

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE BLIDA 1

Faculté Des Sciences Technologiques

Département de Chimie industrielle



MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL

En Génie Des Procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Thème

**Validation d'un procédé de fabrication du
Comprimé ARTHRIX® 30 mg**

Réalisé par :

Ait Haddad Manel

Boukhoulef Maya

Encadré par :

Mme Ait Mesbah Z.

Année universitaire 2020 /2021

Résumé.

La validation de procédé est aujourd'hui un acte pharmaceutique important car elle garantit la qualité du produit fabriqué et permet d'assurer un processus répétable et robuste tout au long du cycle de vie du produit. Nous nous sommes intéressées à un cas concret de validation de procédé, celui du comprimé enrobé, ARTHRIX ® 30mg fabriqué par Hikma Pharmaceutical, Algérie. Nous avons suivi toutes étapes de sa validation prospective réalisée selon une approche traditionnelle partant de pré-requis jusqu'à la dernière étape qui consiste en la validation proprement dite. Les trois lots de validation étaient conformes aux spécifications définies dans le dossier pharmaceutique et une étude de capabilité a été réalisée pour servir comme outil assurant la reproductibilité du procédé.

Mots clés : validation prospective, capabilité, reproductibilité, contrôle de la qualité, comprimés enrobés.

Abstract.

Process validation is nowadays an important pharmaceutical act as it guarantees the quality of the manufactured product and ensures a repeatable and robust process throughout the product's life cycle. We were interested in a concrete case of process validation, of the coated tablet, ARTHRIX ® 30mg manufactured by Hikma Pharmaceutical, Algeria. We followed all the steps, from the prospective validation carried out according to a traditional approach starting from pre-requisites to the last step that consists of the actual validation. The three validation batches complied with the specifications defined in the pharmaceutical file and a capability study was carried out to serve as a tool to ensure the reproducibility of the process.

Key words: Validation prospective, feasibility study, reproducibility, control parameter, validation of manufacturing processus, control, coated tablets.

ملخص

التحقق من صحة عملية الإنتاج هو الآن عمل صيدلاني هام لأنه يضمن جودة المنتج المصنع ويكفل إمكانية تكرار العملية طوال دورة حياة المنتج. وتقوم هذه الأطروحة بالتحقق من صحة عملية تصنيع اللوح المغلف ارثريكس 30 مغ، وتوضح خطوات المصادقة بدءاً من الشروط المسبقة حتى الخطوة الأخيرة التي تتمثل في المصادقة الفعلية. وبإجراء 3 دفعات مصادقة يجب أن تستوفي المواصفات وتختتم بدراسة للقدرات تكون بمثابة أداة تضمن إمكانية إعادة برمجة العملية

الكلمات الرئيسية: التحقق من الصحة المحتملين، دراسة القدرات، القابلية لإعادة الإنتاج، التحقق من صحة عملية التصنيع، تحكم، أقراص مغلفة

*« Tu me dis, j'oublie. Tu m'enseignes, je me souviens. Tu m'impliques,
j'apprends »*

Benjamin Franklin 1706-1790

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions DIEU le tout puissant pour nous avoir donné
Le courage, la volonté et la force pour l'élaboration de ce travail.

Nous tenons à exprimer notre gratitude et notre profonde reconnaissance à notre promotrice **M^{me} AIT MSBAH Z.**, pour tous ses précieux conseils et sa patience.

Nous exprimons nos plus vifs remerciements à notre encadreur **industriel M^R BOUDIAF BILLEL**, responsable assurance qualité à Hikma pour sa disponibilité et pour nous avoir toujours porté aide et soutien.

Nous tenons à remercier toute l'équipe de production et du laboratoire de Hikma pharmaceutical.

Nous remercierons également l'ensemble des enseignants du département de génie des procédés, spécialité pharmacie industrielle pour leurs efforts durant notre cursus universitaire.

Nous n'oublions pas de remercier tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Enfin ; me voici à la fin du cursus de mes études supérieures avec de Dieu tout puissant et miséricordieux je dédie ce travail :

A MA TRES CHERE MERE :

Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée, Vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour. Vous êtes et vous resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin. Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont vous avez fait preuve, de l'encouragement et le soutien que vous ne cessez de manifester, j'espère que vous y trouverez les fruits de votre semence et le témoignage de ma grande fierté de vous avoir comme mère. **Je t'aime maman .**

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, et te protège de tout mal.

A MON TRES CHER PERE :

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours pour toi. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. **Je t'aime papa .**

J'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

A MES FRERES ADORES ;

ABDOU et GAYA; Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je Vous porte. Pour le sourire que vous dessinez sur mon visage, pour les fous rires partagés ensemble pour votre amour et soutien, pour votre présence et bienveillance.

Que Dieu le tout puissant vous garde pour moi. Je vous aime

A MON GRAND-PERE MATERNEL ET MES GRAND-MERES MATERNELLES ET PATERNELLES

Je vous dédie cette thèse pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour inconditionnel. Merci pour tout et que Dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE PATERNEL

Ta bonté reste encore gravée dans ma mémoire, Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

A MA FAMILLE , TANTES ET ONCLES ;

Qu'il me soit permis de vous exprimer à travers ce travail, mon respect et mon affection.

A MA TRES CHERE TANTE ALDJA ;

Que ce travail soit le symbole de ce que je ressens envers vous. Que dieu vous bénisse et vous accorde longue vie pleine de joie et santé.

A MA BINOME MANEL ET TOUTE SA FAMILLE.

A celle qui m'a accompagné dans ce long chemin, pour tous nos hauts et bas , pour nos fous rires partagés , pour nos nuits blanches et tous ces souvenirs qu'on a créé ; pour l'union qui s'est tissé au fil des jours , Merci .

Que DIEU te comble santé et bonheur.

A mes très chers sœurs et cousines DYLA , YOUNA , FAFOU...

A MES AMIS ET A TOUS CEUX QUI PARTAGENT MA JOIE

MAYA

Je dédié ce travail

A MES TRES CHERS PARENTS :

Aucune ne dédicace ; aucun mot n'en pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte.

Je mets entre vos mains ; le fruit de longues années d'études ; de long mois de distance de votre amour de votre tendresse, de longs jours d'apprentissage.

Lionne de vous ; votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donne de la force pour préserver et pour proposer dans la vie.

Chaque ligne de ce dédicace, chaque mot vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents, que dieu vos protèges. .

A MES TRES CHERS FRERES :

Je vous dédié ce travail en témoignage des liens solides et intime qui nous unissant et pour leurs soutiens, encouragement en vous souhaitant un avenir plein de succès et de bonheur.

A toute ma famille : tantes, cousins et cousines

Et à ma copine et binôme MAYA et sa famille.

Et à mes copines, Et tous mes collègues de la section phi.

Et à toute personne qui m'a porté de l'aide ou encouragement.

Manel

TABLE DES MATIERES

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale

PRESENTATION DE L'ENTREPRISE

1	Partie 01 : Partie bibliographique	2
1.1	CHAPITRE 01 : GENERALITES SUR LES COMPRIMÉ.....	3
1.1.1	Définition.....	3
1.1.2	Types des comprimés.....	3
1.1.3	Avantages et inconvénients des comprimés.	4
1.1.4	Excipients entrant dans la formulation.	4
1.1.5	Procèdes de fabrication des comprimés enrobés.	5
1.1.6	Les contrôles.....	12
1.2	CHAPITRE 02 : PRESENTATION DU MEDICAMENT ARTHRIX [®] 30Mg ...	13
1.2.1	Classe pharmaco thérapeutique.	13
1.2.2	Mécanisme d'action.	13
1.2.3	Pharmacocinétique.	13
1.2.4	Description d'ETORICOXIB.	14
1.3	CHAPITRE 03 LA QUALITE ET LA REGLEMENTATON AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	17
1.3.1	. Définition de la qualité.	17
1.3.2	Définition de l'assurance qualité.	17
1.3.3	Qualité du médicament.	17
1.3.4	Maîtrise de la Qualité.....	18
1.3.5	Support réglementaire de l'activité pharmaceutique.	18
1.4	CHAPITRE 04 : LA VALIDATION	22
1.4.1	4.1. Définition.....	22
1.4.2	Intérêt.....	22

1.4.3	Contexte réglementaire.....	22
1.4.4	Validation d'un procédé de fabrication.....	24
1.4.5	Transfert technologique.....	27
2	PARTIE 02 : PARTIE EXPERIMENTALE.....	29
2.1	CHAPITRE 01 : MATERIEL.....	30
2.1.1	Equipements de fabrication.....	30
2.1.2	Appareils de contrôle.....	30
2.1.3	Matières premières.....	31
2.1.4	Articles de conditionnement.....	31
2.2	Chapitre 02 : Méthodes.....	32
2.2.1	Projet de transfert technologie de procédé de fabrication ARTHRIX [®]	32
2.2.2	Les prés-requis à la validation.....	36
2.2.3	Description du processus.....	37
2.2.4	Contrôle du processus.....	42
2.2.5	Etude de capabilité.....	49
2.2.6	Etude de stabilité.....	50
2.3	CHAPITRE 03 : RESULTATS ET DISCUSSION.....	51
2.3.1	Résultats des contrôles du procédé.....	51
2.3.2	Rendement et réconciliation.....	61
2.3.3	Résultats de l'étude de capabilité.....	62

Conclusion

Références bibliographiques

Annexes

LISTE DES FIGURES

N° Figure	Titre des figures	N° page
1.1	Les Différents procédés de fabrication des comprimés	6
1.2	Mélangeur cylindrique en V	7
1.3	Machine à comprimer rotative	9
1.4	Déplacement des poinçons dans une machine rotative.	10
1.5	Contrôle des comprimés	11
2.1	Présentation du médicament	30
2.2	Schéma représentatif de procédé de fabrication	36
3.1	Rapport de capabilité de premier lot pour la dureté	61
3.2	Chromatogramme du PA dans la solution standard	(en annexe)
3.3	Chromatogramme du PA dans l'échantillon	(en annexe)
3.4	Rapport de capabilité du procédé du deuxième lot	(en annexe)
3.5	Rapport de capabilité du procédé du troisième lot	(en annexe)

LISTE DES TABLEAUX

N° Tableau	Titre des tableaux	N° page
Partie bibliographique		
4	Avantages et inconvénients des comprimés	4
25	Types et conditions des études de stabilité	25
Partie pratique		
28	Les équipements de production.	28
28	Appareils de contrôle.	28
2.1	Propriétés physico-chimiques d'Etoricoxib	31
2.2	Propriétés des excipients entrant dans la formule de ARTHRIX®30 mg	32
2.3	Projet transfert technologique ARTHRIX® 30 mg.	32
2.4	Faisabilité technique.	34
2.5	Quantité de MP dans pré-mélange.	37
2.6	Quantité de MP dans le mélange final	39
2.7	Spécification du comprimé.	39
2.8	Quantités de MP dans la solution de pelliculage	40
2.9	Variable de contrôle et attribut qualité, exemple appliqué au processus de fabrication de ARTHRIX® 30 mg.	41
2.10	Contrôles appropriés à chaque étape de fabrication	42
2.11	Interprétation des indices de capabilité	48
3.1	Résultats des contrôles du procédé de fabrication du comprimé ARTRIX® 30 mg pour 3 lots de validation	49
3.2	Résultats de dosage du pré-mélange	50
3.3	Résultats du taux d'humidité.	51

3.4	Résultats de dosage du mélange final	51
3.5	Résultats des essais de démarrage des trois lots de validation	52
3.6	Résultats des masses moyennes et uniformité de masse des comprimés nus	53
3.7	Résultats du test de friabilité des comprimés nus.	54
3.8	Résultats du test de la dureté des comprimés nus.	54
3.9	Résultats du test de l'épaisseur des comprimés nus.	55
3.10	Résultats du test de désagrégation des comprimés nus.	56
3.11	Résultats dosage sur comprimés nu	56
3.12	Bulletin d'analyses du comprimé enrobé	57
3.13	Résultats de rendement du premier lot.	60
3.14	Résultats des masses moyennes du comprimé enrobé	(en annexe)
3.15	Résultats du test de friabilité du comprimé enrobé	(en annexe)
3.16	Résultats du test de dureté du comprimé enrobé	(en annexe)
3.17	Résultats du test de l'épaisseur du comprimé enrobé	(en annexe)
3.18	Résultats de dosage d'Etoricoxib dans le comprimés enrobés	(en annexe)
3.19	Résultats du temps de rétention de PA dans la solution échantillon	(en annexe)
3.20	Résultats d'uniformité de teneur	(en annexe)
3.21	Résultats de rendement et réconciliation de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} lots	(en annexe)
3.22	Equipements et Appareillages utilisés dans la fabrication d'ARTHRIX 30mg.	(en annexe)

LISTE ABREVIATIONS

Abréviations		Abréviations	Significations
P-DG	Président-Directeur Général	MENA	Middle East and North Africa
PVC	Poly Chlorure de Vinyle	AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
COX-2	Cyclo-Oxygénase-2	COX-1	Cyclo-Oxygénase-1
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin.	AINS-N	Anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs
GI	Gastro-intestinal	PGs	Production de prostaglandines
AMM	Autorisation de mise sur le marché	BPF	Les Bonnes Pratiques de Fabrication
ISO	International Standard Organisation	OMS	Organisation Mondiale de la Santé
FDA	Food and Drug administration	EMA	Agence européenne des médicaments
USP	United States Pharmacopée	Ph.EU	Pharmacopée Européenne
BP	British Pharmacopée	ICH	International Council for Harmonization
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	GMP	Good Manufacturing Practices
Cp	Comprimé	EHS	Environnement, Hygiène et Sécurité
MP	Matière Première	LRA	Laboratoire Recherche Analytique
AC	Article de conditionnement	AQ	Assurance Qualité
Qt	Quantité	PA	Principe Actif
HPLC	Chromatographie Liquide à Haute Performance	UHPLC	Chromatographie Liquide Ultra Haute Performance

Pm	Poids Moyen	Min	Minimum
Max	Maximum	Nbr	Nombre
pH	Potentiel d'Hydrogène	HR	Humidité résiduelle
LQ	Limite de quantification	MSP	Maitrise statistique des procédés

PRESENTATION DE L'ENTREPRISE

Hikma Pharmaceuticals est une société pharmaceutique multinationale basée à Londres, qui fabrique des produits pharmaceutiques génériques et sous licence de marque et sans marque.

La société **Hikma** pharma a été fondée en 1978 à Amman, en Jordanie, par **Samih Darwazah**, le président actuel et P-DG. Dans les premières années, la société a mis l'accent sur le développement d'une entreprise de produits pharmaceutiques de marque dans toute la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord (MENA).

Puis, au début des années 1990, **Hikma** s'étend en dehors de la région **MENA** par l'acquisition d'autres entreprises de produits pharmaceutiques génériques aux Etats-Unis et en établissant des opérations pharmaceutiques injectables au Portugal.

Depuis, l'entreprise a connu un essor important, à la fois organiquement mais aussi par le biais d'acquisitions et ce, par l'implantation à travers le monde, en **Italie**, en **Allemagne**, en **Tunisie**, en **Egypte**, en **Jordanie** et en **Arabie saoudite**.

La société **HIKMA** pharma s'est installée en Algérie depuis 1993 plus précisément à Staoueli dans le domaine de la fabrication des médicaments, production algérienne.

Cette société est spécialisée dans la fabrication de divers produits pharmaceutiques, à savoir les médicaments qui sont pris par voie orale tels que **les comprimés**, **les gélules**, **les sirops**, **les suspensions**, et les médicaments pris par voie rectale tels **les suppositoires**, et ceux pris par application dermique comme **les pommades**, ainsi que les produits pris par voie **injectables**.

Parmi les plus importantes activités de cette société, sont la production de génériques et la vente de médicaments génériques de marque sur nos marchés. La société **HIKMA** pharma fabrique environ 397 produits pharmaceutiques génériques.

INTRODUCTION

Le gouvernement algérien a adopté une politique pharmaceutique qui se traduit par l'encouragement de la production locale, la promotion et la prescription du générique, ainsi que l'approvisionnement du marché à moindre coût par des techniques d'importation basées sur le principe de la concurrence pour orienter l'activité économique.

Au regard de cette réalité, l'industrie pharmaceutique Hikma vise la concurrence en s'engageant dans un projet de transfert technologique pour ajouter un nouveau médicament générique dans sa gamme de médicament, il s'agit d'un AINS sélectif à base d'ETORICOXIB appartenant à la famille des coxib qui sont rentables sur le marché algérien.

Dans le but de l'obtention de l'AMM, l'industrie doit assurer l'efficacité, la qualité et la sécurité de ce médicament et doit fournir la preuve documentée que le procédé mis en œuvre permet d'avoir un médicament avec les exigences établies.

Pour se faire, les unités de fabrication procèdent à une approche de validation prospective qui n'est pas seulement une exigence réglementaire mais aussi un facteur clé dans la commercialisation du médicament car elle reflète la capacité du fabricant à maîtriser et contrôler l'ensemble de ses principales opérations de fabrication et sources de variabilité et démontre que le procédé est capable de fournir avec reproductibilité des produits de qualité exigée ; Pour cela, trois lots seront fabriqués, contrôlés puis mis en stabilité.

