



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

STABILITÉ DES NOUVELLES SUBSTANCES ET NOUVEAUX PRODUITS MÉDICAMENTEUX VICH GL3

Date d'approbation par la DMV	2003-11-01
Date mise en vigueur	2003-11-01

Direction des médicaments vétérinaires
Ligne directrice

Canada

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice, élaborée par des groupes d'experts, a été approuvée par le Comité directeur du VICH. Les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis l'ont déjà adoptée.

En l'adoptant aussi, le gouvernement du Canada retient les principes et les pratiques qui y sont décrits. Son utilisation doit toutefois se faire parallèlement aux sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices ont pour objectif d'aider l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer aux politiques, aux lois et aux règlements du gouvernement du Canada. Elles servent également de guide, en matière d'examen et d'évaluation de la conformité, aux employés du gouvernement du Canada en vue d'assurer une application équitable, uniforme et efficace des politiques et des lignes directrices.

Les lignes directrices constituent des outils administratifs qui n'ont pas force de loi et, de ce fait, elles autorisent une certaine souplesse quant aux approches à suivre. Des approches différentes, qui s'écartent des principes et des pratiques que proposent ces lignes directrices, peuvent être acceptées, si elles sont appuyées par une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être discutées au préalable pour éviter la possibilité qu'on détermine, lors des évaluations, que les exigences des lois et des règlements n'ont pas été rencontrées.

Il est important de souligner que le gouvernement du Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire ou d'énoncer des conditions, qui ne se trouvent pas dans la présente ligne directrice, afin de permettre aux évaluateurs de déterminer correctement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité des médicaments vétérinaires. Le gouvernement du Canada s'est assuré que de telles demandes soient justifiées et que ses décisions soient clairement documentées.

ESSAIS DE STABILITÉ POUR LES NOUVELLES SUBSTANCES ET NOUVEAUX PRODUITS MÉDICAMENTEUX À USAGE VÉTÉRAIRE

PRÉAMBULE

La directive suivante décrit les exigences relatives aux essais de stabilité en vue d'une demande d'homologation dans les trois régions de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis. Elle ne cherche pas nécessairement à traiter des essais qui sont parfois exigés pour l'homologation, ou l'exportation, dans d'autres régions du monde.

La directive cherche à illustrer par des exemples les données de stabilité fondamentales exigées pour les nouvelles substances et les nouveaux produits médicamenteux. Il n'est pas toujours obligatoire de suivre cette directive lorsque des raisons scientifiques justifient l'adoption d'approches différentes.

Cette directive donne une indication générale des exigences relatives aux essais de stabilité, mais laisse suffisamment de flexibilité pour englober diverses situations concrètes exigées par les circonstances et les caractéristiques scientifiques propres aux produits faisant l'objet d'une évaluation.

Dans la mesure où elle répond aux exigences nationales et régionales, l'information découlant des essais de stabilité d'une substance ou d'un produit médicamenteux nouveau est acceptable mutuellement par l'Union européenne, le Japon et les États-Unis, peu importe l'endroit d'où elle vient.

Les détails des exigences particulières à l'échantillonnage, aux essais pour les formes posologiques et les emballages ne sont pas abordés dans cette directive.

OBJECTIF

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'une substance ou d'un produit médicamenteux varie avec le temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, tout en permettant d'établir les conditions d'entreposage, les périodes recommandées pour les contre-essais et la durée de conservation.

PORTÉE

La directive traite en premier lieu de l'information nécessaire dans les demandes d'homologation pour les nouvelles entités moléculaires et les produits médicamenteux connexes. Les exigences à l'égard des produits biotechnologiques / biologiques et des prémélanges médicamenteux feront l'objet de directives séparées.

Cette directive ne cherche pas pour le moment à décrire l'information exigée pour les demandes abrégées, les modifications, les demandes relatives aux essais cliniques, etc. Le choix des conditions d'essai établi dans cette directive est fondé sur une analyse des effets des

conditions climatiques dans les trois régions : l'Union européenne, le Japon et les États-Unis. La température cinétique moyenne de n'importe quelle région du globe peut être tirée des données météorologiques. (Grimm, W. *Drugs Made in Germany*, 28, 196-202, 1985 et 29, 39-47, 1986).

Substance médicamenteuse

Généralités

Les données sur la stabilité d'une substance médicamenteuse constituent une partie intégrante de l'approche systématique d'évaluation de la stabilité.

Essais sous contrainte

Les essais sous contrainte aident à déterminer la stabilité intrinsèque de la molécule en déterminant les voies de dégradation, afin de déceler les produits de dégradation éventuels et de valider les méthodes analytiques choisies quant à leur capacité d'évaluation de la stabilité.

