

# Review of Marketed Drugs Stability-Test Data Bridging

Chengyun Wu, Zhen Liu, Quanjiang Nie

Sichuan Center for Food and Drug Evaluation, Inspection and Monitoring, SCFDA, Chengdu Sichuan  
Email: wcytx@126.com

Received: Oct. 8<sup>th</sup>, 2018; accepted: Oct. 21<sup>st</sup>, 2018; published: Nov. 1<sup>st</sup>, 2018

---

## Abstract

**Object:** To review data-bridging of marketed drugs in stability-testing. **Methods:** Before and after drugs appearing on the market, alteration on entries in the listed drug happened. Data of stability-test must be bridged. According to the concept of “qualify by design (QbD)”, conditions and process of stability-test data bridging must be valued, based on drug registration regulations and guidelines. **Results:** Applicable situations and conditions of marketed drug being data-bridged were acquired. Evaluation and bridging of stability-testing data were able to be normalized by this principle. **Conclusion:** Data-bridging of stability-test is a process of comprehensive evaluation.

## Keywords

Drug, Stability-Test, Expiration Dating Period, Data-Bridging

---

# 上市药品稳定性数据桥接问题探究

吴承云, 刘震, 聂全江

四川省食品药品审查评价及安全监测中心, 四川 成都  
Email: wcytx@126.com

收稿日期: 2018年10月8日; 录用日期: 2018年10月21日; 发布日期: 2018年11月1日

---

## 摘要

**目的:** 探究上市药品的稳定性数据桥接问题。**方法:** 基于质量源于设计的理念, 根据药品注册管理法规及指导原则, 对药品上市前后稳定性数据桥接、上市药品变更事项的稳定性数据桥接的条件及过程进行分析评估。**结果:** 探究出上市药品稳定性数据桥接条件及适用情形, 以规范稳定性数据评价与桥接。**结论:** 稳定性试验数据桥接是综合评估过程。

## 关键词

药品, 稳定性试验, 有效期, 数据桥接

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

药品的稳定性是指保持其物理、化学、生物学和微生物学性质的能力, 是药品重要的质量属性。稳定性研究是药品质量控制研究的主要内容之一, 与药品质量研究和质量标准的建立紧密相关。稳定性研究具有阶段性特点, 贯穿整个药品生命周期, 一般始于药品的临床前研究, 在药品临床研究期间和上市后还应继续进行稳定性相关研究。稳定性研究的数据是建立药品有效期和原辅料复验期, 以及药品生产、包装、贮存、运输条件确定的重要依据[1][2]。药品稳定性数据的获得, 需要进行药品的稳定性试验及相关研究, 探索药品特性或药品质量特性在不同环境因素或环境条件下(温度、湿度、光线)下随时间变化的规律。

桥接(bridging)在《辞海》中的定义为: 植物枝接方法之一。刮除并削平主干或骨干枝的受伤与腐烂部分; 另剪成与伤口等长的接穗, 两端削成楔形, 插接于枝、干伤口两端之韧皮部。其形似桥而得名。愈合成活后, 损坏部分逐渐被填充完好。具有修补创伤和恢复树势的作用。可以广义的理解为通过某种方式跨越空间(或时间)上的障碍, 使之连为一体。ICH 对桥接研究(bridging study)的定义为在新地区进行研究以提供新地区药效学和/或有效性、安全性、剂量和给药方案的临床资料, 使得国外的临床资料能延用到新地区人群[3]。对药物疗效的桥接研究将给新地区的人群提供另加的药动学资料。当不需桥接研究提供临床疗效的资料时, 在新地区进行的药动学研究即可看做是桥接研究[4]。稳定性数据的桥接是研究上市药品的稳定性数据, 属于上市药品的变更研究, 通过一定的研究评估桥接原研或原药品的有效期, 以求证与原研或原药品稳定性数据基本一致。

由于稳定性试验时间长, 影响因素多, 大多涉及数据桥接评价问题, 因而探究药品稳定性试验数据桥接及其条件, 具有积极的现实意义。

## 2. 药品上市前后的稳定性数据桥接

药品上市前经筛选、成药性研究, 以及按药品注册有关规定进行了系统的药学、非临床安全性、临床有效性及安全性研究与评价获准上市。获得了药品有效性、安全性和质量可控性的科学数据, 包括药品的稳定性数据。仿制药品实质上是桥接原研上市药品的有效性、安全性数据。药品注册资料是药品生产、包装、贮存、运输、销售、使用的科学数据依据, 也是上市药品桥接的数据基础和前提条件。

稳定性数据桥接必须以充分认识和理解药品的理化性质、生物学特性, 以及质量属性为基础。特别是随时间变化易受温度、湿度、光线等因素影响的质量指标, 如性状、水分、含量、降解杂质等。当然充分揭示了药品稳定属性, 选择适宜的药品包装材料, 可有效避免其不利因素, 确保药品货架期的质量稳定可控[5]。

