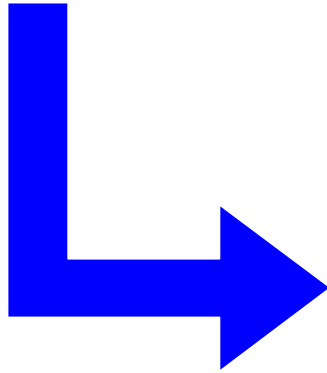


STABILITÀ DELLE FORME DI DOSAGGIO

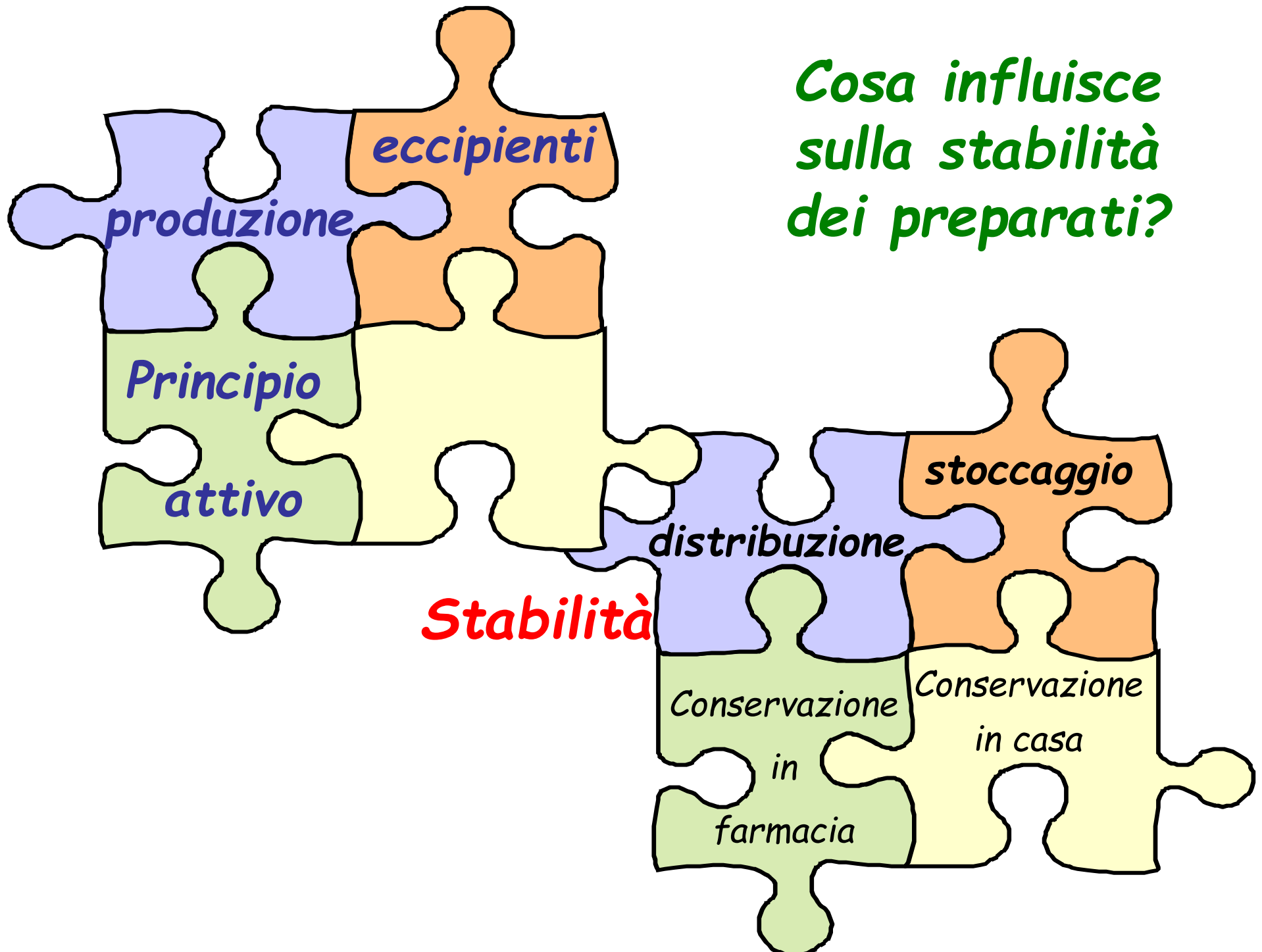
Capacità di una formulazione, in uno specifico contenitore, di mantenere inalterate le sue proprietà **entro limiti definiti** durante il periodo di conservazione ed utilizzo

