



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2020

n°38

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le **12 Juin 2020** par

M. DURAFOUR Pierre-Antoine

Né le 28 Juin 1993

à Saint-Etienne (42)

**L'IMPORTANCE DES ETUDES DE STABILITE DANS LE DOMAINE
PHARMACEUTIQUE :
QUALITE, REGLEMENTATION ET PROCESSUS GENERAL**

JURY

M. LOMBERGET Thierry, Professeur des Universités

Mme. PARIS Dominique, Responsable du Laboratoire de Contrôle Qualité de Mylan

M. ETTOUATI Laurent, Maitre de Conférences des Universités - HDR

M. BLAHA Didier, Maitre de Conférences des Universités – HDR

M. MOUNSEF Freddy, Pharmacien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Fabrice VALLEE
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHEMIE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

- Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
- Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
- Madame Anne DENUZIERE (MCU)
- Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
- Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
- Monsieur Wael ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

- Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
- Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
- Madame Françoise FALSON (Pr)
- Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
- Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
- Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
- Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
- Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
- Madame Giovanna LOLLO (MCU)
- Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
- Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

- **BIOPHYSIQUE**

- Madame Laurence HEINRICH (MCU)
- Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
- Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
- Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (Pr)
- Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

- Madame Valérie SIRANYAN (Pr)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

- Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
- Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
- Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

- Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

- Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
- Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
 Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
 Monsieur Vincent GROS (MCU - enseignant contractuel temps partiel)
 Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
 Madame Pascale PREYNAT (MCU - enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
 Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
 Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
 Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
 Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
 Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
 Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
 Madame Christelle MARMINON (MCU)
 Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
 Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
 - **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
 Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
 Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
 Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
 Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
 - **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
 Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
 Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
 Madame Isabelle KERZAON (MCU)
 Monsieur Serge MICHALET (MCU)
 - **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
 Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
 Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
 Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
 Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
 Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
 Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
 Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)
 Madame Delphine HOEGY (AHU)
- Monsieur Florian VAUTRIN (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
 Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
 Madame Léa PAYEN (PU-PH)
 Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**
 - Monsieur Christian BARRES (Pr)
 - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 - Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
 - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU - PH)
 - Monsieur Michel TOD (PU – PH)
 - Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
 - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
 - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 - Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
 - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
 - Monsieur Olivier CATALA (Pr - enseignant contractuel temps partiel)
 - Madame Anne INIGO PILLET (MCU - enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
 - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
 - Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
 - **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 - Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
 - Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
 - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
 - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
 - **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
 - Madame Florence MORFIN (PU – PH)
 - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (Pr)
 - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
 - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
 - Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
 - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
 - **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
 - Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
 - Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 - Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)
- Madame Camille LOURS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)
Monsieur Alexandre JANIN (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU- enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU- enseignant contractuel temps partiel)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

Remerciements

A l'ensemble des membres constituant mon jury de thèse

A Monsieur Thierry LOMBERGET, c'est un honneur de vous avoir comme Président de ce jury de thèse. Je suis très fier que vous ayez accepté de m'accompagner et de me présider pour cette aventure après m'avoir déjà encadré lors de la présentation de mon mémoire 5AHU. Je vous manifeste ainsi ma satisfaction d'avoir pu compter sur vous tout au long de mon cursus de Pharmacie et de vous avoir eu à mes côtés lors des grandes échéances qui ont comptées pour moi.

A Madame Dominique PARIS, vous m'avez accordé votre confiance dès que je vous ai parlé de mon projet de thèse. Je vous remercie d'avoir été ma directrice de thèse, de m'avoir guidé grâce à vos précieux conseils et je vous dis encore merci pour votre aide très importante. Je vous témoigne mon profond respect et ma plus grande gratitude.

A Messieurs Didier BLAHA et Laurent ETTOUATI, je suis très content que vous ayez acceptés de faire partie de mon jury de thèse. Je voudrai vous remercier pour l'intérêt porté à mon travail et également pour vos cours, vos conseils bienveillants et votre accompagnement durant mes 6 années d'études à l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

A Monsieur Freddy MOUNSEF, Pharmacien Hospitalier, que j'ai connu au cours de ma 5^{ème} année hospitalo-universitaire. Je le remercie grandement, ce fut un privilège de bénéficier de la pédagogie d'une telle personne au cœur de mon cycle universitaire. Je suis très satisfait de conclure ce dernier avec sa présence dans mon jury de thèse. Je lui assure donc ma plus grande estime.

A ma famille

A mon père, pour son soutien sans faille, pour notre complicité sportive et pour tout son amour.

A ma mère, sans qui je ne serai pas là aujourd'hui, qui a toujours cru en moi et qui m'a toujours soutenu.

A Camille, mon âme sœur, ma « presque » jumelle dont je suis très fier et à Germain, mon beau-frère, avec toute mon affection.

A mes grands-parents, pour leur amour et leur tendresse et à Mamie Danielle, partie bien trop tôt, qui de là-haut est j'espère très fière de moi.

A mes oncles et tantes, que je rejoins dans le corps scientifique avec une grande fierté.

A Romain et Pauline, à Manon et Lounis, à Alice et Matthias, à Quentin et Julie, à Cécile et à Justine, pour notre complicité depuis 27 ans.

Merci à tous. Je vous aime.

**Aux personnes qui m'ont accompagnés tout au long de mes années
d'études**

Je voudrai témoigner ma reconnaissance à tous les professeurs que j'ai pu croiser pendant ma formation à l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon 1. Ils m'ont permis d'acquérir les compétences que je possède et c'est grâce à eux que je peux mettre en œuvre ces compétences quotidiennement. Merci à vous.

J'aimerais aussi remercier le personnel de Mylan qui m'a permis d'intégrer et de comprendre le monde professionnel au sein de l'entreprise à Châtillon-sur-Chalaronne notamment Madame Claire JACQUET pour toutes les informations qu'elle m'a apportée, pour les conseils qu'elle m'a donnée, pour son suivi et pour sa patience au cours de mon année d'alternance. D'autre part, je souhaite remercier grandement Mesdames Delphine DEBOURG, Françoise MONNERET, Monique THEBAULT et Murielle PEILLON pour avoir répondu à plusieurs de mes questions, pris du temps pour m'aider dans certaines tâches et dont la présence à mes côtés a été très bénéfique tout au long de mon apprentissage.

Un grand merci également à toutes les personnes de la Pharmacie de l'Hôpital Nord de Saint-Etienne : à Monsieur Gwenaël MONNIER, à Madame Laetitia GRATALOUP, à Madame Jihen BOUSSETTA, à Madame Elise CLAVIER, à Monsieur Yannick Thivel, à

Nathalie et à Irène. Ces 6 mois passés en votre compagnie reste comme l'un des meilleurs passages de ma vie grâce à vos rires et le bonheur que vous amenez chaque jour en venant faire votre travail. Je vous remercie tous du fond de mon cœur.

A tous mes amis

A Antoine et Marine, à Jean-Marc et Annie, à Isabelle et Philippe, à Victor et Arthur, à Yves et Brigitte, ma deuxième famille. Merci d'être à mes côtés. Vous comptez énormément pour moi.

A mon équipe, la « Team Autrichienne », composée de Alex, Angélique, Matthieu, Camille, Caroline, Tom, Loïs, Laurine, Steffi, Sid et Marion : merci pour votre bonne humeur, merci pour ces fous rires et merci pour toutes ces soirées passées avec vous.

Au CHUSE, merci à Florian et Benjamin pour ces heures passées à réviser le CSP, merci à Florian et Thomas, pour ces heures passées près de la machine à café, merci à Léo et Tom pour ces heures passées en temps qu'externe avec vous. Merci le CHUSE pour ces grands moments de rigolades.

A mes amis du lycée et de la PACES, Matthieu, Mathieu, Chloé, Sarah et Benjamin, qui m'ont accompagnés sur mon trajet depuis maintenant une dizaine d'années. Merci pour votre soutien et pour tous ces moments passés ensemble.

A Alexandre Canard, merci pour tout, merci d'avoir souffert avec moi pour l'OL et surtout merci pour tous ces rires partagés avec toi.

A mes amis strasbourgeois, Elodie, Martin, Yann, Paul, Yoann, Gauthier, Elise, Axelle, Kalina, Loïc, Margot, merci pour les soirées Barberousse et merci pour nos parties de rigolade. Merci à tous de m'avoir fait découvrir cette magnifique ville ainsi que la Meinau. Je vous adore, ne changez surtout pas.

A Sam' le Gervais, futur golfeur en prévision, merci pour ta présence.

A Jelle, l'Amstellodamois, un grand merci pour t'avoir connu.

Merci à vous tous pour ces moments que j'ai pu avoir avec chacun d'entre vous depuis 27 ans et, je l'espère pour les prochaines 27 années puis encore de nouveau 27 ans. Merci.

Table des matières

Remerciements	7
Table des matières.....	10
Table des figures.....	13
Table des tableaux	14
Liste des annexes.....	15
Liste des abréviations et acronymes	16
Introduction	18
I/ Pourquoi réaliser des études de stabilité ?	21
II/ Notions liées à la Qualité	23
1. Le Système Qualité Pharmaceutique	24
2. La Qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	26
3. La Qualité au laboratoire de contrôle.....	28
4. La Qualité du médicament	28
5. Les Bonnes Pratiques de Préparation hospitalières.....	30
III/ Exigences réglementaires.....	31
1. ICH Q1	32
1.1. ICH Q1A (R2) – Stability Testing of New Drug Substances and Products.....	32
1.2. ICH Q1B – Stability Testing : Photostability Testing of New Drug Substances and Products	33
1.3. ICH Q1C – Stability Testing for New Dosage Forms	36
1.4. ICH Q1D - Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products	36
1.5. ICH Q1E – Evaluation for Stability Data	38
1.6. ICH Q1F - Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV	39
2. Guide stabilité de l'OMS	40
3. “Guideline on declaration of storage conditions in the product information of medical products and for active substances” de l'EMA.....	40
IV/ Facteurs d'instabilité des médicaments	42
1. Facteurs extrinsèques	43
1.1. La température	43
1.2. L'humidité.....	43
1.3. L'oxygène	44
1.4. La lumière	44
1.5. L'instabilité microbiologique.....	45
1.6. Autres facteurs extrinsèques	45
2. Facteurs intrinsèques.....	46
2.1. Le système médicamenteux	46
2.2. Les interactions contenant – contenu	46
2.3. Le pH	47
2.4. Le polymorphisme	47
3. Conditions de stockage	47
4. Exemples de médicaments instables	48

V/ Processus général sur les études de stabilité des médicaments	53
1. Objectifs et conditions des études de stabilité	53
2. Conception des études de stabilité	54
2.1. Etudes de stress.....	54
2.2. Etudes en conditions accélérées.....	55
2.3. Etudes en temps réel.....	55
3. Types d'études de stabilité	55
3.1. Etudes OGS	57
3.2. Etudes ICH	57
3.3. Etudes spécifiques.....	58
4. Processus de gestion des études de stabilité	59
4.1. Protocole d'une étude.....	61
4.2. Mise en place d'une étude de stabilité	61
4.3. Suivi des échéances.....	64
4.4. Spécifications et contrôles	65
4.4.1. Les tests universels	66
4.4.2. Les tests spécifiques	67
4.5. Evaluation des résultats.....	68
4.6. Rapport d'une étude.....	69
VI/ Exemple d'une étude de stabilité en industrie pharmaceutique	71
1. Informations principales.....	72
1.1. Nom de l'étude	72
1.2. Conditions de stockage.....	72
1.3. Type d'étude	72
1.4. Numéro de lot IM de l'échantillon	72
1.5. Numéro de lot PF de l'échantillon.....	73
1.6. Echéances.....	73
1.7. Tests et critères d'acceptation	73
2. Autres informations	73
2.1. Référence des données.....	73
2.2. Présence ou non d'investigation et/ou d'incidence	74
2.3. Conformité ou non conformité des résultats	74
2.4. Dates et paraphes	74
3. Contrôles physico-chimiques et microbiologiques.....	74
3.1. Apparence.....	75
3.2. Pureté	75
3.3. Dosage	76
3.4. Uniformité de masse.....	77
3.5. Dissolution.....	77
3.6. Limites microbiennes.....	78
4. Conclusion de l'étude	79
VII/ Revue Annuelle Qualité du Produit	79
1. Référentiels réglementaires de base	79
1.1. Bonnes Pratiques de Fabrication	80
1.2. ICH Q7.....	80
1.3. ICH Q10.....	81
1.4. BPF Canadienne.....	81
1.5. GMP 21 CFR, PART 211.180 (FDA)	82
2. Objectif.....	83
3. Contenu de la RAQP	83
VIII/ Les études de stabilité des médicaments à l'hôpital	86
1. Méthodologie générale.....	87

2. Analyses à réaliser en fonction des formes pharmaceutiques	87
3. Stabilité microbiologique des préparations.....	90
4. Interprétation des résultats.....	92
5. Exemples de préparations non stabilisées	94
Conclusion.....	96
Bibliographie	98
Annexes.....	102

Table des figures

Figure 1 : Structure du CTD.....	20
Figure 2 : Dessin représentant la perception de la Qualité.....	24
Figure 3 : Logigramme de décision pour l'essai de photostabilité des médicaments.....	34
Figure 4 : Chambre de test de photostabilité pour l'industrie pharmaceutique.....	35
Figure 5 : Exemple d'une enceinte climatique utilisée lors des études de stabilité.....	56
Figure 6 : Les différentes étapes du processus des études de stabilité des médicaments.....	60
Figure 7 : Exemple d'une étiquette lors de la mise en place d'une étude de stabilité.....	62
Figure 8 : Schéma résumant la mise en place d'une étude de stabilité.....	64
Figure 9 : Résumé du programme du suivi annuel des études de stabilité.....	70
Figure 10 : Appareil HPLC.....	76
Figure 11 : Appareil de dissolution à palettes tournantes.....	78
Figure 12 : Liste des 12 éléments à inclure au sein de la RAQP.....	85
Figure 13 : Réalisation d'un logigramme pour interpréter les résultats d'une étude de stabilité d'une préparation en solution.....	92
Figure 13bis : Réalisation d'un logigramme pour interpréter les résultats d'une étude de stabilité d'une préparation en solution.....	93
Figure 14 : Résumé des étapes constituant le processus d'une étude de stabilité à l'hôpital.....	95

Table des tableaux

Tableau 1 : Exemple de conception d'une étude de bracketing.....	37
Tableau 2 : Exemple de conception d'une étude de matrixing sur des points de temps pour un produit présentant deux dosages	38
Tableau 3 : Présentation des conditions de stockage pour la réalisation des études de stabilité des produits finis dans un cas général.....	48
Tableau 4 : Résultats obtenus après 6 mois de stockage à 40°C/75% HR.....	51
Tableau 5 : Résultats obtenus après 6 mois de stockage à 25°C/60% HR.....	52
Tableau 6 : Tableau de résultat de l'étude de stabilité BETA/24/OGS/14/A.....	71
Tableau 7 : Critère d'acceptation pour la qualité microbiologique des substances non stériles à usage pharmaceutique	78
Tableau 8 : Contrôles à faire en fonction de la forme galénique de la solution	89

Liste des annexes

Annexe 1 : Table of stability conditions for World Health Organisation member states by region

Annexe 2 : Guideline on declaration storage conditions in the product information of medicinal products and for active substances

Annexe 3 : General guidance on hold-time studies

Liste des abréviations et acronymes

AC : Article de Conditionnement

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BPP : Bonnes Pratiques de Préparations hospitalières

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CQ : Contrôle Qualité

CSP : Code de la Santé Publique

CTD : Common Technical Document

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

GMP : Good Manufacturing Practices

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

HR : Humidité Résiduelle

ICH : International Council of Harmonisation

IM : InterMédiaire de fabrication

ISO : International Standard Organisation/Organisation Internationale de Normalisation

LIR : Laboratory Investigation Report

MP : Matières Premières

OGS : On Going Stability

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OOS : Out Of Specification

PA : Principe Actif

PD : Produits de Dégradation

PF : Produit Fini

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RAQP : Revue Annuelle Qualité Produit

RI : Rapport d'Incidence

SOP : Standard Operating Procedures

TAMC : Total Aerobic Microbial Count

TYMC : Total Yeasts/Molds Count

USP : United States Pharmacopeia

Introduction

La spécificité des produits de santé repose sur trois grands attributs : Qualité, Efficacité et Sécurité. En effet, tout au long du cycle de vie d'un médicament, ces trois propriétés permettent d'atteindre les différents objectifs (établir un diagnostic, prévenir ou guérir) fixés par le Code de la Santé Publique (CSP).

Pour cela, l'industrie pharmaceutique dispose maintenant de nombreuses règles et de guides qui permettent de structurer et de cadrer toutes les activités autour du médicament notamment grâce aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). En Europe, ce sont les BPF qui constituent le principal référentiel en comprenant neuf chapitres :

- Chapitre 1 = Système Qualité Pharmaceutique
- Chapitre 2 = Personnel
- Chapitre 3 = Locaux et matériel
- Chapitre 4 = Documentation
- Chapitre 5 = Production
- Chapitre 6 = Contrôle de la qualité
- Chapitre 7 = Activités externalisées
- Chapitre 8 = Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
- Chapitre 9 = Auto-inspection

Les BPF sont structurées en douze lignes directrices et quatre annexes qui définissent les besoins nécessaires à la fabrication des produits de santé autour de ce que l'on appelle « 5 M » :

- ⇒ Matériel : locaux et équipements
- ⇒ Méthode : procédés et procédures
- ⇒ Milieu : environnement
- ⇒ Main d'œuvre : ensemble du personnel
- ⇒ Matière : matières premières, articles de conditionnement ou autres fournitures

L'objectif est de respecter les trois caractéristiques fondamentales citées précédemment. (1)

Cependant l'industrie pharmaceutique est régie par une règle principale qui consiste dans le fait que tout médicament devant être commercialisé est soumis à une autorisation des autorités compétentes. Cette autorisation est l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le dossier d'AMM contient quatre parties : pharmaceutique, toxicologique, pharmacologique et clinique.

La première partie de l'AMM, contenant le dossier pharmaceutique, doit définir le médicament de manière très précise grâce aux éléments ci-dessous :

- Composition qualitative et quantitative
- Description du procédé de fabrication
- Contrôles sur les matières premières et les articles de conditionnement
- Contrôles effectués sur les produits semi-finis
- Contrôle des produits finis
- Description des conditions de conservation et du mode d'administration

L'AMM doit être soumise avec le format obligatoire du Common Technical Document (CTD). (2), (3)

Le CTD est organisé en cinq modules.

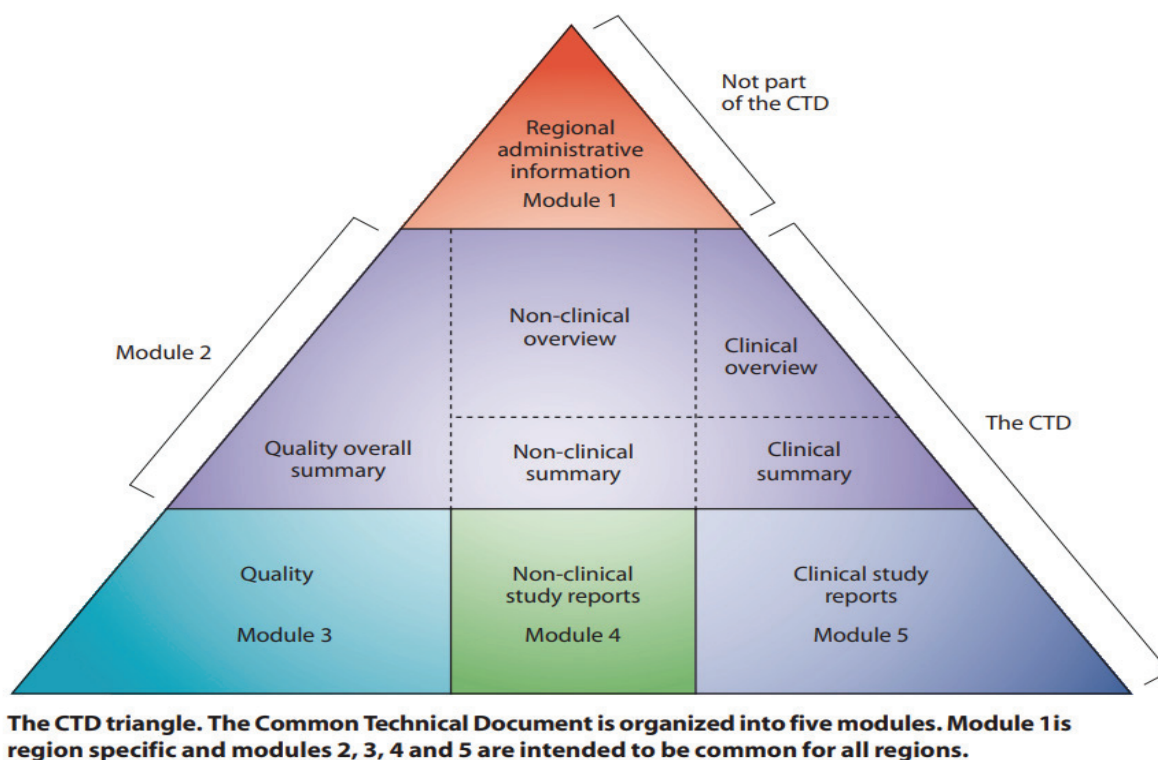


Figure 1 : Structure du CTD

Les premiers et deuxièmes modules du CTD concernent respectivement les informations administratives et le résumé du CTD.

Le module 4 du CTD porte sur la « Sécurité ». Il contient des informations sur les études non cliniques telles que les tests de toxicité, les études pharmacologiques ou encore celles de carcinogénicité. Quant au terme « Efficacité » il est abordé dans le module 5 du CTD où sont retrouvés les essais cliniques, l'évaluation clinique et les bonnes pratiques cliniques.

C'est dans le troisième module, celui de la « Qualité », que vont être décrites les études de stabilité. Ces études ont la particularité d'être réalisées tout au long de la vie d'une spécialité et leur place est très importante dans le domaine pharmaceutique (tant industriel qu'hospitalier). (4)

I/ Pourquoi réaliser des études de stabilité ?

La stabilité d'un médicament est définie selon l'ICH (International Council of Harmonisation) Q1A (R2) comme l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. (5)

Les produits, une fois leur fabrication réalisée, rentrent dans le commerce international et peuvent être distribués dans des endroits où les conditions climatiques sont défavorables. La stabilité devient alors un élément crucial.

A l'heure actuelle, lorsqu'ils sont soumis trop longtemps à la chaleur, à l'humidité ou qu'ils ne sont pas manipulés ou délivrés de façon convenable, rien ne peut éviter la détérioration des produits à l'intérieur même du système de stockage et/ou de distribution.

Depuis le développement jusqu'à la distribution et l'utilisation des produits en passant par leur fabrication et la surveillance de leur qualité, la stabilité des médicaments est obtenue de façon suffisante grâce à l'implication et aux efforts combinés de toutes les parties concernées.

Pour l'industriel, une fois les contrôles qualité réalisés au sein du site après la production, la veille de la qualité des spécialités pharmaceutiques fabriquées continue. Cette qualité doit être maintenue constante pendant la durée entière de la commercialisation du produit. Il est indispensable de s'assurer de cela grâce aux études de stabilité qui vont être effectuées à plusieurs étapes du cycle de vie du médicament. Ces études constituent un élément clé lors du développement et de l'approbation de nouvelles substances actives pharmaceutiques et de nouveaux médicaments.

Elles mettent en jeu un ensemble d'interactions, depuis les caractéristiques intrinsèques des produits, jusqu'au conditionnement et au stockage mais également la formulation, la fabrication, le contrôle qualité. Il faut donc connaître les enjeux liés à ces études ainsi que les exigences réglementaires notamment les GMP (Good Manufacturing Practices), les guides ICH et FDA (Food and Drug Administration) mais aussi la réglementation plus spécifiquement liée au laboratoire de contrôle.

Pour conduire des études de stabilité, il faut connaître les points critiques de la gestion de celles-ci et identifier les erreurs à éviter. Chaque intervenant pour ces études (les préleveurs, les analystes ou les responsables de laboratoires par exemple) à sa part de responsabilité notamment par la planification de la réalisation des tests, les notions de priorité ou encore la maîtrise des conditions analytiques, des équipements et systèmes utilisés et de leur état de qualification.

De nombreux outils supports, tels que les outils documentaires, informatiques ou encore statistiques sont une aide précieuse pour ces études.

