

# 中药制剂稳定性研究技术指导原则

## （征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2023 年 10 月

# 目录

一、概述.....	1
二、基本原则.....	1
(一) 试验设计应科学合理.....	2
(二) 稳定性研究应反映中药制剂的整体质量.....	2
(三) 稳定性研究应反映中药制剂的质量变化情况.....	2
三、试验方法.....	3
(一) 影响因素试验.....	3
(二) 加速试验.....	5
(三) 长期试验.....	6
四、研究要求与结果评价.....	7
(一) 研究要求.....	7
(二) 研究结果的分析评估.....	9
(三) 稳定性研究承诺及药品上市后的稳定性考察.....	11
五、稳定性研究报告.....	12

# 中药制剂稳定性研究技术指导原则 (征求意见稿)

## 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。

本指导原则为中药制剂稳定性研究的一般性原则,是基于现有认知水平、技术条件以及中药制剂特点提出的指导性建议。鼓励采用新技术、新方法开展中药制剂稳定性研究,如采用其他研究方法,应证明其科学性。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。

中药制剂稳定性研究一般始于研发初期,并贯穿于研究与开发的全过程,上市后还应继续进行稳定性研究,持续关注可能影响其质量的因素。

本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指导原则。

## 二、基本原则

24           （一） 试验设计应科学合理

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

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

33           （二） 稳定性研究应反映中药制剂的整体质量

34           中药制剂具有多成份复杂体系的特点，单一指标有其局  
35 限性，应从多角度、多维度选择多个指标进行稳定性研究与  
36 评价，内容一般涵盖物理、化学、微生物学、生物学等方面。  
37 并关注考察指标与有效性、安全性的关联性。

38           一般以质量标准及中国药典制剂通则中与稳定性相关  
39 的指标为考察项目。必要时，应考察反映质量变化的其他指  
40 标。

41           稳定性试验数据应进行系统分析和评估，依据不同检测  
42 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  
43 剂质量要求。

44           （三） 稳定性研究应反映中药制剂的质量变化情况

45           在中药制剂保存期间易于变化的指标，如挥发性、热敏

46 性、易氧化水解等不稳定成份，可能会影响其质量、安全性  
47 和有效性的考察项目，应重点关注。

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

### 52 三、试验方法

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

57 临用现配的中药制剂，或是多剂量包装开启后有一定使  
58 用期限的中药制剂等，应根据其具体的临床使用情况，进行  
59 配伍稳定性试验或开启后使用的稳定性试验。

#### 60 (一) 影响因素试验

61 影响因素试验是比加速试验更激烈的条件下探讨药物  
62 的稳定性、了解影响稳定性因素及所含成份的变化情况，为  
63 制剂处方设计、工艺筛选、包装材料和容器选择、贮藏条件  
64 确定、有关物质的控制提供依据，并为加速试验和长期试验  
65 拟采用的温度和湿度等条件提供参考。

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

68 应加试 2 个批次样品。固体样品应置于适宜的开口容器中(如  
69 称量瓶或培养皿), 分散放置, 厚度不超过 3mm (疏松样品  
70 可略厚), 必要时加透明盖子保护(如挥发、升华等)。液体  
71 样品应置于化学惰性的透明容器中。制剂除去外包装, 并根  
72 据试验目的和制剂特性考虑是否除去内包装。

### 73 1. 高温试验

74 供试品置适宜的恒温设备中, 设置温度一般高于加速试  
75 验温度 10℃ 以上(如 50℃、60℃), 通常可设定于 0 天、5  
76 天、10 天取样检测。与 0 天比较, 若供试品质量发生显著变  
77 化, 则可降低温度试验, 例如, 温度由 50℃ 或 60℃, 降低为  
78 40℃。

### 79 2. 高湿试验

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

86 恒湿条件可以通过恒温恒湿箱或在密闭容器中放置饱  
87 和盐溶液来实现。根据不同的湿度要求, 可选择 NaCl 饱和溶  
88 液(15.5~60℃, RH75% ±1%) 或 KNO<sub>3</sub> 饱和溶液(25℃,  
89 RH92.5%)。

### 90 3. 强光照射试验

91 强光照射试验通常应采用去除包装的样品进行试验。需  
92 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  
93 外包装的样品进行试验。

94 供试品置光照箱或其它适宜的光照装置内，可选择输出  
95 类似于 D65/ID65 发射标准的光源，或同时暴露于冷白荧光灯  
96 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  
97 度应不低于  $1.2\times 10^6\text{Lux}\cdot\text{hr}$ 、近紫外能量不低于  $200\text{w}\cdot\text{hr}/\text{m}^2$ ，  
98 于规定时间取样检测。试验中应注意控制温度，与室温保持  
99 一致，并注意观察供试品的外观变化。

