

## ICH-Q1B新原料药和制剂的光稳定性试验

### 通则

新原料药和新药制剂的ICH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中的重要组成部分。本文是总指导原则的附加说明，提出了光稳定性试验的一些建议。

### 序言

新原料药和新药制剂应经过适当的光稳定特征考察，证明其本身的光稳定性，即光照不能引起不可接受的变化。按照总指导原则中“批号选择”，光稳定性试验只须选做一批样品。在某些情况下如当这个产品发生变更或变化时（如处方、包装），这些研究应再重复进行。这些研究是否必须重复进行取决于起始文件中所测定的该物质的光稳定特征及变更或变化的类型。本指导原则主要阐述注册申报新化合物及其制剂时所需报送的光稳定性试验资料，不包括已发放的药物（如在使用中的）的光稳定性试验和总指导原则中未包括其用法的药物的申报内容。如果有科学合理的其他替代方法也可采用。

光稳定性试验研究包括：

I 对原料药试验；

II 对除去内包装的制剂试验（如需要）；

III 对除去外包装的制剂试验（如需要）；

IV 上市包装的制剂试验。

按判断图指示进行药物光稳定性试验，可根据到哪一步发生了可以接受的

变化来决定试验到哪一步即可停止，“可接受的变化”是指经申报者论证合理的限度内的变化。

光敏性药物和制剂是否要在标签上标记要求，由国家！地区来定。

### B 光源

以下所述的光源可用于光稳定性试验。申报者可控制合适的温度以减少局部温度变化效应，也可在相同环境中作一暗度控制（避光对照）（除另有规定外）。对方法1和2，药物生产者！申报者可根据光源的光谱分布来选择。

#### 方法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（是国际上认可的室外日光标准 [ISO10977(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。

#### 方法2

对于选择方法2，相同样品应同时暴露在日光灯和近紫外灯下。

1. 冷白荧光灯应具有ISO10977(1993)所规定的输出功率。

2. 近紫外荧光灯，其光谱范围为320~400nm，在350~370nm 有最大发射能量；在320~360nm及360~400谱带范围内紫外光应具显著的比例。

## 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 $200 \text{w} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$ ，直接在药物和制剂之间进行比较。样品可与经论证过的光化强度系统并排暴露于有效的光化强度下，以确保获得指定的光暴露，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。附录中提供了光化强度测定方法的例子。若用遮光对照样品（如用铝箔包装）作为暗度控制来考察由热引起的变化对总变化的影响，应使其与真实样品并排放置。

## 制剂光稳定性试验判断图

### 2. 原料药

对原料药来说，光稳定性试验应包括两部分：强制降解试验和确认试验。强制降解试验研究的目的是对药物的总的光敏性进行研究评价，以建立测试方法和说明降解路径。强制降解试验对象包括药物本身和（或）它的简单的溶液#混悬液，以确证分析方法。在这些研究中，样品应盛装在化学惰性的透明容器中。强制降解研究中可能使用各种暴露条件，这取决于药物本身的光敏性和所使用的光源强度。在建立和论证（方法）时，如发生大量分解，即可限制暴露和中止研究。对于光稳定性物质，在适当的光暴露后即可中止研究。虽然采用的暴露水平是应经论证的，但试验设计可由申报者自己定。在强制条件下，可以观察到在确认研究条件下不易生成的分解产物，这一信息对建立和论证分析方法是有益的。如果实际证明这些降解产物在确认研究中并不会产生，就不必对它们进一步实验。接着进行确认研究以提供处理、包装、标签等所需要的信息（设计这些研究所需的信息，见1.C方法和2.A及样品的要求）。一般说来，在研制阶段只需测试一批样品，如果药物明显光稳定或光不稳定，可以根据指导原则选择一批样品来确定光稳定性特征。如果确认结果不明确，应加试两个批号的样品，样品选择应符合总指导原则。

#### A. 样品的要求

应认真考虑受试样品的物理性质，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、熔化所造成的影响为最小。应采取各种预防措施使供试品光照时少受其他因素的影响。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反应。固体原料药的样品，应取适量放在适宜的玻璃瓶或塑料碟中，必要时以适宜的透明盖子保护。固体药物应分散在容器中，厚度不超过 $\frac{1}{8}$ 英寸。液体药物应存放在化学惰性的透明容器中。

