· 综述 ·

中药稳定性研究试验设计与问题分析

关宏峰¹, 赵晓霞¹, 唐溱¹, 张永文^{2*}

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022;

2. 南京中医药大学 药学院, 江苏 南京 210023

[摘要] 对国内外药品(化学药、生物制品及植物药)上市许可的稳定性指标选择及结果评价进行梳理,并对药品上市后有关变更事项中的稳定性要求及有效期确定进行分析。参照中药现有的稳定性研究技术要求,对中药稳定性研究在试验设计、稳定性结果判断指标、标准及有效性设定等方面提出建议,以期对中药稳定性研究、审评及稳定性指导原则的修订提供参考。

[关键词] 中药; 稳定性研究; 试验设计; 质量标准; 结果评价

[中图分类号] R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2022)06-1139-05

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20201202003

Test Design and Analysis of Stability Research on Chinese Medicine

GUAN Hong-feng¹, ZHAO Xiao-xia¹, TANG Zhen¹, ZHANG Yong-wen^{2*}

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China;

2. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

[Abstract] The present study summarized the stability indicators and evaluation of medicinal products available (chemical drugs, biological products, and botanical products) in the stage of marketing authorization, and analyzed the stability requirements and validity period determination throughout the relevant post-marketing changes stages. With reference to the existing technical requirements for the research on the stability of Chinese medicine, we offer suggestions on test design, criteria or indicators used in stability evaluation, shelf life determination of Chinese medicine determination of Chinese medicine to provide references for the stability research and review and revision of stability guidelines of Chinese medicine.

[Keywords] Chinese medicine; stability research; test design; quality standard; result assessment

药品的有效期是药品的重要属性,有效期及贮藏条件必须标注在药品标签中,指导药品的正确贮藏和使用,同时也是保证药品质量的关键环节。稳定性研究结果应是在良好稳定性设计的基础上获得,以表征药品有效期。稳定性的设计主要是基于对药品性质的了解及流通过程中可能影响药品质量的影响因素进行分析和综合评估,明确药品稳定性的敏感条件、降解途径、降解速率等信息,从而有针对性地设计稳定性试验,最后经过科学设计的、可靠的、可信的稳定性试验结果呈现出来,作为产品在某一特定包装下的保存条件和有效期(保存期)的依据。

稳定性研究贯穿于药品的各个生产阶段(原料、中间产品、制剂)、使用阶段(多剂量包装开启后)及不同申报阶段(临床试验申请、上市许可申请、上市后变更)。

本文通过对化学药、生物制品、国外植物药稳定性相关指导原则的关键要素,如稳定性指标的选择、稳定性结果评价等进行阐述,以期对中药的稳定性研究、审评及稳定性指导原则的修订提供参考。

1 稳定性考察指标选择及结果评价

药品稳定性研究是药品注册的重要内容,世界卫生组织(WHO)、国际人用药品注册技术要求协

* [通信作者] 张永文, 研究员, 高级审评员, 研究方向: 天然药物化学、中药和天然药物药理学评价与研究; Tel: 025-85816332, E-mail: zhangyw@njucm.edu.cn

调会 (ICH) 和各个国家及地区都颁布了稳定性试验的指导原则。不同国家和地区除了地理位置不同导致的温度、湿度设置差异及标签中的贮藏内容表述存在差异外,在稳定性设计方面的要求和包含的内容大同小异。中药除有效成分、提取物组成的制剂需要进行影响因素试验外,通常对复方制剂是否进行影响因素试验未明确要求。而对于长期稳定性试验,常温(10~30℃)条件下均可采用。

对于化学药来说,考察指标除了要符合质量标准外,还规定不得发生“显著变化”;对于新发现的杂质通常应该进行鉴别,并开展安全性与有效性评估;对于外观的变化要区分判断是否发生主要成分的变化或产生降解产物^[1];对于不同药物和剂型有时需针对其特点设置不同的敏感性检验项目^[2]。对于生物制品来说,各项检验指标除了需要符合质量标准规定外,尚未明确最大可接受降低值,需具体情况具体分析^[3-4]。化学药和生物制品通常会设定货架期,货架期标准与放行标准的限度存在一定的差异是合理的,这反映了药品在放置过程中的变化情况。

