

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE CONSTANTINE 3

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'études  
Pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

*Pharmacie Galénique*

**ETUDE DE STABILITE DES MEDICAMENTS**

Présenté par :

Bougandoura Khawla

Boulila Mouna

Hazourli Mohamed Akram

Encadré par :

Dr. Kaoua Mouhamed Salah



نائب مدير معهد الصيدلة  
دائرة الصيدلة  
م. ص. كاوة

Année universitaire : 2015/2016

Introduction générale..... 1

**Partie théorique**

**Chapitre I : contexte réglementaire et définitions relatives à la stabilité.**

I. Introduction..... 3

II. Aspect réglementaire et les recommandations référentielles..... 3

    II.1. Dossier pharmaceutique et stabilité..... 3

    II.2. Recommandations référentielles..... 4

III. Définitions..... 5

    III.1. Stabilité ..... 5

    III.2. La date limite d'utilisation ou la date de péremption..... 7

IV. Facteurs influençant la stabilité des médicaments..... 8

    IV.1. Facteurs d'origine intrinsèque..... 8

    IV.2. Facteurs d'origine extrinsèque..... 8

V. Les instabilités des formes pharmaceutiques..... 11

VI. Principaux objectifs d'une étude de stabilité..... 11

    VI.1. Objectifs des études de stabilité sur le principe actif..... 11

    VI.2. Objectifs des études de stabilité sur le produit fini..... 11

VII. Marché visé..... 12

**Chapitre II : Principe de réalisation d'une étude de stabilité.**

I. Introduction..... 14

II. Responsabilité des parties impliquée dans l'assurance d'une étude..... 14

III. Type d'étude de stabilité..... 14

    III.1. Etudes de stress..... 14

    III.2. Etudes accélérées..... 17

    III.3. Etudes en temps réel (à long terme)..... 18

IV. Protocole d'une étude de stabilité..... 18

    IV.1. Sélection des lots d'études..... 19

    IV.2. Conditions de stockage recommandé pour l'étude..... 20

    IV.3. Matériels et équipements de stockage..... 22

IV.4. Fréquence des épreuves.....	22
IV.5. Méthodes d'analyse.....	22
IV.6. Spécifications.....	23
V. Compte rendu de l'étude de stabilité (évaluation des résultats).....	24
<b>Chapitre III : Prédiction de la durée de validité d'un médicament et les problèmes rencontrés lors d'une étude de stabilité.</b>	
I. Introduction.....	25
II. Détermination de la durée de validité prédictive.....	25
II.1. Principe.....	25
II.2. Méthodologie prédictive de la durée de validité.....	25
II.2.1. Détermination de l'ordre de réaction de dégradation.....	25
II.2.2. Détermination de la constante de vitesse.....	28
II.2.3. Détermination de la vitesse de dégradation à 25°C (loi d'ARRHENIUS).....	29
II.2.4. Estimation de la durée de validité.....	30
III. Recommandations et étiquetage.....	31
IV. Problèmes rencontrés lors de l'étude de stabilité.....	31
V. Précautions à prendre pour préserver la stabilité d'un médicament.....	33

### Partie pratique

Introduction.....	36
<b>Chapitre I : Rapport de caractérisation d'une enceinte climatique.</b>	
I. Généralité.....	36
I.1. Présentation d'une enceinte.....	36
I.2. Objectif d'une caractérisation.....	36
II. Exemple d'un rapport de caractérisation selon les exigences de la norme FD X 15-140.....	37
II.1. Objets spécifiques.....	37
II.2. Tests de caractérisation.....	37
II.3. Identification de l'instrument soumis à l'essai.....	37

II.4. La référence à la procédure de caractérisation utilisée.....	38
II.5. Lieu et condition de l'essai.....	38
II.6. Procédure de contrôle.....	38
II.7. Consultations des mesures.....	41
A. Méthode statistique.....	41
Caractérisation de l'homogénéité de la température à l'intérieur de l'enceinte.....	41
Détermination de l'écart de consigne de la température « $\Delta X_{co}$ ».....	42
Caractérisation de la stabilité de la température à l'intérieur de l'enceinte.....	43
Détermination de l'erreur d'indication de la température « $\Delta X_{in}$ ».....	43
B. Méthode graphique.....	44
III. Jugement.....	45
IV. Conclusion.....	45

**Chapitre II : La stabilité des comprimés de Captopril.**

I. Objectifs.....	46
I.1. Objectif général.....	46
I.2. Objectifs Spécifiques.....	46
II. Aperçu sur le Captopril.....	46
II.1. Définition.....	46
II.2. Cas d'usage.....	46
II.3. Présentation de la molécule.....	46
III. Protocole de l'étude.....	47
III.1. Identification du médicament.....	47
III.2. Type d'étude.....	48
III.3. Lieu et période d'étude.....	48
III.4. Présentation des lots.....	48
IV. Matériels et méthodes.....	48
IV.1. Caractères organoleptique.....	48

---

IV.2. Masse moyenne.....	49
IV.3. Uniformité de masse.....	50
IV.4. Test de désagrégation.....	52
IV.5. Perte à la dessiccation.....	54
IV.6. Test de dissolution.....	56
IV.7. Dosage du PA et de l'impureté Captopril disulfide.....	62
V. Bulletin d'analyse.....	69
VI. Discussion.....	69
VI.1. Interprétation des essais.....	69
VI.2. Intérêts pratiques de l'ensemble des essais appliqués.....	70
VI.3. Insuffisance de notre étude.....	70
VII. Conclusions et recommandations.....	71
Conclusion général.....	75
Bibliographie.....	76

## Résumé

---

La stabilité du principe actif et du produit fini est la capacité du produit à demeurer conforme aux critères d'acceptation assurant son identité, son titre, et sa pureté durant une période de conservation spécifiée.

Les études de stabilité subissent une évolution continue fondée sur l'amélioration de la connaissance scientifique et technique du médicament et reposent sur la mise en œuvre de moyens de plus en plus performants des méthodes analytiques d'investigation, et plus particulièrement d'analyse des résultats.

Elles sont réalisées sur le PA seul, et les produits finis selon un protocole dont les conditions opératoires dépendent du climat du pays où le médicament sera commercialisé.

Elles permettent de mieux connaître le PA, de guider le choix du formulateur lors du développement pharmaceutique, de justifier la stabilité du produit lors de l'enregistrement et de garantir le maintien de cette qualité après commercialisation pendant toute sa durée d'utilisation par le malade.

Le fabricant établit la date de péremption à partir d'études de stabilité en temps réel ou par extrapolation du résultat d'études de dégradation accélérée. La date ainsi déterminée doit toujours être confrontée par les données obtenues dans des conditions normales puisque ces prédictions demeurent grevées de certaines limitations.