

N° d'ordre...

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE**  
**LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITÉ MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTÉ DES SCIENCES

DÉPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIÈRE

FILIÈRE : CHIMIE

## **Mémoire**

**En vue de l'obtention du diplôme master en sciences de la matière**

**Option : CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Thème

**Étude de stabilité du produit fini DOGREL ®75 MG**

Présenté par : M<sup>lle</sup> FERROUK KATIA

M<sup>lle</sup> DEHL LYNDA

Soutenu publiquement, le 13/07/2022 devant le jury composé de :

<b>Nom et prénom</b>	<b>Grade</b>	<b>Affiliation</b>	<b>Qualité</b>
M <sup>me</sup> Belmahdi Lila	<b>MAA</b>	UMMTO	<b>Présidente</b>
M <sup>me</sup> khiar chahinez	<b>MCB</b>	UMMTO	<b>Examinatrice</b>
M <sup>me</sup> khelif Meriem sana	<b>MCB</b>	UMMTO	<b>Examinatrice</b>
M <sup>me</sup> Idris Imane	<b>MCB</b>	UMMTO	<b>Promotrice</b>



# Remerciements



On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.


Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mme **IDRIS IMANE**. On la remercie chaleureusement pour la qualité de son encadrement, pour sa patience, sa rigueur, et sa disponibilité durant la réalisation de notre mémoire.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury **M<sup>me</sup> Belmahdi Lila, M<sup>me</sup> Khiair Chahinez et M<sup>me</sup> Khelif Meriem Sanaa** qui nous ont fait l'honneur de prendre connaissance de ce travail. Ainsi que l'intérêt qu'ils lui ont porté en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leurs propositions.

On tient également à remercier chaleureusement tout le personnel du laboratoire **SAIDAL de ZEMERLI**, pour leur amitié, soutien. Merci pour tous.

Ce mémoire n'aurait jamais pu voir le jour sans le soutien actif des membres de notre famille, surtout nos parents qu'ils nous ont toujours encouragé moralement et matériellement et à qui on tiens à les remercier.

Enfin on tient à exprimer vivement nos remerciements avec une profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à sa réalisation car un projet ne peut pas être le fruit d'une seule personne.



*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie  
ce modeste travail à ceux qui, quels que soient  
les termes embrassés, je n'arriverais jamais à  
leur exprimer mon amour sincère.*

A l'homme, mon précieux offre de dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon  
respect : mon cher père **Mouloud**

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non âmes  
exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable  
mère **Safia**

A mes deux frères **Salim** et **Azzedine** qui m'ont soutenu tout au long de mes années  
d'étude.

A ma grand-mère **YASMINE**, mes oncles et mes tantes. Que Dieu leur donne une  
longue et joyeuse vie.

A tous les cousins, les voisins et les amis que j'ai connu jusqu'à maintenant.

MERCI pour leurs amours et leurs encouragements.

A ma binôme **Katia**, ma douce sœur qui a eu la patience de me supporter durant ce  
mémoire, et qui m'a soutenu et encouragé pendant tous les moments difficiles  
vécus, je t'aime beaucoup ma chérie.

*Lynda*



*C'est avec profonde gratitude et sincères mots  
que je dédie ce modeste travail de fin d'étude  
accompagné d'un profond amour :*

A ma très chère et adorable mère **Fariza** et mon très cher père **Ali** :

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point vous remercier comme il se doit pour tous les sacrifices que vous avez consentis. Votre affection me couvre, votre bienveillance me guide et votre présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles, vous avez toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A mes très chères frères et sœurs **SALEM, MOULOUD, GHILES, ZAHIA, MELISSA** qui m'ont soutenu tout au long de ce travail et mes années d'études.

A ma grand-mère **ZINA**, mes oncles et mes tantes. Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

Et finalement à mes amis surtout **NADIA**, cousins et voisins que j'ai connu jusqu'à maintenant.

MERCI pour leurs amours et leurs encouragements.

Je remercie sincèrement ma très chère binôme **LYNDA**, ma douce sœur pour sa vraie amitié, sa patience de me supporter durant ce mémoire et qui m'a soutenu et encouragé pendant tous les moments difficiles vécus, je t'aime beaucoup ma chérie.

**Katia**

# Table des matières

Introduction.....	2
Présentation du groupe SAIDAL EL HARRACH.....	5

## Partie bibliographique

### Chapitre 1 : Généralités sur « DOGREL 75mg »

1. Les antiplaquettaires (les antiagrégants plaquettaires) .....	9
1.1. Définition .....	9
1.2. Les différents antiagrégants et leurs mécanismes d'action .....	9
2. Dogrel ®comprimé 75mg .....	10
2.1. Présentation du médicament « Dogrel 75mg » .....	10
2.2. Composition .....	10
3. Propriétés du « Principe actif » .....	11
4. Synthèse de clopidogrel.....	13
5. Pharmacocinétique .....	14
6. Pharmacodynamie .....	15

### Chapitre 2 : Étude de stabilité des médicaments

1. Stabilité des médicaments.....	17
• Définition selon l'ICH.....	17
2. Avantages et importance de la stabilité des médicaments.....	17
3. Les différentes réglementations mises en place.....	17
3.1. Selon l'ICH.....	17
3.1.1. Guidelines de l'ICH.....	17
3.1.2. Normes ICH concernant la stabilité .....	18
3.2.Selon le guide de stabilité de l'OMS .....	18
4. Les zones climatiques .....	19
5. Objectifs des études de stabilité .....	20
5.1. Sur le principe actif.....	20
5.2. Sur le produit fini .....	20

## Table des matières

6. Conditions pour lesquelles des études de stabilité sont exigées .....	21
6.1. Cas du principe actif .....	21
6.2. Cas du produit fini .....	21
7. Différents types de stabilité .....	21
7.1. Stabilité chimique.....	21
7.2. Stabilité physique .....	21
7.3. Stabilité microbiologique .....	22
8. Les types d'études de stabilité .....	22
8.1. Étude dans les conditions de stress .....	22
8.1.1. Étude physico-chimique .....	22
8.1.2. Étude de photosensibilité .....	23
8.2. Étude en temps réel .....	23
8.3. Étude en temps accélérée .....	23
8.4. Étude en temps intermédiaire .....	23
9. Date de péremption .....	24
10. Dégradation du médicaments .....	25
11. Les facteurs influençant la stabilité des médicaments .....	25
11.1. Facteurs extrinsèques .....	26
a. Température.....	26
b. Humidité .....	26
c. Lumière .....	26
11.2. Facteurs intrinsèques.....	26
a. PH.....	26
b. Interaction PA-excipient .....	26
c. Interaction entre la forme pharmaceutique et son conditionnement ou dispositif .....	26
d. Chiralité.....	27
e. Polymorphisme .....	27
12. Dossier de stabilité.....	27

### Partie pratique

#### Chapitre 3 : Matériels et méthodes

1. Matériels .....	31
--------------------	----

# Table des matières

1.1. Appareillages et équipements .....	31
1.2. Verrerie .....	31
2. Méthodes .....	31
2.1. Stockage des lots de produits .....	31
2.1.1. Les enceintes climatiques .....	31
2.1.2. Les études réalisées .....	32
2.2. Test pharmacotechnie .....	33
2.2.1. Aspect .....	33
2.2.2. Masse moyenne .....	33
2.3. Test analytique .....	33
2.3.1. Dosage du principe actif par HPLC .....	34
2.3.1.1. Chromatographie en phase liquide à haute performance HPLC.....	34
2.3.1.2. Conditions opératoires.....	34
2.3.1.3. Mode opératoire.....	34
a. Préparation de la solution tampon .....	35
b. Préparation de la phase mobile .....	35
c. Préparation de la solution standard.....	35
d. Préparation de la solution Essai .....	35
2.3.1.4. Procédure.....	35
2.3.1.5. Conformité du système.....	35
2.3.2. Test de dissolution .....	36
2.3.2.1. Dissolution .....	36
2.3.2.2. Spectrophotomètre UV-Visible .....	37
2.3.2.3. Conditions opératoires.....	37
2.3.2.4. Mode opératoire.....	37
a. Préparation du tampon .....	37
b. Préparation de la solution standard mère .....	38
c. Préparation de la solution standard .....	38
d. Préparation de la solution Essai .....	38
2.3.2.5. Procédure.....	38
2.3.2.6. Conformité du système.....	39
2.3.3. Substances apparentées .....	39
2.3.3.1. Mode opératoire .....	39
a. Préparation de la solution tampon .....	39

## Table des matières

b. Préparation de la phase mobile .....	39
c. Préparation de la solution standard .....	40
d. Préparation de la solution Essai.....	40
e. Préparation de la solution du placebo .....	40
2.3.3.2.Procédure.....	40
2.3.3.3.Conditions opératoires.....	40
2.3.3.4.Conformité du système.....	41

### Chapitre 4 : Résultats et discussion

1. Test pharmacotechnie.....	43
1.1.Aspect .....	43
1.2. Masse moyenne .....	43
2. Test analytique .....	45
2.1.Dosage du principe actif par HPLC .....	45
2.1.1. Solution essai .....	45
2.1.2. Solution standard.....	46
2.2. Test de dissolution .....	48
3. Substances apparentés .....	53
Conclusion .....	58

Références bibliographiques

Glossaire

Annexe

Résumé

Abstract

## Liste des abréviations

**ICH** : Conseil international d'harmonisation

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**PA** : Principe actif

**Pf** : Produit fini

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**MCV** : Maladies cardio-vasculaires

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.

**ADP** : Adénosine di phosphate

**PH** : Potentiel Hydrogène

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**HIC** : Hypertension intracrânienne

**CP** : Comprimé

**P2Y12** : Protéine

**HR** : Humidité relative

**T°** : Température

**T** : Temps

**ANWITA** : Nom du fournisseur

**DO** : Densité optique

**WS** : Working standard

## Liste des unités

**mg** : Milligramme

**g/mol** : Gramme par mole

**Pka** : Constante d'équilibre

**°C** : Degré Celsius

**Cmax** : Concentration maximale

**ng/ml** : Nanogramme par millilitre

**mcg/ml** : Microgramme par millilitre

**mn** : Minute

**tr/ mn** : Tour par minute

**nm** : Nanomètre

**cm** : Centimètre

**ml** : Millilitre

**M** : Mole

**g/l** : Gramme par litre

**µm** : Micromètre

**g** : Gramme

**mm** : Millimètre

**ml/min** : Millimètre par minute

**Q%** : Pourcentage de dissolution

**Imp**: Impureté

**Tr** : Temps de rétention

**mAU** : Milli-absorbance-unit

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des excipients du noyau .....	10
Tableau 2 : Caractéristiques des excipients de pelliculage .....	11
Tableau 3 : Descriptif du Dogrel 75 mg .....	12
Tableau 4 : Caractéristiques des différentes zones climatiques .....	19
Tableau 5 : Conditions de stockage des tests de stabilité pour les produits pharmaceutiques..	24
Tableau 6 : Séquences d'injection pour le test de dosage .....	35
Tableau 7 : Séquences d'injection pour le test de dissolution .....	38
Tableau 8 : Séquences d'injections pour les substances apparentées .....	40
Tableau 9 : Masse moyenne des comprimés .....	44
Tableau 10 : Résultats du chromatogramme de la solution essai lot 3 à 25°C, T9.....	46
Tableau 11 : Résultats du chromatogramme de la solution standard du lot 3 à 25°C, T9.....	47
Tableau 12 : Résultats du dosage de tous les lots étudiés.....	47
Tableau 13 : Résultats des absorbances du test de dissolution du lot 3 à 25°C, T9.....	48
Tableau 14 : Résultats du test de dissolution en temps réel à 25°C, 60HR, T9.....	49
Tableau 15 : Résultats du test de dissolution en temps intermédiaire à 30°C, 65HR, T9.....	50
Tableau 16 : Résultats du test de dissolution en temps réel à 25°C, 60HR, T12.....	51
Tableau 17 : Résultats du test de dissolution en temps intermédiaire à 30°C, 65HR, T12.....	52
Tableau 18 : Résultats du spectre des impuretés Dogrel 75mg du lot 1 à 25°C, 60HR, T9 en temps réel.....	54
Tableau 19 : Résultats d'impuretés des lots étudiés en temps réel à T9 et T12.....	54
Tableau 20 : Résultats des spectres des lots étudiés en temps intermédiaires à T9 et T12 ..	55

## Liste des figures

Figure 1 : Structure du clopidogrel.....	11
Figure 2 : Synthèse de clopidogrel.....	13
Figure 3 : Métabolisme du clopidogrel .....	14
Figure4 : pharmacodynamie du clopidogrel.....	15
Figure 5 : Réaction d'hydrolyse du clopidogrel.....	25
Figure 6 : Photo des chambres climatiques « Binder » .....	32
Figure 7 : Photo de la balance de précision SHIMADZU AVW 220D .....	33
Figure 8 : Photo représentant l'appareil HPLC SHIMADZU .....	34
Figure 9 : Photo du « dissolutest » PTWS 820D .....	36
Figure 10 : Photo du spectromètre d'UV-Visible PERKIN ELMER.....	37
Figure 11 : Photos des 2 faces du médicaments DOGREL 75mg.....	43
Figure 12 : Histogramme de la masse moyenne.....	45
Figure 13 : Chromatogramme de la solution essai du lot3 à 25°C, T9 .....	46
Figure 14 : Chromatogramme de la solution standard du lot3 à 25°C, T9.....	46
Figure 15 : Histogramme du pourcentage de dosage des lots étudiés en temps réel et intermédiaire à T9 et T12.....	48
Figure 16 : Graphe regroupant les résultats de pourcentage de dissolution.....	53
Figure 17 : Chromatogramme de « Dogrel 75mg » « lot1, 25°C, T9 » .....	53
Figure 18 : Diagramme de la somme des impuretés de chaque lot étudié en temps réel à T9 et T12 .....	55
Figure 19 : Diagramme de la somme des impuretés de chaque lot étudié en temps intermédiaire à T9 et T12.....	56

## Liste des annexes

**Annexe 01** Étude de stabilité pendant le cycle de vie du médicament

**Annexe 02** Principe de l'HPLC

**Annexe 03** Principe du spectrophotomètre UV-Visible



# *Introduction Générale*

## Introduction Générale

L'industrie pharmaceutique est responsable du développement, de la production et de la vente de produits pharmaceutiques et d'autres médicaments. Par conséquent, son importance en tant que secteur mondial est incontestable. Toutes les particularités et l'unicité des produits de santé se dégagent de trois propriétés : la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits. [1]

Les produits proposés aux patients et aux professionnels de santé sont nombreux et variés. C'est ainsi que l'industrie pharmaceutique emploie une pléthore de règles et de directives qui permettent de structurer et de cadrer toutes les activités autour des médicaments avant sa mise sur le marché.

Avant la commercialisation de ces médicaments plusieurs études doivent être menées pour assurer la sécurité des consommateurs. L'une d'elle concerne l'étude de la stabilité, une étape clef qui garantit la qualité du médicament dans le temps.

Les résultats des études de stabilité sont des informations précieuses qui mettent en évidence l'évolution et le comportement du produit médicamenteux au cours de l'étude en détectant tout problème lié à un changement de propriétés dans son conditionnement final. Ils permettent ainsi d'établir les conditions de stockage et la durée de validité du produit dans son conditionnement commercial.

C'est dans cet optique, que le but de notre travail a été effectué au laboratoire « SAIDAL » un leader dans la production de produits pharmaceutiques en Algérie est d'étudier la stabilité de l'un de leurs produits qui est « **DOGREL 75mg** » un antiagrégant dont le principe actif est le « **CLOPIDOGREL** ».

Que serai le résultat des études de longue durée et intermédiaire sur notre produit en le soumettant à des conditions de températures et d'humidité précises élaborées par la conférence internationale d'harmonisation « ICH » ?

En effet ce manuscrit est divisé en deux parties, La première est une partie bibliographique dans laquelle on retrouve, des généralités sur le médicament « **DOGREL 75mg** », ainsi que la stabilité des médicaments.

La seconde est une partie expérimentale qui consiste à suivre, tester la stabilité de notre produit fini « **DOGREL 75mg** » dans les conditions réelles et intermédiaires avec des analyses et essais pharmacotechniques et analytiques, suivi par une discussion des résultats obtenues et clôturé par une conclusion.



*Présentation de  
l'organisme*

## Présentation de l'organisme SAIDAL

**SAIDAL** est le premier laboratoire pharmaceutique en Algérie à fabriquer des médicaments génériques. Fondé en 1982 pour répondre au besoin d'établir une industrie pharmaceutique locale qui garantirait l'approvisionnement en médicaments et améliorerait l'accès des citoyens aux soins, et est aujourd'hui organisé comme un groupe industriel spécialisé dans le développement, la production et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain.

Le contrôle qualité est au cœur de chaque étape du cycle de vie du médicament. Qu'il s'agisse de développement, de production ou de distribution, tous les processus sont réalisés dans le respect des exigences réglementaires et des référentiels applicables à l'industrie pharmaceutique, dans le respect des normes et des procédures de contrôle.

