



# LA STABILITE DES MEDICAMENTS

DR Abdelhakim ABDESSEMED



# INTRODUCTION



**Médicament conforme à la formule déclarée.  
Médicament stable n'ayant subi aucune altération.**



# DEFINITION

Pharmacopée Européenne

Un médicament est stable si , sur un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou le font dans des proportions tolérables . Le médicament doit être conservé dans des conditions appropriées.



# DEFINITION

USP ( United States of Pharmacopeia )



Type de stabilité	Définition
Stabilité chimique	Le principe actif conserve son intégrité chimique et sa teneur déclarée.
Stabilité physique	Maintien des propriétés physiques initiales (aspect, goût, dissolution..)
Stabilité microbiologique	La stérilité ou la résistance au développement microbien.
Stabilité thérapeutique	L'effet thérapeutique demeure inchangé.
Stabilité toxicologique	Aucune hausse notable de la toxicité n'est tolérée.



# DEFINITION

ICH

La **stabilité** d'un médicament est son aptitude à conserver ses propriétés physiques, chimiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiques pendant toute sa durée de **validité**.



# La Date de Péréemption

Date figurant sur l'étiquette du contenant d'un produit médicamenteux indiquant la période pendant laquelle on peut prévoir qu'un lot demeurera conforme à sa durée de vie approuvée, s'il est entreposé dans les conditions prescrites, et après laquelle le produit ne devra plus être utilisé.



# La durée de validite

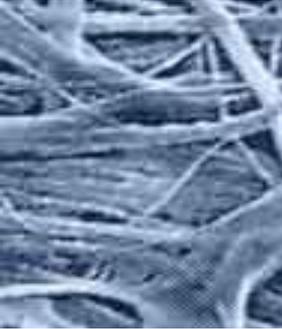
intervalle de temps pendant lequel on peut considérer que le produit médicamenteux demeurera conforme à ses spécifications approuvées, à la condition qu'il soit entreposé dans les conditions définies sur l'étiquette du contenant.



# STABILITE



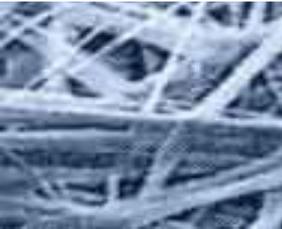
## ETUDE EN TEMPS REEL



Étude expérimentale d'un médicament pendant sa durée de validité, dans les conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné.



## VIELLISSEMENT ACCELERE



Substitution du facteur temps par le facteur température.



# ZONES CLIMATIQUES



Zones climatiques	Valeurs mesurées en entrepôt	Conditions de stockage dérivées pour les études en temps réel	
		C°	HR(%)
<b>I</b>	Climat tempéré	21+/-2°C	45+/-5%
<b>II</b>	Climat méditerranéen ou subtropical	25+/-2°C	60+/-5%
<b>III</b>	Climat chaud et sec	30+/-2°C	35+/-5%
<b>IV</b>	Climat chaud et humide	30+/-2°C	70+/-5%



# ZONES CLIMATIQUES

## I et II



Etude	Conditions de stockage dérivées pour les études en temps réel	
	Conditions de stockage	Temps minimum de données de stabilité
Long terme	25+/-2°C et 60+/-5%HR ou 30+/-2°C et 65+/-5%HR	12 mois
intermédiaires	30+/-2°C et 65+/-5%HR	6 mois
accélérées	40+/-2°C et 75+/-5%HR	6 mois



# CONDITIONS DE VALIDITE



Le médicament est stable dans des conditions déterminées de:

- Composition.
- Fabrication.
- Conditionnement.
- Conservation.



# CONDITIONS DE VALIDITE



## UN MEDICAMENT EST DIT STABLE:

- ✓ Tant qu'il ne montre pas des signes organoleptiques d'altération.
- ✓ Tant que son taux de P.A dosé à l'état de P.A intact ne baisse pas au dessous de 90% du taux déclaré.
- ✓ Tant que dans cette limite de baisse de titre, les produits de dégradation ne sont pas toxiques.



