

中药制剂稳定性研究技术指导原则（试行）

一、概述

稳定性研究是评价药品质量的重要内容。中药制剂稳定性研究是通过考察中药制剂的物理、化学及生物学特性在不同环境条件下（如温度、湿度、光照等）随时间变化的情况，以认识和预测中药制剂的质量变化趋势，为中药制剂生产、包装、贮藏、运输条件的确定和有效期的制定提供科学依据。

中药制剂稳定性研究应贯穿于药品的全生命周期，不当止于其研究与开发过程，上市后还应当持续关注可能影响其质量的因素。药品上市许可持有人和研究者是中药制剂稳定性研究的责任主体，应当基于品种特点，有针对性地设计稳定性的试验方案，综合评估试验结果。

本技术指导原则为中药制剂稳定性研究的一般性原则，是基于中药制剂特点以及现有认知水平、技术条件提出的指导性建议。鼓励采用新技术、新方法开展中药制剂稳定性研究，如采用新的研究方法，应当证明其科学合理性。

本技术指导原则适用于中药制剂申请临床试验、上市许可、上市后变更等研究过程中的稳定性研究；中药制剂中间产物、天然药物稳定性研究亦可参考本技术指导原则。

二、基本原则

（一）试验设计应当科学合理

根据研究对象特点，结合中药制剂注册申请的不同类别、不同阶段的稳定性研究目标，进行试验设计。

稳定性试验样品应当具有代表性，通常采用至少中试规模批次的样品进行。应当根据品种的处方、工艺、剂型等特点选择合适的考察指标，所用分析方法应当进行方法学验证。考察温度、湿度、光照等条件应当考虑到药品在贮藏、运输及使用过程中可能遇到的环境因素。应当基于对中药制剂的认识、稳定性变化趋势设置合理的考察时间点。

（二）稳定性研究应当反映中药制剂的整体质量

中药制剂大多具有多成份复杂体系的特点，单一指标有其局限性，应当从多角度、多维度选择多个指标进行稳定性研究与评价，内容一般涵盖物理、化学、生物学等方面。并关注考察指标与有效性、安全性、质量可控性的关联。

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，应当考察反映质量变化的其他指标。

稳定性试验数据应当进行系统分析和评估，依据不同检测项目的结果及其变化趋势与程度，分析评估是否符合中药制剂质量要求。

（三）稳定性研究应当反映中药制剂的质量变化情况

在中药制剂保存期间易于变化的指标，如挥发性、热敏性、易氧化水解等不稳定成份，可能会影响其质量、安全性

和有效性的考察项目，应当重点关注。

考察指标出现明显变化时，应当从制剂处方、生产工艺、包装材料和容器、贮藏条件等方面分析原因，提出改进措施，关注其与有效性、安全性、质量可控性的关联，并进行综合评估，确定贮藏条件和有效期。

三、试验方法

根据研究目的和条件的不同，稳定性试验可分为影响因素试验、加速试验和长期试验等。影响因素试验一般用 1 批样品进行，加速试验和长期试验应当采用 3 批样品进行。加速试验和长期试验所用包装材料和容器应当与拟上市包装一致。

临用现配的中药制剂，或是多剂量包装开启后有一定使用期限的中药制剂等，应当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。

（一）影响因素试验

影响因素试验是在比加速试验更激烈的条件下探讨药物的稳定性、了解影响稳定性因素及所含成份的变化情况，为制剂处方设计、工艺筛选、包装材料和容器选择、贮藏条件确定等提供依据，并为加速试验和长期试验拟采用的温度和湿度等条件提供参考。

影响因素试验一般包括高温、高湿、强光照射试验。影响因素试验一般用 1 批样品进行，如果试验结果不明确，则

应当加试 2 个批次样品。固体样品应当置于适宜的开口容器中（如称量瓶或培养皿），分散放置，厚度不超过 3mm（疏松样品可略厚），必要时加透明盖子保护（如挥发、升华等）。液体样品应当置于化学惰性的透明容器中。对于其他形态的样品，可根据具体情况，选择适当的容器和方法进行考察。制剂除去外包装，并根据试验目的和制剂特性考虑是否除去内包装。

1. 高温试验

供试品置适宜的恒温设备中，设置温度一般高于加速试验温度 10℃ 以上（如 50℃、60℃），通常可设定于 0、5、10、30 天等取样检测。与 0 天比较，若供试品质量发生明显变化，则可降低温度试验，例如，温度由 50℃ 或 60℃，降低为 40℃。

2. 高湿试验

供试品置适宜的恒湿设备中，于 25℃、RH90%±5% 条件下放置 10 天，通常在 0、5、10 天取样检测，检测项目应当包括吸湿增重等。若吸湿增重在 5% 以上，则在 RH75%±5% 条件下同法进行试验；若吸湿增重在 5% 以下，其他考察项目符合要求，则不再进行此项试验。水性液体制剂可不进行此项试验。

