

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant
Filière : Sciences biologiques, Spécialité: Bioindustrie, Analyse et Contrôle

Par : LEKNOUCHE Nabila
KAAD Hadjer

Thème

**Etude de stabilité d'un produit fini dans les conditions
accélérées et réelles**

Jury d'évaluation :

Président de jury:	Mr. KACEM CHAOUICHE N.	Prof. UFM. Constantine 1.
Rapporteur :	Mme. NEMOUCHI S.	Dr. UFM. Constantine 1.
Examinatrice:	Mme. BELLOUM Z.	Dr. UFM. Constantine 1.
Maitre de stage :	Mme. BENCHAIB F.	Responsable contrôle de qualité LDM

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017-2018

REMERCIEMENTS

Tout d'abord nous tenons à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

*On second lieu, nous exprimons nos plus vifs remerciements à Monsieur **El Ammouchi** PDG du group **LDM**; nous lui exprimons notre immense gratitude, pour nous avoir accueillis de laboratoire de contrôle qualité et d'avoir mis à notre disposition tout le matériel nécessaire pour réaliser ce travail.*

*Nos profondes gratitudes et nos sincères remerciements s'adressent à Monsieur le **Pr Noureddine Kacem Chouach**, chef de département de **Biologie Appliquée**, de nous avoir donné la chance d'intégrer ce master professionnel. Merci pour tout ce que vous avez fait.*

*Nous voudrions exprimer nos plus vive reconnaissance à notre encadreur industriel madame **Ben Chaïb Feriel**, chef du laboratoire **CQ**, pour sa proposition du sujet et pour tout le temps qu'elle a consacré pour nous encadrer et tout le*

personnel pour nous avoir fait profiter de leurs expériences, leurs connaissances et leurs disponibilités.

Nos profondes gratitude s'adressent également à notre encadreur Madame Nemouchi Sara qui n'a pas cessé de nous apporté son aide et qui nous a permis de bien mener le présent travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

DEDICACES

A Dieu tout puissant mon soutien éternel.

A mes chères parents, qu'ils trouvent ici toute ma gratitude pour leur soutien, leur affection leur présence irremplaçable et leur amour sans faille tout au long de mes études, sans eux ce travail n'aurait jamais vu le jour.

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

A ma chère sœur Fatima 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 protégé, guidé et conseillé et qui m'a comblé par son amour et affection inestimable.

A toute la famille Leknouche.

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

A tous mes collègues et amies.

*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.*

Nabila

DEDICACES

Je dédie ce présent travail

*A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour,
leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de
mes études.*

*A ma chère sœur Choubaila , pour ses encouragements
permanents, et leur soutien moral,*

*A mon cher frère Bidou, pour son appui et son
encouragement,*

*Au professeur qui m'a toujours accompagné et guidé tout au
long des années Mme Ben Sabban Karima*

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon
parcours universitaire,*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant
allégués, et le fruit de votre soutien infaillible.*

Merci d'être toujours là pour moi.

Hadjer

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENT ET DEDICACES

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION..... 1

CHAPITER I: Pharmacologie générale

1. Définition..... 3

2. Composition des médicaments..... 3

2.1. Principe actif..... 3

2.1.1. Forme..... 4

2.2. Excipients..... 4

2.2.1. Agrégeant..... 4

2.2.2. Diluants ou Véhicules..... 4

2.2.3. Intermèdes..... 4

2.2.4. Colorants..... 4

2.2.5. Edulcorants ou correctifs..... 5

2.2.6. Conservateurs..... 5

3. Origine des médicaments..... 5

3.1. Médicaments d'origine végétale..... 5

3.2. Médicaments d'origine animale..... 6

3.3. Médicaments d'origine microbiologique..... 6

3.4. Médicaments d'origine minérale..... 6

3.5. Médicaments d'origine synthétique..... 6

3.6. Médicaments d'origine biotechnologique..... 6

4. Dénomination du médicament..... 6

4.1. Nom chimique..... 7

4.2. Dénomination Internationale Commune (DCI)..... 7

4.3. Nom commercial..... 7

5. Les différentes formes des médicaments..... 7

5.1. Les formes solides..... 7

TABLE DES MATIERES

5.2. Les formes liquides.....	8
5.3. Autres.....	8
6. Les différentes voies d'administration des médicaments.....	8
6.1. La voie orale.....	8
6.2. La voie parentérale.....	8
6.3. Voie intraveineuse(IV).....	8
6.4. Voie sous-cutanée(SC).....	9
6.5. Voie intramusculaire(IM).....	9
6.6. Les voies transmuqueuses.....	9
6.7. La Voie perlinguale.....	9
6.8. La Voie rectale.....	9
6.9. La voie vaginale.....	9
6.10. La voie nasale.....	9
6.11. La voie oculaire.....	10
6.12. La voie pulmonaire.....	10
6.13. Voies cutanée et percutanée.....	10
7. Mécanismes d'action des médicaments.....	10
8. Le devenir du médicament dans l'organisme.....	10
8.1. L'absorption.....	11
8.1.1. La voie digestive ou entérale.....	11
8.1.2. La voie parentérale regroupe toutes les autres voies.....	11
8.2. La distribution.....	12
8.3. Le métabolisme.....	12
8.4. L'élimination.....	12
9. Les effets secondaires des médicaments.....	12
9.1. Les effets latéraux.....	12
9.2. Les effets toxiques.....	12
9.3. Les effets indésirables.....	12
9.4. Effets indésirables neurologiques psychologiques et comportementaux.....	13
9.5. Effets indésirables cutanés et muqueux.....	13
9.6. Effets indésirables digestifs.....	13
9.7. Effets indésirables urinaires et sexuels.....	13
9.8. Effets indésirables douloureux.....	13

TABLE DES MATIERES

9.9. Autres.....	13
------------------	----

CHAPITRE II: Généralité sur Les anti-inflammatoires et présentation de CELECOXIB

LDM 100mg

1. Définition.....	15
2. Le mode d'action et effets des anti-inflammatoires.....	15
3. La structure et mécanisme d'action.....	15
4. Mode d'action pharmacologique.....	16
5. Les effets indésirables les plus fréquents.....	17
6. CELECOXIB LDM 100 mg	18
6.1. Dénomination du médicament.....	18
6.2. Caractéristiques du médicament.....	19
6.3. Mode d'administration de celecoxib.....	19
6.4. La dose recommandée.....	19
7. Les précautions d'emplois.....	20
8. Composition qualitative et quantitative.....	20
9. Présentation, composition et conditionnement.....	20
10. Composition.....	21

CHAPITRE III: L'étude de stabilité des médicaments

1. Stabilité d'un médicament.....	24
2. Objectif des études de stabilité.....	24
3. Conditions pour lesquelles des études de stabilité sont exigées.....	25
4. Les facteurs influençant la stabilité des médicaments.....	25
4.1. Facteurs extrinsèques.....	25
4.1.1. La température.....	25
4.1.2. L'humidité.....	25
4.1.3. L'oxygène	26
4.1.4. La Lumière.....	26
4.1.5. Autres facteurs.....	26
4.2. Facteurs Intrinsèques.....	26
4.2.1. Système médicamenteux et état physique du milieu.....	26

TABLE DES MATIERES

4.2.2. Interaction PA-Excipients.....	26
4.2.3. Interaction contenu-contenant.....	27
4.2.4. PH et stabilité.....	27
4.2.5. Chiralité ou épimérisation.....	27
4.2.6. Polymorphisme.....	27
5. Un Médicament devient instable dans les cas suivants.....	27
6. Date limite d'utilisation (péremption).....	28
7. Type de stabilité.....	28
7.1. Stabilité des lots de validation.....	28
7.2. Stabilité des lots de routine (on going).....	29
7.3. Stabilité holding time.....	30
7.4. Stabilité en cas d'investigation/retraitement.....	30
8. Types d'études de stabilité.....	30
8.1. Etude en terme accélérée.....	30
8.2. Etude en termes réel.....	30
9. Méthodologie d'étude de stabilité.....	31
10. Documents de stabilité.....	31
11. Durée et conditions de conservation du produit fini.....	32
12. Recommandations et Etiquetage.....	32
13. Control pratique d'étude de stabilité.....	33
13.1. Contrôle physico-chimique de produit fini.....	34
13.1.1. Aspect.....	34
13.1.2. Test d'identification.....	34
13.1.3. Masse Moyenne.....	38
13.1.4. Teste d'uniformité de Masse.....	38
13.1.5. Dosage par HPLC.....	39
13.1.6. Substances Apparentées (recherche des impuretés).....	39
13.1.7. Teste d'uniformité de Teneur.....	39
13.1.8. Test de dissolution.....	39

TABLE DES MATIERES

13.2. Contrôle microbiologique.....	41
Partie expérimentale	
1. Control physico- chimique du produit fini.....	42
1.1. Aspect.....	42
1.2. Identification.....	42
1.3. Masse Moyenne/Uniformité de Masse.....	43
1.4. Dosage et Substances Apparentées.....	44
1.5. Uniformité de la Teneur.....	47
1.6. La Dissolution.....	49
2. Contrôle microbiologique.....	52
Résultats et discussions	
1. Résultats physico chimique.....	53
1.1. Aspect.....	53
1.2. Identification.....	53
1.3. Uniformité de masse.....	56
1.4. La masse moyenne.....	57
1.5. Dosage.....	58
1.6. Uniformité de la teneur.....	60
1.7. Dissolution.....	61
1.8. Substances apparentes.....	63
2. Résultats microbiologiques.....	64
CONCLUSION	67
ANNEXES	68

ABSTRACT

RESUME

LISTE DES ABRIVIATIONS

LDM : Laboratoire Diagnostic Maghrébine.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ISO : Organisation Internationale de la Santé.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire.

AQ : Assurance Qualité.

AFNOR : Association Française de Normalisation.

LNCCP : Laboratoire National de Control des Produits Pharmaceutiques.

DCI : Dénomination Internationale commune.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament.

Ph. EUR : Pharmacopée Européenne.

CEN : Comité européen de normalisation.

CEI : Commission électrotechnique internationale.

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien.

COX: Cyclo-Oxygénase.

TXA2: Thromboxan.

FDA: Food and Drug Administration.

IUPAC-nom: Union Internationale de chimie pure et appliquée.

SDS : DodécylSulfate de Sodium.

INCI : Nomenclature Internationale des Ingrédients Cosmétiques.

SLS : Sodium Lauryl Sulfate.

ICH : Définition Selon l'Internationale Conférence on Harmonisation.

A : Accélééré.

T : Temps.

R : Réel.

V : Validation.

HR : Humidité Relatif.

H : Humidité.

DGAT : Dénombrement de germes aérobies mésophiles viables totaux.

DLMT : Dénombrement des levures et moisissures totales.

E. coli : Escherichia coli.

TSE :Solution Tampon peptonée au chlorure de sodium.

TSB : Milieu Liquide aux Peptones de Caséine et de Soja.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

TSA : Milieu gélosé aux Peptones de Caséine et de Soja.

MCB : Milieu liquide de MacConkey.

MCA : Milieu gélosé de MacConkey.

SDA : Milieu Sabouraud Dextrosé-Gélosé.

IM : Voie intramusculaire.

IV : Voie intraveineuse.

SC : Voie sous-cutanée.

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance.

UV/VIS : Ultraviolet Visible.

A : Absorbance.

I_0 = Incident light Intensity.

I : Transmitted light Intensity.

: le coefficient d'absorption molaire en $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$

l : la largeur de cuve en cm

c : la concentration de la solution en mol/L

TI : teneur individuelle.

VA : valeur d'acceptation.

Ti : Teneur Individuelle.

T : Teneur Moyenne du principe actif.

Mi : Masse Individuelle.

Mm : Masse Moyenne.

MT : Masse Théorique.

V : Volume.

STD : Standard.

RX : Aire du pic de celecoxib dans la solution essai.

TS : Titre Standard.

LOD : Taux d'humidité du standard celecoxib.

VA : Valeur d'acceptation.

K : Constante d'acceptation.

S : Ecart type (unif : T_i) des teneurs des « n » gélules.

EDQM : Direction européenne de la qualité du Médicaments.

PH : Potentiel d'Hydrogène.

PA : Principe Actif.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

UV : Ultra Violet.

TRR : Temps de Rétention Relatif.

\bar{X} : Teneur moyenne des « n » gélules.

T : Valeur d'acceptation cible du dosage au moment de la fabrication.

Ti : Teneur Individuelle.

T : Teneur Moyenne du principe actif.

Mi : Masse Individuelle.

Mm : Masse Moyenne.

RX : Aire du pic de celecoxib dans la solution X.

RS : Aire moyenne du pic de celecoxib dans le standard.

CX : Concentration théorique de la solution.

CS : Concentration théorique du Standard.

TS : Titre Standard.

LOD : Taux d'humidité du standard celecoxib.

VA : Valeur d'acceptation.

n : Nombre de gélules.

UFC : Unité Formant Colonie.

N1 : Nombre de colonies (boîte 1).

N2 : Nombre de colonies (boîte 2).

T : température.

C° : Degré Celsius.

ppm : Partie Par Million.

RPM : Rotation Par Minute.

l: Litre.

ml : millilitre.

µl : Microlitre.

g : Gramme.

mg : milligramme.

M : Mole.

mm : Millimètre.

Nm : Nanomètre.

Cm : Centimètre.

min : Minute.

LISTE DES FIGURES

CHAPITER I: Pharmacologie générale

Figure n°1:Mise en forme d'un médicament.....5

CHAPITER II: Généralité sur Les anti-inflammatoires et présentation de CELECOXIB LDM 100mg

Figure n° 2 : Schéma représentatif le mode d'action du médicament **CELECOXIB LDM** dans l'organisme.....17

Figure n° 3: Formule de CELECOXIB LDM 100 mg18

Figure n° 4: La gélule CELECOXIB LDM 100 mg21

CHAPITER III: L'étude de stabilité des médicaments

Figure n°5 : Images photographiées des chambres climatiques (Les enceintes)31

Figure n° 6: Principe de fonctionnement d'une chaine d'HPLC.....35

Figure n° 7 : Chaines d'HPLC.....35

Figure n° 8: Schéma de principe de lecture d'un échantillon en spectroscopie UV-visible.....36

Figure n° 9 : Appareille UV.....37

Figure n° 10: Schéma explicatif du principe de spectrophotomètre double faisceau.....37

Figure n° 11 : Balance de pesé.....48

Figure n° 12 : Schéma d'Appareil à palette.....40

Figure n° 13 : Dissolu teste de type palette.....40

Parti expérimentale

Figure n° 14: Gélule de CELECOXIB LDM 100 mg.....53

Figure n°15 : Chromatogramme du standard de la CELECOXIB LDM 100 mg.....54

Figure n°16 : Chromatogramme de la solution essai de la CELECOXIB LDM 100 mg.....54

Résultats et discussions

Figure n° 17: Chromatogramme de du standard (injection n° 02) de la CELECOXIB LDM 100 mg.....58

Figure n°18 : Chromatogramme de la solution essai (injection n° 02) de la CELECOXIB LDM 100 mg.....58

Figure n°19 : Chromatogramme de la solution standard (injection n° 01) de la CELECOXIB LDM 100 mg.....62

Figure n°20 : Chromatogramme de la solution essai (injection n° 01) de la CELECOXIB LDM 100 mg.....62

LISTE DES FIGURES

Figure n°21 : Chromatogramme standard-dosage CELECOXIB LDM 100 mg.....	63
Figure n°22 : Chromatogramme essai-dosage CELECOXIB LDM 100 mg.....	63
Figure n°23 : Resultats obteunu de la recherche des différents germes pour le lot 8040.....	66

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITER I: Pharmacologie générale

Tableau n° 1: Les différents forme des médicaments.....	8
--	---

CHAPITER II: Généralité sur Les anti-inflammatoires et présentation de CELECOXIB LDM 100mg

Tableau n° 2: Présentation des caractéristiques du médicament CELECOXIB LDM 100 mg.....	19
--	----

CHAPITER III: L'étude de stabilité des médicaments

Tableau n° 3: Les conditions de l'étude de stabilité.....	28
Tableau n° 4: Fréquences d'étude cas produit fini conserver dans des conditions générale dans la zone n°2.....	29
Tableau n° 5: Zones climatique selon l'OMS.....	31
Tableau n° 6: Fréquences des épreuves d'un produit fini dans les conditions générales zone 4a.....	33

Parti expérimentale

Tableau n° 7: Conditions Spectrophotometriques de teste d'Identification par UV/VIS.....	43
Tableau n° 8: Normes de teste Masse moyenne et Uniformité de masse.....	44
Tableau n°9: Conditions chromatographiques pour le teste de dosage et substances apparentées.....	45
Tableau n°10: Séquence d'injection pour le teste de dosage et substances apparentées.....	46
Tableau n°11: Les impuretés connues et leurs temps de rétention relatif.....	47
Tableau n°12: Normes de calcule de la valeur d'acceptation.....	48
Tableau n° 13: Conditions opératoire du teste dissolution.....	50
Tableau n° 14: Conditions chromatographiques du teste de dissolution.....	50
Tableau n° 15: Séquence d'injection du teste de dissolution.....	50

Résultats et discussions

Tableau n°16: Résumé du composant pour la zone.....	54
Tableau n°17: Résumé du composant pour la zone	55
Tableau n°18: Les densités optiques de la solution standard et d'échantillon utilisés.....	55
Tableau n°19: La masse individuelle des 20 gélules remplis et vides du lot 8040.....	56
Tableau n°20: Norme d'évaluation du test d'uniformité de masse des gélules de lot 8040.....	57
Tableau n°21: La masse moyenne des gélules CELECOXIB LDM 100 mg.....	57
Tableau n°22: Résumé du composant pour la zone.....	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n°23: Résumé du composant pour la zone	59
Tableau n°24 : Dosage CELECOXIB LDM100mg.....	59
Tableau n°25: Tableau présente les calculs d'uniformité de la teneur.....	60
Tableau n°26 : Résumé du composant pour la zone.....	62
Tableau n°27 : Résumé du composant pour la zone.....	62
Tableau n°28 : Dissolution de CELECOXIB LDM 100 mg.....	62
Tableau n°29 : Résultats calcule impuretés connue.....	64
Tableau n°30 : Résultats de DGAT.....	65
Tableau n° 31: Résultats de DLMT.....	65
Tableau n°32 : Résultats d' <i>Escherichia. Coli</i>	65

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le secteur de la sante publique se présente comme un système composé de plusieurs volets. Les produits pharmaceutiques constituent à ce titre le volet le plus appréciable car ces derniers sont un élément fondamental dans la médecine moderne et traditionnelle. Ces produits doivent absolument être sûrs, efficaces, de bonne qualité, prescrits et utilisés de manière rationnelle.

Anciennement, la majorité des médicaments étaient élaborés à partir de produits naturels. Mais grâce aux progrès réalisés au cours des deux derniers siècles, des médicaments chimiques, des substances biologiques et des thérapies géniques élaborés par l'homme, sont désormais disponibles.¹

Les institutions pharmaceutiques jouent également un rôle important en termes de production et de qualité des produits pharmaceutiques. Elles comprennent de nombreux services et entreprises publics ou privés qui découvrent, mettent au point, recherchent, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. Elles sont fondées principalement sur la recherche et le développement de médicament destinés à prévenir ou traiter des affections ou des troubles divers. C'est une des industries les plus importantes économiquement dans le monde, leur activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et elle reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale.²

Avant d'utiliser ces médicaments, certaines études devraient être menées pour assurer la sécurité du consommateur et s'assurer que d'une part ces médicaments sont utilisables tel que l'étude de leur effet sur l'organisme, la période disponible à leurs utilisations et d'autre part l'étude de stabilité des médicaments qui est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité.

¹<https://www.eupati.eu/fr/types-de-medicaments/les-medicaments-introduction>.

² Rapport sectoriel N°1 L'industrie pharmaceutique. janvier 2011.

INTRODUCTION

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux.³

Parmi les industries pharmaceutiques qui s'intéressent à la production de médicament et qui veillent à assurer leurs qualités en étudiant leurs stabilité dans plusieurs conditions il convient de citer LDM.

LDM est une entreprise familiale fondée en 1997 par les frères Mohamed, Ahmed et Mouloud ELAMMOUCHI. Son activité consiste en l'importation et la production de produits pharmaceutiques à usage humain. Le groupe LDM assure la fabrication, le conditionnement et la commercialisation de ses propres produits pharmaceutiques ainsi que d'autres produits fabriqués sous-licence et dans le cadre de la sous-traitance. LDM assure aussi l'importation et la distribution de produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques.

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail au sein des deux unités du laboratoire (microbiologique et physicochimique) central de l'industrie pharmaceutique **LDM** consiste à tester et suivre les tendances de stabilité d'un produit fini "**CELECOXIB LDM 100 mg**" dans les conditions accélérées et réelles avec des analyses et essais microbiologiques et physico-chimiques.⁴

³ Études de stabilité des médicaments Lncpp/cecomed 2010.

