

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

새로운 원료의약품과 완제의약품의 광안정성 시험
(Stability Testing: Photostability Testing of
New Drug Substances and Products)

Q1B

Current Step 4 version
dated 6 November 1996

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

Q1B
Document History

First Codification	History	Date	New Codification
Q1B	Approval by the Steering Committee under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	28 November 1995	Q1B

Current Step 4 version

Q1B	Approval by the Steering Committee under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	6 November 1996	Q1B
-----	--	-----------------------	-----

**STABILITY TESTING: PHOTOSTABILITY TESTING OF NEW DRUG
SUBSTANCES AND PRODUCTS**

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached *Step 4* of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 6 November 1996, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH.

목차

1. 공통(GENERAL)
 - A. 서론(Preamble)
 - B. 광원(Light Sources)
 - C. 절차(Procedure)
의사결정 흐름도(DECISION FLOW CHART)
2. 원료의약품(DRUG SUBSTANCE)
 - A. 검체 준비(Presentation of Samples)
 - B. 검체 분석(Analysis of Samples)
 - C. 결과 판정(Judgement of Results)
3. 완제의약품(DRUG PRODUCT)
 - A. 검체 준비(Presentation of Samples)
 - B. 검체 분석(Analysis of Samples)
 - C. 결과 판정(Judgement of Results)
4. 부록(ANNEX)
 - A. 퀴닌 화학적 광량 측정법(Quinine Chemical Actinometry)
5. 용어 정의(GLOSSARY)
6. 참고 문헌(REFERENCES)

**STABILITY TESTING:
PHOTOSTABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS**

1. 공통(GENERAL)

The ICH Harmonized Tripartite Guideline covering the Stability Testing of New Drug Substances and Products (hereafter referred to as the Parent Guideline) notes that light testing should be an integral part of stress testing. This document is an annex to the Parent Guideline and addresses the recommendations for photostability testing.

새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험에 관한 ICH 가이드라인(이하 "모 가이드라인")에 의하면, "광 시험"이 가속 시험의 중요한 일부이다. 이 문서는 모 가이드라인의 부속 문서이며, 광안정성 시험에 관한 권장 사항을 설명한다.

A. 서론(Preamble)

The intrinsic photostability characteristics of new drug substances and products should be evaluated to demonstrate that, as appropriate, light exposure does not result in unacceptable change. Normally, photostability testing is carried out on a single batch of material selected as described under Selection of Batches in the Parent Guideline. Under some circumstances these studies should be repeated if certain variations and changes are made to the product (e.g., formulation, packaging). Whether these studies should be repeated depends on the photostability characteristics determined at the time of initial filing and the type of variation and/or change made.

새로운 원료의약품과 완제의약품의 본질적 광안정성 특성을 평가하여, 빛에 노출되더라도 바람직하지 않은 변화가 발생되지 않음을 적절하게 증명해야 한다. 일반적으로 모 가이드라인의 "배치 선정" 항목에 기술된 바에 따라 선정된 단일 배치에 대하여 광안정성 시험을 실시한다. 제품이 변경/변형되는 경우(예, 제제, 포장)에는 상황에 따라 광안정성 시험을 반복한다. 광안정성 시험의 반복 여부는 최초 신청 시에 파악한 광안정성 특성과 변형/변경의 종류에 따라 결정한다.

The guideline primarily addresses the generation of photostability information for submission in Registration Applications for new molecular entities and associated drug products. The guideline does not cover the photostability of drugs after

administration (i.e. under conditions of use) and those applications not covered by the Parent Guideline. Alternative approaches may be used if they are scientifically sound and justification is provided.

이 가이드라인은 기본적으로 NME와 관련 완제의약품의 등록 신청에 필요한 광안정성 정보를 다룬다. 투여(사용 조건에서) 이후 의약품의 광안정성과 모 가이드라인의 대상이 아닌 경우는 이 가이드라인의 적용 대상이 아니다. 과학적으로 적절하고 타당성이 증명되면 다른 방법을 사용할 수도 있다.

A systematic approach to photostability testing is recommended covering, as appropriate, studies such as:

다음은 포함하여 광안정성 시험을 체계적으로 실시한다.

- i) Tests on the drug substance;
원료의약품 시험
- ii) Tests on the exposed drug product outside of the immediate pack;
직접 포장 외부에 노출된 완제의약품의 시험

and if necessary;
그리고 필요한 경우

- iii) Tests on the drug product in the immediate pack;
직접 포장 상태인 완제약품의 시험

and if necessary;
그리고 필요한 경우

- iv) Tests on the drug product in the marketing pack.
판매용 포장 상태인 완제의약품의 시험.