Elle est constituée de :

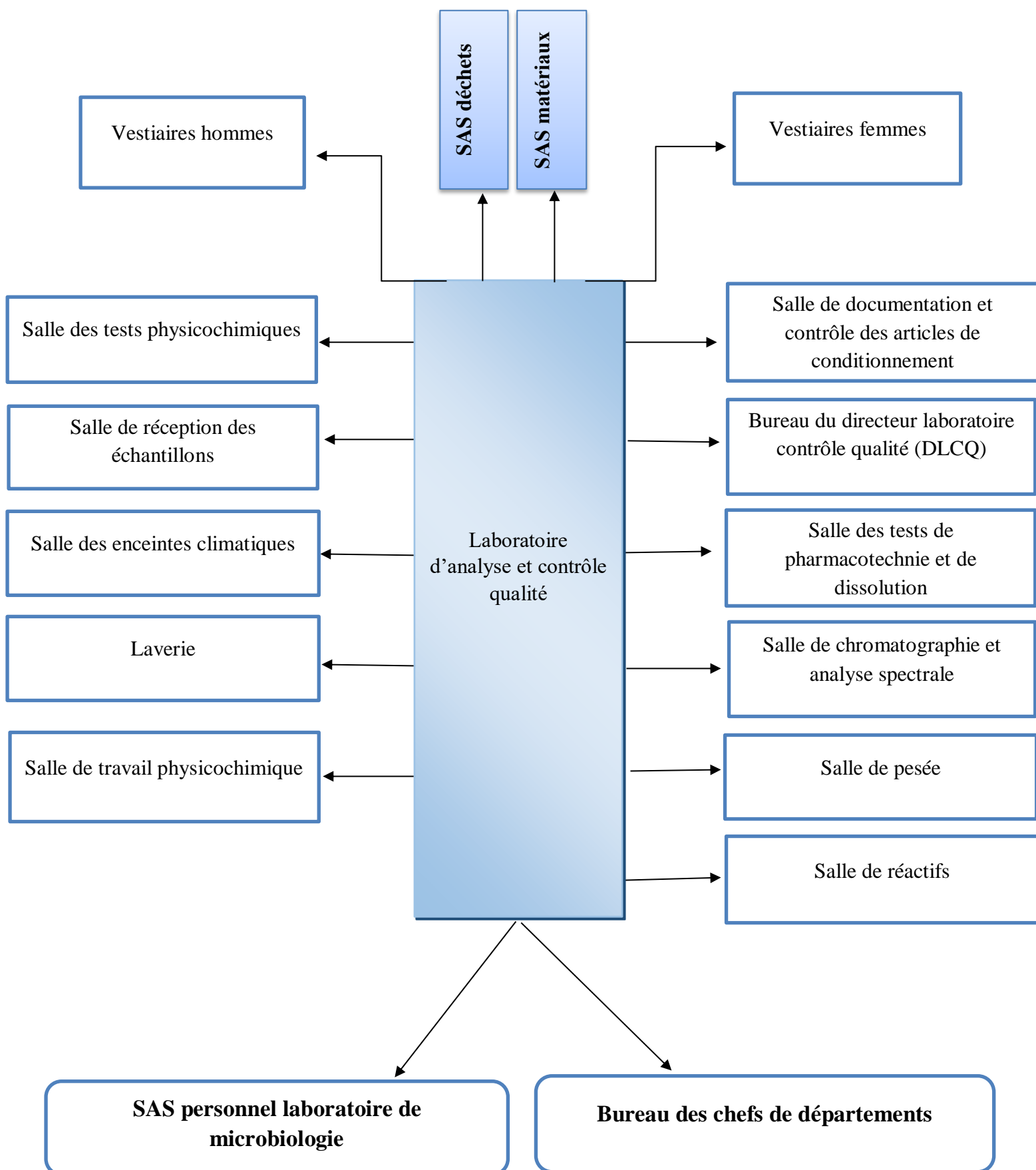
- ❖ De 8 unités de production : **Médéa, El Harrach, Gué de Constantine, Cherchell, Dar El Beida, Constantine, Annaba, Zemirli**

L'unité de production **Zemirli** est située dans la zone industrielle Route de **Baraki El Harrach-Alger**. Elle est spécialisée dans la production de formes sèches (**comprimés et gélules**) dispose d'une capacité de production annuelle de **70 millions** d'unité de vente. Leurs premiers lots de validation au niveau du site ont été lancés le dimanche **04 mars 2018**.

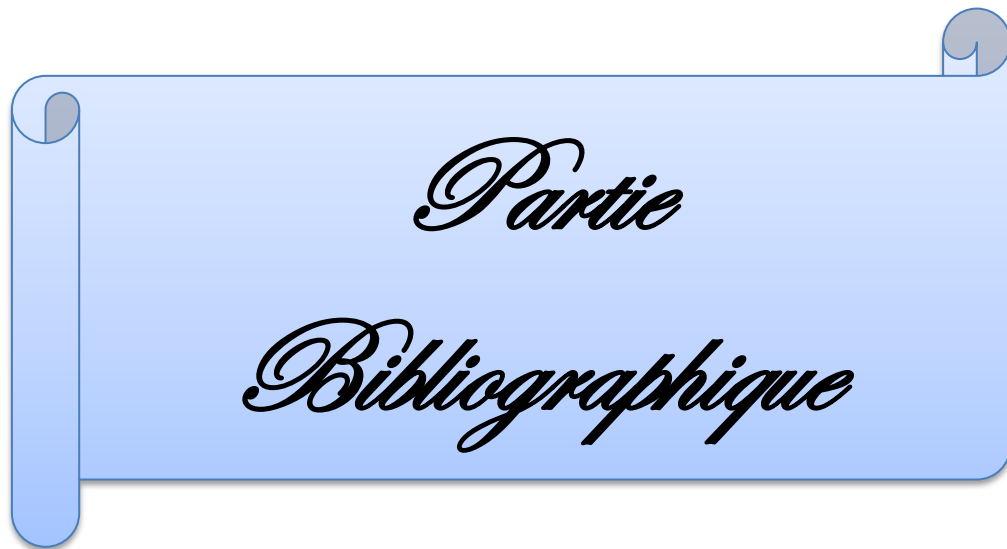


## Présentation de l'organisme SAIDAL

Le laboratoire de contrôle qualité où on a effectué notre stage comprend plusieurs espaces regroupés sous forme d'organigramme. Ce dernier est représenté ci-dessous :



## Partie Bibliographique



Chapitre 1:

Généralités sur  
« Degrel 75 mg »

## Chapitre 1 : Généralités sur « Dogrel 75 mg »

Au cours des dernières décennies l'une des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde sont les « maladies cardiovasculaires (MCV) », le nombre de décès liés à ces maladies a augmenté de 12.5% en 25 ans (1990-2015) représentant environ un tiers de tous les décès dans le monde. [3]

Chez les patients atteints de MCV, l'activation plaquettaire est déclenchée par un endothélium vasculaire endommagé ou dysfonctionnel, entraînant une agrégation plaquettaire et la formation subséquente d'événements thrombotiques et ischémiques pathologiques. [4]

Le pilier du traitement de ces maladies est la « thérapie antiplaquettaire ». Parmi ces traitements on trouve le « clopidogrel ». [4]

### **1. Les antiplaquettaires (les antiagrégants plaquettaires) :**

#### **1.1. Définition :**

Les agents antiplaquettaires sont des médicaments conçus pour prévenir la formation de caillots sanguins. Ils agissent en empêchant les plaquettes, qui font partie de la cause de la coagulation du sang, de s'agglutiner et de former un caillot. [5]

#### **1.2. Les différents antiagrégants et leurs mécanismes d'action :**

Parmi les antiagrégants on trouve deux types qui diffèrent selon leurs mécanismes d'action :

- Les antiagrégants inhibiteurs de la cyclo-oxygénase plaquettaire dont l'ASPIRINE et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissent sur la cyclo-oxygénase qui inhibe la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> et provoque ainsi l'arrêt de l'agrégation plaquettaire. [6]
- Les antiagrégants plaquettaires inhibiteurs de l'adénosine diphosphate (ADP) : CLOPIDOGREL et TICLOPIDINE. [6]

Parmi les génériques du CLIPIDOGREL le « DOGREL 75mg » ; un médicament importé sous forme d'un produit pré-mixé de l'Inde qui est ensuite fabriqué dans l'unité de production de SAIDAL EL HARRACH, ZEMIRLI.

### **2. Dogrel comprimé 75mg :**

#### **2.1. Présentation du médicament « Dogrel 75 mg » :**

- **Forme et présentation :** comprimé pelliculé à 75 mg, boîte de 30.
- **Couleur et aspect :** rose et rond et pelliculé.
- **Classe pharmaco-thérapeutique :** appartient à la classe des antiagrégants plaquettaires.

## Chapitre 1 : Généralités sur « Dogrel 75 mg »

### 2.2. Composition [8] :

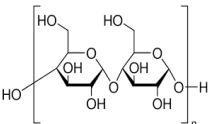
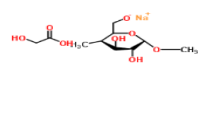
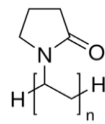
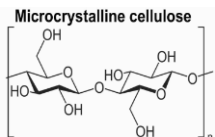
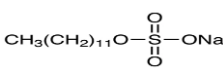

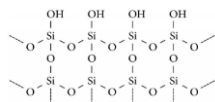
➤ **PA :** clopidogrel (sous forme de bisulfate de clopidogrel75)

➤ **Excipient :**

#### a. Noyau

Le tableau suivant représente les différents excipients qui se trouve dans le noyau du médicament « Dogrel 75mg ».

**Tableau 1 :** Caractéristiques des excipients du noyau. [8]

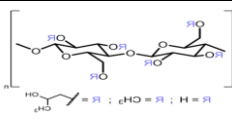
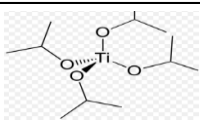
Excipient	Rôle	structure
Amidon de maïs	<b>Diluant Liant</b>	
Carboxyméthyl amidon sodique	<b>Désagrégeant rapide</b>	
Povidone K30	<b>Liant</b>	
Cellulose microcristalline 102	<b>Liant adjuvant délitant stabilisant</b>	
Lauryl sulfate de sodium	<b>Lubrifiant</b>	
Stéarate de magnésium	<b>Lubrifiant</b>	
Silice colloïdale	<b>Désintégrant</b>	

#### b. Pelliculage :

Les différents excipients de pelliculage du médicament « Dogrel 75mg » sont présent dans le tableau 2.

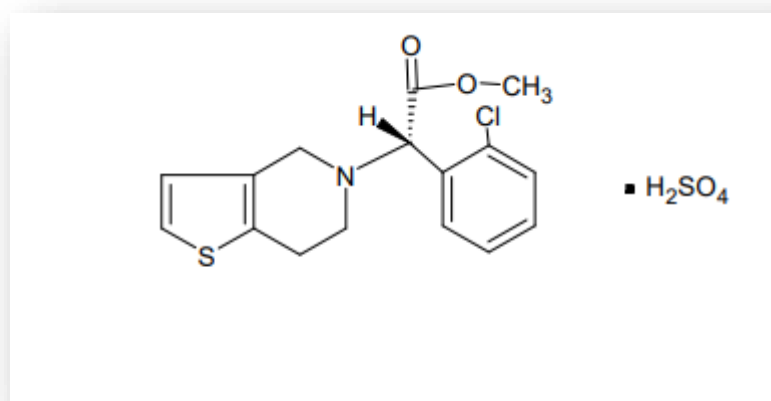
## Chapitre 1 : Généralités sur « Dogrel 75 mg »

**Tableau 2 :** Caractéristiques des excipients de pellicule. [8]

Excipient	Rôle	structure
Hypromellose	<b>Agent de libération retardée</b>	
Dioxyde de titane	<b>Opacifiant</b>	
Macrogol	<b>Laxatif osmotique</b>	$\text{HO} \left[ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{O} \right]_n \text{H}$
Oxyde de fer rouge Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<b>Colorant alimentaire</b>	$\text{O}=\text{Fe}-\text{O}-\text{Fe}=\text{O}$

### 3. Propriétés du « Principe actif » [9] :

- **Dénomination commune :** bisulfate de clopidogrel.
- **Nom chimique:** sulfate (1:1) de (S) $\alpha$ -(2-chlorophényl) -6,7-dihydrothiéno[3,2-c]pyridine-5(4H)acétate de méthyle
- **Formule moléculaire:** C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>Cl NO<sub>2</sub> S•H<sub>2</sub> SO<sub>4</sub>
- **Formule développée :**



**Figure 1:** structure du clopidogrel

- **Masse moléculaire :** 419,9 g/mol
- **Aspect :** Le bisulfate de clopidogrel est une poudre de couleur blanche à blanc cassé.
- **Solubilité :** Le bisulfate de clopidogrel est pratiquement insoluble dans l'eau à pH neutre, mais facilement soluble dans l'eau à pH 1. Il est facilement soluble dans le méthanol,

## Chapitre 1 : Généralités sur « Dogrel 75 mg »

assez soluble dans le chlorure de méthylène et il est pratiquement insoluble dans l'éther éthylique.

- **Pouvoir rotatoire** : +56 degrés environ
- **pKa** : 4,55
- **Point de fusion** : 184 °C.

Le tableau suivant présente le descriptif du **Dogrel 75mg [8]** :

**Tableau 3 :** Descriptif du DOGREL 75mg

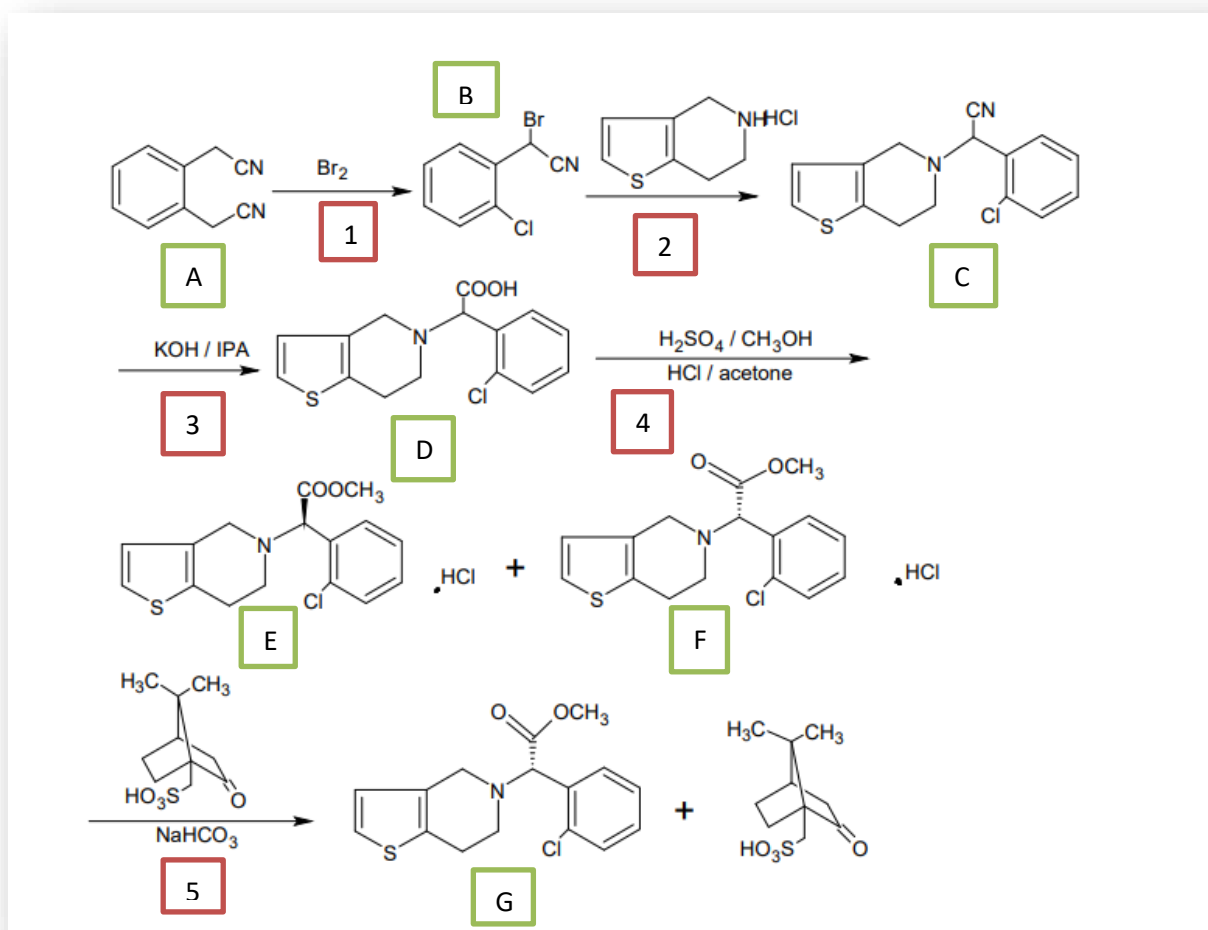
	<b>Description</b>
Indications thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Infarctus du myocarde.</li><li>➤ Accident vasculaire cérébrale (AVC) ou maladie artérielle périphérique établie.</li><li>➤ Syndrome coronarien aigu.</li></ul>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Hypersensibilité à ce médicament ou l'un des composants du produit ou du contenant.</li><li>➤ Hémorragie active telle que l'ulcère gastroduodéal ou l'hémorragie intracrânienne (HIC).</li><li>➤ Atteinte hépatique grave ou ictère cholestatique.</li><li>➤ Utilisation du répaglinide.</li></ul>
Posologie	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 1 cp de dogrel 75mg par jour en une seule prise.</li></ul>
Mode et voie d'administration	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Voie Orale.</li><li>➤ A prendre pendant ou en dehors des repas tous les jours au même moment de la journée.</li></ul>
Mise en garde et précautions	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Troubles hémorragiques et hématologique.</li><li>➤ Présence d'un caillot dans une artère de votre cerveau survenu dans les 7 derniers jours.</li><li>➤ Maladie du foie ou des reins.</li></ul>
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Fièvre.</li><li>➤ Signes d'infections ou fatigue.</li><li>➤ Atteinte du foie.</li><li>➤ Gonflement de la bouche ou affection de la peau.</li><li>➤ Diarrhée, vertiges, céphalée, vomissement...</li></ul>

## Chapitre 1 : Généralités sur « Clopidogrel 75 mg »

### 4. Synthèse du clopidogrel :

La synthèse du clopidogrel a été réalisée en 5 étapes avec un rendement globale de 16%, et schématisé dans la figure 2.