Elles nécessitent donc des méthodologies définies permettant de garantir la qualité du produit. Les tests attestent que le produit ou la substance active répond aux spécifications. Le choix des bons paramètres d'analyse à vérifier ainsi qu'une planification précise et fiable pendant les études sont essentiels pour l'obtention de données significatives. Connaître les règles à suivre, mettre en place des procédures, réaliser les études et les analyses, tirer les conclusions et les conséquences d'une étude, ou confirmer une « durée de vie » d'un produit puis la suivre sont autant de choses abordées.

Les études de stabilité sont effectuées dans trois cas : lors du suivi annuel des produits, dans le cadre d'une variation ou suite à une déviation.

Le premier cas concerne les études commerciales OGS (On Going Stability) qui sont des études réalisées sur un lot commercialisé. Elles sont initiées dans le cadre du programme de suivi des stabilités effectué annuellement. Les lots mis en stabilité OGS doivent être représentatifs du procédé de fabrication, de la taille du lot, du site où il a été fabriqué ainsi que du conditionnement et de la source de principe actif utilisée. Grâce à ces études, on pourra suivre la constance de la production et connaître la conformité, par rapport aux spécifications, des lots mis sur le marché.

Cependant, dès lors que des modifications majeures sont apportées à la formulation, à la méthode de préparation, au procédé de fabrication ou à l'emballage primaire, des études de stabilité réglementaires sont nécessaires. C'est le deuxième cas. Les résultats de ces études doivent être communiqués aux autorités réglementaires pharmaceutiques compétentes.

Enfin, elles permettent de confirmer également le profil de stabilité après une déviation. Cette dernière peut être de deux types : non prévue, et dans ce cas, c'est un incident (une non-conformité par rapport à une spécification ou une procédure par

exemple) ou alors la déviation est prévue et elle fait suite à un changement qui a été évalué par l'industriel.

En résumé, les études de stabilité ont pour but d'apporter des données probantes sur la façon dont la qualité d'un ingrédient pharmaceutique actif ou d'un produit médicamenteux va changer, sous l'influence de multiples facteurs environnementaux (Température, Humidité, Lumière), en fonction du temps. On peut ainsi déterminer la durée de validité du produit et les conditions de conservation. On peut aussi établir une période de nouvelle analyse pour ces produits mais ceci n'est valable que pour les principes actifs uniquement. La réalisation d'un programme d'études de stabilité doit prendre en compte le marché visé ainsi que les conditions climatiques de la région dans laquelle les médicaments seront commercialisés.

Les conditions de stockage du produit ainsi que sa date de péremption, entre autres, seront définies grâce à ces études avant la mise sur le marché. Par la suite, le fabricant doit garantir que la spécialité, une fois celle-ci vendue, reste conforme aux spécifications enregistrées jusqu'à la péremption du produit et selon les conditions de stockage définies.

Pour l'obtention et la maintenance du dossier d'AMM, l'étude de stabilité est une étape clef dans l'industrie pharmaceutique. Elle est une des garanties de la qualité du médicament et de la sécurité de son emploi.

II/ Notions liées à la Qualité

La norme ISO (International Standard Organisation ou Organisation Internationale de Normalisation) 9001 version 2015 définit des exigences pour la mise en place d'un système de management de la qualité pour les organismes souhaitant améliorer en permanence la satisfaction de leurs clients et fournir des produits et services conformes.

La qualité est définie comme suit par l'ISO : « ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ».

La qualité va ainsi permettre, grâce au fait de posséder des mécanismes et des procédés qui sont parfaitement bien exploités, la mise à disposition pour le client d'une

offre convenable. Le but sera donc de démontrer l'obtention d'un bon niveau de qualité axé en fonction de la qualité perçue par le client.

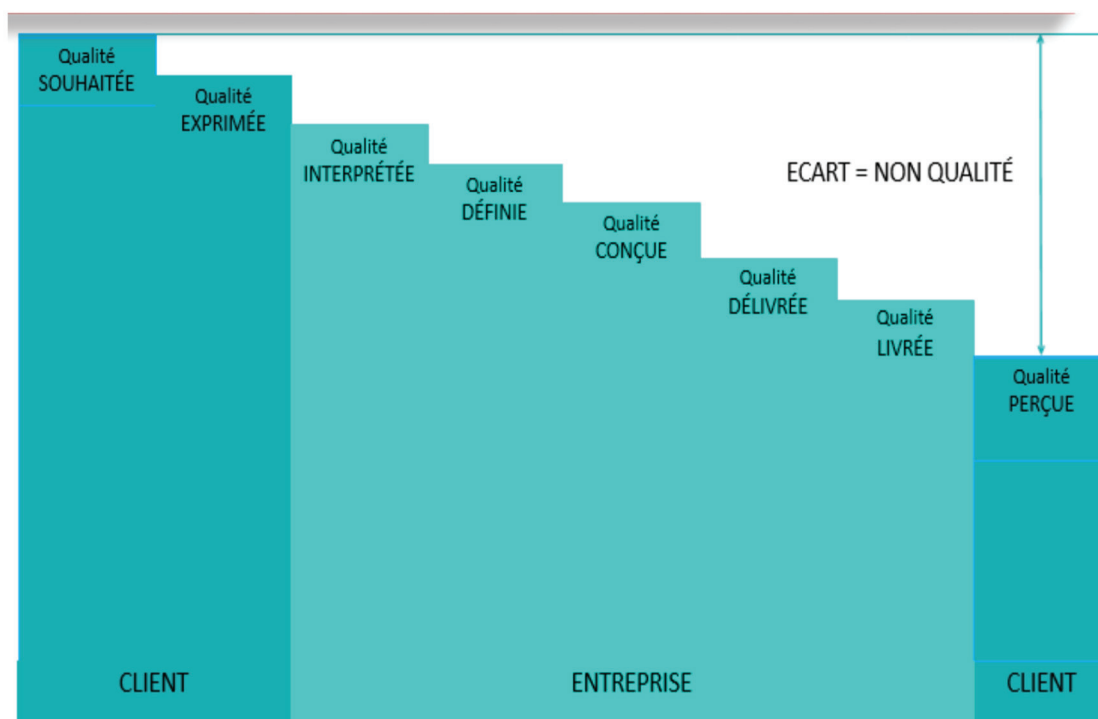


Figure 2 : Dessin représentant la perception de la Qualité

Pour l'industrie pharmaceutique, ce sont les instances règlementaires qui vont définir les exigences qualité d'un médicament. Ainsi, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) sera l'interlocuteur privilégié des industriels de la santé voulant mettre leur spécialité sur le marché français. Cette agence veille en permanence à assurer la sécurité du client final : le patient. (6)

1. Le Système Qualité Pharmaceutique

Un établissement de fabrication bénéficie de personnel qualifié produisant des médicaments conformes aux exigences requises par l'AMM. Ces médicaments ne doivent pas exposer à des risques chez les patients de par une sécurité, qualité ou efficacité

insuffisante. Pour éviter cela, la responsabilité de tout le monde (direction, ensemble du personnel, distributeurs, fournisseurs) est engagée. (1)

Un système qualité pharmaceutique correctement conçu, bien mis en œuvre, et qui intègre les BPF ainsi que la gestion du risque qualité, permet d'atteindre cet objectif de Qualité. Un tel système, approprié pour la fabrication de médicament, doit garantir que :

- La réalisation du produit est obtenue en concevant, planifiant, mettant en œuvre, maintenant et améliorant continuellement un système qui permet la mise à disposition constante de produits de qualité appropriée
- La connaissance du produit et du procédé est gérée pendant toutes les étapes du cycle de vie
- Les médicaments sont développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication
- Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées
- Un état de maîtrise est établi et maintenu en développant et en utilisant des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité du produit
- Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur
- Il existe un processus pour l'auto-inspection et/ou audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique. (1)

Ce système fait l'objet d'une surveillance particulière. Il dispose d'une documentation complète et les outils qui seront utilisés doivent être adaptés. Les locaux, les installations spécifiques ainsi que le matériel doivent être adéquats et en nombre

suffisant. Dans le système qualité pharmaceutique, un poste est comblé par une personne formée et compétente.

La réalisation d'une revue périodique de la performance du système qualité pharmaceutique est régulièrement faite ce qui permet d'identifier des opportunités d'amélioration continue pour les produits, les procédés mais également pour le système lui-même. (1)

2. La Qualité dans l'industrie pharmaceutique

Afin d'obtenir un médicament de qualité, il faut s'attacher à adopter plusieurs règles dans le domaine pharmaceutique. Elles sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing practices (GMP).

Les BPF décrivent l'organisation ainsi que les moyens et les contrôles à mettre en place. En industrie pharmaceutique, l'objectif principal est de fabriquer un produit médicamenteux de qualité. Pour avoir une balance bénéfice / risque suffisante pour satisfaire le patient, la production doit être maîtrisée et cela passe par des études précliniques et cliniques poussées. Un médicament de qualité est décrit de trois façons lorsqu'il est :

- Efficace (l'effet thérapeutique requis pour le produit est suffisant)
- Sûr (la santé du patient ne doit pas être mise en jeu)
- Contrôlé par un système qualité (la reproductibilité doit être garantie).

Le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), qui de façon résumée est la carte d'identité du produit, doit renseigner tous ces aspects. Ce dossier va regrouper la qualité (avec les contrôles mis en place par le fabricant) mais également l'efficacité et la sûreté du médicament (de par les essais cliniques et précliniques).

L'ensemble de ces éléments va nous assurer que la qualité du médicament est acquise via le système qualité efficace du fabricant. (7)

Dans l'industrie pharmaceutique, il existe deux concepts liés à cette qualité :

- L'assurance qualité
- Le contrôle qualité

L'assurance qualité est à la fois un outil de gestion et de surveillance dans une entreprise pharmaceutique. Elle va couvrir tout ce qui peut influencer la qualité du produit de façon individuelle ou de manière collective. C'est l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments pharmaceutiques fabriqués sont de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Sa finalité est de certifier au consommateur que le produit satisfait à l'ensemble des spécifications et des normes établies. L'assurance de la qualité regroupe ainsi différents principes : les BPF, les BPL, les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et les exigences auxquelles les pharmaciens doivent se concilier.

Le volet de gestion de la qualité qui concerne plusieurs éléments tel que les différents contrôles, les spécifications voire l'échantillonnage, ainsi que les procédures de documentation, d'organisation, et de libération est le contrôle qualité (chapitre 1.9 des BPF). Toutes ces notions vont donc garantir que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées selon les procédures. Le contrôle qualité va permettre de vérifier que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. (1)

Les BPF des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage. Les deux exigences suivantes sont issues des BPF, elles sont fondamentales pour la fabrication des produits pharmaceutiques :

- Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications
- Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées

Les BPF des médicaments s'appliquent donc au contrôle de la qualité. (1)

3. La Qualité au laboratoire de contrôle

La définition utilisée par l'ISO mais également par le Clinical and Laboratory Standards Institute, deux groupes internationalement reconnus comme des organisations de normalisation pour les laboratoires, est la suivante : « Un système de gestion de la qualité peut être défini comme les actions coordonnées dirigeant et contrôlant les activités d'une organisation vis-à-vis de la qualité ».

Il faut étudier tous les aspects de l'activité du laboratoire (par exemple l'organisation de la structure, les méthodes et les procédures) afin d'assurer la qualité dans un système de gestion de la qualité. (8)

La qualité au laboratoire peut être définie comme la justesse, la fiabilité et l'à propos des résultats d'analyses. Les résultats de laboratoire doivent être aussi précis que possible, tous les aspects des activités de laboratoire doivent être fiables et le rendu des résultats doit être correct afin d'être utilisé à des fins cliniques ou de santé publique. (8)

Ce système est complexe, et pour assurer la qualité au laboratoire, il faut prendre en compte un certain nombre de facteurs notamment ceux qui comprennent :

- L'environnement du laboratoire
- Les procédures de contrôle qualité
- Les communications
- L'archivage
- Du personnel compétent et formé
- Des réactifs et du matériel qualifié

Toutes les décisions pouvant concerner la qualité du produit font partie intégrante du contrôle de la qualité. Celui-ci ne se limite donc pas seulement aux activités de laboratoire. (8)

4. La Qualité du médicament

La définition du médicament est donnée par le CSP (article L115) : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés

curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ». (3)

L'Association Française de Normalisation définit la Qualité de cette façon : « un produit de qualité est un produit dont les caractéristiques lui permettent de satisfaire les besoins exprimés ou implicites des consommateurs ». La qualité recherchée doit donc être optimale et non maximale. (9)

La définition de la qualité du médicament donnée par la Pharmaceutical Manufacturers Association aux USA est la suivante : « La qualité des médicaments et produits apparentés est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité, l'acceptabilité du produit ». (10)

L'American Pharmacists Association a publié la définition suivante pour désigner la qualité appliquée à un médicament :

- Qu'il contienne la quantité de principe actif, inscrite sur l'étiquette dans les limites applicables de ses spécifications
- Qu'il contienne cette quantité dans chaque dose unitaire
- Qu'il soit exempt de substances étrangères
- Qu'il maintienne son dosage, sa disponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à utilisation
- Qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité (10)

Si la qualité du médicament est mauvaise, ce qui est très répandu dans les pays non développés voire même dans certains pays en cours de développement, les soins de santé sont compromis. Certaines pharmacopées (japonaise, européenne ou américaine) ont permis la publication de nombreuses normes de qualité qui ont été approuvées. La stabilité de la forme pharmaceutique est un critère de qualité extrêmement important.

Ainsi, des absences d'effet thérapeutique, des réactions toxiques et/ou indésirables peuvent être provoquées par la mauvaise qualité d'un médicament. Cela peut nuire au patient en dégradant sa santé (avec l'aggravation de sa maladie initiale par exemple) ou en déclenchant des nouvelles maladies en plus de celles déjà présentes. Des médicaments de qualité insuffisante compromettent aussi d'autres aspects de la politique pharmaceutique.

5. Les Bonnes Pratiques de Préparation hospitalières

Les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) à l'hôpital sont rédigées dans le même esprit que les BPF.

Le champ d'application des BPP concerne les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) dont les missions principales sont la préparation ainsi que le contrôle et l'approvisionnement des médicaments.

Le guide comprend quatre parties, avec des chapitres et lignes particulières mais également deux annexes. (11)

La première partie porte sur les généralités dans lesquelles se trouvent les chapitres suivants :

- Chapitre 1 = Préparation
- Chapitre 2 = Contrôles
- Chapitre 3 = Gestion de la qualité et la documentation
- Chapitre 4 = Gestion des anomalies, retours, réclamations et rappels de lot
- Chapitre 5 = Conditions de sous-traitance des préparations, des contrôles et du transport (11)

La seconde partie contient les lignes directrices particulières ci-dessous :

- Chapitre 6 = Préparations de médicaments stériles
- Chapitre 7 = Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement (11)

La troisième partie se compose des lignes directrices spécifiques aux PUI avec :

- Chapitre 8 = Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales
- Chapitre 9 = Préparations de médicaments radiopharmaceutiques (11)

La quatrième et dernière partie contient les deux annexes :

- Annexe 1 = Contenu des documents

- Annexe 2 = Liste non exhaustive de situations difficiles d'utilisation de spécialités pharmaceutiques déconditionnées (11)

En conclusion, la qualité des fabrications relève, au sein d'un établissement pharmaceutique, d'une personne qualifiée. En France, cette dernière est le Pharmacien Responsable. Il doit prouver, à tout instant, qu'une boîte de médicaments prise de façon randomisée à la sortie de l'entreprise renferme le bon contenu. Ce contenu doit correspondre à la composition marquée sur l'étiquette. Ainsi, sa responsabilité est cruciale. Afin de pouvoir l'assumer, le Pharmacien Responsable a désormais nécessairement recours aux méthodes modernes de gestion de la qualité qui ont conduit aux BPF des médicaments.

En ce qui concerne la préparation des médicaments dans une pharmacie d'hôpital, la mise en œuvre des moyens n'est pas du même ordre de grandeur que dans l'industrie. De même, la complexité des problèmes hospitaliers est bien inférieure en comparaison des problèmes trouvés sur un site de production industriel. Mais le pharmacien doit y attacher autant de souci en termes d'assurance de la qualité. Sa responsabilité est engagée dans l'esprit des BPP pharmaceutiques. Le fait de disposer de préparateurs qualifiés et d'avoir une formation continue appropriée va permettre au pharmacien hospitalier d'être au courant de l'évolution des connaissances. Grâce à cela, il pourra envisager la préparation d'un médicament de qualité, sûr et efficace.

III/ Exigences réglementaires

Les industries pharmaceutiques subissent des mutations en profondeur depuis quelques années notamment au niveau réglementaire. Les règlements européens mais aussi internationaux visent à assurer la protection de la santé humaine et les droits du consommateur via des règles précises touchant l'ensemble des caractéristiques d'un produit médicamenteux.

Dans le domaine de la qualité, les réalisations en matière d'harmonisation font appel à des étapes cruciales telles que les études de stabilité et à une approche plus souple de la qualité pharmaceutique basée sur la gestion des risques selon les BPF.

Les études de stabilité sont donc une exigence réglementaire. La démarche est encadrée par diverses réglementations avec notamment les guidelines issus de l'ICH

(International Council of Harmonisation), de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ou encore de l'EMA (European Medicines Agency).

1. ICH Q1

L'ICH Q1 présente un ensemble de guides divisés en six parties, de Q1A à Q1F, avec chacun des guidelines permettant d'aborder des spécificités et de donner des informations sur les zones climatiques ou les conditions expérimentales par exemple. Il comprend :

- Q1A (R2) = Stability Testing of New Drug Substances and Products (Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteuses)
- Q1B = Stability Testing : Photostability Testing of New Drug Substances and Products (Essais de stabilité : essais de photostabilité de nouveaux produits et substances médicamenteuses)
- Q1C = Stability Testing for New Dosage Forms (Tests de stabilité pour les nouvelles formes posologiques)
- Q1D = Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products (Modèles de bracketing et de matrixing pour les tests de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteuses)
- Q1E = Evaluation of Stability Data (Evaluation des données de stabilité)
- Q1F = Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV (Ensemble de données sur la stabilité pour les demandes d'enregistrement dans les zones climatiques III et IV)

1.1. ICH Q1A (R2) – Stability Testing of New Drug Substances and Products

L'objectif est de définir, pour une nouvelle substance médicamenteuse ou un nouveau produit pharmaceutique, l'ensemble des données de stabilité afin de permettre une demande d'enregistrement dans les trois régions suivantes : le Japon, les Etats-Unis et l'Europe. Pour les autres régions du monde, les tests d'enregistrement ne sont pas nécessairement couverts par cette directive.

La portée de cette ligne directrice est de traiter des informations à soumettre pour satisfaire les demandes d'enregistrement de nouvelles molécules ou produits

médicamenteux. Les essais cliniques ou les détails spécifiques en rapport avec l'échantillonnage ne sont pas concernés par cette guideline.

La présente directive définit les choix des conditions d'essai suite à une analyse des effets des conditions climatiques dans les trois régions citées ci-dessus. Grâce à cela, quatre zones climatiques sont déterminées, de la façon suivante, en fonction de la Température et de l'Humidité Résiduelle (HR), pour les besoins des tests de stabilité à l'échelle mondiale :

- Zone I : Tempérée (25°C/60% HR)
- Zone II : Subtropicale et méditerranéenne (25°C/60% HR)
- Zone III : Chaude / sèche (30°C/65% HR)
- Zone IVa : Chaude / humide (30°C/65% HR)
- Zone IVb : Chaude / très humide (30°C/75% HR)

Ici, la directive concerne uniquement les zones I et II.

Un principe a été établi : lorsqu'il y a la génération d'informations de stabilité, au Japon, aux Etats-Unis ou en Europe alors ces données sont mutuellement acceptables pour les deux autres régions. Cependant, ces informations doivent être conformes au guideline ICH Q1A R2. (5)

1.2. ICH Q1B – Stability Testing : Photostability Testing of New Drug Substances and Products

La directive aborde les recommandations relatives aux tests de photostabilité.

Pour toute nouvelle substance active ou tout nouveau médicament, l'étude des caractéristiques intrinsèques de photostabilité doit être réalisée. Ce test, fait sur un seul lot, permet de prouver que, suite à une exposition à la lumière, aucun changement inacceptable ne soit entraîné. Cependant, si des modifications sur le produit (au niveau de la formulation par exemple) sont apportées alors la répétition de ces études est nécessaire.

Le guideline ICH Q1B concerne, lors des demandes d'AMM, les informations à soumettre pour la photostabilité.

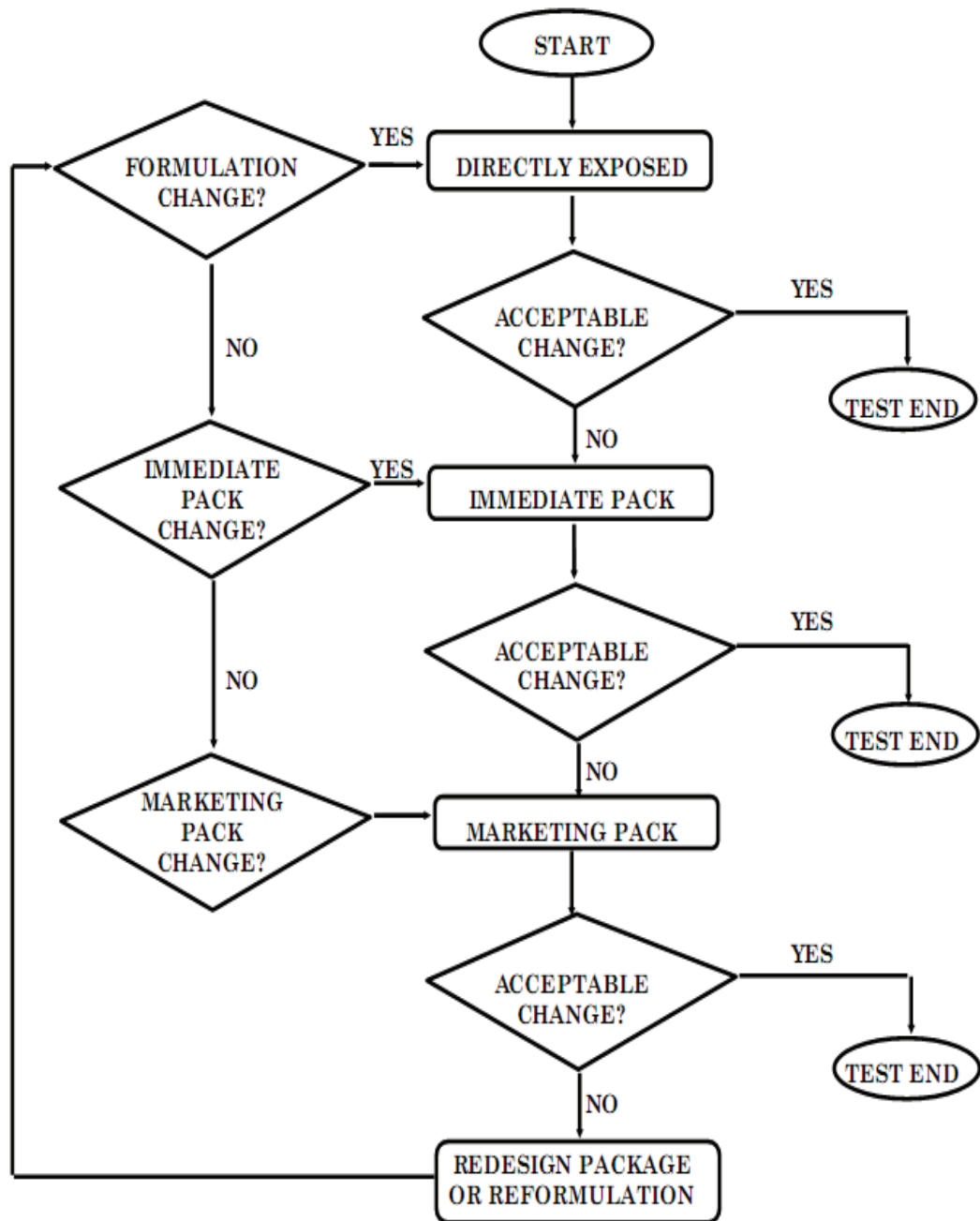


Figure 3 : Logigramme de décision pour l'essai de photostabilité des médicaments



Figure 4 : Chambre de test de photostabilité pour l'industrie pharmaceutique

Pour ces tests, une approche systématique est recommandée avec :

- Des essais sur la substance active
- Des essais sur le produit exposé en dehors du conditionnement
- Si nécessaire, des tests sur le produit dans son conditionnement immédiat
- Si nécessaire, des tests sur le produit dans son conditionnement marketing

Un changement acceptable, c'est à dire un changement dans les limites justifiées par le demandeur, et survenant à la fin des tests d'exposition à la lumière, va permettre de définir l'étendue de ces tests sur les produits médicamenteux. (12)

1.3. ICH Q1C – Stability Testing for New Dosage Forms

Cette directive est une annexe de la directive parent, l'ICH Q1A portant sur la stabilité.

