中药新药稳定性研究的现状及思考

□李计萍* （国家食品药品监督管理局药品审评中心 北京 100038）

摘 要：本文对中药稳定性研究的技术要求、研究现状、现存在问题进行了归纳总结，从FDA、ICH、化学药的技术要求与中药稳定性要求对比、测定指标的选择、研究的方法等几方面进行了讨论，指出中药稳定性有其特殊性，应结合中药特点，借用先进的技术手段进行研究。

关键词：中药 稳定性研究 建议 现状

稳定性研究的目的是考察药物在温度、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，并确定药品的有效期。药品的稳定性是其质量的重要评价指标之一。中成药稳定性研究的范围一般根据稳定性变化的实质分为化学的、物理的及生物学的三种。中成药在制备和储存过程中，因温度、水分、光线、pH值、微生物等因素的影响，易发生变质，轻则引起制剂外观的变化，重则导致药效降低，甚至毒性增大，影响药品的安全性和有效性。通过研究揭示中药制剂稳定性变化的实质，探讨其影响因素，可采取相应的措施避免或延缓制剂的不稳定性，确定有效期，是中药制剂稳定性研究的基本任务。药品的安全、有效、质量稳定、可控是对药品的基本要求，而稳定性又是保证有效性和安全性的重要因素。因此稳定性研究在中药新药研究中占有重要的地位，是不可缺少的内容。

一、中药稳定性研究的现状

1. 中药新药稳定性研究技术要求

(1)《中药新药研究指南》中有明确要求[1]。

在申报临床时，待测样品于临床试验用包装条件下（在包装材料质地和结构上相当于上市药品的包装）放置，并记录室温和湿度，根据该制剂申报资料临床研究质量标准草案所列性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定等项并结合《新药审批办法》"有关中药部分的修订和补充规定"(1992年)以下《补充规定》中附件八之附表中不同剂型的稳定性考察项目要求进行。但需注意检测成分是否能说明该制剂的稳定性。如含大黄的制剂，不能单测总蒽醌，应同

收稿日期：2004-06-16
修回日期：2004-08-10

* 联系人：李计萍，副研究员，研究方向：中药化学，Tel: 010-68585566-442。

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

时检测游离蒽醌或结合蒽醌才能确定反映其成分的变化。在常温下进行考察，开始考察时间应在样品制备后1个月之内，以开始考察的结果作为0月结果，以后每月考察一次，不得少于3个月。如预测药品远期稳定性，也可在37℃～40℃和相对湿度75%条件下保存，以开始考察的结果作为0月结果，以后每月考察一次，不得少于3个月，如稳定，相当于样品保存2年内质量稳定。但稳定性试验结果，仍以常温下为准。考察样品应在3批以上，各批样品应达中试以上规模，不得将同一批样品分成3份代表3批样品，每批样品均应留有足够在稳定性试验中各次考察所需的数量。

在申请生产时，药品在上市包装条件下，根据该制剂生产用质量标准草案所列项目并结合补充规定附件八附表中不同剂型的稳定性考察项目要求进行考察。同时应注意观察直接与药品接触的包装材料对药品稳定性的影响。在常温下进行考察，一般可在初步稳定性考察后继续考察，即在初步稳定性考察3个月后，放置3个月再考察一次，然后每半年一次。

药品的稳定性试验在达到规定的考察时间后还可在正常室温下继续考察，每半年一次，不超过5年，为该药品审定使用期限提出依据。

(2) 1999年底颁布的“中药新药质量稳定性研究技术要求”，其对稳定性的要求与1992年技术要求内容基本相同。稳定性试验结果、有效期的确定，仍以常温下为准[2]。

(3) 仿制药及增加规格品种，稳定性研究参照新药要求。由于申报时间较短，在提供常温稳定性资料时应同时申报3～6个月加速稳定性试验资料，以暂定有效期。但还应继续进行常温试验考察，以常温下为准，最终确定有效期。

