



索引号	GGTG-2015-10313	主题分类
标题	国家食品药品监督管理总局关于发布普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则和化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则的通告（2015年第3号）	
发布日期	2015-02-05	

国家食品药品监督管理总局关于发布普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则和化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则的通告（2015年第3号）



发布时间：2015-02-05

国家食品药品监督管理总局

通 告

2015年 第3号

关于发布普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则和 化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则的通告

为规范和指导普通口服固体制剂溶出度研究和化学药物（原料药和制剂）稳定性研究，国家食品药品监督管理总局组织制定了《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》和《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》（见附件），现予以发布。

特此通告。

- 附件：1.普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则
2.化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则

食品药品监管总局
2015年2月5日

2015年第3号通告 附件1.docx
 2015年第3号通告 附件2.docx

本站由国家食品药品监督管理总局主办 版权所有：国家药品监督管理局

Copyright © NMPA All Rights Reserved

网站标识码bm35000001 备案序号:京ICP备13027807号 京公网安备11010202008311号

地址：北京市西城区展览路北露园1号 | 邮编：100037 | [联系我们](#)



政府网站
找错

适老化
无障碍服务

普通口服固体制剂溶出度试验 技术指导原则

一、前言

本指导原则适用于普通口服固体制剂，包括以下内容：（1）溶出度试验的一般要求；（2）根据生物药剂学特性建立溶出度标准的方法；（3）溶出曲线比较的统计学方法；（4）体内生物等效性试验豁免（即采用体外溶出度试验代替体内生物等效性试验）的一般考虑。

本指导原则还针对药品的处方工艺在批准后发生变更时，如何通过溶出度试验确认药品质量和疗效的一致性提出了建议。附录对溶出度试验的方法学、仪器和操作条件进行了概述。

二、背景

固体制剂口服给药后，药物的吸收取决于药物从制剂中的溶出或释放、药物在生理条件下的溶解以及在胃肠道的渗透。由于药物的溶出和溶解对吸收具有重要影响，因此，体外溶出度试验有可能预测其体内行为。基于上述考虑，建立普通口服固体制剂（如片剂和胶囊）体外溶出度试验方法，有下列作用：

1. 评价药品批间质量的一致性；
2. 指导新制剂的研发；

3.在药品发生某些变更后（如处方、生产工艺、生产场所变更和生产工艺放大），确认药品质量和疗效的一致性。

在药品批准过程中确定溶出度标准时，应考虑到药物的溶解性、渗透性、溶出行为及药代动力学特性等因素，以保证药品批间质量的一致性、变更以及工艺放大前后药品质量的一致性。

对于新药申请，应提供关键临床试验和/或生物利用度试验用样品以及其他人体试验用样品的体外溶出度数据。对于仿制药申请，应在溶出曲线研究的基础上制定溶出度标准。无论是新药还是仿制药申请，均应根据可接受的临床试验用样品、生物利用度和/或生物等效性试验用样品的溶出度结果，制定溶出度标准。

三、生物药剂学分类系统

根据药物的溶解性和渗透性，推荐以下生物药剂学分类系统（BCS）（Amidon 1995）：

- 1 类：高溶解性-高渗透性药物
- 2 类：低溶解性-高渗透性药物
- 3 类：高溶解性-低渗透性药物
- 4 类：低溶解性-低渗透性药物

上述分类原则可作为制定体外溶出度质量标准的依据，也可用于预测能否建立良好的体内-体外相关性（IVIVC）。在 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 下，测定最高剂量单位的药物在 250mL pH 值介于 1.0 和 8.0 之间的溶出介质中的浓度，当药物的最高剂量除以以上介质中的药物浓度小于或等于 250mL 时，可认为是高溶解性药物。一般情

况下,在胃肠道内稳定且吸收程度高于 85%或有证据表明其良好渗透性的药物,可认为是高渗透性药物。

在禁食状态下,胃内滞留(排空)T50%时间为 15~20 分钟。对于高溶解性-高渗透性(1类)及某些情况下的高溶解性-低渗透性(3类)药物制剂,以 0.1mol/L HCl 为介质,在适当的溶出度试验条件下,15 分钟的溶出度大于 85%时,可认为药物制剂的生物利用度不受溶出行为的限制,即制剂的行为与溶液相似。在这种情况下,胃排空速度是药物吸收的限速步骤。如果药物制剂溶出比胃排空时间慢,建议在多种介质中测定溶出曲线。

对于低溶解性-高渗透性药物(2类),溶出是药物吸收的限速步骤,有可能建立较好的体内外相关性。对于此类制剂,建议在多种介质中测定溶出曲线。

对于高溶解性-低渗透性药物(3类),渗透是药物吸收的限速步骤,可能不具有好的体内外相关性,吸收程度取决于溶出速率与肠转运速率之比。

对于低溶解性-低渗透性药物(4类),制备口服制剂比较困难。

四、溶出度标准的建立

建立体外溶出度标准的目的是保证药品批间质量的一致性,并提示可能的体内生物利用度问题。对于新药申请,应根据可接受的临床试验样品、关键生物利用度试验和/或生物等效性试验用样品的溶出数据以及药品研发过程中的经验,确定溶出度标准。

如果稳定性研究批次、关键临床试验批次及拟上市的样品生物等效，也可根据稳定性研究用样品的数据制定溶出度标准。

对于仿制药申请，应根据可接受的生物等效性试验用样品的溶出数据，确定溶出度标准。一般仿制药的溶出度标准应与参比制剂一致。如果仿制药的溶出度与参比制剂存在本质差异，但证明体内生物等效后，该仿制药也可建立不同于参比制剂的溶出度标准。建立了药品的溶出度标准后，药品在有效期内均应符合该标准。

普通口服固体制剂可采用下列两种溶出度控制方法：

1. 单点检测

可作为常规的质量控制方法，适用于快速溶出的高溶解性药物制剂。

2. 两点或多点检测

(1) 可反映制剂的溶出特征。

(2) 作为某些类型药物制剂的常规质量控制检验（如卡马西平等水溶性差且缓慢溶解的药物制剂）。

采用两点或多点溶出度检测法，能更好地反映制剂的特点，有助于质量控制。

(一) 新化合物制剂溶出度标准的建立

考察药物制剂的溶出度特征应考虑药物的 pH-溶解度曲线及 pKa，同时，测定药物的渗透性或辛醇/水分配系数可能有助于溶出方法的选择和建立。应采用关键临床试验和/或生物利用

度试验用样品的溶出度数据作为制定溶出度标准的依据。如果拟上市样品与关键临床试验中所用样品处方存在显著差异,应比较两种处方的溶出曲线并进行生物等效性试验。

应在适当、温和的试验条件下进行溶出度试验,比如篮法 50~100 转/分钟或桨法 50~75 转/分钟,取样间隔 15 分钟,获得药品的溶出曲线,并在此基础上制定溶出度标准。对于快速溶出的药物制剂,可能需要以 10 分钟或更短的时间间隔期取样,以绘制获得完整的溶出曲线。对于高溶解性(BCS 1 类和 3 类)和快速溶出的药物制剂,大多数情况下,标准中采用单点控制即可,取样时间点一般为 30~60 分钟,溶出限度通常应为不少于 70%~85%。对于溶出较慢或水溶性差的药物(BCS 2 类),根据疗效和/或副作用的特点,可采用两点检测法进行药品的溶出控制,第一点在 15 分钟,规定一个溶出度范围,第二个取样点(30、45 或 60 分钟)时的溶出量应不低于 85%。药品在整个有效期内均应符合制定的溶出度标准。如果制剂的溶出特性在储存或运输过程中发生改变,应根据该样品与关键临床试验(或生物等效试验)用样品的生物等效性结果,决定是否变更溶出度标准。为了保证放大生产产品以及上市后发生变更的产品持续的批间生物等效性,其溶出曲线应与获得审批的生物等效批次或关键临床试验批次的溶出曲线一致。

(二) 仿制药溶出度标准的建立

根据参比制剂是否有公开的溶出度试验方法,可考虑以下三

种仿制药溶出度标准建立方法：

1.中国药典或国家药品标准收载溶出度试验方法的品种

建议采用中国药典或国家药品标准收载的方法。应取受试和参比制剂各 12 片（粒），按照 15 分钟或更短时间间隔取样，进行溶出曲线的比较。必要时，应进行不同溶出介质或试验条件下的溶出度试验，并根据试验数据确定最终的溶出度标准。复方制剂的国家药品标准未对所有成分进行溶出度测定时，应对所有成分进行溶出研究并确定在标准中是否对所有成分进行溶出度检查。

