

指导原则编号：【H】GPH6-1

化学药物稳定性研究技术指导原则

二〇〇五年三月

目 录

一、概述	1
二、稳定性研究设计的要点	1
(一) 样品的批次和规模	1
(二) 包装及放置条件	2
(三) 考察时间点	2
(四) 考察项目	2
(五) 分析方法	3
三、稳定性研究的试验方法	3
(一) 影响因素试验	4
1.1 高温试验	4
1.2 高湿试验	4
1.3 光照试验	5
(二) 加速试验	5
(三) 长期试验	6
(四) 药品上市后的稳定性研究	6
四、稳定性研究的结果	7
(一) 贮存条件的确定	7
(二) 包装材料/容器的确定	7
(三) 有效期的确定	7
五、名词解释	7
六、参考文献	8
七、附录	9
(一) 国际气候带	9
(二) 低温和冻融试验	10

（三）稳定性研究报告的一般内容.....	10
八、著者.....	11

化学药物稳定性研究技术指导原则

一、概述

药品的稳定性是指原料药及制剂保持其物理、化学、生物学和微生物学性质的能力。稳定性研究目的是考察原料药或制剂的性质在温度、湿度、光线等条件的影响下随时间变化的规律，为药品的生产、包装、贮存、运输条件和有效期的确定提供科学依据，以保障临床用药安全有效。

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，贯穿药品研究与开发的全过程，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研究。

本文为一般性原则，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、稳定性研究设计的要点

稳定性研究的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

一般地，影响因素试验采用一批样品进行，加速试验和长期试验采用三批样品进行。

稳定性研究应采用一定规模生产的样品，以能够代表规模生产条件下的产品质量。原料药的合成工艺路线、方法、步骤应与生产规模一致；药物制剂的处方、制备工艺也应与生产规模一致。

稳定性研究中，原料药的批量应达到中试规模的要求。口服固体制剂如片剂、胶囊应为 10000 个制剂单位左右。大体积包装的制剂（如静脉输液等）的批量至少应为稳定性试验所需总量的 10 倍。特殊品种、特殊剂型所需数量，视具体情况而定。

（二）包装及放置条件

稳定性试验要求在一定的温度、湿度、光照条件下进行，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。

原料药和药物制剂应在影响因素试验结果基础上选择合适的包装，加速试验和长期试验中的包装应与拟上市包装一致。原料药可采用模拟小包装，所用材料和封装条件应与大包装一致。

稳定性研究中应对各项试验条件要求的环境参数进行控制和监测。

（三）考察时间点

由于稳定性研究目的是考察药品质量随时间变化的规律，因此研究中一般需要设置多个时间点考察样品的质量变化。

考察时间点应基于对药品性质的认识、稳定性趋势评价的要求而设置。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性特点和剂型特点。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

稳定性研究的考察项目应选择在药品保存期间易于变化，并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、全面地反映药品的稳定性。根据药品特点和质量控制的要求，尽量选取能灵敏反映药品稳定

性的指标。

一般地，考察项目可分为物理、化学、生物学和微生物学等几个方面。具体品种的考察项目设置应参考《中国药典》现行版有关规定。

稳定性研究中如样品发生了显著变化，则应改变条件再进行试验。一般来说，原料药的“显著变化”应包括：

1、性状如颜色、熔点、溶解度、比旋度超出标准规定，及晶型、水分等超出标准规定。

2、含量测定超出标准规定。

3、有关物质如降解产物、异构体等超出标准规定。

4、结晶水发生变化。

一般来说，药物制剂的“显著变化”包括：

1、含量测定中发生 5% 的变化（特殊情况应加以说明）；或者不能达到生物学或者免疫学的效价指标。

2、任何一个降解产物超出标准规定。

3、性状、物理性质以及特殊制剂的功能性试验（如颜色、相分离、再混悬能力、结块、硬度、每撤给药剂量等）超出标准规定。

4、pH 值超出标准规定；

5、制剂溶出度或释放度超出标准规定。

（五）分析方法

评价指标所采用的分析方法应经过充分的验证，能满足研究的要求，具有一定的专属性、准确度、精密度等。

三、稳定性研究的试验方法

根据研究目的不同，稳定性研究内容可分为影响因素试验、加速试验、

长期试验等。

(一) 影响因素试验

影响因素试验是在剧烈条件下进行的，目的是了解影响稳定性的因素及可能的降解途径和降解产物，为制剂工艺筛选、包装材料和容器的选择、贮存条件的确定等提供依据。同时为加速试验和长期试验应采用的温度和湿度等条件提供依据，还可为分析方法的选择提供依据。

