

Stabilité des médicaments :

Définition et études de stabilité



Elise d'Huart – Pharmacien Assistant – CHRU Nancy
2022

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:

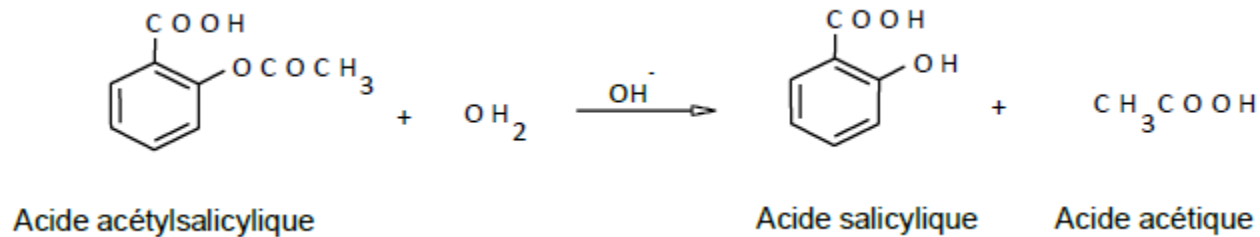
1. A 5% change in assay from its initial value; or failure to meet the acceptance criteria for potency when using biological or immunological procedures;
2. Any degradation product's exceeding its acceptance criterion;
3. Failure to meet the acceptance criteria for appearance, physical attributes, and 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 (+ commun)
- Oxydation
- Photolyse
- Racémisation



Réaction d'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique

Les paramètres pouvant **influencer la stabilité** :

- Concentrations en principe actif
- Solvant de dilution
 - G5% : pH = 4-4,5
 - NaCl 0,9% : pH = 5,5 - 6
- Température
- Lumière
- Matériel de prélèvement ou d'administration
- Contenant : interaction contenant-contenu

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** »

Stabilité et textes réglementaires

- Bonnes Pratiques de Préparation (2022)

6.80 La mention d'une indication de péremption sur une préparation pharmaceutique est obligatoire et implique de mener une réflexion sur sa stabilité au cours du temps. Cette réflexion prend en considération :

- les propriétés physico-chimiques des MPUP et des articles de conditionnement ;
- les données bibliographiques ;
- les analyses réalisées ;
- la forme pharmaceutique ;
- le type de conditionnement utilisé (multi-dose versus unitaire par exemple) ;
- la présence ou l'absence de conservateur.

6.81 La date de péremption déterminée par le fabricant d'une spécialité pharmaceutique autorisée ne peut pas être utilisée directement comme date de péremption de la préparation terminée dans laquelle elle est incluse.

6.82 Les durées de stabilité établies à partir d'analyses sont privilégiées.

6.83 Les méthodes analytiques utilisées pour l'étude de la stabilité des préparations permettent la quantification de la ou les substance(s) active(s) et des produits de dégradation et de détecter toute autre modification des caractéristiques de la préparation. Elles font l'objet d'une validation.

Pourquoi réaliser des études de stabilité?

Pour répondre aux besoins hospitaliers

➤ Préparation à l'avance pour les molécules stables

- Ex : Cytarabine, cyclophosphamide etc.

➤ Solvants inhabituels

- Melphalan et NaCl 3%

→ stabilité dépendante de la concentration en chlorure

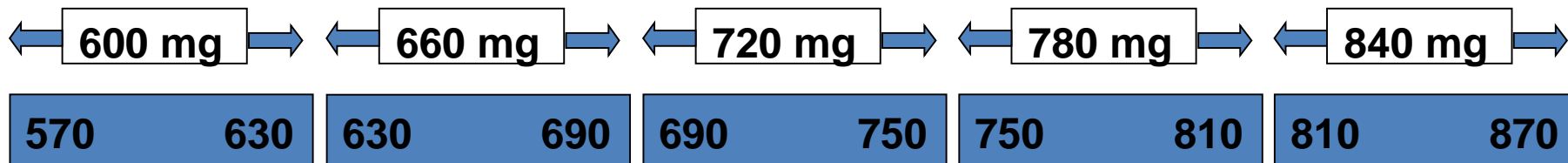
- Solutés de dialyse péritonéale : Ex : oxaliplatine, paclitaxel, mitomycine

➤ Préparations à l'avance et en série (Dose Banding)

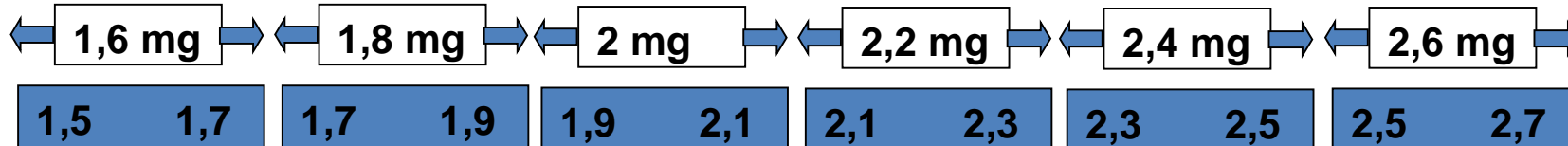
- Gain de temps pour la préparation
- Diminution des pertes de médicaments → réattribution
- Contrôle qualité (**meilleure sécurité** pour les patients)

Au CHRU de Nancy : rituximab, bortezomib, vincristine, bevacizumab (neuro hors AMM), etc.

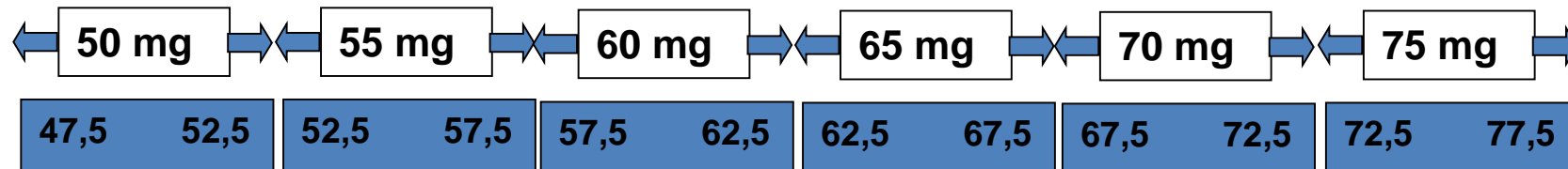
Standardisation rituximab



Standardisation bortézomib



Standardisation azacitidine



Pourquoi réaliser des études de stabilité?

Pour répondre aux besoins hospitaliers

- Stabilité à température corporelle ou supérieure (CHIP – 42°C)
- Concentrations élevées

- USI

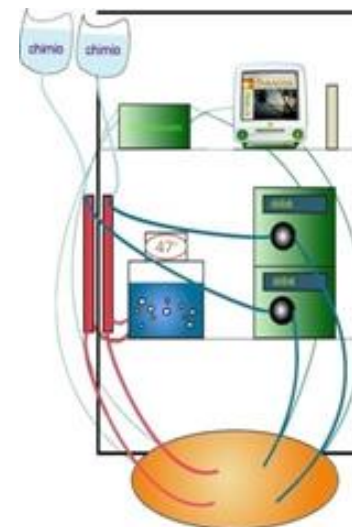
- Mélange de plusieurs principes actifs

Ex : **Protocole EPOCH** : perfusion continue sur 4 jours

Protocole VAD : myélome

- Préparation utilisant un comprimé écrasé et mis en suspension ou en sirop (pédiatrie)



















Ex : **témozolomide**



Pourquoi réaliser des études de stabilité?

Stability of extemporaneously compounded temozolomide 10 mg/mL suspensions in Oral Mix SF[®] in glass and plastic bottles and plastic syringes

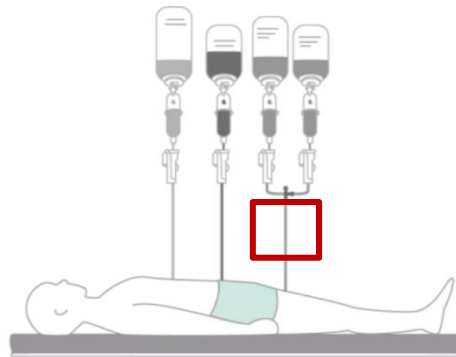
Karen Lingertat-Walsh¹, JoEllen Weillnau², M Petrea Cober³, Andrew Ostrenga⁴, Betsy Poon⁵, Sales Pacita¹, Shirley Law⁶, L Lee Dupuis^{1,7,8}  and Scott E Walker^{6,8}

 Temozolomide 		  	150 mg Temodal [®]	Oral Mix SF [®] >> 15 mL	2-8°C		56	
		  	150 mg Temodal [®]	Oral Mix SF [®] >> 15 mL	2-8°C		56	
		  	10 mg Temodal [®]	Oral Mix SF [®] >> 1 mL	2-8°C		56	

Pourquoi réaliser des études de stabilité?

Pour répondre aux besoins hospitaliers

- **Administration des médicaments en Y-site** : notion de **compatibilité** physique à maîtriser



INCOMPATIBILITE MEDICAMENTEUSE

Changement physique

- Formation d'un précipité
- Changement de couleur
- Dégagement gazeux

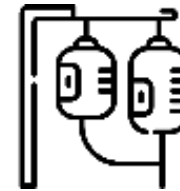
INSTABILITE MEDICAMENTEUSE

- Perte d'activité
- Formation d'un produit toxique

Pourquoi réaliser des études de stabilité?

Pour répondre aux besoins hospitaliers

➤ Administration des médicaments en Y-site



Compatibility of treprostinil sodium and dopamine hydrochloride during simulated Y-site administration

Anna Bustin, PharmD, BCPPS,
Department of Pharmacy Services,
Children's Hospital of Philadelphia,
Philadelphia, PA

E. Zachary Ramsey, PharmD, BCPPS,
Department of Pharmacy Services,
Children's Hospital of Philadelphia,
Philadelphia, PA

Brian D. Hanna, MDCM, PhD, FAAP, FACC, Division of Cardiology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA

Gagan Kaushal, PhD, Department of Pharmaceutical Sciences, Jefferson College of Pharmacy, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

Purpose. To evaluate the physical and chemical compatibilities of treprostinil sodium and dopamine hydrochloride.

Methods. Treprostinil sodium (4,000, 76,000, and 500,000 ng/mL) were mixed with dopamine hydrochloride (0.6, 3.2, 6, and 40 mg/mL). Samples were obtained at hours 0, 1, 2, and 4 for physical compatibility and chemical stability testing. Physical compatibility was assessed by visual examination and measurements of turbidity and pH. Drug concentrations were assessed using stability-indicating liquid chromatography mass spectrophotometry (LCMS) for treprostinil sodium and stability-indicating high-performance liquid chromatography (HPLC) for dopamine hydrochloride.

Results. Treprostinil sodium 4,000 and 76,000 ng/mL, when mixed with dopamine hydrochloride 0.6, 3.2, 6, and 40 mg/mL, were stable for 4 hours. Treprostinil sodium 500,000 ng/mL was stable when mixed with dopamine hydrochloride 0.6 mg/mL for 4 hours, but when mixed with dopamine hydrochloride 3.2, 6, and 40 mg/mL, significant precipitation was seen.

Conclusion. Treprostinil sodium 4,000 and 76,000 ng/mL were stable for 4 hours during simulated Y-site coadministration with dopamine hydrochloride 0.6, 3.2, 6, and 40 mg/mL. Treprostinil sodium 500,000 ng/mL is stable when mixed with dopamine hydrochloride 0.6 mg/mL.

Keywords: administration, dopamine hydrochloride, i.v. compatibility, treprostinil sodium, Y-site

Am J Health-Syst Pharm. 2020;77:649-657

Physical Compatibility of Cefiderocol with Selected Intravenous Drugs During Simulated Y-site Administration

S STABILITY

P PENETRATION

F FORMULATIVE

C CLINICAL STUDY

O OTHER

Juan Lu, MS¹

Qiang Liu, PhD¹

Thomas C. Kupiec, PhD¹

Herbert Vail, BS²

Leslie R. Lynch, MS Eng²

David S. Fam, PharmD²

Nicole T. Vu, PhD¹

Abstract

The physical compatibility of cefiderocol for injection (prepared as a diluted 2% cefiderocol solution) with potential co-administration drug products is presented. The compatibility of cefiderocol with a selection of 91 intravenous drugs was tested at clinically relevant concentrations using the admixed volume ratio 1:1. Compatibility of the mixtures was determined by visual observations, turbidity, and particulate-matter measurements. The mixtures were examined immediately after mixing, and then at 1 hour and 4 hours thereafter at room temperature. When

Caroline Polo*, Elise D'Huart, Gwendoline Lesperlette, Jean Vigneron, Florence Meyer and Béatrice Demoré

Compatibility of injectable posaconazole with drugs commonly used in a hematology care unit

Pourquoi réaliser des études de stabilité?

Pour répondre aux besoins hospitaliers

➤ Gain économique (Ex : Velcade®)



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 des flacons = 2700 €

GAIN = 1560 euros

Pourquoi réaliser des études de stabilité?

Pour répondre aux besoins hospitaliers

➤ **Gain économique** (Ex : lurbinectedine, Zepzelca®)



1 flacon 4 mg : 5600 € (stabilité du flacon reconstitué : 30 h)

SC = 1,7 m²

Dose = 3,2 mg/m² = 5,44 mg

1 cycle de 21 jours = 1 injection

➤ 2 flacons = 5 600 x 2 = 11 200 €



























➤ Réutilisation du flacon entamé (stabilité de 14 jours)

GAIN = 3600 euros

Pourquoi réaliser des études de stabilité?

Pour répondre aux besoins hospitaliers

➤ **Gain économique** (Ex : lurbinectedine, Zepzelca®)

 <u>Lurbinectedin</u> 		 		500 µg/ml	2-8°C		14	
		 	 	15 µg/ml	2-8°C		14	
		 	 	70 µg/ml	2-8°C		14	
		 	 	30 µg/ml	2-8°C		14	

Pourquoi réaliser des études de stabilité?

Pour répondre aux besoins hospitaliers

➤ **Rupture** (Ex : etoposide et etoposide phosphate)

Etoposide : faible solubilité dans l'eau

Données du RCP :

C = 0,2 mg/mL → 96 heures de stabilité à 25° C

C = 0,4 mg/mL → 48 heures de stabilité à 25° C

C > 0,4 mg/mL → risque de précipitation

Problèmes :

- Patients avec restriction hydrique
- Population pédiatrique

Etoposide phosphate : meilleure solubilité dans l'eau et pas de concentration limite

Pour répondre aux besoins hospitaliers

➤ **Rupture** (Ex : etoposide et etoposide phosphate)

Problèmes avec l'Etopophos®:

-Fréquemment contingenté

-Coût :

1 flacon Etoposide 200 mg/10 mL \approx 4 euros

Dose équivalente \rightarrow 2 flacons d'Etopophos® 100 mg \approx 60 euros

Pourquoi réaliser des études de stabilité?

Pour répondre aux besoins hospitaliers

- **Rupture** (Ex : etoposide et etoposide phosphate)

Physicochemical stability of etoposide diluted at range concentrations between 0.38 and 1.75 mg/mL in polyolefin bags

Elise D'Huart,¹ Jean Vigneron,¹ Pauline Lider,¹ Béatrice Demoré^{1,2}

 Etoposide 		 		0,38 mg/ml	25°C		61	
		 		0,74 mg/ml	25°C		61	
		 		1,26 mg/ml	25°C		61	
		 		1,75 mg/ml	25°C		28	

- **Utilisation uniquement d'étoposide**, dé-référencement de l'Etopophos®

Pourquoi réaliser des études de stabilité?

Les informations des fabricants sont :

- **Limitées**, non adaptées aux besoins hospitaliers

Ex : daratumumab SC

Seringue préparée

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation dans la seringue a été démontrée pendant 4 heures à température ambiante, jusqu'à 30 °C (86 °F) et à la lumière ambiante.

- **Argument marketing**

Ex : Taxol® (27 h) et génériques (28 j) ou Mabthera® (24 h) et biosimilaires (28 j)

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 Demoré, 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

Pourquoi réaliser des études de stabilité?




Pour répondre aux besoins hospitaliers Utilisation d'un système de transport pneumatique pour envoyer les anticorps monoclonaux vers les services de soins



Où trouver des données de stabilité ?

Où trouver des données de stabilité ?

Etape 1 : définir ses besoins

- Contenants 
- Solvants
- Fourchette de concentration
- Mode de conservation
 - Lumière 
 - Température 
- Mode de transport (Ex : pneumatique)
- Durée de conservation souhaitée (Dose banding, USI)
 - Longue durée de stabilité
 - 48 h

Où trouver des données de stabilité ?

Etape 1 : définir ses besoins

Equipes de recherche - Etudes de stabilité souhaitées par les utilisateurs de Stabilis

Date de la demande
21/07/2021

CH Annecy Genevois ZECCHINI PRINA Céline

Description de la demande
Stability study of daratumumab for subcutaneous administration : 1800 mg/15 mL in polypropylene syringe



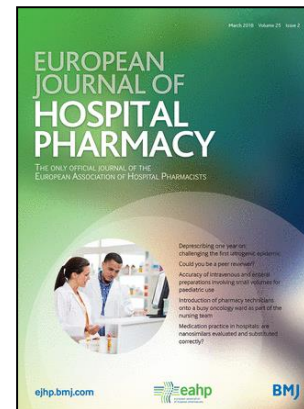
Contenant	Seringue polypropylène
Solvant	-
Concentration	1800 mg/15 mL = 120 mg/mL
Mode de conservation	2-8°C ou 20-25°C
Mode de transport	-
Durée de conservation souhaitée	Préparation à l'avance : longue durée

Où trouver des données de stabilité ?

➤ Etape 2 : Recherche bibliographique

Les publications internationales

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

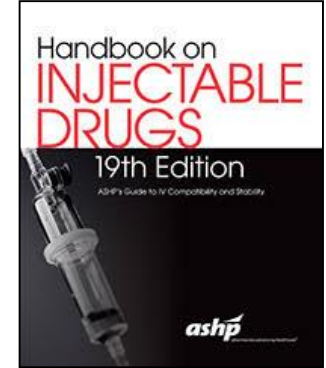


Où trouver des données de stabilité ?

➤ 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 ?

Exemples : gemcitabine
(mannitol, éthanol), doxorubicine
(mannitol, paraben), étoposide
(alcool benzylique)

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



Melphalan, bendamustine, cisplatine → NaCl 0,9%
Mitomycine : instable à pH < 6 → NaCl 0,9%
Oxaliplatine (+++), carboplatine → G5%

Où trouver des données de stabilité ?

➤ Précautions

- Extrapolation des données de la littérature

4. Concentration



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

Mais à 5 mg/mL ?

5. Conditions de conservation

- Température
- A l'abri de la lumière

Ex : 5-FU, étoposide

- 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"

Etape 3 : tester la formulation

Absence de données de stabilité dans la littérature pour répondre à nos besoins.

→ **réalisation d'une étude stabilité**

Etape 3 : tester la formulation : pré-étude

- Validation de la formulation
- Validation du contenant
- Réalisation de la préparation

Exemples :

Melphalan – NaCl 3% + poches froides → **précipitation**

Etoposide à des fortes concentrations – NaCl 0,9% → **risque de précipitation**

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

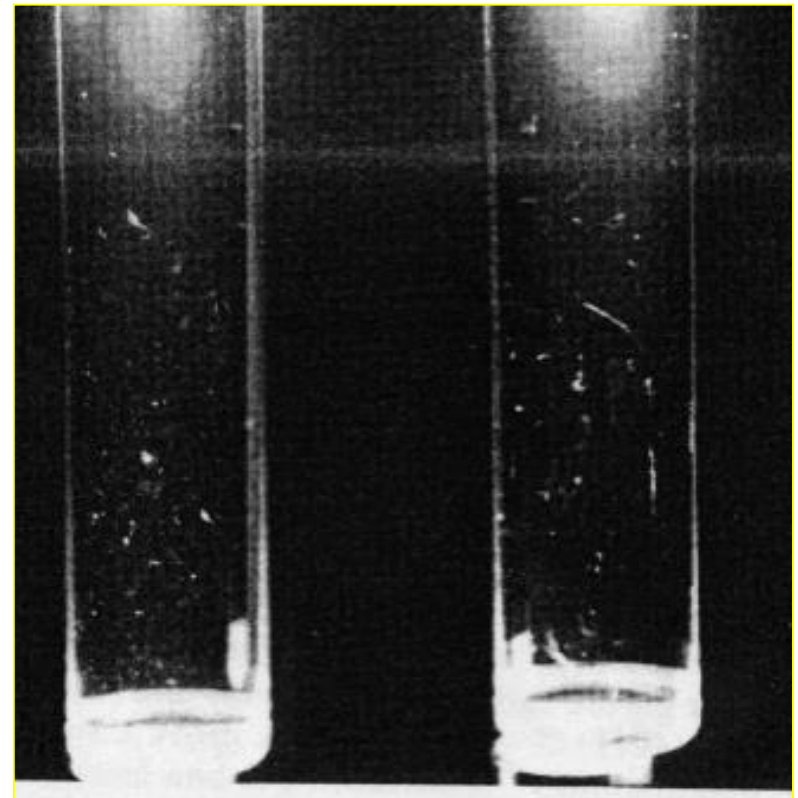
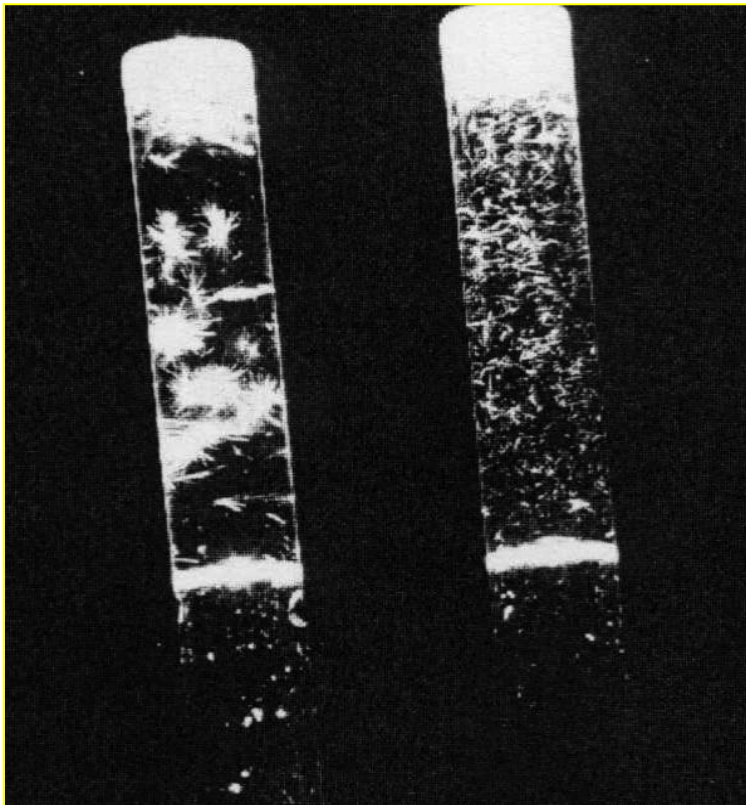
1- Recherche de particules (Ph Eur .9.20)



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

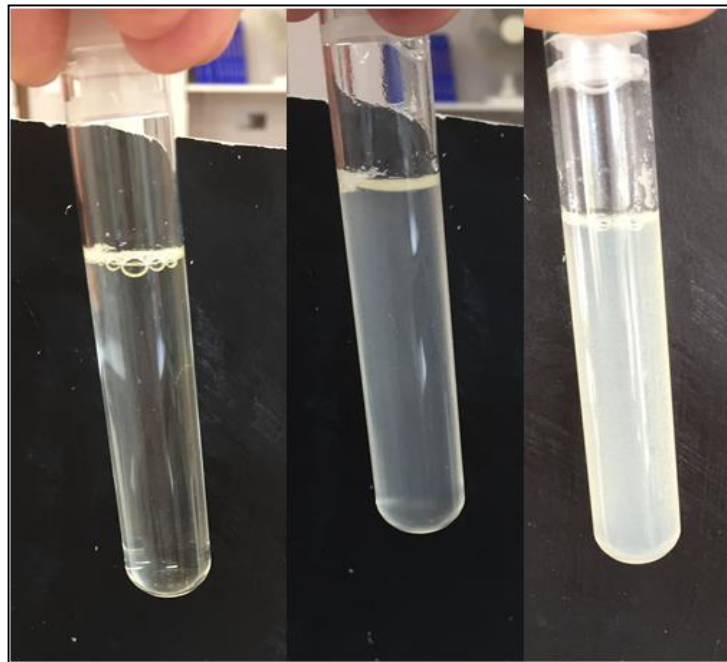


Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE PHYSIQUE : Examen visuel

- Exemple :

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



Après
mélange

5 min

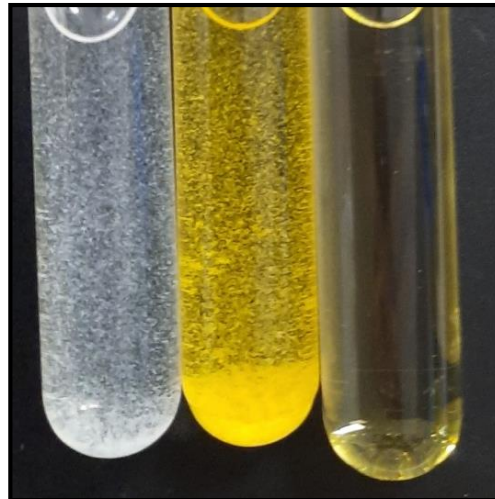
30 min

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE PHYSIQUE : Examen visuel

- **Exemple :**

Pantoprazole 0.4 mg/mL diluted - Posaconazole 1.2 mg/mL after a 4-hour storage



PS:P
9:1

PS:P
1:1

PS:P
1:9

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

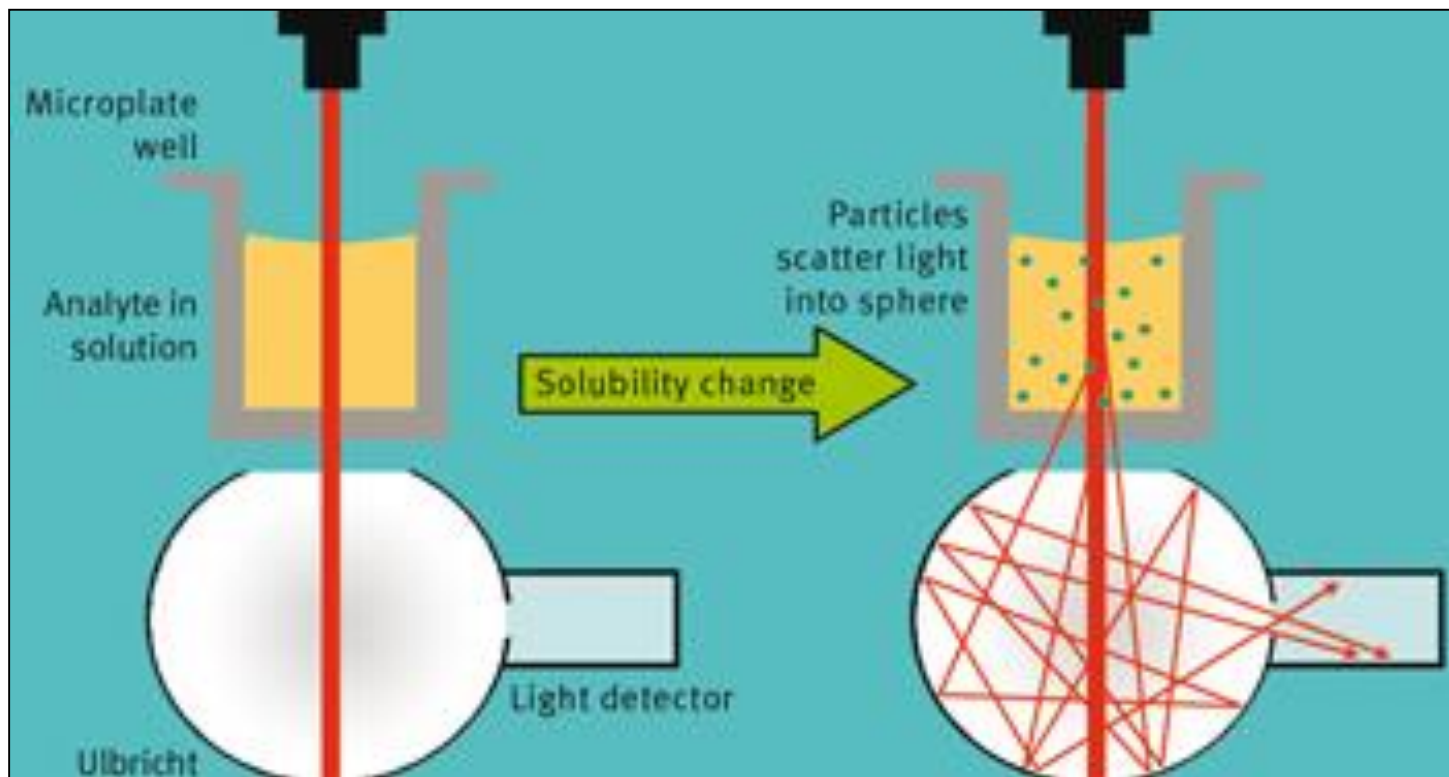
- Examen visuel : 3- la recherche de bulles gazeuses

→ 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 PHYSIQUE : Examen subvisuel

	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
>100 mL	25/mL	3/mL
< 100 mL	6000/récipient	600/récipient

Evaluation

Dans le cas des préparations conditionnées en récipients de contenance nominale supérieure à 100 mL, appliquez les critères de l'essai 1.A.

Dans le cas des préparations conditionnées en récipients de contenance nominale inférieure à 100 mL, appliquez les critères de l'essai 1.B.

♦ Dans le cas des préparations conditionnées en récipients de contenance nominale égale à 100 mL, appliquez les critères de l'essai 1.B. ♦

Si le nombre moyen de particules dépasse les limites, effectuez l'essai de comptage des particules au microscope optique.

Essai 1.A – Solutions pour perfusion et solutions injectables conditionnées en récipients de contenance nominale supérieure à 100 mL

La préparation satisfait à l'essai si le nombre moyen de particules présentes dans les unités examinées n'est pas supérieur à 25 par millilitre pour les particules de taille supérieure ou égale à $10 \mu\text{m}$ et à 3 par millilitre pour les particules de taille supérieure ou égale à $25 \mu\text{m}$.

Essai 1.B – Solutions pour perfusion ou solutions injectables conditionnées en récipients de contenance nominale inférieure à 100 mL

La préparation satisfait à l'essai si le nombre moyen de particules présentes dans les unités examinées n'est pas supérieur à 6000 par récipient pour les particules de taille supérieure ou égale à $10 \mu\text{m}$ et à 600 par récipient pour les particules de taille supérieure ou égale à $25 \mu\text{m}$.

Pharmacopée européenne
(Ph Eur 2.9.19)

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.

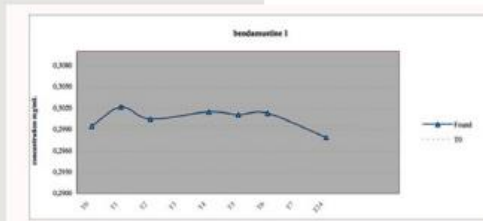


Figure 1 : Evolution of 0.3 mg/mL bendamustine concentration over 24 hours by using UV spectrometry at 229 nm.

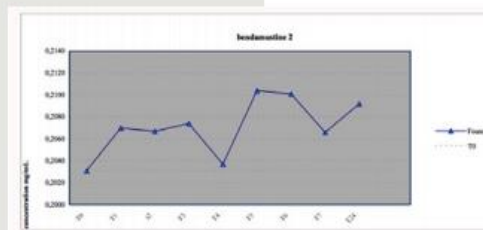


Figure 2 : Evolution of 0.2 mg/mL bendamustine concentration by using UV spectrometry at 229 nm.

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

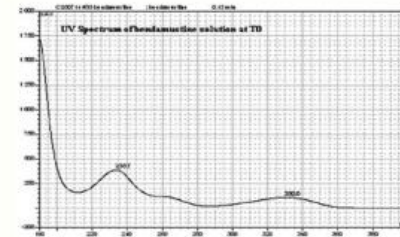


Fig 3

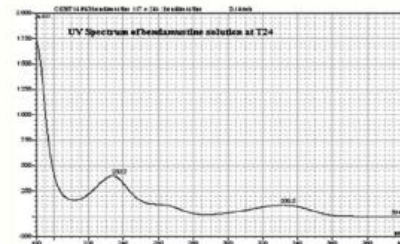


Fig 4

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

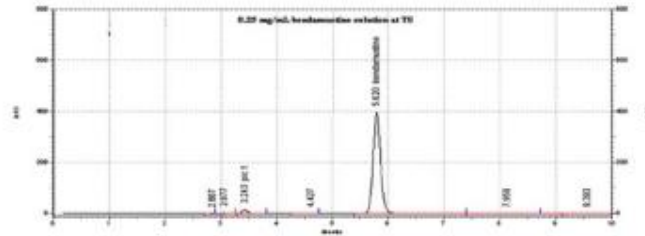


Figure 5 : Chromatogram of the freshly prepared 0.25 mg/mL bendamustine solution.

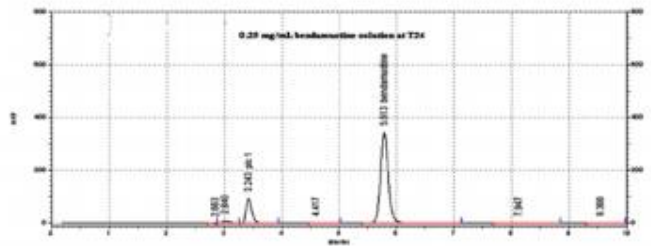


Figure 6 : Chromatogram of the 0.25 mg/mL bendamustine solution after 24 hours at room temperature.

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

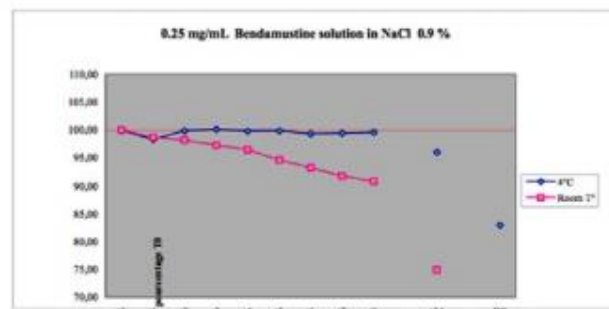


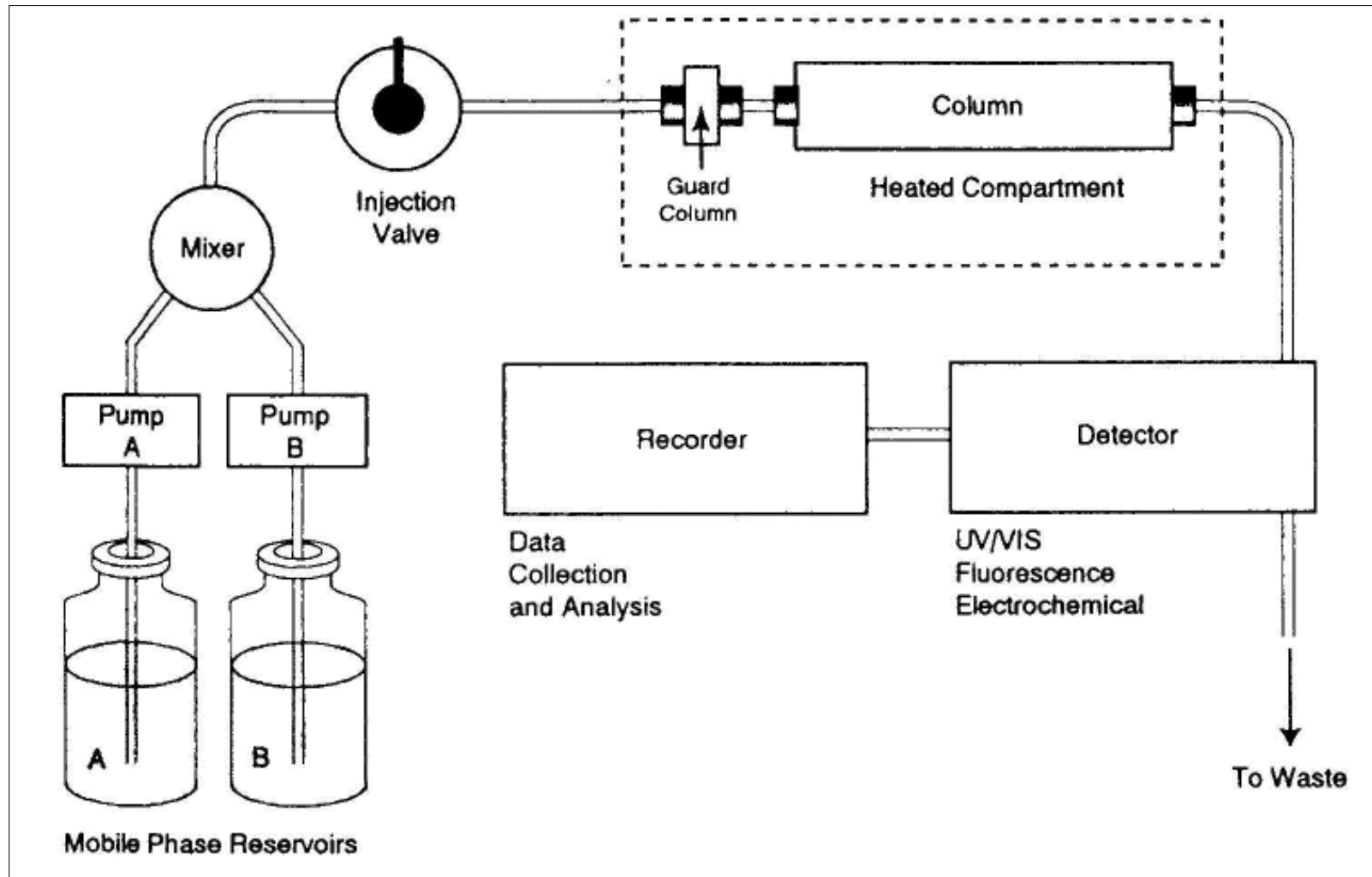
Figure 7 : Evolution of the 0.25 mg/mL bendamustine concentration by using HPLC over 24 hours
These results are totally different from the result obtained by using UV spectrometry.

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 : choix de la méthode HPLC : Instrumentation



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

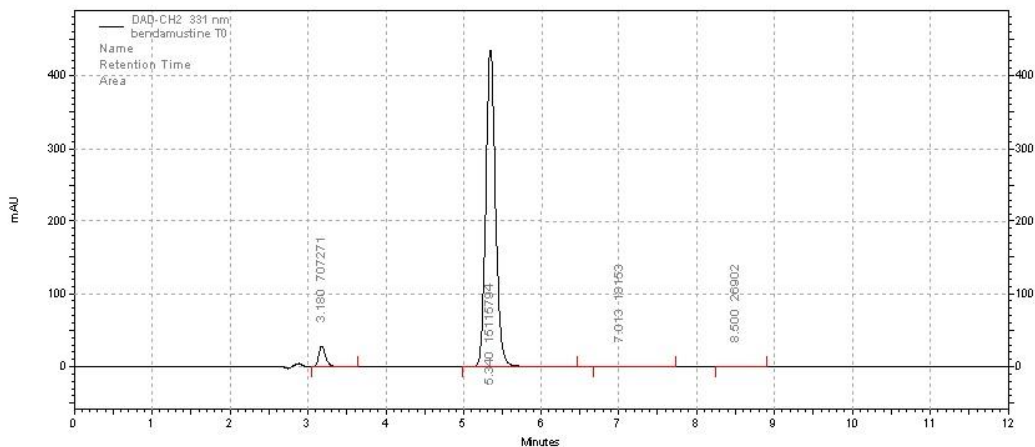
Etude de stress pour la validation des méthodes

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

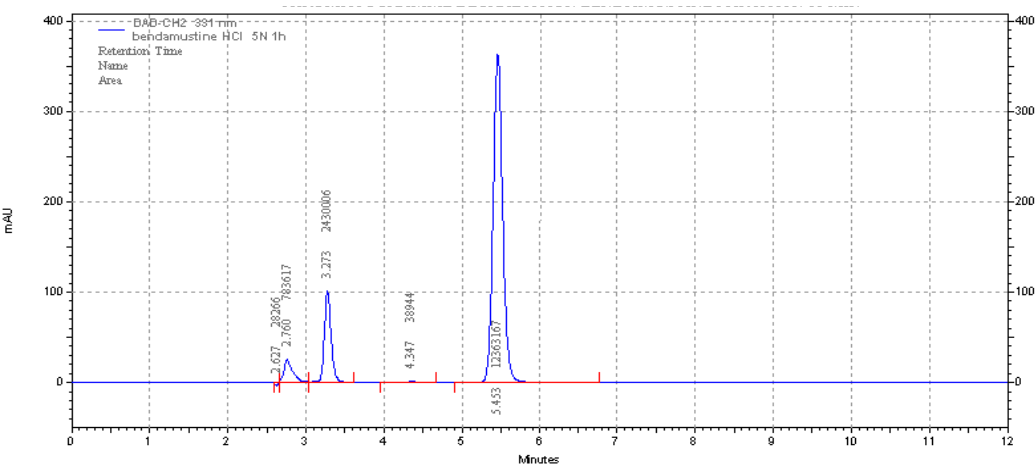
Comment réaliser une étude de stabilité ?

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

CHROMATOGRAMME BENDAMUSTINE A 331 NM



Bendamustine non dégradée

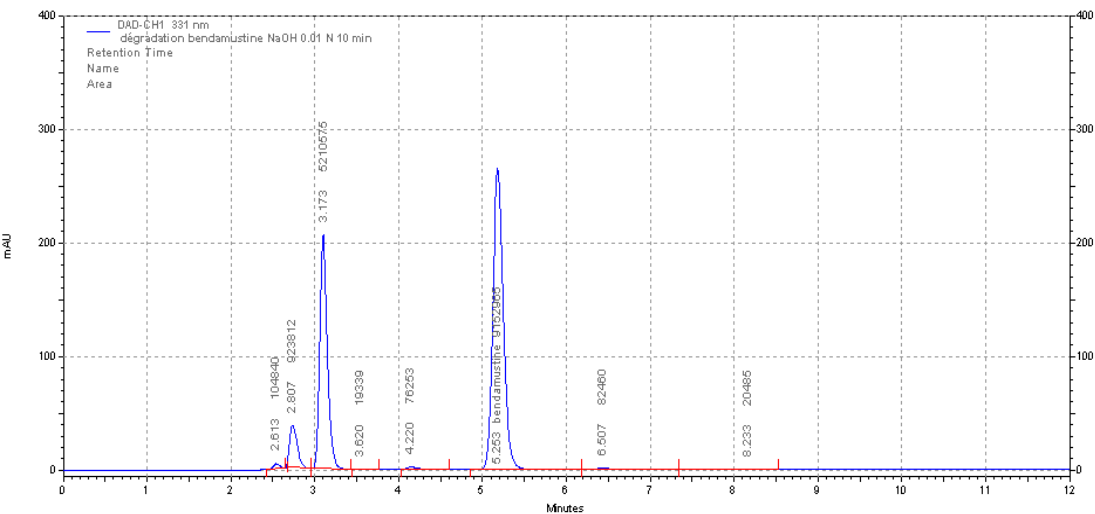


Bendamustine + HCl

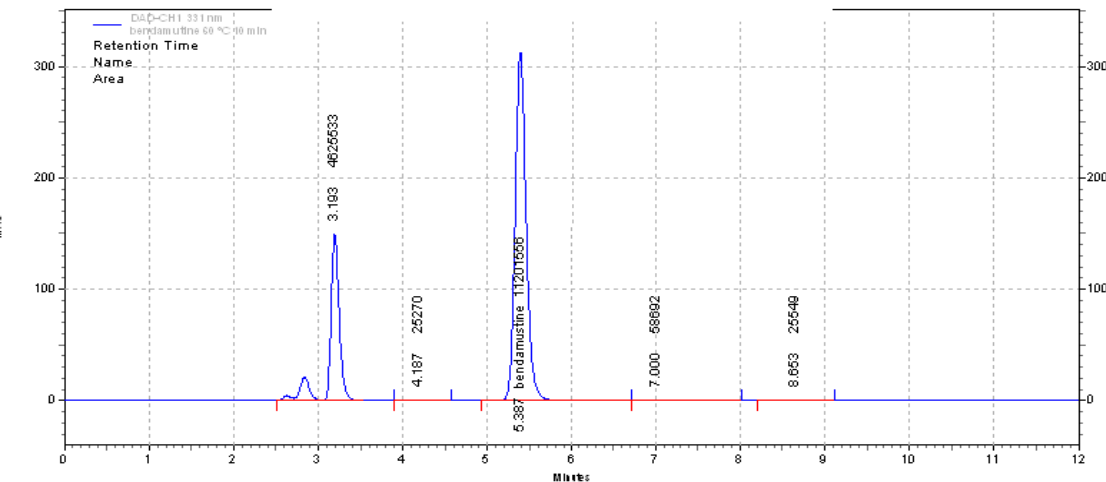
Comment réaliser une étude de stabilité ?

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

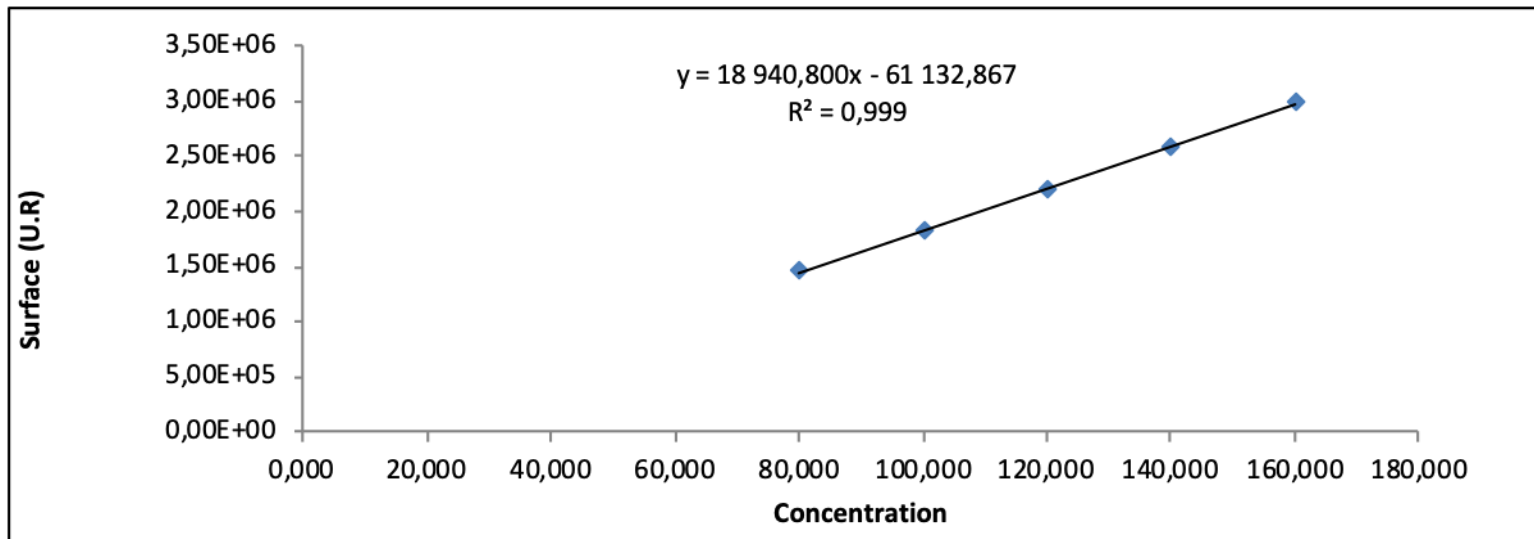
Linéarité

- 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
- Par définition, la linéarité d'une procédure analytique est sa **capacité dans un intervalle de dosage donné d'obtenir des résultats directement proportionnels à la quantité en analyte présent dans l'échantillon.**

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : validation de la méthode *Linéarité*

Ex : étude de stabilité sur la noradrénaline



Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE CHIMIQUE : validation de la méthode

Répétabilité et fidélité intermédiaire

- La **répétabilité** concerne des résultats **d'essais indépendants** obtenus au sein d'un **même laboratoire**, avec une méthode d'analyse fixée, **des échantillons d'essai identique**, préparés par un **même opérateur** et analysés avec un **même appareillage** dans un **laps de temps très courts**.
- La **fidélité intermédiaire** concerne des résultats d'essais indépendants obtenus au sein d'un même laboratoire, avec une méthode d'analyse fixée et des échantillons d'essai identique. Les autres conditions opératoires peuvent être différentes : opérateurs, appareillage, délais entre les essais plus importants (**jours différents**).
- La **reproductibilité** concerne des résultats d'essais indépendants obtenus avec une méthode d'analyse fixée et des échantillons d'essai identique. Les autres conditions opératoires (opérateurs, appareillages, laboratoires) sont différentes.

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
- Appréciation de l'odeur

Comment réaliser une étude de stabilité ?

STABILITE MICROBIOLOGIQUE

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

DE GRUYTER

Pharm Technol Hosp Pharm 2020; 20200001



Guideline

Sylvie Crauste-Manciet*, Irene Krämer, Frederic Lagarce, Valerie Sautou, Alison Beaney, Julian Smith, V'lain Fenton-May, Jean-Daniel Hecq, Farshid Sadeghipour and Paul Le Brun
GERPAC Consensus Conference – Guidance on the Assignment of Microbiological Shelf-life for Hospital Pharmacy Aseptic Preparations

<https://doi.org/10.1515/ptph-2020-0001>
Received February 07, 2020; accepted February 12, 2020

Abstract: All dosage forms prepared in hospital pharmacies should be labelled with an appropriate shelf-life. This shelf-life should be validated taking chemical, physical and microbiological data into consideration. This guidance focuses on parenteral aseptically prepared products, as they are high-risk preparations. The risk is exacerbated by a requirement for longer shelf lives for reasons of economy and efficiency. The scope of this guidance includes individual patient preparations, preparations prepared in series (same type of

preparation being repeatedly prepared) and batch preparations prepared from the same initial bulk admixture.

Keywords: shelf-life, microbiological, consensus, guidance

Introduction and scope

All dosage forms prepared in hospital pharmacies should be labelled with an appropriate shelf-life. This shelf-life should be validated taking chemical, physical and microbiological data into consideration.

This guidance focuses on parenteral aseptically prepared products, as they are high-risk preparations. The risk is exacerbated by a requirement for longer shelf lives for reasons of economy and efficiency. The scope of this guidance includes individual patient preparations, preparations prepared in series (same type of preparation being repeatedly prepared) and batch preparations prepared from the same initial bulk admixture.

Background considerations

In the monograph on Pharmaceutical Preparations (Ph. Eur. 9.0/2619), the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) states: "Health care professionals involved in unlicensed preparations have a duty of care to the patient receiving these preparations: a risk assessment is required to determine the extent and significance of testing."

Based on this risk assessment, the person responsible for the preparation must ensure that the pharmaceutical preparation is fit for purpose throughout its shelf life. Storage conditions and shelf lives must be justified based on physicochemical and microbiological stability. Published experimental data may be available to support the shelf life assigned to a preparation. In the absence of data, professional judgement is required. Numerous publications regarding the physicochemical stability of ready-to-use and ready-to-

*Corresponding author: Sylvie Crauste-Manciet, ARNA U1212 INSERM UMR 5320, University of Bordeaux, 146 rue léo Saignat, Bordeaux 33076, France, E-mail: sylvie.crauste-manciet@u-bordeaux.fr
<https://orcid.org/0000-0002-9817-2825>
Irene Krämer, Department of Pharmacy, University Medical Center, Langenbeckstrasse 1, Mainz 55131, Germany, E-mail: irene.kraemer@unimedizin-mainz.de
Frederic Lagarce, Department of Pharmacy, University Hospital of Angers, 4 rue Larrey, Angers 49033, France, E-mail: frederic.lagarce@univ-angers.fr
Valerie Sautou, ICCF UMR 6296 CNRS, Faculty of pharmacy, Clermont Auvergne University, 28 Place Henri Dunant, Clermont-Ferrand 63000, France, E-mail: valerie.sautou@uca.fr
Alison Beaney, Stockton QC Laboratory, University Hospital of North Tees., Harwick, Stockton-on-Tees TS19 8PE, UK, E-mail: alison.beaney@nhs.net
Julian Smith, JCS Pharma Consulting Ltd, Yew Tree Cottage, Hendrew Lane, Llandeud, Newport, Gwent, NP18 2AB, UK, E-mail: juliancsmith@outlook.com
V'lain Fenton-May Former Quality Control Pharmacist to the Welsh Hospitals Cardiff United, Cardiff, UK, E-mail: vfentonmay@gmail.com
Jean-Daniel Hecq, Pharmacy, CHU UCL Namur, Avenue Therasse, Yvoir, Namur 5530, Belgium, E-mail: jean-daniel.hecq@skynet.be
Farshid Sadeghipour, Department of Pharmacy, Lausanne University Hospital, Bugnon, 46, Lausanne, VD 1011, Switzerland, E-mail: farshid.sadeghipour@chuv.ch
Paul Le Brun, Department of Clinical Pharmacy & Toxicology, Leiden University Medical Center, Albusdreef 2, Leiden 2300 RC, Netherlands, E-mail: p.p.h.le_brun@lumc.nl

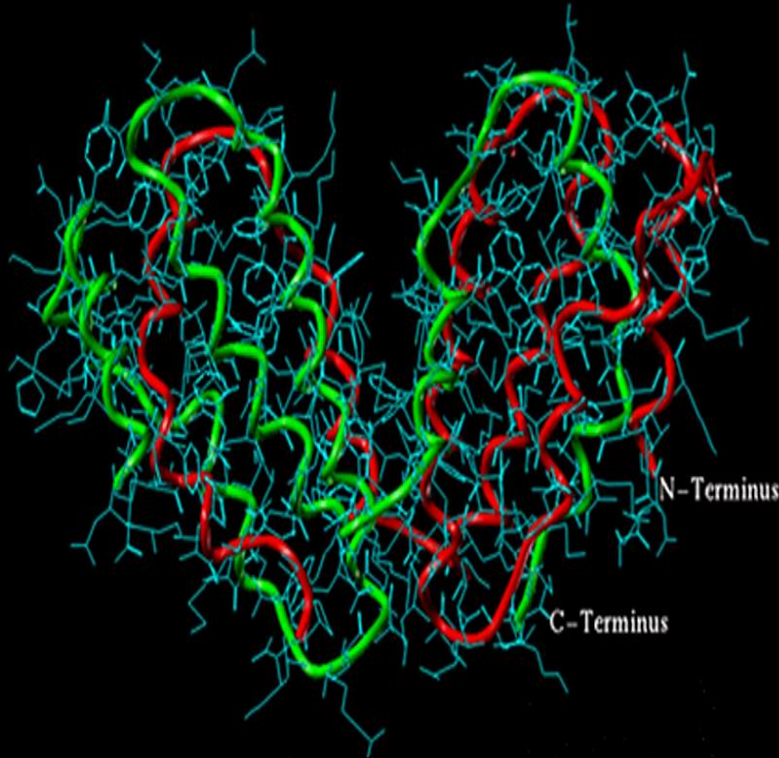
Comment réaliser une étude de stabilité ?

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



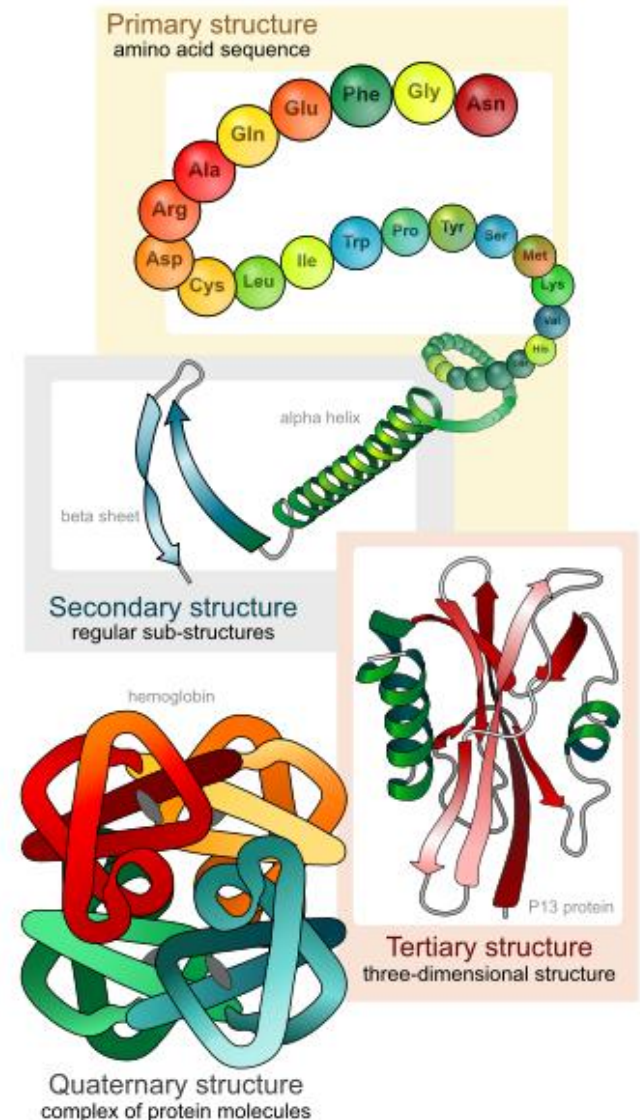
Aspirin
Molecular weight 180

Comment réaliser une étude de stabilité ?

A propos des molécules biologiques

Structure protéique

- La **structure primaire** correspond à la séquence en acide-aminés de la protéine.
- La **structure secondaire** est relative au premier niveau de compaction des protéines ; deux structures sont observées : les hélices α (alpha) et les feuillets β (bêta).
- La **structure tertiaire** correspond à la compaction des structures secondaires entre elles.
- La **structure quaternaire** est caractérisée par l'assemblage de plusieurs sous-unités protéiques (présentant chacune une structure tertiaire) entre elles.



Comment réaliser une étude de stabilité ?

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



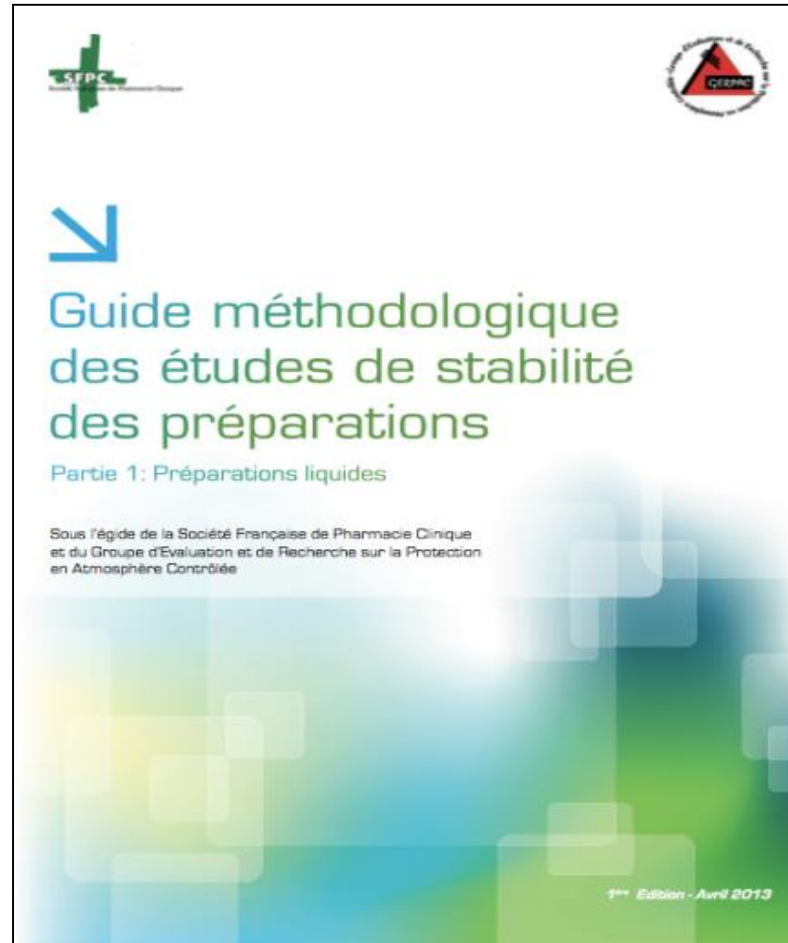
ORIGINAL ARTICLE

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



Recommandations

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