

Stabilité des médicaments :

Définition et études de stabilité



COURS DES - Nancy

Elise d'Huart – Pharmacien Assistant – CHRU Nancy
22 septembre 2020

PLAN

A propos de la stabilité médicamenteuse

Pourquoi réaliser des études de stabilité ?

Où trouver des données de stabilité ?

Comment réaliser une étude de stabilité ?

Concept de Dose-Banding

A propos de la stabilité médicamenteuse

Quelques définitions :

« Stability is defined as not less than 90% of the initial drug concentration remaining in the solution » (FDA, 2008)

*« The ability of an active ingredient or a drug product to retain its properties within specified limits throughout its shelf-life. (the **chemical**, **physical**, **microbiological** and **biopharmaceutical** aspects of stability must be considered). »*

Quelques définitions : **ICH Q1A**

In general, “significant change” for a drug product is defined as:

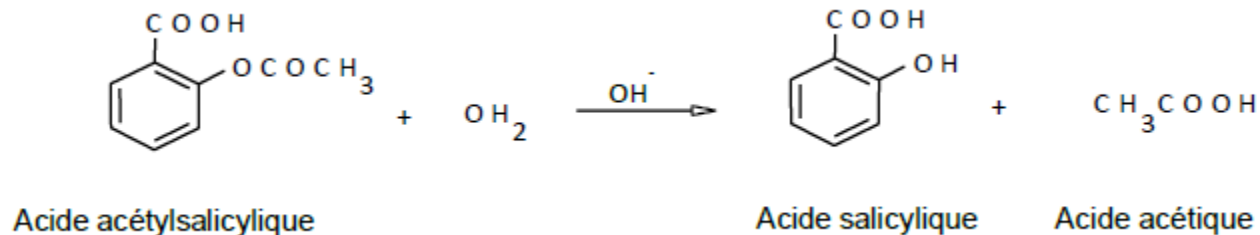
1. A 5% change in assay from its initial value; or failure to meet the acceptance criteria for potency when using biological or immunological procedures;
2. Any degradation product's exceeding its acceptance criterion;
3. Failure to meet the acceptance criteria for appearance, physical attributes, and functionality test (e.g., color, phase separation, resuspendibility, caking, hardness, dose delivery per actuation); however, some changes in physical attributes (e.g., softening of suppositories, melting of creams) may be expected under accelerated conditions;

and, as appropriate for the dosage form:

4. Failure to meet the acceptance criterion for pH; or
5. Failure to meet the acceptance criteria for dissolution for 12 dosage units.

Les modalités de dégradation d'une molécule :

- Hydrolyse
- Oxydation
- Photolyse
- Racémisation



Les paramètres pouvant **influencer la stabilité** :

- Concentrations en principe actif
- Solvant de dilution
- Température
- Lumière
- Matériel de prélèvement ou d'administration
- Contenant : interaction contenant-contenu

Interactions contenant - contenu

| Adsorption | Absorption | Perméation | Relargage |
|------------|------------|------------|-----------|
|------------|------------|------------|-----------|

= **phénomène de surface** : interaction entre la **surface** (et elle seule) et les **molécules** du soluté et/ou du solvant.

- Couche mono-moléculaire
- Cinétique très rapide
- Température dépendant
- Phénomène de saturation

Interactions contenant - contenu

| Adsorption | Absorption | Perméation | Relargage |
|------------|------------|------------|-----------|
|------------|------------|------------|-----------|

- La quantité adsorbée sur le solide dépend
 - De la surface de contact liquide/solide
 - De l’affinité moléculaire liquide/solide
 - Des facteurs affectant cette affinité
 - Structure moléculaire
 - pH
 - Ionisation
- La quantité adsorbée est indépendante de la durée.
- Adsorption sur :
 - Verre (très rare)
 - PVC (carmustine, NP)
 - EVA

Interactions contenant - contenu

Adsorption

Absorption

Perméation

Relargage

= la molécule **pénètre dans le plastique** sans phénomène de saturation

- Pas d'exemple en cancérologie
- Exemple de **benzodiazépines** souvent utilisée en adjuvant des chimiothérapies
 - Clonazépam (Rivotril®)
 - Diazépam (Valium®)

Interactions contenant - contenu

Adsorption

Absorption

Perméation

Relargage

= molécule traverse le plastique et **s'évapore**

- Cas de la trinitrine et du PVC

Cas du DEHP

Formule du **Polyvinyl chlorure** plastifié (PVC)

- Composition
 - Polychlorure de vinyl (PVC) (min 55%)
 - Diéthylhexylphtalate (DEHP) (max 40%)
 - Octanoate de zinc (max 1%)
 - Stéarate de calcium (Zn) (max 1%)
 - Huile de soja époxydée ou huile de lin époxydée (max 10%)
 - Colorant (Bleu outremer)

Interactions contenant - contenu

Adsorption

Absorption

Perméation

Relargage

- **Relargage de DEHP du à la présence**
 - d'agents huileux (Cremophor[®])
 - Taxol[®] et génériques (paclitaxel)
 - (Sandimum[®])
 - de tensioactifs (polysorbate 80)
 - Vépéside[®] et génériques (étoposide)
 - Taxotère[®] et génériques (docétaxel)
 - Jevtana[®] (cabazitaxel)
 - Torisel[®] (temsirolimus)

Interactions contenant - contenu

Adsorption

Absorption

Perméation

Relargage

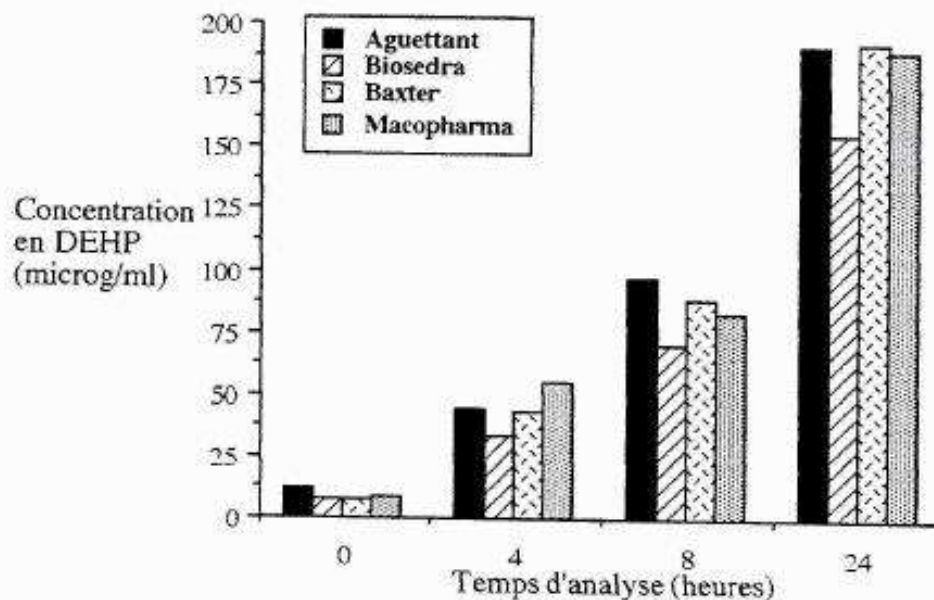


Figure 16. Concentration de DEHP dans des solutions de Véhem® à 0,5 mg/ml en poches PVC de NaCl 0,9% de différents fabricants sur 24 heures

Interactions contenant - contenu

Adsorption

Absorption

Perméation

Relargage

- **Autres types de relargage**
 - Caprolactam et Viaflo®
 - Substances provenant des joints d'élastomère sur les seringues
 - Etc.

