

## ETUDES DE STABILITE DES MEDICAMENTS (ICH Q1)

Dr. OUAHAB Ammar

### 1. Objectifs des études de stabilité:

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme

- la température,
- l'humidité et
- la lumière,

tout en permettant d'établir les conditions de conservation et la durée de validité des produits.

### 2. Conception des études de stabilité:

2.1. Substance médicamenteuse	2.2. Produit médicamenteux
2.1.1. Généralités	2.2.1. Généralités
2.1.2. Essais sous contraintes	2.2.2. Essais de photostabilité
2.1.3. Sélection des lots	2.2.3. Sélection des lots
2.1.4. Dispositif d'emballage	2.2.4. Dispositif d'emballage
2.1.5. Spécifications	2.2.5. Spécifications
2.1.6. Fréquence des essais	2.2.6. Fréquence des essais
2.1.7. Conditions d'entreposage	2.2.7. Conditions d'entreposage
2.1.7.1. Cas général	2.2.7.1. Cas général
2.1.7.2. Substances médicamenteuses devant être entreposées au réfrigérateur	2.2.7.2. Produits médicamenteux présentés en contenants imperméables
2.1.7.3. Substances médicamenteuses devant être entreposées au congélateur	2.2.7.3. Produits médicamenteux présentés en contenants semi-perméables
2.1.7.4. Substances médicamenteuses devant être entreposées à des températures inférieures à -20 °C	2.2.7.4. Produits médicamenteux devant être entreposés au réfrigérateur
2.1.8. Engagement à l'égard des essais de stabilité	2.2.7.5. Produits médicamenteux devant être entreposés au congélateur
2.1.9. Évaluation	2.2.7.6. Produits médicamenteux devant être entreposés à des températures inférieures à -20 °C
2.1.10. Recommandation et étiquetage	2.2.8. Engagement à l'égard des essais de stabilité
	2.2.9. Évaluation
	2.2.10. Recommandation et étiquetage

### 2.1. ETUDES DE STABILITE DU PRINCIPE ACTIF:

#### Objectifs:

- Définir la stabilité intrinsèque de la molécule,
- Identifier les produits de dégradation,
- Etablir une cinétique d'apparition des produits de dégradation,
- Mise en place de techniques analytiques pour l'identification et le dosage,
- Déterminer la durée de validité et définir les conditions de stockage,
- Orienter le choix des méthodes de contrôle sur le produit fini,
- Orienter les conditions d'études de stabilité du produit fini.

### Conditions pour lesquelles les études de stabilité sur principe actif sont exigées :

- . Principes actifs monographiés mais pour les quels aucune durée de validité n'a été établie,
- . Principes actifs non monographiés,
- . Principe actif connu, obtenu par un procédé de synthèse nouveau.

### 2.2. ETUDES DE STABILITE SUR LE PRODUIT FINI:

#### Objectifs:

- . Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule,
- . Etablir une cinétique d'apparition de ces produits de dégradation,
- . Mise en place de techniques analytiques pour l'identification et le dosage des produits de dégradation,
- . Déterminer la durée de validité du produit,
- . Définir les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.

### Conditions pour lesquelles les études de stabilité sur produit fini sont exigées :

- . Médicament nouveau,
- . Modifications qualitatives ou quantitatives de la composition ;
- . Modifications du conditionnement primaire ;
  - . Changement du site de fabrication ;
  - . Confirmation de la durée de validité et des conditions de stockage annoncées ;
  - . Prolongation de la durée de validité du produit.

### TYPES D'ETUDE DE STABILITE:

- Etude sous contrainte (dans des conditions de stress),
- Etude dans des conditions accélérées,
- Etude à long terme.

#### 2.1.2 Essais sous contrainte: Facteurs d'agression

- Températures (50°, 60°, 70° ...),
- Fortes hygrométries ( $\geq 75\%$ ),
- Principe actif en solution dans des acides et des bases,
- Oxydation,
- Photosensibilité.

