

Stabilité des médicaments:

Plan :

- Définitions
- Facteurs influençant la stabilité des médicaments.
- Objectifs des études de stabilités
- Conditions pour lesquelles l'étude de la stabilité est exigée
- Méthodologie générale de l'étude de stabilité
- Estimation de la date de péremption
- Confirmation de la date de péremption
- Conclusion

Définitions:

Stabilité:

« La stabilité est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physique, microbiologique et biopharmaceutique dans des limites spécifiés, pendant toute sa durée de validité. »



ICH: international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals

- **Formes d'instabilités:**

- Dégradation chimique du PA qui induit une diminution de la concentration importante (supérieur à 5%).
- Dégradation chimique du PA induisant l'apparition de produits de dégradation supérieure au seuil permis .
- Changement dans les caractéristiques physiques ou organoleptiques.
- Contamination microbienne
- Diminution de la biodisponibilité (diminution ou disparition de l'action pharmacologique).

La date limite d'utilisation ou date de péremption :

« La date jusqu'à laquelle le médicament est censé rester conforme aux spécifications s'il est conservé correctement ».

- Cette date doit figurer en clair sur les conditionnements primaire et secondaire. Elle est précédée des mentions suivantes : « A UTILISER AVANT ... » ou « DATE LIMITE D'UTILISATION ... ».

Exemple : « A UTILISER AVANT Avril 2014 » signifie que le médicament sera valable jusqu'à fin Mars 2014 et ne pourra plus être utilisé le 1er Avril 2014.

Durée de validité : (ou durée de conservation)

« Durée pendant laquelle un médicament, s'il est convenablement stocké, est censé rester conforme aux spécifications. La durée de validité est déterminée par des études de stabilité pratiquées sur un certain nombre de lots. Elle est utilisée pour fixer la date limite d'utilisation de chaque lot.

Période d'utilisation :

« Période pendant laquelle une préparation reconstituée ou un médicament sous sa forme définitive contenu dans un récipient multidoses ouvert peuvent être utilisés ».

Facteurs influençant la stabilité des médicaments:

Les causes d'altération d'un médicament peuvent être attribuées à trois sortes de facteurs:

- Facteurs physiques
- Facteurs chimiques
- Facteurs biologiques

INTERNES

EXTERNES

Facteurs externes:

Les agents physiques:

Action de la température

Action de l'humidité

Action de la lumière

Action de la température:

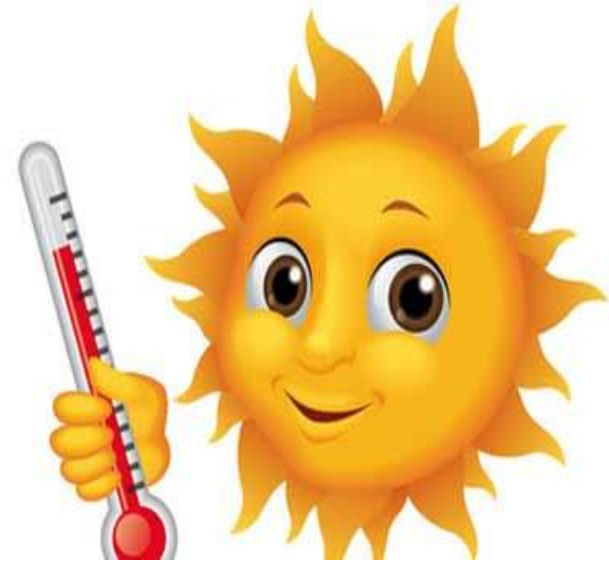
- le facteur de dégradation potentiel le plus actif et le plus permanent.

La **chaleur** peut:

- ✓ Catalyser les réactions chimiques.
- ✓ entraîner le développement des micro-organismes
- ✓ entraîner des modifications de l'état physique (dureté, viscosité, fusion des suppositoires, inversion de phase des émulsions....)