Études systématiques

Les études de stabilité de base visent à démontrer que la substance médicamenteuse demeurera conforme à ses spécifications pendant la période des contre-essais, si elle est entreposée selon les recommandations.

Sélections des lots

Les données sur la stabilité proviennent des essais accélérés et de longue durée effectués sur au moins trois lots. L'essai de longue durée doit englober une période minimale de 12 mois et au moins trois lots au moment de la présentation.

Les lots fabriqués à une échelle préindustrielle minimale doivent être issus du même procédé de synthèse et il faudrait utiliser une méthode et un procédé de fabrication simulant celui qui sera utilisé à l'échelle industrielle.

L'ensemble des lots de substance médicamenteuse utilisés pour les essais de stabilité doit être de qualité équivalente à celle de la substance utilisée dans les études précliniques et cliniques et à la qualité du produit qui sera fabriqué à l'échelle industrielle.

Il est possible de fournir des justifications en utilisant les données relatives à la stabilité des lots de substance médicamenteuse fabriquée à l'échelle expérimentale.

Les trois premiers lots de production d'une substance médicamenteuse fabriquée après l'approbation, s'ils ne sont pas présentés dans la demande d'homologation d'origine, serviront à mener des études de stabilité à long terme à l'aide du même protocole de stabilité décrit dans la demande d'homologation approuvée.

Méthodes et critères d'essai

Les essais doivent porter sur les caractéristiques susceptibles de changer pendant l'entreposage et d'influer sur la qualité, l'innocuité et/ou l'efficacité. L'information sur la stabilité porte, si nécessaire, sur les caractéristiques physiques, chimiques et microbiologiques des essais. Il faut appliquer des méthodes d'essai validées qui permettent d'établir la stabilité. La nécessité de répéter les essais dépendra des résultats des études de validation.

Spécifications

Les limites d'acceptabilité seront établies d'après le profil du produit provenant des lots utilisés pour les études précliniques et cliniques. Il faudra inclure les limites individuelles et les limites supérieures totales pour les impuretés et les produits de dégradation, dont la justification est influencée par les niveaux observés dans le produit utilisé lors des études précliniques et des essais cliniques.

Conditions d'entreposage

La durée des études et les conditions d'entreposage doivent être suffisantes pour évaluer la stabilité durant l'entreposage, l'expédition et l'utilisation subséquente. L'application des mêmes conditions d'entreposage au produit médicamenteux facilitera l'étude et l'évaluation comparatives. D'autres conditions d'entreposage sont autorisées si nécessaire. Notamment les substances médicamenteuses thermosensibles doivent être entreposées dans des conditions de basse température, laquelle deviendra ensuite la température désignée pour les essais d'entreposage de longue durée. Les essais accélérés de six mois sont effectués à une température d'au moins 15 °C supérieure à la température désignée pour l'entreposage de longue durée (et dans les conditions d'humidité relative appropriées à cette température). Les conditions désignées des essais de longue durée se refléteront dans l'étiquetage et la date des contre-essais.

	Conditions	Période minimale au moment de la présentation
Essai de longue durée	25 °C ± 2 °C / 60 % HR ± 5 %	12 mois
Essai accéléré	40 °C ± 2 °C / 75 % HR ± 5 %	6 mois

Lorsqu'une « modification importante » se produit au cours des essais de six mois dans des conditions accélérées (40 °C ± 2 °C / 75 % HR ± 5 %), il faut effectuer des essais dans des conditions intermédiaires (30 °C ± 2 °C / 60 % HR ± 5 %) sur les substances médicamenteuses destinées à la fabrication de formes posologiques ayant fait l'objet d'essais de longue durée à 25 °C / 60 % HR et inclure les résultats obtenus dans la demande d'homologation. La demande d'homologation initiale doit comprendre les données relatives aux six premiers mois au moins d'une étude de 12 mois. La « modification importante » survenue dans des conditions d'entreposage accélérées ou intermédiaires est définie comme un manque de conformité à la spécification.

Les essais de longue durée se poursuivront pendant une période suffisante au-delà des

12 mois, afin d'englober toutes les périodes de contre-essais pertinentes, et les données supplémentaires accumulées seront présentées aux autorités durant la période d'évaluation de la demande d'homologation.

Les données (des essais effectués dans des conditions accélérées ou dans des conditions intermédiaires) sont parfois utilisées pour évaluer l'impact des écarts de courte durée par rapport aux conditions d'entreposage mentionnées sur l'étiquette, lesquels pourraient se produire pendant l'expédition.

Fréquence des essais

Il faut que la fréquence des essais soit suffisante pour établir les caractéristiques de stabilité d'une substance médicamenteuse. Les essais de longue durée dans les conditions établies auront normalement lieu aux trois mois, pendant la première année, tous les six mois au cours de la deuxième année et une fois l'an par la suite.

