



Études de stabilité des médicaments

Lncpp/cecomed 2010



I/ STABILITE D'UN MEDICAMENT

1. Définition selon les ICH :

« Aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité ».

II. 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, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits.

1- OBJECTIFS DES ETUDES DE STABILITE SUR PRINCIPE ACTIF:

- Définir la stabilité intrinsèque de la molécule,
- Identifier ses produits de dégradation,
- Établir une cinétique d'apparition des produits de dégradation,
- Mettre en place des techniques analytiques adaptées à leur détection et à leur quantification
- Prévenir certaines incompatibilités,
- Orienter le choix des méthodes de contrôle sur le produit fini,
- Orienter les conditions d'études de stabilité du produit fini,
- Déterminer la durée de validité et définir les conditions de stockage.

2- OBJECTIFS DES ETUDES DE STABILITE SUR LE PRODUIT FINI:

- Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule,
- Établir une cinétique d'apparition de ces produits de dégradation,
- Mettre en place des techniques analytiques capables d' identifier et de quantifier les produits de dégradation,
- Déterminer la durée de validité du produit et de définir les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.

**III- Conditions pour
lesquelles des études de
stabilité sont exigées :**

1- Cas du principe actif :

- Principes actifs nouveaux,
- Principe actif connu, obtenu par un procédé de synthèse nouveau,
- Modifications des spécifications du conditionnement primaire,
- Commercialisation sur une nouvelle zone climatique.

2- Cas du produit fini :

- Médicament nouveau,
- Modifications qualitatives ou quantitatives de la composition ,
- Modification 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.

**IV- PRESENTATION DES
DONNEES DE STABILITE
DANS LE DOSSIER
D'ENREGISTREMENT:**

IV-1 PROTOCOLE

- Description des lots d'étude,
- Type d'études (conditions de stress, accélérées, temps réel)
- Durée et conditions de conservation,
- Fréquence des épreuves,
- Spécifications,

IV-2 RAPPORT:

- Présentation des résultats,
- Justification des résultats obtenus,
- Méthodologie d'évaluation,
- Conclusion.

V- Types d'étude de stabilité:

- Etude dans des conditions de stress,
- Etude dans des conditions accélérées,
- Etude à long terme.

VI-1 Sélection des lots d'études PRINCIPE ACTIF:

- Principe actif nouveau: Minimum trois (03) lots taille pilote ,
- Principe actif connu: Minimum trois (03) lots taille pilote ou 02 lots de taille industrielle

VI-2 Sélection des lots d'études PRODUIT FINI:

- Formes conventionnelles contenant un principe actif stable Minimum deux (02) lots pilotes,
- Formes pharmaceutiques critiques ou contenant un principe actif instable minimum trois lots pilotes (03).

VII-1 CONDITIONS DE CONSERVATION PRINCIPE ACTIF:

:

- Propriétés du principe actif,
- Type d'étude à réaliser,
- Conditions climatiques de la zone de commercialisation.

Zones climatiques selon l'OMS

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

Cas des principes actifs à conserver dans des conditions générales:

ETUDES	Conditions de conservation	Durée minimale de l'étude à l'enregistrement
Long terme	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ $65 \% \pm 5\% \text{ HR}$	12 mois
Accélérées	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ $75 \% \pm 5\% \text{ HR}$	6 mois

Cas des principes actifs à conserver au réfrigérateur:

ETUDES	Conditions de conservation	Durée minimale de l'étude à l'enregistrement
Long terme	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	12 mois
Accélérées	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ $65 \% \pm 5\%$ HR	6 mois

Cas des principes actifs à conserver au Congélateur:

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

Cas des principes actifs à conserver à moins – 20°C

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

VII-2 DUREE ET CONDITIONS DE CONSERVATION DU PRODUIT FINI:

- Conditions de stabilité de la substance active,
- Nature de la forme pharmaceutique,
- Nature du matériaux de conditionnement primaire,
- Conditions climatiques de la zone de commercialisation,
- Type d'étude à réaliser.

Cas des produits médicamenteux destinés à être conservés dans des conditions générales:

Etudes	Conditions de stockage	Période minimale avant demande d'enregistrement	
		Principe actif connu	Principe actif nouveau
Temps réel	30°C ± 2°C et 65 % ± 5 % HR	6 Mois	12 Mois
Conditions accélérées	40°C ± 2°C et 75 % ± 5 % HR	6 Mois	6 Mois

Cas des produits médicamenteux (aqueux) contenus dans un conditionnement semi perméable:

Etudes	Conditions de stockage	Période minimale avant demande d'enregistrement	
		Principe actif connu	Principe actif nouveau
Temps réel	30°C ± 2°C 35 % ± 5 %	6 Mois	12 Mois
Conditions accélérées	40°C ± 2°C 25 % ± 5 %	6 Mois	6 Mois

Produits médicamenteux destinés à être conservés au réfrigérateur:

Etudes	Conditions de stockage	Période minimale avant demande d'enregistrement
Temps réel	5°C ± 3°C	12 Mois
Conditions accélérées	30°C ± 2°C 65 % ± 5 %	6 Mois

Produits médicamenteux destinés à être conservés au congélateur:

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

Cas des produits médicamenteux à conserver à moins – 20°C:

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

Fréquence des épreuves:

Etudes en temps réel	La première année	trimestrielleme nt
	La deuxième année	Semestrielleme nt
	Au delà	Annuellement
Etudes accélérées	0, 3 et 6 mois	

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.*

Etudes 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.

Etudes de stabilité en cours d'utilisation:

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.

Etudes 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 .

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 »



IX- Evaluation des résultats



Principe actif :

Une durée de validité provisoire de 24
mois

- 12 mois Long terme
- 6 mois en accélérée

 résultats conformes aux
spécifications.

Produits médicamenteux:

médicaments princeps:

la durée de validité provisoire proposée sera de 24 mois.

- 12 mois Long terme
- 6 mois en accélérée



résultats conformes aux spécifications.

Produits médicamenteux:

Médicaments génériques:

la durée de validité proposée sera de 12 mois

- 6 mois Long terme
- 6 mois en accélérée

 résultats conformes aux spécifications.

Produits médicamenteux:

Médicament ayant subi un transfert de site:

- Procédé de fabrication dûment validé,
- Étude de stabilité complète a été réalisée,
- Revalidation complète du procédé de fabrication sur le nouveau site,
- Étude comparative des études de stabilité en accélérée.

 Maintient de la durée de validité octroyée

Directives particulières:

- La durée de validité du produit fini ne devra en aucun cas dépasser celle de la substance active qui le constitue.
- La durée de validité d'un médicament générique ne devra en aucun cas dépasser celle du produit princeps

Engagement de mise en stabilité:

Lorsque les données de stabilité en temps réel ne couvre 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 principal de contrôler le produit pendant toute sa durée de validité et même au-delà afin de vérifier que celui-ci reste conforme aux spécifications.

Programme permanent de stabilité:

Produits concernés:

- Lots hors durée de validité,
- Intermédiaires,
- Vrac,
- 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.