

LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

ESSAIS DE STABILITÉ :

ESSAIS DE PHOTOSTABILITÉ DES NOUVEAUX
PRODUITS VÉTÉRINAIRES ET SUBSTANCES
MÉDICAMENTEUSES

VICH GL5

Date d'approbation par la DMV	2003-11-01
Date mise en vigueur	2003-11-01

Direction des médicaments vétérinaires
Ligne directrice

Canada

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice, élaborée par des groupes d'experts, a été approuvée par le Comité directeur du VICH. Les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis l'ont déjà adoptée.

En l'adoptant aussi, le gouvernement du Canada retient les principes et les pratiques qui y sont décrits. Son utilisation doit toutefois se faire parallèlement aux sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices ont pour objectif d'aider l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer aux politiques, aux lois et aux règlements du gouvernement du Canada. Elles servent également de guide, en matière d'examen et d'évaluation de la conformité, aux employés du gouvernement du Canada en vue d'assurer une application équitable, uniforme et efficace des politiques et des lignes directrices.

Les lignes directrices constituent des outils administratifs qui n'ont pas force de loi et, de ce fait, elles autorisent une certaine souplesse quant aux approches à suivre. Des approches différentes, qui s'écartent des principes et des pratiques que proposent ces lignes directrices, peuvent être acceptées, si elles sont appuyées par une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être discutées au préalable pour éviter la possibilité qu'on détermine, lors des évaluations, que les exigences des lois et des règlements n'ont pas été rencontrées.

Il est important de souligner que le gouvernement du Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire ou d'énoncer des conditions, qui ne se trouvent pas dans la présente ligne directrice, afin de permettre aux évaluateurs de déterminer correctement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité des médicaments vétérinaires. Le gouvernement du Canada s'est assuré que de telles demandes soient justifiées et que ses décisions soient clairement documentées.

ESSAIS DE STABILITÉ :
ESSAIS DE PHOTOSTABILITÉ DES NOUVEAUX PRODUITS VÉTÉRINAIRES ET
SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES

TABLE DES MATIÈRES

1. Généralités	4
<i>A. Préambule</i>	<i>4</i>
<i>B. Sources Lumineuses</i>	<i>4</i>
Option 1	5
Option 2	5
<i>C. Marche à suivre</i>	<i>5</i>
<i>Organigramme d'évaluation de photostabilité des produits finis</i>	<i>5</i>
2. Substances Médicamenteuses	7
<i>A. Présentation des échantillons</i>	<i>7</i>
<i>B. Analyse des échantillons</i>	<i>7</i>
<i>C. Evaluation des résultats</i>	<i>8</i>
3. Médicaments	8
<i>A. Présentation des échantillons.....</i>	<i>8</i>
<i>B. Analyse des échantillons</i>	<i>9</i>
<i>C. Evaluation des résultats</i>	<i>9</i>
4. Annexe	9
<i>Actinométrie chimique à la quinine</i>	<i>9</i>
Option 1	9
Option 2	10
5. Glossaire	10
6. Références	11

1. Généralités

Dans la Directive tripartite harmonisée de la VICH consacrée aux essais de stabilité touchant les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits utilisés en médecine vétérinaire, directive appelée ci-après « directive principale », on signale que la sensibilité à la lumière doit faire partie intégrale des essais sous contraintes. Le présent document, une annexe de la directive principale, traite des recommandations concernant l'évaluation de la photostabilité.

A. Préambule

Les propriétés de photostabilité intrinsèques des nouvelles substances médicamenteuses et des nouveaux produits doivent être évaluées pour démontrer que, selon le cas, l'exposition à la lumière ne donne pas lieu à un changement inacceptable. Normalement, l'évaluation porte sur un lot unique sélectionné suivant les indications données à la rubrique appropriée de la directive principale. Dans certaines circonstances, ces essais d'évaluation doivent être repris si le produit fait l'objet de modifications (p. ex. modification de la formule, de l'emballage). La décision de reprendre les essais dépend des propriétés de photostabilité déterminées lors de la présentation de la demande initiale ainsi que de la nature des modifications effectuées.