2.国家药品标准未收载溶出度试验方法但可获得参考方法的品种

建议采用国外药典或参比制剂的溶出度测定方法，应取受试和参比制剂各 12 片（粒），按照 15 分钟或更短时间间隔取样，进行溶出曲线的比较。必要时，应进行不同溶出介质或试验条件下的溶出度试验，并根据试验数据确定最终的溶出度标准。

3.缺乏可参考的溶出度试验方法的品种

建议在不同溶出度试验条件下，进行受试制剂和参比制剂溶出曲线的比较研究。试验条件可包括不同的溶出介质（pH 值 1.0~6.8）、加入或不加表面活性剂、不同的溶出装置和不同的转速。应根据生物等效性结果和其他数据制定溶出度标准。

（三）特例-两点溶出试验

对于水溶性较差的药物（如卡马西平），为保证药品的体内行为，

建议采用两个时间点的溶出度试验或溶出曲线法进行质量控制。

（四）绘图或效应面法

绘图法是确定关键生产变量（CMV）与体外溶出曲线及体内生物利用度数据效应面之间相关性关系的过程。关键生产变量包括可显著影响制剂体外溶出度的制剂处方组成、工艺、设备、原材料和方法的改变（Skelly 1990, Shah 1992）。该方法的目的是制定科学、合理的溶出度标准，保证符合标准的药品具有生物等效性。已有几种试验设计可用于研究 CMV 对药品性能的影响。其中一种方法如下：

- 1.采用不同的关键生产参数制备两个或更多的样品制剂，并研究其体外溶出特征；

- 2.采用一定受试者（比如 $n \geq 12$ ），对具有最快和最慢溶出度特征的样品与参比制剂或拟上市样品进行体内对比试验；

- 3.测定这些受试样品的生物利用度及体内外关系。具有极端溶出度特征的样品亦称为边缘产品。如果发现具有极端溶出度特征的样品与参比制剂或拟上市样品具有生物等效性，则将来生产的溶出特征符合规定的产品可保持生物等效。通过此项研究，可以为溶出度限度的合理设定提供依据。

采用绘图方法确定的药品溶出度标准可更好地确保稳定的药品质量和性能。根据研究的样品数，绘图研究可提供体内外相关性信息和/或体内数据与体外数据间的关系。

（五）体内-体外相关性

对于高溶解性（BCS 1类和3类）药物，采用常规辅料和生产技术制备的普通口服固体制剂，建立体内外相关性较为困难。对于水溶性差（如BCS 2类）的药物，有可能建立体内外相关性。

对于一种药物制剂，如果能够建立其体内体外相关性，则采用溶出度试验来预测药物制剂体内行为的质控意义就会显著提高，通过体外溶出度测定就可区分合格和不合格的产品。溶出度合格的产品应是体内生物等效的产品，而不合格的产品则不具有生物等效性。为建立药品的体内体外相关性，应该至少得到三批具有不同体内或体外溶出行为的样品数据。如果这些样品的体内行为不同，可以通过调整体外溶出度试验的条件，使体外的数据能够反映体内行为的变化，从而建立体外-体内相关性。如果这些批次的体内行为没有差异，但体外溶出特性有差别，则可能需要通过调整溶出度试验条件使其体外测定结果相同。大多情况下，体外溶出度试验比体内试验具有更高的灵敏性和更强的区分能力。因此，从质量保证的角度，建议采用较灵敏的体外溶出度试验方法，这样可以在药品的体内行为受到影响之前及时发现药品质量的变动。

（六）溶出度标准的验证和确认

一种体外检验方法的验证，可能需要通过体内研究来确认。在此情况下，应选用处方相同但关键工艺参数不同的样品开展研

究。制备两批体外溶出行为不同的样品（绘图法），进行体内测试。如果两批样品显示了不同的体内行为，则可认为该体外溶出度试验方法得到了验证。但如果两批样品的体内行为没有差异，则可认为在绘图法中得到的溶出度数据作为溶出限度的合理性得到确认。总之，需要对溶出度标准进行验证或者确认。

五、溶出曲线的比较

药品上市后发生较小变更时，采用单点溶出度试验可能就足以确认其是否未改变药品的质量和性能。发生较大变更时，则推荐对变更前后产品在相同的溶出条件下进行溶出曲线比较。在整体溶出曲线相似以及每一采样时间点溶出度相似时，可认为两者溶出行为相似。可采用非模型依赖法或模型依赖方法进行溶出曲线的比较。

（一）非模型依赖法

1. 非模型依赖的相似因子法

采用差异因子（ f_1 ）或相似因子（ f_2 ）来比较溶出曲线是一种简单的非模型依赖方法。差异因子（ f_1 ）法是计算两条溶出曲线在每一时间点的差异（%），是衡量两条曲线相对偏差的参数，计算公式如下：

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t]\} \cdot 100$$

其中 n 为取样时间点个数， R_t 为参比样品（或变更前样品）在 t 时刻的溶出度值， T_t 为试验批次（变更后样品）在 t 时刻的溶出度值。

相似因子 (f_2) 是衡量两条溶出曲线相似度的参数, 计算公式如下:

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

其中 n 为取样时间点个数, R_t 为参比样品 (或变更前样品) 在 t 时刻的溶出度值, T_t 为试验批次 (变更后样品) 在 t 时刻的溶出度值。

差异因子和相似因子的具体测定步骤如下:

(1) 分别取受试 (变更后) 和参比样品 (变更前) 各 12 片 (粒), 测定其溶出曲线。

(2) 取两条曲线上各时间点的平均溶出度值, 根据上述公式计算差异因子 (f_1) 或相似因子 (f_2)。

(3) f_1 值越接近 0, f_2 值越接近 100, 则认为两条曲线相似。一般情况下, f_1 值小于 15 或 f_2 值高于 50, 可认为两条曲线具有相似性, 受试 (变更后) 与参比产品 (变更前) 具有等效性。

这种非模型依赖方法最适合于三至四个或更多取样点的溶出曲线比较, 采用本方法时应满足下列条件:

- 应在完全相同的条件下对受试和参比样品的溶出曲线进行测定。两条曲线的取样点应相同 (如 15、30、45、60 分钟)。应采用变更前生产的最近一批产品作为参比样品。

- 药物溶出量超过 85% 的取样点不超过一个。

- 第一个取样时间点 (如 15 分钟) 的溶出量相对标准偏差不得超过 20%, 其余取样时间点的溶出量相对标准偏差不得超过 10%。

• 当受试制剂和参比制剂在 15 分钟内的溶出量 $\geq 85\%$ 时，可以认为两者溶出行为相似，无需进行 f_2 的比较。

2. 非模型依赖多变量置信区间法

对于批内容出量相对标准偏差大于 15% 的药品，可能更适于采用非模型依赖多变量置信区间方法进行溶出曲线比较。建议按照下列步骤进行：

(1) 测定参比样品溶出量的批间差异，然后以此为依据确定多变量统计矩 (Multivariate statistical distance, MSD) 的相似性限度。

(2) 确定受试和参比样品平均溶出量的多变量统计矩。

(3) 确定受试和参比样品实测溶出量多变量统计矩的 90% 置信区间。

(4) 如果受试样品的置信区间上限小于或等于参试样品的相似性限度，可认为两个批次的样品具有相似性。

(二) 模型依赖法

已有一些拟合溶出度曲线的数学模型报道。采用这些模型比较溶出度曲线，建议采取以下步骤：

1. 选择最适当的模型比较拟合标准批次、改变前批次和已批准受试批次的溶出曲线。建议采用不多于三个参数的模型 (如线性模型、二次模型、对数模型、概率模型和威布尔模型)。

2. 根据各样品的溶出数据绘制溶出曲线并采用最合适的模型拟合。

- 3.根据参比样品拟合模型的参数变异性，设定相似区间。
- 4.计算受试和参比样品拟合模型参数的 MSD。
- 5.确定受试与参比样品间溶出差异的 90% 置信区间。
- 6.比较置信区间与相似性限度。如果置信区间落在相似性限度内，可认为受试与参比样品具有相似的溶出曲线。