影响因素试验一般包括高温、高湿、光照试验。一般将原料药供试品置适宜的容器中（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。对于口服固体制剂产品，一般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，应加试两个批号的样品。

1.1 高温试验

供试品置密封洁净容器中，在 60°C 条件下放置10天，于第5天和第10天取样，检测有关指标。如供试品发生显著变化，则在 40°C 下同法进行试验。如 60°C 无显著变化，则不必进行 40°C 试验。

1.2 高湿试验

供试品置恒湿密闭容器中，于 25°C 、 $\text{RH}90\% \pm 5\%$ 条件下放置10天，在第5天和第10天取样检测。检测项目应包括吸湿增重项。若吸湿增重5%以上，则应在 25°C 、 $\text{RH}75 \pm 5\%$ 下同法进行试验；若吸湿增重5%以下，且其他考察项目符合要求，则不再进行此项试验。液体制剂可不进行此项试验。

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（ $15.5\text{-}60^{\circ}\text{C}$ ， $\text{RH}75\% \pm 1$

%) 或 KNO_3 饱和溶液 (25°C , $\text{RH}92.5\%$)。

1.3 光照试验

供试品置光照箱或其它适宜的光照容器内,于照度 $4500\text{Lx} \pm 500\text{Lx}$ 条件下放置 10 天, 在第 5 天和第 10 天取样检测。

以上为影响因素稳定性研究的一般要求。根据药品的性质必要时可以设计其他试验,如考察 pH 值、氧、低温、冻融等因素对药品稳定性的影响。对于需要溶解或者稀释后使用的药品,如注射用无菌粉末、溶液片剂等,还应考察临床使用条件下的稳定性。

(二) 加速试验

加速试验是在超常条件下进行的,目的是通过加快市售包装中药品的化学或物理变化速度来考察药品稳定性,对药品在运输、保存过程中可能会遇到的短暂的超常条件下的稳定性进行模拟考察,并初步预测样品在规定的贮存条件下的长期稳定性。

加速试验一般取拟上市包装的三批样品进行,建议在比长期试验放置温度至少高 15°C 的条件下进行。一般可选择 $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $\text{RH}75\% \pm 5\%$ 条件下进行 6 个月试验。在试验期间第 0、1、2、3、6 个月末取样检测考察指标。如在 6 个月内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 $30^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $\text{RH}65\% \pm 5\%$ 同法进行 6 个月试验。

在对采用不可透过性包装的含有水性介质的制剂,如溶液剂、混悬剂、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药物制剂,如塑料软袋装注射液、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。

乳剂、混悬剂、软膏剂、糊剂、凝胶剂、眼膏剂、栓剂、气雾剂、泡

腾片及泡腾颗粒等制剂宜直接采用 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}65\% \pm 5\%$ 的条件进行试验。

对温度敏感药物（需在冰箱中 $4\text{-}8^{\circ}\text{C}$ 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

长期试验是在上市药品规定的贮存条件下进行，目的是考察药品在运输、保存、使用过程中的稳定性，能直接地反映药品稳定性特征，是确定有效期和贮存条件的最终依据。

取三批样品在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}60\% \pm 10\%$ 条件进行试验，取样时间点在第一年一般为每 3 个月末一次，第二年每 6 个月末一次，以后每年末一次。

对温度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；对采用半通透性的容器包装的药物制剂，长期试验应在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}40\% \pm 10\%$ 的条件下进行，取样时间同上。

（四）药品上市后的稳定性研究

药品在注册阶段进行的稳定性研究，一般并不是实际生产产品的稳定性，具有一定的局限性。采用实际条件下生产的产品进行的稳定性考察的结果，是确认上市药品稳定性的最终依据。

在药品获准生产上市后，应采用实际生产规模的药品继续进行长期试验。根据继续进行的稳定性研究的结果，对包装、贮存条件和有效期进行进一步的确认。

药品在获得上市批准后，可能会因各种原因而申请对制备工艺、处方

组成、规格、包装材料等进行变更，一般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，并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。

