

REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO
MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE
SECRETARIAT GENERAL



DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT

LIGNES DIRECTRICES SUR LA STABILITE

SEPTEMBRE 2015

LIGNES DIRECTRICES SUR LA STABILITE

TABLE DES MATIÈRES

GLOSSAIRE	5
TESTS DE STABILITÉ :	8
DIRECTIVES POUR LES ÉTUDES DE STABILITÉ	10
1. INTRODUCTION	10
1.1 Objectif de la directive.....	10
1.2 Champ d'application de la directive	10
1.3 Principes généraux	10
2. DIRECTIVES	11
2.1 Ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA)	11
2.1.1 Généralités	11
2.1.2 Essais sous contraintes	11
2.1.3 Sélection des lots.....	11
2.1.4 Dispositifs d'emballage	12
2.1.5 Spécifications.....	12
2.1.6 Fréquence des essais.....	12
2.1.7 Conditions d'entreposage	12
2.1.7.1 <i>Cas général</i>	13
2.1.7.2 <i>Ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) devant être entreposés au réfrigérateur...</i>	13
2.1.7.3 <i>Ingrédients pharmaceutiques actifs destinés à l'entreposage dans un congélateur..</i>	13
2.1.7.4 <i>Substances médicamenteuses devant être entreposées à des températures inférieures à -20 °c</i>	14
2.1.8 Engagement à l'égard des essais de stabilité	14
2.1.9 Évaluation	14
2.1.10 Recommandations sur l'étiquetage	15
2.1.11 Études de stabilité continues	15
2.2 PRODUITS FINIS	16
2.2.1 Généralités	16
2.2.2 Essais de photostabilité	16
2.2.3 Sélection des lots.....	16
2.2.4 Dispositifs d'emballage	17
2.2.5 Spécifications.....	17
2.2.6 Fréquence des essais.....	17
2.2.7 Conditions d'entreposage	18
2.2.7.1 <i>Cas général</i>	18
2.2.7.2 <i>Produits médicamenteux présentés en contenants imperméables</i>	19
2.2.7.3 <i>Produits médicamenteux présentés en contenants semi-perméables</i>	19
2.2.7.4 <i>Essai à une température et / ou humidité extrême élevée</i>	20
2.2.7.5 <i>Produits médicamenteux devant être entreposés au réfrigérateur</i>	20
2.2.7.6 <i>Produits médicamenteux devant être entreposés au congélateur</i>	21
2.2.7.6 <i>Produits médicamenteux devant être entreposés à des températures inférieures à 20 °c</i>	21
2.2.8 Engagement à l'égard des essais de stabilité	21
2.2.9 Évaluation	22
2.2.10 Recommandations pour l'étiquetage	23
2.2.11 Études permanentes de stabilité	23
2.2.12 Variations	24
2.2.13 Études de stabilité continues	24
3. REFERENCE	26
ANNEXES	27
Annexe I - Conditions de stabilité pour les États Membres de la SADC.....	27
Annexe 2 - Exemples de paramètres d'essai.....	28
Section I des ingrédients pharmaceutiques actifs	28
Section II pour les produits pharmaceutiques finis	28

<i>Comprimés</i>	28
<i>Gélules</i>	28
<i>Solutions orales, suspensions et émulsions</i>	29
<i>Poudres et granulés pour solution buvable ou suspension</i>	29
<i>Inhalateurs-doseurs et aérosols nasaux</i>	29
<i>Les vaporisateurs nasaux: solutions et suspensions</i>	29
<i>Les préparations topiques, ophtalmiques et otiques</i>	29
<i>Suppositoires</i>	30
<i>Préparations parentérales de faible volume (SVP)</i>	30
<i>Préparations parentérales de large volume (LVP)</i>	30
<i>Timbres transdermiques</i>	30
Annexe 3 – Instructions recommandées sur l'étiquetage	31

TERMINOLOGY:

Sponsor: SA Guide to GMP 4.01

An individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial.

GLOSSAIRE

Les définitions suivantes sont fournies pour faciliter l'interprétation de cette directive.

Essais de dégradation accélérée : Étude conçue pour accélérer la vitesse de dégradation chimique ou d'altération physique d'un produit médicamenteux ou d'une substance médicamenteuse, en utilisant des conditions d'entreposage exagérées dans le cadre des études systématiques de stabilité. Ces données, en plus des études de stabilité de longue durée, peuvent également être utilisées pour évaluer les effets chimiques à plus long terme sous des conditions de dégradation non accélérée et pour évaluer l'impact des écarts de courte durée par rapport aux conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette, comme ceux qui peuvent se produire lors de l'expédition. Les résultats des essais de dégradation accélérée ne permettent pas toujours de prévoir les changements physiques.

Ingrédient Pharmaceutique Actif (IPA): Toute substance ou mélange de substances utilisée pour la fabrication d'une forme posologique pharmaceutique, et qui, lorsqu'elle est ainsi utilisée, devient un ingrédient actif de cette forme posologique pharmaceutique. Ces substances sont destinées à une activité pharmacologique ou un autre effet direct dans le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou d'affecter la structure et la fonction du corps.

Une substance active est considérée comme stable si elle est conforme aux spécifications réglementaires ou définies lorsqu'elle est conservée à 25 ° C / 60% HR (2 ans) et 40 ° C / 75% HR (6 mois).

Lot : Une quantité définie de produit de départ, des matériaux d'emballage ou d'un produit pharmaceutique fini (PPF) traités dans un processus unique ou d'une série de processus de manière à être homogène. Il peut parfois être nécessaire de diviser un lot en un nombre de sous-lots, qui sont ensuite réunis pour former un lot homogène final. Dans le cas d'une stérilisation en phase terminale, la taille du lot est déterminée par la capacité de l'autoclave. Dans la fabrication continue, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par 'homogénéité recherchée. La taille du lot peut être définie soit comme une quantité fixe soit comme la quantité produite dans un intervalle de temps fixe.

Méthode des extrêmes : Étude de la stabilité où ne sont soumis aux essais que les échantillons aux extrêmes de certaines variables, par exemple la concentration, l'emballage, la taille sont testés selon les mêmes critères de temps que dans les études complètes. L'étude suppose que la stabilité des échantillons correspondant à des conditions intermédiaires serait représentée par celle des extrêmes. Lorsque toute une gamme de concentrations doit être étudiée, l'utilisation des extrêmes peut se révéler utile s'il existe une relation très étroite, par leur composition, entre les diverses concentrations (par exemple, une gamme de comprimés de différentes concentrations produits par compression de quantité différentes d'un même granulé de base ou une série de gélules obtenues avec différents poids de remplissage du même mélange de base dans des gélules de différentes tailles). La méthode des extrêmes peut s'appliquer à différents volumes de contenant ou à des produits placés en quantité différente dans le même dispositif d'emballage.

Zones climatiques : Les quatre zones mondiales qui sont caractérisées par des conditions climatiques annuelles dominantes (voir annexe I).

Lots prévus dans le cadre de l'engagement : Lots de production d'une substance médicamenteuse ou d'un produit médicamenteux pour lesquels des études de stabilité sont entreprises ou terminées après l'approbation, dans le cadre d'un engagement pris au moment de la demande d'enregistrement.

Dispositif d'emballage : Ensemble des matériaux d'emballage qui renferment et protègent la forme posologique. Cet ensemble comprend les composantes de l'emballage primaire et les composantes de l'emballage secondaire, si celles-ci sont destinées à apporter une protection supplémentaire au produit médicamenteux. L'emballage est l'équivalent de l'ensemble des matériaux primaires et secondaires.

Forme posologique : Type de produit pharmaceutique (par exemple comprimé, gélule, solution, crème) qui renferme une substance médicamenteuse associée généralement, mais pas nécessairement, à des excipients.

Excipient : Toute substance ou composant autre que la substance médicamenteuse présents dans la forme posologique.

Date de péremption : Date figurant sur l'étiquette du contenant d'un produit médicamenteux indiquant la période pendant laquelle on peut prévoir qu'un lot demeurera conforme à sa durée de vie approuvée, s'il est entreposé dans les conditions prescrites, et après laquelle le produit ne devra plus être utilisé.

Extrapolation des données : Si des données en temps réel sont soutenues par les résultats des essais accélérés, la période de contre-essai / de durée de vie peut être prolongée au-delà des résultats d'études en temps réel. Normalement, une extrapolation double (deux fois la longueur des études en temps réel) peut être acceptée. Toutefois, la période de contre-essai / durée de vie maximale, justifiée par extrapolation ne doit pas dépasser 3 ans.

Produits pharmaceutiques finis (PPF) ou produits médicamenteux :

Une forme posologique finie d'un produit pharmaceutique étant passé par toutes les étapes de fabrication, y compris l'emballage dans son contenant final et l'étiquetage.

Études de stabilité officielles : Etudes de longue durée et accélérées menées sur les lots primaires et / ou les lots d'engagement, selon un protocole de stabilité prescrit pour établir ou confirmer la période de contre-essai d'un IPA ou la durée de vie d'un médicament.

Contenants imperméables : Contenants offrant une barrière permanente au passage des gaz ou des solvants, par exemple tubes en aluminium scellés pour les produits semi-solides, ampoules de verre scellées pour les solutions.

Essais de longue durée : Études de stabilité effectuées dans les conditions recommandées d'entreposage pendant la période pour les contre-essais ou la durée de vie proposée (ou homologuée) sur l'étiquette.

Bilan massique : Méthode consistant à additionner la valeur finale de l'essai et les concentrations des produits de dégradation pour vérifier si la somme est égale ou presque égale à 100% de la valeur initiale, en tenant compte de la marge d'erreur analytique.