中药制剂通常将注册标准作为药品稳定性试验的检验标准,除应在有效期内符合注册标准外,其稳定性试验结果不应有明显变化。判断标准为明确指标成分不应发生明显改变,但未明确明显改变所指的具体变化范围,需具体问题具体分析。根据加速试验和长期试验的结果分析确定有效期,一般以长期试验的结果为依据,取长期试验中与0月数据相比无明显改变的最长时间点为有效期。对于易于变化或可能会影响到药品的质量、安全性和有效性的指标,如挥发性、热敏性成分等需明确中药稳定性考察指标变化范围。文献报道某一含血竭的复方固体制剂进行了24个月的稳定性试验,其稳定性试验含量测定指标为血竭素,第24个月时血竭素的含量出现明显变化,而第18个月时未见明显变化,根据以上试验结果,其有效期设定为18个月^[5]。

现有《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》将稳定性研究的考察项目(或指标)按照新药、已有国家标准药品及不同成分类型(复方成分、有效成分及有效部位组成的制剂)进行分类,每个类别的检验指标均有不同的侧重^[6]。新药考察的项目更客观、全面,除要考虑成分和/或制剂特性外,还要考虑保存期间易于变化的指标,必要时增加检验检测指标,考察制剂的稳定性。

国外植物药的组成也十分复杂,一般情况下其有效成分也不明确。对于这类植物药和天然药物的稳定性通常都适用于稳定性的一般要求,但也需要具体问题具体分析。因此,欧盟尚未对植物药建立单独指导原则,仅采用植物药/传统植物药稳定性试验意见稿和问与答对某些专门针对植物药的特殊问题进行说明,其中主要涉及了含量测定指标选择、成分表征及微生物检查等^[7-8]。

2 上市后变更研究的稳定性要求

药品上市后稳定性试验结果需定期回顾,对于超标结果或重大非典型趋势应开展调查^[9]。药品的上市后变更(如生产工艺、处方中辅料、规格、有效期和贮藏条件、包装材料和容器、生产场地、原料供应商、生产批量等)通常会涉及稳定性的研究。

2.1 国内外化学药和生物制品变更研究与稳定性研究

药品上市许可获得批准后,制剂应该持续进行稳定性研究,以监测产品在生命周期内、在标签规定的贮藏条件下,仍然符合质量标准的规定。除非有特殊原因,否则每年应对生产的至少1批不同规格、不同内包装样品进行稳定性研究^[10]。

对于已上市药品的变更,首先应该考察拟定的变更是否会对原料和/或制剂的质量特性产生影响,进而考察是否会最终对稳定性产生影响。对于某些重大变更或合成路线、工艺或包装密封系统发生重大改变并可能影响稳定性,应提供额外的稳定性试验^[11]。对于已知稳定的活性物质,一般需要提供1批至少中试放大批量样品的3个月稳定性数据;对于已知不稳定的活性物质,一般需要提供3批至少中试放大批量样品6个月稳定性数据。已知稳定的活性物质是指在25℃/60%相对湿度(RH)、30℃/60%RH或65%RH条件下放置2年或40℃/75%RH放置6个月仍然符合0月质量标准的物质。

若活性物质的质量特性发生改变并可能影响制剂的稳定性,则需要2批至少中试放大批量样品在3个月加速和长期条件下的额外稳定性数据。对于制剂的处方变更,常规剂型(如常规释放固体制剂、溶液)或已知活性物质稳定时,应对2批中试放大规模样品进行6个月加速及长期稳定性试验,并对变更前后稳定性数据进行比较;对于关键剂型(如缓释剂型)或当活性物质已知不稳定时,应对3批放大规模样品进行6个月加速及长期稳定性试验,并