Emballage/contenants

Les contenants utilisés pour l'évaluation de la stabilité de longue durée en temps réel doivent être les mêmes que les emballages réels employés pour l'entreposage et la distribution, ou les simuler.

Évaluation

Le plan de l'étude de stabilité vise à établir une période pour les contre-essais ultérieurs, applicable à l'ensemble des futurs lots de la substance médicamenteuse en vrac fabriquée et emballée dans des conditions similaires. Le plan se fonde sur les essais effectués sur au moins trois lots de la substance médicamenteuse et sur l'évaluation de l'information disponible concernant la stabilité (englobant, au besoin, les caractéristiques chimiques, physiques et microbiologiques). Le degré de variabilité entre les lots influe sur le niveau de confiance permettant de s'assurer qu'un lot produit ultérieurement sera conforme aux spécifications jusqu'à la date du contre-essai.

Une approche acceptable à l'égard des caractéristiques quantitatives qui sont supposées diminuer avec le temps consiste à déterminer le moment auquel la limite de confiance unilatérale à 95 % de la courbe de dégradation moyenne croise la limite de spécification inférieure acceptable. Si l'analyse montre que la variabilité d'un lot à l'autre est faible, il est avantageux de combiner les données pour effectuer une estimation générale et on peut le faire en appliquant d'abord les tests statistiques (par exemple, les valeurs p pour le niveau de signification du rejet de plus de 0,25) aux pentes des courbes de régression et aux points d'intersection de la durée nulle pour chaque lot. S'il ne convient pas de combiner les données de plusieurs lots, la période générale de contre-essais dépendra de la période minimale au cours de laquelle un lot est censé demeurer en deçà de limites acceptables et justifiées.

La nature de la relation de dégradation servira à déterminer s'il est nécessaire de transformer

les données pour une analyse de la régression linéaire. Habituellement, on peut représenter la relation par une fonction linéaire, quadratique ou cubique sur une échelle arithmétique ou logarithmique. Il faudrait employer les méthodes statistiques pour vérifier la qualité d'ajustement des données de tous les lots et des lots combinés (s'il y a lieu) à la ligne ou à la courbe de dégradation présumée.

Il se peut que les données indiquent une dégradation et une variabilité si minimes qu'il semble évident, en examinant les données, que la période de contre-essais demandée sera accordée. Dans ces circonstances, il n'est habituellement pas nécessaire de procéder à l'analyse statistique formelle mais simplement de fournir une justification complète pour l'omission.

Il est possible de procéder à une extrapolation limitée des données en temps réel au-delà de la période observée pour reporter la date de péremption au moment de l'approbation, notamment lorsque les données des essais accélérés le justifient. Cependant, cela suppose que la même relation de dégradation continuera de s'appliquer au-delà de la période d'observation; des données par conséquent, l'extrapolation devra être justifiée dans chaque demande en fonction des données disponibles sur le mécanisme de dégradation, la qualité d'ajustement de n'importe quel modèle mathématique, la taille du lot, l'existence de données justificatives, etc.

L'évaluation doit tenir compte non seulement de l'essai, mais des concentrations des produits de dégradation et autres caractéristiques pertinentes.

Déclarations / étiquetage

On peut utiliser une plage de température de conservation conforme aux exigences nationales et régionales. La plage est basée sur l'évaluation de la stabilité de la substance médicamenteuse. S'il y a lieu, les exigences particulières seront stipulées, notamment pour les substances médicamenteuses qui ne tolèrent pas la congélation. L'utilisation de termes comme « conditions ambiantes » ou « température de la pièce » n'est pas acceptable.

Une période de contre-essais doit être établie en fonction des données de stabilité.

Produit médicamenteux

Généralités

Le plan du programme de stabilité du produit fini doit être fondé sur les propriétés et le comportement connus de la substance médicamenteuse ainsi que sur l'expérience acquise dans les études de formulation clinique et les études de stabilité sur cette substance. Il faudrait énoncer les modifications susceptibles de se produire durant l'entreposage et les motifs justifiant le choix des variables à inclure dans le programme d'essais du produit.

Sélection des lots

Les données de stabilité sont obtenues au moyen d'essais de stabilité accélérés et de longue durée sur trois lots de la même formulation et de la même forme posologique dans les contenants et avec les dispositifs de fermeture proposés pour la commercialisation. Si un

emballage de format réduit est employé, il doit simuler l'emballage réel proposé pour la commercialisation. Il faudrait qu'au moins deux des trois lots soit fabriqués à l'échelle préindustrielle. Le troisième peut l'être à plus petite échelle. Les essais de longue durée doivent s'étaler au moins sur une période de six mois au moment de la présentation. Le procédé de fabrication utilisé doit simuler de manière significative le procédé qui sera appliqué aux lots produits à grande échelle pour la commercialisation. Le procédé doit permettre d'obtenir un produit de même qualité que celui destiné à la commercialisation et répondant aux mêmes normes de qualité que celles exigées pour la mise en circulation du produit. Dans la mesure du possible, les lots de produit fini seront fabriqués à partir de différents lots identifiables de substance médicamenteuse.