Méthode de la matrice : Conception d'une étude de stabilité, où seul un sous-ensemble sélectionné du nombre total d'échantillons possibles pour toutes les combinaisons de facteurs est soumis aux essais à un point précis dans le temps. A un point ultérieur dans le temps, un autre sous-ensemble d'échantillons représentant toutes les combinaisons de facteurs est soumis aux essais. La méthode suppose que la stabilité des sous-ensembles d'échantillons soumis aux essais représente la stabilité de tous les échantillons à un point donné dans le temps. Les différences dans les échantillons pour le même produit médicamenteux doivent indiquer, par exemple, s'il s'agit de différents lots, différentes concentrations, différentes tailles d'un même dispositif d'emballage et peut-être, dans certains cas, différents dispositifs d'emballage.

Température cinétique moyenne : Un degré de température calculé qui, s'il est maintenu pendant une période donnée, fait subir à une substance médicamenteuse ou à un produit médicamenteux les mêmes contraintes de température qu'une gamme de températures variées pendant une période équivalente. La température cinétique moyenne est plus élevée que la moyenne arithmétique de la température et tient compte de l'équation d'Arrhénius.

Médicament: La forme posologique dans l'emballage final destiné à la commercialisation.

Nouvelle entité moléculaire : Substance pharmaceutique active qui n'a jamais été utilisée dans la fabrication d'un produit médicamenteux homologué par l'autorité nationale ou régionale concernée. Tout nouveau sel, ester ou dérivé non covalent d'un IPA homologué est considéré comme une nouvelle entité moléculaire aux fins des essais de stabilité décrits dans la présente directive.

Études continues de stabilité : L'étude entreprise par le fabricant sur des lots de production selon un programme pré-déterminé en vue de surveiller, de confirmer ou de rallonger la période pour les contre-essais (ou la durée de vie) d'un IPA, ou de confirmer ou de rallonger la durée de vie d'un PPF.

Lot d'échelle pilote : Lot d'un IPA ou de produit médicamenteux fabriqué par un procédé en tous points représentatif et simulant celui appliqué à l'échelle industrielle réelle. Dans le cas des formes posologiques solides administrées par voie orale, cette échelle pilote représente généralement au moins un dixième de la production réelle ou 100 000 comprimés ou gélules, en prenant en compte la valeur la plus élevée.

Lot primaire : Lot d'un IPA ou de produit médicamenteux utilisé pour une étude systématique de stabilité et à partir duquel les données de stabilité sont présentées dans une demande d'enregistrement en vue d'établir respectivement une période pour les contre-essais ou une durée de vie. La taille du lot primaire d'un IPA doit être au moins celle d'un lot d'échelle pilote. Dans le cas d'un produit médicamenteux, deux des trois lots doivent être de la taille des lots d'échelle pilote, tandis que le troisième peut être de plus petite taille pourvu qu'il représente les étapes clé du procédé de fabrication. Cependant, un lot primaire peut être un lot de production de taille commerciale.

Lot de production : Lot d'un IPA ou de produit médicamenteux fabriqué à l'échelle commerciale dans une usine et à l'aide d'équipement de production détaillés dans la demande.

Date de péremption provisoire: Une date de péremption provisoire, qui est basée sur des données accélérées acceptable ainsi que des données établies à long terme pour un PFP destiné à la commercialisation dans son dispositif d'emballage proposé.

Date de contre-essai : Date à laquelle des échantillons d'un IPA doivent être réexaminés pour s'assurer que la substance est encore conforme à ses spécifications et, par conséquent, qu'elle peut être utilisée dans la fabrication d'un produit médicamenteux donné.

Période pour les contre-essais : Période de temps après laquelle il est estimé que des échantillons d'un IPA demeurent conformes à ses spécifications et peuvent être utilisés dans la fabrication d'un produit médicamenteux donné, à condition que l'entreposage de l'IPA soit conforme aux conditions spécifiées. Après cette période, un lot d'IPA destiné à être utilisé dans la fabrication d'un produit médicamenteux doit être soumis à un contre-essai pour vérifier s'il est toujours conforme à ses spécifications, puis utilisé immédiatement. Un lot d'IPA peut être soumis à de multiples contre-essais et une portion du lot peut être utilisée après chaque contre-essai aussi longtemps que le lot demeure conforme à ses spécifications. Pour la plupart des substances biotechnologiques ou biologiques, qui sont connues pour être labiles, il est plus approprié d'établir une durée de vie qu'une période pour les contre-essais. La même situation peut être applicable pour certains antibiotiques.

Contenants semi-perméables : Contenants qui laissent passer un solvant, généralement l'eau, tout en prévenant une perte du soluté. Le passage du solvant s'effectue par absorption dans une surface du contenant, diffusion à travers le matériau du contenant, et désorption de l'autre surface. Le transport s'effectue par un gradient de la pression partielle. Voici quelques exemples de contenants semi-perméables: sacs en plastique et sacs semi-rigides en polyéthylène faible densité (PEFD) utilisés pour les solutions parentérales de grand volume, ainsi que les ampoules, flacons et fioles en PEFD.

Durée de vie (aussi appelée période jusqu'à la date de péremption) : Intervalle de temps pendant lequel on peut considérer que le produit médicamenteux demeurera conforme à ses spécifications approuvées, à la condition qu'il soit entreposé dans les conditions définies sur l'étiquette du contenant.

Changement Significatif : En général, un « changement significatif » pour un PPF se définit comme :

1. 1. un changement de teneur de 5 % par rapport à la valeur initiale; ou non-conformité aux critères d'acceptation concernant la teneur, selon une technique biologique ou immunologique;
2. 2. tout produit de dégradation qui dépasse les critères d'acceptation;
3. 3. non-conformité aux critères d'acceptation concernant l'apparence, les caractéristiques physiques et la fonctionnalité (par exemple la couleur, la séparation des phases, la mise en suspension, l'agglutination, la dureté, la quantité de produit administrée par l'actionnement; toutefois, on peut s'attendre à constater certains changements des caractéristiques physiques (par exemple ramollissement des suppositoires ou liquéfaction des crèmes) dans des conditions de dégradation accélérées;

et, selon la forme posologique :

4. 4. non-conformité aux critères d'acceptation concernant le pH; ou
5. 5. non-conformité aux critères d'acceptation de la dissolution de 12 unités.

Spécifications – Libération : Combinaison de tests physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques et de critères d'acceptation qui permettent de déterminer le caractère adéquat d'un produit médicamenteux au moment de sa libération.

Spécifications (durée de vie) : Combinaison de tests physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques et de critères d'acceptation qui permettent de déterminer le caractère adéquat d'une substance médicamenteuse pendant toute la période de contre-essai ou auxquels un produit médicamenteux devrait être conforme pendant toute sa durée de vie.

Tests de stabilité :

Une série de tests visant à obtenir des informations sur la stabilité d'un produit pharmaceutique dans le but de définir sa durée de vie et sa durée d'utilisation dans des conditions d'emballage et d'entreposage spécifiées.

Tolérances dans les conditions d'entreposage : Variation acceptable de la température et de l'humidité relative dans les locaux destinés à l'entreposage des échantillons destinés aux études systématiques de stabilité. L'équipement devrait permettre de maintenir la température aux valeurs prescrites dans la présente directive. Il faut mesurer la température et l'humidité (si nécessaire) réelles tout au long de l'entreposage. Les variations épisodiques, par exemple lors de l'ouverture des portes, sont inévitables et donc acceptables. L'effet des écarts dus à des défauts du matériel doit être évalué par le demandeur et signalé par lui s'il juge que ces écarts peuvent affecter les résultats des essais de stabilité. Les écarts qui dépassent les valeurs prescrites pendant plus de 24 heures doivent être décrits dans le rapport de l'étude, et leurs effets doivent être évalués.

Essais sous contraintes (substance médicamenteuse) : Études visant à déterminer les caractéristiques de stabilité intrinsèque d'une substance médicamenteuse. Elles font partie de la stratégie de développement et sont normalement effectuées dans des conditions plus rigoureuses que celles des essais de dégradation accélérée.

Essais sous contraintes (produit médicamenteux) : Études visant à évaluer l'effet de conditions rigoureuses sur le produit médicamenteux. Ces études comprennent les essais de photo stabilité et des essais spécifiques réalisés sur certains produits (par exemple les aérosols-doseurs, les crèmes, les émulsions, les produits aqueux réfrigérés).

Données (de stabilité) complémentaires : Données autres que celles qui proviennent des études systématiques de la stabilité, qui soutiennent les méthodes d'analyse, la période proposée pour les contre-essais ou la durée de vie. Ces données peuvent être (1) des données de stabilité obtenues sur des lots d'IPA obtenus par les premières voies de synthèse, des lots obtenus à petite échelle, des formules expérimentales non destinées à la commercialisation, des formules connexes et un produit présenté dans des contenants et des dispositifs de fermeture autres que ceux qui sont proposés pour la

commercialisation; (2) l'information relative aux résultats d'essais sur les contenants; et (3) toute autre justification scientifique.

Durée d'utilisation : La période de temps pendant laquelle une préparation reconstituée ou la forme posologique finie dans un récipient multi-dose ouvert peut être utilisée.

DIRECTIVES POUR LES ÉTUDES DE STABILITÉ

1. INTRODUCTION

1.1 Objectif de la directive

La directive suivante définit l'ensemble des données de stabilité pour les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) et pour les produits médicamenteux qui sont suffisantes pour une demande d'enregistrement au sein de la SADC. D'autres approches peuvent être utilisées lorsqu'il y a des raisons scientifiquement justifiables.

1.2 Champ d'application de la directive

La directive indique les informations nécessaires à la soumission de demandes d'enregistrement de nouvelles entités moléculaires et d'IPA existants, et de produits médicamenteux associés.

1.3 Principes généraux

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un ingrédient pharmaceutique actif ou d'un médicament varie en fonction du temps, sous l'influence de divers facteurs environnementaux, tels que la température, l'humidité et la lumière, et de mettre en place les périodes pour les contre-essais d'un ingrédient pharmaceutique actif, la durée de vie d'un médicament et les conditions recommandées d'entreposage.

La conception du programme des essais de stabilité doit tenir compte du marché visé et les conditions climatiques de la région dans laquelle les médicaments seront utilisés.

