



Le 25 septembre 2003

AVIS

Notre référence: 03-118437-914

L'adoption pour l'ICH¹ ligne directrice: *Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux - ICH thème Q1A(R2)*

La présente ligne directrice est une version révisée du document Q1A(R) de l'ICH qui définit le paquet de données de stabilité pour une nouvelle substance ou un nouveau produit médicamenteux. Le nouveau document Q1A(R2) s'avère nécessaire suite à l'adoption du guide *Q1F de l'ICH - Paquet de données de stabilité pour les demandes d'homologation dans les zones climatiques III et IV*. Les changements apportés au document Q1A(R) sont soulignés dans la note de couverture accompagnant la ligne directrice.

Cette ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec cette d'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Santé Canada.

Santé Canada est conscient que la portée et l'objet de ses lignes directrices actuelles peuvent ne pas toujours correspondre en totalité à ceux des lignes directrices de l'ICH qui sont introduites dans le cadre de l'engagement du Santé Canada envers l'harmonisation à l'échelle internationale et le Processus de l'ICH. Dans de tels cas, les lignes directrices de l'ICH adoptées par du Santé Canada auront préséance.

Santé Canada a pris l'engagement d'éliminer ces incohérences par la mise en oeuvre d'un plan de travail graduel qui examinera l'impact lié à l'adoption des lignes directrices de l'ICH. Ce processus aboutira à la modification ou, si les révisions à apporter sont trop nombreuses, au retrait de certaines lignes directrices du Santé Canada.

¹

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Internet de la **Direction des produits thérapeutiques / Direction des produits biologiques et thérapies génétiques / Direction des produits de santé commercialisés** (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>). Pour accéder à la liste des “copies papier” des lignes directrices disponibles, veuillez consulter la liste qui apparaît sur les bons de commande des publications et des directives (publiés sur le site Internet de la DPT/DPBTG/DPSC), ou veuillez communiquer avec le coordonnateur / coordonnatrice des publications².

Si vous avez des questions concernant cette ligne directrice, veuillez communiquer avec:

Bureau des sciences pharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Immeuble Finances (IA : 0202A2)
Ottawa (Ontario)
K1A 1B9

Internet : bps_enquiries@hc-sc.gc.ca
Tél. : (613) 941-3184
Fax : (613) 957-3989



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Essais de stabilité de nouveaux produits et substances
médicamenteux

ICH thème Q1A(R2)

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2003/09/25
Date mis en vigueur	2004/01/01
Date d'entrée en vigueur pour les conditions d'entreposage intermédiaire de 30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR, le cas échéant	2007/01/01

Direction générale des produits de santé et des aliments

Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:

- en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments;
- et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.

Direction générale des produits de santé et des aliments

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

le site web de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des thérapies génétiques / direction des produits de santé commercialisés

à

**<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>
<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbt/>**

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2003

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995

télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Stability Testing of New Drug Substances and Products

N° de catalogue H42-2/67-25-2003F

ISBN 0-662-86860-9

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

TABLE DES MATIÈRES

Note d'accompagnement pour la révision de la ligne directrice Q1A(R)	<u>1</u>
1. PRÉAMBULE	<u>3</u>
1.1 Objectifs	<u>3</u>
1.2 Portée	<u>3</u>
1.3 Principes généraux	<u>3</u>
2. LIGNES DIRECTRICES	<u>4</u>
2.1 Substance médicamenteuse	<u>4</u>
2.1.1 Généralités	<u>4</u>
2.1.2 Essais sous contraintes	<u>4</u>
2.1.3 Sélection des lots	<u>5</u>
2.1.4 Dispositif d'emballage	<u>5</u>
2.1.5 Spécifications	<u>5</u>
2.1.6 Fréquence des essais	<u>6</u>
2.1.7 Conditions d'entreposage	<u>6</u>
2.1.7.1 Cas général	<u>7</u>
2.1.7.2 Substances médicamenteuses devant être entreposées au réfrigérateur	<u>8</u>
2.1.7.3 Substances médicamenteuses devant être entreposées au congélateur	<u>8</u>
2.1.7.4 Substances médicamenteuses devant être entreposées à des températures inférieures à -20 °C	<u>9</u>
2.1.8 Engagement à l'égard des essais de stabilité	<u>9</u>
2.1.9 Évaluation	<u>10</u>
2.1.10 Recommandation et étiquetage	<u>11</u>
2.2 Produit médicamenteux	<u>12</u>
2.2.1 Généralités	<u>12</u>
2.2.2 Essais de photostabilité	<u>12</u>
2.2.3 Sélection des lots	<u>12</u>
2.2.4 Dispositif d'emballage	<u>13</u>
2.2.5 Spécifications	<u>13</u>
2.2.6 Fréquence des essais	<u>14</u>
2.2.7 Conditions d'entreposage	<u>14</u>
2.2.7.1 Cas général	<u>15</u>
2.2.7.2 Produits médicamenteux présentés en contenants imperméables	<u>16</u>
2.2.7.3 Produits médicamenteux présentés en contenants semi-perméables	<u>17</u>

