

STABILITÉ DES MÉDICAMENTS

Présenté par D^r CHIKH

PLAN DU COURS:

I- DÉFINITIONS

II- OBJECTIFS DES ÉTUDES DE STABILITÉ

III-FACTEURS INFLUENÇANT LA STABILITÉ

IV. CONDITIONS POUR LESQUELLES DES ÉTUDES DE STABILITÉ SONT EXIGÉES

V- TYPES D'ÉTUDES DE STABILITÉ

VI. PROTOCOLE D'UNE ÉTUDE DE STABILITÉ

VII- PRÉDICTION DE LA DURÉE DE VALIDITÉ

I- DÉFINITIONS:

1-STABILITÉ D'UN MÉDICAMENT

Selon l'**ICH**:

« L'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés **chimiques, physiques, microbiologiques** et **biopharmaceutiques** dans les limites spécifiés, pendant toute sa durée de validité. »

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

Un médicament devient instable dans les cas suivants:

- ❑ Perte en PA > 5%.
- ❑ Produits de dégradation > limites spécifiées.
- ❑ Changement des caractères organoleptiques.
- ❑ Changement du pH.
- ❑ Test de dissolution non conforme.
- ❑ Altération de la qualité microbiologique.

2- DATE LIMITE D'UTILISATION OU DATE DE PEREMPTION :

- C'est 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 : « à utiliser avant... » ou « date limite d'utilisation... ». « date de péremption... »

II-OBJECTIFS DES ÉTUDES DE STABILITÉ:

1.SUR LE PA SEUL:

- Déterminer la stabilité intrinsèque
- Déterminer les Produits de dégradation
- Déterminer la durée de validité et conditions de stockage.
- Orienter le choix des méthodes de contrôle sur le produit fini,
- Orienter les conditions d'études de stabilité du produit fini.

2. 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.

III-FACTEURS INFLUENÇANT LA STABILITÉ DES MÉDICAMENTS:

Facteurs Extrinsèques

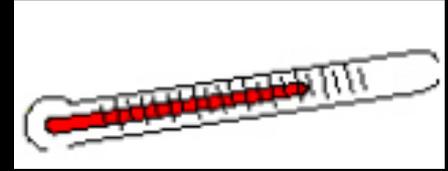
- La température
- L'humidité
- l'oxygène
- La lumière
- Autres facteurs

Facteurs Intrinsèques

- Système médicamenteux
- Interactions PA-excipients
- Interactions contenant-contenu
- pH
- Chiralité
- Polymorphisme

1- FACTEURS EXTRINSÈQUES:

■ LA TEMPÉRATURE:



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

■ La chaleur peut:

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

■ Le froid peut:

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

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 (glycéline).
- ◆ 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 .

L'OXYGÈNE :

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

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.

AUTRES FACTEURS :

- ▶ La contamination microbienne pendant la fabrication
- ▶ Les manipulations brutales :
 - Autoclavage,
 - Broyage,
 - Compression importante,
- ▶ les chocs et les vibrations lors du transport

2- FACTEURS INTRINSÈQUES :

SYSTÈME MÉDICAMENTEUX ET ÉTAT PHYSIQUE DU MILIEU):

- ▶ Les systèmes médicamenteux à entropie élevée sont moins stables .(émulsions , suspensions).
- ▶ les formes sèches sont le plus souvent stables par rapport aux formes liquides.

INTERACTION PA-EXCIPIENTS :

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 :

- Adsorption du PA
- Absorption
- La perméation

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

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 pharmacologique.

POLYMORPHISME :

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

IV. CONDITIONS POUR LESQUELLES DES ÉTUDES DE STABILITÉ SONT EXIGÉES :

• EN AMONT DE LA COMMERCIALISATION:

mise au point
médicament

{
-Princeps
-Générique

=> Pour obtenir l'**AMM**

• EN AVAL DE LA COMMERCIALISATION:

→ changements

{
site fabrication,
formule,
procédé de fabrication,
conditionnement primaire.

→ Prolongation de la durée de validité

V- TYPES D'ÉTUDES DE STABILITÉ :

1- 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.

2- ETUDES EN TEMPS ACCÉLÉRÉES :

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

- ◆ 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 ;

- ◆ 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.

3-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.

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

❖ Zones climatiques selon l'ICH:

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

L'Algérie est un pays appartenant à la zone II

VI. PROTOCOLE D'UNE ÉTUDE DE STABILITÉ:

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 $T < (-20^{\circ}\text{C})$
 - Conteneurs imperméables
 - Conteneurs semi-perméables

❖ Cas produits finis à conserver dans des conditions 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

4- MATÉRIEL ET ÉQUIPEMENTS DE STOCKAGE:

- Essais temps réel: -Echantillothèques sans équipements spécifiques
- Essais accélérés:
- -Armoires de stabilité (étuves)
-Réfrigérateurs thermo statés)

Enceinte climatique



5- MÉTHODES D'ANALYSE:

Elles doivent être validées

{
Spécifiques
Sensibles
Exactes
Reproductibles

6- 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

7-EVALUATION DES RÉSULTATS

Princeps:

- **12** mois en temps réel
 - **6** mois en accélérée
- } durée de validité provisoire de **24 mois + Engagement**

Générique:

- **6** mois en temps réel
 - **6** mois en accélérée
- } durée de validité provisoire de **24 mois + Engagement**

VII- PRÉDICTION DE LA DURÉE DE VALIDITÉ: Loi d'ARRHÉNIUS:

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

- Détermination de l'ordre de la réaction de dégradation.
- Evaluation 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.