Le but principal de cette directive est de fournir la façon d'obtenir de l'information sur la photostabilité pour l'inclure dans les demandes d'approbation de nouvelles molécules et des nouveaux produits connexes. Elle ne concerne pas la photostabilité des médicaments après leur administration (c.-à-d. en condition d'utilisation) ni les applications qui ne sont pas traitées dans la directive principale. S'ils peuvent le justifier, les parrains peuvent utiliser d'autres approches, pourvu qu'elles soient scientifiquement fondées et que cette justification soit présentée.

Pour l'évaluation de la photostabilité, il est recommandé d'appliquer une approche systématique comprenant, selon les cas, les études suivantes:

- i) Essais portant sur la substance médicamenteuse;
- ii) Essais portant sur le produit fini sorti de l'emballage primaire et;
au besoin;
- iii) Essais portant sur le produit fini dans l'emballage primaire et;
au besoin;
- iv) Essais portant sur le produit fini dans l'emballage de commercialisation.

L'évaluation sera plus ou moins poussée selon la présence des changements acceptables ou non pendant l'étude d'exposition à la lumière, comme on peut le voir sur l'Organigramme d'évaluation de la photostabilité. Un changement est acceptable s'il ne dépasse pas les limites justifiées par le parrain de la demande.

Pour ce qui a trait aux exigences concernant l'étiquetage des substances médicamenteuses et des produits photosensibles, elles sont fondées sur les dispositions réglementaires nationales et régionales.

B. Sources lumineuses

Pour les essais de photostabilité, on peut employer les sources lumineuses décrites ci-dessous. Il faudra cependant contrôler la température afin de minimiser les effets de variation de température locale ou, si nécessaire, utiliser un échantillon étalon placé à la noirceur dans les mêmes conditions. Quelle que soit l'option retenue entre les deux dispositifs décrits ci-dessous, le fabricant ou le parrain peut se fier aux renseignements fournis par le fabricant de la source lumineuse utilisée.

Option 1

On peut utiliser toutes les sources lumineuses donnant un rendement comparable à celui de l'étalon d'émission (D65/D65) comme, par exemple, une lampe fluorescente donnant une lumière du jour artificielle combinant la lumière visible et l'ultraviolet (UV), une lampe au xénon ou une lampe aux haloïdes. Le D65 est l'étalon international de lumière du jour extérieure défini dans la norme ISO 10977 (1993). L'ID65 est l'équivalent de la lumière du jour indirecte intérieure. Si la source lumineuse émet une partie importante de rayonnements sous les 320 nanomètres (nm), on peut éliminer ce rayonnement au moyen de filtres appropriés.

Option 2

Dans ce dispositif, l'échantillon doit être exposé à la fois à une lumière fluorescente blanche froide et à une lampe dans le proche ultraviolet rapprochée soit :

1. Une lampe fluorescente à lumière blanche froide donnant un rendement comparable à celui indiqué dans la norme ISO 10977 (1993); et
2. Une lampe dans le proche ultraviolet avec distribution spectrale entre 320 nm et 400 nm et une émission d'énergie maximum comprise entre 350 nm et 370 nm; une partie importante des UV doit être comprise entre les bandes de 320 à 360 nm de 360 à 400 nm.