2.2.7.4.	Produits médicamenteux devant être entreposés au réfrigérateur	19
2.2.7.5.	Produits médicamenteux devant être entreposés au congélateur	20
2.2.7.6.	Produits médicamenteux devant être entreposés à des températures inférieures à -20 °C	20
2.2.8.	<i>Engagement à l'égard des essais de stabilité</i>	20
2.2.9.	<i>Évaluation</i>	21
2.2.10.	<i>Recommandation et étiquetage</i>	23
3.	GLOSSAIRE	23
4.	RÉFÉRENCES	28

Note d'accompagnement pour la révision de la ligne directrice Q1A(R)

La présente note souligne les changements apportés à la ligne directrice Q1A(R) à la suite de l'adoption du guide Q1F de ICH intitulé (Paquet de données de stabilité pour l'homologation dans les zones climatiques III et IV). Ces modifications sont les suivantes :

1. Les conditions d'entreposage intermédiaires ont été modifiées, passant de $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ à $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/65\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ dans les sections suivantes :
 - 2.1.7.1 Substance médicamenteuse - Conditions d'entreposage - Cas général
 - 2.2.7.1 Produit médicamenteux - Conditions d'entreposage - Cas général
 - 2.2.7.3 Produits médicamenteux présentés en contenants semi-perméables
 - 3 Glossaire - « Essais sous conditions intermédiaires »
2. $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/65\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ peut convenir à des conditions d'entreposage de longue durée et remplacer $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/60\% \text{ HR} \pm 5\%$ dans les sections suivantes :
 - 2.1.7.1 Substance médicamenteuse - Conditions d'entreposage - Cas général
 - 2.2.7.1 Produit médicamenteux - Conditions d'entreposage - Cas général
3. On a ajouté $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/35\% \text{ HR} \pm 5\%$ en tant que conditions d'entreposage de longue durée pouvant remplacer $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/40\% \text{ HR} \pm 5\%$, et on a inclus l'exemple correspondant pour le ratio des taux de perte d'eau dans la section suivante :
 - 2.2.7.3 Produits médicamenteux présentés en contenants semi-perméables

Une modification en cours de route des conditions d'entreposage intermédiaires de $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ à $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/65\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ peut être indiquée sous réserve que les conditions d'entreposage respectives et la date de la modification soient clairement documentés et précisés dans la demande d'homologation.

Il est recommandé que les demandes d'homologation contiennent des données provenant d'études complètes aux conditions d'entreposage intermédiaires de $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/65\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$, le cas échéant, au cours des trois années suivant la date de publication de la présente ligne directrice révisée dans les trois régions de l'ICH.

1. PRÉAMBULE

1.1 Objectifs

La présente ligne directrice, version révisée de la ligne directrice Q1A de l'ICH, définit les normes concernant les essais de stabilité effectués sur une nouvelle substance ou un nouveau produit médicamenteux en vue d'une présentation faite au sein de la Communauté européenne (CE), au Japon et aux États-Unis (États-Unis). Elle ne vise pas nécessairement les essais requis pour la présentation dans d'autres régions du monde ou pour l'exportation vers ces dernières.

Le principal but de la ligne directrice est d'offrir un exemple des données de stabilité de base requises pour les nouvelles substances et les nouveaux produits médicamenteux, mais demeure suffisamment souple pour permettre les variations adaptées au contexte scientifique précis et aux caractéristiques des objets évalués. La conformité à cette ligne directrice n'est pas toujours obligatoire lorsqu'il existe des raisons justifiables sur le plan scientifique d'adopter d'autres approches.

1.2. Portée

La ligne directrice porte sur l'information requise dans les présentations de nouvelles entités moléculaires et des produits médicamenteux connexes. Elle ne vise pas actuellement les présentations abrégées ou réduites, ni leurs variantes, ni les présentations pour les essais cliniques, etc.

La ligne directrice ne fournit aucun détail spécifique au sujet de l'échantillonnage et des essais concernant des formes posologiques particulières dans leur dispositif d'emballage proposé.