Les données sur les lots produits à l'échelle expérimentale ne sont pas admissibles en tant qu'information de base sur la stabilité. On peut présenter les données sur les formulations ou les emballages associés à titre d'information complémentaire. Les trois premiers lots de produits fabriqués après l'approbation, s'ils ne sont pas présentés dans la demande d'homologation initiale, feront l'objet d'études de stabilité accélérées et de longue durée à l'aide des protocoles de stabilité décrits dans la demande d'homologation approuvée.

Méthodes et critères d'essai

Les essais portent sur les caractéristiques susceptibles de changer pendant l'entreposage et d'influer vraisemblablement sur la qualité, l'innocuité et/ou l'efficacité. Il faut appliquer des méthodes d'essai validées qui permettent d'établir la stabilité. Les résultats des études de validation détermineront s'il est nécessaire de répéter les essais.

Les différents essais porteront non seulement sur la stabilité chimique et biologique mais également sur la perte des agents de conservation, des propriétés et des caractéristiques physiques, des propriétés organoleptiques et, s'il y a lieu, des qualités microbiologiques. Il faudra effectuer des essais sur les échantillons entreposés afin de déterminer l'efficacité et la concentration des agents de conservation antimicrobiens.

Spécifications

Les limites d'acceptabilité doivent être liées aux limites de la mise en circulation (le cas échéant), résultant de la prise en compte de toutes les données de stabilité disponibles. La spécification de la durée de conservation pourrait permettre des écarts acceptables et justifiables par rapport à la spécification de mise en vente fondés sur l'évaluation de la stabilité et les modifications observées pendant l'entreposage. Elle devra inclure les limites supérieures spécifiques pour les produits de dégradation, la justification pour ceux qui devraient être influencés par les niveaux observés dans le produit utilisé pour les études précliniques et les essais cliniques. La justification des limites proposées pour certains autres essais comme la granulométrie et/ou la vitesse de dissolution exigera un renvoi aux résultats observés pour un ou plusieurs lots utilisés dans les études sur la biodisponibilité et/ou les études cliniques. Les différences entre les spécifications de mise en circulation et de durée de conservation concernant les agents de conservation antimicrobiens seront étayées par des essais d'efficacité des agents de conservation.

Conditions d'entreposage

La durée des études et les conditions d'entreposage doivent être suffisantes pour englober la période d'entreposage, l'expédition et l'utilisation subséquente (la reconstitution ou la dilution selon les recommandations figurant sur l'étiquette, par ex.).

Voir le tableau ci-dessous pour les conditions d'entreposage accélérées et de longue durée ainsi que les périodes minimales. Il faut garantir que les essais de longue durée se poursuivront afin d'inclure la durée de conservation prévue.

D'autres conditions d'entreposage sont autorisées lorsqu'elles sont justifiées. Les produits médicamenteux sensibles à la chaleur seront conservés à une température basse qui deviendra éventuellement la température désignée pour l'entreposage de longue durée. Il faut accorder une attention spéciale aux produits qui subissent des modifications physiques et même chimiques dans des conditions d'entreposage à basse température, par exemple, les suspensions ou émulsions dans lesquelles se forme un dépôt, ou les crèmes, les huiles et les préparations semi-solides présentant une viscosité accrue. Les essais accélérés de six mois dans des conditions de basse température seront effectués à une température supérieure d'au moins 15 °C à la température désignée pour l'entreposage de longue durée (et dans des conditions d'humidité relative appropriées à cette température). À titre d'exemple, pour un produit entreposé longtemps dans un endroit réfrigéré, les essais accélérés seront menés dans les conditions suivantes : 25 °C ± 2 °C / 60 % HR ± 5 % HR. Les conditions désignées pour les essais de longue durée seront reflétées sur l'étiquette et dans la date de péremption.

La conservation dans des conditions d'humidité relative élevée s'applique notamment aux formes posologiques solides. Les produits comme les solutions, les suspensions, etc., contenus dans des emballages conçus pour prévenir la perte d'eau n'ont pas besoin d'être conservés dans des conditions d'humidité relative élevée, mais la même plage de température doit être appliquée. L'humidité relative inférieure (10 % à 20 % HR, par ex.) peut avoir des effets indésirables sur les produits emballés dans des contenants semi-imperméables (les solutions en sachets de plastique, par ex.) et il faut porter attention aux essais appropriés dans ces conditions.