Le **froid** peut:

- ✓ Augmenter la viscosité
- ✓ Sursaturation (précipitation du PA ,croissance des cristaux des suspensions)



Action de l'humidité:

Elle peut agir par :

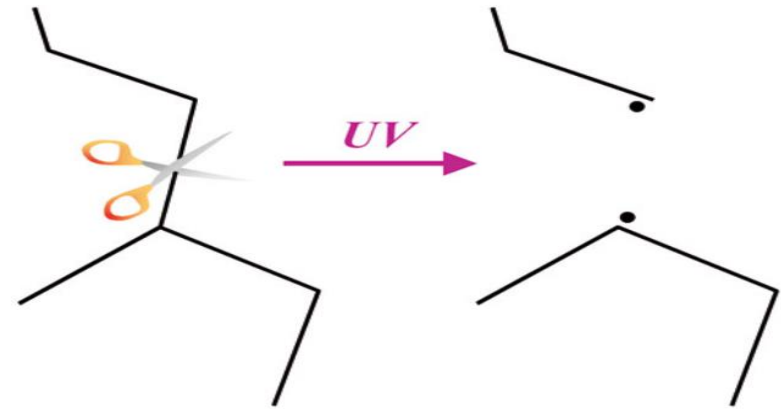
- ◆ *Hydrolyse*: pénicillines
- ◆ *Modification des caractères physiques* : dureté, friabilité...
- ◆ *Hydratation* : en atmosphère ambiante humide, certains composés s'hydratent par reprise d'eau (glycérine)
- ◆ déliquescence.
- ◆ Effervescence lente.
- ◆ Développement de micro-organismes (bactéries et moisissures).

Humidité relative faible :

- ◆ Perte en eau pour les formes liquides en conditionnement plastiques semi-perméable.
- ◆ Efflorescence .

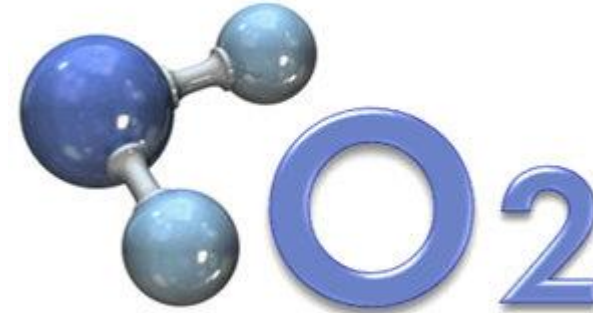


Action de la lumière :



- ▶ Une modification des caractères physiques et organoleptiques (coloration des solutions d'iodures par libération d'iode).
- ▶ Photo oxydation (réactions d'oxydo réduction, réarrangement des cycles, ou dépolymérisation).
- ▶ Formation de radicaux libres qui vont amorcer les réactions de dégradation.

L'oxygène :



- ▶ oxydation préférentielle de certains groupements (hydroxyles, hétérocycles aromatiques, groupement diène **des corps gras** insaturés ...) et **des vitamines**.

Agents biologiques:

Insectes

Bactérie/ champignons / levures

Enzymes



Autres facteurs :

▶ Les manipulations brutales :

Autoclavage,

Broyage,

Compression importante,

▶ les chocs et les vibrations lors du transport

Facteurs internes:

Systeme médicamenteux

- ▶ Les systèmes médicamenteux à entropie élevée sont moins stables .(émulsions , suspensions).

Interaction PA- Excipient :

Elles peuvent être de deux sortes :

- ▶ Interactions sans réactions chimiques directes avec les excipients mais qui peuvent être favorisées par ceux-ci. Il s'agit essentiellement de réactions d'hydrolyse, d'oxydation du PA.
- ▶ Interactions correspondant à des réactions chimiques covalentes entre PA-excipients prévisibles par rapport à la structure chimique du PA.

Interaction contenu-contenant :