⁴ Documents LDM.

CHAPTER I

Pharmacologie générale

1. Définition

La pharmacologie est une spécialité scientifique de la famille de la biologie. C'est l'étude des interactions entre les substances actives et l'organisme. La pharmacologie est une discipline indispensable dans l'élaboration des médicaments puisqu'elle permet de mettre en avant les possibles effets indésirables ou les interactions avec d'autres principes actifs. La pharmacologie est incontournable dans le monde de la recherche mais aussi dans le domaine de la santé publique.¹

Les médicaments sont des produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies, c'est l'arme la plus fréquemment utilisée en médecine, d'où l'importance de la connaissance de la pharmacologie pour le médecin.²

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologique en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical.³

2. Composition des médicaments

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme : le principe actif et le plus souvent une partie inactive faite d'un ou de plusieurs excipients.

2.1. Principe actif

Une substance active ou principe actif est une molécule minérale ou organique, naturelle ou synthétique, de structure chimique le plus souvent connue, qui grâce aux Propriétés pharmacologique qu'elle possède, confère au médicament son activité Thérapeutique. Les principes actifs sont toujours indiqués sur les notices des médicaments.⁴

On compte à peu près 1700 principes actifs actuellement.

¹<https://www.ingenieurs.com/documents/exposes/pharmacologie-generale-122.php>.

² GlaxoSmithKline *et al.* 2011.

³ Loi N°08-13. 2008.

⁴Katzung, 2006.

2.1.1. Forme

Les principes actifs préparés par synthèse chimique ou issus des biotechnologies, se présentent sous forme de poudre ou liquide. Les principales formes traditionnelles sont les poudres, les extraits, les hydrolés, les sirops, les teintures et les essences. On utilise rarement les espèces et farines, les nébulisas et atomisas, les hydrolats, les alcoolats et alcoolatures et les huiles médicinales.

2.2. Excipients

La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification. Ces substances permettent de :

- Assurer la conservation des médicaments.
- Donner au médicament leur forme (identifiable) : comprimé, poudre, sirop...
- Donner un goût tolérable au médicament.

Les excipients peuvent parfois néanmoins provoquer des réactions au sein de l'organisme. On appelle ce type d'excipients « excipients à effet notoire ». Tous doivent être autorisés par la réglementation.⁵

Ils sont classés selon leur fonction en :

2.2.1. Agrégeant

Excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.

2.2.2. Diluants ou Véhicules

Phase continue qui permet la dissolution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.

2.2.3 Intermèdes

Substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant).

2.2.4. Colorants

Substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.

⁵Aiacheet al,2001.

2.2.5. Edulcorants ou correctifs

Modificateurs de goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.

2.2.6. Conservateurs

Substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.⁶

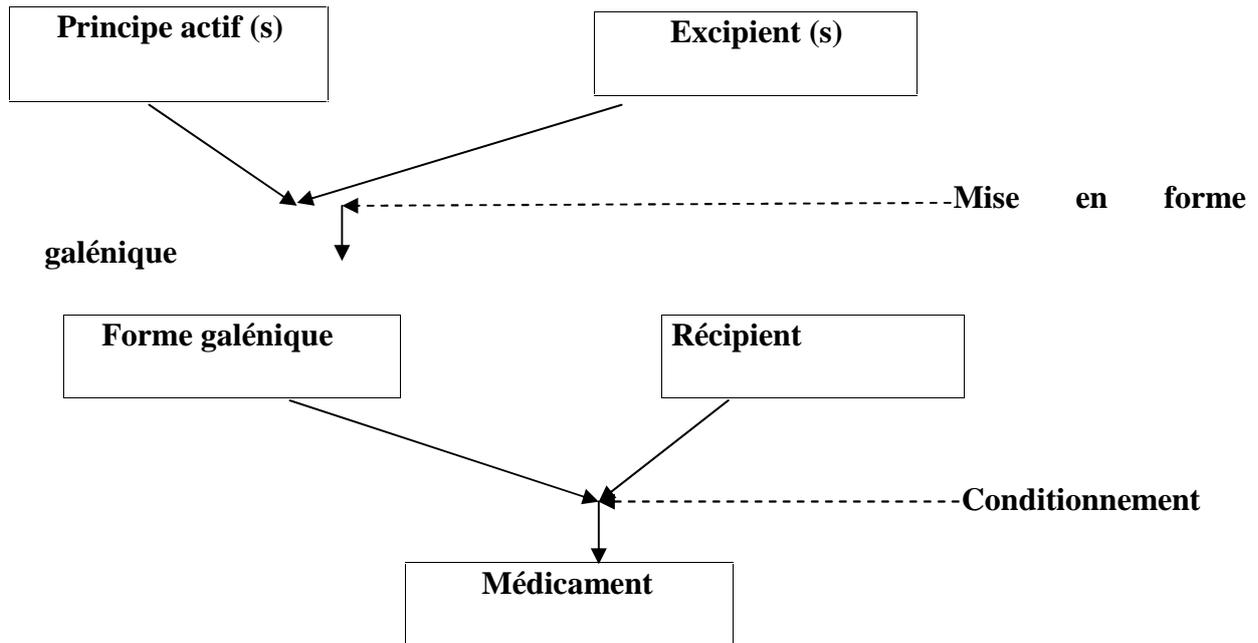


Figure n°1: Mise en forme d'un médicament.

3. Origine des médicaments

Selon leurs origines les médicaments sont regroupés en six catégories :

3.1. Médicaments d'origine végétale

Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie. Ce type de médicament peut s'agir de plantes entières ou parties de plantes. Dans la phytothérapie, la matière première active pour la préparation des médicaments est la drogue telle que la morphine.

⁶https://www.superprof.fr/ressources/physique-chimie/.../formulation_medicament.html.

3.2. Médicaments d'origine animale

L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales, tel que le foie pour traiter les anémies, la moelle osseuse fraîche pour les asthénies et même les testicules de taureau pour l'insuffisance masculine. Les produits opothérapiques peuvent provenir de toutes sortes d'animaux, mais il est aussi noté que la provenance d'un très grand nombre de produits opothérapiques est humaine.⁷

3.3. Médicaments d'origine microbiologique

Il s'agit essentiellement de vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués, conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes et certains antibiotiques par exemples : la pénicilline (découverte par Fleming en 1929).

3.4. Médicaments d'origine minérale

Ce sont des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments. On compte l'eau, l'argile, le bicarbonate de sodium comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique, le silicate d'aluminium et de magnésium comme pansement gastro-intestinal et le sulfate de sodium et de magnésium comme purgatifs.

3.5. Médicaments d'origine synthétique

C'est la principale source de production des médicaments modernes. Ce sont généralement des molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique.

3.6. Médicaments d'origine biotechnologique

Ce sont des produits élaborés pour l'essentiel par des techniques de génie génétique tel que l'insuline.⁸

4. Dénomination du médicament

Un médicament a un nom chimique, une dénomination internationale commune (DCA) et un nom commercial:

⁷ substance naturelle, drogue et médicament Robert Hämmig.2013

⁸ O.Nadine,GHCharles,F.Jean.Généralités sur les médicaments.2013.

4.1. Nom chimique

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique du principe actif.

4.2. Dénomination Internationale Commune (DCI)

La DCA ou le nom générique est attribué par l'OMS. Cette dénomination est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit. qui rappelle leur formule et présente un suffixe commun pour les produits apparentés.

4.3. Nom commercial

Qualifié aussi de marque ou pharmaceutique choisi par le laboratoire producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCA, il pourra différer d'un pays à l'autre.⁹

5. Les différentes formes des médicaments

On appelle forme galénique ou la forme pharmaceutique, l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité. Elle est obtenue en choisissant les excipients adaptés

La forme pharmaceutique est en générale choisie d'une manière à ce que les principes actifs atteignent le plus facilement et le plus rapidement les organes ou les zones du corps auxquelles ils sont destinés et selon les excipients adaptés. Comme elle permet aussi d'adapter un médicament aux contraintes particulières d'un patient.

5.1. Les formes solides

La conservation du principe actif est la meilleure possible dans les formes sèches. Les formes solides constitue 55 % des médicaments, on site :

- ✓ Poudres orales.
- ✓ Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes (Les sachets; Les gélules ou capsules dures).
- ✓ Formes obtenues par traitement des poudres (Comprimés; Granulés).
- ✓ Capsules molles.

⁹ «Médicament : quelle différence entre le nom commercial et le nom générique ?<http://www.futura-sciences.com/sante/question-reponses/divers-medicament-difference-nom-commercial-nom-generique-3919/>.»

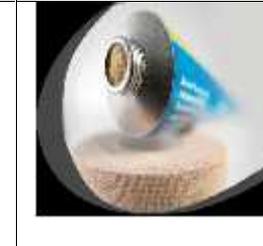
5.2. Les formes liquides

- ✓ Formes multi doses (Sirops; Liquides pour admission orale; Pommades; Crèmes).
- ✓ Formes unitaires (Ampoules buvables).

5.3. Autres

Les volatils ex : Aérosols doseur comme la ventoline (SALBUTAMOL).

Tableau°1: Les différentes formes des médicaments.

Les solides Ex. Comprimés Gélules.	Les liquides Ex: Sirop.	Les semi- solides Ex: pommades.	Les volatils Ex: Aérosols.
			

6. Les différentes voies d'administration des médicaments

6.1. La voie orale

C'est la voie la plus utilisée (70 à 80 % des médicaments). Après administration le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et de là les organes pour son action thérapeutique.

6.2. La voie parentérale

C'est la voie la plus directe, car elle met directement le médicament en contact avec le sang ou les liquides interstitiels et évite le tractus digestif. Les médicaments administrés par voie parentérale sont les préparations injectables liquides (solutions, émulsions, suspensions) ou solides (les implants).

6.3. Voie intraveineuse(IV)

C'est la voie d'urgence car il y a pénétration directe du médicament dans le sang (aiguille à biseau court), ce qui permet l'obtention d'effets presque immédiats (environ 15 secondes). L'injection se fait à la seringue ou par perfusion, lorsque les volumes sont importants

6.4. Voie sous-cutanée(SC)

On administre surtout par cette voie des médicaments en solution aqueuse isotonique sous la peau, dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse) avec une aiguille à biseau court. Cette voie est utilisée pour obtenir une action lente du médicament.

6.5. Voie intramusculaire(IM)

L'injection intramusculaire permet d'injecter des préparations douloureuses par voie sous-cutanée, en particulier les solutions et les suspensions huileuses. On utilise une aiguille à biseau long.

6.6. Les voies transmuqueuses

6.7. La Voie perlinguale

On administre par cette voie des petits comprimés que l'on place sous la langue (glossettes), des solutions aqueuses ou alcooliques, des granules (homéopathie). C'est une voie d'administration facile, pratique et rapide permettant une pénétration directe du médicament dans la circulation générale.

6.8. La Voie rectale

Les médicaments utilisés par cette voie sont les suppositoires, les lavements et les pommades rectales. Les suppositoires sont utilisés pour obtenir un effet local ou une action générale. Cette voie est commode chez l'enfant et le nourrisson, chez le malade nauséux, inconscient ou incapable d'avaler.

6.9. La voie vaginale

Les médicaments employés par cette voie sont destinés à une action locale car la muqueuse vaginale est faiblement perméable. On utilise les ovules, les comprimés vaginaux, les crèmes et gelées vaginales et les capsules vaginales pour des traitements antibactériens, antiseptiques, antiparasitaires et antifongiques, ainsi que dans des indications hormonales.

6.10. La voie nasale

On l'utilise pour traiter localement les affections de la sphère nasale (poudres, pommades, solutions).

6.11. La voie oculaire

La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles.

6.12. La voie pulmonaire

Cette voie est utilisée pour faire absorber les gaz (oxygène, chloroforme, éther, etc.) ; certaines huiles sont données par voie intra trachéale (Lipiodol, huile goménolée).

6.13. Voies cutanée et percutanée

Il s'agit de l'application directe d'un médicament sur la peau par différents moyens. L'action est locale si les composants ne peuvent pas pénétrer la peau. Elle est générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée. Les médicaments utilisés par voie percutanée sont les pommades, les gels, les lotions, les timbres, les patches. L'inconvénient principal de la voie cutanée est une réaction d'hypersensibilité lors de l'utilisation de patches, due à l'adhésif.¹⁰

7. Mécanismes d'action des médicaments

L'effet d'un médicament est lié à l'interaction du médicament avec son site d'action. Il va entraîner un effet pharmacologique quantifiable en agissant au niveau d'une cellule, d'un organe ou de l'organisme tout entier.

Les sites d'actions sont multiples. Le principe actif d'un médicament peut agir : sur un récepteur. C'est le cas de l'insuline sur des enzymes, l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par les IEC sur des protéines de transport qui permettent le transport des ions et de petites molécules à travers les membranes des cellules comme l'inhibition de la H⁺/K⁺ ATP ase (pompe à protons) par les inhibiteurs de la pompe à protons ; sur des agents pathogènes (virus, champignons, bactéries).

8. Le devenir du médicament dans l'organisme

Le devenir du médicament est largement dépendant de son mode d'administration. Schématiquement, on distingue deux grandes façons de prendre un médicament:

¹⁰ <https://www.decitre.fr/media/pdf/feuilletage/9/7/8/2/2/9/4/7/9782294738265.pdf>

➤ **Par voie locale**

Il s'agit des pommades, des crèmes, des collyres, des ovules et comprimés vaginaux et de tous les médicaments destinés à traiter les maladies sans pénétrer dans la circulation sanguine. Dans ce cas, le devenir du médicament est simple puisque, le plus souvent, il reste sur le lieu de l'application (peau, œil, etc.) et s'élimine de lui même avec le temps ou le lavage.

➤ **Par voie générale**

Il s'agit de tous les médicaments destinés à avoir une action sur tout l'organisme en passant par la circulation sanguine. Par cette voie, le devenir du médicament, ou plutôt de son principe actif est communément divisé en quatre grandes étapes :

8.1. L'absorption

Cette étape correspond au passage du médicament dans le sang. Elle détermine la quantité de substance qui va pénétrer dans l'organisme. Elle dépend principalement du mode d'administration et du type de médicament. Pour simplifier, il y a deux grandes voies d'administration :

8.1.1. La voie digestive ou entérale

Lorsqu'on avale un comprimé, il arrive dans l'estomac et sa digestion va commencer : le comprimé se délite, se désagrège et se dissout. Une partie du principe actif peut commencer à passer à travers la paroi de l'estomac pour rejoindre la circulation sanguine, une autre continue sa route dans l'intestin avant d'être absorbé pour rejoindre la circulation sanguine. Avant que le principe actif ne se répartisse dans tout le corps pour y exercer son action, il va passer par le foie et y être en partie transformé voire éliminé : il s'agit de l'effet de "premier passage hépatique".

8.1.2. La voie parentérale regroupe toutes les autres voies

Les injections, la voie transcutanée, la voie perlinguale, la voie rectale, etc. Par ces voies, le principe actif atteint la circulation sanguine, se répartit directement dans la circulation sans subir l'effet de premier passage hépatique. On dit que le principe actif est plus bio disponible que par voie orale : la vitesse d'action ou la quantité de médicament qui agit est plus importante.

8.2. La distribution

Une fois passé dans le sang, le médicament va se répartir de manière uniforme dans tout l'organisme comme du sirop se répartit dans un verre d'eau. le médicament touche ainsi les différentes parties du corps mais pas toujours de manière uniforme. La cible une fois atteinte, il y exerce son action. La cible peut être un type particulier de cellule, le foyer d'une infection, etc.

8.3. Le métabolisme

Il s'agit de l'étape d'épuration de l'organisme c'est-à-dire les phases durant lesquelles le médicament est dégradé afin d'être éliminé plus facilement. Certains principes actifs naturellement éliminables ne nécessitent pas cette dernière étape. Elle a lieu principalement au niveau du foie mais parfois aussi dans les reins ou les poumons.

8.4. L'élimination

Le principe actif et/ou ses métabolites sont éliminés par voie urinaire, par voie biliaire (on les retrouve alors dans les selles s'ils ne sont pas réabsorbés) ou même parfois par voie pulmonaire (dans l'air expiré lorsque la substance s'évapore facilement).¹¹

9. Les effets secondaires des médicaments

Selon leur origine, on distingue différents effets secondaires. Ainsi que des effets dits latéraux, toxiques ou indésirables.

9.1. Les effets latéraux

Ce ne sont pas les effets thérapeutiques recherchés mais des effets inévitables qui surviennent aux doses normales chez tous les sujets. Par exemple, les antihistaminiques utilisés lors des allergies entraînent quasiment tous de la somnolence.

9.2. Les effets toxiques

Sont également inévitables mais ne surviennent que lors d'un surdosage.

9.3. Les effets indésirables

C'est des effets imprévisibles qui apparaissent aux doses normales chez certains patients. Leur survenue est plus fréquente lorsque plusieurs médicaments sont associés.

¹¹ Mécanismes d'action des médicaments - C. Loichot et M. Grima: septembre 2004.

9.4. Effets indésirables neurologiques psychologiques et comportementaux

Vertiges, anorexie, somnolence, agitation, confusion, dépression, irritabilité, insomnie, convulsions, troubles de la vision...etc.

9.5. Effets indésirables cutanés et muqueux

Sécheresse cutanée ou muqueuse, alopécie, sueurs, flush, éruptions, prurit, œdème, gynécomastie, photosensibilisation...etc.

9.6. Effets indésirables digestifs

Ils sont variés et concernent quasiment tous les médicaments : diarrhée, nausées, vomissements, constipation, ballonnements, douleurs abdominales...

9.7. Effets indésirables urinaires et sexuels

Rétention urinaire, coloration des urines, lithiase, gynécomastie, impuissance, troubles de la libido, troubles des règles...

9.8. Effets indésirables douloureux

Céphalée, arthralgie, myalgie, douleurs abdominales...etc.

9.9. Autres

Anomalies sanguines, hépatite, toux, fièvre, hypotension orthostatique.¹²

Comme on la cité avant une forme médicamenteuse ou forme pharmaceutique désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament ; elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient comme: comprimés, gélules, ...etc.

La gélule est constituée de deux enveloppes de gélatine emboîtées qui renferment une poudre. Elle contient des micros granulés qui libèrent progressivement la substance active en 12 ou 24 heures. Cette forme à libération prolongée offre l'avantage de ne prendre le médicament qu'une ou deux fois par jour. L'autre avantage est d'éviter des concentrations sanguines trop élevées dans un court laps de temps. Parmi les médicaments qui ont cette forme pharmaceutique on cite CELECOXIB LDM.¹³

¹² Production et Forme d'un médicament -François Resplandy-2010.

¹³<https://eurekasnte.vidal.fr/medicaments/regles-bon-usage/formes.medicament.html#eyB7Mx0kludjcK>.

CHAPITRE II

Généralité sur Les anti- inflammatoires et présentation de CELECOXIB LDM 100mg

GENERALITE SUR LES ANTI-INFLAMMATOIRES ET PRESENTATION DE CELECOXIB LDM 100 MG

1. Définition

Les anti-inflammatoires sont une classe de médicament qui est très vaste, elle contient l'aspirine, l'ibuprofène et beaucoup d'autres molécules. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés par voie générale (orale, rectale ou injectable) ou par voie locale (crème, pommade, ... etc.). Les principales caractéristiques énumérées ici concernent les médicaments utilisés par voie générale.¹

2. Le mode d'action et effets des anti-inflammatoires

Toutes les molécules de cette classe ont le même mode d'action. Ce sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX) c'est-à-dire qu'ils bloquent son action. La COX est une protéine, une enzyme qui intervient au sommet d'une cascade de réactions aboutissant à la formation de substances impliquées dans l'inflammation (rougeur, douleur, etc.) ; la fièvre ; l'agrégation des plaquettes sanguines; et la protection de la muqueuse de l'estomac. Cette COX existe sous plusieurs formes.

L'ensemble des effets pharmacologiques des AINS sont donc la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et vont donc à l'inverse des actions de ces substances.

En dépit d'un mode d'action commun, certains AINS ont moins d'effets indésirables que d'autres. Ces différences pourraient s'expliquer par des différences d'affinité pour les deux principales iso formes de cyclo-oxygénases: la COX 1 et la COX 2. La COX 1 est constitutive et participe à la formation physiologique des prostaglandines et de leurs dérivés. Au contraire, la COX 2 est essentiellement une enzyme inducible, en dehors de rares tissus comme l'ovaire et certaines zones cérébrales où elle est constitutive, apparaissant en particulier lors de processus inflammatoires. Il serait donc théoriquement idéal, pour traiter un phénomène inflammatoire, de bloquer sélectivement la COX 2, en évitant le blocage de la COX 1 responsable en particulier de la gastrotoxicité des AINS.

