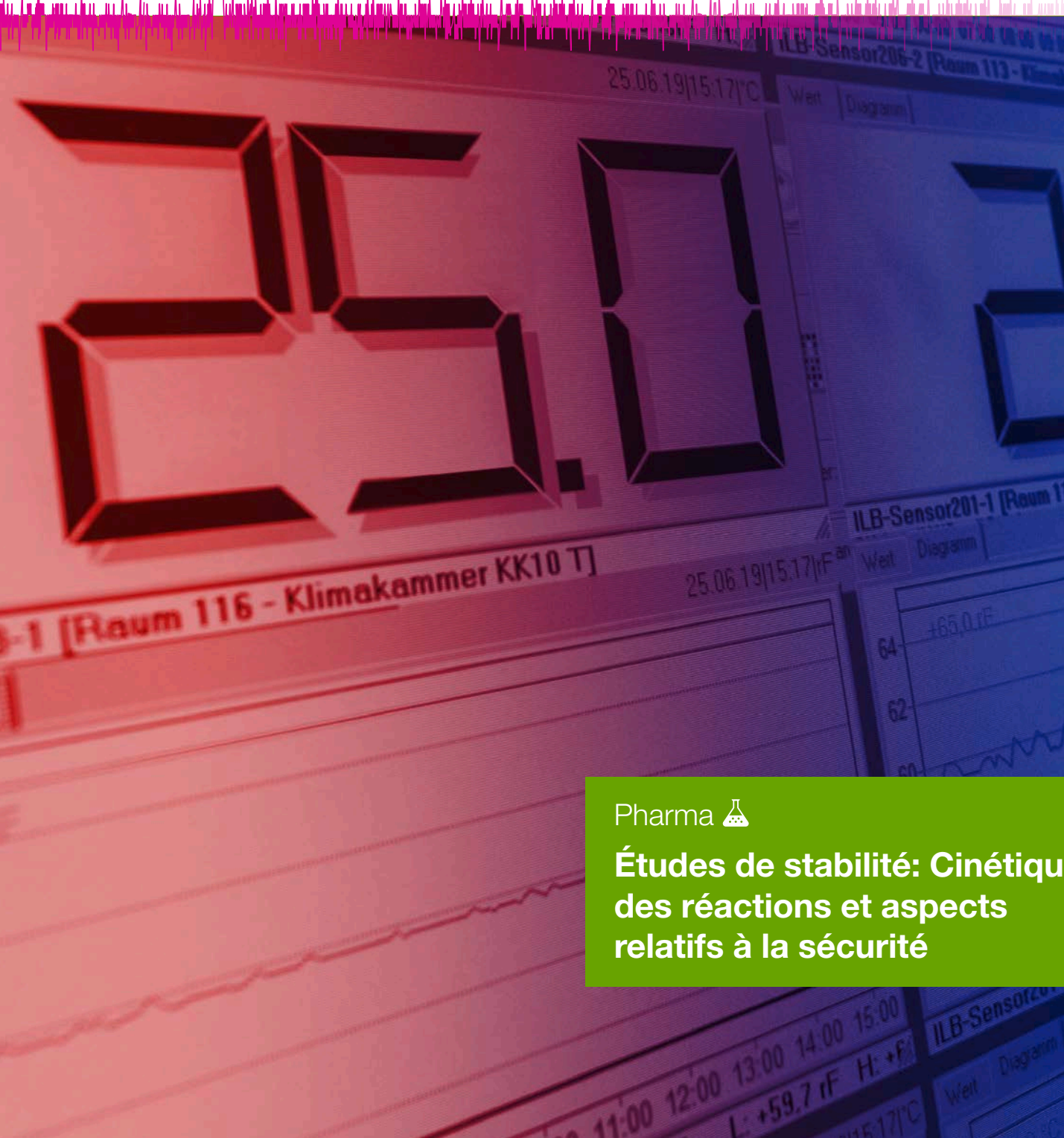


**INTERLABOR
BELP AG**

ANALYTICS

N° 2
Septembre 2019



Pharma 

**Études de stabilité: Cinétique
des réactions et aspects
relatifs à la sécurité**

Études de stabilité: Cinétique des réactions et aspects relatifs à la sécurité

Autor: Bernhard Burn

Pour beaucoup de personnes, le fait de composer soigneusement la trousse à pharmacie fait partie des préparatifs des vacances d'été. Ce faisant, on se pose souvent la question de savoir si la qualité des médicaments souffre du „stress du voyage” causé par une humidité de l'air élevée ou des températures tropicales et si cela affecte la durée de conservation des produits. Ce sont des réflexions très similaires dont les fabricants de médicaments tiennent compte lors du développement de médicaments dans le cadre des études de stabilité.