	Conditions	Période minimale au moment de la présentation
Essai de longue durée	25 °C ± 2 °C / 60 % HR ± 5 %	6 mois
Essai accéléré	40 °C ± 2 °C / 75 % HR ± 5 %	6 mois

Si les essais de stabilité entraînent des « modifications importantes », il faut procéder à des essais supplémentaires dans des conditions intermédiaires (30 °C ± 2 °C / 60 % ± 5 % HR). Au cours d'un essai accéléré, il y a « modification importante » dans les cas suivants :

1. une perte de teneur de 5 % de la valeur obtenue lors de l'essai initial sur un lot;

2. un produit de dégradation spécifié qui dépasse la limite spécifiée;
3. le pH d'un produit est supérieur à la limite fixée;
4. la dissolution dépasse la limite indiquée dans les spécifications pour 12 capsules ou comprimés;
5. le produit n'est pas conforme aux spécifications relatives à l'apparence ou aux propriétés physiques (p. ex. couleur, séparation des phases, resuspensibilité, quantité fournie par l'aérosol-doseur, agglutination, dureté, etc.).

Lorsqu'une modification importante se produit à 40 °C / 75 % HR, la demande d'homologation initiale doit comprendre les données des six premiers mois d'une étude complémentaire de 12 mois à 30 °C/60 % HR; les mêmes critères de modification importante s'appliqueront.

Les essais de longue durée seront poursuivis pendant une période suffisante au-delà de six mois, afin d'englober toutes les périodes de contre-essais pertinentes. Les données supplémentaires accumulées seront présentées aux autorités au cours de la période d'évaluation de la demande d'homologation.

Les trois premiers lots de production fabriqués après l'approbation, s'il n'ont pas été présentés dans la demande d'homologation initiale, feront l'objet d'études de stabilité accélérée et de longue durée au moyen du même protocole de stabilité décrit dans la demande approuvée.

Fréquence des essais

La fréquence des essais doit être suffisante pour permettre de déterminer les caractéristiques de stabilité du produit médicamenteux. Les essais ont lieu normalement tous les trois mois au cours de la première année, tous les six mois pendant la deuxième année et annuellement par la suite.

L'utilisation de la méthode de la matrice ou de la méthode des extrêmes peut s'appliquer lorsqu'elle est justifiée (voir le glossaire).

Matériel d'emballage

Les essais sont effectués dans l'emballage final. Il se peut que les emballages de format réduit simulant l'emballage réel proposé pour la commercialisation soient acceptables. Dans ces cas, il faut déclarer les motifs qui justifient l'usage d'emballage de format réduit imitant l'emballage commercial réel. D'autres essais sur un produit médicamenteux non emballé peuvent se révéler utiles dans le cadre des essais sous contrainte et de l'évaluation de l'emballage, tout comme les études portant sur des matériaux d'emballage connexes peuvent étayer les données relatives à l'emballage final.

Évaluation

Il faudrait adopter une approche systématique de la présentation et de l'évaluation des données de stabilité qui doivent recouvrir selon le cas les caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques, y compris les propriétés spéciales de la forme posologique (la vitesse de dissolution des formes posologiques solides à usage oral, par exemple).

Le plan de l'étude de stabilité doit permettre d'établir, à partir des essais sur au moins trois lots du produit médicamenteux, les instructions figurant sur l'étiquette pour la durée de conservation et les conditions d'entreposage applicables à l'ensemble des lots futurs de la forme posologique fabriquée et emballée dans des conditions semblables. Le degré de variabilité de chaque lot influe sur le niveau de confiance permettant d'établir si un lot produit ultérieurement sera conforme aux spécifications jusqu'à la date de péremption.

Une approche acceptable à l'égard des caractéristiques quantitatives qui sont supposées diminuer avec le temps consiste à déterminer le moment auquel la limite de confiance unilatérale à 95 % de la courbe de dégradation moyenne croise la limite de spécification inférieure acceptable. Si l'analyse montre que la variabilité d'un lot à l'autre est faible, il est avantageux de combiner les données pour effectuer une estimation générale et on peut le faire en appliquant d'abord les tests statistiques (par exemple, les valeurs p pour le niveau de signification du rejet de plus de 0,25) aux pentes des courbes de régression et aux points d'intersection de la durée nulle pour chaque lot. S'il ne convient pas de combiner les données de plusieurs lots, la période générale de contre-essais dépendra de la période minimale au cours de laquelle un lot est censé demeurer en deçà des limites acceptables et justifiées.

La nature de la relation de dégradation servira à déterminer s'il est nécessaire de transformer les données pour une analyse de la régression linéaire. Habituellement, on peut représenter la relation par une fonction linéaire, quadratique ou cubique sur une échelle arithmétique ou logarithmique. Il faudrait employer les méthodes statistiques pour vérifier la qualité d'ajustement des données de tous les lots et des lots combinés (s'il y a lieu) à la ligne ou à la courbe de dégradation présumée.