Le guideline ICH Q1C traite des instructions par rapport à la fourniture des données sur la stabilité des formes posologiques nouvelles.

Ces dernières sont des produits pharmaceutiques qui diffèrent au niveau de la voie d'administration et de la fonctionnalité (cela peut être un système à libération modifiée donc on ne va pas utiliser les mêmes choses qu'habituellement) mais possédant le même principe actif que celui inclus dans un produit déjà existant, approuvé par l'autorité réglementaire compétente.

Les protocoles de stabilité pour ces nouvelles formes posologiques doivent suivre les directives issues de la directive de base pour la stabilité. (13)

1.4. ICH Q1D - Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products

Cette directive permet de connaître les recommandations concernant les applications du bracketing et du matrixing aux études de stabilité conduites conformément aux principes énoncés dans la ligne directrice tripartite ICH Q1A (R2).

La portée de ce document est de fournir des indications sur la conception d'étude de bracketing et de matrixing. Il comprend des principes spécifiques permettant de définir les situations dans lesquelles ces études sont applicables.

Le bracketing est la réalisation d'un programme de stabilité en méthode extrême. Cela consiste donc à analyser des échantillons très petits et très grands pour certains facteurs (la taille du conteneur et le remplissage pour un médicament en forme liquide ou le dosage du principe actif pour un produit fini). Ces facteurs doivent être testés à tout instant. Cependant, une telle conception d'étude doit supposer que la stabilité pour les niveaux intermédiaires sera représentée par la stabilité aux niveaux extrêmes. Si les facteurs que l'on a sélectionné pour les tests ne permettent pas de démontrer que ce sont bien les extrêmes alors l'utilisation du bracketing n'est pas considérée comme appropriée.

Quant au matrixing, c'est un autre programme de stabilité. La conception de l'étude est faite de telle sorte qu'un sous-ensemble sélectionné, sur le nombre total d'échantillons possibles et pour toutes les combinaisons de facteurs, soit testé à un moment donné.

Ensuite, un autre sous-ensemble d'échantillons, également pour toutes les combinaisons de facteurs, sera testé ultérieurement. Une conception d'étude de matrixing suppose que la stabilité de chaque sous-ensemble d'échantillons testés représente la stabilité de tous les échantillons à un moment donné. Si des différences existent entre les échantillons d'un même produit pharmaceutique alors elles doivent être identifiées comme couvrant des lots différents par exemple. Lorsqu'un emballage secondaire contribue à la stabilité du produit, le matrixing peut être effectué sur l'ensemble des systèmes d'emballage. Chaque condition de stockage doit être traitée séparément selon son propre concept de matrixing.

Ces deux designs d'études, le bracketing et le matrixing, permettent ainsi de réduire la quantité d'échantillons testés pour l'évaluation de la stabilité d'une nouvelle substance médicamenteuse. Ce sont donc des méthodes que l'on dit « réduites » ou « allégées » puisque tous les échantillons ne sont pas analysés à chaque échéance de temps.

Cependant, pour l'étude des substances médicamenteuses, le bracketing n'est généralement pas applicable et le matrixing est d'une utilité limitée. L'utilisation de ces conceptions réduites doit être justifiée. Le type et le niveau de justification, dans chacun de ces cas, dépendront des données disponibles. (14)

Ci-dessous, un exemple de conception d'une étude utilisant la méthode des extrêmes pour une solution orale. Cette étude est menée sur quatre dosages et dans quatre volumes différents. Pour rappel, dans ce type d'étude, on va effectuer des analyses sur le dosage le plus petit (donc 25 mg), le dosage le plus grand (donc 100 mg), le volume le plus petit (soit 50 mL) et le volume le plus grand (soit 500 mL).

Le nombre d'échantillons testés est faible ce qui permet de réduire les analyses de plus de la moitié.

Tableau 1 : Exemple de conception d'une étude de bracketing

Dosage		25 mg			50 mg			75 mg			100 mg		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Taille du conteneur	50 mL	X	X	X							X	X	X
	100 mL												
	250 mL												
	500 mL	X	X	X							X	X	X

X = Échantillon testé

Tableau 2 : Exemple de conception d'une étude de matrixing sur des points de temps pour un produit présentant deux dosages

Temps (mois)		0	3	6	9	12	18	24	36	
Dosage	50 mg	Lot 1	X	X		X	X		X	X
		Lot 2	X	X		X	X	X		X
		Lot 3	X		X		X	X		X
	100 mg	Lot 1	X		X		X		X	X
		Lot 2	X	X		X	X	X		X
		Lot 3	X		X		X		X	X

X = Échantillon testé

Ce deuxième tableau montre l'exemple de conception d'une analyse par la méthode de la matrice.

À T = 0 mois, T = 12 mois et T = 36 mois, tous les échantillons sont contrôlés.

Pour les points de temps restants (3, 6, 9, 18 et 24 mois), les analyses sont réduites de moitié (15 réalisées sur 30 possibles). En effet, on dispose de 3 lots pour le dosage 1 et de 3 lots pour le dosage 2 mais sur l'ensemble des 6 lots, les tests ne sont réalisés que sur la moitié de ces 6 lots à chacune des échéances citées précédemment. (14)

1.5. ICH Q1E – Evaluation for Stability Data

L'objectif de cette ligne directrice est de fournir des recommandations sur la manière d'utiliser les données de stabilité générées conformément aux principes détaillés dans la directive ICH Q1A (R2) si une nouvelle période d'essai ou une nouvelle durée de conservation est proposée dans une demande d'enregistrement d'un produit médicamenteux.

Ce guideline permet de savoir quand et comment l'extrapolation peut être envisagée en cas de proposition d'une période de ré-analyse du produit ou dans le cas d'une durée de conservation dépassant la période couverte par les données disponibles de l'étude de stabilité réalisée à long terme.

L'extrapolation consiste à utiliser des données connues pour déduire des informations futures. Si à l'état accéléré, aucun changement significatif n'est montré par l'étude alors une extrapolation est possible afin d'augmenter la durée de conservation au-delà de la période couverte par les données à long terme ou de prolonger la période de ré-analyse.

L'existence de données justificatives pertinentes est obligatoire pour une extrapolation appropriée des données de stabilité. (15)

1.6. ICH Q1F - Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV

Cette directive concerne les tests de stabilité pour les pays situés au sein des zones climatiques III et IV donc celles qui ne sont pas couvertes par les tests de stabilité décrits dans l'ICH Q1A (R2).

Pour faciliter l'accès aux médicaments (par la réduction du nombre de conditions de stockage différentes), l'ICH Q1F a décrit les exigences harmonisées globales en matière de tests de stabilité.

Mais pendant les discussions qui aboutirent à l'élaboration de cette directive, une enquête a été menée par l'OMS auprès de ses États Membres. Celle-ci a permis de dégager un consensus et de définir les conditions suivantes : température de 30°C et 65% d'Humidité Relative pour les pays se trouvant dans les zones climatiques III et IV.

Le document ICH Q1F a donc été adopté par le comité de direction de l'ICH en Février de l'année 2002 puis mis en œuvre dans les régions concernées.

Cependant, quelques pays au climat chaud et très humide présents dans la zone IV, ont souhaité inclure une marge plus importante, pour la sécurité de la commercialisation des médicaments dans leurs régions. Ces pays ont, par conséquent, revu les directives pour les tests de stabilité en définissant des conditions de stockage à 30°C/75% HR.

Ainsi, suite à ces divergences, le comité de direction de l'ICH retire la ligne directrice ICH Q1F et décide de laisser ces pays, leurs régions et l'OMS choisir eux-mêmes les conditions de stockage les plus appropriées.

Lorsque l'évaluation de l'impact du retrait de ce guideline a été faite sur les conditions intermédiaires, définies dans la ligne directrice mère ICH Q1A (R2), une décision a été prise pour ces dernières : les conditions de stockage restent les mêmes à savoir 30°C/65% HR. Néanmoins, les autorités de régulation des régions concernées, et si

un client en fait la demande, ont convenu que les conditions d'humidité plus strictes (donc 30°C/75% HR) restent utilisables. (16)

2. Guide stabilité de l'OMS

Les règlements évoluant en permanence, il a été décidé de mettre à jour les directives déjà existantes. Des commentaires sur ces lignes directrices ont ainsi été faits, par le groupe d'assurance de la qualité des médicaments et le groupe d'évaluation de l'équipe de pré qualification des médicaments, notamment sur les différentes sections des directives actuelles. Une révision de ces guidelines est donc d'une forte utilité.

Ces directives ont pour objectif de décrire les données de stabilité principales requises pour enregistrer un ingrédient pharmaceutique actif ou un produit fini et ceci dans le but de remplacer les directives antérieures de l'OMS dans ce domaine.

Elles seront recommandées pour le réenregistrement ou la réévaluation de médicaments présents sur le marché depuis quelques années. (17)

3. "Guideline on declaration of storage conditions in the product information of medical products and for active substances" de l'EMA

Les lignes directrices ICH détaillent les conditions recommandées pour les études de stabilité.

Le but de la guideline établie par l'EMA est d'énoncer des déclarations uniformes par rapport à l'inclusion, dans l'étiquetage des médicaments, des conditions de stockage et de définir le moment où ces déclarations s'appliquent.

Cette directive est donc une annexe aux directives de stabilité. Elle concerne les AMM pour toutes les catégories de produits.

Les conditions de stockage doivent pouvoir être respectées par l'utilisateur. C'est au moment de la soumission aux autorités compétentes pour la réalisation du dossier d'AMM que les études de stabilité et leurs résultats sont présents. Ces résultats doivent servir de guide. Entre les caractéristiques de stabilité démontrées pour le produit fini et ce qui est déclaré sur l'étiquette, un lien direct doit exister. Mais si des études de stabilité ont été omises dans certaines conditions alors une instruction de stockage n'est pas utilisable en compensation puisque les données de stabilité sont incomplètes et/ou insuffisantes.

Tout produit médicamenteux est emballé dans un contenant qui va garantir sa stabilité et protéger celui-ci de la détérioration. Lorsque l'emballage est de qualité inférieure ou inadaptée, on se trouve dans un cas où une déclaration de stockage ne doit pas être utilisée tout simplement par nécessité de prendre des précautions pour le patient.

En ce qui concerne les substances actives, leurs conditions de stockage doivent être fondées sur l'évaluation des études de stabilités effectuées sur ces mêmes substances actives. Les principes développés dans cette guideline concernent les déclarations de stockage standard pour les produits finis mais ils constituent également la base des déclarations de stockage des substances actives. La plage de température est intégrée dans l'étiquetage si ces dernières sont amenées à être stockées et/ou transportées par un système de réfrigération ou de congélation.

La guideline de l'EMA permet, pour les différents types de spécialités étudiées, de préciser quel type d'étiquetage sera présent sur celles-ci. (18)

Pour résumé, toutes ces réglementations (ICH, OMS et EMA) et donc les guides ou les directives qui en découlent montrent à quel point l'impact réglementaire est primordial pour les études de stabilité. Les industriels de santé sont concernés pour certaines spécialités qui sont présentes sur le marché depuis de nombreuses années. Effectivement, les réglementations ont fortement évoluées avec le temps, il peut donc y avoir des médicaments qui ne sont peut-être plus stable car initialement les études de stabilité n'étaient pas menées de façon aussi stricte qu'à l'heure actuelle. Par conséquent, si la stabilité d'une forme pharmaceutique est menacée, une discussion aura lieu avec les autorités de santé compétentes pour le ou les produits en question. Ainsi, des changements seront sûrement nécessaires et ils pourront concerner les choses suivantes :

- Modifications d'éléments dans la formule de production
- Variations des spécifications en vigueur pour les contrôles
- Utilisation d'une alternative pour le conditionnement du produit
- Adaptation des conditions de stockage de l'étude (19)

IV/ Facteurs d'instabilité des médicaments

Pour rappel, la stabilité d'un médicament est définie selon l'ICH (International Council of Harmonisation) Q1A (R2) comme l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. (5)

Un médicament peut voir sa qualité être affectée par des problèmes d'instabilité ce qui peut avoir des conséquences sur la sécurité par la suite.

Ces risques sur la stabilité du médicament ont lieu tout au long de la vie de celui-ci. Le rôle du pharmacien, entre autres, sera de vérifier que le produit est stable, et qu'il le restera, grâce à la conservation de ces propriétés. Il faut impérativement s'assurer de ceci jusqu'à ce que le médicament soit administré au malade.

On parle d'instabilité lorsque le produit pharmaceutique subit un changement important tel que :

- Perte en principe actif supérieur à 5%
- Tout produit de dégradation au-dessus des limites des spécifications
- Changement des caractères organoleptiques (couleur ou consistance du comprimé ou de la gélule par exemple)
- Non-respect du critère d'acceptation du pH
- Non-conformité du test de dissolution
- Altération de la qualité microbiologique (5)

Cinq types de stabilité sont décrits par l'United States Pharmacopeia (USP) également appelée pharmacopée américaine :

- Chimique => l'activité et l'intégrité chimique sont conservées pour chacune des substances actives
- Physique => toutes les propriétés physiques initiales telles que l'aspect ou la dissolution sont maintenues
- Microbiologique => le produit reste stérile et ne développe pas de résistance microbienne

- Thérapeutique => marquée par le maintien de l'effet thérapeutique. Il ne doit pas changer.
- Toxicologique => toute augmentation de la toxicité médicamenteuse est exclue (20)

Plusieurs types de facteurs vont pouvoir influencer sur la stabilité des médicaments. On retrouve notamment les facteurs extrinsèques, les facteurs intrinsèques mais aussi les conditions de stockage.

1. Facteurs extrinsèques

De nombreux facteurs interviennent comme la température, l'humidité, l'oxygène, la lumière, la contamination microbienne et bien d'autres facteurs.

1.1. La température

La chaleur ou le froid peut agir sur la stabilité des formes pharmaceutiques.

L'état physique, au niveau de la dureté ou de la viscosité peut être modifié s'il fait chaud. Par exemple, en cas de présence d'une émulsion au sein d'un médicament alors les phases de cette émulsion peuvent s'inverser.

La chaleur provoque le développement de micro-organismes et conduire à augmenter la vitesse de réaction de dégradation chimique. La baisse de la température joue également un rôle prépondérant puisqu'elle sera nuisible pour la stabilité physico-chimique. Le froid va entraîner une hausse de la viscosité de certains produits. Il peut aussi amener à la précipitation du PA (principe actif) ou à l'amplification des cristaux au sein d'une suspension en cas de sursaturation. De multiples effets peuvent avoir lieu sur la molécule en fonction des oscillations de la température.

Ainsi, les études de stabilité et l'interprétation des résultats doivent donc se faire à différentes températures puisque c'est un facteur essentiel, étant donné que c'est le plus actif et le plus permanent, pour que le médicament soit le plus stable possible. (21), (22)

1.2. L'humidité

L'humidité va agir de plusieurs manières.

Premièrement, elle peut avoir une action par hydrolyse : la fixation des ions H⁺ et OH⁻ qui proviennent de la dissociation de l'eau vont entraîner l'hydrolyse de la substance et donc sa décomposition. Le PA peut aussi subir une dégradation considérable selon que la solution soit acide ou basique.

L'humidité peut également modifier la friabilité ou la dureté donc changer les caractères physiques ou provoquer la croissance de micro-organismes.

Enfin, elle peut aussi agir par hydratation c'est-à-dire que les substances vont s'hydrater en reprenant de l'eau lorsqu'elles se trouvent dans une atmosphère humide. (21)

1.3. L'oxygène

Au sein de l'air, il y a, en permanence, la présence d'oxygène. Le produit, où qu'il se trouve sera alors potentiellement soumis à phénomène d'instabilité qui est à prendre en compte.

Les groupes fonctionnels (hydroxyles ou acide carboxylique par exemple) formant le composé peuvent subir une oxydation.

Pour éviter les problèmes d'oxydation ou d'oxydo-réduction, il faut empêcher la diffusion d'oxygène à l'intérieur du contenant. Ce dernier ainsi que l'emballage secondaire du produit devront être choisis de façon adéquate. L'intégrité à la fois du contenant et de l'emballage doit être maintenue constante au fur et à mesure de l'évolution dans le temps. Cela permettra également d'éviter la pénétration de l'humidité et de ne pas avoir d'ennui pour la stabilité du médicament. (21), (22)

1.4. La lumière

La lumière est un paramètre important qui fait qu'un médicament peut devenir instable grâce à deux actions différentes :

- par la modification des caractères chimiques, physiques et organoleptiques (on verra notamment une coloration du comprimé).
- par photolyse => les réactions d'hydrolyse et d'oxydation, dont on a parlé précédemment, vont être accélérées en cas d'exposition à la lumière du jour.

Afin de protéger les molécules photosensibles du rayonnement lumineux, une prévention est faite, pendant la fabrication et au cours des étapes suivantes, en prenant diverses mesures comme le choix d'un conditionnement adapté dont l'intégrité est respectée, le fait de mettre une mention « à conserver à l'abri de la lumière » sur l'étui final ou encore d'éviter le déblistering ou le déconditionnement afin d'empêcher une exposition inutile à la lumière. (21,22)

1.5. L'instabilité microbiologique

Elle est due à la contamination microbienne pendant la fabrication ou due à la pousse potentielle de germes pendant la conservation d'une préparation.

Le fait de ne pas avoir détecté initialement une contamination accidentelle ou la perte d'intégrité de l'ensemble de l'emballage (récipient / blister et carton) sont deux éléments provoquant la contamination microbienne.

Le contrôle microbiologique est donc réalisé en complément du contrôle physico-chimique au cours d'une étude de stabilité. (22)

1.6. Autres facteurs extrinsèques

Ils se retrouvent au niveau du site de production ou pendant la distribution.

Les médicaments peuvent être altérés et devenir instables pendant le processus industriel de fabrication. En effet, des manipulations trop brutales ou l'utilisation des appareils de séchage, de broyage, de compression voire d'autoclavage vont porter atteinte aux médicaments et à leur stabilité. Au cours de la fabrication des produits médicamenteux, il existe un risque non négligeable : celui de la contamination croisée. Ses sources sont multiples (par exemple un vide de ligne mal réalisé, un problème pendant le nettoyage des machines, une non-maîtrise des flux ou encore une mauvaise conception des locaux) et majoritairement imputables à des origines techniques et/ou organisationnelles entraînant des défaillances. La contamination croisée peut survenir à tout moment lors de n'importe quelle étape de la conception d'une forme pharmaceutique.

L'approvisionnement et la distribution sont des stades importants du cycle de vie d'un médicament. Ils comportent notamment des phases comme l'emballage et le transport. Pour cela, il faut respecter les BPD (Bonnes Pratiques de Distribution) afin de satisfaire les exigences qualité des produits de santé. C'est pourquoi des chocs ainsi que

des vibrations lors du transport vont avoir des conséquences sur la stabilité des médicaments et celles-ci peuvent être lourdes. De même, tout écart de température, toujours lors du transport, peut permettre à la spécialité thérapeutique de devenir instable si le maintien de la température n'est pas garanti. Dès lors qu'un écart est détecté ou qu'un dommage sur l'emballage est remarqué, un signalement doit être fait à la fois au destinataire mais également au distributeur. (23)

2. Facteurs intrinsèques

Le système médicamenteux, les interactions entre le contenant et le contenu, le pH ou encore le polymorphisme sont considérés comme des facteurs intrinsèques.

2.1. Le système médicamenteux

Certaines formes pharmaceutiques, dont les formes sèches (comprimés ou gélules), sont bien plus stables que d'autres (formes liquides, suspensions, émulsions). (21)

2.2. Les interactions contenant – contenu

Elles se produisent en général avec les matériaux constitutifs des AC (articles de conditionnement).

On retrouvera les phénomènes de sorption et la perméation :

- L'adsorption => cela se déroule en surface du matériau du conditionnement primaire où une molécule de liquide ou de gaz est susceptible de venir se fixer. Elle est souvent due à la présence de sites d'ancrage ou de liaison à la surface du matériau et ceux-ci vont interagir avec les groupes fonctionnels du principe actif. L'adsorption se retrouve couramment sur des surfaces plastiques.
- L'absorption => c'est la pénétration de la molécule au sein même du matériau. Ce phénomène évolue dans le temps et de manière plus lente. Le fait de maîtriser l'absorption est relativement plus compliqué que la maîtrise de l'adsorption.

- La perméation => c'est la traversée d'un perméat sous forme de liquide, de gaz ou de vapeur au travers d'un solide. Les molécules vont diffuser de part en part d'une membrane ou d'une interface. La perméation peut se produire avec presque tous les matériaux (les polymères, les matières plastiques, le caoutchouc ou même les métaux). (21), (22)

2.3. Le pH

Pour avoir la meilleure stabilité possible, il faut un pH optimal. Si celui-ci est trop bas (trop acide) ou trop haut (trop basique) alors ces valeurs extrêmes entraînent des instabilités pouvant générer une dégradation très importante du médicament. (21), (22)

2.4. Le polymorphisme

Chaque substance chimique présente son champ de stabilité en termes de température et d'humidité selon la région. L'évolution de ces paramètres hors de la région précise va transformer la structure différemment par rupture de liaisons ou par déformation par exemple.

Ainsi, une substance chimique est dite polymorphe lorsqu'elle existe sous au moins deux voire plusieurs formes cristallines (les arrangements sont différents de même que les conformations) ce qui va engendrer des modifications des caractéristiques physico-chimiques (solubilité, vitesse de dissolution augmentée ou diminuée, densité, point de fusion) et avoir des répercussions sur la stabilité. (21)

3. Conditions de stockage

Le tableau ci-dessous montre, d'après le guideline ICH Q1A (R2), les conditions à utiliser pour réaliser une étude de stabilité classique.

Tableau 3 : Présentation des conditions de stockage pour la réalisation des études de stabilité des produits finis dans un cas général

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term*	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 months
Intermediate**	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 months
Accelerated	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 months

*It is up to the applicant to decide whether long term stability studies are performed at 25 ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH.

**If 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH is the long-term condition, there is no intermediate condition.

Comme il l'a été évoqué dans une partie précédente, le monde est divisé en quatre zones. En fonction de l'endroit où le produit est commercialisé, on réalisera donc les études de stabilité à telles ou telles conditions de température et d'humidité en laissant le produit dans son emballage d'origine (un blister pour les gélules ou les comprimés).

Le non respect des conditions de stockage influence grandement la qualité du médicament et peut aboutir à la toxicité ou à une inaction complète de celui-ci lorsqu'il est administré au patient.

Des précautions comme la mention « Conservation à température ambiante » peuvent être prises. Cependant, elles ne doivent en aucun cas être utilisées pour dissimuler un problème potentiel de stabilité. (5)

4. Exemples de médicaments instables

L'instabilité décrit des réactions chimiques qui sont « incessantes, irréversibles et qui se traduisent par des entités chimiques distinctement différentes (produits de dégradation) qui peuvent être à la fois thérapeutiquement inactives et possiblement présenter une toxicité plus élevée». (20)

Les médicaments peuvent devenir instables dans les cas suivants :

- L'utilisation de véhicules pour le stockage, la conservation et le transport des médicaments peuvent exposer ces derniers à des températures supérieures à 40°C notamment en ce qui concerne les médicaments en solution considérés à risque. Ces produits étant relativement fragiles, une exposition non contrôlée à une température élevée est à craindre, d'autant plus si le temps d'exposition est long. Cela peut entraîner une perte de l'activité et/ou une dégradation conduisant à la formation de produits de dégradation qui pourraient être potentiellement toxiques.
- Quand un emballage défectueux protège mal les produits contre l'humidité et que les substances actives seront dégradées dans des comprimés.
- Quand les paramètres nécessaires à la stérilisation pour les médicaments injectables non stériles (temps et température) ne sont pas bien respectés.
- Quand la chaîne du froid n'est pas maintenue pendant le transport et/ou le stockage, les vaccins sont alors inefficaces.