Quatre zones climatiques peuvent être déterminées pour les besoins des tests de stabilité à l'échelle mondiale, comme suit :

- Zone I: Tempérée.
- Zone II: Subtropicale et méditerranéenne, avec possibilité de forte humidité.
- Zone III: Chaude / sèche.
- Zone IVA: Chaude / humide.
- Zone IVB: Chaude / très humide.

Les recommandations des tests de stabilité dans cette directive couvrent les conditions d'entreposage à long terme pour les zones climatiques IVA / IVB.

La durée de vie doit être établie en tenant compte de la ou des zone(s) climatique(s) dans laquelle / lesquelles les produits doivent être commercialisés. Pour certaines préparations, la durée de vie ne peut être garantie que si les instructions particulières d'entreposage sont respectées.

Pour assurer à la fois la sécurité des patients et la gestion rationnelle des fournitures de médicaments, il est important que la date de péremption et, le cas échéant, les conditions d'entreposage soient indiquées sur l'étiquette.

Les conditions d'entreposage recommandées par les fabricants sur la base des études de stabilité doivent garantir le maintien de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité pendant toute la durée de vie d'un produit. L'effet sur les produits des conditions climatiques extrêmement défavorables existant dans certains pays où ils peuvent être exportés doit nécessiter une attention particulière.

Une fois que le produit a été enregistré, des études de stabilité supplémentaires sont nécessaires chaque fois que des modifications majeures sont apportées à la formulation, au procédé de fabrication, à l'emballage ou à la méthode de préparation. Les résultats de ces études doivent être communiqués aux autorités réglementaires pharmaceutiques compétentes.

2. DIRECTIVES

2.1 Ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA)

2.1.1 Généralités

L'information sur la stabilité des ingrédients pharmaceutiques actifs fait partie intégrante d'une approche systématique d'évaluation de la stabilité. Les caractéristiques potentielles devant être testées d'un IPA lors des tests de stabilité sont répertoriés dans les exemples de paramètres de test (Annexe 2).

La période des contre-essais ou la durée de vie assignée à un IPA par le fabricant de cet IPA doivent être obtenues à partir des données d'essais de stabilité.

2.1.2 Essais sous contraintes

Les essais sous contraintes peuvent aider à déterminer les produits de dégradation probables de la molécule, ce qui assistera en retour à établir ses voies de dégradation, ainsi que la stabilité intrinsèque de la molécule et de valider la capacité des méthodes d'analyse utilisées pour indiquer la stabilité. La nature des essais sous contraintes dépendra de l'ingrédient pharmaceutique actif et du type de produit médicamenteux.

Pour un IPA existant, les approches suivantes peuvent être utilisées:

- quand elles sont disponibles, il est acceptable de fournir les données pertinentes publiées dans la littérature scientifique pour soutenir les produits et les voies de dégradation identifiés;
- en l'absence de données, les essais sous contraintes doivent être effectués.

Les essais sous contraintes seront probablement réalisés sur un seul lot de l'ingrédient pharmaceutique actif. Ils doivent porter sur l'effet de la température (par intervalles de 10 °C [p. ex. 50 °C, 60 °C] au-dessus de la température à laquelle sont effectués les essais de dégradation accélérée), de l'humidité (par exemple 75 % HR ou plus), le cas échéant, de l'oxydation et de la photolyse sur l'IPA. Les essais doivent également permettre d'évaluer, sur une vaste gamme de pH, la sensibilité de l'IPA à l'hydrolyse, qu'il soit en solution ou en suspension. La photostabilité doit également être évaluée dans le cadre des essais sous contraintes.

L'étude des produits de dégradation formés sous contraintes permet de déterminer les voies de dégradation et de mettre au point et de valider des méthodes analytiques appropriées. Toutefois, il n'est pas nécessaire d'examiner spécifiquement certains produits de dégradation s'il a été démontré qu'ils ne peuvent se former dans des conditions de dégradation accélérée ou d'entreposage de longue durée.

Les résultats de ces études feront partie intégrante de l'information fournie aux autorités réglementaires.

2.1.3 Sélection des lots

Les données des études de stabilité dans des conditions accélérées ou de longue durée doivent être obtenues pour au moins trois des premiers lots de l'IPA.

Les lots devraient être fabriqués au moins à l'échelle pilote et devraient être obtenus par la même méthode de synthèse et selon le même procédé qui seront utilisés à l'échelle commerciale. En général la qualité des lots des IPA faisant l'objet d'études de stabilité devrait refléter la

qualité de la substance qu'on prévoit fabriquer à l'échelle commerciale. On peut aussi fournir des données complémentaires.

Pour les substances actives existantes qui sont connues pour être stables, les données d'au moins deux lots primaires doivent être fournies.

2.1.4 Dispositifs d'emballage

Les études de stabilité doivent être réalisées sur l'IPA présenté dans un emballage ayant un dispositif d'emballage identique ou similaire à l'emballage proposé pour l'entreposage et la distribution.

2.1.5 Spécifications

Les études de stabilité doivent comprendre l'évaluation des caractéristiques d'IPA susceptibles de changer pendant l'entreposage et d'influer sur la qualité, l'innocuité et/ou l'efficacité. Les études doivent porter, selon le cas, sur les caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques. On doit utiliser des méthodes d'analyse qui sont validées. Les résultats des études de validation détermineront s'il faut répéter les évaluations, et, si oui, dans quelle mesure.

2.1.6 Fréquence des essais

Pour les études de longue durée, la fréquence des essais doit permettre de déterminer le profil de stabilité de l'IPA. Pour un IPA dont la période proposée pour les contre-essais est de 12 mois, la fréquence des essais dans des conditions de longue durée devrait être tous les 3 mois pendant la première année, tous les 6 mois pendant la seconde année, et ensuite chaque année jusqu'à la fin de la période proposée.

Dans les conditions de dégradation accélérée, il est recommandé d'effectuer les essais à au moins trois points définis dans le temps, y compris le premier et le dernier point de la période (p. ex. 0, 3 et 6 mois, pour une étude de six mois). Lorsqu'on s'attend, d'après l'expérience acquise au cours du développement de la substance, à ce que les résultats approchent les critères de changements significatifs, il faut ajouter soit plus d'échantillons pour plus d'essais à la fin de la période, soit un quatrième point d'essai dans le temps.

Lorsque les essais réalisés dans des conditions intermédiaires d'entreposage s'imposent parce qu'un changement significatif a été constaté dans le cadre des essais de dégradation accélérée, il est recommandé d'effectuer des mesures à au moins quatre points dans le temps, y compris le premier et le dernier point de la période (p. ex. 0, 6, 9 et 12 mois, dans le cas d'une étude de 12 mois).

2.1.7 Conditions d'entreposage

En général, un IPA doit être évalué dans les conditions d'entreposage (compte tenu des limites de tolérance appropriées) qui permettent d'évaluer sa stabilité à la chaleur et, le cas échéant, à l'humidité. Les conditions d'entreposage et la durée des études choisies doivent suffire à l'évaluation durant l'entreposage, l'expédition et l'utilisation ultérieure du produit.

Au moment de la soumission, les essais de longue durée doivent couvrir un minimum d'une durée de 12 mois sur au moins trois lots primaires et doivent être poursuivis pendant une période de temps suffisante pour couvrir la période proposée des contre-essais. Les données complémentaires recueillies pendant la période d'évaluation de la demande d'enregistrement doivent être transmises aux autorités sur demande. Les données obtenues sous conditions de dégradation accélérée et, le cas échéant, sous conditions intermédiaires, peuvent servir à évaluer les effets des écarts de courte durée aux conditions d'entreposage prévues sur l'étiquette (par exemple, durant le transport).

Pour les IPA, les conditions d'entreposage de longue durée, de dégradation accélérée et, le cas échéant, les conditions intermédiaires, sont décrites dans les sections suivantes. La section « Cas général » s'applique lorsqu'une des sections subséquentes ne correspond pas spécifiquement à un IPA. D'autres conditions d'entreposage peuvent être utilisées si elles sont justifiées.

2.1.7.1 Cas général

Les données minimales requises au moment de la soumission du dossier (dans le cas général)

Température d'entreposage (°C)	Humidité relative (%)	Période de temps minimum (mois)
Accélération 40 ± 2	75 ± 5	6
Intermédiaire *	*	*
Longue durée 30±2	65 ± 5 or 75 ± 5	12

Lorsque les conditions à long terme sont de 30°C±2°C, 65%± 5% HR or 30°C ± 2°C/75%±5%HR, il n'existe pas de condition intermédiaire.

2.1.7.2 Ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) devant être entreposés au réfrigérateur

Etude	Conditions d'entreposage	Période de temps minimale pour laquelle sont disponibles au moment de la soumission
Longue durée	5°C ± 3°C	12 mois
Accélérée	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	6 mois

Les données obtenues pour l'entreposage à l'état réfrigéré doivent être évaluées conformément à la section « Évaluation » de la présente directive, sauf dans les cas précis indiqués ci-dessous.

Si un changement significatif survient aux intervalles de trois et six mois des essais de dégradation accélérée, la période proposée pour les contre-essais doit être établie en fonction des données obtenues en temps réel aux conditions d'entreposage de longue durée.

Si un changement significatif survient durant les premiers trois mois suivant le début des essais de dégradation accélérée, une discussion doit être fournie sur les effets des écarts de courte durée en dehors des conditions prévues dans l'étiquetage, p. ex. pendant le transport ou la manutention. Cette analyse peut être appuyée, si nécessaire, par des essais supplémentaires effectués sur un seul lot de l'IPA pendant une période inférieure à trois mois, mais à une fréquence supérieure à celle qui est normalement effectuée. Il est superflu de poursuivre un essai sur un IPA pendant six mois lorsqu'un changement significatif a été observé dans les trois premiers mois.