#### 2.2.2. Essai de Photostabilité Q1B:

En plus des facteurs de température et d'hygrométrie un essai de photostabilité devra être réalisé sur au moins un lot de produit, Précisant le protocole de l'essai:

- Le type et intensité de l'éclairage,
- La distance d'exposition par rapport à la source,
- Les modalités d'exposition (durée, périodicité, retournement...).
- ICH Q1B: *Essais de photostabilité*

#### Source lumineuse:

Option 1: On peut utiliser toutes les sources lumineuses donnant un rendement comparable à celui de l'étalon d'émission (D65/ID65) 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 dans le proche ultraviolet.

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 et de 360 à 400 nm.

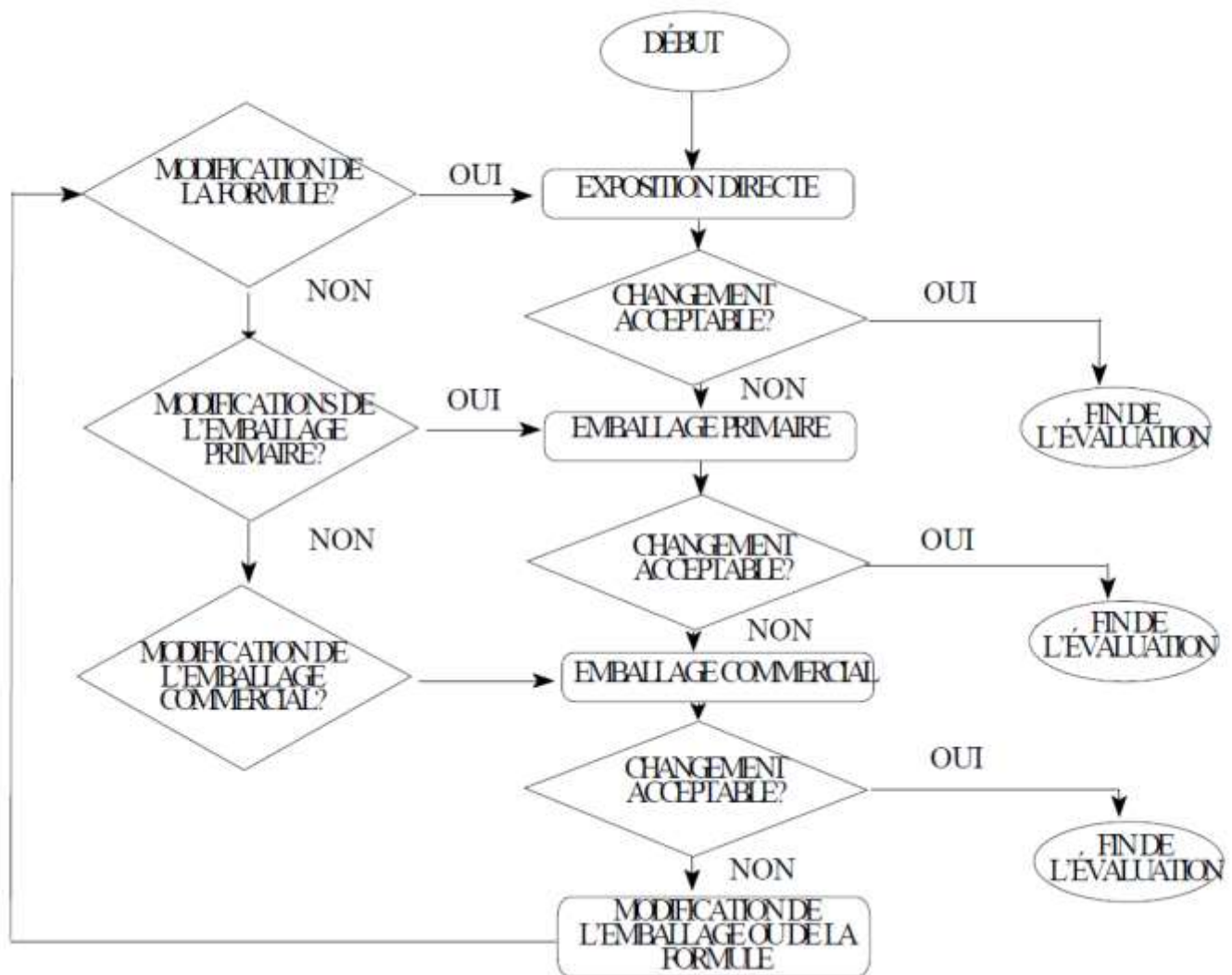
### Marche à suivre

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/mètre carré. Cela peut être contrôlé par l'actinométrie, des radiomètres étalonnés ou des luxmètres.