The extent of drug product testing should be established by assessing whether or not acceptable change has occurred at the end of the light exposure testing as described in the Decision Flow Chart for Photostability Testing of Drug Products. Acceptable change is change within limits justified by the applicant.

"완제의약품 광안정성 시험 의사결정 흐름도"에 기술된 바에 따라 광 노출 시험 말기에

허용 가능한 변화인지 평가하여 완제의약품의 시험 수준을 설정한다. 허용 가능한 변화는 신청업체가 타당하게 설정한 기준 이내의 변화를 의미한다.

The formal labeling requirements for photolabile drug substances and drug products are established by national/regional requirements.

광 민감성 원료의약품과 완제의약품의 공식 표시 기준은 국가/지역 기준으로 설정한다.

B. 광원(Light Sources)

The light sources described below may be used for photostability testing. The applicant should either maintain an appropriate control of temperature to minimize the effect of localized temperature changes or include a dark control in the same environment unless otherwise justified. For both options 1 and 2, a pharmaceutical manufacturer/applicant may rely on the spectral distribution specification of the light source manufacturer.

아래에서 설명하는 광원을 광안정성 시험에 사용할 수 있다. 신청업체는 적절한 온도 관리 상태를 유지하여 국소적인 온도 변화의 영향을 최소화하거나, 달리 타당성을 증명하지 못하는 경우에는 동일 환경에 암대조를 포함시킨다. 옵션 1과 2의 경우에 의약품 제조업체/신청업체는 광원 제조업체의 스펙트럼 분포 규격에 의존할 수 있다.

옵션 1(Option 1)

Any light source that is designed to produce an output similar to the D65/ID65 emission standard such as an artificial daylight fluorescent lamp combining visible and ultraviolet (UV) outputs, xenon, or metal halide lamp. D65 is the internationally recognized standard for outdoor daylight as defined in ISO 10977 (1993). ID65 is the equivalent indoor indirect daylight standard. For a light source emitting significant radiation below 320 nm, an appropriate filter(s) may be fitted to eliminate such radiation.

가시광선과 자외선이 복합되어 있는 인공 일광 형광 램프, 제논 또는 메탈 할라이드 램프 같은 D65/ID65 발광 기준과 유사한 빛을 발생하도록 설계된 광원. D65는 ISO 10977(1993)에 규정된 야외 일광에 대한 국제적으로 인정되는 표준이다. ID65는 그에 상응하는 실내 간접 일광 표준이다. 320 nm 이하의 복사광을 방출하는 광원인 경우, 그와 같은 복사광을 제거하기 위해 적절한 필터를 장착할 수 있다.

옵션 2 (Option 2)

For option 2 the same sample should be exposed to both the cool white fluorescent and near ultraviolet lamp.

옵션 2인 경우에 동일 검체를 냉백 형광 램프와 근자외선 램프 모두에 노출시킨다.

1. A cool white fluorescent lamp designed to produce an output similar to that specified in ISO 10977(1993); and
ISO 10977(1993)에 규정된 것과 유사한 광을 방출하도록 설계된 냉백 형광 램프.
2. A near UV fluorescent lamp having a spectral distribution from 320 nm to 400 nm with a maximum energy emission between 350 nm and 370 nm; a significant proportion of UV should be in both bands of 320 to 360 nm and 360 to 400 nm.
350과 370 nm 사이의 최대 에너지 방출과 320에서 400 nm 범위의 스펙트럼 분포를 갖는 근자외선 형광 램프. 320과 360 nm 밴드와 360과 400 nm 밴드 모두에 상당한 비율의 UV가 있어야 한다.

C. 절차(Procedure)

For confirmatory studies, samples should be exposed to light providing an overall illumination of not less than 1.2 million lux hours and an integrated near ultraviolet energy of not less than 200 watt hours/square meter to allow direct comparisons to be made between the drug substance and drug product.

검체를 전체 조도가 120만 룩스시 이상이고 200 와트시/입방 미터 이상의 통합 근자외선 에너지를 제공하는 빛에 검체를 노출시켜 원료의약품과 완제의약품을 직접 비교하며 확인 시험을 실시한다.

Samples may be exposed side-by-side with a validated chemical actinometric system to ensure the specified light exposure is obtained, or for the appropriate duration of time when conditions have been monitored using calibrated radiometers/lux meters. An example of an actinometric procedure is provided in the Annex.