Des renseignements plus précis au sujet des nouvelles formes posologiques et des produits biologiques ou fabriqués par biotechnologie sont présentés respectivement dans les lignes directrices Q1C et Q5C de l'ICH.

1.3. Principes généraux

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'une nouvelle substance médicamenteuse ou d'un nouveau produit médicamenteux varie en fonction du 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 pour les contre-essais et la durée d'entreposage.

Le choix des conditions expérimentales définies dans la présente ligne directrice est fondé sur une analyse des effets des conditions climatiques dans les trois régions (CE, Japon et É.-U.). La température cinétique moyenne dans n'importe quelle région du monde peut être dérivée des données climatiques. À ce titre, le monde est divisé en quatre zones climatiques, I-IV. Cette ligne directrice s'applique aux zones climatiques I et II. On a accepté le principe voulant que l'information sur la stabilité obtenue dans n'importe laquelle des trois régions représentées par la CE, le Japon et les É.-U. soit mutuellement acceptable dans chacune des deux autres, à condition que cette information respecte les exigences de la présente ligne directrice et que l'étiquetage soit conforme aux normes nationales ou régionales.

2. LIGNES DIRECTRICES

2.1. Substance médicamenteuse

2.1.1. Généralités

L'information sur la stabilité des substances médicamenteuses fait partie intégrante d'une approche systématique d'évaluation de la stabilité.

2.1.2. Essais sous contraintes

Les essais sous contraintes peuvent aider à déterminer les produits de dégradation de la molécule et par conséquent ses voies de dégradation, la stabilité intrinsèque de la molécule et valider la capacité des méthodes d'analyse à détecter les produits de dégradation. Les méthodes sont choisies en fonction de la nature de la substance et du type de produit.

Les essais sous contraintes peuvent être réalisés sur un seul lot de la substance médicamenteuse. 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 (p. ex 75 % HR ou plus) le cas échéant, de l'oxydation et de la photolyse sur la substance. Les essais doivent également permettre d'évaluer, sur une vaste gamme de pH, la sensibilité de la substance à l'hydrolyse, qu'elle soit en solution ou en suspension. La photostabilité doit également être évaluée dans le cadre des essais sous contraintes. Les conditions standard des essais de photostabilité sont décrites dans la ligne directrice Q1B de l'ICH.

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 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 des données fournies aux autorités réglementaires.

2.1.3. Sélection des lots

Les données de stabilité des essais de longue durée et des essais de dégradation accélérée doivent être obtenues pour au moins trois des premiers lots. Les lots seront fabriqués au moins à l'échelle pilote et devront 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 substances médicamenteuses faisant l'objet d'études de stabilité devrait refléter la qualité de la substance qu'on prévoit fabriquer à l'échelle commerciale.

On peut fournir d'autres données à titre complémentaires.

2.1.4. Dispositif d'emballage

Les études de stabilité doivent être réalisées sur la substance médicamenteuse présentée dans un emballage identique ou similaire à l'emballage proposé pour l'entreposage et la distribution.

2.1.5. Spécifications

Les spécifications, qui sont une liste de tests, de références aux méthodes analytiques et aux limites proposées, sont décrites dans les lignes directrices Q6A et Q6B de l'ICH. De plus, les spécifications relatives aux produits de dégradation d'une substance médicamenteuse sont exposées dans la ligne directrice Q3A.

Les études de stabilité doivent comprendre l'évaluation des caractéristiques du produit médicamenteux 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'évaluation de la stabilité 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 les caractéristiques de stabilité de la substance médicamenteuse. Pour une substance dont la période proposée pour les contre-essais est de 12 mois, ces essais se feront normalement 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 au moins à 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 de 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).

2.1.7. Conditions d'entreposage

En général, une substance médicamenteuse doit être évaluée 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. La durée des études et les conditions d'entreposage doivent être suffisantes pour permettre à l'évaluation durant l'entreposage, l'expédition et l'utilisation ultérieure de la substance.

Les essais de longue durée doivent porter sur au moins trois des premier lots au moment de la demande, avoir une durée d'au moins 12 mois et se poursuivre pendant un intervalle suffisant pour inclure la période réalisation des contre-essais. Les données complémentaires recueillies pendant la période d'évaluation de la demande d'homologation 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 prévues sur l'étiquette (par exemple, durant le transport).

Pour les substances médicamenteuses, 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 aux substances médicamenteuses ne correspondant à aucune des sections subséquentes. D'autres conditions d'entreposage peuvent être utilisées si elles sont justifiées.