Dans ce projet de validation du procédé de fabrication d'une forme sèche au niveau de l'industrie pharmaceutique Hikma, la question qui était posée : Seront-ils capables de maîtriser avec succès le transfert technologie du procédé de fabrication et la production de trois lots de validation de manière conforme aux exigences et surtout reproductible?

Dans ce mémoire sera présentée, et ce, dans le cadre d'un projet de transfert technologique, une étude de validation du procédé de fabrication d'une formes sèche, soit le comprimé ARTHRIX ® 30 mg.

Dans un premier temps, nous présenterons une étude bibliographique qui reprend des généralités et des définitions sur les comprimés suivi d'une présentation détaillée du médicament ARTHRIX ® 30 mg.

Des notions sur la qualité dans une industrie pharmaceutique seront abordées qui ouvriront la porte vers le concept de validation. Ce dernier sera étudié en traitant la réglementation en vigueur ainsi que les différents types de validation.

Dans un second temps, nous nous intéresserons à un cas pratique du projet de transfert technologique de procédé de fabrication mi en exécution. Une attention particulière sera portée à la validation proprement dite basée sur les étapes à suivre et les contrôles à réaliser et nous terminerons le travail par une étude de capabilité qui va permettre de conclure sur l'atteinte des objectifs de ce projet.

1 Partie 01 : Partie bibliographique

1.1 CHAPITRE 01 : GENERALITES SUR LES COMPRIMÉ

1.1.1 Définition.

D'après la pharmacopée européenne (Ph.EU 8ème édition, 2014), « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) ». Le comprimé est d'une forme sèche dont la conservation est favorisée l'état condensé et sec. En tant que préparation uni dose, le comprimé assure l'administration d'une dose précise de principe(s) actif(s) et l'adaptation des posologies est conditionnée par les dosages existants. [1]

1.1.2 Types des comprimés.

a) Comprimés enrobés

Ces comprimés résultent de la compression du (ou des) principes (s) actifs en mélange avec les excipients.

Ils sont constitués d'une couche unique (comprimé simples ou « noyau ») ou de plusieurs couches (comprimé multicouches) séparées entre elles par une couche de poudre inerte permettant ainsi d'isoler des principes actifs chimiquement incompatibles entre eux. [2]

b) Comprimés non enrobés

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement [2]

c) Les comprimés spéciaux [2]

- Comprimés gastro-résistants (entéro-solubles).
- Comprimés à libération modifiée.
- Comprimés effervescents.
- Comprimés solubles.
- Comprimés dispersibles.
- Comprimés orodispersibles.
- Comprimés à croquer.

- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale

1.1.3 Avantages et inconvénients des comprimés. [2]

Tableau 1.1 : Avantages et inconvénients des comprimés. [2]

Avantage	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Emploi facile : les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport. ✓ Dosage précis par unité de prise. ✓ Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation. ✓ Forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles. ✓ Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé. ✓ La saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage. ✓ Les comprimés à couches multiples permettent de résoudre des problèmes d'incompatibilités (principes actifs dans des couches différentes). ✓ Possibilité de modifier la libération des principes actifs. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestif ✓ La mise au point est délicate : si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif ✓ Les principes liquides et les mélanges déliquescents, sauf s'ils sont en quantités très réduites, ne peuvent être mis en comprimés.

1.1.4 Excipients entrant dans la formulation. [3]

a) Les diluants

Ce sont des poudres inertes qui jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Ils sont choisis dans

chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir adsorbant ou absorbant, neutralité, acidité ou alcalinité ; Ils peuvent être extrêmement divers : sucres, amidons, sels minéraux.

b) Les liants.

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Ils permettent la formation d'une structure organisée qui favorise la cohésion des particules entre elles. Leur présence permet de réduire la force de compression.

Ils sont utilisés soit à l'état sec, ou en solution aqueuse ou alcoolique. En solution, les liants sont plus efficaces car mieux répartis dans la masse.

Les plus utilisés sont Méthylcellulose, carboxyméthylcellulose amidons, povidone.

c) Les lubrifiants.

- Ils améliorent la fluidité du grain, donc le remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids : **pouvoir glissant.**
- Ils diminuent l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice : **pouvoir anti adhérent.**
- Ils réduisent les frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain : **pouvoir anti friction.**
- Ils donnent un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés.

d) Les désintégrants.

Leur rôle est d'augmenter la vitesse de désagrégation et de favoriser ainsi la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs Ils sont incorporés au mélange avant la compression.

1.1.5 Procèdes de fabrication des comprimés enrobés.

Les comprimés peuvent être obtenus par plusieurs procédés comme c'est illustré dans la figure 1.1 ci-dessous : [2]

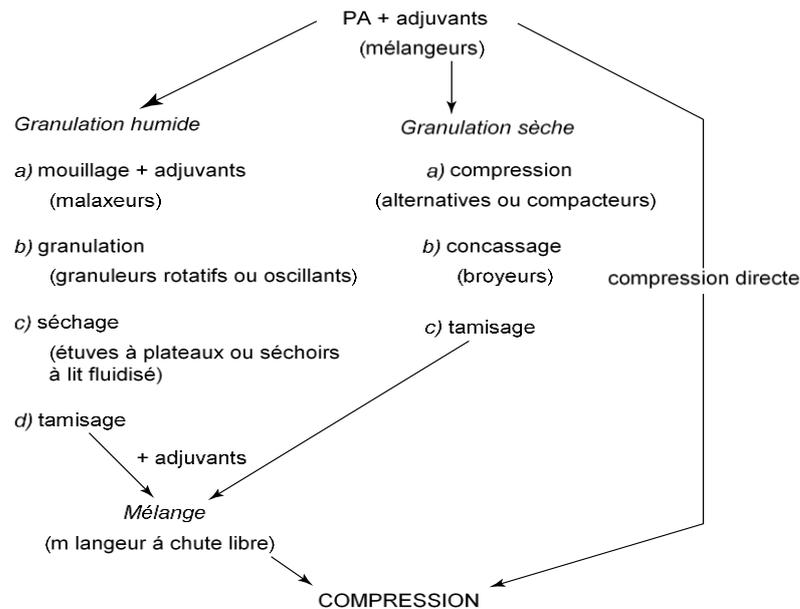


Figure 1.1 : Les différents procédés de fabrication des comprimés.

Pour pouvoir fabriquer un comprimé à partir d'une poudre, il faut que celle-ci ait des propriétés physiques et mécaniques particulières [3]

1. Mélange à sec.

Le mélange est une opération fondamentale qui consiste à rendre homogène l'association de plusieurs substances (substance active et excipients).

Afin d'obtenir un mélange où chaque fraction /dose prélevé au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation. [2]

Il existe une importante variété, de mélangeur que l'on peut toutefois classer en quatre catégories selon le mécanisme impliqué.

- Types de mélangeurs. [4]

Le choix d'un mélangeur est, généralement, un compromis entre la qualité de mélange souhaité et la compatibilité du mélangeur avec les exigences d'un procédé. Il en existe plusieurs :

- Mélangeur convectif.
- Mélangeur fluidisé.
- Mélangeur à tambour: Ce sont les plus simples et les plus couramment rencontrés surtout dans l'industrie pharmaceutique. Une enceinte fermée est mise en rotation

autour d'un axe forçant les particules à rouler les unes par rapport aux autres à la surface du mélange. Les mélangeurs par retournement les plus utilisés sont les mélangeurs cubiques, cylindriques en V ou en Y.

○ **Mélangeur en V :**

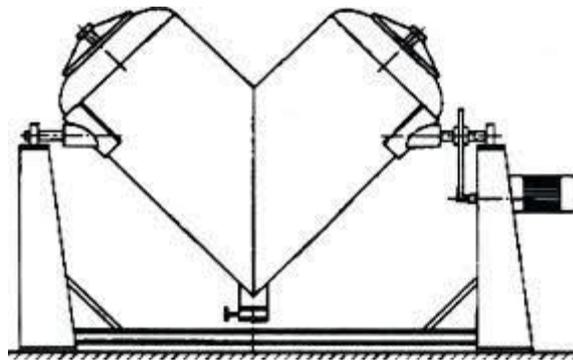


Figure 1.2. Mélangeur cylindrique en V

○ **Les caractéristiques de mélangeur en V**

- Application : Poudres sèches à écoulement libre.
- Contrainte : ne convient pas aux poudres qui ont tendances à granuler et ségrégation en décharge.
- Nettoyage : facile à nettoyer et à vider.

2. Granulation.

La granulation est une opération qui consiste à transformer des particules solides en agglomérats plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains. Les particules sont liées entre elles par utilisation d'un liant. Les modes de granulations existant sont les suivants :

- a) Granulation par voie sèche ou compactage.
- b) Granulation par voie humide.
- c) Divers (frittage, extrusion-sopronisation).

○ **Granulation par compactage [3][5]**

La granulation sèche est associée à une technique de compactage / broyage en vue de réaliser une compression a posteriori.

Une granulation sèche va être envisagée lorsque le produit est sensible à l'humidité ou incompatible avec les solvants. Cependant, cette technique est incompatible avec des produits thermosensibles, sans utilisation de systèmes de refroidissement.

- Compactage.

Il consiste à forcer le passage d'une poudre entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse. Cette zone appelée « entrefer » va déterminer l'épaisseur du matériau, qui prendra la forme d'un solide compact ou d'une feuille. D'autres facteurs interviennent dans la fabrication de cette « brique » (ou « plaquette »), comme la surface, le diamètre et la vitesse des rouleaux, la force de pression, la conception du système d'alimentation et les caractéristiques propres du matériau à compacter.

- Broyage.

Les briquettes ou plaques compactées nécessitent d'être calibrées pour avoir une distribution granulométrique uniforme. Cette opération est permise via un broyeur à marteaux / couteaux ou via un granulateur rotatif le grain obtenu est tamisé.

- Calibrage.

Quelle que soit la méthode, le grain obtenu doit être formé de particules de taille et de forme telles que le remplissage ultérieur de la chambre de compressions se fasse aussi régulièrement que possible.

- Avantage de la granulation par voie sèche. [3]

- Modifier la texture du mélange pour augmenter sa densité, ceci afin qu'il coule bien dans la matrice et qu'il y ait le moins d'air possible entre les particules.
- Meilleure conservation de l'homogénéité du mélange.
- Réduction des problèmes de poussière et de contamination croisée.
- Plus grande aptitude à la compression par une première densification.
- Porosité supérieure facilitant la dissolution.
- Reproductibilité des caractéristiques du grain.
- Améliorer la comprimabilité d'une matière ou du mélange complet.

3. La compression. [3]

La compression est une technologie qui consiste à transformer une poudre (compression directe), ou un grain (obtenu par granulation sèche ou humide) en comprimé par réduction du volume du lit de poudre. Sous l'effet de la force de compression, il y a réduction du

volume du lit de poudre par élimination de l'air interarticulaire, ce qui a pour conséquence, d'augmenter les surfaces de contact entre les particules, donc, de créer des liaisons interarticulaires, ce qui permet d'obtenir des comprimés.

○ **Systèmes utilisés pour la compression.**

On utilise pour la compression deux types de machines : [2]

- machines à comprimer alternatives.
- machines à comprimer rotatives.

Historiquement, la compression a d'abord été faite sur des machines alternatives puis presque exclusivement sur des machines rotatives.

Machines rotatives : Le système de distribution du grain, c'est-à-dire le sabot, est fixe. Ce qui est mobile, c'est l'ensemble matrices et jeux de poinçons qui se déplacent horizontalement. Un plateau circulaire horizontal ou couronne tournant autour de son axe constitue le support des matrices dont les trous verticaux sont répartis à égale distance du centre. À chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tournent en même temps qu'elle. Au cours de chaque révolution, chaque système matrice-poinçons passe devant différents postes : remplissage par passage sous le sabot, arasage, compression et éjection comme c'est illustré dans la figure 1.3.

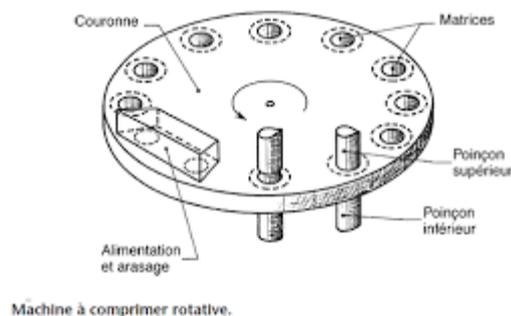


Figure 1.3 : machine à comprimer rotative.

La position des poinçons aux différents postes est réglée au moyen de rampes fixes. La compression est obtenue par passage entre deux galets d'acier qui obligent les poinçons à se rapprocher en exerçant une forte pression sur le grain. L'ajustage de la dureté se fait donc en réglant l'écartement des deux galets comme c'est illustré dans la figure 1.4

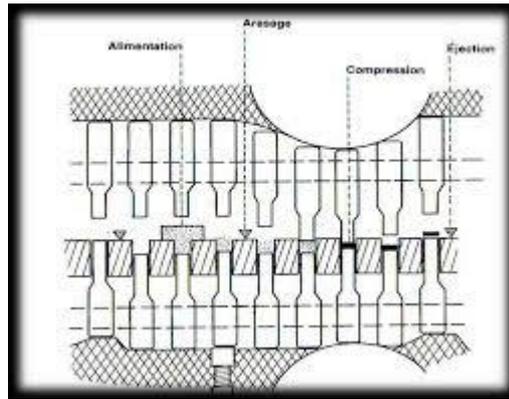


Figure1.4 : Déplacement des poinçons dans une machine rotative

4. Pelliculage. [4][6]

Enrober consiste à recouvrir la surface d'un solide d'une couche de substances diverses, la difficulté étant d'obtenir un enrobage uniforme. Selon l'épaisseur du recouvrement, on parlera de comprimés enrobés ou pelliculés (c'est-à-dire recouverts d'un film fin).

L'étape d'enrobage a pour objectif d'améliorer :

- L'esthétique du comprimé et son identification (coloration).
- La stabilité du comprimé en protégeant le noyau de l'environnement extérieur (de la lumière, de l'air pour éviter son oxydation, de l'humidité, de l'abrasion, ...).
- La perception gustative et olfactive en masquant le goût et/ou l'odeur désagréable.
- Le contrôle de la libération du PA

Le pelliculage, actuellement considéré comme la principale technique de macro enrobage, présente plusieurs avantages dont les principaux peuvent être énumérés comme suit :

- Suppression des caractères organoleptiques désagréables (saveurs amères, mauvaises odeurs).
- Améliorations de l'aspect esthétique de la forme pharmaceutique et possibilité de conserver les caractéristiques macroscopiques telles que les gravures et les barrettes de sociabilité.
- Réduction de poussières de la forme pharmaceutique et protection contre les salissures qui pourraient provenir d'un principe actif coloré.
- Protection des principes actifs fragiles vis-à-vis des conditions physico-chimiques extérieures défavorables (lumière, photolyse, oxygène, humidité).
- Résolution de problèmes d'incompatibilités entre principes actifs grâce à une séparation physique par un enrobage.

- Amélioration des propriétés mécaniques de la forme pharmaceutique afin de prévenir toute détérioration physique au cours du conditionnement et du transport.
- Modification des profils de libération des principes actifs à partir de leurs supports (formes entériques ou gastro-résistantes à libération différée, formes à libération ralentie : répétée, prolongée et contrôlée).

5. Conditionnement.

Le terme de conditionnement recouvre un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-ouvré (ou produit vrac) et d'articles de conditionnement, conduisent à un produit fini. D'un point de vue strictement commercial, le conditionnement constitue un mode de présentation des articles pour la vente. Le conditionnement se distingue en trois types en fonction de son rôle envers le produit semi-ouvré. [7]

○ **Le conditionnement primaire.**

Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi ouvré est placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur.

○ **Le conditionnement secondaire.**

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice.

○ **Le conditionnement tertiaire.**

C'est la dernière étape d'emballage avant l'envoi aux clients (grossistes/répartiteurs, officines).

1.1.6 Les contrôles.

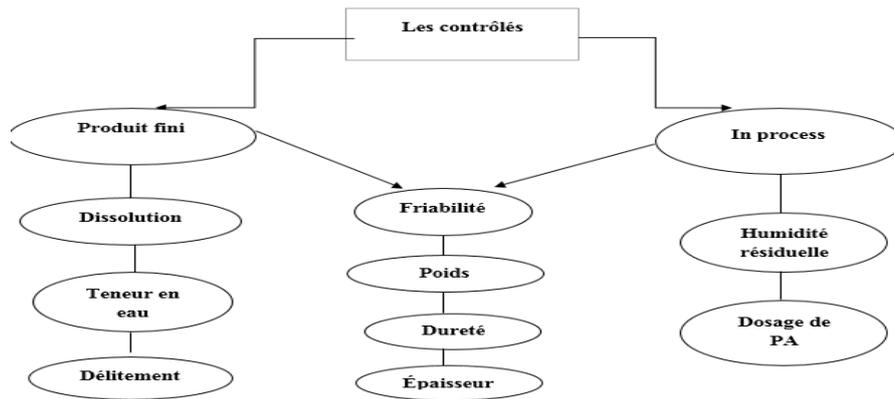


Figure 1.5 : Contrôle des comprimés

1.2 CHAPITRE 02 : PRESENTATION DU MEDICAMENT ARTHRIX 30mg

1.2.1 Classe pharmaco thérapeutique. [8]

Le médicament ARTHRIX[®] 30 mg est un médicament générique du princeps ARCOXIA[®] 30mg. Il est à base d'ETORICOXIB C'est l'un des médicaments de la classe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). Ceux-ci appartiennent à une famille de médicaments nommée anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

1.2.2 Mécanisme d'action. [8]

Aux doses thérapeutiques, l'ETORICOXIB par voie orale est un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2).