2.1.7.3 Ingrédients pharmaceutiques actifs destinés à l'entreposage dans un congélateur

Etude	Conditions d'entreposage	Période de temps minimale pour laquelle sont disponibles au moment de la soumission
Longue durée	-20°C ± 5°C	12 mois

Pour les IPA destinés à l'entreposage dans un congélateur, la période des contre-essais doit être basée sur les données obtenues en temps réel à la condition d'entreposage de longue durée. Lorsque aucune condition de dégradation accélérée n'a été déterminée pour un IPA destiné à être entreposé dans un congélateur, on doit effectuer des tests sur un seul lot à une

température élevée (par exemple, $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ou $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) pendant une période de temps appropriée pour permettre d'observer les effets d'un écart de courte durée aux conditions d'entreposage prévues sur l'étiquettes, par exemple durant le transport ou la manutention.

2.1.7.4 Substances médicamenteuses devant être entreposées à des températures inférieures à -20°C

Les IPA devant être entreposés à des températures inférieures à -20°C doivent être considérés au cas par cas.

2.1.8 Engagement à l'égard des essais de stabilité

Lorsque des données de stabilité à long terme recueillies sur les lots primaires ne couvrent pas la période proposée pour les contre-essais au moment de l'homologation, un engagement doit être pris concernant la poursuite des études de stabilité après que cette homologation ait été reçue afin d'établir clairement la période pour les contre-essais.

Si la demande comporte des données sur la stabilité à long terme recueillies à partir de trois lots de production et portant sur la période proposée pour les contre-essais, il n'est pas nécessaire d'inclure un engagement après l'homologation. Dans tout autre cas, le demandeur doit fournir l'un des engagements suivants, selon la situation:

- i) i) Si la demande comporte des données provenant d'études de stabilité effectuées sur au moins trois lots de production, le demandeur doit s'engager à poursuivre ces études jusqu'au terme de la période proposée pour les contre-essais.
- ii) ii) Si la demande comporte des données provenant d'études de stabilité effectuées sur moins de trois lots de production, le demandeur doit s'engager à poursuivre ces études jusqu'au terme de la période proposée pour les contre-essais et à ajouter le nombre de lots de production lui permettant de poursuivre les études de stabilité de longue durée sur au moins trois lots jusqu'à la fin de la période proposée.
- iii) iii) Si la demande ne comporte aucune donnée provenant d'études de stabilité effectuées sur des lots de production, le demandeur doit s'engager à utiliser les trois premiers lots de production pour les études de stabilité de longue durée jusqu'au terme de la période proposée pour les contre-essais.

Le protocole des études de longue durée sur la stabilité réalisées dans le cadre de l'engagement à l'égard des essais de stabilité doit être le même que celui des études faites sur les lots primaires, sauf lorsque des motifs scientifiques justifient qu'il en soit autrement.

2.1.9 Évaluation

L'étude de stabilité vise à établir, en se basant les essais effectués sur au moins trois lots de l'IPA et sur l'évaluation des données de stabilité disponibles (incluant, au besoin, les résultats des essais physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques), une période de contre-essais ultérieurs, applicable à tous les futurs lots de l'IPA fabriqués dans des conditions similaires. Le niveau de variabilité entre les lots influe sur le niveau de confiance permettant de s'assurer qu'un lot produit ultérieurement sera conforme aux spécifications pendant toute la période prévue pour les contre-essais.

Les données peuvent révéler si peu de dégradation et si peu de variabilité qu'il devient évident en les regardant que la période demandée pour le contre-essai sera accordée automatiquement. Dans ces circonstances, il n'est généralement pas nécessaire de s'adonner à l'analyse statistique formelle, mais de simplement justifier l'omission.

Une démarche acceptable pour l'analyse des paramètres quantitatifs appelés à changer avec le temps est de déterminer le point d'intersection de la moyenne de la courbe avec la limite acceptable, basé sur un intervalle de confiance unique de 95 %. Si l'analyse démontre que la

variabilité de lot à lot est faible, il devient avantageux de combiner les données en une seule estimation générale en appliquant, au départ, les tests statistiques appropriés (p. ex. les valeurs p pour un niveau de signification de rejet de plus de 0,25) aux pentes des droites de régression et une ordonnée à l'origine nulle pour les lots pris individuellement. S'il n'est pas pertinent de combiner les données provenant de plusieurs lots, la période pour les contre-essais devrait être établie selon le temps minimal pendant lequel on peut prévoir qu'un lot demeurera conforme aux critères d'acceptation.

La nature de toute relation de dégradation permettra de déterminer s'il est nécessaire de transformer les données aux fins de l'analyse par régression linéaire. La relation peut généralement être représentée par une fonction linéaire, quadratique ou cubique sur une échelle arithmétique ou logarithmique. Il est souhaitable de recourir aux méthodes statistiques pour vérifier la qualité de l'ajustement des données pour tous les lots et les lots combinés (selon le cas) par rapport à la droite ou à la courbe de dégradation hypothétique.

Au moment de l'obtention de l'homologation, il est possible de procéder à une extrapolation limitée, au-delà de la plage observée, des données obtenues en temps réel dans des conditions d'entreposage de longue durée, pour prolonger la période pour le contre-essai, si cela est justifié. Cette justification doit être fondée sur les données concernant le mécanisme de dégradation, les résultats des essais de dégradation accélérée, la convenance mathématique au modèle choisi, la taille du lot, l'existence de données complémentaires sur la stabilité, etc. Cependant, cela suppose que la même relation de dégradation continuera à s'appliquer au-delà des données observées.

Chaque évaluation doit porter non seulement sur l'essai, mais également sur les concentrations des produits de dégradation et sur d'autres caractéristiques pertinentes.

2.1.10 Recommandations sur l'étiquetage

Une recommandation d'entreposage doit figurer sur l'étiquette et doit reposer sur l'évaluation de la stabilité de l'IPA. Dans certains cas, des instructions spécifiques doivent être fournies, particulièrement pour les IPA ne résistant pas au gel. L'emploi de termes comme « conditions ambiantes » ou « température de la pièce » doit être évité.

Les déclarations d'étiquetage recommandées pour une utilisation si soutenues par les études de stabilité sont fournies en Annexe 3.

Les données de stabilité doivent être utilisées pour déterminer la période pour les contre-essais, et, selon le cas, la date du contre-essai doit figurer sur l'étiquette du contenant.

2.1.11 Etudes de stabilité continues

La stabilité de l'IPA doit être contrôlée en fonction d'un programme continu et approprié qui permettra la détection d'un problème de stabilité (par exemple, des changements dans les concentrations de produits de dégradation). Le but du programme continu de stabilité est de surveiller l'IPA et de déterminer que l'IPA reste, et devrait rester, dans les spécifications dans les conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette, pendant toute la période des contre-essais pour tous les futurs lots.

Le programme de stabilité en cours doit être décrit dans un protocole écrit et les résultats seront présentés dans un rapport officiel.

Le protocole d'un programme continu de stabilité devrait s'étendre jusqu'à la fin de la période des contre-essais et de la durée de vie et doit inclure, mais sans s'y limiter, les paramètres suivants:

- Nombre de lot (s) et différentes tailles de lots, le cas échéant ;
- Méthodes d'essai appropriées physiques, chimiques, microbiologiques et biologiques;
- Critères d'acceptation ;
- Référence aux méthodes d'essai ;
- Description du ou des système(s) de fermeture du récipient ;
- Fréquence des tests ;
- Description des conditions d'entreposage (des conditions normalisées d'essais à longue durée, telles que décrites dans cette directive, et en conformité avec l'étiquetage de l'IPA, doivent être employées); et
- Autres paramètres spécifiques applicables à l'IPA.

Au moins un lot de production par an de l'IPA (sauf si aucun n'est produit au cours de cette année) devrait être ajouté au programme de surveillance de la stabilité et testé au moins chaque année pour confirmer la stabilité. Dans certaines situations, des lots supplémentaires doivent être inclus dans le programme de stabilité continu. Par exemple, une étude de stabilité continue devrait être effectuée après toute modification importante ou tout écart significatif au procédé de synthèse, au processus ou système de fermeture du contenant, pouvant avoir un impact sur la stabilité de l'IPA.

Tous résultats hors-spécification ou toute tendance atypique importante devraient être examinés. Tout changement significatif confirmé, tout résultat hors spécification, ou toute tendance atypique significative doivent être signalés immédiatement au fabricant du produit fini concerné. L'impact possible sur des lots sur le marché doit être considéré en consultation avec les fabricants du produit fini concerné et les autorités compétentes.

Un résumé de toutes les données générées, y compris les conclusions provisoires sur le programme, devrait être écrit et maintenu à jour. Ce résumé doit être soumis à un examen périodique.

2.2 PRODUITS FINIS

2.2.1 Généralités

Les études systématiques de stabilité d'un produit médicamenteux doivent être fondées sur les connaissances acquises sur le comportement et sur les propriétés de l'API, et sur l'expérience acquise lors des études cliniques. Les changements possibles à l'entreposage et la logique pour le choix des caractéristiques à vérifier durant les études systématiques de stabilité doivent être mentionnés.

2.2.2 Essais de photostabilité

Les essais de photostabilité doivent être réalisés sur au moins un lot primaire du produit médicamenteux, si cela est pertinent.

2.2.3 Sélection des lots

Pour établir la durée de vie, les données de stabilité doivent être obtenues grâce à des essais portant sur au moins trois lots primaires conduits pendant la durée de vie proposée. Si cela n'est pas possible, pas moins de deux lots à au moins l'échelle pilote, ou, dans le cas d'un PPF simple (par exemple des PPF solides à libération immédiate (à part quelques exceptions) ou

des solutions non-stériles), pas moins de un lot à au moins l'échelle pilote et un deuxième lot qui peut être plus petit (par exemple pour les formes posologiques solides administrées par voie orale, 25000 ou 50000 comprimés ou gélules) de chaque concentration proposée du PPF accompagné d'un engagement écrit de fournir des données de stabilité sur les trois lots commerciaux requis. Les lots pilotes doivent être fabriqués de manière à simuler exactement celui qui sera employé pour la production à grande échelle des lots de commercialisation.