100 根据药物的性质可设计其他试验，探讨 pH 值、氧及其  
101 他条件（如冷冻等）对药物稳定性的影响。

#### 102 （二）加速试验

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

107 加速试验一般在  $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}75\%\pm 5\%$  条件下进行试  
108 验，考察时间为 6 个月，检测至少包括初始、中间和末次等  
109 3 个时间点（如：0、3、6 月）。根据研发经验，预计加速试  
110 验可能会出现显著变化，则应该在试验设计中考虑增加检测  
111 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，

112 当加速试验过程中质量发生了显著变化，则应进行中间条件  
113 试验。

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

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

120 对拟冷冻贮藏 ( $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ) 的制剂，应对一批样品在  $5^{\circ}\text{C}$   
121  $\pm 3^{\circ}\text{C}$  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  
122 期偏离标签贮藏条件（如运输或搬运时）对其影响。

123 对有特殊温湿度要求的制剂，可制定其他试验温度、湿  
124 度。

### 125 (三) 长期试验

126 长期试验是在接近制剂实际贮藏条件下进行的稳定性  
127 试验，为确认制剂的包装、贮藏条件及制定有效期提供依据。

128 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  $30^{\circ}\text{C}$   
129  $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $\text{RH}65\% \pm 5\%$ ，考察时间点应能预测制剂的稳定性情况。  
130 如拟定的有效期为 12 个月以上，检测频率一般为第一年每 3  
131 个月一次，第二年每 6 个月一次，以后每年一次，直至拟定  
132 的有效期。

133 对有特殊温湿度要求的制剂，可制定其他试验温度、湿



134 度。

## 135 四、研究要求与结果评价

### 136 (一) 研究要求

#### 137 1. 申请临床试验

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

142 原料药物与制剂一同申报的，应提供原料药物的稳定性  
143 研究资料。

#### 144 2. 申请上市许可

145 对于申请上市许可的中药制剂，应提供全部已完成的稳  
146 定性研究资料，一般情况下，应包括至少 3 批商业规模样品  
147 的 6 个月加速试验和 18 个月及以上的长期试验研究数据，  
148 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  
149 月长期试验研究，可提供至少 12 个月长期试验数据，批准前  
150 补充至 18 个月及以上长期试验数据。药品上市后，应当按照  
151 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  
152 可以覆盖拟定的有效期。采用不同包装材料和容器时，每种  
153 包装材质均应进行稳定性研究。

154 对于以人用经验作为上市许可申请注册审评证据的中  
155 药新药制剂，如果申报制剂与人用经验所用药物处方、生产

156 工艺、关键工艺参数、辅料种类及用量、剂型、规格、直接  
157 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  
158 稳定性研究数据可以作为申报制剂拟定有效期的支持性数  
159 据。

160 按古代经典名方目录管理的中药复方制剂，如果中试规  
161 模样品与商业规模样品处方、生产工艺、关键工艺参数、辅  
162 料种类及用量、剂型、规格、直接接触药品的包装材料和容  
163 器等一致时，可提供中试样品的长期试验数据作为确定制剂  
164 有效期的支持性数据。

### 165 3. 上市后变更

166 已上市中药制剂药学变更经评估需进行稳定性研究的，  
167 基于变更风险及变更情形，申报或备案时，一般应提供 3~6  
168 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  
169 性的影响；上市后，应当按照提交的稳定性研究承诺继续进  
170 行长期试验，直至考察的时间可以覆盖拟定的有效期。必要  
171 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  
172 理性，并根据研究结果，确认变更后中药制剂的包装、贮藏  
173 条件和有效期。如药品标准不能较好地反映中药制剂质量，  
174 对于制剂质量的可控性低，应先开展质量标准研究工作，根  
175 据中药制剂特点，选择合适的考察项目及检测方法，开展稳  
176 定性研究。

177 对于仅为装量规格变更，不涉及变更处方工艺、包装材

178 料的，应进行稳定性分析，酌情进行稳定性研究。

## 179 (二) 研究结果的分析评估

180 稳定性结果评价应科学合理，尽可能准确反映中药制剂  
181 的稳定性状况，关注其与有效性、安全性、质量可控性的关  
182 联。应根据中药注册分类不同类别的特点进行稳定性研究结  
183 果评估。如从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提  
184 取物及其制剂（中药注册分类 1.2 类），应关注提取物大类成  
185 份的种类及比例变化，指纹图谱/特征图谱的相似度、相对保  
186 留时间、相对峰面积等变化；其中单一成份制成的制剂，应  
187 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  
188 质等的变化情况。

