

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
Université du 20 août 1955 - SKIKDA



Faculté des Sciences
Département de Chimie

Mémoire de Master

Filière : Chimie - Spécialité : Chimie Organique

Présenté par :

KAID Fadia, SAADIA Amel et GABOUR Djihad

THEME

**Analyse pharmaceutique et contrôle de qualité d'un produit
thérapeutique (PREZIVA®, 10mg) par différentes
méthodes physico-chimiques.**

Soutenu le : 07 Juillet 2022

Devant le jury :

Dr. Allaoua KEDJADJA	MCA	Univ. de Skikda	Président
Dr. Abdelghani MAHMOUDI	MCA	Univ. de Skikda	Rapporteur
Dr. Amel MEGUELLATI	MCB	Univ. de Skikda	Examinatrice

Année Universitaire : 2021/2022

Remerciements

D'abord, je remercie « Dieu », le Tout puissant qui nous a donné la force, le courage et la patience tout au long de la réalisation de ce modeste travail et pour le mener à terme.

Nous adressons des remerciements particuliers à Dr. Abdelghani MAHMOUDI qui a accepté de nous encadrer et sans lui ce modeste travail n'aurait jamais vu le jour, ainsi pour son soutien et ses encouragements tout au long de ce projet.

Aussi, Nous exprimons évidemment nos sincères remerciements à l'ensemble de membres de jury: Dr. Allaoua KEDJADJA et Dr. Amel MEGUELLATI, pour avoir bien voulu examiner ce travail.

Nos remerciements vont tout d'abord aux membres des laboratoires de production pharmaceutique et au corps administratif de l'entreprise « BIOGALENIC », pour leurs précieux aide et conseils pratiques.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont participé à notre encadrement et tous ceux qui, de près ou de loin nous ont soutenu pour réaliser ce projet dans les meilleures conditions.

Dédicace

*A ma mère la femme admirable à laquelle je
lui dois tout.*

*A mon père, qui m'ont encouragé tout le long
de la formation.*

A mon mari

A mes frères

et sœurs

A tous mes amis

A tous ceux qui me sont chers

Je dédie cet humble mémoire.

Gabour Djihed

Dédicace

*J'ai l'immense honneur de dédier ce travail à
vous mes parents*

*A ma mère la plus chère pour ses
encouragements*

*A mes sœurs SOUHEYLA et Selma, mes frères
MOUHAMED et SOHAIB*

A tous mes amis sans exception

A mes chères trinôme fadia et djihed

Merci à tous.

AMEL SAADIA

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail a toute ma famille.
A mes chers parents.*

A ma chère sœur chourouk

A mes frères

A mon mari zinou pour leur encouragement

*A ceux qui mont donne le courage de près
comme le loin*

Kaid Fadia

Table des matières

Remerciements et dédicaces	
Table des matières	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction général	1

PREMIER PARTIE : ETUDE THEORIQUE

CHAPITRE I

Généralité sur les médicaments

1. Définition d'un médicament.....	5
2. Composition d'un médicament	5
2.1. Le principe actif.....	5
2.2. Les excipients	5
2.3. Le produit fini.....	5
3. Origine des médicaments	6
3.1. Médicaments d'origine végétale.....	6
3.2. Médicaments d'origine animale	6
3.3. Médicaments d'origine microbologique	6
3.4. Médicaments d'origine minérale	6
3.5. Médicaments d'origine synthétique	6
3.6. Médicaments d'origine biotechnologique	6
4. Dénomination des médicaments	6
4.1. Nom chimique	6
4.2. Dénomination Commune Internationale(DCI).....	6
4.3. Nom commercial.....	7
5. Différents types des médicaments	7
5.1. Princeps	7
5.2. Médicament générique	7
5.3. Intérêt des médicaments génériques	7
5.4. Les inconvénients des médicaments génériques	7
5.5. Différence entre médicament générique et princeps	8
5.6. Types des génériques	8
6. Qualité, efficacité et sécurité des génériques.....	8
6.1. Qualité	8
6.2. Efficacité.....	9
6.3. Sécurité	9
7. Similitude et différenciation entre médicaments génériques et princeps.....	9
8. Les formes d'un médicament	10
8.1. Définition.....	10
8.2. Les différentes formes galéniques	11

8.2.1. Les formes orales	11
8.2.2. Les formes dermiques	12
8.2.3. Les formes injectables.....	12
8.2.4. Les formes oculaires, auriculaires et nasales	12
8.2.5 Les formes inhalées.....	12
8.2.6 Les formes rectales	12
9. Présentation de PREZIVA® (PRAZEPAM10mg)	13
9.1. Informations général.....	13
9.2. Dénomination de PREZIVA®10mg.....	13
9.3. Effets indésirables (PRZIVA®)	14
9.4. Effets secondaires d'autres prazépams (LYSANXIA®,BIOGARAN®).....	14
9.5. Contre-indications	15

CHAPITRE II

Contrôle de qualité dans l'industrie pharmaceutique

1. Référence de qualité pour l'industrie pharmaceutique.....	17
1.1. Référentiels	17
1.2. Pharmacopée.....	17
1.2.1. Pharmacopée européenne	17
1.3. L'autorisation de la mise sur marché AMM	18
1.4. Monographies générales.....	18
2. Qualité d'un médicament	18
2.1 Contrôle qualité.....	18
2.2 Contrôle qualité des médicaments	18
2.2.1 Contrôle physico-chimique	19
2.2.2. Contrôle microbiologique	19
2.3. Stratégie de contrôle	19
3. Système d'assurance qualité pharmaceutique.....	19
3.1. Assurance qualité	20
3.2. Gestion de la qualité.....	20
4. Les bonnes pratiques de fabrication	20
4.1. Les bonnes pratiques de fabrication BPF.....	20
4.2. Les bonnes pratiques de laboratoire BPL	20
5. Qualification et validation.....	20
5.1 Les cinq M.....	21
5.2. Le système documentaire	21
6. Validation et Audit au laboratoire de contrôle.....	21
7. Différentes unités du laboratoire de contrôle	22
7.1. Laboratoire de contrôle microbiologique.....	22
7.2. Laboratoire de contrôle physico-chimique	22
7.3. Laboratoire de contrôle en cours de fabrication « In process »	22
8. Processus de fabrication des formes pharmaceutique	22
9. Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP.....	24
10. Techniques de contrôle physico-chimiques les plus utilisées en industrie Pharmaceutique	24