Les études de stabilité doivent être effectuées pour chaque concentration et chaque format de contenants du produit médicamenteux, sauf lorsqu'on emploie la méthode des extrêmes ou la méthode de la matrice.

On peut aussi fournir des données complémentaires.

2.2.4 Dispositifs d'emballage

Les essais de stabilité doivent être effectués sur la forme posologique conditionnée dans le dispositif d'emballage proposé pour la commercialisation (incluant, s'il y a lieu, tout emballage secondaire et l'étiquette devant être apposée sur le contenant). Les résultats de toute étude réalisée sur le produit médicamenteux hors de son emballage immédiat ou dans tout autre matériau d'emballage peuvent respectivement être utiles dans le cadre des essais sous contraintes de la forme posologique ou être considérés comme des données complémentaires.

2.2.5 Spécifications

Les études de stabilité doivent comprendre l'évaluation des caractéristiques du produit médicamenteux susceptibles de changer pendant l'entreposage et susceptibles d'influer sur la qualité, l'innocuité et/ou l'efficacité. Les études doivent porter, selon le cas, sur les caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques, sur la teneur en agents de conservation (p. ex. préservatifs antioxydants, antimicrobiens) et sur des tests de fonctionnement (par exemple pour un système de libération de la dose). On doit utiliser des méthodes d'analyse qui sont validées et susceptibles de détecter l'instabilité. Les résultats des études de validation détermineront s'il faut refaire ces évaluations, et, si oui, dans quelle mesure.

Les limites des normes de stabilité doivent être établies à partir de toute l'information disponible sur la stabilité. Les différences entre les normes de stabilité et les normes de relâche peuvent être justifiées à la lumière de l'évaluation de la stabilité et des changements observés pendant l'entreposage. Toute différence entre le niveau de ces normes en ce qui concerne la teneur de l'agent antimicrobien devra être étayée par une corrélation validée entre la teneur de l'agent et son efficacité tel qu'obtenue au cours du développement de la formulation finale du produit (sauf pour la concentration de l'agent de conservation) destinée à la commercialisation. À des fins de vérification, les essais sur l'efficacité de l'agent antimicrobien à titre d'agent de conservation (en plus de la teneur en agent de conservation) doivent porter sur un seul lot primaire du produit à la fin de la durée proposée pour l'entreposage, qu'il y ait ou non une différence entre les normes de relâche et les normes de durée d'entreposage.

2.2.6 Fréquence des essais

Pour les études de longue durée, la fréquence des essais doit permettre de déterminer les caractéristiques de stabilité du produit médicamenteux. Pour un produit dont la durée de vie proposée est d'au moins 12 mois, ces essais se feront normalement tous les 3 mois pendant la première année, tous les 6 mois pendant la seconde année, puis chaque année ensuite.

Dans les conditions de dégradation accélérée, il est recommandé d'effectuer les essais à au moins trois points définis dans le temps, y compris le premier et le dernier point de la période (p. ex. 0, 3 et 6 mois, pour une étude de six mois). Lorsqu'on s'attend, d'après l'expérience acquise au cours du développement, à ce que les résultats de ces essais soient proches des limites indiquant des changements significatifs, il faut ajouter soit des échantillons pour d'autres mesures à la fin de la période, soit un quatrième point d'essai dans le temps.

Lorsque les essais réalisés dans des conditions intermédiaires s'imposent parce qu'un changement significatif a été constaté dans le cadre des essais de dégradation accélérée, il est recommandé d'effectuer des mesures à au moins quatre points dans le temps, y compris le premier et le dernier point de la période (p. ex. 0, 6, 9 et 12 mois, dans le cas d'une étude de 12 mois).

On peut recourir à des études abrégées (c.-à-d. méthode de la matrice, méthode des extrêmes) en réduisant la fréquence des essais ou en n'effectuant pas de tests pour certaines combinaisons, si cela est justifié.

2.2.7 Conditions d'entreposage

En général, un produit médicamenteux doit être évalué dans les conditions d'entreposage (compte tenu des limites de tolérance appropriées) qui permettent d'évaluer sa stabilité à la chaleur et, le cas échéant, sa sensibilité à l'humidité ou son potentiel de perte de solvant. Les conditions d'entreposage et la durée des études choisies doivent suffire à l'évaluation durant l'entreposage, l'expédition et l'utilisation ultérieure du produit.

Pour fin d'étiquetage, les essais de stabilité réalisés le cas échéant sur le produit médicamenteux après sa reconstitution ou sa dilution doivent permettre d'obtenir de l'information sur la préparation, les conditions d'entreposage et la durée limite d'utilisation du produit reconstitué ou dilué. Ces essais doivent être réalisés sur produit reconstitué ou dilué pendant toute la durée d'utilisation proposée et sur des lots primaires en tant que début et fin des études systématiques de stabilité, et si les données des études à long terme sur la durée total d'entreposage ne peuvent pas être remises avec la présentation de la demande, on doit obtenir des résultats pour ces essais à 12 mois ou au dernier point dans le temps pour lequel on aura pu obtenir des résultats. En général, ces essais n'ont pas à être repris sur des lots prévus dans le cadre de l'engagement post approbation.

Au moment de la demande, les essais de longue durée doivent porter sur au moins trois lots primaires et les résultats d'au moins 12 mois d'étude devraient se poursuivre pendant un intervalle suffisant pour couvrir la durée d'entreposage proposée. Les données complémentaires recueillies pendant la période d'évaluation de la demande d'enregistrement doivent être transmises aux autorités sur demande. Les données obtenues sous conditions de dégradation accélérée et, le cas échéant, sous conditions intermédiaires, peuvent servir à évaluer l'effet des écarts de courte durée aux conditions prévues sur l'étiquette (par exemple, durant le transport).

Pour les produits médicamenteux, les conditions d'entreposage de longue durée et de dégradation accélérée et, le cas échéant, les conditions intermédiaires, sont décrites dans les sections suivantes. La section « Cas général » s'applique aux produits médicamenteux ne correspondant à aucune des sections subséquentes. D'autres conditions d'entreposage peuvent être utilisées si elles sont justifiées.

2.2.7.1 Cas général

Sauf justification contraire, les données minimales nécessaires au moment de la présentation du dossier (dans le cas général) :

Température d'entreposage (°C)	Humidité relative (%)	Période de temps minimum (mois)
Accélération 40 ± 2	75 ± 5	6
Longue durée 30 ± 2	75 ± 5	12

Les candidats doivent consulter les NMRA respectives sur l'acceptabilité des données de stabilité d'une longue durée de six mois au moment de la soumission. Dans tous les cas, des données de stabilité d'une longue durée de 12 mois au minimum devraient être disponibles au moment de l'enregistrement. Les demandeurs doivent consulter leur NMRA respectives sur l'acceptabilité de conditions de stabilité, autres que le cas général énoncé dans la présente directive.

2.2.7.2 Produits médicamenteux présentés en contenants imperméables

La sensibilité à l'humidité ou le risque de perte de solvant ne constituent pas un problème dans le cas des produits médicamenteux emballés en contenants imperméables, qui procurent une barrière permanente à l'humidité ou l'évaporation du solvant. Par conséquent, les études de stabilité pour les produits en contenants imperméables peuvent être effectuées dans des conditions d'humidité ambiantes ou contrôlées.

2.2.7.3 Produits médicamenteux présentés en contenants semi-perméables

Les produits aqueux qui sont emballés dans des contenants semi-perméables doivent faire l'objet d'essais de perte d'eau en plus de leur stabilité physique, chimique, biologique et microbiologique. Cette évaluation peut être menée dans des conditions de faible humidité relative (voir ci-dessous). Ultimement, il doit être démontré que les produits médicamenteux aqueux emballés dans des contenants semi-perméables peuvent être conservés dans des milieux relativement peu humides sans perdre leurs propriétés. D'autres approches comparables peuvent être élaborées et décrites pour les produits préparés dans des solvants non aqueux.

Etude	Conditions d'entreposage	Période de temps minimale pour laquelle sont disponibles au moment de la soumission
Longue durée*	30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH	12 mois
Intermédiaire**	NA	NA
Accélérée	40°C ± 2°C/pas plus que (NMT) 25% RH	6 mois

Une perte d'eau de 5% par rapport à la valeur initiale est considérée comme un changement significatif dans le cas d'un produit emballé dans un contenant semi-perméable et conservé pendant l'équivalent de 3 mois à 40 °C/NMT et à un taux d'humidité relative maximal de 25 %. Cependant, pour les contenants de faible volume (1 ml ou moins) ou les produits présentés en dose unique, une perte d'eau de 5 % ou plus pendant l'équivalent de 3 mois à 40 °C/NMT et à un taux d'humidité relative maximal de 25 % peut être acceptée si elle est justifiée.

Une approche alternative à l'évaluation à des taux d'humidité relative recommandés dans le tableau ci-dessus (soit pour les études de longue durée, soit pour les essais de dégradation accélérée) consiste à réaliser les études de stabilité à un taux plus élevé d'humidité relative et à calculer la perte d'eau théorique au taux de référence d'humidité relative. Cela peut être accompli en déterminant expérimentalement le coefficient de perméation du dispositif d'emballage ou, comme dans l'exemple ci-dessous, en calculant le rapport de perte d'eau aux deux taux d'humidité, à la même température. On peut déterminer expérimentalement le coefficient de perméation d'un dispositif d'emballage en utilisant les conditions les plus défavorables pour le produit médicamenteux proposé (par exemple lorsque le produit est le plus possible dilué).

Exemple de démarche permettant de déterminer la perte d'eau:

Pour un produit dans un emballage donné, d'un volume donné et contenant un volume donné, on peut calculer la perte d'eau au taux d'humidité de référence en multipliant le taux de perte d'eau observé à un taux choisi d'humidité relative, mais à la même température, par le ratio présenté dans le tableau ci-dessous. Pendant la durée d'entreposage à un autre taux d'humidité relative, il faut démontrer que le taux de perte d'eau est linéaire.

