

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

根据 ICH 进程，本指导原则由相关 ICH 专家工作组提出，并已提交给管理当局征询意见。在进程的第四阶段，最终的草案被推荐给欧盟、日本和美国管理当局采纳。

Q1B

文件历程

原编码	历史	日期	新编码 2005年11月
Q1B	指导委员会批准作为第二阶段草案发布，对外征求意见。	1995年11月28日	Q1B
现行第4版本			
Q1B	指导委员会批准作为第四阶段草案推荐给 ICH 三方的法规机构采纳。	1996年11月6日	Q1B

目录

1. 通则
 - A. 前言
 - 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. 奎宁的光量测定
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、前言

新原料药和制剂的内在光稳定特性应经过评估，以证明适当的光照不会引起不可接受的变化。通常，按照总指导原则文件中批次选择的原则来选择一批样品进行光稳定性试验。在某些情况下，如产品发生某种变更和变化（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应取决于申报时测定的光稳定特性及产品变更和/或变化的类型。

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，不包括给药后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。

系统的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。

制剂测试范围应依据“制剂光稳定性决策流程图”，通过评估光暴露试验结束时是否产生了可接受的变化来进行设计。“可接受的变化”是指该变化在申请论证的合理限度内。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

中增加避光对照样品。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,可安装适当的滤光片以消除这种辐射。

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 $1.2 \times 10^6 \text{Lux} \cdot \text{hr}$ 和近紫外能量不低于 $200 \text{w} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$ 的光源下,以便对原料药和制剂进行直接比较。

样品可并排暴露于经过验证的化学光量测定系统下,以确保获得规定的光暴露量;或在用经校正的辐射计/测光仪监测的条件下持续适当的时间。附录中提供了光量测定方法的实例。如果使用遮光保护的样品(例如用铝箔包裹的)作为避光对照来评估热诱导变化对总变化的贡献,这些样品应该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,用于方法开发及降解途径的阐明。试验样品可能包括原料药和/或原料药的简单溶液/混悬液,用于进行分析方法验证。在这些研究中,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,这取决于所涉药物的光敏感性和所用光源的强度。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降解产物,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。所有此类预防措施应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用于容器的或用于样品保护的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，厚度通常不超过 3mm。液体原料药应暴露于化学惰性的透明容器内。

B、样品的分析

光暴露试验一结束，应立即检查样品物理性质（如外观、溶液的颜色或澄清度）的变化，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过程产生的降解物质。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。如果试验中采用了作为避光对照的受保护样品（可用各种方法将样品保护起来不受光照），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。在评价这些研究结果时，重要的是应认识到这些试验是强力试验的一部分，故无需设定光降解变化定性或定量的限度。

确认研究应确定在制剂生产或处方中所必要的预防措施,以及是否需要避光包装。在评价确认研究结果以确定光照所引起的变化是否可以接受时,要同时考虑其他正式的稳定性研究结果,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,以内包装进行试验;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。如果药品明显是光稳定的或是光不稳定的,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适当的方法学验证。

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。所有此类预防措施应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用于容器的或用于样品保护的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,例如,片剂,胶囊剂等应分散为单层。如果受试样品不能直接暴露(如药品易氧化),样品应放在合适的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,样品应相对于光源水平或横向放置,以保证样品获得最均匀的光照。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，应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。如果试验中采用了作为避光对照的受保护的样品，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。在评价光稳定性结果以确定光暴露引起的变化是否可以接受时，要综合考虑其他正式的稳定性研究结果，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

奎宁化学光量测定

以下详细介绍监测暴露在近 UV 荧光灯（根据 FDA/国家标准和技术研究所）下的光量的测定方法。对其他光源/光量系统，也可使用相同的方法，但各光量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，采用 1cm 光程的石英比色皿，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 $\Delta A = A_t - A_o$ 。光照时间应足够以确保 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_0 ，计算二者的吸光度差 $\Delta A = A_t - A_0$ 。光照时间应足够以确保 ΔA 不小于 0.5。

如经适当验证可采用其他替代包装。可使用其他经验证的替代的化学光量测量仪。

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/或阐明其降解的途径。

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，以及决定是否采用避光包装或特殊标签来保护药品并减少光暴露。对于确认研究，所需批次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

Quinine Actinometry as a method for calibrating ultraviolet radiation intensity in light-stability testing of pharmaceuticals.

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

