的每个样品最好都应被破坏到规格限度(否则需要对未达到规格限度的样品进行外推计算等转化时间,增加误差),而在每个温度和湿度条件下什么时候会达到规格限度是未知的,因此会采用较极端的湿度和温度进行研究,但与此同时,在较高温度下进行的实验也有可能促进相变引起降解速率的变化,因此导致产生预测误差。而 Clancy 模型,样品无需被破坏到规格限即可对数据进行很好的拟合预测,相对于等转化方法实验条件较温和,避免出现相变现象,减少预测误差。

5.3 适用范围 由于药物降解机理复杂(如发生二次降解,自催化反应等),许多产品的降解过程,并非完全遵循降解率与绝对温度倒数的直线关系。在 Waterman 团队的研究中,发现有超过 50% 的药物没有遵循简单的线性关系;故认为使用经典的 Arrhenius 模型,只有不到 50% 的产品适用[29]。因此 Waterman 模型采用等转化的方式进行稳定性预测,解决了非线性降解动力学问题,该法在由于次级降解导致动力学不遵循特定顺序的情况下特别有效[22]。Clancy 等[21]在对葛兰素史克公司的 537 个药物加速实验的数据库中,发现有 155 个实验是时间项上的幂函数模型,建模时 Clancy 模型既包含了降解量与时间呈线性关系,也包含了与时间呈幂函数关系,在使用过程中无需考虑药物降解动力学顺序,可直接进行拟合,基本能很好拟合全部温湿度影响因素的稳定性研究。由此可见,经典 Arrhenius 动力学模型适用范围最窄,Waterman 模型次之,Clancy 模型基本能很好拟合全部温湿度影响因素的稳定性研究。

5.4 有效期预测的准确性 经典 Arrhenius 模型,可直接预测药物稳定性,方法简便。但该模型仅考虑温度的影响,并且假设反应为简单反应动力学(如零级、一级)进行拟合;而药物实际降解情况远比其复杂,故大部分情况下,计算所得有效期与实际的长期有效期数据比较,其准确性相对较低。

Waterman 模型和 Clancy 模型需要结合 MVTR 模型以及产品的水分吸湿等温线预测稳定性。两模型均考虑到温湿度两因素的影响,并且无需假设反应动力学级数,基于微分公式获得温度和湿度对降解的影响,能更加准确反映药物实际降解情况,预测准确性相对于经典 Arrhenius 模型较高。

Waterman 模型采用等转化时间来计算产品有效期,分析人员只需考虑反应所需的时间,以通过改变储存条件和储存时间达到主成分或降解物质的规格限,这种方法在存在二次降解导致动力学不遵循特定顺序的情况下特别有用[19]。但计算包装产品储存条件下的有效期时,包装内湿度是关于时间的函数,代入模型并预测失效时间;这会引入该时间段内该值的未知误差[21]。而 Clancy 模型采用实验平均绝对温度进行校正来计算有效期,通过贝叶斯信息标准(BIC)等模型拟合的评估参数来选择最优模型,避免了 Waterman 模型的上述误差。在采用上述 2 种方法对同一产品主成分含量进行预测的结果与该产品实际有效期结果相比,两者预测有效期均在实际有效期下,即产品安全性皆能保障,其中 Waterman 模型的结果与实际偏离 30.2%,Clancy 模型与实际偏离 13.5%[21],单从上述例子 Clancy 模型的有效期预测准确性更高。

6 结论与讨论

在制药行业,药品有效期的评估旨在为消费者提供高度的信心——相信药物在适当的储存条件下可以保持其效力(strength)、质量(quality)和纯度

(purity)[22]。因此在药品的开发和最终商业化过程中,进行稳定性研究确定有效期是不可或缺的步骤。对于研发部门而言,寻求一种能在较短时间内获得稳健可靠的产品有效期,不仅可以提高研究的效率,而且可以减少人力物力的成本投入,故研究并选择使用一种科学的加速稳定性模型是一项至关重要的工作[36]。

6.1 加速稳定性研究实验过程中应考虑的问题 在稳定性研究的过程中,需注意以下几点:① 实验设置的条件:设定温度和湿度应不使样品发生相变,遵循与温度倒数的指数依赖关系。② 设定有效期是使用降解产物形成还是原料药损失为依据:计算药品的有效期时会涉及一定程度的不确定度,为了提高有效期测定的精度,需要提高实际测量的精度,对于前者,微小的绝对变化可能会导致重大的相对变化,通过降解产物形成而不是原料药的损失设定的有效期的精确度通常更高[32]。③ 统计方法在分析稳定性数据中的重要性:为减小预测的不确定度,确保根据实验数据计算出的参数的准确性,需要运用一定的统计方法,如 Waterman 模型和 Clancy 模型法中分别使用了蒙特卡罗(Monte Carlo)和自举法来计算误差(置信区间)[18,21]。