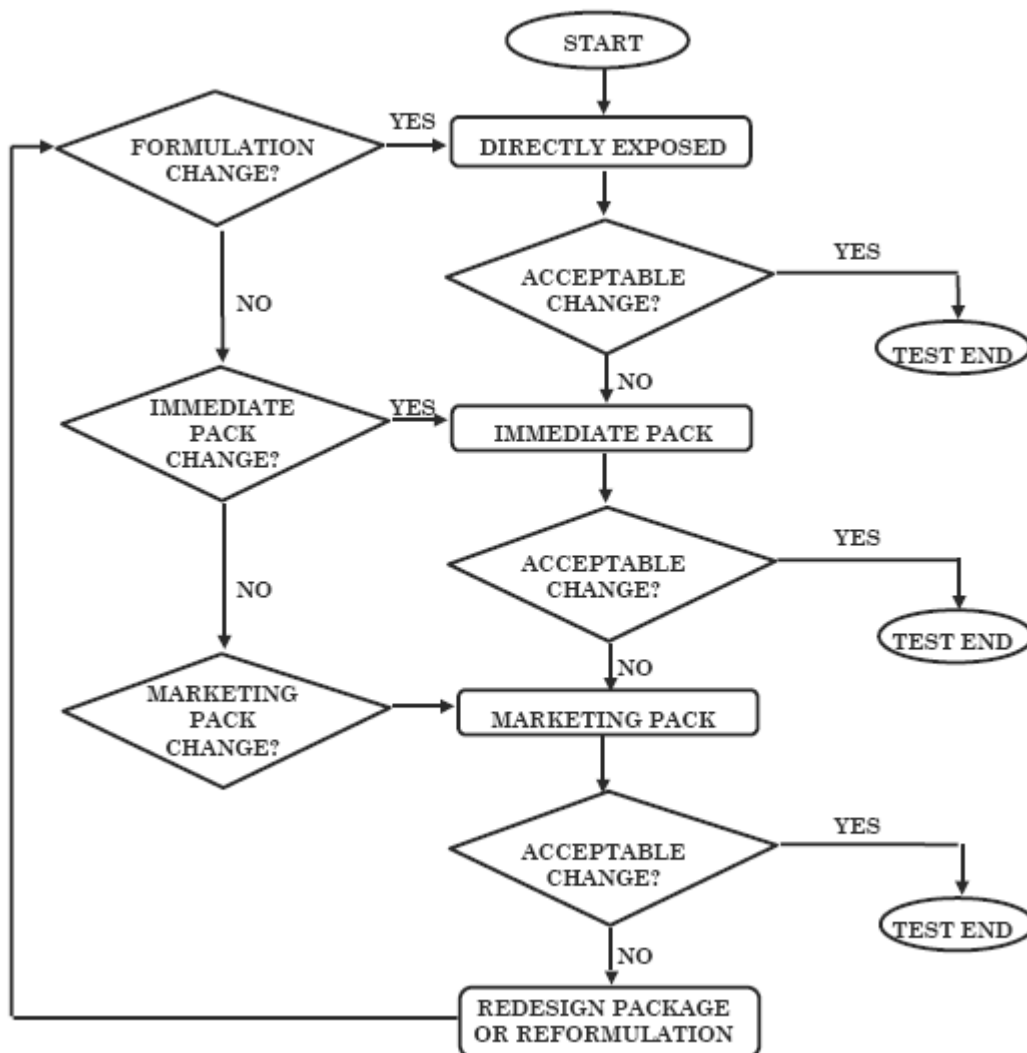
검체를 밸리데이션된 화학 광량 측정 시스템을 활용하여 나란히 노출시켜 특정 광노출을

확보하거나, 또는 교정된 복사/조도 측정 장치를 이용해 상태를 모니터링하며 적절한 시간 동안 노출시킨다. 광량 측정 방법의 예가 부록에 정리되어 있다.

If protected samples (e.g., wrapped in aluminum foil) are used as dark controls to evaluate the contribution of thermally induced change to the total observed change, these should be placed alongside the authentic sample.

보호 검체(예, 알루미늄 호일로 싸 검체)를 암대조로 하여 관찰된 전체 변화에 열 유도 변화가 기여하는 정도를 평가하고자 한다면, 이 암대조 검체를 진짜 검체 옆에 배치한다.

완제의약품 광안정성 시험 의사결정 흐름도
(DECISION FLOW CHART FOR PHOTOSTABILITY TESTING OF DRUG PRODUCTS)



2. 원료의약품(DRUG SUBSTANCE)

For drug substances, photostability testing should consist of two parts: forced degradation testing and confirmatory testing.

