

标准物质稳定性考察规范解读和有效期管理方式的研究

陈亚飞¹, 肖新月^{1*}, 何平², 刘明理¹, 赵宗阁¹, 姚尚辰¹, 谢晶鑫¹, 王一平¹
(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 中国合格评定国家认可委员会, 北京 100062)

摘要 目的: 解析有关标准物质稳定性研究的规范要求, 探讨标准物质有效期设置的一般原则和必要性。方法: 解读有关概念和规范要求, 分析预期有效期与包装和贮藏条件的关系, 比较国际上不同机构对标准物质有效期管理方式的异同。结果与结论: 应按标准物质的自身属性和预期用途, 科学地对标称特性量值的稳定性和有效性进行预评估和上市后监测评估, 确保标准物质的现行有效性。

关键词: 标准物质; 稳定性考察要求; 有效期; 适宜包装; 贮藏条件; 稳定性监测

中图分类号: R927 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)03-0317-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.03.004

Interpretation of Reference Material Stability Investigation Requirements and Study on Expiry Date Management Methods

Chen Yafei¹, Xiao Xinyue^{1*}, He Ping², Liu Mingli¹, Zhao Zongge¹, Yao Shangchen¹, Xie Jingxin¹, Wang Yiping¹
(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. China National Accreditation Service for Conformity Assessment, Beijing 100062, China)

Abstract Objective: To interpret reference material stability investigation requirements and to explore the general principals and necessity of setting expiry dates. **Methods:** The related concepts and stability requirements were interpreted. The relationship between intended expiry dates with packaging and storage condition was analyzed. The management methods of expiry dates of different organizations worldwide were compared. **Results and Conclusion:** The stability of reference material and the validity of assigned value should be scientifically pre-evaluated and post-market monitored according to their intrinsic characteristics and intended use in order to insure the current validity of the reference material.

Keywords: reference material; stability investigation requirements; expiry date; suitable packaging; storage condition; stability monitoring

前言

通常, 标准物质的生产、发行及有效期管理, 是根据本行业特点和标准物质产品特性及用途, 执行相关的技术规范^[1-3]。2016年11月, 国际标准化组织 (ISO) 发布了ISO 17034国际标准, 替

代ISO指南34。笔者作为ISO/CASCO/JWG43《标准物质生产者能力的通用要求》认证认可国际标准国内对口工作组成员, 参与了该文件的修订及转化工作。发布后的ISO 17034, 进一步明确了有证标准物质 (CRM) 和一般标准物质 (RM) 的技术

作者简介: 陈亚飞, 主任药师; 研究方向: 药物分析与药品标准物质管理; E-mail: chenyafei@nifdc.org.cn

通信作者: 肖新月, 研究员; 研究方向: 药物分析与药品标准物质管理; E-mail: xiaoxy@nifdc.org.cn

和生产特定要求,包含预期用途、有效期、均匀性、稳定性、特性量值等描述产品特性的关键指标,但对RM的不确定度、计量溯源性不做强制性要求;并规定伴随CRM的文件为证书,而伴随普通RM的文件为产品说明书,获得了各行业标准物质生产机构的一致赞同。中国合格评定国家认可委员会(CNAS)随即将ISO 17034等同转化为新版《CNAS CL04标准物质/标准样品生产者能力认可准则》,并于2017年7月1日实施。如同检测/校准实验室能力认可一样,标准物质生产者(RMP)能力认可虽然也是一种自愿行为,但ISO 17034的发布,必将引导更多的标准物质生产者自觉向该国际标准看齐。本文主要就当前标准物质的稳定性研究和有效期的具体做法进行探讨。

1 稳定性相关概念解读

稳定性是指标准物质在规定的時間间隔和环境条件下,其特性量值保持在規定范围内的能力^[4]。在实际工作中,常常会遇到与标准物质稳定性相关的概念混淆或困惑,尤其是短期稳定性、长期稳定性、稳定性监测、有效期、生命期/使用寿命和使用期限。