# PARAMETRES INFLUENCANTS LA STABILITE

## FACTEURS INTRINSEQUES

Les propriétés physico-chimiques du P.A, les excipients utilisés, la forme galénique, sa composition et le procédé de fabrication.

## FACTEURS EXTRINSEQUES

LA CHALEUR

TEMPERATURE

L'HUMIDITE

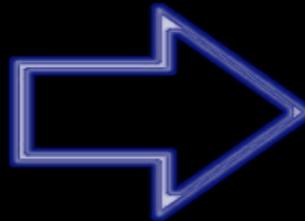
HYDROLYSE

L'OXYGENE

OXYDATION

LA LUMIERE

RAYONS UV



# LA CHALEUR

## EQUATION D'ARRHENIUS

$$\text{Log } K = \log B - \frac{E_a}{2,303 RT}$$

K : Constante de vitesse de dégradation.

B : Constante désignée : le facteur de fréquence.

E<sub>a</sub> : Énergie d'activation de la molécule considérée (kJ.mole<sup>-1</sup>).

T : Température absolue ( ° Kelvin)

R : Constante des gaz parfaits ( 8,314 J.mole<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>).



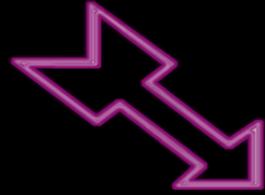
# Energie d'activation

Elle est toujours positive sauf pour quelques réactions particulières:

- ✓ Réaction enzymatique avec consommation de l'enzyme.
- ✓ Réaction de polymérisation réversible à haute température.
- ✓ L'énergie d'activation est comprise entre 20 et 160 kJ.mole<sup>-1</sup> pour les réactions chimiques classiques.



# HUMIDITE



# HYDROLYSE

Des produits chimiques comme les esters, amides, imides, les imidazoles, les imidazolines peuvent réagir avec l'eau pour fournir des composés de dégradation ayant perdu leur activité physiologique initiale ou présentant une certaine toxicité.



# CATALYSE



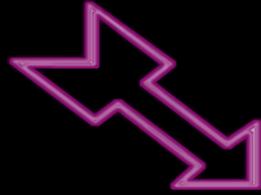
La plupart des réactions d'hydrolyses sont catalysées par les acides et les bases et plus précisément par les ions  $H^+$  et  $OH^-$ .



**Zone de pH iso-catalytique**



# OXYGENE



# OXYDATION

La plupart des réactions d'oxydation sont des phénomènes d'autoxydation. Afin de les éviter, il faut éliminer l' $O_2$  de contact en travaillant sous vide ou sous gaz inerte.



# OXYDATION

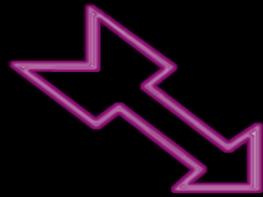


La vitesse des réactions d'oxydation est influencée par:

- ✓ La température.
- ✓ Le pH.
- ✓ Les radiations lumineuses.
- ✓ Les catalyseurs positifs (métaux lourds).



# LA LUMIERE



## RAYONS UV

L'exposition des médicaments aux radiations lumineuses induit parfois des phénomènes de photodégradation par l'évolution de la coloration ou formation de dépôt.



# ORDRE NUL



La vitesse de la réaction ne dépend pas de la concentration des corps réagissants.