Pour exclure l'effet thermique, un échantillon de contrôle protégé (enveloppé dans une feuille d'aluminium) peut être exposé côte à côte.

Evaluation: Une dégradation de 10 à 30% (une certaine dégradation se produit, mais pas suffisamment pour générer des produits secondaires). Si la dégradation est observée pendant la photostabilité, une déclaration de stockage doit être incluse comme «garder à l'abri de la lumière».

### Organigramme d'évaluation de la photostabilité des produits finis



### Etudes systématiques de stabilité:

- Etudes en temps réel,
- Etudes accélérées.

### 2.1.3/2.2.3 Sélection des lots d'études:

#### PRINCIPE ACTIF:

- Minimum trois (03) lots,
- Minimum taille d'un lot pilote,
- Schéma de synthèse et procédé de fabrication identique à celui des lots de commercialisation,
- Conditionnement identique à celui destiné à sa commercialisation.

#### PRODUIT FINI:

- Minimum trois (03),
- Taille d'un lot pilote, Deux des trois lots doivent être au moins à l'échelle pilote. Le troisième lot peut être plus petit, dans certaines circonstances
- Même procédé de fabrication que celui utilisé pour les lots de commercialisation,
- Mêmes spécifications que les lots destinés à la commercialisation,
- Lorsque c'est possible, les lots de produit doivent être préparés à partir de lots différents de principe actif, récemment fabriqués,
- Chaque dosage et chaque taille de conditionnement primaire, contenus dans le conditionnement de commercialisation.

### ZONES CLIMATIQUES SELON L'OMS

Zones climatiques	Conditions d'étude en temps réel	
	Températures	Hygrométries
<b>Zone I</b> Climat tempéré	21°C	45 % HR
<b>Zone II</b> climat méditerranéen et subtropical avec possibilité de forte Humidité.	25° C	60 % HR
<b>Zone III</b> Climat chaud et sec	30° C	35 % HR
<b>Zone IV</b> Climat chaud et humide	30° C	65 % HR

#### 2.1.4/2.2.4 Dispositif d'emballage

- Les études de stabilité doivent être réalisées sur la substance médicamenteuse présentée dans un emballage identique ou similaire à l'emballage proposé pour l'entreposage et la distribution.
- Les essais de stabilité doivent être effectués sur la forme posologique conditionnée dans l'emballage proposé pour la commercialisation (incluant, s'il y a lieu, l'emballage secondaire et l'étiquette devant être apposée sur le contenant). Les résultats de toute étude réalisée sur le produit médicamenteux hors de son emballage immédiat ou dans
- tout autre matériau d'emballage peuvent respectivement être utiles dans le cadre des essais sous contraintes de la forme posologique ou être considérés comme des données complémentaires.

#### 2.1.5/2.2.5 Spécifications

- Les spécifications, qui sont une liste de tests, de références aux méthodes analytiques et aux limites proposées, sont décrites dans les lignes directrices Q6A et Q6B de l'ICH.
- De plus, les spécifications relatives aux produits de dégradation d'une substance médicamenteuse sont exposées dans la ligne directrice Q3A.

#### SPECIFICATIONS DU PRINCIPE ACTIF:

Il convient de contrôler les caractéristiques:

- . Physiques,
- . Chimiques,
- . Biologiques et / ou Microbiologiques.

**SPECIFICATIONS DU PRODUIT FINI:**

physiques, chimiques, biologiques, microbiologiques, ou bio pharmaceutiques et le cas échéant sur les essais particuliers à la forme.

*Dans le cas ou il existe un écart entre les **spécifications à libération de lot** et celles valables en cours de la **validité** du produit, celui-ci devra être justifié.*

*Comprimés*

- Dissolution (ou désintégration, si justifié), teneur en eau et dureté / friabilité

*Gélules*

- •• Gélules en gélatine dure: fragilité, dissolution (ou désintégration, si justifié), teneur en eau et niveau de contamination microbienne.
- •• Gélules en gélatine molle: dissolution (ou désintégration, si justifié), niveau de contamination microbienne, pH, fuite et formation de la pellicule.