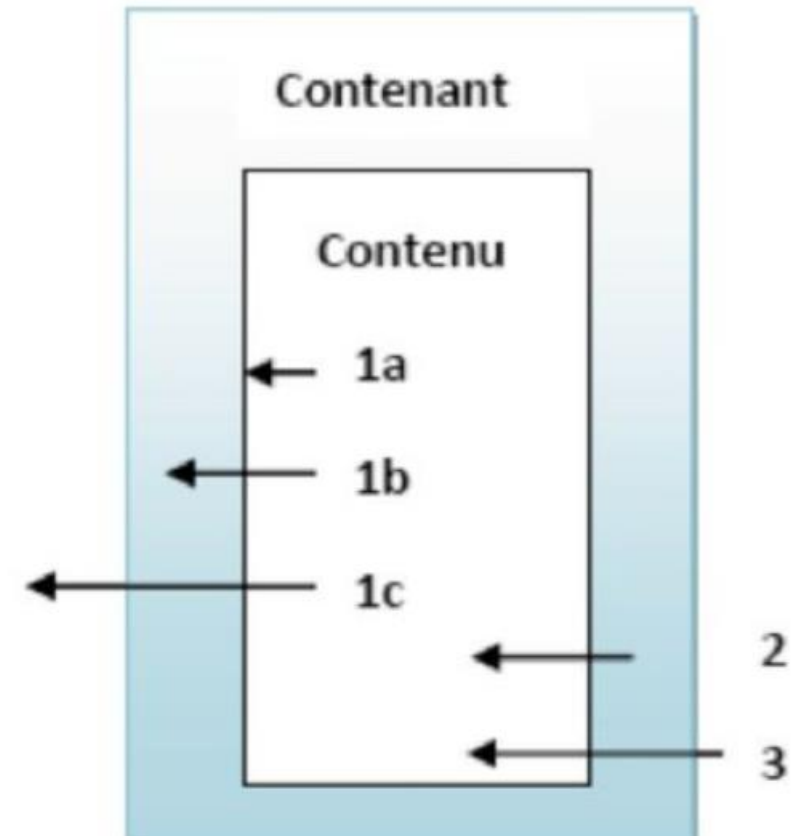
Identifiées , évaluées

1-Migration des composés de la formule vers l'article de conditionnement

- Adsorption du PA (1a)
- Absorption (1b)
- Perméation (1c)

2- Migration des composés de bas poids moléculaire du contenant vers le contenu:

- Extraction /Relargage (2)



Impuretés → Innocuité
Perte de produit → Efficacité

pH et stabilité :

- Les réactions d'hydrolyses sont très souvent dépendantes du pH
- Chercher toujours le pH de stabilité optimale.



Chiralité ou épimérisation :

Due à la présence dans sa structure d'au moins un carbone asymétrique (énantiomères)

la chiralité peut entraîner une conversion d'un énantiomère à un autre suite à :

- ▶ L'interaction de la molécule avec l'un des composants de la forme (solvant, impuretés du PA) ;
- ▶ Lors de la fabrication (température, force de compression...).

Sur le plan pharmacologique: on peut avoir une diminution de l'activité .

Polymorphisme :

- Modification des propriétés physicochimiques (solubilité, point de fusion)

Objectives des études de stabilités:

Sur le PA seul: étude de la réactivité du PA

- Déterminer la stabilité intrinsèque
- Déterminer les Produits de dégradation
- 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 conditions de stockage.

préformulation

En formulation:

- Étude de compatibilité PA-excipients, contenu - contenant.
- Appréciation différentielle de formules comparables

Sur le produit fini:

- Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule,
- Déterminer la durée de validité
- Déterminer les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.

Conditions pour lesquelles la stabilité est exigée:

- *Avant la commercialisation:*

Mise au point d'un nouveau médicament (innovant ou générique)

- Étude sur le PA seul
 - Étude de compatibilité PA-excipients
 - Compatibilité contenant-contenu
- } **Produit fini**

- *Apres commercialisation:*

- Changement post approbation:*

- Changement de site de fabrication.
 - Modification dans la composition, dans le procédé de fabrication ou dans les matériaux de conditionnement

- Dans le cadre du programme permanent d'étude de stabilité.*

Méthodologie :

Types d'études:

- Etudes de stress
- En conditions de dégradation accélérées
- En temps réel

Protocole de l'étude:

- Sélection des lots
- Fréquence des tests
- Conditions de conservation
- Spécifications
- Évaluation

Etudes de stress :

- Réalisés en phase de développement sur le PA seul et sur les formules provisoires.
- Elles sont dites « drastiques » ou « études de dégradation forcée » .

Conditions :

- ◆ Température : (50°, 60°,70°...)
- ◆ Humidité relative: > 75%
- ◆ Milieu oxydant (H₂O₂, air atmosphérique, O₂)
- ◆ Lumière : rayonnement UV et visible en absence ou en présence d'air ou d'oxygène.
- ◆ pH : soit en milieu acide (HCl 0,1N), soit en milieu basique (NaOH 0,1N) à chaud ou à froid.