Il se peut que les données indiquent une dégradation et une variabilité si minimes qu'il semble évident, en examinant les données, que la période de contre-essais demandée sera accordée. Dans ces circonstances, il n'est habituellement pas nécessaire de procéder à l'analyse statistique formelle mais simplement de fournir une justification complète pour l'omission.

Il est possible de procéder à une extrapolation limitée des données en temps réel au-delà de la période observée pour reporter la date de péremption au moment de l'approbation, notamment lorsque les données des essais accélérés le justifient. Cependant, cela suppose que la même relation de dégradation continuera de s'appliquer au-delà de la période d'observation des données et, par conséquent, l'extrapolation devra être justifiée dans chaque demande en fonction des données disponibles sur le mécanisme de dégradation, la qualité d'ajustement de n'importe quel modèle mathématique, la taille du lot, l'existence de données justificatives, etc.

Chaque évaluation doit tenir compte non seulement de la concentration, mais des concentrations des produits de dégradation et des caractéristiques pertinentes. Le cas échéant,

il faudra peut-être réexaminer le caractère adéquat du bilan massique, des différents résultats de stabilité et de dégradation.

La stabilité du produit médicamenteux après reconstitution ou dilution selon les directives inscrites sur l'étiquette doit être examinée en vue de l'obtention d'information appropriée et complémentaire.

Déclarations / étiquetage

On peut utiliser une plage de température de conservation conforme aux exigences nationales et régionales. La plage sera basée sur l'évaluation de la stabilité de la substance médicamenteuse. S'il y a lieu, les exigences particulières seront mentionnées, notamment pour les substances médicamenteuses qui ne tolèrent pas la congélation.

L'utilisation de termes comme « conditions ambiantes » ou « température de la pièce » n'est pas acceptable.

Il devrait un avoir un lien direct entre la déclaration sur l'étiquette et les caractéristiques de stabilité démontrées du produit médicamenteux.

Annexe I

GLOSSAIRE ET INFORMATION

Les termes suivants sont passés dans l'usage général et les définitions suivantes sont fournies pour faciliter l'interprétation de la directive.

Bilan massique, bilan de matière

Opération consistant à additionner la teneur et les niveaux des produits de dégradation afin de déterminer dans quelle mesure le total se rapproche du 100 % de la valeur initiale, en tenant dûment compte de la marge d'erreur analytique.

Ce concept est un guide scientifique utile pour évaluer les données mais il n'est pas applicable dans toutes les circonstances. Il se peut qu'on insiste plutôt sur la spécificité de la teneur, l'intégralité de l'investigation des voies de dégradation et l'utilisation, si nécessaire, des produits de dégradation décelés pour évaluer l'ampleur de la dégradation à l'aide de mécanismes spéciaux.

Date de contre-essais

Date à laquelle les échantillons de la substance médicamenteuse sont examinés de nouveau pour s'assurer que le produit est toujours approprié à l'utilisation.

Date limite d'utilisation /date de péremption

Date inscrite sur le contenant et les étiquettes d'un produit médicamenteux qui indique la durée pendant laquelle un lot du produit est jugé conforme aux spécifications de durée de conservation approuvées, s'il est entreposé dans les conditions stipulées, et après laquelle il ne doit pas être utilisé.

Données de stabilité complémentaires

Données autres que les données de stabilité de base, telles que les données de stabilité concernant les premiers lots d'une substance médicamenteuse qui fait l'objet d'un essai, les lots d'un produit fabriqué à échelle réduite, les formules expérimentales non proposées pour la mise en marché, les formules connexes, le produit présenté dans des contenants et/ou dispositifs de fermeture autres que ceux proposés pour la mise en marché, les données relatives aux résultats d'essai sur les contenants et autres motifs scientifiques appuyant les méthodes analytiques, la période de contre-essais proposée ou la durée de conservation et les conditions d'entreposage.

Données de stabilité de base

Données sur la substance médicamenteuse conservée dans l'emballage proposé dans des conditions d'entreposage étayant la date de contre-essais proposée.

La date figurant sur le produit médicamenteux conservé dans le contenant avec dispositif de fermeture proposé pour la commercialisation dans des conditions conformes à la durée de conservation proposée.

Durée de conservation, date de péremption

Intervalle pendant lequel un produit médicamenteux est supposé demeurer conforme aux spécifications de durée de conservation pourvu qu'il soit entreposé dans les conditions indiquées sur l'étiquette dans les contenants et avec le dispositif de fermeture proposés.

Échelle préindustrielle

Fabrication d'une substance ou d'un produit médicamenteux selon un procédé entièrement représentatif du procédé qui sera utilisé pour la fabrication à l'échelle industrielle ou qui simule ce dernier.