La première étape consiste une **bromation** de cyanure de 2-chlorobenzyl, suivi d'une **Condensation** de 2-bromo-2-(3-chlorophényl) acétonitrile (B) pour obtenir l'intermédiaire « 2-(2-chlorophényl) -2-(6,7-dihydro-4H-thiéno[3,2-c] » (C) ce dernier subit une **hydrolyse** puis une **estérification** pour mener aux composés : (R) $\alpha$ -(2-chlorophényl) -6,7-dihydrothiéno[3,2-c] pyridine-5(4H) acétate de méthyle (E) et (S) $\alpha$ -(2-chlorophényl) -6,7-dihydrothiéno[3,2-c] pyridine-5(4H) acétate de méthyle (F) enfin une **résolution** en présence de l'acide camphorsulfonique (5) pour obtenir le : (S) $\alpha$ -(2-chlorophényl) -6,7-dihydrothiéno[3,2-c] pyridine-5(4H) acétate de méthyle « CLOPIDOGREL ». [10]



**Figure 2** : Synthèse de clopidogrel [10]

## Chapitre 1 : Généralités sur « Dogrel 75 mg »

### 5. Pharmacocinétique :

Les principaux paramètres pharmacocinétiques sont [9] :

#### a. Absorption :

- La concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) moyenne du clopidogrel qui est d'environ 2,2 à 2,5 ng/ml après l'administration orale d'une dose unique de 75 mg.
- Elle est atteinte dans les 45 minutes suivant la prise du médicament.

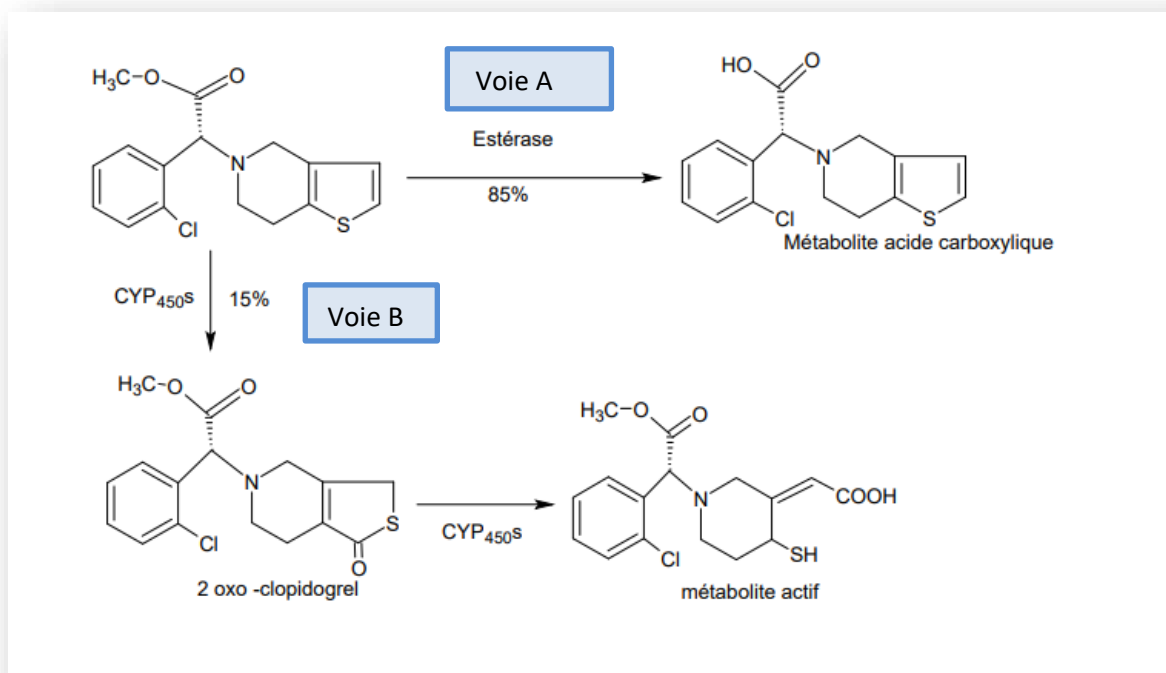
#### b. Distribution :

- Le clopidogrel et son principal métabolite circulant inactif se lient de manière réversible aux protéines plasmatiques humaines à 98% et à 94% respectivement.

#### c. Métabolisme :

Le clopidogrel subit un important métabolisme hépatique. Il est métabolisé selon deux principales voies métaboliques schématisées dans la figure 3 :

- En un dérivé acide carboxylique inactif par hydrolyse. (Voie A)
- En un métabolite intermédiaire, le 2-oxo-clopidogrel qui entraîne la formation du métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel. Le métabolite actif thiol, se lie rapidement et irréversiblement aux récepteurs plaquettaire, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire. (Voie B)



**Figure 3 :** Métabolisme du clopidogrel. [11]

## Chapitre 1 : Généralités sur « Dogrel 75 mg »

### d. Élimination :

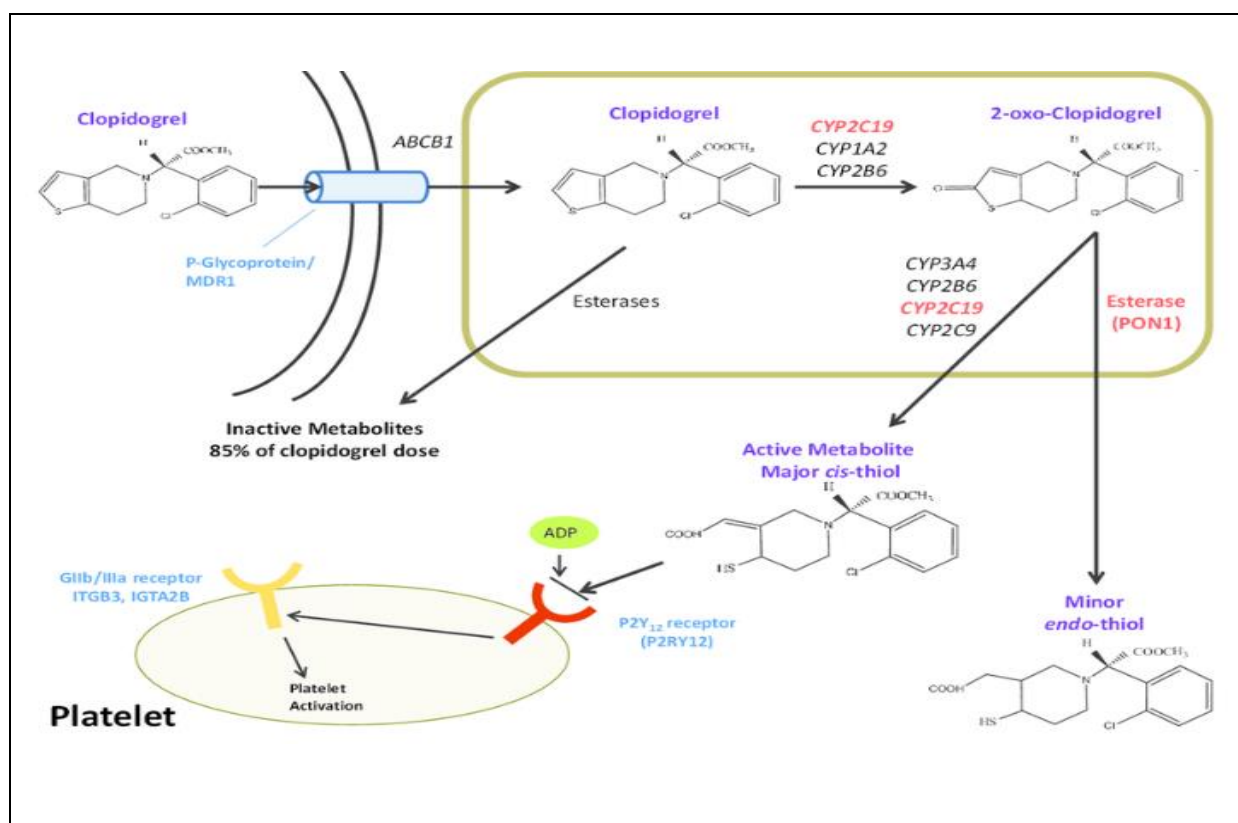
- Dans les 5 jours suivants l'administration de la dose environ 50 % du produit est excrété dans l'urine et environ 46 % dans les selles.
- La demi-vie du clopidogrel est d'environ 6 heures.
- La demi-vie du métabolite inactif est de 8 heures.

### 6. Pharmacodynamie :

Le DOGREL est un antiagrégant qui doit être métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 et qui agit sur la voie d'activation plaquettaire dépendant de l'adénosine diphosphate (ADP), en bloquant le récepteur plaquettaire à l'ADP ou son récepteur purinergique P2Y<sub>12</sub>.

[6]

La pharmacodynamie est illustrée dans la figure 4 :



**Figure 4 :** Pharmacodynamie du clopidogrel [7]

## Chapitre 2 :

« Étude de stabilité des  
médicaments »

## Chapitre 2 : Étude de stabilité des médicaments

L'étude de stabilité est une étape éminente dans l'industrie pharmaceutique afin d'obtenir et maintenir le dossier d'autorisation de la mise sur le marché (AMM).

Dans ce chapitre, nous discutons du concept de stabilité des médicaments selon différentes réglementations, son importance, ses avantages ainsi que son objectif. Puis les différents types de stabilité et les facteurs qui l'influence seront abordés.

### **1. Stabilité des médicaments :**

- **Définition selon l'ICH :**

La stabilité est définie comme l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiées, pendant toute sa durée de validité.

Un médicament est dit stable lorsque ses propriétés essentielles ne changent pas ou change dans des proportions tolérables pendant une période déterminée, à savoir que le médicament doit être conservé dans des conditions appropriés tels que la température, l'humidité et la lumière. [12]

### **2. Avantages et importance de la stabilité des médicaments :**

Les études de stabilité sont importantes pour différentes raisons, l'une des principales étant de préserver la santé du patient et prévoir la dégradation du médicament en produits toxiques. La seconde préoccupation est de protéger la réputation du fabricant en veillant à ce que le produit reste adapté au marché.

Un autre avantage des études de stabilité est qu'elles fournissent une base de données qui peut être utilisée pour sélectionner les formulations appropriées. Elles peuvent déterminer la durée de conservation, les conditions de stockage des nouveaux produits, préparer les documents d'enregistrement pour démontrer la durée de conservation et vérifier qu'aucun changement n'a été introduit dans les formulations ou la fabrication qui pourrait compromettre la stabilité du produit. [13]

### **3. Les différentes réglementations mise en place :**

#### **3.1. Selon l'ICH Q1 :**

##### **3.1.1. Guidelines de l'ICH :**

Il regroupe 4 grandes rubriques [14] :

## Chapitre 2 : Étude de stabilité des médicaments

- ✓ **Q : Qualité " Quality Topics "**
- ✓ **S : Sécurité " Safety Topics "**
- ✓ **E : Efficacité" Efficacy Topics "**
- ✓ **M : Multidisplinaires" Multidisciplinary Topics "**

Les **Guidelines** font office de recommandations que les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de suivre pour le développement ou la fabrication de leurs médicaments. [14]

### **3.1.2. Normes ICH concernant la stabilité :**

L'existence de normes et règles au niveau mondial est primordial pour la mise au point et la production des substances pharmaceutique, qu'il s'agisse de produits d'origine ou générique. [18]

Cet ensemble de normes sont compris dans les consignes de qualité.

- On trouve six lignes directrices [14] :
  - Q1A(R2) : essais de stabilité de nouvelles substances médicamenteuses et nouveaux produits.
  - Q1B : essais de stabilité : essais de photosensibilité de nouvelles substances médicamenteuses et de nouveaux produits.
  - Q1C : essais de stabilité pour les nouvelles formes posologiques.
  - Q1D : conceptions de bracketing et de matricage pour les tests de stabilité de nouvelles substances et produits médicamenteux.
  - Q1E : évaluation des données de stabilité.
  - Q1F : dossier de données de stabilité pour les demandes d'enregistrements dans les zones climatiques **III** et **IV**.

Les études à réaliser lors de la mise sur le marché de nouvelles substances médicamenteuses et nouveaux produits sont détaillées dans le **Q1A(R2)**.

- ✓ Cette ligne directrice fournit des recommandations sur les protocoles de stabilité, y compris la température, l'humidité et la durée de l'essai pour les zones climatiques **I** et **II**. En outre, il prend en compte les exigences relatives aux essais de stabilité dans les zones climatiques **III** et **IV** dans le but de minimiser les différentes conditions de stockage pour la soumission du dossier.

## Chapitre 2 : Étude de stabilité des médicaments

- ✓ Grace à ce guide on peut déterminer la date de péremption ainsi que les conditions de conservation de nouvelles substances médicamenteuses ou produits, qui sont nécessaires pour le dossier d'AMM.

### **3.2. Selon le guide de stabilité de l'OMS :**

De façon parallèle aux travaux de l'ICH sur les études de stabilité, l'OMS rédige également son propre guide « Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical product » (2009). [15]

Les chapitres en commun sont les suivants [15] :

- Description générale
- Sélection des lots étudiés
- Système de conditionnement
- Spécifications appliquées
- Fréquence des tests
- Conditions de stockage
- Engagement de stabilité, évaluation
- Étiquetage
- Étude de stabilité commerciale

### **4. Les zones climatiques :**

Pour faciliter les études de stabilité ainsi que la planification de l'emballage et du stockage, l'OMS et l'ICH identifient 4 zones climatiques présentées dans le tableau 4. [16]

**Tableau 4 : Caractéristiques des différentes zones climatiques**

Zone	Climat	Conditions d'études	
		Température	Humidité relative
I	Tempéré	21°C	45% HR
II	Subtropical et méditerranéen	25°C	60% HR
III	Chaud et sec	30°C	35% HR
IV	Chaud et humide	30°C	70% HR

## Chapitre 2 : Étude de stabilité des médicaments

IVA	Chaud et humide	30°C	65%
IVB	Chaud et très humide	30°C	75%

Chaque zone correspond à des conditions qui doivent être utilisées lors des études de stabilité à long terme. [15]

Selon l'OMS l'Algérie est classée dans la zone IVA et selon l'ICH elle est classée dans la zone II car l'Algérie est le plus grand pays de l'Afrique, il y existe trois types de climat différents. [17]

### **5. Objectifs des études de stabilité :**

L'objectif des études de stabilité est de souligner comment un produit pharmaceutique ou une substance active se modifie par rapport à la température, l'humidité de l'air, la lumière pendant une période déterminée. [19]

#### **5.1. Sur le Principe actif :**

Les principaux objectifs sont [19] :

- Définir la stabilité intrinsèque de la molécule.
- Identifier les produits de dégradation.
- Établir une cinétique d'apparition des produits de dégradation.
- Mise en place de techniques analytiques pour l'identification et le dosage.
- Déterminer la durée de validité et définir les conditions de stockage.
- Orienter le choix des méthodes de contrôle sur le produit fini.
- Orienter les conditions d'études de stabilité du produit fini.

#### **5.2. Sur le produit fini :**

Les principaux objectifs sont comme suit [19] :

- Identifier les produits de dégradation :
  - Provenant de l'interaction des différents composants de la formule.
  - Provenant du principe actif.
- Établir une cinétique d'apparition des produits de dégradation.
- Mise en place de techniques analytiques pour l'identification et le dosage des produits de dégradation.
- Déterminer la durée de validité du produit.
- Définir les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.

## Chapitre 2 : Étude de stabilité des médicaments

### **6. Conditions pour lesquelles des études de stabilité sont exigées [20] :**

#### **6.1. Cas du principe actif :**

Des études de stabilité sont nécessaire :

- Il est obtenu par un nouveau procédé de synthèse.
- Il y'a eu des modifications au niveau du conditionnement primaire.
- Il est commercialisé sur une nouvelle zone climatique.

#### **6.2. Cas du produit fini :**

L'étude de stabilité est une étape incontournable lorsqu'il s'agit :

- D'un nouveau médicament.
- De la modification qualitative ou quantitative de composition et /ou du conditionnement primaire du PF.
- D'un Changement du site de fabrication et la confirmation de la durée de validité et des conditions de stockage annoncé nécessite une étude également.