Prenons l'exemple de l'Oxytocine, utilisée pour la prévention et le traitement de l'hémorragie du post-partum chez les femmes. Ce produit a engendré de nombreux problèmes de santé publique dans quelques pays d'Afrique.

L'Oxytocine, dont la température idéale pour le stockage se situe entre 2° et 8° Celsius, exige d'être stockée dans la chaîne du froid et administrée par un prestataire qualifié selon la politique de l'OMS. Cependant, les étiquettes recommandent quelquefois une conservation à température ambiante c'est-à-dire entre 20° et 25° Celsius. Ce produit fait ainsi l'objet d'une confusion en terme de stockage et d'étiquetage. Des études ont été menées, et selon ces dernières, l'Oxytocine n'est pas stockée correctement dans certains pays, particulièrement dans les pays non développés voire même quelques pays en voie de développement. Le médicament, qui sera administré à la patiente par la suite, peut donc être instable si les conditions de conservation n'ont pas été respectées et sa qualité est compromise. Le transport aérien vers le ou les pays destinataire(s) des produits à base d'oxytocine est un autre problème. En effet, ils sont exposés à des températures très élevées pendant celui-ci. De telles conditions peuvent accélérer la détérioration de ces produits, même lorsqu'ils rejoignent par la suite la chaîne du froid.

Deux études portant sur l'Oxytocine et réalisées au Ghana et en Indonésie ont été publiées au début des années 2010 :

1. Au Ghana, l'étude menée conjointement par l'USP et la FDA a montré que moins de 10% des échantillons avaient l'autorisation d'être commercialisé au sein du pays. Cette étude a, entre autres, aussi révélée que le produit n'était pas conservé à la température définie (entre 2° et 8°C). Pour le test de dosage et/ou de stérilité, les résultats ne sont pas satisfaisants pour 97,5% des échantillons tout comme 55% des produits à base d'Oxytocine qui ne sont pas acceptables après le contrôle physico-chimique.
2. Les résultats de l'étude faite en Indonésie en 2012 sont un peu meilleurs bien qu'ils restent très problématiques. Environ 12% des produits stockés au frigo ne respectent pas la teneur en ingrédient pharmaceutique actif contre 16% des produits conservés à température ambiante.

Suite à cela, une clarification a été faite sur la procédure de conservation du produit et sur le respect de la chaîne du froid. Mais le problème majeur vient sûrement d'ailleurs : la fabrication de l'Oxytocine dans les usines présentes au cœur des pays non développés n'est certainement pas idéale. (24)

Il existe d'autres médicaments présentant des problèmes de stabilité notamment en milieu tropical où l'humidité qui y règne peut provoquer d'importantes dégradations sur les spécialités. En voici quelques-uns ci-dessous :

- Les médicaments solides pour voie orale tels que le rétinol, l'amoxicilline, l'ampicilline ou la pénicilline
- Les médicaments liquides pour voie orale comme le paracétamol
- Les solutions injectables avec l'ergométrine, l'adrénaline par exemple ou encore l'oxytocine

En Syrie, une étude a été faite récemment durant l'année 2018. L'objectif de cette dernière était d'étudier l'effet à la fois de la température et de l'humidité sur des comprimés de Furosémide 40 mg commercialisés dans le pays. Trois marques ont été examinées. Les comprimés ont été soumis, pendant 6 mois, à différentes conditions de

stockage dont les deux suivantes : 40°C/75% HR et 25°C/60% HR. Les changements potentiels pouvant affecter les propriétés physico-chimiques des comprimés ont été déterminés par des tests sur la dureté, la friabilité et le dosage en principe actif.

Lors du stockage à 40°C/75% HR, il a été remarqué que l'humidité absorbée par les comprimés influence les trois tests cités précédemment. Par conséquent, l'efficacité thérapeutique du médicament est bien évidemment altérée. Comme on peut le voir sur le tableau ci-dessous, on observe une diminution de la dureté des comprimés après quelques jours de stockage pour l'ensemble des marques évaluées. Il est en de même pour le contenu en principe actif où la teneur en médicament est inférieure à la spécification de 90% requise par l'USP. La friabilité, de son côté, augmente après plusieurs semaines de stockage.

Tableau 4 : Résultats obtenus après 6 mois de stockage à 40°C/75% HR

Time	Hardness (kp)			Friability (%)			Content (%)		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Fresh	7.31	6.98	4.09	0.43	0.68	0.92	98.65	94.76	90.65
3days	7.09	6.34	4.03	0.48	0.71	0.95	98.03	94.22	90.22
1 week	6.92	6.08	3.87	0.54	0.75	0.99	97.87	93.76	90.09
2weeks	6.86	5.87	3.34	0.66	0.80	1.34	97.03	93.11	90.01
3 weeks	5.72	5.31	3.13	0.78	0.84	1.78	96.32	92.77	87.31
1 month	5.13	5.06	3.04	0.89	0.92	2.04	95.34	91.04	85.12
2 months	4.56	4.34	2.45	0.95	0.99	3.01	93.11	90.02	80.46
3 months	4.08	3.04	2.12	1.12	1.13	3.98	91.05	84.13	72.77
4months	3.11	2.51	1.45	2.12	2.32	4.35	90.11	79.65	66.21
5months	2.15	2.01	1.05	2.97	3.08	4.78	85.32	73.12	60.35
6 months	1.07	0.87	0.43	3.98	4.21	5.45	77.23	65.43	55.15

La condition idéale pour le stockage est celle à 25°C/60% HR. Les valeurs de dureté et de friabilité sont restées stables tout au long de la conservation pour les trois marques étudiées. La teneur en furosémide est également stable et reste supérieure à la spécification requise par l'USP (90%) pour les trois marques après 6 mois de stockage. L'ensemble des valeurs sont retrouvées dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Résultats obtenus après 6 mois de stockage à 25°C/60% HR

Time	Hardness (kp)			Friability (%)			Content (%)		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Fresh	7.31	6.98	4.09	0.43	0.68	0.92	98.65	94.76	90.65
3 days	7.31	6.98	4.09	0.43	0.68	0.92	98.65	94.76	90.65
1 week	7.31	6.98	4.09	0.43	0.68	0.92	98.65	94.76	90.65
2 weeks	7.31	6.98	4.09	0.43	0.68	0.92	98.65	94.76	90.65
3 weeks	7.31	6.98	4.09	0.43	0.68	0.92	98.65	94.76	90.65
1 month	7.31	6.98	4.07	0.43	0.68	0.92	98.65	94.76	90.65
2 months	7.31	6.98	4.07	0.43	0.68	0.92	98.65	94.76	90.64
3 months	7.31	6.98	4.06	0.43	0.68	0.92	98.65	94.73	90.64
4 months	7.29	6.96	4.06	0.43	0.68	0.94	98.65	94.71	90.63
5 months	7.29	6.96	4.05	0.41	0.67	0.94	98.63	94.70	90.61
6 months	7.29	6.95	4.05	0.41	0.67	0.94	98.62	94.70	90.61

Lorsque les comprimés sont stockés dans des conditions inappropriées (ce qui est souvent le cas sur la zone côtière de la Syrie où l'humidité est particulièrement élevée), on observe alors des changements physico-chimiques sur le médicament. Celui-ci sera donc moins efficace notamment si la teneur en principe actif diminue fortement, ce qui provoquera une instabilité, à cause de la dégradation du furosémide, si cette diminution est très importante. (25)

En somme, certains facteurs (surtout les facteurs extrinsèques) sont primordiaux pour la stabilité des médicaments comme la température et l'humidité. Le respect de ceux-ci via les conditions de stockage permettra l'éviction d'effets négatifs sur le patient notamment en ce qui concerne sa sécurité. En effet, si le médicament devient instable alors sa qualité est détériorée et s'il est administré au malade, il peut provoquer un surdosage ou être inefficace. Dans les deux cas, la maladie de l'utilisateur est soit aggravée soit non guérie et ce sont des choses que les industriels de santé veulent absolument éviter tout comme les pharmaciens.

Pour conclure, si les conditions de stockage établies sont respectées, si les règles des bonnes pratiques de distribution sont appliquées et que le médicament est correctement utilisé et/ou administré alors la stabilité des médicaments est préservée. Le transport, la distribution et le stockage des produits doit se faire de manière à ce qu'ils soient maintenus dans un intervalle de température défini. Les équipements qui sont utilisés lors de la

fabrication, de la manipulation, de la distribution et de l'entreposage des médicaments doivent être les plus propres, conformes et adaptés que possible. La chaîne du froid, depuis le fournisseur et les centres de distribution (grossiste, répartiteurs, pharmacies), doit être assurée et ce jusqu'au patient lorsque les médicaments sont thermosensibles afin qu'ils ne se dégradent pas.

Enfin, le conditionnement des spécialités doit demeurer intègre afin d'entretenir la bonne stabilité de celles-ci. (23)

V/ Processus général sur les études de stabilité des médicaments

Dans les BPF européennes, le chapitre 6.26 stipule que : « Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié continu permettant la détection de tout problème de stabilité (par exemple tout changement du taux des impuretés ou du profil de dissolution) relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final ». (1)

Dans l'industrie pharmaceutique, les études de stabilité sont confiées au département du Contrôle Qualité (CQ) particulièrement au laboratoire de contrôle.

1. Objectifs et conditions des études de stabilité

Les études de stabilité ont des objectifs à la fois sur le PA (principe actif) et sur le PF (produit fini).

Pour le PA, les objectifs sont les suivants :

- Déterminer la stabilité intrinsèque
- Déterminer les produits de dégradation
- Déterminer la durée de validité et les conditions de stockage
- Orienter le choix des méthodes de contrôle sur le PF
- Orienter les conditions d'études de stabilité du PF

En ce qui concerne le PF, les objectifs seront ceux-ci :

- 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

Toutefois, que cela soit en amont ou en aval de la commercialisation, les études de stabilité nécessitent certaines conditions pour être lancées telles que :

- Un nouveau médicament
- Des modifications qualitatives et/ou quantitatives de la composition
- Des modifications du conditionnement primaire
- Un changement du site de fabrication
- La confirmation de la durée de validité et des conditions de stockage annoncées d'une spécialité
- La prolongation de la durée de validité du produit (21)

2. Conception des études de stabilité

Les études de stabilité sont conçues en fonction de la zone où le produit est mis sur le marché. Elles doivent également prendre en considération les propriétés et les caractéristiques de la stabilité du produit.

2.1. Etudes de stress

Ces études sont faites dans le cadre des validations de méthode.

Elles sont effectuées uniquement sur le PA non monographié sans support bibliographique et en cours de développement du médicament.

Ces études sont aussi appelées « études de dégradation forcée » puisqu'elles se font dans des conditions drastiques. La température est extrême (entre 50 et 70°C) avec une humidité relative très forte (plus de 75%). Le PA se trouve en solution dans un pH acide ou basique.

L'étude est réalisée avec d'autres facteurs agressifs tel qu'un milieu oxydant (en présence d'oxygène) et de la lumière (afin de tester la photosensibilité). (21)

2.2. Etudes en conditions accélérées

Ces études sont faites de façon systématique en stabilité.

Ici, la spécialité médicamenteuse est soumise à des conditions dites difficiles. Ce ne sont pas les conditions de stockage habituelles.

Avec ces conditions (40°C/75% HR), on pourra ainsi augmenter la vitesse de dégradation chimique et d'altération physique du médicament. Réalisées, sur une période de 6 mois, ces études permettent de gagner du temps. Cependant, même si elles sont exigées par la réglementation, ces études seront complétées par des études faites en temps réel.

De plus, si l'on observe un changement important au cours de ces 6 mois alors d'autres études sont menées. Ces dernières sont faites en conditions intermédiaires (30°C/65% HR) sur une durée de 1 an. (21)

2.3. Etudes en temps réel

Elles sont exécutées sur l'ensemble de la durée de vie du produit et dans les conditions climatiques identiques à la zone du pays où la forme pharmaceutique est vendue (25°C/60% HR, 30°C/65% HR ou 30°C/75% HR).

L'objectif de ces études est de confirmer la durée de vie pré-établie voire de la prolonger. (21)

3. Types d'études de stabilité

Les études de stabilité sont initiées dans le cadre du programme de suivi de la stabilité.

Le but de celui-ci est de déterminer la conformité du produit aux spécifications définies et, par conséquent, de surveiller le médicament pendant toute sa durée de validité. Il est établi en début d'année et se base sur une procédure définissant le procédé mis en œuvre.

Les équipements utilisés (notamment les enceintes climatiques) au cours de ce programme doivent être qualifiés et entretenus conformément aux BPF.



Figure 5 : Exemple d'une enceinte climatique utilisée lors des études de stabilité

Ci-dessous, voici les produits concernés par le programme de suivi des études de stabilité :

- Intermédiaires de fabrication
- Vracs
- PF
- Lots ayant subi des changements ou des déviations au niveau du process ou

des modifications des articles de conditionnement par exemple

Il est effectif tout au long de l'année.

Trois types d'études peuvent être engagées en fonction de ce programme. (1)

3.1. Etudes OGS

Les études commerciales OGS sont des études réalisées sur un lot commercialisé. Les lots mis en stabilité OGS doivent être représentatifs du procédé de fabrication, de la taille du lot, du site où il a été fabriqué ainsi que du conditionnement et de la source de principe actif utilisée.

Pour les tests de stabilité en cours, les directives GMP présentent des exigences catégoriques. Ce sont les suivantes :

- Tous les médicaments et formulations doivent être testés sans exception
- Tous les PF et, le cas échéant, les produits en vrac doivent aussi être testés (notamment si la période de stockage et/ou de transport est prolongée)

Les exigences vont s'appliquer pour chaque produit, à chaque dosage et pour chaque type d'emballage primaire.

Les études sont, en général, effectuées de façon continue avec un lot par an. Elles vont avoir pour visée de prouver que le produit médicamenteux va rester de la même qualité que celle qui a été définie à l'intérieur du dossier d'enregistrement. (1)

3.2. Etudes ICH

Concernant les études ICH, elles sont initiées dans un cadre réglementaire. Ces études sont menées sur deux ou trois lots pilotes de production.

Lorsqu'un changement présente un impact réglementaire, il faut lancer une nouvelle étude et définir, en fonction des exigences des pays concernés, la stratégie de celle-ci avec les bons interlocuteurs.

Il existe un certain nombre d'exigences réglementaires relatives aux variations liées à la stabilité.

Les exemples suivants, spécifiques à ces dernières, sont des cas où des études ICH peuvent être réalisées :

- Modification à une ou plusieurs étapes de la même voie de fabrication
- Modifications de la composition du produit fini
- Modifications de l'emballage immédiat du produit fini

3.3. Etudes spécifiques

L'industriel peut définir, en plus des études OGS et ICH, un troisième type d'étude. Elles seront introduites dans les cas suivants :

- À la suite d'un incident en production pour s'assurer que ce dernier est sans impact sur la stabilité du produit
- Pour valider la stabilité du produit à un stade intermédiaire afin de définir des holding time

Ces études seront considérées comme des études spécifiques.

Selon les BPF et l'Annexe 4 « General guidance on hold-time studies », les dispositions de stockage prises pour les matières premières (MP), les produits intermédiaires, les produits en vrac ne provoquent pas d'effets néfastes sur leur stabilité et par conséquent leur sécurité, leur efficacité et leur qualité. (26)

C'est pourquoi le fabricant doit fixer des périodes de conservation maximales afin de ne pas produire des résultats hors des critères d'acceptation.

Il faut prendre en considération certains aspects pendant le temps d'attente qui peut exister durant la fabrication des formes posologiques solides. Ainsi, pendant celui-ci, il faut rassembler des données justifiables. Ces données seront utilisées pour montrer que les MP, les produits IM (InterMédiaires de fabrication) et les produits en vrac vont répondre aux spécifications et rester de qualité convenable avant de passer à l'étape suivante de leur fabrication. (26)

Pour résumé, le temps d'attente ou hold-time est défini comme la période de temps pendant laquelle des spécialités médicamenteuses, à différents stades de production,

peuvent être conservées dans des conditions spécifiques. De plus, elles resteront dans les critères d'acceptation pendant ces délais de conservation.

La conception de telles études doit refléter le temps d'attente à chaque étape de fabrication.

Une évaluation des risques liés à une modification du processus, un changement d'équipement, de conditions de stockage ou d'emballage sont autant d'opportunités de réaliser des études sur les holding time. (26)

4. Processus de gestion des études de stabilité

Les études de stabilité font parties intégrantes du programme annuel de suivi de la stabilité. Elles fonctionnent selon le mode de gestion suivant et font appel à différents interlocuteurs afin de mener celles-ci à bien et à leur terme.

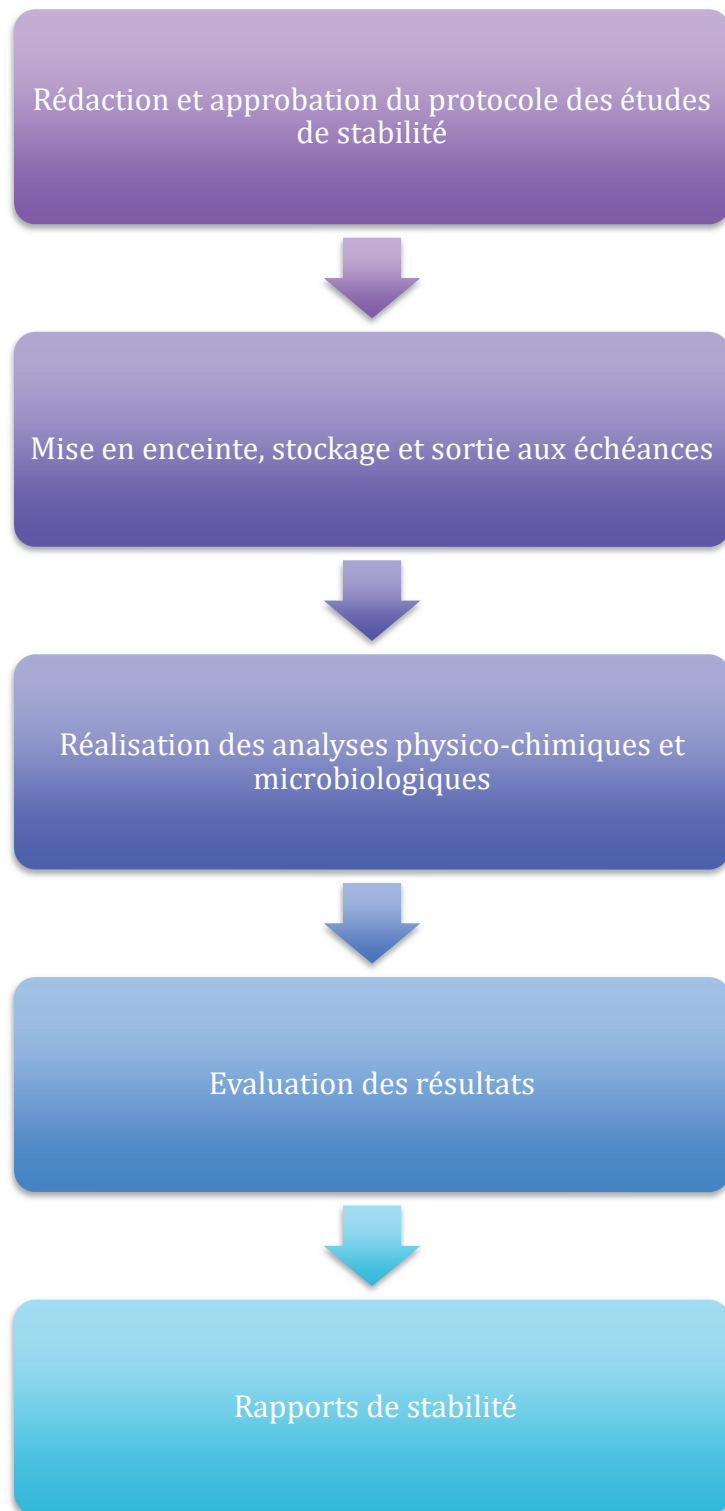


Figure 6 : Les différentes étapes du processus des études de stabilité des médicaments

4.1. Protocole d'une étude

Le protocole qui va établir le programme de suivi de la stabilité du produit doit s'appliquer à toute la durée de validité de ce dernier.

Il inclura également un certain nombre de paramètres avec notamment ceux ci-dessous :

- Objectif(s) et durée de l'étude
- Description des lots d'étude (nombre de lot(s) par dosage et par fournisseur, la taille du ou des lots, type de packaging, quantité à mettre en stabilité)
- Les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques et microbiologiques
- Les critères d'acceptation
- Les références aux méthodes de contrôle
- Les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses)
- La description des conditions de stockage
- Toute autre information spécifique au médicament

Le protocole peut évoluer (augmentation de la fréquence des contrôles ou une mise à jour des recommandations ICH par exemple) et donc être différent de celui qui a été déposé dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché pour l'étude de stabilité initiale à long terme. Néanmoins, il faut justifier cela en le documentant dans le protocole. (1)

4.2. Mise en place d'une étude de stabilité

Elle s'effectue en accord avec le protocole du produit.

La première chose à faire est d'attribuer le nom de l'étude. Le nom contiendra un certain nombre d'éléments tels que les 4 premières lettres du principe actif, le dosage, le type d'étude que l'on va réaliser, les deux derniers chiffres de l'année de fabrication et enfin l'incrémentation (A, B voire C ou D).

Ensuite, la mise en enceinte des échantillons est faite. Lors de celle-ci, il faut vérifier la présence d'une étiquette sur chacune des boîtes.

L'étiquette est faite de manière à contenir les informations suivantes :

Nom de l'étude
Conditions de mise en stabilité
Code / N° lot :
Echéance : T =
Contenants à sortir : PH-CH (X) Bio (Y)
Date de sortie :

Figure 7 : Exemple d'une étiquette lors de la mise en place d'une étude de stabilité

Une fois la mise en stabilité en enceinte climatique faite, il faut se pencher sur le tableau de suivi des études de stabilité.

Ci-dessous, on trouve les différents points renseignés dans ce dernier :

- Nom du produit
- Dosage
- Formulation (comprimés ou gélules, etc.)
- Type d'étude
- Durée de l'étude
- Nom de l'étude
- Conditions de stockage
- Packaging
- Numéro du protocole de stabilité
- Numéro de la liste des spécifications
- Date de fabrication
- Date de conditionnement
- Numéro de lot IM (InterMédiaire de production) de l'échantillon
- Numéro de lot PF (Produit Fini) de l'échantillon
- Dates des échéances

En plus du tableau de suivi, il faut créer un tableau de résultat qui contient les éléments suivants :

- Nom de l'étude et date de démarrage
- Conditions de stockage
- Numéro de lot PF et/ou numéro de lot vrac (IM)
- Date de fabrication
- Tests à réaliser et spécifications des tests
- Conformité ou non conformité des résultats
- Présence ou non de LIR (Laboratory Investigation Report) et/ou de RI (Rapport d'Incidence)
- Référence des données brutes

Lorsque toutes ces étapes ont été faites, l'étude est considérée comme mise en place. Cependant, une vérification en double contrôle est obligatoire afin de vérifier qu'aucune erreur n'a eu lieu lors de la mise en enceinte climatique des échantillons.