6.2 模型比较和应用概况 通过对上述加速稳定性计算模型历史演化和优缺点比较,可以发现 Arrhenius 公式是最早、最广泛使用的经典动力学模型,它仅考虑了温度影响因素,通过温度、降解量和时间三者的关系,推导出实际储存条件下预测其稳定性(有效期)[10]。而 2007 年 Waterman 等[18]提出的采用"等转化(isoconversion)"原理和经湿度校正的 Arrhenius 公式即简称 Waterman 模型法,已成功应用于固体、液体,特别是多肽等复杂药物稳定性研究,目前在制药行业获得较广泛的认可[37]。而 2017 年 Clancy 等[18]提出的以湿度为反应因素,经 8 种模型筛选的最优拟合动力学公式即 Clancy 模型法,在葛兰素史克公司内部使用,经大量实验数据验证,符合绝大多数药物降解稳定性预测[21]。

从模型角度而言,Clancy 模型法适用性更好,预测准确度更高。但由于 Waterman 模型使用的等转化方法主要关注产品接近降解限部分的数据,意味着该模型可以预测温湿度影响下与时间呈非线性关系的药物降解动力学。

根据国际药物开发创新与质量联盟(International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development,IQ)小组成员 Williams 等[38]在 2017 年的一项关于基于风险的预测稳定性工具运用的调查,发现在制药行业中,Waterman 模型已经得到广泛的应用和关注,目前在小分子药物领域,已经有 18 家企业使用了该方法,并成功应用于药品申报;而 Clancy 模型基本只在葛兰素史克公司内部使用,具体的应用报道文献较少[38]。

此外对于 Waterman 模型,可以使用 FreeThink 公司开发的 ASAPprime® 软件[37],该软件已非常成熟,并且有其他作者成功地应用统计软件 JMP 进行建模[30];而对于 Clancy 模型目前没有专门的软件,但应用 JMP 以及 SAS 软件也可成功建模[21]。ASAPprime® 软件允许药物分析科学家在没有正式统计学培训的情况下进行 ASAP 稳定性建模,可更好地帮助从事新产品有效期和稳定性评估的研发者和监管审评者提高效率。

6.3 加速稳定性研究与长期稳定性研究之间的关系 使用科学的加速稳定性模型加上合理的实验设计,可以在没有长期数据的情况下进行可靠的稳定性预测,并且正在被用来设定原料药的初始复测期(initial retest period)、药物制剂初始有效期以及支持工艺/配方改变后的等效性或评估包装改变后的稳定性风险[39]。但产品的长期稳定性才是金标准,应使用注册或批准后应用的长期稳定性数据验证加速稳定性模型。这方面 Waterman 模型已经被相当多的制药企业应用,进行了预测-长期稳定性的比较;Clancy 模型则未发现更多文献的相关报道。

[参 考 文 献]

[1] 国家食品药品监督管理总局. GPH6-1 化学药物稳定性研究技术指导原则[S]. 2005.

[2] Food and Drug Administration. Guidance for industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products[S]. 2013.

[3] ICH Q1A(R2). Stability Testing of Drug Substances and Products[S]. 2003.

[4] ISO GUIDE 35: Reference materials-Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability[S]. 2017.

[5] 缑慧君, 杨滢, 任杰, 等. 大黄素、大黄酚标准溶液有效期的研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(24): 4892-4899.

[6] ICH Q1B. Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products[S]. 1996.

[7] ICH Q1C. Stability Testing for New Dosage Forms [S]. 1996.

[8] ICH Q1D. Bracketing and matrixing Designs for stability testing of new drug substances and products [S]. 2002.

[9] ICH Q1E. Evaluation for Stability Data[S]. 2003.

[10] NAVERŠNIK K, JUREČIČ R. Humidity-corrected Arrhenius equation: The reference condition approach[J]. *Int J Pharm*, 2016, 500(1-2): 360-365.

[11] ARRHENIUS S. Über die Reaktionsgeschwindigkeit bei der inversion rohrzucker durch Säuren[J]. *Zeitschrift für Physikalische*

