



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 :

**Les études de stabilité multi-facteurs des
produits pharmaceutiques**

Réalisé par :

- ❖ *HALIS Hibat Errahmane*
- ❖ *HAIF KHAIF Rayan Safia El Rahmane*
- ❖ *BENNIYOU Fatene Achouak*



Encadré par :

Dr. TITEL Faouzi

Membres de jury :

Pr. LAALAOUNA

Dr. MECHRI. I

ANNEE UNIVARSITAIRE : 2022-2023

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES FIGURES	XII
LISTE DES ABREVIATIONS	XIII
INTRODUCTION GENERALE	1

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : PRESENTATION DU MEDICAMENT

1. Définition du médicament	3
2. Composition des médicaments	3
2.1. La substance active	4
2.2. L'excipient	4
2.3. Le récipient (le conditionnement)	4
3. Les formes pharmaceutiques	4
4. Développement d'un médicament	5
5. La production des médicaments	6
6. Contrôle qualité des médicaments	6

CHAPITRE II : LA STABILITE DU MEDICAMENT

1. Définition de stabilité	7
2. Les types de stabilité	7
3. Les facteurs influençant la stabilité des médicaments	8
3.1. Facteurs extrinsèques	8
3.1.1. La température	8
3.1.2. L'humidité	8
3.1.3. La lumière	8
3.1.4. L'oxygène	9
3.2. Facteurs intrinsèques	9
3.2.1. Système médicamenteux et état physique du milieu	9
3.2.2. Interaction SA-Excipients	9
3.2.3. Interaction contenu-contenant	9
3.2.4. Le PH	9

CHAPITRE III :LES CONTEXTES REGLEMENTAIRES

1. Les lignes directrices de L'ICH	11
2. Les lignes directrices de l'OMS	12

CHAPITRE IV : REALISATIONS D'UNE ETUDE DE STABILITE

1. Etudes de stabilité	14
2. Types d'étude de stabilité	14
2.1. L'étude de stress	14
2.2. L'étude accélérée	14
2.3. L'étude intermédiaire	15
2.4. Études en temps réel (long terme ou longue durée)	15
3. Les zones climatiques	16
4. Protocole d'une étude de stabilité	17
4.1. Sélection des lots	17
4.2. Spécifications	18
4.3. Fréquence des essais	18
4.4. Conditions de stockage	19
4.5. Dispositif de conditionnement	19
5. L'objectif d'une étude de stabilité	20

CHAPITRE V : L'ETUDE DE STABILITE REDUITE

1. L'étude de stabilité complète	21
2. L'étude de stabilité réduite	21
2.1. Méthode de Bracketing (ou méthode des extrêmes)	21
2.2. Méthode de Matrixing (ou méthode de la matrice)	22
3. Conditions d'application des réductions	22

CHAPITRE VI : EVALUATION DES DONNEES DE STABILITE

1. Évaluation des données	24
2. L'analyse statistique des données de stabilité	27
2.1. Analyse des données à partir d'un seul facteur, études complètes	28
2.1.1. Le choix d'un modèle par l'ANCOVA	28
2.1.2. L'estimation d'une durée de conservation	30
2.2. Analyse des données à partir de plusieurs facteurs, études complètes	31
2.2.1. Évaluation visant à déterminer si toutes les combinaisons de facteurs appuient la durée de conservation proposée	31
2.2.2. Test visant à déterminer la mise en commun de tous les facteurs et les combinaisons de facteurs	32
2.3. Analyse des données pour l'étude appliquant la méthode de la Matrixing, étude réduite	33

2.3.1. Méthode de Matrixing appliquée à des intervalles dans le temps, réduction de tiers	34
2.3.2. Méthode de Matrixing appliquée à des intervalles dans le temps, réduction de moitié	35
2.3.3. Méthode de Matrixing appliquée à des intervalles dans le temps et à des facteurs :.....	35
3. les notions statistiques	36
3.1. L'analyse de la covariance (ANCOVA)	36
3.1.1 Définition	36
3.1.2. La réalisation de l'ANCOVA	36
3.2. La régression linéaire	36
3.3. R carré	36
3.4. L'intervalle de confiance d'une régression linéaire	37
3.5. La valeur P	38

PARTIE PRATIQUE

1. Introduction.....	40
2. Matériels et Méthodes	40
2.1. Matériels	40
2.1.1. Le logiciel SPSS.....	40
2.1.2. Une feuille de calcul d'EXCEL	41
2.1.3. Les données de stabilité multi facteurs	41
2.2. Méthode.....	43
2.2.1. Analyse statistique des données de stabilité multi- facteurs, étude complète	43
2.2.1.1. Une Méthode détaillée d'analyse statistique des données de stabilité multi- facteurs	44
2.2.2. Réalisation d'une étude réduite par matrixing	51
2.2.2.1. Réduction de un tiers	51
2.2.2.2. Réduction de moitié.....	52
2.2.3. Analyse statistique des données de stabilité multi- facteurs, étude réduite	52
2.2.4. Comparaison des résultats de l'étude complète avec ceux de l'étude réduite	56
3. Résultats.....	57
3.1. Les résultats d'analyse statistiques des données de stabilité multi facteurs, étude complète	57
3.2. Résultats d'analyses des données de stabilité multi facteurs, étude réduite	66