### 189 1. 贮藏条件的确定

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

193 贮藏条件应按照《中国药典》及国家的相关要求，在说  
194 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，  
195 如以“不超过 30℃保存”、“不超过 25℃保存”等方式表述。

### 196 2. 包装材料和容器的确定

197 一般应当根据制剂性质、无包装的样品和拟定包装材料  
198 和容器的影响因素试验结果及对比分析情况，初步确定包装  
199 材料和容器。结合拟定的中药制剂包装材料和容器的加速稳

200 定性、长期稳定性试验和/或相容性试验结果，进一步验证所  
201 采用的包装材料和容器的合理性。

202 高风险制剂（吸入制剂、注射剂、滴眼剂等）及其包装  
203 材料和容器的变更的稳定性试验应考虑包装材料和容器以  
204 及封闭系统可能对样品具有的潜在不良影响，与包装材料和  
205 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  
206 方法，可参照相关技术指导原则。新材质的包装材料和容器  
207 还应考虑研究其对制剂安全性的影响。

208 对于包装在非渗透性容器中的中药制剂，例如半固体  
209 （制剂）的密封铝管，溶液剂的密封玻璃安瓿等，由于这种  
210 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  
211 敏感性或可能的溶剂损失，其稳定性研究可在适宜湿度下进  
212 行。

213 对于包装在半渗透性容器中的中药制剂，例如低密度聚  
214 乙烯、聚丙烯等制备的输液袋、塑料安瓿、眼用制剂容器等，  
215 其加速试验应在  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}25\% \pm 5\%$ 的条件下进行试验，  
216 长期试验可选择在  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}40\% \pm 5\%$ ，或  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、  
217  $\text{RH}35\% \pm 5\%$ 的条件下进行试验。对采用半渗透性容器包装的  
218 水溶性制剂，在上述稳定性试验中，除评估该制剂的物理、  
219 化学、生物学和微生物学稳定性外，还应评估其潜在的失水  
220 性等相关指标，具体研究参照相关指导原则。

221 3. 有效期的确定

222 有效期应根据加速试验和长期试验的结果分析确定，一  
223 般情况下，以长期试验结果为依据，可取长期试验结果与 0  
224 月数据相比无明显改变的最长时间点为有效期。

225 以人用经验作为上市许可申请注册审评证据的中药新  
226 药制剂，人用经验所用药物的有效期结果可以作为申报制剂  
227 拟定有效期的支持证据。

228 对于已上市中药制剂药学变更，若可证明变更前后的样  
229 品稳定性情况基本一致，变更前样品稳定性试验数据可作为  
230 变更后样品拟定有效期的参考。

231 有效期应以月为单位描述，一般为 6 个月的倍数，通常  
232 不低于 12 个月，可以表述为：XX 个月（X 用阿拉伯数字表  
233 示）。

### 234 （三）稳定性研究承诺及药品上市后的稳定性考察

235 对于上市许可申请，当申报注册的 3 个商业规模批次样  
236 品的长期稳定性数据已涵盖拟定有效期时，则认为无需进行  
237 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  
238 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  
239 定的有效期，则应承诺继续进行研究直到拟定的有效期。当  
240 递交的资料不包含商业规模批次稳定性数据，则应承诺对商  
241 业规模的三批样品进行 6 个月的加速试验和长期稳定性试验，  
242 且长期试验应考察到拟定的有效期。

243 在药品获准上市许可后，药品上市许可持有人应当切实

244 履行主体责任，采用实际生产规模的药品进行留样观察，持  
245 续关注可能影响药品质量的因素。根据考察结果，对包装、  
246 贮藏条件进行确认或改进，并进一步确定有效期。

## 247 五、稳定性研究报告

248 稳定性研究报告一般包括以下内容：

249 1. 供试品的品名、规格、剂型、批号、批产量、生产者、  
250 生产日期和试验开始时间，并应说明原料药物的来源和执行  
251 标准。

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

254 3. 稳定性研究中各质量检测方法和指标的限度要求。

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

257 5. 检测结果应如实申报，不宜仅采用“符合要求”等表述。  
258 检测结果应该用每个制剂单位所含有效成份的量（或有效成  
259 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  
260 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，  
261 应提供所有的检测结果及其相对标准偏差（RSD）。

262 6. 应对试验结果进行分析并得出初步的结论。