六、普通口服固体制剂上市后变更的溶出度研究

在《已上市化学药品变更研究技术指导原则》中，对于普通口服固体制剂批准上市后的变更，根据变更程度，已经对研究验证内容及申报资料要求进行了阐述。根据变更程度和药物的生物药剂学特点，指导原则中提出了相应的体外溶出度试验要求以及体内生物等效性研究要求。根据药物的治疗窗、溶解性及渗透性的不同，对体外溶出度试验条件的要求也不同。对于该指导原则中未提及的处方变更，建议在多种介质中进行溶出比较试验。对于生产场所的变更、放大设备变更和较小的工艺变更，溶出度试验应足以确认产品质量和性能是否有改变。该指导原则推荐采用非模型依赖相似因子 (f_2) 方法进行溶出度的对比研究，以确认变更前后产品质量是否一致。

七、体内生物等效性试验的豁免

对于多规格药品，溶出度比较试验还可用于申请小剂量规格药品体内生物等效性试验的豁免。

当药物具有线性动力学的特点且不同剂量规格药品处方组成比例相似时，可对最大剂量规格的药品开展生物等效性研究，

基于充分的溶出度比较试验，可以豁免小剂量规格药品的体内研究。处方组成比例相似性的判定可参见《已上市化学药品变更研究技术指导原则》中“变更药品处方中已有药用要求的辅料”项下的相应内容。新增规格药品生物等效豁免与否，取决于新增规格与原进行了关键生物等效性试验规格药品的溶出曲线比较结果及处方组成的相似性。溶出曲线的比较应采用本指导原则第五部分项下所述的方法进行测定和评价。

附录溶出度试验条件

一、仪器

篮法和桨法是目前最常用的溶出度测定方法，具有装置简单、耐用及标准化的特点，适用于大部分口服固体制剂。中国药典收载的小杯法可视为桨法，适用于低剂量规格固体制剂的溶出试验。

通常应选用中国药典收载的方法，如篮法和桨法，必要时可采用往复筒法或流通池法进行体外溶出度试验。

对于某些药品或剂型，必须采用专门的溶出装置时，应进行详细的论证，充分评价其必要性和可行性。首先应考虑对法定方法进行适当的改装，确定是否能满足质量控制的要求。随着对生命科学及药剂学的深入研究，可能需要对溶出度方法及试验条件进行改进，以保证获得更好的体内外相关性。

二、溶出介质

（一）溶出介质的选择

溶出度试验应尽可能在生理条件下进行，这样可以从药品体内行为的角度，更好地理解体外溶出数据。但常规的溶出度试验条件不需要与胃肠环境严格一致，应根据药物的理化性质和口服给药后可能的暴露条件确定适当的介质。

溶出介质的体积一般为 500、900 或 1000 mL，溶出介质的体积最好能满足漏槽条件，一般应采用 pH 值 1.2~6.8 的水性介质。可采用不含酶的 pH 1.2、6.8 的溶出介质作为人工胃液和人工肠液。特殊情况下，可采用高 pH 的溶出介质，但一般不应超过 pH 8.0。

有研究表明，胶囊制剂在贮存过程中，由于明胶的交联作用可能会形成膜壳，因此可能需要在介质中加入胃蛋白酶或胰酶，以促使药物的溶出。但应根据具体情况考虑是否在人工胃液或人工肠液中加入酶，并充分证明其合理性。

另外，尽量不采用水作为溶出介质，因为其 pH 值和表面张力可能随水的来源不同而不同，且在试验过程中也可能由于药物、辅料的影响而有所改变。对于不溶于水或难溶于水的药物，可考虑在溶出介质中加入十二烷基硫酸钠或其他适当的表面活性剂，但需充分论证加入的必要性和加入量的合理性。另外，由于表面活性剂的质量可能存在明显差异，应注意不同质量的表面活性剂对试验结果带来的显著影响。使用标准化的或高纯度的表面活性剂可避免上述影响。

不建议在溶出介质中使用有机溶剂。

某些药物制剂和组分对溶出介质中溶解的空气较为敏感，因此需要进行脱气处理。

(二) 溶出介质的配制

表 1 溶出介质

pH 值	溶出介质
1.0~2.2	盐酸溶液
3.8 、 4.0	醋酸盐缓冲液
4.5~5.8	醋酸盐或磷酸盐缓冲液
6.8~8.0	磷酸盐缓冲液

上述各溶出介质的组成和配制详述如下：

1. 盐酸溶液

取下表规定量的盐酸，加水稀释至 1000mL，摇匀，即得。

表 2 盐酸溶液的配制

pH 值	1.0	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2
盐酸 (mL)	9.00	7.65	6.05	4.79	3.73	2.92	2.34	1.84	1.46	1.17	0.92	0.70

2. 醋酸盐缓冲液

2mol/L 醋酸溶液：取 120.0g（114mL）冰醋酸用水稀释至 1000mL，即得。

取下表中规定物质的取样量，加水溶解并稀释至 1000mL，摇匀，即得。

表 3 醋酸盐缓冲溶液的配制

pH 值	3.8	4.0	4.5	5.5	5.8
醋酸钠取样量 (g)	0.67	1.22	2.99	5.98	6.23
2mol/L 醋酸溶液取样量 (ml)	22.6	20.5	14.0	3.0	2.1

3. 磷酸盐缓冲液

0.2mol/L 磷酸二氢钾溶液：取 27.22g 磷酸二氢钾，用水溶解并稀释至 1000mL。

0.2mol/L 氢氧化钠溶液：取 8.00g 氢氧化钠，用水溶解并稀释至 1000mL。

取 250mL 0.2mol/L 磷酸二氢钾溶液与下表中规定量的 0.2mol/L 氢氧化钠溶液混合后，再加水稀释至 1000mL，摇匀，即得。

表 4 磷酸盐缓冲液

pH 值	4.5	5.5	5.8	6.0	6.2	6.4	6.6
0.2mol/L 氢氧化钠溶液 (mL)	0	9.0	18.0	28.0	40.5	58.0	82.0
pH 值	6.8	7.0	7.2	7.4	7.6	7.8	8.0
0.2mol/L 氢氧化钠溶液 (mL)	112.0	145.5	173.5	195.5	212.0	222.5	230.5

以上为推荐采用的溶出介质配制方法，如有特殊情况，研究者也可根据研究结果采用其他的溶出介质以及相应的配制方法。

三、温度、转速及其他

所有普通口服制剂的溶出试验均应在 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的条件下进行。

溶出度试验过程中应采用较缓和的转速，使溶出方法具有更好的区分能力。一般情况下篮法的转速为 50~100 转/分钟；桨法的转速为 50~75 转/分钟。

对于容易产生漂浮的片剂或胶囊，在建立溶出度测定方法时

建议采用篮法。当必须采用桨法时，可使用沉降篮或其他适当的沉降装置。

参考文献

1. Amidon, G. L., H. Lennernas, V. P. Shah, and J. R. Crison, 1995, "A Theoretical Basis For a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability," *Pharmaceutical Research*, 2:413-420.

2. FDA, 1995, Center for Drug Evaluation and Research, *Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation [SUPAC-IR]*, November 1995.

3. Meyer, M. C., A. B. Straughn, E. J. Jarvi, G. C. Wood, F. R. Pelsor, and V. P. Shah, 1992, "The Bioequivalence of Carbamazepine Tablets with a History of Clinical Failures," *Pharmaceutical Research*, 9:1612-1616.

4. Moore, J. W. and H. H. Flanner, 1996, "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles," *Pharmaceutical Technology*, 20 (6):64-74.

5. Shah, V. P., et al., 1989, "In Vitro Dissolution Profile of Water Insoluble Drug Dosage Forms in the Presence of Surfactants," *Pharmaceutical Research*, 6:612-618.

6. Shah, V. P., et al., 1992, "Influence of Higher Rate of Agitation

on Release Patterns of Immediate Release Drug Products,”*Journal of Pharmaceutical Science*, 81:500-503.

7. Shah, V. P., J. P. Skelly, W. H. Barr, H. Malinowski, and G. L. Amidon, 1992, “Scale-up of Controlled Release Products – Preliminary Considerations,” *Pharmaceutical Technology*, 16(5):35-40.