Au cours des études de pharmacologie clinique, l'ETORICOXIB a entraîné une inhibition dose-dépendante de la COX-2, sans inhibition de la COX-1, à des doses allant jusqu'à 150 mg par jour. L'ETORICOXIB n'a pas inhibé la synthèse des prostaglandines gastriques et n'a pas eu d'effet sur la fonction plaquettaire.

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux iso formes, la COX-1 et la COX-2 ont été identifiées. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires, et est supposée être principalement responsable de la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre.

1.2.3 Pharmacocinétique. [9]

○ Absorption.

Administré par voie orale, l'ETORICOXIB est bien absorbé. La biodisponibilité absolue est d'environ 100 %.

○ Distribution.

La liaison de l'ETORICOXIB aux protéines plasmatiques chez l'homme est d'environ 92 %, à des concentrations de 0,05 à 5 µg/ml

- **Biotransformation.**

L'ETORICOXIB est très largement métabolisé avec moins de 1 % de la dose administrée retrouvée sous forme inchangée dans les urines.

- **Élimination.**

Éliminé sous forme de métabolites par voie rénale, 70 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 20 % dans les fèces, à une demi-vie d'accumulation d'environ 22 heures.

1.2.4 Description d'ETORICOXIB. [9 – 15]

- **Les AINS sélectifs.**

Des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés pour réduire les douleurs et tuméfactions inflammatoires chez les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) qui présentent des manifestations rhumatologiques (par exemple de l'arthrose). Bien que ces médicaments réduisent efficacement les douleurs et raideurs musculo-squelettiques, leur utilisation au long term est restreinte par leurs effets secondaires digestifs et l'exacerbation de la maladie (autrement dit l'aggravation de la maladie ou de ses signes et symptômes). Comme alternative aux AINS, les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (COX-2) ont été développés en vue d'une meilleure tolérance (c'est-à-dire que les patients supportent mieux les effets secondaires du médicament). Le développement d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX)-2 (appelés COXIB) a été motivée par l'objectif de réduire l'incidence des graves effets indésirables gastro-intestinaux (GI) associés à l'administration des AINS traditionnels (t) qui dépendent principalement de l'inhibition de la COX-1.

Les inhibiteurs de la COX-2 comprennent des médicaments tels que le célécoxib, le rofécoxib, le valdécoxib, l'ETORICOXIB et le lumiracoxib. Le rofécoxib et le valdécoxib ont été retirés du marché dans le monde entier, en raison de préoccupation de sécurité (et surtout d'un risque accru de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral) et le lumiracoxib a été retiré dans de nombreux pays en raison de sa toxicité hépatique. En revanche, le célécoxib et ETORICOXIB sont disponibles sur le marché dans de nombreux pays.

- **ETORICOXIB.**

L'ETORICOXIB est un nouvel inhibiteur sélectif de la COX-2 ; ses indications thérapeutiques actuelles sont : traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrose, de la spondylarthrite ankylosante, des lombalgies chroniques, des douleurs aiguës et de la goutte. Comme tout autre inhibiteur sélectif de la COX-2, l'ETORICOXIB inhibe sélectivement l'isoforme 2 de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX-2) pour réduire la production de prostaglandines (PGs) à partir de l'acide arachidonique.

L'ETORICOXIB et le lumiracoxib sont considérés comme des COXIB de deuxième génération en raison de leur plus grande sélectivité pour la COX-2.

o **Sécurité d'emploi.**

Compte tenu de l'augmentation du risque cardiovasculaire et d'accidents vasculaires cérébraux retrouvés lors des essais cliniques portant sur d'autres coxib notamment l'affaire VIOX, l'AMM a exigé des données supplémentaires en particulier des études du programme MEDAL dont l'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi.

ETUDE MEDAL.

MEDAL : Multinational ETORICOXIB and Diclofenac Arthritis Long-term (programme international évaluant l'étoricoxib et le diclofénac dans le traitement à long terme de l'arthrite).

Le Programme MEDAL représente l'évaluation prospective de la tolérance cardiovasculaire (CV) à partir des résultats conclus de trois études qui sont les études MEDAL, EDGE et EDGE II.

L'étude MEDAL était basée sur l'évaluation et le suivi de la sécurité CV, menée chez 17 804 patients atteints d'arthrose et 5 700 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), traités par l'ETORICOXIB ou le DICLOFENAC sur une période moyenne de 20 mois , Dans cette étude, seuls les événements indésirables graves et les arrêts de traitement pour événements indésirables étaient rapportés.

Les études EDGE et EDGE II.

Etude EDGE: (ETORICOXIB vs Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness)

L'objectif de l'étude était la comparaison de la tolérance gastro-intestinale de l'ETORICOXIB par rapport à celle du DICLOFENAC. L'étude EDGE a inclus 7 111 patients atteints d'arthrose traités par ETORICOXIB ou DICLOFENAC pendant une

période moyenne de 9 mois L'étude EDGE II a inclus 4 086 patients atteints de PR traités par l'étoricoxib ou par le DICLOFENAC pendant une période moyenne de 19 mois.

○ **Sécurité d'emploi globale.**

Il n'y a pas eu de différence significative entre l'ETORICOXIB et le DICLOFENAC en ce qui concerne le taux d'événements cardiovasculaires thrombotiques. Les événements indésirables cardio-rénaux ont été observés plus fréquemment avec l'ETORICOXIB qu'avec le DICLOFENAC, et cet effet était dose-dépendant. Les événements indésirables gastro-intestinaux et hépatiques ont été observés avec une fréquence significativement plus élevée dans le cas du DICLOFENAC par rapport à l'ETORICOXIB.

○ **Sécurité cardiovasculaire.**

Le taux d'événements indésirables cardiovasculaires thrombotiques graves confirmés (comprenant événements cardiaques, vasculaires cérébraux et vasculaires périphériques) était comparable entre l'ETORICOXIB et le DICLOFENAC ; Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les taux d'événements thrombotiques entre l'ETORICOXIB et le DICLOFENAC dans tous les sous-groupes analysés.

1.3 CHAPITRE 03 LA QUALITE ET LA REGLEMENTATION AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.

1.3.1 Définition de la qualité.

La qualité (selon l'ISO) est l'Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés.

1.3.2 Définition de l'assurance qualité.

L'assurance de la 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. [2]

1.3.3 Qualité du médicament.

Selon la Pharmaceutical Manufacturers Association (P.M.A.), la qualité des médicaments est représentée par tous les facteurs qui ont une influence directe ou indirecte sur la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité du médicament.

Selon l'APHA (American Pharmaceutical Association) : « la désignation « qualité » d'un médicament exige :

- Qu'il contienne la quantité de principe actif, inscrite sur l'étiquette dans les limites applicables de ses spécifications,
- Qu'il contienne cette quantité dans chaque dose unitaire,
- Qu'il soit exempt de substances étrangères,

- Qu'il maintienne son dosage, sa disponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à utilisation,
- Qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité.

1.3.4 Maîtrise de la Qualité.

La maîtrise de la qualité est l'ensemble des techniques et activités à caractère opérationnel utilisées pour satisfaire les exigences de qualité. Maîtriser la qualité, ce n'est autre chose que de définir et mettre en œuvre les dispositions nécessaires pour créer un produit ayant les caractéristiques voulues ; C'est la maîtrise des activités qui concourent à la création du produit, la maîtrise du processus de création et l'atteinte des résultats escomptés. [16]

Les 5M représentent les cinq paramètres clés visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un produit, et qu'il faut donc maîtriser. Définis par Ishikawa, ils sont très souvent cités et repérés comme des éléments de maîtrise d'une activité ou d'un processus.

Les 5 questions à se poser sont les suivantes : [17]

- Le personnel (Main-d'œuvre) est-il compétent, formé ?
- Le Matériel (de fabrication, de mesure) est-il qualifié, entretenu ?
- Les Méthodes de travail sont-elles définies, validées ?
- Le Milieu (environnement de travail) est-il adapté ?
- Les Matières premières sont-elles de qualité satisfaisante ?

1.3.5 Support réglementaire de l'activité pharmaceutique.

1.3.5.1 Les institutions.

Elles sont classées sous trois échelles : Mondiales – Européenne – Nationales et on retrouve :

OMS : L'Organisation Mondiale de la Santé est l'institution spécialisée des Nations Unies pour la santé. [18]

FDA : La FDA est l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux Food and Drug administration, ce service du gouvernement américain, est responsable de la pharmacovigilance, c'est-à-dire des études, du contrôle et de la réglementation des médicaments après leur commercialisation. [19]

EMA : L'agence européenne des médicaments est une agence de l'Union européenne, elle a pour but d'évaluer, de coordonner et de superviser le développement de nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'union européenne.

ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.

1.3.5.2 Les bases documentaires.

Pharmacopée : C'est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé. Elle définit :

- Des critères de pureté pour la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) des matières premières, des préparations, des contenants, des produits finis.
- Des méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer le contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée ; Ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour. [20]

Il existe différentes pharmacopée selon les nations : **USP, Ph.EU, BP**

BPF : Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) constituent un des éléments de l'assurance de la qualité; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché. [2]

Les BPF Actuelles sont organisés en 4 parties: [2]

- Lignes directrices générales liées à la fabrication des médicaments à usage humain.
- Lignes directrices générales liées à la fabrication des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.
- Documents relatifs aux BPF (ICH Q9, ICH Q10 et Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot) dont l'application reste facultative.
- 19 lignes directrices particulières (pour les médicaments stériles, radio pharmaceutiques, des gaz médicaux...).

Aujourd'hui, tous les laboratoires pharmaceutiques sont obligés de répondre aux BPF pour pouvoir fabriquer un médicament. En plus de toutes les exigences nécessaires à l'application des BPF, depuis 2014, le concept du management de la qualité a fait son apparition, conseillant fortement les entreprises à mettre en place un système de management reposant sur l'amélioration continue et la gestion des risques. Pour cela, il

faut appliquer des lignes directrices issues de l'International Conférence on Harmonization.

ICH : L'ICH (ou International Council on Harmonisation) est un comité créé à l'initiative de la communauté économique européenne et fonctionnant sous forme de conférences en vue d'harmoniser les exigences en matière d'AMM entre les Etats-Unis, le Japon et l'Union Européenne. [21]

Le rôle de l'ICH est de travailler à l'harmonisation des principes de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

Les objectifs des ICH sont regroupés en 04 catégories selon des codes appropriés à chaque catégorie :

Q : Qualité (guideline Quality).

S : Sécurité (guideline Safety).

E : Efficacité (guideline Efficacy (E)).

M : Multidisciplinaires (guideline Multidisciplinary).

Bien qu'il soit fortement conseillé d'appliquer les lignes directrices de l'ICH, elles ne sont en aucun cas obligatoires, ce sont seulement des éléments d'aide, des guides, et rien ne prouve qu'elles sont appliquées au sein d'un établissement pharmaceutique. Contrairement aux lignes directrices décrites dans les normes de l'International Standardisation Organization, qui elles, amènent à l'obtention d'un certificat.

ISO : Contrairement aux lignes directrices de l'ICH, celles de l'ISO ne sont pas spécialement dédiées à l'industrie pharmaceutique. Toutes les entreprises sont susceptibles d'obtenir une certification pour une norme ISO.

L'acronyme ISO signifie *International Organization for Standardization*, soit en français l'organisation internationale de normalisation. Il s'agit d'une organisation indépendante, non gouvernementale, existant depuis 1947. L'ISO élabore des normes internationales selon un consensus pour répondre à un besoin du marché. Elle assure aussi de la recherche et de l'enseignement concernant ses normes et veille à leur application. [22]

Dans l'industrie pharmaceutique, les certifications ISO que l'on rencontre le plus souvent sont : [23]

- ISO14001 v2015 : Systèmes de management environnemental - Exigences et lignes directrices pour son utilisation.
- ISO 13485 v2016 : Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires.
- ISO 9001 v2015 : Systèmes de management de la qualité – Exigences.

- L'ISO 9001 : L'évolution du nombre de certification ISO 9001 nous montre clairement que l'application de cette norme est bénéfique pour qui la met en place.

1.4 CHAPITRE 04 : LA VALIDATION

1.4.1 Définition.

Selon l’OMS : La validation se définit comme une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude et preuves à l’appui, qu’un procédé permettra d’atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue. [18]

1.4.2 Intérêt.

Selon l’OMS, la validation est réalisée dans le but de montrer que chaque étape du processus de fabrication d’un produit médicamenteux se déroule comme prévu et elle permet d’apporter les preuves de la faisabilité, de la fiabilité et de la reproductibilité du procédé. [18]

1.4.3 Contexte réglementaire.

Le rôle prépondérant de la validation d’un processus pharmaceutique dans l’assurance de la qualité du produit en fait l’un des sujets les plus régulièrement abordés lors d’audits clients ou d’inspections par les autorités de santé. Afin d’encadrer l’exercice de validation dans les industries pharmaceutiques, les autorités de santé ont peu à peu intégré la notion de validation dans les textes réglementaires.

1.4.3.1 International Conference of Harmonization (ICH).

L’ensemble de ces guides de Q7 à Q11 décrivent une nouvelle approche de la qualité fondée sur le cycle de vie du produit et la gestion des risques.

L’ICH Q7 correspond aux BPF dans la production des principes actifs chimiques et biologiques.

L’ICH Q8 et Q11 encadrent respectivement les activités de développement du produit fini et de développement du principe actif.

L'ICH Q9 définit les principes de la gestion des risques.

L'ICH Q10 décrit un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. [24-28]

1.4.3.2 Les Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes.

○ **Chapitre 5 « Production ».**

Dans ce chapitre, 4 recommandations font référence à la validation:

- « Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés ».
- « Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise ».
- « Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus ».
- « Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés ». Ces recommandations encadrent donc la manière dont doit être réalisée la validation d'un procédé de fabrication. Les approches à suivre sont plus détaillées dans l'annexe 15 « Qualification et validation ». [18]

○ **Annexe 15 « Qualification et Validation ».**

La présente annexe mise à jour par l'ANSM, décrit les principes de la qualification et de la validation applicables à la fabrication des médicaments : « Les BPF stipulent que le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Tout changement planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué ». Elle met en avant l'importance de réaliser un suivi en continu du procédé et du produit tout au long de leur cycle de vie puisque ceux-ci sont intimement liés.

Cette annexe décrit les documents relatifs à l'activité de validation et donne des définitions sur les différentes approches de la validation (prospective, concomitante, traditionnelle, vérification en continue du procédé, hybride). [18]

- **GMP Américaine.** [29]

Le guide des GMP américaines est constitué de 11 chapitres généraux, semblables à ceux décrits dans le guide des GMP européennes. Suite à la requête des industries pharmaceutiques auprès de la FDA au sujet d'une directive spécifique concernant la validation de procédé afin d'assurer la conformité des médicaments, la FDA a émis une directive intitulée « Guideline on General Principles of Processus Validation, 1987 » sur les principes généraux des procédures de validation. Suite à cela, la FDA a acquis une expérience supplémentaire dans la surveillance réglementaire, ce qui lui a permis de mettre à jour les recommandations concernant la validation. Cette nouvelle directive s'intitule « Processus Validation : General Principales and Practices, 2011 ». [31] Cette directive mise à jour, définit la validation d'un procédé de fabrication comme étant « la collecte et l'évaluation des données, de la phase de conception du procédé jusqu'à la phase de production et qui établit la preuve scientifique que le processus est capable de produire des produits de qualité ». [30]

1.4.4 Validation d'un procédé de fabrication.

1.4.4.1 Définition.

La validation du procédé de fabrication permet de fournir la preuve écrite que le procédé est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament de qualité exigée. [18]

1.4.4.2 Types de validation. [31] [32]

- **Approche traditionnelle.**

- a) Validation prospective.**

Elle doit normalement être réalisée pour tous les procédés des substances actives, la validation prospective conduite sur le procédé d'une substance active doit être achevée avant la distribution commerciale du médicament final fabriqué avec cette substance active ; C'est une validation réalisée avant la production de routine de produits destinés à la vente. Elle

concerne soit un nouveau produit ou un produit fabriqué selon un procédé de fabrication modifié, où les modifications sont importantes et peuvent se répercuter sur la qualité du produit.

b) Validation simultanée ou concomitante.

Elle peut être conduite lorsque les données sur des lots successifs ne sont pas disponibles, du fait qu'un nombre limité de lots de substance active a été produit, que les lots de substance active sont produits rarement, ou que les lots de substance active sont produits avec un procédé validé qui a été modifié. Avant l'achèvement de la validation simultanée, les lots peuvent être libérés et utilisés dans le médicament final pour la distribution commerciale, sur la base d'une surveillance et d'un contrôle minutieux des lots de substance active.

c) Validation rétrospective.