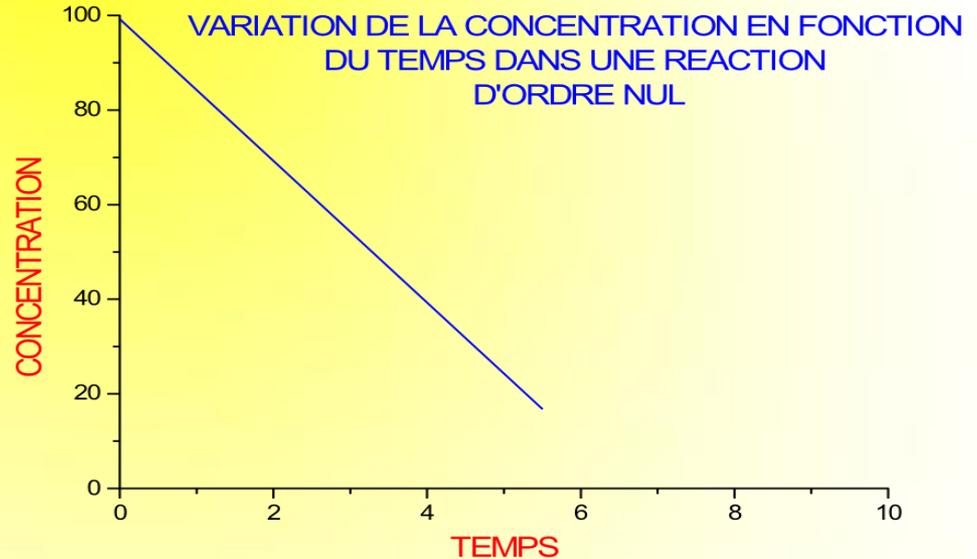
$$K = \frac{[A_0] - [A]}{t}$$

**K** : Constante de vitesse.

**t** : temps.

**[A<sub>0</sub>]** : [ ] initiale qui correspond au t<sub>0</sub>.

**[A]** : [ ] après un temps t.

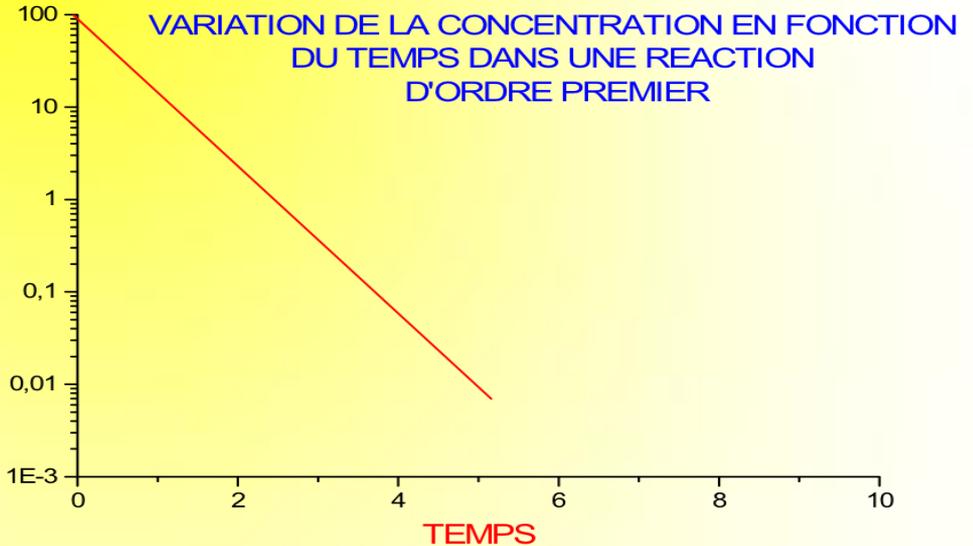


# ORDRE PREMIER



La vitesse de la réaction est à tout moment proportionnelle à la concentration des molécules qui disparaissent.

