



Licence Es-Sciences et Techniques (LST)

TECHNIQUES D'ANALYSE ET CONTROLE DE QUALITE (TACQ)

PROJET DE FIN D'ETUDES

Etude de la stabilité des produits pharmaceutiques finis

Présenté par :

◆ **CHRAIBI Chaimae**

Encadré par :

◆ **Dr. CHAFIK Nourddine (Société)**

◆ **Pr. EL GHAZOUALI Ahmed (FST – Fès)**

Soutenu Le 09 Juin 2016 devant le jury composé de :

- Pr. **HARRACH Ahmed**

- Pr. **LAMCHARFI El Hadi**

- Pr. **IHSSANE Bouchaib**

Stage effectué à SERVIER MAROC

Année Universitaire 2015 / 2016

Dédicace

A Dieu tout puissant mon soutien éternel.

A la mémoire de mon cher père, que Dieu ait son âme

A ma chère mère qui m'a toujours entouré de son soutien et de son affection, pour sa tendresse, sa présence irremplaçable et son amour sans faille.

A mes sœurs, qui auront toujours une place à part dans mon cœur et pour tous les précieux moments passés ensemble.

A ma chère tante Fadoua qui a su me redonner de la force quand il le fallait et croire en moi juste parce que c'était moi, qui m'a protégée, guidée et conseillée et qui m'a comblé par son amour et affection inestimable.

A mes formateurs et professeurs symbole du savoir et du professionnalisme, pour leurs efforts afin d'enrichir mes capacités professionnelles.

A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Que ce travail soit le témoignage de mon profond amour, gratitude et mon éternelle reconnaissance.

Remerciement

*Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de contrôle de qualité de la société **SERVIER MAROC** dans le cadre d'élaboration d'un projet de fin d'étude pour l'obtention du diplôme universitaire de la licence appliquée.*

Ma profonde gratitude et mes sincères remerciements s'adressent à

*Monsieur **Ouahid ELGHIOUEJ**, directeur du laboratoire de contrôle de qualité qui m'a accepté au sein de son entreprise. Je voudrais exprimer ma plus vive reconnaissance à mon encadreur industriel **Nourddine CHAFIK**, chef du laboratoire **CQ**, pour sa proposition du sujet et pour tout le temps qu'il a consacré pour m'encadrer.*

*Mes profonds remerciements vont aussi à Madame **Hind WAHBI** chargée des études de stabilité et tout le personnel pour leurs disponibilités, et pour m'avoir fait profiter de leurs expériences et fait partager leurs connaissances.*

Ma profonde gratitude s'adresse également à mon encadreur universitaire

*Monsieur **Ahmed Harrach** qu'il n'a pas cessé de m'apporter son bénéfique encadrement et qui m'a permis de mener à bien le présent travail.*

Liste des abréviations

ALU : Aluminium

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BPF : Bonne Pratique du Laboratoire

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

CQ : Contrôle de qualité

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

HR : Humidité relative

ICH : International Conference of Harmonisation

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IR : Infra-rouge

LP : Libération prolongée

LM : Libération modifiée

PA : Principe actif

PF : Produit fini

PVC : Polychlorure de vinyle

T₀ : Temps initial

USP : United States Pharmacopea

UV : Ultra violet

Liste des tableaux

Tableau.1 : Condition des essais de chaque zone.....	11
Tableau.2 : Condition et fréquence des tests.....	11
Tableau.3 : Résultat de la masse moyenne du produit MXX.....	19
Tableau.4 : Résultat de dosage du principe actif.....	20
Tableau.5 : Résultat du profile de dissolution du comprimé au bout de 12h.....	21
Tableau.6 : Tableau récapitulatif des résultats.....	22

Liste des figures

Figure.1 : Enceinte climatique.....	14
Figure.2 : Exemple d'appareil HPLC.....	15
Figure.3 : Exemple de spectre HPLC.....	15
Figure.4 : Exemple de spectroscopie InfraRouge.....	16
Figure.5 : Exemple de spectre IR.....	16
Figure.6 : Appareil de dissolution.....	17
Figure.7 : Appareil de désagrégation.....	17
Figure.8 : Appareil de Karl Fischer.....	18
Figure.9 : Représentation graphique de la masse moyenne.....	20
Figure.10 : Représentation graphique du dosage du PA.....	21
Figure.11 : Représentation graphique du profile de dissolution au bout de 12h.....	22

Table des matières :

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction générale.....1

Chapitre I : Présentation de l'organisme de travail

I- Présentation de laboratoire pharmaceutique **SERVIER MAROC**.....2

I.1 Historique de **SERVIER**.....2

I.2 Chiffre d'affaire et investissements.....3

I.3 La gamme de produit **SERVIER**.....3

I.4 La filiale **SERVIER MAROC**.....4

I.5 Organisation du laboratoire du contrôle de qualité (CQ).....4

I.6 **BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE DE CONTROLE DE LA QUALITÉ**5

Chapitre II : Etude bibliographique

A. La spécialité pharmaceutique.....6

I-Présentation de la spécialité pharmaceutique.....6

I.1 Définition.....6

II-Présentation d'un médicament.....6

II.1 Définitions.....6

II.2 Composition d'un médicament.....6

B. La stabilité..... 8

I-Définitions.....8

II-Intérêt de la stabilité.....	8
III- Programme de suivi de la stabilité.....	9
III.1 Conception des études de stabilité.....	10
III.2 Etude de stabilité d'enregistrement.....	10
III.2-1 Condition de stockage.....	10
III.3 Etudes de stabilité On-going.....	11
III.3-1 Nombre de lots.....	11
III.3-2 Condition de stockage.....	11
III.4 Etude de stabilité en cas de déviation significative.....	11
III.5 Techniques d'analyses utilisées pour tout type d'étude de stabilité.....	11
IV- Présentation des résultats.....	12
V- Evaluation de données des stabilités On-going et des stabilités en cas de déviation significative.....	12
Chapitre III : Partie pratique	
I- Méthodologie de l'étude de stabilité.....	13
II- Documentations.....	13
III- Matériels.....	15
IV- Les produits.....	19
V- Etude de stabilité des produits finis.....	19
V.1- Résultats et discussion de quelques tests.....	19
a. Masse moyenne.....	19
b. Dosage du principe actif(PA).....	19
c. Dissolution du comprimé à 12h.....	21
V.2- Présentation des résultats sous forme de tableau récapitulatif.....	22
a. Discussion.....	23
Conclusion.....	24

Introduction générale

Le département du contrôle de la qualité a dans son ensemble des attributions telles que l'établissement, la validation et la mise en œuvre des procédures du contrôle de la qualité, la conservation des échantillons de référence, des matières premières, la vérification de l'étiquetage des contenants de matières premières, le conditionnement des produits finis et de produits vrac, le contrôle de la stabilité des produits, la participation aux investigations effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits, etc.