[20]

### **7. Différents types de stabilité :**

Il existe 3 types essentiels de stabilité des médicaments, qui sont décrits comme suit :  
**chimique, physique, microbiologique.**

#### **7.1. Stabilité chimique :**

La stabilité chimique d'un médicament est l'absence de toute modification de sa composition et de sa formulation. Des réactions chimiques telles que l'hydrolyse, l'oxydation, la photolyse peuvent causer une dégradation pour les médicaments, ce qui aboutit à une diminution de la concentration d'ingrédients actifs et formation de sous-produits indésirable. [21]

Les formes solides sont plus stables que les formes liquides puisqu'ils subissent une dégradation chimique lente. [21]

#### **7.2. Stabilité physique :**

Le médicament doit garder ses propriétés physiques durant sa durée de validité à savoir : aspect, couleur, dureté, fragilité, taille des particules et les propriétés organoleptiques.

Afin de maintenir l'efficacité et l'innocuité des médicaments cette stabilité doit être assurée. [21]

Ces phénomènes peuvent parfois être mis en évidence par un simple examen visuel.

## Chapitre 2 : Étude de stabilité des médicaments

### **7.3. Stabilité microbiologique :**

La stabilité microbiologique fait référence à la stérilité de la formulation du médicament et l'absence de contamination par des micro-organismes à savoir : l'eau, le personnel, les matières premières ...etc. Divers agents biologiques peuvent être une source possible de contamination en entraînant une instabilité médicamenteuse : des insectes, des bactéries, des algues, des champignons et enzymes hydratants...etc. [21] [22]

Selon l'U.S pharmacopeia 2 autres types de stabilité sont reconnues : [16]

- **Thérapeutique :** L'effet thérapeutique ne change pas.
- **Toxicologique :** Aucune augmentation significative de la toxicité ne se produit.

La dégradation des médicaments peut être attribuée à des facteurs physiques et chimiques. Ils doivent être protégés par des excipients spéciaux ou des emballages primaires tels que des flacons ou des ampoules en verre, qui seront ensuite dans des emballages secondaires constitués de cartons (boîtes). [22]

### **8. Les types d'études de stabilité :**

Afin de donner des informations essentielles concernant la stabilité d'un produit fini lors de sa commercialisation différents types d'études doivent être menées.

#### **8.1. Étude dans des conditions de stress :**

L'étude dans des conditions de stress ou les tests de résistance est la première partie qui est décrite dans le guide ICH Q1A. Elle permet d'étudier le profil de dégradation du PA. Elle dure 3 mois.[23]

En effet, cette étude nous donne l'opportunité de comprendre le comportement du médicament pendant la période d'étude, la stabilité intrinsèque de la molécule, validant ainsi la procédure analytique utilisée.

Ces tests peuvent être effectués sur un seul lot, ils doivent porter sur [23] :

**8.1.1. L'étude physico-chimique :** qui consiste à soumettre les PA à des conditions de :

- Température par intervalle de 10°C : 50/60°C, au-dessus de la température à laquelle les essais de dégradation accélérée sont effectués.
- D'humidité (75% ou plus)
- L'oxydation : analyse à différents pH :

## Chapitre 2 : Étude de stabilité des médicaments

- En milieu Acide : en utilisant l'acide chloridrique (HCl)
- En milieu Alcalin : en utilisant l'hydroxyde de sodium (NaCl)

### Remarque :

————→ Ces tests sont réalisés à l'abri de la lumière. [15]

Les résultats de ces études feront partie des informations fournies aux autorités réglementaires. [24]

#### **8.1.2. L'étude de photosensibilité :**

Le but de cet essai est de vérifier l'impact de la lumière sur le PA et le PF qui est parfaitement décrit dans l'ICH Q1B. Il est réalisé sur un seul lot. [23]

D'après l'ICH Q1B le test de photosensibilité est réalisé dans un premier temps que sur le PA seul, puis dans son conditionnement primaire et enfin dans son emballage final. L'objectif est de démontrer que le PF est correctement protégé contre l'exposition à la lumière. Les tests devraient progresser jusqu'à ce que les résultats démontrent que le produit médicamenteux est adéquatement protégé de l'exposition à la lumière.

#### **8.2. Étude en temps réel :**

Les tests de stabilité utilisés dans cette étude sont effectués afin de permettre une dégradation significative du produit dans les conditions de stockage recommandés. [25]

Pour les études à long terme, la fréquence des tests doit être suffisante pour établir le profil de la stabilité du produit, elles se font sur 24 mois, au cours de la première année elle se fait tous les 3 mois et tous les 6 mois au cours de la deuxième année sur des échantillons prélevés sur les 3 premiers lots. [24]

#### **8.3. Étude en temps accélérée :**

C'est une étude élaborée pour accélérer la vitesse de dégradation du produit dans les conditions de stockage accéléré.

L'étude est réalisée minimum sur les 3 points (0,3 et 6 mois). [24]

#### **8.4. Étude en temps intermédiaire :**

Les études intermédiaires sont réalisées dans le but d'offrir une marge de sécurité. [15]

Cette étude se fait sur 12 mois (0,6 ,9 et 12 mois). [24]

## Chapitre 2 : Étude de stabilité des médicaments

Le tableau 5 résume les conditions de stockage des tests de stabilité pour les produits pharmaceutiques :

**Tableau 5** : Conditions de stockage des tests de stabilité pour les produits pharmaceutiques. [25]

Condition de stockage Prévu	Méthode de test de stabilité	Tests ICH température et humidité (période en mois)	Test WHO température et humidité (période en mois)
Température ambiante	<i>Long terme</i>	25±2°C/60±5% RH (12)	25±2°C/60±5% RH ou 30±2°C/65±5% RH 30±2°C/75±5% RH (12)
	Intermédiaire	30±2°C/65±5% RH (6)	30±2°C/65±5% RH (6)
	Accélérée	40±2°C/75±5% RH (6)	40±2°C/75±5% RH (6)
Réfrigéré	Long terme	5°C/ambiante (12)	5±3°C
	Accélérée	25±2°C/60±5% RH (6)	25±2°C/60±5% RH Ou 30±2°C/65±5% RH
Congelé	<i>Long terme</i>	-20°C/ambiante (12)	-20°C±5°C

### Remarque :

Pour la soumission d'un dossier de notre produit qui est un nouveau générique fabriqué en Algérie qui appartient à la zone 2 et 4, les données de stabilité à fournir sont six mois à 40°C et 75%HR et douze mois à 30°C et 65%HR et/ou à 25°C et 60%HR. [15]

Lors de l'étude d'un nouveau principe actif ces différentes études sont réalisées simultanément. [15]

### 9. Date de péremption :

Selon l'ICH il est obligatoire que chaque médicament doit porter sur son emballage une étiquette ou figure la mention de la date de péremption.

## Chapitre 2 : Étude de stabilité des médicaments

Chaque médicament est caractérisé par une date de péremption qui est définie comme une période durant laquelle le médicament restera stable dans les conditions de stockage recommandés, dans le cas contraire on peut s'attendre à ce que le produit se dégrade. [25]

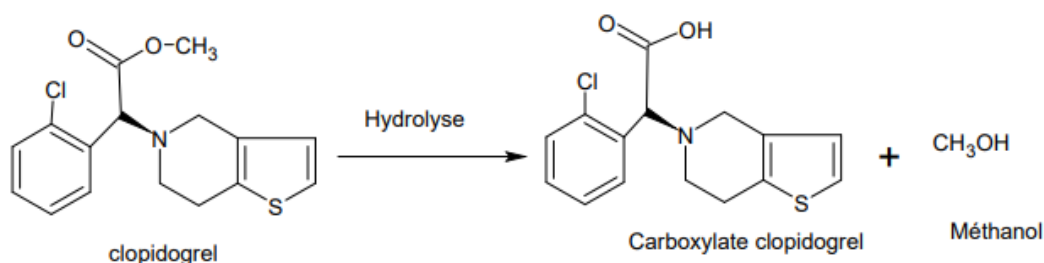
### **10. Dégradation du médicament :**

La dégradation des médicaments au cours du temps correspond à une perte de stabilité du principe actif et/ou des excipients. [26]

Elle est fonction des caractéristiques physico-chimiques des constituants et des conditions de conservation. [26]

Les principaux processus de dégradation des médicaments sont [26] :

- **Hydrolyse** : dégradation par l'eau ou l'humidité



**Figure 5 :** Réaction d'hydrolyse du clopidogrel. [27]

- **Oxydation** : dégradation par l'oxygène
- **Photo dégradation** : dégradation à la lumière du soleil
- **Contamination bactérienne.** [12]

Afin de protéger les médicaments sensibles des adjuvants sont additionnés et des conditions de conservation précises sont déterminés. [26]

### **11. Les facteurs influençant la stabilité des médicaments :**

Chaque ingrédient, qu'il soit thérapeutiquement actif ou pharmaceutiquement nécessaire, peut affecter la stabilité des substances médicamenteuses et des formes posologiques. [16]

Les principaux facteurs environnementaux qui peuvent réduire la stabilité sont divisés en deux types [16] :

## Chapitre 2 : Étude de stabilité des médicaments

### **11.1. Facteurs extrinsèques :**

#### a) La température :

➤ Son augmentation entraîne une accélération des réactions d'oxydation, d'hydrolyse et de réduction conduisant à la dégradation de la substance médicamenteuse. [16]

➤ Sa diminution peut provoquer une viscosité extrême et une sursaturation. [16]

➤ La congélation peut provoquer [16] :

- Une précipitation du PA
- La formation de cristaux ce qui induit une perte de la qualité
- Des états polymorphes.

#### b) L'humidité :

La présence d'humidité favorise les réactions d'hydrolyse. [28]

Les formes solides sont les formes les plus exposés à l'influence d'humidité. [28]

#### c) Lumière :

La lumière est un paramètre susceptible de provoquer une instabilité chimique des molécules photosensibles. Si des mesures préventives sont mises en place lors de la fabrication (choix d'un article de conditionnement adapté) il sera important de vérifier qu'elles sont maintenues dans le temps. [29]

### **11.2. Facteurs intrinsèques :**

#### a) PH :

La variation du PH accélère ou ralentit la dégradation de nombreux médicaments. Il est possible qu'un changement de PH en une unité puisse diminuer la stabilité des médicaments d'un facteur de 10 ou plus. [16]

#### b) Interaction PA-excipient :

Une interaction peut avoir lieu entre un principe actif et les excipients ou entre les excipients eux-mêmes dans un même produit. [30]

#### c) Interaction entre la forme pharmaceutique et son conditionnement ou dispositif :

Les interactions entre le contenu et le contenant aboutissent à une diminution de la concentration du PA lors de son administration ou de sa conservation, cette diminution est due à l'adsorption et l'absorption qui s'agissent de la fixation plus au moins importante du PA sur les matériaux ou bien à une migration d'un matériau dans la substance médicamenteuse. [31]

## Chapitre 2 : Étude de stabilité des médicaments

### d) Chiralité :

Lors de la fabrication d'un médicament, des interactions entre la substance active et les autres composants : excipients, impuretés du PA, solvants... Peuvent surgir et qui peuvent entraîner la conversion d'un énantiomère à un autre et formation d'un diastéréo-isomère qui peut être : **inactifs, moins actif, toxique** ou bien **possède une autre activité que celle désiré**. [17]

### e) Polymorphisme :

C'est l'aptitude d'une molécule organique ou inorganique à exister à l'état solide sous différentes formes cristallines et qui peuvent présentés des propriétés physiques et chimiques très éloignés, telles que [32] :

- La stabilité
- La conductivité
- La densité
- La solubilité
- La température de fusion
- La température de sublimation
- La cinétique de dissolution.

## **12. Dossier de stabilité :**

Ce dossier est établi pour chaque produit et inclut dans le dossier d'AMM et il comprend [33] :

- Le nom du produit
- Le numéro de lot
- La date de fabrication
- La date de mise en stabilité
- La date de péremption
- La durée de mise en étude
- Référence du mode opératoire de préparation
- Raison de la mise en stabilité
- Taille du lot
- Le conditionnement
- Les conditions de stockage



*Partie Pratique*

## Chapitre 3 :

« Matériels et méthodes »

## Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

Le présent travail ayant pour objet, l'étude de stabilité du produit fini « Dogrel 75mg » par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition et les méthode interne (ANWITA) et aux spécifications internes du laboratoire.

La partie expérimentale a été réalisée au niveau de l'unité SAIDAL EL HARRACH ZEMIRLI au sein de leur laboratoire de contrôle qualité physico-chimique.

### **1. Matériels :**

#### **1.1. Appareillages et équipements :**

- Balance de précision : « **SHIMADZU AUW 220D** »
- Enceintes climatiques : « **Binder** »
- Bain ultrason : « **Ovan** »
- Agitateur.
- PH-mètre
- Spectromètre UV-visible : « **PERKIN ELMER** »
- Dissolutest a palette : « **PTWS 820D** »
- HPLC : « **Prominence-í Lc-2030C 3D plus HPLC SHIMADZU** »

#### **1.2. Verrerie :**

- Fioles jaugées 1000ml - 200ml – 100ml -50ml – 10ml
- Filtre à seringue de 0.45 µm
- Pipette
- Mortier et pilon
- Bécher

### **2. Méthodes :**

Les tests de stabilité fournissent des données sur l'évolution de la qualité du médicament dans le temps et sous l'influence de divers facteurs (température et humidité), en fonction de la législation du pays concerné.

#### **2.1. Stockage des lots de produits :**

On soumet 3 lots de produits dans 2 enceintes climatiques différentes à température et humidité relative contrôlée pendant un temps déterminé.

## Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

### 2.1.1. Les enceintes climatiques :

Une enceinte climatique est un espace clos dans lequel deux paramètres environnementaux sont contrôlés : la température et l'humidité de l'air. [15]

Elles sont conformes aux directives de l'ICH afin de reproduire de manière fiable les conditions climatiques pour tester les produits pharmaceutiques. Elles nous permettent donc de stocker des échantillons de médicaments pour effectuer des études de stabilité.

Les lots de produit sont entreposés dans des enceintes climatiques de type : « **Binder** »



**Figure 6 :** Photo des chambres climatiques : « **Binder** »

### 2.1.2. Les études réalisées :

- ✓ On réalise deux types d'études de stabilité sur 3 lots du produit final « DOGREL 75mg » :

- En temps réel :

Fréquence de prélèvement : T 09 mois, T12 mois,

Conditions de stockage de l'enceinte T° : (25 ± 2°C) et HR (60 ± 5%)

## Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

### ➤ Temps intermédiaire :

Fréquence de prélèvement : T 09 mois, T12 mois

Conditions de stockage de l'enceinte T° : (30±2°C) et HR (65±5%)

#### Remarque :

Une fois la fréquence de prélèvement est atteinte (T09 ET T12) on effectue les tests suivants : **Aspect, Masse moyenne et dosage par HPLC, dissolution par UV, substances apparentées.**

### 2.2. Test pharmacotechnie :

2.2.1. L'aspect : L'inspection visuelle du produit fini nous permet de déterminer les critères suivants : **forme, couleur, taille.**

- Un contrôle visuel a été fait sur 20 comprimés de « **Dogrel 75mg** » de chaque lot.

Normes : comprimé rond, pelliculé, de couleur rose. [33]

2.2.2. Masse moyenne : Elle assure que, lors du processus de fabrication, la répartition du mélange initial dans l'unité de dosage est suffisamment précise et homogène pour tous les comprimés d'un même lot.

- Peser individuellement 20 comprimés de chaque lot puis déterminer la masse moyenne à l'aide d'une balance de précision illustré dans la figure 7.

Norme : 154.5mg ±11mg    Soit : 143.5mg à 165.5mg. [33]



**Figure 7 :** Photo de la balance de précision SHIMADZU AUV 220D

## Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

### 2.3. Test analytique :

#### 2.3.1. Dosage du principe actif par HPLC :

##### 2.3.1.1. Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) :

C'est une technique de séparation analytique qui permet d'isoler ou de purifier un ou plusieurs composés d'un mélange pour leur identification et leur quantification. (Voir annexe 2)

Le dosage du PA a été réalisé par chromatographie liquide à haute performance (**HPLC**) de type : **Prominence-i Lc-2030C 3D plus HPLC SHIMADZU** présenté dans la figure 8.



**Figure 8 :** Photo représentant l'appareil HPLC SHIMADZU.

##### 2.3.1.2. Conditions opératoires :

- **Colonne :** C18 (25 cm×4.6 mm ; 5µm)
- **Mode :** isocratique
- **Débit :** 1.0 ml/min
- **Longueur d'onde de détection :** 240 nm
- **Volume d'injection :** 25 µl
- **Température de la colonne :** ambiante
- **Temps d'exécution :** 30 min

**2.3.1.3. Mode opératoire :** nous avons préparé les solutions suivantes afin d'identifier et doser le DOGREL dans le Cp :

## Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

### **a. Préparation de la solution tampon :**

Dans une fiole de 1000ml d'eau purifiée dissoudre 2.74 g de phosphate de potassium monobasique puis ajuster le PH à 3.0 avec de l'acide orthophosphorique. La solution obtenue est filtrée avant utilisation.

### **b. Préparation de la phase mobile :**

Prélever 430 ml de la solution tampon dans une fiole de 1000 ml, ajouter 500 ml d'acétonitrile et 70 ml de méthanol puis agiter dans un bain à ultrasons pendant 5 minutes.

### **c. Préparation de la solution standard :**

Dans une fiole de 100 ml introduire une prise d'essais de 50 mg de clopidogrel bisulfates working standard (WS), la dissoudre dans 50 ml de phase mobile, agiter dans un bain à ultrasons pendant 10 min et compléter au trait de jauge avec la phase mobile.