Chemie,1889,4(1):226 – 248.
[12] GENTON D, KESSELRING UW. Effect of temperature and relative humidity on nitrazepam stability in solid state[J]. *J Pharm Sci*, 1977, 66(5): 676 – 680.
[13] SHAO J, CHOW SC. Two-phase shelf-life estimation[J]. *Statist Med*, 2001, 20(8): 1239 – 1248.
[14] RODANTE F, VECCHIO S, TOMASSETTI M. Kinetic analysis of thermal decomposition for penicillin sodium salts: model-fitting and model-free methods[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2002, 29(6): 1031 – 1043.
[15] MAGARI RT, MURPHY KP, FERNANDEZ T. Accelerated stability model for predicting shelf-life[J]. *J Clin Lab Anal*, 2002, 16(5): 221 – 226.
[16] KHAWAM A, FLANAGAN DR. Complementary use of model-free and modelistic methods in the analysis of solid-state kinetics[J]. *J Phys Chem B*, 2005, 109(20): 10073 – 10080.
[17] OLIVA A, LLABRÉS M, FARIÑA JB. Data analysis of kinetic modelling used in drug stability studies: isothermal versus nonisothermal assays[J]. *Pharm Res*, 2006, 23(11): 2595 – 2602.
[18] WATERMAN KC, CARELLA AJ, GUMKOWSKI MJ, *et al*. Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms[J]. *Pharm Res*, 2007, 24(4): 780 – 790.
[19] CHEN J, ZHONG J, NIE L. Bayesian hierarchical modeling of drug stability data[J]. *Stat Med*, 2008, 27(13): 2361 – 2380.
[20] OLIVA A, FARIÑA JB, LLABRÉS M. An improved methodology for data analysis in accelerated stability studies of peptide drugs: practical considerations[J]. *Talanta*, 2012, 94: 158 – 166.
[21] CLANCY D, HODNETT N, ORR R, *et al*. Kinetic model development for accelerated stability studies[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18(4): 1158 – 1176.
[22] FAYA P, SEAMAN JW JR, STAMEY JD. Using accelerated drug stability results to inform long-term studies in shelf life determination[J]. *Stat Med*, 2018, 37(17): 2599 – 2615.
[23] YU BB, ZENG LM, YANG H. Multivariate mixed-effects kinetic models for multiple correlated quality attributes from accelerated stability studies[J]. *Stat Biopharm Res*, 2019, 11(2): 175 – 181.
[24] SMITH IWM. The temperature-dependence of elementary reaction rates: beyond Arrhenius[J]. *Chem Soc Rev*, 2008, 37(4): 812 – 826.
[25] 陈纪岳. 关于反应级数的确定方法[J]. 大学化学, 2000, 15(6): 49 – 50.
[26] WATERMAN R, LEWIS J, WATERMAN KC. Accelerated stability modeling for peptides: a case study with bacitracin[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(5): 1692 – 1698.
[27] HSIEH YL, YU WL, XIANG YQ, *et al*. Impact of sertraline salt form on the oxidative stability in powder blends[J]. *Int J Pharm*, 2014, 461(1 – 2): 322 – 330.
[28] WATERMAN KC, CHEN L, WATERMAN P, *et al*. Modeling of in-use stability for tablets and powders in bottles[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(10): 1571 – 1578.
[29] WATERMAN KC. The application of the Accelerated Stability Assessment Program (ASAP) to quality by design (QbD) for drug product stability[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011, 12(3): 932 – 937.
[30] FU M, PERLMAN M, LU Q, *et al*. Pharmaceutical solid-state kinetic stability investigation by using moisture-modified Arrhenius equation and JMP statistical software[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 107: 370 – 377.
[31] WATERMAN KC, ADAMI RC. Accelerated aging: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals[J]. *Int J Pharm*, 2005, 293(1 – 2): 101 – 125.
[32] WATERMAN KC, SWANSON JT, LIPPOLD BL. A scientific and statistical analysis of accelerated aging for pharmaceuticals. Part 1: accuracy of fitting methods[J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(10): 3000 – 3006.
[33] WATERMAN KC, MACDONALD BC. Package selection for moisture protection for solid, oral drug products[J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(11): 4437 – 4452.
[34] Nist. Services & Resources. Standard reference data. Journal physical and chemical referencedata[EB/OL]. [2021 – 03 – 03]. https://www.nist.gov/srd/journal-physical-and-chemical-reference-data.
[35] ICH Q6A. Specifications: Test Procedure and Acceptance Criteria for New Drug Subatances and New Drug Products: Chemical Substances[S]. 1999.
[36] KIM HB. Handbook of stability testing in pharmaceutical development[M]. New York, NY: Springer New York, 2009.
[37] Freethink. What we do. Freethink laboratories. Stability studies[EB/OL]. [2021 – 03 – 03]. https://freethinktech.com/freethink-laboratories/stability-studies.
[38] WILLIAMS H, STEPHENS D, MCMAHON M, *et al*. Risk-based predictive stability-an industry perspective[J]. *Pharm Tech*, 2017,41(3):52 – 57.
[39] MCMAHON M, WILLIAMS H, DEBIE E, *et al*. Utilization of risk-based predictive stability within regulatory submissions; industry's experience[J]. *AAPS Open*, 2020, 6(1): 1 – 11.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 – 09 – 08