10.1. Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP)	24
10.2. Spectroscopie infrarouge	26
10.3. Spectrophotométrie UV-Visible.....	27
10.4. Chromatographie sur couche mince(CCM).....	28
11. Présentation de la société BIOGALENIC	29
11.1. Information générale	29
11.2. Différents compartiments de la société BIOGALENIC	30
11.3. Activités principales et secondaires	30
11.3.1. Activités principales de la société BIOGALENIC.....	30
11.3.2. Activités secondaires	31
11.4. BIOGALENIC à traverses différentes entités.....	31
11.5. Objectifs de la société.....	31

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE III

Contrôle de qualité de la Présiva®: Matériels et méthodes

1. Introduction	33
2. But de cette étude.....	33
3. Contrôle de qualité de la présiva prazipam 10mg.....	33
3.1. Contrôle de produits fini.....	33
3.1.1. Identification par chromatographe sur couche mince	33
3.1.2. Essais contrôle de qualité	34
3.1.3. Dosage par spectrophotomètre UV/vis.....	37
3.2. Contrôle de principe actif	37
3.2.1. Caractères	38
3.2.2. Point de fusion	38
3.2.3. Perte a la dessiccation.....	38
3.2.4. Cendres sulfurique.....	39
3.2.5. Identification par spectroscopie infrarouge	39
3.2.6. Dosage par potentiomètre	39

CHAPITRE IV

Contrôle de qualité de la Présiva®: Résultats et discussion

1. contrôle qualité de produit fini.....	41
1.1. Essais contrôle de qualité	41
1.1.1. Masse moyenne	41
1.1.2. Test d'uniformité de masse	41
1.1.3. Test de désagrégation	43
1.1.4 Test de dissolution.....	43
1.2. Identification par chromatographie couche mince.....	46
1.3. Dosage par spectrophotométrie.....	47

2. Contrôle qualité principe actif	49
2.1. Aspect et solubilité	49
2.2. Point de fusion	50
2.3. Identification par spectrophotométrie	50
2.4. Test de dessiccation.....	51
2.5. Cendre sulfurique	51
2.6. Dosage par potentiomètre	52
Conclusion Générale	55
Références Bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

Liste des Abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
AQ	Assurance Qualité
BPF	Bonnes Pratique de la Fabrication.
C	Concentration.
C°	Degré Celsius.
Cp	Comprimé.
CQ	Contrôle Qualité
DCI	Dénomination Commune Internationale.
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performace.
IR	Infra –Rouge.
kBr	Bromure de potassium
LCQ	Laboratoire Contrôle Qualité.
LNCPP	Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.
min	Minute.
NaCl	Chlorure de sodium
nm	Nano mètre.
IOS:	International Organization of Standardization.
OMS	Organisation Mondiale de Santé.
PA	Principe Actif.
PF	Produit Fini
Ph. Eur.	Pharmacopée Européenne
PP	Bonnes pratiques de préparation
SCR	Standard de Contrôle et de Référence
UV	Ultraviolet
µl	Microlitre.
µm	Micromètre.
%	Pour cent.

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de prazéпам.....	13
Figure 2 : Emballage de PREZIVA 10 mg.....	14
Figure 3 : Les cinq éléments essentiels de bonnes pratiques de fabrication des médicaments.....	21
Figure 4 : Opérations de fabrication des formes pharmaceutiques	23
Figure 5 : Schéma d'une chaîne d HPLC	25
Figure 6 : Forme d'un chromatogramme de CLHP.....	26
Figure 7 : Système du spectromètre infrarouge : A, spectromètre ; B, spectre.....	27
Figure 8 : Principes de spectroscopie UV_ Visible.....	28
Figure 9 : Schéma résume une manipulation de CCM.....	28
Figure 10 : Localisation de la société BIOGALENIC.....	30
Figure 11 : Appareil de désagrégation	35
Figure 12 : Schéma d'appareil à palette	36
Figure 13 : Structure du prazéпам	37
Figure 14 : Appareil de spectroscopie infrarouge	39
Figure 15 : Résultats du test de désagrégation	43
Figure 16 : Spectre d'absorbance de standard.....	44
Figure 17 : Spectre d'absorbance de standard des 6 comprimés analysés	45
Figure 18 : chromatogrammes de CCM des échantillons de PREZIVA (lots ; 111, 112, 113,114) et de témoin (STD).....	47
Figure 19 : Spectre d'absorbance de la solution témoins.....	49
Figure 20 : Spectre infrarouge (IR) de PRAZEPAM. Examiné.....	50
Figure 21 : Spectre infrarouge (IR) de la référence de PRAZEPAM (SCR)	50
Figure 22 : Superposition des spectres IR de référence (SCR) et de PRAZEPAM examiné.....	51
Figure 23 : Schéma de dosage potentiométrique.....	52
Figure 24 : Courbe potentiométrique de dosage	53

Liste des tableaux

Tableau01 : Exigences du test d'uniformité de masse de la pharm.Eur 7 ^{ème} édition.....	34
Tableau02 : Exigences de l'essai de dissolution de la pharmacopée Européenne	36
Tableau03 : Les indications de solubilité.....	38
Tableau04 : Résultats de l'étude de la masse moyenne (lot N° 111).....	41
Tableau05 : Résultats de l'étude du Test d'uniformité de masse (lot N°111)	42
Tableau06 : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse des comprimés (lot N°111)42	
Tableau07 : Temps de désagréation des lots contrôlés	43
Tableau08 : Résultats des densités optiques du standard utilisé.....	44
Tableau09 : Résultats des densités optiques des 6 comprimés analysés.....	44
Tableau10 : Résultats des pourcentages de libération de PREZIVA PRAZEPAM 10mg.....	46
Tableau11 : Les DO obtenues et la masse moyenne 10 comprimés pour le test de dosage...48	
Tableau12 : Teneurs en PRAZEPAM par comprimés testés (lot N°111).....	49
Tableau13 : caractères du principe actif.....	50
Tableau14 : Résultats de dosage par potentiomètre	53



***Introduction
Générale***

Introduction Générale

Le secteur de la santé publique est un secteur particulièrement compliqué et délicat. Il se présente comme un système composé de plusieurs volets interactifs. Le médicament constitue à ce titre le volet le plus appréciable. Chaque produit fabriqué dans l'industrie doit infliger différentes analyses durant les étapes de fabrication. Ces analyses visent à mieux faire apparaître les bienfaits et les inconvénients du produit analysé. Pour mieux garantir la qualité des analyses et satisfaire les exigences réglementaires de la santé, la validation de l'ensemble des méthodes analytiques utilisées est incontournable.