1.1 短期稳定性

短期稳定性是指生产者规定的运输条件下,标准物质标称特性量值的稳定性,亦称作运输稳定性。通常应参考推荐的包装和运输形式,模拟不同温度条件下,考察温度对于标准物质性质的影响,确定标准物质发生显著变化的温度和所选运输条件下能经受的最长运输时间。短期稳定性试验结果与结论是标准物质证书或使用说明书中运输和保存要求的依据。当然,实际运输条件与实验室短期稳定性模拟条件不尽相同,如运输中的低温保证主要是通过放置冰排(4~8℃条件冷藏或-22℃冷冻)、干冰或其它冷链运输的方式实现。另外,运输过程中,还有可能受外包装结构强度、过程中的碰撞、颠簸等影响,这些主要靠物流规范予以防范。

1.2 长期稳定性

长期稳定性是指生产者在规定的贮存条件下,标准物质/标准样品特性的稳定性。通常是在标准物质的研制过程中,用加速试验或在規定条件下放置,定期复测标准物质的特性值,最终确定标准物质在規定条件下的保存期限。

1.3 稳定性监测

标准物质短期和长期稳定研究,理论上只能说明过去,而不能说明将来。稳定性监测通常可理解为质量稳定性监测,是对在售的标准物质特性量值进行的定期复测,以确认其量值稳定,可以继续使用。这些试验数据也是标准物质稳定性数据积累的有效补充。有些标准物质的特性值降解或不稳定性情况出现和进展都迟缓;而有些标准物质特性值变化是突发的和急速的,降解速率甚至呈指数式。由于这些机理不甚明确,非常难预测,因而很有必要进行后评估,即稳定性监测。

1.4 有效期

有效期是标准物质的重要变量,也是研制生产中关注的重点之一。通常,根据影响标准物质稳定性的因素和机理的研究,预测标准物质的有效使用期,并采用相应的包装和贮藏措施来延长保存期限和/或寿命。

1.5 生命期/使用寿命

生命期/使用寿命是指标准物质所能使用的最长时限,是有效期的累积至最大值。

1.6 使用期限

在药品领域,使用期限是指标准物质换批时,对老批次规定的使用期限或截止使用日期。

2 有效期与适宜包装、贮藏条件的关系

影响标准物质稳定性的因素有光、温度、湿度等物理因素,溶解、分解、化合等化学因素和细菌作用等生物因素。因此,适宜的包装与贮藏条件对保持标准物质特性值稳定和延长其有效期至关重要。通常采用降低保存温度、密闭遮光、改善包装、充入惰性气体、加赋形剂等方式,提高产品预期稳定性,延长有效期。

不同药品标准物质稳定性不同,一般应先根据产品的理化性质,初步确定包装材料和容器,再结合加速试验和长期试验的稳定性研究结果,进一步验证选用的包装材料和容器是否适宜,标准物质和包装材料与容器之间不得发生不良相互作用。如有引湿性的品种,则应选用密封性好的容器盛装,例如玻璃安瓿,而不选用轧盖西林瓶或螺纹口瓶;对光敏感的品种,则应选用棕色瓶盛装,并采取适当的外包装措施;若易氧化的品种,则可选择充入惰性气体的方式。有的品种非常稳定,如细

菌内毒素国家标准品,在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 放置可保存近10年;美洛西林标准物质在不超过 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 避光条件下短期放置稳定,而在 $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 避光条件下贮存31天即出现了较为明显的降解^[5]。再如丹酚酸B、西红花苷II等中药化学标准物质,也需要避光、密闭、低温保存,改善其贮存稳定性。

标准物质的稳定性是有条件的、相对的,绝大多数标准物质在低温、密闭防潮、避光、充氮条件下保存,对稳定性是有利的,并且能延长有效期。但是,应考虑实际操作中的可行性和成本与效益的关系。若片面强调采用苛刻包装贮存条件,减少或代替稳定性试验,延长预期有效期,则会增加包装和后期的仓储成本,造成资源浪费。

