

# **中药、天然药物稳定性研究技术指导原则**

**二 00 六年十二月**

# 中药、天然药物稳定性研究技术指导原则

## 目 录

|                      |   |
|----------------------|---|
| 一、概述 .....           | 1 |
| 二、稳定性研究实验设计 .....    | 2 |
| (一)样品的批次和规模 .....    | 2 |
| (二)包装及放置条件 .....     | 2 |
| (三)考察时间点 .....       | 2 |
| (四)考察项目 .....        | 3 |
| (五)分析方法 .....        | 3 |
| 三、稳定性研究实验方法 .....    | 3 |
| (一)影响因素试验 .....      | 3 |
| 1、高温试验 .....         | 3 |
| 2、高湿试验 .....         | 4 |
| 3、光照试验 .....         | 4 |
| (二)加速试验 .....        | 4 |
| (三)长期试验 .....        | 5 |
| (四)药品上市后的稳定性研究 ..... | 5 |
| 四、稳定性研究要求与结果评价 ..... | 5 |
| (一)稳定性研究要求 .....     | 5 |
| 1、新药 .....           | 5 |
| 2、已有国家标准药品 .....     | 6 |
| 3、其他 .....           | 6 |
| (二)稳定性研究结果评价 .....   | 7 |

|                    |   |
|--------------------|---|
| 1、贮存条件的确定 .....    | 7 |
| 2、包装材料/容器的确定 ..... | 7 |
| 3、有效期的确定 .....     | 7 |
| 五、名词解释 .....       | 8 |
| 六、参考文献 .....       | 8 |
| 七、著者 .....         | 8 |
| 八、附录 .....         | 8 |

## 稳定性研究报告的一般内容

## 一、概述

中药、天然药物的稳定性是指中药、天然药物（原料或制剂）的化学、物理及生物学特性发生变化的程度。通过稳定性试验，考察中药、天然药物在不同环境条件（如温度、湿度、光线等）下药品特性随时间变化的规律，以认识和预测药品的稳定趋势，为药品生产、包装、贮存、运输条件的确定和有效期的建立提供科学依据。稳定性研究是评价药品质量的主要内容之一，在药品的研究、开发和注册管理中占有重要地位。为此起草了中药、天然药物稳定性研究技术指导原则。

根据研究目的和条件的不同，稳定性研究内容可分为影响因素试验、加速试验和长期试验等。

影响因素试验是在剧烈条件下探讨药物的稳定性、了解影响其稳定性的因素及所含成份的变化情况。为制剂处方设计、工艺筛选、包装材料和容器的选择、贮存条件的确定、有关物质的控制提供依据。并为加速试验和长期试验应采用的温度和湿度等条件提供参考。

加速试验是在加速条件下进行的稳定性试验，其目的是在较短的时间内，了解原料或制剂的化学、物理和生物学方面的变化，为制剂设计、质量评价和包装、运输、贮存条件等提供试验依据，并初步预测样品的稳定性。

长期试验是在接近药品的实际贮存条件下进行的稳定性试验，为制订药物的有效期提供依据。

此外，有些药物制剂还应考察使用过程中的稳定性。

稳定性研究具有阶段性特点，不同阶段具有不同的目的。一般始于药品的临床前研究，贯穿药品研究与开发的全过程，在药品上市后还要继续进行稳定性研究。

本指导原则所涉及的仅为中药、天然药物注册进行稳定性研究的一般性原则，具体的试验设计和评价应遵循具体问题具体分析的原则。

## 二、稳定性研究实验设计

稳定性研究实验设计应根据不同的研究目的，结合原料药的理化性质、剂型的特点和具体的处方及工艺条件进行。

### （一）样品的批次和规模

影响因素试验可采用一批小试规模样品进行；加速试验和长期试验应采用3批中试以上规模样品进行。

### （二）包装及放置条件

加速试验和长期试验所用包装材料和封装条件应与拟上市包装一致。

稳定性试验要求在一定的温度、湿度、光照等条件下进行，这些放置条件的设置应充分考虑到药品在贮存、运输及使用过程中可能遇到的环境因素。

稳定性研究中所用控温、控湿、光照等设备应能较好地对试验要求的环境条件进行控制和监测，如应能控制温度 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $\pm 5\%$ ，照度 $\pm 500\text{lx}$ 等，并能对真实温度、湿度与照度进行监测。

### （三）考察时间点

稳定性研究中需要设置多个时间点。考察时间点的设置应基于对药品理化性质的认识、稳定性变化趋势而设置。如长期试验中，总体考察时间应涵盖所预期的有效期，中间取样点的设置要考虑药品的稳定特性和剂型特点。对某些环境因素敏感的药品，应适当增加考察时间点。

### （四）考察项目

一般情况下，考察项目可分为物理、化学和生物学等几个方面。

稳定性研究的考察项目（或指标）应根据所含成份和/或制剂特性、质量要求设置，应选择<sup>1</sup>在药品保存期间易于变化，可能会影响到药品的质量、安全性和有效性的项目，以便客观、全面地评价药品的稳定性。一般以质量标准及中国药典制剂通则中与稳定性相关的指标为考察项目，必要时，应超出质量标准的范围选择稳定性考察指标。