3. La structure et mécanisme d'action

On a deux structures le COX-1 et COX-2 deux enzymes composées d'acides aminés. COX-1 persistent de 576 acides aminés, formant une chaîne de liaison peptidique, tandis que COX-2 est constitué de 587. En raison du fait que les deux enzymes fonctionnent de la

¹ <https://www.doctissimo.fr> > Médicaments > Production d'un médicament.

GENERALITE SUR LES ANTI-INFLAMATOIRES ET PRESENTATION DE CELECOXIB LDM 100 MG

même manière, leur structure est très similaire. Néanmoins, ils diffèrent sur certains points les uns des autres, par exemple leur longueur. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, tels que le célécoxib, tentent d'utiliser ces différences entre les enzymes.

Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 présentent moins d'effets indésirables que les effets non sélectifs AINS (inhibition de COX-1 et COX-2), car l'inhibition de COX-1 précède un équilibre du suc gastrique déficient, ce qui provoque des saignements de l'estomac. COX-1 peut être trouvé dans tout le corps humain, alors que COX-2 ne peut être trouvée que dans les reins. En tant qu'inhibiteur sélectif de la COX-2, le célécoxib soulage les effets des anti-inflammatoires. Si le célécoxib est pris simultanément avec des anticoagulants (inhibiteurs de la coagulation sanguine), il y a un risque plus élevé de saignement. De plus, le célécoxib réduit l'impact de médicaments antihypertenseurs (médicaments hypocholestérolémiants) et diurétiques (rinçage à l'eau). Par conséquent, ces anti-indications doivent être prises en compte lorsqu'un patient est traité avec Celecoxib.²

4. Mode d'action pharmacologique

Les AINS sont tous des inhibiteurs de cyclo-oxygénases. Sur le plan du mode d'action, il existe 3 familles de produits :

- Les inhibiteurs compétitifs réversibles se fixent dans le site catalytique de l'enzyme en empêchant ainsi la liaison de son substrat naturel : l'acide arachidonique. La majorité des AINS entrent dans cette catégorie.
- Les inhibiteurs irréversibles tels que l'indométacine, le flurbiprofène ou l'acide méclofénamique produisent une inhibition enzymatique définitive. Une nouvelle synthèse de protéines est nécessaire pour que réapparaisse l'activité enzymatique.
- Les inhibiteurs compétitifs réversibles dont l'action est liée à la capture des radicaux libres. En effet, la cyclo-oxygénase est couplée à une peroxydase pour former un complexe.

²pharmacologie médicale-Michael Neal-La 2^{ème} édition française.

GENERALITE SUR LES ANTI-INFLAMMATOIRES ET PRESENTATION DE CELECOXIB LDM 100 MG

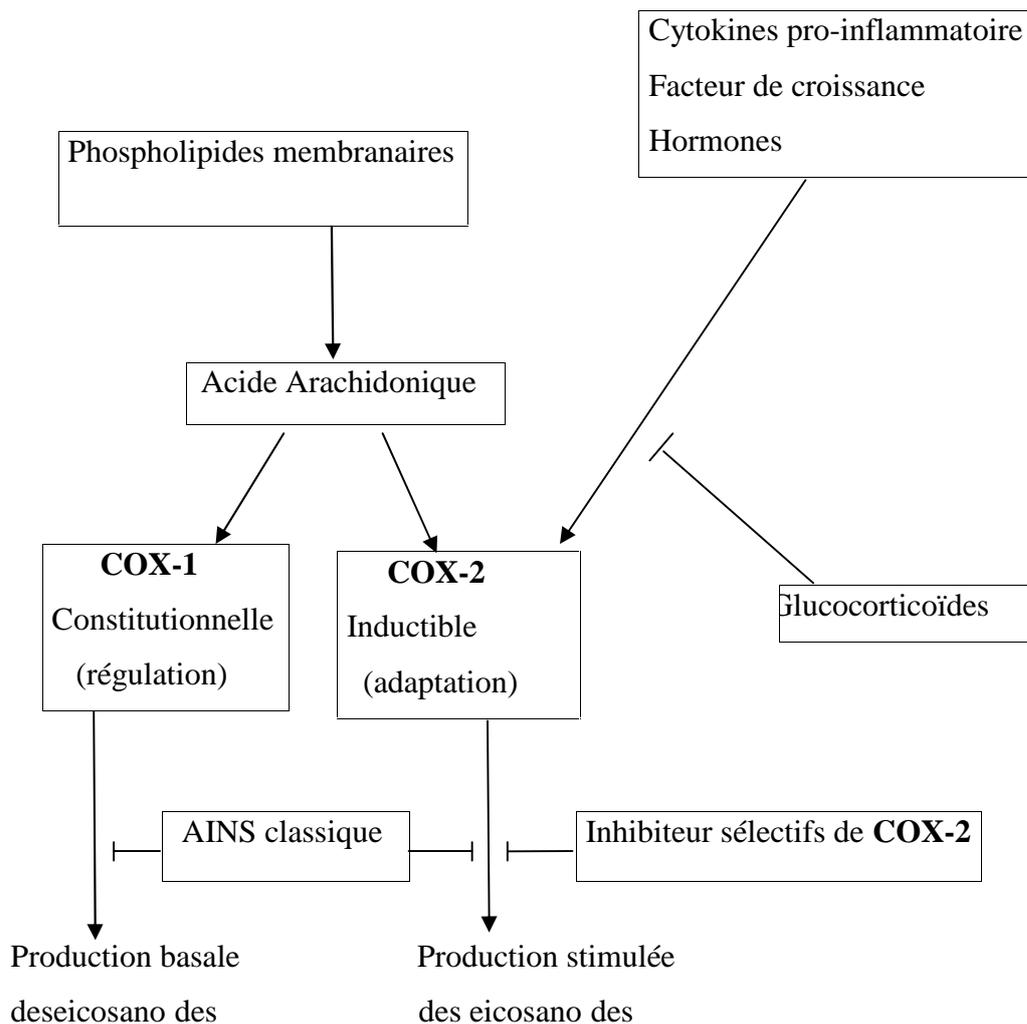


Figure n°2 : Schéma représentatif le mode d'action du médicament CELECOXIB LDM 100 mg dans l'organisme.

5. Les effets indésirables les plus fréquents

- Les infections des voies respiratoires supérieures; l'insomnie ; les vertiges.
- L'anémie ; les acouphènes ; urticaire ; ataxie, perforations intestinales ; ulcère gastrique et alopécie.

Les effets indésirables du secteur gastro-entérologique mentionnés au dessus semblent avoir un rapport avec l'inhibition sélective. Le célécoxib est un inhibiteur sélectif de la COX-2. Néanmoins, il inhibe également l'enzyme COX-1, mais dans une moindre mesure. Donc les effets indésirables mentionnés des inhibiteurs de la COX-1 sont nettement réduits. De plus, les inhibiteurs de la COX-2 augmentent le risque d'incidence cardiovasculaire.

GENERALITE SUR LES ANTI-INFLAMATOIRES ET PRESENTATION DE CELECOXIB LDM 100 MG

C'est pourquoi certains médicaments ont déjà été retirés du marché (tels que: Rofécoxib). La COX-2 synthétise la Prostacycline (Prostaglandine I₂) qui est opposée à Thromboxan (TXA₂), une hormone synthétisée par COX-1. Si l'inhibiteur est sélectif, seule une des deux hormones adverse sera synthétisée, donc l'équilibre entre eux est défectueux. Un risque plus élevé de crises cardiaques est le résultat du déséquilibre hormonal. Le célécoxib obtient son effet maximal après 2 à 3 heures. La concentration sanguine active est de 3%.

Dans cette classe de médicament on cite comme exemple CELECOXIB LDM 100 mg.

Le **CELECOXIB**, également connu sous le nom de **CELEBREX**, est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il est utilisé comme un traitement à long terme des maladies physiques comme l'arthrose, polyarthrite chronique. Le médicament a été développé par l'US- Pharmacologue américain **Philip Needleman** et mis en service par une société pharmaceutique appelée **Pfizer**.

6. CELECOXIB LDM 100 mg

- **Nom médical:** Celecoxib, Celebrex, Celebra.
- **IUPAC-nom:** 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)pyrazol-1-yl] benzènesulfonamide
- **Masse molaire:** 381,373 g / mol
- **Formule:** C₁₇ H₁₄ F₃ N₃ O₂ S, sa formule développée est la suivante :

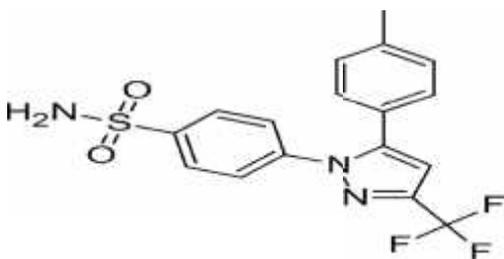


Figure n°3: Formule de CELECOXIB LDM 100 mg.

6.1. Dénomination du médicament

- ✓ CELECOXIB LDM 100 mg, gélule.
- ✓ CELECOXIB LDM 200 mg, gélule.

GENERALITE SUR LES ANTI-INFLAMATOIRES ET PRESENTATION DE CELECOXIB LDM 100 MG

6.2. Caractéristiques du médicament

Tableau °2: Présentation des caractéristiques du médicament CELECOXIB LDM 100 mg.

Forme	Le celecoxib est une poudre blanche.
Point de fusion	Le point de fusion du celecoxib se situe entre 160 et 164 °C.
PH et solubilité	Le celecoxib est une molécule neutre au pH physiologique.
Pka	Le celecoxib est faiblement acide avec un pKa de 11,1.
Chiralité	Le celecoxib étant achiral, la pharmacologie dépendante des stéréoisomères est sans objet.
Solubilité	Le celecoxib est « presque insoluble » dans l'eau. ³

6.3. Mode d'administration de celecoxib

Celecoxib doit être pris par voie orale. Les gélules peuvent être prises à n'importe quel moment de la journée. Essayer toutefois de prendre chaque dose de **celecoxib** au même moment chaque jour.

Dans le cas où le patient ne peut pas avaler la gélule par voie orale : le contenu de la gélule peut être saupoudré sur une cuillère à café rase avec de la nourriture semi-solide froide ou à température ambiante, puis avaler immédiatement avec un verre d'eau.

Pour ouvrir la gélule, il faut la tenir verticalement de manière à ce que les granules se trouvent dans le fond, puis appuyer légèrement et faire tourner la partie supérieure pour l'enlever, en prenant soin de ne pas éparpiller tout le contenu. Il faut ni mâcher ni écraser les granules.

Consulter un médecin s'il n'y a aucun effet après deux semaines.

6.4. La dose recommandée

➤ Pour l'arthrose

La dose recommandée est de 200 mg par jour ; si c'est nécessaire le médecin pourra l'augmenter à 400 mg. La dose est habituellement de :

- ✓ une gélule de 200 mg une fois par jour.
- ✓ une gélule de 100 mg deux fois par jour.

➤ Pour la polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée est de 200 mg par jour ; si c'est nécessaire le médecin pourra l'augmenter à maximum 400 mg.

³ Le dossier technique de la pharmacopée européenne.

GENERALITE SUR LES ANTI-INFLAMATOIRES ET PRESENTATION DE CELECOXIB LDM 100 MG

La dose est habituellement de :

- ✓ une gélule de 100 mg deux fois par jour.

➤ **Pour la spondylarthrite ankylosante**

La dose recommandée est de 200 mg par jour ; si c'est nécessaire le médecin pourra l'augmenter à maximum 400 mg.

La dose est habituellement de :

- ✓ une gélule de 200 mg une fois par jour.
- ✓ une gélule de 100 mg deux fois par jour.⁴

7. Les précautions d'emplois

Si le patient souffre de troubles ou d'antécédents gastriques (ulcères, hémorragies, etc.), d'asthme, de troubles rénaux, de goutte ou de tout risque d'hémorragie, grossesse il faut demander conseil à son médecin. La prise de ces médicaments doit être accompagnée par un verre d'eau car l'adhésion de ces comprimés peut entraîner de graves lésions.⁵

8. Composition qualitative et quantitative

- ✓ Gélule de 100 mg de celecoxib.
- ✓ Gélule de 200 mg de celecoxib.

9. Présentation, composition et conditionnement

Le dosage de celecoxib est imprimé sur le corps gélatineux (gélule) en noir, une matière dure de couleur blanche opaque. Les gélules sont mises dans une boîte de 20 gélules/boîte de 30gellules.

⁴ <https://www.chemie.tu-darmstadt.de/media/ak...PDF/.../Celecoxib>.

⁵ <https://www.doctissimo.fr> > Médicaments > Production d'un médicament.

GENERALITE SUR LES ANTI-INFLAMATOIRES ET PRESENTATION DE CELECOXIB LDM 100 MG



Figure n°4: La gélule CELECOXIB LDM 100 mg.

10. Composition

Les gélules Celecoxib dosées à 100 et à 200 mg contiennent un principe actif « Celecoxib » avec les excipients suivants :

➤ **Croscarmellose de Sodium**

Dérivé de cellulose qui est un polymère de Beta -(1->4)-D-glucopyranose constitué d'un support neutre hydrosoluble recouvert d'une couche de croscarmellose il est utilisé comme laxatif en vrac et comme émulsifiant et épaississant dans les cosmétiques et les produits pharmaceutiques et comme stabilisant pour les réactifs, il est utilisé également comme désintégrant approuvé par la FDA dans la fabrication pharmaceutique. Les désintégrant facilitent la dissolution d'un comprimé dans le tractus intestinal après administration orale.

➤ **Lactose Monohydrate**

Il est utilisé dans les produits ménagers tels que les dentifrices, champoings, mousses à raser, cet excipient joue un rôle dans l'effervescence.

➤ **Lauryl Sulfate de Sodium**

Ou dodécylsulfate de sodium (**SDS**), plus connu sous sa dénomination INCI sodium lauryl sulfate ou (SLS) de la formule (C₁₂ H₂₅ NaO₄ S), est un détergent et tensioactif ionique fort, couramment utilisé en biochimie et biologie moléculaire, joue le rôle d'un émulsifiant.

➤ **Povidone K 30**

La povidone est l'un des plus importants excipients dans l'industrie pharmaceutique, elle est utilisée comme liant pour : table, capsule, les revêtements de sucre et de films, agent épaississant, Utilisée avec des solvants solubles pour les ingrédients actifs du médicament et forment des pores pour les produits de la membrane. C'est un polymère hygroscopique.

GENERALITE SUR LES ANTI-INFLAMATOIRES ET PRESENTATION DE CELECOXIB LDM 100 MG

➤ **Stéarate de Magnésium**

Le stéarate de magnésium est une fine poudre blanche sa fonction principale est de fournir un lubrifiant pour les gélules et les comprimés. Il augmente la fluidité en assurant une efficacité durant le processus de fabrication, il est inerte et peut rendre le processus de fabrication beaucoup plus simple.

➤ **Gélule**

C'est une enveloppe rigide et cylindrique, fabriquée généralement à base de gélatine. Généralement coloré, les deux parties pouvant être de même teinte ou de couleurs différentes. Cette enveloppe peut aussi présenter des inscriptions : nom des médicaments, dose... une fois la gélule avalée, les sucs digestifs détruisent la paroi de la gélule et libèrent les médicaments dans l'organisme.⁶

⁶ La pharmacopée européenne 9,2^{ème}.

CHAPTER III

L'étude de stabilité des médicaments

L'ETUDE DE STABILITE DES MEDICAMENTS

Depuis sa création, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) se préoccupe de la qualité des produits pharmaceutiques. D'ailleurs, l'Article 2 de sa Constitution lui assigne, la fixation de normes internationales et plus précisément de «développer, établir et encourager l'adoption de normes internationales en ce qui concerne les aliments, les produits biologiques, pharmaceutiques et similaires».

Si l'on ne peut garantir que ces médicaments correspondent effectivement aux besoins sanitaires prioritaires des pays et que leur qualité, leur innocuité et leur efficacité se situent à un niveau convenable, il y a, à l'évidence, un risque pour tous les services de santé. Dans les pays développés, on déploie des efforts considérables sur le plan administratif et technique pour faire en sorte que les médicaments administrés aux patients soient de bonne qualité. Il est capital, pour l'objectif de la santé de mettre à la portée de chaque pays un système fiable de contrôle pharmaceutique.¹

Un médicament est considéré comme pratiquement stable lorsque, dans un laps de temps déterminé ses propriétés essentielles ne changent pas ou changent au plus dans des proportions tolérables jusqu'à sa date de péremption; pour cela la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème relative à la formulation du produit dans son conditionnement final.de plus il est nécessaire de choisir une formulation et un conditionnement adaptés²

L'industrie de la pharmacie ne peut mettre sur le marché qu'un médicament ayant une autorisation de Mise sur le Marché(AMM).

L'AMM est octroyé sur la base d'un dossier comportant des données attestant :

- la sécurité.
- l'efficacité.
- la qualité.

Un élément clef de la qualité du médicament est le profil de stabilité qui constitue une rubrique particulière du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché.

La stabilité découle de l'ensemble des données physiques et chimiques acquises tout au long du développement du médicament depuis la matière première jusqu'au produit fini.

¹Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques - Recueil de directives - Volume 1(1998).

² Organisation Mondial de la Sante, 1998.

Les paramètres de stabilité des médicaments sont :

- Chimique (teneur en principe actif).
- Physique (aspect, gout).
- Microbiologique (contamination ou prolifération bactérienne).
- Thérapeutique (effet thérapeutique inchangé).
- Toxicologique (pas d'augmentation de la toxicité « produit de dégradation »).

1. Stabilité d'un médicament

➤ Définition Selon l'Internationale Conférence on Harmonisation l'ICH

L'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiés, pendant toute sa durée de validité Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux température, humidité relative et lumière, d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement.³

2. Objectif des études de stabilité

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif 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, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits.

➤ Sur le produit fini

- ✓ Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule.
- ✓ Déterminer la durée de validité du produit et de définir les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.
- ✓ Etablir une cinétique d'apparition de ces produits de dégradation.
- ✓ Mettre en place des techniques analytiques capables d'identifier et de quantifier les produits de dégradation.

³Chavass et Al.2001.

3. Conditions pour lesquelles des études de stabilité sont exigées

- Médicament nouveau.
- Modifications qualitatives ou quantitatives de la composition.
- Modification du conditionnement primaire.
- Changement de site de fabrication.
- Confirmation de la durée de validité et des conditions de stockage annoncées.
- Prolongation de la durée de validité du produit.⁴

4. Les facteurs influençant la stabilité des médicaments

4.1. Facteurs extrinsèques

4.1.1 La température

Le facteur de dégradation potentiel le plus actif et le plus permanent.

❖ **La chaleur** peut :

- ✓ Entrainer des modifications de l'état physique (dureté, viscosité, fusion des suppositoires, inversion de phase des émulsions ...).
- ✓ Catalyser les réactions chimiques.
- ✓ Entrainer le développement des micro-organismes.

❖ **Le froid** peut :

- ✓ Augmenter la viscosité.
- ✓ Sursaturation (précipitation du PA, croissance des cristaux des suspensions).

4.1.2. L'humidité

➤ **Elle peut agir par**

- ✓ Hydrolyse : pénicillines
- ✓ Modification des caractères physiques : dureté, friabilité....
- ✓ Hydratation : en atmosphère ambiante humide, certains composés s'hydratent par reprise d'eau (glycérine).

⁴Scodellaro, 2013.

- ✓ Effervescence lente.
- ✓ Développement de micro-organismes (bactéries et moisissures).

➤ **Humidité relative fiable**

- ✓ Perte en eau pour les formes liquides en conditionnement plastiques semi-perméable.
- ✓ Efflorescence.

4.1.3. L'oxygène

- ✓ Oxydation préférentielle de certains groupements (hydrolyses, hétérocycles aromatiques, groupement diène des corps gras insaturés...) et des vitamines.

4.1.4. La Lumière

- ✓ Une modification des caractères physiques et organoleptiques (coloration des solutions d'iodures par libération d'iode).
- ✓ Photo oxydation (réactions d'oxydoréduction, réarrangement des cycles, ou dépolymérisation).
- ✓ Formation de radicaux libres qui vont amorcer les réactions de dégradation.

4.1.5. Autres facteurs

- ✓ La contamination bactérienne pendant la fabrication.
- ✓ Les manipulations brutales: Autoclavage, Broyage, Compression importante.
- ✓ Les Chocs et les vibrations lors du transport.

4.2. Facteurs Intrinsèques

4.2.1. Système médicamenteux et état physique du milieu

- ✓ Les systèmes médicamenteux à entropie élevée sont moins stables.(émulsions, suspensions).
- ✓ Les formes sèches sont le plus souvent stables par rapport aux formes liquides.