원료의약품인 경우에 광안정성 시험은 강제 분해 시험과 확인 시험으로 구성된다.

The purpose of forced degradation testing studies is to evaluate the overall photosensitivity of the material for method development purposes and/or degradation pathway elucidation. This testing may involve the drug substance alone and/or in simple solutions/suspensions to validate the analytical procedures. In these studies, the samples should be in chemically inert and transparent containers. In these forced degradation studies, a variety of exposure conditions may be used, depending on the photosensitivity of the drug substance involved and the intensity of the light sources used. For development and validation purposes it is appropriate to limit exposure and end the studies if extensive decomposition occurs. For photostable materials, studies may be terminated after an appropriate exposure level has been used. The design of these experiments is left to the applicant's discretion although the exposure levels used should be justified.

강제 분해 시험의 목적은 그 물질의 전반적인 광민감성을 평가하여 분석 방법을 개발하거나 분해 경로를 파악하는데 있다. 이 시험에 원료의약품만 사용하거나 용액/현탁액을 만들어 분석 방법을 밸리데이션할 수 있다. 이 시험 시에 검체를 화학적으로 비활성이고 투명한 용기에 넣는다. 강제 분해 시험 시에 관련 원료의약품의 광민감성과 사용 광원의 강도에 따라 다양한 노출 조건을 채택할 수 있다. 개발과 밸리데이션 목적인 경우에, 상당한 분해가 발생하면 노출을 제한하고 시험을 종료하는 것이 적절하다. 광안정성 물질이라면 적정 수준에서 노출한 다음에 시험을 종료할 수 있다. 시험 디자인은 신청업체가 결정하지만, 노출 수준이 타당해야 한다.

Under forcing conditions, decomposition products may be observed that are unlikely to be formed under the conditions used for confirmatory studies. This information may be useful in developing and validating suitable analytical methods. If in practice it has been demonstrated they are not formed in the confirmatory studies, these degradation products need not be further examined.

확인 시험 조건에서 형성될 가능성이 거의 없는 분해 산물이 강제 조건에서 관찰될 수 있다. 이 정보는 적합한 분석 방법을 개발하고 밸리데이션하는데 유용할 수 있다. 실제로 그와

같은 분해 산물이 확인 시험에서 형성되지 않음이 증명된다면, 그 분해 산물을 더 조사할 필요는 없다.

Confirmatory studies should then be undertaken to provide the information necessary for handling, packaging, and labeling (see section I.C., Procedure, and II.A., Presentation, for information on the design of these studies).

다음에 확인 시험을 실시하여 취급, 포장, 표시에 필요한 정보를 확보한다(이 시험의 디자인에 관한 정보는 I.C. "절차"와 II.A. "검체 준비" 항목을 참조한다.).

Normally, only one batch of drug substance is tested during the development phase, and then the photostability characteristics should be confirmed on a single batch selected as described in the Parent Guideline if the drug is clearly photostable or photolabile. If the results of the confirmatory study are equivocal, testing of up to two additional batches should be conducted. Samples should be selected as described in the Parent Guideline.

일반적으로 개발 단계에서는 원료의약품 1개 배치만 시험하며, 그 다음에 그 의약품의 광안정성이나 광민감성이 명확하게 확인되면, 모 가이드라인에 따라 선정된 단일 배치를 상대로 광안정성 특성을 확인한다. 확인 시험 결과가 확실하지 않으면, 최대 2개 배치를 추가로 시험한다. 검체는 모 가이드라인에 따라 선정한다.

A. 검체 준비(Presentation of Samples)

Care should be taken to ensure that the physical characteristics of the samples under test are taken into account and efforts should be made, such as cooling and/or placing the samples in sealed containers, to ensure that the effects of the changes in physical states such as sublimation, evaporation or melting are minimized. All such precautions should be chosen to provide minimal interference with the exposure of samples under test. Possible interactions between the samples and any material used for containers or for general protection of the sample, should also be considered and eliminated wherever not relevant to the test being carried out.

시험 검체의 물리적 특성을 고려하여 주의하고, 승화, 증발 또는 용해 같은 물리적 상태의 변화에 따른 영향을 최소화하기 위해, 검체를 밀봉 용기에 넣거나 냉각시키는 방법 등 적절한 조치를 취한다. 시험 대상 검체 노출의 저해를 최소화할 수 있게, 이와 같은 주의 조치를 선택한다. 검체와 용기 또는 검체 보호용 물질 사이의 상호 작용 가능성도 고려하며,

해당 시험과 관련이 없는 것은 모두 제거한다.