CONCENTRATION



$$K = \frac{2,303}{t} \cdot \log \frac{[A_0]}{[A]}$$



# DETERMINATION DE L'ORDRE « N »



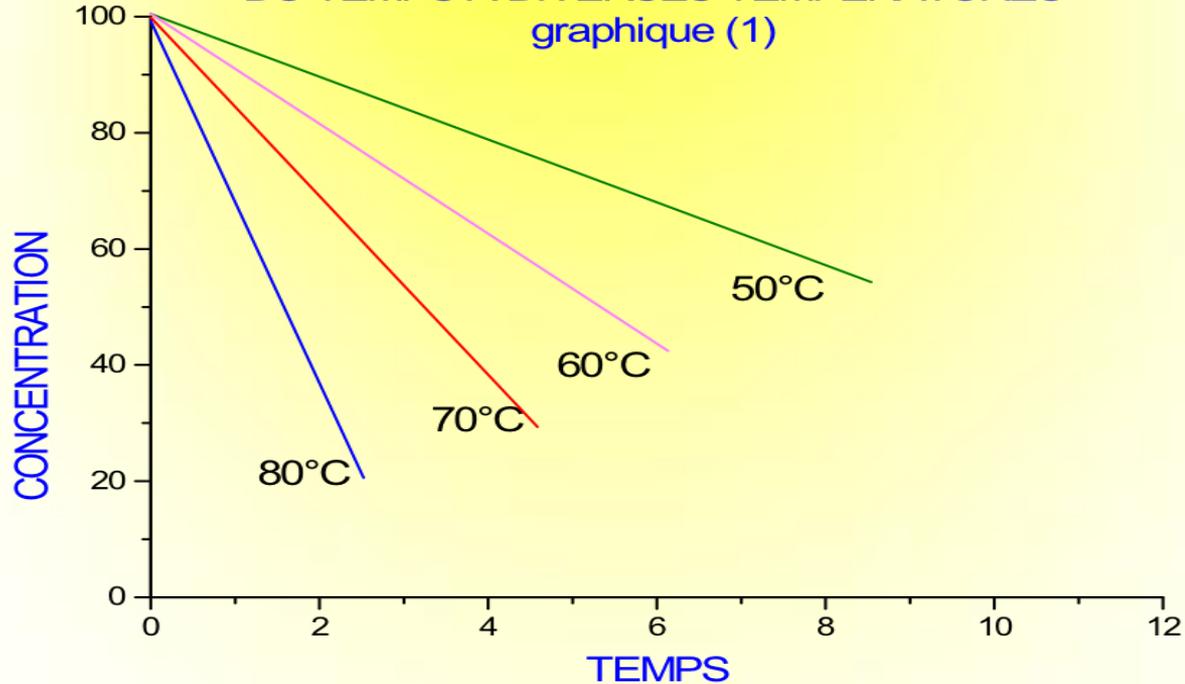
- ✓ Graphique
- ✓ Intégration
- ✓ Équations différentielles
- ✓ Le temps de demi-vie