8. Shah, V. P., et al., 1995, “In Vivo Dissolution of Sparingly Water Soluble Drug Dosage Forms,” *International Journal of Pharmaceutics*, 125:99-106.

9. Siewert, M., 1995, “FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products,” *Pharm. Ind.* 57:362-369.

10. Skelly, J. P., G. L. Amidon, W. H. Barr, L. Z. Benet, J. E. Carter, J. R. Robinson, V. P. Shah, and A. Yacobi, 1990, “In Vitro and In Vivo Testing and Correlation for Oral Controlled/Modified-Release Dosage Forms,” *Pharmaceutical Research*, 7:975-982.

11. 国家食品药品监督管理局，已上市化学药品变更研究的技术指导原则（一），2008.

12. 中国药典 2010 版二部附录，溶出度测定法。

13. *British Pharmacopeia* 2012, Dissolution test for tablets and capsules.

化学药物（原料药和制剂）稳定性研究 技术指导原则（修订）

一、概述

原料药或制剂的稳定性是指其保持物理、化学、生物学和微生物学特性的能力。稳定性研究是基于对原料药或制剂及其生产工艺的系统研究和理解，通过设计试验获得原料药或制剂的质量特性在各种环境因素（如温度、湿度、光线照射等）的影响下随时间变化的规律，并据此为药品的处方、工艺、包装、贮藏条件和有效期/复检期的确定提供支持性信息。

稳定性研究始于药品研发的初期，并贯穿于药品研发的整个过程。本指导原则为原料药和制剂稳定性研究的一般性原则，其主要适用于新原料药、新制剂及仿制原料药、仿制制剂的上市申请（NDA/ANDA, New Drug Application/Abbreviated New Drug Application）。其他如创新药（NCE, New Chemical Entity）的临床申请（IND, Investigational New Drug Application）、上市后变更申请（Variation Application）等的稳定性研究，应遵循药物研发的规律，参照创新药不同临床阶段质量控制研究、上市后变更研究技术指导原则的具体要求进行。

本指导原则是基于目前认知的考虑，其他方法如经证明合理也可采用。

二、稳定性研究的基本思路

（一）稳定性研究的内容及试验设计

稳定性研究是原料药或制剂质量控制研究的重要组成部分，其是通过设计一系列的试验来揭示原料药和制剂的稳定性特征。稳定性试验通常包括影响因素试验、加速试验和长期试验等。影响因素试验主要是考察原料药和制剂对光、湿、热、酸、碱、氧化等的稳定性，了解其对光、湿、热、酸、碱、氧化等的敏感性，主要的降解途径及降解产物，并据此为进一步验证所用分析方法的专属性、确定加速试验的放置条件及选择合适的包装材料提供参考。加速试验是考察原料药或制剂在高于长期贮藏温度和湿度条件下的稳定性，为处方工艺设计、偏离实际贮藏条件其是否依旧能保持质量稳定提供依据，并根据试验结果确定是否需要进行中间条件下的稳定性试验及确定长期试验的放置条件。长期试验则是考察原料药或制剂在拟定贮藏条件下的稳定性，为确认包装、贮藏条件及有效期/复检期提供数据支持。

对临用现配的制剂，或是多剂量包装开启后有一定的使用期限的制剂，还应根据其具体的临床使用情况，进行配伍稳定性试验或开启后使用的稳定性试验。

稳定性试验设计应围绕相应的试验目的进行。例如，影响因素试验的光照试验是要考察原料药或制剂对光的敏感性，通常应采用去除包装的样品进行试验；如试验结果显示其过度降解，首先要排除是否因光源照射时引起的周围环境温度升高造成的降

解，故可增加避光的平行样品作对照，以消除光线照射之外其他因素对试验结果的影响。另外，还应采用有内包装（必要时，甚至是内包装加外包装）的样品进行试验，考察包装对光照的保护作用。

（二）稳定性试验样品的要求及考察项目设置的考虑

稳定性试验的样品应具有代表性。原料药及制剂注册稳定性试验通常应采用至少中试规模批次的样品进行，其合成路线、处方及生产工艺应与商业化生产的产品一致或与商业化生产产品的关键工艺步骤一致，试验样品的质量应与商业化生产产品的质量一致；包装容器应与商业化生产产品相同或相似。

影响因素试验通常只需 1 个批次的样品；如试验结果不明确，则应加试 2 个批次样品。加速试验和长期试验通常采用 3 个批次的样品进行。

稳定性试验的考察项目应能反映产品质量的变化情况，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。另外，还应根据高湿或高温/低湿等试验条件，增加吸湿增重或失水等项目。

原料药的考察项目通常包括：性状（外观、旋光度或比旋度等）、酸碱度、溶液的澄清度与颜色、杂质（工艺杂质、降解产物等）、对映异构体、晶型、粒度、干燥失重/水分、含量等。另外，还应根据品种的具体情况，有针对性地设置考察项目；如

聚合物的黏度、分子量及分子量分布等；无菌原料药的细菌内毒素/热原、无菌、可见异物等。

制剂的考察项目通常包括：性状（外观）、杂质（降解产物等）、水分和含量等。另外，还应根据剂型的特点设置能够反映其质量特性的指标；如固体口服制剂的溶出度，缓控释制剂、肠溶制剂、透皮贴剂的释放度，吸入制剂的雾滴（粒）分布，脂质体的包封率及泄漏率等。

另外，制剂与包装材料或容器相容性研究的迁移试验和吸附试验，通常是通过在加速和/或长期稳定性试验（注意药品应与包装材料充分接触）增加相应潜在目标浸出物、功能性辅料的含量等检测指标，获得药品中含有的浸出物及包装材料对药物成分的吸附数据；所以，高风险制剂（吸入制剂、注射剂、滴眼剂等）的稳定性试验应考虑与包装材料或容器的相容性试验一并设计。相容性研究的具体内容与试验方法，可参照药品与包装材料或容器相容性研究技术指导原则。

三、原料药的稳定性研究

（一）影响因素试验

影响因素试验是通过给予原料药较为剧烈的试验条件，如高温、高湿、光照、酸、碱、氧化等，考察其在相应条件下的降解情况，以了解试验原料药对光、湿、热、酸、碱、氧化等的敏感性、可能的降解途径及产生的降解产物，并为包装材料的选择提供参考信息。

影响因素试验通常只需 1 个批次的样品，试验条件应考虑原料药本身的物理化学稳定性。高温试验一般高于加速试验温度 10℃ 以上（如 50℃、60℃ 等），高湿试验通常采用相对湿度 75% 或更高（如 92.5% RH 等），光照试验的总照度不低于 $1.2 \times 10^6 \text{Lux} \cdot \text{hr}$ 、近紫外能量不低于 $200 \text{w} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$ 。另外，还应评估原料药在溶液或混悬液状态、在较宽 pH 值范围内对水的敏感度（水解）。如试验结果不能明确该原料药对光、湿、热等的敏感性，则应加试 2 个批次样品进行相应条件的降解试验。

恒湿条件可采用恒温恒湿箱或通过密闭容器下部放置饱和盐溶液来实现。根据不同的湿度要求，选择 NaCl 饱和溶液（15.5℃ -60℃，75%±1%RH）或 KNO₃ 饱和溶液（25℃，92.5%RH）。

可采用任何输出相似于 D65/ID65 发射标准的光源，如具有可见-紫外输出的人造日光荧光灯、氙灯或金属卤化物灯。D65 是国际认可的室外日光标准[ISO 10977(1993)]，ID65 相当于室内间接日光标准；应滤光除去低于 320nm 的发射光。也可将样品同时暴露于冷白荧光灯和近紫外灯下。冷白荧光灯应具有 ISO 10977(1993) 所规定的类似输出功率。近紫外荧光灯应具有 320~400nm 的光谱范围，并在 350~370nm 有最大发射能量；在 320~360nm 及 360~400nm 二个谱带范围的紫外光均应占有显著的比例。

固体原料药样品应取适量放在适宜的开口容器中，分散放置，厚度不超过 3mm（疏松原料药厚度可略高些）；必要时加透明盖子保护（如挥发、升华等）。液体原料药应放在化学惰性的透明

