Atlas Guide d'application 102

Photostabilité des produits pharmaceutiques

Directive ICH Q1B à l'aide du SUNTEST® CPS+

Atlas Material Testing Technology

31 mars 2021

Photostabilité des produits pharmaceutiques

Conformité à la directive ICH pour le test de la photostabilité des nouvelles substances et nouveaux médicaments (ICH Q1B) à l'aide du SUNTEST® CPS+

1. Résumé

« La Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) est un projet ambitieux rassemblant les autorités règlementaires d'Europe, du Japon et des États-Unis ainsi que les experts de l'industrie pharmaceutique des trois régions pour discuter des aspects techniques et scientifiques de l'enregistrement des produits. » Traduction du site Web officiel de l'ICH, www.ich.org.

Ce travail a produit une directive, la Directive tripartite harmonisée de l'ICH concernant les tests de stabilité touchant les nouvelles substances et nouveaux produits médicamenteux (ICH Q1A). Le test de la photostabilité est traité plus en détail dans un document officiel séparé de l'ICH (ICH Q1B). Il s'applique à la dégradation forcée, aux tests de stress et à l'étude des substances actives du médicament, du produit médicamenteux et de ses excipients. ICH Q1B est applicable aux micro-molécules ; les molécules de plus grandes tailles (protéines, anticorps monoclonaux, etc.) sont traitées dans un document séparé : Test de la stabilité des produits biotechnologiques/biologiques (ICH Q5C). De plus, le protocole Q1B a été adopté comme Directive tripartite harmonisée du VICH concernant les tests de photostabilité des nouvelles substances et nouveaux produits vétérinaires.

Malgré l'entrée en vigueur des directives de l'ICH concernant la stabilité et la photostabilité, des problèmes persistent, qui ne sont pas abordés dans les documents et sont laissés à la discrétion des scientifiques. Par ailleurs, plusieurs options non équivalentes sont disponibles, reflétant les différentes pratiques relatives à la manipulation des produits pharmaceutiques en vigueur sur les différents continents.

2. Résumé des points principaux du document ICH Q1B

Remarque : La numérotation (y compris les lettres) correspond aux rubriques du document ICH Q1B officiel ; cependant, toutes les rubriques ne sont pas représentées.

2.1 Informations générales

La Directive tripartite harmonisée de l'ICH concernant les tests de stabilité touchant les nouvelles substances et nouveaux medicaments exige que le test de la photostabilité fasse partie intégrante des tests de stress. Les caractéristiques intrinsèques de photostabilité des nouvelles substances et nouveaux medicaments doivent être évaluées afin de démontrer que l'exposition à la lumière n'entraîne pas de modification inacceptable.

2.2 Sources lumineuses, option 1

L'ICH recommande les sources lumineuses suivantes, dont l'émission lumineuse est similaire à la norme d'émission D65/ID65. « D65 représente la norme d'émission internationale pour la lumière du jour extérieure, telle que définie dans la norme ISO 10977:1993. ID65 est la norme équivalente pour la lumière du jour indirecte à l'intérieur [(1)]. » Le spectre des sources lumineuses conformes à la norme D65/ID65 doit intégrer les UV et la lumière visible, par exemple :

- Les lampes au xénon
- Les lampes fluorescentes de type lumière du jour émettant dans le visible et les UV
- Les lampes aux halogénures métalliques

2.3 Procédure

L'ICH exige les deux critères d'exposition suivants pour les études de confirmation de la photostabilité :

- Pas moins de 1,2 million de lux heures d'exposition à la lumière visible (400-800 nm)
- Pas moins de 200 Watt • heures / m² d'exposition aux UV (320-400 nm)

La directive de l'ICH déclare que « Le niveau d'exposition minimum à la lumière visible représente environ 3 mois d'exposition continue du produit hors de son conteneur protecteur à la lumière visible artificielle en pharmacie, en entrepôt ou au domicile. L'exposition à la lumière UV correspond à environ 1 à 2 jours d'exposition à l'intérieur, près d'une fenêtre exposée à la lumière du soleil [(1)]. » Cependant, le rapport entre le rayonnement UV et visible considéré par l'ICH comme représentant les conditions d'entreposage « réelles » diffère du rapport UV/visible défini dans la norme relative à la lumière du jour directe à l'intérieur (ID65). On a tendance à choisir la norme ID65 car elle est plus représentative des conditions d'exposition réelles ; néanmoins, les conditions plus strictes de la norme D65 peuvent être utiles lors d'études de « dégradation forcée ».