#### B. 样品的分析

光照时间一到，就要检查样品是否有物理性质（如外观、溶液的颜色或澄清度）、含量和降解物的变化。用一种经论证可以检测出光降解物质的合理方法，测定光化反应降解产生的降解物质。对于固体原料药，取样应确保在每一项试验中所用的样品具代表性。对于光照后可能会不均匀的物质，取样时需考虑整个样品的均匀化。如果试验中有用于暗度控制研究的样品（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”研究应设计成能为建立和论证“确认研究”的试验方法提供适当的信息。这些试验方法应能分辨和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，重要的是应考虑到他们是组成强力破坏试验的一部分，而并不是设计成去建立这些变化的定量和定性限度。确认研究应提供生产和制剂处方中所必要的预防措施，是否需要避光包装。当评估确认研究的结果以决定光照所引起的变化是否可接受时，必须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合理范围。（见ICH 稳定性及杂质指导原则）

## 3. 制剂

通常对制剂的研究应进行一系列试验，首先制剂应完全暴露进行试验，如有必要，再以直接包装进行试验，最后以上市包装进行试验。试验一直做到结果证明药物能完全抗光照为止。药物制剂应按1.C 章节中所描述的方法进行光照试验。一般来说，在开发研究阶段，只测试一批样品，如果产品对光稳定或不稳定，则光稳定试验应按照总指导原则所描述的方法选择一个批号进行；如果确认研究结果比较含糊，应再试验两批以上的样品。对有些制剂已证明其内包装完全避光，如铝管或铝罐，一般只需做制剂的直接暴露试验。有些制剂如输液、皮肤用霜剂等，应做一些试验证明其使用时的光稳定性。试验的程度取决于使用方式，由申报者自行考虑。所有分析方法应经合适的论证。

### A. 样品的要求

应认真考虑受试样品的物理性质，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、熔化所造成的影响为最小。预先应采取必要措施，使受试样品少受这些因素的影响。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反应。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。如果直接暴露不行（如由于药品易氧化），样品应放在合适的惰性透明容器中（如石英容器）。若样品需在包装或在上市包装的条件下进行试验，样品应水平放置或横面对光源，以保证样品得到最大均匀的光照，当试验大体积容器包装的样品时，有些试验条件应调整（如分散包装）。

### B. 样品的分析

光照结束后，应检查样品的所有物理性质（如：外观、溶液的澄清度或颜色、固体制剂如胶囊剂等的溶解度#崩解度）的变化并进行含量、降解产物测定。所采用的分析方法应经过论证，可证实它适合检出光化学降解过程中所生成的物质。对于粉末状样品，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，应取合适的量，如片剂或胶囊20 片或粒。对光照后可能不均一的样品（如霜剂、软膏、混悬剂）也同样应考虑其采样的代表性问题，如对整个样品进行均匀化或溶解增溶。如果有暗度控制的样品，则光照的样品应与这些保护性样品同时进行分析。

## C. 结果判断

根据变化的程度，可采用特殊标签或包装来限制储藏中的样品的光照。当评估光稳定性试验结果以确定由光照引起何种程度的变化是可接受时，必须综合考虑其他正式稳定性研究的结果，以确保药品符合货架寿命的规范。（见ICH稳定性和杂质指

导原则)

## 4. 附录

A. 奎宁的光化强度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) 下的光化强度方法。对其他光源/ 光化体系, 也可使用相同的方法, 但各光化系统均应根据所采用的光源作校正。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, 以此作为样品; 另将10ml 溶液置20ml无色安瓿 (见注1) 密封, 包铝箔避光, 作为对照; 将上述两安瓿于光源中光照数小时后, 在400nm波长处, 用1cm石英池测定样品吸收度 ( $A_t$ ) 和对照吸收度 ( $A_o$ ), 计算 $\Delta A=A_t-A_o$ 。光照时间应足够, 确保 $\Delta A$  不小于0.9。

### 方法!

溶液充满1mm石英池, 作为样品; 另将一石英池充满溶液, 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处测 $A_t$ 与 $A_o$ ,  $\Delta A=A_t-A_o$ 。光照时间应足够, 确保 $\Delta A$ 不小于0.5。如经论证可采用其他合适的包装。可使用其他经论证的光化线测量仪。注&: 安瓿的形状与直径 [见日本工业标准 (jis) r3512(1974) 中的特定安瓿]。

## 5. 术语

内包装指包装中直接接触原料药或制剂的包装, 包括任何适当的标签。上市包装指内包装和其他层次包装 (如纸盒) 的总和。强制降解试验研究指有意地使样品降解的实验, 这些研究一般在原料药处于开发阶段时进行, 用于评价药物的总光敏性, 以建立测试方法和 (或) 说明降解途径。确认研究指在标准化条件下确立一个光稳定性特征的实验研究, 这些研究用于指导生产工艺是否采取保护性措施, 以及决定是否采用避光包装或特使标签来保护药品减少光照。确认研究的样品批号选择应根据总指导原则所规定的长期和加速试验的批号选择。