Par exception, la validation rétrospective peut être faite pour des procédés bien établis qui ont été utilisés sans modification significative de la qualité de la substance active suite à des modifications de matières premières, d'équipements, de systèmes, d'installations ou du procédé de production.

Les lots sélectionnés pour la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués pendant la période examinée, en incluant tous les lots non conformes aux spécifications, et être en nombre suffisant pour démontrer la régularité du procédé.

○ **Nouvelles approches.**

Aujourd'hui, après plusieurs années de recul, de nouvelles approches pour l'exercice de validation sont apportées par la mise à jour des BPF.

- a) Quality by Design (QdB.).
- b) Approche de vérification en continue du procédé de fabrication.
- c) Hybride.

1.4.4.3 Principaux documents de validation.

○ **Plan Directeur de Validation PDV.**

Le plan directeur de validation est un document couvrant l'établissement dans son ensemble et décrivant le matériel, les systèmes, les méthodes et les procédés à valider, ainsi que le

moment de ces validations. Il doit fournir les modèles requis pour chaque document de validation (qualification des installations (QI), qualification opérationnelle (QO), qualification des performances (QP) pour le matériel et les systèmes ; validation des procédés ; validation des essais analytiques) et indiquer les renseignements à fournir dans chacun d'eux. [33]

- **Protocole de validation.**

Un protocole décrit en détail une étude globale et planifiée pour examiner l'uniformité du fonctionnement d'un nouveau système ou équipement, une nouvelle méthode ou l'acceptabilité d'un nouveau procédé avant sa mise en œuvre.

Les protocoles comprennent des informations générales développées, expliquent les raisons et les objectifs de l'étude, donnent une description complète des méthodes à suivre, fixent les paramètres à mesurer, décrivent la manière d'analyser les résultats et fournissent des critères d'acceptation déterminés au préalable pour tirer des conclusions.

Les études de validation ou de stabilité et les essais cliniques sont des exemples de protocoles écrits dans l'industrie pharmaceutique.

Les protocoles de validation sont importants pour garantir l'obtention des preuves documentées démontrant que les performances d'un élément du matériel, d'un système, d'un procédé ou d'une méthode sont constantes au niveau spécifié. [33]

- **Rapport de validation.**

Un rapport renvoyant au protocole de qualification et/ou de validation doit être élaboré. Celui-ci doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés en vue de remédier aux lacunes constatées. Toute modification du plan tel que défini dans le protocole doit être dûment justifiée et documentée. [33]

Revalidation.

Les installations, systèmes, équipements et procédés, y compris le nettoyage, doivent être régulièrement évalués en vue de confirmer leur validité. Lorsqu'aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation [20].

Revue périodique.

Sélectionner, évaluer et interpréter les tendances issues des données collectées lors de la revue qualité des produits.

Interpréter les données obtenues (par exemple, pour étayer la nécessité d'une revalidation ou d'un changement en matière d'échantillonnage). [20]

1.4.4.4 Etude de stabilité.

a) 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 spécifiées, pendant toute sa durée de validité.

b) Objectifs des études de stabilité. [18]

Sur le produit fini :

- Déterminer la stabilité intrinsèque.
- Déterminer les produits de dégradation.
- Déterminer la durée de validité et conditions de stockage.
- Orienter le choix des méthodes de contrôle sur le produit fini.
- Orienter les conditions d'études de stabilité du produit fini.

c) Conditions opératoires : elles sont résumées dans le tableau 4.1.

Tableau4.1: Types et conditions des études de stabilité [18]

Types d'études de Stabilité	Les conditions
Etude en temps Accéléré	- Température de 40° - 2°C. - Humidité relative de 75° - 5% pendant 6 mois (T0, T3, T6)
Etude en temps Réel	- Température de 25° - 2°C. - Humidité relative de 60° - 5 % pendant 36 mois (T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24, T36).
Etude en temps Intermédiaire	- Température de 30° - 2°C. - Humidité relative de 65° - 5 % pendant 36 mois (T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24, T36).

1.4.5 Transfert technologique. [34]

- Définition d'un transfert de technologie dans l'industrie pharmaceutique.

Dans l'industrie pharmaceutique, "le transfert technologique", représente le processus par lequel un développeur de technologie met sa technologie à la disposition de partenaire qui va l'exploiter. Il peut avoir lieu entre deux entreprises de même taille ou non appartenant à un même pays ou non, entre mêmes filiales ou non...

- **Étude de faisabilité.**

Pour qu'un transfert de technologie se fasse dans les règles, il est tout d'abord nécessaire de détenir une activité, un savoir-faire ou une technologie avancée pouvant présenter un intérêt pour une industrie, et il doit satisfaire aux exigences suivantes :

- Le projet doit être basé sur les principes de gestion des risques par la qualité,
- Les capacités du site donneur et du site receveur devraient être similaires, mais pas nécessairement identiques,
- Etude de certains critères assurant le succès du transfert, c'est-à-dire la reproductibilité, la répétabilité et la robustesse du processus,
- Analyse des écarts techniques entre le site donneur et le site receveur y compris l'évaluation des risques potentiels.
- Un personnel dûment formé devrait être disponible ou doit être formé au niveau du site receveur.

Le transfert pharmaceutique peut être considéré comme réussi, s'il ya des preuves documentées que le site receveur peut reproduire systématiquement le produit transféré, procédé ou méthode, comme convenu dans les spécifications prédéfinis avec le site donneur. Par conséquent, il est primordial de savoir si le site recevant la technologie est capable d'assurer techniquement le maintien de cette technologie, ce sont des conditions requises pour un bon transfert.

2 PARTIE 02 : PARTIE EXPERIMENTALE

2.1 CHAPITRE 01 : MATERIEL

2.1.1 Equipements de fabrication.

Les équipements utilisés dans le procédé de fabrication du comprimé ARTHRIX, sont regroupés dans le tableau 1.1 ci-dessous

Tableau 1.1. Les équipements de production.

Equipement	Fonction
Balance de portée 32 kg	Pesée
Tamis 0.841mm	Tamissage
Mélangeur V blender CADMACH	Mélange final
Compacteur mech0.85mm, 3.15mm CADMACH	Compactage
Oscillateur CADMACH	Calibrage
Presse à comprimer CADMACH	Compression
Un aspirateur de poussière	Dépoussiérage
Turbine de pelliculage FREUND VECTOR	Pelliculage
Agitateur FREUND VECTOR	Agitation solution de pelliculage
Blister HOONGA / blister CAM	Conditionnement primaire
Cartonner CAM HV / cartonner Maechsn /manuel	Conditionnement secondaire

2.1.2 Appareils de contrôle.

Les appareils utilisés pour le contrôle du comprimé ARTHRIX[®], 30mg sont résumés dans le tableau 1.2 ci-dessous : Tableau 1.2. : Appareils de contrôle

Appareils	Test
Balance	Masse moyenne.
Pied à coulisse	Epaisseur
Friabilimètre	Friabilité
Duromètre	Dureté
Cloche à vide	Teste étanchéité de blister
Dessiccateur	Humidité résiduelle
Délitest	Délitement
Dissolutest	Dissolution
HPLC	Test des impuretés / dosage

2.1.3 Matières premières

Nous avons utilisé pour la réalisation de ce travail les matières premières suivantes :

- Etoricoxib
- Microcrystalline cell.ph102.
- Colloïdal silicon dioxide.
- Croscarmellose sodium.
- Emcompress (dibasic calcium phosphate).
- Stéarate de magnésium.

2.1.4 Articles de conditionnement.

Film Aluminum

Aluminum alum form pack (45 AL, 60 PVC)

Notice

Etuïs

La validation du procédé de fabrication a été entreprise sur 3 lots ayant été fabriqués consécutivement dans les mêmes conditions. Il s'agit d'une validation prospective selon une approche traditionnelle.

2.2.1 Projet de transfert technologie de procédé de fabrication ARTHRIX[®].

Il s'agit dans notre cas, d'un transfert pharmaceutique du procédé de fabrication du comprimé ARTHRIX[®] 30 mg entre deux filiales de la même compagnie pharmaceutique « Hikma », ce qui a facilité l'opération du transfert. De plus, ce produit a déjà été fabriqué par Hikma Algérie sous d'autres dosages à 120mg, 90mg et 60mg et qui sont en cours de stabilité, ainsi, la démarche d'un transfert technologique suffit d'être établie sur le premier dosage fabriqué.

2.2.1.1 Description de produit transféré ARTHRIX[®]. [8]

Il se présente sous forme de comprimés pelliculés blanc, non sécable il est conditionné dans une boîte de 3 blisters de 10 comprimés. Comme c'est figuré ci-dessous 2.1



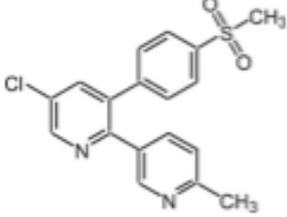
Figure 2.1 : Présentation du médicament

○ Composition qualitative.

a) Principe actif.

Les propriétés physicochimie sont regroupées dans le tableau 2.1 ci-dessous

Tableau 2.1 : Propriétés physico-chimiques d'Etoricoxib [35] [36]

Nomenclature chimique	5-chloro-2-(6-methylpyridin-3-yl)-3-(4-methylsulfonylphenyl)pyridine
Formule chimique	$C_{18}H_{15}ClN_2O_2S$
Formule développée	
Masse molaire	358.842 g/mol
Aspect	Poudre cristalline blanche à jaune
Solubilité	- Il est très soluble dans le méthanol, le tétrahydrofurane, le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide et le chloroforme. formamide et dans le chloroforme ; soluble dans l'éthanol et dans le toluène ; pratiquement insoluble dans l'eau : 0.0033g/l
Densité	1.298 g /cm³
Point de fusion :	134-135°C
PKa	4.5

b) Les excipients.

Toutes les propriétés de chaque excipient présent dans la formules sont regroupés le tableau 2.2.

Tableau 2.2 : Propriétés des excipients entrant dans la formule de comprimé ARTHRIX[®]30 mg [37]

Excipients	Rôle	Formule chimique	Propriétés physico chimiques
Colloïdal silicon dioxide	Désintégrant		Une poudre légère, lâche, de couleur blanc bleuté, inodore, insipide et amorphe. - pH = 3,8-4,2 - Pratiquement insoluble dans les solvants organiques, l'eau et les acides, sauf l'acide fluorhydrique.
Croscarmellose sodium	Désintégrant		- Une poudre inodore, blanche ou blanc grisâtre. - pH = 5,0-7,0 dans les dispersions aqueuses - Insoluble dans l'eau. - gonflent dans l'eau. - Pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éthanol et le toluène.
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	C ₃₆ H ₇₀ MgO ₄	- Une poudre impalpable, très fine, de couleur blanc clair et cohésive à faible écoulement. - insoluble dans l'éthanol, (95 %), l'éther et l'eau et légèrement soluble dans le benzène chaud et l'éthanol chaud (95%).
Cellulose microcristalline	Diluant désintégrant	(C ₆ H ₁₀ O ₅) _n	- Une poudre cristalline blanche, inodore et insipide composée de particules poreuses. - Légèrement soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium à 5% et insoluble dans l'eau, les acides dilués et la plupart des solvants organiques.
Phosphate de calcium dibasique dihydrate	Diluant	CaHPO ₄ ·2H ₂ O	- Une poudre ou un solide cristallin blanc, inodore et sans goût. - pH = 7.4 - Pratiquement insoluble dans l'éthanol, l'éther et l'eau ; soluble dans les acides dilués.
Opadry II white(PVA)	Agent de pelliculage		
Eau purifiée	Solvant	H ₂ O	- Un liquide clair, incolore, inodore et insipide. - Miscible avec la plupart des solvants polaires

2.2.1.2 Présentation du projet transfert technologique ARTHRIX®

Les détails du projet de transfert sont regroupés dans le tableau 2.3 ci-dessous

Tableau 2.3. Projet transfert technologique ARTHRIX®

Site émetteur	Hikma Oman
Site récepteur	Hikma Algérie
Produit	ARTHRIX
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé
Type de produit transféré	Générique- générique

Après avoir mené une étude de marché, il s'est avéré que les produits anti rhumatismes à base d'AINS sélectif notamment les coxibs sont très commercialisés sur le marché algérien, ce qui a encourager hikma à ajouter ARTHRIX® 30 mg à sa gamme de produits.

2.2.1.3 Evaluation du risque

Le site Hikma effectue à son niveau une évaluation des risques suite à l'introduction d'un nouveau produit sur le site, sur la base des informations fournies par le site donneur sur les dangers et les étapes critiques associés au produit et au procédé.

Ils ont conclu que l'introduction d'ARTHRIX® 30 mg dans la gamme des produits de HIKMA présente des risques maîtrisables, en notant que les différentes opérations du processus sont similaires à certains produits déjà fabriqués sur le site.

Niveau du risque : risque acceptable

2.2.1.4 **Etude de faisabilité.**

L'étude de faisabilité menée sur le projet de transfert pharmaceutique du comprimé ARTHRIX® 30 mg permet de vérifier que le projet est techniquement faisable et viable et capable d'assurer le maintien de ce transfert, elle se fait sur 02 volets :

- Faisabilité économique.

Le département étudie le projet de manière à mesurer sa rentabilité ainsi que son impact économique.

- Faisabilité technique.

Vérification de:

- Spécifications des MP.
- Disponibilité de mêmes équipements que ceux du site émetteur.
- Disposition d'un personnel qualifié.
- Conditions de milieu adéquates.

Le site identifie les différences en ce qui concerne les utilités, les systèmes et les communique comme c'est illustré dans tableaux 2.4 au site donneur afin de déterminer leur éventuels impact sur le processus et donc sur la qualité du produit.

Tableau 2.4 : Faisabilité technique

	MP	EQUIPEMENT	Personnel	milieu
Site émetteur	Même fournisseur	Même technologie	qualifié	compatible
Site récepteur		d'équipement		

Grace aux résultats satisfaisants de l'étude de faisabilité, l'équipe chargée du projet de transfert et de validation du procédé de fabrication est en mesure de passer à l'étape de validation proprement dite. , 03 lot sont dédiés à la validation dont le premier est en même temps considéré comme un lot de faisabilité.

2.2.2 Les prés-requis à la validation

Avant qu'un procédé ne puisse être validé, le matériel de fabrication et le matériel de contrôle doivent être qualifiés. D'autres aspects de la fabrication doivent être validés, notamment la fourniture des services critiques (eau, air, alimentation électrique, etc.) et les opérations auxiliaires, comme le nettoyage du matériel et la désinfection des locaux. Le succès de la validation repose également sur le personnel conduisant la validation qui doit être convenablement formé, motivé, qualifié et compétent pour exécuter leur tâche. Une documentation complète devrait être disponible pour définir un support et enregistrer la validation complète du procédé.

a) Matière.

- les matières premières ainsi que les articles de conditionnement doivent être identifiés et mis en quarantaine jusqu'à l'analyse du LRA pour libération.
- Vérification les quantités et les numéros de lots des MP avant chaque étape.

b) Matériel.

- Tous les équipements utilisés dans le processus de fabrication du comprimé ARTHRIX® 30mg sont au préalable qualifiés et calibrés.
- La vérification du nettoyage des équipements est obligatoire.

c) Milieu.

- Vide en ligne effectué.

- Nettoyage effectué (Full clean) car il s'agit de l'introduction d'un nouveau produit
- Condition opératoire : Aucun démarrage de production ou de prélèvement pour le contrôle qualité n'est autorisé que si les valeurs de T° et HR se situent dans les conditions fixées soient T°= 23 °C / HR < 40 % pour la fabrication d'ARTHRIX® 30 mg.

d) Personnel.

L'équipe responsable du suivi du déroulement de validation :

- Responsable RD.
- AQ.
- Les opérateurs doivent être qualifiés et travaillent dans le respect des BPF.
- Respect des procédures d'habillement.

2.2.3 Description. n du processus

Taille du lot : 4kg

Nombre de lot : 3

Local : salle de fabrication RD

Un schéma représentatif des étapes de fabrication est décrit dans la figure 2.2. .