3 标准物质稳定性考察规范解读与稳定性监测

3.1 稳定性研究

目前,发布的有关稳定性试验指导文件^[6-7]与文献报道很多^[8],值得实验人员深入研读,充分重视。

3.1.1 稳定性研究的试验设计

首先,稳定性试验样品抽样数量和方法要具有代表性,具体抽样可参照有关文件^[6]。其次,要重点考虑标准物质的包装与放置条件、稳定性考察时间点、考察项目与方法、结果判定分析方法等方面要素。需要强调的是稳定性试验的考察项目应能反映标准物质质量的变化情况,即在放置过程中易发生变化的,可能影响其质量、安全性和/或有效性的指标,并应涵盖物理、化学、生物学和微生物学的特性。

在测定方法上,通常采取经典稳定性研究和同步稳定性研究两种方案,但应分辨两种方案的区别。经典稳定性研究是用同一批样品放置在相同的条件下,在不同的时间点取样,分别在再现性/重现性条件下及时测量。这种方案包括了测量系统的不稳定性,因此,可能会导致相对较高的不确定度。同步稳定性研究是用同一批样品放置在相同的条件,在不同的时间点取样后均放置在假定的不再发生降解的条件(如 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$)下,在重复性条件下同时进行测量。这种同步的方案减少了各时间点测量的离散性,通常会引入较小的不确定度,但在单个实物标准物质定值的情况下是不能使用的。上述两种方案都适用于短期和长期稳定性研

究。必要时,还可结合经验资料或获取的有关稳定性证据,制定切实可行的稳定性研究方案。当然试验设计还应遵循具体问题具体分析的原则,应根据标准物质的具体情况,有针对性地设置考察项目,如药品标准物质可参考《中国药典》品种专论和有关药品稳定性研究技术指导原则等。

3.1.2 结果评价与判定

标准物质的稳定性考察结果分析可用 t 检验法、特性量值随时间变化曲线的回归分析或方差分析法、评定标准差的稳定性判断法、不确定度的稳定性判断法、特性值变化率等方法进行判断。不同用途或类别标准物质,其稳定性研究结果评价方法与判定标准要求不同。如供定量测定用标准物质,其“显著变化”的限度要求较高,任何少量的改变都是不可以接受的;而供鉴别用的标准物质显著变化的范围则相对要宽,某种程度的分解一般不会影响使用。不同用途标准物质分解变化限度范围,应视情况而定。

3.2 稳定性监测

标准物质正式上市后,应定期开展质量稳定性监测,随时为标准物质加固质量防护网,但应注意以下几个方面。

3.2.1 监测周期的设立原则

标准物质在贮存期间需要进行定期质量监测,可根据定量用、定性用以及标准物质自身稳定性,确定质量监测的周期。含量测定用,通常周期较短;鉴别、检查用,周期可以较长一些。稳定性不好的品种,则应加大监测频次。如果有足够的数据支持品种稳定性良好,也可以延长再检测的周期。

标准物质再检测的周期或频度依赖于其本身特性、容器及密封系统、贮存条件、引湿性、物理形态、用途等因素。对稳定性评估结果不稳定的标准物质,应缩短第一次质量监测的周期。若遇有客户反馈、投诉或抱怨等质量情况,应立即进行调查或再次开展质量监测工作。

3.2.2 考核项目的选择

标准物质质量监测的试验项目,应与标准物质在质量标准中的使用用途相对应,应选择易变的和有代表性的特性量值进行监测,必要时辅以合适的指标成分检测予以进一步确认,所采用的分析方法应当是经确证的标准分析方法或其它经过验证的

准确度较高的方法。

3.2.3 监测结果的判定

在再检测前,应制定相应的判定原则或合理设定可允许的最大变动范围。首先,标准物质的性状通常不得发生重大变化;其次,应根据标准物质的用途,分别规定相应的判定标准,如鉴别、检查、含量测定和生物效价测定用标准物质,其监测结果的判定标准各不相同。而对一些特殊用途标准物质或不适用于上述判定原则的标准物质,还应结合具体情况分析或必要时召开标准物质专家会进行研究确定。