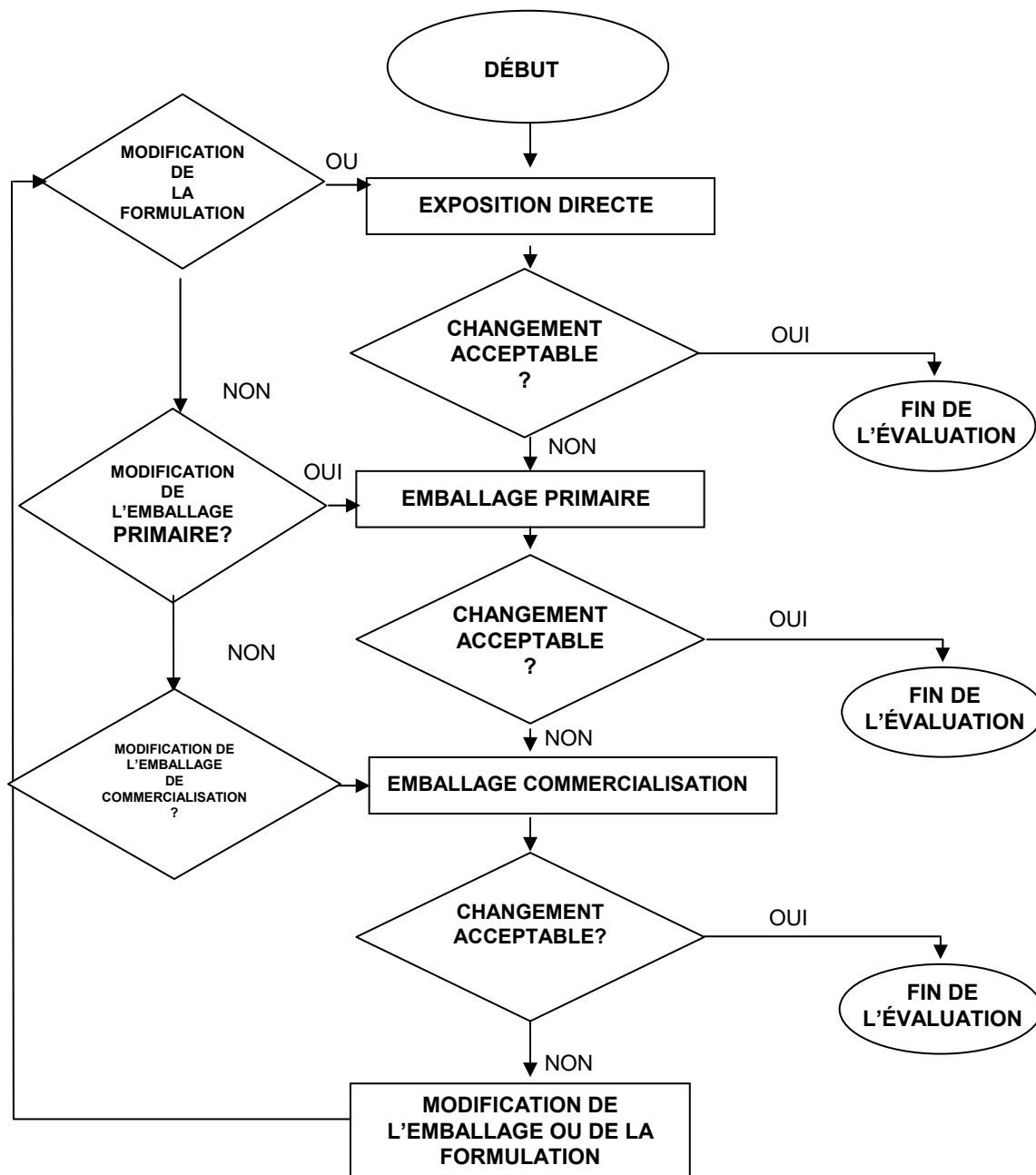
C. Marche à suivre

Pour les études de confirmation de la stabilité, les échantillons doivent être exposés à une illumination totale d'au moins 1,2 million de lux-heures avec une exposition dans le proche ultraviolet, fournissant une énergie intégrée d'au moins 200 watt-heures/mètres carré, afin qu'il soit possible de faire des comparaisons directes entre la substance médicamenteuses et le produit fini.

On peut disposer les échantillons côte à côte avec un système chimique actinométrique validé pour vérifier si l'exposition lumineuse obtenue est telle que voulue, ou laisser s'écrouler le délai établi, lorsque les conditions d'exposition ont été vérifiées au moyen d'un radiomètre ou d'un luxmètre étalonné. Un exemple dans lequel on utilise un système actinométrique est présenté à l'Annexe.