3.2.1.	Reduction de un tiers	66
3.2.1.1.	Le modèle incluant toutes les interactions à trois facteurs	66
3.2.1.2.	Le modèle incluant uniquement les interactions à deux facteurs	75
3.2.1.3.	Le modèle incluant uniquement les facteurs principaux	82
3.2.1.4.	Un modèle incluant les interactions à deux facteurs à l'exception des interactions de la taille du contenant.....	84
3.2.2.	Reduction de moitié:	87
3.2.2.1.	Le modèle incluant les interactions à trois facteurs.....	87
3.2.2.2.	Le modèle incluant uniquement les interactions à deux facteurs	96
3.2.2.3.	Le modèle incluant uniquement les facteurs principaux	104
3.2.2.4.	Un modèle incluant les interactions à deux facteurs à l'exception des interactions de la taille du contenant.....	106
4.	Discussion:.....	110
4.1.	Données de stabilité multi facteurs, étude complète :.....	110
4.2.1.	Réduction d'un tiers :.....	111
4.2.1.1.	Le modèle incluant les interactions à trois facteurs	111
4.2.1.2.	Le modèle incluant uniquement les interactions à deux facteurs	112
4.2.1.3.	Le modèle incluant uniquement les facteurs principaux.....	113
4.2.1.4.	Un modèle incluant les interactions à deux facteurs à l'exception des interactions de la taille du contenant	114
4.2.2.	Réduction de moitié	115
4.2.2.1.	Le modèle incluant les interactions à trois facteurs	115
4.2.2.2.	Le modèle incluant les interactions à deux facteurs	116
4.2.2.3.	Le modèle incluant uniquement les facteurs principaux.....	117
4.2.2.4.	Le modèle incluant les interactions à deux facteurs à l'exception des interactions de la taille du contenant	118
4.3.	Comparaison des résultats de l'étude complète avec ceux de l'étude réduite :.....	119
5.	Conclusion.....	122

CONCLUSION GENERALE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RESUME

Résumé

Les études de stabilité des produits pharmaceutiques visent à déterminer leurs durées de conservation et les conditions de stockage appropriées. La réalisation des études de stabilité multi-facteurs complètes est coûteuse et laborieuse, donc des approches réduites sont utilisées.

L'objectif de notre travail est de traiter les données d'une étude de stabilité multi-facteurs complète et de comparer ses résultats avec ceux des études réduites.

Une analyse statistique de l'étude complète a montré que le produit peut être conservé pendant 24 mois, mais pas 30 mois. Le modèle réduit le plus proche est celui incluant les interactions à deux facteurs à l'exception des interactions de la taille du contenant.

Il est recommandé de minimiser la réduction des tests et de choisir judicieusement les facteurs et leurs interactions inclus dans le modèle statistique. Les plans réduits doivent être évalués avec soin pour garantir l'estimation précise de la durée de conservation.

Mots clés : étude de stabilité multi facteurs, Matrixing, ICH Q1E, ICH Q1D, ANCOVA.

ABSTRACT

Abstract

Stability studies of pharmaceutical products aim to determine their shelf lives and appropriate storage conditions. Conducting comprehensive multi-factor stability studies can be costly and labor-intensive, which is why reduced approaches are utilized.

The objective of our work is to analyze data from a complete multi-factor stability study and compare its results with those from reduced studies.

Statistical analysis of the complete study indicated that the product can be stored for 24 months but not 30 months. The closest matching reduced model includes interactions of two factors, except for container size interactions.

It is recommended to minimize test reduction and carefully select factors and their interactions included in the statistical model. Reduced plans should be carefully evaluated to ensure accurate estimation of shelf life.

Keywords: Multi-factor stability study, Matrixing, ICH Q1E, ICH Q1D, ANCOVA.

قسم الصيدلاني:

أقسم بالله العظيم

أمام أساتذة الكلية، مستشاري نظام الصيدلة، وأمام زملائي

أن أشرف الذين أطروني في هذا الميدان، وأن أجل كل الذين ساهموا في تلقيني مبادئ فن

الصيدلة،

وأن أشهد -مع اعترافاتي- أن أبقى وفياً لتعاليمهم.

أن أمارس مهنتي بضمير خالص خدمة للصحة العمومية،

وأن أحترم فقط التشريع الساري المعمول به، بل حتى مبادئ الشرف والنزاهة والاستقامة.

أن أنسى مسؤولياتي وواجبي تجاه المريض وكرامته الإنسانية، وأن أبوح لأحد بالأسرار

التي تعهد إلي، والتي قد أطلع عليها بمناسبة ممارستي لمهنة الصيدلاني.

أن لا أسمح في كل حال من الأحوال استغلال عملي ومعارفي ومكانتي للإخلال بالأخلاق

الفاضلة.

وإنني بمحافظتي على هذا القسم، وتمسكي به بقوة أكون جديراً باحترام زملائي

فليمنحني الناس تقديرهم-إن كنت وفيًا بعهودي-وليتجاوزوا عن خطئي إن أخلت

بشيء منها.

والله على ما أقول شهيد.