Par exemple, à une température donnée, 40 °C par exemple, le taux calculé de perte d'eau pendant l'entreposage à humidité relative NMT de 25 % équivaut au taux de perte d'eau mesuré à 75 % HR multiplié par 3.0, soit le ratio correspondant.

Humidité relative alternative	Humidité relative de référence	Ratio des taux de perte d'eau à une température donnée
60% RH	25% RH	1,9
60% RH	40% RH	1,5
65% RH	35% RH	1,9
75% RH	25% RH	3,0

On peut également utiliser des ratios appropriés de perte d'eau obtenus dans des conditions d'humidité relative autres que celles qui sont décrites dans le tableau ci-dessus.

2.2.7.4 Essai à une température et / ou humidité extrême élevée

Des conditions spéciales de transport et climatiques en dehors des conditions d'entreposage recommandées dans cette directives doivent être étayées par des données supplémentaires. Par exemple, ces données peuvent être obtenues à partir d'études sur un lot du médicament pendant une période allant de 3 mois à 50 ° C / humidité ambiante pour couvrir des conditions extrêmement chaudes et sèches et à 30 ° C / 80% HR pour couvrir des conditions d'humidité extrêmement élevées.

Des essais de stabilité à une condition d'humidité élevée, par exemple, 30 ° C / 80% HR, sont recommandés pour les formes posologiques solides dans des emballages perméables à la vapeur d'eau, par exemple, des comprimés en plaquettes thermoformées PVC / aluminium, destinés à être commercialisés dans les territoires ayant des conditions de très forte humidité dans la zone IV b. Toutefois, pour des formes posologiques solides dans des récipients primaires destinés à fournir une barrière à la vapeur d'eau, par exemple, en plaquettes alvéolées en aluminium, les essais de stabilité dans des conditions d'entreposage de très forte humidité ne sont pas jugés nécessaire.

2.2.7.5 Produits médicamenteux devant être entreposés au réfrigérateur

Etude	Conditions d'entreposage	Période de temps minimale pour laquelle sont disponibles au moment de la soumission
Longue durée	5°C ± 3°C	12 mois
Accélérée*	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH or 30 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH	6 mois

* le choix d'effectuer les études de stabilité accélérées à 25 ± 2 ° C / 60% HR ± 5% HR ou à 30 ° C ± 2 ° C / 65% HR ± 5% HR ou à 30 ° C ± 2 ° C / 75% HR ± 5% d'humidité relative est basé sur une évaluation fondée sur les risques. Les essais à une condition accélérée plus sévère peut être une alternative à la condition d'entreposage à 25 ° C / 60% HR ou 30 ° C / 65% HR.

Si le produit médicamenteux est emballé dans un contenant semi-perméable, on doit fournir les données appropriées permettant d'évaluer la perte d'eau.

Les données obtenues pour l'entreposage à l'état réfrigéré doivent être évaluées conformément à la section « Évaluation » de la présente directive, sauf dans les cas précis indiqués ci-dessous.

Si un changement significatif survient aux intervalles de 3 et 6 mois des essais de dégradation accélérée, la période proposée pour les contre-essais doit être établie en fonction des données obtenues en temps réel aux conditions d'entreposage de longue durée.

Si un changement significatif survient dans la période des trois premiers mois après le début des essais de dégradation accélérée, une discussion devra être fournie pour établir l'effet des écarts à courts termes en dehors des conditions prévues dans l'étiquetage, p. ex. pendant le transport ou la manutention. Cette discussion peut être appuyée, si nécessaire, par des essais supplémentaires effectués sur un seul lot du produit médicamenteux pendant moins de trois mois, mais à une fréquence supérieure à celle qui est normalement effectuée. Il est superflu de poursuivre un essai jusqu'à six mois lorsqu'un changement significatif a été observé dans les trois premiers mois.

2.2.7.6 Produits médicamenteux devant être entreposés au congélateur

Etude	Conditions d'entreposage	Période de temps minimale pour laquelle sont disponibles au moment de la soumission
Longue durée	-20°C ± 5°C	12 mois

Pour les médicaments destinés être entreposés dans un congélateur, la durée de conservation doit être basée sur les données obtenues en temps réel dans des conditions d'entreposage de longue durée. En l'absence de conditions d'entreposage accélérées pour les médicaments destinés à être entreposés dans un congélateur, des tests sur un seul lot à une température élevée (par exemple 5 ° C ± 3 ° C ou 25 ° C ± 2 ° C) pendant une période de temps appropriée devraient être menées pour évaluer les effets d'écarts à court terme en dehors de la condition d'entreposage proposée sur l'étiquette.

2.2.7.6 Produits médicamenteux devant être entreposés à des températures inférieures à -20 °c

Les produits médicamenteux destinés à être entreposés à des températures inférieures à -20 °C doivent être considérés au cas par cas.

2.2.8 Engagement à l'égard des essais de stabilité

Lorsque les données de stabilité à long terme recueillies sur les lots primaires ne couvrent pas la durée d'entreposage accordée au moment de l'approbation, le demandeur doit s'engager à poursuivre les études de stabilité après avoir reçu l'enregistrement afin d'établir clairement la durée d'entreposage.

Si la demande comporte des données sur la stabilité à long terme recueillies à partir de au moins trois lots de production, il n'est pas nécessaire de fournir un engagement à transmettre les résultats obtenus après l'enregistrement. Dans tout autre cas, le demandeur doit fournir l'un des engagements suivants, selon la situation:

- (i) Si la demande comporte des données provenant d'études de stabilité effectuées sur au moins trois lots de production, le demandeur doit s'engager à poursuivre ces études jusqu'au terme de la durée de vie proposée et les essais de dégradation accélérée pendant 6 mois.
- (ii) Si la demande comporte des données provenant d'études de stabilité effectuées sur moins de trois lots de production, le demandeur doit s'engager à poursuivre ces études jusqu'au terme de la durée de vie proposée et les études de dégradation accélérée pendant 6 mois et à ajouter le nombre de lots de production lui permettant de poursuivre les études de stabilité de longue durée sur au moins trois lots jusqu'au terme de la durée de vie proposée et les études de dégradation accélérée pendant 6 mois.
- (iii) Si la demande ne comporte aucune donnée provenant d'études de stabilité effectuées sur des lots de production, le demandeur doit s'engager à utiliser les trois premiers lots de production pour les études de stabilité de longue durée jusqu'au terme de la durée de vie proposée et pour les études de dégradation accélérée pendant 6 mois.

Le protocole des études de longue durée sur la stabilité réalisées dans le cadre de l'engagement à l'égard des essais de stabilité doit être le même que celui des études faites sur les lots primaires, sauf lorsque des motifs scientifiques le justifient.

2.2.9 Évaluation

La présentation et l'évaluation des données de stabilité doivent être faites systématiquement et inclure, selon les cas, les résultats des essais physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques, y compris les tests spécifiques à la forme posologique (p. ex. taux de dissolution d'une forme solide pour administration par voie orale).

L'étude de stabilité vise à établir, à partir d'essais réalisés sur au moins trois lots de production du produit médicamenteux, une durée de vie et des recommandations d'entreposage à inscrire sur l'étiquette, qui seront applicables à tous les futurs lots du produit médicamenteux fabriqué et emballé dans des conditions similaires. Le niveau de variabilité entre les lots influe sur le niveau de confiance permettant de s'assurer qu'un lot produit ultérieurement sera conforme aux spécifications pendant toute la durée de vie prévue.

Lorsque les données montrent si peu de dégradation et si peu de variabilité qu'il est évident en les regardant que la durée de vie demandée sera accordée, il n'est normalement pas nécessaire de passer par l'analyse statistique formelle; fournir une justification pour l'omission devrait être suffisant. Toutefois, une durée de vie provisoire de 24 mois peut être établie si les conditions suivantes sont remplies:

- L'IPA est connu pour être stable (pas facilement dégradable).
- Les études de stabilité ont été effectuées et aucun changement significatif n'a été observé.
- Les données d'appui indiquent que des formulations similaires ont été affectées à une durée de vie de 24 mois ou plus.
- Le fabricant continuera de mener des études à long terme jusqu'à ce que la durée de vie proposée ait été couverte, et les résultats obtenus seront soumis à l'autorité réglementaire pharmaceutique nationale.

Une approche pour l'analyse des paramètres quantitatifs appelés à changer avec le temps est de déterminer le point d'intersection de la moyenne de la courbe avec la limite acceptable, basé sur un intervalle de confiance unique de 95 %. Si l'analyse démontre que la variabilité de lot à lot est faible, il devient avantageux de combiner les données en une seule estimation générale en appliquant, au départ, les tests statistiques appropriés (p. ex. les valeurs p pour un niveau de signification de rejet de plus de 0,25) aux pentes des droites de régression et une ordonnée à l'origine nulle pour les lots pris individuellement. S'il n'est pas pertinent de combiner les données provenant de plusieurs lots, la durée de vie globale devrait être établie selon le temps minimal pendant lequel on peut prévoir qu'un lot demeurera conforme aux critères d'acceptation.

La nature de la relation de dégradation permettra de déterminer s'il est nécessaire de transformer les données aux fins de l'analyse par régression linéaire. La relation peut généralement être représentée par une fonction linéaire, quadratique ou cubique sur une échelle arithmétique ou logarithmique. Il est souhaitable de recourir aux méthodes statistiques pour vérifier la qualité de l'ajustement des données pour tous les lots et les lots combinés (selon le cas) par rapport à la droite ou à la courbe de dégradation hypothétique.

Au moment de l'obtention de l'autorisation, il est possible de procéder à une extrapolation limitée, au-delà de la plage observée, des données obtenues en temps réel dans des conditions d'entreposage de longue durée, pour prolonger la période de durée de vie, si cela est justifié. Cette justification doit être fondée sur les données concernant le mécanisme de dégradation, les résultats des essais de dégradation accélérée, la convenance mathématique au modèle choisi, la taille du lot, l'existence de données complémentaires sur la stabilité, etc. Cependant, cela suppose que la même relation de dégradation continuera à s'appliquer au-delà des données observées.