3. *Option 1 source lumineuse au xénon*

Les lampes à décharge au xénon filtrées (D65 ou ID65) sont des sources lumineuses à spectre complet qui exposent simultanément aux rayonnements UV, visible et IR. Étant donné que la distribution spectrale de la source de rayonnement choisie doit être conforme à la norme D65 ou ID65 (option 1), une irradiance totale de 200 W•heures/m² dans le spectre UV (320-400 nm) sous-expose en même temps à la lumière visible par environ 60 % et une irradiance totale de 1,2 million de lux-heures dans le spectre visible (400-800 nm) surexpose en même temps aux UV par environ 240 %.

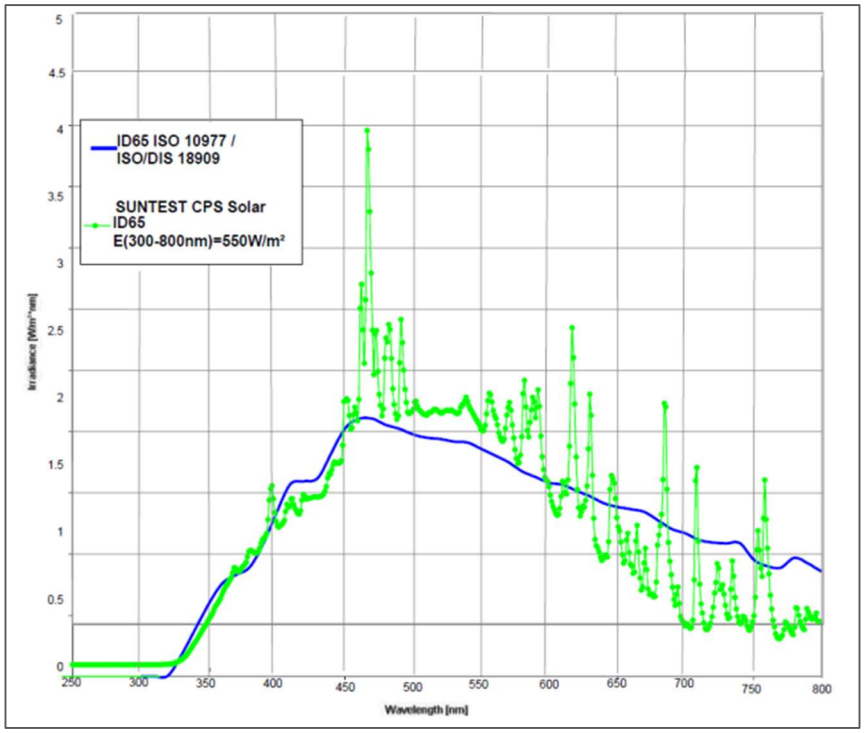


Figure 1 : Comparaison des spectres entre l'ID65 (ISO 10977 / ISO DIS 18909) et le SUNTEST CPS+ avec système de filtrage Solaire ID65.

Actuellement, aucune source individuelle ne fournit simultanément les taux d'exposition aux UV et à la lumière visible exigés par l'ICH Q1B (D65/ID65) sans surexposer aux UV ou sous-exposer à la lumière visible. Cependant, puisque les expositions recommandées représentent seulement des valeurs **minimales**, et non pas des exigences strictes, une exposition supérieure au minimum requis pour les UV ou la lumière visible est totalement acceptable.