Pourquoi réaliser des études de stabilité ?

Stabilité et textes réglementaires

- Bonnes Pratiques de Préparation (*décembre 2007*)
 - Chapitre 1 : Préparations : « La date limite d' utilisation des préparations terminées est fixée à la suite d ' **études bibliographiques** et/ou d ' **essais de stabilité** »
 - Chapitre 2 : Contrôles - 2-2 Exigences fondamentales : « [...] le pharmacien a d'autres attributions telles que [...] **le contrôle de la stabilité des produits** »

Pour répondre aux besoins hospitaliers (1/3)

- Préparation à l'avance
 - Ex : Cytarabine
- Préparations à l'avance et en série (**Dose Banding**)
 - Gain de temps pour la préparation
 - Diminution des pertes de médicaments → réattribution
 - Contrôle qualité (meilleure sécurité pour les patients)
- Solvants inhabituels
 - Melphalan et NaCl 3%
 - Solutés de dialyse péritonéale

Ex : oxaliplatine, paclitaxel, mitomycine

Pour répondre aux besoins hospitaliers (2/3)

- Stabilité à température corporelle ou supérieure (CHIP)
- Concentrations élevées
 - USI
- Mélange de plusieurs principes actifs
 - Ex : VAD : perfusion sur 4 jours
- Préparation utilisant un comprimé écrasé et mis en suspension ou en sirop (pédiatrie)
 - Ex : temozolomide

Pour répondre aux besoins hospitaliers (3/3)

- Aspect financier (Ex : Bortézomib)



1 flacon 3,5 mg : 1065 €

SC = 1,7 m²

Dose = 1,3 mg/m² = 2,2 mg

1 cycle = 4 injections

- 4 flacons = 1065 x 4 = 4260 €

- Réutilisation flacons = 2700 €

GAIN = 1560 euros

Pourquoi réaliser des études de stabilité?

Les informations des fabricants sont :

- Limitées, non adaptées aux besoins hospitaliers
- Argument marketing

Exemples :

- 1) Taxol[®] (27 h) et génériques (28 j)
- 2) Mabthera[®] (24 h) et biosimilaires (28 j)

DE GRUYTER Pharm. Technol. Hosp. Pharm. 2017; 2(4): 143–144

Guest Editorial

Jean Vigneron*

Stability Studies: A Scientific Mission of the Hospital Pharmacist

<https://doi.org/10.1515/pthp-2017-0032>

The preparation of medications is a fundamental part of the pharmacist's profession. Today, hospital pharmacists prepare mainly sterile products i. e. anticancer drugs, antibiotics, medications for intensive care units in Centralized Intravenous Additive Services (CIVAS), eye-drops or parenteral nutrition especially for pediatrics. Oral solutions are prepared for patients who have difficulties to swallow such as pediatric or elderly patients. The more traditional preparations (such as capsules or unguents) are still carried out but today represent a small part of the activity of pharmacotechnics.

- dilutions of antibiotics in unusual solvents such as peritoneal dialysis solutions,
- anticancer drugs at elevated temperatures for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy,
- leaching of plasticizers into the solutions from containers. Diethylhexylphthalate (DEHP) is a well-known example of potentially toxic additive used in polyvinyl chloride containers but other less known products can leach into the solution and be potentially harmful to the patient,
- etc.

However, stability studies performed by hospital

Review Article

European Journal of ONCOLOGY PHARMACY

OPEN

Stability studies in oncology

A marketing tool for pharmaceutical companies, a scientific mission for hospital pharmacists

Jean Vigneron, PharmD^a, Elise D'Huart, Pharm, Resident^{a, *}, Béatrice Demcré, PhD^{a, b}

Abstract:

Introduction: Hospital pharmacists, physicians, and nurses need stability information on the drugs used in their daily practice. The objectives of this work were to evaluate if the information given by pharmaceutical companies about the stability of reconstituted and diluted solutions in the field of oncology were sufficient in the daily practice of hospitals.

Methods: The first step was to establish a list of the main needs about stability data on the basis of the daily practice of hospital pharmacists. The second step was to search through information given by pharmaceutical companies and then to compare to hospital pharmacists' needs. The third step was to find information in the cases, in which pharmaceutical companies' information was not sufficient.

Results: The situation is different depending on the product. For originators, stability data given by pharmaceutical companies are often very limited, the goal being to obtain the marketing authorization. For generics or biosimilars, extended stability studies are carried out to conquer the market and are part of the marketing strategy.

A list of studies to fill the gap of companies' information was presented. Examples including bortezomib, rituximab, azacitidine, nivolumab, and some mixtures were presented. The importance of stability studies conducted in hospitals is emphasized.

Conclusion: Pharmaceutical companies perform stability studies for their products and for their own interest. In many cases, the results of these studies are insufficient and do not meet the need for information that hospital pharmacists are looking for. Conducting stability studies by hospital pharmacy teams should be encouraged.

Abbreviation: SmPC = Summary of Product Characteristics.

Keywords: anticancer drugs, marketing, stability

Où trouver des données de stabilité ?

Où trouver des données de stabilité ?

➤ Les publications internationales

- *European Journal of Hospital Pharmacy (EJHP)*
- *International Journal of Pharm Compounding*
- *Am J Health Syst-Pharm*
- *Ann Pharm Fr, etc.*

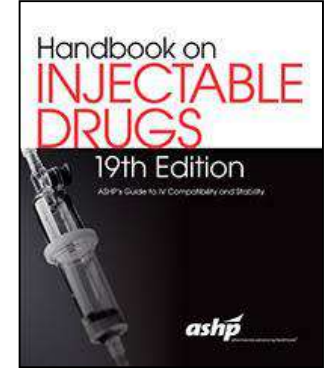


Où trouver des données de stabilité ?

➤ Les bases de données

① Trissel's handbook on injectable drugs®

- 365 monographies
- Plus de 3000 références



② King Guide to parenteral admixtures®

- Plus de 500 monographies
- Plus de 2600 références

③ « Stabilité des médicaments injectables en perfusion »

- Hecq Jean Daniel
- Clé USB, actualisé chaque année

④ STABILIS® www.stabilis.org

Où trouver des données de stabilité ?

➤ Précautions

- Extrapolation des données de la littérature

→ comparer vos besoins aux données de stabilité existantes

1. Composition

Excipients identiques ou différents ?

2. Contenant (PVC ou non-PVC)

poche en PVC >> poches en polyoléfine (PO)

~~poches en PO >> poches en PVC~~

3. Solvant

NaCl 0,9% : pH=6-6,5

Glucose 5% : pH=4-4,5



Où trouver des données de stabilité ?

➤ Précautions

- Extrapolation des données de la littérature

4. Concentration



Stabilité à 1 mg/mL et 10 mg/mL
demontrée

Mais à 5 mg/mL ?

5. Conditions de conservation

- Température
 - A l'abri de la lumière
-
- Attention à la qualité rédactionnelle, défauts analytiques, aux informations insuffisantes sur l'étude.

Où trouver des données de stabilité ?