Chaque évaluation doit porter non seulement sur l'essai, mais également sur les produits de dégradation et autres caractéristiques pertinentes. Dans certains cas, on doit examiner la pertinence du bilan massique et des paramètres de stabilité et de dégradation.

2.2.10 Recommandations pour l'étiquetage

Une recommandation sur l'entreposage doit être établie en se basant sur l'évaluation de la stabilité du produit médicamenteux. Dans certains cas, il faut présenter les exigences spécifiques, particulièrement lorsqu'il s'agit de produits médicamenteux qui ne résistent pas à la congélation. L'emploi de termes comme « conditions ambiantes » ou « température de la pièce » doit être évité.

Il doit exister un lien direct entre les exigences d'entreposage inscrites sur l'étiquette et la stabilité du produit médicamenteux qui a été démontrée. La date de péremption doit figurer sur l'étiquette du contenant.

Les inscriptions sur l'étiquette concernant l'utilisation, si elles sont soutenues par des études de stabilité, sont fournies en Annexe 3.

En principe, les FPP doivent être emballés dans des contenants qui assurent la stabilité et protègent le FPP de détérioration. Une inscription concernant l'entreposage ne doit pas être utilisée pour compenser un emballage inadéquat ou inférieur. Des inscriptions supplémentaires sur les étiquettes pourraient être utilisées dans les cas où les résultats des tests de stabilité démontrent des facteurs limitatifs (voir aussi l'annexe 3).

2.2.11 Études permanentes de stabilité

Le but des études permanentes de stabilité est de fournir des informations pour l'étiquetage de la préparation, les conditions d'entreposage et l'utilisation des produits multidoses après ouverture, reconstitution ou dilution d'une solution, par exemple dans le cas d'une injection antibiotique sous forme de poudre pour reconstitution.

Dans la mesure du possible, le test doit être conçu pour simuler l'utilisation du PPF dans la pratique, en prenant en considération le volume de remplissage du contenant et toute dilution ou reconstitution à faire avant utilisation. A des intervalles comparables à ceux qui se produisent dans la pratique, des quantités appropriées devraient être prélevées par les méthodes normalement utilisées et décrites dans la documentation du produit.

Les propriétés physiques, chimiques et microbiennes du PPF susceptibles de changer lors d'entreposage doivent être déterminées au cours de la période de durée de conservation proposée. Si possible, les essais doivent être effectués à des moments intermédiaires et à la fin de la durée de conservation proposée sur le montant final du PPF restant dans le contenant. Des paramètres spécifiques, par exemple pour les liquides et semi-solides, des conservateurs, devront être étudiés selon le contenu et l'efficacité.

Un minimum de deux lots, étant au moins à l'échelle pilote, doit être soumis à l'essai. Au moins un de ces lots doit être choisi à la fin de sa durée de vie. Si cela n'est pas possible, un lot doit être testé au point final des études de stabilité présentées.

Ce test doit être effectué sur le PPF reconstitué ou dilué tout au long de la période proposée de la durée de conservation sur les lots primaires dans le cadre des études de stabilité au niveau de points dans le temps initial et final et, si des données à long terme sur une durée de vie complète ne sont pas disponibles avant présentation, à 12 mois ou au dernier point dans le temps auquel les données seront disponibles.

En général, ce test ne doit pas être répété sur des lots faisant partie d'un engagement.

2.2.12 Variations

Une fois que le PPF a été enregistré, des études de stabilité supplémentaires sont nécessaires lorsque des variations qui peuvent affecter la stabilité de l'API ou FPP sont faites, par exemple des variations majeures.

Voici des exemples de tels changements:

- Changement dans le processus de fabrication;
- Modification de la composition du PPF;
- Changement du conditionnement primaire;
- Changement dans le processus de fabrication d'un IPA.

Dans tous les cas de variations, le demandeur doit déterminer si la modification prévue aura ou non un impact sur les caractéristiques de qualité des IPA et / ou PPF et par conséquent sur leur stabilité.

La portée et la conception des études de stabilité pour les variations et les changements sont basées sur la connaissance et l'expérience acquises sur les IPA et les PPF.

Les résultats de ces études de stabilité doivent être communiqués aux autorités de réglementaires concernées.

2.2.13 Etudes de stabilité continues

Après qu'une autorisation de mise sur le marché ait été accordée, la stabilité du PPF doit être surveillée selon un programme approprié continu qui permettra de détecter tout problème de stabilité (par exemple les changements dans les niveaux d'impuretés ou du profil de dissolution) associés à la formulation du système de fermeture du récipient dans lequel il est commercialisé. Le but du programme de stabilité continue est de surveiller le produit pendant sa durée de vie et de déterminer que le produit reste, et devrait rester, dans les spécifications dans les conditions d'entreposage spécifiées sur l'étiquette.

Cela s'applique principalement aux PPF dans le système de fermeture du récipient dans lequel il est fourni, mais on doit également faire attention d'inclure dans le programme des produits non conditionnés. Par exemple, lorsque le produit non conditionné est entreposé pendant une longue période avant d'être conditionné et / ou transporté à partir d'un site de production à un site de conditionnement, l'impact sur la stabilité du produit conditionné doit être évaluée et étudiée. En général, cela ferait partie des études de développement, mais dans les cas où ce besoin n'a pas été pris en compte, l'inclusion d'une étude ponctuelle dans le programme de stabilité continu pourrait fournir les données nécessaires. Des considérations similaires pourraient s'appliquer à des intermédiaires qui sont entreposés et utilisés pendant de longues périodes.

Le programme de stabilité continu doit être décrit dans un protocole et les résultats écrits formalisés sous forme de rapport.

Le protocole d'un programme continu de stabilité devrait s'étendre à la fin de la période de la durée de vie et doit inclure, mais sans s'y limiter, les paramètres suivants:

- Nombre de lot(s) par concentration et différentes tailles de lots, le cas échéant. La taille du lot doit être enregistrée, si différentes tailles de lots sont employées;
- Méthodes d'essai physiques, chimiques, microbiologiques et biologiques appropriées;

- Critères d'acceptation ;
- Référence aux méthodes d'essai ;
- Description du ou des système(s) de fermeture du récipient ;
- Fréquence des tests ;
- Description des conditions d'entreposage (des conditions normalisées d'essais de longues durées telles que celles décrites dans cette directive, et conformément à l'étiquette du produit, doivent être utilisées); et
- Autres paramètres spécifiques applicables au PPF.

Le protocole pour le programme de stabilité continu peut être différent de celui de l'étude initiale de stabilité de longue durée présentée dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché, à condition que cela soit justifié et documenté dans le protocole (par exemple, la fréquence des tests, ou lorsque la mise à jour répond à des recommandations révisées).

Le nombre de lots et la fréquence des essais doivent fournir des données suffisantes pour permettre l'analyse des tendances. Sauf justification contraire, au moins un lot par an de produits fabriqués dans chaque concentration et chaque type d'emballage primaire, le cas échéant, doit être inclus dans le programme de stabilité (sauf si aucun n'est produit au cours de cette année). Le principe de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice peut être appliqué lorsque justifié scientifiquement dans le protocole.

Dans certaines situations, des lots supplémentaires doivent être inclus dans le programme de stabilité continu. Par exemple, une étude de stabilité continue doit être effectuée après toute modification importante ou déviation significative du processus ou du système de fermeture du récipient. Il doit être envisagé d'inclure également tout remaniement, retraitement ou opération de récupération.

Tous résultats hors-spécification ou toute tendance atypique importante devraient être examinés. Tout changement significatif confirmé, tout résultat hors spécification, ou toute tendance atypique significative doivent être signalés immédiatement au fabricant du produit fini concerné. L'impact possible sur des lots sur le marché doit être considéré en consultation avec les fabricants du produit fini concerné et les autorités compétentes.

Un résumé de toutes les données générées, y compris les conclusions provisoires sur le programme, devrait être écrit et maintenu à jour. Ce résumé doit être soumis à un examen périodique.

3. REFERENCE

La Conférence internationale sur l'harmonisation. ICH Q1A (R2): Stability testing of new drug substances and products (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA419.pdf>)

Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-third report. Geneva, World Health Organization, 2009, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 953).

ANNEXES

ANNEXE I - CONDITIONS DE STABILITÉ POUR LES ÉTATS MEMBRES DE LA SADC

Etats Membres	Conditions de Stabilité (conditions d'essais de longue durée confirmées) ^a
Angola	30 °C/65% RH
Botswana	30 °C/50% RH
République Démocratique du Congo	30 °C/65% RH
Lesotho	30 °C/75% RH
Madagascar	30 °C/65% RH
Malawi	25 °C/60% RH
Ile Maurice	30 °C/65% RH
Mozambique	30 °C/75% RH
Namibie	30 °C/65% RH
Seychelles	30 °C/65% RH
Afrique du Sud	25 °C/60% RH
Swaziland	25 °C/60% RH
République Unie de Tanzanie	30 °C/75% RH
Zambie	30 °C/65% RH
Zimbabwe	30 °C/75% RH

^a Les données sur les zones climatiques sont dans l'annexe 2 de la série de rapports techniques de l'OMS, n ° 953 : Les tests de stabilité des ingrédients pharmaceutiques actifs et les produits pharmaceutiques finis, Tableau 2 - 1 mise à jour Février 2013

ANNEXE 2 - EXEMPLES DE PARAMÈTRES D'ESSAI

Section I des ingrédients pharmaceutiques actifs

En général, l'apparence, le dosage et les produits de dégradation doivent être évalués pour tous les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA). D'autres paramètres de l'IPA qui peuvent être susceptibles de changer devraient également être étudiés cas échéant.

Section II pour les produits pharmaceutiques finis

La liste suivante de paramètres pour chaque forme de dosage est présentée comme un guide pour les types de tests devant être inclus dans une étude de stabilité. En général, l'apparence, le dosage et les produits de dégradation doivent être évalués pour toutes les formes de dosage, ainsi que le conservateur et le cas échéant la teneur en antioxydants.