Toutes ces opérations doivent suivre des procédures écrites et le cas échéant, doivent être enregistrées [1].

Au sein de l'industrie pharmaceutique SERVIER MAROC, l'objectif de ce sujet repose sur :

- L'étude de la stabilité des produits pharmaceutiques finis.
- Faire le bilan des analyses après la sortie des produits de la stabilité ;
- Interpréter les résultats trouvés de chaque étude.

Après une brève présentation de l'entreprise, ce travail comporte trois chapitres :

- Le premier est consacré à la présentation de la société.
- Le deuxième chapitre est dédié à l'étude bibliographique du projet dans laquelle nous présentons l'importance et les principaux objectifs des études de stabilité.
- Dans le troisième chapitre, nous trouvons la présentation de la méthodologie de travail, et matériel utilisé, les différents résultats obtenus au cours de la validation et la discussion fruits de notre travail.

Enfin, ce rapport est terminé par une conclusion générale qui sera tirée à partir des résultats des différents critères de validation étudiés lors de ce travail.

Chapitre I :

Présentation de l'organisme d'accueil



I-Présentation de laboratoire pharmaceutique SERVIER MAROC

SERVIER est connu pour être parvenu à devenir le premier groupe pharmaceutique français au niveau mondial et ce malgré des débuts en petit effectif [2].

Dans ces débuts, en 1954, le groupe SERVIER fondé alors par le docteur en médecine et en pharmacie, Jacques SERVIER, âgé d'une trentaine d'année, n'était qu'un petit laboratoire de neuf employés à Orléans. Au fil des années et par l'acharnement ainsi que la passion du métier, le groupe SERVIER devient mondialement reconnu avec une présence dans pas moins de 140 pays et compte plus de 22 000 collaborateurs dont près de 3000 dans le secteur de la recherche et du développement [2].

I.1 Historique de SERVIER

Le groupe SERVIER a été créé en 1954 près d'Orléans, une année plus tard l'entreprise lance ses deux premiers médicaments.

En 1960, le centre de recherche de SERVIER ouvre à Suresnes.

En 1962, le premier groupe de production chimique industrielle se modernise à Bolbec en Normandie.

En 1964, le début du développement international par l'ouverture de la première filiale à Londres.

En 1975 et 1980, implantation du groupe en Amérique du nord, Amérique latine, la Chine et la Russie.

En 1990, la construction du site hors France à Arklow en Irlande.

En 2001, l'ouverture du 10^{ème} centre thérapeutique au Brésil suivi de la Pologne et de la Chine.

En 2002, Biogaran devient Co-leader sur le marché des génériques en France.

En 2003, ouverture du site de production des médicaments à Tjanjin en Chine et à Nouasseur au Maroc.

En 2014, la mort du fondateur du groupe SERVIER, Jacques SERVIER [2].

I.2 Chiffre d'affaire et investissements

Le chiffre d'affaires consolidé pour l'exercice en 2013 est de 4,2 milliards d'euros, avec 92% de médicaments sont délivrés à l'international.

« Un groupe qui réussit dans sa recherche a toutes les chances de réussir partout dans le monde. La recherche c'est notre mission. C'est le travail essentiel de l'industrie du médicament, c'est dans ce travail qu'il faut réussir. »-Dr. Jacques SERVIER.

Le groupe dépense chaque année près de 27% de son chiffre d'affaires en recherche et en développement. Il est un des tous premiers partenaires privés de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et un partenaire privilégié du Centre national de la recherche scientifique (CNRS) [2].

I.3 Gamme de produit SERVIER

Le groupe SERVIER a 6 principaux axes thérapeutiques :

(Liste non exhaustive)

Dans ce domaine on utilise des médicaments contre :

1-Hypertension artérielle :

Fludex 1.5mg LP

Coversyl 5 mg et 10 mg

Preterax

Bipreterax

Coveram

2-Diabète :

Diamicron 30mg LM

3-Insuffisance veineuse :

Daflon 500mg

4-Cardiopathie ischémique :

Vastarel 35mg LP

Coralan 5mg et 7.5mg

5-Dépression :

Stablon 12.5mg

Valdoxan

6-Parkinson :

Trivastal 20mg et 50mg. [2]

1.4 La filiale SERVIER MAROC

Présent depuis le début des années 1970 au Maroc, les laboratoires SERVIER ont dans un premier temps fait fabriquer localement, sous contrat de licence, 80% de leurs médicaments destinés au marché marocain.

En 1994, SERVIER crée sa propre filiale « **SERVIER MAROC** », dotée des structures nécessaires à sa mission, avec en particulier le renforcement du personnel scientifique, d'assurance qualité, de visite médicale et administrative.

En 2003, SERVIER décide la construction sur la technopole de Nouasseur à Casablanca d'une toute nouvelle unité de production pharmaceutique de formes sèches, 98% des médicaments sont fabriqués sur le site de production ce qui fait de SERVIER MAROC une société marocaine.

Une partie importante de l'activité industrielle est consacrée à l'exportation des médicaments vers l'Afrique francophone mais aussi vers la France [2].