4.2.2. Interaction PA-Excipients

- ✓ Interactions sans réactions chimiques directes avec les excipients mais qui peuvent être favorisées par ceux-ci. Il s'agit essentiellement de réactions d'hydrolyse, d'oxydation du PA.
- ✓ Interactions correspondant à des réactions chimiques covalentes entre PA-excipients prévisibles par rapport à la structure chimique du PA.

4.2.3. Interaction contenu-contenant

- ✓ Adsorption du PA.
- ✓ Absorption.
- ✓ La permutation.
- ✓ Migration des composés de bas poids moléculaire du contenant vers le contenu.

4.2.4. pH et stabilité

- ✓ Les réactions d'hydrolyses sont très souvent dépendantes du pH.
- ✓ Chercher toujours le pH de stabilité optimale.

4.2.5. Chiralité ou épimérisation

Due à la présence d'au moins un carbone asymétrique. La chiralité peut entraîner une conversion d'un énantiomère à un autre suite à :

- ✓ L'interaction de la molécule avec l'un des composants de la forme (solvant, impuretés du PA).
- ✓ Lors de la fabrication (température, force de compression...).
- ✓ Sur le plan pharmacologique : on peut avoir une diminution de l'activité pharmacologique.

4.2.6. Polymorphisme

- ✓ Modification des propriétés physicochimiques (solubilité, point de fusion,...).⁵

5. Un Médicament devient instable dans les cas suivants

- Perte en PA > 5%.
- Produits de dégradation > limites spécifiées.
- Changement des caractères organoleptiques.
- Changement du pH.
- Test de dissolution non conforme.

⁵ Stabilité des médicaments, D^f Chikh.2010.

- Altération de la qualité microbiologique.

6. Date limite d'utilisation (péremption)

- Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule.
- Déterminer la durée de validité
- Déterminer les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.

Elle doit obligatoirement figurer sur les emballages (ex : 13 juillet 2018), en conservant 90 % du principe actif et en respectant les prescriptions de stockage du fabricant.⁶

7. Type de stabilité

Il y a quatre types de stabilité chaque un a des paramètres spécifiques :

7.1. Stabilité des lots de validation

Sur 03 lots successifs 01V, 02V, 03V avec (V : Validation) pour chaque nouveau produit pour l'enregistrement des produits et l'accord de mise sur le marché par la LNCCP.

Les fréquences sont :

- T₀, A₁, A₃, A₆ avec (A : Accélééré, T : Temps).
- R₃, R₆, R₉, R₁₂, R₁₈, R₂₄, R₃₆ avec (R : Réel).

➤ Les conditions

Les conditions d'étude stabilité de validations sont données selon les zones climatiques:

Tableau°3:Les conditions de l'étude de stabilité.

La zone 4a	Accélééré
	Réel
La zone 2	Accélééré
	Intermédiaire 12 mois
	Réel

⁶ ICH guide line (Q1A (R1)).

L'ETUDE DE STABILITE DES MEDICAMENTS

7.2. Stabilité des lots de routine (on going)

Elle se fait selon les paramètres suivants :

- Au moins un lot par ans ou plus selon la demande par le service assurance qualité.
- Les lots choisis doivent être différents des lots d'études de la stabilité de type validation.
- Respecter les lois de partenaire.
- Si la notice mentionne que la conservation du médicament après conditionnement secondaire doit se faire dans une température de 25C° alors l'étude de stabilité s'effectuera dans la zone **2** avec (H=60C°±5) (T=25C°±2) avec (H : Humidité, T : Température) dans les enceintes climatiques.

Tableau n°4 : Fréquences d'étude cas produit fini conserver dans des conditions générale dans la zone n° : **2**

Etude	Conditions de conservation	Fréquence de prélèvement (cas générale)
Réel	25°C/60%HR	T ₀ , T ₃ , T ₆ , T ₉ , T ₁₂ , T ₁₈ , T ₂₄ et T ₃₆ mois.
Intermédiaire	30°C/65%HR	T ₀ , T ₃ , T ₆ , T ₉ et T ₁₂ mois.
Accélééré	40°C/75%HR	T ₀ , T ₃ et T ₆ mois.

- Si la notice mentionne que la conservation du médicament après conditionnement secondaire doit se faire dans une température de 30C° alors l'étude de stabilité s'effectuera dans la zone **4a** avec (H=65C°±5) (T=30C°±2) dans les enceintes climatiques.
- les fréquences : T₀, R₆, R₁₂, R₂₄ et R₃₆.
- T₀ ne dépasse pas 30 jours de la date de production.

7.3. Stabilité holding time

Se fait sur les produits intermédiaire ou semi-fini pour garantir l'intégrité du mélange ces produits doivent être inclus dans le programme de stabilité, lorsqu'ils sont stockés ou transportés d'un site à un autre avant de subir le reste des étapes de fabrication afin d'évaluer l'impact de leur conditionnement sur la stabilité du produit, les conditions sont les même pour la fabrication et les fréquences sont selon le service demandeur.

7.4. Stabilité en cas d'investigation/retraitement

Se fait selon le service demandeur, le service réglementaire ou l'assurance qualité, les conditions sont les même pour la fabrication et les fréquences sont selon le service demandeur.⁷

8. Types d'études de stabilité

Il existe deux types :

8.1. Etude en terme accélérée

Etude durant laquelle le produit subit des conditions (difficiles) par rapport aux conditions habituelles de stockage. Ces conditions permettent :

- D'accélérer la vitesse de dégradation chimique ou de changements physiques d'un produit.
- Réduire la durée des études de stabilité permettant un gain de temps et d'argent.

Ces études accélérées sont exigées par la réglementation mais doivent être complétées par un deuxième type d'études (en temps réel) pour confirmer la stabilité du produit.

8.2. Etude en terme réel

Réalisées dans des conditions climatiques identiques aux conditions climatiques du pays de commercialisation.⁸

- L'OMS divise le monde, en 04 zones climatique, comme le montre le tableau n° 5

⁷LDM ,Document stabilité.2015.

⁸Lnccp/Cecomed, Stabilité des médicaments.2010.

L'ETUDE DE STABILITE DES MEDICAMENTS

Tableau n°5 : Zones climatiques selon l'OMS.

Zones climatiques	Conditions d'étude en temps réel	
	Température	Hygrométries
Zone 1: climat tempéré	21°C	45% HR
Zone 2: climat méditerranéen	25°C	60% HR
Zone 3: climat chaud et sec	30°C	35% HR
Zone 4: climat chaud et humide	30°C	65% HR



Figure n°5 : Images photographiées des chambres climatiques (Les enceintes).

9. Méthodologie d'étude de stabilité

Avant d'entreprendre toute étude de stabilité d'un médicament, il est impératif de consulter la littérature spécialisée traitant du ou des principes actifs entrant dans la composition du médicament. L'étude de stabilité démarre lors de la mise en point du médicament et se termine une fois la date de péremption ou date limite d'utilisation et les conditions de stockage précisées et ce pour chaque lot industriel. Le nombre de lots nécessaires aux essais de stabilité est de trois. La taille du lot pilote est d'environ 10% de celle du lot industriel destiné à la commercialisation.⁹

10. Documents de stabilité

- Procédure de stabilité « Etude de stabilité de produit LDM ».
- Protocole de stabilité plus la fiche de spécifications d'étude de stabilité.
- Protocole de contrôle produit fini (physicochimique et microbiologique).
- Rapport de stabilité.

⁹ Le médicament générique- groupe SA DAL.

11. Durée et conditions de conservation du produit fini

Elle dépend de :

- Conditions de stabilité de la substance active.
- propriétés du principe actif.
- Nature de la forme pharmaceutique, matériaux de conditionnement primaire.
- Type d'étude à réaliser.
- Conditions climatiques de la zone de commercialisation.¹⁰

❖ L'ICH donne les différentes conditions de stockage pour le produit fini:

- Conditions générales
- Au réfrigérateur.
- Au congélateur.
- A T < (20°C).
- Contenants imperméables.
- Contenants semi-perméables.

12. Recommandations et Etiquetage

- Durée de validité :(mois/année) par Exemple :
 1. « A consommer avant le : ».
 2. « Se périmé le : ».
- Conditions de stockage, par Exemple :
 1. « Conserver à une température inférieure à 30°C ».
 2. « Conserver au réfrigérateur (entre 2-8°C) ».
 3. « Conserver au congélateur (entre -15 et -25°C) ».
 4. « Ne pas réfrigérer ou congeler ».
 5. « Eviter à conserver à température ambiante ».¹¹

¹⁰ Documents stabilité LDM.

¹¹ Etude de stabilité selon la norme ICH.

L'ETUDE DE STABILITE DES MEDICAMENTS

➤ Cas de produit finis à conserver dans des conditions générales

Le tableau n° 6 montre

Tableau n°6 : Fréquences des épreuves d'un produit fini dans les conditions générales zone 4a.

Études	Conditions de conservation	Durée minimale de l'étude l'enregistrement	
Temps réel	25C°±2°C 60%±5%HR	La 1 ^{er} année	Chaque 03 mois.
		La 2 ^{ème} année	Chaque 06 mois.
		Au- delà:	Annuellement.
Accélérées	40C°±2°C 75%±5%HR	Chaque 0.3. et 6 mois.	

Pour bien comprendre les études de stabilité et les études expérimentales qui sont très importantes, nous devons suivre certaines règles et appliquer certaines méthodes pour arriver à des résultats précis:

13. Contrôle pratique d'étude de stabilité

Selon les normes de la pharmacopée européenne et le dossier technique les tests de contrôle stabilité du produit fini dans les conditions accélères et réelles de produit pharmaceutique **CELECOXIB LDM** se sont **09** testes à faire pour assurer la qualité de produit en d'autre terme la santé des patients.

Les 09 tests de contrôle de stabilité de produit **CELECOXIB LDM 100mg** sont citées ci-dessous :

- *Aspect.*
- *Identification (Par UV et HPLC).*
- *Masse moyenne.*
- *Uniformité de masse.*
- *Dosage par HPLC.*
- *Uniformité de la teneur.*
- *Dissolution.*
- *Substances apparentées.*
- *Tests microbiologiques.*

13.1. Contrôle physico-chimique du produit fini

Afin d'assurer le contrôle stabilité physico-chimique de produit fini (CELECOXIB LDM 100mg), des différentes matières, matériels, méthodes et essais, sont exigé par la pharmacopée européenne 9.2^{ème} édition avec des mains d'ouvres compétants.

13.1.1. Aspect

Le contrôle visuel du produit fini nous permet de déterminer à première vue les critères de produit tel que : la forme, la taille, la couleur et le contenu du médicament.

13.1.2. Test d'identification

L'identification du produit fini a été effectué par :

A. Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie en phase liquide à haute performance est l'une des techniques de séparation analytiques récentes les plus employées dans les laboratoires d'analyse chimiques. Elle permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange. Elle est dotée d'une grande précision permettant la recherche de traces, il est possible de la coupler à un spectromètre de masse.¹²

Son principe repose sur la séparation de plusieurs composés dans un échantillon grâce à une colonne contenant du gel de silice, appelée phase stationnaire, par pompage d'un solvant, appelée phase mobile, à travers la colonne selon l'affinité unique de chaque composant existant entre la phase mobile et stationnaire. Les composés migrent le long de la colonne à différentes vitesses et ressortent à différents temps, établissant ainsi une séparation du mélange. Les composés qui ont une grande affinité envers la phase mobile migrent plus rapidement vers le bas de la colonne, tandis que ceux qui ont une grande affinité envers la phase stationnaire migrent lentement.

¹²Lamoudi, 2009

➤ Critères d'acceptation

Le temps de rétention le pic principal dans le chromatogramme de la solution essai du dosage correspond avec du pic principal dans le chromatogramme de la solution standard. La lecture a été effectuée sur HPLC lié à un ordinateur.¹³

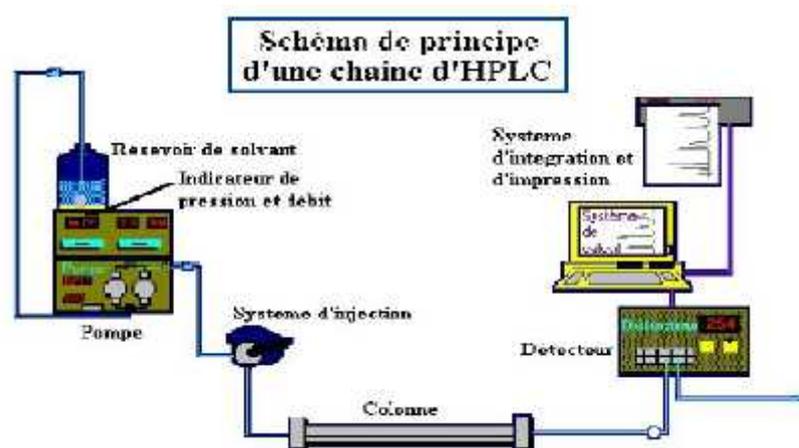


Figure n° 6: Principe de fonctionnement d'une chaîne d'HPLC.



Figure n°7 : Chaines d'HPLC.

B. Ultra violet (UV)

➤ Principe d'une spectroscopie

L'échantillon à analyser est traversé par un rayonnement lumineux de longueur d'onde allant de 100-800 nm. Les photons issus du rayonnement transfèrent aux composés analysés une énergie qui excite les molécules, atomes ou ions traversés. Ainsi une partie du rayonnement incident est absorbé. L'étude du rayonnement après passage à travers la substance analysée permet d'obtenir des informations sur sa nature.

¹³Shen, 2008.

➤ L'absorbance

Lorsque la solution est placée dans un spectroscope, elle reçoit un rayonnement d'intensité I_0 . Comme expliqué précédemment, elle en diffuse une partie et absorbe l'autre. L'intensité (I) du rayonnement issu de la cuve est donc inférieure à l'intensité du rayonnement initial (I_0)

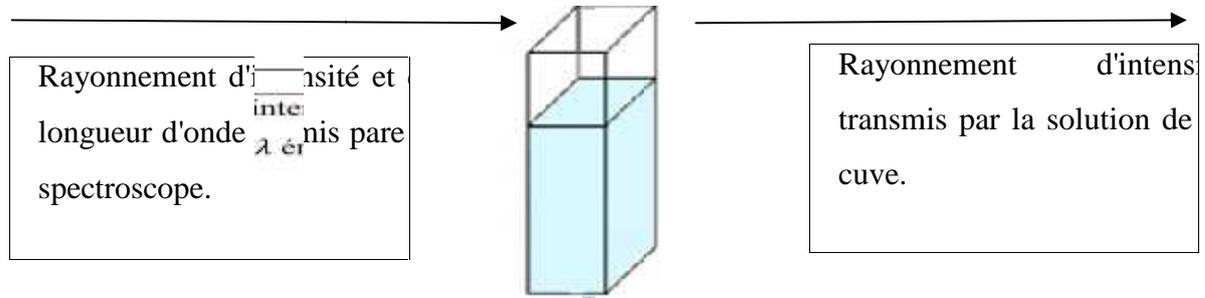


Figure n° 8: Schéma de principe de lecture d'un échantillon en spectroscopie UV-visible.

A partir de ces intensités on définit l'absorbance A :

$$A = \log I_0/I$$

L'absorbance est une grandeur sans unité qui est d'autant plus grande que le rayonnement est absorbé.

❖ La loi de Beer Lambert

L'absorbance mesurée par un spectroscope dépend de plusieurs facteurs :

- La largeur L de cuve de spectroscopie.
- La concentration C de la substance dissoute.
- Le coefficient d'absorption molaire ϵ , aussi appelé coefficient d'extinction molaire.
- Il s'agit d'une grandeur qui dépend de l'espèce dissoute en solution, du solvant utilisé et de la longueur d'onde du rayonnement.

Ces grandeurs sont liées par la loi de **Beer-Lambert** :

$$A = \epsilon \cdot C \cdot L$$

- Avec ϵ en $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$.

L'ETUDE DE STABILITE DES MEDICAMENTS

- C en mol. L⁻¹.
- L en cm.
- A sans unité.

Etant donné que le coefficient d'absorption molaire dépend de la longueur d'onde du rayonnement, l'absorbance en dépend également.

Le spectre de la solution essai est compatible avec le spectre du standard avec un maximum approximatif à 252 nm. La lecture a été effectuée sur appareil UV.



Figure n° 9 : Appareil UV.

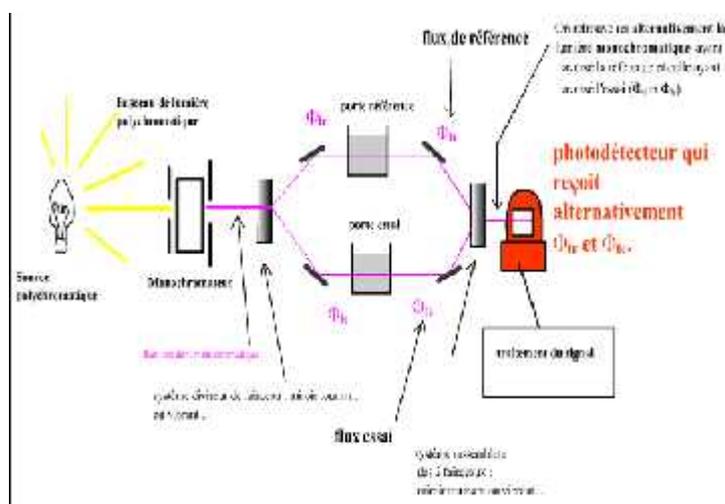


Figure n° 10: Schéma explicatif du principe de spectrophotomètre double faisceau.¹⁴

¹⁴<https://www.superprof.fr/ressources/physique-chimie/terminale-s/la-spectroscopie/spectrometrie-ultraviolet-visible.html>

13.1.3. Masse Moyenne

La masse moyenne des gélules permet de déterminer en pourcentage la variation de la masse des gélules remplies et vides, le plus lourd et le moins lourd par rapport à la masse théorique des gélules.

La masse moyenne a été calculée et comparée à la norme de la pharmacopée européenne 9.2^{ème} édition qui doit être entre :

Norme : 270 mg : 10% ou [243-297] mg.



Figure n° 11 : Balance de pesé.

13.1.4. Teste d'uniformité de Masse

L'essai d'uniformité de masse concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les gélules de produit CELECOXIB LDM 100mg, il permet d'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initiale de poudre, en unités de prises (chaque gélule), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif et ce, pour l'ensemble des gélules du même lot.

L'uniformité de masse a été calculée et comparée à la norme de la pharmacopée européenne 9.2^{ème} qui doit être entre :

Norme

- Deux (02) gélules au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne $\pm 10\%$.
- Aucune gélule ne doit s'écarter de la masse moyenne $\pm 20\%$.

13.1.5. Dosage par HPLC

Le test du dosage permet d'assurer que la quantité moyenne du principe actif contenu dans le médicament se trouve dans les limites de concentrations exigées par la pharmacopée européenne 9.2^{ème} édition.

Les résultats obtenus ont été comparé à la **Norme** : 100mg \pm 5% ou [95-105] mg/Cp ou [95%-105%]. La détermination du temps de rétention a été faite par une HPLC.

13.1.6. Substances Apparentées (recherche des impuretés)

La recherche des impuretés s'effectuée par la chromatographie liquide à Haute performance (HPLC), A pour but de déterminer toutes les impuretés dans les préparations expérimentales et chaque impureté a une norme selon la pharmacopée européenne 9.2^{ème} édition:

Norme

- Impuretés connues : **0,2 %**.
- Impuretés inconnus : **0,2 %**.
- Totale impuretés : **0,5 %**.

13.1.7. Teste d'uniformité de Teneur

L'essai suivant est basée sur la détermination de la teneur individuelle en substances actives des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon. Elle se fait par variation de masse pour déterminer la teneur individuelle en principe actif pour chaque gélule **TI** plus la valeur d'acceptation **VA**.

Selon la PH EUR 9.2^{ème} édition on a : **Norme : VA 15**.

13.1.8. Test de dissolution

Cet essai vise à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides orales (gélule) aux exigences de dissolution, et donc il est destiné à déterminer le taux de principe actif libérer dans le milieu liquide de dissolution avec un temps de dissolution bien précis selon la pharmacopée européenne 9.2^{ème} édition.

➤ Appareillage

Appareil à palette (Figure n° : 9) est composé des éléments suivants : un récipient cylindrique, à fond hémisphérique d'une contenance de 1L, qui peut être couvert, en verre ou autre matériaux transparent inerte et partiellement immergé dans un bain d'eau thermostat de taille appropriée ou chauffé par un dispositif approprié tel un chauffe-ballon. Le bain d'eau ou le dispositif chauffant permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ pendant l'essai et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution, il présente une hauteur de 160-210 mm et un diamètre intérieur de 98-106 mm, le bord du récipient forme une collette sur laquelle peut venir s'ajuster un couvercle adapté destiné à retarder l'évaporation ; un moteur et un agitateur constitué d'une tige servant d'axe moteur et d'une palette constitué d'une pale et d'une tige (matériau rigide et inerte). La tige est positionnée de telle sorte que son axe ne s'écarte en aucun point de plus de 2mm de l'axe vertical du récipient et que sa rotation soit uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats.