对变更前后稳定性数据进行对比。

如实时数据是由加速或中间贮藏条件研究结果支持,则复验期/货架期可以延长至超出实时研究的终点。如活性物质或成品的变更对稳定性有不利影响,需具体问题具体分析。外推的幅度在很大程度上取决于活性物质和制剂随时间变化的情况、数据的变异性、拟定的贮藏期及统计分析的情况等^[12]。通常情况下,外推至实时研究的2倍为可接受的限度。

我国化学药上市后变更的稳定性要求基于风险和变更类别的不同而呈现层次性^[13],通常情况下维持原有效期,必要时需要增加研究批次或者延长研究时间,上市后变更稳定性常规要求见表1,特殊要求见表2。化学仿制药上市申请及仿制药质量和疗效一致性评价申请时,在注册批生产规模符合要求的前提下,申报资料至少需要包括3个注册批样品6个月长期稳定性试验数据^[14]。

表1 中国化学药上市后变更稳定性常规要求

变更类型	试验类型	批次	提交时稳定性时间
微小	长期稳定性	首批	无要求
中等	加速及长期	1批样品变更前后对比	不少于3个月
重大	加速及长期	3批样品变更前后对比	3~6个月

注:有效期均不变。

我国生物制品的变更对于稳定性的要求^[15],强调采用原料药/原液和制剂开展强制降解和/或加速稳定性可比性研究。若证明变更可比,允许以有限的变更后长期贮存稳定性数据和批准后的稳定性研究方案支持全效期批准。生物制品稳定性一般要求及有效期对应情况见表3。

2.2 中药变更与稳定性研究

根据《已上市中药药学变更研究技术指导原则

(试行)》^[16],中药变更分为微小变更、中等变更和重大变更。对于微小变更,通常需进行稳定性研究;对于中等和重大变更,还需与变更前产品稳定性情况进行比较。修改药品注册标准也要求进行稳定性研究,变更规格或包装规格的微小变更无需稳定性研究,中等变更若包装材质不变可不提供稳定性研究资料。该指导原则未对试验批次、批量、试验时间等规定进行详细阐述。根据《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》^[6],对于中药上市后变更的稳定性研究要求,强调考察变更后药品的稳定性趋势,必要时进行稳定性研究资料对比,从而确认变更后药品的包装、贮存条件和有效期,对于生产工艺、药用辅料和内包材的变更,要求提供6个月加速及长期试验资料;变更药品规格的情况除上述要求外,还需要比较变更前后稳定性资料;有的包装容量变化(仅为装量变更)的情况,则也可酌情进行稳定性研究,有效期可参照原有效期执行。对于其他内容的变更研究,若可能影响药品质量并进而影响药品稳定性,需进行稳定性研究,并根据结果评价变更对稳定性影响。对于中药产品技术转让的研究^[17],在转让前后生产和质量保持严格一致的前提下,有效期可参照原有效期执行。

中药变更是在药用物质基础或制剂吸收、利用无明显改变的前提下对上市后药品进行的改变,故某些情况可以无需提供稳定性研究资料,但申请人应该充分发挥上市许可持有人的主体责任,根据产品的特点和研究情况,决定是否有必要开展相关研究。例如,增加药品注册检测项需提供稳定性研究资料,其目的是研究探讨有效期内增加的检测项目的检测变化情况,并研究保证质量稳定的生产工艺控制要求等。

表2 中国化学药上市后变更稳定性特殊要求

变更事项	微小变更	中等变更	重大变更
变更有效期和贮藏条件	无	3批样品的长期稳定性考察	3批样品的长期稳定性考察,3~6个月稳定性资料
增加规格	无	无	同常规重大变更
变更制剂的生产场地	同常规微小变更	同常规中等变更	1~3批样品加速和长期试验稳定性,变更前后对比,申报后3~6个月

表3 中国生物制品上市后变更要求

变更类型	试验类型	批次	提交时稳定性时间	有效期
微小	长期稳定性	未明确,承诺进行试验,承诺报告不合格情况	不适用	不变
中等	变更后加速和/或降解试验对比	至少3批样品	至少3个月	若稳定性结果合格,有效期不变
重大	变更后长期稳定性	至少3批样品	至少6个月	若稳定性结果合格,有效期不变