四、稳定性研究的结果

通过对影响因素试验、加速试验、长期试验获得的药品稳定性信息进行系统的分析，确定药品的贮存条件、包装材料/容器和有效期。

(一) 贮存条件的确定

应综合影响因素试验、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规范术语描述。

(二) 包装材料/容器的确定

一般先根据影响因素试验结果，初步确定包装材料和容器，结合加速试验和长期试验的稳定性研究的结果，进一步验证采用的包装材料和容器的合理性。

(三) 有效期的确定

药品的有效期应综合加速试验和长期试验的结果，进行适当的统计分析得到，最终有效期的确定一般以长期试验的结果来确定。

由于试验数据的分散性，一般应按 95%可信限进行统计分析，得出合理的有效期。如三批统计分析结果差别较小，则取其平均值为有效期，如差别较大则取其最短的为有效期。若数据表明测定结果变化很小，提示药品是很稳定的，则可以不做统计分析。

五、名词解释

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，药品的质量仍符合注册质量标准。

批次：指按相同的生产工艺在一次生产过程中生产的一定数量的原料药或制剂，其药品质量具有均一性。

上市包装：上市销售药品的内包装和其他层次包装的总称。

六、参考文献

- 1、 ICH,Q1A(R2) Stability Testing for New Drug Substance and Products, Feb. 2003
- 2、 FDA, Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substance and Drug Products, CDER/CBER, draft guidance, June 1998.
- 3、 ICH, Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, July 1996.
- 4、 ICH, Q1C Stability Testing for New Dosage Forms, Nov. 1996.
- 5、 ICH, Q1A Stability Testing for New Drug Substances and Products, Sep. 1994.
- 6、 ICH, Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products, May 1997.
- 7、 FDA, SUPAC-IR/MR: Immediate and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Addendum, draft guidance, Apr. 1998.
- 8、 Haynes, J.D., "Worldwide Virtual Temperatures for Product Stability Testing," J. Pharm. Sci., Vol. 60, No. 6, 927 (June 1971).
- 9、 Yoshioka S. et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 20(13), 2049-2062 (1994).

10、 Drug Stability.Marcel Dekker,Newyork,1997.

11、 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Lippingcott Williams & Wilkins,Philadephia,1999.

12、 中华人民共和国国务院.中华人民共和国药品管理法实施条例.Aug.2002.

13、 国家药品监督管理局.药品注册管理办法(试行).Dec.2002.

14、《药品注册的国际技术要求—质量部分》，ICH 指导委员会，人民卫生出版社，2001.

15、《中国药典》2000年版，附录 XIX C 药物稳定性试验指导原则.

七、附录

(一) 国际气候带

稳定性长期试验所采用的一般条件是根据国际气候带制定的。将全球分为 I、II、III、IV 四个国际气候带，温带主要有英国、北欧、加拿大、俄罗斯；亚热带有美国、日本、西欧（葡萄牙-希腊）；干热带有伊朗、伊拉克、苏丹；湿热带有巴西、加纳、印度尼西亚、尼加拉瓜、菲律宾。

具体条件见下表：

气候带	计算数据			推算数据	
	温度 ^①	MKT ^②	湿度	温度	湿度
I 温带	20.0	20.0	42	21	45
II 地中海气候,亚热带	21.6	22.0	52	25	60
III 干热带	26.4	27.9	35	30	25
IV 湿热带	26.7	27.4	76	30	70

①记录温度；②平均热力学温度

在这四种气候带中，对于药品的质量保证而言，条件最苛刻的是第四种气候带，即高温又高湿的环境。中国总体来说属于亚热带，推荐长期试

验采用温度湿度条件为： $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $60\%\text{RH} \pm 10\%\text{RH}$ ，与 ICH 所采用的条件基本一致。

(二) 低温和冻融试验

对于易发生相分离、黏度减小、沉淀或聚集的药品需通过低温或冻融试验来验证其运输或使用过程中的稳定性，作为影响因素试验的一部分。

具体方法如下：

1) 低温试验应包括三次循环，每次循环应在 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 条件下2天，然后在 40°C 加速条件下考察2天，取样检测。

2) 冻融试验应包括三次循环，每次循环应在 $-10\sim -20^{\circ}\text{C}$ 条件下 2 天，然后在 40°C 加速条件下考察 2 天，取样检测。

(三) 稳定性研究报告的一般内容

一般地，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、生产者、原料药的来源、生产日期和试验开始时间。并应明确给出稳定性考察中各个批次药品的批产量。

2、各稳定性试验的条件，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数据，不宜采用“符合要求”等表述。检测结果应该用含有效成分标示量的百分数或每个制剂单位有效成分量，如 μg ， mg ， g 等表述，并给出其与开始时间的检测结果的百分比。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。

八、著者

《化学药物稳定性研究技术指导原则》课题研究组