

Atlas Application Guide 103

**Photostabilité des
produits
pharmaceutiques**
Directive ICH Q1B) à l'aide
du SUNTEST® XLS+

Atlas Material Testing Technology

10 mars 2020



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® XLS+

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 réglementaires 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 produits médicamenteux exige que le test de la photostabilité fasse partie intégrante des tests de stress.

Les caractéristiques intrinsèques de photostabilité des nouvelles substances et nouveaux produits médicamenteux 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 de stockage « 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 ».

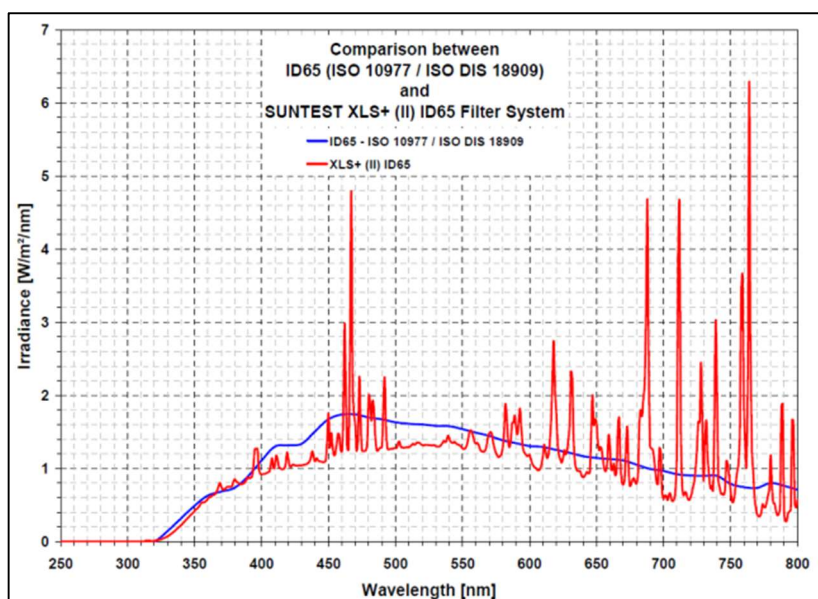


Figure 1 : Comparaison des spectres entre l'ID65 (ISO 10977 / ISO DIS 18909) et le SUNTEST XLS+ avec les filtres Solaire ID65.

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 %.

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 absolues, une exposition supérieure au minimum requis pour les UV ou la lumière visible est totalement acceptable.

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 restants ; 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.

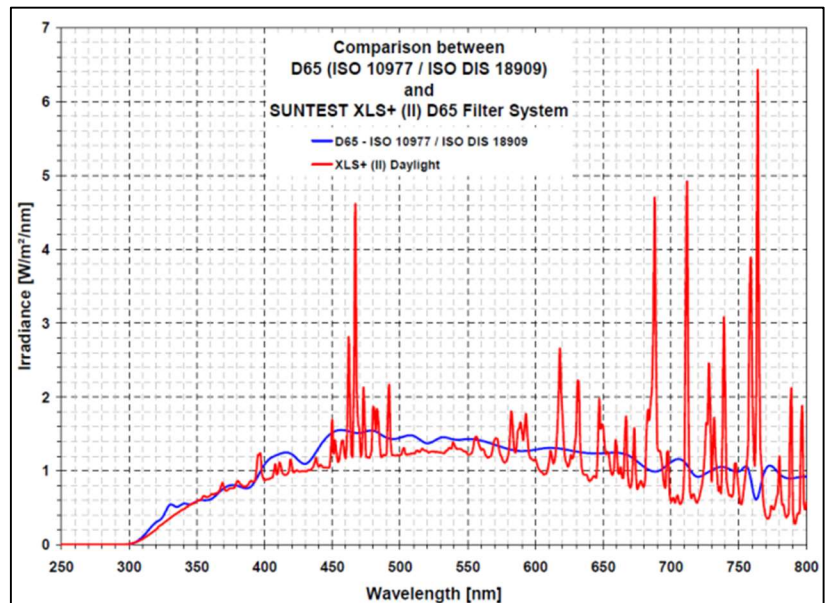


Figure 2 : Comparaison des spectres entre la lumière du jour D65 (ISO 10977 / ISO DIS 18909) et le SUNTEST XLS+ avec un filtre Lumière du jour.

L'Atlas SUNTEST XLS+ est conforme au critère spectral ID65 (Figure 1) avec un système de filtrage optique comprenant un filtre en quartz (équipement standard intégré à la chambre d'essai) et deux filtres Solaire ID65 (accessoire). La source lumineuse au xénon filtrée du XLS+ émet un spectre complet dans les UV et le 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.