Stabilità



Validità

Intervallo di tempo durante il quale un prodotto mantiene, entro limiti definiti e fino alla sua data di scadenza, le medesime proprietà e caratteristiche che esso possiede al momento della produzione



Tipi di stabilità

Caratteristiche e/o proprietà da valutare

FISICA

In generale: mantenimento delle proprietà fisiche quali: aspetto, proprietà organolettiche (odore, sapore, colore)

Per le compresse e capsule: caratteristiche di disgregazione, dissoluzione. Friabilità e durezza (per le compresse)

Per granulati o polveri: aggregazione

Per le forme liquide (soluzioni): precipitazione

CHIMICA

mantenimento dell'Integrità chimica dell'Attivo

MICROBIOLOGICA

Capacità del preparato di limitare la proliferazione microbica (mantenimento dell'Efficacia degli antimicrobici)

” stabilità chimica

Degradazione chimica

idrolisi

ossidazione

degradazione fotochimica

isomerizzazione/racemizzazione

polimerizzazione

IDROLISI

Metodi di protezione contro l'idrolisi

È in fase di preparazione/conservazione

Acqua:

controllo umidità nella preparazione di forme solide

Scelta di solventi alternativi all'acqua nella preparazione di forme di dosaggio liquide

pH: scelta di sistemi tampone per le forme liquide

Temperatura: controllo della temperatura durante la preparazione, distribuzione, stoccaggio e uso della forma di dosaggio

OSSIDAZIONE

presenza di O₂: contenimento/allontanamento dell'O₂

luce: sistemi di protezione dalla luce

**presenza di metalli pesanti: aggiunta di chelanti
(EDTA, acido citrico)**

**temperatura: controllo della temperatura durante la
preparazione, avvertenze**

presenza di agenti ossidanti: aggiunta di antiossidanti

Antiossidanti

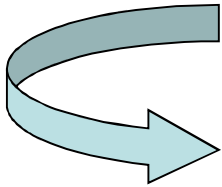
per integratori alimentari

- ” **acido ascorbico (E300) (0,05-3%) e derivati**
- ” **Butilidrossianisolo (BHA) (E320)**
- ” **Lecitine (E322)**

DEGRADAZIONE FOTOCHIMICA

Degradazione dovuta all'assorbimento quantico di energia che innesca una reazione chimica. Avviene attraverso meccanismi spesso complessi,

esempi: vitamine A e D



Sistemi di protezione:

- contenitori di vetro ambrato (esclude la luce con $< 470 \text{ nm}$)
- rivestimento protettivo

Studi di stabilità sui principi attivi

Scopo:

“Ricerca le cause che determinano la degradazione chimica della sostanza

“Studiare la velocità con cui avviene tale degradazione

“Studiare misure adatte a ridurre l'entità e la velocità della degradazione

Studio di stabilità sulle forme di dosaggio

Obiettivi:

- ” Individuare le **condizioni di conservazione** adatte per il prodotto
- ” Definire il periodo di **validità** alle condizioni di conservazione previste



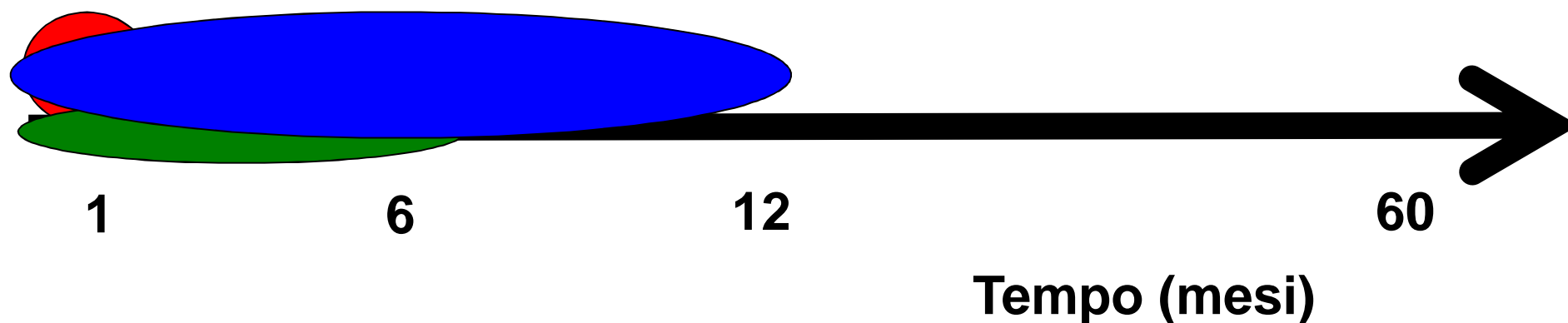
Studi di stabilità

Studi stress su p.a.