### **d. Préparation de la solutions Essais-1 :**

Broyer 20 comprimés de DORGREL dans un mortier jusqu'à obtention d'une poudre fine, peser une quantité de poudre équivalente à 50mg ; la transférée dans une fiole de 100 ml, ajouter 50 ml de phase mobile, agiter la solution dans un bain à ultrasons pendant 15 min et compléter au trait de jauge avec la phase mobile. Puis filtrer.

#### **2.3.1.4. Procédure :**

Injecter les solutions comme indiqué ci-dessous :

**Tableau 6 :** Séquence d'injection pour le test de dosage

Nom des solutions	Nombre d'injections
Blanc (phase mobile)	02 injections
Solution standard	05 injections
Solution essai-1	01 injection
Solution standard	01 injection

#### **2.3.1.5. Conformité du système :**

##### **Calcul du %du dosage :** [33]

Le calcul du pourcentage du dosage de Dogrel se fait comme suit :

$$Dosage\% = \frac{Se}{St} \times \frac{PeT}{PeE} \times \frac{Mm}{75} \times \frac{321.82}{419.90} \times \text{pureté}$$

$S_e$  : surface du pic obtenue avec la solution essai

## Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

**S<sub>t</sub>** : surface du pic obtenue avec la solution standard

**P<sub>eT</sub>** : prise d'essai de la solution standard

**P<sub>eE</sub>** : prise d'essai de la solution essai (échantillon)

**321.82** : masse moléculaire de clopidogrel

**419.90** : masse moléculaire du clopidogrel bisulfate

**Pureté** : Titre du Working standard en %

**M<sub>m</sub>** : masse moyenne des 20 comprimés pesés.

**Norme** : 90 % à 110 %. [33]

### **2.3.2. Test de dissolution :**

✓ Ce test est réalisé par spectroscopie d'absorption dans l'ultraviolet.

#### **2.3.2.1. Dissolution :**

La dissolution consiste à mettre des substances à l'état moléculaire dans un liquide. Le résultat de l'opération est appelé la solution « monophasé homogène », composé d'un soluté « un groupe de substances dissoutes » et un solvant. [34]

Ce test de dissolution est réalisé en utilisant un « **Dissolutest à palette** » de type : **PTWS 820D** (figure 9) afin de déterminer le pourcentage du « **Dogrel** » dissous à partir de chaque comprimé en mesurant la densité optique (DO) à 240 nm des solutions échantillons et d'une solution standard de référence (Témoin).



**Figure 9** : Photo du « dissolutest » PTWS 820D

Il se fait sur 6 comprimés dans un milieu de dissolution dans les conditions suivantes :

- **Système** : palette

## Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

- **Milieu de dissolution** : tampon d'acide chlorhydrique PH 2,0 ; 1000 ml
- **Volume du vase** : 1000 ml
- **Température** : 37°C ± 0.5
- **Temps d'agitation** : 30 mn
- **Vitesse de rotation** : 50 tr /mn
- **Diluant** : Utiliser le milieu de dissolution comme diluant.

### 2.3.2.2.Spectrophotomètre UV-Visible :

La spectrophotométrie est une méthode analytique qui sert à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance donnée en solution. [35] (Voir annexe 03)

L'analyse a été faite par spectrophotométrie **UV-visible** de type : **PERKIN ELMER UV / VIS SPECTROMETER** (figure 10)



**Figure 10 :** Photo du spectromètre d'UV-visible **PERKIN ELMER**.

### 2.3.2.3.Conditions opératoires spectroscopiques :

- **Mode** : spectre
- **Page de balayage** : 200 nm à 400 nm
- **Longueurs des cellules** : 1 cm
- **Blanc** : Diluant
- **Longueur d'ordre de détection** : 240 nm

### 2.3.2.4. Mode opératoire :

Les solutions préparées sont comme suit :

## Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

### **a. Préparation du Tampon :**

Dans une fiole de 200ml, on introduit 50ml de KCl 0.2M puis on ajoute 13ml d'HCl 0.2M, compléter au volume avec de l'eau purifiée.

### **b. Préparation de la solution standard mère :**

Dans une fiole de 50ml, introduire une prise d'essai de 37.5 mg de clopidogrel bisulfate. Introduire 20ml de méthanol et agiter dans un bain à ultrasons jusqu'à dissolution, puis compléter au trait de jauge avec du méthanol et mélanger.

### **c. Préparation de la solution standard :**

Pipeter 1 ml de solution standard mère dans une fiole de 10 ml, diluer et compléter au volume avec le diluant et bien mélanger.

### **d. Préparation de la solution essai :**

Peser et mettre dans chacun des 6 vases de dissolution 1 comprimé selon les conditions de dissolution citées ci-dessus. Prendre soin de retirer les bulles d'air contenues dans les vases puis démarrer l'appareillage immédiatement.

Après 30min, prélever 10ml de chaque vase à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le dessus de la palette rotative et pas moins de 1cm de distance de la paroi du récipient, puis filtrer avec un filtre à seringue de 0.45µm.

**2.3.2.5.Procédure :** Créez la séquence comme suit et injectez la solution en fonction de la séquence :

**Tableau 7 :** Séquence d'injection pour le test de dissolution.

<b>Numéro</b>	<b>Solution</b>	<b>Numéro de la séquence</b>
01	Blanc	1
02	Solution standard	6
03	Solution essai (vase1)	1
04	Solution essai (vase2)	1
05	Solution essai (vase3)	1
06	Solution essai (vase4)	1
07	Solution essai (vase5)	1

## Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

08	Solution essai (vase6)	1
09	Solution standard (bracketing)	1

### 2.3.2.6. Conformité du système :

#### Calcul du %de dissolution : [33]

Le calcul du pourcentage de dissolution du Dorgel se fait comme suit :

$$Q\% = \frac{AbsE}{AbsT} \times \frac{PeT}{500} \times 1000 \times \frac{1}{D(75mg)} \times \frac{321,82}{419,90} \times \text{pureté}$$

**Abs<sub>E</sub>** : Absorbance de la solution essai.

**Abs<sub>T</sub>** : Absorbance de la solution standard.

**Pe<sub>T</sub>** : prise d'essai de la solution standard (37,5mg)

**1000** : volume du milieu de dissolution (1000ml)

**D** : dosage théorique par comprimé : 75mg

**321,82** : poids moléculaire de clopidogrel

**419,90** : Poids moléculaire du clopidogrel bisulfate

**Pureté** : titre du clopidogrel bisulfate working standard en %

**Norme :    Q% ≥ 80% en 30 Min. [33]**

### 2.3.3. Substances apparentées :

La recherche d'impuretés est réalisée à l'aide de la chromatographie liquide haute performance (HPLC) qui est conçue pour déterminer toutes les impuretés dans les formulations expérimentales selon les normes de la pharmacopée Européenne.

#### 2.3.3.1. Mode opératoire :

##### a. Préparation de la solution tampon :

Dans une fiole de 1000ml d'eau purifiée dissoudre 2.74 g de phosphate de potassium monobasique puis ajuster le PH à 3.0 avec de l'acide orthophosphorique. La solution obtenue est filtrée avant utilisation.

##### b. Préparation de la phase mobile :

Prélever 430 ml de la solution tampon dans une fiole de 1000 ml, ajouter 500 ml d'acétonitrile et 70 ml de méthanol puis agiter dans un bain à ultrasons pendant 5 minutes.

## Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

### **c. Préparation de la solution standard :**

Dans une fiole de 100 ml introduire une prise d'essais exactement peser de 50 mg de clopidogrel bisulfates WS ; la dissoudre dans 50 ml de phase mobile, agiter dans un bain à ultrasons pendant 10 min et compléter au volume avec la phase mobile.

### **d. Préparation de la solutions Essais-1 :**

Broyer les 20 comprimés dans un mortier jusqu'à obtention d'une poudre fine, peser une quantité de poudre équivalente à 50mg la transférée dans une fiole de 100 ml, ajouter 50 ml de phase mobile, agiter la solution dans un bain à ultrasons pendant 15 min et compléter au trait de jauge avec la phase mobile. Filtrer.

### **e. Préparation de la solution Placebo :**

Peser avec précision 50mg de placebo et la transférée dans une fiole de 100 ml. Les dissoudre dans 50ml de phase mobile, agiter la solution dans le bain à ultrasons pendant 15 min et compléter au volume avec la phase mobile. Filtrer.

#### **2.3.3.2. Procédure :**

Injecter les solutions comme indiqué ci-dessous :

**Tableau 8** : Séquence d'injection pour les substances apparentées

<b>Nom des solutions</b>	<b>Nombre d'injections</b>
Blanc (phase mobile)	02 injections
Solution standard	05 injections
Solution essai-1	01 injection
Solution standard	01 injection
Placebo	01 injection

#### **2.3.3.3. Conditions opératoires :**

- **Colonne** : C18 (25 cm×4.6 mm ; 5µm)
- **Mode** : isocratique
- **Débit** : 1.0 ml/min
- **Longueur d'onde de détection** : 240 nm
- **Volume d'injection** : 25 µl

## Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

- **Température de la colonne** : ambiante
- **Temps d'exécution** : 30 min

### **2.3.3.4. Conformité du système :**

- **Calculs du %des substances apparentées :** [33]

Le calcul du pourcentage des impuretés se fait comme suit

$$\mathbf{Imp} = \frac{S_e}{S_t} \times \frac{C_t}{C_e} \times 100$$

**S<sub>e</sub>** : surface du pic obtenue avec la solution essai

**S<sub>t</sub>** : surface du pic obtenue avec la solution standard

**C<sub>t</sub>** : concentration de la solution standard

**C<sub>e</sub>** : concentration de la solution essai

**N.B :** Intégrer tous les pics et éliminer les pics dus au blanc et au placebo.

### **Norme :**

- ✓ **Impuretés individuelles** : ≤0.5%
- ✓ **Totales des impuretés** : ≤2.5 %

## Chapitre 4 :

« Résultats et discussion »

## Chapitre 4 : Résultats et discussion

Ce chapitre contient les résultats des études réelles et intermédiaires effectuées sur le produit fini « Dogrel 75mg ».

### **1. Test pharmacotechnie :**

#### **1.1. Aspect :**

Les résultats de l'observation visuelle des lots étudiés de **DOGREL 75mg** portant sur les critères de :

- ✓ Forme : rond et pelliculé
- ✓ Couleur : rose

➔ Répondent aux spécifications décrites dans la procédure interne du laboratoire « analyse et contrôle qualité physico-chimique » et aux normes exigées par la pharmacopée, ce qui assure la conformité et la stabilité de notre produit.



**Figure 11** : Images des 2 faces du médicament DOGREL 75mg.

#### **1.2. Masse moyenne :**

Le tableau suivant représente les résultats des masses des comprimés :

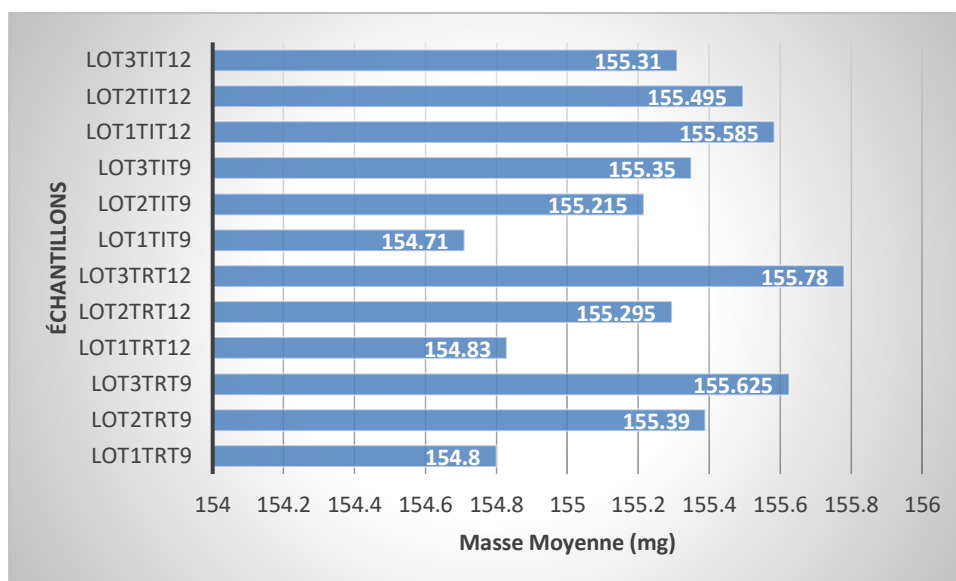
## Chapitre 4 : Résultats et discussion

**Tableau 9 :** Masse moyenne des comprimés

Comprimé	Temps Réel ( 25°C, 60HR)						Temps intermédiaire (30°C, 65HR)					
	masse (mg)						masse(mg)					
	T9			T12			T9			T12		
	lot1	lot2	lot3	lot1	lot2	lot3	lot1	lot2	lot3	lot1	lot2	lot3
1	155,1	153	154,5	152,4	154,3	157	153,1	155,4	153,4	153,3	157,1	156,3
2	156	156	156	152,4	155,5	154,6	154,7	153,5	155,3	154,6	155,8	155,7
3	152,4	154,9	156,4	155,6	155,5	154,5	153,2	155,7	158,9	157,3	155,4	156,1
4	154,6	155,2	157,6	154,6	155,3	153,3	155,4	155,3	154,7	154,4	154,3	155,5
5	152,7	154,2	157,1	155	154,6	155,7	154,7	154,6	155,1	154,4	155	155,5
6	154,8	156,7	156	155,3	156,5	156,2	155,6	155,6	156,7	155,5	155,9	155,8
7	153,1	154,3	156,2	154,4	154,6	156,1	156	155	154,3	157	156,7	155,8
8	153,8	157,3	154,8	154,5	154,1	155,6	153,3	154	155,3	155,7	156	154,1
9	158,6	157,8	154,2	156	154,8	155,8	153,2	156,1	154,6	156,9	155,1	153,8
10	154	155,7	155,5	154,3	157	156,1	156,2	155,2	153,4	156,6	154,9	154,6
11	154,5	155,4	155,4	154,5	154,2	155	153,3	154,6	154	156,1	155,1	153,4
12	153,4	155,1	154,5	157,5	155,6	157,5	155,7	155,2	157,7	154,1	155,2	156,7
13	153,1	155,1	157,7	154,1	155,2	157,4	153,9	156,2	156,6	155,5	153,8	154,7
14	154,1	153,9	156,3	155,4	155,4	155,8	155,6	156,7	154,5	154,6	157,4	157,8
15	156,5	153,2	153,3	155,5	154	154,7	154,5	154,3	155,7	156,4	154,9	157
16	154,4	156,1	154,5	155,2	156	156,5	156,5	156,3	153,9	154,3	156,5	154,6
17	159,3	156,9	154,2	155,2	156,5	155,5	153,5	153,7	153,6	156	155,8	156,3
18	155,9	154,5	155	155,1	154,6	156	156,1	158,1	155	155,4	155,9	152,7
19	157	155,1	157	155,1	157,3	156,8	155,4	155,1	155,6	156,4	154	156
20	152,7	157,4	156,3	154,5	154,9	155,5	154,3	153,7	158,7	157,2	155,1	153,8
Masse moyenne(mg)	154,8	155,39	155,63	154,83	155,30	155,78	154,71	155,22	155,35	155,59	155,50	155,31

Masse moyenne	Maximale	Minimale	Normes(mg)
Valeurs (mg)	155.78	154.71	154.5±11

## Chapitre 4 : Résultats et discussion



**Figure 12 :** Histogramme de la masse moyenne

D'après les résultats obtenus présenté dans le tableau 9 et la figure 12, on constate que :

- ❖ La masse moyenne appartient à l'intervalle : **[155.78-154.71] mg.**
- ❖ Les masses moyennes des comprimés nous confirment qu'ils sont **stables** et donc ils sont **conformes aux normes exigées.**

### **2. Test analytique :**

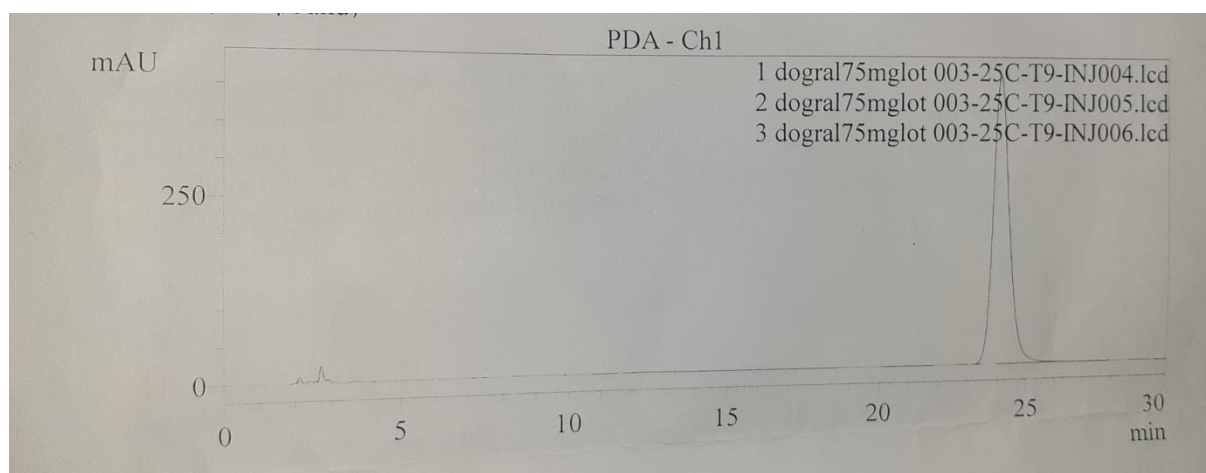
#### **2.1. Dosage du principe actif par HPLC :**

Les résultats du dosage par HPLC du « lot3 à 25°C, T9 » du médicament **DOGREL 75mg** sont présentés ci-dessous :

##### **2.1.1. Solution essai :**

Les résultats du dosage par HPLC de la solution essai du « lot3 à 25°C, T9 » du dogrel 75mg sont illustrés dans le chromatogramme ci-dessous (Figure 13) ainsi que par un tableau (10) qui représente les temps de rétention et les airs du pic de la solution.