容器中。

考察时间点应基于原料药本身的稳定性及影响因素试验条件下稳定性的变化趋势设置。高温、高湿试验，通常可设定为 0 天、5 天、10 天、30 天等。如样品在较高的试验条件下质量发生了显著变化，则可降低相应的试验条件；例如，温度由 50℃ 或 60℃ 降低为 40℃，湿度由 92.5%RH 降低为 75%RH 等。

（二）加速试验

加速试验及必要时进行的中间条件试验，主要用于评估短期偏离标签上的贮藏条件对原料药质量的影响(如在运输途中可能发生的情况)，并为长期试验条件的设置及制剂的处方工艺设计提供依据和支持性信息。

加速试验通常采用 3 个批次的样品进行，放置在商业化生产产品相同或相似的包装容器中，试验条件为 $40\text{℃}\pm 2\text{℃}$ / $75\%RH\pm 5\%RH$ ，考察时间为 6 个月，检测至少包括初始和末次的 3 个时间点（如 0、3、6 月）。根据研发经验，预计加速试验结果可能会接近显著变化的限度，则应在试验设计中考虑增加检测时间点，如 1.5 月，或 1、2 月。

如在 $25\text{℃}\pm 2\text{℃}$ / $60\%RH\pm 5\%RH$ 条件下进行长期试验，当加速试验 6 个月中任何时间点的质量发生了显著变化，则应进行中间条件试验。中间条件为 $30\text{℃}\pm 2\text{℃}$ / $65\%RH\pm 5\%RH$ ，建议的考察时间为 12 个月，应包括所有的考察项目，检测至少包括初始和末次的 4 个时间点（如 0、6、9、12 月）。

原料药如超出了质量标准的规定，即为质量发生了“显著变化”。

如长期试验的放置条件为 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ ，则无需进行中间条件试验。

拟冷藏保存 ($5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$) 的原料药，加速试验条件为 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ 。

新原料药或仿制原料药在注册申报时均应包括至少6个月的试验数据。

另外，对拟冷藏保存的原料药，如在加速试验的前3个月内质量发生了显著变化，则应对短期偏离标签上的贮藏条件（如在运输途中或搬运过程中）对其质量的影响进行评估；必要时可加试1批样品进行少于3个月、增加取样检测频度的试验；如前3个月质量已经发生了显著变化，则可终止试验。

目前尚无针对冷冻保存 ($-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$) 原料药的加速试验的放置条件；研究者可取1批样品，在略高的温度（如 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 或 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ）条件下进行放置适当时间的试验，以了解短期偏离标签上的贮藏条件（如在运输途中或搬运过程中）对其质量的影响。

对拟在 -20°C 以下保存的原料药，可参考冷冻保存 ($-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$) 的原料药，酌情进行加速试验。

（三）长期试验

长期试验是考察原料药在拟定贮藏条件下的稳定性，为确认包装、贮藏条件及有效期（复检期）提供数据支持。

长期试验通常采用3个批次的样品进行，放置在商业化生产

产品相同或相似的包装容器中，放置条件及考察时间要充分考虑贮藏和使用的整个过程。

长期试验的放置条件通常为 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ 或 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ ，考察时间点应能确定原料药的稳定性情况；如建议的有效期（复检期）为 12 个月以上，检测频率一般为第一年每 3 个月一次，第二年每 6 个月一次，以后每年一次，直至有效期（复检期）。

注册申报时，新原料药长期试验应包括至少 3 个注册批次、12 个月的试验数据，并应同时承诺继续考察足够的时间以涵盖其有效期（复检期）。仿制原料药长期试验应包括至少 3 个注册批次、6 个月的试验数据，并应同时承诺继续考察足够的时间以涵盖其有效期（复检期）。

拟冷藏保存原料药的长期试验条件为 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。对拟冷藏保存的原料药，如加速试验在 3 个月到 6 个月之间其质量发生了显著变化，则应根据长期试验条件下实际考察时间的稳定性数据确定有效期（复检期）。

拟冷冻保存原料药的长期试验条件为 $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。对拟冷冻保存的原料药，应根据长期试验放置条件下实际考察时间的稳定性数据确定其有效期（复检期）。

对拟在 -20°C 以下保存的原料药，应在拟定的贮藏条件下进行试验，并根据长期试验放置条件下实际考察时间的稳定性数据确定其有效期（复检期）。

（四）分析方法及可接受限度

稳定性试验所用的分析方法均需经过方法学验证，各项考察指标的可接受限度应符合安全、有效及质量可控的要求。

安全性相关的质量指标的可接受限度应有毒理学试验或文献依据，并应能满足制剂工艺及关键质量属性的要求。

（五）结果的分析评估

稳定性研究的最终目的是通过对至少3个批次的原料药试验及稳定性资料的评估（包括物理、化学、生物学和微生物学等的试验结果），建立适用于将来所有在相似环境条件下生产和包装的所有批次原料药的有效期（复检期）。

如果稳定性数据表明试验原料药的降解与批次间的变异均非常小，从数据上即可明显看出所申请的有效期（复检期）是合理的，此时通常不必进行正式的统计分析，只需陈述省略统计分析的理由即可。如果稳定性数据显示试验原料药有降解趋势，且批次间有一定的变异，则建议通过统计分析的方法确定其有效期（复检期）。

对可能会随时间变化的定量指标（通常为活性成分的含量、降解产物的水平及其他相关的质量属性等）进行统计分析，具体方法是：将平均曲线的95%单侧置信限与认可标准的相交点所对应的时间点作为有效期（复检期）。如果分析结果表明批次间的变异较小（对每批样品的回归曲线的斜率和截距进行统计检验），即P值>0.25（无显著性差异），最好将数据合并进行整体分析

评估。如果批次间的变异较大（ P 值 ≤ 0.25 ），则不能合并分析，有效期（复检期）应依据其中最短批次的时间确定。

能否将数据转换为线性回归分析是由降解反应动力学的性质决定的。通常降解反应动力学可表示为数学的或对数的一次、二次或三次函数关系。各批次及合并批次（适当时）的数据与假定降解直线或曲线拟合程度的好坏，应该用统计方法进行检验。

原则上，原料药的有效期（复检期）应根据长期试验条件下实际考察时间的稳定性数据确定。如经证明合理，在注册申报时也可依据长期试验条件下获得的实测数据，有限外推得到超出实际观察时间范围外的有效期（复检期）。外推应基于对降解机制全面、准确的分析，包括加速试验的结果，数学模型的良好拟合及获得的批量规模的支持性稳定性数据等；因外推法假设建立的基础是确信“在观察范围外也存在着与已有数据相同的降解关系”。

（六）稳定性承诺

当申报注册的3个生产批次样品的长期稳定性数据已涵盖了建议的有效期（复检期），则认为无需进行批准后的稳定性承诺；但是，如有下列情况之一时应进行承诺：

- 1.如果递交的资料包含了至少3个生产批次样品的稳定性试验数据，但尚未至有效期（复检期），则应承诺继续进行研究直到建议的有效期（复检期）。

- 2.如果递交的资料包含的生产批次样品的稳定性试验数据

少于3批，则应承诺继续进行研究直到建议的有效期（复检期），同时补充生产规模批次至少至3批，并进行直到建议有效期（复检期）的长期稳定性研究。

3.如果递交的资料未包含生产批次样品的稳定性试验数据（仅为注册批次样品的稳定性试验数据），则应承诺采用生产规模生产的前3批样品进行长期稳定性试验，直到建议的有效期（复检期）。

通常承诺批次的长期稳定性试验方案应与申报批次的方案相同。

（七）标签

应按照国家相关的管理规定，在标签上注明原料药的贮藏条件；表述内容应基于对该原料药稳定性信息的全面评估。对不能冷冻的原料药应有特殊的说明。应避免使用如“环境条件”或“室温”这类不确切的表述。

应在容器的标签上注明由稳定性研究得出的有效期（复检期）计算的失效日期（复检日期）。

四、制剂的稳定性研究

制剂的稳定性研究应基于对原料药特性的了解及由原料药的稳定性研究和临床处方研究中获得的试验结果进行设计，并应说明在贮藏过程中可能产生的变化情况及稳定性试验考察项目的设置考虑。

