

指导原则

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;如果试验结果不明确,则应加试 2 个批次样品。生物制品应直接使用 3 个批次。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。每批放大试验的规模,至少是中试规模。大体积包装的制剂,如静脉输液等,每批放大规模的数量通常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)加速试验与长期试验所用供试品的包装应与拟上市产品一致。(4)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。(5)若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。(6)对包装在有通透性容器内的药物制剂应当考虑药物的湿敏性或可能的溶剂损失。(7)制剂质量的“显著变化”通常定义为:①含量与初始值相差 5%;或采用生物或免疫法测定时效价不符合规定。②降解产物超过标准限度要求。③外观、物理常数、功能试验(如颜色、相分离、再分散性、粘结、硬度、每剂剂量)等不符合标准要求。④pH 值不符合规定。⑤12 个制剂单位的溶出度不符合标准的规定。

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。将供试品置适宜的开口容器中(如称量瓶或培养皿),分散放置,厚度不超过 3mm(疏松原料药可略厚)。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恒温设备中,设置温度一般高于加速试验温度 10℃ 以上,考察时间点应基于原料药本身的稳定性及影响因素试验条件下稳定性的变化趋势设置。通常可设定为 0 天、5 天、10 天、30 天等取样,按稳定性重点考察项目进行检测。若供试品质量有明显变化,则适当降低温度试验。

(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)强光照试验 供试品开口放在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 4500lx±500lx 的条件下,且光源总照度应不低于 1.2×10^6 lux·hr、近紫外灯能量不低于 200W·hr/m²,于适宜时间取样,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,在箱中安装相应光源使达到规定照度。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,原料药在溶液或混悬液状态时,或在较宽 pH 值范围探讨 pH 值与氧及

其他条件应考察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。冷冻保存的原料药物,应验证其在多次反复冻融条件下产品质量的变化情况。在加速或长期放置条件下已证明某些降解产物并不形成,则可不必再做降解产物检查。

(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。在至少包括初始和末次等的 3 个时间点(如 0、3、6 月)取样,按稳定性重点考察项目检测。如在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 5\%$ 条件下进行长期试验,当加速试验 6 个月中任何时间点的质量发生了显著变化,则应进行中间条件试验。中间条件为 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\% \pm 5\%$,建议的考察时间为 12 个月,应包括所有的稳定性重点考察项目,检测至少包括初始和末次等的 4 个时间点(如 0、6、9、12 月)。

对温度特别敏感的药物,预计只能在冰箱中 ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) 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 $60\% \pm 5\%$ 的条件下进行,时间为 6 个月。

对拟冷冻贮藏的药物,应对一批样品在 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 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)对药物的影响。

(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。供试品在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 5\%$ 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,仍需继续考察的,根据产品特性,分别于 18 个月、24 个月、36 个月等,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 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 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。

对拟冷冻贮藏的药物,长期试验可在温度 $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 的条件下至少放置 12 个月进行考察。

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 /°C	MKT ^② /°C	RH/%	温度/°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 $60\% \pm 5\%$,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,并根据试验目的和产品特性考虑是否除去内包装,置适宜的开口容器中,进行高温试验、高湿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。

对于需冷冻保存的中间产物或药物制剂,应验证其在多次反复冻融条件下产品质量的变化情况。

(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。在至少包括初始和末次等的 3 个时间点(如 0、3、6 月)取样,按稳定性考察项目检测。如在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 5\%$,条件

下进行长期试验,当加速试验 6 个月中任何时间点的质量发生了显著变化,则应进行中间条件试验。中间条件为 30℃±2℃、相对湿度 65%±5%,建议的考察时间为 12 个月,应包括所有的稳定性重点考察项目,检测至少包括初始和末次等的 4 个时间点(如 0、6、9、12 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(5℃±3℃)内保存使用,此类药物制剂的加速试验,可在温度 25℃±2℃、相对湿度 60%±5%的条件下进行,时间为 6 个月。

对拟冷冻贮藏的制剂,应对一批样品在 5℃±3℃或 25℃±2℃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)对制剂的影响。

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℃±2℃、相对湿度 65%±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℃±2℃、相对湿度 25%±5%的条件(可用 CH₃COOK·1.5H₂O 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。供试品在温度 25℃±2℃、相对湿度 60%±5%的条件下放置 12 个月,或在温度 30℃±2℃、相对湿度 65%±5%的条件下放置 12 个月。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,仍需继续考察的,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。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物,长期试验可在温度 5℃±3℃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。

对拟冷冻贮藏的制剂,长期试验可在温度-20℃±5℃的条件下至少放置 12 个月,货架期应根据长期试验放置条件下实际时间的数据而定。

对于包装在半透性容器中的药物制剂,则应在温度 25℃±2℃、相对湿度 40%±5%,或 30℃±2℃、相对湿度 35%±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。

