

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche  
Scientifique



Université Salah Bounider  
Constantine 3  
Faculté de Médecine  
Département de Pharmacie



***Mémoire de fin d'études pour l'obtention du  
diplôme de Docteur en Pharmacie***

Intitulé du Mémoire :

**Les études de stabilité des produits pharmaceutiques**

**Réalisé par :**

*BIROUK Wail*

**Encadré par :**

*Dr. TITEL Faouzi*

**Membres de jury :**

*Pr. HANNACHI*

*Dr. MAMERI*

**Année Universitaire : 2019-2020**

# Table des matières

<b>Liste des figures</b> .....	<b>VI</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>VII</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Revue bibliographique</b>	
<b>Chapitre 1 : Présentation du médicament</b> .....	<b>3</b>
1.1. Définition .....	3
1.2. Composition des médicaments.....	4
1.2.1. Principe actif.....	4
1.2.2. Excipients .....	4
1.3. Les formes galéniques (formes pharmaceutiques) .....	5
1.3.1. Classification des formes pharmaceutiques en fonction de la voie/méthode d'administration.....	5
1.3.2. Classification des formes pharmaceutiques en fonction de la forme physique.....	6
<b>Chapitre 2 : Le format CTD</b> .....	<b>7</b>
2.1. Description de format CTD .....	7
2.2. Les module de format CTD .....	8
2.2.1. Le module 1 : Informations administratives et de prescription .....	9
2.2.2. Le module 2 : Résumés des documents techniques communs .....	9
2.2.3. Le module 3 : Qualité.....	11
2.2.4. Le module 4 : Rapports d'études non cliniques (Sécurité) .....	12
2.2.5. Le module 5 : Rapports d'études cliniques (Efficacité) .....	12
<b>Chapitre 3 : Le contexte réglementaire</b> .....	<b>14</b>
3.1. Les lignes directrices de l'ICH .....	14
3.2. Les lignes directrices de l'USFDA.....	16
3.3. Les lignes directrices de l'OMS .....	16
<b>Chapitre 4 : La stabilité</b> .....	<b>18</b>
4.1. Définition de la stabilité.....	18

4.2. Les types de stabilité .....	18
4.2.1. Stabilité chimique .....	18
4.2.2. Stabilité physique.....	19
4.2.3. Stabilité microbiologique.....	19
4.3. Les facteurs influençant la stabilité des produits pharmaceutiques.....	19
4.3.1. Le pH.....	20
4.3.2. Température.....	20
4.3.3. Oxygène .....	20
4.3.4. La lumière .....	21
4.3.5. L'humidité .....	21
4.3.6. Les excipients.....	22
4.3.7. La force ionique .....	22
4.3.8. Les effets du solvant.....	22
4.3.9. Les surfactants.....	23
4.3.10. Les interactions contenant-contenu.....	23
<b>Chapitre 5 : Les tests de stress.....</b>	<b>26</b>
5.1. Temps approprié pour effectuer une dégradation forcée .....	26
5.2. L'étendue de la dégradation .....	27
5.3. Les conditions de dégradation.....	27
5.3.1. Conditions hydrolytiques.....	28
5.3.2. Conditions d'oxydation .....	29
5.3.3. Conditions thermiques/humides .....	30
5.3.4. Conditions photolytiques.....	31
<b>Chapitre 6 : La réalisation des études de stabilité .....</b>	<b>34</b>
6.1. Sélection des lots.....	34
6.1.1. La méthode des extrêmes et de la matrice.....	35
6.2. Système de conditionnement.....	37
6.3. Spécification .....	38
6.4. Fréquence des tests .....	39
6.5. Conditions de stockage.....	40
6.5.1. Zones climatiques .....	40

6.5.2. Cas général .....	42
6.5.3. Produits pharmaceutiques conditionnés dans des contenants imperméables .....	43
6.5.4. Produits pharmaceutiques conditionnés dans des contenants semi-perméables .....	44
6.5.5. Produits pharmaceutiques destinés à être stockés dans un réfrigérateur .....	45
6.5.6. Produits pharmaceutiques destinés à être stockés dans un congélateur .....	46
6.5.7. Produits pharmaceutiques destinés à être stockés à une température inférieure à -20°C .....	47
6.6. Engagement de stabilité .....	47
6.7. Déclarations et étiquetage .....	48
<b>Chapitre 7 : Evaluation des données de stabilité.....</b>	<b>49</b>
7.1. Produits pharmaceutiques destinés à être stockés à température ambiante .	49
7.1.1. Pas de changement significatif à condition accélérée.....	49
7.1.2. Changement significatif à condition accélérée .....	51
7.2. Produits pharmaceutiques destinés à être stockés au réfrigérateur .....	52
7.2.1. Pas de changement significatif en condition accélérée.....	52
7.2.2. Changement significatif à condition accélérée .....	53
7.3. Produits pharmaceutiques destinés à être stockés au congélateur .....	53
7.4. Produits pharmaceutiques destinés à être stockés à moins de -20°C .....	54
7.5. Analyses statistiques des données de stabilité.....	55
7.5.1. Analyse des données à partir d'un seul facteur .....	56
7.5.2. Analyse des données à partir de multi-facteurs .....	58
<b>Chapitre 8 : Suivi de la stabilité .....</b>	<b>63</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>65</b>
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexes</b>	
<b>Résumé</b>	

### Abstract

The pharmaceutical product is composed of an active ingredient and excipients in an appropriate galenic form. These forms offered to the patient are numerous and varied and concern different routes of administration.