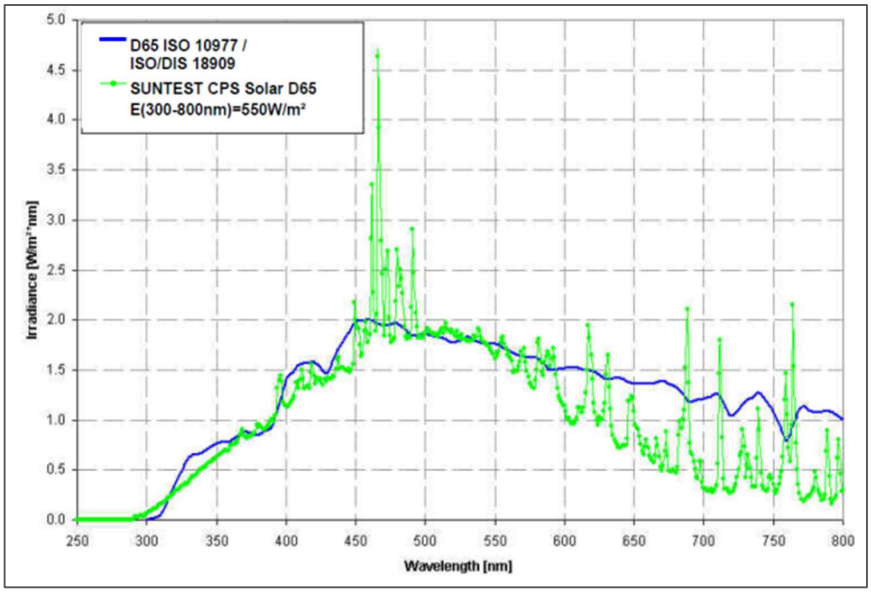


Figure 2 : Comparaison des spectres entre la lumière du jour D65 (ISO 10977 / ISO DIS 18909) et le SUNTEST CPS+ avec système de filtrage Lumière du jour.

La surexposition peut être évitée en (1) excluant les rayons UV en excès en plaçant des filtres bloquant les UV autour des échantillons après avoir atteint la dose désirée de rayons UV ; (2) en ôtant une moitié des échantillons lorsque la dose désirée de rayons UV a été atteinte et en continuant l'exposition au rayonnement visible sur les échantillons restant; ou en (3) réalisant deux tests en parallèle, un pour chaque critère (UV et visible) avec des échantillons identiques. Excéder la dose minimale de rayons UV spécifiée par la directive est acceptable et pourrait constituer une meilleure simulation des conditions réelles lorsque le produit est exposé à la lumière directe du jour ou à la lumière du jour filtrée à travers une vitre.

L'Atlas SUNTEST est conforme au critère spectral ID65 avec un système de filtrage optique comprenant un filtre en quartz (équipement standard) + un filtre verre à vitre (accessoire) + un filtre ID65 (accessoire). La source lumineuse au xénon filtrée du SUNTEST est une source lumineuse à spectre complet émettant dans les spectres UV et visible comme exigé par l'option 1, avec un seuil de rayonnement UV à environ 320 nm et une distribution spectrale correspondant à la norme ID65 définie par la norme ISO 10977 (Figure 1).

<u>Le jeu de filtres suivant est requis pour la conformité du SUNTEST CPS+ à la norme ID65 :</u>

En plus du socle de quartz (verre de quartz = socle des filtres, qui supporte les filtres optiques)

Ref. 56052372	Filtre verre à vitre (Window glass), simulant une exposition derrière une vitre de 3 mm
Ref. 56077769	Solaire ID65 (Solar ID65), coupure basse à 320 nm, 3 mm

<u>Le jeu de filtres suivant est requis pour la conformité du SUNTEST CPS+ à la norme plus stricte Lumière du jour D65 (Daylight D65) (Figure 2) :</u>

En plus du filtre en quartz (filtre quartz qui supporte les filtres optiques)

Ref. 56052371	Filtre Lumière du jour (Daylight) (verre UV spécial), coupure basse à environ 290 nm, simulant le rayonnement solaire à l'extérieur

4. Détermination de la durée du test

Les procédures de test décrites précédemment indiquent les taux d'exposition minimaux pour les tests de validation. La dose d'exposition dans le SUNTEST CPS+ Atlas est mesurée en unités radiométriques (kilojoules, dans la plage 300-800 nm) ou en Lux, cette deuxième solution l'permettant de mesurer la dose d'exposition en kilolux dans le spectre visible. La durée de l'exposition peut être exprimée en temps (heures). En effet la durée de l'exposition dépend de l'irradiance (intensité lumineuse).