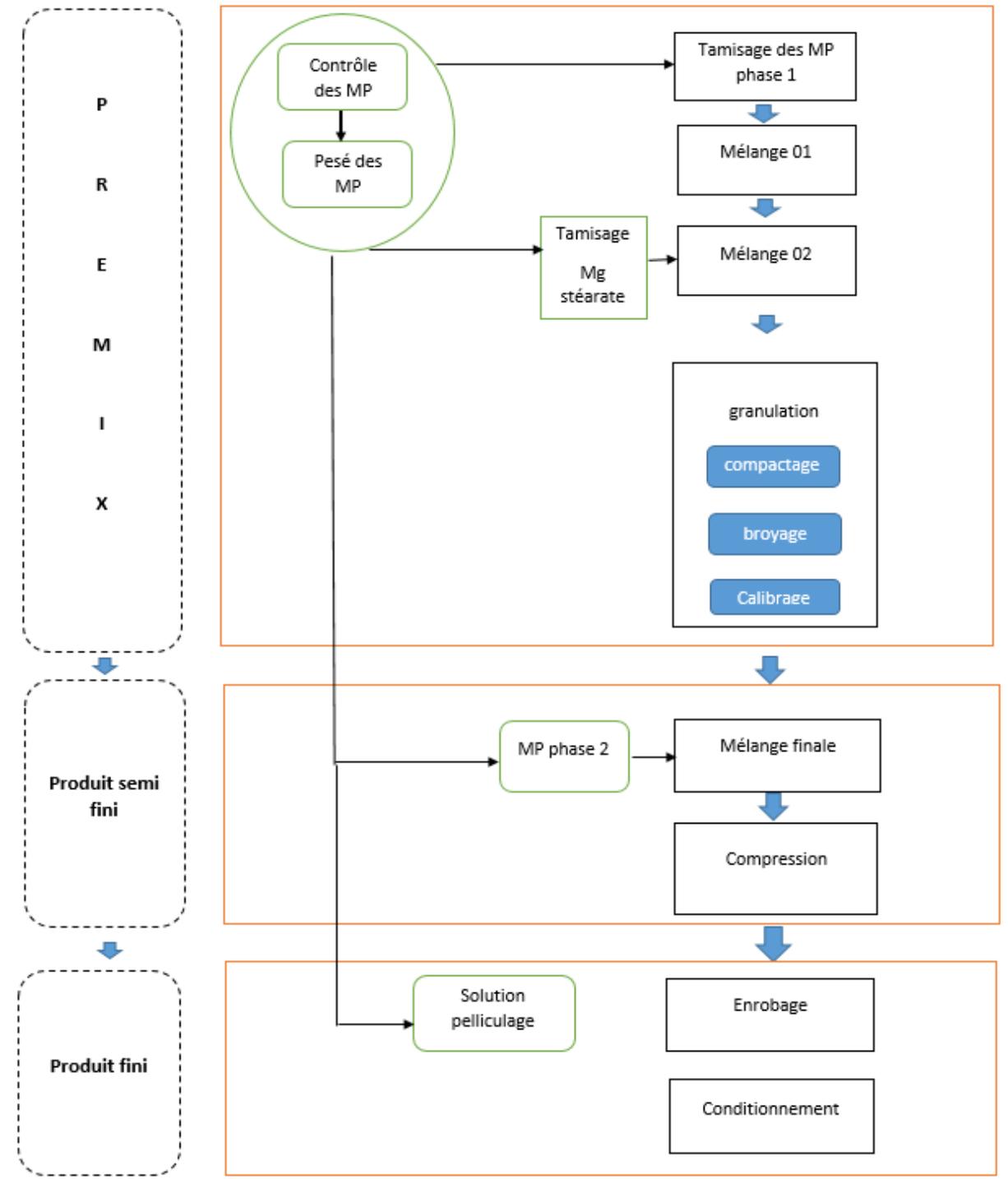


Figure 2.2 : Schéma représentatif de procédé de fabrication

La pesée.

- Avant d'entamer le processus, il faut peser les excipients et le principe actif, l'opération se déroule en présence d'AQ, RD, responsable magasin.
- Toutes les matières pesées sont placées dans des sachets bien fermés et étiquetés.

a. Préparation du Pré-mélange.

Les quantités utilisées sont affichées dans le tableau 2.5.

Tableau 2.5 : Quantité de MP dans Pré-mélange

MP	Qt / cp 30 mg	Qt /lot
Etoricoxib	30	1282
Microcrystalline Cellulose	47	1958
Dibasic Calcium Phosphate	15	631
Croscarmellose Sodium	5	211
Magnésium Stéarate	1	43
Colloïdale Silicone Dioxide	0.5	22
Poids théorique	98.5	4144

En premier lieu, tamiser:

- Colloïdale silicium dioxide et croscarmellose sodium puis transférer vers le mélangeur

Par la suite, tamiser :

- Etoricoxib, phosphate de calcium dibasique dihydrate et cellulose microcristalline

Transférer les matières tamisées vers le mélangeur, le mélange obtenu est dit **mélange 01**

En dernier lieu, tamiser :

- Stéarate de Magnésium puis rajouter au mélange 01 dans le V Blender, pour obtenir le dit **pré-mélange (tamis)**.

Point critique de l'étape

- Tamisage se fait à l'abri de la lumière
- Toutes les matières premières sont tamisées au même tamis.
- le choix du tamis est en rapport avec la distribution granulométrique des poudres.
- Choix du mélangeur V blender est dû à :
 - Sa capacité de donner un meilleur rendement pour l'homogénéité.
 - Facile à nettoyer.

- Pratique et facilite les prélèvements.
- La capacité du mélangeur choisi est importante car une sous-charge ou une surcharge d'un mélangeur peut entraîner une mauvaise distribution.
- L'ordre d'introduction des matières est important car l'ordre d'ajout a un impact sur les microstructures créées pendant le processus de mélange.
- Le stéarate de magnésium joue un double rôle : Agent d'écoulement dans cette étape car le PA à un faible taux d'écoulement et lubrifiant pour éviter le collage des poudres sur les parois du mélangeur.
- le temps de mélange est critique, au-delà de ce temps un phénomène de dé-mélange peut se produire.

b. Granulation sèche par compactage.

- Compactage :
 - Faire passer le pré mélange obtenu à travers un compacteur.
- Broyage :
 - Faire passer les agrégats par un oscillateur muni de double grille (3.15 – 0.85) mm pour avoir des granulés.
- Calibrage :
 - Tamiser les granulés obtenus.
 - Faire passer les granulés retenus dans un oscillateur 0.85 mm pour les uniformiser.

Points critiques de l'étape:

- Le choix d'une granulation sèche est dû à la sensibilité du PA.
- Avant d'entamer l'étape suivante :
 - Stocker le mélange obtenu dans des futs bien fermés.
 - Prélever un échantillon pour le contrôle.

c. Mélange final.

Les quantités des excipients rajoutés en finale sont indiquées dans le tableau 2.6.

Tableau 2.6 Quantité de MP dans le mélange final

Premix	98.5	3040
Stéarate magnésium	1	40
Colloïdale Silicone Dioxide	0.5	20
Poids théorique	100 %	3100

Cette étape est dite aussi la lubrification ; Lors de cette étape sont incorporés les lubrifiants :

- Colloïdale Silicone Dioxide + pré mélange tamisé vers le mélangeur V.
- Ajouter le stéarate de magnésium au mélange précédent.

d. Compression.

Les opérateurs effectuent les réglages de début d'ordre à l'aide de la fiche de spécifications en passant en mode d'utilisation manuelle de la presse. Les paramètres ciblés lors de ces ajustements sont : la masse moyenne des comprimés, l'épaisseur, la dureté, le temps de désagrégation.... Cette étape peut générer beaucoup de perte de matière surtout lorsqu'il s'agit d'un premier lot de campagne. Cette étape est dite essai de démarrage. Une fois que les contrôles de démarrage sont conformes, les opérateurs peuvent continuer la compression du reste du lot.

Les paramètres de machine sont réglés afin d'obtenir les spécifications désigné dans le tableau 2.7.

Tableau 2.7 : Spécification du comprimé

Paramètres	Objectif
Epaisseur (mm)	3.3
Dureté moyenne (N)	60
Friabilité (%)	<0.3%
Poids moyen des comprimés (mg)	100
Variation du poids des comprimés (mg)	100

e. Enrobage.

- Préparation de la solution de pelliculage :

○

Tableau 2.8 : Quantités de MP dans la solution de pelliculage

Matière	Qt /cp	Qt / par lot
Opadry white	3	144
Eau purifié	20	960

- Chauffer les comprimé pour :
 - ✓ Réduire le taux d'humidité.
 - ✓ Avoir un meilleur collage.
 - ✓ Dépoussiérage des comprimés.
- Commencer la pulvérisation jusqu'à ce que le poids désigné dans le dossier de fabrication soit atteint.

Points critiques de l'étape :

- la durée de vie de la suspension de pelliculage est de 48 heures.
- la solution de pelliculage doit être préparée juste avant la pulvérisation.
- garder la solution de pelliculage sous agitation à faible vitesse durant la pulvérisation.

f. Conditionnement.

Le conditionnement du comprimé ARTHRIX ® 30mg se fait sur la ligne ; Le conditionnement primaire se fera sur la blistereuse et pour le conditionnement secondaire, c'est une mise en boîte manuelle.

Chaque boîte contient 3 blisters de 10 Cp.

2.2.4 Contrôle du processus.

Au cours de la validation du procédé de fabrication du comprimé ARTHRIX 30mg, deux types de contrôles sont effectués par le département production et qui sont définis comme suit:

2.2.4.1 Contrôle des variables relatives au processus.

La validation d'un procédé consiste à valider les paramètres de chaque étape du procédé de fabrication. Le tableau 2.9 regroupe les étapes et les paramètres à valider.

Tableau 2.9 : Variables de contrôle et attribut qualité, exemple appliqué au processus de fabrication du comprimé ARTHRIX® 30 mg. [38] [39]

Etape de procédé	Paramètre à contrôler	Attribut qualité
Tamissage	Ouverture des mailles	Distribution granulométrique
Pré mélange	Vitesse Temps	Homogénéité, teneur
Granulation	Vitesse Temps Pression Diamètre des mailles	Teneur Uniformité
Mélange final	Vitesse de mélangeur Temps de mélange	Homogénéité, teneur
Compression	Poinçons Réglage de poids Réglage de dureté Réglage d'épaisseur	Masse des comprimés Epaisseur, diamètre, Friabilité Uniformité de teneur Dissolution
Pelliculage	-température de séchage - la pression de pulvérisation -Débit de pulvérisation -Vitesse de rotation	Homogénéité visuelle du film Teneur en humidité Dissolution Aspect visuelle des comprimés

2.2.4.2 Contrôle après chaque étape de fabrication.

Le passage d'une étape à une autre se fait uniquement si les résultats des contrôles d l'étape précédente sont conformes ci-dessous tous les contrôles regroupés dans le tableau 2.10

Tableau 2.10 : Contrôles appropriés à chaque étape de fabrication.

Etape	Contrôle	Les normes	nature de contrôle
pré mélange	- Aspect		Bloquant
	- Dosage.	90.0-110 %	
Mélange final	- Aspect	poudre granuleuse jaune pâle	bloquant
	- l'humidité résiduelle	≤ 5.0	
	- Dosage	90.0-110	
Comprimé nu et enrobé	-Aspect	Comprimé ronds jaune pâle biconvexe. (Cp nu) comprimé pelliculé rond blanc biconvexe (Cp enrobé)	Bloquant
	Dosage	90.0-110 %	
	-Test de friabilité	≤1.0 %	
	- Test de dureté	50-75N	
	- Test d'Epaisseur	3-4mm	
	Essai de désagrégation	<15min	
	- Uniformité de masse	<deux des poids individuels s'écartent du poids moyen de plus de 5% et ne s'écartent pas de plus de deux fois ce pourcentage (Cp nu)	
		< deux des poids individuels s'écartent du poids moyen de plus de 7,5% et ne s'écartent pas de plus de deux fois ce pourcentage (Cp enrobé)	
	-Poids moyen	96-104 (Cp nu)	
		96-111(Cp enrobé)	
	-Test de dissolution.	≥ 75%(Cp enrobé)	
	-Test des impuretés. Impureté de l'Etoricoxib. Toute impureté individuelle.	≤0.20%	
		≤0.20%(Cp enrobé)	
total des impuretés	≤1.0%		
-Teneur en eau.	≤ 5.0%(Cp enrobé)		
- Identification	- le temps de rétention du pic principal de la solution d'échantillon correspond à celui de la solution étalon tel qu'obtenu dans l'essai (Cp enrobé)		

- **Contrôle de l'aspect.**

Ce contrôle consiste à contrôler visuellement 20 comprimés nus et pelliculés chaque 15 minutes. Les comprimés doivent être inspectés pour détecter des problèmes tels que les tâches, les points, les marbrures et la qualité de la couleur doit aussi être examinée.

- **Poids moyen.**

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas en cours de fabrication, il est nécessaire de faire des prélèvements périodiques de 10 comprimés au niveau de la production et 20 comprimés au niveau du LAR. On vérifie que leur poids moyen ne varie pas et reste dans les limites fixées par la réglementation.

- **Uniformité de masse.**

Ce test consiste à peser 20 comprimés individuellement, prélevés au cours de la production (début, milieu, et fin)

Ce test est critique, il est déterminé tout au long de l'étape de compression ou de remplissage pour assurer que le mélange s'écoule correctement et que l'équipement fonctionne convenablement. Les fluctuations ou les réglages répétés de la machine supposent une faible capabilité du procédé ou que la machine peut nécessiter une opération de maintenance.

- **Test de la friabilité.**

L'essai de friabilité permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou ne présentent pas de signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition empoussièrément) qu'ils subissent jusqu'au moment de leur utilisation pendant les opérations de conditionnement et de stockage.

Ce test consiste à vérifier la perte de masse après rotation dans un tambour à la vitesse de 25 trs/min pendant 4min ; chaque 30 minutes, un prélèvement est effectué au cours de la production (in process) ; La perte de masse doit être < 1%.

$$\text{Friabilité \%} = (\text{masse initiale} - \text{masse finale}) / \text{masse initiale} * 100$$

- **Test de la dureté ou résistance à la rupture.**

Il s'agit de la force exprimée en newton, qui est nécessaire pour briser un comprimé. Les prélèvements pour ce test pendant l'étape de compression se font chaque 15 minute avec un nombre significatif de comprimé tout au long de l'étape (in process) et des prélèvements, effectués au début, milieu et fin de l'étape sont envoyés au LRA.

Ce test est critique dans l'étape de compression, si la dureté évolue en cours de compression, il faut régler la force exercée.

- **Test de l'épaisseur.**

Ce test est réalisé à l'aide d'un pied à coulisse ; Pour déterminer l'épaisseur des comprimés par mm, des prélèvements de 10 Cp sont effectués chaque 15 min au cours de la production (in process) et au niveau de LAR.

- **Essai de désagrégation.**

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se dissoudre, en milieu liquide, dans le temps prescrit. Il est effectué par agitation standardisée, dans le milieu liquide à l'aide d'un délitest à six tubes et dans chaque tube sera placé un comprimé dont le fond est grillagé.

- **La teneur en eau.**

Ce test est destiné pour déterminer la quantité d'eau contenue dans un échantillon de matière ; il est réalisé avec la méthode de Karl- Fisher. La teneur en eau est déterminée par la formule suivante :

$$\text{Pourcentage eau} = (v \times f / p) \times 100$$

Avec : v : volume nécessaire pour le dosage de la prise d'essai

p : poids de la prise d'essai

F : facteur du réactif Karl Fisher

- **Dosage du PA.**

Le test du dosage du PA permet de s'assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur un certain nombre de Cp d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration pour obtenir l'effet thérapeutique escompté. Le dosage par la méthode HPLC est déterminé par la formule :

$$D(\%) = \frac{\text{surface pic échantillon}}{\text{surface pic standard}} * \frac{[\text{standard}]}{[\text{échantillon}]} * 100$$

$$[\text{Standard}] : \frac{\text{masse standard}}{V} * p$$

$$[\text{Échantillon}] : \frac{\text{masse échantillon}}{V} * Fd (\text{solution échantillon}) * \frac{LC}{P_{\text{moyen}}}$$

P : potoncé ou titre

LC : label claim ou dosage théorique

Fd : facteur dilution

V : volume d'échantillon

Pm : poids moyen

- **Uniformité de teneur.**

Dans ce cas, le dosage se fait individuellement sur 10 unités. Il faut assurer une cohérence pour une certaine valeur d'acceptation (VA) qui va être définie par la pharmacopée.

Les exigences d'uniformité sont satisfaisantes si VA des 10 unités \leq Valeur d'acceptation maximale autorisée L1 défini dans la pharmacopée c'est-à-dire **VA < 15**.

$$VA = |M - \bar{X}| + ks$$

X: moyenne des teneurs individuelles ($\square 1, 2, \dots \dots, \square 10$) exprimée en pourcentage

K : constante d'acceptabilité (k= 2,4 pour n= 10)

s : coefficient de variation

M : valeur de référence

- **Test de dissolution.**

Ce test est effectué sur 6 comprimés. Il est réalisé selon la méthode interne de transfert analytique. Les échantillons sont analysés par UHPLC.

$$\% = \frac{\text{surface pic (échantillon)} * [\text{std}]}{\text{surface pic (standard)} * [\text{éch}]} * 100$$

[Standard] : $\frac{\text{masse standard}}{v} * \text{Df (standard)} * P$

[échantillon] : $\frac{\text{masse échantillon}}{v}$

P : potoncé

LC : label claim ou dosage théorique

Df : facteur de dilution.

- **Test des impuretés.**

Il permet de détecter les impuretés contenues dans un échantillon, Il est réalisé par HPLC.

$$\% = \frac{\text{surface de pic des impureté (échantillon)} * [\text{etoricoxib (standard)}]}{\text{surface de pic Etoricoxib 'standard'} * [\text{etoricoxib (échantillon)}]} * \text{RRF} * 100$$

[standard] : $\frac{\text{masse standard}}{v} * \text{Df (standard)} * P$

[échantillon] : $\frac{\text{masse échantillon}}{v} * \frac{LC}{P_{\text{moyen}}}$

P : potoncé

LC : label claim ou dosage théorique

RRF : facteur réponse relative

- **Test d'étanchéité.**

Ce test consiste à contrôler la pénétration de l'eau et l'air à l'intérieur des blistères et peut ainsi altérer la qualité du produit.