On laisse la préparation tomber au fond du récipient avant de mettre la palette en rotation.

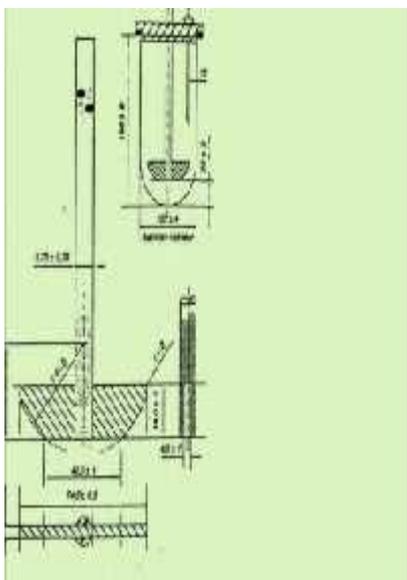


Figure n° 12 : Schéma d'Appareil à palette.



Figure n° 13 : Dissolu teste de type palette.

13.9. Contrôle microbiologique

L'analyse microbiologique de substances pharmaceutiques pour la fabrication de produits finaux sont prescrites par les pharmacopées des différents marchés. Elles doivent être effectuées par un laboratoire accrédité BPF. Dans ce cas le contrôle microbiologique est l'un des tests de stabilité qui a pour but d'assurer la régularité et la stabilité des produits, C'est tests doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication.¹⁵

Selon la Pharmacopée Européenne 9.2^{ème} édition, Le contrôle microbiologique consiste à la vérification de la quantité de germes aérobies totaux et l'absence de germes spécifiés dans l'échantillon. Ce contrôle se réalise au début et à la fin de l'étude (**T0, A6** pour la stabilité accélérée et **R36** pour la stabilité réel)

- Dénombrement de germes aérobies mésophiles viables totaux (**DGAT**).
- Dénombrement des levures et moisissures totales (**DMLT**).
- La recherche spécifiée d'*Escherichia Coli*.¹⁶

¹⁵ Scriban, 1999.

¹⁶ LDM document 2015.

Partie expérimentale

PARTIE EXPERIMENTALE

Le présent travail ayant pour objet, l'étude de stabilité du produit fini pharmaceutiques dans les conditions accélère et réel a fin d'assurer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 9.2^{ème} édition .la partie expérimentale a été réalisée aux niveaux des laboratoires de groupe LDM (Laboratoires de diagnostic Magrébines) ; à s'avoir, le laboratoire de contrôle de qualité physico-chimique, ainsi que le laboratoire microbiologique.

- **Le produit** : CELECOXIB LDM 100 mg
- **DCI/Forme/Dosage** :Celecoxib/Gélule/100 mg.
- **Numéro de Lot** : 8040.

1. Contrôle physico- chimique

1.1. Aspect

L'aspect du produit fini **CELECOXIB LDM 100 mg**, à été vérifié à l'œil nu, trois boites de produit ont été utilisées comme échantillons pour la détermination d'aspect.

1.2. Identification : On a fait l'identification sur deux tests.

A. HPLC

Voir essai et résultats du dosage.

B. UV

L'identification de la CELECOXIB LDM 100 mg est réalisé selon la pharmacopée 9.2^{ème} édition par UV double faisceau entre 200 et 400. En mesurant les densités optiques des solutions testées et de la solution référence.

L'appareil est constitué d'un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monographique, d'un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance, deux cuves en quartz destinées à contenir la solution à examiner et le blanc, et d'un détecteur qui détecte le signal électrique obtenu et l'envoyer à un enregistreur qui trace le spectre.

➤ **Mode opératoire**

- **Préparation de la solution standard**

Préparation d'une solution de référence de celecoxib de concentration d'environ **0,16mg/ml** avec un mélange de solvants : **75%** Acétonitrile et **25%** Eau Purifiée.

PARTIE EXPERIMENTALE

- **Préparation de la solution essai**

Mettre le contenu d'une gélule et sa capsule dans une fiole jaugée de **250 ml**.

Ajouter 80% du volume total avec le mélange de solvant, agiter pendant **15 minutes** puis transférer dans un bain à ultrasons **10 minute**, puis Laisser la solution se refroidir à la température ambiante et on complète le volume avec le même solvant, bien mélanger au minimum **5 min**, Laisser la solution se reposer environ **3 min**. Ensuite faire une dilution pour obtenir une concentration théorique finale de **0,016 mg/ml**. Filtrer à travers un filtre de **0,54 Um**. Éliminer les premières gouttes.

- **Conditions Spectrophotométriques**

Le tableau 7 montre les conditions spectrophotométriques UV/VIS réalisées pour le test d'identification

Tableau n° 7 : Conditions Spectrophotométriques du test d'Identification par UV/VIS.

Appareil	spectrophotomètre UV-VIS
Cellule	cellule en quartz de 1cm
Longueur D'onde	252 nm
Référence	Acétonitrile/eau purifiée 75/25 (v/v)

- **Analyse**

La densité optique de la solution standard et solutions testés a été déterminée entre **205 nm** à **350 nm**.

- **Critères d'acceptation**

Selon la pharmacopée 9.2^{ème} édition, le spectre de la solution essai est compatible avec le spectre du standard, avec un maximum approximatif à 252nm.

1.3. Masse Moyenne/Uniformité de Masse

- **Mode opératoire**

Pour l'ensemble des gélules du même lot **20 gélules** ont été pesés séparément remplies et vides dans l'ordre en utilisant une balance de précision 1 mg.

PARTIE EXPERIMENTALE

- **Critères d'acceptation**

La masse moyenne des gélules CELECOXIB LDM 100mg doit se trouver dans les limites de $[Mt \pm 10 \ %]$ de la masse théorique qui est **270mg**, c'est-à-dire dans l'intervalle **270mg $\pm 10 \ %$ [243-297] mg**.

Tableau n° 8 : Normes de test Masse moyenne et Uniformité de masse.

Spécialité Pharmaceutique	La masse théorique	Ecart limite par rapport à $\pm 10\%$ de la masse théorique
Celecoxib LDM 100mg	270 mg	243 à 297 mg

Si la masse théorique des gélules CELECOXIB LDM 100 mg est dans l'intervalle [243-297] mg, On pourra conclure en se référant aux normes de la PH EUR 9.2^{ème} édition que la gélule satisfait à l'essai d'uniformité de masse si :

- **Deux (02)** gélules au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne $\pm 10 \ %$.
- **Aucune** gélule ne doit s'écarter de la masse moyenne $\pm 20\%$.

1.4. Dosage et Substances Apparentées

Le dosage de CELECOXIB LDM 100 mg est réalisé selon la PH EUR 9.2^{ème} édition par HPLC qui permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange. En mesurant les temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution essai et de la solution standard. Aussi déterminer toutes les impuretés dans les préparations expérimentales.

Les préparations et les conditions chromatographiques du dosage sont identiques à celle des substances apparentées. Les essais ont été préparés selon le mode opératoire suivant :

➤ **Mode opératoire**

- **Solution tampon triméthylamine 1% ph 3**

Triméthylamine : Eau (1 : 99v/v) .Bien mélanger minimum **5min**, ajuster le **ph** à **3 + 0,1** en utilisant l'acide phosphorique ou l'hydroxyde de sodium.

- **Diluant**

Méthanol : Eau (75 :25v/v).Bien mélanger minimum **5min**.

PARTIE EXPERIMENTALE

- **Solution standard (STD)**

50 mg de Celecoxib standard de référence ont été mis dans une fiole de **100 ml**, puis leurs l'ajouter 80 ml du diluant, ensuite bien mélanger et mettre au bain ultrasons jusqu'à dissolution complète. Le volume complète avec le diluant=**0,5 mg/ml**.

- **Solution essai (E)**

- Dans une fiole jaugée de 500 ml, introduire le contenu de 05 gélules ainsi que leur capsule vide.
- Ajouter 400 ml du diluant .Agiter pendant 15 min.
- Mettre dans un bain à ultrasons pendant 10 min.
- Laisser la solution se refroidir à température ambiante puis compléter le volume avec le même diluant. Bien mélanger minimum 5min.
- Laisser la solution se reposer environ 30min.
- Faire une dilution de 5 ml de cette solution avec 20 ml avec du diluant.
- Filtrer à travers un filtre à seringue de 0.45 μm . Eliminer les premiers millilitres.
- C = 0.5 mg/ml.

- **Procédure**

Les vials remplis avec les différentes solutions, une injection séparative de **10 μL** du Blanc, du standard et de l'essai, ont été placées dans le carrousel d'HPLC.

Les paramètres de la colonne et le système de gradient utilisés pour HPLC sont illustrés dans les tableaux suivants :

➤ **Conditions chromatographiques**

Tableau n°9 : Conditions chromatographiques pour le test de dosage et substances apparentées.

Colonne	Supelco LC-18-DB, (150X4.6) mm, 5 μm ou équivalente
Phase mobile	Méthanol : Solution tampon de triméthylamine 1% PH=3.0 (62 :38V/V)
Débit	1.0ml/min
Longueur d'onde	254nm
Température de la colonne	40 μl
Blanc	le diluant

PARTIE EXPERIMENTALE

- **Séquence d'injection**

Tableau n°10 : Séquence d'injection pour le test de dosage et substances apparentées.

N°	Injection	Nombre d'injection
1	Blanc	1
2	STD	5
3	E	2

- **Calcul**

- ✓ Détermination de l'aire de celecoxib dans chaque solution essai et standard et l'aire de chaque impureté dans la solution essai.
- ✓ La teneur de celecoxib selon la formule suivante :

$$\text{CELECOXIB}(\%) = \frac{R_X}{R_S} \times \frac{C_S}{C_X} \times PM \times \frac{T_S}{100} \times \frac{100-LOD}{100} \times \frac{100}{200}.$$

Dans la quelle

RX : Aire du pic de celecoxib dans la solution essai.

RS : Aire moyenne du pic de celecoxib dans la solution standard.

CX : Concentration du produit fini dans la solution essai (**mg/ml**).

CS : Concentration de celecoxib dans la solution standard (**mg/ml**).

PM : Masse moyenne des gélules.

TS : Titre de celecoxib standard (%) sur sa base anhydre.

LOD : Taux d'humidité du standard celecoxib.

- **Critères d'acceptation**

Selon la PH EUR 9.2^{ème} édition la teneur en celecoxib doit être comprise entre 100mg ±5% ou [95-105] mg/Cp ou [95%-105%].

Le pourcentage de chaque impureté en négligeant tout pic du au blanc et les pics présentent des taux inférieur à la limite de qualification (0.05%). Toutes les impuretés connues sont identifiées par leur temps de rétention relatif cités dans le tableau ci-dessous :

$$\text{Impureté}(\%) = \frac{R_X}{R_S} \times \frac{C_S}{C_X} \times PM \times \frac{T_S}{100} \times \frac{(100 - LOD)}{100} \times \frac{100}{200}$$

PARTIE EXPERIMENTALE

Tableau n°11 : Les impuretés connues et leurs temps de rétention relatif.

Impureté	TRR (temps de rétention relatif)
4-Sulphonamidophenyl hydrazine	0.17
4-methylacetophenone	0.37
SC-64488	0.48
SC-64487	0.62
SC-58762	0.84
SC-62779	1.36

- **Critères d'acceptation**

Le pourcentage de chaque impureté est déterminé en se référant aux normes de la PH EUR 9.2^{ème} édition :

- ✓ Impuretés connues : **0,2 %**.
- ✓ Impuretés inconnus : **0,2 %**.
- ✓ Totale impuretés : **0,5 %**.

1.5. Uniformité de la Teneur

L'essai suivant est effectué en utilisant les masses individuelles des dix (10) premières gélules obtenues de l'essai de la masse moyenne.

- **Calcul**

La teneur en principe actif a été calculé pour chaque gélule selon l'équation suivante :

$$T_i \% = \frac{M_i \times T}{M}$$

Dans la quelle :

T_i : Teneur Individuelle (mg).

T : Teneur Moyenne du principe actif (dosage du lot en%).

M_i : Masse Individuelle des gélules (mg).

M_m : Masse Moyenne du lot (mg).

PARTIE EXPERIMENTALE

- **Calcul de la valeur d'acceptation**

Tableau n°12 : Normes de calcul de la valeur d'acceptation.

Cas 01 : T 101.5%		Cas 02 : T 101.5%	
98.5% Donc : M= \bar{X}	VA = KS	98.5% Donc : M= \bar{X}	VA = KS
8.5% Donc : M=98.5	VA = 98.5 - $\frac{S}{\sqrt{n}}$	8.5% Donc : M=98.5	VA = 98.5 - $\frac{S}{\sqrt{n}}$
101.5% Donc : M=101.5	VA = $\frac{98.5 - X}{\sqrt{X - 101.5}}$ + KS	101.5% Donc : M=101.5	VA = $\frac{98.5 - X}{\sqrt{X - T}}$ S

Dans laquelle

\bar{X} : Teneur moyenne des « n » gélules(%).

VA : Valeur d'acceptation.

K : Constante d'acceptation (K=2.4 pour n=10 ; K=2.0 pour n=30).

S : Ecart type des teneurs des « n » gélules.

n : Nombre de gélules.

T : Valeur d'acceptation cible du dosage au moment de la fabrication.

- **Critères d'acceptation**

Les teneurs individuelles en substances actives des unités composant l'échantillon doit se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

Selon la PH EUR 9.2^{ème} édition VA 15 : si le nombre de gélules égale à 10 gélules. Si le nombre de gélules égales à 30 gélules aucune teneur n'est inférieure à 0.75M ou supérieur à 1.25M.

1.6. La Dissolution

Le profile de libération a été mesurer dans un appareil à dissolution conforme à la pharmacopée européenne 9.2^{ème} édition en utilisant un appareil à palette tournante de 12 postes.

L'analyse des prélèvements a été réalisée par HPLC.

➤ Mode opératoire

- **Milieu de dissolution**

10 g de lauryl sulfate de sodium et **6,55g** de sodium phosphate tribasique anahydre dans **1000 ml** d'eau .Agiter pour dissoudre et ajuster à **pH =12 ±0,1**.

- **Phase mobile**

Préparation d'une solution de triéthylamine à **0,5%** : en mettant **0,5g** (0.67 ml) de triéthylamine dans 100ml d'eau. Bien mélanger. Ajuster le **Ph** à **7 (±0,1)** avec l'acide phosphorique.

Faire un autre mélange d'Acétonitrile et du tampon : **(55 :45v/v)**, bien mélanger minimum 5 min

- **Solution standard**

Dissoudre 20mg de celecoxib standard de référence dans 200 ml de milieu de dissolution 2ml d'ACN peut être ajoutés pour dissoudre la substance .**C=0,1 mg/ml**.

- **Solution essai(E) : se fait sur 6 gélules**

Mettre **1000 ml** du milieu de dissolution dans chaque récipient et laisser l'appareil s'équilibré à une température de **37± 0,5 °C** .avec une gélule dans chaque récipient, opérer a une vitesse de **50 rpm**.

A la fin des 45mn, des échantillons de 10 ml ont été prélevés de chaque récipient, et filtrer à travers un filtre ou seringue de 0.45 Um .**C=0.1 mg/ml**.

PARTIE EXPERIMENTALE

- **Procédure**

Les viales remplies avec les différentes solutions, une injection séparative de 5µL du Blanc (milieu de dissolution), du standard et de l'essai, ont été placées dans le carrousel d'HPLC.

Les paramètres de la colonne, le système de gradient utilisés pour HPLC et de séquence d'injection sont illustrés dans les tableaux suivants :

- **Conditions Opératoires**

Le tableau n°13 montre les conditions opératoires de la dissolution

Tableau n° 13 : Conditions opératoires du test de dissolution.

Appareil	USP type II (Palettes)
Vitesse de rotation	50rpm
Milieu de dissolution	Sodium Phosphate Tribasique anhydre 0.04M contenant 1% de Sodium Lauryl Sulfate à ph=12 ± 0.1
Volume	1000ml
Température	37C°±0.5C°
Durée	45min

- **Conditions chromatographiques**

Le tableau n°14 montre les conditions chromatographiques de la dissolution

Tableau n° 14 : Conditions chromatographiques du test de dissolution.

Colonne	Zorbax SB-C8, (70x4.6) mm, 3.5-µm ou équivalente
Phase mobile	Acétonitrile : Solution tampon de triéthylamine phosphate 0.5 % ph=7.0 (55 :45V/V)
Débit	1.4ml/min
Longueur d'onde	256nm
Température de colonne	Ambiante

➤ Séquence d'injection

Tableau n° 15 : Séquence d'injection du teste dissolution.

N°	Injection	Nombre d'injection
3	Blanc	1
1	STD	5
2	E	1

Norme : Q = 75% (Q+5 80%) après 45 min.

• Calcul

A partir des résultats obtenus la teneur de celecoxib dissoute est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{CELECOXIB}(\%) = \frac{R_X}{R_S} \times \frac{C_S}{C_X} \times \frac{T_S}{100} \times \frac{(100 - \text{LOD})}{100} \times \frac{100}{\text{LC}} \times 100$$

Dans laquelle :

RX : Aire du pic de celecoxib dans la solution essai.

RS : Aire moyenne du pic de celecoxib dans la solution standard.

CX : Concentration théorique de celecoxib dans la solution essai (mg/ml).

CS : Concentration théorique de celecoxib dans la solution standard (mg/ml).

TS : Titre de celecoxib standard sur sa base anhydre.

LOD : Taux d'humidité du standard celecoxib.

• Critères d'acceptation

Le celecoxib doit se libérer à un temps inférieur à 45 min avec un pourcentage égal ou supérieur à Q+5, dont Q est égale à 75% selon la monographie de celecoxib:

« Q = 75% (Q+5 80%) après 45 min ».

2. Contrôle microbiologique

Pour les tests microbiologique de stabilité de produit fini **CELECOXIB LDM 100mg**, **cinq 05** boites ont été prélevées au hasard et à différents niveaux de production.

- **Préparation de l'échantillon**

Déblister aseptiquement 31gélules (l'équivalent de 10 g de CELECOXIB LDM 100mg), dans 90 ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium stérile **TSE** (ph=7.0), Mettre au bain marie à 40°C pour faciliter la dissolution du produit et mélanger soigneusement au vortex de temps à autre.

- **Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux (DGAT)**

Norme : Pas plus de 10^3 UFC/g

- Milieu de culture : TSA
- Nombre de boites : Deux boites + Une boite de témoin négatif
- Technique d'ensemencement : En profondeur
- Introduire dans chacune des deux boites 1ml de l'échantillon préparé, ajouter 15-20ml du milieu gélosé liquéfié et maintenu en surfusion à 45°C, Mélanger soigneusement les boites en effectuant des mouvements en forme de C et de 8.
- Durée et temps d'incubation :
 - Inverser les boites et incuber à 30-35°C médiane 33°C pendant 3-5 jours.
 - Préparer un témoin négatif.

- **Dénombrement des levures et moisissure totales(DLMT)**

Norme : Pas plus de 10^2 UFC/g

- Milieu de culture : SDA
- Nombre de boites : Deux boites + Une boite de témoin négatif.
- Technique d'ensemencement : En profondeur.
- Introduire dans chacune des deux boites 1ml de l'échantillon préparé, ajouter 15-20ml du milieu gélosé liquéfié et maintenu en surfusion à 45°C, Mélanger soigneusement les boites en effectuant des mouvements en forme de C et de 8.
- Durée et temps d'incubation :

Inverser les boites et incuber à 20-25°C médiane 23°C pendant 5-7 jours.

PARTIE EXPERIMENTALE

- Préparer un témoin négatif.

- **Recherche Escherichia coli**

Norme : Absence/g

- Pré-incubation :

Ensemencer 10ml de l'échantillon dans 100ml du milieu liquide TSB, incuber à 30-35°C médiane 33°C pendant 18-24heures.

- Sélection et subculture :

Transférer 1ml du contenu dans 100ml de milieu liquide MacConkey, incuber à 42-44°C médiane 43°C pendant 24-48heures.

Repiquer sur milieu gélosé MacConkey et incuber à 30-35°C médiane 33°C pendant 18-72heures.

- Préparer un témoin négatif.¹

¹ Document LDM 2015

Résultats

Et

discussions

RESULTAT ET DISCUSSION

1. Résultats physico chimique

1.1. Aspect

L'observation visuelle des gélules de CELECOXIB LDM 100mg à montrer que ce sont des gélules de gélatine dure de taille 02 et d'une couleur :

- **Tête** : Blanche opaque.
- **Corps** : Blanc opaque.
- **Contenu** : poudre de couleur blanche à sensiblement blanche.

Imprimé sur le corps 100mg en noir, ces résultats répondent aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9.2^{ème} édition, ce qui confirme que le CELECOXIB LDM 100mg tester est conforme.