Si l'on utilise des échantillons protégés (p. ex. enveloppés dans du papier d'aluminium) comme témoins non exposés pour évaluer dans quelle portion le facteur thermique contribue au changement observé, il faut les placer côte à côte.

ORGANIGRAMME D'ÉVALUATION DE PHOTOSTABILITÉ DES PRODUITS FINIS



2. Substances médicamenteuses

L'évaluation de la photostabilité des substances médicamenteuses comprend deux parties; les essais de dégradation accélérée et les épreuves de confirmation de la stabilité.

L'essai de dégradation accéléré sert à évaluer la photostabilité globale de la substance, en vue de la mise au point de méthode et (ou) la détermination des voies de dégradation. L'évaluation peut porter sur la substance seule ou, pour la validation des méthodes d'analyse, sur des solutions/suspensions simples. Pour ces études, il faut des échantillons dans des contenants chimiquement inertes et transparents. L'essai de dégradation accélérée peut être réalisé dans diverses conditions d'exposition, tout dépendant de la photostabilité de la substance médicamenteuse évaluée et de l'intensité des sources lumineuses utilisées. Dans les essais effectués aux fins de mise au point et de validation, il convient de limiter l'exposition ou d'y mettre fin en cas de décomposition importante. Pour les substances photostables, on peut interrompre les essais lorsque est atteint un degré d'exposition suffisant. L'élaboration du plan expérimental est laissée aux soins du parrain; le degré d'exposition doit toutefois être jugé suffisant.

Une exposition visant à provoquer une dégradation peut entraîner la formation de produits de décomposition peu susceptibles de se former dans les conditions caractéristiques des essais de confirmation de la stabilité. L'information ainsi recueillie peut être utile pour la mise au point et la validation des méthodes d'analyse. En pratique, s'il a été démontré que ces produits de décomposition ne se forment pas dans les conditions de réalisation des essais de confirmation, il n'y a pas lieu de les étudier d'avantage.

Il faut, de plus, faire des essais de confirmation pour obtenir l'information concernant la manutention, l'emballage et l'étiquetage (voir 1.C., Marche à suivre, et 2A., Présentation des échantillons, pour obtenir de l'information sur la conception de telles études).

Normalement, durant la phase de développement, on n'évalue qu'un lot de la substance médicamenteuse; si elle est manifestement photostable ou photosensible, il faut confirmer ces propriétés par l'analyse d'un autre lot choisi suivant les instructions données dans la directive principale. Si l'essai de confirmation n'est pas concluant, il faut évaluer jusqu'à deux lots additionnels. L'échantillonnage doit être fait suivant les indications données à ce sujet dans la directive principale.

A. Présentation des échantillons

Autant que possible, il faut tenir compte des propriétés physiques des échantillons et faire le nécessaire pour que la substance s'altère le moins possible par sublimation, évaporation ou fusion; ainsi, à cette fin, on peut conserver les échantillons au froid, ou dans des récipients scellés. Les mesures de protection retenues doivent influencer le moins possible sur l'exposition des échantillons évalués. Il se peut aussi que les échantillons réagissent avec les matériaux dont sont faits les récipients ou les autres dispositifs de protection: le cas échéant, il faut les supprimer, s'ils ne s'appliquent pas aux essais en cours.

Pour l'essai portant sur une substance médicamenteuse solide, placer directement une portion appropriée de l'échantillon dans un récipient approprié en verre ou en plastique et protéger, s'il y a lieu, au moyen d'un couvercle transparent. Il convient d'étaler la substance solide au fond du récipient pour former une couche de 3 millimètres au plus. Pour les substances liquides, utiliser un récipient transparent et chimiquement inerte.