3 讨论

3.1 国内化学药和生物制品稳定性试验要求具备灵活性的特点

基于风险、不同申报阶段(上市前和上市后)、不同的研究目的及不同稳定性的物质等情况,国内外(化学药、生物制品)对稳定性批次、批量、时间的要求趋于灵活性,如对于稳定的药用物质及常规的制剂可以减少批次、批量以及稳定性研究时间,而对于不稳定的药用物质及关键制剂(如缓控释)等,则需要增加批次、批量和稳定性研究时间。允许减少检验频率或豁免某些检验项目。对于含有易挥发物质的半固体或液体制剂,要格外关注贮藏条件和包装的选择等。

3.2 不同申报阶段的稳定性要求不同

对于不同申报阶段(临床试验申请、上市许可申请、上市后变更),稳定性要求不同。上市许可申请稳定性研究更加严格,因为其为制定有效期、确定贮藏条件和包装材料而开展的;上市后变更主要评价对稳定性是否产生影响,递交时要求提供的稳定性时间相对短;而对于临床试验申请,则需要满足临床试验期间的稳定性要求。

3.3 稳定性结果的判断标准及指标选择应具有针对性

稳定性结果的判断通常要求符合质量标准规定,化学药还要求含量、杂质不得有显著变化,有时还需要设定有针对性的制剂相关检验项目。生物制品除了需要符合质量标准规定外,尚未明确最大可接受降低值;化学药、生物制品和欧盟植物药分别建立了放行标准和货架期标准,以突出两者的不同,必要时需要超出质量标准增加设定稳定性考察项目。欧盟植物药通常要求对指纹图谱进行研究,不建议选择不稳定的成分确定有效期。对于已知有效成分,拟定的有效期内其含量通常不得超过标示含量的 $\pm 5\%$;对于疗效活性成分未知的定量提取物或其他提取物,指标成分不得超过0月数据的 $\pm 10\%$ ^[8]。

对于变更的稳定性研究,通常基于变更的风险确定稳定性需要的批次、批量及考察时间。变更对稳定性影响较小或无不利影响,一般提供3个月以下或3~6个月的稳定性数据的情况下,可维持原有效期。中药制剂除单一有效成分制剂外,还包括提

取物和/或饮片组成的复方制剂。中药制剂稳定性考察与单一成分制剂稳定性考察相比,有其特点,不仅仅是对1个成分含量变化的比较。采用中药饮片制成的中药制剂,其含量本身有一定程度的差异,且中药制剂质量标准中含量测定项指标成分含量差异也很大,有的是常量组分,有的是微量,有的甚至是痕量成分,其测量结果用化学药物的5%来比较显然不尽合理。基于制剂的组成特点(单一成分、饮片、提取物)、指标成分与安全性有效性的关联性、剂型、稳定性研究目的、申报阶段等综合考虑指标成分的可变化范围。除了变更对稳定性产生重大影响,否则变更研究不需要进行影响因素试验。

3.4 稳定性指导原则与上市后变更研究指导原则中的稳定性要求

化学药和生物制品上市后变更中的稳定性要求,除遵循上市许可稳定性的基本原则外,对变更的具体要求均在上市后变更研究的指导原则中明确。欧盟未对植物药建立单独的稳定性研究指导原则,仅在问与答和意见稿中明确了植物药与化学药和生物制品的不同内容及其处理方法。

3.5 中药制剂稳定性试验的特点及必要性原则

药品稳定性具有周期长、样品选择较严格、重复率高、成本较高的特点。中药制剂的稳定性试验设计可本着灵活、最少批次、样品具有代表性、质量标准全面、检验方法可靠、结果可评价等原则。考虑通过风险确定试验批次及试验时间,对于药用物质相对稳定的制剂进行上市后的变更研究,可考虑减少稳定性试验所需的批次及提交时的时间要求而维持原有效期,以降低不必要的检验成本并尽早实施变更。对于中药复方制剂而言,虽然未要求进行影响因素试验,但建议企业开展相关研究,以全面了解药用物质、制剂的性质及其对外界极端环境的敏感程度,为制剂处方、辅料、包材的选择提供更充分的依据。对于其他情况下的一些变更研究,如修订注册标准、技术转让、包装规格等情形,则一般可根据需要减免稳定性研究。