## Chapitre 4 : Résultats et discussion



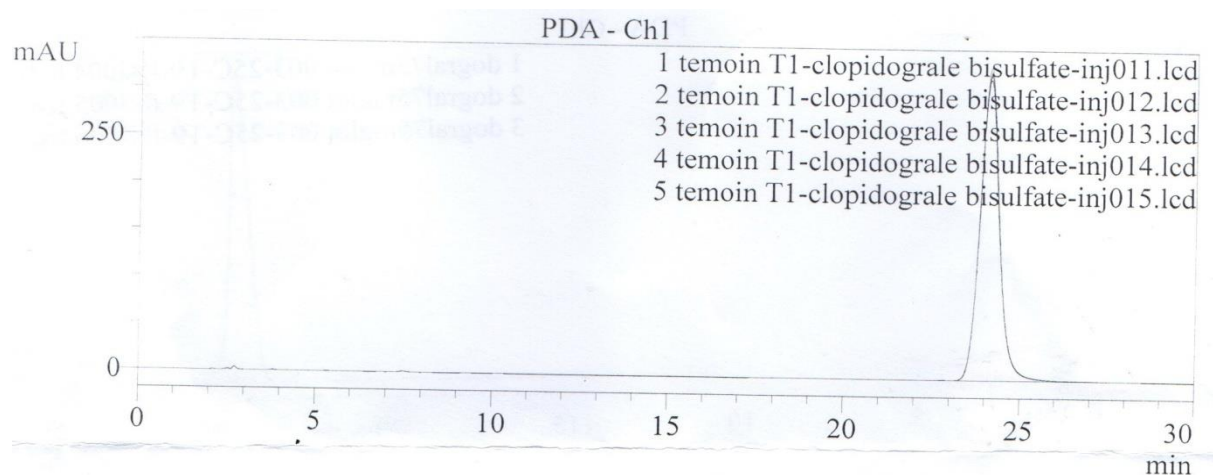
**Figure 13 :** Chromatogramme de la solution essai du lot 3 à 25°C T9

**Tableau 10 :** Résultats du chromatogramme de la solution essai lot3 à 25°C, T9

Injection	Temps de rétention(min)	Air du pic (mAU)
1	24.127	16139834
2	24.120	16234447
3	24.116	16020497
Moyenne	24.121	16131593

### **2.1.2. Solution standard :**

Les résultats du dosage par HPLC de la solution standard sont représentés dans le chromatogramme (Figure14) du « lot3 à 25°C, T9 » ainsi qu'un tableau (11) qui représente les temps de rétention et les airs du pic et un chromatogramme.



**Figure 14 :** Chromatogramme de la solution standard lot3 à 25°C, T9

## Chapitre 4 : Résultats et discussion

**Tableau 11** : Résultats du chromatogramme de la solution standard lot3 à 25°C, T9

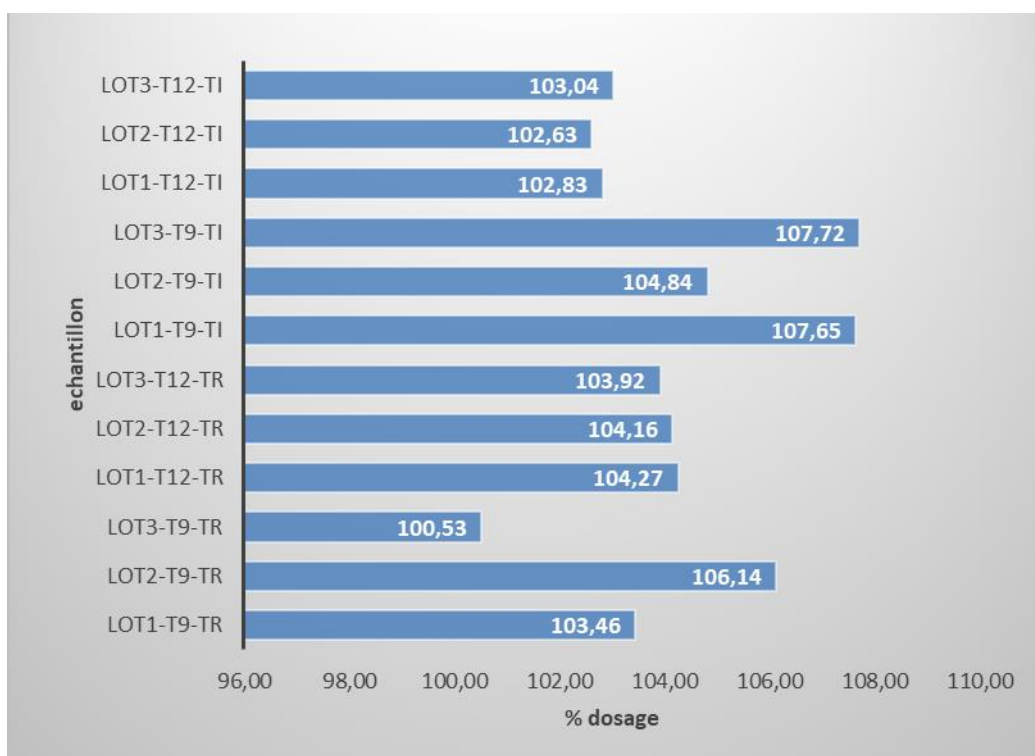
Injections	Temps de rétention(min)	Airs du pic(mAU)
1	24.116	12224511
2	24.104	12195377
3	24.118	12333681
4	24.119	12452666
5	24.119	12676577
<b>Moyenne</b>	24.115	12376562

Les résultats du dosage des 3 lots étudiés sont donnés dans le (tableau 12) ci-dessous et illustré par un histogramme (figure 15) :

**Tableau 12** : Résultats du dosage de tous les lots étudiés

Analyse	Temps	lots	Air du pic essai	Air du pic st	prise d'essai	% dosage
Temps Réel 25°C, 60HR	T9	lot1	17055021	12622196	103,3	<b>103,46</b>
		lot2	17475097	12622196	103,5	<b>106,14</b>
		lot3	16131593	12376562	103,1	<b>100,53</b>
	T12	lot1	16837117	12365305	103,1	<b>104,27</b>
		lot2	16768031	12365305	103,1	<b>104,16</b>
		lot3	16678612	12365305	103,1	<b>103,92</b>
Temps intermédiaire 30°C, 65HR	T9	lot1	17808359	12622196	103,6	<b>107,65</b>
		lot2	16883692	12376562	103,2	<b>104,84</b>
		lot3	17642921	12622196	103	<b>107,72</b>
	T12	lot1	16523966	12365305	103,1	<b>102,83</b>
		lot2	16499875	12365305	103,1	<b>102,63</b>
		lot3	16586709	12365305	103,1	<b>103,04</b>

## Chapitre 4 : Résultats et discussion



**Figure 15 :** Histogramme du pourcentage de dosage des lots étudiés en temps réel et intermédiaire à T9 et T12.

A partir des résultats obtenus et en se basant sur les calculs effectués on observe que les pourcentages de dissolutions obtenues pour les 3 lots étudiés sont compris dans l'intervalle exigé par la pharmacopée et la procédure interne du laboratoire entre : [90% à 110%] on peut donc conclure que les résultats sont **conformes**.

### **2.2. Test de dissolution :**

Les résultats des absorbances du test de dissolution du « **lot3 à 25°C, T9** » du médicament **DOGREL 75mg** sont présentés dans le tableau 13.

**Tableau 13 :** Résultats des absorbances du test de dissolution en temps réel du lot3 à 25°C, T9

Échantillons	Absorbance
Témoins	
Témoins 1	0.6116
Vase-1	0.7381
Vase-2	0.7380
Vase-3	0.7962
Vase-4	0.8011
Vase-5	0.7815
Vase-6	0.7828

## Chapitre 4 : Résultats et discussion

Les résultats de dissolution obtenus des 03 lots pour les différents tests sont regroupés dans les tableaux 14, 15, 16, 17 et la figure 16 :

- Tableau 14 présente les résultats du test de dissolution en temps réel à 25° C, 60Hr du lot1, lot2, lot3 à T9.

**Tableau 14 : Résultats du test de dissolution en temps réel 25°c, 60HR, T9**

Analyse	Echantillon	solution standard	Essai	Prise d'essai(mg)	abs	Q%	Moyenne Q %
Temps Réel T9 25°c, 60HR TR-T9-25	lot1	0,6154	vase 1	37,5	0,7479	92,96	96,35
			vase 2		0,7857	97,66	
			vase 3		0,7844	97,49	
			vase 4		0,7814	97,12	
			vase 5		0,7813	97,11	
			vase 6		0,7707	95,79	
	lot2	0,6154	vase 1	37,5	0,8305	103,22	97,84
			vase 2		0,7814	97,12	
			vase 3		0,7694	95,63	
			vase 4		0,7833	97,36	
			vase 5		0,7794	96,87	
			vase 6		0,7793	96,86	
	lot3	0,6116	vase 1	37,5	0,7381	92,31	96,67
			vase 2		0,738	92,30	
			vase 3		0,7962	99,58	
			vase 4		0,8011	100,19	
			vase 5		0,7815	97,74	
			vase 6		0,7828	97,90	

## Chapitre 4 : Résultats et discussion

- Tableau 15 présente les résultats du test de dissolution en temps intermédiaire à 30° C, 65Hr du lot1, lot2, lot3 à T9 :

**Tableau 15** : Résultats du test de dissolution en temps intermédiaire à 30°c, 65HR, T9

Analyse	Echantillon	solution standard	Essai	Prise d'essai (mg)	abs	Q %	moyenne Q%
Temps intermédiaire T9 30°C, 65HR Ti-T9-30	lot1	0,5911	vase 1	37,5	0,6959	90,05	93,86
			vase 2		0,7592	98,24	
			vase 3		0,7535	97,50	
			vase 4		0,7159	92,64	
			vase 5		0,7139	92,38	
			vase 6		0,7137	92,35	
	lot2	0,5889	vase 1	37,5	0,7813	101,48	98,08
			vase 2		0,7169	93,11	
			vase 3		0,7653	99,40	
			vase 4		0,7197	93,48	
			vase 5		0,7756	100,74	
			vase 6		0,7718	100,24	
	lot3	0,56	vase 1	37,5	0,7446	101,70	101,36
			vase 2		0,7054	96,35	
			vase 3		0,7141	97,54	
			vase 4		0,7498	102,41	
			vase 5		0,7647	104,45	
			vase 6		0,7741	105,73	

## Chapitre 4 : Résultats et discussion

- Tableau 16 présente les résultats du test de dissolution en temps réel à 25° C, 60Hr du lot1, lot2, lot3 à T12.

**Tableau 16 :** Résultats du test de dissolution en temps réel à 25°c, 60HR, T12

Analyse	Echantillon	solution standard	Essai	Prise d'essai(mg)	abs	Q%	Moyenne Q%	
Temps Réel T12 25°C, 60HR	lot1	0,5764	vase 1	37,5	0,7324	97,19	101,51	
			vase 2		0,7523	99,83		
			vase 3		0,7759	102,96		
			vase 4		0,7854	104,22		
			vase 5		0,7749	102,83		
			vase 6		0,7688	102,02		
	lot2	0,5764	vase 1	37,5	0,7744	102,76	100,38	
			vase 2		0,7533	99,96		
			vase 3		0,7634	101,30		
			vase 4		0,758	100,59		
			vase 5		0,7464	99,05		
			vase 6		0,7433	98,64		
	TR-T12-25	lot3	0,5783	vase 1	37,5	0,7655	101,25	99,52
				vase 2		0,7297	96,51	
				vase 3		0,7654	101,24	
				vase 4		0,7338	97,06	
				vase 5		0,7766	102,72	
				vase 6		0,7435	98,34	

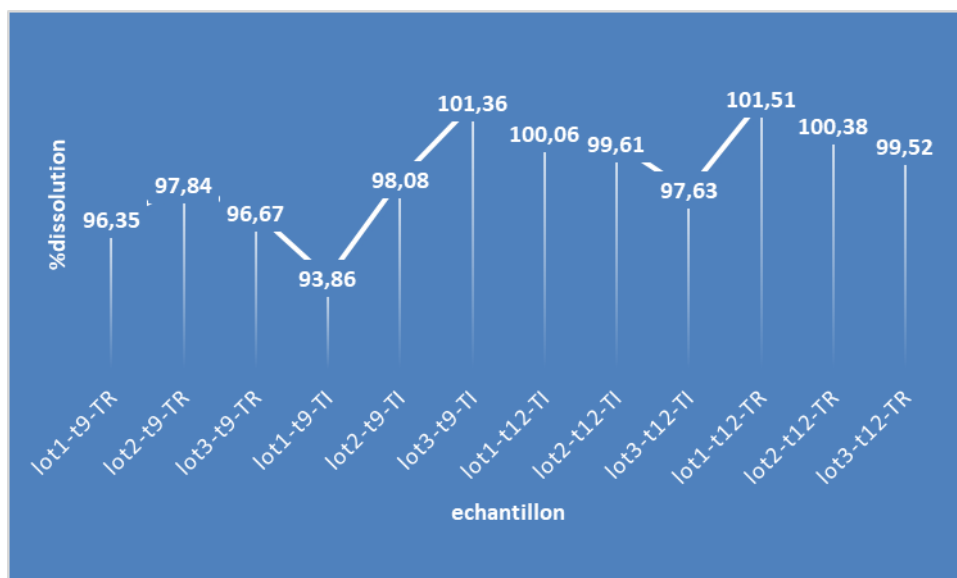
## Chapitre 4 : Résultats et discussion

- Tableau 17 présente les résultats du test de dissolution en temps intermédiaire à 30° C, 6Hr du lot1, lot2, lot3 à T12.

**Tableau 17 :** Résultats du test de dissolution en temps intermédiaire à 30°c, 65HR, T12

Analyse	Echantillon	solution standard	Essai	Prise d'essai (mg)	abs	Q%	Moyenne Q%
Temps intermédiaire T12 30°c, 65HR Ti-T12-30	lot1	0,5783	vase 1	37,5	0,753	99,60	100,06
			vase 2		0,7379	97,60	
			vase 3		0,7588	100,36	
			vase 4		0,7695	101,78	
			vase 5		0,7556	99,94	
			vase 6		0,7642	101,08	
	lot2	0,5866	vase 1	37,6	0,707	92,43	99,61
			vase 2		0,7663	100,19	
			vase 3		0,7783	101,76	
			vase 4		0,7845	102,57	
			vase 5		0,759	99,23	
			vase 6		0,776	101,46	
	lot3	0,5866	vase 1	37,6	0,7589	99,22	97,63
			vase 2		0,7465	97,60	
			vase 3		0,7169	93,73	
			vase 4		0,7813	102,15	
			vase 5		0,7646	99,96	
			vase 6		0,7123	93,13	

## Chapitre 4 : Résultats et discussion



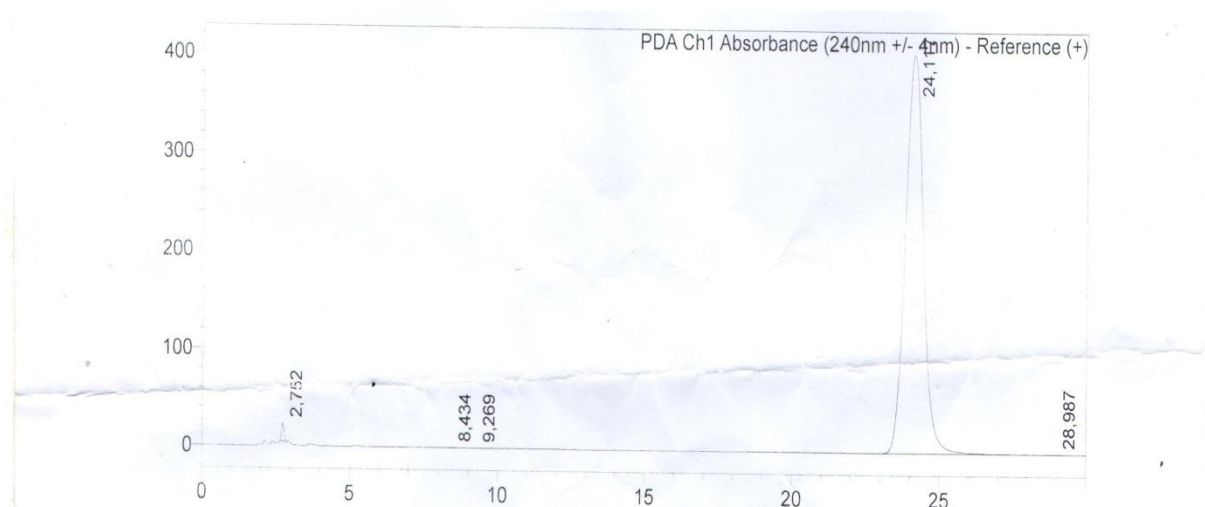
**Figure 16 :** Graphe regroupant les résultats de pourcentage de dissolution.