3.2.4 监测结果的处理

质量监测结果符合规定的,该批标准物质可继续发放使用。除特殊品种外,质量监测结果不符合规定的,应立即停止发放或降级使用,并公告用户。因此,建议用户随用随买,不要大量囤积,因为若新批号发放供应后,生产者对老批号通常不再进行质量监测,用户需要自行验证决定其适用性。

4 国际标准物质机构有效期管理现状与分析

当前,各行业在标准物质有效期管理上做法不一,甚至在同一行业或机构内部其做法也各不相同。但大体上有两类,一类规定固定有效期,如美国国家标准与技术研究院(NIST)、欧洲测量和标准物质研究院(IRMM)、英国政府化学家实验室(LGC)和中国计量科学研究院(NIM)等机构的标准物质;另一类不规定具体有效期,如世界卫生组织(WHO)、欧洲药品质量管理局(EDQM)、美国药典委员会(USP)、英国生物制品检定所(NIBSC)、中国食品药品检定研究院(NIFDC)等机构的药品标准物质,这些标准物质大部分用于各国或国际法定药品标准中,通常以有机物居多,一般对有效期不做特别要求,但一般是定期监测稳定性,通过网站等方式告知客户是否稳定。

4.1 规定固定有效期

NIST^[9]: NIST的标准物质主要为可溯源到SI单位的有证标准物质,分析证书(Certificate of Analysis)中标注证书签发日期、修改日期和有效期,但也有只标注签发日期和修改日期的情况。

IRMM^[10-11]: IRMM生产的标准物质主要为化学类有证标准物质,遵从最高要求的计量溯源性要求。其证书通常给出有效期,可在网站上和以印刷形式获得。

LGC: LGC主要是履行英国政府化学计量机构职能职责,对其生产的有证标准物质会标注明确的有效期。同时,LGC也生产销售一些药品标准物质,是否包含有效期依据其是否为有证标准物质而定。

NIM: 由中国计量科学院主办的中国国家标准物质资源共享平台,发行供应经国家质检总局批准的全部国家一级和二级有证标准物质,标准物质证书上有认定日期或有效期限,其证书也可在其网站上下载获得。

4.2 不规定具体有效期

药品标准物质一般不规定有效期,但通常会在其使用说明书中告知客户如何获得当前批次是否有效的信息途径,研制机构也会定期开展稳定性监测和再评估,一旦发现量值变化不适宜预期用途时,就会发布停用通知或采取其它相应措施及时通知客户。

WHO: WHO会定期开展稳定性监测并公布结果,使用者可方便获得有关信息。WHO药品质量控制良好操作规范(Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories, GPCL)^[12]“11 标准品和标准材料”指出:“11.15 药典对照物质的定期复核信息和其有效性资料可以通过网络、产品目录等方式从现行药典中获取。”NIBSC对其制备分发的WHO生物标准物质也不标注有效期,但会在其使用说明书中提供生物标准物质稳定性信息,包括储藏与加速降解研究的稳定性情况等。

EDQM: EDQM化学对照品和生物标准物质的可获得性、赋值和批次的有效性等信息均可直接从EDQM网站每天更新的数据库中获取和打印^[13]。换批时,会对上一批次设定使用期限,通常为6个月左右。

USP: USP会定期发布标准物质目录^[14],一般不规定有效期。换批后,老批号使用期限通常规定为6个月或1年不等,按“以前批号(有效期)”方式标注,如R039P0(31-AUG-2018)表示R039P0批不再发行,但有效期至2018年8月31日止。提醒用户在使用时,应确认其在用标准物质是否为当前批次或是否有效。

NIBSC: NIBSC在说明书中提醒用户应始终确保标准物质在适宜的温度控制条件下得到保存,认

为其标准物质在发布停用通知或效价和量值变更前有效。

NIFDC: NIFDC根据国际药品标准物质管理的惯例,药品标准物质不设“有效期”^[3],但会定期开展质量稳定性监测,一旦发现特性值有变化不符合预期用途,就会发布停用通知;或标准物质换批后,也会在网站及时公示相关信息。