对于所有制剂,应充分考虑运输路线、交通工具、距离、时间、条件(温度、湿度、振动情况等)、产品包装(外包装、内包装等)、产品放置和温度监控情况(监控器的数量、位置等)等对产品质量的影响。

此外,有些药物制剂还应考察临时配制和使用过程中的稳定性。例如,应对配制或稀释后使用、在特殊环境(如高原低压、海洋高盐雾等环境)使用的制剂开展相应的稳定性研究,同时还应对药物的配伍稳定性进行研究,为说明书/标签上的配制、贮藏条件和配制或稀释后的使用期限提供依据。

稳定性重点考察项目

原料药物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。对于缓控释制剂、肠溶制剂等应考察释放度等,微粒制剂应考察粒径、或包封率、或泄漏率等。

附表 原料药物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	凝胶剂	性状、均匀性、含量、有关物质、粒度,乳剂剂应检查分层现象
片剂	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度或释放度	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
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	丸剂	性状、含量、有关物质、溶散时限
注射液	性状、含量、pH 值、可见异物、不溶性微粒、有关物质,应考察无菌	糖浆剂	性状、含量、澄清度、相对密度、有关物质、pH 值
栓剂	性状、含量、融变时限、有关物质	口服溶液剂	性状、含量、澄清度、有关物质
软膏剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质	口服乳剂	性状、含量、分层现象、有关物质
乳膏剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质、分层现象	口服混悬剂	性状、含量、沉降体积比、有关物质、再分散性
糊剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质	散剂	性状、含量、粒度、有关物质、外观均匀度
		气雾剂(非定量)	不同放置方位(正、倒、水平)有关物质、撒射速率、撤出总量、泄漏率

续表

剂型	稳定性重点考察项目	剂型	稳定性重点考察项目
气雾剂(定量)	不同放置方位(正、倒、水平)有关物质、递送剂量均一性、泄漏率	颗粒剂	性状、含量、粒度、有关物质、溶化性或溶出度或释放度
喷雾剂	不同放置方位(正、水平)有关物质、每喷主药含量、递送剂量均一性(混悬型和乳液型定量鼻用喷雾剂)	贴剂(透皮贴剂)	性状、含量、有关物质、释放度、黏附力
吸入气雾剂	不同放置方位(正、倒、水平)有关物质、微细粒子剂量、递送剂量均一性、泄漏率	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
吸入喷雾剂	不同放置方位(正、水平)有关物质、微细粒子剂量、递送剂量均一性、pH值、应考察无菌	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
吸入粉雾剂	有关物质、微细粒子剂量、递送剂量均一性、水分	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
吸入液体制剂	有关物质、微细粒子剂量、递送速率及递送总量、pH值、含量、应考察无菌	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

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(速度和程度)落在预定的可接受限度内,则被认为生物等效。设置这些限度以保证不同制剂中药物的体内行为相当,即两种制剂具有相似的安全性和有效性。

在生物等效性试验中,一般通过比较受试药品和参比药品的相对生物利用度,根据选定的药动学参数和预设的接受限,对两者的生物等效性做出判定。血浆浓度-时间曲线下面积AUC反映暴露的程度,最大血浆浓度 c_{max} ,以及达到最大血浆浓度的时间 t_{max} ,是受到吸收速度影响的参数。

本指导原则的主要目的是提出对生物等效性试验的设计、实施和评价的相关要求,也讨论使用体外试验代替体内试验的可能性。

1. 普通剂型生物等效性试验的设计、实施和评价

1.1 范围

本节内容规定了对全身作用的普通剂型生物等效性试验的设计、实施和评价的要求。

生物等效性是仿制药品申请的基础。建立生物等效性的目的是证明仿制药品和一个参比药品生物等效,以桥接与参比药品相关的临床前试验和临床试验。仿制药品应当与参比药品的活性物质组成和含量相同,以及药剂学形式相同,并且其与参比药品的生物等效性被适当的生物利用度试验所证明。一个活性物质不同的盐、异构体混合物或络合物,被认为是相同的活性物质,除非它们在安全性或有效性方面的性质差异显著。此外,各种普通口服药物剂型也被认为药剂学形式相同。

本指导原则的范围仅限于化学药物。对于比较生物药物和参比药品的推荐方法参见关于生物药品的指导原则。虽然生物等效的概念可能被用于中药,但本指导原则给出的基本原则不适用于活性组分没有被明确定义的中药。

在不能用药物浓度证明生物等效性的情况下,少数例外可能需要药效动力学或临床终点试验。这种情况可参照治疗领域的专门指南。

1.2 试验设计

试验的数目和试验设计依赖于药物的物理化学特性、药动学性质和组成的比例,因此必须说明相应的理由。特别是可能需要说明线性药动学、需要进行餐后和空腹状态试验、需要进行对映体选择性分析以及对额外剂量的生物豁免。