Les résultats obtenus dans les tableaux ainsi que l'histogramme du **pourcentage de dissolution (Q%)** sont  $\geq 80\%$  en 30 Min. On déduit que ces résultats sont **conformes** aux normes exigées par la pharmacopée et la procédure interne du laboratoire.

### **3. Substances apparentées :**

Les résultats du dosage par HPLC du « lot1 à 25°C, T9 » du médicament **DOGREL 75mg** sont présentés par un chromatogramme (figure 17) ainsi que par les Airs du pic des impuretés (Tableau 18) :

**Figure 17 :** Chromatogramme de Dogrel 75mg « Lot1, 25°C, T9 »



## Chapitre 4 : Résultats et discussion

**Tableau 18 :** Résultats du spectre des impuretés de **Dogrel 75mg** du « lot1 à 25°C, 60HR, T9 » en temps réel

Nom	Temps de rétention(min)	Air du pic (mAU)
<b>Imp1</b>	2.752	106358
<b>Imp2</b>	8.434	3156
<b>Imp3</b>	9.269	2259
<b>CLOPIDOGREL</b>	24.117	17131453
<b>Imp4</b>	28.987	7839

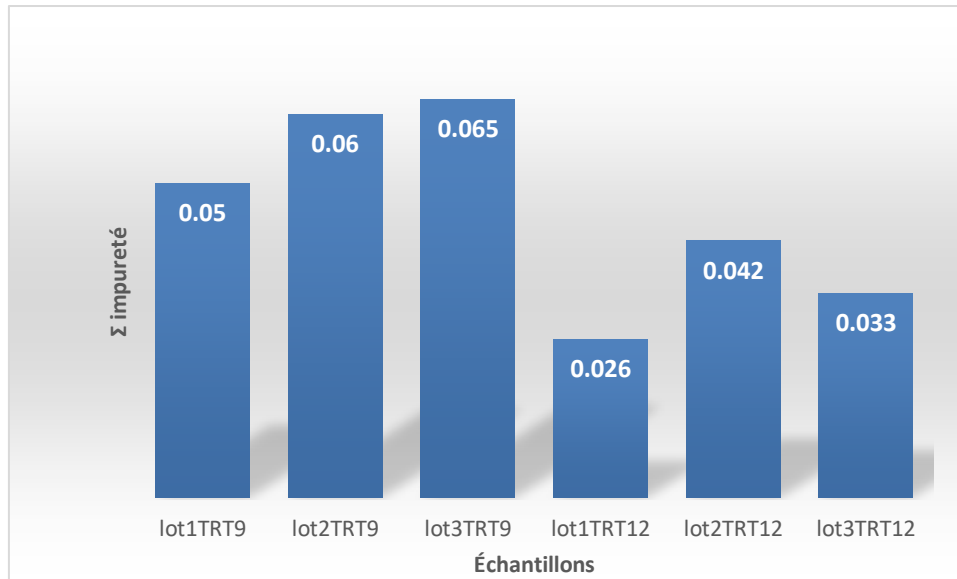
Les résultats des substances apparentées obtenus des 03 lots pour les différents tests sont regroupés comme suit dans les tableaux 19, 20 et dans les figures 17, 18 :

- Le tableau 19 et le diagramme (figure18) regroupent les résultats d'impureté des lots étudiés en temps réel à 25°C, 60HR à T9 et T12.

**Tableau 19 :** Résultats d'impuretés des lots étudiés en temps réel à T9 et T12.

Analyse	Temps	Echantillon	Prise d'essai (mg) (Ce)	Airs des pics (Se)	% impureté	Σ impureté
Temps Réel 25°C, 60HR	T9	lot1	103,3	3156	0,012	0,05
				2259	0,009	
				7839	0,030	
		lot2	103,5	2980	0,012	0,06
				3181	0,013	
				1873	0,007	
		lot3	103,1	2738	0,011	0,065
				2992	0,012	
				2381	0,009	
	T12	lot1	103,1	3007	0,012	0,026
				3499	0,014	
		lot2	103,1	4339	0,017	0,042
				2291	0,009	
		lot3	103,1	3916	0,015	0,033
				3860	0,015	
3249	0,013					
1275	0,005					

## Chapitre 4 : Résultats et discussion



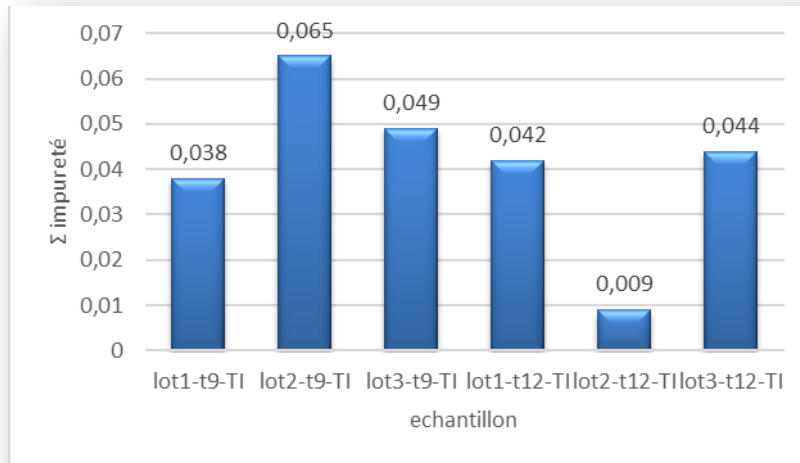
**Figure18 :** Diagramme de la somme des impuretés de chaque lot étudié en temps réel à T9 et T12.

- Le tableau 20 et le diagramme (figure19) regroupent les résultats d'impureté des lots étudiés en temps intermédiaire à 30°C, 65HR à T9 et T12.

**Tableau 20 :** Résultats d'impuretés des lots étudiés en temps intermédiaire à T12 et T9.

Analyse	Temps	Echantillon	Prise d'essai (mg) (Ce)	Airs des pics	% impureté	Σ impureté
Temps Intermédiaire 30°C, 65HR	T9	lot1	103,6	3540	0,014	0,038
				3952	0,015	
				2464	0,009	
		lot2	103,2	5545	0,021	0,065
				3600	0,014	
				2459	0,009	
		lot3	103	5386	0,021	0,049
				2351	0,009	
				4037	0,015	
	T12	lot1	103,1	7956	0,030	0,042
				3030	0,012	
		lot2	103,1	2438	0,009	0,009
		lot3	103,1	8542	0,033	0,044
				3069	0,012	

## Chapitre 4 : Résultats et discussion



**Figure 19** : Diagramme de la somme des impuretés de chaque lot étudié en temps intermédiaire à T9 et T12.

À partir des résultats obtenus des tableaux et les diagrammes précédents, on observe que le **pourcentage (%) des impuretés individuelles** ainsi que le **pourcentage des impuretés totales** sont inférieur à **0.5 %** ,**2.5 %** respectivement.

On conclue alors que les résultats sont **conformes aux** normes exigées par la pharmacopée européenne et la procédure interne du laboratoire.



*Conclusion générale*

## Conclusion Générale

La notion de stabilité des médicaments demeure constante dans sa définition et réside dans la connaissance et l'application de la constance de la sécurité, la qualité et l'activité pendant le stockage. Elle a pour corollaire la fixation de la date de péremption et l'étude d'éventuelles changements dans les conditions climatiques adaptées à la région où le médicament est consommé.

A ce titre, il est l'une des principales préoccupations au niveau du développement et régit à la fois la formulation, le conditionnement et la conservation.

Afin de pouvoir commercialiser un médicament, ce dernier doit répondre à des normes bien précises exigées par la pharmacopée européenne et la procédure interne du laboratoire.

Le travail effectué au niveau de l'unité de production **SAIDAL** de **Zemirli** porte sur la stabilité du « **DOGREL 75 mg** » afin de déterminer sa date de validité et les conditions climatiques de stockage.

Nous avons étudié le produit dans des conditions réelles de température et d'humidité relative (25°C et HR 60% + 5%), ainsi que dans des conditions intermédiaires (30°C ±2°C et HR 75% ± 5%) en effectuant des différents tests sur : l'aspect, la masse moyenne, le dosage par HPLC et la dissolution par UV au bout de 9 et 12 mois

Les résultats des analyses effectuées dans le laboratoire de contrôle de la qualité ainsi que la présence d'un faible pourcentage d'impuretés indiquent que notre produit répond aux normes et aux exigences établies par le laboratoire et la pharmacopée européenne.

En conclusion, nos résultats indiquent que le produit est stable et démontrent que Dogrel 75 mg est inchangé au cours de la période d'étude.

Donc il est primordial de poursuivre l'étude de stabilité jusqu'à détermination de la date de péremption et les conditions de stockage.



*Références*

*Bibliographiques*

## Références Bibliographiques

1. **MAXIME, Gauthier.** Article sur : Le marché pharmaceutique mondial- Faits et chiffres. 31 Déc 2021.
2. Rapport annuel 2020 laboratoire BIOPHARM SPA
3. **CHRISTOPHER, JL Murray.** Article sur: Mortality and causes of death collaborators. october8,2016.
4. **GIUSEPPE, Patti. GIUSEPPE, Miceili. CLAUDIO, Cimminiello. LÉONARD, Bolognaise.** Revue thérapie cardiovasculaire, 16 mars2020 : le rôle du clopidogrel.
5. **Dr OLIVIER Charron.** Article sur : Antiagrégants plaquettaires. 07/12/2011
6. PHARMACO MÉDICALE Antiagrégants [consulté le : 28/05/2022]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-l-agregation-plaquettaire>
7. **Sthephen A, O'Connor.** Juin 2012. Article sur : pharmacogénétique du clopidogrel.
8. Notice DOGREL 75Mg.
9. Monographie du produit : CLOPIDOGREL en comprimés à 75 mg (sous forme de bisulfate de clopidogrel).
10. **YUANJUN Huang. QINGXIN, Zhu.** Article: the synthesis of clopidogrel. [conference series: Materials science and engineering,274, (2017),012077]. CHINA.
11. **Youssef, Daali. V. Ancrenaz. PIERRE, Fontane. MARIE, Besson.** Article sur: Impact of genetic polymorphisms and Drug-Drug interactions on clopidogrel and prasugrel Response variability. Sept2010.
12. Hôpitaux universitaires de Genève. Stabilité et conservations des médicaments. [PDF] 10 Novembre2005. [Consulté le 20/04/2022] Disponible sur : [https://pharmacie.hug.ch/ens/conferences/lzk\\_stabilite\\_formation\\_hug05.pdf](https://pharmacie.hug.ch/ens/conferences/lzk_stabilite_formation_hug05.pdf)
13. **Arunachalam.A, Shankar.M.** Stability studies. Asian journal of pharmaceutical Analysis Medicinal chemistry: p.184-195.2013.
14. ICH Harmonisation for better health. Lines directrices de l'ICH [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ich.org>.
15. **ANTOINE, Scodellaro.** Revue du processus des études de stabilité dans l'industrie pharmaceutique : de la réglementation à la réalisation et jusqu'à l'exploitation des tendances observées. Thèse science pharmaceutique. Université française de Rouen de médecine et de pharmacie.2013.

## Références Bibliographiques

16. U.S. PHARMACOPEIA 29. Chapitre : [1191] considérations de stabilité dans la pratique de distribution. U.S.A, May1, 2012.
17. **Dr ALLALI, Nesserine. Dr AFAR BATI, Ibtisam.** Étude de stabilité dans la gestion des reliquats en milieu hospitalier : intérêt pharmaco-économique Cas du Bortezomib. Thèse. ALGÉRIEN : Université de SAAD DAHLAB BLIDA-1. Département de pharmacie, 176p. 14 juillet 2021.
18. Règlement applicable aux tableaux et comités d'experts. Documents fondamentaux, 47<sup>e</sup> éd., Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009. Des orientations supplémentaires figurent dans le Manuel de l'OMS.
19. **BÉDOIER, Bouillon.** Evaluation des études de stabilité de médicament. Conception des études de stabilité des médicaments : p.1-46. 25 Novembre 2006. [Consulté le 30/04/2022]
20. **ÉMILIEN, Garon.** Études de stabilité des médicaments. Lncpp/ cecomed 2010.
21. **Khalifa N.M.** Empirical and Kinetic Models for the Determination of Pharmaceutical Product Stability. Thèse science de l'ingénierie de la chimie. Canada : université de Waterloo, 2010, 111p.
22. **J.-M. Aiache, E. Beyssac, J.M. Cardot, V.Hoffart, R.Renoux** : initiation à la connaissance des médicaments P298, 299.
23. **Agrawal, Vipul. Sharma, Devesh.** Stability testing of active pharmaceutical ingredient [IPA]. Journal of pharmaceutical and scientific innovation: p.18-23. March-April 2012.
24. **GUIDELINE, I.H.T.** Stability testing of new drug substance and products Q1A(R2) in 4<sup>th</sup> version. 6 February 2003 INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE.
25. **SANJAY, Bajaj. DINESH, Singala. NEHA, Sakhuja.** Stability testing of pharmaceutical products. Journal of applied pharmaceutical science: p.129-138. March 2012.
26. **MARIA, Sautter. ANNE Flore, Waselewski. THÉRÈSE, Evard. LUCIE, Bouchoud, Bertholet.** Décembre 2006. Bulletin d'information du Capp : conservation des médicaments liquide et semi-solides multi doses. Disponible sur : <https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/infomedic/cappinfo/cappinfo42.pdf>
27. **MAN, Tang. MADHU, Mukundan.** Antiplatelet Agents aspirin and clopidogrel are hydrolyzed by Distinct carboxylesterases, and clopidogrel is transesterficated in the presence of ethyl alcohol. Journal of pharmacologie and experimental therapeu' 1 december 2006.

## Références Bibliographiques

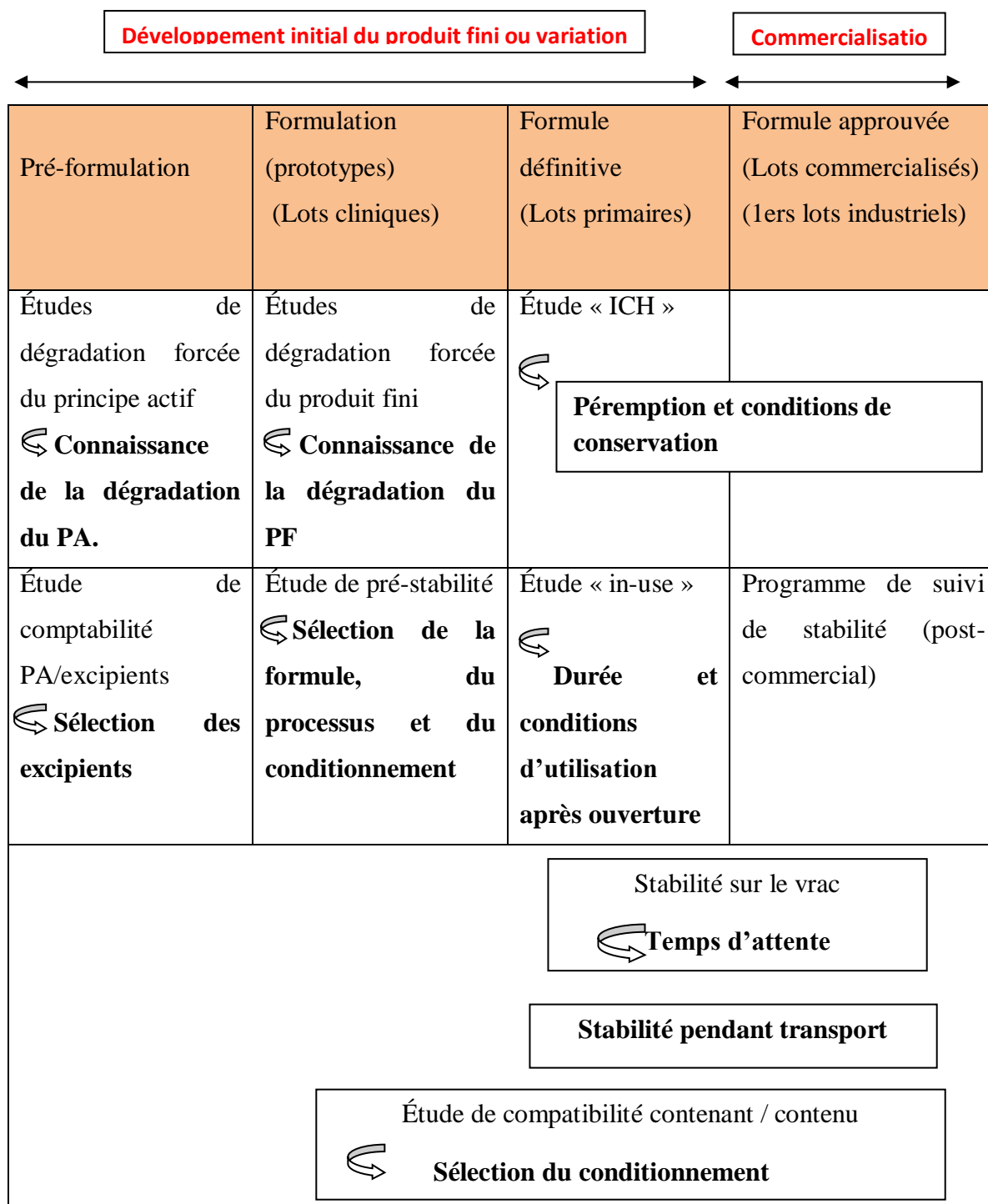
28. **VIDJRO, Sandra Wotsa.** Étude de stabilité chimique d'un médicament ENTAMME : CAS D'UN SIROP DE PARACETAMOL. Thèse. MARROC : UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT ANNÉE : 2015, 141p.
29. **VALÉRIE, Sautou.** 1<sup>ère</sup> édition, Avril 2013. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. France.
30. **MAREK, Wisolowski. BARBARA, Rojek.** Article sur: Thermogravimetric detection of incompatibilities between atenolol and excipients using multivariate techniques. Poland. P: 169-177. 19 March 2013
31. **MORGANE, Masse.** Etudes des interactions contenu-contenant avec le polychlorure de vinyle et développement de méthodes de prévention de ces interactions. Thèse. France : université de Lille. Médecine humaine et pathologie, 2018, 220p.
32. **MICHEL. Buer.** Article de référence/ Réf P1097 sur : polymorphisme origines et méthodes d'études. 10 sept 2005
33. Procédure interne du site de production « SAIDAL EL HARRACH ».
34. **Alain. Le hir.** Chapitre 3 : Opérations pharmaceutiques. Abrégés de pharmacie galénique, bonne pratique de fabrications des médicaments, 9<sup>ème</sup> édition, 2007. P : 136.
35. **Philippe, Breuil.** Article sur : Spectrophotométrie d'absorbance dans l'ultraviolet et le visible. Janvier 2004.