4.3 有效期多种表述并存的有关原因分析

从有效期定义的内涵来看,标准物质的有效期并不是指物质本身的有效期,只是生产者对其证书中标明的标准值和不确定度的一种保证^[15]。标准物质证书有效期并不是说在有效期内标准物质一定不会发生变化,或在有效期后标准物质的值就一定改变了^[16]。实际上,一些即使在有效期内的标准物质,有时由于某种未知机理的突然变化或在采用新技术方法测定后,都有可能会导致标准物质质量值的更新;而另一些批量较大、稳定性周期较长的标准物质,到期后若未开瓶使用,标准物质也许仍旧稳定,研制单位有时则会延长有效期。当在标准物质证书上给出标准物质有效期的截止日期时,生产者会在证书规定有效期内的适当间隔时间内对标准值进行监测,若发生重大变化,生产者均会告知购买者,这也常常被认为是一种习惯做法^[17]。实际上,即使不在证书上标明具体有效期,“官方”标准物质也均会定期开展稳定性监测,若有变化,会停发并告知使用者。

使用期限的设定,在一定程度上也是一种规范市场的手段,避免标准物质长期流通、交叉使用或囤积无限期使用,对标准物质的质量会起到一定的保障作用。国际上主要药品标准物质制备机构,通常都建议用户购买后立即或尽快使用。国内外有关计量机构对标准物质也常常采用此办法,换批时即公示上批标准物质的使用期限,或在其证书中不标注有效期,而是直接发布在其官方网页上。另外,由于各类标准物质的化学成分、理化性质、工程技术特性或精度等级要求各不相同,各行业相关技术要求也不尽相同。况且,一些有机活性类标准物质的降解机理有时还难以通过稳定性试验进行预测或验证,只能在发布后通过长期稳定性试验和定期质量监测,不断积累和获取有关稳定性信息,若强制要求统一遵从某种规定要求,不一定科学合理和适于实际工作需要。

从有关法规制度规定看,《计量法》将标准物质按照计量器具许可制造的方式管理,代表的是国家最高水平或国家计量水平,一般由国家计量研究机构或技术水平较高的科研机构研制,对溯源性和不确定度都有专门的要求,特别是对于基准标准物质,其精度要求也是最高的,故其证书内容通常要求标明该标准物质有效期。《标准化法》规定,国务院有关行政主管部门分工管理本部门、本行业的标准化工作,由于标准物质的属性差异,各行业对各自标准物质管理方式有各自特点。中国药品标准物质则依据《药品管理法》《中国药典》及药品行业通行做法,通过定期质量稳定性监测的方式为其质量稳定性提供保证,不设有效期,与国际同行业通行做法一致,而且药品标准物质主要适用于药品标准,在用途范围上有一定的限定,如WHO有关化学对照品建立、保存及分发指导原则^[18]认为药品标准物质适用药典专论要求,并且定期开展监测,不规定有效期,但要求生产者能有有效措施告知用户标准物质的有效性,同时建议用户适量购买,立即使用。因此,标准物质的管理不仅要与相应的法规相适应,更重要的是为本行业的标准化工作提供服务。

5 思考与讨论

5.1 有效期是生产者对其产品质量的一种承诺,具体表述可采用多种方式

标准物质作为一种消耗性的物质,需求面广,品种多,从研究、生产、标定到发行,牵涉到许多部门,涉及不同的学科种类,用途各不相同,有效期的具体规定应根据标准物质本身特性区别对待。因此,有效期作为生产者对其产品质量的一种保证和承诺,生产者要根据稳定性研究数据,确保其现行标准物质的量值稳定、有效。对不同类别或属性的标准物质,采取不同的有效期管理策略和灵活多样的具体表述方式,是客观、科学的做法。

5.2 可根据标准物质的属性差异,制定适合行业特点的有效期限管理措施

实际上,有些行业产品的质量标准和标准物质的同步发行理论上是可行的,但在实际操作中常常面临诸多挑战。由于不同行业、不同特性的标准物质存在较大差异,研制一个药品标准物质到批量生产,一般需6个月以上甚至更长的时间;通过实际储藏温度开展稳定性研究,通常需要持续2年甚