In order to market pharmaceutical products, a marketing authorisation must be obtained, the document of which is presented in the CTD format. The CTD format is organised in 5 modules, of which Module 1 is specific to each region and Modules 2, 3, 4 and 5 are harmonised across all regions.

The stability, whether chemical, physical or microbiological, is an essential quality attribute for the pharmaceutical product. This stability can be influenced by many external or internal factors, which consequently affects the quality, safety and efficacy of the pharmaceutical product.

In order to guarantee the stability of the pharmaceutical product, tests and studies such as stress tests, accelerated and long-term stability studies must be carried out by the pharmaceutical industries on pharmaceutical products. The evaluation and statistical analysis of the obtained stability data is aimed at determining the shelf life under specific conditions during which the pharmaceutical product still meets the established specifications.

In order to ensure the success of these studies, numerous regulatory guidelines published by the regulatory authorities, particularly the ICH and the WHO, must be consulted. These guidelines provide information on how to conduct stability studies to ensure that appropriate data are generated to support a new pharmaceutical product.

**Keys words :** Stability studies, stress testing, ICH, evaluation, CTD.

### ملخص

يتكون المنتج الصيدلاني من مادة فعالة وسواغات موضوعة في شكل صيدلاني مناسب. تعتبر هذه الأشكال المقدمة للمريض عديدة ومتنوعة وتتعلق بطرق مختلفة لإعطاء الدواء.

لتسويق المنتجات الصيدلانية، يجب الحصول على تصريح التسويق، يتم تقديم المستند الخاص به بالتنسيق CTD. يتم تنظيم التنسيق CTD في 5 وحدات، حيث أن الوحدة 1 خاصة لكل منطقة أما الوحدات 2 و3 و4 و5 فهي منسقة لجميع المناطق.

يعد الاستقرار سواءً الكيميائي أو الفيزيائي أو الميكروبيولوجي سمة جودة أساسية للمنتج الصيدلاني. يمكن أن يتأثر هذا الاستقرار بالعديد من العوامل الخارجية أو الداخلية، مما يؤثر بالتالي على جودة وسلامة وفعالية المنتج الصيدلاني.

لضمان استقرار المنتج الصيدلاني، يجب أن تقوم الصناعات الصيدلانية بإجراء اختبارات ودراسات مثل اختبارات الإجهاد ودراسات الاستقرار المتسارعة والطويلة الأجل على المنتجات الصيدلانية. يهدف التقييم والتحليل الإحصائي لبيانات الاستقرار التي تم الحصول عليها إلى تحديد مدة الصلاحية في ظل ظروف محددة لا يزال المنتج الصيدلاني يستوفي خلالها المواصفات المقررة.

من أجل ضمان نجاح هذه الدراسات، يتوجب الرجوع إلى العديد من المبادئ التوجيهية التنظيمية المنشورة من قبل السلطات التنظيمية، ولا سيما المجلس الدولي للتنسيق ICH و منظمة الصحة العالمية WHO. توفر هذه المبادئ التوجيهية معلومات حول كيفية إجراء دراسات الاستقرار لضمان إنشاء البيانات المناسبة لدعم المنتج الصيدلاني الجديد.

**الكلمات المفتاحية:** دراسات الاستقرار، اختبار الإجهاد، ICH، التقييم، CTD.

## Résumé

Le produit pharmaceutique est composé d'un principe actif et d'excipients mis sous une forme galénique appropriée. Ces formes proposées au patient sont nombreuses et variées et concernent différentes voies d'administration.

Pour commercialiser les produits pharmaceutiques, il doit obtenir une autorisation de mise sur le marché, dont le document est présenté sous le format CTD. Le format CTD est organisé en 5 modules, parmi lesquels le module 1 est spécifique à chaque région et les modules 2, 3, 4 et 5 sont harmonisés à toutes les régions.

La stabilité, qu'elle soit chimique, physique ou microbiologique, est un attribut de qualité essentiel pour le produit pharmaceutique, cette stabilité peut être influencée par de nombreux facteurs externes ou internes, ce qui affecte en conséquence la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit pharmaceutique.

Pour garantir une bonne stabilité du produit pharmaceutique, des tests et des études comme les tests de stress, les études de stabilité accélérées et à long terme doivent être effectués par les industries pharmaceutiques sur les produits pharmaceutiques. L'évaluation et l'analyse statistique des données de stabilité obtenues ont pour objectif de déterminer la durée de conservation dans des conditions spécifiques pendant laquelle le produit pharmaceutique satisfait encore aux spécifications établies.

Afin de garantir le succès de ces études, de nombreuses lignes directrices réglementaires publiées par les autorités réglementaires, particulièrement l'ICH et l'OMS, doivent être consultées. Ces lignes directrices fournissent des informations sur la manière de mener des études de stabilité pour garantir que des données appropriées sont générées pour soutenir un nouveau produit pharmaceutique.

**Mots clés :** Etudes de stabilité, tests de stress, ICH, évaluation, CTD.