2.1.7.1. Cas général

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
Longue durée*	25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR ou 30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR	12 mois
Conditions intermédiaires**	30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR	6 mois
Dégradation accélérée	40 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5 % HR	6 mois

- * Il incombe au demandeur de décider si les études de stabilité à long terme sont effectuées à 25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR ou 30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR.
- ** Si les conditions de longue durée sont de 30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR, il n'y a pas de conditions intermédiaires.

Si les études de longue durée sont effectuées à 25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR et s'il y a des « changements significatifs » à n'importe quel moment pendant la période de six mois d'entreposage dans des conditions de dégradation accélérée, des essais supplémentaires dans des conditions intermédiaires doivent être effectués et évalués en regard des critères qui ont présenté des changements significatifs. Les essais dans les conditions d'entreposage intermédiaires doivent comprendre tous les essais, sauf dans les cas justifiés par ailleurs. La demande initiale doit comprendre les données d'au moins 6 mois provenant d'une étude de 12 mois effectuée dans des conditions intermédiaires.

Pour une substance médicamenteuse, un « changement significatif » correspond à toute dérogation aux spécifications.

2.1.7.2. *Substances médicamenteuses devant être entreposées au réfrigérateur*

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponible au moment de la présentation
Longue durée	5 °C ± 3 °C	12 mois
Dégradation accélérée	25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR	6 mois

Les données obtenues pour l'entreposage au réfrigérateur doivent être évaluées conformément à la section « Évaluation » de la présente ligne directrice, 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, il faut discuter des effets potentiels de ces écarts 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 la substance médicamenteuse pendant moins de trois mois, mais à une fréquence supérieure à celle qui est normalement pratiquée. Il est superflu de poursuivre un essai jusqu'à six mois lorsqu'un changement significatif a été observé dans les trois premiers mois.

2.1.7.3. *Substances médicamenteuses devant être entreposées au congélateur*

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponible au moment de la présentation
Longue durée	- 20 °C ± 5 °C	12 mois

Pour les substances médicamenteuses destinées à être entreposées dans un congélateur, la période des contre-essais doit être établie à partir des données obtenues en temps réel dans des conditions d'entreposage de longue durée. Lorsque aucune condition de dégradation accélérée n'a été déterminée pour une substance médicamenteuse destinée à être entreposée dans un congélateur, on doit effectuer des essais sur un seul lot de la substance à température élevée (p. ex. $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ ou $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) pendant une période qui permet d'observer les effets d'un écart de courte durée aux conditions prévues sur l'étiquette, p. ex. durant le transport ou la manutention.

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

Les substances médicamenteuses qui doivent être entreposées à des températures inférieures à -20 °C doivent être considérées au cas par cas.

2.1.8. Engagement à l'égard des essais de stabilité

Lorsque, au moment de la présentation de la demande, les données de stabilité à long terme recueillies sur les lots primaires ne couvrent pas la période proposée pour les contre-essais, le demandeur doit s'engager à poursuivre les études de stabilité après avoir reçu l'avis de conformité 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 le cas:

1. 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.
2. 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.

3. 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 une période de contre-essais ultérieurs, applicable à tous les futurs lots de la substance médicamenteuse fabriquée dans des conditions similaires. Elle se fonde sur les essais effectués sur au moins trois lots de la substance médicamenteuse et sur l'évaluation de l'information disponible de stabilité (incluant, au besoin, les caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques). 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 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 caractéristiques quantitatives censées normalement changer en fonction du temps est de déterminer, pour un intervalle qui doit avoir une confiance unilatérale de 95 p. 100 pour le temps ou la courbe de dégradation moyenne coupe la limite inférieure acceptable des spécifications. 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'avis de conformité, 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 qualité de l'ajustement de tout modèle mathématique, 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. Recommandation et étiquetage

La recommandation relative aux températures d'entreposage devant figurer sur l'étiquette doit être rédigé conformément aux exigences nationales et régionales pertinentes. Elle doit reposer sur l'évaluation de la stabilité de la substance médicamenteuse. Dans certains cas, par exemple lorsqu'il s'agit de substances médicamenteuses qui ne résistent pas au gel, il faut présenter les exigences spécifiques. L'emploi de termes comme « conditions ambiantes » ou « température de a pièce » doit être évité.

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

2.2. Produit médicamenteux

2.2.1. Généralités

Les études systématiques de stabilité du produit médicamenteux doivent être fondées sur les connaissances acquises, sur les propriétés et le comportement de la substance médicamenteuse ainsi que sur les données de stabilité obtenues lors du développement du produit destiné aux études cliniques. Le plan du programme doit décrire les changements possibles à l'entreposage et justifier le choix des caractéristiques à vérifier durant les études systématiques de stabilité.