As a direct challenge for samples of solid drug substances, an appropriate amount of sample should be taken and placed in a suitable glass or plastic dish and protected with a suitable transparent cover if considered necessary. Solid drug substances should be spread across the container to give a thickness of typically not more than 3 millimeters. Drug substances that are liquids should be exposed in chemically inert and transparent containers.

고체 원료의약품 검체를 직접 챌린지하는 경우에는, 적절한 양의 검체를 취하여 적합한 유리 또는 플라스틱 접시에 놓고, 필요한 경우에는 적합한 투명 덮개로 보호한다. 고체 원료의약품을 용기 전체에 걸쳐 두께가 3 mm 이하가 되도록 고루 퍼지게 한다. 액체 원료의약품인 경우에는 화학적으로 비활성이며 투명한 용기에 담아 노출시킨다.

B. 검체 분석(Analysis of Samples)

At the end of the exposure period, the samples should be examined for any changes in physical properties (e.g., appearance, clarity, or color of solution) and for assay and degradants by a method suitably validated for products likely to arise from photochemical degradation processes.

광화학적 분해로 인해 발생했을 가능성이 있는 산물을 대상으로 적합하게 밸리데이션된 방법으로 분해 산물 시험과 정량 시험, 물리적 특성 변화(예, 색상, 투명도 또는 용액 색상) 시험을 노출 기간 말기에 실시한다.

Where solid drug substance samples are involved, sampling should ensure that a representative portion is used in individual tests. Similar sampling considerations, such as homogenization of the entire sample, apply to other materials that may not be homogeneous after exposure. The analysis of the exposed sample should be performed concomitantly with that of any protected samples used as dark controls if these are used in the test.

고체 원료의약품 검체인 경우에는, 각 시험에 대표 부위를 사용할 수 있게 검체를 채취한다. 노출 이후에 균질하지 않을 수 있는 기타 물질에 대해서도 그와 유사한 검체 채취 방법(예, 전체 검체의 균질화)을 적용한다. 암대조를 시험에 사용한 경우에는 암대조로 사용한 보호 검체와 동시에 노출 검체를 시험한다.

C. 결과 판정(Judgement of Results)

The forced degradation studies should be designed to provide suitable information to develop and validate test methods for the confirmatory studies. These test methods should be capable of resolving and detecting photolytic degradants that appear during the confirmatory studies. When evaluating the results of these studies, it is important to recognize that they form part of the stress testing and are not therefore designed to establish qualitative or quantitative limits for change.

확인 시험을 위한 시험 방법을 개발하고 밸리데이션하는데 적합한 정보를 확보할 수 있게 강제 분해 시험을 설계한다. 이 시험 방법은 확인 시험 동안 나타나는 광분해물을 분석하고 검출할 수 있어야 한다. 시험 결과를 평가할 때 이 부분은 가혹 시험의 일부를 구성하며, 그러므로 변화에 대한 양적 또는 질적 기준을 설정하기 위해 설계된 시험이 아님을 인식해야 한다.

The confirmatory studies should identify precautionary measures needed in manufacturing or in formulation of the drug product, and if light resistant packaging is needed. When evaluating the results of confirmatory studies to determine whether change due to exposure to light is acceptable, it is important to consider the results from other formal stability studies in order to assure that the drug will be within justified limits at time of use (see the relevant ICH Stability and Impurity Guidelines).

확인 시험을 통해 완제의약품 제조 또는 조제 시에 필요한 주의 조치와 차광 포장의 필요성을 파악한다. 확인 시험 결과를 평가하여 광노출에 따른 변화가 허용 수준 이내인지 결정할 때는, 다른 공식 안정성 시험에서 확보한 결과도 검토하여 그 의약품이 사용 시에 타당한 기준 이내로 유지될 것인지 확인한다(관련 ICH 안정성 및 불순물 가이드라인 참조).

3. 완제의약품(DRUG PRODUCT)

Normally, the studies on drug products should be carried out in a sequential manner starting with testing the fully exposed product then progressing as necessary to the product in the immediate pack and then in the marketing pack. Testing should progress until the results demonstrate that the drug product is adequately protected from exposure to light. The drug product should be exposed to the light conditions described under the procedure in section I.C.

일반적으로 완제의약품 시험은 완전히 노출된 제품의 시험부터 시작하여, 필요에 따라 직접 포장 상태 제품 시험, 그리고 판매용 포장 상태 제품 시험 순서로 실시한다. 시험 결과를

통해 완제의약품이 빛에 노출되어도 적절하게 보호됨이 증명될 때까지 진행한다. I.C에 기술된 광조건에 완제의약품을 노출시킨다.