Studi di stabilità accelerata

Studi di stabilità lungo termine

Studi di stabilità per verificare il periodo di validità del preparato alle condizioni di conservazione previste



Prove di stress sul principio attivo

Si valuta l'effetto di:

- ” Temperatura
- ” Luce
- ” O₂
- ” pH
- ” Eccipienti previsti nella formulazione (prove di compatibilità)

Obiettivo principale: ottenere risultati preliminari sul comportamento dell'attivo

Studi condotti in camere climatiche (stufe, frigoriferi, ecc...) a temperatura e umidità controllate

Normativa di riferimento



Agenzia comunitaria dell'Unione europea per la valutazione dei medicinali
(precedentemente EMEA)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



JPMA



SWISSmedic
Swiss Agency for
Therapeutic Products



P/RMA
RESEARCH - PROGRESS - HOPE



ICH
harmonisation for better health



Pmda
JAPAN



FDA
U.S Food and Drug Administration



Health
Canada



efpia



The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Il Consiglio Internazionale per l'Armonizzazione dei requisiti tecnici per farmaci di uso umano (ICH) riunisce le autorità regolatorie e le industrie farmaceutiche di diversi paesi del mondo per discutere gli aspetti scientifici e tecnici che riguardano la registrazione di un prodotto farmaceutico.

Fin dalla sua istituzione nel 1990, l'ICH si è gradualmente evoluta, per rispondere al volto sempre più globale di sviluppo dei farmaci.

La missione dell'ICH è quella di raggiungere una maggiore armonizzazione, in tutto il mondo, dei requisiti tecnici che garantiscano la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei farmaci che vengono sviluppati e registrati.

Quality Guidelines* *(Linee guide)

Stability

Code	Document Title
Q1A(R2)	Stability Testing of New Drug Substances and Products
Q1A 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

Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2)

1. Guidelines Drug Substance Drug Product	
1.1 Drug Substance	2.2 Drug Product
2.1.1 General	2.2.1 General
2.1.2 Stress Testing	2.2.2 Photostability Testing
2.1.3 Selection of Batches	2.2.3 Selection of Batches
2.1.4 Container Closure System	2.2.4 Container Closure System
2.1.5 Specification	2.2.5 Specification
2.1.6 Testing frequency	2.2.6 Testing Frequency
2.1.7 Storage Conditions	2.2.7 Storage Conditions
2.1.8 Stability Commitment	2.2.8 Stability Commitment
2.1.9 Evaluation	2.2.9 Evaluation
2.1.10 Statements/Labelling	2.2.10 Statements/Labelling

The **choice of test conditions** defined in this guideline is based on an analysis of the effects of climatic conditions in the three regions of the EC, Japan and the United States. The mean kinetic temperature in any part of the world can be derived from climatic data, and the world can be divided into four climatic zones, I-IV. This guideline addresses climatic zones I and II.

TABLE 1 Criteria and Ranges for Assignment of a Region to Climatic Zones (Grimm, 1986, 1993)