3.6 中药稳定性试验的考察指标

对于注册标准检验内容较少的产品,仅以符合注册标准规定的检验结果来评价其稳定性的依据并不充分。多数情况下应考虑补充增加必要的检验项目,如含量测定、鉴别和针对制剂特点的检查项目

等；对于含易变化的成分（如挥发性、热敏性成分等）、相互转化的成分、毒性成分等的制剂，建议在稳定性考察过程中监测其变化程度。对于安全性相关的一些指标，尤其是稳定性条件下可能发生变化的指标应格外关注，如微生物和外源性污染物（真菌毒素）等。与制剂特点相关的一些检查项目也是不可或缺的，相应的变化可能都会影响制剂的质量，如性状、水分等；稳定性结果的判断应基于所有检验指标的变化情况，而不仅是含量测定指标的变化。

由于中药成分的复杂性及含量测定中所能测到成分的实际含量低等特点，在检验指标的选择方面，可以考虑引入浸出物、指纹图谱等可以表征整体特征的指标。在稳定性检验过程中，可以考虑采用新的检验技术，如一测多评等。

参考文献

- [1] 王彦厚,张宁. 药品注册中的稳定性研究[J]. 中国新药杂志,2009,18(12):1084-1086.
- [2] 张星一. 化学药稳定性研究的设计和评价[J]. 中国新药杂志,2010,19(4):1209-1211.
- [3] 韦薇. 生物制品稳定性研究相关问题的考虑[J]. 新药申报与审评技术,2013,(22):390-392.
- [4] ICH. Quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products Q5C [EB/OL]. (1995-11-30) [2020-11-26]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5C%20Guideline.pdf>.
- [5] 曲建博. 中药新药稳定性研究常见问题及案例分析[J]. 中南药学,2013,11(6):477-79.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药、天然药物稳定性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2008-08-20) [2020-11-26]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=e4d48beff31668e4>.
- [7] EMA. Reflection paper on stability testing of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products1 [EB/OL]. (2010-03-11) [2020-11-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-stability-testing-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [8] EMA. Questions & answers on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2018-11-20) [2020-11-26]. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-quality-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-revision-6e.pdf>.
- [9] European Commission. EudraLex-volume 4-Good manufacturing Practice [EB/OL]. (2014-10-01) [2020-11-26]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-11_vol4_chapter_6.pdf.
- [10] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范(2010年修订)(卫生部令第79号) [EB/OL]. (2011-01-17) [2020-11-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html>.
- [11] WHO. Annex 10, Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products [EB/OL]. (2018-01-01) [2020-11-26]. https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/TRS1010_Annex10.pdf.
- [12] EMA. Guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorisation [EB/OL]. (2014-03-21) [2020-11-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing-applications-variations-marketing-authorisation-revision-2_en.pdf.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-02-10) [2021-06-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=1a47b4170a2975a0>.
- [14] 国家药品监督管理局. 关于调整化学仿制药长期稳定性研究申报资料要求的通告(2018年第82号) [EB/OL]. (2018-09-04) [2020-11-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfcg/20180904173201169.html>.
- [15] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司公开征求《生物制品注册分类及申报资料要求(征求意见稿)》等7个文件意见 [EB/OL]. (2020-04-30) [2020-11-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/2020043014901807.html>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-04-02) [2021-06-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=515d788984e34a78>.
- [17] 国家药品监督管理局. 关于印发药品技术转让注册管理规定的通知(国食药监注[2009]518号) [EB/OL]. (2009-08-19) [2020-11-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwwj/gzwwjyp/20090819174401722.html>.

(收稿日期: 2020-12-02 编辑: 王笑辉)