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，可选择 NaCl 饱和溶液（15.5℃～60℃，RH75%±1%）或 KNO₃ 饱和溶液（25℃，

RH92.5 %)。

3. 强光照射试验

强光照射试验通常应当采用去除包装的样品进行试验。需要考察包装对光照的保护作用时，采用有内包装或内包装加外包装的样品进行试验。

供试品置光照箱或其他适宜的光照装置内，可选择输出相似于 D65/ID65 发射标准的光源，或同时暴露于冷白荧光灯和近紫外灯下，在照度为 $4500\text{lx} \pm 500\text{lx}$ 条件下，且光源总照度应当不低于 $1.2 \times 10^6 \text{Lux} \cdot \text{hr}$ 、近紫外能量不低于 $200\text{w} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$ ，于适宜时间取样检测。试验中应当注意控制温度，与室温保持一致，并注意观察供试品的外观变化。

根据药物的性质可设计其他试验，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

加速试验是在高于长期贮藏温度和湿度条件下进行的稳定性试验，为制剂处方设计、质量评价、包装、运输、贮藏条件等提供试验依据，并根据试验结果确定是否需要中间条件下的稳定性试验及确定长期试验的放置条件。

加速试验一般在 $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 、RH75 % $\pm$ 5 % 条件下进行试验，考察时间为 6 个月，检测至少包括初始、中间和末次等 3 个时间点（如：0、3、6 月）。根据研发经验，预计加速试验可能会出现明显变化，则应当在试验设计中考虑增加检测

时间点。如果在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}60\%\pm 5\%$ 条件下进行长期试验，当加速试验过程中质量发生了明显变化，则应当进行中间条件试验（ $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}65\%\pm 5\%$ ）。

膏药、胶剂、乳剂、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、眼膏剂、栓剂、气雾剂、泡腾片及泡腾颗粒宜直接采用 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}65\%\pm 5\%$ 的条件进行试验。

拟冷藏贮藏（ $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ ）的制剂的加速试验可在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}60\%\pm 5\%$ 条件下进行，时间为 6 个月。如果加速试验 3 个月以内发生明显变化，则不必进行 6 个月的试验。

对拟冷冻贮藏（ $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ ）的制剂，应当对一批样品在 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 或 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 条件下放置适当的时间进行试验，以了解短期偏离标签贮藏条件（如运输或搬运时）对其的影响。

对有特殊温湿度要求的制剂，可制定其他试验温度、湿度。

（三）长期试验

长期试验是在接近制剂实际贮藏条件下进行的稳定性试验，为确定制剂的包装、贮藏条件及有效期提供依据。

供试品放置条件通常为 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}60\%\pm 5\%$ 或 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}65\%\pm 5\%$ ，考察时间点应当能预测制剂的稳定性情况。一般分别于 0、3、6、9、12、18 月取样进行检测，仍需继续考察的，根据产品特性，可分别于 24 月、36 月等取样进行检测。

对有特殊温湿度要求的制剂，可制定其他试验温度、湿度。

四、研究要求与结果评价

（一）研究要求

稳定性研究的内容应当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进行设计和开展工作。原料药物与制剂一同申报的，应当同时提供原料药物的稳定性研究资料。

1. 申请临床试验

对于申请临床试验的中药制剂，应当提供符合临床研究要求的稳定性研究资料，初步确定适宜的包装材料和容器、贮藏条件，保证临床试验期间所用样品质量稳定。一般情况下，应当提供影响因素试验、3批样品不少于6个月的加速试验及长期试验资料。

2. 申请上市许可

对于申请上市许可的中药制剂，应当提供全部已完成的稳定性研究资料，一般情况下，应当包括影响因素试验、至少3批商业规模样品的6个月加速试验和18个月及以上的长期试验研究数据，以确定申报注册药品的实际有效期。如申报时尚未完成18个月长期试验研究，可提供至少12个月长期试验数据。药品上市后，应当按照提交的稳定性研究承诺继续进行长期试验，直至考察的时间可以覆盖拟定的有效

期。采用不同包装材料和容器时，每种包装材质均应当进行稳定性研究。

以人用经验作为上市许可申请注册审评证据的中药新药制剂，如果申报制剂与人用经验所用药物处方、生产工艺、关键工艺参数、辅料种类及用量、剂型、规格、直接接触药品的包装材料和容器等一致时，人用经验所用药物的稳定性研究数据可以作为申报制剂稳定性研究的支持性数据。

按古代经典名方目录管理的中药复方制剂，如果中试规模样品与商业规模样品处方、生产工艺、关键工艺参数、辅料种类及用量、剂型、规格、直接接触药品的包装材料和容器等一致时，中试样品的长期试验数据可作为商业规模样品稳定性研究的支持性数据。