La part de marché de la production locale de médicaments a été multipliée par 5 durant les cinq dernières années alors que celle des importations (produits finis et en vrac) par les opérateurs privés a diminué de 14,5% sur la même période. L'Algérie a enregistré l'inscription plus de 140 nouveaux projets d'investissements dans le domaine pharmaceutique avec une moyenne de trois à quatre unités de fabrication qui voient le jour annuellement.

Les normes de qualité (pharmacopées) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler. La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés est fondamentale dans tout système de soins de santé ; car un produit de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d'un ou plusieurs pays donné en cas d'importation. En Algérie, le domaine de fabrication et de contrôle qualité des médicaments connu un développement remarquable. Le contrôle de qualité de ces médicaments s'exerce à tous les stades, sur les matières premières, sur le produit en cours de la fabrication, et sur le produit fini.

Notre stage de fin d'étude a été réalisé au niveau de l'industrie pharmaceutique BIOGALENIC, afin d'obtenir le diplôme de Master en chimie organique. L'objectif de notre travail porte sur l'application des différents essais qui existent pour contrôler la qualité du comprimé de PREZIVA®, prazéпам 10mg, en cours et à la fin de la production, procédant à une série d'analyses physicochimiques conformément à la pharmacopée européenne et à la monographie interne de la société.

Pour ce faire nous avons structuré notre travail en suivre le plan suivant:

✚ La première partie est théorique, subdivisée en deux chapitres :

Le premier chapitre est destiné aux généralités sur les médicaments et le sur le PREZIVA®. Le second chapitre est consacré au contrôle de qualité dans l'industrie pharmaceutique.

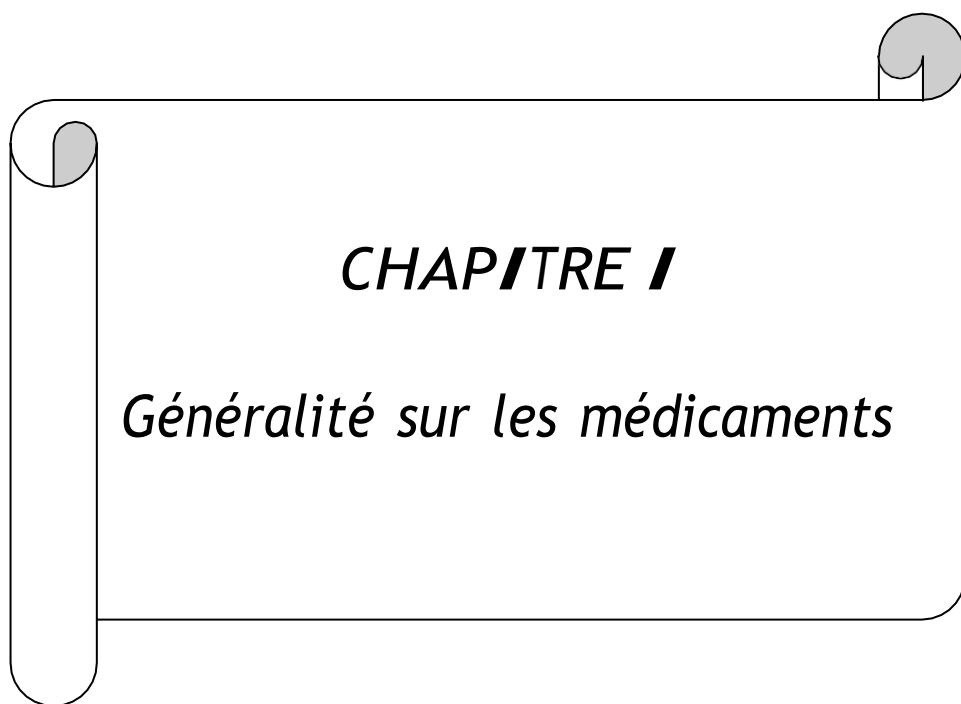
✚ La deuxième partie est pratique, comportée deux chapitres:

Le troisième chapitre consiste à présenter l'ensemble des méthodes et des techniques expérimentales utilisées dans le cadre de cette étude. Le quatrième chapitre comprend les résultats expérimentaux, les interprétations et les discussions.

Le travail s'achève par une conclusion qui ouvre des perspectives de recherche sur le thème étudié.

PREMIERE PARTIE

ETUDE THEORIQUE



I. Généralité sur les médicaments

1. Définition d'un médicament

La Pharmacopée Européenne 7eme édition définit un médicament comme toute substance ou Composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et/ou animale, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme et/ou L'animal, ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des Fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou Métabolique, soit d'établir un diagnostic médical [1].

2. Composition d'un médicament

Un médicament comprend d'une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, C'est le principe actif et une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients.

2.1. Le principe actif

La Pharmacopée Européenne 7eme édition définit une substance active comme toute Substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament, de telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps.

2.2. Les excipients

Selon la 7eme édition de l'abrégé de pharmacie galénique une substance auxiliaire où excipient est tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilise pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (Véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilite de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients.

○ Le rôle des excipients

Au même titre que les P.A., les excipients jouent un rôle capital dans le médicament à plusieurs niveaux [2,3]:

- Conception
- Fabrication ;
- Conservation ;
- Administration du médicament

2.3. Le produit fini

C'est un médicament qui a un nom commercial, qui à fait l'objet d'un enregistrement auprès des autorités de santé, qui est préparé industriellement selon des normes très strictes (les Bonnes Pratiques de Fabrication) et est vendu par un laboratoire pharmaceutique. Sous son même nom de marque, il existe différentes formes pharmaceutiques et différents conditionnements, chacun faisant l'objet d'un enregistrement spécifique et restera protégée tant qu'elle fera l'objet d'une propriété intellectuelle et d'une protection des droits intellectuels et/ou commerciaux (brevet, exclusivité commerciale, licence). Une fois la propriété intellectuelle perdue (épuisement des droits du ou des brevets), le médicament peut être commercialisé sous des formes dites génériques [4].