2. 中药稳定性研究状况

从上世纪50年代开始，人们对化学药制剂的稳定性进行研究至今已积累了不少丰富的资料和经验，对考察药物制剂的质量、确定有效期、保证临床疗效的发挥起了积极的作用。中成药稳定性研究工作是从液体制剂开始的，且多为单方制剂。最先报道[3]的是对威灵仙注射液中原白头翁素稳定性的研究。经考察pH值、温度、光线、添加剂等因素对原白头翁素的稳定性均有影响。通过对恒温加速试验数据处理后，认为原白头翁素的化学动力学为伪一级反应，预测有效期$t_{0.9}^{25℃}$为2.3d。近10余年来，对这方面的研究引起了药学界的普遍重视，有关研究报告逐年增多，研究水平不断提高，尤其在利用稳定性研究来筛选处方、优化工艺、预测有效期等方面取得了可喜的成绩。由于液体制剂溶液的颜色、澄明度等对pH值、温度、光线、添加剂等因素较敏感，经常出现颜色变化、产生沉淀等问题，经研究不仅是物理的变化，还有化学的变化，从而影响到药效的变化，这就促使液体制剂稳定性研究的发展。由于液体制剂的稳定性影响因素较多，不容易控制，所以对液体制剂稳定性的研究报道较多，研究的范围亦较广。固体、半固体制剂一般较液体制剂稳定，但也存在不稳定的问题，且比液体制剂复杂，近几年研究报道亦在逐年增加。由于中药成分的复杂性，1992年《补充规定》要求必须报送稳定性研究资料以来，新药研究中稳定性研究工作向规范、研究内容深度和广度迈进了一大步。1999年又颁布了稳定性技术要求。但中药稳定性研究中仍存在着一些需进一步探讨的问题。如：考察稳定性指标的选择、复方中各成分相互干扰的问题，辅料对稳定性的影响及反应机理等，有些试验方法尚需进一步完善。

3. 目前存在的主要问题

现阶段申报的稳定性资料中仍存在着以下问题：

(1)没有说明包装材料的材质及包装情况；

(2)没有说明稳定性试验储存条件；

(3)0月考察时间表达不准确，开始考察时间应在样品制备后一个月之内，以开始考察的结果作为0月结果；

(4) 没有按质量标准及制剂要求进行全面检查；

(5) 对于中药新药注册分类1、5类原料药没有对高温、高湿等与储存条件有关的影响因素进行考察；

(6)稳定性考察所用样品不是中试生产样品；

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(7) 没有提供包装材料对药品稳定性影响的研究资料等。

二、对中药稳定性研究的一些建议和思考

1. 美国食品药品管理局(FDA)、人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH)、化学药的技术要求与中药稳定性技术要求对比

从 FDA、ICH 国内化学药的技术要求与中药稳定性技术要求相比，稳定性试验的基本要求如对样品批数、生产规模、试验方法(加速、常温)、考察时间、研究的方式基本相同。化学药由于为单一成分要求进行影响因素试验如：高温试验、高湿试验、强光照射试验。此外，根据药物的性质必要时可设计实验，探讨 pH 值与氧及其它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。由于中药成分的多样性，美国 FDA 药品审评和研究中心(CDER)制定的《植物药新药研究指南》亦强调应当充分考虑植物药产品的某些独特的性质。植物药通常制成混合制剂而应用，其化学成分通常不能明确的界定。在许多情况下，也不能确定出其中的有效成分，而且其生物活性甚至也难以明确地表述出来。因此，其临床前安全性和药学 (Chemistry, Manufacturing, and Controls, CMC)申报资料将不同于合成药物或高度纯化的药物 (因为它们的活性成分可以较容易地定性鉴别和定量测定)。例如：在申请新药临床研究阶段或申请生产的申请阶段，植物药中的活性成分可以不必明确(如果这是不可实现的话)。在这样的情况下，FDA 将依靠其它试验(例如：光谱或色谱指纹图谱，特征性指标成分的化学测定和生物效价测定)、质量控制 (例如：植物药材的严格质量控制和充分的生产全过程的质量控制) 和过程有效性(ProcessValidation)(特别是植物药中间体)的联合应用，以保证植物药的特性、纯度、质量、规格 (或含量)、效价和批与批生产的可重复性和一致性。

因此中药稳定性的研究应结合中药特点，不能简单的以某一成分为指标象化学药一样测定出有效成分的失效期，但可以针对药效、剂型特点进行研究。对有效成分、大类成分、指标成分，通过定性、定量多渠道进行研究，不一定全部列入标准。以上研究内容为保证药品的包装、储存、运输、工艺的稳定、产品的有效性提供了有意义的信息。