1.5 Organisation du laboratoire du contrôle de qualité (CQ)

Le Laboratoire CQ est constitué de :

- Laboratoire d'analyses Physico-chimique
- Laboratoire de microbiologie

Les missions principales laboratoire CQ sont :

- Le prélèvement et contrôle des matières premières, des articles de conditionnement, les produits finis (PF) et de garantir leurs conformités ;
- La gestion de l'échantillothèque du site ;
- Réalisation des études de stabilité selon International Conference of Harmonisation (ICH) ;
- Qualification et suivi métrologique des équipements de laboratoire de CQ ;

- Participation aux processus d'agrément des fournisseurs de matières premières et d'articles de conditionnement.
- Participation aux processus d'agrément et de contrôle des sous-traitants en charge de fabrications, de conditionnement et/ou d'analyses ;
- Réalisation des transferts et les validations analytiques ;
- Participation aux programmes de validation des procédés fabrication ainsi qu'à la validation du nettoyage ;
- Participation au contrôle de l'environnement de l'unité de production ;
- Assurer la conformité des documents du SERVIER avec les textes réglementaires en vigueur et les dossiers d'enregistrement des produits ;
- L'évaluation des dossiers d'analyse ;
- Participation à toutes les investigations qui peuvent concerner la qualité du produit suite à des déviations/réclamations et à la surveillance des facteurs qui peuvent influencer la qualité des produits.

Le laboratoire de Contrôle de Qualité s'engage à assurer que les produits finis sont contrôlés conformément au dossier d'enregistrement et dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.

I.6 BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE DE CONTROLE DE LA QUALITÉ

Les locaux et les équipements de laboratoire de contrôle de la qualité doivent répondre aux critères correspondants mentionnés dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Le personnel, les locaux et le matériel de laboratoire doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des opérations de fabrication. Le recours à des laboratoires extérieurs, analyse en sous-traitance, est acceptable pour des raisons particulières, mais ce recours doit être mentionné dans les dossiers du contrôle de la qualité. [1]

Chapitre II :

Etude Bibliographique



A. Spécialité pharmaceutique :

I-Présentation de la spécialité pharmaceutique :

I.1 Définition

« Tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérise par une dénomination spéciale ».

Il s'agit donc de la majorité des médicaments vendus tous les jours dans les officines, élaborés en grand nombre dans l'industrie pharmaceutique, et qui possède pour la plupart des noms de fantaisie.

II-Présentation d'un médicament :

II.1 Définition :

Médicament : un médicament est un mot masculin d'origine latine (Medicamentum) dans la première apparition date de 1314. Il est défini comme « une substance employée pour traiter une affection ou une manifestation morbide ».

Le Code de la Santé Publique (CSP) nous donne une définition plus précise « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventive à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonction organique ».

- **Principes :** ou médicament de référence est un médicament mis au point par un laboratoire pharmaceutique qui en garde l'exclusivité jusqu'à expiration du brevet (environ 10 ans d'exploitation) selon l'AMM.
- **Générique :** le générique est un médicament ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs qu'une spécialité de référence.

Chaque médicament est défini par le nom chimique de son principe actif, la dénomination commune internationale (DCI) et un plusieurs noms de marque également appelés nom de fantaisie. [3]

II.2 Composition d'un médicament :

Un médicament comporte essentiellement deux constituants :

- **Principe actif :** Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs.

- **Excipient** : Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients. [3]

❖ **Principales causes d'altération des médicaments :**

• **La température :**

- Accélère et favorise toutes les réactions chimiques.
- Peut provoquer des changements d'état physique.
- Modifie des caractères organoleptiques.
- Favorise le développement des microorganismes.

• **La lumière :**

Surtout les rayons UV, provoquent des transformations moléculaires, dépolymérisations ou décompositions.

• **L'air atmosphérique :**

Principale agent : oxygène

• **L'humidité :**

Elle accentue les autres altérations.

- **La contamination microbienne**
- **Les manipulations de fabrication brutales :**

Granulation, broyage, compression. [4]

B- Stabilité des médicaments

I-Définitions

La notion de stabilité des médicaments est demeurée constante dans sa définition et réside dans la connaissance et l'application de la constante de qualité, sécurité et activité durant la période de l'utilisation et de la conservation.

L'United States Pharmacopeia (USP) définit la stabilité d'un produit comme étant son aptitude à conserver, dans les limites fixées et durant toute la période de stockage et d'utilisation, les propriétés et les caractéristiques qu'il possédait au moment de sa fabrication. Le texte distingue cinq types de stabilité :

- La stabilité chimique caractérisée par le fait que chacun des matières actives conserve, dans les limites fixées, son intégrité chimique et son activité ;
- La stabilité physique attestée par le maintien des propriétés physiques initiales, y compris l'aspect, la saveur, l'uniformité, ainsi les caractères de dissolution ou de mise en suspension ;
- La stabilité microbiologique qui réside dans le maintien de la stérilité ou de la résistance au développement microbien dans les limites fixées, ainsi que l'efficacité des conservateurs éventuellement présents ;
- La stabilité thérapeutique qui exclut tout changement dans l'efficacité thérapeutique ;
- La stabilité toxique qui n'autorise aucune augmentation significative de la toxicité.

La définition la plus explicite de la stabilité paraît celle de MEUNIR : « Une période de conservation acceptable d'un médicament dans des conditions définies est celle durant laquelle les caractéristiques physiques, chimiques, microbiologiques, galéniques et toxicologiques de ce médicament ne changent pas ou subissent éventuellement des modifications dans les limites acceptables ». [5]

Selon l'ICH : la *stabilité* est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, propriétés physiques, propriétés microbiologiques dans des limites spécifiées, pendant toute sa durée de validité. [4]

II-Intérêt de la stabilité

-Le suivi de la conformité des spécialités commerciales fabriquées ou conditionnées dans leur conditionnement et dans les conditions de stockage spécifiées.

-Ces essais de stabilité doivent permettre de justifier que les conditions de fabrication, de stockage et les spécifications de conditionnement garantissent le maintien de la qualité des produits jusqu'à péremption comme établi dans les dossiers d'enregistrement des produits.

La qualité d'un médicament est définie par sa teneur en principe actif, sa pureté, son pourcentage de dissolution, ses caractères organoleptiques, physico-chimiques et microbiologiques. [1]

III- Programme de suivi de la stabilité

L'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité selon un programme approprié et continu et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.