# DUREE DE VALIDITE



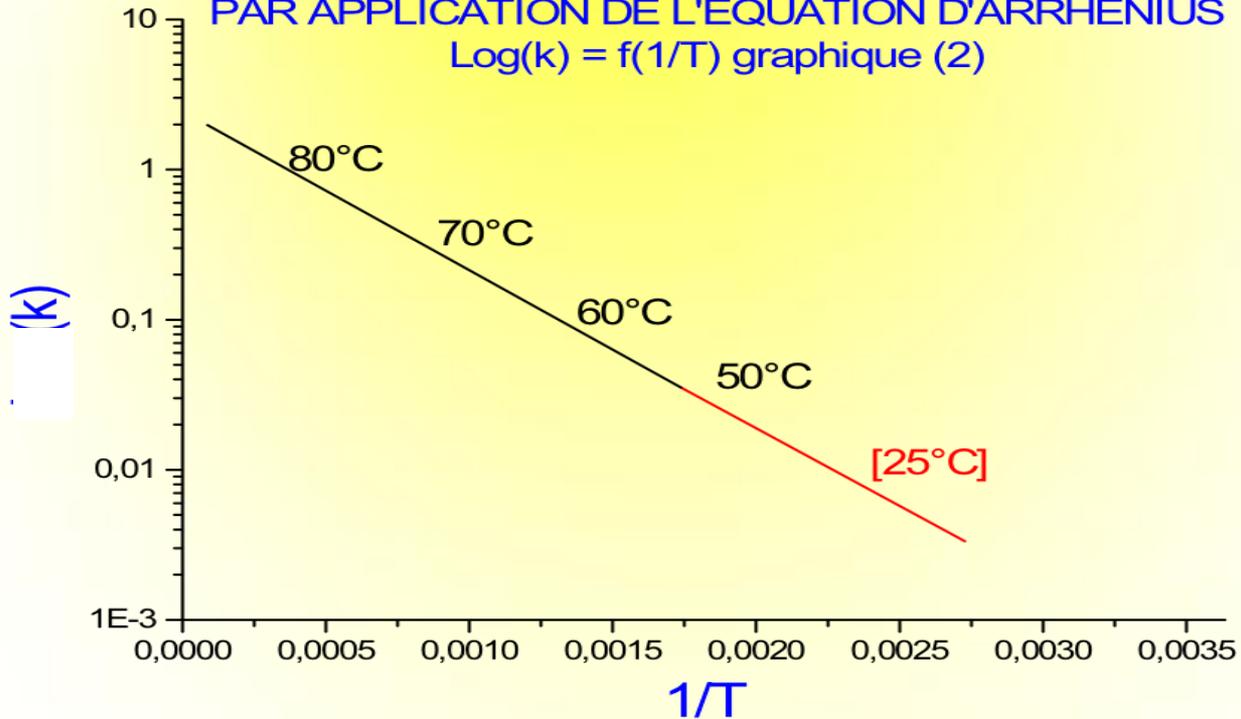
ABAISSEMENT DE LA CONCENTRATION EN FONCTION  
DU TEMPS A DIVERSES TEMPERATURES  
graphique (1)



# DUREE DE VALIDITE



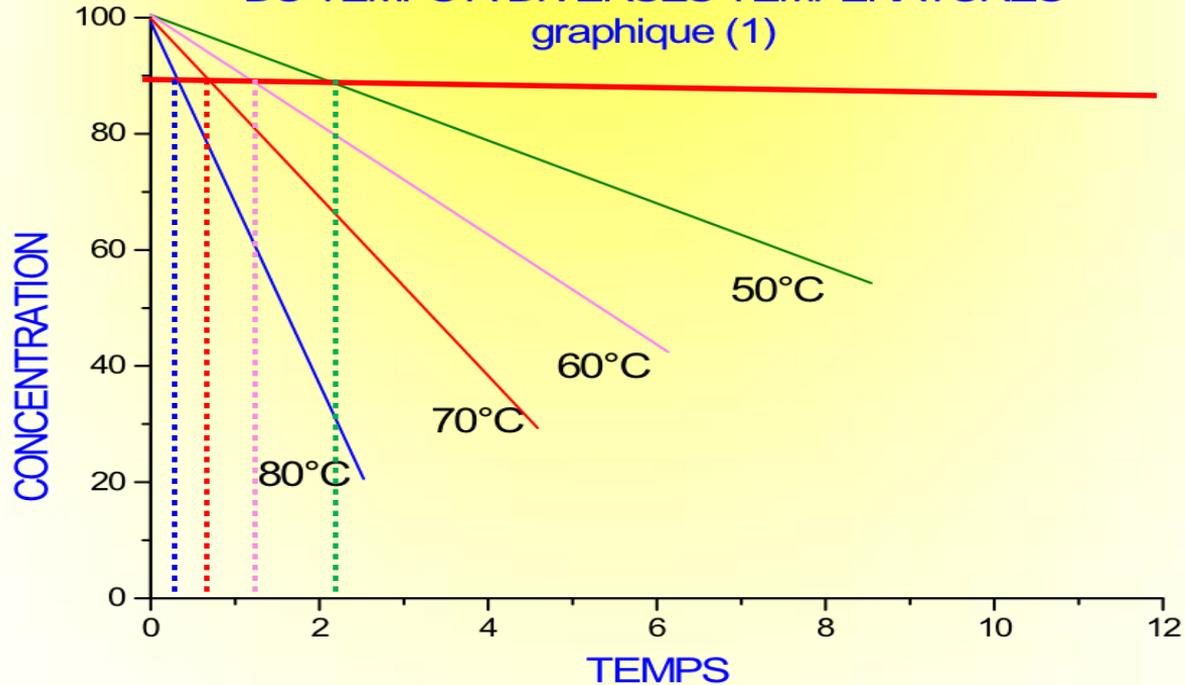
PREDICTION DE LA STABILITE D'UN MEDICAMENT  
PAR APPLICATION DE L'EQUATION D'ARRHENIUS  
 $\text{Log}(k) = f(1/T)$  graphique (2)