La qualité microbienne des formes posologiques à doses multiples stériles et non stériles doit être contrôlée. Les tests de provocation doivent être effectués au moins au début et à la fin de la durée de vie. Ces tests sont habituellement exécutés dans le cadre du programme de développement, par exemple, dans les études de stabilité primaire. Ils ne doivent pas être répétés pour les études de stabilité suivantes, sauf si une modification ayant un impact potentiel sur l'état microbiologique a été apportée.

Il n'est pas prévu que tous les essais énumérés soient effectués à chaque point dans le temps. Cela s'applique en particulier à des tests de stérilité, qui peuvent être effectués pour les produits les plus stériles au début et à la fin de la période de test de stabilité. Les tests de pyrogènes et d'endotoxines bactériennes peuvent être limités au moment de la libération. Des formes posologiques stériles contenant des matériaux secs (produits remplis de poudre ou lyophilisés) et des solutions conditionnées dans des ampoules de verre avec des joints d'étanchéité souples ou dans des récipients en plastique peuvent ne pas avoir besoin de test microbiologique supplémentaire au-delà de celui du début de la période d'essai. Le niveau de contamination microbiologique des liquides emballés dans des récipients en verre avec des joints d'étanchéité souples ou dans des récipients en plastique doit être testé au moins au début et à la fin de la période d'essai de stabilité; si les données à long terme fournies aux autorités réglementaires pour l'enregistrement et l'autorisation de mise sur le marché ne couvrent pas la période la durée de vie complète, le niveau de contamination microbienne au dernier point de temps doit également être fourni.

La liste des tests présentés pour chaque forme posologique ne vise pas à être exhaustive, et il n'est pas obligatoire que chaque essai indiqué soit inclus dans la conception d'un protocole de stabilité pour un produit fini pharmaceutique (PPF) particulier (par exemple, un test sur l'odeur doit être effectué uniquement lorsque c'est nécessaire et en tenant compte de la sécurité de l'analyste).

Il doit être nécessaire d'inclure l'orientation de l'entreposage du produit, c'est à dire verticalement au lieu de position à l'envers dans un protocole, quand il se peut que le contact du produit avec le système de fermeture puisse affecter la stabilité du produit contenu, ou s'il y a eu un changement dans le système de fermeture de récipient.

Comprimés

Dissolution (ou désintégration, si justifié), teneur en eau et dureté / friabilité.

Gélules

- Gélules en gélatine dure: fragilité, dissolution (ou désintégration, si justifié), teneur en eau et niveau de contamination microbienne.
- Gélules en gélatine molle: dissolution (ou désintégration, si justifié), niveau de contamination microbienne, pH, fuite et formation de la pellicule.

Solutions orales, suspensions et émulsions

Formation de précipité, Clarté (des solutions), pH, viscosité, substances extractibles, niveau de contamination microbienne.

En outre, pour les suspensions, la dispersion, les propriétés rhéologiques, la taille moyenne et la distribution des particules doivent être envisagées. La conversion polymorphe peut également être examinée, le cas échéant.

Pour des émulsions, la séparation de phase, la taille moyenne et la distribution des globules dispersés doivent également être évaluées.

Poudres et granulés pour solution buvable ou suspension

Teneur en eau et temps de reconstitution.

Les produits reconstitués (solutions et suspensions) doivent être évalués comme décrit ci-dessus sous la rubrique «solutions orales suspensions et émulsions », après préparation selon les recommandations sur l'étiquetage, à travers la période d'utilisation maximale prévue.

Inhalateurs-doseurs et aérosols nasaux

Uniformité de la dose du contenu, nombre d'actionnements indiqué sur l'étiquette par contenant en accord avec l'uniformité de la dose du contenu, distribution de taille des particules aérodynamiques, évaluation microscopique, teneur en eau, taux de fuite, niveau de contamination microbienne, distribution de la valve (poids injectable), substances extractibles ou relargables des composants plastiques et élastomère, perte de poids, refoulement de la pompe, particules étrangères et substances extractibles ou relargables des composants plastiques et élastomères du récipient, système de fermeture et pompe. Les échantillons doivent être entreposés à la verticale et dans une orientation inversée ou sur le côté.

Pour les aérosols à suspension, l'examen microscopique de l'aspect des composants de la valve et du contenu du récipient pour l'apparition de grosses particules, des changements de morphologie des particules de l'IPA, de l'étendue des agglomérats, de la croissance de cristaux, des particules étrangères, de la corrosion de l'intérieur du contenant ou de la détérioration des joints d'étanchéité.

Les vaporisateurs nasaux: solutions et suspensions

Clarté (pour la solution), niveau de contamination microbienne, pH, matières particulaires, uniformité du contenu de l'unité de pulvérisation, nombre d'actionnements par contenant en accord avec l'uniformité du contenu du vaporisateur, distribution de la taille des gouttelettes et / ou des particules, perte de poids, refoulement de la pompe, évaluation microscopique (pour les suspensions), particules étrangères et substances extractibles ou relargables des composants plastiques et élastomères du contenant, système de fermeture et pompe.

Les préparations topiques, ophtalmiques et otiques

Sont inclus dans cette vaste catégorie les pommades, les crèmes, les lotions, les pâtes, les gels, les solutions, les collyres et les sprays cutanés.

- Les préparations topiques devraient être évaluées pour la clarté, l'homogénéité, le pH, la mise en suspension (pour les lotions), la consistance, la viscosité, la distribution de la taille des particules (pour les suspensions, lorsque cela est possible), le niveau de contamination microbienne ou stérilité et la perte de poids (le cas échéant).
- L'évaluation des produits ophtalmiques ou auriculaires (par exemple, les crèmes, pommades, solutions et suspensions) doit inclure les caractéristiques supplémentaires suivantes: la stérilité, les particules et le volume extractible.

- l'évaluation des sprays cutanés devraient inclure: la pression, la perte de poids, le poids net reconstitué, le taux de libération, le niveau de contamination microbienne, le modèle de pulvérisation, la teneur en eau et la distribution de la taille des particules (pour suspensions).

Suppositoires

Plage de ramollissement, désintégration et dissolution (à 37 ° C).

Préparations parentérales de faible volume (SVP)

Couleur, clarté (des solutions), particules, pH, stérilité, endotoxines.

Les études de stabilité pour les poudres pour solution injectable doivent inclure la surveillance de la couleur, du temps de reconstitution et de la teneur en eau. Les paramètres spécifiques à examiner à intervalles appropriés tout au long de la période d'utilisation maximale prévue du médicament reconstitué, entreposé dans les conditions recommandés sur l'étiquette, devraient inclure la clarté, la couleur, le pH, la stérilité, les pyrogènes ou endotoxines et les matières particulaires. Il peut être approprié d'envisager la surveillance de la stérilité après reconstitution dans un produit, par exemple une seringue à double chambre, pour lequel il est affirmé que la reconstitution peut être effectuée sans compromettre la stérilité.

- • Les études de stabilité des suspensions pour injection doivent inclure, en outre, la distribution de la taille des particules, la dispersion et les propriétés rhéologiques.
- • Les études de stabilité des émulsions pour injection doivent inclure, en outre, la séparation des phases, la viscosité, la taille moyenne et la distribution des globules en phase dispersée.

Préparations parentérales de large volume (LVP)

Couleur, clarté (des solutions), particules, pH, stérilité, endotoxines et volume.

Timbres transdermiques

Vitesse de libération in vitro, fuites, niveau de contamination microbienne / stérilité, force de décollement et d'adhésion.

ANNEXE 3 – INSTRUCTIONS RECOMMANDÉES SUR L'ÉTIQUETAGE

Les instructions qui doivent être inscrites si elles sont soutenues par des études de stabilité pour les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) et les produits pharmaceutiques finis (PPF) sont listées dans le Tableau 1

Tableau 1: Instructions recommandées sur l'étiquetage

Conditions d'essai sous lesquelles la stabilité des IPA ou FPP a été démontrée	Instructions recommandées sur l'étiquetage
30 °C/65% RH (longue durée) 40 °C/75% RH (accélérée)	"Ne pas entreposer à températures supérieures à 30 °C"*
30 °C/75% RH (longue durée) 40 °C/75% RH (accélérée)	"Ne pas entreposer à températures supérieures à 30 °C"
5 °C ± 3 °C	"A conserver en réfrigérateur" (2 °C à 8 °C)
-20 °C ± 5 °C	"A conserver en congélateur"

* l'inscription «A protéger de l'humidité» devrait être ajoutée le cas échéant.

En principe, les FPP doivent être emballés dans des contenants qui assurent la stabilité et protègent le FPP de détérioration. Une inscription concernant l'entreposage ne doit pas être utilisée pour compenser un emballage inadéquat ou inférieur. Des instructions supplémentaires sur l'étiquetage qui pourraient être utilisées dans les cas où le résultat des essais de stabilité démontre des facteurs limitants sont listées dans le Tableau 2.

Tableau 2: Instructions supplémentaires sur l'étiquetage à être utilisées lorsque le résultat des essais de stabilité démontre des facteurs limitants

Facteurs limitants	Indications supplémentaires sur l'étiquetage, si appropriées
PPF ne tolérant pas la réfrigération	"Ne pas réfrigérer ou congeler" ^a
PPF ne tolérant pas la congélation	"Ne pas congeler" ^a
PPF sensibles à la lumière	"Protéger de la lumière"
PPF ne tolérant pas une chaleur excessive, par exemple les suppositoires	"Ne pas entreposer ni transporter à une température supérieure à 30 °C"
PPF hygroscopiques	"Entreposer dans un endroit sec"

^a En fonction de la forme pharmaceutique et des propriétés du PPF, il peut y avoir un risque de détérioration due à des changements physiques s'il est soumis à de basses températures, par exemple les liquides et semi-solides. Les basses températures peuvent également avoir un effet sur l'emballage, dans certains cas. Une information complémentaire peut être nécessaire pour tenir compte de cette possibilité.