Ces dispositions s'appliquent principalement aux médicaments dans leur conditionnement final, mais il peut être envisagé d'inclure également les produits vrac dans ce programme. Par exemple, quand un produit vrac est stocké pendant une longue période avant d'être conditionné et/ou expédié d'un site de production vers un site de conditionnement, l'impact sur la stabilité du produit conditionné doit être évalué et étudié dans les conditions ambiantes. De plus, le programme doit inclure les produits intermédiaires qui sont stockés et utilisés pendant des périodes prolongées. Les études de stabilité sur les produits reconstitués sont menées pendant la phase de développement et ne nécessitent pas un programme de suivi de la stabilité. Cependant, si nécessaire, le suivi de la stabilité des produits reconstitués peut également être réalisé.

Le programme de suivi de la stabilité doit être établi dans un protocole écrit.

Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité doit s'appliquer à toute la durée de validité du produit et doit inclure notamment les paramètres suivants :

- le nombre de lot(s) par dosage et, le cas échéant, les différentes tailles de lots ;
- les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques, microbiologiques et biologiques ;
- les critères d'acceptation ;
- les références aux méthodes de contrôle ;
- la description des conditionnements primaire et extérieur ;
- les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses) ;

- la description des conditions de stockage (les conditions ICH normalisées pour les essais à long terme, compatibles avec l'étiquetage du produit, doivent être utilisées) ;
- tout autre paramètre spécifique du médicament. [1]

III.1 Conception des études de stabilité

Au sein de l'industrie pharmaceutique SERVIER MAROC, trois types d'études sont menés :

- Les études de stabilités d'enregistrement (études de validation) ;
- Les études de stabilités On-going : monitoring de la stabilité d'un médicament tout au long de sa commercialisation ;
- Les études de stabilités déclenchées en cas de déviation significative du procédé de fabrication.

III.2 Etude de stabilité d'enregistrement

Les stabilités d'enregistrement sont effectuées sur des lots de validation afin d'établir la durée de validité de la spécialité ainsi que les conditions de stockage.

Les conditions de stockage suivent les recommandations ICH.

Ces études sont menées dans des conditions accélérées, intermédiaires et longue terme.

En fonction de la destination des produits, plusieurs conditions longues terme peuvent être nécessaires.

Les études de stabilité d'enregistrement ont pour but la détermination de la durée de validité et les conditions de stockage qui doivent figurer sur l'étui du médicament. [6]

III.2-1 Condition de stockage

Tableau.1 : Condition des essais de chaque zone

Zone climatique	Zone I et II	Zone III et IV
Condition des essais	Conditions long terme : T° : 25°C ±2°C / HR : 60% ±5%	Condition long terme : T° : 30°C ±2°C/ HR : 75%±5%
	Condition intermédiaire : T° : 20°C±2°C/ HR : 65%±5%	
	Condition accélérée : T° :40°C±2°C/HR : 75%±5%	Condition accélérée : T° :40°C±2°C/HR : 75%±5%

Si les conditions de longue durée sont de T : 30°C ± 2°C / HR : 75% ± 5%HR, il n'y a pas de conditions intermédiaires. [6]

III.3 Etudes de stabilité On-going (En cour) :

III.3-1 Nombre de lots

Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème. [6]

Les stabilités On-going sont menées sur :

1 Lot par an de chaque produit jusqu'à péremption du produit médicamenteux étudié.

III.3-2 Condition de stockage

Les conditions ICH sont utilisées pour ces études de stabilité.

Tableau.2 : Conditions et fréquences des tests

Zones	Zone I et II	Zone III et IV
Condition et fréquence des tests	25°C- 60% HR 1 sortie annuelle jusqu'à la péremption	30°C- 75% HR 1 sortie annuelle jusqu'à la péremption

Les études de stabilité on-going sont effectuées dans les conditions climatiques réelles. [6]

III.4 Etude de stabilité en cas de déviation significative

L'étude de stabilité en cas de déviation significative est réalisée après toute constatation d'écart imprévu, pendant une étape de fabrication, de conditionnement ou de contrôle. Il peut s'agir aussi d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou toute défaillance de systèmes relatifs aux Bonne pratique de fabrication (BPF).

La durée et les conditions de l'étude sont fixées selon la nature de la déviation, le type du produit et de la zone concernée.

III.5 Techniques d'analyses utilisées pour tout type d'étude de stabilité

Les spécifications doivent être définies avant de commencer une étude de stabilité. Elles peuvent pour un produit fini être différents à la péremption.

Les résultats d'analyses à libération peuvent être utilisés comme T_0 de l'étude de stabilité si le produit est mis en enceinte climatique sous un délai maximum d'un mois.

Des analyses complémentaires peuvent se rajouter à celle faites en routine selon le besoin tel que la mesure de la teneur en eau, la dureté ou autres.

IV- Présentation des résultats

A la fin de chaque étude un rapport de stabilité exposant en détail la conception de l'étude, ainsi que ses résultats et conclusions accompagnés d'un rapport des enceintes climatiques qui décrit les excursions de température et d'humidité durant la période de conservation, doit être établi pour répondre aux besoins internes du fabricant. [7]

V- Evaluation de données des stabilités

L'évaluation des données est réalisée conformément à la technique d'analyse et aux spécifications du PF.

Les résultats hors spécification doivent être investiguées de manière prioritaire pour évaluer l'impact sur les lots commercialisés. [8]

Chapitre III :

Partie pratique



Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'une substance médicamenteuse ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, et même le suivi dans le temps jusqu'à la date de péremption du médicament.