注册申报时应提供至少3个注册批次制剂正式的稳定性研究

资料。注册批次制剂的处方和包装应与拟上市产品相同，生产工艺应与拟上市产品相似，质量应与拟上市产品一致，并应符合相同的质量标准。如证明合理，新制剂3个注册批次其中2批必须至少在中试规模下生产，另1批可在较小规模下生产，但必须采用有代表性的关键生产步骤。仿制制剂3个注册批次均必须至少在中试规模下生产。在条件许可的情况下，生产不同批次的制剂应采用不同批次的原料药。

通常制剂的每一种规格和包装规格均应进行稳定性研究；如经评估认为可行，也可采用括号法或矩阵法稳定性试验设计；括号法或矩阵法建立的基础是试验点的数据可以代替省略点的数据。

另外，在注册申报时，除需递交正式的稳定性研究资料外，还可提供其他支持性的稳定性数据。

稳定性研究应考察在贮藏过程中易发生变化的，可能影响制剂质量、安全性和/或有效性的项目；内容应涵盖物理、化学、生物学、微生物学特性，以及稳定剂的含量（如，抗氧化剂、抑菌剂）和制剂功能性测试（如，定量给药系统）等。所用分析方法应经过充分的验证，并能指示制剂的稳定性特征。如在稳定性研究过程中分析方法发生了变更，则应采用变更前后的两种方法对相同的试验样品进行测定，以确认该方法的变更是否会对稳定性试验结果产生影响。如果方法变更前后的测定结果一致，则可采用变更后的方法进行后续的稳定性试验；如果方法变更前后测定结

果差异较大，则应考虑采用两种方法平行测定后续的时间点，并通过对二组试验数据的比较分析得出相应的结论；或是重复进行稳定性试验，获得包括前段时间点的完整的试验数据。

根据所有的稳定性信息确定制剂有效期标准的可接受限度。因为有效期标准的限度是在对贮藏期内制剂质量变化情况及所有稳定性信息评估的基础上确定的，所以有效期标准与放行标准存在一定的差异是合理的。如，放行标准与有效期标准中抑菌剂含量限度的差异，是在药物研发阶段依据对拟上市的最终处方（除抑菌剂浓度外）中抑菌剂含量与其有效性之间关系的论证结果确定的。无论放行标准与有效期标准中抑菌剂的含量限度是否相同或不同，均应采用1批制剂样品进行初步的稳定性试验（增加抑菌剂含量检测），以确认目标有效期时抑菌剂的功效。

（一）光稳定性试验

制剂应完全暴露进行光稳定性试验。必要时，可以直接包装进行试验；如再有必要，可以上市包装进行试验。试验一直做到结果证明该制剂及其包装能足以抵御光照为止。

可采用任何输出相似于D65/ID65发射标准的光源，如具有可见-紫外输出的人造日光荧光灯、氙灯或金属卤化物灯。D65是国际认可的室外日光标准[ISO 10977(1993)]，ID65相当于室内间接日光标准；应滤光除去低于320nm的发射光。也可将样品同时暴露于冷白荧光灯和近紫外灯下。冷白荧光灯应具有ISO10977（1993）所规定的类似输出功率。近紫外荧光灯应具

有320~400nm的光谱范围,并在350~370nm有最大发射能量;在320~360nm及360~400nm二个谱带范围的紫外光均应占有显著的比例。

至少应采用1个申报注册批次的样品进行试验。如果试验结果显示样品对光稳定或者不稳定,采用1个批次的样品进行试验即可;如果1个批次样品的研究结果尚不能确认其对光稳定或者不稳定,则应加试2个批次的样品进行试验。

有些制剂已经证明其内包装完全避光,如铝管或铝罐,一般只需进行制剂的直接暴露试验。有些制剂如输液、皮肤用霜剂等,还应证明其使用时的光稳定性试验。研究者可根据制剂的使用方式,自行考虑设计并进行光稳定性试验。

(二) 放置条件

通常,应在一定的放置条件下(在适当的范围内)评估制剂的热稳定性。必要时,考察制剂对湿度的敏感性或潜在的溶剂损失。选择的放置条件和研究时间的长短应充分考虑制剂的贮藏、运输和使用的整个过程。

必要时,应对配制或稀释后使用的制剂进行稳定性研究,为说明书/标签上的配制、贮藏条件和配制或稀释后的使用期限提供依据。申报注册批次在长期试验开始和结束时,均应进行配制和稀释后建议的使用期限的稳定性试验,该试验作为正式稳定性试验的一部分。

对易发生相分离、黏度减小、沉淀或聚集的制剂,还应考

考虑进行低温或冻融试验。低温试验和冻融试验均应包括三次循环，低温试验的每次循环是先于2~8℃放置2天，再在40℃放置2天，取样检测。冻融试验的每次循环是先于-20~-10℃放置2天，再在40℃放置2天，取样检测。

加速及长期试验的放置条件

研究项目	放置条件	申报数据涵盖的最短时间
长期试验	25℃±2℃/60%RH±5%RH或30℃±2℃ /65%RH±5%RH	新制剂12个月 仿制制剂6个月
中间试验	30℃±2℃/65%RH±5%RH	6个月
加速试验	40℃±2℃/75%RH±5%RH	6个月

加速试验的放置条件为40℃±2℃/75%RH±5%RH，考察时间为6个月，检测至少包括初始和末次的3个时间点（如0、3、6月）。根据研发经验，预计加速试验结果可能会接近显著变化的限度，则应在试验设计中考虑增加检测时间点，如1.5月，或1、2月。

如在25℃±2℃/60%RH±5%RH条件下进行长期试验，当加速试验6个月中任何时间点的质量发生了“显著变化”，则应进行中间条件试验。中间条件为30℃±2℃/65%RH±5%RH，建议的考察时间为12个月，应包括所有的考察项目，检测至少包括初始和末次的4个时间点（如0、6、9、12月）。

制剂质量的“显著变化”定义为：

1.含量与初始值相差5%，或用生物或免疫法测定时效价不符合规定。

2.任何降解产物超出有效期标准规定的限度。

3.外观、物理性质、功能性试验（如：颜色、相分离、再分散性、沉淀或聚集、硬度、每揆剂量）不符合有效期标准的规定。一些物理性质（如：栓剂变软、霜剂融化）的变化可能会在加速试验条件下出现；

另外，对某些剂型，“显著变化”还包括：

1.pH 值不符合规定；

2.12 个剂量单位的溶出度不符合规定。

如长期试验的放置条件为 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ ，则无需进行中间条件试验。

长期试验的放置条件通常为 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ 或 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ ；考察时间点应能确定制剂的稳定性情况。对建议的有效期至少为 12 个月的制剂，检测频率一般为第一年每 3 个月一次，第二年每 6 个月一次，以后每年一次，直到建议的有效期。

注册申报时，新制剂长期试验应包括至少 3 个注册批次、12 个月的试验数据，并应同时承诺继续考察足够的时间以涵盖其有效期。仿制制剂长期试验应包括至少 3 个注册批次、6 个月的试验数据，并应同时承诺继续考察足够的时间以涵盖其有效期。

（三）非渗透性或半渗透性容器包装的制剂

对采用非渗透性容器包装的药物制剂，可不考虑药物对湿度的敏感性或可能的溶剂损失；因为非渗透性容器具有防潮及溶剂通过的永久屏障。因此，包装在非渗透性容器中的制剂的稳定性

研究可在任何湿度下进行。

对采用半渗透性容器包装的水溶液制剂，除评估该制剂的物理、化学、生物学和微生物学稳定性外，还应评估其潜在的失水性。失水性试验是将制剂样品放置在下表所列的低相对湿度条件下进行，以证明其可以放在低相对湿度的环境中。

对非水或溶剂型基质的药物，可建立其他可比的方法进行试验，并应说明所建方法的合理性。

研究项目	放置条件	申报数据涵盖的最短时间
长期试验	25℃±2℃/40%RH±5%RH或30℃±2℃/35%RH±5%RH	新制剂12个月 仿制制剂6个月
中间试验	30℃±2℃/65%RH±5%RH	6个月
加速试验	40℃±2℃/不超过（NMT）25%RH	6个月