But:

Connaitre le mécanisme de dégradation du PA (seul et dans la forme définitive)

Définir les produits de dégradation

Développer des méthodes analytiques de détection et de quantification de ces produits.

Justifier les conditions d'étude de stabilité ultérieures.

Durée:

14jours a trois mois

Indispensable à un développement pharmaceutique mais pas exigées par la réglementation.

Etudes en conditions de dégradation accélérées:

Etudes durant lesquelles le produit subit des conditions « difficiles » par rapport aux conditions habituelles de stockage.

But:

Ces conditions permettent :

- d'accélérer la vitesse de dégradation chimique ou de changements physiques d'un produit ;
- réduire la durée des études de stabilité permettant un gain de temps et d'argent ;

Conditions:

L'ICH définit comme conditions :

- Température $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
- Humidité relative $75\% \pm 5\%$

Durée :

6 mois

- Ces études accélérées sont exigées par la réglementation mais doivent être complétées par un troisième type d'études (en temps réel) pour confirmer la stabilité du produit.

Etudes en temps réel :

Réalisés dans des conditions climatiques identiques aux conditions climatiques du pays de commercialisation.

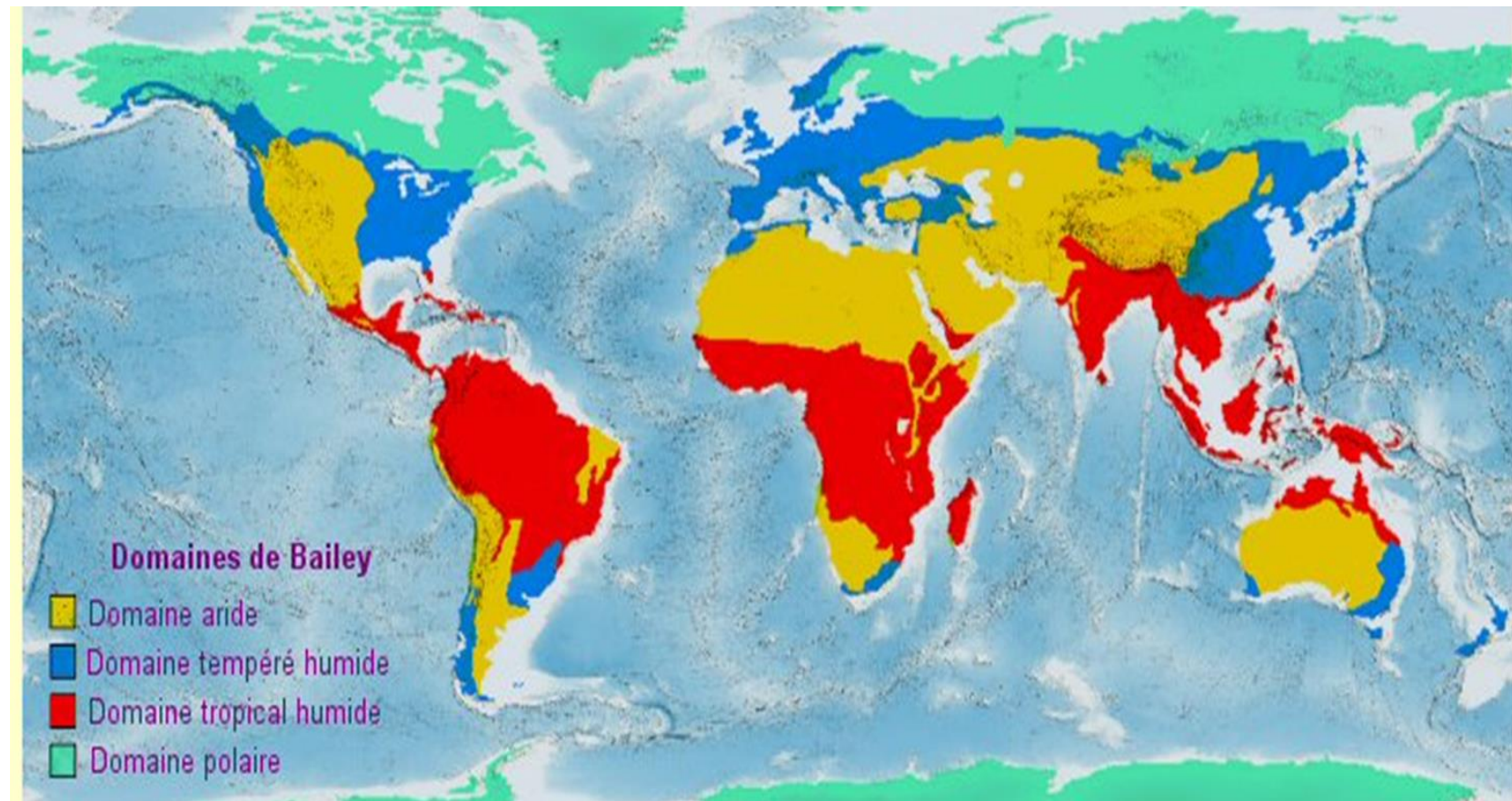
But:

- confirmer la durée de validité prédite ou la prolonger.

Conditions :

l'ICH divise le monde, en 04 zones climatiques:

- Zones climatiques



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

Durée: Période proposée

Protocole:

1- Taille et sélection des lots:

- Minimum(03) lots
- Minimum de taille pilote
- Même formulation, même conditionnement que les futurs lots industriels.

2- Fréquence des tests:

Etudes accélérées:

0, 3 et 6 mois

Etudes en temps réel:

- La 1^{ère} année : chaque 03 mois
- La 2^{ème} année : chaque 06 mois
- Au-delà : annuellement

3- les conditions de stockage:

Elles dépend de:

- ✘ Propriétés du principe actif
- ✘ Nature de la forme pharmaceutique, matériau de conditionnement primaire
- ✘ Type d'étude à réaliser
- ✘ Conditions climatiques de la zone de commercialisation.

ICH donne les différentes conditions de stockage pour le produit fini:

- Conditions générales
- Au réfrigérateur
- Au congélateur
- À $T < (-20^{\circ}\text{C})$
- Contenants imperméables
- Contenants semi-perméables

Conditions de conservations générales

ETUDES	Conditions de conservation	Durée minimale de l'étude à l'enregistrement
Temps réel	25°C ± 2°C 60 % ± 5% HR	12 mois
Accélérées	40°C ± 2°C 75 % ± 5% HR	6 mois

Conditions de conservation au réfrigérateur

ETUDES	Conditions de conservation	Durée minimale de l'étude à l'enregistrement
Long terme	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	6 ou 12 mois
Accélérées	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ $65 \% \pm 5\% \text{ HR}$	6 mois



Condition de conservation au congélateur

ETUDES	Conditions de conservation	Durée minimale de l'étude à l'enregistrement
Long terme	- 20°C ± 5°C	6 ou 12 mois



- **Contenants imperméables**

Etudes	Conditions de stockage	Période minimale avant demande d'enregistrement
Temps réel	25°C ± 2°C Taux d'humidité quelconque	6 ou 12 mois
Conditions accélérées	40°C ± 2°C Taux d'humidité quelconque	6 mois

- **Contenant semi imperméable**

Etudes	Conditions de stockage	Période minimale avant demande d'enregistrement
Temps réel	25°C ± 2°C 35 % HR	6 Mois OU 12 Mois
Conditions accélérées	40°C ± 2°C 25 % HR	6 Mois