Rayonnement (doses) pour le SUNTEST CPS+ ; contrôle de lumière WB300-800 nm (permet aussi le contrôle des Lux) :

1) Exigence minimale en UV
200 Watt•heures/m² représente environ 8000 kJ/m² (300-800 nm)

2) Exigence minimale dans le visible
1,2 million Lux•heures représente environ 19000 kJ/m² (300-800 nm)

Sur base du niveau d'irradiance dans l'intervalle 300-800 nm, l'irradiance dans l'intervalle 320-400 nm peut être approximativement estimée par l'équation (pour ID65) :

W/m² (320-400 nm) = W/m² (300-800 nm) ÷ 11,5

Le niveau d'éclairement lumineux exprimé en kilolux (klx) peut être approximativement estimé par l'équation (pour ID65) :

1 klx = 4,4 W/m² (300-800 nm)

5. Conditions du SUNTEST CPS+ pour le protocole ICH Q1B

5.1 Filtres

L'utilisation du système de filtrage ID65 du SUNTEST, telle que décrite à la page 4, assure la conformité aux exigences de la norme ID65 de la directive de l'ICH.

5.2 Irradiance et durée d'exposition

La directive de l'ICH ne recommande pas une irradiance (intensité lumineuse) spécifique. Le SUNTEST équipé du système de filtrage décrit ci-dessus peut accommoder des valeurs d'irradiance d'un minimum de 250 W/m^2 dans l'intervalle de longueurs d'ondes 300-800 nm jusqu'à un maximum de 765 W/m^2 dans l'intervalle de longueurs d'ondes 300-800 nm. Le Lux, tel qu'utilisé dans la directive de l'ICH, est une unité d'intensité photométrique pour les longueurs d'onde visibles, environ 400-800 nm, pondérée selon la réaction spectrale de l'œil humain. L'utilisation d'une irradiance plus élevée raccourcit le temps nécessaire pour atteindre une exposition donnée, et donc la durée du test. Néanmoins, d'un point de vue pratique, une irradiance élevée augmente la température ambiante de la chambre et la température des échantillons car l'émission spectral de l'arc xénon comprend du rayonnement infrarouge.

Voici une estimation de la durée des tests aux niveaux d'irradiance minimal et maximal du SUNTEST CPS+ permettant d'atteindre l'exposition minimale exigée :

1) Exigence minimale d'exposition aux UV : 200 Watt•h/m² (intervalle 320-400 nm) :

- À irradiance minimale : 200 Wh/m² ÷ 21,7 W/m² * = 9,2 h d'exposition au SUNTEST CPS+

  **** (250 W/m² ÷ 11,5)***

- À irradiance maximale : 200 Wh/m² ÷ 66,5 W/m² **= 3,0 h d'exposition au SUNTEST CPS+

  ***** (765 W/m² ÷ 11,5)***

2) Exigence minimale d'exposition au spectre visible : 1,2 million de Lx•h (intervalle approx. 400-800 nm) :

- À irradiance minimale : 1 200 klxh ÷ 56,6 klx * = 21,2 h d'exposition au SUNTEST CPS+

  **** (250 W/m² ÷ 4,4)***

- À irradiance maximale : 1 200 klxh ÷ 174 klx ** = 6,9 h d'exposition au SUNTEST CPS+

  ***** (765 W/m² ÷ 4,4)***

- À éclairement lumineux maximal : 1 200 klxh ÷ 150 klx *** = 8,0 h d'exposition au SUNTEST CPS+

  ****** réglage maximal de l'instrument pour les klx = 150 klx***

**** Remarque : Le SUNTEST CPS+ (II) (Modèle de l'année 2012) permet le contrôle en Lux et en unités radiométriques. Il est possible de programmer et de fixer une dose représentant le minimum requis par la norme Q1B pour le spectre visible - 1,2 Mlxh (1 200 klxh).*

Sinon, les durées d'exposition pour les exigences minimales en matière d'UV ou de lumière visible dépendent de l'irradiance (intensité lumineuse). Le SUNTEST CPS+ avec contrôle de lumière WB300-800 nm fonctionne sur une plage d'irradiance de 250 W/m² à 765 W/m² entre 300 et 800 nm.