有效成份及其制剂应考察有关物质的变化。

有效部位及其制剂应关注其同类成份中各成份的变化。

复方制剂应注意考察项目的选择，注意试验中信息量的采集和分析。为了确定药物的稳定性，对同批次不同取样时间点及不同批次样品所含成份的一致性进行比较研究，是有意义的。

#### （五）分析方法

稳定性试验研究应采用专属性强、准确、精密、灵敏的分析方法，并对方法进行验证，以保证稳定性检测结果的可靠性。

### 三、稳定性研究实验方法

#### （一）影响因素试验

影响因素试验一般包括高温、高湿、强光照射试验。将原料置适宜的容器中（如称量瓶或培养皿），摊成 $\leq 5\text{mm}$  厚的薄层，疏松原料药摊成 $\leq 10\text{mm}$  厚的薄层进行试验。对于固体制剂产品，采用除去内包装的最小制剂单位，分散为单层置适宜的条件下进行。如试验结果不明确，应加试 2 个批号的样品。

##### 1. 高温试验

供试品置密封洁净容器中，在  $60^{\circ}\text{C}$  条件下放置 10 天，于 0、5、10 天取样检测。与 0 天比较，若供试品发生显著变化，则在  $40^{\circ}\text{C}$  下同法进行试验。如  $60^{\circ}\text{C}$  无显著变化，则不必进行  $40^{\circ}\text{C}$  试验。

## 2.高湿试验

供试品置恒湿设备中，于  $25^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}92.5\% \pm 5\%$  条件下放置 10 天，在 0、5、10 天取样检测。检测项目应包括吸湿增重等。若吸湿增重在 5% 以上，则应在  $25^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}75\% \pm 5\%$  下同法进行试验；若吸湿增重在 5% 以下，且其他考察项目符合要求，则不再进行此项试验。

恒湿条件可以通过恒温恒湿箱或在密闭容器中放置饱和盐溶液来实现。根据不同的湿度要求，选择  $\text{NaCl}$  饱和溶液（ $15.5\text{-}60^{\circ}\text{C}$ ， $\text{RH}75\% \pm 1\%$ ）或  $\text{KNO}_3$  饱和溶液（ $25^{\circ}\text{C}$ ， $\text{RH}92.5\%$ ）。

对水性的液体制剂，可不进行此项试验。

## 3.强光照射试验

供试品置装有日光灯的光照箱或其它适宜的光照容器内，于照度为  $4500\text{lx} \pm 500\text{lx}$  条件下放置 10 天，在 0、5、10 天取样检测。试验中应注意控制温度，与室温保持一致，并注意观察供试品的外观变化。

此外，根据药物的性质必要时设计其他试验，探讨 pH 值、氧及其他条件（如冷冻等）对药物稳定性的影响。

### （二）加速试验

加速试验一般应在  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}75\% \pm 5\%$  条件下进行试验，在试验期间第 0、1、2、3、6 个月末取样检测。若供试品经检测不符合质量标准要求或发生显著变化，则应在中间条件下，即在  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}65\% \pm 5\%$  条件下（可用  $\text{Na}_2\text{CrO}_4$  饱和溶液， $30^{\circ}\text{C}$ ， $\text{RH}64.8\%$ ）进行试验。

对采用不可透过性包装的液体制剂，如合剂、乳剂、注射液等的稳定性研究中可不要求相对湿度。对采用半通透性的容器包装的液体制剂，如多层共挤 PVC 软袋装注射液、塑料瓶装滴眼液、滴鼻液等，加速试验应在  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}20\% \pm 5\%$  的条件下进行。

对膏药、胶剂、软膏剂、凝胶剂、眼膏剂、栓剂、气雾剂等制剂可直接采用  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}65\%\pm 5\%$  的条件进行试验。

对温度敏感药物（需在  $4\text{--}8^{\circ}\text{C}$  冷藏保存）的加速试验可在  $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}60\%\pm 5\%$  条件下同法进行。需要冷冻保存的药品可不进行加速试验。

### （三）长期试验

长期试验是在接近药品的实际贮存条件下进行的稳定性试验，建议在  $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}60\%\pm 10\%$  条件下，分别于 0、3、6、9、12、18 个月取样检测，也可在常温条件下进行。对温度特别敏感药物的长期试验可在  $6^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  条件下进行试验，取样时间点同上。

### （四）药品上市后的稳定性考察

药品注册申请单位应在药品获准生产上市后，采用实际生产规模的药品进行留样观察，以考察上市药品的稳定性。根据考察结果，对包装、贮存条件进行进一步的确认或改进，并进一步确定有效期。