2. 建议采用正交设计方法对制剂的稳定性进行研究[4]

中药制剂的稳定性是多因素综合作用的结果，如在制备、贮存过程中成分化学结构、温度、空气湿度、pH 值、氧气、光线、电解质、工艺等对制剂的稳定性都会产生影响。鉴于中药制剂稳定性是从制备到贮存全过程中各因素相互作用的结果，建议采用正交设计方法对稳定性进行研究，尤其在进行有效期的预测研究中，可以在较短的时间内发现孤立条件下难以察觉的各因素之间的相互作用规律。如：灵芝蜂皇浆为蜂乳制剂，在贮存过程中会出现絮状沉淀和分层而影响质量。林继晓等人通过实验[5]认为空气氧化加速絮状分层，电解质也可促使其凝聚。在探讨生产时，发现搅拌时间、皇浆加入混合液的温度、蜂蜜来源、pH 值等对稳定性均有影响时，建议采用正交试验，进行方差分析。结果表明 pH 对稳定性有极大的影响，其他因素则不显著。最后确定为选用半透明、带光泽、白色粘稠液体蜂蜜，将溶液 pH 调至 3，搅拌 2h，混合液温度 40℃时加入皇浆，产品质量较稳定。

3. 稳定性测定指标的选择

稳定性试验首先要选定测定对象，解决试验测试方法，且测试方法应能够定量地反映出药物的稳定性变化。目前新药申报提供的稳定性资料中只是按照制定的质量标准中有效成分或指标性成分、各制剂通则要求检查的指标、卫生学指标进行考察，而对含有对光、热不稳定成分及挥发性成分的产品，在进行稳定性考察时没有对这些成分进行重点考察，没有引起重视，质量标准中的检验指标没有真正反映药品的稳定性变化。由于中药的特殊性，很多药的有效成分尚不清楚，或仅了解一个或几个活性成分，而这几个活性成分并不能体现中药的全部药理作用。因此在选择稳定性考察指标时，应以中医理论为指导，结合现代药理研究成果和化学分

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

析技术，综合考虑进行选择。

（1）现阶段中药制剂稳定性研究中以某一个或几个活性成分（有效成分）作为测定指标，同时按制剂通则要求进行检验，是可行的。但几个成分中应以最不稳定的成分为指标如对光、热不稳定的成分、挥发性成分等，测定的结果更能真实的反映产品的稳定性。

（2）对于有效成分为苷类，而质量标准中建立的含量测定方法为水解产物苷元的，此指标不能真实地反映出样品的稳定性，因此应建立苷的含量测定方法作为稳定性考察指标。

（3）对于稳定性试验过程中产生的分解产物，对原成分的测定有干扰的含量测定方法，往往不能作为稳定性研究的测定方法。如黄芩苷的分解产物黄芩素对黄芩苷的紫外或比色测定方法有干扰，所以制剂中建立的黄芩苷的这些含测方法不能直接用于稳定性考察。应建立能排除干扰的实验方法来考察稳定性，以观察放置过程中黄芩苷是否降解。

（4）对于不能进行单一成分含量测定的制剂，应根据其中的活性成分（有效部位）如总黄酮、生物碱、苷、挥发油等的理化特性测定其稳定性变化。这类没有完全分离的总成分的稳定性研究可以作为考察研究项目，但在预测有效期时只能作为参考。有效期的确定还应以室温留样稳定性为准。

（5）对于药效指标比较明确的品种，若经过检测，所测成分的含量确已有变化（降低或有毒成分含量升高），建议进一步考察有效成分含量变化对药品安全性、有效性的影响。

三、小　结

由于中药成分复杂，加上中药制剂客观存在着成分之间、有效成分与分解产物之间的干扰，成分与疗效的对应关系等特殊性，故稳定性的研究不能完全套用化学药制剂的有关方法，还必须将新的检测手段应用到中药研究中，如指纹图谱、近红外技术来检测整个生产过程、气相色谱－质谱、液相色谱－质谱等分析仪器作为定量方法，为考察稳定性提供技术支持。在方法上探索适合于中药稳定性的研究手段，为保证中药制剂稳定提供充足的依据。

参考文献

1 卫生部药政局．中药新药研究指南．1994，21～48.

2 国家药品监督局．中药新药研究的技术要求．1999，16～19.

