

# ICH 光稳定性试验指导原则简介

黄晓龙 (北京 100050 国家药品监督管理局药品审评中心)

人用药品注册技术规范国际协调会 (ICH) 关于光稳定性试验指导原则的协调, 目前已完成第 4 阶段, 欧、美、日三方的药政管理当局将陆续在本国法规中采纳该指导原则的要求。随着我国新的新药审批办法的实施, 与之相配套的一系列指导原则也将进行修订, 因此, ICH 光稳定性试验指导原则对我国的稳定性指导原则的修订, 具有一定的参考价值。

光稳定性考察的目的是了解新药及其制剂在一定的光照下是否会发生不可接受的变化。光稳定性通常只用一批样品进行考察, 如果产品的处方、包装等有改变, 则应根据具体情况决定是否重新进行考察。系统的光稳定性考察包括如下内容: 原料药 (如有必要), 也包括未经包装的制剂、有内包装的制剂、上市包装的制剂。制剂的稳定性考察的时限以能评价该制剂在光照下是否发生可接受的变化 (即未超过申请方制定的限度) 为止, 流程见图 1。

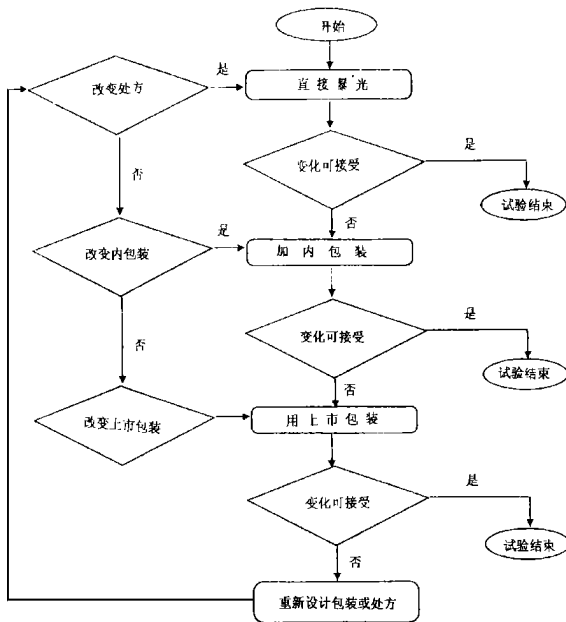


图 1 制剂光稳定性考察的决策流程图

## 1 总论

### 1.1 光源

光稳定性考察可采用以下两种光源。

光源 1: 任何与 D65/ID65 所产生的效果相类似的光源, 比如包括可见光及紫外线的荧光灯、氙灯或卤灯。其中 D65 是国际上认可的室外光标准 (详见 1993 年的 ISO 10977), ID65 则为室内间接光的标准。如果某一光源有明显的低于 320 nm 的光线, 则应使用滤光片来减少之。

光源 2: 该光源为冷的白色荧光灯与近紫外灯的组合。

其中冷的白色荧光灯用来模拟室外光, 而近紫外灯的波长在 320 ~ 400 nm 之间, 最大能量在 350 ~ 370 nm。

### 1.2 程序

在正式试验 (confirmatory studies) 中, 样品所受光的总强度不得少于  $1.20 \times 10^6 \text{ lx} \cdot \text{h}$  (相当于  $5000 \text{ lx} \cdot 10 \text{ d}$  的光照度) 及近紫外能量不少于  $200 \text{ W} \cdot \text{h} / \text{m}^2$ 。样品应并排放在经确证的光源下, 使用校正过的光强度计/照度计监测光照条件, 确定合适的曝光时间, 以保证获得特定的曝光量。附录中提供了一个光强度测定的实例。

如使用避光包装的样品 (如铝箔包装) 作黑暗对照, 以评价热量对样品的影响, 则该样品应与受试样放在一起。

## 2 原料药

原料药的光稳定性考察应包括强制降解试验 (forced degradation testing) 及正式试验 (confirmatory testing)。

强制降解试验的目的是评价原料的光敏感性、建立分析方法及了解降解途径。这一试验包括直接用原料药或其溶液、混悬液来确证分析方法。在此, 样品应使用化学惰性及透明的容器。根据样品的光敏性及所用光源的强度, 可采用一系列的试验条件。对于建立及确证分析方法来说, 只要有明显的降解即可终止试验。而光稳定的物质, 达到一定的照度也可终止试验。尽管多少照度合适需经确证, 但实验可由申请者设计。在强制条件下所观察到的降解产物不一定出现在正式试验中, 但该降解产物在研究及确证分析方法时很有用处。如果证明在正式试验中未见上述降解产物, 则不必要对其进行深入研究。

正式试验是为生产、包装及标示说明提供依据。通常, 在开发阶段只需试验一批样品, 如果该药品很明显是光稳定的或光易变的, 为确定其光稳定性, 只需单批样品即可。如果正式试验的结果不确定, 则还需考察另外两批样品。

### 2.1 样品

应考虑受试样品的物理性质, 并采取一定的措施, 如将样品冷却或放入密封的容器中, 以保证物理状态的变化 (如升华、蒸发或熔化) 对样品的影响尽量减小。应选择一切可能的措施使对受试样品的干扰减至最小。同时也应考虑包装材料的影响。

对于固体样品, 应取合适数量的样品, 并放在合适的玻璃或塑料盘中, 如有必要可用合适的透明材料盖上。固体样品应在容器中摊开, 一般厚度不超过 3 mm。如是液体样品, 则应放入化学惰性的透明容器中。