La vitesse V est exprimée par l'équation suivante :

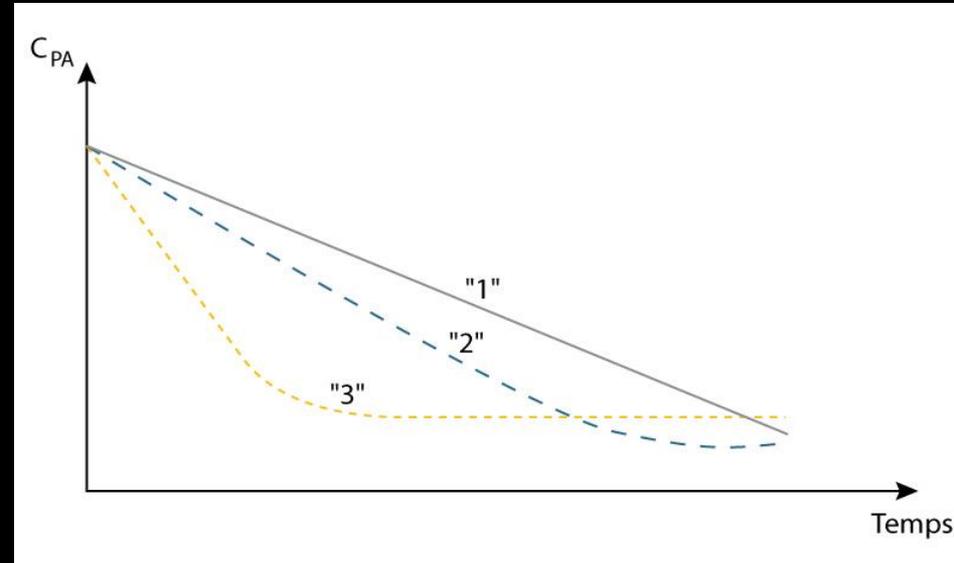
$$V = - dC / dt = K . C^n$$

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

C : concentration au temps t de la substance active.

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

n : ordre de la réaction



•ORDRE ZÉRO: (TRACÉ 1)

➤ Si $n = 0$: $- dC / dt = K$ (constante)

➤ La vitesse de réaction est indépendante de la concentration de la substance étudiée : $V = \text{constante} = K$ pente de la courbe

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

$$C = C_0 - K t$$

C_0 et C : concentration en PA aux temps (t_0) et (t) .

K : constante de vitesse (pente de la droite)

ORDRE 1: 2^{eme} tracé (asymptote)

➤ 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.

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

ORDRE 2 : (3eme tracé)

➤ 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
 $C = f(t)$.

$$1/C = -K t + 1/ C_0$$

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:

$$\log K = f(1/T)$$

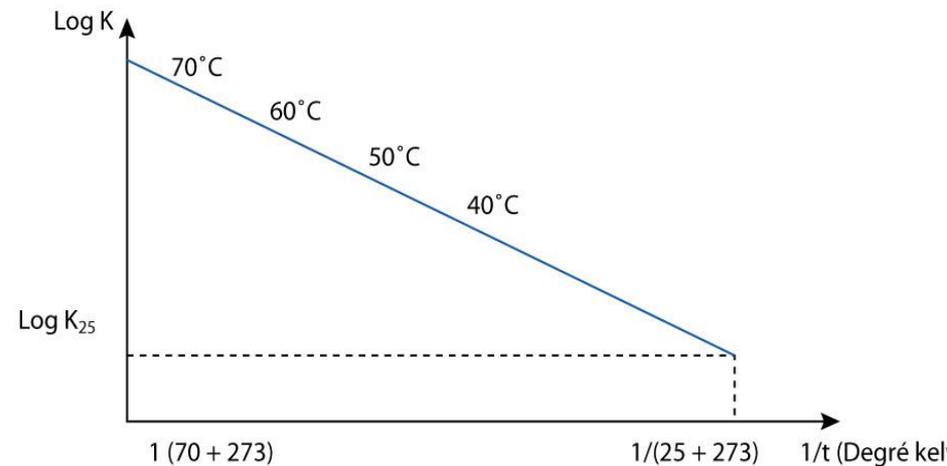
$$K = A e^{-E_a/RT} \Rightarrow \log K = \log A - E_a/2,303 RT$$

A: constante

E_a : énergie d'activation

T: température absolue en 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 : $D = X C_0 / 100 \cdot K_{25}$

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

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

X : étant la chute du titre en principe actif.

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

MERCI DE VOTRE
ATTENTION

EXAMPLE

An ophthalmic solution of a mydriatic drug at 5 mg/mL exhibits first-order degradation with a rate of 0.0005/day. How much drug will remain after 120 days, and what is its half-life?

$$\ln C = -(0.0005/\text{day})(120) + \ln(5 \text{ mg/mL})$$

$$\ln C = -0.06 + 1.609$$

$$\ln C = 1.549$$

$$C = 4.71 \text{ mg/mL}$$

$$t_{1/2} = 0.693/0.0005/\text{day}$$

$$t_{1/2} = 1,386 \text{ days}$$

how long will it take for the drug to degrade to 90% of its original concentration?

$$90\% \text{ of } 5 \text{ mg/mL} = 4.5 \text{ mg/mL}$$

$$\ln 4.5 \text{ mg/mL} = -(0.0005 / \text{day})t + \ln(5 \text{ mg/mL})$$

$$t = \frac{\ln 4.5 \text{ mg/mL} - \ln 5 \text{ mg/mL}}{-0.0005 / \text{day}}$$

$$t = 210 \text{ days}$$