3 黄泰康主编．中成药学．中国医药科技出版社．1994，930～932.

4 饶淑华．中药制剂稳定性研究方法探讨．江西中医学院学报，1996，8(1)：28～36.

5 孙秀华．中药制剂稳定性研究进展．中成药，1989，11(4)：35～36.

（责任编辑：丁镃新）

（上接第 19 页）开发的新药是否具有疗效优势，然后再确定是否具有开发价值。这样，就有可能找到高效中药新药。由于中药有效部位新药更有可能反映中药特点，又需应用更多的现代技术，有利于提高疗效。故开发中药有效部位新药是目前中药新药研究开发的重点。用药效为导向，筛选高效有效部位，并在此基础上进行深入的作用机制和质量控制的研究，是一种目前研制中药新药更为有效、快速的现代方法，也有利于产品走向国际主流医药市场。

参考文献

1 冯孝章．重视中药二类新药（有效部位）研究，提高中药新药研制水平．中药新药与临床药理，1998(9)：3，134～137.

2 Hong ZH, Liping Y, Ruhong ZH, et al. Primary Study for Active Part from Hovenia Dulcis Thunb[J]. Academic Journal of Guangdong College of Pharmacy, 2003, 19(2): 111～115.

3 刘　璐．中药二类新药有效部位及有效部位群开发现状及思考．中药新药与临床药理，2000(11)：6，323～325.

4 Yuebin G, Dawei CH, Zhibo L, et al. Preparation of Extract Ginkgo Bilola－Immediate Release Dripping Pills[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2003, 28(5): 410～413.

5 Chunzhao Liu, Yuchun Wang, Fan Ouyang, et al. Advances in Artemisinin Research[J]. Progress in Chemistry. 1999, 11(1): 41.

6 杨雪洁，杨迎暴，罗景慧．地奥心血康的药理与临床[J]．山东医药工业，2003，22(2)：30.

（责任编辑：丁镃新）

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

effectiveness should be strengthened.

Key Words: total effective components extracted from one medicinal herb or several ones, new Chinese medicine

Some Ideas Concerning Prescription and Compatibility and Formulating medicinal materials of Prescriptions of New Chinese Medicines

Chen Ruquan (Hospital Affiliated To Hubei Institute of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061)

The study and development of new Chinese medicines are a complex systematic engineering. The prescription and compatibility and the formulating of prescription of traditional Chinese medicine mark the beginning of the study of new Chinese medicines and the pre – requisites that determine the major functions and related experiments and studies of new medicines. This article explores how to make up preparations of new Chinese medicines in accordance with the theories of traditional Chinese medicine and clinical experiences of treatment based on patients' illnesses and condition in combination with the knowledge of modern etiology and pathology and the research achievements from the pharmacodynamics of traditional Chinese medicine and by making use of folk medicinal materials and the medicinal materials of national minorities and their newly – emerging medicinal materials, as well as the effective constituents, total effective components and other effective extracts of Chinese medicinal materials and natural medicinal plants; how to compose new preparations with the combination of Chinese and Western medicine according to the theories of Chinese and Western medicine and the achievements from studies and experiments; how to develop new preparations of Chinese medicines by the application of bio – active guides from the study of modern natural pharmaceutical chemistry to remould or modify the structure of medicinal materials, as well as similar compounds; and how to develop new preparations of Chinese medicines through the complexing action of various elements of Chinese medicinal materials and metal ions to form new complexes. The sources of prescriptions, the formulating medicinal materials in prescriptions and other relevant problems are also expounded in the article.

Key Words: Chinese medicine, new medicine, prescription, compatibility, preparation, idea

Status Quo and Consisderation of Study on Stability of New Chinese Medicines

Li Jiping

(Centre for Drug Examination and Evaluation, State Bureau of Food and Drug Supervion and Control, Beijing 100038)

This article sums up the technical requirements, status quo and existing problems in the study on the stability of Chinese medicines and discusses the comparison between the technical requirements of FDA, ICH and Chemical drugs and the stability of Chinese medicines; the choice of testing indexes; and the method of the study, indicating that the stability of Chinese medicines has its particularity and therefore, the study of it should be carried out in combination with the characteristics of Chinese medicines and by advanced technical means and ways.

Key Words: Chinese medicine, study of stability, proposal, status quo

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net