Date de péremption ou date limite d'utilisation : Date jusqu'à laquelle le médicament est censé rester conforme aux spécifications s'il est conservé correctement. Cette date doit figurer en clair sur les conditionnements primaires et secondaires. Elle est précédée des mentions suivantes : « **A UTILISER AVANT...** » Ou « **DATE LIMITE D'UTILISATION...** ». [4]

I- Méthodologie de l'étude de stabilité

La chargée des études de stabilité a pour mission :

- Le prélèvement des échantillons des lots destinés à l'étude de stabilité. La quantité prélevée doit être suffisante pour effectuer les analyses complètes plus des boîtes en surplus pour chaque sortie afin de pouvoir effectuer des retestes ou des analyses multiples en cas des résultats hors spécification.
- L'attribution d'un numéro d'étude à chaque spécialité pharmaceutique utilisée dans les études de stabilité. Ce numéro change d'une condition d'étude à une autre ;
- La réalisation de planning des études de stabilité ;
- L'établissement de protocole de stabilité qui doit s'appliquer à toute la durée de validité du produit ;
- L'étiquetage des boîtes avant leurs mises en enceinte climatique ;
- La réalisation des sorties et des entrées des produits aux chambres climatiques.

II- Documentations

Pour l'étude de la stabilité des produits finis, On a pu tirer les informations nécessaires de plusieurs sources :

- Procédure interne de l'entreprise ;
- Les guidelines d'ICH ;
- Les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Pour les conditionnements de l'étude de stabilité, le laboratoire CQ contient 4 enceintes :

- Enceinte climatique n°1 : les conditions de température et d'humidité sont 25°C/60% HR. Elles correspondent aux conditions normales zone II ;
- Enceinte climatique n°2 : les conditions de température et d'humidité sont 20°C/65% HR. Elles correspondent aux conditions intermédiaires zone II ;

- Enceinte climatique n°3 : les conditions de température et d'humidité sont 30°C/75% HR. Elles correspondent aux conditions normales zone IV ;
- Enceinte climatique n°4 : les conditions de température et d'humidité sont 40°C/75% HR. Elles correspondent aux conditions accélérées.

Chaque enceinte contient des enregistreurs hebdomadaires et mensuels qui assurent le bon fonctionnement de la température et de l'humidité.



Figure.1: *Enceinte climatique*

III- Matériels

Après la sortie des médicaments de l'enceinte, ces derniers font l'objet de plusieurs analyses.

Pour cela on utilise les appareils suivants :

-HPLC : la chromatographie en phase liquide ; permet la séparation ou la purification d'un ou plusieurs composés d'un mélange en vue de leurs identifications et de leurs quantifications. Elle permet d'identifier le principe actif [9].



Figure.2 : Exemple d'appareil HPLC

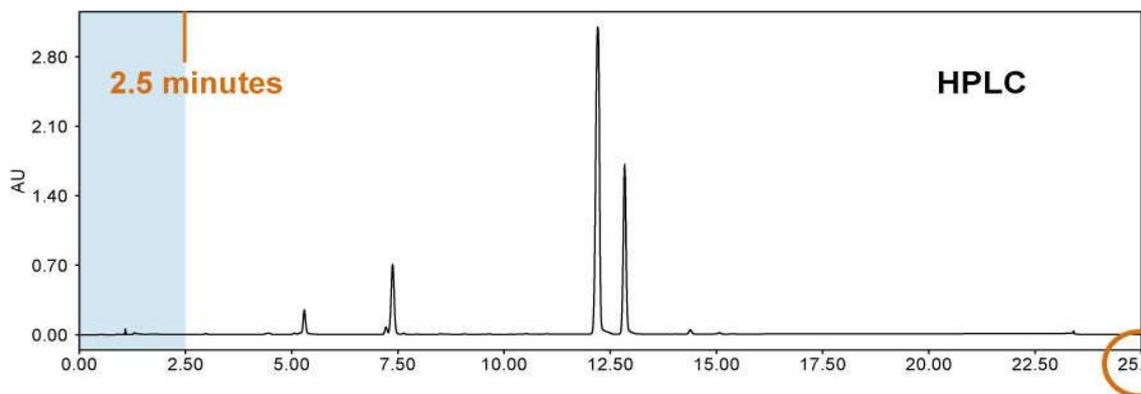


Figure.3: Exemple de spectre HPLC

Les résultats de HPLC sont donnés sous forme de chromatogramme avec identification du principe actif et des impuretés.

-Spectroscopie InfraRouge (IR) : La spectroscopie IR est une méthode couramment utilisée pour identifier les groupements fonctionnels de la molécule [10].