*Solutions orales, suspensions et émulsions*

- . Formation de précipité, Clarté (des solutions), pH, viscosité, substances extractibles, niveau de contamination microbienne.
- . En outre, pour les suspensions, la dispersion, les propriétés rhéologiques, la taille moyenne et la distribution des particules doivent être envisagées. La conversion polymorphe peut également être examinée, le cas échéant.
- . Pour des émulsions, la séparation de phase, la taille moyenne et la distribution des globules dispersés doivent également être évaluées.

### **2.1.6/2.2.7 Fréquence des essais:**

Etudes en temps réel	La première année	trimestriellement
	La deuxième année	Semestriellement
	Au delà	Annuellement
Etudes accélérées	0, 3 et 6 mois	

### **2.1.7/2.2.7 Conditions d'entroposage de Principe Actif /produit fini**

- Cas des principes actifs/produit fini à conserver dans des conditions générales:

<b>Cas général</b>		
<b>Étude</b>	<b>Conditions d'entreposage</b>	<b>Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation</b>
Il incombe au demandeur de décider si les études de stabilité à long terme sont effectuées à 25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR ou 30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR. Si les conditions de longue durée sont de 30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR, il n'y a pas de conditions intermédiaires.		
<b>Longue durée</b>	25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR ou 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR	12 mois
<b>Conditions intermédiaires</b>	30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR	6 mois
<b>Dégradation accélérée</b>	40°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR	6 mois

- Cas des principes actifs/produit fini à conserver au réfrigérateur:

<b>Substances médicamenteuses devant être entreposées au réfrigérateur</b>		
<b>Étude</b>	<b>Condition d'entreposage</b>	<b>Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation</b>
<b>Longue durée</b>	5°C ± 3°C	12 mois
<b>Dégradation accélérée</b>	25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR	6 mois

- Cas des principes actifs/produit fini à conserver au Congélateur:

<b>ETUDES</b>	<b>Conditions de conservation</b>	<b>Durée minimale de l'étude à l'enregistrement</b>
<b>Long terme</b>	- 20°C ± 5°C	12 mois

- Cas des principes actifs/produit fini à conserver à moins – 20°C

Ce type de produit doit être traité au cas par cas.

« **CHANGEMENT SIGNIFICATIF** »

- Changement de teneur de 5 % par rapport à la valeur initiale; ou non-conformité aux critères d'acceptation concernant la teneur, selon une technique biologique ou immunologique;



- Tout produit de dégradation qui dépasse sa limite;
- Non-conformité aux critères d'acceptation concernant l'apparence, les caractéristiques physiques et la fonctionnalité (p. ex. la couleur, la séparation des phases, la mise en suspension, l'agglutination, la dureté, la quantité de produit administrée à après dépression de la valve du dispositif); toutefois, on peut s'attendre à constater certains changements des caractéristiques physiques (p. ex. ramollissement des suppositoires ou liquéfaction des crèmes) dans des conditions de dégradation accélérée; et, selon la forme posologique :
- Non-conformité aux limites concernant le pH; ou non-conformité aux limites de la dissolution de 12 unités.
- Cas des produits médicamenteux (aqueux) contenus dans un conditionnement imperméable:

Etudes	Conditions de stockage	Période minimale avant demande d'enregistrement	
		Principe actif connu	Principe actif nouveau
Temps réel	25°C ± 2°C ou 30°C ± 2°C Taux d'humidité quelconque	6 Mois	12 Mois
Conditions accélérées	40°C ± 2°C Taux d'humidité quelconque	6 Mois	6 Mois

- Cas des produits médicamenteux contenus dans un conditionnement semi perméable:

Produits médicamenteux présentés en contenants semi-perméables		
Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
<b>Il incombe au demandeur de décider si les études de stabilité à long terme sont effectuées à 25 °C ± 2 °C/40 % HR ± 5 % HR ou 30 °C ± 2 °C/35 % HR ± 5 % HR.</b>		
<b>Si les conditions de longue durée sont de 30 °C ± 2 °C/35 % HR ± 5 % HR, il n'y a pas de conditions intermédiaires.</b>		
Longue durée	25 °C ± 2 °C/40 % HR ± 5 % HR ou 30 °C ± 2 °C/35 % HR ± 5 % HR	12 mois
Intermédiaire	30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR	6 mois
Dégradation accélérée	40 °C ± 2 °C/max. 25 % HR	6 mois

### 2.1.8/2.2.8. Engagement de mise en stabilité:

Lorsque les données de stabilité en temps réel ne couvrent pas la totalité de la période de validité proposée, un engagement de mise en stabilité doit être établi par le demandeur, garantissant la poursuite des essais, et confirmant de ce fait la période annoncée.

