

9000 指导原则

9001 原料药物与制剂稳定性 试验指导原则

稳定性试验的目的是考察原料药物或制剂在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律,为药品的生产、包装、贮存、运输条件提供科学依据,同时通过试验建立药品的有效期。

稳定性试验的基本要求是:(1)稳定性试验包括影响因素试验、加速试验与长期试验。影响因素试验用1批原料药物或1批制剂进行。加速试验与长期试验要求用3批供试品进行。(2)原料药物供试品应是一定规模生产的。供试品量相当于制剂稳定性试验所要求的批量,原料药物合成工艺路线、方法、步骤应与大生产一致。药物制剂供试品应是放大试验的产品,其处方与工艺应与大生产一致。药物制剂如片剂、胶囊剂,每批放大试验的规模,片剂至少应为10 000片,胶囊剂至少应为10 000粒。大体积包装的制剂如静脉输液等,每批放大规模的数量至少应为各项试验所需总量的10倍。特殊品种、特殊剂型所需数量,根据情况另定。(3)供试品的质量标准应与临床前研究及临床试验和规模生产所使用的供试品质量标准一致。(4)加速试验与长期试验所用供试品的包装应与上市产品一致。(5)研究药物稳定性,要采用专属性强、准确、精密、灵敏的药物分析方法与有关物质(含降解产物及其他变化所生成的产物)的检查方法,并对方法进行验证,以保证药物稳定性试验结果的可靠性。在稳定性试验中,应重视降解产物的检查。(6)由于放大试验比规模生产的数量要小,故申报者应承诺在获得批准后,从放大试验转入规模生产时,对最初通过生产验证的3批规模生产的产品仍需进行加速试验与长期稳定性试验。

本指导原则分两部分,第一部分为原料药物,第二部分为药物制剂。

一、原料药物

原料药物要进行以下试验。

(一)影响因素试验

此项试验是在比加速试验更激烈的条件下进行。其目的是探讨药物的固有稳定性、了解影响其稳定性的因素及可能的降解途径与降解产物,为制剂生产工艺、包装、贮存条件和建立降解产物分析方法提供科学依据。供试品可以用1批原料药物进行,将供试品置适宜的开口容器中(如称量瓶或培养皿),摊成 $\leq 5\text{mm}$ 厚的薄层,疏松原料药物摊成 \leq

10mm厚的薄层,进行以下试验。当试验结果发现降解产物有明显的变化,应考虑其潜在的危害性,必要时应对降解产物进行定性或定量分析。

(1)高温试验 供试品开口置适宜的洁净容器中,60℃温度下放置10天,于第5天和第10天取样,按稳定性重点考察项目进行检测。若供试品含量低于规定限度则在40℃条件下同法进行试验。若60℃无明显变化,不再进行40℃试验。

(2)高湿试验 供试品开口置恒湿密闭容器中,在25℃分别于相对湿度90%±5%条件下放置10天,于第5天和第10天取样,按稳定性重点考察项目要求检测,同时准确称量试验前后供试品的重量,以考察供试品的吸湿潮解性能。若吸湿增重5%以上,则在相对湿度75%±5%条件下,同法进行试验;若吸湿增重5%以下,其他考察项目符合要求,则不再进行此项试验。恒湿条件可在密闭容器如干燥器下部放置饱和盐溶液,根据不同相对湿度的要求,可以选择NaCl饱和溶液(相对湿度75%±1%,15.5~60℃),KNO₃饱和溶液(相对湿度92.5%,25℃)。

(3)强光照射试验 供试品开口放在装有日光灯的光照箱或其他适宜的光照装置内,于照度为4500lx±500lx的条件下放置10天,于第5天和第10天取样,按稳定性重点考察项目进行检测,特别要注意供试品的外观变化。

关于光照装置,建议采用定型设备“可调光照箱”,也可用光橱,在箱中安装日光灯数支使达到规定照度。箱中供试品台高度可以调节,箱上方安装抽风机以排除可能产生的热量,箱上配有照度计,可随时监测箱内照度,光照箱应不受自然光的干扰,并保持照度恒定,同时防止尘埃进入光照箱内。

此外,根据药物的性质必要时可设计试验,探讨pH值与氧及其他条件对药物稳定性的影响,并研究分解产物的分析方法。创新药物应对分解产物的性质进行必要的分析。

(二)加速试验

此项试验是在加速条件下进行。其目的是通过加速药物的化学或物理变化,探讨药物的稳定性,为制剂设计、包装、运输、贮存提供必要的资料。供试品要求3批,按市售包装,在温度40℃±2℃、相对湿度75%±5%的条件下放置6个月。所用设备应能控制温度±2℃、相对湿度±5%,并能对真实温度与湿度进行监测。在试验期间第1个月、2个月、3个月、6个月末分别取样一次,按稳定性重点考察项目检测。在上述条件下,如6个月内供试品经检测不符合