- **Humidité résiduelle.**

Ce test est effectué après le mélange final, il consiste à déterminer le pourcentage d'humidité résiduelle dans 10 grammes de grain à l'aide d'un dessiccateur.

- **Identification de PA.**

L'identification d'un PA dans un Cp a pour but de s'assurer que ce dernier contient le(s) PA spécifié(s) par le fabricant. Par cet essai, il est possible de déceler des médicaments contrefaits par substitution du PA ; L'identification d'un PA est une analyse de la composition qualitative du Cp. Il s'agit de comparer le temps de rétention de la substance de référence et de l'échantillon.

- **Contrôle de rendement et réconciliation : [40]**

En production pharmaceutique, le rendement est un indicateur important permettant en fin de production d'évaluer le résultat du procédé qui a été mis en œuvre. En général le rendement est le ratio entre la quantité engagée dans un procédé et la quantité obtenue en fin de ce procédé. D'ordinaire, il est exprimé en pourcentage. Cette importance peut se voir au travers des textes réglementaires pharmaceutiques se trouvant dans le guide des BPF.

2.2.5 Etude de capabilité. [41] [42]

La capabilité du procédé est une maîtrise statistique qui compare la résultante des contrôles en cours de procédé aux limites de spécification en utilisant des indices de capabilité (Cp et Cpk). La mesure de capabilité est utile pour estimer la performance du procédé à fabriquer un produit identique respectant les spécifications déterminées et à évaluer sa performance selon le niveau de capabilité. Il existe deux types d'indicateurs de capabilité qui sont:

Capabilité potentielle Cp : le ratio de l'étendue des spécifications par rapport à l'étendue du procédé.

Capabilité réelle Cpk : un indice toujours utilisé en conjonction avec le Cp, il donne une indication du centrage de la distribution.

On dira que le procédé est capable si :

Tableau 2.11: Interprétation d'indice de capabilité

$0 < C_p < 1$	Le processus ne peut respecter les spécifications
$C_p = 1$	Le processus peut tout juste satisfaire les spécifications
$1 < C_p < 1.3$	Le processus respecte les spécifications. Toutefois, la moindre variation risque de produire des extrants non conformes
$C_p > 1.3$	Le processus est capable de respecter les spécifications

Cas pratique.

Nombreuses sont les entreprises pharmaceutiques qui utilisent cet outil précis pour l'évaluation du procédé. Au niveau de l'industrie hikma, ces études ne rentrent pas dans le cycle de leur système qualité, pour cela, nous avons l'initiative d'appliquer cette étude pour mesurer statistiquement la capabilité du procédé de fabrication du comprimé ARTHRAX 30 mg. L'application de l'étude a été faite sur l'étape critique du procédé qui est la compression. Après avoir constaté des valeurs de dureté dispersées durant les contrôles IPC, nous avons évalué la capabilité de procédé par rapport à ce paramètre

Cette étude a été réalisée à l'aide de logiciel MINITAB, représentant les résultats des tests de dureté des trois lots de validation. Ce logiciel est utilisé pour faire des études statistiques des résultats des contrôles récoltés dans le but d'avoir une capabilité, visant une production centrée et la moins dispersée possible.

2.2.6 Etude de stabilité.

Les lots de validation du comprimé ARTHRAX[®] 30mg seront soumis à une étude de stabilité pendant 3 ans selon un plan d'échantillonnage, une fréquence de contrôle et des conditions de stockage selon les exigences de l'ICH et qui sont détaillées dans la partie théorique.

Les prélèvements effectués des lots de validation doivent être représentatifs pour permettre de réaliser tous les tests durant toute la période de l'étude de stabilité. Les tests réalisés sur ces échantillons sont les mêmes que ceux réalisés sur le produit fini avec les mêmes normes.

2.3 CHAPITRE 03 : RESULTATS ET DISCUSSION

2.3.1 Résultats des contrôles du procédé.

Les 3 lots de validation font l'objet de contrôles de type et de fréquence identiques à ceux qui seront pratiqués en fabrication de routine. La comparaison et la conformité aux spécifications des résultats entre chaque lot permettent de s'assurer de la maîtrise du procédé. Les résultats sont détaillés dans les tableaux [3.1-3.13] ci-dessous :

2.3.1.1 Résultats de Contrôle des variables relatives au procédé.

Tableau 3.1 : Résultats des contrôles du procédé de fabrication du comprimé ARTRIX® 30 mg pour 3 lots de validation.

Paramètre process validé	Lot 1	Lot 2	Lot 3
Etape tamisage			
Ouvertures des mailles	0.841mm	0.841mm	0.841mm
Etape pré mélange			
Vitesse	18 RPM	18 RPM	18 RPM
Temps	Mélange 1 : 12 min Pré mélange : 2min	Mélange 1 : 12 min Pré mélange : 2min	Mélange 1 : 12 min Pré mélange : 2min
Etape granulation			
Vitesse	4RPM	4RPM	4RPM
Pression	30 bar	30 bar	30 bar
Diamètre des mailles	Grille 01 : 3.15mm Grille 02 : 0.85mm	Grille 01 : 3.15mm Grille 02 : 0.85mm	Grille 01 : 3.15mm Grille 02 : 0.85mm
Etape de mélange final			
Temps	3 min 3 min	3 min 3 min	3 min 3 min
Vitesse	18 RPM	18 RPM	18 RPM
Etape de compression			
Poinçon	6mm	6mm	6mm
Réglage de poids			
Réglage de dureté			
Réglage d'épaisseur			
Etape de pelliculage			
Température de séchage	30°C	30°C	30°C
La pression de pulvérisation	1.4 bar	1.4 bar	1.4bar
Débit de pulvérisation	0.5 ml/min	0.5 ml/min	0.5 ml/min
Vitesse de rotation	10tr/min	10tr/min	10tr/min

a) Pré- mélange.

- **Aspect.**

Les observations faites à l'œil nu sur le mélange de chaque lot présentent une uniformité d'aspect (poudre de couleur blanche à blanc cassé).

- **Dosage.**

Tableau 3.2 : Résultats du dosage du pré mélange

Numéro de lot	échantillons	Surface standard	Temps de rétention	surface Echantillon	C %
LOT N°1	Echantillons 1	1318701	1.2	1268313	100
	Echantillons 2		1.2	1266468	99.8
	Moyenne		1.2	1267390	99.9
LOT N°2	Echantillon 1	1318701	1.2	1264437	99
	Echantillons 2		1.2	1284422	100.6
	Moyenne		1.2	1274430	99.8
LOT N°3	Echantillon 1	1318701	1.2	1292229	100.6
	Echantillons 2		1.2	1276319	99.4
	moyenne		1.2	1284274	100

- **Interprétation.**

D'après les résultats du tableau 3.2 nous constatons que les pourcentages du dosage de principe actif Etoricoxib dans le pré mélange des lots 01, 02 et 03, se situent entre 99% et 100%, les résultats sont dans la norme [90-110] %ce qui signifie que les granulés ont la bonne teneur en PA. Ainsi, nous pouvons dire que la granulation s'est faite dans de bonnes conditions. Nous pouvons ainsi passer à l'étape suivante du procédé.

b) Mélange final.

- **Taux d'humidité**

Tableau 3.3 : Résultats de taux d'humidité

Numéro de lot	% d'humidité
Lot N°1	3.58
Lot N °2	3.33
Lot N °3	2.18

- **Interprétation.**

Tous les résultats de tableaux 3.3 sont < 5%, le taux d'humidité des grains est conforme ce qui facilitera la compression sans avoir un problème de collage ou de friabilité.

- **Dosage.**

Tableau 3.4 : Résultats de dosage de mélange final

Numéro de lot	échantillons	Surface standard	Temps de rétention	surface Echantillon	C %
Lot N°1	Echantillons 1	1332861	1.2	1263778	98.8
	Echantillons 2		1.2	1267144	99.1
	Moyenne		1.2	1265461	98.95
Lot N °2	Echantillon 1	1332861	1.2	1255057	98.1
	Echantillons 2		1.2	1261560	98.7
	Moyenne		1.2	1258308	98.4
Lot N °3	Echantillon 1	1332861	1.2	1286752	100.9
	Echantillons 2		1.2	1289426	101.1
	moyenne		1.2	1288089	101

- **Interprétation.**

Les pourcentages du dosage de principe actif Etoricoxib dans le mélange final des lots 01, 02 et 03 qui sont regroupés dans le tableau 3.4 ci-dessus sont dans la norme. Ces résultats confirment le bon choix des paramètres critiques de mélange (temps et vitesse).

Après avoir approuvé ces résultats par l'équipe LRA et AQ, l'équipe de production peut passer à l'étape de compression.

c) la compression.

La compression est l'étape la plus critique du procédé de fabrication, c'est pour cette raison que la fréquence des tests effectués est significative.

- **les essais de démarrage.**

Tableau 3.5 : Résultats des essais de démarrage des trois lots de validation

N° de lot	1 ^{er} lot (a)	1 ^{er} lot (b)	2eme lot	3 ^{ème} lot
Poids moyen (mg)	101.4	102.3	102	102.4
Friabilité %	0.14	0.11	0.15	0.15
Dureté N	90	63.1	61.5	80
Epaisseur mm	3.32	3.36	3.36	3.39
Délitement (s)	28	19	19	21

- **Interprétation.**

- Les prises pour contrôle pendant les essais de démarrage se font massivement afin de s'assurer du fonctionnement de la machine et de ses paramètres par rapport aux spécifications du comprimé.
- Lors du premier essai de démarrage, qui correspond au premier lot, les résultats de tableau 3.5 ont démontré un problème au niveau de la dureté du comprimé. Ce qui est lié à un problème du paramétrage de la machine, la force de compression était élevée. Un deuxième essai a été fait en effectuant un changement notamment sur la force de compression.
- Le deuxième essai du premier lot ainsi que les essais du 2^{ième} et 3^{ième} lot qui sont dans le tableau 3.5 ont tous donné des bonnes spécifications du comprimé et donc l'équipement est bien réglé pour avoir les résultats ciblés.
- L'essai de démarrage est satisfaisant, par conséquent nous pouvons commencer la compression de tout le reste du lot.

- **Aspect.**

Le contrôle organoleptique de 10 comprimés présente une uniformité d'aspect (couleur, forme, texture) et ne révèle pas d'anomalies. Nous pouvons donc conclure que les comprimés ne présentent pas de défaut de fabrication et que les caractères organoleptiques sont satisfaisants.

- **Masse moyenne et uniformité de masse.**

Les résultats du test sont reportés dans le tableau 3.6 suivant.

Tableau 3.6 : Résultats des masses moyennes et uniformité de masse des comprimés nus

Lot	Lot n°1			Lot n°2			Lot n°3		
	début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
Cp 1	100.5	101.4	98.5	103.1	101.4	101.3	98	99.9	98
cp2	101.4	102.1	1.301	102.4	100.4	101.9	100.2	103.8	100.2
cp3	101.4	100.2	103	102.7	106	101.1	102.9	101.8	102.7
cp4	100.7	103.8	103.9	105.4	102.2	100.1	98.5	102	102.9
cp5	98.8	100	103.7	103.1	103.9	104	98.5	100.6	98.1
cp6	101.3	102.9	103.4	101.6	102.6	99.5	103.2	100.7	98.5
cp7	103	99.6	100.5	105.6	100.9	102.4	102.6	103	102.5
cp8	100.5	99.7	105.2	102.8	104.9	98.6	102.9	104.6	103.9
Cp9	100.3	101.5	103.5	104.3	105.4	100.6	99.1	105.2	104.1
Cp10	101.9	101.3	105.3	104.1	102.9	102.4	99.5	102.4	103.7
cp11	103.6	99.3	103.1	103.1	103.1	102.6	99.1	102	107.7
Cp12	102.8	104.1	105.8	100.3	103.8	101.6	99.5	103.7	107.2
cp13	101.2	102.2	103.1	102.5	102.7	101.5	99.1	102.9	98.1
Cp14	101.2	103	103.8	103.9	100.7	101	98.1	98.9	101.2
cp15	103.6	101.5	99.5	104.1	103.2	104.5	101.2	104.6	101.3
Cp16	102.1	100.7	100.4	103.7	101.9	101.1	100	104.8	100
cp17	101.9	103.3	98.6	107.7	101.8	101.3	99.5	104.1	99.5
Cp18	101.3	103.2	100.4	107.2	104.9	98.6	99.7	104	99.7
cp19	101	103	102.4	102.1	101.2	99.8	102	100.8	102
cp20	99	107.8	102.6	104.1	104.9	103.6	101.9	102.3	101.9
Moyenne	101.61	101.88	103.06	103.59	102.94	101.38	100.54	102.61	100.54
Min	98.8	99.3	98.5	101.6	100.4	98.6	98	98.9	98
Max	103.6	104.1	105.3	107.2	106	104.5	103.2	105.2	103.2
Ecarts calculés par rapport à $\pm 5\%$ du poids moyen	[96.61-106.61]	[96.88-106.88]	98.06-108.06	98.59-108.59	97.94-107.94	96.38-106.38	95.54-105.54	97.61-107.61	95.54-105.54
Ecarts calculés par rapport à $\pm 10\%$ du poids	[91.61-111.61]	[91.88-111.88]	93.06-113.06	93.59-113.59	92.94-112.94	91.38-111.38	90.84-110.84	92.61-112.61	90.54-110.54

- **Interprétation.**

- Les poids moyens de 20 comprimés dans les trois lots sont tous compris dans l'intervalle [96-104] %.
- Les poids individuels des 19 comprimés dans les trois lots sont compris dans l'intervalle $P_m \pm 5\%$;
- 1 comprimé sur 20, dans le 1^{er} lot s'écarte de $P_m \pm 5\%$, ce qui est jugé comme tolérable selon la norme.
- Aucun comprimé ne s'écarte de $P_m \pm 10\%$.

- Cette uniformité de masse reflète l'homogénéité de remplissage de la chambre de compression pour tous les comprimés fabriqués.
- Le poids moyen et l'essai d'uniformité de masse sont satisfaisants.

- **Friabilité.**

Tableau 3.7 : Résultats du test de friabilité des comprimés nus

Numéro de lot	Lot n°1			Lot n°2			Lot n°3		
	Etape	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu
Poids initial	6.5161	6.5132	6.5494	6.5411	6.5522	6.5738	6.5166	6.5167	6.5739
Poids final	6.5081	6.5054	6.5423	6.5349	6.5442	6.5648	6.5082	6.5051	6.5651
%friabilité	0.12	0.12	0.11	0.09	0.12	0.13	0.12	0.17	0.13

- **Interprétation.**

Les pertes de masse des comprimés nus des trois lots produits qui sont regroupés dans le tableau 3.7 sont toutes inférieures à 1%. L'essai de friabilité est satisfaisant, ça reflète le bon choix des paramètres de compression.

- **Dureté.**

Tableau 3.8 : résultats de test de la dureté des comprimés nus.

Numéro de lot	Lot n°1			Lot n°2			Lot n°3		
	Etape	début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu
1	29.8	65.9	51.8	71.2	62.1	68.9	76.1	52.2	69.4
2	50.1	69.8	68.7	64	67.1	59.9	59.2	58.9	66.4
3	52.5	61.7	59.2	57.2	57.6	51.6	65	59.7	69.1
4	69.3	56.5	54.2	56.2	52	61.1	76.4	50.2	62.2
5	52.8	51.7	62.3	65.3	61.6	69.2	55.6	56	66.2
6	50.5	56	58.6	55.4	56.4	62.7	59.9	56.4	71.4
7	27.8	56.1	57.2	50.2	72.7	52.6	55	57	60
8	59	55.3	55.8	58.5	69.7	66.4	75.3	74	55.7
9	60.7	60.3	64.8	55.6	62.8	65.9	51.1	57.5	59.4
10	53.4	52.5	52.4	59.1	55.8	61.7	68.2	51.1	62.3

- **Interprétation.**

Les comprimés nus de ARTHRIX[®] 30 mg des trois lots qui sont regroupés dans le tableau 3.8 ont une dureté qui est incluse dans l'intervalle [50-75] N.

Nous pouvons constater dans le premier lot que 02 Cp sur 10 s'écartent de la norme, ce nombre est négligeable étant donné qu'il n'est pas représentatif.

L'essai de dureté est satisfaisant ce qui démontre que la force de compression utilisée dans la fabrication du produit est convenable.

- **Épaisseur.**

Les résultats du test sont reportés dans le tableau 3.9 suivant.