Conditions cadres réglementaires

L'objectif général d'une étude de stabilité consiste à déterminer la durée de conservation d'un médicament sur la base de données expérimentales et de fixer une date de péremption. Les étapes nécessaires sont représentées au schéma 1.

Les conditions cadres réglementaires pour la collecte de données de stabilité sont fixées par les directives de qualité Q1A - Q1E de l'ICH (International Conference of Harmonization). Ainsi, on définit par exemple pour les zones climatiques I et II (entre autres Amérique du Nord, Japon, Europe) ainsi que III, IVa et IVb (entre autres une grande partie des pays asiatiques et africains) les conditions de stockage représentatives en matière de température et d'humidité de l'air¹:

- Conditions zones climatiques I & II: 25°C/60% HR
- Conditions zones climatiques III, IVa, IVb: 30°C/75% HR

En fonction de la situation en termes de données et de l'utilisation prévue (première autorisation, étude de suivi, développement de produit ou simulation de transport), la durée des études de stabilité varie entre quelques semaines et plusieurs années².

Cinétique des réactions

Il faut apporter un soin particulier à la conception d'études de stabilité pour des produits contenant des principes actifs à durée de conservation limitée ou qui nécessitent des dispositions de sécurité importantes. Le principe actif phénylbutazone utilisé comme antirhumatismal en médecine vétérinaire est un bon exemple du premier cas de figure 2.

1 étapes du processus de la conception et la réalisation d'une étude de stabilité.

1. Étape

Définition des spécifications

En ce qui concerne la qualité microbiologique, physique et chimique des produits (par exemple teneur en substance active, produits de dégradation, nombre total de bactéries, valeur pH)



2. Étape

Détermination des méthodes analytiques de contrôle de la qualité des produits

Développement et/ou validation ou vérification de méthodes analytiques appropriées. (par exemple méthodes CLHP ou CG pour la détermination de la teneur en substances actives).



3. Étape

Détermination du cadre

En fonction des zones climatiques pertinentes pour le produit et des données disponibles, les conditions de stockage, la durée de stockage, les intervalles entre les analyses, la sélection des lots et le système de contenant/scellage sont déterminés.



4. Étape

Mise en œuvre de l'étude de stabilité

Stockage et analyse des échantillons aux moments spécifiés à l'étape 3.

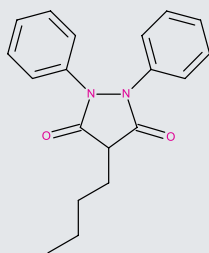


5. Étape

Évaluation des données sur la stabilité

Détermination de la durée de conservation et de la date de péremption sur la base des données obtenues.

2 structure chimique de phénylbutazone.



On sait que les réactions chimiques dépendent de la température et que, selon l'équation d'Arrhenius, cette dépendance n'est pas linéaire:

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_A}{R \cdot T}}$$

Sur la base de l'équation d'Arrhenius et grâce à la réalisation d'études de stabilité en présence de différentes températures, il est possible de déterminer la cinétique des réactions et d'acquies une compréhension approfondie des réactions de décomposition qui ont lieu dans la préparation concernée. De plus, les données acquises ainsi permettent une détermination fiable de la température de stockage et de la durée de conservation en question. Le graphique 3 représente la teneur en phénylbutazone d'une préparation semi-solide en fonction du temps et de la température de stockage.

Les données montrent une réaction de décomposition d'ordre zéro, pour laquelle il faut veiller à ce que les différentes concentrations de départ soient comparables et tenir compte du fait que les parts des produits de décom-

position sont probablement relativement faibles. En règle générale, les vitesses des réactions dépendent de la concentration des substances en réaction et augmentent simultanément (mot-clé théorie des collisions). Dans l'exemple concret, les éventuelles dépendances des concentrations de départ des produits de départ, qui entraîneraient des ordres de réaction plus élevés, sont négligeables. Les données déterminées par expérimentation permettent de réaliser un calcul approximatif des constantes de vitesse de la réaction de décomposition en fonction de la température (tableau 1).

Cette base de données permet de déterminer la durée de conservation de la préparation en présence de différentes températures de stockage, sachant qu'il ne faut pas perdre de vue que la teneur en principe actif n'est pas le seul facteur limitant. Dans l'exemple concret, on pourrait par exemple définir une durée de conservation de 24 mois à 5 °C et de 12 mois à 25 °C. De plus, les résultats mesurés sont utilisables pour développer un plan d'urgence en cas de défaillance d'une chambre climatique ou d'une rupture de la chaîne du froid, par exemple durant le transport.