Pour les formes posologiques solides à usage oral, l'échelle minimale doit représenter un dixième de la production complète.

Essai de contrainte (produit médicamenteux)

L'essai de sensibilité à la lumière doit faire partie intégrante de l'essai de contrainte (voir les directives séparées).

Les conditions d'essai spéciales pour des produits spécifiques (crèmes et émulsions, par ex.) exigent parfois des études de contrainte supplémentaires.

Essai de longue durée (en temps réel)

Évaluation de la stabilité des caractéristiques physiques, biologiques et microbiologiques d'un produit ou d'une substance médicamenteuse, comprenant la durée de conservation prévue et la période de contre-essais, qui sont déclarées dans la présentation et qui figureront sur l'étiquette.

Essais accélérés

Études conçues pour augmenter le taux de dégradation chimique ou la modification physique d'une substance médicamenteuse active ou d'un produit médicamenteux en utilisant des conditions d'entreposage exagérées dans le cadre d'un programme d'entreposage officiel et définitif.

Ces données, en plus des études de stabilité de longue durée, servent également à évaluer les

effets chimiques à plus long terme dans des conditions non accélérées et à évaluer l'impact des écarts de courte durée par rapport aux conditions d'entreposage mentionnées sur l'étiquette comme ceux qui se produisent pendant l'expédition. Les résultats des études sur les essais accélérés ne laissent pas toujours prévoir les modifications physiques.

Essais sous contrainte (substance médicamenteuse)

Études entreprises pour élucider les caractéristiques de stabilité intrinsèques. Ces essais font partie de la stratégie de développement et sont effectués habituellement dans des conditions plus rigoureuses que celles des essais accélérés.

L'essai sous contrainte a pour but d'obtenir des données sur les produits et les mécanismes de décomposition d'une substance médicamenteuse. Il est possible de reproduire les conditions rigoureuses, parfois rencontrées au cours de la distribution, dans les essais sous contrainte sur les lots définitifs d'une substance médicamenteuse.

Ces études devraient permettre de déterminer les caractéristiques de stabilité inhérentes de la molécule, telles que les voies de dégradation, et mener à l'identification des produits de dégradation et, par conséquent, confirmer la pertinence des méthodes analytiques proposées. Les modalités détaillées des études dépendront de la substance médicamenteuse particulière et du type de produit médicamenteux.

Cet essai doit vraisemblablement être effectué sur un seul lot d'échantillons du produit et comprend l'effet des élévations de température de 10 °C au-dessus de la température des conditions d'essai accéléré (50 °C, 60 °C, par ex.) et du taux d'humidité s'il y a lieu (par ex., 75 % et plus); l'oxydation et la photolyse de la substance médicamenteuse ainsi que sa sensibilité à l'hydrolyse pour tout un éventail de valeurs de pH quand elle se trouve dans une solution ou en suspension.

Les résultats de ces études constitueront une partie intégrante de l'information fournie aux organismes de réglementation.

L'essai de sensibilité à la lumière devrait faire partie intégrante de l'essai sous contrainte. [Les conditions normales de l'essai de sensibilité à la lumière sont étudiées dans une directive VICH séparée.]

Il est reconnu que certaines voies de dégradation sont complexes et que dans des conditions de forçage, on observe parfois des produits de décomposition qui ne se formeraient probablement pas durant des essais accélérés ou de longue durée. Ces données sont parfois utiles dans l'élaboration et la validation de méthodes analytiques appropriées, mais il n'est peut-être pas toujours nécessaire de chercher spécifiquement tous les produits de dégradation, s'il a été prouvé qu'en pratique ceux-ci ne se sont pas formés.

Études systématiques (formelles)

Études entreprises conformément à un protocole de stabilité approuvé au préalable qui englobe les principes de ces directives.

Excipient

Toute matière autre que la substance médicamenteuse contenue dans la forme posologique.

Forme posologique, préparation

Type de produit pharmaceutique, par exemple un comprimé, une capsule, une solution, une crème etc. qui contient un ingrédient médicamenteux généralement, mais pas nécessairement, associé à des véhicules (excipients).

Méthode de la matrice

Plan statistique d'une étude de stabilité où seulement une fraction de la totalité des échantillons est soumise aux essais à un point précis de l'échantillonnage. À un point d'échantillonnage subséquent, différents sous-ensembles du nombre total d'échantillons seront analysés. La méthode suppose que la stabilité des échantillons analysés représente la stabilité de tous échantillons. Les différences observées dans les échantillons d'un même produit médicamenteux doivent indiquer, par exemple, s'il s'agit de lots différents, de concentrations différentes et de formats différents d'un même contenant et dispositif de fermeture et, peut-être dans certains cas, de contenants et de dispositifs de fermeture différents.