制订的质量标准, 则应在中间条件下即在温度 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\% \pm 5\%$ 的情况下(可用 Na_2CrO_4 饱和溶液, 30°C , 相对湿度 64.8%)进行加速试验, 时间仍为 6 个月。加速试验, 建议采用隔水式电热恒温培养箱($20 \sim 60^{\circ}\text{C}$)。箱内放置具有一定相对湿度饱和盐溶液的干燥器, 设备应能控制所需温度, 且设备内各部分温度应该均匀, 并适合长期使用。也可采用恒湿恒温箱或其他适宜设备。

对温度特别敏感的药物, 预计只能在冰箱中($4 \sim 8^{\circ}\text{C}$)保存, 此种药物的加速试验, 可在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 的条件下进行, 时间为 6 个月。

(三) 长期试验

长期试验是在接近药物的实际贮存条件下进行, 其目的是为制定药物的有效期提供依据。供试品 3 批, 市售包装, 在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 的条件下放置 12 个月, 或在温度 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\% \pm 5\%$ 的条件下放置 12 个月, 这是从我国南方与北方气候的差异考虑的, 至于上述两种条件选择哪一种由研究者确定。每 3 个月取样一次, 分别于 0 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月取样按稳定性重点考察项目进行检测。12 个月以后, 仍需继续考察, 分别于 18 个月、24 个月、36 个月, 取样进行检测。将结果与 0 个月比较, 以确定药物的有效期。由于实验数据的分散性, 一般应按 95% 可信限进行统计分析, 得出合理的有效期。如 3 批统计分析结果差别较小, 则取其平均值为有效期, 若差别较大则取其最短的为有效期。如果数据表明, 测定结果变化很小, 说明药物是很稳定的, 则不作统计分析。

对温度特别敏感的药物, 长期试验可在温度 $6^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的条件下放置 12 个月, 按上述时间要求进行检测, 12 个月以后, 仍需按规定继续考察, 制订在低温贮存条件下的有效期。

长期试验采用的温度为 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $60\% \pm 10\%$, 或温度 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\% \pm 5\%$, 是根据国际气候带制定的。国际气候带见下表。

表 国际气候带

气候带	计算数据			推算数据	
	温度 ^① / $^{\circ}\text{C}$	MKT ^② / $^{\circ}\text{C}$	RH/ $\%$	温度/ $^{\circ}\text{C}$	RH/ $\%$
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	35
IV 湿热带	26.7	27.4	76	30	70

① 记录温度;

② MKT 为平均动力学温度。

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。中国总体来说属亚热带, 部分地区属湿热带, 故长期试验采用温度为 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $60\% \pm 10\%$, 或温度 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\% \pm 5\%$, 与美、日、欧国际协调委员会(ICH)采用条件基本是一致的。

原料药物进行加速试验与长期试验所用包装应采用模拟小桶, 但所用材料与封装条件应与大桶一致。

二、药物制剂

药物制剂稳定性研究, 首先应查阅原料药物稳定性有关资料, 特别了解温度、湿度、光线对原料药物稳定性的影响, 并在处方筛选与工艺设计过程中, 根据主药与辅料性质, 参考原料药物的试验方法, 进行影响因素试验、加速试验与长期试验。

(一) 影响因素试验

药物制剂进行此项试验的目的是考察制剂处方的合理性与生产工艺及包装条件。供试品用 1 批进行, 将供试品如片剂、胶囊剂、注射剂(注射用无菌粉末如为西林瓶装, 不能打开瓶盖, 以保持严封的完整性), 除去外包装, 置适宜的开口容器中, 进行高温试验、高湿度试验与强光照射试验, 试验条件、方法、取样时间与原料药相同, 重点考察项目见附表。

(二) 加速试验

此项试验是在加速条件下进行, 其目的是通过加速药物制剂的化学或物理变化, 探讨药物制剂的稳定性, 为处方设计、工艺改进、质量研究、包装改进、运输、贮存提供必要的资料。供试品要求 3 批, 按市售包装, 在温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $75\% \pm 5\%$ 的条件下放置 6 个月。所用设备应能控制温度 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $\pm 5\%$, 并能对真实温度与湿度进行监测。在试验期间第 1 个月、2 个月、3 个月、6 个月末分别取样一次, 按稳定性重点考察项目检测。在上述条件下, 如 6 个月内供试品经检测不符合制订的质量标准, 则应在中间条件下即在温度 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\% \pm 5\%$ 的情况下进行加速试验, 时间仍为 6 个月。溶液剂、混悬剂、乳剂、注射液等含有水性介质的制剂可不要求相对湿度。试验所用设备与原料药物相同。

对温度特别敏感的药物制剂, 预计只能在冰箱($4 \sim 8^{\circ}\text{C}$)内保存使用, 此类药物制剂的加速试验, 可在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 的条件下进行, 时间为 6 个月。

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温度 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\% \pm 5\%$ 的条件进行试验, 其他要求与上述相同。

对于包装在半透性容器中的药物制剂, 例如低密度聚乙烯制备的输液袋、塑料安瓿、眼用制剂容器等, 则应在温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $25\% \pm 5\%$ 的条件(可用 $\text{CH}_3\text{COOK} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 饱和溶液)进行试验。