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. Les conditions standard des essais de photostabilité sont décrites dans la ligne directrice Q1B de l'ICH.

2.2.3. Sélection des lots

Les données de stabilité doivent être obtenues grâce à des essais portant sur au moins trois lots primaires du produit médicamenteux. Les lots primaires doivent être de la même formulation et présentés dans un emballage identique à celui proposé pour la commercialisation. Le procédé de fabrication des lots primaires doit simuler celui qui sera employé pour la production à grande échelle des lots de commercialisation. Le procédé doit fournir un produit qui est de même qualité et qui répond aux mêmes spécifications que les lots de commercialisation. Deux des trois lots doivent être au moins à l'échelle pilote. Le troisième lot peut être plus petit, dans certaines circonstances. Lorsque c'est possible, les lots de produit médicamenteux doivent être fabriqués en utilisant différents lots identifiables de la substance médicamenteuse.

Les études de stabilité doivent être effectuées pour chaque teneur et dosage 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. Dispositif d'emballage

Les essais de stabilité doivent être effectués sur la forme posologique conditionnée dans l'emballage proposé pour la commercialisation (incluant, s'il y a lieu, l'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 spécifications, qui sont une liste de tests, de méthodes analytiques et de limites d'acceptation proposés, incluant la notion de normes de relâche et normes de stabilité, sont décrites dans les lignes directrices Q6A et Q6B de l'ICH. De plus, les spécifications relatives aux produits de dégradation d'un produit médicamenteux sont exposées dans la ligne directrice Q3B.

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 des agents de conservation (p. ex. antioxydants, antimicrobiens) et, le cas échéant, sur le fonctionnement du dispositif d'administration (p. ex. Aérosol doseur). On doit utiliser des méthodes d'évaluation de la stabilité 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 et les normes de relâche de la 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 utilisé comme agent de conservation devra être étayée par une corrélation validée entre la teneur de l'agent et son efficacité et 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'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 pendant la durée proposée pour l'entreposage, qu'il y ait ou non une différence entre le niveau de ces normes.

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 d'entreposage 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) lorsque la fréquence des essais est réduite ou qu'un pourcentage de certains tests n'est pas effective, 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. La durée des études et les conditions d'entreposage 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 pendant

toute la durée d'utilisation proposée sur des lots primaires du produit reconstitué ou dilué, au début et à la fin des études systématiques de stabilité. De plus, si les données des études à long terme sur la durée 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.

Les essais de longue durée doivent porter sur au moins trois lots primaires au moment de la demande, durer au moins 12 mois et 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'homologation 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

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
Longue durée*	25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR ou 30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR	12 mois
Intermédiaire**	30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR	6 mois
Dégradation accélérée	40 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5 % HR	6 mois

* Il incombe au demandeur de décider si les études de stabilité à long terme sont effectuées à 25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR ou 30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR.

** Si les conditions de longue durée sont de 30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR, il n'y a pas de conditions intermédiaires.

Si les études de longue durée sont effectuées à $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ et s'il y a des « changements significatifs » à n'importe quel moment pendant la période de six mois d'entreposage dans des conditions de dégradation accélérée, des essais supplémentaires dans des conditions intermédiaires doivent être effectués et évalués en regard des critères qui ont présenté des changements significatifs. La demande initiale doit comprendre les données d'au moins 6 mois provenant d'une étude de 12 mois effectuée dans des conditions intermédiaires.

Pour un produit médicamenteux, un « changement significatif » se définit comme:

1. 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. tout produit de dégradation qui dépasse sa limite;
3. non-conformité aux critères d'acceptation concernant l'apparence, les caractéristiques physiques et la fonctionnalité (p. ex. la couleur, la séparation des phases, la mise en suspension, l'agglutination, la dureté, la quantité de produit administrée à après dépression de la valve du dispositif); toutefois, on peut s'attendre à constater certains changements des caractéristiques physiques (p. ex. ramollissement des suppositoires ou liquéfaction des crèmes) dans des conditions de dégradation accélérée;

et, selon la forme posologique:
4. non-conformité aux limites concernant le pH; ou
5. non-conformité aux limites de la dissolution de 12 unités.

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, par définition, 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). En fait, on doit démontrer que ces produits peuvent être conservés dans des milieux relativement peu humides sans perdre leurs propriétés. D'autres méthodes comparables peuvent être élaborées et décrites pour les produits préparés dans des solvants non aqueux.