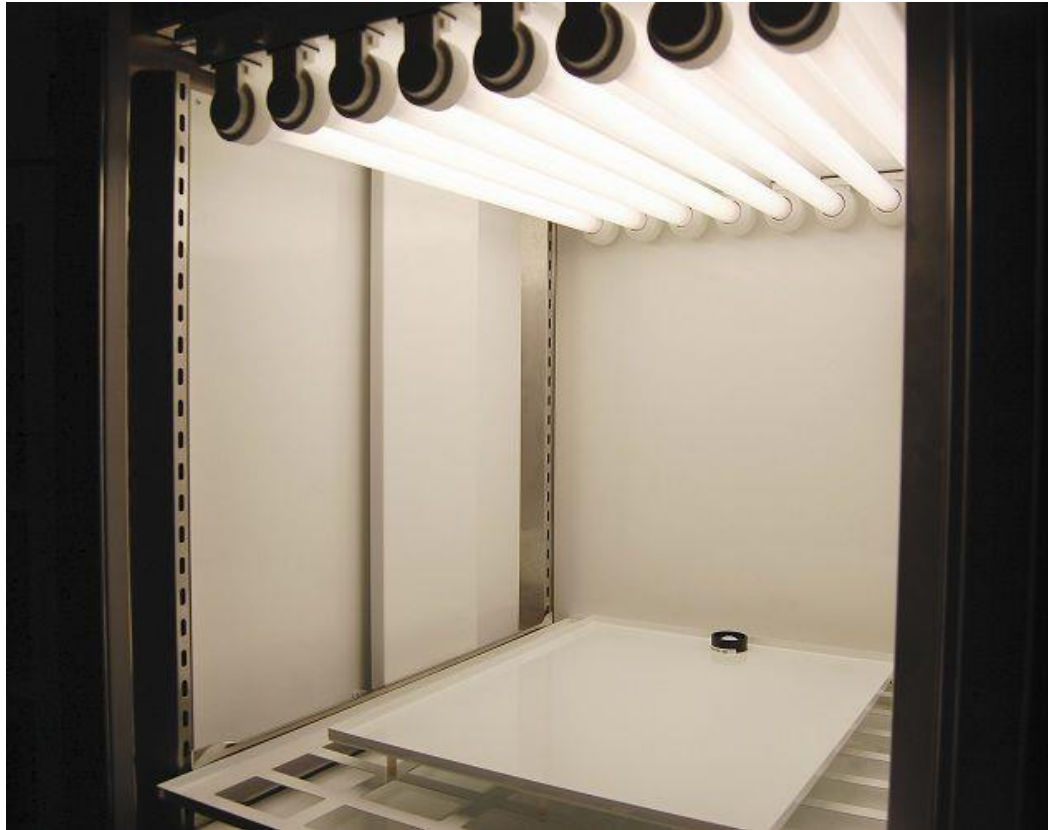
Armoires de stabilité



- **Monitoring**

Température

Humidité



- Essai de photostabilité:

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...).

- **SPÉCIFICATIONS:**

- Les tests portent sur toutes les caractéristiques du produit susceptibles de modifier sa qualité, sécurité ou son efficacité, à savoir :

- **Propriétés physiques :**

- | | |
|------------------|----------------|
| • aspect | -friabilité |
| • couleur | -limpidité |
| • désintégration | -viscosité |
| • dureté | -sédimentation |

■ Propriétés chimiques:

- Modification du pH.
- Teneur en PA.
- Taux des conservateurs.
 - Taux de produits de dégradations

■ Propriétés biopharmaceutiques :

- Taux et vitesse de dissolution

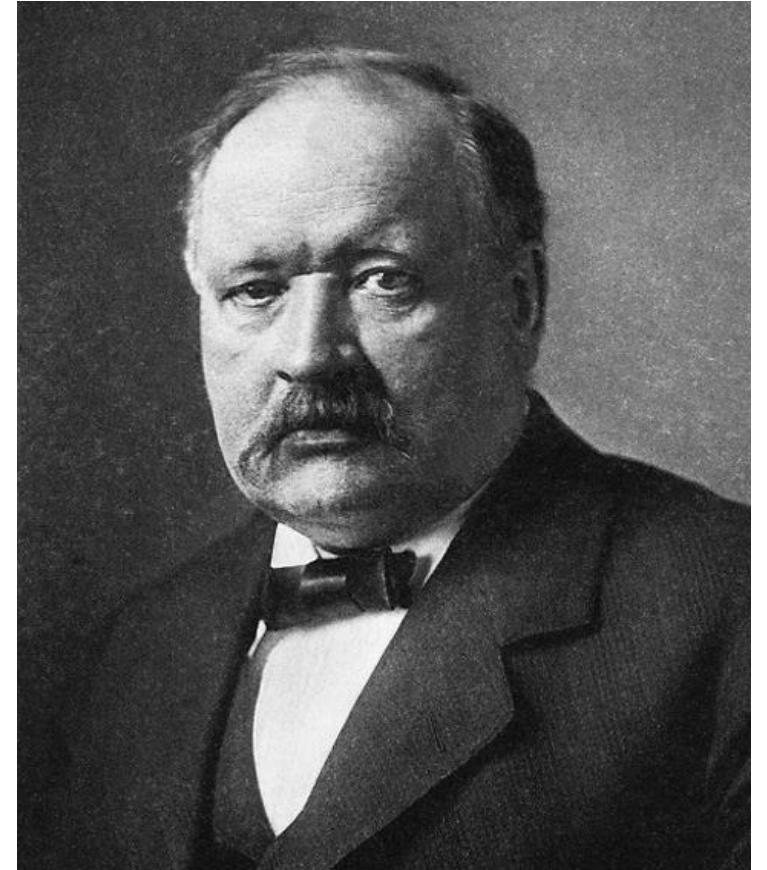
■ Propriétés microbiologiques :