3. Origine des médicaments

Selon leurs origines les médicaments sont regroupés aux six catégories les quelles [5,6]:

3.1. Médicaments d'origine végétale

Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie. Ce type de médicament peut s'agir de plantes entières ou parties de plantes.

Dans la phytothérapie, la matière première active pour la préparation des médicaments est la drogue telle que la morphine.

3.2. Médicaments d'origine animale

L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales, tel que le foie pour traiter les anémies, la moelle osseuse fraîche pour les asthénies et même les testicules de taureau pour l'insuffisance masculine.

Les produits Opothérapiques peuvent provenir de toutes sortes d'animaux, mais il est aussi noté que la Provenance d'un très grand nombre de produits opothérapiques est humaine.

3.3. Médicaments d'origine microbiologique

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

3.4. Médicaments d'origine minérale

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

3.5. Médicaments d'origine synthétique

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

3.6. Médicaments d'origine biotechnologique

Ce sont des produits élaborés pour l'essentiel par des techniques de génie génétique tel que l'insuline [7].

4. Dénomination des médicaments

Un médicament a un nom chimique, une Dénomination Internationale Commune (DCI) et un nom commercial [8].

4.1. Nom chimique

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui compose le médicament.

4.2. Dénomination Commune Internationale (DCI)

La Dénomination Commune Internationale DCI ou le nom générique est attribué par l'OMS.

Cette dénomination est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit.

4.3. Nom commercial

Le nom commercial qualifie aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre.

5. Différents types des médicaments

Les médicaments peuvent être classés en deux types :

5.1 Principe

Un médicament principe est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou bien synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Donc il peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active de ce médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention d'autorisation de la mise sur le marché (AMM) [9,10].

5.2. Médicament générique

○ Définition du générique

Les médicaments génériques sont des copies de médicaments originaux qui ne bénéficient plus d'une exclusivité commerciale (levée du brevet d'invention). Ils sont destinés à se substituer au médicament original [11,12].

Le Code de la santé publique définit le médicament générique comme : « ...celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées... ».

5.3. Intérêt des médicaments génériques

Les médicaments génériques présentent plusieurs avantages aussi bien pour les patients que pour les professionnels de la santé, mais aussi pour l'État. La retombée des molécules dans le domaine public a permis la baisse du prix de vente des médicaments génériques et fait jouer la concurrence entre les laboratoires. Ces catégories de médicaments sont plus accessibles, car la plupart ne sont pas soumis à une prescription médicale. Ils peuvent être achetés librement en pharmacie.

Grâce à une bonne connaissance des médicaments de référence, la prescription des médicaments génériques ne posera plus de problèmes majeurs aux professionnels de la santé. L'existence de ce type de médicaments renforce le partenariat existant entre les médecins et les pharmaciens. Ces derniers peuvent par exemple proposer aux patients de changer les médicaments de référence contenus dans leur ordonnance par des génériques, à condition que chacun d'eux ne comporte pas la mention « non substituable ».

Pour l'État, l'acceptation des médicaments génériques par les patients contribue à réduire les dépenses de santé attribuées aux médicaments.

5.4. Les inconvénients des médicaments génériques

Le principal problème rencontré par les médicaments génériques est sans doute le refus des patients. C'est par exemple le cas des personnes âgées qui refusent de changer leurs habitudes de santé ou encore des habitants des zones rurales qui accordent foi aux idées reçues par manque d'informations. L'absence de continuité de médicaments génériques constitue également un handicap majeur pour les professionnels de santé [11].

5.5. Différence entre médicament générique et princeps

La principale différence qui existe entre les médicaments génériques et les princeps est d'ordre budgétaire. En effet, les princeps coûtent plus cher car, pour les mettre au point, des recherches, des études et des essais cliniques extrêmement onéreux ont dû être mis en place. Inversement, les médicaments génériques sont bien meilleur marché car après 10 à 15 ans d'exploitation du princeps par un laboratoire, le brevet devient public. Les autres laboratoires peuvent donc à leur tour le produire sous forme de médicament générique et ainsi faire jouer la concurrence afin de baisser les prix. Cela fait faire des économies aux patients et aux organismes de santé publique [13,14].

5.6. Types des génériques

Trois catégories de génériques peuvent être distinguées en fonction du lien qui les relie au médicament de marque [11,15]:

❖ Les génériques copie-copie ou intégraux

C'est un générique qui est la copie conforme du médicament original : même substance active, même quantité, même forme galénique, même excipients. Ces génériques sont souvent produits par le laboratoire qui produit le princeps similaire.

❖ Les génériques similaires ou équivalents

Le générique diffère du princeps par l'utilisation d'un excipient différent. Mais ni sa forme galénique, ni sa quantité ni sa substance active ne changent. Une étude de bioéquivalence doit prouver que le changement d'excipients ne modifie pas sa biodisponibilité.

❖ Les génériques assimilables

Les modifications par rapport au princeps concernent à la fois la forme galénique, la forme chimique de la substance active. Ces médicaments doivent également prouver la bioéquivalence.

6. Qualité, efficacité et sécurité des génériques

L'évolution de la définition légale du générique apporte la confirmation que l'on ne peut plus affirmer aujourd'hui que les génériques sont aussi efficaces que les médicaments princeps.

En effet le générique est passé de la copie stricte du médicament princeps à un médicament dont non seulement la présentation, mais aussi la composition quantitative en principe actif et en excipient sont variables [15,16].

Ces critères complémentaires (Qualité, Efficacité et Sécurité des génériques, Q.E.S) peuvent difficilement être dissociés et expriment la qualité, au sens large du terme.

6.1. Qualité

L'assurance de la qualité des médicaments génériques et de leur conformité aux exigences réglementaires est un point très important pour leur efficacité thérapeutique.

Pour que le générique obtienne une AMM, le laboratoire demandeur doit fournir les preuves de sa bioéquivalence ainsi qu'un dossier attestant de sa qualité pharmaceutique.

Tous les médicaments commercialisés ont subi des analyses physicochimiques,

Éventuellement microbiologiques, pour vérifier l'absence de résidus toxiques et d'agents infectieux ; leurs qualités organoleptiques, leur bonne conservation, l'emballage. Les informations sont portées sur la notice [16].

La qualité des génériques dépend des matières premières, de la fabrication, du conditionnement et de la validation des procédures analytiques.