Tableau 3.9 : Résultats du test de l'épaisseur des comprimés nus

N° lot	Lot n°1			Lot n°2			Lot n°3		
	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
<u>1</u>	3.51	3.39	3.46	3.35	3.35	3.5	3.4	3.3	3.3
<u>2</u>	3.39	3.35	3.42	3.4	3.33	3.52	3.37	3.36	3.27
<u>3</u>	3.43	3.38	3.45	3.37	3.31	3.51	3.4	3.29	3.27
<u>4</u>	3.41	3.32	3.43	3.54	3.33	3.47	3.34	3.38	3.25
<u>5</u>	3.46	3.37	3.45	3.36	3.31	3.45	3.42	3.36	3.28
<u>6</u>	3.35	3.41	3.51	3.34	3.32	3.49	3.39	3.36	3.3
<u>7</u>	3.51	3.33	3.41	3.37	3.32	3.42	3.39	3.35	3.28
<u>8</u>	3.48	3.42	3.44	3.37	3.35	3.56	3.44	3.32	3.26
<u>9</u>	3.37	3.36	3.42	3.33	3.34	3.51	3.36	3.34	3.23
<u>10</u>	3.5	3.38	3.47	3.37	3.32	3.5	3.37	3.29	3.3

- **Interprétation.**

Les mesures de l'épaisseur des comprimés des trois lots sont satisfaisantes et varient entre [3.22-3.55] mm répondant aux spécifications.

- **Désagrégation.**

Les résultats du test sont reportés dans le tableau 3.10 suivant.

Tableau 3.10 : Résultats de test désagrégation des comprimés nus

N° de lot	Lot n°1			Lot n°2			Lot n°3		
	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
<u>1</u>	15s	20s	20s	13s	18s	20s	15s	19s	20s
<u>2</u>	15s	20s	20s	13s	18s	20s	15s	19s	20s
<u>3</u>	15s	20s	20s	13s	18s	20s	15s	19s	20s
<u>4</u>	15s	20s	20s	13s	18s	20s	15s	19s	20s
<u>5</u>	15s	20s	20s	13s	18s	20s	15s	19s	20s
<u>6</u>	15s	20s	20s	13s	18s	20s	15s	19s	20s

- **Interprétation.**

Le temps de désintégration maximal obtenu pour les trois lots fabriqués est inférieur à la limite d'acceptation (15min) avec une désintégration complète sans résidus.

Nous remarquons que la désintégration est très rapide par rapport à la norme, ceci est dû à la présence de **carboxyméthyl cellulose sodique** qui est un agent de désagrégation de type immédiat qui donne une désagrégation du comprimé dans un temps inférieur ou égal à 25s environ.

- **Dosage.**

Tableau 3.11 : Résultats dosage sur comprimés nu

lot	étape	Dosage(%)
Lot1	début	100.1
	milieu	100.5
	fin	100.4
Lot 2	Début	99.8
	Milieu	100.1
	fin	99.7
Lot3	Début	99.6
	Milieu	100.3
	fin	100.2

- **Interprétation :**

Nous constatons que les résultats de tableau 3.11 de dosage des trois lots tout au long de l'étape de compression contiennent toujours la dose optimale de Pa, le bon dosage est un indice d'homogénéité de mélange.

d) Enrobage.

Les résultats finaux de l'étape d'enrobage des 3 lots sont reportés dans le bulletin d'analyse représenté par le tableau 3.12

Tableau 3 .12 : Bulletin d'analyse du comprimé enrobé

TEST	Lot n°01	Lot n°02	Lot n°03	Normes
Aspect	Comprimé rond blanc pelliculé			
Poids moyen mg	103.8	103.1	102.3	[96-111] m
Uniformité de masse	conforme	Conforme	Conforme	<deux des poids individuelle s'écartent du Pm de plus de 7.5 et
Friabilité %	0.14	0.12	0.18	<1
Teneur en eau %	3.2	2.8	3.3	<5%
Desagregation s	17	21	23	<15 min
Dureté N	63.31	63.43	63	[50-75]
Identification PA	Conforme	Conforme	Conforme	Même temps de rétention (Echantillon /standard)
Uniformité de teneur %	3.2	3.5	3.6	AV<15
Dosage %	101.3	98.8	98.4	[90-110]
Dissolution%	99.2	95.8	97.6	>75
Test des impuretés %	0	0	0	-Etoricoxib impureté : <0.2
	LQ	LQ	LQ	-autres impureté :<0.2
	0	0	0	-Total : <1

Remarque : Les résultats détaillés de chacun des tests ayant fait l'objet dans cette étude sont regroupés dans les tableaux (3.14 -3.19) en annexe.

- **Interprétations :**

D'après les résultats enregistrés sur les trois lots nous constatons que :

- **Aspect :** Les trois lots ont donné des comprimés conformes dans l'aspect visuel

Taches : aucune

Fissuration : aucune

Décollement d'enrobage : aucun

Poids moyen et Uniformité de masse : Les trois lots ont enregistré des poids moyens dans les normes ; ce test est critique pour l'étape de l'enrobage, ces résultats montrent que l'opération d'enrobage a été respecté par rapport au délai ou le temps nécessaire.

- **Friabilité :** Les trois lots ont donné des comprimés avec un pourcentage de perte en masse dans les normes.

- **Dureté :** La dureté de l'ensemble des 20 comprimés dans les trois lots se situe dans l'intervalle des spécifications, les comprimés disposent d'une bonne dureté. Nous remarquons une légère augmentation par rapport aux comprimés nus, cette augmentation est due à l'enrobage
- **Délitement :** Les comprimés dans les trois lots se sont désintégrés au bout d'un temps inférieur à 15 min, conformément aux normes. L'enrobage n'a pas influencé sur le délitement.
- **Epaisseur :** Ce paramètre est important pour l'étape de conditionnement, l'épaisseur des comprimés pour les trois lots était conforme.

- **Identification du PA.**

D'après les chromatogrammes obtenus (3.2 et 3.3 en annexe), les temps de rétention de PA dans les solutions échantillons des 3 lots présentés dans tableau 3.19 (en annexe) correspondent à ceux de la solution standard 1. Les échantillons des trois lots produits contiennent ETORICOXIB.

- **Dosage.**

Nous remarquons que les pourcentages de dosage du principe actif ETORICOXIB dans les comprimés enrobés des lots 01, 02 et 03 se situent entre 98% et 101% ce qui correspond à la norme [90-110], et reflète la bonne homogénéité du mélange.

- **Uniformité de teneur.**

D'après les résultats des pourcentages de dosage représentés dans le tableau 3.20 (en annexe), les teneurs individuelles en ETORICOXIB sont comprises dans l'intervalle (90 – 110) % préconisé par les pharmacopées et toutes les valeurs d'acceptation sont inférieures à 15%.

Les variations entre les lots sont non significatives, elles sont dues au remplissage de la chambre de compression donc de la masse de comprimé. Ces résultats démontrent une autre fois la répartition homogène d'ETORICOXIB dans le mélange final.

- **Dissolution.**

Après 45 minutes de l'essai, les 06 comprimés dans les trois lots ont eu un taux de dissolution > 90 % C'est-à-dire que plus de 90 % d'ETORICOXIB est libéré de sa forme comprimé et passe en solution.

- **Quantification des impuretés.**

Nous pouvons constater d'après les figures 3.9 et 3.10 représentant les chromatogrammes obtenus (en annexe) que tous les pics attribués aux impuretés sont à des concentrations quasi nulles, elles sont au-dessous de la limite de quantification de l'appareil. L'absence des substances apparentées peut contribuer à la stabilité d'ETORICOXB.

3.1.5. Résultats du contrôle de conditionnement.

- **Résultat du contrôle de conditionnement primaire.**

L'aspect, la mention légale, l'article imprimé (aluminium), la température de scellage sont conformes.

- **Test d'étanchéité :** Nous n'observons aucune pénétration de la solution bleue de méthylène à travers le blister, le comprimé reste blanc donc l'étanchéité est conforme.

- **Résultats du contrôle de conditionnement secondaire.**

La vérification des étuis et les notices et le nombre de blistères est conforme. La vérification de l'aspect des étuis et la vignette (aspect + mention légale) est conforme

2.3.2 Rendement et réconciliation.

Les résultats sont regroupés dans le tableau 3.13 ci-dessous.

Tableau 3.13 : Résultats de rendement du premier lot

E	Qt théorique	Qt actuelle	Rendement	Total (dechet+échantillon)	Réconciliation
			%	Qt	[98-101]%
Etape	1	2	2/1*100	5	5/1*100
Pré mélange	3940	3855	97.84	3899	98.95
Mélange finale	4000	3915	97.87	3950	98.75
Compression	4000	3905	97.62	3965	99.12
Enrobage	4120	4037	97.98	4050	99.07
Conditionnement	/	/	46.49	/	99.97

- **Interprétation.**

Nous constatons que le rendement du lot 1 représenté dans tableau 3.13 ci-dessus est satisfaisant notamment dans l'étape critique du procédé 'compression' ; La réconciliation obtenue est comprise dans la norme ce qui peut démontrer que le procédé n'a pas généré beaucoup de perte durant la fabrication.

Ce calcul servira comme outil qualité pour mieux évaluer le procédé, les résultats des 02 autres lots (en annexe) sont également conformes.

Nous pouvons dire que ce procédé renvoie à travers les rendements des différents lots, sa bonne capacité de transformation à restituer des matières premières dans leur totalité sous forme de produit fini.

2.3.3 Résultats de l'étude de capabilité.

La figure 3.8 c dessous et les figures 3.4 et 3.5 (en annexe) montrent les rapports de l'étude de capabilité réalisée par le logiciel MINITAB. ;

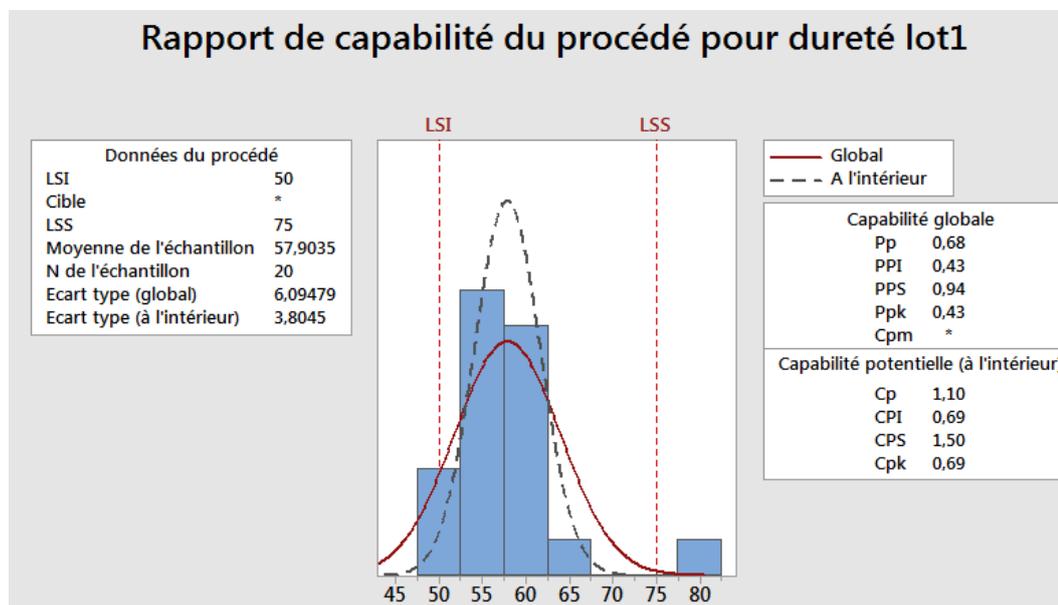


Figure 3.8: Rapport de capabilité de premier lot pour la dureté

- **Interprétation.**

Ces résultats montrent que la dispersion des résultats de dureté du comprimé n'est pas centrée, les valeurs se rapprochent vers la limite inférieure. D'après les rapports des trois lots nous constatons que :

- Cp est compris entre 1.10 et 1.66.
- Cpk qui nous renseigne sur le centrage des valeurs, est compris entre 0.67 et 0.89.

En se référant au tableau, notre procédé est suffisamment capable mais non centré, il faut augmenter la fréquence des contrôles pour éviter les déviations.

Les résultats obtenus peuvent être dus au mode de réglage de la machine de compression, une machine manuelle, qui n'assure pas des résultats identiques.

Nous pouvons proposer d'ajuster la fréquence des prélèvements chaque 15 min et de suivre ainsi le procédé par des cartes de contrôle ; Ces notions font partie des nouvelles approches de validation.

Nous pouvons conclure que les résultats de contrôle ne sont pas suffisants pour évaluer la conformité du procédé, ainsi, la MSP est de plus en plus indispensable dans les industries pharmaceutiques car

elle permet de quantifier et chiffrer la robustesse de procédé.

CONCLUSION.

La validation est une étape clé qui permet de garantir la qualité d'un produit ; ainsi, la validation réalisée sur les trois lots de comprimé ARTHRIX[®] 30 mg illustre la procédure d'une validation prospective.

Les résultats obtenus montrent une conformité sur le plan pharmaco-technique et physico-chimique, les spécifications du médicament ARTHRIX 30 mg sont dans les normes.

Le suivi de la fabrication de ce médicament nous a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication, d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication, d'enrichir nos connaissances dans le domaine de la production pharmaceutique et d'assurance qualité dans une industrie pharmaceutique et de découvrir les projets de transfert technologique en Algérie.

Au cours de ce travail, nous avons réalisé une validation prospective sur un nouveau médicament générique, chaque étape a été vérifiée par le contrôle des variables de processus et le contrôle des spécifications du comprimé au niveau du laboratoire et de l'atelier de fabrication. La relation entre les paramètres testés et les réponses du procédé a démontré que ce dernier permet de fournir pour chaque lot, un produit répondant aux objectifs escomptés.

A la fin et dans le cadre de maîtrise statistique des procédés, nous avons mesuré la capabilité du procédé et à l'issue des résultats obtenus des contrôles ainsi que les indices de capabilité, nous sommes parvenues à conclure que le procédé de fabrication du médicament ARTHRIX 30 mg est validé mais il sera nécessaire de prendre des précautions particulières pour améliorer le centrage des résultats

Même si le procédé est validé, son devenir repose sur sa stabilité dans le temps sous différentes conditions de stress et en temps réel ; tous les lots du médicament ARTHRIX avec les différents dosages sont en stabilité et leur mise sur le marché ne se fera que si tous les contrôles répondent aux exigences et spécifications du dossier de mise sur le marché.

LISTE DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. European pharmacopoeia - 8th edition published 15 July 2013 Strasbourg, France
2. A. Le Hir ; Pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ième Edition Masson Paris.
3. [http://www.academia.edu/6400497/les comprimés](http://www.academia.edu/6400497/les_comprimés).
4. S.MASSOL_CHAUDEUR ; Caractérisation de l'état de mélange de poudre « cas de mélange faiblement dosé ; mémoire de doctorat, Génie des procédés, Lorraine, France.
5. M. Charles-Vianney mouton ; Validation d'un procédé pharmaceutique appliqué à une forme orale solide, thèse de doctorat en pharmacie, faculté de pharmacie, université de Lille. 2012 , France
6. Myriam VO ; Les comprimés, une forme d'avenir ? thèse de doctorat en pharmacie université Lorraine, 2015, France.
7. Tiphaine Segeon ; Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple de comprimés et de gélules. Sciences pharmaceutiques. 2005.
8. Vidal 2018.
9. ANSM résumé caractéristique produit ARCOXIA, en ligne ;<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0245985.htm>
10. Chris Walker .Int J Rheumatol.. Article: Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of Celecoxib, ETORICOXIB, and Diclofenac, 2018.
11. Schwartz J. I., Dallob A. L., Larson P. J., et al. Comparative inhibitory activity of ETORICOXIB, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2008.
12. NStefania Tacconelli, Annalisa Bruno , Rosalia Grande ,Patrizia Ballerini , Paola Patrignani 'Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular safety - translating pharmacological data into clinical readouts '
13. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007.
14. Agrawal NG, Porras AG, Matthews CZ, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ETORICOXIB, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man. *J Clin Pharmacol*. 2003
15. Paola Patrignani, Stefania Tacconelli, Marta L Capone ;Risk management profile of ETORICOXIB: an example of personalized medicine 2008

16. CNUCED/OMC. Application des systèmes de gestion de la qualité ISO 9000.Genève, 1996.
17. Margerand J, Gillet-Goinard F.2006. Manager la qualité pour la première fois : Conseils Pratiques. Groupe Eyrolles.2006.
18. Organisation mondiale de la santé 1996
19. Site web de Food and Drug Administration “ www.FDA.gov”
20. « Les Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives et des médicaments à usage humain». Paris. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2009
21. P.Wehrlé. Assurance qualité et bonnes pratiques de fabrication. In : Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Maloine, 2007..
22. « À propos de l’ISO ». Disponible sur : <https://www.iso.org/fr/> (Normes internationales ISO)
23. Laurent Buisine ‘La qualité et son management en industrie pharmaceutique : s’imposer un cadre restrictif ou plutôt s’ouvrir à de nouveaux horizons’ ,Sciences pharmaceutiques. 2016.
24. ICH Q7: Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients.
25. ICH Q8: Pharmaceutical development.
26. ICH Q9: Quality risk management.
27. CH Q10: Pharmaceutical Quality System.
28. ICH Q11: Development and manufacture of drug substances (Chemical entities and biotechnological/ Biological entities).
29. Code of Federal Regulations.2010. 21CFR211.180 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.2010.vol 4.
30. U.S. Food and Drug Administration.2011. Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices. Rockville: 2011.
31. Annexes 15 BPF
32. Jaya Krishna Gude « Importance of validation in pharmaceutical company “
33. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 :Validation
34. World Health Organization WHO Technical Report ,Annex7 WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing
35. USP medicine compendium (<https://mc.usp.org/monographs/ETORICOXIB-1-1>)
36. Guidechemie. Encyclopedia” ETORICOXIB”

37. Raymond C Rowe ,Paul J Sheskey and Marian E Quinn, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6 eme Edition.
38. Nash, R. A., Wachter, A. H., Pharmaceutical Process Validation, Vol.129, An International 3rd Edition, Revised and Expanded, Marcel Dekker, New York, March 2003, 21-24.
39. Wazade MB, Walde SR and Ittadwar AM: An Overview of Pharmaceutical Process Validation and Process Control Variables of Tablets Manufacturing Processes in Industry. Int J Pharm Res Sci. 3
40. Rendement ANSM. GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION
41. Pillet M.2005. Appliquer la maîtrise statistique des processus (MSP/SPC). 4emeedition.2005. Université de Savoie.
42. PERIGORD Michel, formation à la maîtrise statistique des procédés, une démarche participative, collection management 2000, les éditions d'organisations, Paris, 1990.