Figure n°14: Gélules de CELECOXIB LDM 100mg.

1.2. Identification

A. HPLC

Les figures n°15 et n°16 présentes les chromatogrammes d'identification de CELECOXIB LDM 100 mg de la solution standard et essai par ordre, et les tableaux n°16 et n°17 présente la moyenne des temps de rétention et les aires avec ces pourcentage plus la hauteur.

RESULTAT ET DISCUSSION

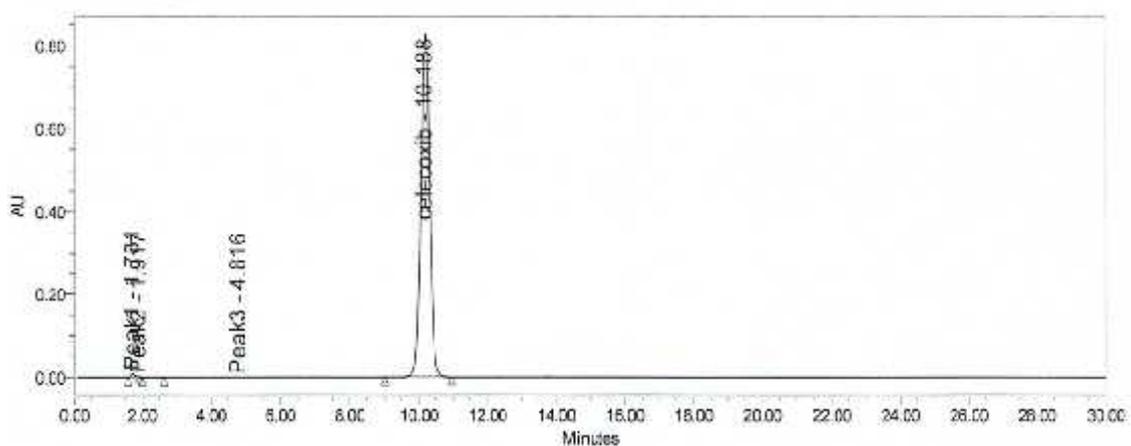


Figure n°15: Chromatogramme d'HPLC du standard de CELECOXIB LDM 100 mg.

Tableau n°16 : Résumé du composant pour l'air.

	Nom du pic	TR	Air de pic	%Air de pic	Hauteur
1	Pic1	1.731	60074	0.42	8691
2	Pic2	1.917	1870	0.01	1096
3	Pic3	4.816	79986	0.55	515
4	Celecoxib	10.188	14284299	99.02	830572

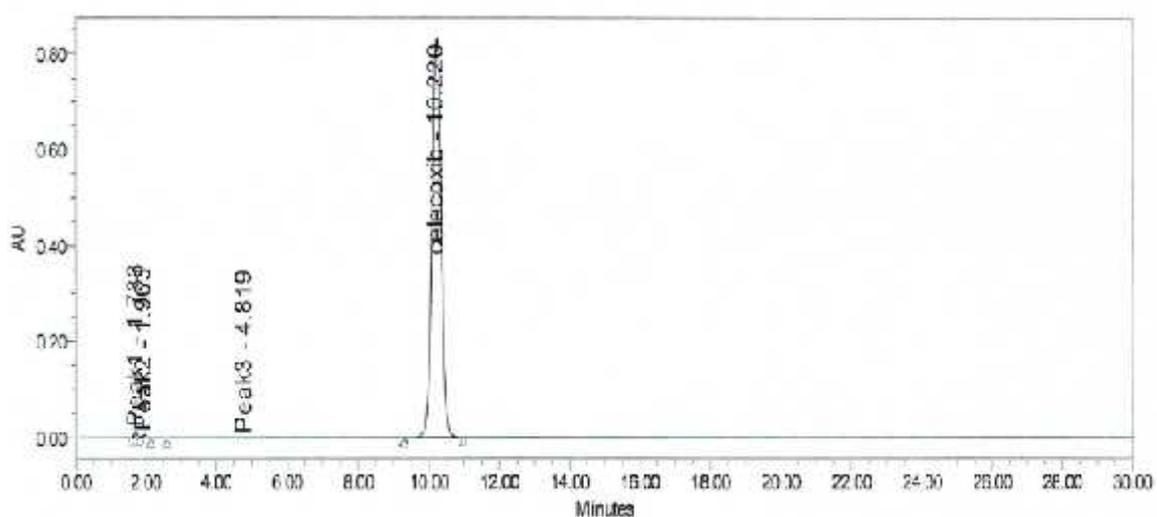


Figure n°16 : Chromatogramme d'HPLC de la solution essai de CELECOXIB LDM 100 mg.

RESULTAT ET DISCUSSION

Tableau n°17 : Résumé du composant pour l'air.

	Nom du pic	TR	Air de pic	%Air de pic	Hauteur
1	Pic1	1.733	76332	0.53	12826
2	Pic2	1.963	37549	0.26	5146
3	Pic3	4.819	89854	0.62	496
4	celecoxib	10.220	14302027	98.60	833081

Le spectre de la solution essai pour le lot 8040 (Figure n° 16) a été comparé avec le spectre du standard (Figure n° 15). Les résultats obtenus montrent que le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution essai du dosage égal à 10.220 min correspond avec le pic principal dans le chromatogramme de la solution standard 10.188 min. On conclut en se référant à la pharmacopée 9.2^{ème} édition que le dosage de CELECOXIB LDM 100 mg satisfait au teste d'identification.

B. UV

L'identification de CELECOXIB LDM 100 mg du lot testé 8040 a été faite avec un spectrophotomètre UV/VIS à double faisceaux, l'absorbance du standard et de l'échantillon a été mesurée à 252nm, les résultats d'absorbance sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau n°18 : Les densités optiques de la solution standard et d'échantillon utilisés.

Solution	DO à 252.0nm
STD	3.2048
100mg 8040	3.0290

D'après les résultats du tableau n°18, l'absorbance de la solution standard est compatible avec l'absorbance de la solution essai à 252 nm :

- STD : 252nm : 3.20.
- Essai : 252nm : 3.029.

On conclut en se référant à la pharmacopée 9.2^{ème} édition que la densité de CELECOXIB LDM 100 mg satisfait au teste d'identification.

RESULTAT ET DISCUSSION

1.3. Uniformité de masse

La masse de 20 gélules pesés séparément remplis et vides est présentée dans ce tableau.

Tableau n°19 : La masse individuelle des 20 gélules remplis et vides du lot 8040.

CELECOXIB 100MG 8040						
CP	gélule plain	Gélule vide	Contenu	Moy	Min	Max
1	334.4	63.1	271.3	272.8	259.8	281.1
2	336.9	62.4	274.5			
3	336.7	62.3	274.4			
4	333.7	62.1	271.6			
5	334.8	63.9	270.9			
6	321.1	61.3	259.8			
7	340.7	61.1	279.6			
8	335.5	61.8	273.7			
9	338.3	61.2	277.1			
10	339.9	62.3	277.6			
11	341.3	61	280.3			
12	331.7	61.8	269.9			
13	340.9	61.3	279.6			
14	333	61.8	271.4			
15	338.1	62.8	275.3			
16	327.6	61.7	265.9			
17	332.9	61.1	271.8			
18	331.5	61.4	270.1			
19	322.5	62.4	260.1			
20	344.4	63.3	281.1			

Les résultats figurant dans le tableau ci-dessus présentent les différentes masses obtenues dont :

- La masse individuelle minimale des gélules **remplies** du lot contrôlé (8040) est 321.1 mg par ailleurs la masse maximale est 344.4 mg.

RESULTAT ET DISCUSSION

- La masse individuelle minimale des gélules **vides** du lot contrôlé (8040) est 61 mg par ailleurs la masse maximale est 63.9 mg.
- La moyenne de la masse minimale entre les gélules (remplies plus vides) du lot contrôlé est 259.8 mg, par ailleurs la masse maximale est 281.1mg.
- La masse moyenne totale est estimée égale à 272.82 mg.

Tableau n°20 : Norme d'évaluation du test d'uniformité de masse des gélules de lot 8040.

Lot	Masse moyenne	Ecart limite calculés par apport à 10% de la masse moyenne	Ecart limite calculés par apport à 20% de la masse moyenne
8040	272.82	254.52 mg à 300.08 mg	218.24mg à 327.36 mg

D'après les tableaux ci-dessus la masse individuelle des 20 gélules de CELECOXIB LDM 100 mg du lot 8040 varie de (254.52 -300.08) mg pour $\pm 10\%$ et (218.24-327.36) mg pour $\pm 20\%$, donc aucune gélules contrôlés ne s'écarte à 10% et à 20% de la masse moyenne.

On conclut alors, qu'à partir de la norme de PH EUR 9.2^{ème} édition, que les gélules de CELECOXIB LDM 100 mg contrôlés ont presque une même masse et donc une même teneur en principe actif pour l'ensemble des gélules du lot testés, donc les résultats satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

1.4. La masse moyenne

Le tableau représente le résultat du test:

Tableau n°21 : La masse moyenne des gélules CELECOXIB LDM 100 mg

N° de lot	Masse moyenne (mg)
8040	272.82

Les résultats figurant dans le tableau ci-dessus permette a nous de constater que la masse moyenne des 20 gélules du lot 8040 égale a : 272.82mg.

Les résultats de la variation de la masse du produit CELECOXIB LDM 100 mg présentés sur (le tableau n° 20 et n°21) montrent que la valeur de la masse moyenne durant la période de

RESULTAT ET DISCUSSION

stockage est très proche de la norme exigée par la société (masse moyenne ciblé 270mg±10%). On constate que le médicament est conforme à la spécification ICH (norme basse 243 mg et la norme haute 297mg).

1.5. Dosage

Le dosage de la solution standard et essai se fait par HPLC .les résultats de dosage sont présentés dans les Figures n° 17 et n° 18 et tableaux n°22 et n°23 par ordre

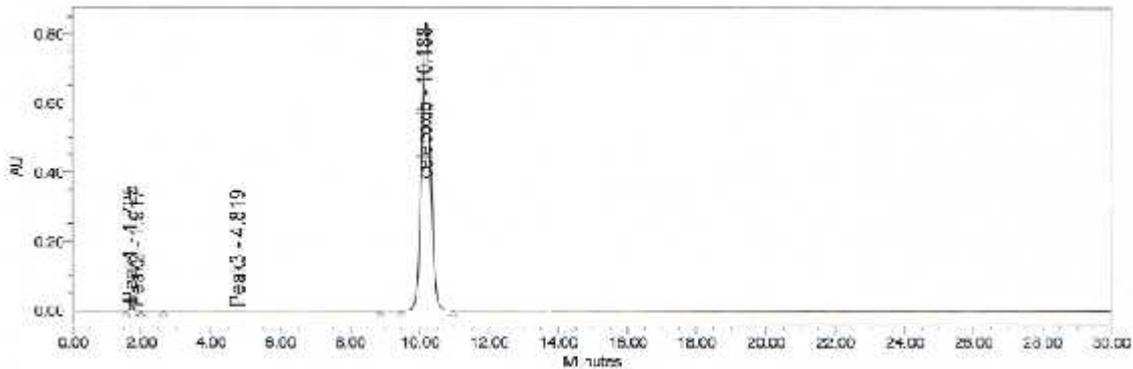


Figure n°17:Chromatogramme du standard (injection n° 02) de CELECOXIB LDM 100 mg.

Tableau n° 22: Résumé du composant pour l'air.

	Nom du pic	TR	Air	%Air	Hauteur
1	Pic1	1.725	60074	0.59	12738
2	Pic2	1.917	1870	0.01	1221
3	Pic3	4.819	79986	0.57	538
4	Celecoxib	10.188	14270556	98.83	834515

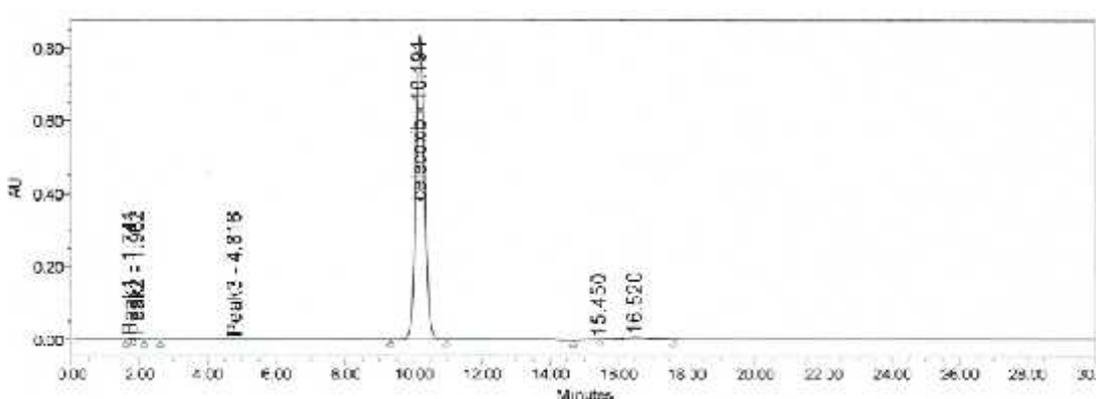


Figure n°18 : Chromatogramme de la solution essai (injection n° 02) de CELECOXIB LDM 100 mg.

RESULTAT ET DISCUSSION

Tableau n° 23: Résumé du composant pour l'air.

	Nom du pic	TR	Air	%Air	Hauteur
1	Pic1	1.741	23920	0.16	8691
2	Pic2	1.962	45279	0.30	1096
3	Pic3	4.816	89906	0.60	515
4	Celecoxib	10.191	14316001	95.66	830572
5		15.450	47329	0.32	2004
6		16.520	443111	2.96	6568

Tableau n°24 : Dosage CELECOXIB 100 mg.

Dosage celecoxib 100MG									
lot	Rs	Cs	LOD	Rx	Cx	Lod	MM	%	Moy
8040	14298780	50.1	100.95	14302027	1334.3	0.4	272.8	103.01	103.06
	14298780	50.1	100.95	14316001	1334.3	0.4	272.8	103.01	

NB : Le calcul se fait avec la moyenne des 5 STD.

Exemple de calcul :

La teneur de celecoxib est calculée comme suit :

$$\text{CELECOXIB}(\%) = \frac{R_x}{R_s} \times \frac{C_s}{C_x} \times PM \times \frac{T_s}{100} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{100}{LC}$$

$$\text{CELECOXIB}\% = \frac{14302027}{14298780} \times \frac{50.1}{100} \times \frac{250}{1334.3} \times \frac{20}{5} \times \frac{5100.95}{100} \times 272.8 \times \frac{(100-0.4)}{100}$$

$$\text{CELECOXIB} = 103.01\%$$

Dans la quelle :

RX : Aire du pic de celecoxib dans la solution essai.

RS : Aire moyenne du pic de celecoxib dans la solution standard.

CX : Concentration du produit fini dans la solution essai (**mg/ml**).

CS : Concentration de celecoxib dans la solution standard (**mg/ml**).

PM : Masse moyenne des gélules.

TS : Titre de celecoxib standard (%) sur sa base anhydre.

LOD : Taux d'humidité du standard celecoxib.

RESULTAT ET DISCUSSION

L'étude des résultats obtenus dans le tableau de dosage n°24 montre que la teneur en celecoxib est dans les Normes [190 à 210] mg/Cp ou [95%-105%] établis par la PH EUR 9.2^{ème} édition. On conclut donc que la teneur en Principe actif est conforme aux spécifications pendant toute la période de l'étude.

1.6. Uniformité de la teneur

Tableau n° 25: Tableau présente les calculs d'uniformité de la teneur.

8040					Moy	Min	Max	(S)	VA
CP	Mmoy	T%	M ind	Unif					
1	272.8	103.06	271.30	102.49					
2	272.8	103.06	274.40	103.70					
3	272.8	103.06	274.40	103.66					
4	272.8	103.06	271.60	102.61					
5	272.8	103.06	270.90	102.34	103.15	103.13	105.63	2.07	6.61
6	272.8	103.06	259.80	98.15					
7	272.8	103.06	279.60	105.63					
8	272.8	103.06	273.70	103.40					
9	272.8	103.06	277.10	104.68					
10	272.8	103.06	277.60	104.87					

Exemple de calcul :

$$T_i \% = \frac{M_i \times T}{M}$$

$$T_i \% = \frac{271.30 \times 103.06}{272.2} = 102.49\%$$

Calcul de VA

- Cas 1 $\bar{X} \leq 101.5\%$.

$$VA = \bar{X} - 101.5 + KS$$

RESULTAT ET DISCUSSION

- **Cas 02 : $\bar{X} > 101.5$.**

$$VA = \bar{X} - 101.5 + (V \times S)$$

$$VA = 103.15 - 101.5 + (2.4 \times 2.07) = 6.61.$$

Dans laquelle :

V : 2.4 (donné).

\bar{X} : Teneur moyenne des « n » gélules(%).

VA : Valeur d'acceptation.

K : Constante d'acceptation (K=2.4 pour n=10 ; K=2.0 pour n=30).

S : Ecart type (unif : Ti) des teneurs des « n » gélules.

n : Nombre de gélules.

T : Valeur d'acceptation cible du dosage au moment de la fabrication.

L'étude des résultats de calcul et résultats du tableau n°25 montre que **X= 103.15** et la valeur de **VA=6.61<15** sont des les normes établés par la PH .EUR 9.2^{ème} édition. VA 15 : si le nombre de gélules égale à 10 gélules résultats conforme.

On conclut en se référant aux spécifications de la pharmacopée que les teneurs individuelles en substances actives des unités composant l'échantillon se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon, résultats satisfont au teste d'identification.

1.7. Dissolution

La figure n°19 présente le chromatogramme de dissolution de CELECOXIB LDM 100mg solution standard (injection n° 01) et Tableau n°26 représente les temps de rétention des deux pics dans le chromatogramme et les aires des deux pics plus la hauteur de chacun.

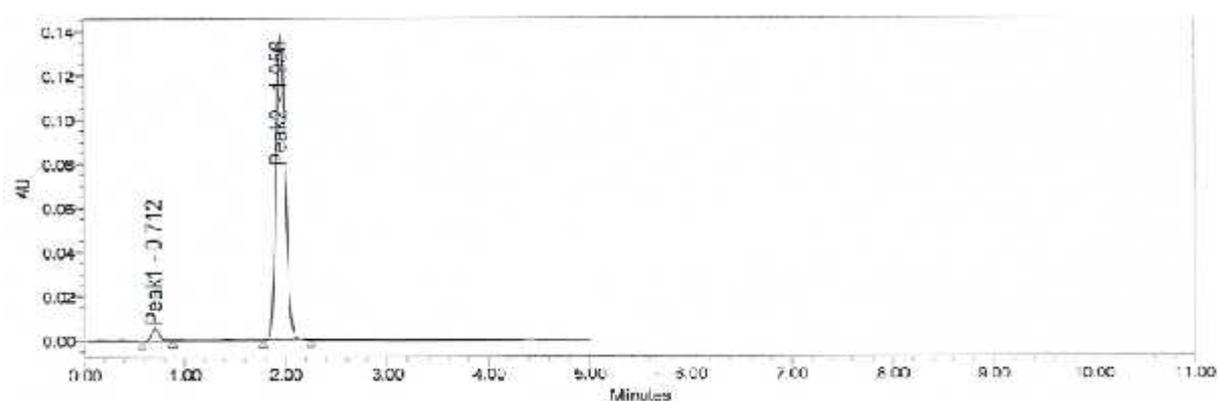


Figure n°19 : Chromatogramme d'HPLC de la solution standard (injection n° 01) de la CELECOXIB LDM 100 mg.

RESULTAT ET DISCUSSION

Tableau n°26 : Résumé du composant pour l'air.

	Nom du pic	TR	Air	%Air	Hauteur
1	Pic1	0.712	31257	3.41	5887
2	Pic2	1.956	884049	96.59	139236

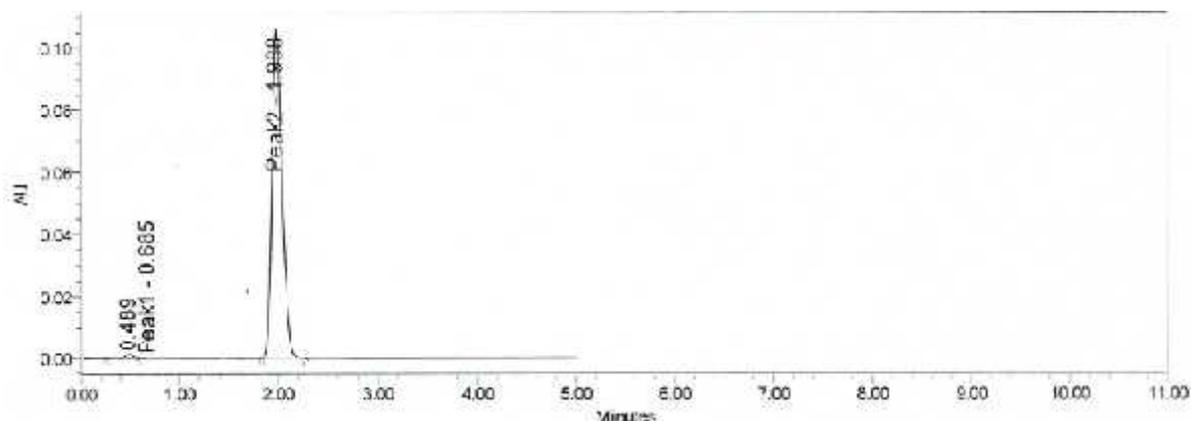


Figure n°20 : Chromatogramme de la solution essai (injection n° 01) de la CELECOXIB LDM 100 mg.