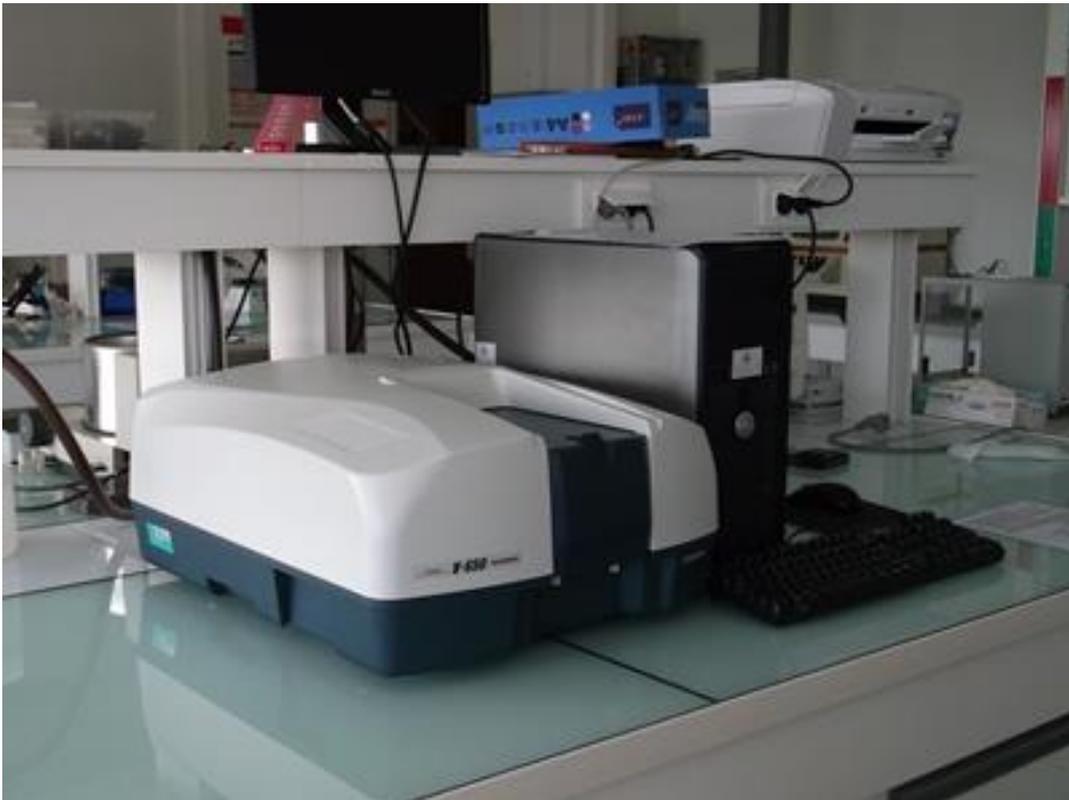


Figure.4 : Exemple de spectroscopie InfraRouge

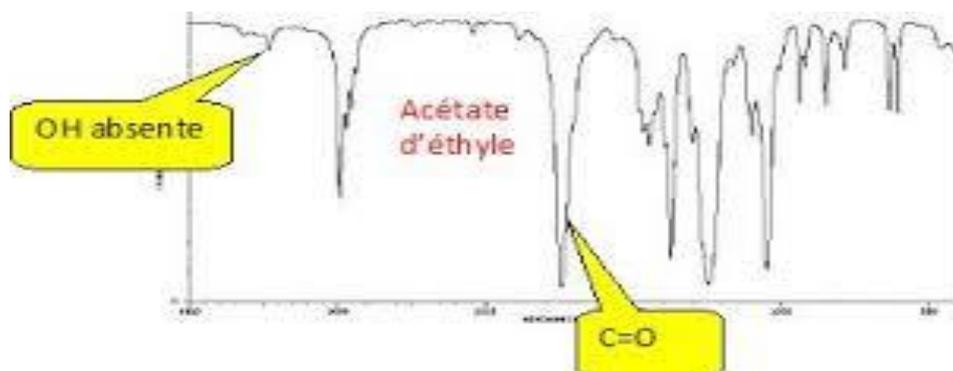


Figure.5: Exemple de spectre IR

Le spectre IR est représenté sur un graphe qui reporte la transmission en fonction du nombre d'onde, l'inverse de la longueur d'onde.

-Appareil de dissolution : Cet appareil nous permet de déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs sous formes solides (telles que les comprimés, les capsules) dans des conditions opératoires bien définies. Cet appareil donne une estimation de la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif. [11]



Figure.6 : *Appareil de dissolution*

-Désagrégation : à l'aide de cet appareil nous permet de déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies. [11]



Figure.7 : *Appareil de désagrégation*

-La méthode Karl Fischer (KF) : est une méthode chimique de mesure de la teneur en eau d'un échantillon par titrage. Elle est particulièrement adaptée au dosage de l'eau que contient un liquide ou à la détection de traces d'eau, de l'ordre de la ppm, dans un échantillon [12].

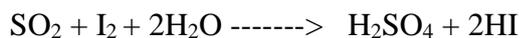
La méthode de Karl Fischer se base sur l'oxydation du dioxyde de soufre en présence d'eau



Figure.8 : *Appareil de Karl Fischer*

❖ **Mode opératoire du dosage de la teneur en eau d'un médicament :**

Le dosage de l'eau selon la réaction de Karl Fischer se fait selon l'équation :



En effet, SO_2 et I_2 purs ne réagissent pas l'un sur l'autre en absence de l'eau. Par contre en présence d'eau, la réaction est immédiate. Puisque SO_2 est un gaz et I_2 un solide, ils doivent au préalable être dissous dans un solvant non aqueux. On utilise souvent le méthanol. Pour analyser l'eau, on dissout l'échantillon dans le méthanol pur. On le titre par une solution de SO_2 et I_2 dans le méthanol.

-Balance : c'est un instrument indispensable dans chaque laboratoire, elle permet de déterminer le poids moyen des comprimés. La balance est étalonnée chaque jour pour ne pas avoir des erreurs et qualifié chaque 3 mois. [13]

IV-Les produits

Dans le Laboratoire contrôle qualité (CQ) plusieurs produits finis (PF) sont mis en stabilité soit des produits fabriqués au sein de la société, soit des produits importés.

V-Etude de stabilité des produits finis

Le produit qu'on va traiter comme exemple est un médicament qui réduit le taux de sucre dans le sang (antidiabétique) nommé MXX.

- **Produit : MXX**
- **Conditionnement :** comprimés sous blister Aluminium/ polychlorure de vinyle (Alu/PVC).
- **Lot étudié :** Il s'agit du Lot LX.
- **Durée de l'étude :** L'étude s'est portée sur la période de 36 mois.
- **Conditions de stockage :** Une seule condition a été étudiée : 25°C/60 % HR

V.1-Résultats et discussion de quelques tests

a. Masse moyenne :

Le tableau 3 et la figure 9 présentent la variation de la masse moyenne des trente comprimés durant toute la période d'étude.

Tableau.3 : Résultat de la masse moyenne du produit MXX

Masse Moyenne du produit MXX			
Lot : LX			
L'échéancier (Mois)	Masse moyenne Mg/comprimé	Norme basse Mg/comprimé	Norme haute Mg/comprimé
0	330	304	336
3	331	304	336
6	330	304	336
9	329	304	336
12	329	304	336
18	329	304	336
24	330	304	336
36	331	304	336

