

# 生物制品稳定性试验指导原则

稳定性试验是贯穿于整个药品研发、临床、上市及上市后质量研究的重要内容，是产品有效期制定的依据，为药品的生产工艺、制剂处方、包装材料、贮存、运输条件等方面提供依据，同时也是产品质量标准制订的基础。生物制品对温度、湿度、光照等环境因素影响更为敏感，为保证其安全有效，避免失活或降解，必须根据产品的特点开展相应的稳定性试验。

本技术指导原则适用于生物制品稳定性研究设计和结果分析等。对于一些特殊品种，如基因治疗和细胞治疗类产品等，还应根据产品的特点开展相应的研究。

本指导原则的目的是规范生物制品稳定性试验研究与评价，以便更加全面、科学、有效的开展相应工作。

## 1. 方案制定

稳定性试验应制定产品稳定性评价的详细方案。该方案能支持产品建议的贮存条件和有效期。方案应包含证明产品稳定性的试验类别、试验样品、试验项目、试验条件、试验时间和结果分析等内容。

## 2. 试验类别

稳定性试验主要包括影响因素试验、加速试验和长期试验等。

影响因素试验是考察各种极端因素（如高温、光照、反复冻融、振动、氧化、酸碱等相关条件）对产品的影响，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。加速试验是通过不同的温度探讨药物的稳定性，为制剂设计、包装、运输、贮存提供依据。长期试验是在设定的贮存条件范围内进行，其目的是为制定有效期提供依据。

## 3. 试验样品

可分为上市前和上市后试验样品，通常包括原液、成品及产品自带的稀释液或重悬液等。对需要保存一定时间的中间产品也应进行相应的稳定性研究。

上市前稳定性试验的样品至少应为三批，上市后稳定性试验的样品批数可根据产品特性、工艺、规模等因素确定。若发生会影响产品稳定性的变更应取三批样品进行稳定性试验。

原液或中间产物尽量采用与规模化生产时相同材质的容器和密闭系统；成品应采用与规模化生产时相同的包装容器与密闭系统。其中不同批次的成品应来自不同批次的原液。成品应尽量使用临近有效期的原液，模拟生产过程中的最长贮存条件。

原则上，不同规模生产、不同规格、不同包装容器或密闭系统的产品，均应分别开展稳定性试验。对于仅有装量不同的同一品种进行稳定性试验时，且最大装量与最小装

---

量产品可以代表产品的稳定性时，可以通过合理的试验设计，减少试验样品。

#### 4. 试验项目

生物制品稳定性评价指标较为复杂，应根据不同品种的成份特性开展稳定性试验工作。通常情况下，生物活性（效价）测定是稳定性试验的关键指标。在产品纯度允许、有效成分明确的情况下，应尽量使用适当的理化、免疫化学方法对生物制品的活性成分进行定量检测。降解产物也是稳定性试验的重要组成部分。

对于生物制品，很难用一个单一的稳定性试验方法或参数来反应生物制品稳定性特征的全貌。应根据产品的实际情况，设计一系列合理的稳定性试验项目，对产品的各个阶段进行稳定性试验，以确保能反映产品的稳定性特征。

##### 4.1 生物学活性/效价

生物学活性/效价是生物制品稳定性试验中的重点评价指标。它是通过与参比物质比较而获得的生物学活性单位。稳定性试验中使用的参比物质应该是经过标准化的参比物质。某些生物制品的活性成分需要与另一种物质结合之后才产生生物学活性，效价测定时，应测定其活性成分与结合物的解离程度。

##### 4.2 纯度

生物制品的纯度应采用多种原理的分析方法进行综合评估。在生物制品的稳定性试验中，纯度检测应侧重于检测产品的降解情况。降解产物的限度应根据临床前研究和临床研究所用各批样品分析结果的总体情况来制定。长期稳定性试验中，发现有新的降解产物出现或已知降解产物含量变化超出限度时，如可行，应对新的降解产物进行鉴定，同时开展安全性与有效性的评估。对于不能用适宜方法鉴定的物质或不能用常规分析方法检测纯度的样品，应提出替代试验方法，并证明其合理性。

##### 4.3 其他

其他一些检测项目也是生物制品稳定性试验中较为重要的方面，如：含量、外观、可见异物、不溶性微粒、pH 值、注射用无菌粉末的水分、无菌检查等。

添加剂(如稳定剂、防腐剂)或赋形剂在制剂的有效期内也可能降解，若有迹象表明这些物质的降解对药品质量有不良影响时，应在稳定性试验中加以监测。

稳定性试验中还应考虑到包装容器和密闭系统可能对样品具有潜在的不良影响，在试验设计过程中应关注此方面。

#### 5. 试验条件

稳定性试验应根据产品的自身特性对试验条件进行摸索和优化。试验条件应该充分考虑到产品的贮存、运输以及使用过程中可能遇到的条件，根据对各种影响因素的初步试验，重点考察产品敏感的条件，制定影响因素、加速和长期稳定性试验方案。