### Programme permanent de stabilité:

#### ➤ Objectif:

Ces études ont pour objectif principale de contrôler le produit pendant toute sa durée de validité et même au-delà afin de vérifier que celui-ci reste conforme aux spécifications.

#### Produits concernés:

- Lots hors durée de validité,
- Intermédiaires,
- Vracs,
- Au minimum 1 lot par an de chaque produit fabriqué doit être inclus dans le programme de stabilité en cours,
- Lots ayant subi des changements ou des déviations au niveau du process ou des modifications des articles de conditionnement.

### 2.1.9/2.2.9 Evaluation

- Pour les études à long terme effectuées à  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/40\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ , lorsqu'un changement significatif autre que la perte d'eau survient au cours de la période d'essai de 6 mois dans des conditions de dégradation accélérée, on doit effectuer des essais supplémentaires dans des conditions intermédiaires, tel que décrit dans la section « Cas général », pour évaluer l'effet de la température à  $30\text{ °C}$ .
- Lorsque le changement significatif se limite à la perte d'eau dans des conditions de dégradation accélérée, il n'est pas nécessaire de réaliser les essais sous conditions intermédiaires.
- On doit toutefois fournir les données démontrant que le produit ne perdra pas des quantités significatives d'eau pendant la durée d'entreposage proposée, à  $25\text{ °C}$  et à un taux de référence d'humidité relative de 40 %.
- Une perte de 5 % d'eau par rapport à la valeur initiale est considérée comme un changement significatif dans le cas d'un produit emballé dans un contenant semi-perméable et conservé pendant l'équivalent de 3 mois à  $40\text{ °C}$  et à un taux d'humidité relative maximal de 25 %. Cependant, pour les contenants de faible volume (1 ml ou moins) ou les produits présentés en dose unitaire, une perte d'eau de 5 % ou plus pendant l'équivalent de 3 mois à  $40\text{ °C}$  et à un taux d'humidité relative maximal de 25 % peut être acceptée si elle est justifiée.
- Une méthode permettant d'évaluer le comportement d'un produit autrement qu'en le soumettant à des taux d'humidité relative recommandés dans le tableau ci-dessus (soit pour les études de longue durée, soit pour les essais de dégradation accélérée) consiste à réaliser les études de stabilité à un taux plus élevé d'humidité relative et à calculer la perte d'eau théorique au taux de référence d'humidité relative. Il s'agit d'abord de déterminer expérimentalement le coefficient de perméation du dispositif de fermeture ou, comme dans l'exemple ci-dessous, de calculer de rapport de perte d'eau aux deux taux d'humidité, à la même température. On peut déterminer expérimentalement le coefficient de perméation d'un dispositif de fermeture en utilisant les conditions les plus défavorables (p. ex. le produit le plus dilué possible).

#### Exemple de méthode permettant de déterminer la perte d'eau

Exemple de méthode permettant de déterminer la perte d'eau		
Autre taux d'humidité relative	Taux d'humidité relative de référence	Ratio des taux de perte d'eau à une température donnée
60% HR	25% HR	1.9
60% HR	40% HR	1.5
65% HR	35% HR	1.9
75% HR	25% HR	3



### Études de stabilité en cours d'utilisation:

L'objectif des études de stabilité en cours d'utilisation est d'établir une durée de validité et des conditions de stockage d'un produit pharmaceutique multidose après ouverture et / ou reconstitution.

#### Principe:

Le test est réalisé de façon à simuler l'utilisation du produit (ouverture, reconstitution, prélèvements...).

#### Lots d'étude:

- Trois lots de la taille pilote
- Un lot au minimum testé à la fin de la durée de validité proposée
- Les caractéristiques contrôlées sont les mêmes que celles exigées dans la liste des spécifications,
- Les contrôles devront se poursuivre même au-delà de la période de validité en cours d'utilisation.