La qualité est aussi garantie par les audits faits par les inspecteurs des autorités des affaires réglementaires pour déterminer le respect des BPF (Bonne Pratique de la Fabrication) qui doit répondre à trois critères : Qualité, Efficacité et Sécurité [17].

6.2. Efficacité

Les génériques font rarement l'objet d'études cliniques concernant leur efficacité. Ils contiennent le même principe actif que le médicament de marque, à quantité égale. Mais ce qui peut varier, ce sont les excipients, ces substances qui véhiculent la molécule dans l'organisme. Le générique doit avoir la même biodisponibilité que le princeps, dont le principe actif doit se propager de la même façon dans l'organisme. La bioéquivalence correspond à l'équivalence des biodisponibilités.

La biodisponibilité est la mesure de la vitesse et l'intensité de l'absorption par l'organisme de la substance active, à partir d'une forme pharmaceutique définie. Les médicaments génériques doivent montrer une bioéquivalence à leurs médicaments de référence, dont ils peuvent être interchangeables, donc thérapeutiquement équivalents et les deux médicaments (générique et princeps) sont absorbés dans le flux sanguin à la même vitesse et dans la même proportion [16].

6.3. Sécurité

La sécurité ou innocuité est déterminée par les études : de pharmacocinétique, de toxicocinétique et de toxicologie, de carcinogenèse et de tératogenèse, théoriquement, les génériques sont strictement bio équivalents aux princeps cependant, les excipients peuvent être différents. Selon les patients, le changement de produit, entraînant occasionnellement un changement d'excipients, peut engendrer un risque clinique grave.

En fait, les excipients susceptibles d'influer sur le transit gastro-intestinal (sorbitol et mannitol) ; l'absorption (tensioactifs ou excipients affectant les protéines de transport) ; la solubilité *in vivo* (Co-solvants), plusieurs études ont documenté que la différence en excipients est liée à la perte de la réponse au cours du traitement avec les formulations génériques [16,18].

7. Similitude et différenciation entre médicaments génériques et princeps

Le médicament générique est une notion très encadrée : c'est une copie d'un médicament original, mais pas nécessairement une copie strictement identique, il doit avoir [14, 19].

- ❖ La composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la forme pharmaceutique.
- ❖ La biodisponibilité : vitesse et intensité de l'absorption de la substance active dans l'organisme.
- ❖ Le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité du produit.
- ❖ Les procédures d'obtention de l'AMM : nationale ou européennes.
- ❖ Les principes et exigences permettant la démonstration de la qualité du médicament, sa reproductibilité d'un lot à l'autre et sa stabilité.
- ❖ Les règles de prescription et de délivrance.
- ❖ La dénomination commune de la substance active inscrite sur la boîte.
- ❖ Le taux de remboursement par la sécurité sociale.
- ❖ Les obligations des fabricants et exploitants des médicaments.
- ❖ Les obligations des exploitants en matière de pharmacovigilance, de déclaration des effets indésirables, de gestion des risques et d'information.
- ❖ Le circuit de notification des effets indésirables.

- ❖ Le suivi des médicaments par l'ANSM.
- ❖ Les inspections réalisées chez les fabricants de substances actives et chez les fabricants de médicaments pour contrôler la qualité des produits, vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication.
- ❖ Les inspections des activités de pharmacovigilance
- ❖ Le contrôle des produits finis
- ❖ Le contrôle de la publicité

Les éventuelles différences qui existent entre les médicaments génériques et les princeps sont d'ordre budgétaire. En effet ce qui peut être différent entre eux c'est [13, 17]:

- ❖ L'excipient utilisé seul l'excipient (réceptacle de la substance active totalement dépourvu d'effet thérapeutique) utilisé pour la fabrication du médicament générique peut être différent de celui ou ceux utilisés dans la fabrication du médicament de référence. Le médicament générique peut ainsi avoir une couleur ou un goût différent par exemple que celui du princeps.
- ❖ Le prix le médicament générique n'est pas nécessairement vendu au même prix que son princeps. Il est généralement moins cher.
- ❖ Le nom de marque.
- ❖ Un médicament générique est généralement commercialisé sous le nom de la substance active qu'il contient (Dénomination Commune Internationale ou DCI) suivie du nom du laboratoire. Il peut aussi être commercialisé sous un nom de marque (dit aussi nom de fantaisie).
- ❖ Si c'est le cas, la Dénomination Commune Internationale (DCI) de la substance active présente dans le médicament devra impérativement figurer sous le nom de marque du médicament, ainsi que le suffixe "Gé" qui permet de préciser qu'il s'agit bien d'un médicament générique.
- ❖ La présentation l'emballage du médicament générique peut être différente de celui de son médicament de référence.
- ❖ Le laboratoire fabricant un autre laboratoire que le laboratoire fabricant peut copier le médicament princeps une fois tombé dans le domaine public.
- ❖ Le brevet a une durée maximale de 20 ans en France, durée qui s'applique également aux médicaments. Toute fois, le cas des médicaments est particulier puisqu'entre la date de demande du brevet et la commercialisation du médicament, plusieurs années d'études et de tests seront nécessaires pour sa mise au point et sa commercialisation. Le médicament peut à cet égard bénéficier dans certains cas d'un "certificat complémentaire de protection", qui allonge la durée d'exclusivité commerciale jusqu'à 5 ans après la date d'expiration du brevet initial. Lorsque le brevet d'un médicament expire, il est alors possible pour d'autres laboratoires de produire des copies de ce médicament (dit princeps ou médicament de référence). Ces copies sont appelées "médicaments générique".

8. Les formes d'un médicament

8.1. Définition

Une forme galénique, désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients (matières inactives) pour constituer un médicament. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc. [20].

8.2. Les différentes formes galéniques

8.2.1. Les formes orales

❖ Les comprimés

A. Définition

Les comprimés sont des préparations solides, contenant une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs, ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules, ils sont destinés à la voie orale [21,22].

B. Caractéristiques

- Les comprimés se présentent sous forme d'un cylindre plein dont les extrémités peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures ils peuvent être enrobés.
- Ils offrent une solidité suffisante pour permettre les diverses manipulations auxquelles ils sont soumis, sans ne s'effriter ni se biser.
- Du fait de leur composition, de leur mode de fabrication et de leur utilisation, plusieurs catégories peuvent être distinguées selon :
- Les comprimés non enrobés ;
- Les comprimés enrobés ;
- Les comprimés effervescents ;
- Les comprimés solubles ;
- Les comprimés dispersibles ;
- Les comprimés à libération modifiée ;
- Les comprimés gastro résistants ;
- Les comprimés à utilisation dans la cavité buccale.