En résumé, la mise en stabilité des produits fabriqués se déroule de la façon suivante :

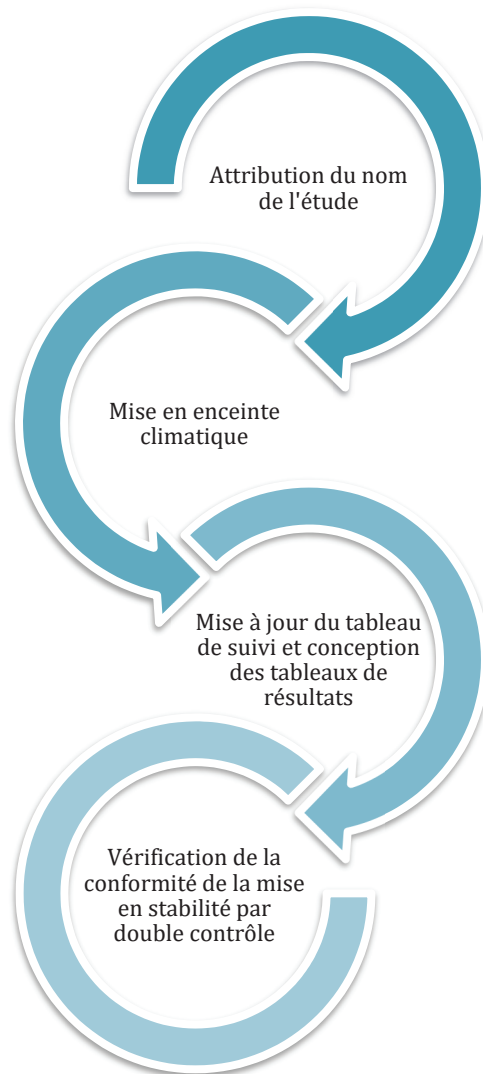


Figure 8 : Schéma résumant la mise en place d'une étude de stabilité

4.3. Suivi des échéances

La sortie des échantillons est basée sur un planning mensuel qui liste toutes les échéances à sortir pour l'ensemble des études (OGS, ICH ou spécifiques) au cours du mois.

Lors du suivi des échéances, on doit prendre en compte le contexte complet d'une étude (produits, lots, durée, conditions climatiques, conditionnement, etc.). A partir de ça, le planning des analyses est établi en fonction des dates d'entrée en stabilité des échantillons. En accord avec le protocole de stabilité du produit concerné, il faudra par conséquent sortir le nombre de contenants nécessaires pour réaliser les analyses.

4.4. Spécifications et contrôles

Le guideline ICH Q6A sert de base à l'ensemble des spécifications et des contrôles.

Destinée aux nouvelles substances médicamenteuses et aux nouveaux produits médicamenteux, l'objectif de cette ligne directrice est d'aider à établir un ensemble unique et mondial de spécifications. Ce guideline va fournir des orientations à la fois sur la définition et la justification de ces dernières.

Une spécification est définie comme une liste de tests, de références à des procédures analytiques et de critères d'acceptation appropriés. Cela peut donc être une limite numérique ou des plages d'intervalles par exemple. Une spécification va ainsi permettre d'établir l'ensemble des critères auxquels une substance médicamenteuse ou un produit médicamenteux doit se conformer pour être considéré comme acceptable pour l'usage auquel il est destiné.

La conformité aux spécifications signifie que lorsqu'un PA et/ou un PF est testé conformément à la procédure analytique alors celui-ci répond aux critères d'acceptation. Les spécifications, proposées et justifiées par le fabricant, sont des normes de qualité essentielles approuvées par les autorités réglementaires comme conditions d'approbation. Les spécifications font partie d'une stratégie de contrôle total conçue pour assurer la qualité et l'uniformité du produit. Tout ceci est basé sur le respect des bonnes pratiques de fabrication au cours de la conception et du développement (avec notamment la présence des choses suivantes : des installations appropriées, un processus de fabrication validé, une procédure d'essai validée, des contrôles sur les matières premières, des contrôles en cours de fabrication et des contrôles sur le PF).

Les spécifications sont choisies pour confirmer la qualité, assurer l'innocuité et l'efficacité de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux.

Le champ d'application de la directive ICH Q6A va concerner les spécifications à savoir, comme dit précédemment, les tests qui jouent un rôle majeur pour assurer la qualité du PF lors de sa libération mais aussi pendant sa durée de conservation. Les spécifications sont un élément important de l'assurance qualité.

Cette ligne directrice porte uniquement sur l'approbation de la mise sur le marché de nouveaux médicaments (y compris les produits combinés) et, le cas échéant, de nouvelles substances médicamenteuses. (27)

Différents critères d'acceptation sont établis : les critères d'acceptation universels (pour tout produit médicamenteux) et les critères d'acceptation dits spécifiques et relatifs à des substances médicamenteuses individuelles et/ou à des formes posologiques.

De plus, les spécifications existent autant à libération du produit que lors de la durée de conservation de celui-ci. Elles seront bien plus restrictives lorsque la spécialité est prête à être libérée.

Les critères d'acceptation réglementaires, aux États-Unis et au Japon, seront identiques entre le moment où la libération du produit est faite et tout au long de sa durée de conservation. Cependant, un fabricant peut choisir de réduire de façon plus stricte les spécifications à libération afin d'avoir des limites internes qui garantissent que le produit restera dans les critères d'acceptation.

En revanche, dans l'Union Européenne, lorsqu'elles sont différentes, les spécifications à libération et les spécifications pendant la durée de conservation sont bien distinctes. (27)

4.4.1. Les tests universels

Les tests ci-dessous sont considérés comme étant universels, car quelque soit la forme galénique, ils sont réalisés pour toutes les spécialités c'est-à-dire les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits médicamenteux (27) :

- Description : une déclaration qualitative sur l'état (tel que solide ou liquide) ainsi que sur la taille, la forme, l'aspect et la couleur de la spécialité médicamenteuse est faite. Si l'une de ces caractéristiques change pendant le stockage, ce changement doit être étudié et des mesures appropriées doivent être prises.
- Identification
- Dosage
- Impuretés : les impuretés organiques et inorganiques ainsi que les solvants résiduels sont inclus dans cette catégorie. Les impuretés organiques résultent de la dégradation de la nouvelle substance médicamenteuse et les impuretés qui surviennent pendant le processus de fabrication doivent être surveillées dans le nouveau produit médicamenteux. Des limites d'acceptation doivent être énoncées pour les produits de dégradation

identifiés, non identifiés et totaux. Les impuretés de synthèse ne sont pas incluses dans la limite totale d'impuretés. (28), (29), (30)

Il existe également des contrôles spécifiques. Les tests suivants sont réalisés sur le PA :

- Analyse des propriétés physicochimiques
- Taille des particules
- Formes polymorphes
- Teneur en eau : utilisation de la méthode Karl Fischer
- Impuretés inorganiques
- Limites microbiennes : on réalisera un dénombrement des germes aérobies totaux ainsi qu'un dénombrement des levures et moisissures totales. (27)

4.4.2. Les tests spécifiques

Les tests spécifiques sont aussi effectués sur les PF. Ils sont réalisés en fonction de la forme pharmaceutique. Pour un site industriel spécialisé dans la production de formes orales solides (comprimés et/ou gélules), les tests programmés seront ceux-là :

- Dissolution : ce test permet de mesurer la libération du PA. En fonction des spécificités du produit, il faut adapter le pH du milieu d'analyse.
- Dureté
- Friabilité
- Uniformité de masse : réalisé sur un certain nombre de comprimés prélevés de façon régulière dans un lot, ce test va permettre de démontrer que dans chaque comprimé le principe actif est réparti de manière uniforme
- Teneur en eau : la criticité de ce test est très importante. En effet, les conditions d'humidité que l'on va utiliser au cours des études de stabilité vont entraîner des variations au niveau de la teneur en eau.
- Limites microbiennes : les germes aérobies totaux tout comme les levures et les moisissures totales seront dénombrées. Selon la nature du PF, une recherche de micro-organismes spécifiques (*Escherichia Coli* dans la plupart des cas) est également faite. Ces tests sont décrits aux chapitres

4.5. Evaluation des résultats

L'évaluation des résultats est basé sur le chapitre 6.34 des BPF qui précise la chose suivante : « Les résultats des études de stabilité doivent être communiqués aux personnes occupant des postes-clés, en particulier à la ou aux personnes qualifiées. Lorsque les études de stabilité sont menées sur un site différent du site de fabrication du produit vrac ou du produit fini, un contrat écrit doit être établi entre les parties concernées. Les résultats des études de stabilité doivent être disponibles sur le site de fabrication pour permettre leur examen par l'autorité compétente. » (1)

La mise en œuvre de SOP (Standard Operating Procedures) ou procédures opérationnelles standard est obligatoire. Elles vont permettre le traitement et l'évaluation des résultats hors spécifications et/ou hors tendance, que ça soit pendant les études de stabilité ou lors de la libération des lots.

En effet, à chaque échéance, on va obtenir les résultats d'analyses. Ces derniers sont évalués afin de s'assurer qu'ils suivent l'évolution attendue comparée aux échéances précédentes ou études précédentes. Des graphiques sont tracés pour les tests critiques (à savoir les impuretés et le dosage du ou des principes actifs) des études réalisées en stabilité OGS afin de visualiser l'évolution.

Lorsqu'un résultat d'analyse n'est pas dans les tendances des échéances précédentes, il faut discuter de la stratégie à adopter : attendre la prochaine échéance puis évaluer, en fonction du résultat, les différentes options qui peuvent se présenter à ce moment-là ou bien relancer la ou les analyses dès l'apparition d'un résultat hors tendance.

Les résultats non conformes ou toutes tendances anormales significatives doivent faire l'objet d'une investigation. Tout résultat hors spécification confirmé ou toute dérive significative affectant les lots de produits libérés sur le marché doit être communiqué à l'autorité compétente. L'impact éventuel sur la qualité produit pour les lots mis sur le marché doit être examiné selon les principes des BPF et en concertation avec les autorités compétentes. (31)

4.6. Rapport d'une étude

Pour les études OGS, un rapport par produit et par dosage est rédigé. Il est mis à jour chaque année et contient toutes les études en cours ainsi qu'une étude finalisée.

On retrouve à l'intérieur de celui-ci :

- Objectif de l'étude
- Informations sur le produit (conditionnement, numéro de lot, dosage, nom du fournisseur)
- Présentation des tableaux de résultats
- Justification des résultats obtenus : lors d'un test de stabilité en cours, tous les résultats doivent être résumés dans un rapport. Les données issues de ces résultats devront être comparées à celles obtenues pendant les tests précédents afin de réaliser des analyses de tendance grâce à des évaluations graphiques. Cela permettra de vérifier l'évolution de l'étude et le comportement du produit en comparant les études en cours avec les études terminées.
- Méthodologie d'évaluation
- Les problèmes répertoriés en cours d'analyse : à savoir les LIR et/ou les RI
- Conclusion

Pour les études ICH, le rapport est effectué lorsque l'étude est finie. Un rapport intermédiaire peut être rédigé en cas de demande du client. Dans le cas d'études initiées suite à un changement (changement de la source de principe actif notamment), une comparaison peut être faite avec l'étude ICH précédente pour montrer que le changement n'a pas d'impact sur la stabilité (la nouvelle source de principe actif est équivalente à la précédente par exemple).

Le compte rendu de l'étude de stabilité expose en détail la conception de l'étude ainsi que ses résultats et conclusions. Pour chaque lot, il faut indiquer les résultats obtenus au moment de la fabrication puis aux différentes échéances. L'évaluation de la stabilité du produit, et par conséquent, la durée de validité et les conditions de stockage proposées doivent être fondées sur ces résultats.

Pour conclure, voici un résumé du processus général des études de stabilité :

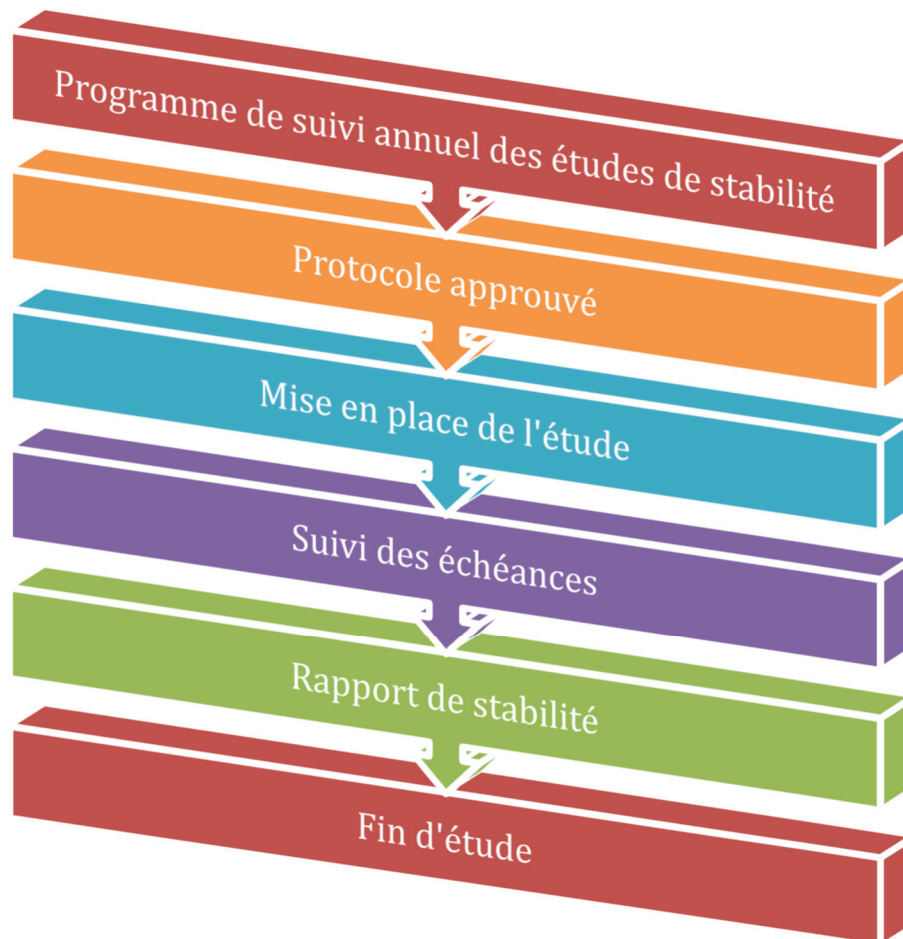


Figure 9 : Résumé du programme du suivi annuel des études de stabilité

Les études, en fonction de la manière dont elles sont conçues, et selon les conditions de stockage définies dans le protocole, vont s'étaler sur des durées différentes. Certaines se terminent plus rapidement que d'autres. Les produits n'ont ainsi pas la même date de péremption.

Lorsque les résultats d'analyses sont approuvés et le rapport final rédigé, l'étude est considérée comme terminée. Une mise à jour de la documentation est réalisée et les échantillons restants en surnombre sont détruits.

VI/ Exemple d'une étude de stabilité en industrie pharmaceutique

Dans cette partie, il sera développé l'exemple d'une étude de stabilité réalisée pendant une durée de 5 ans sur de la Bétahistine, une molécule utilisée comme anti-vertigineux pour le traitement du vertige. L'ensemble des éléments abordés et expliqués par la suite se basent sur le tableau qui se trouve ci-dessous.

Tableau 6 : Tableau de résultat de l'étude de stabilité BETA/24/OGS/14/A

BETA/24/OGS/14/A

Stability storage conditions : 25°C ± 2°C / 60 % RH ± 5% RH			Batch / code PF : 634575 / 1062320		Observation : OGS 2014			
			Batch / code IM : 0563 / 1073586					
TESTS	Acceptance criteria		Results / timepoint (month)					
	During shelf-life	In-house specification	0	12	24	36	48	60
General								
Appearance	A round, biconvex, scored, white to almost white tablet with beveled edges and the inscription "289" on either side of the score on one tablet side.		complies			complies		
Purity (HPLC)								
% of the Betahistine dihydrochloride label claim								
Tertiary amine trihydrochloride	≤ 0.42 %	< 0.34%*	< 0,1			0,1		
2-vinylpyridine hydrochloride	≤ 0.1 %	< 0.1 %*	< 0,1			<0,1		
Unspecified, each.	≤ 0.2 %	< 0.16 %*	< 0,1			<0,1		
		Result with 2 decimals	NA			NA		
Sum	≤ 0,8 %	< 0.6%*	< 0,1			0,1		
Content (HPLC)								
Betahistine dihydrochloride	22,8 - 25,2 mg / tablet	> 23,0 - < 25,0 mg/tablet	24,2			24,2		
Average								
Average tablets weight (n=20)	356 - 394 mg	NA	375			385		
Dissolution	Complies with USP <711> Point final		n = 6			n = 6		
In medium pH 6.8, apparatus 2 (50 rpm)	Q = 75% after 30 min	NA	101 - 95 - 99 93 - 99 - 96			101-100-97 100-100-101		
Microbiological quality								
TAMC	≤ 10 ³ CFU / g	NA	< 10			<10		
TYMC	≤ 10 ² CFU / g	NA	< 10			<10		
Escherichia coli	Absent / g	NA	Absent			Absent		
FE (investigation report)			NA			NA		
RA (discrepancy report)			NA			NA		
Physico-chemical reference procedure (n° and version) :			37468 v 15,0			MET-000108482 v24,0		
Microbiological reference procedure (n° and version) :			73718 v 6,0			MET-000108761 v10,0		
Title and N° notebook			IC 1442623 Bio 1086 S			25-R+S Beta HD83-R+S		
Conclusion : compliant/not compliant			Compliant			Compliant		

See results at 30°C / 75% HR

VU stabilité: 27/09/19 OGS

Analyste **16 SEP. 2019** *AP*

Double check **LOG 24.09.19**

Approbateur **24 SEP. 2019** *Bea*

NA = Non Applicable

1. Informations principales

1.1. Nom de l'étude

Lorsqu'une étude est mise en place, il faut tout d'abord lui attribuer un nom. Pour rappel, celui-ci contiendra les 4 premières lettres du PA, le dosage, le type d'étude, les deux derniers chiffres de l'année de fabrication et enfin l'incrémentation.

Le nom de cette étude est BETA/24/OGS/14/A :

- BETA = les quatre premières lettres du principe actif
- 24 = dosage en mg
- OGS = type de l'étude
- 14 = année de fabrication
- A = incrémentation (A pour la première étude annuelle concernant le programme de suivi de la stabilité. Si une étude OGS avait été lancée précédemment, on aurait utilisé la lettre B correspondant à la deuxième étude lancée dans l'année)

1.2. Conditions de stockage

L'étude est mise en place avec les conditions suivantes : 25°C/60 % HR.

Le produit est donc commercialisé pour les zones I et II du monde selon l'OMS donc notamment pour des pays comme les Etats-Unis, le Canada, la France, l'Italie, l'Allemagne, le Japon, l'Australie ou encore le Maghreb (Maroc, Algérie, Tunisie).

1.3. Type d'étude

Grâce à ce tableau, on peut connaître le type d'étude que l'on va faire.

Dans la case « Observation », il est marqué OGS 2014 : ici, c'est donc une étude commerciale qui est réalisée et celle-ci a débutée au cours de l'année 2014.

1.4. Numéro de lot IM de l'échantillon

On peut le trouver au sein de ce tableau dans la case « Batch/code IM ».

1.5. Numéro de lot PF de l'échantillon

Il se trouve juste au-dessus du numéro de lot IM dans la case « Batch/code PF ».

1.6. Echéances

Pour cette étude, il y a cinq échéances. Chaque année (dès le début de l'étude c'est-à-dire à 0 mois puis à 12, 24, 36, 48 et 60 mois) des échantillons sont sortis, en fonction du planning mensuel, de l'enceinte climatique afin de réaliser les contrôles sur le produit.

1.7. Tests et critères d'acceptation

Sur le côté gauche du tableau, on trouve la colonne « Tests » qui correspond à l'ensemble des analyses physico-chimiques et des analyses microbiologiques qui doivent être effectuées pour la Bétahistine.

On trouve également la colonne « Acceptance Criteria » qui correspond aux spécifications applicables au produit. Il y a deux types de critères d'acceptation :

- During shelf-life => les critères qui sont appliqués tout au long de la durée de conservation
- In-house specification => ce sont les spécifications qui permettent d'anticiper les OOS (Out Of Specification) donc les résultats hors des spécifications requises. Celles-ci sont utilisées afin d'instaurer une surveillance pour le patient.

2. Autres informations

2.1. Référence des données

C'est l'ensemble des procédures sur lesquelles on va se baser pour la réalisation des contrôles physico-chimiques et microbiologiques ainsi que les documents sur lesquels on peut s'appuyer pour l'évaluation des résultats.

2.2. Présence ou non d'investigation et/ou d'incidence

Ce sont les deux cases « FE » (investigation report) et « RA » (discrepancy report) présentes sur le côté gauche. En cas d'OOS, on est hors des spécifications ce qui va entraîner le déclenchement et la déclaration de LIR et/ou de RI. Ainsi, en cas de présence de ceci, il faudra ainsi effectuer des ré-analyses.

Dans le cas présent, pour cette étude de Bétahistine, aucun RI ou LIR n'est à déclarer.

2.3. Conformité ou non conformité des résultats

Ici, les résultats sont conformes pour tous les tests effectués. Pour trois des échéances de l'étude (à 12, à 24 et à 36 mois), on s'appuiera sur les résultats de l'étude menée dans les conditions 30°C/75% HR (donc pour les zones III et IVa/IVb du monde). Au bout de 60 mois, toutes les spécifications sont respectées. Le produit est conforme.

Cependant, dès lors qu'un résultat est non conforme ou qu'il y a une tendance anormale significative, une investigation est lancée. Il faut communiquer cela aux autorités de santé compétentes pour tout lot de produit libéré sur le marché et pouvant être affecté.

2.4. Dates et paraphes

Sous le tableau, on trouve plusieurs dates ainsi que plusieurs paraphes. Ceci correspond à la personne qui a réalisée la tâche (qui peut être l'analyste, le reviewer qui effectue le double contrôle ou encore l'approbateur) et la date à laquelle cette tâche a été effectuée.

3. Contrôles physico-chimiques et microbiologiques

L'étude de stabilité Bétahistine regroupe six tests (à la fois universels mais aussi spécifiques) : cinq tests physico-chimiques et un test microbiologique. La majorité de ces tests sont analysés en se basant sur une procédure dont le numéro est défini dans le protocole de l'étude.

Les tests universels, réalisés sur n'importe quelle forme pharmaceutique, sont les tests portant sur l'apparence, le dosage et la pureté du produit.

Les tests spécifiques, quant à eux, sont l'uniformité de masse, la dissolution et les limites microbiennes.

Chaque test sera expliqué plus en détail dans les parties suivantes.

3.1. Apparence

On va réaliser une description de la spécialité pharmaceutique : une déclaration qualitative sur l'état (la Bétahistine est fabriquée sous la forme d'un comprimé solide) ainsi que sur la taille, la forme, l'aspect et la couleur du médicament est faite. Si, au cours du stockage, l'une de ces caractéristiques change alors il faut prendre en compte ce changement. Il sera étudié et les mesures appropriées doivent être prises.

Le contrôle d'apparence est effectué visuellement par l'analyste.

3.2. Pureté

Lorsqu'une étude de stabilité est menée, il faut vérifier qu'aucune impureté n'est présente au sein du produit.

Pour la Bétahistine, les impuretés concernées par un contrôle physico-chimique sont l'amine tertiaire trihydrochloride et la 2-vinylpyridine hydrochloride. Chaque impureté non spécifiée ou inconnue est également analysée tout comme le total des produits de dégradation du médicament.

On peut donc dire que les impuretés organiques mais aussi inorganiques ainsi que les solvants résiduels sont inclus dans la catégorie des impuretés. Ces dernières, qui surviennent pendant le processus de fabrication, doivent être surveillées dans le produit médicamenteux. Des limites d'acceptation doivent être énoncées pour les produits de dégradation identifiés, les produits de dégradation non identifiés mais aussi pour la somme totale de l'ensemble des produits de dégradation.

Le test de pureté est fait grâce à l'utilisation de la High Performance Liquid Chromatography (HPLC), une technique de séparation analytique de molécules présentes dans un mélange.

Le principe est le suivant : on va mettre en solution dans un solvant les composés à séparer, c'est à dire les solutés. Ce mélange est ensuite introduit dans l'éluant, une phase mobile liquide. Puis en fonction de la nature des molécules, ces dernières vont interagir

avec plus ou moins d'affinité avec la phase stationnaire dans un tube que l'on appelle colonne chromatographique.