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
Longue durée*	25 °C ± 2 °C/40 % HR ± 5 % HR ou 30 °C ± 2 °C/35 % HR ± 5 % HR	12 mois
Intermédiaire**	30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR	6 mois
Dégradation accélérée	40 °C ± 2 °C/max. 25 % HR	6 mois

- * Il incombe au demandeur de décider si les études de stabilité à long terme sont effectuées à 25 °C ± 2 °C/40 % HR ± 5 % HR ou 30 °C ± 2 °C/35 % HR ± 5 % HR.
- ** Si les conditions de longue durée sont de 30 °C ± 2 °C/35 % HR ± 5 % HR, il n'y a pas de conditions intermédiaires.

Pour les études à long terme effectuées à 25 °C ± 2 °C/40 % HR ± 5 % HR, lorsqu'un changement significatif autre que la perte d'eau survient au cours de la période d'essai de 6 mois dans des conditions de dégradation accélérée, on doit effectuer des essais supplémentaires dans des conditions intermédiaires, tel que décrit dans la section « Cas général », pour évaluer l'effet de la température à 30 °C. Lorsque le changement significatif se limite à la perte d'eau dans des conditions de dégradation accélérée, il n'est pas nécessaire de réaliser les essais sous conditions intermédiaires. On doit toutefois fournir les données démontrant que le produit ne perdra pas des quantités significatives d'eau pendant la durée d'entreposage proposée, à 25 °C et à un taux de référence d'humidité relative de 40 %.

Une perte de 5 % d'eau 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 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 unitaire, une perte d'eau de 5 % ou plus pendant l'équivalent de 3 mois à 40°C et à un taux d'humidité relative maximal de 25 % peut être acceptée si elle est justifiée.

Une méthode permettant d'évaluer le comportement d'un produit autrement qu'en le soumettant 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. Il s'agit d'abord de déterminer expérimentalement le coefficient de perméation du dispositif de fermeture ou, comme dans l'exemple ci-dessous, de calculer de 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 de fermeture en utilisant les conditions les plus défavorables (p. ex. le produit le plus dilué possible).

Exemple de méthode permettant de déterminer la perte d'eau

Pour un produit dans un emballage d'un volume donné, 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 40 °C, le taux calculé de perte d'eau à un maximum de 25 % HR équivaut au taux de perte d'eau mesuré à 75 % HR multiplié par 3,0, le ratio correspondant.

Autre taux d'humidité relative	Taux d'humidité relative de référence	Ratio des taux de perte d'eau à une température donnée
60 % HR	25 % HR	1.9
60 % HR	40 % HR	1.5
65 % HR	35 % HR	1.9
75 % HR	25 % HR	3

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. *Produits médicamenteux devant être entreposés au réfrigérateur*

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
Longue durée	5 °C ± 3 °C	12 mois
Dégradation accélérée	25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR	6 mois

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 ligne directrice, sauf dans les cas précis indiqués ci-dessous.

Si un changement significatif survient dans la période de trois à six mois après le début des essais de dégradation accélérée, la durée d'entreposage proposée doit être établie en fonction des données obtenues en temps réel dans des conditions d'entreposage de longue durée.

Si un changement significatif survient dans les trois mois suivant le début des essais de dégradation accélérée, il faut discuter des effets potentiels de ces écarts 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 pratiquée. Il est superflu de poursuivre un essai jusqu'à six mois lorsqu'un changement significatif a été observé dans les trois premiers mois.

2.2.7.5. *Produits médicamenteux devant être entreposés au congélateur*

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
Longue durée	- 20 °C ± 5 °C	12 mois

Pour les produits médicamenteux destinés à être entreposés dans un congélateur, la durée d'entreposage doit être établie à partir des données obtenues en temps réel dans des conditions d'entreposage de longue durée. Lorsque aucune condition de dégradation accélérée n'a été déterminée pour un produit médicamenteux destiné à être entreposé dans un congélateur, on doit effectuer des essais sur un seul lot à température élevée (p. ex. 5 °C ± 3 °C ou 25 °C ± 2 °C) pendant une période qui permet d'observer l'effet d'un écart de courte durée aux conditions prévues 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'homologation afin d'établir clairement la durée d'entreposage.

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

1. 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 d'entreposage proposée et les essais de dégradation accélérée pendant 6 mois.

2. 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 d'entreposage 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 d'entreposage proposée et les études de dégradation accélérée pendant 6 mois.
3. 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 d'entreposage proposée et pour les études de dégradation accélérée pendant 6 mois jusqu'à la fin de la période s'appliquant à chaque lot.

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.