La méthode de la matrice peut s'appliquer aux essais à échelle réduite, lorsqu'il faut évaluer plus d'une variable. Par conséquent, la méthode de la matrice sera dictée par les facteurs qui doivent être inclus et évalués. Cette complexité éventuelle écarte l'inclusion de détails et d'exemples particuliers et il est peut être souhaitable de discuter de la méthode à l'avance avec l'autorité réglementaire, lorsque c'est possible. Dans tous les cas, il est essentiel que tous les lots soient analysés au début et à la fin des essais de longue durée.

Méthode des extrêmes

Étude de stabilité conçue de manière à analyser seulement les échantillons aux extrêmes de certaines variables, par exemple, les teneurs des formes posologiques et/ou le format des contenants à n'importe quel moment du calendrier d'essais. L'étude présume que la stabilité des échantillons correspondant à des conditions intermédiaires serait représentée par celle des extrêmes.

Lorsque les essais portent sur les diverses teneurs, l'utilisation des extrêmes s'applique seulement s'il existe une relation très étroite dans la composition entre les diverses concentrations du produit (p. ex. une diversité de comprimés produits par différentes forces de compression d'un même granulé de base, ou une série de capsules obtenues par l'introduction de différentes charges de remplissage d'une même préparation de base dans des capsules vides de tailles différentes). Lorsqu'on évalue une gamme de formats d'emballages intérieurs, la méthode des extrêmes peut être appliquée si la composition des matériaux utilisés pour le contenant et le dispositif de fermeture est la même pour tous les formats.

Nouvelle entité moléculaire, nouvelle substance active

Substance qui n'a pas été homologuée antérieurement en tant que substance médicamenteuse nouvelle, auprès de l'autorité nationale ou régionale compétente.

Période de contre-essais

Période pendant laquelle la substance médicamenteuse est jugée conforme aux spécifications et, par conséquent, peut être utilisée dans la fabrication d'un médicament donné, pourvu qu'elle ait été conservée dans les conditions établies; après cette période, le lot devra fait l'objet de nouveaux essais de conformité aux spécifications, puis utilisé immédiatement.

Produit médicamenteux, produit fini

Forme posologique dans l'emballage intérieur final destiné à la commercialisation.

Spécification – mise en circulation

Combinaison des exigences applicables aux essais physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques qui détermine si un médicament est prêt à être mis en circulation au moment de sa fabrication.

Spécification - vérification/durée de conservation

Combinaison des essais physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques permettant de vérifier la conformité d'une substance médicamenteuse aux normes jusqu'à la date de ses contre-essais ou dans le cas d'un produit médicamenteux pendant sa durée de conservation.

Substance active, ingrédient actif, substance pharmaceutique, substance médicamenteuse

Substance médicamenteuse non formulée qui peut être incorporée subséquemment aux excipients pour produire un médicament.

Température cinétique moyenne

Lorsqu'on établit la valeur moyenne de la température, on peut utiliser la formule de J. D. Haynes (*J. Pharm. Sci.* 60, 927-929, 1971) pour calculer la température cinétique moyenne. Elle est plus élevée que la température arithmétique moyenne et tient compte de l'équation d'Arrhenius dont la formule de Haynes est dérivée.

Tolérance de la variation des conditions d'entreposage

Variation acceptable de la température et de l'humidité relative dans les installations d'entreposage.

Il faut un équipement capable de contrôler la variation de température de $\pm 2^\circ\text{C}$ et de l'humidité

relative de ± 5 % HR. Les températures et le taux d'humidité réels doivent être surveillés durant les essais de stabilité de conservation. Les pointes de courte durée sont acceptées étant donné qu'elles sont inévitables. Le requérant doit évaluer l'impact des écarts attribuables à un bris de l'équipement et le signaler s'il juge que l'écart influe sur les résultats de stabilité. Les écarts qui dépassent les variations tolérées (c.-à-d., ± 2 °C et ± 5 % HR) pendant plus de 24 heures sont décrits dans le rapport de l'étude et leurs effets sont évalués.

Zones climatiques

Concept de division du monde en quatre zones fondées sur la définition des conditions climatiques annuelles prévalentes.

Notes de bas de page

Cette directive a été élaborée par le groupe de travail d'experts (qualité) de la VICH.

Les discussions avec le groupe de travail d'experts se poursuivent afin de définir et de normaliser les essais de stabilité pour les prémélanges médicamenteux ainsi que les substances et les produits médicamenteux biotechnologiques et biologiques. Ces conditions font l'objet d'annexes séparées.

Se référer à cette « directive principale » en tant que source de l'information applicable de manière générale à l'élaboration des données statistiques de stabilité essentielles en vue de l'homologation de prémélanges médicamenteux et des produits médicamenteux biotechnologiques et biologiques.