

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH三方协调指导原则

稳定性试验：新原料药和制剂的光稳定性试验

Q1B

现行第四阶段版本

1996年11月6日

按照ICH工作程序，本指导原则由相应的ICH专家工作组制定，并已提交注册管理机构征询意见。在进程的第四阶段，最终文稿被推荐给欧盟、日本和美国的注册管理机构采纳。

稳定性试验:

新原料药和制剂的光稳定性试验

ICH三方协调指导原则

1996年11月6日, 在ICH指导委员会会议上进入
ICH进程第四阶段, 并推荐给ICH三方管理机构采纳

目录

1. 通则
 - A. 序言
 - B. 光源
 - C. 方法
 - 决策流程图
2. 原料药
 - A. 样品的放置
 - B. 样品的分析
 - C. 结果判断
3. 制剂
 - A. 样品的放置
 - B. 样品的分析
 - C. 结果判断
4. 附录
 - A. 奎宁的光化线强度测定
5. 术语
6. 参考文献

稳定性试验：

新原料药和制剂的光稳定性试验

1. 通则

ICH三方协调的新原料药和制剂稳定性试验指导原则（以下称总指导原则）指出光照试验是强力破坏试验的组成部分。本文是总指导原则的附件，主要针对光稳定性试验进行阐述。

A、序言

新原料药和制剂的光稳定特性应经过考察并评估，适当的光照应该不会引起不可接受的变化。通常，光稳定性试验批次按照总指导原则中“批次选择”采用一批样品。在某些情况下，如产品发生变更或变化（如处方、包装）时，应重新进行光稳定性试验。是否需要重新进行光稳定性试验，则应依据申报时测定的光稳定特性及产品变更和/或变化的类型确定。

本指导原则主要阐述注册申报新分子实体及其制剂所需报送的光稳定性试验资料，不包括已使用的药物（如在使用中的）的光稳定性试验及总指导原则中未涵盖的申请内容。如果有已经证明其科学合理性的替代方法也可采用。

光稳定性试验研究包括：

I) 原料药试验；

II) 除去内包装的制剂试验；

如需要，再进行

III) 除去外包装（带内包装）的制剂试验；

如需要，再进行

IV) 上市包装的制剂试验。

制剂的试验是依据“制剂光稳定性决策流程图”，通过对其光暴露试验是否产生了不可接受的变化结果判断进行设计。“可接受的变化”是指该变化在申请者论证的合理的限度内。

国家/地区应对光敏性原料药和制剂的标签制定相应的要求。

B、光源

以下所述的光源可用于光稳定性试验。除非采用其他合理的方法，申请者应对温度进行适当的控制，以减少局部环境温度变化对试验的影响，或在相同环境中增加暗度控制样品（避光对照）。药品生产商/申请者可根据光源制造商提供的光谱分布说明书选择1和2中介绍的光源。

选项1:

采用任何输出相似于D65/ID65发射标准的光源，如具有可见-紫外输出的人造日光荧光灯、氙灯或金属卤化物灯。D65是国际认可的室外日光标准[ISO 10977(1993)]。ID65相当于室内间接日光标准。若光源发射光低于320nm，应滤光除去。

选项 2:

相同的样品应同时暴露于冷白荧光灯和近紫外灯下。

1. 冷白荧光灯应具有ISO10977(1993)所规定的类似输出功率。
2. 近紫外荧光灯应具有320~400nm的光谱范围，并在350~370nm有最大发射能量；在320~360nm及360~400nm二个谱带范围的

紫外光均应占有显著的比例。

C、方法

在确认研究中，样品应暴露在总照度不低于 $1.2 \times 10^6 \text{Lux} \cdot \text{hr}$ ，近紫外能量不低于 $200 \text{w} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$ 的光源下，可对原料药和制剂进行直接比较。

样品可并排暴露于经验证过的光化线强度测定系统下，以确保获得规定的光暴露量；或在用经校正的测光仪/照度仪监测的条件下，持续相当的时间。附录中提供了光化线强度测定方法的实例。