## 3. 上市药品变更事项的稳定性数据桥接

随着科学技术进步和社会发展, 上市药品需要持续改进和完善其质量数据, 也就是提高药品生产效

率和质量,降低生产销售成本、改进药品使用的便利性和合理性,实现其经济效益和社会效益。当然涉及药品生产工艺、设备、厂房等生产条件的变更,以及原辅料、包装材料和药品质量标准的变更,直接或间接影响其药品稳定性数据。

在《药品注册管理办法》附件四药品补充申请注册事项及申报资料要求中,涉及技术转移的事项如持有新药证书的药品生产企业申请该药品的批准文号、新药的技术转让或药品生产技术转让、国内药品生产企业内部改变药品生产场地存在药品稳定性数据桥接问题;涉及影响药品质量的变更事项如变更药品规格、变更药品处方中已有药用要求的辅料、改变影响药品质量的生产工艺、修改药品注册标准、替代或减去国家药品标准处方中的毒性药材或处于濒危状态的药材、变更直接接触药品的包装材料或者容器、改变国内生产药品的有效期等可能存在部分稳定性数据桥接问题;改变生产药品制剂的原料药产地可能会影响药品质量,目前是直接桥接原稳定性数据。

### 3.1. 药品技术转移稳定性数据桥接

新药的技术转让或药品生产技术转让、国内药品生产企业内部改变药品生产场地,核心是技术转移,即生产技术由原场地转移至新场地。技术转移涉及厂房设施、设备、人员的改变,甚至质量体系的调整。为了使新场地生产的药品质量与原场地一致,需要对新场地的厂房设施、设备进行验证与确认,分析检验方法转移的验证与确认。经验证确认符合接受要求的,可以数据桥接。具体到品种,稳定性数据桥接的条件原辅料的质量等级一致,生产商可以不同;生产设备可以不同,但工作原理相同;生产规模(批量)一致或在原生产场地批量的 1/10~10 倍之间;生产工艺及关键工艺参数基本一致;药包材的质量等级一致,生产商可以不同;适用的质量标准相同;分析检验方法转移的验证与确认符合要求。满足上述条件,该药品的稳定性数据可以桥接,即原料药适用原复验期或制剂适用原药品有效期。

### 3.2. 原辅料和药包材来源改变稳定性数据桥接

药品上市生产销售过程中,受市场等多种因素原因,改变原辅料和药包材供应商(生产商)时常发生,在供应商审计及品种适应性相关试验和分析评估中,需特别关注多组分抗生素(如庆大霉素、乙酰螺旋霉素、制霉菌素、麦白霉素等)、多晶型原料药(氟氯西林钠、吡哌美辛、尼莫地平、西咪替丁、盐酸金霉素、氯霉素棕榈酸酯、氯磺丙脲、西地那非等) [6] [7]、关键药用辅料(如吐温-80、 $\beta$ -环糊精等)和药包材的密封性、遮光性、相容性等对药品质量的影响。通过评估,对药品质量无显著性影响,稳定性数据可桥接,即原料药适用原复验期或制剂适用原药品有效期。

### 3.3. 影响药品质量的变更事项的数据桥接

影响药品质量的变更事项包括变更药品规格、变更药品处方中已有药用要求的辅料、改变影响药品质量的生产工艺、修改药品注册标准、替代或减去国家药品标准处方中的毒性药材或处于濒危状态的药材、变更直接接触药品的包装材料或者容器等,此类变更一般涉及药品的处方、工艺、标准、包材等发生变更,影响药品的物理、化学、生物学和微生物学性质,除变更药品规格、修改药品注册标准事项处方各成分比例相同,仅是片重、装量的改变或仅是标准检测方法的改变,稳定性数据可以桥接,其余事项稳定性数据一般不可以桥接。但原稳定性数据如影响因素试验数据可为稳定性试验方案设计和优化的重要参考。

### 3.4. 改变国内生产药品的有效期的数据桥接

变更药品的有效期包括缩短和延长有效期,一般是延长药品有效期。缩短药品有效期一般是在销售、使用环节时常收到投诉、退货,以及抽样检验不合格等信息,促使缩短其有效期,实质是原稳定性数据

不可靠或不支持其货架期的稳定。而延长药品有效期变更一般是在市场上取得同品种比较优势或原有效期太短不满足市场要求为动因，需要留样观察数据或长期稳定性试验数据支撑。

由于留样观察或长期稳定性试验时间长，变化因素多，数据可靠性要求高，如需要短时间或直接采用原药品稳定性数据，就涉及较多数据评估和桥接问题。

#### 3.4.1. 原药品注册资料稳定性数据

原注册资料稳定性数据，包括影响因素试验数据、加速试验数据和长期稳定性试验数据，以及前期的稳定性试验数据。在制订长期稳定性试验方案时，原注册资料稳定性数据可以引用或作为重要参考，以优化考察指标及试验条件。