*Annexe*

**Annexe 01** : Étude de stabilité pendant le cycle de vie du médicament

**Tableau** : Étude de stabilité pendant le cycle de vie du médicament [1]



1. **Emmanuel, Billa.** Études de stabilité : généralités et exemple de cas concret. Marrakech : 12et13 avril 2018.

## Annexe

### Annexe 02 : Principe de l'HPLC

Le composé à séparer appelé **soluté** est dissous dans le solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide appelé **éluant**. Selon la nature des molécules, ces dernières vont interagir plus ou moins d'affinité avec une phase stationnaire dans un tube appelé colonne de chromatographie. La phase mobile est pompée sous haute pression à travers le système chromatographique. Le mélange à analyser est injectée puis transportée à partir du système chromatographique, les composés en solution se répartissent selon leur affinité entre les phases mobile et stationnaire. Différents solutés sont caractérisés par l'apparition des pics en sortie de colonne à l'aide d'un détecteur adapté, l'ensemble des pics enregistrés sont appelés : « chromatogramme ». [2]

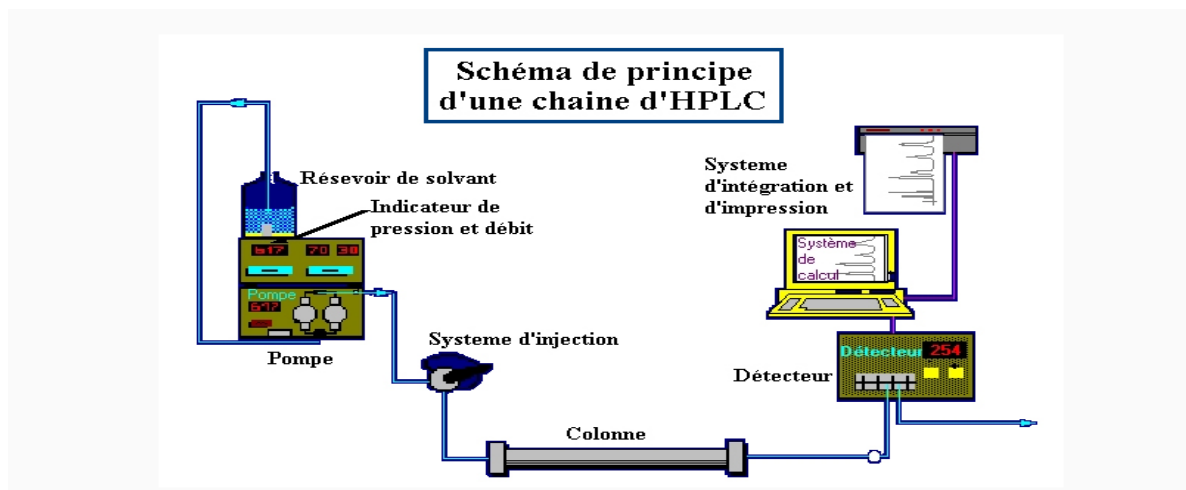


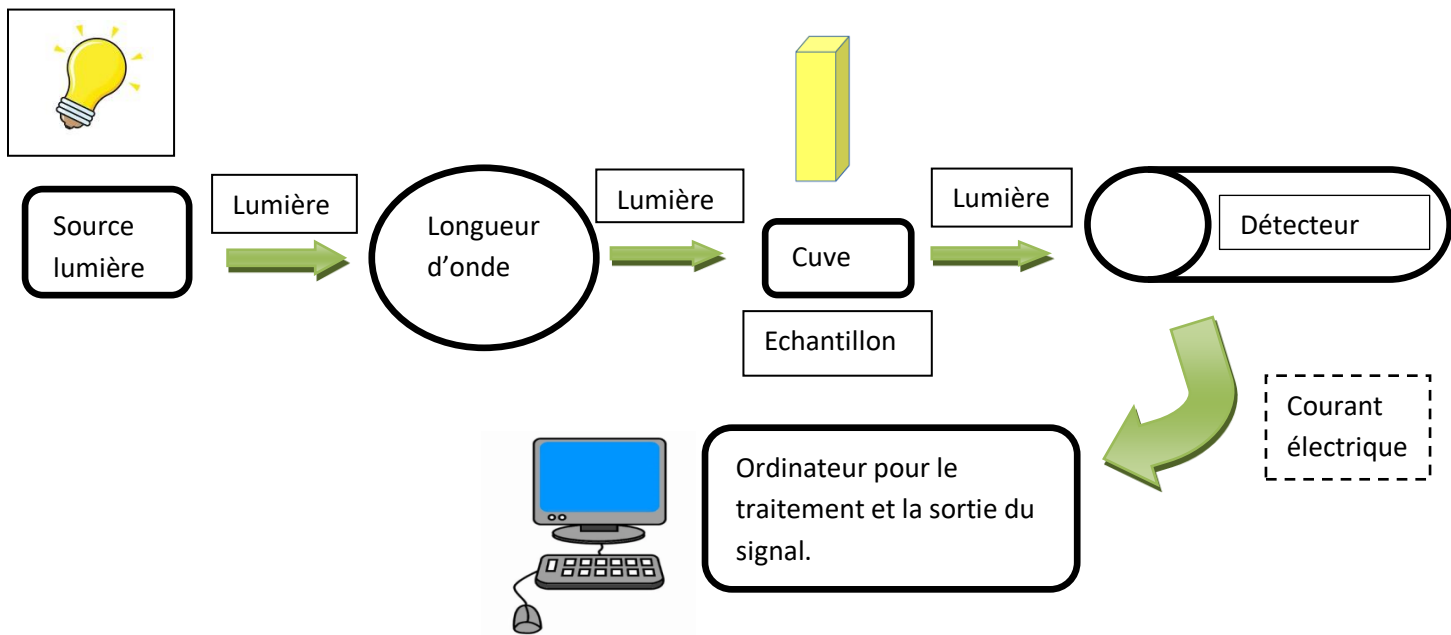
Schéma de principe d'une chaîne d'HPLC [2]

### Annexe 03 : Principe du Spectrophotomètre UV-Visible

L'échantillon à analyser est irradié avec de la lumière de longueurs d'onde allant de 100 à 800 nm. Les photons produits par le rayonnement transfèrent de l'énergie au composé analysé, ce qui excite les molécules, atomes ou ions qui le traversent. En revanche, une partie du rayonnement incident est absorbée. Une fois que la lumière a traversé l'échantillon, un détecteur est utilisé pour convertir la lumière en un signal électronique lisible ce qui permet d'obtenir des informations sur le composé. [3]

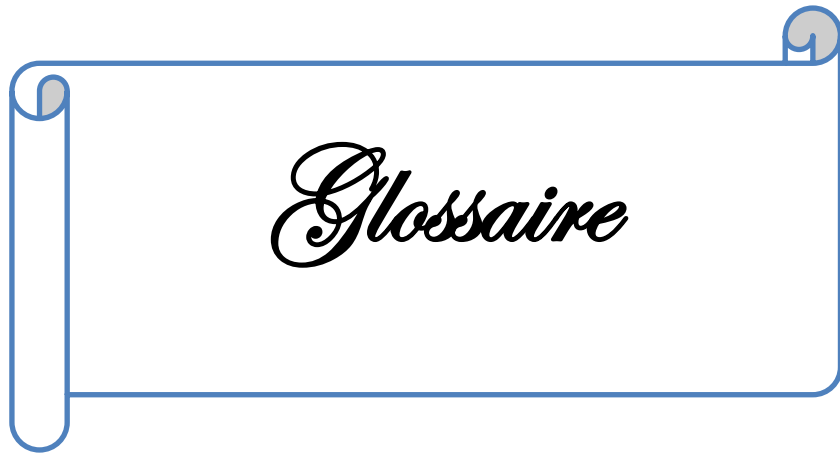
Afin de mieux comprendre le fonctionnement d'un spectrophotomètre UV- visible, la figure suivante représente les principaux composants de ce dernier.

## Annexe



**Schéma simplifié des principaux composants d'un spectrophotomètre. [3]**

- 
2. **F, Colomb.** Article sur : HPLC Principe et appareillage. Mercredi 20 janvier 2010
  3. **Justin, Tom.** Article sur : spectroscopie UV visible : Principe, Forces et Limites et Applications. Publié le : 30 juin 2021. Mise à jour : 3 mai 2022.



*Glossaire*

## Glossaire

- ❖ **Plaquette sanguine** : Les plaquettes sanguines sont de petites cellules dépourvues de noyau qui circulent dans le sang avec les globules rouges et les globules blancs. Elles ont un rôle majeur dans la coagulation sanguine.
- ❖ **Coagulation du sang** : La **coagulation** est le processus par lequel le sang perd sa liquidité en devenant un gel, pour former un caillot. Ce processus conduit potentiellement à l'hémostase.
- ❖ **Thrombose** : Une thrombose est un caillot de sang qui se forme dans une veine (thrombose veineuse) ou une artère (thrombose artérielle).
- ❖ **L'adénosine diphosphate** : L'adénosine diphosphate est une substance chimique qui utilise l'énergie libérée lors de diverses réactions biochimiques, pour former l'adénosine triphosphate ; molécule de stockage et de transport de l'énergie dans l'organisme.
- ❖ **Enzyme du cytochrome** : Les cytochromes sont des enzymes présentes dans divers tissus et qui interviennent dans le métabolisme de substances endogènes et exogènes, notamment de nombreux médicaments.
- ❖ **Médicament générique** : Un générique peut être défini comme la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendus possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet couvrant le principe actif original.
- ❖ **Pré mixe** : mélangé à l'avance.
- ❖ **Pharmacocinétique** : parfois désignée sous le nom de « l'ADME » et qui suit la phase biopharmaceutique, a pour but d'étudier le devenir d'une substance active contenue dans un médicament après son administration dans l'organisme.
- ❖ **Pharmacodynamie** : l'action du médicament sur l'organisme.

## Glossaire

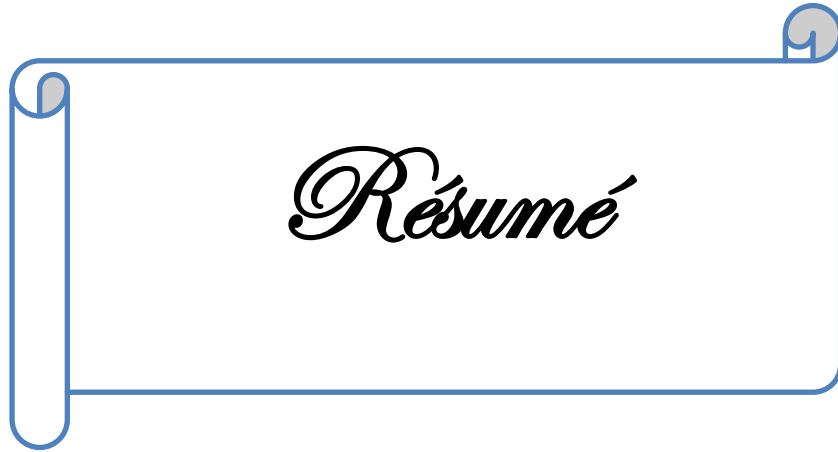
- ❖ **Autorisation de la mise sur le marché** : est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser garantissant que le médicament possède un profil de qualité, sécurité et d'efficacité.
- ❖ **ICH** : Le **Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain** (CIH) est une structure internationale qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments.

La mission de l'ICH est de parvenir à l'harmonisation des données et des règlements et de s'assurer ainsi de la **sûreté**, de la **qualité** et de l'**efficacité** des médicaments développés et enregistrés par les différents pays participants.

- ❖ **OMS** : Organisation mondiale de la Santé (OMS), créée en 1948, est une institution spécialisée du système des Nations Unies qui agit en tant qu'autorité directrice et coordonnatrice pour toutes les questions internationales de santé et de santé publique. Elle est tenue par sa Constitution de fournir des informations et des avis objectifs et fiables dans le domaine de la santé humaine, fonction dont elle s'acquitte en partie grâce à son vaste programme de publications.
- ❖ **Pharmacopée** : C'est un ouvrage réglementaire utilisé par des professionnels de santé et les autorités réglementaires. Elle définit les critères d'une matière première ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments et les méthodes d'analyses pour assurer leurs contrôles.
- ❖ **Stérilité** : se définit comme l'absence de micro-organismes viables.
- ❖ **Photosensibilité** : est la propriété de certains effets chimique, certains matériaux ou organes à réagir avec la lumière.
- ❖ **Sublimation** : La sublimation est le passage de l'état solide à l'état gazeux.

## Glossaire

- ❖ **Impureté :** les impuretés sont des substances chimiques à l'intérieur d'une quantité confinée de liquide, de gaz ou de solide, qui diffèrent de la composition chimique du matériau ou du composé.
- ❖ **Placebo :** Substance sans principe actif.
- ❖ **Réaction d'hydrolyse :** Une hydrolyse est une réaction chimique et enzymatique dans laquelle une liaison covalente est rompue par action d'une molécule d'eau. Exemple : hydrolyse du saccharose.
- ❖ **Réaction d'oxydation :** Réaction chimique, souvent provoquée par l'oxygène, par laquelle on retire des électrons à un atome ou à une molécule.



## Résumé

La santé publique est un secteur particulièrement complexe. À ce titre le médicament constitue le volet le plus appréciable. Pour cela la qualité des médicaments est l'un des soucis majeurs des professionnels de ce service. Chaque produit fabriqué dans l'industrie doit subir différentes analyses durant la phase de fabrication tel que les études de stabilité qui est un enjeu majeur pour l'industrie pharmaceutique. Elles ont la particularité de suivre les médicaments tout au long de leur cycle de vie en partant d'une recherche menée avant la mise sur le marché qui permettent de définir les conditions de stockage et la date de validité.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail au sein du laboratoire **SAIDAL** de Zemirli, où nous avons étudié la stabilité du produit fini « **DOGREL 75 mg** ». Des études de stabilité dans les conditions réelles ( $25\text{C}^{\circ}\pm 2\text{C}^{\circ}$ ) et HR ( $60\%\pm 5\%$ ) et intermédiaires : ( $30\pm 2\text{C}^{\circ}$ ) et HR ( $65\pm 5\%$ ) au **9<sup>ème</sup>** et **12<sup>ème</sup>** mois ont été réalisées.

Les différents tests effectués tel que : l'analyse de l'aspect des comprimés, l'étude de la masse moyenne, le dosage par **HPLC**, les tests de **Dissolution** et l'analyse des **Substance apparentées**, ont donné des résultats conformes aux spécifications préétablie.

En conclusion, nos résultats indiquent que le produit est stable et démontrent que « **DOGREL 75mg** » est inchangé au cours des études réalisées.

**Mot clés : Dogrel 75mg, Stabilité, dosage, HPLC, dissolution, UV-visible.**

## Abstract

Public health is a particularly complex sector. As such, the most valuable aspect is the medicine. For this reason, the quality of medicines is one of the major concerns of the professionals in this department. Each product manufactured in the industry must undergo various analyses during the manufacturing phase such as stability studies which is a major issue for the pharmaceutical industry. They have the particularity to follow the drugs throughout their life cycle starting from research conducted before the marketing which allow to define the storage conditions and the validity date.

It is in this context that our work in the laboratory **SAIDAL** Zemirli, where we studied the stability of the finished product "**DOGREL 75 mg**". Stability studies in real conditions ( $25\text{C}^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) and HR ( $60\%\pm 5\%$ ) and intermediate conditions: ( $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) and HR ( $65\pm 5\%$ ) at the 9th and 12th month are realized.

The different tests effectuate such as: analysis of the aspect of the tablets, the study of the average mass, the determination by HPLC, the tests of Dissolution and the analysis of the related Substances, gave results in conformity with the pre-established specifications.

To conclude, our results indicate that the product is stable and demonstrate that “DOGREL 75mg” is unchanged over the study period.

***Key words: Dogrel 75 mg, stability, HPLC, dissolution, UV-visible.***