(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, 其目的

是为制订药品的有效期提供依据。供试品 3 批, 市售包装, 在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 的条件下放置 12 个月, 或在温度 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\% \pm 5\%$ 的条件下放置 12 个月, 这是从我国南方与北方气候的差异考虑的, 至于上述两种条件选择哪一种由研究者确定。每 3 个月取样一次, 分别于 0 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月取样, 按稳定性重点考察项目进行检测。12 个月以后, 仍需继续考察, 分别于 18 个月、24 个月、36 个月取样进行检测。将结果与 0 个月比较以确定药品的有效期。由于实测数据的分散性, 一般应按 95% 可信限进行统计分析, 得出合理的有效期。如 3 批统计分析结果差别较小, 则取其平均值为有效期限。若差别较大, 则取其最短的为有效期。数据表明很稳定的药品, 不作统计分析。

对温度特别敏感的药品, 长期试验可在温度 $6^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的条件下放置 12 个月, 按上述时间要求进行检测, 12 个月以后, 仍需按规定继续考察, 制订在低温贮存条件下的有效期。

对于包装在半透性容器中的药物制剂, 则应在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $40\% \pm 5\%$, 或 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $35\% \pm 5\%$ 的条件进行试验, 至于上述两种条件选择哪一种由研究者确定。

此外, 有些药物制剂还应考察临用时配制和使用过程中的稳定性。

稳定性重点考察项目

原料药及主要剂型的重点考察项目见附表, 表中未列入的考察项目及剂型, 可根据剂型及品种的特点制订。

附表 原料药及制剂稳定性重点考察项目参考表

剂型	稳定性重点考察项目	剂型	稳定性重点考察项目
原料药	性状、熔点、含量、有关物质、吸湿性以及根据品种性质选定的考察项目	口服乳剂	性状、含量、分层现象、有关物质
片剂	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度或释放度	口服混悬剂	性状、含量、沉降体积比、有关物质、再分散性
胶囊剂	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度或释放度、水分, 软胶囊要检查内容物有无沉淀	散剂	性状、含量、粒度、有关物质、外观均匀度
注射剂	性状、含量、pH 值、可见异物、不溶性微粒、有关物质, 应考察无菌	气雾剂	递送剂量均一性、微粒子剂量、有关物质、每瓶总吸次、喷出总量、喷射速率
栓剂	性状、含量、融变时限、有关物质	吸入制剂	递送剂量均一性、微细粒子剂量
软膏剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质	喷雾剂	每瓶总吸次、每喷喷量、每喷主药含量、递送速率和递送总量、微细粒子剂量
乳膏剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质、分层现象	颗粒剂	性状、含量、粒度、有关物质、溶化性或溶出度或释放度
糊剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质	贴剂(透皮贴剂)	性状、含量、有关物质、释放度、黏附力
凝胶剂	性状、均匀性、含量、有关物质、粒度, 乳胶剂应检查分层现象	冲洗剂、洗剂、灌肠剂	性状、含量、有关物质、分层现象(乳状型)、分散性(混悬型), 冲洗剂应考察无菌
眼用制剂	如为溶液, 应考察性状、可见异物、含量、pH 值、有关物质; 如为混悬液, 还应考察粒度、再分散性; 洗眼剂还应考察无菌; 眼丸剂应考察粒度与无菌	搽剂、涂剂、涂膜剂	性状、含量、有关物质、分层现象(乳状型)、分散性(混悬型), 涂膜剂还应考察成膜性
丸剂	性状、含量、有关物质、溶散时限	耳用制剂	性状、含量、有关物质, 耳用散剂、喷雾剂与半固体制剂分别按相关剂型要求检查
糖浆剂	性状、含量、澄清度、相对密度、有关物质、pH 值	鼻用制剂	性状、pH 值、含量、有关物质, 鼻用散剂、喷雾剂与半固体制剂分别按相关剂型要求检查
口服溶液剂	性状、含量、澄清度、有关物质		

注: 有关物质(含降解产物及其他变化所生成的产物)应说明其生成产物的数目及量的变化, 如有可能应说明有关物质中何者为原料中的中间体, 何者为降解产物, 稳定性试验重点考察降解产物。

9011 药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则

生物利用度是指活性物质从药物制剂中释放并被吸收后, 在作用部位可利用的速度和程度, 通常用血浆浓度-时间曲线来评估。口服固体制剂的生物利用度数据提供了该制

剂与溶液、混悬剂或静脉剂型的生物利用度比较, 以及吸收进入系统循环的相对分数的估计。此外, 生物利用度试验提供关于分布和消除、食物对药物吸收的影响、剂量比例关系、活性物质以及某些情况下非活性物质药动学的线性等其他有用的药动学信息。

如果含有相同活性物质的两种药品药剂学等效或药剂学可替代, 并且它们在相同摩尔剂量下给药后, 生物利用度