C. Avantages de la forme comprimée

- Le dosage par unité de prise est précis.
- Les substances actives sont dans un milieu sec et condensé, ce qui est favorable à leur conservation.
- L'administration d'une grande quantité de principe actif est réalisée dans un volume très restreint.
- L'emploi est facile, ils peuvent être enrobés pour masquer une saveur désagréable.

D. Inconvénients de la forme comprimée

- La mise au point est quelque fois très délicate ;
- Ils peuvent parfois être irritants pour la muqueuse du tractus intestinal ;

❖ Les gélules

Elles sont constituées de deux enveloppes de gélatine emboîtées qui renferment une poudre. La gélule doit toujours être avalée avec de l'eau car elle risque sinon de se coller dans l'œsophage.

❖ Les solutions (sirop, gouttes)

Les solutions sont à utiliser pures ou diluées dans un peu d'eau selon les cas. La quantité à prendre doit être mesurée avec la cuillère doseuse, la seringue doseuse ou la mesurette fournies, calibrées en fonction de la nature du liquide. Il faut toujours utiliser le dispositif de mesure présent dans le conditionnement.

❖ La suspension buvable

La substance active n'est pas soluble dans l'eau. La suspension doit toujours être agitée avant l'emploi.

8.2.2. Les formes dermiques

Ces formes permettent d'appliquer le médicament sur la peau. Il peut soit agir localement, soit pénétrer à travers la peau et passer dans le sang. Les principales formes pour application cutanée sont les pommades (préparations grasses), les crèmes (moins grasses), les gels (non gras, limpides), les solutions et les poudres.

❖ Les dispositifs transdermiques :

Le patch (ou dispositif transdermique) est un système grâce auquel la substance active traverse lentement et régulièrement la peau et puis passe dans le sang. Les patchs peuvent être gardés un ou plusieurs jours.

8.2.3 Les formes injectables

Certaines substances actives ne peuvent pas être absorbées par l'intestin (insuline, héparine, vaccin...) ; elles doivent donc être injectées. La voie injectable peut également être utilisée quand on veut obtenir un effet intense et rapide. Il existe plusieurs types de formes injectables.

8.2.4. Les formes oculaires, auriculaires et nasales

La substance active est présentée sous forme de gouttes nasales, auriculaires ou oculaires utilisées pour le traitement des affections des muqueuses ou des conjonctivites.

8.2.5. Les formes inhalées

Les formes inhalées permettent d'administrer de fines particules de médicament directement dans les bronches.

8.2.6. Les formes rectales

Le suppositoire permet de traiter des personnes ayant des difficultés à avaler les médicaments ou de traiter localement certaines affections du rectum ou de l'anus.

9. Présentation de PREZIVA® (PRAZEPAM 10mg)

9.1. Informations générales

✚ Définition

La substance active de PRAZEPAM 10 mg, comprimé est le prazépam. Il est un dérivé des benzodiazépines et il est indiqué pour traiter les symptômes d'anxiété. Les benzodiazépines sont utilisées pour traiter les symptômes invalidants sévères ou les symptômes entraînant une souffrance extrême pour le patient [23,24].

✚ Propriétés chimiques

Le prazépam ou 9-chloro-2-(cyclopropylméthyl)-6-phényl-2,5-diazabicyclo, undéca-5,8,10,12-tétraène-3-one (Figure 01), a une formule brute de $C_{19}H_{17}ClN_2O$ et une masse molaire de 324.8 g/mol.

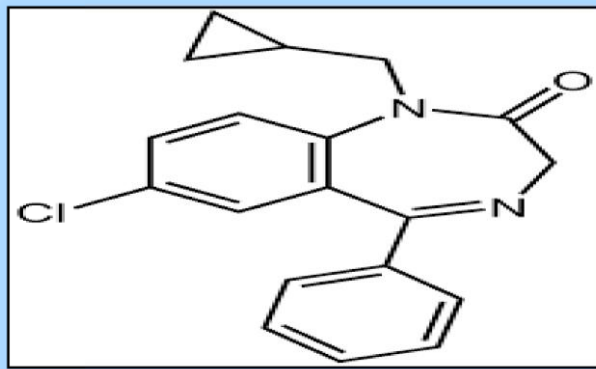


Figure 01: Structure chimique de prazépam.

✚ Indications thérapeutiques

Le prazépam est une molécule appartenant à la famille des benzodiazépines. Elle est commercialisée notamment sous la dénomination commerciale LYSANXIA® en France, et est utilisée pour ses vertus anxiolytiques prazépam BIOGARAN® est un médicament de la famille des dérivés de la benzodiazépine. Il est utilisé pour les traitements ou en cas d'apparition des symptômes suivants :

- ✚ Anxiété généralisée.
- ✚ Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : syndrome de sevrage.

✚ Posologie

La posologie est strictement individuelle et il n'est pas possible de définir une dose usuelle. Dans tous les cas, conformez-vous à la prescription de votre médecin traitant.

✚ Mode d'administration

Voie orale. Avaler ce médicament avec un verre d'eau.

9.2. Dénomination de PREZIVA® 10mg

- ✚ Nom de la spécialité ou nom commercial du médicament : PREZIVA®
- ✚ Dénomination Commune Internationale (DCI): PRAZEPAM (Figure 02).



Figure 02 : Emballage de PREZIVA® 10mg

9.3. Effets indésirables (PREZIVA®)

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

- **Effets indésirables neuro-psychiatriques**
 - Troubles de mémoire (trous de mémoire), qui peuvent survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose ;
 - Troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation ;
 - Dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement ;
 - Sensations d'ivresse, maux de tête, difficulté à coordonner certains mouvements ;
 - Confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension ;
 - Modifications de la libido.
- **Effets indésirables cutanés**
 - Eruptions cutanées, avec ou sans démangeaisons.
- **Effets indésirables généraux**
 - Faiblesse musculaire, fatigue.
- **Effets indésirables oculaires**
 - Vision double.