- Propreté,
- Stérilité

Prévision de la date de péremption

Loi d'Arrhenius:

$$k = A.e^{\frac{-E_a}{RT}}$$



Svante August Arrhenius

Chimiste suédois , pionnier dans de nombreux domaines. Il reçoit le prix Nobel de chimie en 1903¹

Prévision de la date de péremption:

pour pouvoir prédire la durée de validité d'un médicament on doit suivre les étapes suivantes:

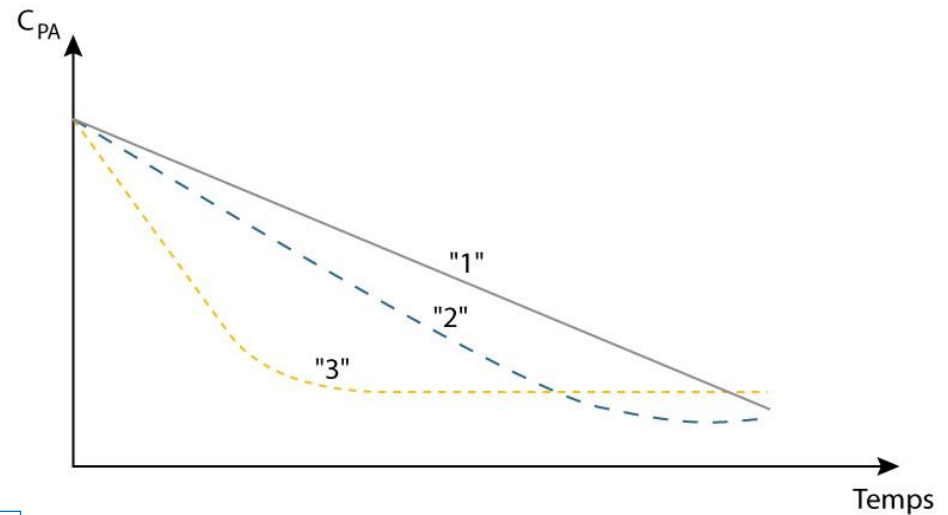
- Identification du mécanisme de dégradation du PA.
- Détermination de l'ordre de la réaction de dégradation.
- Évaluation de la variation de la vitesse en fonction de la température.
- Extrapolation de la vitesse de dégradation à température réelle en utilisant la loi d'Arrhenius
- Déduction de la durée de validité à $T = 25^{\circ}\text{C}$

1-Détermination de l'ordre de la réaction :

- ❖ Étude de l'évolution de la [PA] en fonction du temps et à T° constante
- ❖ Tracer la courbe [PA] =f (t)
- ❖ Plusieurs tracés sont possibles.

vitesse V est exprimée par l'équation suivante :

$$V = - dC/dt = K.C^n$$



dC : quantité de produit transformé dans l'intervalle de temps dt.

C : concentration au temps t de la substance active intact .

K : constante de vitesse, exprime la rapidité de la réaction de dégradation.

n : ordre de la réaction

ORDRE ZÉRO: (TRACÉ 1)

Si le graphe est une droite

- **n = 0** : $-dC/dt = K$ (constante)
- La vitesse de réaction est indépendante de la concentration de la substance étudiée : **V = constante = K pente de la courbe**

➤ En intégrant cette équation, on obtient l'équation du graphe **C=f (t)**, qui est une droite.

$$C = C_0 - Kt$$

$$K = C_0 - C / t$$

C₀ et **C** : concentration en PA aux temps (t₀) et (t).