至更长的时间。若标准物质发布前必须获取全面的稳定性数据,则势必影响质量标准的发布执行实施,影响药品的上市。对于首批研制的药品标准物质而言,其稳定性的考察时间不可能持续太长,常常采取稳定性预评估,随后采取监测或后评估的方式,确保其特性量值的稳定和现行有效。

5.3 生产者要做好标准物质稳定性信息的发布,方便使用者能随时获取

标准物质生产者常常可以在其官方网站公示有效期或使用期限的方式,指导用户正确保存和使用。另外,标准物质的使用期限不是有效期,不同于在标准物质证书或使用说明书中规定的有效期,使用期限后的标准物质,生产者不再开展质量监测,应加以区分。

参考文献:

- [1] 国家质量监督检验检疫总局. JJF1343-2012 标准物质定值的通用原则及统计学原理[S]/中华人民共和国国家计量技术规范, 2012.
- [2] The International Standard Organization. ISO Guide 31: 2015 Reference Materials—Contents of Certificates, Labels and Accompanying Documentation[S]. 2015.
- [3] 国家药典委员会. 0291 国家药品标准物质通则[S]/中国药典: 四部, 2015: 33.
- [4] 全浩, 韩永志. 标准物质及其应用技术[M]. 第2版. 北京: 中国标准出版社, 2003: 34-35.
- [5] 常艳, 马双成, 胡昌勤. 美洛西林标准物质短期稳定性研究[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(4): 684-688.
- [6] The International Standard Organization. ISO Guide 35: 2006(E) Reference Materials—General and Statistical Principles for Certification[S]. 2006.
- [7] 国家质量监督检验检疫总局. JJF1342-2012 标准物质研制(生产)机构通用要求[S]/中华人民共和国国家计量技术规范, 2012.
- [8] 陈亚飞, 李晓东, 刘明理, 等. 药品标准物质基本特性与规范生产的有关质量管理要求[J]. 中国药事, 2017, 2(31): 134-137.
- [9] National Institute of Standards and Technology. NIST SRM Definitions[EB/OL]. (2016-08-25) [2017-08-11]. <https://www.nist.gov/srm/srm-definitions>.
- [10] 国家标准物质委员会. 标准物质研制管理与应用[M]. 第1版. 北京: 中国计量出版社, 2010: 207-214.
- [11] European Reference Materials. Technical Guidelines for the Production and Acceptance of A European Reference Material[EB/OL]. (2007-03-01) [2017-08-11]. http://www.erm-crm.org/ERM_products/technical_guidelines/Pages/index.aspx.
- [12] World Health Organization. Part Two Materials, Equipment, Instruments and Other Devices <11>: Reference Substances and Reference Materials[S]/WHO Technical Report Series No 957: Annex 1 WHO Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories, 2010.
- [13] European Directorate for the Quality of Medicines. FAQ & Helpdesk Reference Standards (RS): 03. How Can I Find Out the Expiry Date of An EDQM Reference Standard? [EB/OL]. (2017-08-11) [2017-08-11]. <https://www.edqm.eu/en/faq-helpdesk-reference-standards-rs>.
- [14] The United States Pharmacopeial Convention. USP Reference Standards Catalog[EB/OL]. (2017-12-08) [2017-12-11]. <http://www.usp.org/reference-standards/reference-standards-catalog>.
- [15] T. P. J. Linsinger, B. M. Gawlik, S. Trapmann, et al. Preservation of Sensitive CRMs and Monitoring Their Stability at IRMM [J]. Anal Bioanal Chem, 2004, 378: 1168 - 1174.
- [16] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. GB/T15000.4-2003/ISO31:2000 标准样品工作导则(4) 标准样品证书和标签的内容[S]. 2003.
- [17] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS CL30-2010 标准物质/标准样品证书和标签的内容[S]. 2010.
- [18] World Health Organization. WHO Technical Report Series No. 943 Annex 3 General Guidelines for the Establishment, Maintenance and Distribution of Chemical Reference Substances[S]. 2007.

(收稿日期 2017年8月11日 编辑 王雅雯)