Normally, only one batch of drug product is tested during the development phase, and then the photostability characteristics should be confirmed on a single batch selected as described in the Parent Guideline if the product is clearly photostable or photolabile. If the results of the confirmatory study are equivocal, testing of up to two additional batches should be conducted.

일반적으로 개발 단계에서는 완제의약품 1개 배치만 시험하며, 그 다음에 그 제품의 광안정성이나 광민감성이 명확하게 확인되면, 모 가이드라인에 따라 선정된 단일 배치를 상대로 광안정성 특성을 확인한다. 확인 시험 결과가 확실하지 않으면, 최대 2개 배치를 추가로 시험한다.

For some products where it has been demonstrated that the immediate pack is completely impenetrable to light, such as aluminium tubes or cans, testing should normally only be conducted on directly exposed drug product.

직접 포장이 빛을 완전히 투과시키지 않는 것으로 증명된 제품(예, 알루미늄 튜브나 캔)인 경우에는, 일반적으로 직접 노출 제품으로 시험한다.

It may be appropriate to test certain products such as infusion liquids, dermal creams, etc., to support their photostability in-use. The extent of this testing should depend on and relate to the directions for use, and is left to the applicant's discretion.

수액이나 피부 크림제 등 일부 제품은 사용 시 광안정성을 뒷받침하는 시험을 하는 것이 적절할 수 있다. 시험의 수준은 사용 방법과 관련이 있으며 그에 따라 결정하고, 신청업체가 선택한다.

The analytical procedures used should be suitably validated.

분석 방법을 적절하게 밸리데이션한다.

A. 검체 준비(Presentation of Samples)

Care should be taken to ensure that the physical characteristics of the samples under test are taken into account and efforts, such as cooling and/or placing the samples in sealed containers, should be made to ensure that the effects of the

changes in physical states are minimized, such as sublimation, evaporation, or melting. All such precautions should be chosen to provide a minimal interference with the irradiation of samples under test. Possible interactions between the samples and any material used for containers or for general protection of the sample should also be considered and eliminated wherever not relevant to the test being carried out.

시험 검체의 물리적 특성을 고려하여 주의하고, 승화, 증발 또는 용해 같은 물리적 상태의 변화에 따른 영향을 최소화하기 위해, 검체를 밀봉 용기에 넣거나 냉각시키는 방법 등 적절한 조치를 취한다. 시험 대상 검체 노출의 저해를 최소화할 수 있게, 이와 같은 주의 조치를 선택한다. 검체와 용기 또는 검체 보호용 물질 사이의 상호 작용 가능성도 고려하며, 해당 시험과 관련이 없는 것은 모두 제거한다.

Where practicable when testing samples of the drug product outside of the primary pack, these should be presented in a way similar to the conditions mentioned for the drug substance. The samples should be positioned to provide maximum area of exposure to the light source. For example, tablets, capsules, etc., should be spread in a single layer.

일차 포장 자재 외부에서 완제의약품 검체를 시험할 수 있으면, 원료의약품에 대해 설명한 조건과 유사한 방식으로 검체를 준비한다. 광원에 노출되는 면적이 최대가 되도록 검체를 위치시킨다. 예를 들어 정제, 캡슐제 등을 단일층으로 펼쳐 놓는다.

If direct exposure is not practical (e.g., due to oxidation of a product), the sample should be placed in a suitable protective inert transparent container (e.g., quartz).

제품 산화 등의 이유로 직접 노출이 실제로 불가능한 경우, 적합한 비활성의 투명한 보호 용기(예, 석영)에 검체를 넣는다.

If testing of the drug product in the immediate container or as marketed is needed, the samples should be placed horizontally or transversely with respect to the light source, whichever provides for the most uniform exposure of the samples. Some adjustment of testing conditions may have to be made when testing large volume containers (e.g., dispensing packs).

직접 용기 또는 판매 상태로 포장된 완제의약품의 시험이 필요하면, 검체를 광원에 대해 수평 또는 가로로 위치시켜 검체가 가장 균일하게 노출되도록 해야 한다. 대용량 용기(예, 조제용 포장)를 시험할 때는 시험 조건을 일부 조정할 수 있다.

B. 검체 분석(Analysis of Samples)

At the end of the exposure period, the samples should be examined for any changes in physical properties (e.g., appearance, clarity or color of solution, dissolution/disintegration for dosage forms such as capsules, etc.) and for assay and degradants by a method suitably validated for products likely to arise from photochemical degradation processes.