Aspects relatifs à la sécurité

Outre les principes actifs à durée de conservation limitée, un autre point critique des études de stabilité n'est pas à sous-estimer, à savoir l'entreposage de substances ou préparations dangereuses qui contiennent notamment des composants très volatiles et inflammables. Dans de tels cas, il faut prendre des mesures particulières sur la base d'une analyse des risques (p. ex. AMDEC) afin de réduire au minimum le risque de mise en danger pour l'homme et l'entreprise (tableau 2).

3 teneur en phénylbutazone en % de la valeur attendue.

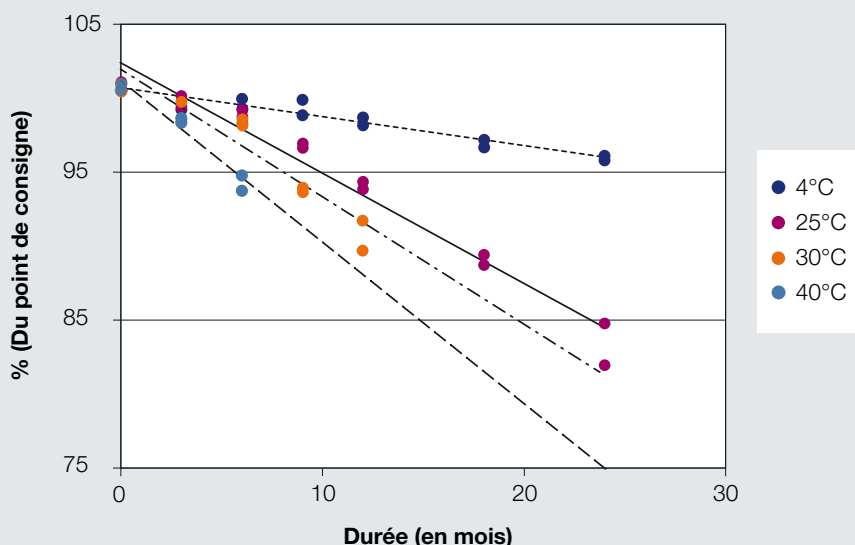


tableau 1: constantes de vitesse (équation d'Arrhenius) en fonction de la température.

Température	Température	1/Temp.	k (pente)	ln k
°C	K		Réaction à une commande nulle	
4	277	0.00361011	0.1945	-1.63732312
25	298	0.0033557	0.7449	-0.2945053
30	303	0.00330033	0.8617	-0.1488481
40	313	0.00319489	1.0917	0.08773611

tableau 2: Aperçu des dangers et des mesures possibles de réduction des risques.

Risques	Mesure
<ul style="list-style-type: none"> - formation d'une atmosphère explosive par des gaz propulseurs (p.ex. bombes aérosol) - risque d'asphyxie causé par des gaz propulseurs (p. ex. bombes aérosol) - formation de mélanges vapeur-air inflammables par des solvants (facilement) combustibles 	<ul style="list-style-type: none"> - utilisation d'unités d'emballage vérifiées (réceptif hermétique) - capteurs de gaz pour des gaz et vapeurs inflammables (p. ex. détecteur de gaz à infrarouge) - mesures de surveillance (p. ex. perte de masse) - éviter les sources d'ignition près du sol (p. ex. interrupteurs électriques, sources de courant)

Conclusions

La conception et la réalisation d'études de stabilité requiert aussi bien des connaissances détaillées des produits que le savoir-faire analytique et réglementaire indispensable. De plus, il faut disposer de locaux présentant les conditions appropriées en termes de température et d'humidité ainsi que de systèmes de sécurité adéquats. □

Références

1. <https://www.pharmaguideline.com/2010/12/different-climatic-zones-for-stability.html>
2. *Stabilitätsprüfung in der Pharmazie*, Wolfgang Grimm et al., 3. Auflage 2011, Editio Cantor-Verlag.

À propos de l'auteur



Bernhard Burn
Directeur général
Interlabor Belp AG

INTERLABOR BELP AG



Interlabor Belp AG

Aemmenmattstrasse 16
3123 Belp, Suisse
Tél. +41 (0)31 818 77 77
Fax +41 (0)31 818 77 78
www.interlabor.ch
info@interlabor.ch

Heures d'ouverture

Du lundi au vendredi
07.30 – 12.00 heures
13.30 – 17.00 heures