若用遮光对照样品（如用铝箔包装）作为暗度控制（dark controls）考察由热引起的变化对总变化的影响，应将其与受试样品并排放置。

2. 原料药

原料药的光稳定性试验应包括两个部分：强制降解试验和确认试验。

强制降解试验研究的目的是评价原料药的总体光敏感性，并建立测试方法及阐明降解路径。试验样品包括原料药和/或原料药的简单溶液/混悬液，用于进行分析方法验证。研究样品应置于化学惰性的透明容器中。强制降解研究可能采用不同的暴露条件，而暴露条件的选择则应依据药物本身的光敏感性及所用光源的强度。为建立并验证分析测试方法，应采用适宜的暴露条件，如果样品发生过量的降解，即可终止试验研究。对光稳定的药物，则在合理的光暴露后即可终止研究。申请者可自行设计这些试验，但其应证明所采用的暴露水平

是合理的。

在强制条件下，可以观察到在确认研究条件下不可能产生的分解产物，这一信息对建立及验证分析方法是很有用的。如果试验证明这些降解产物在确认研究中并不会产生，则无需对这些降解产物进行进一步的检测。

然后应进行确认研究，确认研究是为该原料药的储藏、包装、标签等提供所需要的信息（设计这些研究所需的信息，参见1. C, “方法”和2. A, “样品的放置”项下的要求）。

通常，在研发阶段光稳定性试验只需测试一批样品，如果药物明显是光稳定的或是光不稳定的，可以根据总指导原则，选择一批样品来确认光稳定性特征。如果确认研究结果仍不明确其光稳定特性，则应加试两个批号的样品，样品的选择应符合总指导原则的要求。

A、样品的放置

应考虑受试样品的物理性质，并采取措施如冷藏和/或置密闭容器中，以确保物理状态的变化（如升华、蒸发、融化）所造成的影响最小。即应采取各种预防措施以使供试样品光照时受其他因素的影响最小化。无论与进行的试验有无关系，都应考虑并排除样品与包装材料之间可能存在的相互作用。

固体原料药样品，应取适量放在适宜的玻璃或塑料碟中，必要时用透明盖子保护。固体原料药应分散在容器中，厚度不超过3mm。液体原料药应置于化学惰性的透明容器中。

B、样品的分析

光暴露试验一结束，立即检查样品物理性质（如外观、溶液的颜色或澄清度）的所有变化，并进行含量和降解产物的测定，所用方法应经过相应的方法学验证，证实其适用于检测光化反应产生的降解物质。

对于固体原料药的取样，应确保每一项试验中所用的样品具有代表性。对于光照后可能会不均匀的物质，取样时需将整个样品均质化。如果试验中采用暗度控制对照样品（可用各种方法将样品保护起来不受光照），则应与光照过的样品同时测定。

C、结果判断

“强制降解”研究的设计应能为建立并验证“确认研究”的试验方法提供所需要的信息。所建的试验方法应能分离并检测确认研究中出现的光降解物质。在评价研究结果时，重要的是应认识到这些试验是强力破坏试验的一部分，故无需设定光降解变化定性或定量的限度。

确认研究应能确定在制剂生产和处方配制过程中所必要的预防措施，以及是否需要避光包装。当评价确认研究结果，确定光照所引起的变化是否可以接受时，必需同时考虑其他规范的稳定性研究结果，以确保药物在使用期内符合规定的限度。（见ICH稳定性及杂质指导原则）

3. 制剂

通常，制剂的光稳定性研究应进行一系列的试验。首先，制剂应完全暴露进行试验；如有必要，以直接包装进行试验；如再有必要，

以上市包装进行试验。试验应一直做到其结果显示该制剂可以充分抵御光照为止。制剂应按1.C 章节中所描述的方法进行光暴露试验。

一般来说，在研发阶段只需测试一批样品。如果药物的光稳定特性是确定的，明显是光稳定的或是不稳定的，光稳定试验应按照总指导原则所述的方法选择一个批号进行；如果确认研究结果仍不明确其光稳定特性，则应加试两个批号的样品。

有些制剂已证明其内包装完全避光，如铝管或铝罐，一般只需进行制剂的直接暴露试验。

有些制剂如输液、皮肤乳膏等，还应进行一些附加试验以证明其使用时的光稳定性；试验的设计取决于制剂的使用方式，申请者可自行考虑。

所有的分析方法均应经过相应的方法学验证。

A 样品的放置

应考虑受试样品的物理性质，并应采取措施如冷藏和/或置密闭容器中，以确保物理状态变化（如升华、蒸发、融化）所造成的影响最小。即应采取各种预防措施以使供试样品光照时受其他因素的影响最小化。无论与进行的试验有无关系，都应考虑并排除样品与包装材料之间可能存在的相互作用。