Le jeu de filtres suivant est requis pour la conformité du SUNTEST XLS+ à la norme ID65 :

Ref. 56079177	Solaire ID65 (Solar ID65), seuil à environ 320 nm, simulant une exposition derrière une vitre de 6 mm
---------------	---

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

Ref. 56079174	Filtre Lumière du jour (Daylight), seuil à environ 295 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. L'Atlas SUNTEST XLS+ est disponible avec deux configurations systèmes de contrôle d'éclairage - Bande moyenne (WB) 300-800 nm ou large bande (BB) 300-400 nm :

Ref. 55007970 SUNTEST XLS+ BB300-400
Ref. 55007972 SUNTEST XLS+ WB300-800

SUNTEST XLS+ WB300-800 :

La dose d'exposition dans le SUNTEST CPS+ Atlas est mesurée en unités radiométriques (kilojoules, dans la plage 300-800 nm) ou en Lux, **ce 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).

1) 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) :

$$W/m^2 (320-400 \text{ nm}) = W/m^2 (300-800 \text{ nm}) \div 13,0$$

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

$$1 \text{ klx} = 5,6 W/m^2 (300-800 \text{ nm})$$

Rayonnement (dosages) pour le XLS+ ; contrôle de lumière **WB300-800 nm** (permet aussi le contrôle des Lux) :

1) Exigence minimale en UV

200 Watt•heures/m² représente environ 9 150 kJ/m² à 300-800 nm

2) Exigence minimale dans le visible

1,2 million Lux•heures représente environ 24 060 kJ/m² à 300-800 nm

SUNTEST XLS+ BB300-400 :

Le dosage de l'exposition dans un XLS+ contrôlé dans une large bande 300-400nm est mesuré dans les unités radiométriques kilojoules dans la plage 300-400nm et ne peut pas être modifié pour le contrôle des Lux. La durée de l'exposition peut être exprimée en temps chronologique (heures). Il ne faut pas oublier que la durée de l'exposition dépend de l'irradiance (intensité de la lumière).

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

$$1 \text{ klx} = 0,44 W/m^2 (300-400 \text{ nm})$$

Rayonnement (dosages) pour le XLS+ ; contrôle de lumière **BB300-400 nm** :

1) Exigence minimale en UV

200 Watt•heures/m² représente environ 720 kJ/m² à 300-400 nm

2) Exigence minimale dans le visible

1,2 million Lux•heures représente environ 1 892 kJ/m² à 300-400 nm

5. Conditions du SUNTEST XLS+ 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 XLS+ équipé du système de filtrage décrit ci-dessus peut fonctionner dans une plage d'irradiance d'un minimum de 250 W/m² dans l'intervalle de longueurs d'onde 300-800 nm jusqu'à un maximum de 650 W/m² dans l'intervalle de longueurs d'onde 300-800 nm, d'un minimum de 45 klx à un maximum de 130 klx dans l'intervalle 400-800 nm, ou d'un minimum de 25 W/m² jusqu'à un maximum 50 W/m² dans l'intervalle 300-400 nm. Le Lux, tel qu'utilisé dans la directive de l'ICH, est une unité d'intensité photométrique pour les longueurs d'onde visibles situées dans l'intervalle 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 de l'échantillon car l'émission du xénon comprend un rayonnement infrarouge.

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

SUNTEST XLS+ WB300-800 :

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

- À irradiance minimale : $200 \text{ Wh/m}^2 \div 19,2 \text{ W/m}^2 * = 10,4 \text{ h d'exposition au SUNTEST XLS+}$
*** (250 W/m² ÷ 13,0)**
- À irradiance maximale : $200 \text{ Wh/m}^2 \div 50,0 \text{ W/m}^2 ** = 4,0 \text{ h d'exposition au SUNTEST XLS+}$
**** (650 W/m² ÷ 13,0)**

2) Exigence minimale d'exposition au spectre visible : 1,2 million Lxh (intervalle 400-800nm) :

- À irradiance minimale : $1\,200 \text{ klxh} \div 45 \text{ klx} * = 26,7 \text{ h d'exposition au SUNTEST XLS+}$
*** (250 W/m² ÷ 5,6)**
- À irradiance maximale : $1\,200 \text{ klxh} \div 116 \text{ klx} ** = 10,3 \text{ h d'exposition au SUNTEST XLS+}$
**** (650 W/m² ÷ 5,6)**
- À l'éclairement lumineux maximal : $1\,200 \text{ klx h} \div 130 \text{ klx} *** = 9,2 \text{ h d'exposition au SUNTEST XLS+}$
***** réglage maximal de l'instrument pour les klx = 130 klx**

***** Remarque :** Le SUNTEST XLS+ WB300-800 permet le contrôle des Lux. Il est possible de programmer et de fixer un dosage représentant le minimum requis pour le spectre visible - 1,2 Mlxh (1 200 klx h).