Une pompe sous haute pression permet de pousser la phase mobile. Le mélange à analyser est donc injecté puis transporté tout au long de l'ensemble du système chromatographique. Les composants du mélange se répartissent selon leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

Une fois le mélange arrivé à la sortie de la colonne chromatographique, les différents solutés vont, grâce à un détecteur, être caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

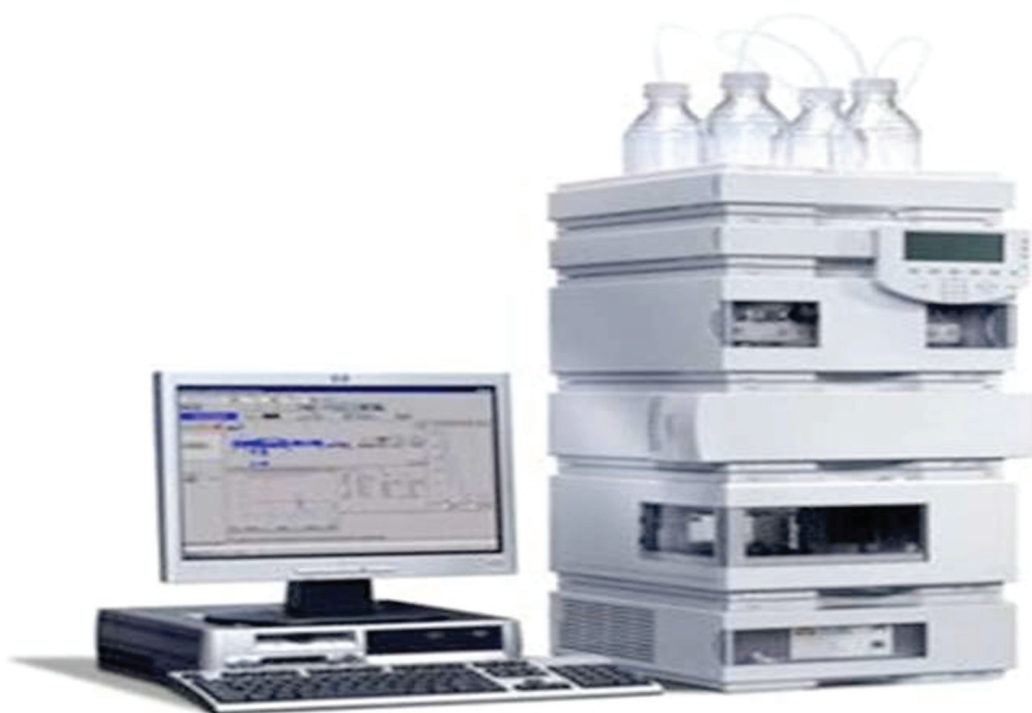


Figure 10 : Appareil HPLC

3.3. Dosage

La technique HPLC est très employée dans les laboratoires réalisant des analyses chimiques.

Elle permet, en plus d'identifier et de séparer des composants dans un mélange, le dosage de ceux-ci.

La spécification pour le dosage de la Bétahistine est l'intervalle compris entre 22,8 mg et 25,2 mg. Le produit reste extrêmement stable durant l'ensemble de l'étude (le dosage varie entre 24,2 mg à 0 mois et 23,9 mg à 60 mois).

3.4. Uniformité de masse

Ce test est réalisé sur 20 comprimés prélevés dans un lot comme le précise la Pharmacopée Européenne : « Pesez individuellement vingt unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. ».

L'essai de l'uniformité de masse des comprimés permet de confirmer que lorsque la fabrication a eu lieu, la répartition du mélange initial de poudre ou de granules, en unité de prise (donc pour chacun des comprimés), s'est faite de manière précise et uniforme et ceci dans le but de garantir la même masse et par conséquent la même teneur en PA pour tous les comprimés formant un lot.

Au fur et à mesure de cette étude de Bétahistine, on observe une augmentation de cette uniformité de masse. En effet, l'échantillon contenant les comprimés est exposé à l'humidité de l'enceinte climatique dans laquelle il est stocké pendant cinq ans. Cependant, malgré cette augmentation, l'uniformité de masse à 60 mois reste en dessous de la spécification maximale.

3.5. Dissolution

Elle se fait sur six comprimés dans un milieu de dissolution à pH quasi neutre et dans un appareil à palettes tournantes qui réalisent un mouvement de 50 rotations par minute.

La spécification pour ce test est la suivante :

- $Q = 75\%$ après 30 minutes

Cela signifie qu'une moyenne de dissolution sera réalisée sur les six comprimés dissous et que cette moyenne doit être égale ou supérieure à 75%.



Figure 11 : Appareil de dissolution à palettes tournantes

3.6. Limites microbiennes

Ces tests microbiologiques portent sur le dénombrement des germes aérobies totaux (TAMC : Total Aerobic Microbial Count) et celui des levures et des moisissures totales (TYMC : Total Yeasts/Molds Count). Selon la nature du PF, une recherche de micro-organismes spécifiés (*Escherichia Coli* dans la plupart des cas) est également faite. Ces tests sont décrits aux chapitres 2.6.12 et 2.6.13 de la Pharmacopée Européenne. (32), (33)

Le tableau ci-après reprend les spécifications, en ce qui concerne les limites maximales pour les produits non stériles, des différents tests microbiologiques. (34)

Tableau 7 : Critère d'acceptation pour la qualité microbiologique des substances non stériles à usage pharmaceutique

	Total Aerobic Microbial Count (cfu/g or cfu/mL)	Total Combined Yeasts/Molds Count (cfu/g or cfu/mL)
Substances for pharmaceutical use	10^3	10^2

Les contrôles microbiologiques sont uniquement réalisés à 0 et 60 mois donc en début et en fin d'étude. On ne réalisera donc pas un test sur les limites microbiennes aux autres échéances.

4. Conclusion de l'étude

Les contrôles physico-chimiques sont bons tout comme les contrôles microbiologiques puisqu'à chaque échéance (les résultats à 12, 24 et 36 mois sont basés sur l'étude réalisée en condition 30°C/75% HR), les tests réalisés sont conformes.

Aussi, après 60 mois, le produit Bétahistine est stable. L'étude est considérée comme finie et les échantillons supplémentaires mis en stabilité (au début de l'étude, on va mettre plus d'échantillons que prévu au sein des enceintes climatiques si des ré-analyses doivent être programmées suite à la présence de résultats OOS) sont détruits.

Le rapport de stabilité est rédigé et une fois celui-ci conclu, alors l'étude est terminée.

VII/ Revue Annuelle Qualité du Produit

Les études de stabilité, qu'elles soient commerciales ou réglementaires, forment un ensemble d'activité primordiale pour un site industriel de fabrication pharmaceutique. Ces études vont générer beaucoup de données. L'interprétation de celles-ci peut se faire à la fois d'un point de vue réglementaire et également d'un point de vue qualité : robustesse du procédé utilisé lors de l'opération de fabrication, gestion des déviations et/ou des investigations, etc.

Elles doivent être présentes dans n'importe quel document réglementaire et seront donc incluses dans la revue annuelle qualité des produits (RAQP).

1. Référentiels réglementaires de base

De nombreux règlements existants sont utilisables pour décrire les objectifs et le fonctionnement de la RAQP : les BPF, l'ICH Q7, l'ICH Q10, les BPF Canadiennes et les GMP issues de la FDA américaine.

1.1. Bonnes Pratiques de Fabrication

C'est le chapitre 1.10 des BPF qui va concerner la RAQP et traiter de cette partie. Il précise : « Des revues qualité périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées régulièrement afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, afin de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au produit et aux procédés. De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes ». (1)

1.2. ICH Q7

Tous les éléments qui parlent de la RAQP sont contenus dans les chapitres 2.50 et 2.51 de l'ICH Topic Q7 « Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients » :

- Chapitre 2.50 = un examen régulier de la qualité doit être effectué dans le but de vérifier l'homogénéité du mécanisme depuis le début de la chaîne de fabrication jusqu'à la mise sur le marché du médicament. Il est fait chaque année, il est documenté et comprend :
 - un contrôle en cours de fabrication et les résultats des tests critiques des ingrédients pharmaceutiques actifs
 - un examen de tous les lots qui n'ont pas respecté les spécifications établies
 - un examen de tous les écarts critiques ou de toutes non-conformités
 - un examen de tout changement apporté aux procédés ou aux méthodes d'analyse
 - un examen des résultats du programme de surveillance de la stabilité
 - un examen de tous les retours, réclamations et rappels liés à la qualité
 - un examen de l'adéquation des mesures corrective

- Chapitre 2.51 = lorsque des actions correctives sont convenues, il faut en documenter les raisons. Elles doivent être achevées dans un temps opportun et de manière efficace. Une auto-inspection permettra de vérifier l'efficacité de ces mesures correctives. (35), (36)

1.3. ICH Q10

On va se baser sur le chapitre 3.2.1 qui explique que les industries pharmaceutiques doivent mettre au point puis exécuter un système de surveillance portant sur la performance du procédé et de la qualité du produit.

Ce système a pour obligation d'établir une stratégie de contrôle en utilisant la gestion des risques qualité. Cela va permettre aux flux d'informations d'être favorisés tout comme les actions correctives et préventives qui sont mises en places. Toute réclamation, toute déviation, toutes les non-conformités, tout refus, tout rappel, tout écart d'audit et d'inspection doivent être inclus dans ce système.

Lors du développement pharmaceutique, toutes les connaissances générées sont utilisables dans le cadre de la stratégie de contrôle de la production. Il en est de même pour la fabrication commerciale. En effet, les performances seront assurées grâce à la maîtrise d'un tel système qui permettra également d'identifier des secteurs à améliorer. (36), (37)

1.4. BPF Canadienne

C'est le chapitre C.02.011 qui se focalise sur l'examen annuel de la qualité des produits : « Un examen de la qualité de toutes les drogues doit être effectué afin de vérifier l'uniformité des procédés existants, le caractère approprié des spécifications actuelles dans le cas des matières premières et du produit fini afin de déceler toute tendance et de déterminer les améliorations à apporter au produit et aux procédés utilisés ».

D'une façon générale, cet examen doit être réalisé et documenté tous les ans tout en prenant en compte ceux qui ont été fait précédemment. Il doit comprendre au moins les éléments suivant :

- l'examen des contrôles critiques effectués en cours de fabrication, des résultats des analyses menées sur le produit fini et des spécifications du produit fini

- l'examen de tous les lots qui ne sont pas conformes aux spécifications établies et de l'enquête dont ils ont fait l'objet
- l'examen de toute non-conformité ou de tout écart important, de l'enquête qui s'y rapporte et de l'efficacité des mesures correctives et préventives prises en conséquence
- l'examen de toutes les modifications apportées aux procédés, aux méthodes d'analyse, aux matières premières, aux matériaux d'emballage, ou aux fournisseurs critiques
- l'examen des résultats du programme permanent de stabilité et de toute tendance défavorable
- l'examen de tous les retours liés à la qualité, plaintes et rappels liés à la qualité ainsi que des enquêtes menées à ces occasions
- l'examen du bien-fondé de toute mesure corrective antérieure liée au procédé du produit ou à l'équipement
- la qualification de l'équipement et des systèmes

Tout en justifiant ceci, il est possible de regrouper les spécialités par type de produits (formes posologiques solides, formes posologiques liquides, produits stériles, etc.) afin de faciliter la mise en place de ces examens de la qualité. (36), (38)

1.5. GMP 21 CFR, PART 211.180 (FDA)

Le code des règlements fédéraux (Titre 21) de la FDA Américaine souligne le fait ci-après : « Written records required by this part shall be maintained so that data therein can be used for evaluating, at least annually, the quality standards of each drug product to determine the need for changes in drug product specifications or manufacturing or control procedures. Written procedures shall be established and followed for such evaluations and shall include provisions for :

- A review of a representative number of batches, whether approved or rejected, and, where applicable, records associated with the batch.
- A review of complaints, recalls, returned or salvaged drug products, and investigations for each drug product.

Ainsi, tout changement nécessaire (soit dans les procédés de fabrication, soit dans les procédés de contrôle ou soit pour les spécifications d'un produit), est permis grâce à la revue annuelle. Elle comprend un nombre représentatif de lots (qu'ils aient été acceptés ou refusés), des réclamations, des rappels ou encore des retours de produits ainsi que n'importe quelle investigation menée au cours de l'année pour tout type de produit. (36), (39), (40)

2. Objectif

La RAQP est un bilan synthétique réalisé pour chaque produit. Tous les évènements ayant eu un impact sur le produit au cours d'une année sont regroupés au sein de celle-ci. Elle permet d'avoir une vision globale.

3. Contenu de la RAQP

Ce type de revue est donc rédigé et documenté au moins une fois par an afin de vérifier que tout soit cohérent au niveau du processus.

La RAQP, si l'on reprend l'ensemble des choses précisées au cœur des différentes réglementations, doit notamment inclure des détails sur les notions suivantes :

- Une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit
- Une revue des contrôles en cours de fabrication et des résultats des contrôles des produits finis
- Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes
- Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et l'efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence
- Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyses
- Une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché
- Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive

de tendance : ce sont les études de stabilité réalisées dans les conditions ICH. Pour chaque condition, toutes les analyses effectuées sont détaillées de manière graphique, et ce, pour tous les lots mis en stabilité pendant l'année en cours mais aussi des lots mis en stabilité dans les années précédentes. Cela permet donc d'avoir un meilleur aperçu des tendances dans le temps. De plus, chaque résultat non-conforme est détaillé de manière plus précise (analyse de la cause, actions réalisées par la suite...).

- Une revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes : les réclamations émises par les clients sont également présentées dans la RAQP. Elles sont classées en différentes catégories et le traitement de chacune est précisé.
- Le statut de qualification des principaux équipements (1), (40)



Figure 12 : Liste des 12 éléments à inclure au sein de la RAQP

En conclusion, la RAQP est un processus majeur dans l'amélioration de la qualité du produit. Par rapport aux exigences réglementaires, elle donne donc plus qu'une simple réponse. C'est l'outil le plus important pour le suivi de la qualité des produits au cours des années.

Pour chaque spécialité, ce document résume toutes les informations retracées tout au long de l'année sur plusieurs points concernant le produit : analyses à libération des lots, études de stabilité. Cette revue permet donc d'assurer la maîtrise du processus de fabrication en suivant les tendances, en anticipant les dérives, en évaluant les spécifications, la méthode de fabrication et les contrôles du produit.

Avec les revues annuelles qualité des produits, l'industriel est en possession de nombreux renseignements notamment sur les études de stabilité. Toutes les modifications qui ont eu lieu depuis la mise en place des études (donc depuis plusieurs années pour certaines) sont comprises dans la RAQP. En cas d'investigation par exemple, ces données sont exploitables et les analyses de tendances qui ont été réalisées sont extrêmement fiables pour définir la façon dont évolue le produit.

La place des études de stabilité dans ce dossier est capitale. Avec elles, le recul sur la qualité du produit est notable puisqu'elles sont représentatives de l'ensemble de la production sur les douze derniers mois écoulés et pas uniquement sur un seul lot étudié.
(36), (40)

VIII/ Les études de stabilité des médicaments à l'hôpital

Au cours des dernières années, une activité s'est accrue au cœur du milieu hospitalier en particulier dans les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) : la pharmacotechnie. Cette activité permet de répondre à plusieurs besoins, tant sécuritaires que thérapeutiques, non fournis par l'industrie pharmaceutique.

Les préparations réalisées en pharmacie hospitalière doivent, elles aussi de la même manière qu'en industrie, rester stable. Le pharmacien a donc l'obligation de démontrer que la préparation, tout au long de sa conservation jusqu'à l'administration au malade, garde ses propriétés. Il faut récolter des données de stabilité fiables afin de garantir cela. Le pharmacien peut ainsi mettre en œuvre des études de stabilité sur les préparations. Lorsqu'elles sont effectuées rigoureusement, et avec une méthodologie appropriée, ces études vont permettre de contribuer à sécuriser le circuit du médicament.

1. Méthodologie générale

Pour obtenir des résultats corrects et transposables, l'étude devra être menée selon un protocole méticuleux. Les éléments suivants devront être définis :

- Avoir des données sur la formulation de la préparation et son PA (nom de la MP ou de la spécialité, numéro de lot, nom du fournisseur, connaître le pH, connaître la nature basique ou sous forme de sel du PA)
- Avoir des données sur les excipients (noms exacts, nom des fournisseurs, numéro de lot)
- Avoir des données sur l'article de conditionnement (type, capacité en mL, et matériaux constitutifs)
- Objectif et durée de l'étude (la limite est d'un an au maximum)
- Conditions de conservations : définir la Température (de 25°C pour un PA non thermo-instable, de 5°C pour un PA thermo-instable et de -20°C dans les cas où le PA se dégrade très vite à température ambiante) et l'Humidité Résiduelle (les conditions préconisées par l'ICH portent sur une humidité à 60% si l'enceinte climatique est réglée à 25°C)
- Temps de prélèvements : mettre dans le protocole chaque échéance dont celle du T0 (temps zéro) qui est indispensable comme pour l'industrie pharmaceutique
- Nombre d'essais : le lot utilisé pour l'étude est un lot unique de fabrication. Il doit contenir au minimum 3 unités. Si cela est possible, il faut avoir à disposition une unité de préparation pour chaque temps de prélèvement.
- Différentes analyses à réaliser : elles sont décrites dans la partie suivante

Un protocole détaillé sera rédigé pour chaque préparation qui sera réalisée à la PUI et devra comprendre l'ensemble des notions ci-dessus. (22)

2. Analyses à réaliser en fonction des formes pharmaceutiques

Lors d'une étude de stabilité, il y aura la réalisation de tests généraux (faits pour n'importe quelle forme pharmaceutique) et de tests réservés à seulement certaines formes.

Par exemple, pour une solution on va effectuer les contrôles suivants :

- Dosage du PA (réalisé d'une manière générale pour toute spécialité médicamenteuse)
- Analyse des produits de dégradations et des impuretés (réalisé d'une manière générale pour toute spécialité médicamenteuse)
- Limpidité : spécifique aux solutions => ce test est décrit dans la monographie 2.2.1 « Limpidité et degré d'opalescence des liquides ». Visuellement, on va examiner la solution et faire une comparaison avec des témoins. Les notions de limpidité et d'absence particulières sont obligatoires. Elles ont pour but de déterminer que l'ensemble du produit se soit dissous complètement.
- pH : spécifique aux solutions => il permet de faciliter la solubilisation de l'ingrédient pharmaceutique actif
- Osmolarité : spécifique aux solutions
- Coloration : spécifique aux solutions => tout au long de la période de conservation, on ne doit pas observer de modification de couleur. La coloration est évaluée de deux manières : soit par l'utilisation de l'œil nu soit grâce à l'aide de la spectrophotométrie.
- Viscosité : spécifique aux solutions => cette caractéristique ne doit pas se transformer au fur et à mesure que l'on avance dans l'étude de stabilité. La viscosité et la température sont directement reliées ce qui peut avoir pour conséquence, par la suite, d'être en présence de liquides plus fluides ou alors plus visqueux si la température change au cours de la conservation.

(22)

Le tableau ci-dessous résume les différentes analyses qui sont réalisées pour les solutions en fonction de leur forme pharmaceutique :

Tableau 8 : Contrôles à faire en fonction de la forme galénique de la solution

	Limpidité	pH	Osmolarité	Couleur ¹	Viscosité	Dosage du PA	Analyse des PD
Sirop	X	X	NA	X	XXX	XXX	XXX
Solution cutanée	X	XXX	NA	XXX	NA	XXX	XXX
Solution injectable	XXX	XXX	XXX	XXX	NA	XXX	XXX
Collyre	XXX	XXX	XXX	XXX	X	XXX	XXX

¹ : si le principe actif est coloré en solution

NA : Non Applicable

PA : Principe Actif

PD : Produits de Dégradation

Cependant, il faut faire attention puisqu'un collyre multidose doit conserver la même qualité pendant toute sa durée d'utilisation une fois que celui-ci est ouvert.

La ligne directrice « Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicinal Products » s'applique à ce type de collyre donc aux produits qui peuvent avoir un risque pour le contenu (comme par exemple une contamination puis une prolifération microbologique) à cause de la répétition des ouvertures et des fermetures du flacon.

Cette directive définit ainsi un cadre concernant les lots à sélectionner, les tests à paramétrer et les conditions de stockage à mettre en place pour ces produits. (41)

En résumé, les analyses du dosage du PA et des produits de dégradations, dans le cadre d'une étude de stabilité d'une préparation, doivent être complétées par d'autres tests pour confirmer le maintien des propriétés initiales de la préparation lors de sa conservation.

Ainsi, pour la forme pharmaceutique qui fait l'objet d'une étude de stabilité, l'ensemble des paramètres contrôlés sont dépendants puisqu'ils sont liés les uns aux autres. En effet, même s'il n'y a aucune perte de PA, il existe la possible survenue d'une instabilité de la préparation si la concentration en produits de dégradation augmente. Ces derniers peuvent également engendrer un risque toxique pour le patient.

C'est pourquoi, toutes les données sont prises en considération : elles permettent de déterminer si la préparation a gardé intégralement les propriétés qu'elle possédait lors de l'initiative de l'étude de stabilité et ce durant toute la durée de sa conservation.

3. Stabilité microbiologique des préparations

La stérilité de la préparation n'est pas forcément requise selon le mode d'administration du PF :

- Si la stérilité de la préparation est indispensable, il faut alors une absence totale de germes
- Si la stérilité est non nécessaire, il existe des seuils de tolérance, décrits dans la Pharmacopée Européenne pour les germes aérobies, pour les levures et les moisissures ainsi que pour les germes spécifiques. Pour une préparation non stérile, il faut montrer la stabilité microbiologique de cette dernière en ne dépassant pas le taux limite de contamination marqué dans la Pharmacopée Européenne.

Le lot que l'on va utiliser au cours de l'étude de stabilité doit être représentatif. Prenons un lot de poches de nutrition parentérale. Il doit être homogène, c'est à dire que l'ensemble du lot est fabriqué dans les mêmes conditions : avec le même environnement, avec le même procédé et par le même personnel de fabrication.

Les conditions de stockage qui peuvent être utilisées sont identiques à celles du milieu industriel : à température ambiante, au froid ou par congélation. La conservation du produit est faite de la même manière qu'en industrie pharmaceutique par l'utilisation d'un

conditionnement final regroupant un conditionnement primaire et un conditionnement secondaire.

L'essai microbiologique de stérilité se déroule au minimum à T0 (au lancement de l'étude dès que la préparation est fabriquée) et à la fin de la période de conservation. Le test peut évidemment être réalisé à des échéances intermédiaires. Cet essai peut se faire de deux façons : par ensemencement direct ou par une filtration sur membrane. Au sein du milieu hospitalier, on peut avoir recours à des méthodes alternatives plus rapides pour mener l'essai de stérilité. Elles donnent des résultats en quelques heures et cela présente un grand intérêt.

Dans le cas d'une préparation qui ne doit pas être forcément stérile, on va se baser sur les chapitres 2.6.12 et 2.6.13 de la Pharmacopée Européenne. Ils concernent respectivement le dénombrement microbien et la recherche de micro-organismes.

Une étude de stabilité microbiologique doit être menée uniquement si les BPP hospitalières sont respectées et que le procédé de fabrication est robuste et validé.