除去包装的受试样品应与原料药条件相似，保证受到最大面积的光照，如，片剂，胶囊剂应分散为单层。

如果受试样品不能直接暴露（如药品易氧化），样品应放在有保护的惰性透明容器中（如石英容器）。

如果制剂需在内包装或在上市包装条件下进行试验，样品应水平放置或横向面对光源，以保证样品获得尽可能均匀的光照。当试验样品为大体积容器包装（如分包装）时，试验条件可能要进行调整。

B 样品的分析

光暴露试验一结束，立即检查样品物理性质（如外观、溶液的澄清度或颜色、固体制剂如胶囊剂等的溶出度/崩解时限）的所有变化，并进行含量和降解产物的测定。所用方法应经过相应的方法学验证，证实其适用于检测光化学降解过程中所产生的物质。

对粉末样品，取样时应确保每一份测定的供试品具有代表性。对固体口服制剂，取样应适量，如20片片剂或20粒（胶囊剂）。对光照后可能不均一的样品（如乳膏剂、软膏剂、混悬剂等），同样应考虑取样的代表性，如对整个样品进行均质化或溶解。如果试验中采用暗度控制对照样品，则应与光照过的样品同时测定。

C、结果判断

根据变化的程度，可能需要采用特殊的标签或包装以减少制剂对光的暴露。当评价光稳定性研究测定结果，确定光暴露引起的变化是否可以接受时，必需综合考虑其他规范的稳定性研究结果，以确保药品在货架期内符合其质量标准的规定。（见ICH 稳定性和杂质指导原则）

4. 附录

A. 奎宁化学光化线强度测定

以下详细介绍监控暴露在近UV荧光灯（根据FDA/国家标准和技术

研究所)下的光化线强度测定方法。对其他光源/光化系统,也可使用相同的方法,但各光化线测定系统均应对所采用的光源进行校正。

准备足量的2%(W/V)盐酸奎宁二水合物的水溶液(必要时加热溶解)。

方法1 将10ml溶液置20ml无色安瓿中,密封,作为样品;另将10ml溶液置20ml无色安瓿中(见注1),密封,用铝箔包裹避光,作为对照;将上述两安瓿置光源中光照数小时后,在400nm波长处,1cm石英池,测定样品的吸光度(A_t)和对照的吸光度(A_o),计算二者的吸光度差 $\Delta A = A_t - A_o$ 。光照时间应足够,要确保 ΔA 不小于0.9。

方法2

将溶液置1cm石英池中,作为样品;另将溶液置另一石英池中,用铝箔包好,作为对照;将样品和对照置光源下暴露数小时,在400nm波长处分别测定 A_t 与 A_o ,计算二者的吸光度差 $\Delta A = A_t - A_o$ 。光照时间应足够,要确保 ΔA 不小于0.5。

如经证实可采用其他合适的包装,则可使用其他经验证的光化线测量仪。

注1:安瓿的形状与尺寸(见日本工业标准(JIS)R3512(1974)中安瓿的质量标准)。

5. 术语

内包装(*Immediate (Primary) pack*) 指包装中直接接触原料药或制剂的包装,包括包装上的标签。

上市包装(*Marketing pack*) 指内包装和其他层次包装(如纸盒)

的总和。

强制降解试验研究 (*Forced degradation testing studies*)

指有意地使样品降解的试验，该研究通常在原料药研发阶段进行，目的是评价药物的总体光敏感性，并建立测试方法和/或阐明其降解的路径。

确认研究 (*Confirmatory studies*) 指在标准化条件下确定光稳定性特征的试验研究。该研究用于确定生产工艺和处方配制中应采取的保护性措施，以及决定是否需要采用避光包装或特殊标签来保护药品并减少光暴露。确认研究样品批次的确定，应依据总指导原则中规定的长期和加速试验批次的选择原则。

6. 参考文献

用奎宁的光化线强度测定法校正药物光稳定性试验中的紫外辐射强度。

Yoshioka S. et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20 (13), 2049 - 2062 (1994).

制剂光稳定性试验决策流程图