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 réalisés sur les lots primaires, on peut effectuer des essais sur les lots prévus dans le cadre de l'engagement soit dans des conditions intermédiaires, soit dans des conditions de dégradation accélérée. Toutefois, si on constate un changement significatif dans le cadre des essais de dégradation accélérée effectués sur les lots prévus pour l'engagement, on doit également réaliser les essais dans des conditions intermédiaires.

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 d'entreposage 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 d'entreposage prévue.

Les données peuvent révéler si peu de dégradation et si peu de variabilité qu'il devient évident que la durée d'entreposage demandée sera accordée automatiquement. Dans ces circonstances, il n'est généralement pas nécessaire de s'adonner à une l'analyse statistique formelle, mais simplement de justifier cette omission.

Une démarche acceptable pour l'analyse des caractéristiques quantitatives censées normalement changer en fonction du temps est de déterminer le temps où la limite de confiance unilatérale de 95 p. 100 lorsque la courbe de dégradation moyenne coupe la limite inférieure acceptable des spécifications. 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 d'entreposage 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 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 qualité de l'ajustement de tout modèle mathématique, 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 revoir la pertinence du bilan massique et des paramètres de stabilité et de dégradation.

2.2.10. Recommandation et étiquetage

La recommandation relative aux températures d'entreposage devant figurer sur l'étiquette doit être rédigé conformément aux exigences nationales et régionales pertinentes. Elle doit reposer sur l'évaluation de la stabilité du produit médicamenteux. Dans certains cas, par exemple lorsqu'il s'agit de produits médicamenteux qui ne résistent pas à la congélation, il faut présenter les exigences spécifiques. 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.

3. GLOSSAIRE

Les définitions suivantes de certains termes d'usage courant ont pour but de faciliter l'interprétation de cette ligne directrice.

Bilan massique; bilan matériel: 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 p. 100 de la valeur initiale, en tenant compte de la marge d'erreur analytique.

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

Contenants semi-perméables: Contenants qui laissent passer un solvant, généralement l'eau, tout en retenant le 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 contenir les volumes importants de solutions parentérales, ainsi que les ampoules, flacons et fioles en PEFD.

Date de contre-essai: Date à laquelle des échantillons d'une substance médicamenteuse 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.

Date de péremption: Date figurant sur l'étiquette du contenant d'un produit médicamenteux. Jusqu'à cette date, un lot du produit sera conforme à ses spécifications de stabilité approuvées, s'il est entreposé dans les conditions prescrites. Après la date de péremption le produit ne devra plus être utilisé.

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.

Données (de stabilité) complémentaires: Données autres que celles qui proviennent des études systématiques de la stabilité, qui appuient les énoncés concernant l'entreposage, les méthodes d'analyse, la période proposée pour les contre-essais ou la durée d'entreposage. Ces données peuvent être: 1) des données de stabilité obtenues sur des lots de substance médicamenteuses obtenue 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 figurant sur les contenants; et 3) toute autre justification scientifique.

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

Essai 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 active, qui fait appel à des conditions d'entreposage excessives 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 spécifications 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.

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

Essais sous conditions intermédiaires: Études réalisées à 30 °C/65 % HR dans lesquelles on augmente modérément la vitesse de dégradation chimique ou d'altération physique d'une substance médicamenteuse ou d'un produit médicamenteux destiné à être entreposé pendant de longues périodes à 25°C.

Essais sous contraintes (produit médicamenteux): Études visant à évaluer l'effet de conditions rigoureuses sur le produit médicamenteux et comprenant les essais de photostabilité (voir la ligne directrice Q1B de l'ICH) et des essais spécifiques réalisés sur certains produits, p. ex. aérosols-doseurs, crèmes, émulsions, produits aqueux réfrigérés.

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

Études systématiques de stabilité: Études de longue durée et de dégradation accélérée (et sous conditions intermédiaires) entreprises sur des lots primaires et/ou des lots visés par l'engagement à l'égard de la stabilité en vue d'établir ou de confirmer la période pour les contre-essais d'une substance médicamenteuse ou la durée d'entreposage d'un produit médicamenteux.

Excipient: Toute matière autre que la substance médicamenteuse, présente dans la forme posologique.

Forme posologique (préparation): Type de produit pharmaceutique (p. ex. comprimé, capsule, solution, crème) qui renferme un ingrédient médicamenteux associé généralement, mais pas nécessairement, à des excipients.

Lot d'échelle pilote: Lot de substance médicamenteuse 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, cette échelle représente généralement au moins un dixième de la production réelle, ou 100 000 comprimés ou capsules, en prenant la valeur la plus élevée.