« Users of the Handbook information should always keep in mind that the information in the Handbook must be used as **a tool and a guide** to the research that has been conducted and published. It is **not a replacement** for thoughtfully considered **professional judgment**. »

Trissel LA in "Handbook on injectable drugs"

Comment réaliser une étude de stabilité ?

Comment réaliser une étude de stabilité ?

A PROPOS DES MOLECULES « CLASSIQUES »

STABILITE PHYSIQUE

- Examen visuel (particules, couleur, formation de gaz)
- Examen subvisuel (turbidimétrie, comptage particulaire, microscope optique)

STABILITE CHIMIQUE

- Choix de la méthode
- Validation de la méthode

A PROPOS DES MOLECULES BIOLOGIQUES

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE PHYSIQUE : Examen visuel

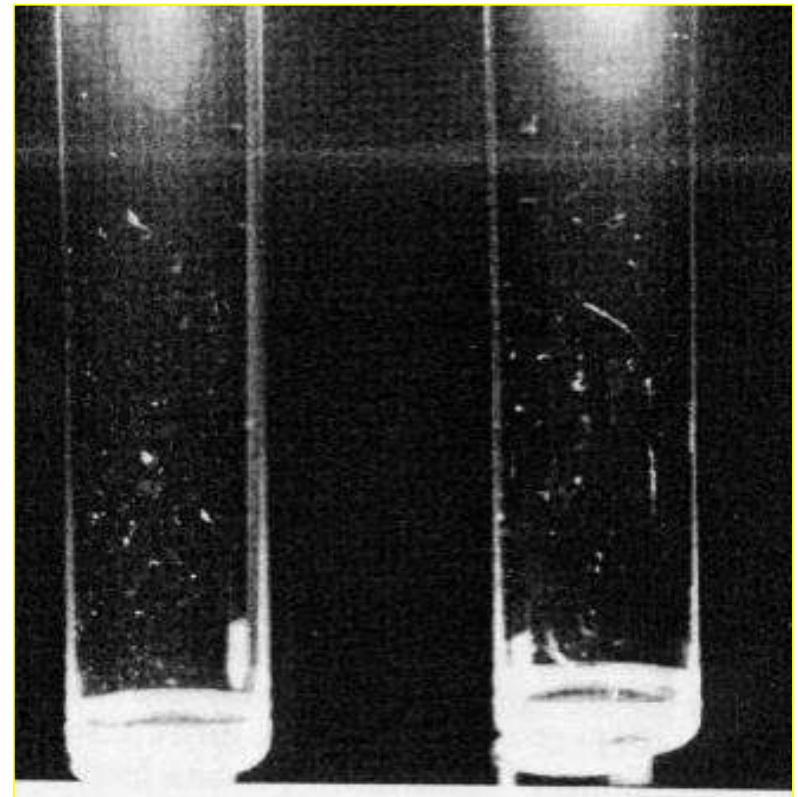
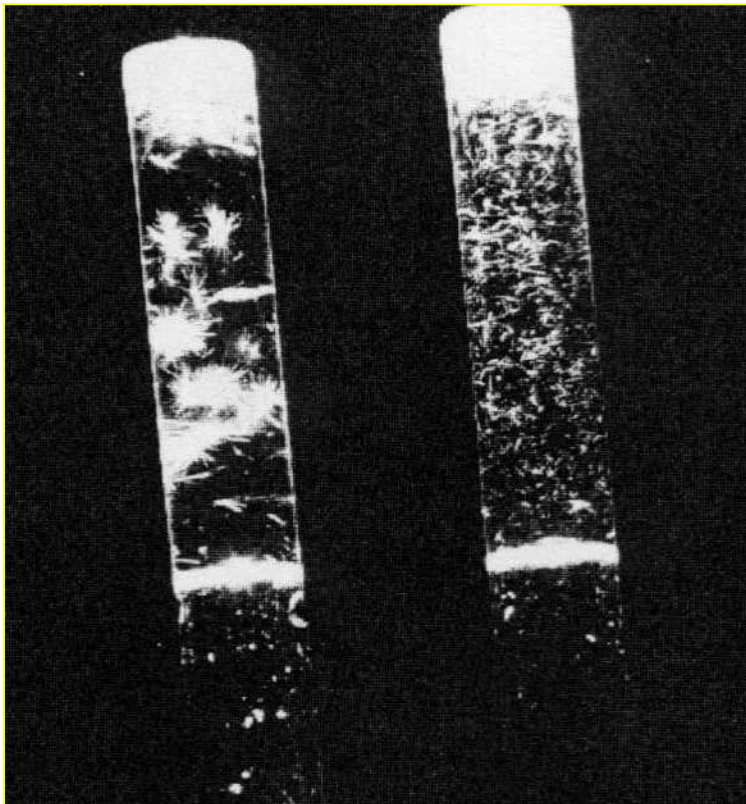
1- Recherche de particules (Ph Eur .9.20)



Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE PHYSIQUE : Examen visuel

1- Recherche de particules (Ph Eur .9.20)



Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE PHYSIQUE : Examen visuel

- **Exemple** : Etoposide – 2-8°C – NaCl 0,9% - 1,75 mg/mL

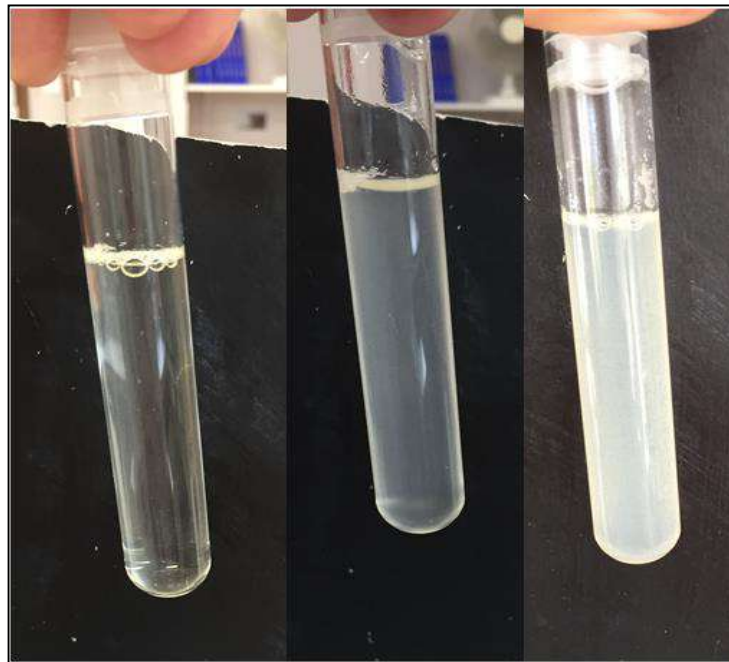


Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE PHYSIQUE : Examen visuel

- Exemple :

Amoxicilline 20,83 mg/mL + Vancomycine 31,25 mg/mL (5:5)



Après
mélange

5 min

30 min

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE PHYSIQUE : Examen visuel

La couleur

- Examen à l'œil nu
- Spectrophotométrie (Beer Lambert)
- Pharmacopée Européenne :

« Degré de coloration des liquides »

Interprétation du changement quelquefois difficile

- Couleur quelquefois soumise à des variations in Trissel's Handbook « colorless to slightly yellow »
- Changement de couleur sans modification du dosage (aciclovir, amikacine, papavérine ...)

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE PHYSIQUE : Examen visuel

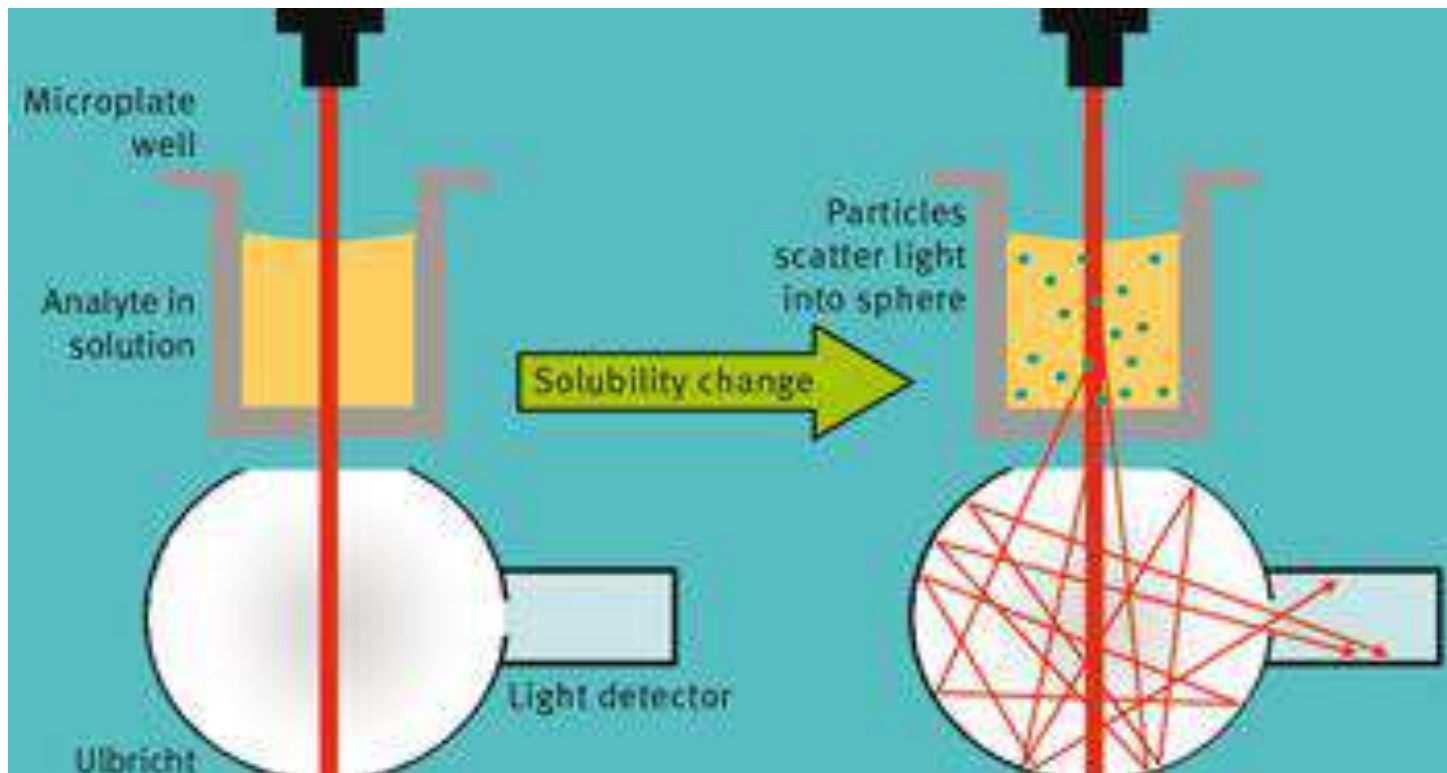
- Examen visuel : 3- la recherche de bulles gazeuses

→ observée quelquefois dans les études de mélanges médicamenteux 2 à 2 (**perfusion en Y**).

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE PHYSIQUE : Examen subvisuel

- Ph Eur « Limpidité et degré d'opalescence des liquides »



Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE PHYSIQUE : Examen subvisuel

- Pharmacopée européenne
Ph Eur 2.9.19
 - Méthode 1 : compteur de particule
 - Méthode 2 : microscope
- Ph Eur 2.9.31 : Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser
- **Attention** : à conserver dans une hotte à flux laminaire



Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : choix de la méthode

- Utilisation d'une méthode séparative capable de séparer le médicament de ses produits de dégradation et de ses excipients
 - **HPLC (High Performance Liquid Chromatography)**
 - HPCE (High Performance Capillary Electrophoresis)
 - CCM ou TLC (Thin Layer Chromatography)
 - HPTLC (High Performance Thin Layer chromatography)
 - CPG
- Les méthodes non séparatives sont à proscrire !! (spectrophotométrie UV)

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : choix de la méthode

A sample in pH 6.9 phosphate buffer was completely hydrolyzed with the aid of heat. The peak height of this sample indicated that for each unit loss in the peak height of I, there was a gain of approximately 2.3 units in the peak height of II. This information was used to determine the results from peak height of benzoylecgonine. The results so obtained were in excellent agreement with results determined using Eqn. 1.

The UV methods did not prove reliable. For example, after 13 days of storage, one sample showed a potency of 0% (Table 3) using HPLC method. The same sample gave 99.1 and 97.5% results using UV methods at 275 and 234 nm, respectively. Apparently, the molar absorption of benzoylecgonine at 275 and 234 nm is about the same as that of methyl benzoylecgonine (cocaine).

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : choix de la méthode

- Spectro UV à proscrire : exemple de la bendamustine

The stability of 0.20 and 0.30 mg/mL bendamustine solution for infusion has been studied by using UV spectrometry at 229 nm during 24 hours after storage at room temperature. The concentrations are given in the figure 1 and 2.

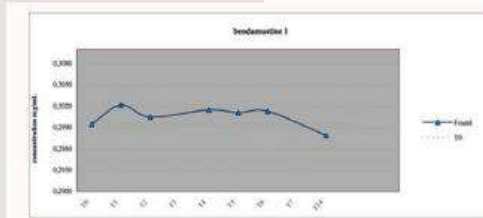


Figure 1 : Evolution of 0.3 mg/mL bendamustine concentration over 24 hours by using UV spectrometry at 229 nm.

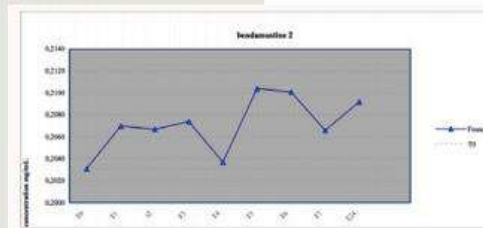


Figure 2 : Evolution of 0.2 mg/mL bendamustine concentration by using UV spectrometry at 229 nm.

The spectra of the bendamustine solution at T0 and T24 are given in the figures 3 and 4.

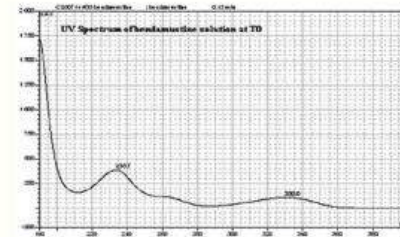


Fig 3

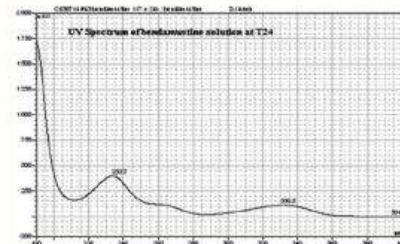


Fig 4

According to these results, what shelf life do you give to your bendamustine infusion ?

See the answer on the last page.

The stability must be analysed by using **a separative method** (ICH guidelines recommendations). By using High Performance Liquid Chromatography, degradation products can be seen on the chromatograms. The chromatogram of a freshly prepared solution and of a solution stored during 24 hours at room temperature are presented in figure 5 and 6

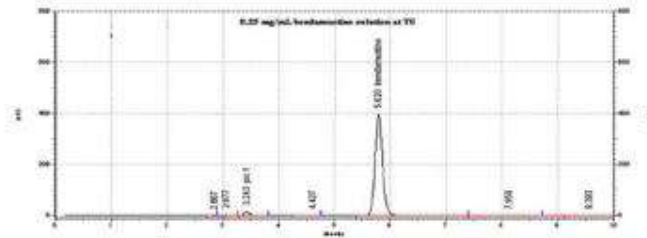


Figure 5 : Chromatogram of the freshly prepared 0.25 mg/mL bendamustine solution.

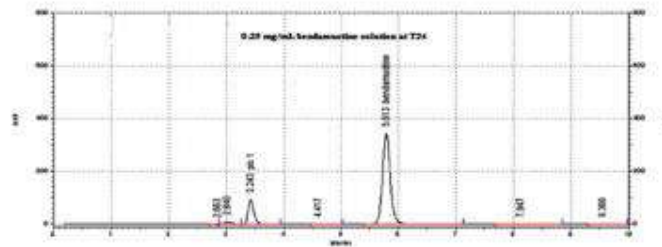


Figure 6 : Chromatogram of the 0.25 mg/mL bendamustine solution after 24 hours at room temperature.

The evolution of the concentration of bendamustine by measuring the area of the bendamustine peak is given by the figure 7.

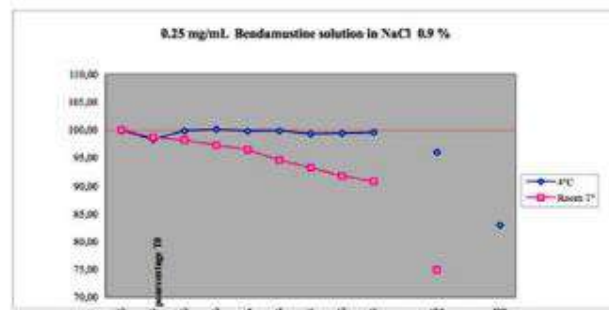


Figure 7 : Evolution of the 0.25 mg/mL bendamustine concentration by using HPLC over 24 hours
These results are totally different from the result obtained by using UV spectrometry.

The UV spectrometry is not a reliable method to perform stability studies.

Thanks to Nathalie Sobalak for her collaboration.

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : validation de la méthode

- La capacité indicatrice de stabilité ou « *stability indicating capability* »
- Linéarité
- Répétabilité
- Fidélité intermédiaire
- Méthodes complémentaires d'étude

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : validation de la méthode

Stability indicating capability

- Vérifier que la méthode séparative est capable de séparer la molécule
 - de ses produits de dégradation
 - de ses excipients
- **dégradation forcée**
 - Pas de règle générale
 - Adaptée à chaque molécule
 - Acide
 - Base
 - Oxydant
 - Lumière
 - Chaleur

DÉGRADATION ATTENDUE EN FONCTION DES COMPOSÉS

Hydrolyse : Les amides, esters, lactames, lactones

Oxydation : thiols, thioéthers

Photolyse : oléfines, dérivés halogénés aryliques, acides arylacétiques, composés avec groupements nitro aromatiques, N-oxydes

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : validation de la méthode

Stability indicating capability

*Pour la mise au point et la validation de méthodes de recherche d'impuretés et de dosage, il est souhaitable d'atteindre une dégradation correspondant à une **perte de l'ordre de 10% du principe actif**.*

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : validation de la méthode

Stability indicating capability

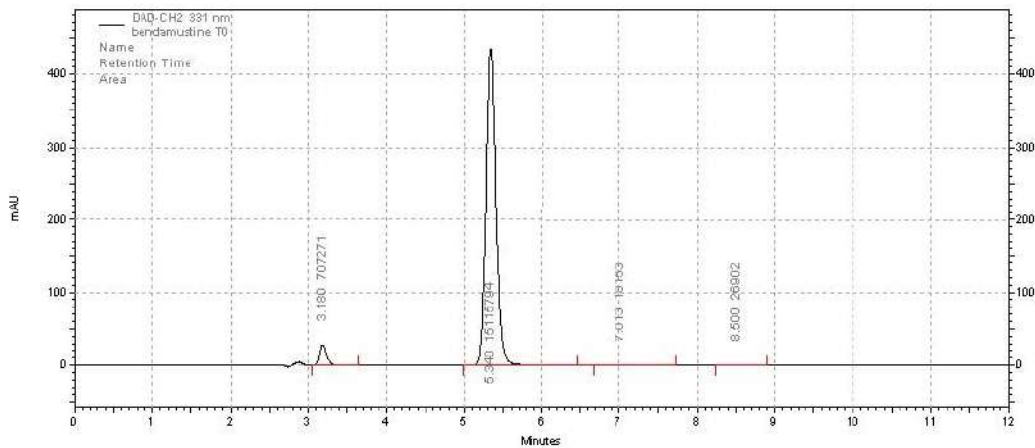
Etude de stress pour la validation des méthodes

- Dosage du principe actif
- Recherche de produits de dégradation
- Etude du bilan massique
- Vérification de la pureté du pic de principe actif

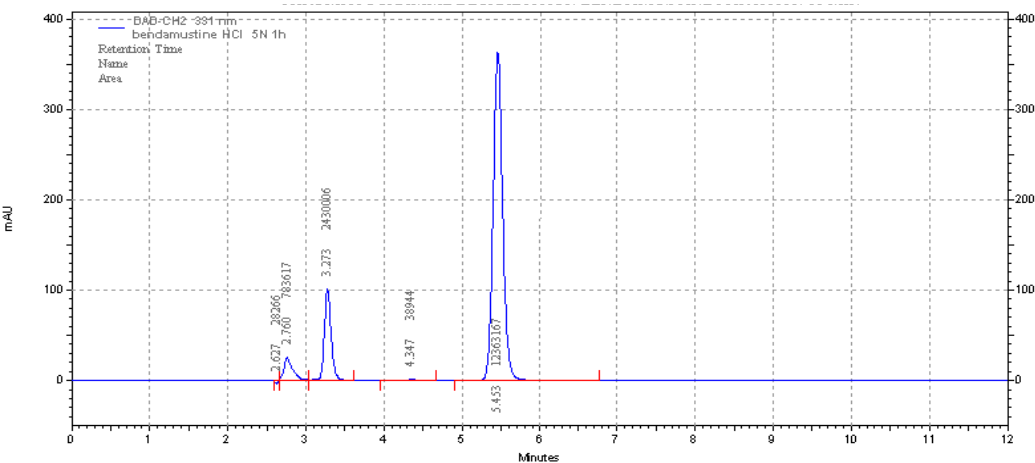
Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : validation de la méthode *Stability indicating capability*

CHROMATOGRAMME BENDAMUSTINE A 331 NM



Bendamustine non dégradée

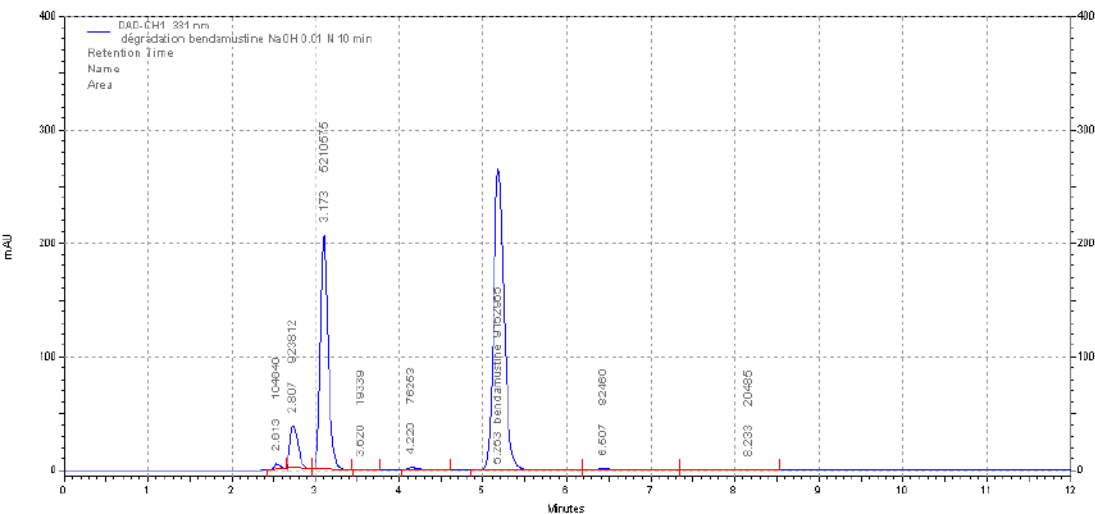


Bendamustine + HCl

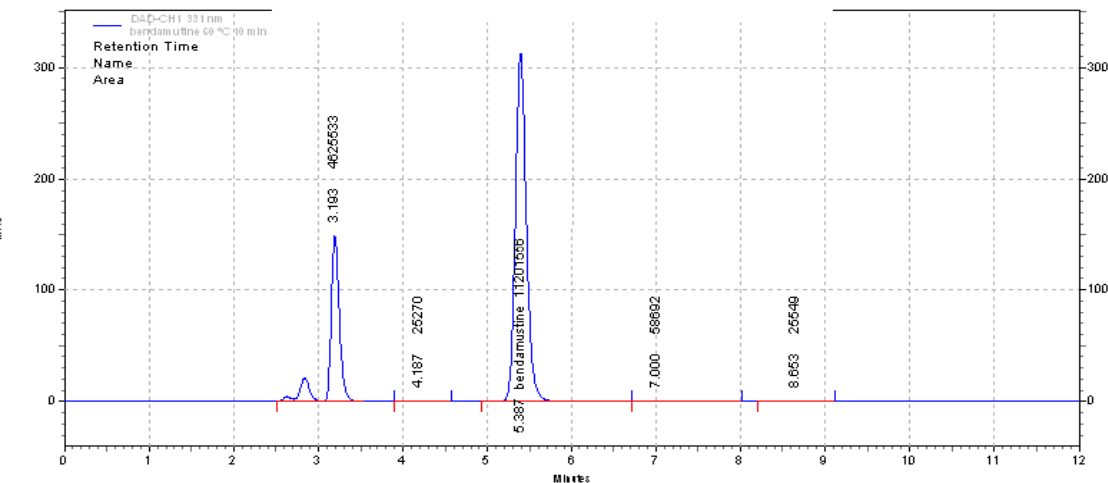
Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : validation de la méthode

Stability indicating capability



Bendamustine + NaOH 0,1M 30 min



Bendamustine 60° C 10 min

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : validation de la méthode

Stability indicating capability

- Bilan massique

| Relevé des aires des pics de dégradation Bendamustine | | | | | | | |
|---|-------------|---------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|------------------|
| 331 nm | | | | | | | |
| Pics | tr | tr relatif | sans dégradation | HCl 5N 1h | NaOH 0,01n 10 min | 60°C 10 min | UV 1h |
| 1 | 2,80 | -0,04 | 44 332 | 783 617 | 923 812 | 543 826 | 1 123 023 |
| hydrolysats 1 | 3,20 | 0,12 | 703 679 | 2 430 006 | 5 210 575 | 3 871 434 | 6 009 889 |
| 3 | 3,6 | 0,29 | | | 19 339 | 17 949 | |
| 4 | 3,7 | 0,33 | | | | 15 591 | |
| 5 | 4,2 | 0,53 | | | 76 253 | 41 782 | 425 508 |
| 6 | 4,35 | 0,59 | | 38 944 | | | |
| bendamustine | 5,34 | 1,00 | 15 115 794 | 12 363 167 | 9 152 965 | 11 224 125 | 9 885 595 |
| 8 | 6,8 | 1,60 | | | 82 460 | | 45 596 |
| 9 | 7,03 | 1,69 | 18 153 | | | 65 491 | |
| 10 | 8,20 | 2,17 | 26 902 | | 20 485 | | |
| 11 | 8,60 | 2,34 | | | | 25 275 | |
| non retenu | 2,90 | | | | | | |
| | | | | | | | |
| limite exclusion | 15377 | | | | | | |
| | | | | | | | |
| bilan massique | | | 15 908 860 | 15 615 734 | 15 485 889 | 15 780 198 | 17 489 611 |

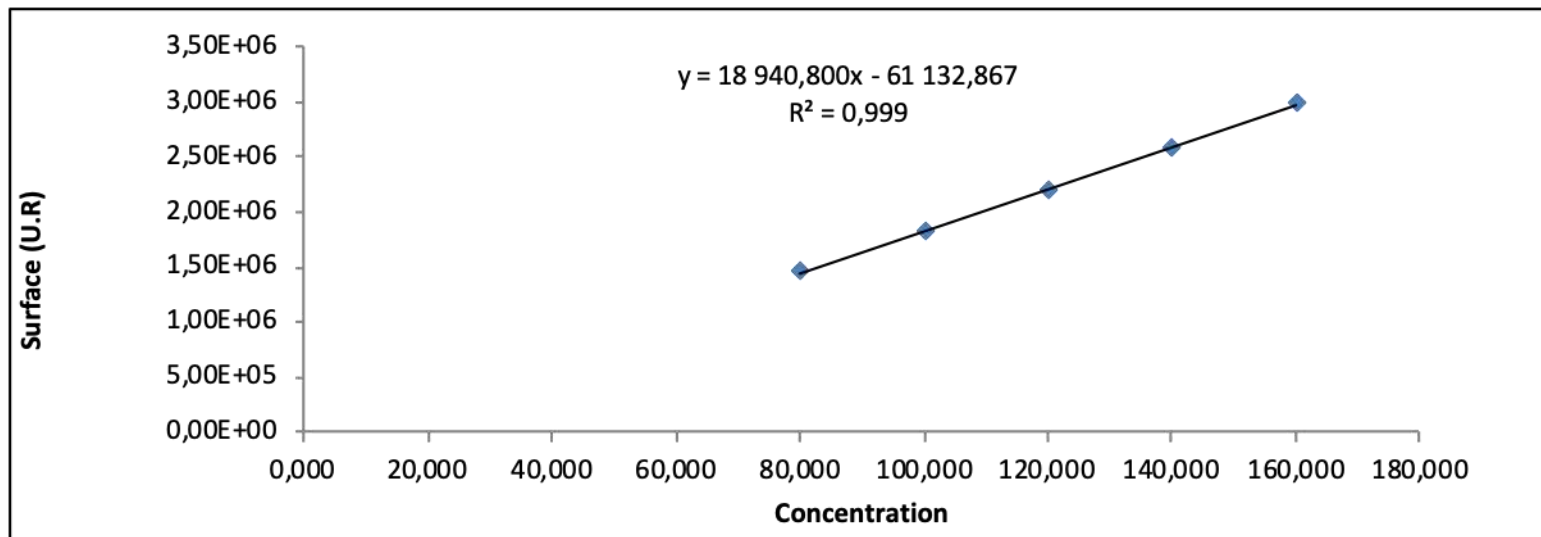
Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : validation de la méthode

Linéarité

- For the establishment of linearity, a minimum of 5 concentrations is recommended. Other approaches should be justified. (ICH Q2)
- Coefficient de détermination proche de 1

Ex : étude de stabilité sur la noradrénaline



Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : validation de la méthode

Répétabilité et fidélité intermédiaire

- 1x6 ou 3x3

| EAU PPI | | | | | | |
|-------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|
| R1 | J1 | | J2 | | J3 | |
| 0,150 mg/ml | aires | concentration | aires | concentration | aires | concentration |
| | | | | | | |
| r1 | 9479041 | 0,1492 | 9286787 | 0,1545 | 9330163 | 0,1546 |
| r2 | 9262637 | 0,1456 | 9205514 | 0,1532 | 9321469 | 0,1544 |
| r3 | 9364396 | 0,1473 | 9132334 | 0,1520 | 9246911 | 0,1532 |
| r4 | 9303915 | 0,1463 | 9241878 | 0,1538 | 9212893 | 0,1526 |
| r5 | 9305759 | 0,1463 | 9270923 | 0,1542 | 9147220 | 0,1516 |
| r6 | 9618515 | 0,1514 | 9187394 | 0,1529 | 9049366 | 0,1499 |
| | | | | | | |
| moyenne | | 0,1477 | | 0,1534 | | 0,1527 |
| min | | 0,1456 | | 0,1520 | | 0,1499 |
| max | | 0,1514 | | 0,1545 | | 0,1546 |
| ecart type | | 0,00221 | | 0,00092 | | 0,00178 |
| rsd % | | 1,50 | | 0,60 | | 1,16 |

Comment réaliser une étude de stabilité ?

Méthodes complémentaires d'étude

- Etude du pH
- Etude de l'osmolalité
- Etude de la granulométrie
- Etude de la viscosité
- Appréciation de l'odeur

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE MICROBIOLOGIQUE

- Intérêts pour les **formes non stériles orales** pour voir le niveau de contamination microbiologique ou l'efficacité des conservateurs après ouverture du flacon.

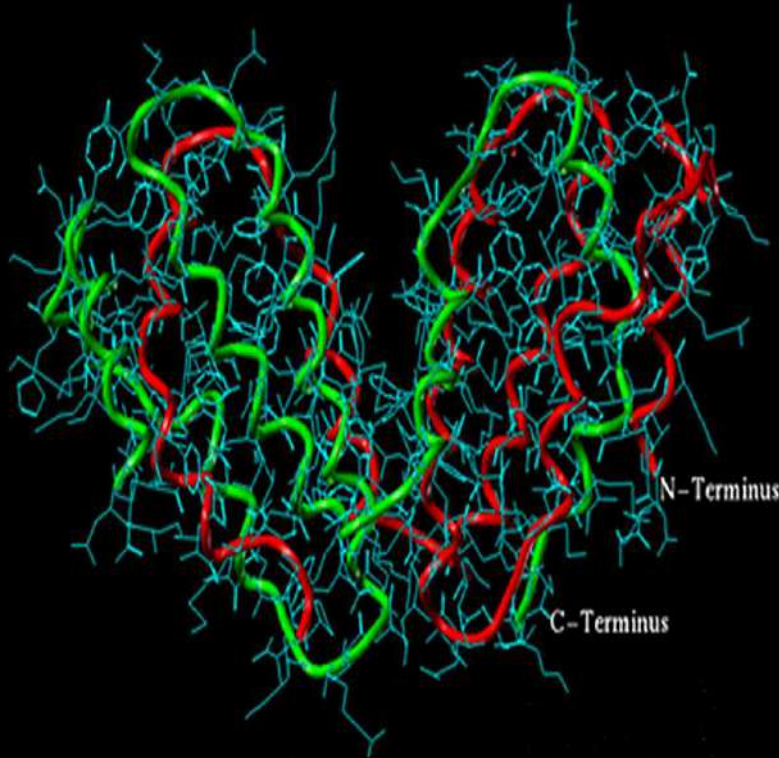
Comment réaliser une étude de stabilité ?

A propos des molécules biologiques

- Erythropoïétine, insuline, **anticorps monoclonaux** ...
- La stabilité ne peut être évaluée par une seule méthode
 - stabilité physique, chimique, biochimie, immunochimie, activité biologique
- ICH Q5C « Quality of biological products: Stability testing of Biotechnological/Biological Products »

Comment réaliser une étude de stabilité ?

A propos des molécules biologiques



Interferon beta : molecular weight
19.000

Biologics are
much bigger
and have a
much more
complicated
structure than
classical drugs



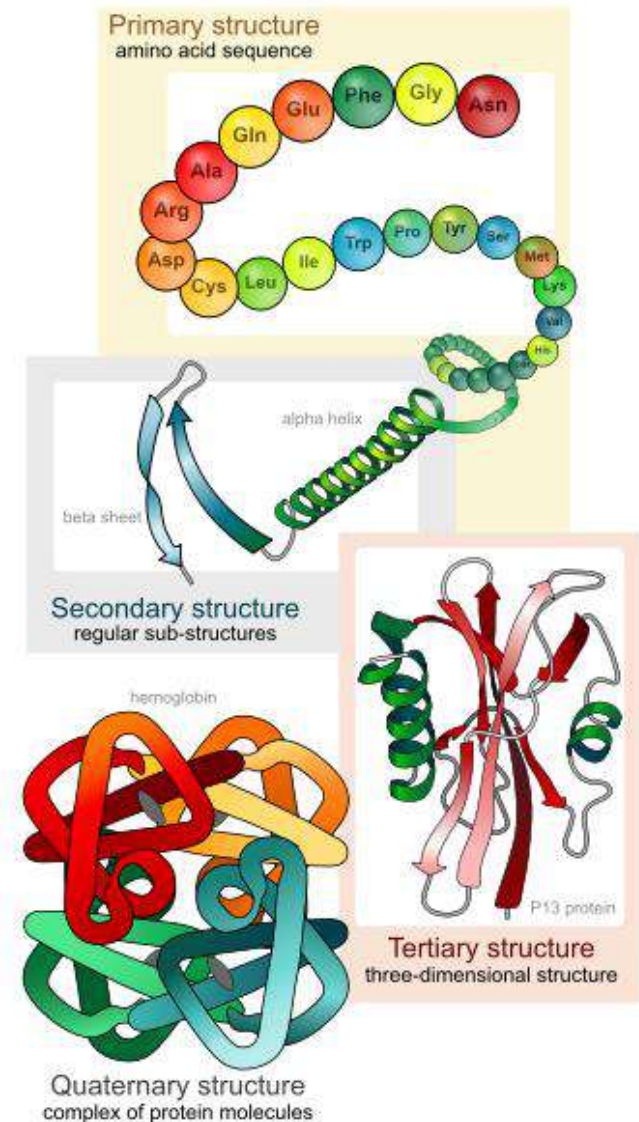
Aspirin
Molecular weight 180

Comment réaliser une étude de stabilité ?