5.3 Température

La détermination de la stabilité thermique des médicaments et produits pharmaceutiques ~~et~~ est une exigence distincte et est réalisée indépendamment de la partie photostabilité de la directive ICH.

Cependant, l'énergie infrarouge émise par la lampe au xénon élève la température de la chambre d'essai au-dessus de la température ambiante. La recommandation Q1B de l'ICH exige d'éviter autant que possible la dégradation des produits thermolabiles. Afin d'éviter les températures excessives, Atlas recommande d'utiliser le refroidisseur d'air optionnel SunCool pour abaisser la température de la chambre d'essai et la température panneau noir, « black standard ». L'utilisation du SunCool, même à irradiance maximale, permet d'abaisser la température de 30 % à 45 % par rapport à l'utilisation du SUNTEST seul (la température ambiante caractéristique de la chambre d'essai est d'environ 30 °C).

Le SUNTEST utilise un thermomètre à panneau noir « black standard » (BST) pour contrôler les conditions de température dans la chambre d'exposition. Le BST est un capteur de température de surface très utilisé pour contrôler la température de surface maximale d'une surface noire. Pour répondre aux exigences en matière de température ambiante, Atlas recommande de régler le BST à 0 °C. Régler le BST à 0 °C activera l'Atlas SunCool, qui permettra à la chambre d'atteindre une température proche de la température ambiante, environ 15 °C à 20 °C selon l'irradiance et les conditions du laboratoire.

Il est important de remarquer que les taux de photodégradation devraient augmenter de façon linéaire avec le flux de photons (intensité de l'irradiance), alors que les taux de dégradation thermique n'augmenteront pas de façon linéaire avec la température, mais suivront plutôt une cinétique d'Arrhenius caractéristique. Par conséquent, une

plus longue dégradation à plus faible irradiance et à faible température peut entraîner une dégradation thermique supérieure à celle des tests avec des conditions plus sévères. La norme Q1B recommande l'utilisation d'un échantillon « témoin sombre » à l'abri de la lumière.

Tests de dégradation forcée

La Directive ICH déclare que l'objectif des études de « dégradation forcée » est d'évaluer la photosensibilité globale du produit pour appuyer le développement de méthodes et/ou pour comprendre les processus de dégradation et valider les essais de stabilité. Contrairement aux tests de conformité, aucun critère ou minimum spécifique n'est recommandé pour ces tests. Néanmoins, l'expérience de dégradation forcée réalisée sur le produit pharamceutique devrait comprendre une exposition aux UV et à la lumière visible supérieure à celle utilisée pour les tests officiels (p. ex. par un facteur de 3 à 5 fois). Une alternative consiste à continuer l'exposition jusqu'à l'observation d'une dégradation significative. Ces études sont généralement réalisées sur des substances médicamenteuses solides ou en solution, plus susceptibles de se dégrader.

Calibration

Les actinomètres chimiques s'étant révélés peu précis, il est conseillé de calibrer le SUNTEST à l'aide de radiomètres approuvés (p. ex. Atlas XenoCal). Les meilleures pratiques de laboratoire impliquent que la calibration de tout appareil soit vérifiée avant et après chaque test. Cependant, au vu de la stabilité du système de mesure radiométrique intégré du SUNTEST CPS+, la pratique habituelle est de faire calibrer l'unité tous les 6 ou 12 mois par un technicien accrédité et agréé par Atlas (vérifier la disponibilité de l'accréditation ISO 17025 en local). La durée de validité du certificat de calibration délivré par les services agréés par Atlas est d'un an ; si l'équipement est déplacé ou si l'alimentation électrique est modifiée, Atlas recommande de recalibrer l'appareil.