Tableau °27 : Résumé du composant pour l'air.

	Nom du pic	TR	Air	%Air	Hauteur
1	Pic1	0.489	8094	1.07	1220
2	Pic2	0.685	7737	1.02	254
3	Pic3	1.988	743874	97.92	105927

Tableau n°28 : Dissolution de CELECOXIB LDM 100 mg.

Dissolution celecoxib 8040									
CP	Rs	Cs	LOD	Rx	Lc	%	Moy	Min	Max
1	867039	10.9	100.95	743874	100	94.03	100.78	94.03	106.52
2	867039	10.9	100.95	842734	100	106.52			
3	867039	10.9	100.95	804246	100	101.66			
4	867039	10.9	100.95	831655	100	105.12			
5	867039	10.9	100.95	794412	100	100.42			
6	867039	10.9	100.95	766960	100	96.95			

Exemple de calcul

On a

RESULTAT ET DISCUSSION

$$\text{CELECOXIB (\%)} = \frac{R_x}{R_s} \times \frac{C_s}{C_x} \times \frac{T_s}{100} \times \frac{100-LOD}{100} \times \frac{100}{LC} \times 100$$

$$\text{CELECOXIB (\%)} = \frac{743874}{867039} \times \frac{10.9}{100} \times 100 \times \frac{100.95}{100} \times \frac{100}{100} \times \frac{100-0.4}{100} = 94.03\%$$

Le profil de dissolution décrit dans le tableau n°28 et les résultats de calculs montrent que le pourcentage du principe actif libéré à 45h (CELECOXIB = 87.99%) et la valeur Q+5=80 sont restés conforme par rapport aux spécifications de la PH.EUR 9.2 édition Q+5 80% pendant toute la période de l'étude de stabilité. Résultats satisfont à l'essai de dissolution.

1.8. Substances apparentes

Les impuretés retenues dans le CELECOXIB LDM 100 mg du lot 8040 ont été identifiées par HPLC.

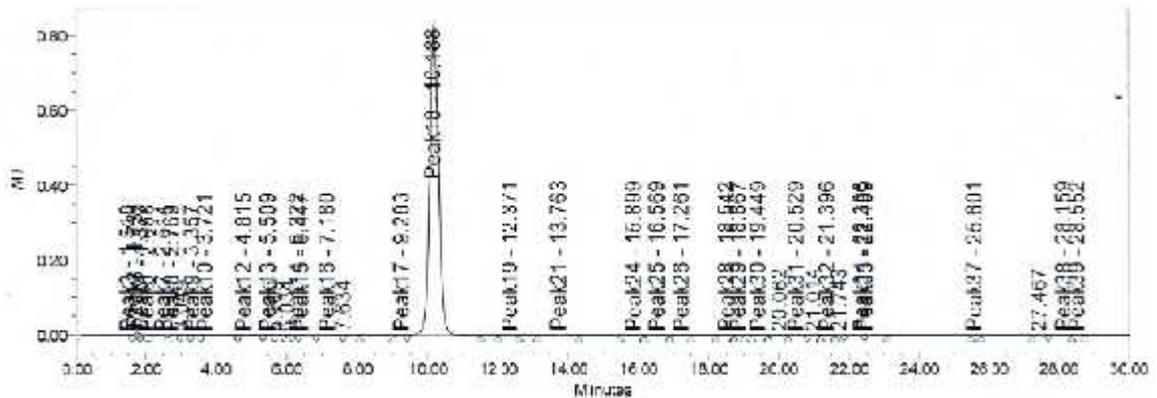


Figure n°21 : Chromatogramme d'HPLC standard-dosage CELECOXIB LDM 100 mg.

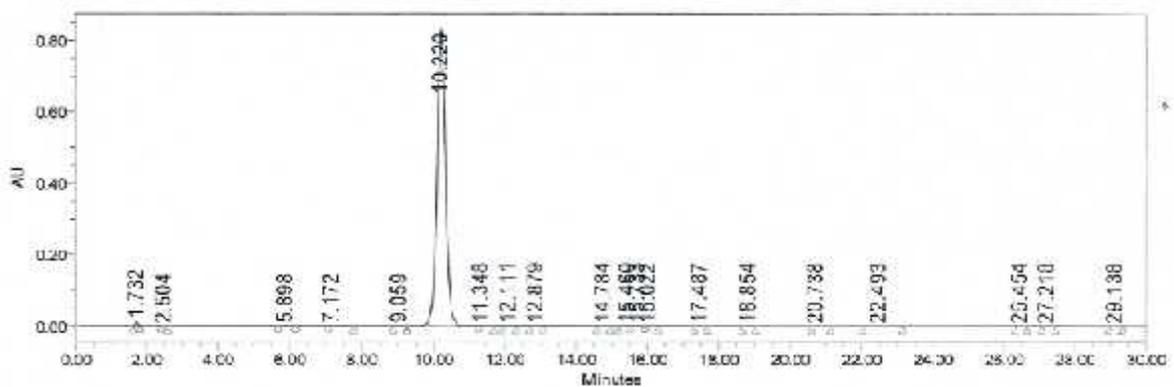


Figure n°22 : Chromatogramme d'HPLC essai-dosage CELECOXIB LDM 100 mg.

RESULTAT ET DISCUSSION

- **Exemple de calcul des impuretés connues**

Le TRR du 4-méthylacetophenone = 0.37min.

- **Formule**

TRR × Pic principale de celecoxib.

0.37×10.220= 3.78 min, donne résultat non détectable (ND).

Dans laquelle

TRR : temps de rétention relatif.

Tableau n°29 : Résultats calculé impuretés connues.

Impureté	TRR (temps de rétention relatif)	Résultats
4-Sulphonamidophenyl hydrazine	0.17	ND
4-méthylacetophenone	0.37	ND
SC-64488	0.48	ND
SC-64487	0.62	ND
SC-58762	0.84	ND
SC-62779	1.36	ND

Les chromatogrammes du standard et de l'essai ont été utilisés pour identifier les impuretés connues cités d'avances dans le tableau n°29 et les impuretés inconnues.

L'analyse des chromatogrammes obtenu montre l'apparence du pic principale de CELECOXIB LDM 100 mg et l'absence d'aucun pic relatif aux impuretés inconnues.

2. Résultats microbiologiques

L'observation générale des résultats révèle que les analyses montrent une absence totale de contamination.

- **Dénombrement des germes aérobie mésophile viable totaux (DGAT)**

Après la période d'incubation, procéder au comptage des colonies pour chacune des deux boîtes, effectuer le dénombrement en calculant le nombre d'UFC selon la formule suivante :

$$\text{Nombre d'UFC/g} = \frac{(N_1 + N_2)}{2}$$

- **N1** : Nombre de colonies dénombrées sur la boîte 1 / dilution.
- **N2** : Nombre de colonies dénombrées sur la boîte é / dilution.

RESULTAT ET DISCUSSION

Tableau n°30 : Résultats de DGAT.

N° du Boite	Lecture	Nombre d'UFC	Norme	Résultat
Boite 1	00 colonie	00 UFC/g	10 ³ UFC/g	Conforme
Boite 2	00 colonie			
Témoin négatif	Absence de croissance		Absence de croissance	

- **Dénombrement des levures et moisissures (DLMT)**

Après la période d'incubation, procéder au comptage des colonies pour chacune des deux boites, effectuer le dénombrement en calculant le nombre d'UFC selon la formule suivante :

$$\text{Nombre d'UFC/g} = \frac{(N_1 + N_2)}{2}$$

- N1 : Nombre de colonies dénombrées sur la boite 1 / dilution.
- N2 : Nombre de colonies dénombrées sur la boite é / dilution.

Tableau n° 31: Résultats de DLMT.

N° du Boite	Lecture	Nombre d'UFC	Norme	Résultat
Boite 1	00 colonie	00 UFC/g	10 ² UFC/g	Conforme
Boite 2	00 colonie			
Témoin négatif	Absence de croissance		Absence de croissance	

- **Recherche *Escherichia. Coli***

La croissance de colonies indique la présence possible d'*Escherichia. Coli* qui est confirmée par des tests d'identification.

Tableau N°32 : Résultats d'*Escherichia. Coli*.

Boites	Lecture	Norme	Résultat
Lot 8040	Absence/g	Absence/g	Conforme
Témoin négatif	Absence de croissance	Absence de croissance	

RESULTAT ET DISCUSSION

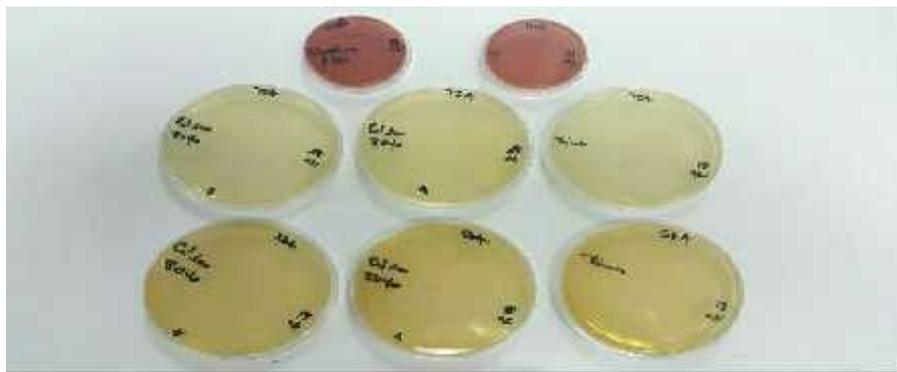


Figure n°23 : Resultats obtenu de la recherche des différents germes pour le lot 8040 .

Les résultats sont caractérisés comme suit

Selon la pharmacopée européenne 9.2^{ème} édition, le produit CELECOXIB LDM 100 mg est satisfait aux exigences du contrôle microbiologique dans lequel il y'a :

- Absence totale de germes aérobie mésophile viable totaux et des levures et moisissures.
- La recherche d'*E. coli* a marqué l'absence totale des colonies rouges non colloïdes et par conséquent l'absence d'*E. coli*.

Et ceci indique que le produit est conforme et stable.

➤ Discussion

- Le médicament CELECOXIB LDM 1000mg a été étudié en stabilité, dans les conditions réelles (25°C/60% HR) sur une période de 36 mois (période de stage 03 mois).
- Les chromatographes et les tableaux présentent des résultats stables et des valeurs restent conformes pour l'ensemble des testes stabilité d'un produit fini.
- En conclusion, l'étude de stabilité effectuée sur médicament CELECOXIB LDM 100 mg en a montré une stabilité de ce produit dans les conditions réel **25°C±2°C et 60%±5%HR** dans la zone 4a.

Cette étude peut aussi être porté dans des conditions accélérés **40°C±2°C et 75%±5%HR** dans la même zone qui dure 06 mois et qui nous donne des indications sur la conformité du médicament dans un temps plus court.

CONCLUSION

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 et l'efficacité du traitement.

L'étude de 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 d'un produit fini.

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.

En tant 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... etc.) du médicament avant de l'administrer.

ANNEXES

Annexe 01 : Paramètres à maîtriser dans l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est de nos jours une industrie florissante et importante tant du point de vue de l'innovation que du business ; l'enjeu au niveau de la santé publique que représente la production de médicament nécessite de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour préoccupations premières d'assurer la qualité, la sûreté et l'efficacité des produits et la satisfaction des clients et des consommateurs. C'est pourquoi les industriels n'ont cessé d'améliorer la qualité de leurs services au fil des temps.¹

1. Définition de la qualité

- Selon l'**AFNOR (ISO 8402)**, la qualité est « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ».²
- La norme **ISO** précise encore qu'il s'agit de « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs ».³ Pour un médicament, la qualité est définie dans son dossier d'A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché).
- Selon le Professeur **A. LE HIR**, la qualité du médicament peut se décomposer en deux parties:
 - **La Qualité Santé Publique** : est celle décrite dans le dossier d'A.M.M. Elle concerne les éléments intervenant dans l'efficacité, l'innocuité, la stabilité, ... etc.
 - **La Qualité Commerciale** : elle englobe toutes les caractéristiques qui ne figurent pas au dossier. Il s'agit aussi bien de la couleur des étuis que des délais de livraison...etc.⁴

2. Contrôle de la qualité

Selon les BPF : « Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été

¹ Dr Laurent BUISINE2016

² AGENCE FRANCAISE DE NORMALISATION, Recueil de normes AFNOR,

³ Norme INTERNATIONALE ISO 9000v 2005 vocabulaire.

⁴ Dr Koudouadjerafi, gestion des intrants : comparaison entre exigences BPF et norme iso 9001(2008).

jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement ».⁵

3. Assurance De La Qualité

L'expression « "assurance-qualité" » vise les stratégies, les procédures, les actions et les attitudes nécessaires pour garantir un maintien et une amélioration de la qualité.⁶

Selon la définition de l'AFNOR, l'Assurance Qualité est l'ensemble des actions préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité.⁷

- Selon les **BPF**

« L'Assurance Qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

- Selon la norme **ISO 9000 :2008**

« Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites. »

Des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les 05 M qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament.⁸

- Main-d'œuvre : l'ensemble du personnel qualifié et formé de façon appropriée.
- Matériel : les équipements et les locaux convenables et suffisamment spacieux.
- Milieu : Les procédés et procédures approuvés.
- Milieu : L'environnement intérieur et extérieur.
- Matières : Les matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures.

⁵Guide des bonnes pratiques de fabrication, ansm, Décision et annexe du 04/12/2013.

⁶Donald Ekong, 1998.

⁷www.sante.dz/Incpp/Incpp-formation/DMF-2010.pdf , page consultée le 14/02/2014

⁸Le Hir, 2009.

ANNEXE

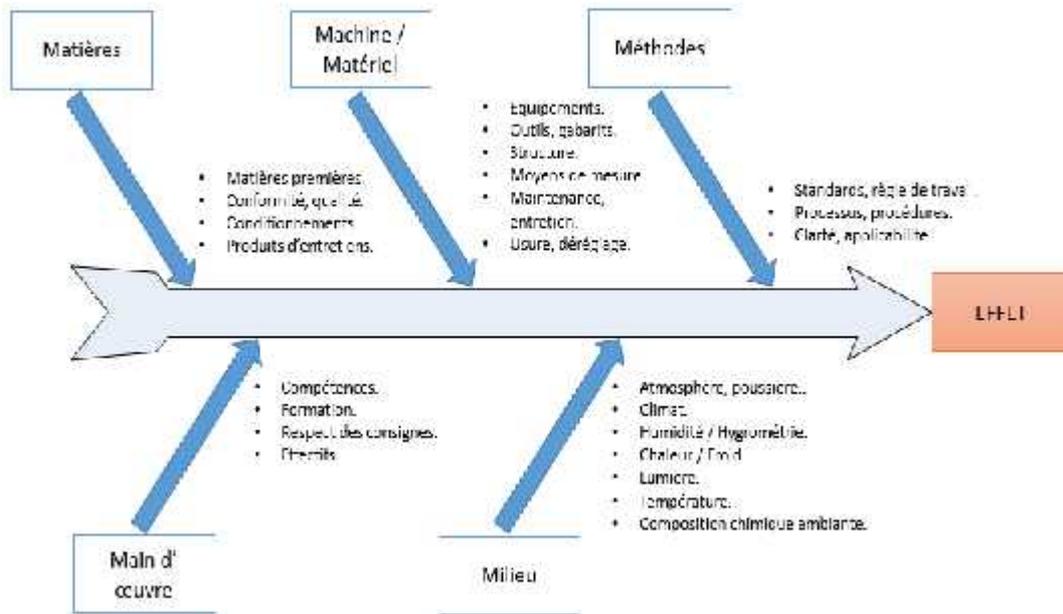


Figure n°1: Diagramme des 05M (Diagramme d'Ishikawa).

4. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication sont un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les BPF visent principalement à diminuer les risques, inhérents à toute production pharmaceutique. Ces risques sont essentiellement de deux types : contamination croisée (en particulier par des contaminants inattendus) et confusions dues par exemple à des erreurs d'étiquetage des récipients. Les exigences de base des BPF sont les suivantes :

1. Les procédés de fabrication sont clairement définis et contrôlés, de manière à être uniformes et conformes aux spécifications approuvées;
2. Les étapes essentielles des procédés de fabrication et les modifications importantes de ces procédés sont validées
3. Tous les éléments essentiels au respect des BPF sont en place :
 - Personnel compétent et bien formé.
 - Locaux et espaces adéquats.
 - Installations et fournitures appropriées.

ANNEXE

- Matières, contenants et étiquettes convenables.
 - Méthodes et instructions approuvées.
 - Entreposage et transport appropriés.
4. Les instructions et procédures écrites sont claires et ne prêtent pas à confusion;
 5. Les exploitants ont la formation requise pour suivre et consigner les procédures;
 6. Pendant la fabrication, des registres sont tenus, prouvant que toutes les étapes prévues dans les procédures et les directives ont été suivies et que la quantité et la qualité de la drogue sont celles prévues. Les écarts font l'objet d'une enquête et sont documentés;
 7. Des registres compréhensibles et accessibles sont tenus sur la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'analyse, la distribution, l'importation et la vente en gros, permettant de remonter toutes les étapes de la fabrication d'un lot;
 8. Un contrôle de l'entreposage, de la manipulation et du transport des drogues est exercé pour réduire au minimum les risques pour la qualité de ces produits;
 9. Il y a un système de retrait des drogues du marché;
 10. Les plaintes au sujet d'une drogue sont étudiées, les causes de l'altération du produit sont recherchées, et des mesures permettant de corriger le problème et d'en éviter la répétition sont prises.⁹

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « **Un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché** ». ¹⁰

Un système d'audit interne permettant la vérification de la mise en application et le monitoring des BPF.¹¹

5. Les bonnes pratiques de laboratoire BPL

⁹Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) - édition 2009, version 2(GUI-0001).

¹⁰Gestion de la qualité, BPL et BPF Lncpp/cecomed 2010.

¹¹La pharmacopée européenne 9ème édition 9.0, 9.1, 9.2. EDQM/CONSEIL DE L'EUROPE.02/2017

La loi sur les « bonnes pratiques de laboratoire », abrégées BPL, a été introduite en 1978, après la mise en évidence par la FDA (Food and Drug Administration américaine) de graves lacunes dans les études toxicologiques.

Les BPL ont été introduites dans le monde entier pour garantir la fiabilité et la reconnaissance internationale des données. L'accent a été mis sur la clarté, la traçabilité, la répartition des responsabilités et l'archivage.

Les BPL se définissent comme un ensemble de règles et de recommandations relatives aux essais non cliniques destinés à évaluer les propriétés et l'innocuité des médicaments à usage humain et s'imposant aux différentes activités des laboratoires de développement des produits pharmaceutiques, les produits cosmétiques, les produits de tatouage, les médicaments vétérinaires, les pesticides, les additifs pour l'alimentation humaine et animale et les autres produits chimiques.¹²

6. Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCCP

Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCCP est un établissement public à caractère administratif, doté d'un statut de personne morale et d'une autonomie financière, et placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, selon le décret exécutif n°0 93-140 du juin 1993 portant création, organisation et fonctionnement du LNCCP.

Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques a pour missions principales le contrôle de qualité et l'expertise des produits pharmaceutiques ainsi que la recherche et la formation. Il a pour objectifs le contrôle de la qualité et l'expertise des produits pharmaceutiques (y compris les dispositifs médicaux) qui comprennent les médicaments, les produits chimiques officinaux, les produits galéniques et tout autre produit nécessaire à la médecine humaine.

➤ Le LNCCP est chargé de

L'étude des dossiers scientifiques et techniques des produits pharmaceutiques soumis à l'enregistrement.

- L'élaboration de méthodes et de techniques de référence à l'échelle nationale.