Lot de production: Lot de substance médicamenteuse ou de produit médicamenteux fabriqué à l'échelle commerciale avec l'équipement détaillé et dans l'usine correspondante présentation.

Lot primaire: Lot de substance médicamenteuse 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'homologation en vue d'établir une période pour les contre-essais ou une durée d'entreposage, soit respectivement. La taille du lot primaire d'une substance soit médicamenteuse 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 de du procédé de fabrication. Cependant, un lot primaire peut être un lot de production de taille commerciale.

Lots prévus dans le cadre de l'engagement: Lots primaires ou commerciaux d'une substance médicamenteuse ou d'un produit médicamenteux pour lesquels des études de stabilité sont entreprises ou terminées après l'avis de conformité, dans le cadre d'un protocole établi au moment de la présentation.

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. En 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 en 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 puissances, différentes tailles d'un même contenant et du même système de fermeture et, peut-être dans certains cas, différents systèmes de fermeture de contenants.

Méthode des extrêmes: Étude de la stabilité où ne sont soumis aux essais que les échantillons aux extrêmes de certaines variables (p. ex. teneur, volume du contenant), 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 formes posologiques de teneur variable doit être étudiée, l'utilisation des extrêmes peut se révéler particulièrement utile s'il existe une relation très étroite, par leur composition, entre les diverses teneurs (p. ex. une série de comprimés produits par différentes forces de compression d'un même granulé de base, ou une série de capsules obtenues avec différentes poids de remplissage de la même granulation dans des capsules de différentes tailles). La méthode des extrêmes peut s'appliquer à différents volumes de contenant ou à différents produits placés dans des contenants munis du même type de fermeture.

Nouvelle entité moléculaire: Substance pharmaceutique active qui n'a jamais été utilisée dans la fabrication d'un produit médicamenteux homologué par l'organisme national ou régional concerné. Tout nouveau sel, ester ou dérivé non covalent d'une substance médicamenteuse homologuée est considéré comme une nouvelle entité moléculaire aux fins des essais de stabilité décrits dans la présente ligne directrice.

Période pour les contre-essais: Période pendant laquelle on peut considérer que la substance médicamenteuse demeure conforme à ses spécifications et peut, par conséquent, continuer à être utilisée dans la fabrication d'un produit médicamenteux donné, à condition que l'entreposage soit conforme aux conditions spécifiées. Après cette période, un lot de substance médicamenteuse 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 de substance médicamenteuse 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 issues de la biotechnologie ou des substances biologiques, qui sont labiles, ainsi que pour certains antibiotiques, il est plus approprié d'établir une durée d'entreposage qu'une période pour les contre-essais.

Produit médicamenteux: Forme posologique dans l'emballage immédiat final prévu pour la commercialisation.

Spécifications (relâche): Combinaison de tests physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques et de limites qui permettent de déterminer le caractère adéquat d'un produit médicamenteux au moment de sa relâche.

Spécifications (stabilité): Combinaison de tests physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques et de limites 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 la durée d'entreposage.

Spécifications: Voir les lignes directrices Q6A et Q6B.

Substance médicamenteuse: Ingrédient actif non encore formulé, mais qui pourra l'être par la suite avec des excipients pour donner la forme posologique.

Température cinétique moyenne: Un degré de température calculée 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. Elle est plus élevée que la moyenne arithmétique de la température et tient compte de l'équation d'Arrhénius.

Lorsqu'on établit la température cinétique moyenne pour une période donnée, on peut utiliser la formule de J.D. Haynes (J. Pharm. Sci. 60 :927-929, 1971).

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 ligne directrice. 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 fabricant 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.

Zones climatiques: Division du monde en quatre zones fondées sur les conditions climatiques annuelles dominantes. Cette division est établie d'après une notion élaborée par W. Grimm (Drugs Made in Germany, 28:196-202, 1985 et 29:39-47, 1986).

4. RÉFÉRENCES

- ICH Q1B:* "Essais de stabilité: Essais de photostabilité des nouveaux produits et substances médicamenteuses"
- ICH Q1C:* "Essais de stabilité: Exigences relatives aux nouvelles formes posologiques"
- ICH Q3A:* "Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses"
- ICH Q3B:* "Présence d'impuretés dans les nouveaux produits"
- ICH Q5C:* "Qualité des produits issus de la biotechnologie: Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie"
- ICH Q6A:* "Spécifications: Procédures d'essai et critères d'acceptation des nouvelles substances et des nouveaux produits médicamenteux: substances"
- ICH Q6B:* "Spécifications: Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie"