EVALUATION DE LA STABILITÉ D'UN MÉDICAMENT EN DÉVELOPPEMENT : DE LA PRÉDICTION À LA RÉALITÉ

Sacha ROUAH[1], Pauline LEGRAND[1], Zoé RIBIER[1], Remi LANERY[1], Gaëtan BOCCADIFUOCO[1], Amélie WOJCICKI[2], Vincent BOUDY[3], Sophie DUFAY[1]

1 : Unité Recherche et Développement Analytique, Agence Générale des Equipements et Produits de Santé, 7 rue du fer à moulin, 75005 PARIS

2 : Unité Recherche et Développement Galénique, Agence Générale des Equipements et Produits de Santé, 7 rue du fer à moulin, 75005 PARIS

3 : Département recherche et développement pharmaceutique, Agence Générale des Equipements et Produits de Santé, 7 rue du fer à moulin, 75005 PARIS

Contexte

Evaluation de la durée de péremption d'un médicament en développemet

→ Estimation prédictive via la méthode **ASAP** = Accelerated stability assessment program → **Résultats « rapides »**

Etudes de stabilité « ICH »

Résultats au bout de plusieurs années

générer des taux d'impuretés proche du seuil limite toléré via essais de stress thermique

définir l'équation d'Arrhenius relative à la génération de l'impureté relative considérée

prédire la formation de cette impureté dans les conditions long terme souhaitées (25°C)

Matériels et Méthodes

Excipient majoritaire identifié comme source potentielle de variabilité du profil de stabilité

Etude **ASAP** menée sur 3 lots du nouveau médicament, à 5 températures

50°C	13, 17 et 21 jours
55°C	7, 12 et 21 jours
65°C	2, 6 et 17 jours
75°C	1, 2 et 5 jours
85°C	1 et 2 jours

- ***Analyses**: par chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur UV*
- ***Traitement des données:** réalisé par le logiciel ASAPprime®*
- ***Stabilité:** prédite au regard de l'impureté majoritaire au temps de rétention (TRR) 0,29*
- ***En parallèle:** analyse du produit conservé pendant 3 et 6 mois à 25°C/65%HR (conditions ICH)*

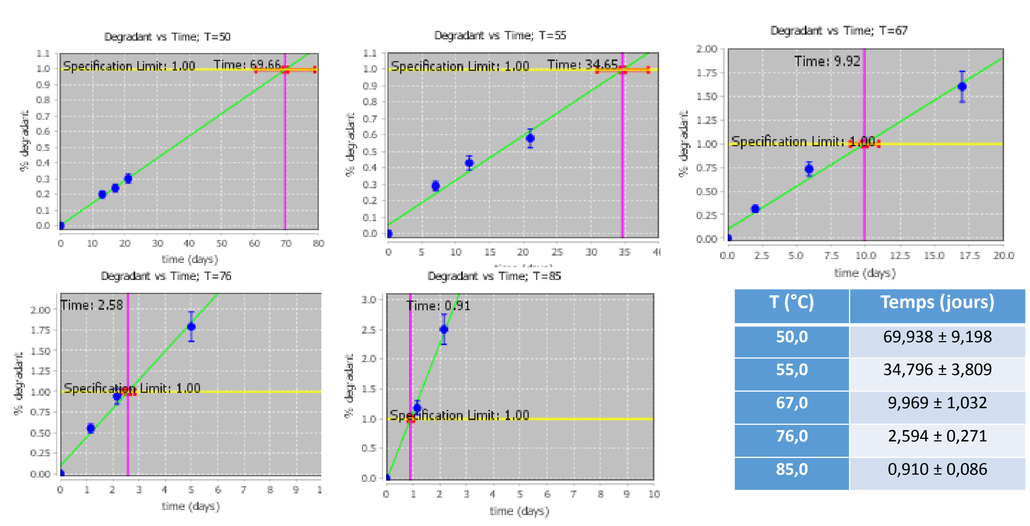
Résultats et discussions

Résultats de stress

		50°C			55°C			65°C			75°C			85°C	
Lot	T0	13J	17J	21J	7J	12J	21J	2J	6J	17J	1J	2J	5J	1J	2J
A	<LOD	<LOD	0,24	<LOD	<LOD	0,40	0,59	0,29	0,70	1,57	0,56	0,94	1,87	1,24	2,52
B	<LOD	0,20	0,24	0,30	0,29	0,43	0,58	0,31	0,73	1,60	0,55	0,94	1,79	1,18	2,50
C	<LOD	0,21	0,24	0,32	0,28	0,49	0,59	0,30	0,77	1,62	0,56	1,00	1,84	1,20	2,67

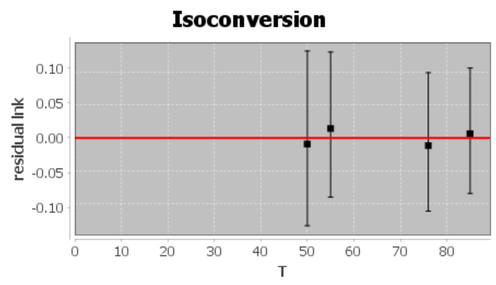
Teneur en impureté trr 0,29 (% normalisation d'aire) en fonction des différents stress:

Validité du modèle



T (°C)	Temps (jours)
50,0	69,938 ± 9,198
55,0	34,796 ± 3,809
67,0	9,969 ± 1,032
76,0	2,594 ± 0,271
85,0	0,910 ± 0,086

Définition du temps nécessaire pour atteindre le point d'isoconversion (1%) pour chaque température (exemple du lot B)

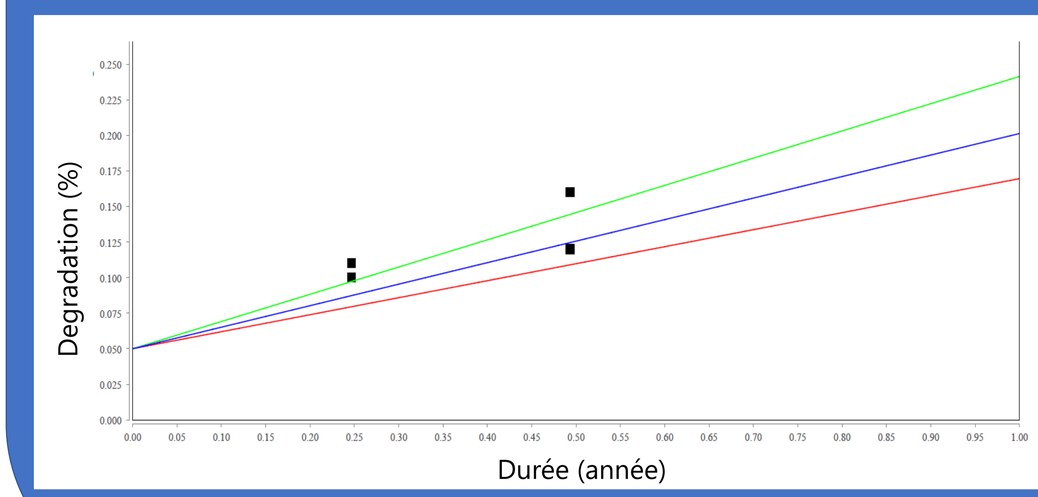


Graphique des résidus (exemple du lot B)

Prédictions de la stabilité dans le temps

	Lot A	Lot B	Lot C
25°C/65%HR (24 mois)	100 %	100 %	100 %
40%/75%HR (6 mois)	99,41%	99,96%	99,90%

Prédiction pour que l'impureté soit inférieure au taux de 1% au bout de 2 ans à 25°C ou 6 mois à 40°C



Comparaison des données réelles à T3 et T6 mois par rapport aux prédictions réalisées à 25°C

Equation d'Arrhénius

ln k = ln A – (Ea/R).(1/T)

K: coefficicient de vitesse, Ea: énergie d'activation, A : facteur pré exponentiel et T : température

	Lot A	Lot B	Lot C
lnA	39,995 ± 1,511	40,028 ± 1,317	40,041 ± 1,303
Ea (kcal/mol)	28,367 ± 1,032	28,409 ± 0,893	28,389 ± 0,887

Lots similaires

Conclusion

La méthodologie ASAP à permis :

- D'évaluer à 2 ans à 25°C/65%HR la durée de péremption du produit
- D'évaluer en un temps rapide cette durée de péremption (< 2 mois)
- D'évaluer l'impact d'un point critique de la formule (lots d'excipients) en amont de la fabrication : Celui ci a été identifié comme négligeable dans le cas présent

Ces prédictions ont permis de confirmer la bonne stabilité de la formule au regard des instabilités potentielles en amont du développement.
Elles permettent de justifier une durée de péremption lors du dépôt d'un DME.
En parallèle, elles seront confirmées par l'acquisition de données long terme selon les ICH.

AGEPS
AGENCE GÉNÉRALE DES ÉQUIPEMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