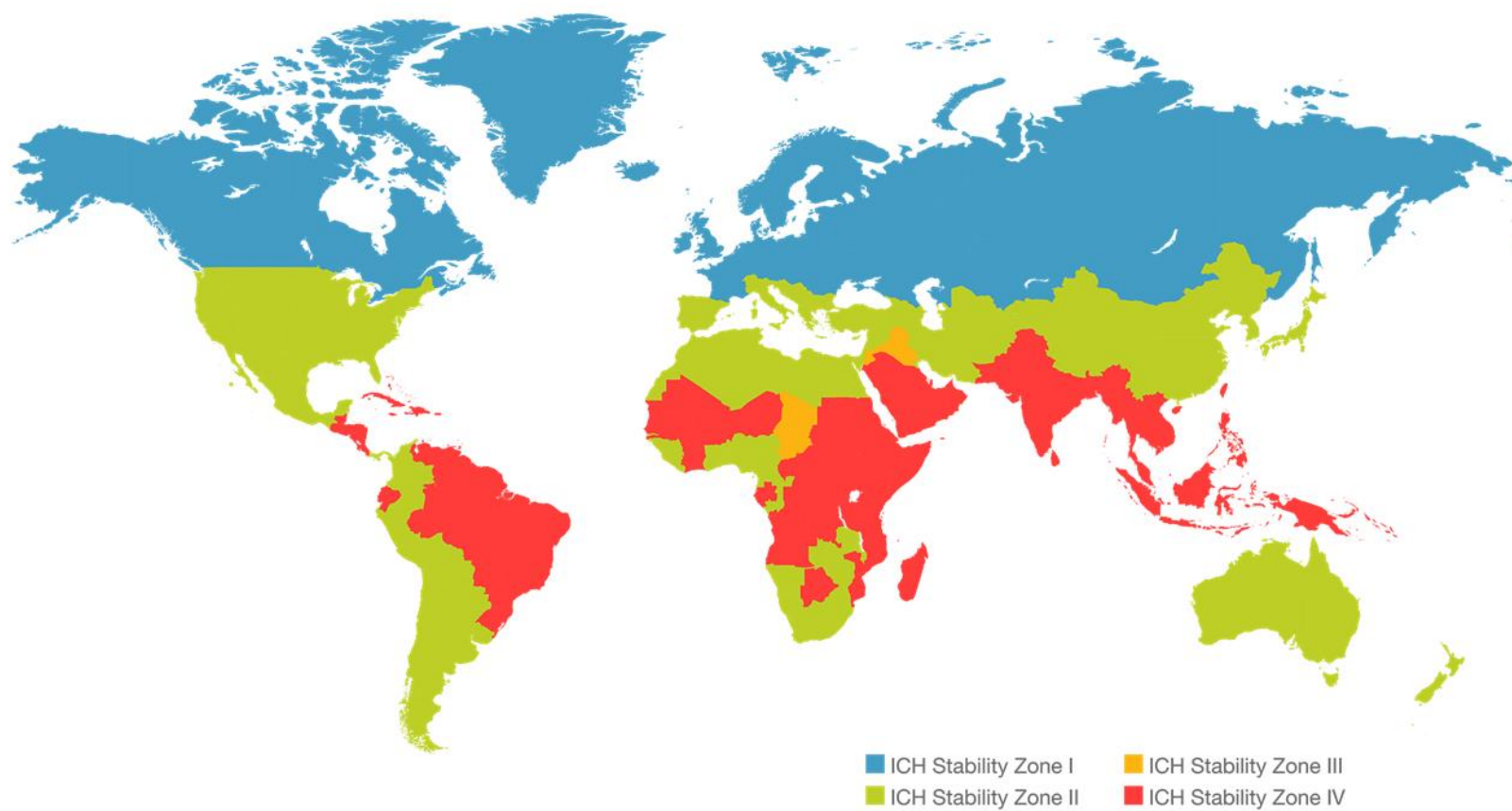
Climatic zones	Criteria and ranges		
	Mean annual temperature	Calculated mean annual temperature*	Mean annual partial pressure of water vapor
I	Up to 15°C	Up to 20.5°C	Up to 11 mbar
II	>15–22°C	>20.5–24°C	>11–18 mbar
III	>22°C	>24°C	Up to 15 mbar
IV	>22°C	>24°C	>15 mbar

*Measured temperatures lower than 19°C were set to 19°C, in the calculation of the mean annual temperature.

The four Climatic Zones

Climatic Zone	Definition	Storage conditions
I	Temperate climate	21°C/ 45% r.h.
II	Subtropical and Mediterranean climate	25°C/60%r.h.
III	Hot, dry climate	30°C/35%r.h
IV	Hot, humid climate	30°C/70%r.h.

Zone climatiche



2.2. Drug Product

2.2.7. Storage Conditions

In general, a drug product should be evaluated under storage conditions (with appropriate tolerances) that test its thermal stability and, if applicable, its sensitivity to moisture or potential for solvent loss. The storage conditions and the lengths of studies chosen should be sufficient to cover storage, shipment, and subsequent use.

2.2.7.1. General case

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term*	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 months
Intermediate**	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 months
Accelerated	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 months

*It is up to the applicant to decide whether long term stability studies are performed at 25 ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH.

**If 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH is the long-term condition, there is no intermediate condition.

Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2)

1. Guidelines Drug Substance Drug Product	
1.1 Drug Substance	2.2 Drug Product
2.1.1 General	2.2.1 General
2.1.2 Stress Testing	2.2.2 Photostability Testing
2.1.3 Selection of Batches	2.2.3 Selection of Batches
2.1.4 Container Closure System	2.2.4 Container Closure System
2.1.5 Specification	2.2.5 Specification
2.1.6 Testing frequency	2.2.6 Testing Frequency
2.1.7 Storage Conditions	2.2.7 Storage Conditions
2.1.8 Stability Commitment	2.2.8 Stability Commitment
2.1.9 Evaluation	2.2.9 Evaluation
2.1.10 Statements/Labelling	2.2.10 Statements/Labelling