## 四、稳定性研究要求与结果评价

### （一）稳定性研究要求

稳定性研究的内容应根据注册申请的分类以及药品的具体情况，围绕稳定性研究的目的（如确定处方工艺、包装材料、贮存条件和制定有效期），进行设计和开展工作。

#### 1. 新药

对于申报临床研究的新药，应提供符合临床研究要求的稳定性研究资料，一般情况下，应提供至少 6 个月的长期试验考察资料和 6 个月的加速试验资料。有效成份及其制剂还需提供影响因素试验资料。

对于申请生产的新药，应提供全部已完成的长期试验数据，一

般情况下，应包括加速试验 6 个月和长期试验 18 个月以上的研究数据，以确定申报注册药品的实际有效期。

## 2.已有国家标准药品

已有国家标准品种的注册申请，一般情况下，应提供 6 个月的加速试验和长期试验资料。有关研究可参考“申请生产已有国家标准中药、天然药物质量控制研究的指导原则”。

## 3.其他

药品在获得上市批准后，可能会因各种原因而申请改变制备工艺、处方组成、规格、包装材料等，原则上应进行相应的稳定性研究，以考察变更后药品的稳定性趋势。必要时应与变更前的稳定性研究资料进行对比，以评价变更的合理性，确认变更后药品的包装、贮存条件和有效期。

以下是部分补充申请及其相应稳定性资料的要求。

### (1) 改变生产工艺

应提供 6 个月加速试验及长期试验资料。

### (2) 变更药品处方中已有药用要求的辅料

应提供 6 个月加速试验及长期试验资料。

### (3) 变更药品规格

一般情况下，应提供6个月的加速试验及长期试验资料，并与原规格药品的稳定性资料进行对比。

如果仅为装量规格的改变，不变更处方工艺、包装材料，应进行稳定性分析，酌情进行稳定性研究。一般的，有效期可参照原装量规格药品有效期执行。

### (4) 变更直接接触药品的包装材料或者容器

一般情况下，应提供变更前后两种包装材料或者容器中药品的

在不同包装条件下的 6 个月加速试验及长期试验资料，以考察包装材料的改变对药品质量的影响。

#### (5) 其他内容的补充申请

对于其他内容的补充申请，如申请进行的变更可能会影响药品质量，并影响药品的稳定性，应提供稳定性研究资料，根据研究结果分析变更对药品稳定性的影响。

### (二) 稳定性研究结果评价

药品稳定性的评价是对有关试验（如影响因素、加速试验、长期试验）的结果进行的系统分析和判断。其相关检测结果不应有明显变化。

#### 1. 贮存条件的确定

新药应综合加速试验和长期试验的结果，同时结合药品在流通过程中可能遇到的情况进行综合分析。选定的贮存条件应按照国家规范术语描述。

已有国家标准药品的贮存条件，应根据所进行的稳定性研究结果，并参考已上市同品种的国家标准确定。

#### 2. 包装材料/容器的确定

一般先根据影响因素试验结果，初步确定包装材料或容器，结合稳定性研究结果，进一步验证采用的包装材料和容器的合理性。

#### 3. 有效期的确定

药品的有效期应根据加速试验和长期试验的结果分析确定，一般情况下，以长期试验的结果为依据，取长期试验中与 0 月数据相比无明显改变的最长时间点为有效期。

### 五、名词解释

原料系指提取物，或从中药、天然药物中提取的有效成份、有

效部位，还包括中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂中的化学原料药。此处不包括中药材或中药饮片。

有效期系指一段时间内，市售包装药品在规定的贮存条件下放置，药品的质量稳定并符合注册质量标准。

## 六、主要参考文献

1.国家药典委员会.原料药与药物制剂稳定性试验指导原则,见《中国药典》2005年版二部.北京：化学工业出版社，2005：附录 176

2.国家食品药品监督管理局注册司.化学药物稳定性研究的技术指导原则.2005

3.国家药品监督管理局.中药新药质量稳定性研究的技术要求，见《中药新药研究的技术要求》.1999

## 七、著者

《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》课题研究组

## 八、附录

稳定性研究报告的一般内容

稳定性研究部分的申报资料应包括以下内容：

1.供试药品的品名、规格、剂型、批号、批产量、生产者、生产日期和试验开始时间。并应说明原料药的来源和执行标准。

2.稳定性试验的条件，如温度、光照强度、相对湿度、容器等。应明确包装/密封系统的性状，如包材类型、形状和颜色等。

3.稳定性研究中各质量检测方法和指标的限度要求。

4.在研究起始和试验中间的各个取样点获得的实际分析数据，一般应以表格的方式提交，并附相应的图谱。

5.检测的结果应如实申报，不宜采用“符合要求”等表述。检测结果应该用每个制剂单位含有有效成份的量(或有效成份标示量的百分数)，如  $\mu\text{g}$ ， $\text{mg}$ ， $\text{g}$  等表述，并给出其与 0 月检测结果比较的变化率。如果在某个时间点进行了多次检测，应提供所有的检测结果及其相对标准偏差（RSD）。

6.应对试验结果进行分析并得出初步的结论。