¹²L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), FAQ BPL version 3 Finale mai 2016

- La tenue et la mise à jour d'une banque de données techniques relatives aux normes et aux méthodes de prélèvement, d'échantillonnage et de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques.
- La surveillance de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des produits pharmaceutiques commercialisés.
- La recherche technique et scientifique.
- La réalisation de toute étude en rapport avec la mission.
- La formation technique.¹³

7. La norme ISO

ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux qui constituent des comités membres de l'ISO. L'élaboration d'une norme est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. L'ISO collabore étroitement avec le CEN (Comité européen de normalisation) et la CEI (Commission électrotechnique internationale). Quand une norme ISO (internationale) est adoptée par l'organisme français de normalisation (l'Afnor: Association française de normalisation), elle portera également le sigle NF (norme française).¹⁴

8. Les références de qualité pour l'industrie pharmaceutique

8.1. La pharmacopée européenne

La **pharmacopée européenne** (*PH*, *EUR* ou *PE*) est élaborée sous l'égide du conseil de l'Europe en application de la Convention relative à l'Elaboration d'une Pharmacopée Européenne. Cette convention a été signée par 37 pays membres dont l'Union Européenne. Le siège de la Pharmacopée Européenne se trouve à Strasbourg.

La pharmacopée européenne définit les exigences relatives a la composition qualitative et quantitative des médicaments, les essais a effectuer sur les médicaments et sur les substances et matériaux utilisés pour leur fabrication.

Elle participe à la protection de la santé publique en élaborant des monographies générales et spécifiques, ainsi que d'autres textes réglementaires. Ces derniers permettent de réglementer la

¹³<https://www.gazettelabo.info/archives/publics/2007/11nccp.htm>

¹⁴démarche qualité et norme iso 9001,édition: ird éditions institut de recherche pour le développement collection 1t▷ actiques paris, 2008

ANNEXE

fabrication des produits de santé et d'assurer leur contrôle de qualité. Ils sont applicables sur le territoire des pays membres. Ils répondent aux besoins des autorités réglementaires, des fabricants de matières premières et de médicaments, et des services chargés des contrôles de qualité des médicaments et de leurs constituants.

Cela concerne les substances actives, les excipients et les préparations d'origine chimique, animale, humaine ou végétale, les préparations et les souches homéopathiques, les antibiotiques ainsi que les formes pharmaceutiques et les récipients. Elle comprend également des textes portant sur les produits biologiques, des dériver du sang et du plasma, des vaccins et des préparations radio pharmaceutiques.

Elle s'agit de s'assurer que **les médicaments** sont de **bonne qualité**. Ils ne sont plus désormais fabriqués dans des pharmacies, et presque tous les médicaments des pays développés sont produits de manière industrielle. On appelle également Pharmacopée européenne l'institution qui, dans le cadre de direction européenne de la qualité du médicament et **soins de santé** du conseil de l'Europ, assure l'élaboration et la publication des **normes** de la pharmacopée européenne. Cette institution a pour objet et mission la **protection de sante publique**.

Les principaux éléments d'une Pharmacopée européenne :

- Normes de qualité des principes actifs.
- Normes générales des formes de dosage.
- Normes générales de fabrication des médicaments.
- Monographies de produits finis (uniquement quelques-uns).
- Terminologie normalisée.

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit :

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant,
- Les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- Les formes pharmaceutiques avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.
- L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales. Ces textes font autorité pour

ANNEXE

toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour.

- La Pharmacopée Européenne s'est engagée dans un processus d'harmonisation avec la Pharmacopée japonaise et la Pharmacopée des États-Unis (Groupe de Discussion des Pharmacopées).
- Ce qui concerne le laboratoire LDM le référentiel de control de qualité est **la pharmacopée européenne 9.2^{ème} édition.**¹⁵

8.2. Dossier technique

Le **dossier technique** est le dossier contenant tous les renseignements techniques relatifs à une commande de matériel chez un fournisseur. Il est destiné à faciliter la mise en service et la mise en place du matériel.

Il fait partie intégrante du Dossier des ouvrages exécutés ; il est même une partie très importante de ce dossier.

Le dossier technique comprend :

- Les fiches techniques du matériel installé ;
- Les schémas électriques, pneumatiques et hydrauliques du matériel ;
- Les fichiers, version .DXF, qui donnent une normalisation des schémas du matériel ;
- La documentation Technique du matériel (souvent une brochure technique).¹⁶

8.3. L'autorisation de mise sur le marché AMM

L'AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisantes et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises. Aucune considération économique n'est prise en compte dans la procédure d'AMM, sur ce document, ils doivent figure entre autres : le nom du produit, la forme pharmaceutique, la formule (avec les

¹⁵La pharmacopée européenne 9^{ème} édition 9.0, 9.1, 9.2. EDQM/CONSEIL DE L'EUROPE.02/2017

¹⁶<https://www.google.dz/search?q=dossier+technique+d%C3%A9finition&sa=X&ved=0ahUKEwiLu7v5pcTbAhUHNxQKHQ-6CpIQ1QIIjgEoAA&biw=1366&bih=566>

excipients) donnant les quantités par dose unitaires (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci.

Selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) Tout médicament doit faire l'objet avant sa mise sur le marché d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable. Cette exigence résulte de l'article 6 de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que transposé à l'article L.5121-8 du code de la santé publique (CSP).

L'AMM est octroyée pour une durée initiale de 5 ans.¹⁷

8.4. Monographie Générale

Une **monographie** est à l'origine un livre ou un traité non périodique, c'est-à-dire complet en un seul volume ou destiné à être complété en un nombre limité de volumes. On peut le définir aussi comme une étude approfondie limitée à un fait social particulier et fondée sur une observation directe qui, mettant en contact avec les faits concrets, participe de l'expérience vécue. De nos jours, le terme monographie est surtout utilisé lorsque l'on parle d'une « étude exhaustive et large portant sur un sujet précis et limité ou sur un personnage.

Une monographie est composée d'un ensemble de spécifications qui définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique. Elle comprend une liste de dénominations communes et scientifiques de substances.

Toutes les substances actives et tous les excipients décrits dans la Pharmacopée Européenne sont soumis aux dépositions de la monographie

Les monographies reposent sur les spécifications s'appliquant aux substances qui entrent dans la composition des médicaments approuvés dans les États membres. Lorsqu'une monographie est inscrite au programme de travail, l'EDQM procède à une enquête pour identifier les fabricants de la substance, et toutes les données reçues sont prises en compte pour l'élaboration de la monographie.¹⁸

¹⁷ANSM septembre 2014

¹⁸Guide technique pour l'élaboration des monographies EDQM 7 édition.

ANNEXE

ANNEXE 02 : Composition des solutions et milieux de culture utilisée dans le control microbiologique

Les solutions et milieux de culture suivants se sont avérés satisfaisants pour la réalisation des essais d'analyses microbiologiques prescrit dans la pharmacopée.

1. Solution Tampon peptonée au chlorure de sodium(TSE)

Phosphate monopotassique.	3.6g.
Phosphate disodique dihydraté.	7.2 g équivalent à 0.067 M de phosphate.
Chlorure de sodium.	4.3g.
Peptone de viande au de caséine.	1.0g.
Eau purifiée.	1000ml.
Stériliser à l'autoclave selon un cycle validé.	

2. Milieu Liquide aux Peptones de Caséine et de Soja(TSB)

Peptone pancréatique de caséine.	17.0g.
Peptone papaique de soja.	3.0g.
Chlorure de sodium.	5.0g.
Phosphate dipOtassique.	2.5g.
Glycose monohydraté.	2.5g.
Eau purifiée.	1000ml.
Ajuster le PH à 7.3 ± 0.2 à 25°C après stérilisation dans l'autoclave selon un cycle valide.	

3. Milieu gélosé aux Peptones de Caséine et de Soja(TSA)

Peptone pancréatique de caséine.	15.0g.
Peptone papaique de soja.	5.0g.
Chlorure de sodium.	5.0g.
Glycose.	15.0g.
Eau purifiée.	10000ml.
Ajuster le PH à 7.3 ± 0.2 à 25°C après stérilisation dans l'autoclave selon un cycle valide.	

ANNEXE

4. Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé(SDA)

Dextrose.	40.0g.
Mélange de peptique de tissu animal et de peptone pancréatique de caséine.	10.0g.
Gélose.	15.0g.
Eau purifiée.	1000ml.
Ajuster le PH à 5.6 ± 0.2 à 25°C après stérilisation dans l'autoclave selon un cycle valide.	

5. Milieu liquide de MacConkey (MCB)

Hydrolysate pancréatique de gélatine.	20.0g.
Lactose mohydraté.	10.0g.
Bile de bœuf déshydratée.	5.0g.
Pourpre de bromocrésol.	10.0g.
Eau purifiée.	1000ml.
Ajuster le PH à 7.3 ± 0.2 à 25°C après stérilisation dans l'autoclave selon un cycle valide.	

6. Milieu Igélosé de MacConkey (MCA)

Hydrolysate pancréatique de gélatine.	17.0g.
Peptone de viande au de caséine.	3.0g.
Lactose mohydraté.	10.0g.
Chlorure de sodium.	5.0g.
Sels biliaires.	1.5g.
Gélose.	13.5g.
Rouge noutre.	30.0g.
Violet cristallisé.	1.0g.
Eau purifiée.	1000ml.
Ajuster le PH à 7.3 ± 0.2 à 25°C après stérilisation .Portez à ébullition pendant 1 min en agitant constamment, puis stérilisez à l'autoclave selon un cycle valide	

ANNEXE

Annexe n° 3 : Bulletins d'analyse d'études de stabilité sur le produit fini

A. En terme réel

Produit : CELECOXIB LDM® 100 mg	Conditions Réelles: 30°C ±2°C/ 65% ±5%
Deuxième lot: 002V	Date de fabrication : 02/2015
Date de mise en stabilité : 10/03/2015	Conditionnement : Feuille d'aluminium CELECOXIB® Gélule 100 mg. Film PVC transparent 250 µm.

Paramètres	Normes	T ₄	T ₅	T ₆	T ₉	T ₁₂
Aspect :	Gélule de gélatine dure de taille 02 et d'une couleur : Tête : Blanche opaque, Corps : Blanc opaque Contenu : Poudre de couleur blanche à sensiblement blanche Imprimé sur le corps 100 en noir.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification :	Le temps de rétention du pic principal du chromatogramme de l'essai correspond à celui du standard	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Dosage	[95 - 105] mg/Gélule ou [95-105] %	103,06%	101,50%	99,73%	99,56%	98,75%
Dissolution	Q = 70%, après 45 min Q+5 ≥ 75 % après 45 min	Moy : 103,44% Min : 97,68% Max : 110,41%	Moy : 100,25% Min : 96,90% Max : 103,85%	Moy : 98,95% Min : 90,37% Max : 102,12%	Moy : 98,66% Min : 90,37% Max : 101,95%	Moy : 95,17% Min : 90,37% Max : 99,82%
Substances apparentées :						
• 4-Sulphonamidophenyl	• ≤0,2%	ND	0,01%	0,02%	0,02%	0,02%
• 4-Méthylacetophénone	• ≤0,2%	ND	0,04%	0,02%	0,02%	0,02%
• SC-64488	• ≤0,2%	ND	0,00%	0,01%	0,02%	0,02%
• SC-64487	• ≤0,2%	ND	0,01%	0,00%	0,00%	0,00%
• SC-38762	• ≤0,2%	ND	ND	ND	ND	ND
• SC-62779	• ≤0,2%	ND	0,00%	0,00%	0,00%	0,04%
• Impureté Inconnue:	• ≤0,2%	ND	ND	0,05%	0,05%	0,05%
• Total des impuretés:	• ≤1,0%	0,00%	0,06%	0,10%	0,11%	0,15%
Tests microbiologiques :						
• Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux.	• ≤10 ⁶ UFC/g	00 UFC/g				
• Dénombrement des levures et moisissures.	• ≤10 ² UFC/g	00 UFC/g				
• Recherche <i>Escherichia coli</i>	• Absence/g	Absence /g				

ANNEXE

B. En terme accélérée

Produit : CELECOXIB LDM® 100 mg.	Conditions Accélérées: 40°C ±2°C/75%±5%.
Troisième Lot : 002V.	Date de fabrication : 02/2015
Date de mise en stabilité: 10/03/2015	Conditionnement : Feuille d'aluminium CELECOXIB® Gélule 100 mg. PVC transparent 250 µm.

Paramètres	Normes	Périodicité d'analyses (mois)			
		T ₀	T ₁	T ₃	T ₆
Aspect :	Gélule de gélatine dure de taille 02 et d'une couleur : Tête: Blanche opaque, Corps: Blanc opaque Contenu: Poudre de couleur blanche à sensiblement blanche Imprimé sur le corps: 100 en noir.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification :	Le temps de rétention du pic principal du chromatogramme de l'essai correspond à celui du standard.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Dosage	95 - 105 mg/Gélule ou [55-105] %	103,06%	99,62%	99,48%	98,92%
Dissolution	Q= 70% après 45 min Q+5 ≥ 75 % après 45 min	Moy : 63,44% Min : 37,65% Max : 10,41%	Moy : 131,00% Min : 59,13% Max : 137,48%	Moy : 58,35% Min : 92,64% Max : 104,08%	Moy : 93,57% Min : 90,48% Max : 96,65%
Substances apparentées :					
• 4-Sulphoramidophényl	• <0,2%	ND	0,01%	0,0 %	0,02%
• 4-Méthylacetophénon	• <0,2%	ND	ND	0,00%	0,00%
• SC-64438	• <0,2%	ND	0,01%	0,00%	0,00%
• SC-64437	• <0,2%	ND	0,03%	0,03%	0,03%
• SC-38762	• <0,2%	ND	ND	ND	0,00%
• SC-62779	• <0,2%	ND	ND	0,06%	0,05%
• Impureté inconnue:	• <0,2%	ND	0,05%	ND	ND
• Total des impuretés:	• ≤1,0%	0,00%	0,05%	0,13%	0,12%
Tests microbiologiques :					
• Denombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux.	• ≤10 ³ UFC/g.	00 UFC/g			00 UFC/g
• Denombrement des levures et moisissures.	• ≤10 ³ UFC/g.	00 UFC/g			00 UFC/g
• Recherche <i>Escherichia coli</i> .	• Absence/g	Absence /g			Absence/g

RESUME

ABSTRACT

CELECOXIB belongs to the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and more specifically to the subgroup of selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (anti-COX2). The human body produces prostaglandins that can cause pain and inflammation. In conditions such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis, the body produces a larger amount. It works by decreasing the production of these substances, which allows to reduce pain and inflammation.

In order for celecoxib to perform its therapeutic activity and have good marketability, stability studies are necessary to ensure that its essential properties do not change or change at most in tolerable proportions until its expiry date. These studies must be monitored according to an appropriate and continuous program taking into account environmental factors. Storage conditions must also be defined during storage and during use to determine the period of validity of the products.

In order to guarantee a good stability of the drug, tests are carried out throughout the lifetime of the drug on the finished product. Microbiological and physicochemical control is an essential step for the release and stability of a finished product according to the pre-established specifications, among which: Appearance, Identification, Average mass, Uniformity of mass, HPLC assay, Uniformity of content, Dissolution, Related substances and Microbiological tests (DGAT, DLMT, research of *E. coli*) in the quality control laboratory of the LDM group.

The stability study carried out on CELECOXIB LDM 100 mg drug showed a stability of this product under the actual conditions of $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ and $60\% \pm 5\%$ RH over a period of 36 months.

This study can also be carried out under accelerated conditions $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ and $75\% \pm 5\%$ RH which lasts 06 months and gives us indications on the Conformity of the drug in a shorter time.

Referring mainly to the European pharmacopoeia 9.2th edition, the results of analysis showed that CELECOXIB LDM 100 mg capsules are stable and of good quality.

Keywords:

CELECOXIB LDM 100mg, Microbiological Control, Physicochemical Control, stability studies.

ينتمي سلوكسيب الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية وبشكل أكثر تحديدا إلى مجموعة فرعية من مثبطات انتقائية من إنزيمات الأكسدة الحلقية () ينتج البروستاجلاندين التي يمكن أن تسبب الألم والالتهاب. التهاب المفاصل الروماتويدي وهشاشة العظام ، ينتج الجسم كمية أكبر. يعمل خفض إنتاج هذه مما يسمح للحد من الألم والالتهابات.

من أجل أن يمارس سلوكسيب نشاطه العلاجي وأن يكون لديه قابلية جيدة للتسويق ، فإن دراسات الاستقرار ضرورية لضمان عدم تغيير خصائصه الأساسية أو تغييرها على الأكثر بنسب مقبولة إلى تاريخ انتهاء صلاحيتها. يجب مراقبة هذه الدراسات وفقا لبرنامج مراقبة العوامل البيئية. يجب أيضا تحديد شروط التخزين أثناء التخزين وأثناء الاستخدام لتحديد فترة صلاحية

جل ضمان استقرار جيد للعقار ، يتم إجراء الاختبارات طوال فترة صلاحية الدواء على المنتج النهائي يعتبر التحكم الميكروبيولوجي والفيزيائي الكيميائي خطوة أساسية لإطلاق واستقرار المنتج النهائي وفقا للمواصفات المحددة مسبقا ، ومن بينها: المظهر ، التحديد ، متوسط الكتلة ، توحيد الكتلة ، فحص الكروماتوغرافيا عالية أو تقنية بنفسجية ، توحيد المحتوى ، المواد ذات الصلة والاختبارات الميكروبيولوجية (التعداد الكلي للجراثيم الهوائية ، بكتريا *E. coli*) مخبر التحاليل المغربية .

أظهرت دراسة الاستقرار التي أجريت على الدواء سليكوكسيب ثباتا لهذا المنتج في ظل الظروف الفعلية لـ 25 درجة مئوية $2 \pm 60 \pm 5$ نسبية خلال فترة 36 شهرا.

يمكن إجراء هذه الدراسة أيضا تحت ظروف متسارعة 40 درجة مئوية $2 \pm$ درجة مئوية و 75٪ رطوبة نسبية تستمر لمدة 6 أشهر وتعطينا مؤشرات على توافق الدواء في وقت .

رئيسي والعشرين والأدوية أظهرت التحليل سلوكسيب نوعية جيدة .

المفتاحية:

سلوكسيب ، التحكم الميكروبيولوجي، التحكم الفيزيائي الكيميائي.

Noms et Prénoms : LEKNOUCHE Nabila
KAAD Hadjer

Date de soutenance : 27/06/2018

Thème : Etude de stabilité d'un produit fini dans les conditions accélérées et réelles

Résumé :

CELECOXIB appartient à la classe d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et plus spécifiquement au sous-groupe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (anti-COX2). Le corps humain produit des prostaglandines qui peuvent causer une douleur et une inflammation. Dans les affections telles que la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose, l'organisme en produit une plus grande quantité. Il agit en diminuant la production de ces substances, ce qui permet donc de diminuer la douleur et l'inflammation. Pour que le celecoxib exerce son activité thérapeutique et avoir une bonne qualité marchande, des études de stabilités sont nécessaires de façon à s'assurer que ses propriétés essentielles ne changent pas ou changent au plus dans des proportions tolérables jusqu'à sa date de péremption. Ces études doivent être surveillées selon un programme approprié et continu en tenant compte des facteurs environnementaux. Il faut également définir les conditions de conservation pendant le stockage et durant son utilisation afin de déterminer la durée de validité des produits.

Afin de garantir une bonne stabilité du médicament, des tests sont réalisés tout au long de la durée de vie de médicament sur le produit fini. Le contrôle microbiologique et physicochimique constitue une étape primordiale pour la libération et la stabilité d'un produit fini conformément aux spécifications préétablies parmi lesquelles : Aspect, Identification, Masse moyenne, Uniformité de masse, Dosage par HPLC, Uniformité de la teneur, Dissolution, Substance apparentées et Tests microbiologiques (DGAT, DLMT, la recherche de *E. coli*) au sein du laboratoire de contrôle qualité du groupe LDM.

L'étude de stabilité effectuée sur médicament CELECOXIB LDM 100 mg a montré une stabilité de ce produit dans les conditions réelles. **25C°±2°C et 60%±5%HR** sur une période de 36 mois.

Cette étude peut aussi être portée dans des conditions accélérés **40C°±2°C et 75%±5%HR** qui dure 06 mois et qui nous donne des indications sur la Conformité du médicament dans un temps plus court.

En se référant principalement à la pharmacopée européenne 9.2^{ème} édition, les résultats d'analyse ont montré que les gélules de CELECOXIB LDM 100 mg sont stable et de bonne qualité.

Mot clés : CELECOXIB LDM 100 mg, Etude de stabilité, Contrôle microbiologique, Control physicochimique.

Laboratoires :

Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM)

Laboratoire de Mycologie, de Biotechnologie et de l'activité microbienne (La My BAM)

Président de jury: Mr. KACEM CHAOUICHE N.

Prof. UFM. Constantine 1.

Rapporteur : Mme. NEMOUCHI S.

Dr. UFM. Constantine 1.

Examinatrice: Mme. BELLOUM Z.

Dr. UFM. Constantine 1.

Maitre de stage : Mme. BENCHAIB F.

Responsable contrôle de qualité LDM