SUNTEST XLS+ BB300-400 :

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

- À irradiance minimale : $200 \text{ Wh/m}^2 \div 25 \text{ W/m}^2 = 8,0 \text{ h}$ d'exposition au SUNTEST XLS+
- À irradiance maximale : $200 \text{ Wh/m}^2 \div 50 \text{ W/m}^2 = 4,0 \text{ h}$ d'exposition au SUNTEST XLS+

2) Exigence minimale d'exposition au spectre visible : 1,2 million de Lxh (intervalle 400-800 nm) :

- À irradiance minimale : $1\,200 \text{ klx h} \div 57 \text{ klx}^* = 21,1 \text{ h}$ d'exposition au SUNTEST XLS+
* (25 W/m² ÷ 0,44)
- À irradiance maximale : $1\,200 \text{ klx h} \div 114 \text{ klx}^{**} = 10,5 \text{ h}$ d'exposition au SUNTEST XLS+
** (50 W/m² ÷ 0,44)

5.3 Température

La détermination de la stabilité thermique des médicaments et produits pharmaceutiques 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 du panneau noir « black standard ». L'utilisation du SunCool, même à l'irradiance maximale du XLS+, permet d'atteindre une température d'environ 12 °C (la température ambiante caractéristique de la chambre d'essai du XLS+ est d'environ 30-35 °C).

Le SUNTEST XLS+ utilise un thermomètre à panneau noir « black standard » (BST) pour contrôler les conditions de température dans la chambre d'exposition. Le capteur BST est un capteur de température de surface très utilisé pour contrôler la température de surface maximale d'une surface noire. Pour atteindre la température ambiante exigée, Atlas recommande de régler le BST ainsi que la température ambiante de la chambre d'essai CHT à leur valeur minimale.

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.

5.4 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 pharmaceutique 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.

5.5 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.

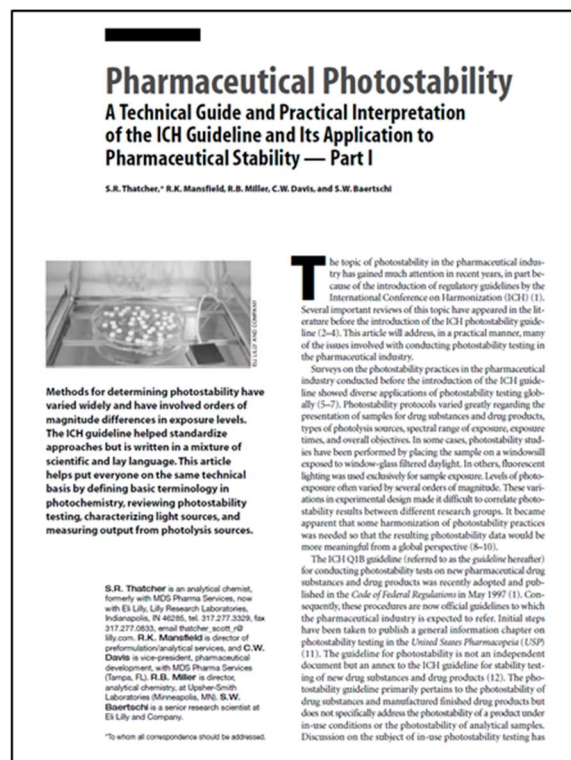
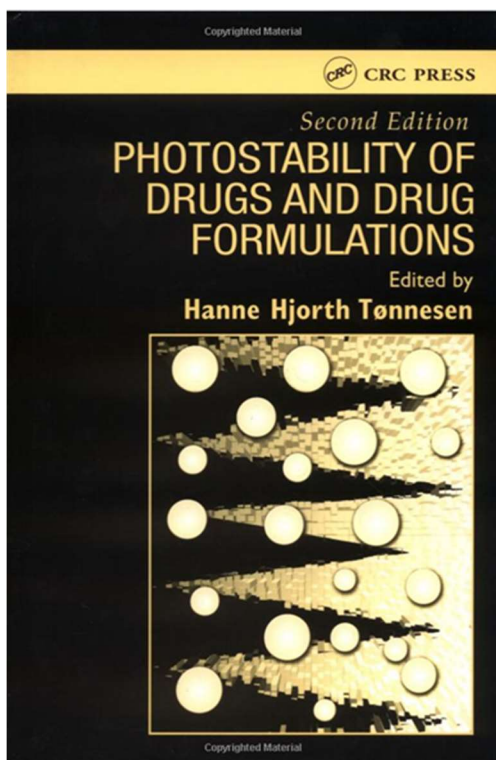
Mise en garde : Les radiomètres et les spectroradiomètres utilisés doivent être calibrés pour les types de lampe et d'alimentation électrique spécifiques. Atlas fabrique radiomètres de calibrations (Xenocal) spécifiques pour les instruments SUNTEST. L'utilisation de radiomètres d'autres fabricants pourrait 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" *Partie 1 & 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.



Auteur : Dr. Oliver D. Rahäuser, Atlas Material Testing Technology GmbH, 24 janvier 2018, Rev. 1, 8 mai 2019.

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.