Mise en garde : Les radiomètres et les spectroradiomètres utilisés doivent être calibrés pour les types de lampe et d'alimentation électrique spécifiques. Atlas fabrique radiomètres de calibrations (XenoCal) spécifiques pour les instruments SUNTEST. L'utilisation de radiomètres d'autres fabricants pourrait induire des mesures et des calibrations non fiables.

6. Références

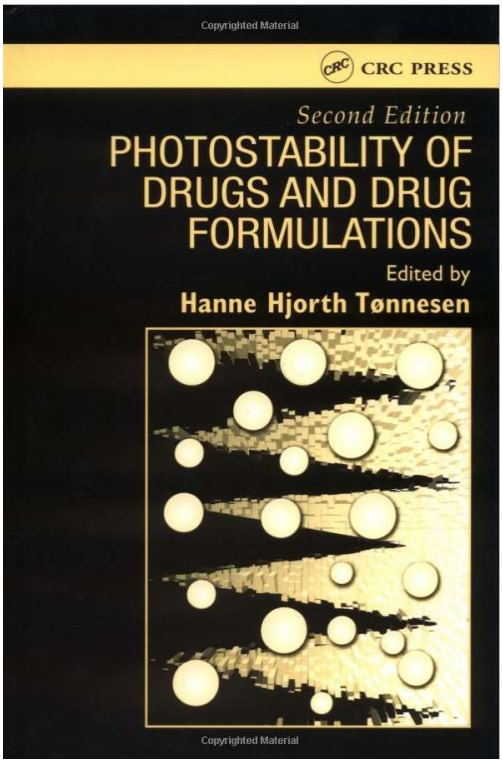
[1] S.R. Thatcher, R.K. Mansfield, R.B. Miller, C.W. Davis, et S.W. Baertschi, "A Technical Guide and Practical Interpretation of the ICH Guidelines and Its Application to Pharmaceutical Stability." *Pharmaceutical Technology,* mars 2001: 102.

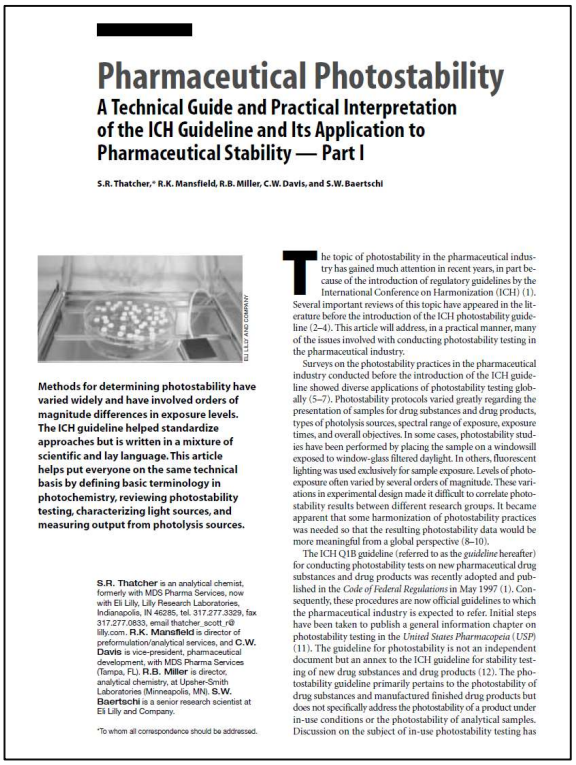
7. *Bibliothèque*

1) Une discussion plus poussée sur les tests de photostabilité et la Directive ICH Q1B peut être consultée dans : Photostability of Drugs and Drugs Formulations 2nd edition, édité par Hanne Hjorth Tønnesen, CRC Press, ©2004, www.crcpress.com.

2) Un résumé des tests de photostabilité Q1B est disponible dans : S.R. Thatcher, R.K. Mansfield, R.B. Miller, C.W. Davis et S.W. Baertschi, *"A Technical Guide and Practical Interpretation of the ICH Guideline and Its Application to Pharmaceutical Stability" Partie1 & 2.* Pharmaceutical Technology, mars & avril 2001.