Elle a pour objectif de démontrer qu'une préparation préserve sa stérilité et donc sa qualité tout au long de sa durée de vie. (11), (22), (41), (42)

4. Interprétation des résultats

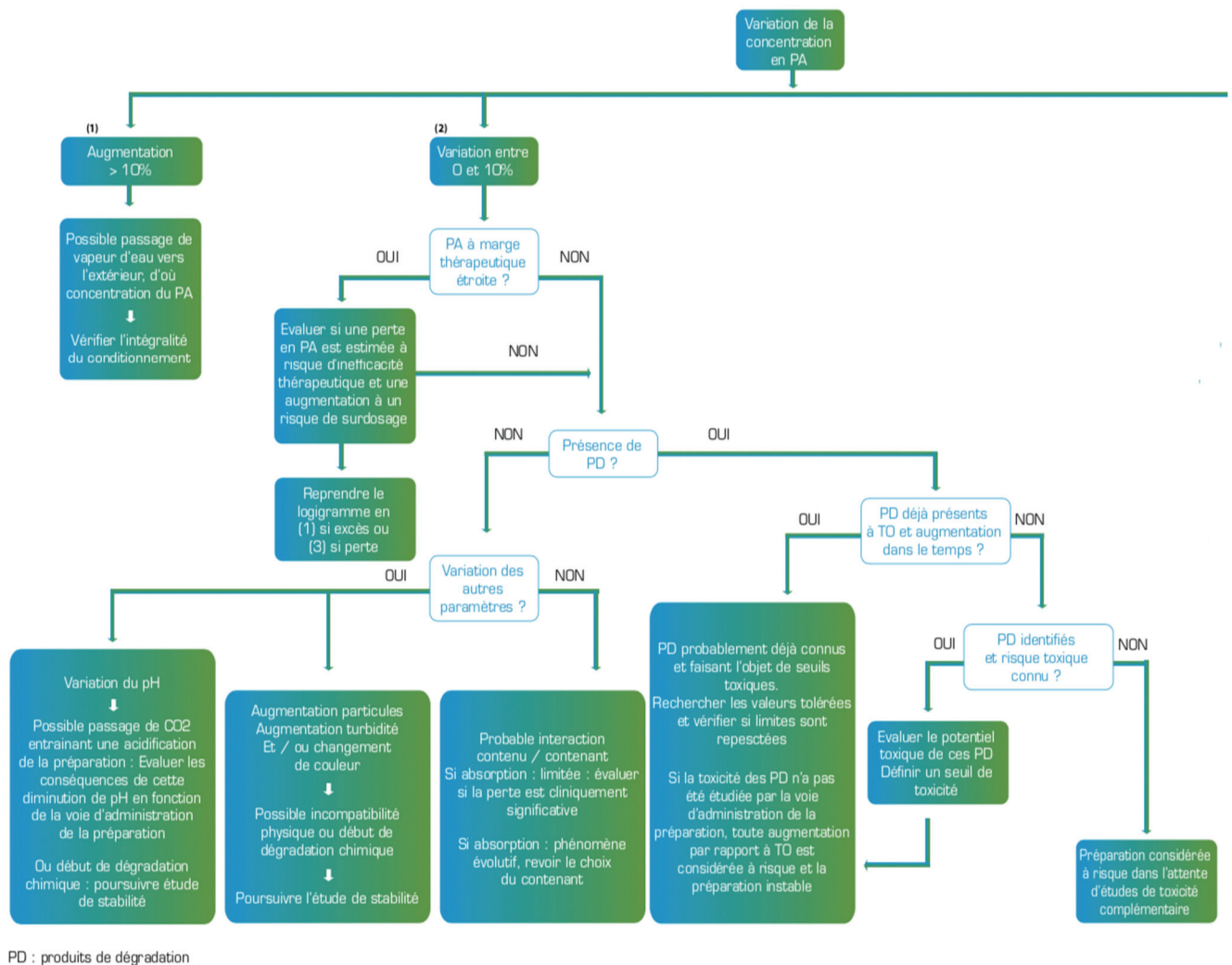


Figure 13 : Réalisation d'un logigramme pour interpréter les résultats d'une étude de stabilité d'une préparation en solution

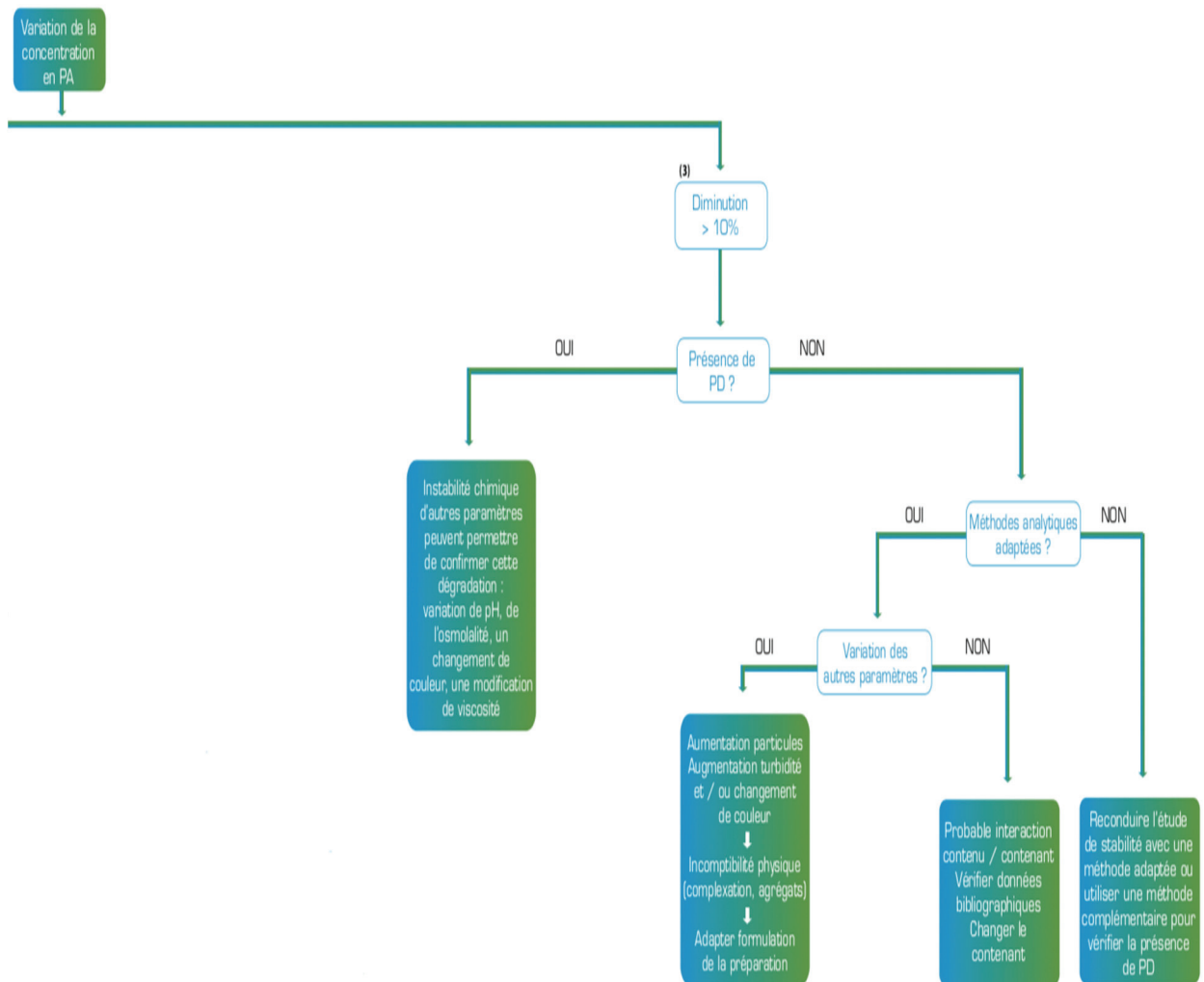


Figure 13bis : Réalisation d'un logigramme pour interpréter les résultats d'une étude de stabilité d'une préparation en solution

Le logigramme ci-dessus montre toutes les étapes ainsi que l'ensemble des critères à considérer pour analyser les résultats obtenus depuis le lancement d'une étude de stabilité. Il existe deux cas :

- En cas de variation de plus de 10% de la concentration en PA par rapport à la concentration initiale => cela peut démontrer une instabilité probable de la préparation
 - Si la quantité de PA augmente au cours du temps, c'est le conditionnement qui n'est peut-être plus intègre. La vapeur

d'eau peut se disperser en dehors du contenant. Il faut faire une inspection de l'intégrité de l'emballage.

- On observe une diminution de la concentration en PA au fur et à mesure de l'avancement de l'étude. L'instabilité est possible et elle peut-être due à la présence de produits de dégradation, à une interaction contenu-contenant en cas de non présence de produits de dégradation ou encore à la modification du pH voire de la viscosité.
- Si la concentration en PA évolue entre 0% et 10% de la concentration initiale, il faut tenir compte des tests cliniques, des tests toxiques et de l'ensemble des paramètres qui peuvent entraîner un changement ou non dans la préparation. Les résultats sont dans ce cas-là plus difficiles à commenter. (22)

5. Exemples de préparations non stabilisées

Comme en industrie pharmaceutique, le problème d'instabilité peut également se trouver en milieu hospitalier.

L'instabilité d'une préparation peut apparaître :

- Au niveau de la limpidité : on sera en présence d'une préparation altérée, si dans le temps, on remarque un changement d'aspect (par formation d'un précipité trouble par exemple) de celle-ci. (22)
- Au niveau du pH : la préparation va subir une modification lors de la variation de celui-ci. Cela peut être dû à plusieurs causes telles que l'abaissement en PA, la diminution de la quantité d'un excipient ou une interaction entre le contenu et le contenant. (22)
- En cas de non-respect des températures auxquelles les médicaments thermosensibles doivent être conservés. On peut voir ces anomalies dans la réception des produits, dans le stockage à la PUI ainsi que dans les dispensations et/ou dans les stockages au cœur des différents services. (43)

En résumé, les études de stabilité réalisées à l'hôpital fonctionnent quasiment de la même manière que celles menées en industrie : on retrouve la rédaction du protocole, la mise en place et le déroulement de l'étude, la réalisation des analyses physico-chimiques et des contrôles microbiologiques tout comme l'évaluation des résultats et la publication du rapport concernant la préparation étudiée.

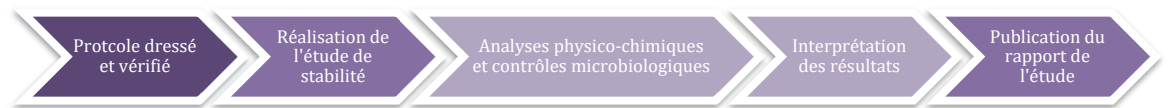


Figure 14 : Résumé des étapes constituant le processus d'une étude de stabilité à l'hôpital

Lors d'une étude de stabilité, les données sur lesquelles on va se fonder et se reposer doivent certifier la stabilité des préparations et donc l'efficacité, l'innocuité et la qualité de celles-ci. Ces études sont incluses dans la démarche d'amélioration de la sécurité des patients.

Conclusion

ISPB - FACULTE DE PHARMACIE

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Monsieur DURAFOUR Pierre-Antoine

Les industries pharmaceutiques évoluent en permanence. Ces dernières doivent s'adapter aux changements des réglementations européennes et internationales. Ces révisions réglementaires perpétuelles entraînent des modifications à diverses étapes de la fabrication d'un produit. Elles peuvent amener n'importe quel médicament à évoluer dans le temps ce qui peut avoir potentiellement des conséquences sur la qualité de ce dernier. Ainsi, dans ce contexte, une chose est extrêmement importante : la mise en place et l'exploitation des études de stabilité sur les produits pharmaceutiques.

En effet, la qualité des médicaments, pour les professionnels des industries, des services de santé ou les patients, est un enjeu majeur. Cette qualité se garantit par la maîtrise d'ensemble de nombreux paramètres et de propriétés qui permettent d'assurer la sécurité des patients, et d'amener le médicament à un niveau d'exigence satisfaisant. Pour atteindre cette qualité, tous les risques susceptibles d'entraîner une détérioration du médicament et qui peuvent affecter la santé du patient doivent être évalués.

Les risques d'altérations des médicaments se situent à différents niveaux de la chaîne de production. Ils peuvent être d'ordre physico-chimique ou microbiologique. Il faut ainsi suivre tout le processus de fabrication et les étapes de contrôle qualité au sein des laboratoires. Les contrôles sont réalisés selon des procédures (par exemple des protocoles techniques standardisés et enregistrés). Ils permettent de vérifier, sur des échantillons prélevés à partir de l'approvisionnement et sur l'ensemble de la chaîne de fabrication, que les produits pharmaceutiques et les caractéristiques des médicaments fabriqués soient conformes aux normes, aux règlements imposés et à des spécifications établies.

Les contrôles se font ainsi :

- en amont de la production sur les matières premières
- en cours de fabrication pour les étapes intermédiaires
- en fin de fabrication sur le produit fini.

Un médicament est considéré comme stable lorsque ses propriétés, soumises à différents facteurs (température et humidité principalement), ne subissent pas de changement, ou très peu jusqu'à sa date de péremption. Pour cela la stabilité des médicaments doit être surveillée de façon continue pour permettre la détection de tout problème relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final.

Dans l'industrie pharmaceutique, le contrôle qualité est un gage de sûreté pour la conformité de commercialisation. Le but est ainsi de contrôler le produit fini par le suivi des tendances de stabilité grâce à des méthodes analytiques précises. Les études de stabilité menées dans plusieurs conditions (long terme ou accélérées) et effectuées sur les lots de produits finis et de validations vont démontrer que les produits restent dans les normes (par exemple sur les taux des produits de dégradation). En effet, elles suivent la spécialité tout au long de sa vie afin de vérifier la conformité de celle-ci par rapport aux spécifications au fur et à mesure du temps et jusqu'à péremption dans les conditions de stockage définies. Ces études sont donc capitales tant pour la santé du patient que d'un point de vue réglementaire.

Les résultats d'analyses des études de stabilité sont ainsi des informations précieuses afin de connaître le comportement et l'évolution du produit médicamenteux au cours de l'étude. Ils traduisent donc de manière

fidèle la qualité avec laquelle les spécialités ont été produites.

Une étude de stabilité va toucher plusieurs domaines ce qui fait d'elle un élément indispensable pour développer, produire et commercialiser des médicaments de qualité. Les autorités de santé exigent des laboratoires pharmaceutiques qu'ils démontrent la stabilité de leurs principes actifs et produits finis pour finaliser le dossier de mise sur le marché.

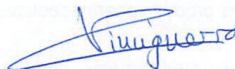
Le Président de la thèse,
Nom : Pr Thierry LOMBERGET

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 27 mai 2020
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

Bibliographie

1. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Guide des Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. [En ligne]. Mai 2019 [cité 28 avr 2020].
Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2)
2. Le Hir A, Chaumeil J-C, D Brossard et al. Pharmacie galénique - Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments. Paris, France : Elsevier Masson, Octobre 2016. 456 p.
3. EUR-Lex. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. [En ligne]. 6 Novembre 2001 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32001L0083>
4. ICH. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human use - ICH Harmonised Guideline : Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use M4 (R4). [En ligne]. 15 Juin 2016 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur : https://database.ich.org/sites/default/files/M4_R4__Guideline.pdf
5. European Medicines Agency. ICH Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and products. [En ligne]. Août 2003 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-drug-products>
6. Abdirahman Mohamed Moussa S. Mise en conformité aux bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain de l'aéroport fret de Lyon (Cargoport). [Thèse d'exercice]. Lyon, France : ISPB Université Claude Bernard Lyon 1; 2018.
7. Buisine L. La qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir a de nouveaux horizons ?. [Thèse d'exercice]. Nancy, France : Université de Lorraine; 2016.
8. WHO - World Health Organization | Organisation Mondiale de la Santé. Système de gestion de la qualité au laboratoire: manuel. [En ligne]. 2013 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur : <http://www.who.int/ihr/publications/lqms/fr/>
9. Agence Française de Normalisation. Norme internationale Qualité ISO 9001. AFNOR. Septembre 2015.
10. Claire E. Qualification d'une ligne de conditionnement. [Thèse d'exercice]. Nantes, France : Faculté de Pharmacie; 2003.
11. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation. [En ligne]. Novembre 2007 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/6)

12. European Medicines Agency. ICH Q1B Photostability testing of new active substances and medicinal products. [En ligne]. Janvier 1998 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1b-photostability-testing-new-active-substances-medicinal-products>
13. European Medicines Agency. ICH Q1C Stability testing: requirements for new dosage forms. [En ligne]. Janvier 1998 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1c-stability-testing-requirements-new-dosage-forms>
14. European Medicines Agency. ICH Q1D Bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances products. [En ligne]. Février 2002 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1d-bracketing-matrixing-designs-stability-testing-drug-substances-drug-products>
15. European Medicines Agency. ICH Q1E Evaluation of stability data. [En ligne]. Août 2003 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1e-evaluation-stability-data>
16. European Medicines Agency. ICH Q1F Stability data package for registration in climatic zones III and IV. [En ligne]. Juin 2006 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1f-stability-data-package-registration-climatic-zones-iii-iv>
17. WHO Technical Report Series. Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Pharmaceutical Products (No 1010, Annex 10). [En ligne]. 2018 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://extranet.who.int/prequal/news/publication-updated-who-stability-guideline-trs-1010-annex-10-2018>
18. European Medicines Agency. Declaration of storage conditions for medicinal products particulars and active substances (Annex). [En ligne]. Novembre 2007 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/declaration-storage-conditions-medicinal-products-particulars-active-substances-annex>
19. Scodellaro A. Revue du processus des études de stabilité dans l'industrie pharmaceutique: de la réglementation à la réalisation et jusqu'à l'exploitation des tendances observées. [Thèse d'exercice]. Rouen, France : Université U.F.R de Médecine et de Pharmacie ;2013.
20. USP : United States Pharmacopeia. Strength and Stability Testing for Compounded Preparations. [En ligne]. 2015 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/FAQs/strength-stability-testing-compounded-preparations.pdf>
21. Chick. Stabilité des médicaments. [En ligne]. [cité 29 avr 2020]. Disponible sur : http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm3an_galenique19-stabilite_mdcts.pdf.
22. Guide de stabilité Gerpac / SFPC. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. [En ligne]. Avril 2013 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.gerpac.net/plateforme/mod/url/view.php?id=9>

23. Fahry A. Laatiris A. Stabilité des médicaments. Doctinews. Juin 2019; 122:23-28.
24. Schocken C. Analyse de rentabilisation : Investir dans la production d'oxytocine de qualité dans les environnements à faibles ressources. Reproductive Health Supplies Coalition. Décembre 2014; 46:36-3.
25. Mansour O, Isbera M, Ismail G, Mayya G. The effect of temperature and moisture on the physical and chemical stability of Furosemide tablets (40 mg) marketed in Syria.. World Journal of Pharmaceutical Research. 1 janvier 2018; 7(13):35-44.
26. WHO Technical Report Series. General Guidance on Hold-Time Studies (Annex 4). [En ligne]. 2015 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/ANNEX4-TRS992.PDF>
27. European Medicines Agency. ICH Q6A specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances products: chemical substances. [En ligne]. Mai 2000 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q6a-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products>
28. European Medicines Agency. Control of impurities pharmacopoeial substances. [En ligne]. Avril 2004 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/control-impurities-pharmacopoeial-substances>
29. European Medicines Agency. ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances. [En ligne]. Octobre 2006 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3a-r2-impurities-new-drug-substances>
30. European Medicines Agency. ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products. [En ligne]. Juin 2006 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3b-r2-impurities-new-drug-products>
31. FDA : Food and Drug Administration. Guidance for Industry : Investigation Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production. [En ligne]. Octobre 2006 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/71001/download>.
32. USP : United States Pharmacopeia. Microbial Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests. [En ligne]. Novembre 2016 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-method/q05b_pf_ira_34_6_2008.pdf
33. USP : United States Pharmacopeia. Microbial Enumeration of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms. [En ligne]. Novembre 2016 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-method/q05a_pf_ira_34_6_2008.pdf
34. USP : United States Pharmacopeia. Microbial Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use. [En ligne]. Novembre 2016 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur:

https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-method/q05c_pf_ira_33_2_2007.pdf

35. European Medicines Agency. ICH Q7 Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients. [En ligne]. Novembre 2000 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q7-good-manufacturing-practice-active-pharmaceutical-ingredients>
36. Houard B. Amélioration continue de la Revue Annuelle Qualité Produit: vers une revue en temps réel. [Thèse d'exercice]. Rouen, France : Université U.F.R de Médecine et de Pharmacie; 2013
37. European Medicines Agency. ICH Q10 Pharmaceutical quality system. [En ligne]. Juin 2008 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system>
38. Santé Canada. Lignes Directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001). [En ligne]. Février 2018 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/bpf-lignes-directrices-0001/document.html>
39. FDA : Food and Drug Administration. CFR - Code of Federal Regulations Titre 21 : Bonnes Pratiques Actuelles de Fabrication des Produits Pharmaceutiques Finis. [En ligne]. Janvier 1995 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.180>
40. Sebastiani J. La revue annuelle qualité produit : un outil de gestion et d'amélioration de la qualité. [Thèse d'exercice]. Marseille, France : Université Aix-Marseille, Faculté de Pharmacie; 2018.
41. European Medicines Agency. In-use stability testing of human medicinal products [En ligne]. Mars 2001 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/use-stability-testing-human-medicinal-products>
42. European Medicines Agency. Maximum shelf-life for sterile products human use after first opening or following reconstitution. [En ligne]. Janvier 1998 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/maximum-shelf-life-sterile-products-human-use-after-first-opening-following-reconstitution>
43. Payen N. Les anomalies dans le circuit des médicaments thermosensibles à l'hôpital. [En ligne]. 2005 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://documentation.ehesp.fr/memoires/2005/phisp/payen.pdf>

Annexes

Annexe 1 : Table of stability conditions for World Health Organisation Member States by region



Annex 2 to WHO Technical Report Series, No. 953:

Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products

Table 2 - updated 6 March 2015

Table 2

Stability conditions for WHO Member States by Region

Member State	Stability conditions Confirmed long-term testing condition
<i>Regional Office for Africa (AFRO)</i>	
<u>Algeria</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Angola</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Benin</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Botswana</u>	30 °C/50% RH ¹
<u>Burkina Faso</u>	30 °C/60% RH ²
<u>Burundi</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Cameroon</u>	30 °C/75% RH ²
<u>Cape Verde</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Central African Republic</u>	30 °C/75% RH ²
<u>Chad</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Comoros</u>	[30 °C/80% RH] ¹
<u>Congo</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Côte d'Ivoire</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Democratic Republic of the Congo</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Equatorial Guinea</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Eritrea</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Ethiopia</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Gabon</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Gambia</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Ghana</u>	30 °C/75% RH ²
<u>Guinea</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Guinea-Bissau</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Kenya</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Lesotho</u>	30 °C/75% RH ²
<u>Liberia</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Madagascar</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Malawi</u>	25 °C/60% RH ²
<u>Mali</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Mauritania</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Mauritius</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Mozambique</u>	30 °C/75% RH ¹
<u>Namibia</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Niger</u>	[30 °C/65% RH] ³

Member State	Stability conditions Confirmed long-term testing condition
<u>Nigeria</u>	30 °C/75% RH ²
<u>Rwanda</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Sao Tome and Principe</u>	30 °C/75% RH ²
<u>Senegal</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Seychelles</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Sierra Leone</u>	30 °C/75% RH ²
<u>South Africa</u>	25 °C/60% RH¹
<u>Swaziland</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Togo</u>	30 °C/75% RH ²
<u>Uganda</u>	30 °C/65% RH¹
<u>United Republic of Tanzania</u>	30 °C/75% RH ²
<u>Zambia</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH¹
<u>Zimbabwe</u>	30 °C/75% RH ²
<i>Regional Office for the Americas (AMRO)</i>	
<u>Antigua and Barbuda</u>	[30 °C/75% RH] ³
<u>Argentina</u>	25 °C/60% RH ²
<u>Bahamas</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Barbados</u>	30 °C/75% RH ²
<u>Belize</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Bolivia</u>	[30 °C/70% RH or 30 °C/75% RH] ³
<u>Brazil</u>	30 °C/75% RH¹
<u>Canada</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH¹
<u>Chile</u>	25 °C/60% RH¹
<u>Colombia</u>	[30 °C/75% RH] ³
<u>Costa Rica</u>	30 °C/65% RH ²
<u>Cuba</u>	30 °C/75% RH ²
<u>Dominica</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Dominican Republic</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Ecuador</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>El Salvador</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Grenada</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Guatemala</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Guyana</u>	[30 °C/70% RH or 30 °C/75% RH] ³
<u>Haiti</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Honduras</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Jamaica</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Mexico</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Nicaragua</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Panama</u>	[30 °C/75% RH] ³
<u>Paraguay</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Peru</u>	30 °C/75% RH¹
<u>Saint Kitts and Nevis</u>	[30 °C/65% RH] ³

Member State	Stability conditions Confirmed long-term testing condition
<u>Saint Lucia</u>	30 °C/75% RH ²
<u>Saint Vincent and the Grenadines</u>	[30 °C/75% RH] ³
<u>Suriname</u>	[30 °C/70% RH or 30 °C/75% RH] ³
<u>Trinidad and Tobago</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>United States of America</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Uruguay</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Venezuela (Bolivarian Republic of)</u>	[30 °C/70% RH or 30 °C/75% RH] ³
<i>Regional Office for the Eastern Mediterranean (EMRO)</i>	
<u>Afghanistan</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Bahrain</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Djibouti</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Egypt</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Iran (Islamic Republic of)</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Iraq</u>	30 °C/35% RH ¹
<u>Jordan</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Kuwait</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Lebanon</u>	25 °C/60% RH ¹
<u>Libyan Arab Jamahiriya</u>	25 °C/60% RH ¹
<u>Morocco</u>	25 °C/60% RH ¹
<u>Oman</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Pakistan</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Qatar</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Saudi Arabia</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Somalia</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Sudan</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Syrian Arab Republic</u>	25 °C/60% RH ¹
<u>Tunisia</u>	25 °C/60% RH ¹
<u>United Arab Emirates</u>	30 °C/65% RH ¹
<u>Yemen</u>	30 °C/65% RH ¹
<i>Regional Office for Europe (EURO)</i>	
<u>Albania</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Andorra</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Armenia</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Austria</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Azerbaijan</u>	30 °C/65% RH ²
<u>Belarus</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Belgium</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Bosnia and Herzegovina</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Bulgaria</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Croatia</u>	[25 °C/60% RH] ³

Member State	Stability conditions Confirmed long-term testing condition
<u>Cyprus</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Czech Republic</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Denmark</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Estonia</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Finland</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>France</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Georgia</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Germany</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Greece</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Hungary</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Iceland</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Ireland</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Israel</u>	30 °C/70% RH or 30 °C/75% RH ¹
<u>Italy</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Kazakhstan</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Kyrgyzstan</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Latvia</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Lithuania</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Luxembourg</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Malta</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Monaco</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ²
<u>Montenegro</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Netherlands</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Norway</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Poland</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Portugal</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Republic of Moldova</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Romania</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Russian Federation</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>San Marino</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Serbia</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Slovakia</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Slovenia</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Spain</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Sweden</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Switzerland</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Tajikistan</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>The former Yugoslav Republic of Macedonia</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ²
<u>Turkey</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Turkmenistan</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Ukraine</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>United Kingdom</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹

Member State	Stability conditions Confirmed long-term testing condition
<u>Uzbekistan</u>	[25 °C/60% RH] ³
<i>Regional Office for South-East Asia (SEARO)</i>	
<u>Bangladesh</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Bhutan</u>	30 °C/65% RH ²
<u>Democratic People's Republic of Korea</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>India</u>	30 °C/70% RH ¹
<u>Indonesia</u>	30 °C/75% RH ¹
<u>Maldives</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Myanmar</u>	30 °C/75% RH ¹
<u>Nepal</u>	30 °C/75% RH ²
<u>Sri Lanka</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Thailand</u>	30 °C/75% RH ¹
<u>Timor-Leste</u>	[30 °C/65% RH] ³
<i>Regional Office for the Western Pacific (WPRO)</i>	
<u>Australia</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ²
<u>Brunei Darussalam</u>	30 °C/75% RH ¹
<u>Cambodia</u>	30 °C/75% RH ¹
<u>China</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Cook Islands</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Fiji</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Japan</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ¹
<u>Kiribati</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Lao People's Democratic Republic</u>	30 °C/75% RH ¹
<u>Malaysia</u>	30 °C/75% RH ¹
<u>Marshall Islands</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Micronesia (Federated States of)</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Mongolia</u>	[25 °C/60% RH] ³
<u>Nauru</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>New Zealand</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ²
<u>Niue</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Palau</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Papua New Guinea</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Philippines</u>	30 °C/75% RH ¹
<u>Republic of Korea</u>	25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH ²
<u>Samoa</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Singapore</u>	30 °C/75% RH ¹
<u>Solomon Islands</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Tonga</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Tuvalu</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Vanuatu</u>	[30 °C/65% RH] ³
<u>Viet Nam</u>	30 °C/75% RH ¹

¹ Information obtained through respective regional harmonization groups (e.g. ASEAN, ICH and GCC) and from official communications from national medicines regulatory authorities to WHO (entries **in bold type**).