B. Analyse des échantillons

Une fois la période d'exposition écoulée, examiner les échantillons pour déterminer si leurs propriétés physiques ont changé (p. ex. apparence, limpidité ou couleur d'une solution) et procéder aux analyses appropriées, en utilisant des méthodes validées, pour rechercher la teneur et les produits de dégradation pouvant s'être formés par dégradation photochimique.

Si la substance évaluée se présente sous forme solide, il faut prélever un échantillon suffisant pour qu'il soit possible d'utiliser une portion représentative dans chacune des analyses. Selon la nature de la substance, d'autres mesures peuvent aussi être indiquées à l'échantillonnage, comme, par exemple, l'homogénéisation de l'échantillon entier lorsque la substance peut ne plus être homogène suite à l'exposition. Les échantillons témoins qui n'ont pas été exposés doivent être analysés conjointement.

C. Évaluation des résultats

Les essais de dégradation accélérée doivent fournir l'information nécessaire pour la mise au point et la validation des méthodes d'analyses utilisées dans les essais de confirmation de la stabilité. Celles-ci doivent permettre de séparer et de détecter les produits de dégradation photolytique formés durant les essais de confirmation. Lors de l'évaluation des résultats de ces essais de photostabilité, il est important de se rappeler que ces essais font partie de l'évaluation de la stabilité accélérée et que pour cette raison ils n'ont pas été conçus en vue de déterminer des limites de changement quantitatives ou qualitatives.

Les essais de confirmation de la stabilité doivent permettre de déterminer quelles précautions, s'il y a lieu, doivent être prises pour le produit fini durant la fabrication ou pour le choix de la formule employée, et si l'emballage doit être photorésistant. Lorsqu'on évalue les résultats de ces essais de confirmation pour déterminer si les changements attribuables à l'exposition à la lumière sont acceptables, il est important de tenir compte des résultats d'autres analyses de stabilité reconnues pour s'assurer qu'au moment de son utilisation, la substance médicamenteuse présente des valeurs comprises entre les limites appropriées (voir les directives de la VICH concernant la stabilité et les impuretés).

3. Médicaments

Normalement, l'évaluation des médicaments doit suivre un enchaînement : le médicament est d'abord exposé directement, puis s'il y a lieu, il est exposé dans son emballage primaire et, enfin, dans son emballage commercial. Il faut poursuivre l'évaluation en passant à des essais de plus en plus poussés jusqu'à ce que les résultats montrent que le médicament est suffisamment protégé de la lumière. Pour les essais d'exposition à la lumière, suivre les conditions décrites dans la marche à suivre en 1.C.

Normalement, on n'évalue qu'un lot du produit fini à l'étape du développement; si le produit est soit photostable ou soit photosensible il faut le confirmer par l'évaluation d'un autre lot sélectionné suivant les instructions données à ce sujet dans la directive principale. Si les résultats des essais de confirmation ne sont pas concluants, il faut évaluer jusqu'à deux lots additionnels.

S'il est démontré que l'emballage primaire bloque entièrement la lumière, par exemple lorsque le médicament se présente dans un tube ou une boîte d'aluminium, on se borne habituellement à évaluer le produit uniquement lorsque directement exposé à la lumière.

Pour des produits tels que les liquides pour la perfusion et les crèmes topiques, il peut être indiqué de démontrer la photostabilité durant la période d'utilisation. Cette évaluation sera plus ou moins poussée selon le mode d'emploi du produit; il revient au parrain d'en décider.

Les méthodes d'analyse utilisées doivent être correctement validées.

A. Présentation des échantillons

Autant que possible, il faut tenir compte des propriétés physiques des échantillons et faire le nécessaire pour que celles-ci s'altèrent le moins possible par sublimation, évaporation ou fusion; ainsi, on peut à cette fin conserver les échantillons au froid ou dans des récipients scellés. Les mesures de protection retenues doivent influencer le moins possible sur l'exposition des échantillons sous évaluation. Il se peut aussi que les échantillons réagissent avec les matériaux dont sont faits les récipients ou les autres dispositifs de protection : le cas échéant, il faut les supprimer s'ils ne s'appliquent pas aux essais en cours.