3) Une critique détaillée de la Directive ICH Q1B originelle est fournie dans : S.W. Baertschi, K.M. Alsante, H.H. Tønnesen*, A Critical Assessment of the ICH Guideline on Photostability Testing of New Drug Substances and Products (Q1B): Recommendation for Revision*. Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.99, No.7, juillet 2010; Publié en ligne sur Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/jps.22076.





Pharmaceutical Photostability

A Technical Guide and Practical Interpretation of the ICH Guideline and Its Application to Pharmaceutical Stability — Part I

S.R. Thatcher,* R.K. Mansfield, R.B. Miller, C.W. Davis, and S.W. Baertschi

ELI LILLY AND COMPANY

Methods for determining photostability have varied widely and have involved orders of magnitude differences in exposure levels. The ICH guideline helped standardize approaches but is written in a mixture of scientific and lay language. This article helps put everyone on the same technical basis by defining basic terminology in photochemistry, reviewing photostability testing, characterizing light sources, and measuring output from photolysis sources.

S.R. Thatcher is an analytical chemist, formerly with MDS Pharma Services, now with Eli Lilly, Lilly Research Laboratories, Indianapolis, IN 46285, tel. 317.277.3329, fax 317.277.0833, email thatcher_scott_r@lilly.com. **R.K. Mansfield** is director of preformulation/analytical services, and **C.W. Davis** is vice-president, pharmaceutical development, with MDS Pharma Services (Tampa, FL). **R.B. Miller** is director, analytical chemistry, at Upsher-Smith Laboratories (Minneapolis, MN). **S.W. Baertschi** is a senior research scientist at Eli Lilly and Company.

*To whom all correspondence should be addressed.

The topic of photostability in the pharmaceutical industry has gained much attention in recent years, in part because of the introduction of regulatory guidelines by the International Conference on Harmonization (ICH) (1). Several important reviews of this topic have appeared in the literature before the introduction of the ICH photostability guideline (2–4). This article will address, in a practical manner, many of the issues involved with conducting photostability testing in the pharmaceutical industry.

Surveys on the photostability practices in the pharmaceutical industry conducted before the introduction of the ICH guideline showed diverse applications of photostability testing globally (5–7). Photostability protocols varied greatly regarding the presentation of samples for drug substances and drug products, types of photolysis sources, spectral range of exposure, exposure times, and overall objectives. In some cases, photostability studies have been performed by placing the sample on a windowsill exposed to window-glass filtered daylight. In others, fluorescent lighting was used exclusively for sample exposure. Levels of photoexposure often varied by several orders of magnitude. These variations in experimental design made it difficult to correlate photostability results between different research groups. It became apparent that some harmonization of photostability practices was needed so that the resulting photostability data would be more meaningful from a global perspective (8–10).

The ICH Q1B guideline (referred to as the *guideline* hereafter) for conducting photostability tests on new pharmaceutical drug substances and drug products was recently adopted and published in the *Code of Federal Regulations* in May 1997 (1). Consequently, these procedures are now official guidelines to which the pharmaceutical industry is expected to refer. Initial steps have been taken to publish a general information chapter on photostability testing in the *United States Pharmacopeia* (*USP*) (11). The guideline for photostability is not an independent document but an annex to the ICH guideline for stability testing of new drug substances and drug products (12). The photostability guideline primarily pertains to the photostability of drug substances and manufactured finished drug products but does not specifically address the photostability of a product under in-use conditions or the photostability of analytical samples. Discussion on the subject of in-use photostability testing has

Auteur: Dr. Oliver D. Rahäuser, Atlas Material Testing Technology GmbH. Rev 2. 31 mars 2021.

Atlas Material Testing Technology |1500 Bishop Court | Mount Prospect, Illinois 60056, USA
www.atlas-mts.com

© 2022 Atlas Material Testing Technology LLC. Tous droits réservés. ATLAS et le logo ATLAS sont des marques déposées d'Atlas MTT LLC. Le logo AMETEK est une marque déposée d'AMETEK, Inc.