

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE CONSTANTINE 3
FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Thème :

*Analyse statistique des données de stabilité
des produits pharmaceutiques*

Réalisé par :

- ◆ BENCHOUIKH Edhawya
- ◆ DJAIDJA Imane
- ◆ KABACHE Moustafa

Encadré par :

Dr. TITEL Faouzi

Membres de jury :

Pr. LAALAOUNA

Dr. GUEROUI

Année universitaire : 2020-2021

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	i
LISTE DES FIGURES	i
LISTE DES TABLEAUX	iii
INTRODUCTION GENERALE	4

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I :PRESENTATION D'UN MEDICAMENT

1.Définition.....	3
2.Composition des médicaments	3
2.1. Principe actif.....	3
2.2. Excipients	3
2.3. Article de conditionnement	3
3.Les formes pharmaceutiques	4
3.1. Classification des formes pharmaceutiques	5
3.1.1. En fonction de la voie d'administration.....	5
3.1.2. En fonction de la forme physique.....	6
4. Etapes du développement d'un médicament	7
4.1. Développement d'un médicament	7
4.2. La production des médicaments	7
4.3. Contrôle qualité des médicaments	7
5. Monographie.....	8

CHAPITRE II:FORMAT CTD

1. Le format CTD	9
1.1. Module 1 : Informations administratives et informations de prescription	10
1.2. .Module 2 : Résumés des documents techniques communs.....	10
1.3. Le module 3 : Qualité	10
1.4. Le module 4 : Sécurité	11
1.5. Le module 5 : Efficacité.....	11

CHAPITRE III:LA STABILITE

1. Définition de stabilité.....	12
2. Les types de stabilité	12

2.1.	La stabilité chimique.....	12
2.2.	La stabilité physique	13
2.3.	La stabilité microbiologique.....	13
3.	Les facteurs influençant la stabilité des médicaments	13
3.1.	Facteurs d'origine intrinsèque	14
3.1.1.	Système médicamenteux et état physique du milieu	14
3.1.2.	Interaction PA-Excipients	14
3.1.3.	Interaction contenu-contenant	14
3.1.4.	pH et stabilité.....	14
3.2.	Facteurs d'origine extrinsèque	14
3.2.1.	La chaleur.....	14
3.2.2.	L'humidité.....	15
3.2.3.	L'oxygène	15
3.2.4.	La lumière	15
4.	Les principaux objectifs d'une étude de stabilité	16
5.	Conditions pour lesquelles les études de stabilité sont exigées.....	16

CHAPITRE IV:LE CONTEXTE REGLEMENTAIRE

1.	Les lignes directrices de L'ICH.....	17
2.	Les lignes directrices de l'OMS	18
3.	Pharmacopée.....	19

CHAPITRE V:REALISATION D'UNE ETUDE DE STABILITE

1.	Type d'étude de stabilité	20
1.1.	Etudes de stress.....	20
1.2.	Etudes accélérées	21
1.3.	Etudes à long terme.....	21
2.	Protocole d'une étude de stabilité	22
2.1.	Sélection des lots d'études	23
2.2.	Conditions de stockage	23
2.3.	Matériels de stockage.....	25
2.4.	Spécifications	26
2.5.	Fréquence des essais	26

CHAPITRE VI:NOTION STATISTIQUE

1.L'analyse de la covariance (ANCOVA)	28
1.1. Définition	28
1.2. Les conditions d'application de l'ANCOVA	28
2.La régression linéaire	28
3.R carré.....	28
4.L'intervalle de confiance	29
5.Degré de Liberté	29

CHAPITRE VII :EVALUATION DES DONNEES DE STABILITE

1. Evaluation des données	30
2. L'analyse statistique des données de stabilité	33
2.1. Analyse des données à partir d'un seul facteur	33
2.1.1. Évaluation visant à déterminer si tous les lots appuient la période de la durée de conservation proposée.....	34
2.1.2. Test de mise en commun des données de lots différents	34

PARTIE PRATIQUE

Introduction	37
1. Matériel et méthode	37
1.1. Matériel	37
1.1.1. MINITAB.....	37
1.1.2. Les données d'étude de stabilité.....	38
1.2. Méthode.....	42
2.Les résultats d'étude de stabilité.....	50
2.1. pH.....	50
2.2. . Impureté A.....	53
2.3. Impureté B.....	56
2.4. Impureté C.....	59
2.5. Dosage du PA	62
2.6. Dosage de conservateur.....	65
3.Interprétation des résultats.....	68
3.1. Interprétation des résultats d'étude accélérée.....	68
3.2. Interprétation des résultats d'étude à longue durée	68

3.2.1.	pH	69
3.2.2.	Impureté A.....	69
3.2.3.	Impureté B.....	69
3.2.4.	Impureté C.....	70
3.2.5.	Dosage de PA	71
3.2.6.	Dosage de conservateur	71
CONCLUSION GENERALE		73

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

RESUME

Résumé

L'étude de stabilité d'un produit pharmaceutique est une obligation réglementaire lors de la soumission d'une demande d'autorisation d'AMM.

Cette étude a permis d'évaluer les données de stabilité d'un produit pharmaceutique selon la démarche du guide de l'ICH Q1E en vue de déterminer la durée et les conditions de son conservation. Les résultats étaient les suivants.

L'étude de stabilité accélérée des 3 lots soumis à l'essai n'a pas montré un changement significatif. L'étude statistique des données de longue durée a montré qu'il y a un changement au fil du temps et une variabilité entre les 3 lots. La durée de conservation minimale estimée par le logiciel MINITAB était de 17,511 mois. Sur la lumière de ces résultats, la durée de conservation proposée pour ce produit sera de 18 mois dans des conditions de stockage ambiantes de température et d'humidité.

Après enregistrement, le détenteur d'AMM doit s'engager à poursuivre l'étude de stabilité à long terme jusqu'à ce qu'il couvre au moins la date de conservation proposée.

Mots clés : L'étude de stabilité., ICH Q1E, ANCOVA, Le logiciel MINITAB.

Abstract

The stability study of a pharmaceutical product is a regulatory requirement for the submission of a marketing authorization application.

This study made it possible to evaluate the stability data of a pharmaceutical product according to the approach of the ICH Q1E guide in order to determine the duration and the conditions of its conservation. The results were as follows.

The accelerated stability study of the 3 batches tested did not show a significant change. The statistical study of the long term data showed that there is a change over time and variability between the 3 lots. The minimum shelf life estimated by the MINITAB software was 17.511 months. Based on these results, the proposed shelf life for this product will be 18 months under ambient storage conditions of temperature and humidity.

After registration, MA holder must commit to continue the long-term stability study until it covers at least the proposed shelf life.

Key words: Stability study, ICH Q1E, ANCOVA, MINITAB software.