9.4. Effets secondaires d'autres prazépams (LYSANXIA®, BIOGARAN®)

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

- Troubles de mémoire (trous de mémoire), qui peuvent survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose ;
- troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation ;
- dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement ;
- sensations d'ivresse, maux de tête, difficulté à coordonner certains mouvements ;
- confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension ;
- modifications de la libido
- Eruptions cutanées, avec ou sans démangeaisons

- Faiblesse musculaire, fatigue
- Vision double

9.5. Contre-indications

Ne prenez jamais PRAZEPAM 10 mg, comprimé dans les cas suivants :

- ❖ si vous êtes allergique au prazépam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament,
- ❖ insuffisance respiratoire grave ;
- ❖ syndrome d'apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) ;
- ❖ insuffisance hépatique grave ;
- ❖ myasthénie (maladie caractérisée par une tendance excessive à la fatigue musculaire)



CHAPITRE II

*Contrôle de qualité dans
l'industrie
pharmaceutique*

II. Contrôle de qualité dans l'industrie pharmaceutique

1. Référence de qualité pour l'industrie pharmaceutique

1.1. Référentiels

Les méthodes de contrôle qualité des médicaments et leurs spécifications sont contenues dans les pharmacopées en vigueur dans les pays fabricants et/ou importateurs. Ces pharmacopées traitent de différentes substances chimiques, formes pharmaceutiques et préparations. Mais lorsqu'il s'agit du contrôle qualité d'une spécialité pharmaceutique bien déterminée, on peut se référer à la partie pharmaceutique du dossier d'AMM [25].

1.2. Pharmacopée

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

Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments. Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. Les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais réalisés pour vérifier ces critères de qualité. L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales. Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour. Selon l'état qui publie la pharmacopée il existe plusieurs éditions : Pharmacopée Américaine (ou USP), Pharmacopée Japonaise (ou JP), Pharmacopée Européenne ainsi que la pharmacopée Britannique (BP), Brésilienne, Indienne, ...etc. [26,27].

1.2.1. Pharmacopée européenne

Elle est un recueil de normes communes, à l'échelle européenne, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leur composition. Son objectif est d'assurer à tous les patients, sur l'ensemble du continent européen, l'accès à des médicaments de même niveau de qualité.

Les textes de la pharmacopée européenne (les « monographies ») définissent des exigences de qualité, générales ou spécifiques, auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques qui composent les médicaments, ainsi que les formes pharmaceutiques finales.

La pharmacopée européenne décrit également des méthodes d'analyse de référence. Elle est élaborée conjointement par les pays signataires de la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne, dans lesquels elle est d'application obligatoire. Par extension, on appelle également Pharmacopée européenne l'institution qui, dans le cadre de la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé du Conseil de l'Europe, assure l'élaboration et la publication des normes de la pharmacopée européenne. Cette institution a pour objectif et mission la protection de la santé publique.

Il est important de noter que le référentiel du contrôle de la qualité des médicaments du laboratoire BIOGALENIC est la pharmacopée européenne 7^{ème} édition.

1.3. L'autorisation de la mise sur marché AMM

Ce document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique est destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document, ils doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou Desnos génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci [28,29].

1.4. Monographies générales

Une monographie est composée d'un ensemble de spécifications qui définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique. Elle comprend une liste redénominations communes et scientifiques de substances [30]. Toutes les substances actives et tous les excipients décrits dans la Pharmacopée Européenne sont soumis aux dispositions de la monographie générale [31].

L'ensemble de spécifications figurant dans les monographies sont les suivants :

- a) Titre.
- b) Définition.
- c) Caractères.
- d) Identification.
- e) Essai.
- f) Dosage

2. Qualité d'un médicament

Selon la norme ISO, la qualité d'un médicament est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites [18].

2.1. Contrôle qualité

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse, et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies [32].

2.2. Contrôle qualité des médicaments

Selon l'ISO, le mot «qualité» peut être définie comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.

D'après la 7ème édition de l'abrégé de la pharmacie galénique, « le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Pour les produits, il s'agit souvent de la vérification de la

conformité à des exigences figurant dans le dossier d'AMM ou à la pharmacopée, la vérification étant généralement suivie d'un tri entre entités conformes et non conformes».

Le « contrôle qualité » des médicaments fait partie des bonnes pratiques de fabrication; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante [29].

2.2.1. Contrôle physico-chimique

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV/visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques en l'occurrence, la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la spectrophotométrie infrarouge...etc. [33].

2.2.2. Contrôle microbiologique

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication [34]. Les essais microbiologiques ont été conçus pour le

Dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures et des levures capables de croître en aérobiose. Ces essais sont en premier lieu destinés à déterminer, si un produit faisant l'objet d'une monographie de la pharmacopée satisfait aux exigences microbiologiques spécifiées dans cette monographie. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs, tels que la nature du produit et le nombre de microorganismes présumé. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit être convenablement validée.

2.3. Stratégie de contrôle

C'est un panel de contrôles préétablis, basé sur les connaissances acquises sur le produit et le procédé, qui garantit la performance du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure les paramètres et attributs liés [35] :

- ❖ La substance active, aux matières premières et aux composants du produit ;
- ❖ Aux installations et conditions de fonctionnement des équipements ;
- ❖ Aux contrôles en cours de fabrication ;
- ❖ Aux spécifications du produit fini ;
- ❖ Ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle ;

3. Système d'assurance qualité pharmaceutique

La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et distributeurs, intégrant les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication [36].

3.1. Assurance qualité

Selon les BPF version 2011, l'Assurance de la qualité est considérée comme un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont destinés.

Pour garantir la conformité au dossier d'AMM de chaque unité fabriquée, il faut que l'entreprise dispose d'un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé [36].

3.2. Gestion de la qualité

C'est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication.

4. Les bonnes pratiques de fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF), s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Cependant, le système qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice International Conference on Harmonisation [37,38], qui, tout en étant optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication.

4.1. Les bonnes pratiques de fabrication BPF

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation démise sur le marché [39].

Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle qualité. Ils représentent donc un ensemble de textes réglementaires qui doivent permettre d'assurer, dans les meilleures conditions de faisabilité, la qualité d'un produit donné [40].

4.2. Les bonnes pratiques de laboratoire BPL

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) se définissent comme un ensemble de règles et de recommandations relatives aux essais non cliniques destinés à évaluer les propriétés et l'innocuité des médicaments à usage humain et s'imposant aux différentes activités des laboratoires de développement des médicaments.