A propos des molécules biologiques

Structure protéique

- structure primaire
- structure secondaire
- structure tertiaire
- structure quaternaire



Comment réaliser une étude de stabilité ?c

A propos des molécules biologiques

Physical stability

- Turbidity
- Dynamic Light Scattering (DLS)
- Size Exclusion Chromatography (SEC)
- Thermal denaturation curves

Chemical stability

- Peptide mapping (I° structure)
- IR spectrometry and 2nd derivative (II° structure)
- UV spectrometry and 2nd derivative UV (III °structure)
- Ionic chromatography or Cation Exchange Chromatography (CEX)

Pharmacological activity

- ELISA
- Protein's biological activity in vitro → bioassays

Comment réaliser une étude de stabilité ?c

A propos des molécules biologiques

European consensus conference



Minimum turbidimetry and SEC for physical stability



At least 3 separative methods such as CEX, SEC and peptide-mapping for chemical stability.



The study of biological activity



Normes internationales

Normes internationales

- ICH Guidelines : <http://www.ich.org>
 - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

| Quality Guidelines | | Previously coded: |
|---|---|-------------------|
| New Codification as per November 2005 (Click here for more details) | | |
| Stability | | |
| Q1A(R2) | Stability Testing of New Drug Substances and Products | |
| Q1B | Stability Testing : Photostability Testing of New Drug Substances and Products | |
| Q1C | Stability Testing for New Dosage Forms | |
| Q1D | Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products | |
| Q1E | Evaluation of Stability Data | |
| Q1F | Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV | |
| Analytical Validation | | |
| Q2(R1) | New title: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Previously: Text on Validation of Analytical Procedures | Q2A |
| | Validation of Analytical Procedures: Methodology (in Q2(R1)) | Q2B |
| Impurities | | |
| Q3A(R2) | Impurities in New Drug Substances | Q3A(R) |
| Q3B(R2) | Impurities in New Drug Products | Q3B(R) |
| Q3C(R3) | Impurities: Guideline for Residual Solvents | Q3C |

Annales Pharmaceutiques Françaises (2011) 69, 221–231



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



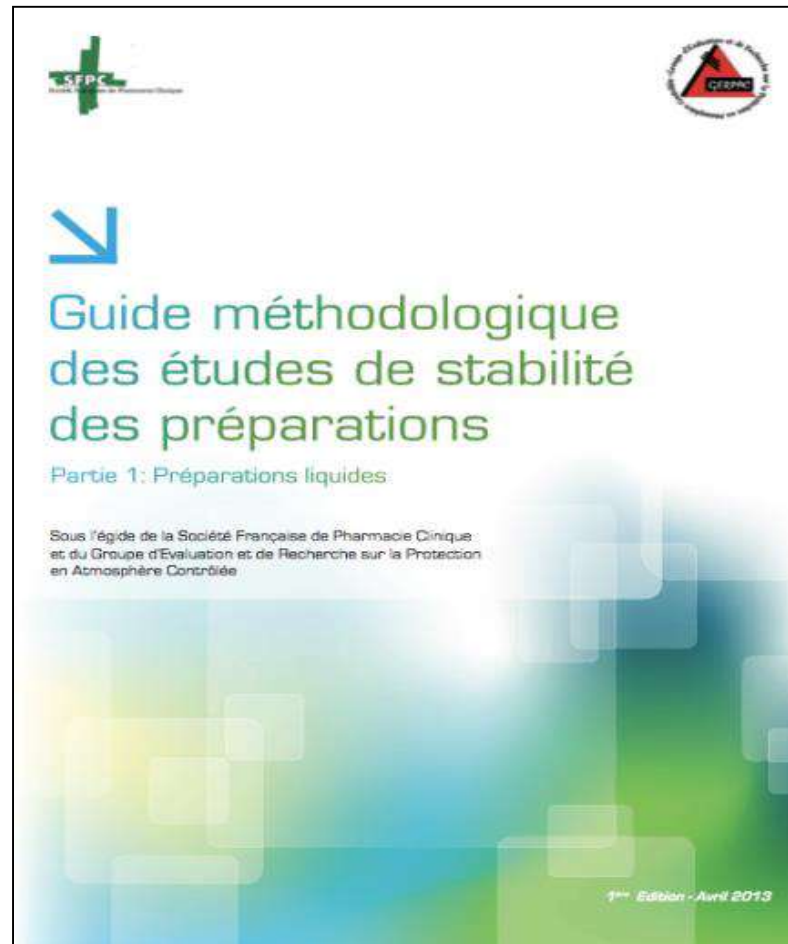
ORIGINAL ARTICLE

Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference[☆]

Recommandations pour les essais de stabilité pratique des médicaments anticancéreux : une conférence de consensus européenne

C. Bardin^{a,*}, A. Astier^b, A. Vulto^c, G. Sewell^d,
J. Vigneron^e, R. Trittler^f, M. Daouphars^g, M. Paul^b,
M. Trojaniak^h, F. Pinguetⁱ

Normes internationales



Normes internationales



INFOSTAB



Liste des molécules



Listes récapitulatives



Recherche d'incompatibilités



Tableau d'incompatibilités



Bibliographie



Equipes de recherche

Liens infostab - Liste des liens infostab (28)

Les liens concernent notamment les recommandations internationales ou de sociétés savantes sur les études de stabilité, les pharmacopées accessibles gratuitement, les sites d'autres bases de données .

Thème

Rechercher



Réinitialiser la recherche

Thème

Titre



Recommendations

ICH Guidelines

<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>



Bases de données

King Guide to Parenteral Admixtures

<http://www.kingguide.com/index.html>



Bases de données

Stabforum

Stability data for drugs admixed in Baxter devices. Free - Password required
<http://www.stabforum.com>



Bases de données

ConComp® Partner

The database is designed to provide information on the compatibility of i.v. drugs and/or their active ingredients with infusion solutions and the corresponding container materials. ConComp® presents information from the literature and from B/Braun laboratories.
<http://www.concomp-partner.com/home.jsf>



Pharmacies hospitalières

Pharmacy of University Hospital of Lausanne, Switzerland

The website of the hospital pharmacy of the University Hospital of Lausanne publishes publications and posters on stability of drugs (in french or english) and many other informations for the hospital pharmacists !
http://www.chuv.ch/pharmacie/pha_home/pha-recherche/pha-posters-communications-oraales.htm

Pour aller plus loin...



➤ Masterclass SFPO