K : constante de vitesse (pente de la droite)

ORDRE 1: 2^{ème} tracé (asymptote)

Si le graphe prend une allure asymptotique

➤ la vitesse de dégradation est importante au départ puis elle décroît avec la diminution de la concentration.

$$n=1 \quad \Rightarrow \quad -dC/dt = K.C$$

➤ En intégrant cette équation, on obtient l'équation de l'asymptote :

$$C = C_0 \cdot e^{-Kt}$$

➤ En exprimant cette équation en logarithme, on obtient une droite de pente K.

$$\text{Log } C = -(Kt/2.303) + \log C_0$$

$$K = (\log C_0 - \log C) \cdot 2,303/t$$

ORDRE 2 : (3eme tracé)

Si le graphe est une hyperbole:

➤ Dans ce type de réaction, deux molécules sont impliquées dans le processus de dégradation (exemple : interaction entre PA et excipient).

$$-dC/dt = K.C^2$$

➤ La vitesse de dégradation est fonction du carré de la concentration en PA.

➤ En intégrant l'équation précédente, on obtient l'équation de l'hyperbole

$C = f(t)$.

$$1/C = -Kt + 1/C_0$$

$$K = (1/C_0 - 1/C)/t$$

On s'assure qu'une réaction est d'ordre 2, en vérifiant si le graphe $1/C$ en fonction du temps est bien une droite : $1/C = f(t)$, de pente K

2/ Détermination de la constante de vitesse de dégradation à 25°C

(K_{25}):

- Exposer le médicament à des températures élevées (40°, 50°, 60°, 70°...)
- Déterminer à chaque température la constante de vitesse de dégradation
- En se basant sur la loi d'ARRHENIUS on peut tracer la courbe $\log K = f(1/T)$

$$K = A e^{-E_a/RT}$$

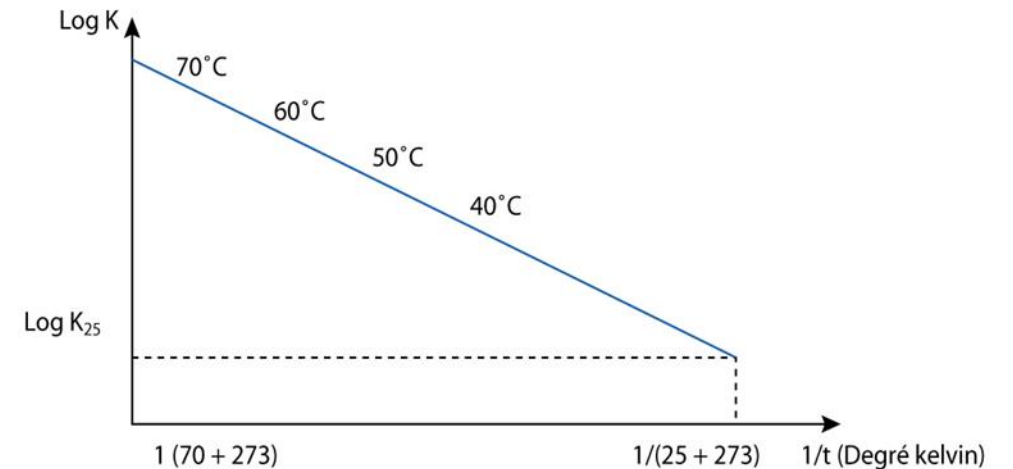
$$\log K = \log A - E_a/2,303 RT$$

A: constante

E_a : énergie d'activation

T: température absolue en degré kelvin

R constante des gaz parfait



3- ESTIMATION DE LA DURÉE DE VALIDITÉ:

➤ A partir de la constante de vitesse de dégradation estimée K_{25} , et selon l'ordre de réaction de dégradation, la durée de conservation D du médicament est calculée comme suit :

❖ Si la réaction est d'ordre 0 : $D = X C_0/100.K_{25}$

❖ Si la réaction est d'ordre 1 : $D = (2,303/K_{25}) .\text{Log} (100/100 - X)$

❖ Si la réaction est d'ordre 2 : $D = (X/100 - X) (1/C_0.K_{25})$

X : étant la chute du titre en principe actif.

➤ Cette date de validité provisoire doit être confirmée par des études en temps réel.

Confirmation de l'estimation de la date de péremption

- Étude en temps réel et en conditions de dégradation accélérée:

Études formelles

6 mois en conditions accélérée

12 mois en temps réel

} 24 mois de durée de validité



Engagement de poursuite des étude de stabilité.