Autant que possible, pour l'évaluation du produit fini sans son emballage primaire, il faut suivre les indications données sur la présentation des échantillons de substances médicamenteuses. Disposer les échantillons de façon à exposer la plus grande surface possible à la source lumineuse. Par exemple, si le produit fini se présente sous forme de comprimés ou de capsules, les étaler pour former une seule couche.

S'il est impossible d'exposer le produit fini directement à la lumière (par ex. à cause de l'oxydation qui surviendrait), placer l'échantillon dans un contenant protecteur transparent et inerte (par ex. du quartz).

S'il faut évaluer le produit fini dans son emballage primaire ou dans son emballage commercial, placer l'échantillon horizontalement ou transversalement par rapport à la source lumineuse, selon ce qui donnera l'exposition la plus uniforme. Pour les contenants de grande surface (par ex. les plaquettes distributrices), il peut être nécessaire d'adapter les conditions d'essai.

B. Analyse des échantillons

Une fois la période d'exposition écoulée, examiner les échantillons pour déterminer si leurs propriétés physiques ont changé (p. ex. apparence, limpidité ou couleur d'une solution, dissolution ou désintégration pour les formes posologiques comme les capsules) et procéder aux analyses appropriées de teneur et de produits de dégradation en utilisant des méthodes validées pour ces déterminations.

Si le médicament se présente sous forme de poudre, il faut prélever un échantillon suffisant pour qu'il soit possible d'utiliser une portion représentative dans chacune des analyses. Pour les produits solides se présentant sous une forme posologique administrée par voie orale, il faut un échantillon composé de taille suffisante comprenant, par exemple, 20 comprimés ou capsules. Selon la nature du produit fini, d'autres mesures peuvent être indiquées à l'échantillonnage, comme, par exemple, l'homogénéisation ou la dissolution de l'échantillon entier lorsqu'il peut ne plus être homogène après l'exposition (par ex. les crèmes, les onguents, les suspensions, etc.). Les échantillons témoins qui n'ont pas été exposés doivent être analysés conjointement.

C. Évaluation des résultats

Selon l'importance des changements constatés, il peut être nécessaire de réduire les risques d'exposition du produit à la lumière en donnant certaines indications à cette fin sur l'étiquette ou en utilisant un emballage spécial. Lorsqu'on en évalue les résultats des essais de photostabilité pour déterminer si les changements attribuables à l'exposition à la lumière sont acceptables, il est important de tenir compte des résultats d'autres études de stabilité reconnues afin de s'assurer que le médicament se conforme à ces normes durant sa période de conservation (voir les directives de la VICH concernant la stabilité et les impuretés).

4. Annexe

Actinométrie chimique à la quinine

Nous décrivons ci-après une méthode actinométrique pour évaluer l'exposition aux proches ultraviolets d'une lampe fluorescente (d'après une étude de la FDA/National Institute of Standards and Technology). La même méthode peut être employée pour d'autres sources lumineuses ou d'autres systèmes actinométriques, mais chaque système actinométrique devra être calibré en fonction de la source lumineuse utilisée.

Préparer en quantité suffisante une solution aqueuse de monochlorhydrate dihydrate de quinine à 2% (poids/volume) (au besoin, chauffer pour dissoudre).

Option 1

Verser 10 millilitres (ml) de cette solution dans une ampoule incolore de 20 ml et sceller hermétiquement : cette ampoule constitue l'échantillon. Verser une autre portion de 10 ml de la solution dans une deuxième ampoule incolore de 20 ml (voir remarque 1), sceller hermétiquement et