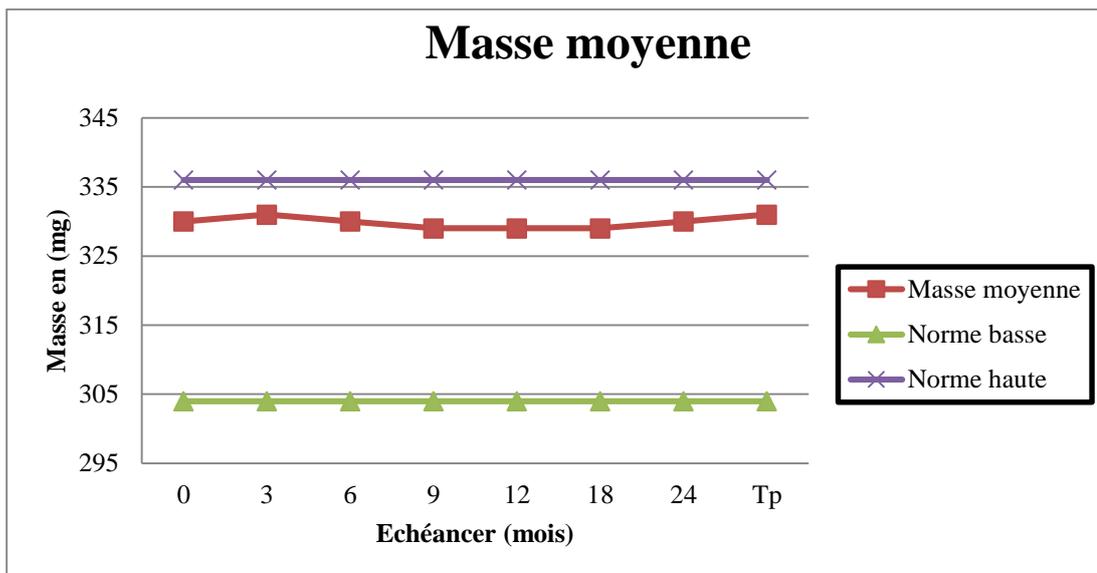


Figure.9 : Représentation graphique de la masse moyenne

Les résultats de la variation de la masse du produit MXX présentés sur la figure 9 et le tableau 3 montrent que la valeur de la masse moyenne durant la période de stockage est très proche de la norme exigée par la société (masse moyenne ciblé 320 mg). On constate que le médicament est conforme à la spécification ICH (norme basse 304 mg et la norme haute 336mg).

b. Dosage du Principe Actif (PA) :

Le tableau 4 et la figure 10 présentent les résultats du dosage du Principe Actif en mg obtenus à l'aide de HPLC.

Tableau.4: Résultat de dosage du principe actif

Dosage du Principe Actif du produit MXX			
Lot : LX			
L'échéancier (mois)	Dosage du PA Mg/comprimé	Norme basse Mg/comprimé	Norme haute Mg/comprimé
0	60,7	57	63
3	59,4	57	63
6	61,8	57	63
9	59,2	57	63
12	59,7	57	63
18	59,4	57	63
24	60,2	57	63
36	59,5	57	63

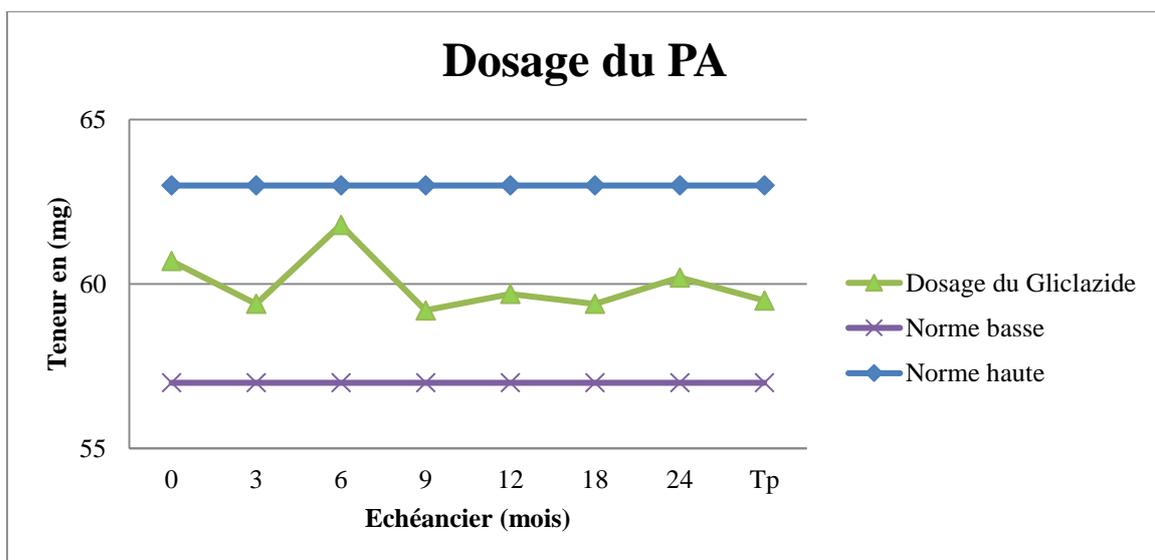


Figure.10 : Représentation graphique du dosage du PA

L'étude des résultats obtenus dans le tableau 4 et la figure 10 montre que la teneur en Principe Actif (PA) est conforme aux spécifications pendant toute la période de l'étude ; la valeur du dosage fluctue très légèrement autour de la valeur cible 60 mg.

c. Dissolution du comprimé au bout de 12h :

Le tableau 5 et la figure 11 nous présentent la variation du pourcentage de libération du principe actif (PA) au temps 12h.

Tableau.5 : Résultat du profil de dissolution du comprimé au bout de 12h

Profil de dissolution du comprimé au bout de 12h du produit MXX		
Lot : LX		
L'échéancier (mois)	Quantité de PA libéré à 12h %/comprimé	Norme %/comprimé
0	100	85
3	94	85
6	103	85
9	99	85
12	92	85
18	91	85
24	94	85
36	91	85