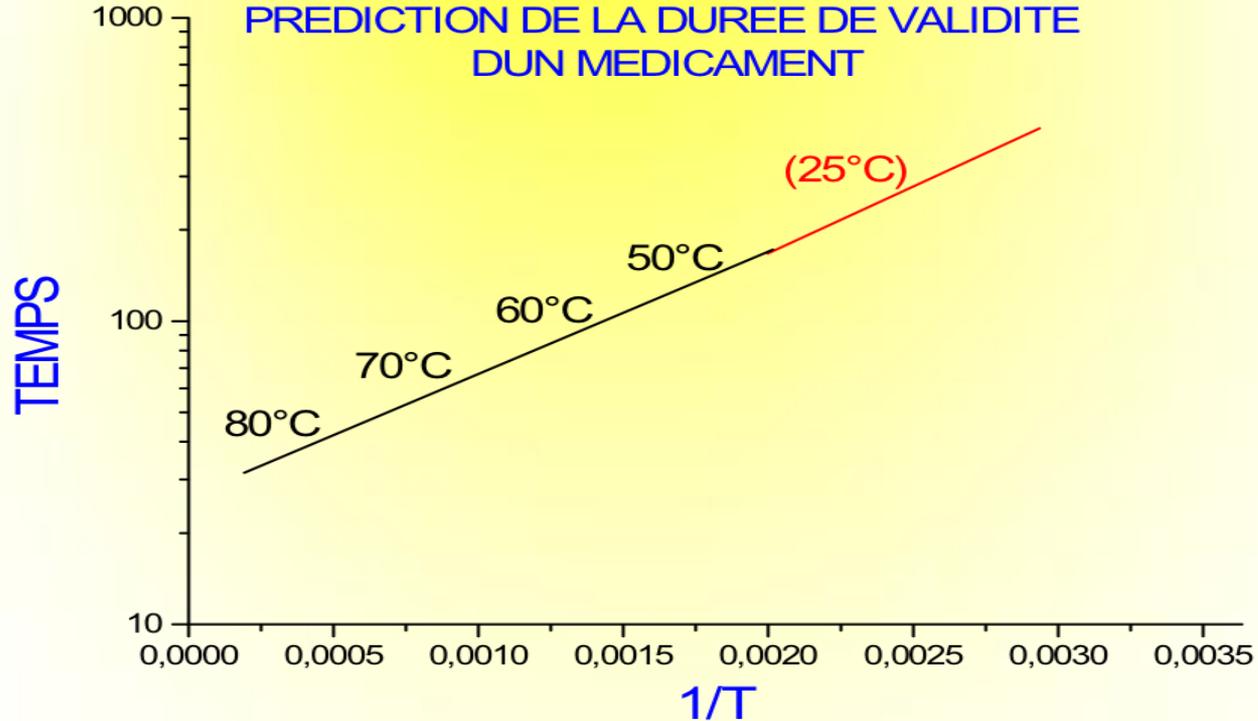
# DUREE DE VALIDITE



ABAISSEMENT DE LA CONCENTRATION EN FONCTION  
DU TEMPS A DIVERSES TEMPERATURES  
graphique (1)



# DUREE DE VALIDITE



# CONCLUSION

Je vous attends sur mon groupe  
facebook Galenique 23DZ