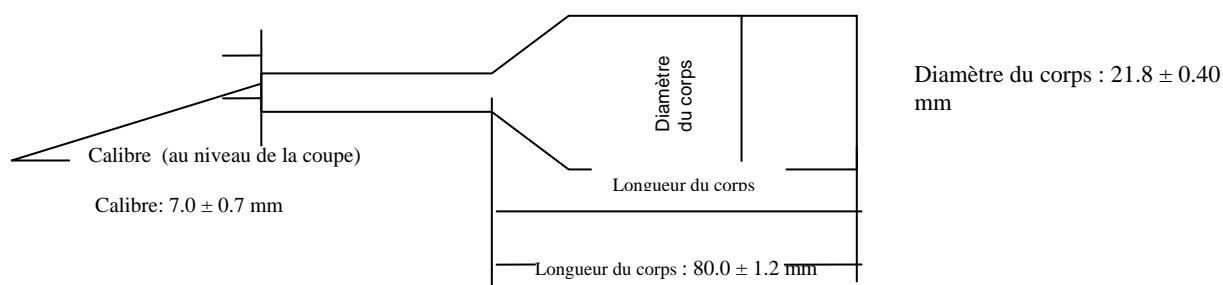
envelopper le tout dans du papier d'aluminium de façon à ce que l'ampoule et son contenu soient entièrement à l'abri de la lumière : cette ampoule sera le témoin. Exposer l'échantillon et le témoin à la source lumineuse pendant le nombre d'heures approprié. Une fois la période d'exposition écoulée, mesurer l'absorption de l'échantillon (AT) et du témoin (AO) à 400 nm avec un trajet optique de 1 centimètre d'exposition. Calculer la différence d'absorption $A = AT - AO$. La période d'exposition doit être suffisamment longue pour que la différence d'absorption soit d'au moins 0,9.

Option 2

Remplir de solution une cellule de quartz de 1 cm : cette cellule constitue l'échantillon. Remplir une seconde cellule de quartz de 1 cm et l'envelopper dans du papier d'aluminium pour que son contenu soit entièrement à l'abri de la lumière : cette cellule sera le témoin. Exposer l'échantillon et le témoin à la source lumineuse pendant le nombre d'heures approprié. Une fois la période d'exposition écoulée, mesurer l'absorption de l'échantillon (AT) et du témoin (AO) à 400 nm. Calculer la différence d'absorption ($A = AT - AO$). La période d'exposition doit être suffisamment longue pour que la différence d'absorption soit d'au moins 0,5.

On peut utiliser d'autres récipients ou d'autres produits actinométriques, s'il est vérifié qu'ils donnent des résultats valables.

Note 1 : L'ampoule doit avoir la forme et les dimensions suivantes (voir la Japanese Industry Standard (JIS) R3512 (1974) sur les ampoules).



5. Glossaire

L'emballage primaire est l'élément d'emballage qui entre directement en contact avec la substance médicamenteuse ou le produit fini; il comprend une étiquette s'il y a lieu.

L'emballage commercial comprend l'élément d'emballage primaire et les éléments d'emballage secondaire comme le carton.

Dans les épreuves de dégradation accélérée, l'échantillon est intentionnellement placé dans des conditions où il se dégrade. Ces épreuves, qui sont normalement effectuées sur la substance médicamenteuse durant la phase de développement, servent à évaluer la photosensibilité globale de la substance en question, en vue de la mise au point de méthode et (ou) la détermination des voies de dégradation

Les épreuves de confirmation servent à déterminer les caractéristiques de photostabilité du produit dans des conditions normalisées. Elles permettent de savoir s'il y a lieu de prendre des précautions particulières dans la fabrication ou le choix de la formule et s'il faut utiliser un emballage photorésistant et (ou) donner des indications spéciales sur l'étiquette pour réduire le risque d'exposition à la lumière. Pour ces épreuves, la sélection du (des) lot(s) doit être faite suivant les indications données sur la stabilité à long terme et sur la stabilité accélérée dans la directive principale.

6. Références

Yoshioka, S., et al., "Quinine Actinometry as a Method for Calibrating Ultraviolet Radiation Intensity in Light-Stability Testing of Pharmaceuticals", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20 (13): 2049-2062, (1994).