광화학적 분해로 인해 발생했을 가능성이 있는 산물을 대상으로 적합하게 밸리데이션된 방법으로 분해 산물 시험과 정량 시험, 물리적 특성 변화(예, 색상, 투명도 또는 용액 색상, 캡슐제 등 제제의 용출/붕해 등) 시험을 노출 기간 말기에 실시한다.

When powder samples are involved, sampling should ensure that a representative portion is used in individual tests. For solid oral dosage form products, testing should be conducted on an appropriately sized composite of, for example, 20 tablets or capsules. Similar sampling considerations, such as homogenization or solubilization of the entire sample, apply to other materials that may not be homogeneous after exposure (e.g., creams, ointments, suspensions, etc.). The analysis of the exposed sample should be performed concomitantly with that of any protected samples used as dark controls if these are used in the test.

분말 검체인 경우에는 각 시험에 대표 부위를 사용할 수 있게 검체를 채취한다. 내용 고형 제품인 경우에 예를 들어 20개 정 또는 20개 캡슐의 적정 규모 혼합물로 시험한다. 노출 이후에 균질하지 않을 수 있는 기타 물질(크림, 연고, 현탁액)에 대해서는 전체 검체의 균질화 또는 용해 등 유사한 검체 채취 방법을 적용한다. 암대조를 시험에 사용한 경우에는 암대조로 사용한 보호 검체와 동시에 노출 검체를 시험한다.

C. 결과 판정(Judgement of Results)

Depending on the extent of change special labeling or packaging may be needed to mitigate exposure to light. When evaluating the results of photostability studies to determine whether change due to exposure to light is acceptable, it is important to consider the results obtained from other formal stability studies in order to assure that the product will be within proposed specifications during the shelf life (see the relevant ICH Stability and Impurity Guidelines).

변화의 정도에 따라 광노출 완화를 위해 특별 라벨링이나 포장에 필요할 수 있다. 광안정성 시험 결과를 평가하여 광노출에 따른 변화가 허용 수준 이내인지 결정할 때는, 다른 공식

안정성 시험 결과도 검토하여 그 제품이 유효 기간 동안 예정 규격 이내로 유지될 것인지 확인한다(관련 ICH 안정성 및 불순물 가이드라인 참조).

gmpeye

4. 부록(ANNEX)

A. 퀴닌 화학적 광량 측정법(Quinine Chemical Actinometry)

The following provides details of an actinometric procedure for monitoring exposure to a near UV fluorescent lamp (based on FDA/National Institute of Standards and Technology study). For other light sources/actinometric systems, the same approach may be used, but each actinometric system should be calibrated for the light source used.

근자외선 형광 램프 노출 모니터링을 위한 광량 측정 절차를 자세히 설명한다(FDA/NIST 조사 결과). 기타 광원/광량 측정 시스템에도 동일한 방법을 적용할 수 있지만, 사용 광원에 대하여 각 광량 측정 시스템을 교정해야 한다.

Prepare a sufficient quantity of a 2 per cent weight/volume aqueous solution of quinine monohydrochloride dihydrate (if necessary, dissolve by heating).

2%(w/v) 퀴닌 모노하이드로클로라이드 2수화물 수성 용액을 충분히 준비한다(필요하면 가열하여 녹인다).

옵션 1(Option 1)

Put 10 milliliters (ml) of the solution into a 20 ml colorless ampoule seal it hermetically, and use this as the sample. Separately, put 10 ml of the solution into a 20 ml colourless ampoule (see note 1), seal it hermetically, wrap in aluminum foil to protect completely from light, and use this as the control. Expose the sample and control to the light source for an appropriate number of hours. After exposure determine the absorbances of the sample (AT) and the control (Ao) at 400 nm using a 1 centimeter (cm) path length. Calculate the change in absorbance, $\Delta A = AT - Ao$. The length of exposure should be sufficient to ensure a change in absorbance of at least 0.9.

상기 용액 10 mL를 20 mL 무색 앰플에 넣고 밀봉하여 검액으로 사용한다. 별도로 상기 용액 10 mL를 20 mL 무색 앰플(주 1 참조)에 넣고 밀봉하며 알루미늄 호일로 감싸 빛을 완전히 차단하여 대조액으로 사용한다. 상기 검액과 대조액을 적절한 시간 동안 광원에 노출시킨다. 노출 이후에 400 nm에서 검액(AT)과 대조액(Ao)의 흡광도를 측정한다(1 cm path length). 흡광도 변화를 계산한다($\Delta A = AT - Ao$). 노출 정도는 최소 0.9의 흡광도 변화를 나타낼 정도로 충분해야 한다.