LES ANNEXES :

Tableau 3.14 : Résultats des masses moyennes du comprimé enrobé

N° de lot	Lot n°1	Lot n°2	Lot n°3
Nbr de comprimés	Masse moyenne (mg)		
1	103.5	104.5	100.8
2	103.9	104.8	103.5
3	104.1	103.2	100.3
4	103.6	102.9	102.3
5	104.1	100.5	101.8
6	104.6	104.1	100.9
7	103.8	103.9	99.9
8	103	103.8	100.5
9	104.1	104.8	104
10	104.6	104.1	103
11	104	104.8	102.5
12	104.8	104.1	104.7
13	103.9	105.1	102.9
14	103.5	103.1	105.5
15	105	103.7	103.4
16	101.1	103.8	102.3
17	104.2	104.8	101.6
18	104.1	102.6	101.5
19	103.9	104.1	102.6
20	103.7	105.2	102.1

Tableau 3.15 : Résultats de test de friabilité du comprimé enrobé

N° de lot	Lot n°1	Lot n°2	Lot n°3
Friabilité %	0.14	0.12	0.18

Tableau 3.16 : Résultats de test de dureté du comprimé enrobé

N° de lot	Lot n°1	Lot n°2	Lot n°3
Nbr de comprimés	Dureté (N)		
1	62.3	62	62.6
2	65.4	63.1	63.3
3	63.2	64	59.5
4	59.8	65.4	69.2
5	60	65	68
6	69.8	64.4	61.3
7	64.3	59.3	58.4
8	59	62.1	64.5
9	63.3	66	62.2
10	66	63	60.7

Tableau 3.17 : Résultats du test de l'Épaisseur du comprimé enrobé

N° de lot	Lot n°1	Lot n°2	Lot n°2
Nbr de comprimés	Épaisseur (mm)		
1	3.33	3.1	3.5
2	3.45	3.18	3.6
3	3.37	3.15	3.33
4	3.36	3.25	3.12
5	3	3.34	3.25
6	3.55	3.23	3.19
7	3.45	3.4	3.21
8	3.44	3.12	3.2
9	3.22	3.6	3.35
10	3.3	3.14	3.4

Tableau 3.18 : Résultats de dosage d'Étoricoxib sur comprimés enrobés

Numéro de lot	échantillons	Surface standard	Temps de rétention	Aire Echantillon	C %
Lot N°1	Echantillons 1	1350378	1.2	1293990	100.9
	Echantillons 2		1.2	1346344	101.8
	Moyenne		1.2	1305167	101.3
Lot N°2	Echantillon 1	1350378	1.2	1274768	99
	Echantillons 2		1.2	1281325	98.6
	Moyenne		1.2	1278047	98.8
Lot N°3	Echantillon 1	1350378	1.2	1262564	97.5
	Echantillons 2		1.2	1266033	97.7
	Moyenne		1.2	1264299	97.6

Tableau 3.19 : Résultats de temps de rétention de PA dans la solution échantillon

Composé	Echantillon	Temps de rétention d'ETORCOXB (min)
Standard	1	1.2
Lot N°1	1	1.2
	2	
Lot N°2	1	1.2
	2	
Lot N°3	1	1.2
	2	

Tableau 3.20: Résultats d'Uniformité de teneur

Echantillon	Surface du pic			Concentration			norme
	Lot1	Lot2	Lot3	Lot1	Lot2	Lot3	
Cp1	1262564	1266584	1272583	97,5	97,9	99,3	[90-110] %
Cp2	1266033	1268504	1269326	98	99,1	98,9	
Cp3	1273259	1263546	1299562	98,1	98,8	98,3	
Cp4	1277960	1261495	1272583	98,6	98,8	99,1	
Cp5	1295270	1280305	1288569	99,1	98,3	99,2	
Cp6	1296713	1278569	1264523	99,4	98,6	99,7	
Cp7	1278633	1299391	1266459	98,4	98,2	98,8	
Cp8	1292729	1294562	1271259	99,1	98,8	98,5	
Cp9	1296718	1292583	1281956	98,1	99,5	99,2	
Cp10	1279645	1284963	1273502	98,2	99,4	99,7	

Tableau 3.21 : Résultats de rendement et réconciliation de 2^{ème} et 3^{ème} lots

Nbr de lot	LOT N °2		LOT N °3	
	Rendement	Réconciliation	Rendement	Réconciliation
Premix	97.66	98.80	97.69	98.90
Mélange final	97.80	98.50	98.20	98.70
Compression	98.01	99.20	97.90	99.15
Enrobage	97.86	98.98	97.90	99.10
Conditionnement	45.85	99.90	46.50	99.80

Tableau 3.22: Equipements et Appareillages utilisés dans la fabrication d'ARTHRIX 30 mg

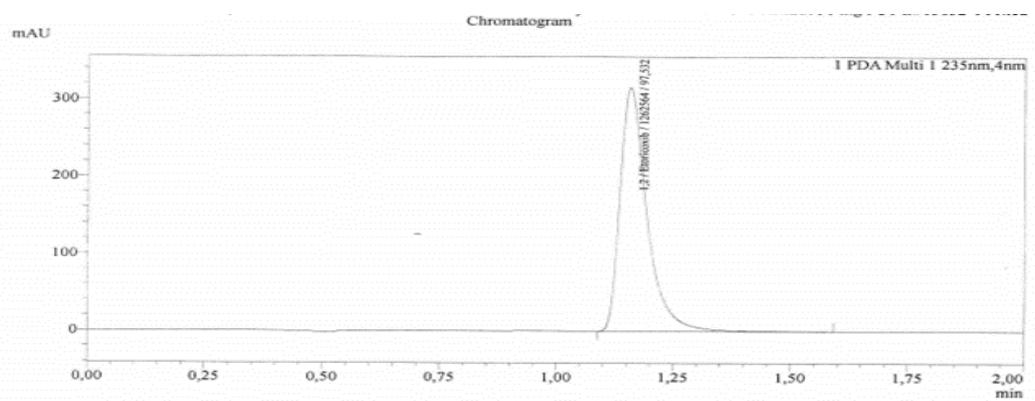
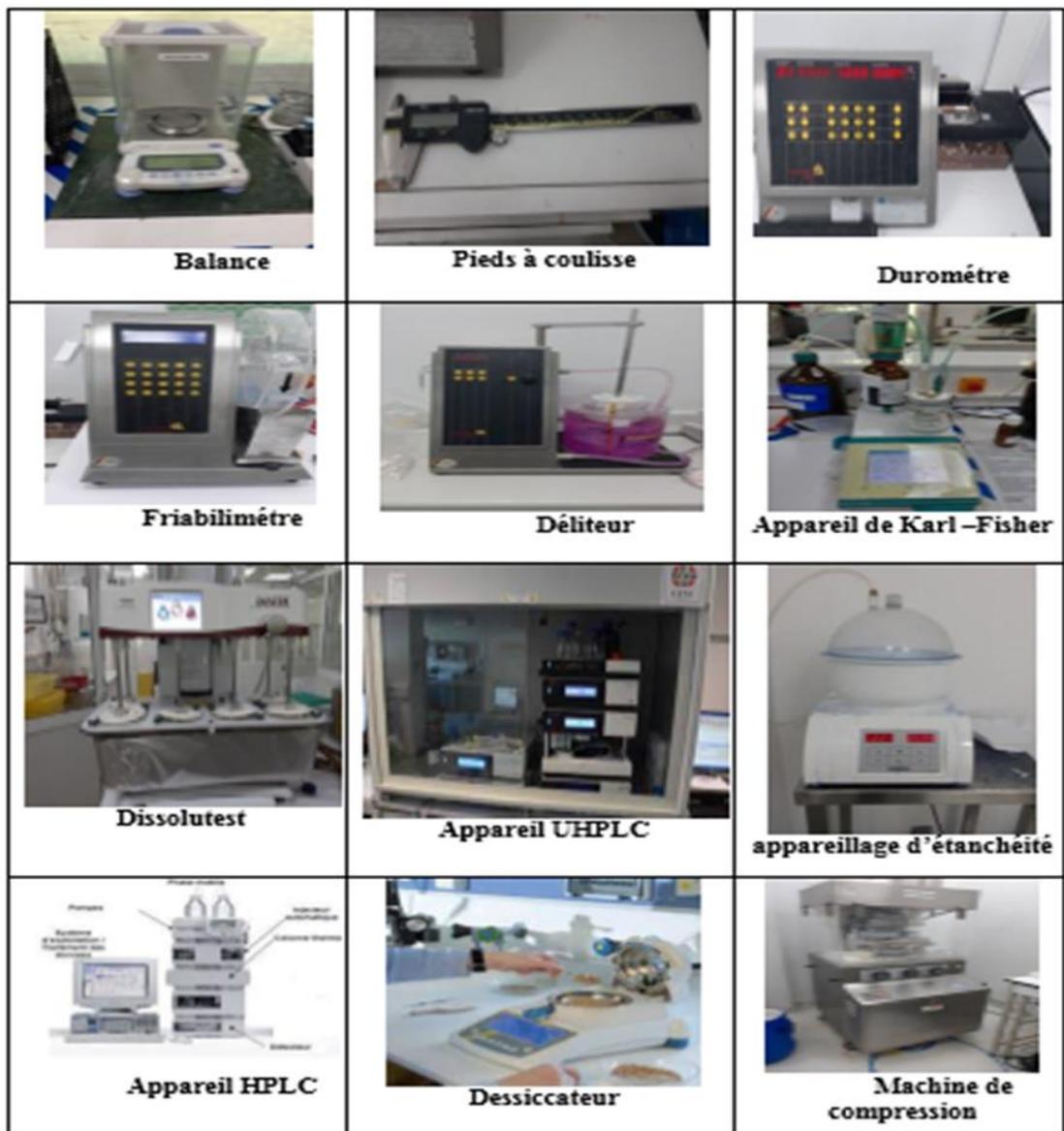


Figure 3.2 : Chromatogramme du PA dans la solution standard

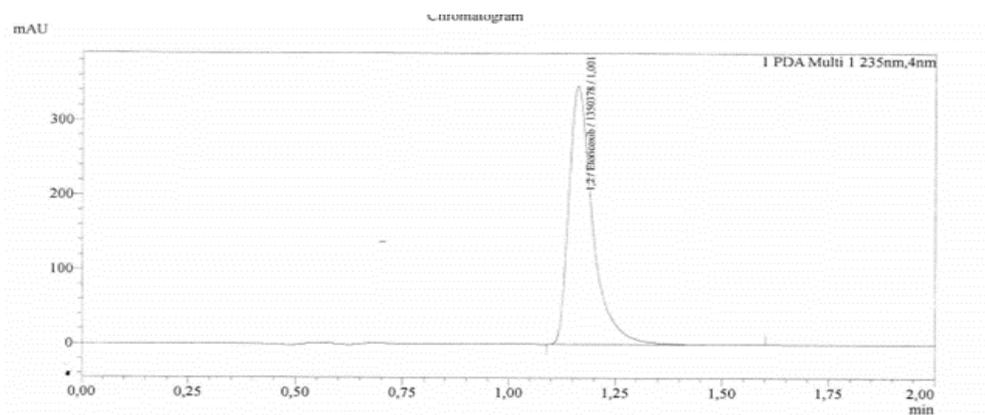


Figure 3.3 : Chromatogramme du PA dans l'échantillon

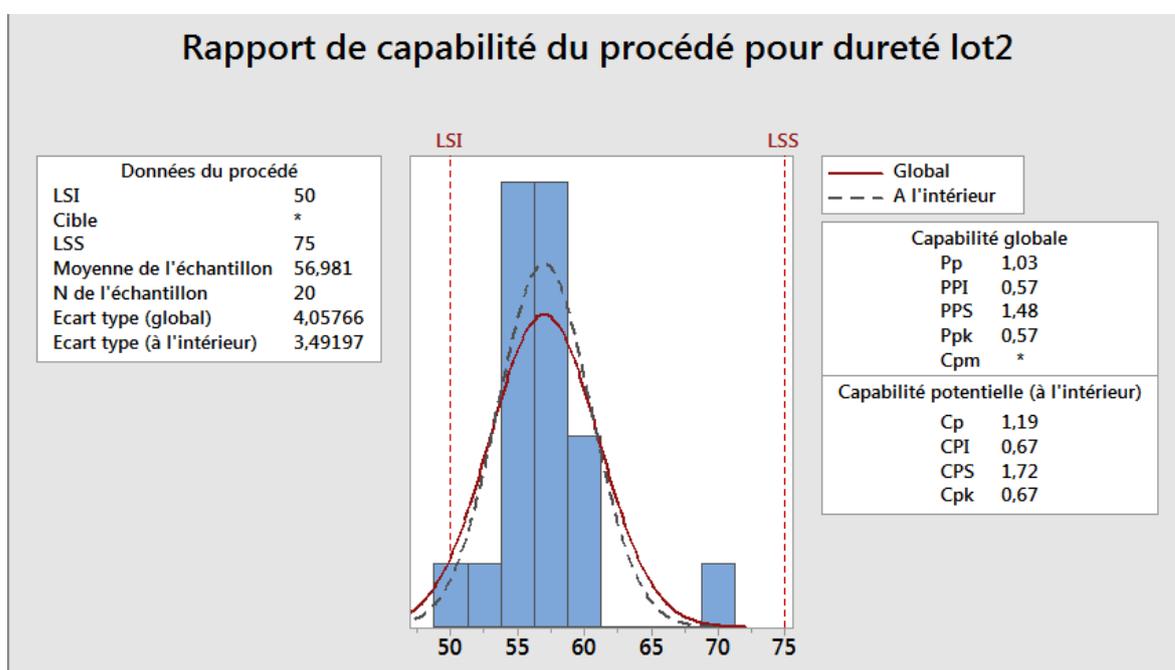


Figure 3.4 : Rapport de capacité du procédé du Deuxième lot

Rapport de capabilité du procédé pour dureté lot3

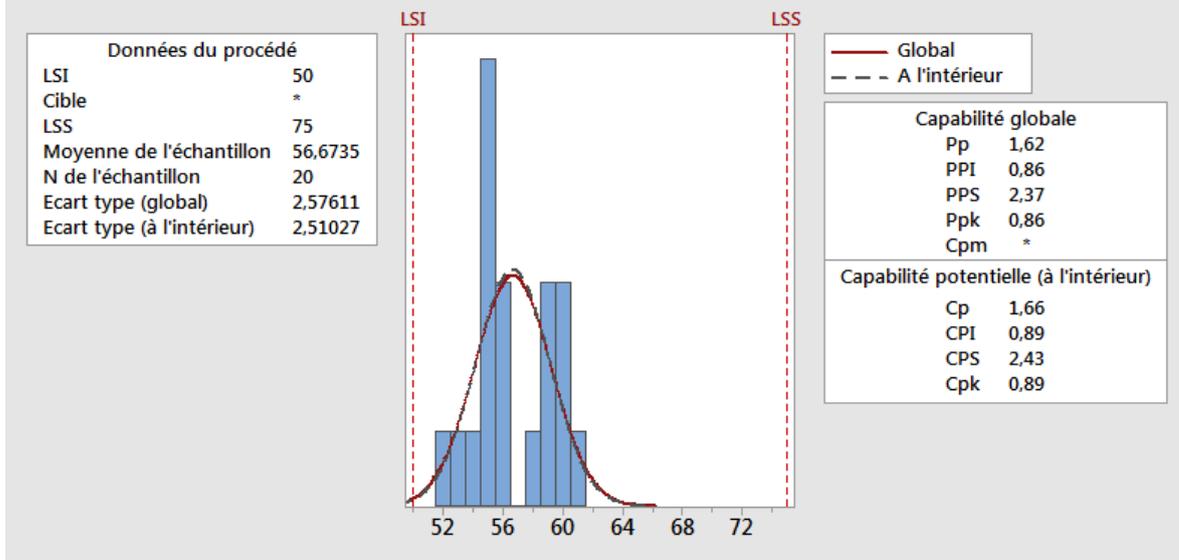


Figure 3.5 : Rapport de capabilité du procédé du troisième lot