3. 上市后变更

已上市中药制剂药学变更经评估需进行稳定性研究的，基于变更风险及变更情形，申报或备案时，一般应当提供 3~6 个月加速和长期试验研究资料，以考察变更对中药制剂稳定性的影响；上市后，应当按照提交的稳定性研究承诺继续进行长期试验，直至考察的时间可以覆盖拟定的有效期。必要时应当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，并根据研究结果，确定变更后中药制剂的包装、贮藏条件和有效期。如药品标准不能较好地反映中药制剂质量，对于制剂质量的可控性低，应当先开展质量及质量标准研究

工作，根据中药制剂特点，选择合适的考察项目及检测方法，开展稳定性研究。

对于仅为装量规格变更，不涉及变更处方工艺、包装材料的，应当进行稳定性分析。如涉及包装容器空间大小等影响药品稳定性的因素应当进行稳定性研究。

（二）研究结果的分析评估

稳定性结果评价应当科学合理，尽可能准确反映中药制剂的稳定性状况，关注其与有效性、安全性、质量可控性的关联。应当根据中药注册分类不同类别的特点进行稳定性研究结果评估。如从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物及其制剂（中药注册分类 1.2 类），应当关注提取物大类成份的种类及比例变化，指纹图谱/特征图谱的相似度、相对保留时间、相对峰面积等变化；其中单一成份制成的制剂，应当关注各检测时间点单体成份的含量、有关物质及产品理化性质等的变化情况。

1. 贮藏条件的确定

根据稳定性试验结果，同时结合中药制剂在贮藏、运输、流通、使用过程中可能遇到的情况进行综合分析，确定产品的贮藏条件。

贮藏条件应当按照中国药典及国家的相关要求，在说明书/标签中准确规范表述；也可采用试验所确定的具体条件，如以“不超过 30℃保存”、“不超过 25℃保存”等方式表述。

2. 包装材料和容器的确定

一般应当根据制剂性质和影响因素试验结果，初步确定包装材料和容器。结合加速稳定性、长期稳定性试验和/或相容性试验结果，进一步验证所采用的包装材料和容器的合理性。

高风险制剂（吸入制剂、注射剂、滴眼剂等）及其包装材料和容器的变更的稳定性试验，应当考虑包装材料和容器以及封闭系统可能对制剂具有的潜在不良影响，与包装材料和容器的相容性试验一并设计。相容性研究的具体要求与试验方法，可参照相关技术指导原则。新材质的包装材料和容器还应当考虑研究其对制剂安全性的影响。

对于包装在非渗透性容器（例如半固体制剂的密封铝管，溶液剂的密封玻璃安瓿等）中的中药制剂，由于这种容器具有防潮及防溶剂通过的特点，可不考虑药物对湿度的敏感性或可能的溶剂损失，即其稳定性研究可不考虑湿度的影响。

对于包装在半透性容器（例如低密度聚乙烯、聚丙烯等制备的输液袋、塑料安瓿、眼用制剂容器等）中的中药制剂，其加速试验应当在 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}25\%\pm 5\%$ 的条件下进行试验，长期试验可选择在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}40\%\pm 5\%$ 或 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}35\%\pm 5\%$ 的条件下进行试验。对采用半透性容器包装的水溶性制剂，在上述稳定性试验中，除评估该制剂的物理、化学、生物学稳定性外，还应当评估其潜在的失水性等相关指

标，具体研究参照相关技术指导原则。对于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。

3. 有效期的确定

有效期应当根据加速试验和长期试验的结果分析确定，一般情况下，以长期试验结果为依据，可取长期试验结果与0月数据相比无明显变化的最长时间点为有效期。

（三）稳定性研究承诺及药品上市后的稳定性考察

对于上市许可申请，当申报注册的3个商业规模批次样品的长期稳定性数据已涵盖拟定的有效期时，则认为无需进行批准后的稳定性承诺。当递交的资料包含了至少3个商业规模批次样品的稳定性试验数据，但长期稳定性数据尚未至拟定的有效期，则应当承诺继续进行研究直到拟定的有效期。

在药品获准上市许可后，药品上市许可持有人应当切实履行主体责任，采用实际生产规模的药品进行留样观察，持续关注可能影响药品质量的因素，根据考察结果，对包装、贮藏条件进行确认或改进，并进一步确定有效期。

五、稳定性研究报告

稳定性研究报告一般包括以下内容：

1. 供试品的品名、规格、剂型、批号、批产量、生产企业、生产日期和试验开始时间，并应当说明原料药物的来源和执行标准。

2. 稳定性试验的条件，如温度、光照强度、相对湿度、容器等。应当明确包装材料和容器类型、颜色、密封方式等。

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，一般应当以表格的方式提交，并附相应的图谱。

5. 检测结果应当如实申报，不宜仅采用“符合要求”等表述。检测结果应当用每个制剂单位所含有效成份的量(如 μg , mg , g)或有效成份标示量的百分数等表述，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，应当提供所有的检测结果及其相对标准偏差 (RSD)。

6. 应根据研发过程中稳定性研究结果，结合药物的性质、生产工艺等进行综合分析确定包装材料和容器、贮藏条件、有效期。