옵션 2(Option 2)

Fill a 1 cm quartz cell and use this as the sample. Separately fill a 1 cm quartz cell, wrap in aluminum foil to protect completely from light, and use this as the control. Expose the sample and control to the light source for an appropriate number of hours. After exposure determine the absorbances of the sample (AT) and the control (Ao) at 400 nm. Calculate the change in absorbance, $\Delta A = AT - Ao$. The length of exposure should be sufficient to ensure a change in absorbance of at least 0.5.

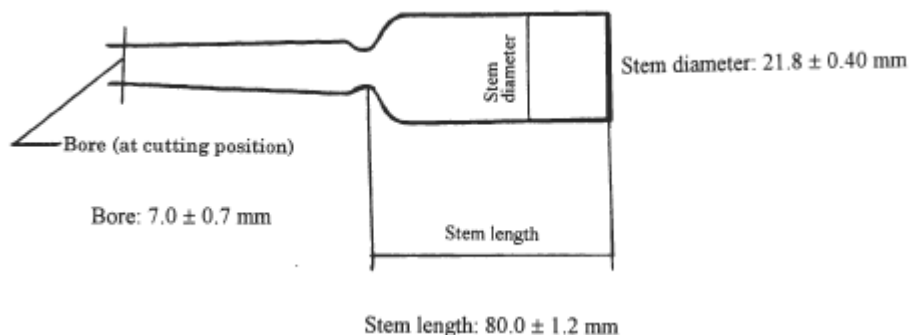
1 cm 석영 셀을 채워 이를 검액으로 사용한다. 별도로 1 cm 석영 셀을 채우고 알루미늄 호일로 감싸 빛을 완전히 차단시켜 대조액으로 이용한다. 검액과 대조액을 적절한 시간 동안 광원에 노출시킨다. 노출 이후에 400 nm에서 검액(AT)과 대조액(Ao)의 흡광도를 측정한다. 흡광도 변화를 계산한다($\Delta A = AT - Ao$). 노출 정도는 최소 0.5의 흡광도 변화를 나타낼 정도로 충분해야 한다.

Alternative packaging configurations may be used if appropriately validated. Alternative validated chemical actinometers may be used.

적절하게 밸리데이션이 되었다면, 다른 포장 방법도 채택할 수 있다. 다른 밸리데이션된 화학적 광량 측정법도 사용할 수 있다.

주 1(Note 1): Shape and Dimensions (See Japanese Industry Standard (JIS) R3512 (1974) for ampoule specifications)

모양 및 크기(앰플 규격은 JIS R3512(1974) 참조)



5. 용어 정의(GLOSSARY)

Immediate (primary) pack is that constituent of the packaging that is in direct contact with the drug substance or drug product, and includes any appropriate label. 직접(일차) 포장은 원료의약품이나 완제의약품과 직접 접촉하는 포장 자재이며, 적절한 라벨도 포함한다.

Marketing pack is the combination of immediate pack and other secondary packaging such as a carton.

판매용 포장은 직접 포장과 카톤 같은 기타 이차 포장의 조합을 의미한다.

Forced degradation testing studies are those undertaken to degrade the sample deliberately. These studies, which may be undertaken in the development phase normally on the drug substances, are used to evaluate the overall photosensitivity of the material for method development purposes and/or degradation pathway elucidation.

강제 분해 시험은 검체를 고의로 분해시키는 시험이다. 이 시험은 원료의약품에 대해 일반적으로 개발 단계에서 실시할 수 있는데, 분석 방법 개발이나 분해 경로 파악을 목적으로 물질의 전반적인 광민감성을 평가하기 위해 실시한다.

Confirmatory studies are those undertaken to establish photostability characteristics under standardized conditions. These studies are used to identify precautionary measures needed in manufacturing or formulation and whether light resistant packaging and/or special labeling is needed to mitigate exposure to light. For the confirmatory studies, the batch(es) should be selected according to batch selection for long-term and accelerated testings which is described in the Parent Guideline.

확인 시험은 표준 조건에서 광안정성 특성을 파악하기 위해 실시한다. 이 시험은 제조 또는 조제 과정에 필요한 주의 조치, 그리고 광노출 완화를 위한 차광 포장이나 특별 라벨링의 필요성을 파악하기 위해 실시한다. 확인 시험용 배치는 모 가이드라인에 기술된 장기 안정성 시험과 가속 시험의 배치 선정 방법에 따라 정한다.

6. 참고 문헌(REFERENCES)

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).

gmpeye