长期试验是在25℃±2℃/40%RH±5%RH或是在30℃±2℃/35%RH±5%RH条件下进行，由研究者自行决定。

如果以30℃±2℃/35%RH±5%RH为长期试验条件，则无需进行中间条件试验。

如果在25℃±2℃/40%RH±5%RH条件下进行长期试验，而在加速放置条件下6个月期间的任何时间点发生了除失水外的质量显著变化，则应进行中间条件试验，以评估30℃温度对质量的影响。如果在加速试验放置条件下，仅失水一项发生了显著变化，则不必进行中间条件试验；但应有数据证明制剂在建议的有效期内贮藏于25℃/40%RH条件下无明显失水。

采用半渗透性容器包装的制剂，在40℃、不超过25%RH条

件下放置3个月，失水量与初始值相差5%，即认为有显著变化。但对小容量（≤1mL）或单剂量包装的制剂，在40℃、不超过25%RH条件下放置3个月，失水5%或以上是可以接受的。

另外，也可以采用另一种方法进行下表推荐的参比相对湿度条件下的失水研究（包括长期试验和加速试验）。即在高湿条件下进行稳定性试验，然后通过计算算出参比相对湿度时的失水率。具体方法就是通过试验测定包装容器的渗透因子，或如下例所示，由计算得到的同一温度下不同湿度的失水率之比得出包装容器的渗透因子。包装容器的渗透因子可由采用该包装的制剂在最差情况下（如：系列浓度中最稀的浓度规格）的测定结果得出。

失水测定方法实例：

对装在特定包装容器、大小尺寸、装量的制剂，计算其在参比相对湿度下失水率的方法：用在相同温度下和实测相对湿度下测得的失水率与下表中的失水率之比相乘。前提是应能证明在贮藏过程中实测时的相对湿度与失水率呈线性关系。

例如，计算40℃温度下、不超过25%RH时的失水率，就是将75%RH时测得的失水率乘以3（相应的失水率之比）。

实测时的相对湿度	参比相对湿度	特定温度下失水率之比
60%RH	25%RH	1.9
60%RH	40%RH	1.5
65%	35%RH	1.9
75%RH	25%RH	3.0

除上表外其他相对湿度条件下的失水率之比，如有充分的证

据，也可采用。

(四) 拟冷藏的制剂

研究项目	放置条件	申报数据涵盖的最短时间
长期试验	5°C±3°C	12个月
加速试验	25°C±2°C/60%RH±5%RH	6个月

拟冷藏制剂如采用半渗透性容器包装，也应进行适当温度条件下的低湿试验，以评估其失水情况。

对拟冷藏保存的制剂，如在加速试验的前3个月内质量发生了显著变化，则应对短期偏离标签上的贮藏条件（如在运输途中或搬运过程中）对其质量的影响进行评估；必要时可加试1批制剂样品进行少于3个月、增加取样检测频度的试验；如前3个月质量已经发生了显著变化，则可终止试验，不必继续进行至6个月。

拟冷藏保存制剂的长期试验条件为5°C±3°C。对拟冷藏保存的制剂，如加速试验在3个月到6个月之间其质量发生了显著变化，有效期应根据长期放置条件下实际考察时间的稳定性数据确定。

(五) 拟冷冻贮藏的制剂

研究项目	放置条件	申报数据涵盖的最短时间
长期试验	-20°C±5°C	12个月

拟冷冻保存制剂的长期试验条件为-20°C±5°C。对拟冷冻贮藏的制剂，有效期应根据长期放置条件下实际试验时间的数据确定。虽然未规定拟冷冻贮藏制剂的加速试验条件，仍应对1批样品在略高的温度下（如：5°C±3°C或25°C±2°C）进行放置适当时间的试验，以了解短期偏离说明书/标签上的贮藏条件对该制剂

质量的影响。

对拟在 -20°C 以下贮藏的制剂，可参考冷冻保存($-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$)的制剂，酌情进行加速试验；其应在拟定的贮藏条件下进行长期试验，并根据长期放置实际考察时间的稳定性数据确定有效期。

(六) 分析方法及可接受限度

稳定性试验所用的分析方法均需经过方法学验证，各项考察指标的可接受限度应符合安全、有效及质量可控的要求。

安全性指标的可接受限度应有毒理学试验或文献的依据，与剂型相关的关键质量指标的可接受限度应符合临床用药安全、有效的要求。

(七) 结果的分析评估

注册申报时应系统陈述并评估制剂的稳定性信息，包括物理、化学、生物学和微生物学等的试验结果，以及制剂的特殊质量属性（如：固体口服制剂的溶出度等）。

稳定性研究的最终目的是根据至少 3 个批次制剂的试验结果，确定将来所有在相似环境条件下生产和包装的制剂的有效期和说明书/标签上的贮藏说明。

因稳定性试验样品批次间数据的变异程度会影响将来生产产品在有效期内符合质量标准的把握度，故应依据试验样品的降解及批次间的变异程度，对稳定性试验结果进行分析评估。

如果稳定性数据表明试验制剂的降解与批次间的变异均非常小，从数据上即可明显看出所申请的有效期是合理的，此时通

常不必进行正式的统计分析，只需陈述省略统计分析的理由即可。如果稳定性数据显示试验制剂有降解趋势，且批次间有一定的变异，则建议通过统计分析的方法确定其有效期。

对可能会随时间变化的定量指标进行统计分析，具体方法是：将平均曲线的95%单侧/双侧置信限与认可标准的相交点所对应的时间点作为有效期。如果分析结果表明批次间的变异较小（对每批样品的回归曲线的斜率和截距进行统计检验），即 P 值 >0.25 （无显著性差异），最好将数据合并进行整体分析评估。如果批次间的变异较大（ P 值 ≤ 0.25 ），则不能合并分析，有效期应依据其中最短批次的时间确定。

能否将数据转换为线性回归分析是由降解反应动力学的性质决定的。通常降解反应动力学可表示为数学的或对数的一次、二次或三次函数关系。各批次及合并批次（适当时）的数据与假定降解直线或曲线拟合程度的好坏，应该用统计方法进行检验。

原则上，制剂的有效期应根据长期试验条件下实际考察时间的稳定性数据确定。如经证明合理，在注册申报阶段也可依据长期试验条件下获得的实测数据，有限外推得到超出实际观察时间范围外的有效期。外推应基于对降解机制全面、准确的分析，包括加速试验的结果，数学模型的良好拟合及获得的批量规模的支持性稳定性数据等；因外推法假设建立的基础是确信“在观察范围外也存在着与已有数据相同的降解关系”。

进行评估的定量指标不仅应考虑活性成分的含量，还应考虑降解产物的水平和其他有关的质量属性。必要时，还应关注质量平衡情况、稳定性差异和降解特性。

（八）稳定性承诺

当申报注册的3个生产批次制剂的长期稳定性数据已涵盖了建议的有效期,则认为无需进行批准后的稳定性承诺；但是，如有下列情况之一时应进行承诺：

1.如果递交的资料包含了至少3个生产批次样品的稳定性试验数据，但尚未至有效期，则应承诺继续进行研究直到建议的有效期。

2.如果递交的资料包含的生产批次样品的稳定性试验数据少于3批，则应承诺继续进行现有批次样品的长期稳定性试验直到建议的有效期，同时补充生产规模批次至少至3批，进行直到建议有效期的长期试验并进行6个月的加速试验。

3.如果递交的资料未包含生产批次样品的稳定性试验数据（仅为注册批次样品的稳定性试验数据），则应承诺采用生产规模生产的前3批样品进行长期稳定性试验，直到建议的有效期并进行6个月的加速试验。

通常承诺批次的稳定性试验方案应与申报批次的方案相同。

此外，需注意：申报注册批次加速试验质量发生了显著变化需进行中间条件试验，承诺批次可进行中间条件试验，也可进行加速试验；然而，如果承诺批次加速试验质量发生了显著变化，

还需进行中间条件试验。

（九）说明书/标签

应按照国家相关的管理规定，在说明书/标签上注明制剂的贮藏条件；表述内容应基于对该制剂稳定性信息的全面评估。对不能冷冻的制剂应有特殊的说明。应避免使用如“环境条件”或“室温”这类不确切的表述。

说明书/标签上的贮藏条件直接反映制剂的稳定性；失效日期应标注在标签上。

五、名词解释

1.加速试验（Accelerated testing）

加速试验是采用超出贮藏条件的试验设计来加速原料药或制剂的化学降解或物理变化的试验，是正式稳定性研究的一部分。

加速试验数据还可用于评估在非加速条件下更长时间的化学变化，以及在短期偏离标签上注明的贮藏条件（如运输过程中）时对质量产生的影响；但是，加速试验结果有时不能预测物理变化。