##### 5.1 温度

影响因素试验中的温度应达到可以观察到样品失活、变性或发生降解并超出质量标

---

准限度。加速稳定性试验的温度条件一般介于长期与影响因素试验之间，通常可以反映产品可能短期偏离于要求贮存条件的情况。长期稳定性试验的温度条件应与实际要求的贮存条件相一致。

应根据产品对温度的敏感程度选择合适的试验温度。拟常温贮存的产品，长期试验建议采用的温度为  $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  或  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，加速试验建议采用的温度为  $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ；拟冷藏贮存的产品，长期试验建议采用的温度为  $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ ，加速试验建议采用的温度为  $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ；拟冷冻贮存的产品，长期试验建议采用的温度为  $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，加速试验建议采用的温度为  $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$  或  $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。需要存储在  $-20^{\circ}\text{C}$  以下的产品，可根据其特点制定合适的试验温度。对有特殊温度要求的产品，可制定其他试验温度。

## 5.2 湿度

如能证明包装容器与密闭系统具有良好的密封性能，则不同湿度条件下的稳定性试验可以省略；否则，应开展相关试验。

使用半渗透性容器包装的产品需要考虑不同容积的包装在不同湿度下对产品的影响。

## 5.3 包装容器与密闭系统

生物制品可能会与密闭系统相互作用而发生变化。通常应考虑液体制剂与密闭系统的相互作用，应将样品以倒立放置、水平放置、正立放置三种情况进行稳定性试验，以确定密闭系统对产品的影响，原则上液体制剂与密闭系统应充分接触，不同密闭系统的产品应分别进行稳定性试验。

如果产品为多次使用的包装，应模拟实际使用情况对样品进行稳定性试验，确保多次使用后产品的稳定性依旧符合标准。

## 5.4 反复冻融

对于需要冷冻保存的原液、中间产物，应验证其在多次反复冻融条件下产品质量的变化情况。

## 5.5 运输条件

生物制品通常要求冷链保存和运输，应对产品的运输条件进行相应的模拟试验。稳定性试验时，应充分的考虑运输路线、交通工具、运输距离、运输时间、装载模式、外界环境以及运输时可能遇到的最差条件。通过试验，应确认产品在运输过程中处于拟定的保存条件下可以保持产品的稳定性，并评估产品在短暂的脱离拟定保存条件下对产品质量的影响。对于需要冷链运输的产品，应尽可能对产品脱离冷链的温度、次数、总时间等制定相应的要求。

## 5.6 其他

对于需要复溶、稀释的产品，应对使用过程中涉及的条件设计相应的稳定性试验。对于光照、振动和氧化等条件的试验，应根据产品的特点进行设计。

---

## 6. 试验时间

长期稳定性试验应设定合理的试验时间点。如果产品的预定有效期在一年或一年以内，稳定性试验原则上应在前三个月每月试验一次，以后每三个月试验一次。如果产品的预定有效期在一年以上，稳定性试验原则上应在第一年每三个月试验一次，第二年每六个月试验一次，以后每年试验一次。

在某些特殊的情况下，可灵活的调整试验时间，例如基于初步的稳定性试验结果，可有针对性的对产品变化剧烈的时间段进行更密集的检测。

原则上，长期稳定性试验应尽可能做到产品不合格为止。产品有效期的制定应参考长期稳定性试验结果。加速和影响因素试验应尽可能观察到产品不合格。

## 7. 结果分析

稳定性试验应建立合理的结果评判方法和可接受的验收标准，应对不同的考察项目分别进行分析，并对产品稳定性试验结果进行综合评估。

不同批次的相同项目稳定性研究结果，建议采用统计学的方法对批间的一致性进行判断，应具有较好的一致性。同一批产品在不同时间点采集的稳定性数据应进行趋势分析。

稳定性试验过程中，若试验结果随着试验时间发生变化，则应进行合理的统计分析；若稳定性试验的数据表明产品质量变化非常小，从数据上可以明显看出有效期制定的合理性，则不必进行正式的统计分析，只要提供简略的理由即可。

对于变更产品，若变更有可能影响产品的稳定性，应进行稳定性试验，并与变更前规模生产样品稳定性历史数据进行比较。若可证明变更前后的稳定性试验具有可比性，可将稳定性试验数据进行桥接。

应通过稳定性研究结果的综合评估，明确产品的敏感条件、降解途径、降解速率等信息，制定产品的贮存条件和有效期（保存期），并根据产品的特性制定各个指标可以接受的最大变化范围，以确保在整个有效期内产品的安全有效。