² Information collated during the 13th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA), 16–18 September 2008, held in Berne Switzerland, from representatives of national medicines regulatory authorities (entries in normal type).

³ Information provided by the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) [*entries in italic type*] based on the following references:

- Ahrens CD. 2001. *Essentials of meteorology* 3rd ed. Belmont, CA, Thomson Books/Cole, p. 433.
- Kottke M, et al. 2006. World Map of Köppen-Geiger Climate Classification updated. *Meteorologische Zeitschrift*, 15:259–263.
- Zahn M. et al. 2006. A risk-based approach to establish stability testing conditions for tropical countries. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95:946–965. Erratum *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 96:2177.
- Zahn M. 2008. Global stability practices. In: Huynh-Ba, Kim ed. *Handbook of stability testing in pharmaceutical development*, New York, Springer.

Annexe 2 : Guideline on declaration of storage conditions in the product information of medicinal products and for active substances



London, 19 November 2007
CPMP/QWP/609/96/Rev 2

**COMMITTEE FOR HUMAN MEDICINAL PRODUCTS
(CHMP)**

**GUIDELINE ON
DECLARATION OF STORAGE CONDITIONS:
A: IN THE PRODUCT INFORMATION OF MEDICINAL PRODUCTS
B: FOR ACTIVE SUBSTANCES**

**ANNEX TO NOTE FOR GUIDANCE ON STABILITY TESTING OF
NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS**

**ANNEX TO NOTE FOR GUIDANCE ON STABILITY TESTING OF
EXISTING ACTIVE SUBSTANCES AND RELATED FINISHED
PRODUCTS**

DISCUSSION IN THE QUALITY WORKING PARTY	October 2001
TRANSMISSION TO CPMP	December 2001
RELEASE FOR CONSULTATION	December 2001
DEADLINE FOR COMMENTS	31 March 2002
DISCUSSION IN THE QUALITY WORKING PARTY	October 2002 January 2003
DISCUSSION IN THE QUALITY REVIEW OF DOCUMENTS GROUP (QRD)	March 2003
DISCUSSION IN THE QUALITY WORKING PARTY	April 2003
ADOPTION BY CPMP	April 2003
DATE FOR COMING INTO OPERATION	October 2003

Note: Revision of CPMP/QWP/609/96, January 1998.
Minor revision in September 2007, only to improve the clarity of the text.

**GUIDELINE ON:
A. DECLARATION OF STORAGE CONDITIONS IN THE PRODUCT
INFORMATION OF MEDICINAL PRODUCTS**

1. BACKGROUND

Suitable storage conditions, consistent with those defined in the SPC should be included in the package leaflet and on the product labelling, if appropriate, as stated in Directive 2001/83/EC. The storage conditions for medicinal products should be based on evaluation of the stability studies undertaken on the finished product. Details of the conditions recommended for these stability studies are included in the relevant CHMP/ICH Guidelines where storage conditions for real time studies were chosen as 25°C/60% RH supported by accelerated or, where applicable, intermediate conditions and based on the mean kinetic temperature of climatic zone I/II, the relevant zone for the EU. The mean kinetic temperature includes the annual variations, i.e. lower and higher temperatures during winter and summer seasons. Thus, storage at a continuous temperature of 25°C during real time stability studies covers the actual temperature exposure likely to be encountered under ambient conditions throughout Europe, including real time excursions from 25°C.

2. OBJECTIVE

The purpose of this guideline is to set out uniform statements on storage conditions for inclusion in the labelling of medicinal products and to define when they apply.

3. SCOPE

This guideline is intended as an Annex to the stability guidelines and relates to marketing authorisations for all product categories.

4. CORE STORAGE STATEMENTS

The storage conditions must be possible for the user to follow and it is therefore necessary to restrict the statements to those achievable in practice. Results from stability studies, presented at the time of submission, should serve as guidance and there should be a direct linkage between the label statements and the demonstrated stability characteristics of the finished product. However, a storage statement can not be used to compensate for insufficient stability data, e.g. omission of stability studies at accelerated or intermediate testing conditions. The use of terms such as 'room temperature' or 'ambient conditions' is unacceptable.

Testing conditions where the product is stable	Required labelling statement	Additional labelling statement*, where relevant
25°C/60%RH (long term) 40°C/75%RH (accelerated) or 30°C/65%RH (long term) 40°C/75%RH (accelerated)	None***	Do not refrigerate or freeze
25°C/60%RH (long term) 30°C/60 or 65%RH (intermediate) or 30°C/65%RH (long term)	Do not store above 30°C or Store below 30°C	Do not refrigerate or freeze
25°C/60%RH (long term)	Do not store above 25°C or Store below 25°C	Do not refrigerate or freeze
5°C ± 3°C (long term)	Store in a refrigerator or Store and transport refrigerated **** **	Do not freeze
Below zero	Store in a freezer or Store and transport frozen ***** **	

* Depending on the pharmaceutical form and the properties of the product, there may be a risk of deterioration due to physical changes if subjected to low temperatures. Low temperatures may also have an effect on the packaging in certain cases. An additional statement may be necessary to take account of this possibility.

** The SPC and Package Leaflet (PL) should include a reference to the temperature range e.g. (2°C to 8°C)

*** The following SPC and PL statements are required:
This medicinal product does not require any special storage conditions.

**** The stability data generated at 25°C/60%RH (acc) should be taken into account when deciding whether or not transport under refrigeration is necessary. The statement should only be used in exceptional cases.

*****The statement should only be used when critical.

The exact wording of the statements given in the table above will be applied throughout the Community taking into consideration that because of national linguistic and cultural differences, two alternatives are presented for storage below 25°C and below 30°C, respectively, and it is the decision of the competent authority which of these should be used. Any other statements are only acceptable if unavoidable and, in particular, where the core storage statements are documented to be inappropriate. The alternative proposal is to be supported by relevant data and must be realistically achievable in practice.

5. OTHER SPECIFIC STORAGE STATEMENTS

In principle, medicinal products should be packaged in containers that ensure stability and protect the finished product from deterioration. A storage statement should not be used to compensate for inadequate or inferior packaging. Nevertheless, the following statements may be used to emphasise the need for precautions to the patient.

	Storage problem	Additional labelling statements* depending on the packaging
1.	Sensitivity to moisture	Keep the container*** tightly closed
2.	Sensitivity to moisture	Store in the original package
3.	Sensitivity to light**	Store in the original package
4.	Sensitivity to light**	Keep container*** in the outer carton

* When such a standard statement is used, an explanation specifying whether the product is sensitive to light and/or moisture should be added.

** Details of evaluation are included in the CPMP/ICH Guideline on photostability testing.

*** The actual name of the container should be used, e.g. bottle, blister

Where a supplementary warning, e.g. "Store in the original package" is required, the SPC statement "This product does not require any special storage conditions" (see footnote to the table in 4.) should be revised to read "This medicinal product does not require any special temperature storage conditions" as necessary.

The exact wording of the above texts will be uniformly applied throughout the Community.

<p>NOTE FOR GUIDANCE ON: B. DECLARATION OF STORAGE CONDITIONS FOR ACTIVE SUBSTANCES</p>
--

The storage conditions for active substances should be based on evaluation of the stability studies undertaken on the active substance. The principles elaborated above in relation to standard storage declarations for finished medicinal products should also form the basis for storage declarations of active substances.

For substances to be stored/transported refrigerated or frozen, the temperature range should be included in the labelling.

Annexe 3 : General guidance on hold-time studies

General guidance on hold-time studies

- 1. Introduction and background**
 - 2. Glossary**
 - 3. Scope**
 - 4. Aspects to be considered**
- Reference**

1. Introduction and background

Manufacturers should ensure that the products that they manufacture are safe, effective and of the quality required for their intended use. Systems should be in place to ensure that pharmaceutical products are produced according to validated processes and to defined procedures. Manufacturing processes should be shown to be capable of consistently manufacturing pharmaceutical products that are of the required quality and that comply with their specifications.

Good manufacturing practices (GMP) require that arrangements should be made to ensure that the dispensed raw materials and packaging materials, intermediate products, bulk and finished products are stored under appropriate conditions. Storage arrangements should not have deleterious effects on the subsequent processing, stability, safety, efficacy or quality of starting materials, intermediate products and bulk products prior to final packing. Maximum acceptable holding periods should therefore be established to ensure that intermediates and bulk product can be held, pending the next processing step, without producing results outside the acceptance criteria for the quality of the material. Normally, intermediate and bulk products should not be stored beyond the established hold time.

The choice of maximum holding period should be supported by relevant data. Studies may extend beyond the chosen maximum but it is not necessary to extend testing to determine the extreme limits at which failure occurs.

2. Glossary

Some important terms used in these guidelines are defined below. They may have different meanings in other contexts.

Bulk product. Any pharmaceutical product that has completed all processing stages up to, but not including, final packaging.

Intermediate. Partly processed product that must undergo further manufacturing steps before it becomes a bulk product.

3. Scope

These guidelines focus primarily on aspects that should be considered in the design of the hold-time studies during the manufacture of non-sterile solid dosage forms. Many of the principles described here also apply to other dosage forms such as liquids, creams and ointments. These guidelines do not cover aspects for hold times in cleaning validation, or the manufacturing of active pharmaceutical ingredients (APIs) or biologicals.

These guidelines are intended as a basic guide for use by manufacturers of pharmaceuticals and by GMP inspectors. This document is not intended to

prescribe a process for establishing hold times, but reflects aspects that should be considered in the design of the hold-time study.

Manufacturers should gather scientific and justifiable data to demonstrate that the dispensed raw materials and packaging materials, intermediate and bulk products:

- remain of appropriate quality before processing to the next stage;
- meet the acceptance criteria.

The finished product should meet the release specifications.

4. Aspects to be considered

Hold time can be considered as the established time period for which materials (dispensed raw materials, intermediates and bulk dosage form awaiting final packaging) may be held under specified conditions and will remain within the defined specifications.

Hold-time studies establish the time limits for holding the materials at different stages of production to ensure that the quality of the product does not produce results outside the acceptance criteria during the hold time. The design of the study should reflect the holding time at each stage.

Hold times should normally be determined prior to marketing of a product. The risk assessment of changes in processes, equipment, storage conditions, starting or packaging materials should include an assessment of whether further hold-time studies should be performed. Hold-time studies may be included during development on pilot-scale batches or during scale-up, and should be confirmed during process validation of commercial-scale processing (1). Further data can also be collected as part of an investigation of a deviation that occurred during manufacture.

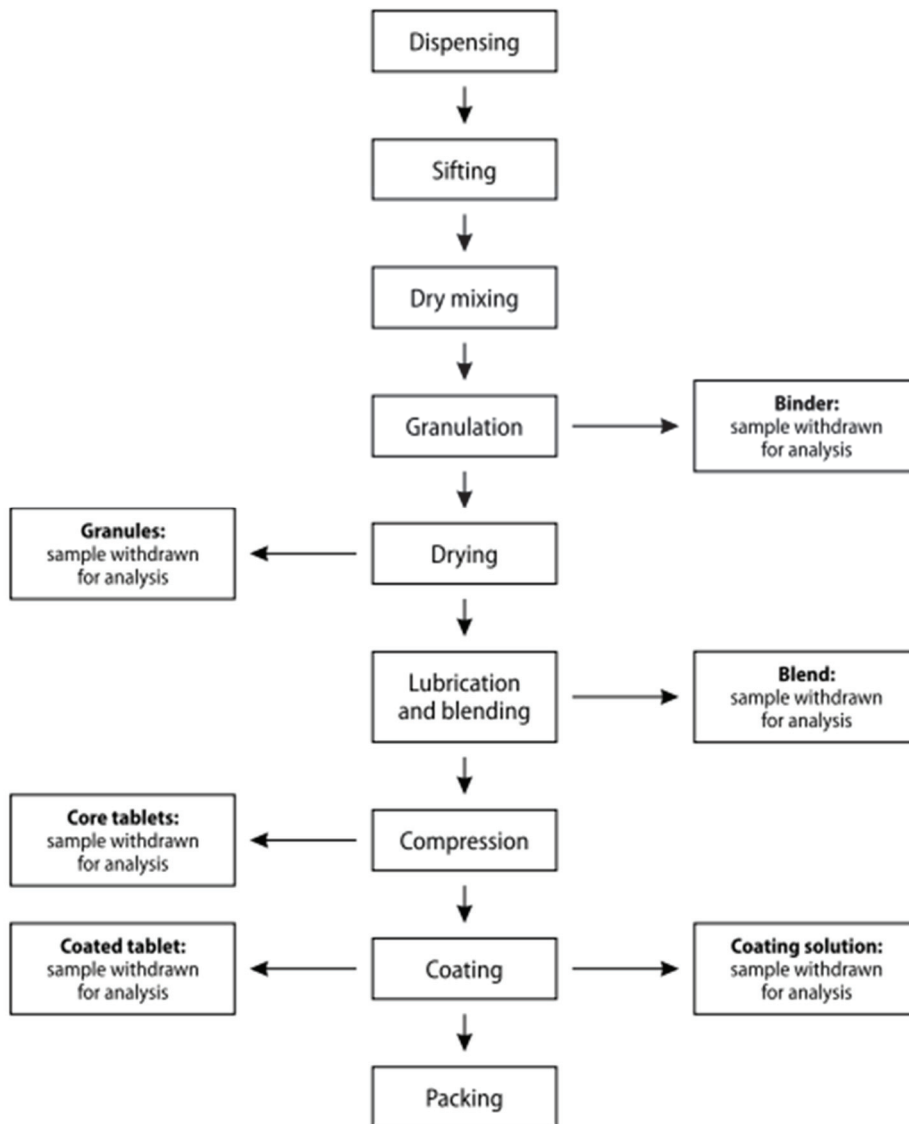
Manufacturers may use a flow chart to review the manufacturing procedure for a product and then break up the critical stages of the manufacturing process on the basis of the time period required for the particular storage and processing stages, typical pauses in the manufacturing campaign, and the potential impact of storage with reference to environmental and storage conditions. An example of a flow chart is given in Figure A4.1.

As an example, for oral tablets that are coated, the following stages may be considered:

- binder preparation to granulation – consider the granulate;
- wet granulation to drying – consider the dried granulate;
- dried granules to lubrication/blending – consider the lubricated blend;
- blend to compression;
- compression to coating – consider the tablet cores;

- coating solution to preparation – consider the coating solution;
- coating to packing – consider the bulk coated tablets;
- coating to packing in bulk;
- packing of bulk to finished packed dosage form.

Figure A4.1
Example of a flow chart for reviewing the manufacturing procedure



A written protocol, procedure or programme should be followed, which includes, for example, the activities to be performed, test parameters and acceptance criteria appropriate to the material or product under test. The protocol and report should generally include the following: a title; reference number; version; date; objective; scope; responsibility; procedure; description of the material or product; sample quantities; sampling method and criteria; acceptance limits; frequency of sampling; sampling locations; pooling of samples; storage conditions; type of container; methods of analysis; results; conclusion; recommendation; signatures; and dates. Acceptance criteria are typically more stringent than registered specifications, to provide assurance that the material is well within control. When setting the specifications, any known stability trends will need to be taken into account.

For certain products, microbiological aspects should also be considered and included where appropriate.

All testing of bulk intermediates and product should be performed using validated stability-indicating methods.

Typically one or more batches of a material, intermediate or product can be used for determining hold times. A risk-based approach can be used to determine the appropriate number of batches, considering the characteristics of the materials and other relevant aspects. A representative sample of the batch of material or product subjected to the hold-time study should be held for the defined hold period. The hold period for each category of material should be established on the basis of the study by keeping the material in either the original or simulated container used in production. The containers in which hold-time samples are stored should be the same pack as is used in production unless the pack is exceptionally large, in which case one that is equivalent (constructed of the same material and using the same closure system as the production packaging system) may be used. Reducing the size of container, when this is necessary for testing holding time, should be justified.

Where the headspace of containers used for bulk storage in manufacturing and/or quarantine is important, for example, because of a risk of potential degradation as a result of oxidation, then the hold-time studies should represent worst-case conditions. In such cases, the ratio of headspace to contents in the test containers should be at least as great as the maximum that is possible in routine production (especially taking into account part-filled containers). The environmental conditions for sample storage should be the same as those of the quarantine area/manufacture stage. A sampling plan should be established and followed for taking samples for testing at the different intervals. The amount of sample required should be calculated based on the batch size, the intervals, and the tests to be performed. Results should be compared with the initial baseline data on the control sample. Samples may be pooled for analysis where appropriate,

e.g. when the analysis of a composite sample will not lead to issues that would be detectable in single samples being missed when the samples are pooled.

Where appropriate, statistical analysis of the data generated should be performed to identify trends and to justify the limits and hold time set.

Batches of finished products made from intermediates or bulk products and subjected to a hold-time study should be considered for long-term stability testing if data show adverse trending or shifting patterns during the intermediate time points up to the end of the shelf-life. The shelf-life of the product – irrespective of hold times – should be measured from the time the active ingredients are mixed with other ingredients. Normally, intermediate and bulk products should not be stored beyond the established hold time.

Table A4.1 provides examples of stages, study times and tests that may be considered for a coated tablet.

Table A4.1

Examples of stages, study times and tests that may be considered, based on risk assessment and specific product needs

Stage	Test to be carried out as per specification	Study time
Binder preparation	Microbial test, appearance, viscosity, if applicable	Initial, 2, 5, 8 hours. In case of starch: initial, 2, 5 hours
Dispersions prepared (including granulation pastes, coating solution and coating suspension)	Physical appearance, specific gravity, viscosity, sedimentation, pH, microbial test	Initial, 12, 24, 36, 48, 60, 72 hours
Granule	Description, assay, related substances, loss on drying, water content, particle size distribution, bulk density, tap density, angle of repose	Initial, 15th day, 30th day, 45th day
Blend	Microbial test, loss on drying, blend uniformity, particle size, bulk/tapped density	Initial, 15th day, 30th day, 45th day
Core tablets – uncoated (in bulk container)	Description, hardness, thickness, friability, disintegration, dissolution or dissolution profile, assay, degradation products/ related substance, uniformity of dosage units, microbial test	Initial, 30th day, 45th day, 60th day and 90th day

Table A4.1 *continued*

Stage	Test to be carried out as per specification	Study time
Coated tablets (in bulk container)	Description, appearance or visual examination, hardness, thickness, friability, disintegration, dissolution or dissolution profile, assay, degradation products/ related substance, moisture content, microbial test	Initial, 30th day, 45th day, 60th day and 90th day

Reference

1. Supplementary guidelines on GMP: validation, non-sterile process validation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. Geneva: World Health Organization; 2015: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 992).

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

DURAFOUR Pierre-Antoine
L'importance des études de stabilité dans le domaine pharmaceutique : qualité, réglementation et processus général

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2020, 120 p.

Les études de stabilité se basent sur un processus général et se déroulent sur une durée définie. Elles font intervenir un certain nombre d'interlocuteurs (dont les services Réglementaire, Assurance Qualité, Production et Contrôle Qualité entre autres) avant de pouvoir mettre le médicament sur le marché. La mise en œuvre des études de stabilité utilise plusieurs réglementations notamment celles de l'International Council of Harmonisation.

Trois types d'études sont menées chaque année : commerciales, réglementaires et spécifiques. Au cours de ces dernières, les procédures à suivre, le lancement puis la conclusion des études, la réalisation et l'évaluation des analyses ou encore la confirmation de la durée de vie d'un produit seront les principales choses abordées. Qu'elles soient réalisées en industrie pharmaceutique ou à l'hôpital, en se basant sur le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication, les études de stabilité doivent apporter des données probantes sur la façon dont la qualité d'une spécialité médicamenteuse va varier sous l'influence de facteurs environnementaux (Température et Humidité) en fonction du temps. Le pharmacien devra vérifier, sur une période de temps donnée, la conformité du produit c'est-à-dire qu'il ne subisse pas de changement au niveau de ses propriétés physico-chimiques et microbiologiques et qu'il ne devienne pas instable au risque d'abaisser sa qualité.

En résumé, pour l'obtention et la maintenance du dossier d'autorisation de mise sur le marché, l'étude de stabilité est une étape clef dans le domaine pharmaceutique. Elle est une des garanties de la qualité du médicament et de la sécurité de son utilisation.

MOTS CLES

- Processus général des études de stabilité
- Bonnes Pratiques de Fabrication
- Qualité
- Conformité du médicament

JURY

- M. LOMBERGET Thierry, Professeur des Universités
- M. ETTOUATI Laurent, Maître des Conférences des Universités – HDR
- M. BLAHA Didier, Maître des Conférences des Universités – HDR
- Mme. PARIS Dominique, Responsable du Laboratoire de Contrôle Qualité de Mylan
- M. MOUNSEF Freddy, Pharmacien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 12 Juin 2020

ADRESSE DE L'AUTEUR

28 Rue de la Résistance – 42000 Saint-Etienne