### Études de stabilité des produits intermédiaires et vracs:

Ces produits doivent être inclus dans le programme de stabilité, lorsqu'ils sont stockés ou transportés d'un site à un autre avant de subir le reste des étapes de fabrication afin d'évaluer l'impact de leur conditionnement sur la stabilité du produit.

#### «établir une période de contre-essais ultérieurs »

- **Date de contre-essai (Re-test period):** Date à laquelle des échantillons d'une substance médicamenteuse doivent être réexaminés pour s'assurer que la substance est encore conforme à ses spécifications et, par conséquent, qu'elle peut être utilisée dans la fabrication d'un produit médicamenteux donné.
- **Date de péremption (Shelf life):** Date figurant sur l'étiquette du contenant d'un produit médicamenteux. Jusqu'à cette date, un lot du produit sera conforme à ses spécifications de stabilité approuvées, s'il est entreposé dans les conditions prescrites. Après la date de péremption le produit ne devra plus être utilisé.

### Assigning Re-test period of API

#### **(If accelerated stability data for 6 months is OK)**

X	Y (If the API is to be stored at room temperature)	Y (If the API is to be stored at Refrigerator)
Long Term (9 months OK)	$Y = 2X$ {Shelf life / re-test date is 18 months}	$Y = 1.5X$ {Shelf life / re-test date is 13.5 months}
Long Term (12 months OK)	$Y = 2X$ {Shelf life / re-test date is 24 months}	$Y = X + 6$ {Shelf life / re-test date is 18 months}
Long Term (18 months OK)	$Y = X + 12$ {Shelf life / re-test date is 30 months}	$Y = X + 6$ {Shelf life / re-test date is 24 months}
Long Term (24 months OK)	$Y = X + 12$ {Shelf life / re-test date is 36 months}	$Y = X + 6$ {Shelf life / re-test date is 30 months}

For drug substances intended for storage in a freezer, the re-test period should be based on the real time data obtained at the long term storage condition.

## **Assigning the Re-test period of API**

### **If accelerated stability data for 6 months is not OK**

<b>X</b>	<b>Y</b>
<b>Intermediate &amp; Long term 12 months OK (Long- term data amenable to statistical analysis and statistical analysis performed)</b>	If backed by statistical analysis and relevant supporting data: Y = up to 1.5X, but not exceeding X + 6 months
<b>Intermediate &amp; Long term 12 months OK (Statistical analysis not performed)</b>	Y = X + 3 months Shelf life / re-test date is 15 months
<b>Significant change at intermediate condition?</b>	No extrapolation; shorter retest period or shelf life can be called for statistical analysis if long-term data show variability
<b>Significant change at accelerated condition within 3 months for the products intended to stored at refrigerated condition</b>	No extrapolation; shorter retest period or shelf life and data covering excursions can be called for; statistical analysis if long-term data show variability.

- Directives particulières:
- La durée de validité du produit fini ne devra en aucun cas dépasser celle des matières qui le constituent.
- La durée de validité d'un médicament générique ne devra en aucun cas dépasser celle du produit princeps

#### **2.1.10/2.2.10. Recommandations et Etiquetage**

- Durée de validité: mois / année
  - « à consommer avant le: »
  - « se périmé le: »
  - Conditions de stockage:
  - « conserver à une température inférieure à 30°C »
  - « conserver au réfrigérateur (entre 2 – 8°C) »
  - « conserver au congélateur (entre -15° et - 25°C)»
  - « ne pas réfrigérer » « ne pas réfrigérer ou congeler »
- Expression à éviter! « conserver à température ambiante »

#### **References:**

- ICH Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products.
- ICH Q1B: Stability testing: Photostability testing of new drug substances and products.
- ICH Q1E: Evaluation for stability data.
- WHO TRS – 953: Annex 2- Stability testing of API and finished pharmaceutical products.
- EMA Guideline: Guideline on declaration of storage conditions.
- General Notices of USP 37 – NF 32.

**Annexe A: Organigramme décisionnel pour l'évaluation des données relatives à période de contre-essais des substances médicamenteuses ou à la durée de conservation des produits médicamenteux (à l'exclusion des produits congelés)**