### 2.2 分析

在试验结束时, 应对样品的物理性质 (如外观、澄明度、

溶液颜色)及含量进行检查,并用经过确证的方法检查光降解过程中可能产生的降解物。

如果是固体样品,应保证每次测试样的代表性。对于受试后不均一的其它物质,也应采取使整个样品均一的取样方法,以保证每次测试样的代表性。对受试样品的分析应与实验中所用的黑暗对照用样品同时进行。

### 2.3 结果判断

在设计强制降解试验时,应着重于给正式试验的分析方法的提出及确证提供有益的信息。这些分析方法应能分辨及检出正式试验中产生的降解物。在评价这些试验结果时应认识到,这些试验仅是强化实验的一部分,因此不必设置变化的定性或定量限度。

通过正式试验,应明确在生产或制剂中的预防措施及是否需要遮光包装。在评价这些试验结果以决定所产生的变化是否可接受时,应综合考虑其它正式稳定性实验的结果,以保证药品在使用时仍在判断限度以内。

### 3 制剂

制剂的研究依照以下顺序:先是无任何包装的产品,然后是内包装及上市包装的产品。实验应进行到结果表明产品在光下充分稳定为止。所用光源见“1.1”项。

在开发阶段通常只考察一批样品,如果该药品很明显是光稳定的或光易变的,为确定其光稳定性,在正式试验时只需考察单批样品即可。如果试验结果不明确,则还需另外考察两批样品。如果样品的内包装为铝管或铝罐等不透光的材料,则直接用无任何包装的产品试验即可。

为了解输液、乳膏等剂型在使用中的光稳定性,对其进行实验是合适的。试验的程度与该制剂的使用方法有关,这由申请者决定。所用的分析方法应经方法学确证。

#### 3.1 样品

试验中应保证受试样品物理性质的稳定,并采取一定的措施,如将样品冷却或放入密封的容器中,以尽量减小物理状态(如升华、蒸发或熔化)的改变对样品的影响。同时也应考虑包装材料的影响。

如果无包装的制剂能用于试验,则它们的受试方式应与原料药相似。样品按有最大受光面的方式排列,如片剂、胶囊等排成单层。如样品因易氧化等原因不能直接曝光,则应放入合适的化学惰性的透明容器(如石英)中进行试验。

如果是用有内包装或上市包装的样品试验,样品应水平放置或与光源垂直,以使样品尽可能曝光一致。在试验大体积容器时,试验条件可做些调整。

#### 3.2 分析

在试验结束时,应对样品的物理性质(如外观、澄明度、溶液颜色、胶囊的溶出度或崩解时限等)及含量进行检查,并用经过确证的方法检查光降解过程中可能产生的降解物。

当受试样品为粉末时,应保证每次测试样的代表性。对于固体制剂,则应使用一定数量的制剂,如20片或20粒胶囊。对于受试后不均一的其它剂型(如霜剂、软膏、混悬液等),也应采取这种取样方法,使整个样品匀化,以保证每次

测试样的代表性。对受试样品的分析应与实验中所用的黑暗对照用样品同时进行。

### 3.3 结果判断

根据变化的程度,可采用特殊的标签或包装来减少光照的影响。在评价这些试验所产生的变化是否可接受时,应综合考虑其它正式稳定性实验的结果,以保证药品在储存期,其质量仍在其质量标准以内。

## 4 附录

奎宁的化学光强度测定法:下面提供了光强度测量程序以监测近紫外荧光灯的曝光量的细节(基于美国食品药品监督管理局/国际标准及技术研究所)。对于其它的光源/光强度测量系统,可用同样的方法,但是,对于所用的光源,每一个光强度测量系统均应经过校正。

制备足够量的单盐酸奎宁二水合物的2%(重量/体积)水溶液(如有必要,加热溶解)。

方法1:供试品:将10 ml上述溶液倒入20 ml的无色安瓿(图2)中,密封。对照品:将10 ml上述溶液倒入20 ml的无色安瓿中,密封,铝箔包裹使完全避光。将供试品与对照品置于光源下一定时间,然后在400 nm处用1 cm的吸收池测定两者的吸光度(供试品: $A_t$ ,对照品: $A_0$ )。计算其差值, $A = A_t - A_0$ 。曝光时间应使吸光度差值至少为0.9。

方法2:供试品:将上述溶液灌装1 ml石英池。对照品:将上述溶液灌装1 ml石英池,铝箔包裹使完全避光。将供试品与对照品置于光源下一定时间,然后在400 nm处用1 cm的吸收池测定两者的吸光度(供试品: $A_t$ ,对照品: $A_0$ )。计算其差值, $A = A_t - A_0$ 。曝光时间应使吸光度差值至少为0.5。

经过确证后,也可使用其它包装。其它经过确证的化学测光强度法也可使用。

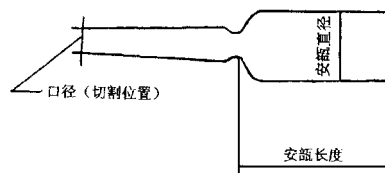


图2 安瓿的形状及直径

口径:( $7.0 \pm 0.7$ ) mm;安瓿直径:( $21.8 \pm 0.40$ ) mm;安瓿长度:( $80.0 \pm 1.2$ ) mm

## 5 术语表

内包装(immediate/primary pack):与原料药或制剂直接接触的包装部分,包括合适的标签。

上市包装(marketing pack):内包装与其它外包装(如纸箱)的组合。

强制降解试验(forced degradation testing studies):有意使样品降解的试验。这些试验通常在原料药的开发阶段用于评价该物质的光敏感性、建立分析方法及了解降解途径。

正式试验(confirmatory studies):用于在标准条件下测定光稳定性的试验。这些试验可用于确定在生产及处方中是否需采取预防措施,或使用遮光包装或特殊标签,以减少光的影响。对于正式实验,样品的批数应按照长期留样试验及加速试验的原则进行选择。