#### 3.4.2. 稳定性试验样品

上市药品变更有效期的试验样品原则上为商业化规模生产的样品，新药仿制药上市前或变更生产场地前的样品是否可以桥接，需满足处方工艺参数基本一致，生产设备工作原理相同和生产批量在 1/10~10 倍之间，经充分评估后，可以作为稳定性试验的样品。

#### 3.4.3. 稳定性试验条件和考察项目的桥接

稳定性试验条件需要综合评估后设定。一般依据影响因素试验数据以及药品生产销售的地理位置，包材等[8] [9]。必要时，稳定性试验需要设定一些剧烈或强烈条件进行挑战性试验。如疫苗对温度敏感，一般需要冷藏储运，但要试验得到脱离冷藏条件，保持效力的非正常恶劣条件及耐受时间，因在运输使用过程中，必定有脱离冷藏条件时机发生。稳定性试验条件设定后原则上不得改变，如特殊原因需要改变，则强烈或剧烈的试验条件桥接温和的试验条件，反之则不可桥接。

稳定性试验考察项目一般考察药品随时间变化易受温度、湿度、光线等因素影响的质量指标，不变化或不易变化的质量指标如成分鉴别，可不列入考察项目。稳定性试验考察指标多的桥接考察指标少的，即包含关系，反之则不可桥接。

#### 3.4.4. 稳定性试验过程的数据桥接

由于稳定性试验时间长，试验过程中易出现试验场所、设备仪器、人员变化，以及药品标准适用变化等。为确保获得数据的可靠性，试验过程中的变化应处于受控状态，并评估对试验数据的影响。试验场所搬迁涉及试验样品存放条件、测试仪器及环境的变化以及人员的变化；试验过程中也存在测试仪器的更新及人员变化。试验场所搬迁过程中，药物稳定性试验箱断电运输，样品搬运等致样品脱离试验设置环境条件，需要评估对样品的影响，特别是对试验环境改变敏感的药品；测试仪器的搬迁或更新需要对测试仪器进行验证和分析方法转移验证确认；试验人员变化需对人员进行能力评估及测试误差比对等；这类情况经评估对数据影响不显著，可以进行数据桥接。

药品标准适用变化本身不影响样品质量，但测试成分及方法的改变会对试验数据产生重大改变，特别是药品标准质控水平低的品种，一般不进行数据桥接，测试成分未变方法改变经验证评估，可进行数据桥接；无菌及微生物检测方法的改变，仅改变了方法的灵敏度和准确性，且可以首次和末次取样时间点进行检测，一般可进行方法验证比较评估，进行数据桥接。

取样检测时间点数据桥接，稳定性试验研究随时间变化的规律，各取样检测时间点非常重要，实际上由于人员出差、设备仪器维护、工作安排等因素，按理论时间点取样检测可能不完全做到，但应在理论时间点左右一周内取样检测，确保试验数据的可比性。

## 4. 讨论

稳定性试验数据桥接其实是综合评估，其目的是通过试验分析和评估，适用原药品稳定性数据，

或数据具有等同性和可比性。其意义在于优化上市药品稳定性试验设计,减少试验项目和缩短试验时间,控制试验过程风险和数据偏离,提高稳定性数据可靠性。稳定性试验研究就是要充分揭示药品的稳定性质量数据及变化规律,获得的数据需确保数据的真实性和可靠性,在充分认识和理解药品质量属性的基础上,才可能考虑稳定性数据桥接,否则成了无本之源。稳定性试验数据桥接实际是数据分析评估,不断揭示药品稳定性质量属性的过程。稳定性试验各类数据桥接需综合评估数据的来源及其影响因素,适时适当的引用或桥接,方能起到事半功倍的效果。

## 基金项目

四川省食品药品监督管理局 2017 年度课题——已上市药品变更有效期的评价研究(编号: 2017-301)。

## 参考文献

- [1] 陈海峰. 药物建立有效期的考虑要点[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(19): 1831-1834.
- [2] 宁黎丽, 李雪梅. 化学药物稳定性研究的试验方法和设计[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(12): 1013-1016.
- [3] ICH (1998) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. *International Conference on Harmonization Tripartite Guidance E5, The US Federal Register*, **83**, 31790-31796.
- [4] 桑国卫. 新药临床研究中的桥接试验[J]. 中国处方药, 2003(2): 50-53.
- [5] 杨颖. 改善药物稳定性的方法综述[J]. 中国药师, 2007, 10(2): 138-139.
- [6] 郝甜媛. 晶型转化对药物稳定性的影响研究进展[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 457-460.
- [7] 周肖寅, 等. 氟氯西林钠多晶型药物稳定性考察[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(16): 1386-1388.
- [8] 黄财顺, 李宝才, 向诚. 人工胃肠液模型在药物稳定性研究中的应用现状[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(10): 1836-1841.
- [9] Liu, D. 药物稳定性实验方案设计研究的国际化规范[J]. 中国药科大学学报, 2005, 36(3): 284-288.

**Hans 汉斯**

### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2331-8287, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [hjmce@hanspub.org](mailto:hjmce@hanspub.org)