2.中间试验或中间条件试验（Intermediate testing）

中间试验是为拟在25℃下长期贮藏的原料药或制剂设计的在30℃/65%RH条件下进行的试验，目的是适当加速原料药或制剂的化学降解或物理变化。

3.长期试验（Long-term testing）

长期试验是为确定在标签上建议（或批准）的有效期（复检期）进行的，在拟定贮藏条件下的稳定性研究。

4.正式的稳定性研究（Formal stability studies）

正式的稳定性研究是用申报注册和/或承诺批次按照递交的稳定性方案进行的长期和加速（或中间）试验，目的是建立或确定原料药和制剂的有效期（复检期）。

5.括号法（Bracketing）

括号法是一种稳定性试验方案的简略设计方法；它仅对某些处于设计因素极端点的样品（如，规格、包装规格等）进行所有时间点的完整试验。此设计假定是极端样品的稳定性可以代表中间样品的稳定性。当进行试验的是一系列规格的制剂，如果各个规格的组成相同或非常相近（将相似的颗粒压成不同片重的系列规格片剂，或将相同组分填充于不同体积的空胶囊中的不同填充量的系列规格胶囊剂），即可采用括号法设计。括号法还适用于装在不同大小的容器中或容器大小相同装量不同的系列制剂。

6.矩阵法（Matrixing）

矩阵法是一种稳定性试验方案的简略设计方法；其是在指定的取样时间点，只需从所有因子组合的总样品数中取出一组进行测定；在随后的取样时间点，则测定所有因子组合的总样品中的另一组样品。此设计假定是在特定时间点被测定的每一组样品的稳定性均具有代表性。矩阵法设计应考虑相同制剂样品间的各种差异；如，不同批次、不同规格、材质相同大小不同的包装容器，

某些情况下可能是包装容器不同。

7.气候带 (Climatic zones)

依据 W.Grimm 提出的概念 (Drugs Made in Germany, 28:196-202, 1985 and 29:39-47. 1986), 根据年度气候条件, 将全球分为4个气候带。

气候带 I: 温带	21°C	45%RH
气候带 II: 亚热带	25°C	60%RH
气候带 III: 干热	30°C	35%RH
气候带 IVA: 湿热	30°C	65%RH
气候带 IVB: 非常湿热	30°C	75%RH

因人用药品注册技术要求国际协调会议 (ICH) 三个地区仅包含了气候带 I 和气候带 II, 故在1993年10月协调的稳定性研究指导原则中设定长期试验的放置条件为 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$; 后因 ICH 国家/地区的药品生产企业的产品普遍在全球多种气候的国家或地区上市, ICH 于2003年2月修订了稳定性研究指导原则 (Q1A/R2) 中长期试验的放置条件, 由 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 调整为 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 或 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 。

8.中试规模批次 (Pilot scale batch)

按照模拟生产规模生产的原料药或制剂批次。对固体口服制剂, 中试规模一般至少是生产规模的十分之一。

9.注册批次 (Primary batch)

用于正式稳定性研究的原料药或制剂批次，其稳定性数据在注册申报时可分别用于建立原料药和制剂的有效期(复检期)。原料药申报批次均至少是中试规模；新制剂3个批次中至少2个批次是中试规模，另1个批次的规模可小一些，但必须采用有代表性的关键生产步骤；仿制制剂申报批次均至少是中试规模。注册批次也可以是生产批次。

10. 生产批次 (Production batch)

使用申报时确认的生产厂房及生产设备，以生产规模生产的原料药或制剂批次。

11. 承诺批次 (Commitment batch)

注册申报时承诺的在获得批准后开始进行或继续完成稳定性研究的原料药或制剂的生产规模批次。

12. 包装容器系统 (Container closure system)

用于盛装和保护制剂的包装总和，包括内包装（初级包装）和外包装（次级包装）；外包装是为给制剂提供进一步的保护。包装系统 (Packaging system) 相当于包装容器系统。

13. 非渗透性容器 (Impermeable container)

非渗透性容器是指对气体或溶剂通过具有永久性屏障的容器。如，半固体（制剂）的密封铝管，溶液剂的密封玻璃安瓿等。

14. 半渗透性容器 (Semi-permeable container)

半渗透性容器是指可防止溶质损失，但允许溶剂尤其是水通

过的容器。溶剂的渗透机制是被容器的内侧表面吸收，然后扩散进入容器材料，再从外侧表面解吸附；渗透是通过分压梯度完成的。半渗透性容器包括塑料软袋和半刚性塑料袋、低密度聚乙烯（LDPE）大容量非肠道制剂袋（LVPs），以及低密度聚乙烯安瓿、瓶、小瓶等。

15.有效期（Expiration dating period）

在此期间内，只要原料药或制剂在容器标签规定的条件下保存，就能符合批准的有效期标准。

16.失效日期（Expiration date）

通常失效日期是制剂容器标签上注明的日期，含义是在此日期前，该制剂只要放置在规定的条件下，预期其质量将保持并符合批准的有效期标准；但在此日期后，药品将不能使用。失效日期为生产日期与有效期的加和；例如，有效期为2年，生产日期为2011年1月10日，失效日期即为2013年1月10日。

17.复检期（Re-test period）

通常对多数已知不稳定的生物技术/生物原料药和某些抗生素，建立确认的是有效期，而对多数较稳定的化学原料药，建立确认的实为复检期。复检期是在此期间内，只要原料药保存于规定的条件下，就认为其符合质量标准，并可用于生产相应的制剂；而在此期限后，如果用该批原料药生产制剂，则必须进行质量符合性复检；如复检结果显示其质量仍符合质量标准，则应立即使用；1批原料药可以进行多次复检，且每次复检后可以继续使用其中

的一部分，只要其质量一直符合质量标准即可。

18. 复检日期 (Re-test date)

复检日期是指在这一天之后必须对原料药进行复检，以保证其仍符合质量标准并适用于生产规定的制剂。复检日期为生产日期与复检期的加和；例如，复检期为2年，生产日期为2011年1月10日，复检日期即为2013年1月10日。

19. 放行标准 (Specification-Release)

放行标准包括物理、化学、生物学、微生物学试验及规定的限度；用于判定放行时制剂是否合格。

20. 有效期标准 (也称货架期标准) (Specification-Shelf life)

有效期标准包括物理、化学、生物学、微生物学试验及可接受的限度，用于判定原料药在复检期 (有效期) 内是否合格，或在有效期内制剂必须符合其规定。

21. 影响因素试验 (原料药) [Stress testing (drug substance)]

是指为揭示原料药内在的稳定性而进行的研究；该试验是开发研究的一部分，通常在比加速试验更为剧烈的条件下进行；如光照、高温、高湿等。

22. 影响因素试验 (制剂) [Stress testing (drug product)]

是指为评估剧烈条件对制剂质量的影响而进行的研究。该试验包括光稳定性试验和对某些制剂 (如，定量吸入制剂、乳膏剂、乳剂和需冷藏的水性液体制剂) 的特定试验。

23. 质量平衡 (Mass balance)

质量平衡是指在充分考虑了分析方法误差的情况下,将含量和降解产物测定值相加与初始值100%的接近程度。

24.支持性数据 (Supporting data)

除正式稳定性研究外,其他支持分析方法、建议的有效期(复检期),以及标签上贮藏条件的资料。包括早期合成路线原料药批次、小试规模原料药批次、非上市的研究性处方、相关的其他处方及非市售容器包装样品的稳定性研究数据等。

参考文献

1.ICH Q1A(R2):“Stability Testing of New Drug Substances and Products”

2.ICH Q1B:“Photostability Testing of New Drug Substances and Products”

3.ICH Q1C:“Stability Testing of New Dosage Forms”

4.ICH Q1D: “Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products”

5.ICH Q1E: “Evaluation for Stability Data”

6.ICH Q5C: “Stability Testing of Biotechnological/ Biotechnological Products”

7.ICH Q6A:“Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances”

8.ICH Q6B:“Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products:

Biotechnological/Biological Products”

9.FDA (June 2013), Guidance for Industry ANDAs:“Stability Testing of Drug Substances and Products”