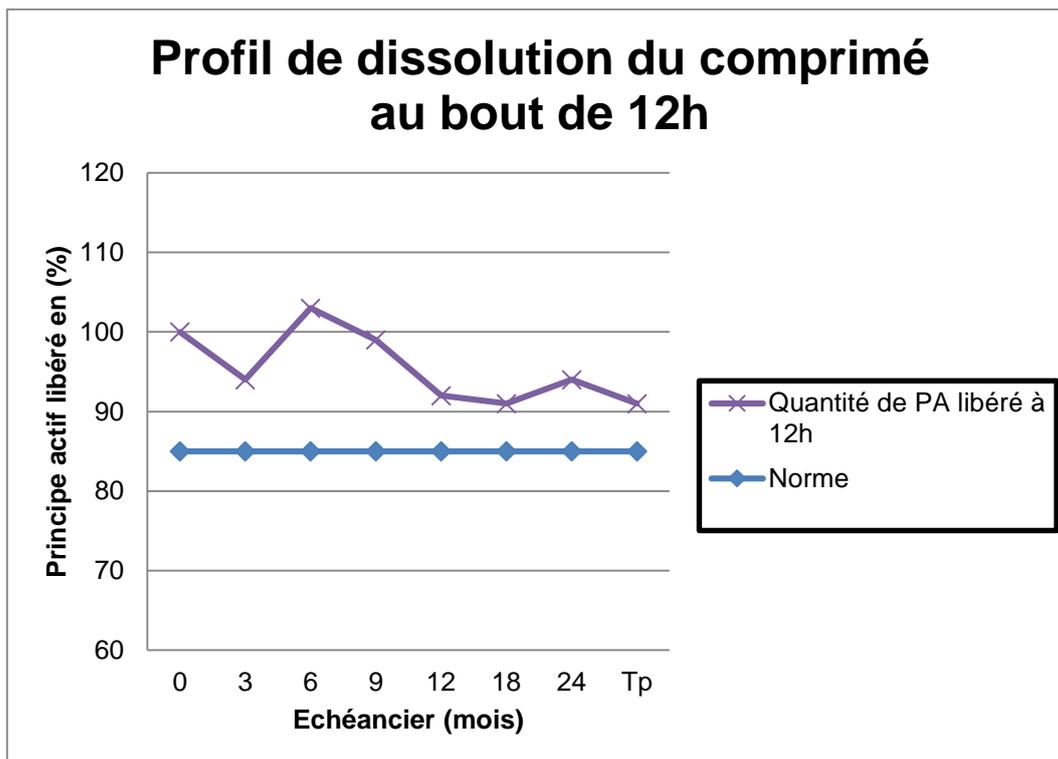


Figure.11 : Représentation graphique du profil de dissolution au bout de 12h

Le profil de dissolution décrit dans le tableau 5 et la figure 11 montre que le pourcentage du principe actif libéré à 12h reste conforme par rapport aux spécifications pendant toute la période de l'étude de stabilité. La valeur cible est 85%

V.2- Présentation des résultats sous forme de tableau récapitulatif

Tableau.6 : Tableau récapitulatif des résultats

Résultats du produit MXX étudié									
LOT : LX									
TEST	A péremption	T (0)	T (3mois)	T (6mois)	T (9mois)	T (12mois)	T (18mois)	T (24mois)	T (36 mois)
Masse moyenne	304 mg à 336 mg	330 mg	331 mg	330 mg	329 mg	329 mg	329 mg	330 mg	331 mg
Dosage du PA	57,0 à 63,0 mg	60,7 mg	59,4 mg	61,8 mg	59,2 mg	59,7 mg	59,4 mg	60,2 mg	59,5 mg
Dissolution du comprimé	12h : ≥ 85 %	100%	94%	103%	99 %	92 %	91 %	94 %	91 %

a. Discussion :

Le médicament MXX a été étudié en stabilité, en blister Alu/PVC, dans les conditions réelles (25°C/60% HR) sur une période de 36 mois.

- Les graphes et les tableaux présentent des résultats stables pour la masse moyenne et le dosage du PA.
- Les valeurs de dissolution obtenue restent conformes pour l'ensemble.

En conclusion, l'étude de stabilité effectuée sur médicament Lot LX en Alu/PVC a montré une stabilité de ce produit dans les conditions 25°C/60% HR.

Cette étude peut aussi être portée dans des conditions accélérés 40°C/75HR qui dure 6 mois et qui nous donne des indications sur la conformité du médicament dans un temps plus court.

CONCLUSION

La stabilité des médicaments est la principale caractéristique que doit respecter un médicament avant d'être commercialisé et qui va conditionner ainsi la qualité, l'efficacité du traitement.

L'étude de la stabilité des médicaments revêt ainsi des aspects réglementaires et scientifiques étroitement liés. Elle repose sur l'acquisition des données sur la réactivité de la molécule du médicament tout entier sous l'action des facteurs physiques, chimiques et biologiques extérieures suite à des essais dans des conditions accélérées et en temps réel.

Les résultats de ces études permettent d'établir les conditions de stockage et la durée de validité proposée pour le produit dans son conditionnement commercial.

Autant que consommateur on doit :

- Respecter les conditions de conservation établies par le fabricant
- Ne pas déconditionner les médicaments
- Conserver les médicaments dans leurs emballages d'origine et dans un endroit sec
- Contrôler régulièrement les dates de péremption
- Contrôler l'aspect (couleur, trouble, odeur...) de médicament avant de l'administrer

Bibliographie

[1] : http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140001_0001_p000.pdf

[2] : Brochure de SERVIER MAROC

[3]: <http://www.medicaments.social-sante.gouv.fr/definition-d-un-medicament.html>

[4] : <http://www.authorstream.com/Presentation/Sciencedzagueta-168912-stabilite-des-medicaments-cour-etudiants-entertainment-ppt-powerpoint/>

[5] : <http://dlibrary.univ-boumerdes.dz:8080/bitstream/123456789/1393/1/Amroun-Toufik.pdf>

[6] : BPF et ICHQ1FStability_Guideline_WHO

[7] : ICH Q1(R2) : Stability testing of new drug substances and products. 2003, 7-11. (ICH Q1(R2), 2003)

[8] : ICHQ1E : Evaluation of stability data. 2003, 3 (EMA, 2003)

[9]: <http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9>

[10] : <http://www.sciences-en>

[ligne.com/DIST/Data/Ressources/lic2/chimie/chi_gen/spectro/ir/spectro_ir.htm](http://www.sciences-enligne.com/DIST/Data/Ressources/lic2/chimie/chi_gen/spectro/ir/spectro_ir.htm)

[11]: <http://www.sante.dz/Incpp/Incpp-formation/pharmacotechnie.pdf>

[12] : https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9thode_de_Karl_Fischer

[13] : <http://www.laboandco.com/balances/balance-de-laboratoire.html>