Les BPL basés sur des principes visant à assurer une qualité optimale au sein du laboratoire et l'intégrité des résultats des essais. Elles concernent l'organisation du laboratoire et les conditions dans lesquelles ces essais sont prévus et réalisés [41].

5. Qualification et validation

La qualification s'applique, selon les BPF, principalement aux équipements et aux installations. C'est une opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement utilisé pour la fabrication, le conditionnement ou le contrôle fonctionne correctement et donne des résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné. L'opération de qualification permet de vérifier et garantir la fiabilité des équipements, d'établir des procédures de fonctionnement, de

prévoir la maintenance, l'entretien, le changement des éléments défectueux afin d'assurer la conformité aux normes ou spécification définies et nécessaires à la qualité des produits fabriqués [42].

5.1. Les cinq M

Pour éviter les risques de non qualité qui peuvent survenir en cours de fabrication et de conditionnement et ainsi maîtriser la qualité, il est mis en place selon les BPF la règle des 5M dont la qualification fait partie intégrante (Figure 03). L'observance de cette règle vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit [43].

- **Matières** : elles doivent être définies, analysées et conformes aux normes.
- **Milieu** : les locaux doivent être adaptés. L'environnement doit être maîtrisé selon sa criticité.
- **Main d'œuvre** : le personnel doit être qualifié, motivé et formé
- **Méthodes** : elles doivent être décrites avec précision d'où l'importance d'un système documentaire adéquate.
- **Matériel** : les moyens matériels doivent être adaptés, réglés, étalonnés et listés afin de convenir à l'usage prévu. La maintenance et le nettoyage de tous les appareils sont très importants et la qualification va prouver et démontrer que l'équipement a été bien installé, fonctionne correctement et conduit aux résultats attendus.

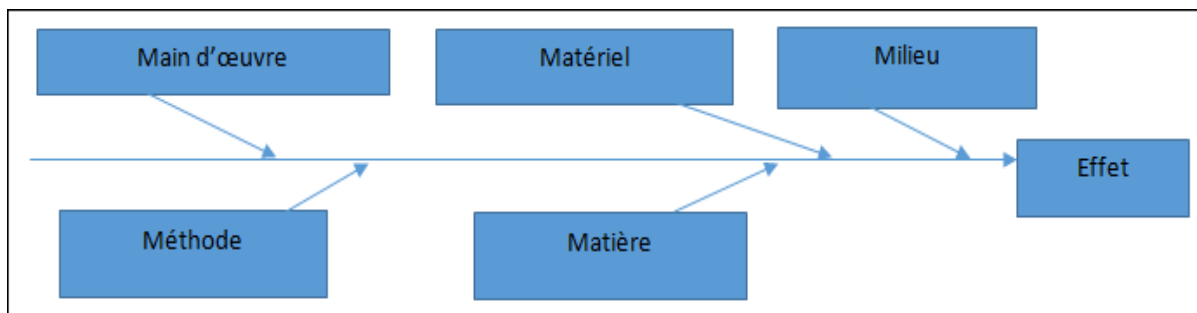


Figure 03. Les cinq éléments essentiels de bonnes pratiques de fabrication des médicaments.

5.2. Le système documentaire

La documentation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité, elle permet de retracer l'historique d'un lot » [44]. Un bon système-qualité repose sur un manuel documentaire efficace (log book), dont le système documentaire permet de s'assurer que :

- Tous ce qui doit être fait est décrit (procédures, modes opératoires, consignesetc.);
- Ce qui est écrit est effectivement réalisé ;
- Tout ce qui a été réalisé est enregistré sur un support approprié (log book).

6. Validation et Audit au laboratoire de contrôle

Le laboratoire contrôle qualité a été doté d'une décision de validation par le Laboratoire Nationale de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP), renouvelable chaque 2 ans, Suite à un audit réalisé par ce dernier et ce, dans le but d'effectuer le contrôle physicochimique et microbiologique de différents produits [45].

7. Différentes unités du laboratoire de contrôle

Le département de Contrôle de la Qualité est subdivisé en plusieurs unités fonctionnelles :

- Laboratoire de contrôle physico-chimique central.
- Laboratoire de contrôle microbiologique central.
- Laboratoire de contrôle en cours de fabrication.

7.1. Laboratoire de contrôle microbiologique

Réparti en plusieurs unités :

- Une salle de stérilisation.
- Une salle de préparation des milieux de cultures.
- Une salle de manipulation (ensemencement) et lecture.
- Une salle de culture cellulaire.
- Réalisation des analyses.

Microbiologiques sur les matières premières et les produits finis :

- Rédaction des comptes rendus d'analyses de contrôle.
- Microbiologique.

7.2. Laboratoire de contrôle physico-chimique

Comporte plusieurs salles différentes :

- Une unité de contrôle comportant plusieurs Chaines HPLC, spectrophotomètre infrarouge et ultraviolet.
- Une unité de développement de nouveaux produits.
- Une unité de préparation et de manipulation physico chimique.
- Une salle de pesée.
- Réalisation des analyses physicochimiques sur les matières premières et les produits finis.
- Rédaction des comptes rendus d'analyses de contrôle microbiologique.

7.3. Laboratoire de contrôle en cours de fabrication « In process »

Cette unité comporte une grande salle munie de différents appareils de contrôle de qualité.

- Assurance de la conformité des substances actives selon les spécifications.
- vérification des procédés pendant la production et ajustement des procédés si nécessaires.

8. Processus de fabrication des formes pharmaceutiques

La fabrication des médicaments correspond à des opérations de production et de conditionnement. Les opérations de production comprennent plusieurs étapes ; contrôle des matières premières et des articles de conditionnement, fabrication proprement dite, contrôle de la qualité du produit fini, libération des lots fabriqués (reconnus conformes aux spécificités), stockage des lots de médicaments en attente de leur distribution (Figure 04).

Les principes actifs sont transformés en médicaments avant d'être distribués ou administrés à l'humain ou à l'animal. Ils sont mélangés à des adjuvants appropriés : liants, supports, aromatisants, diluants, conservateurs, colorants, antioxydants, etc. Les constituants des présentations pharmaceutiques sont séchés, broyés, mélangés, comprimés ou granulés en vue d'obtenir la forme désirée. Les comprimés et les gélules sont des formes très courantes pour

l'administration par voie orale, de même que les liquides stériles pour l'administration parentérale ou l'usage ophtalmique [46].

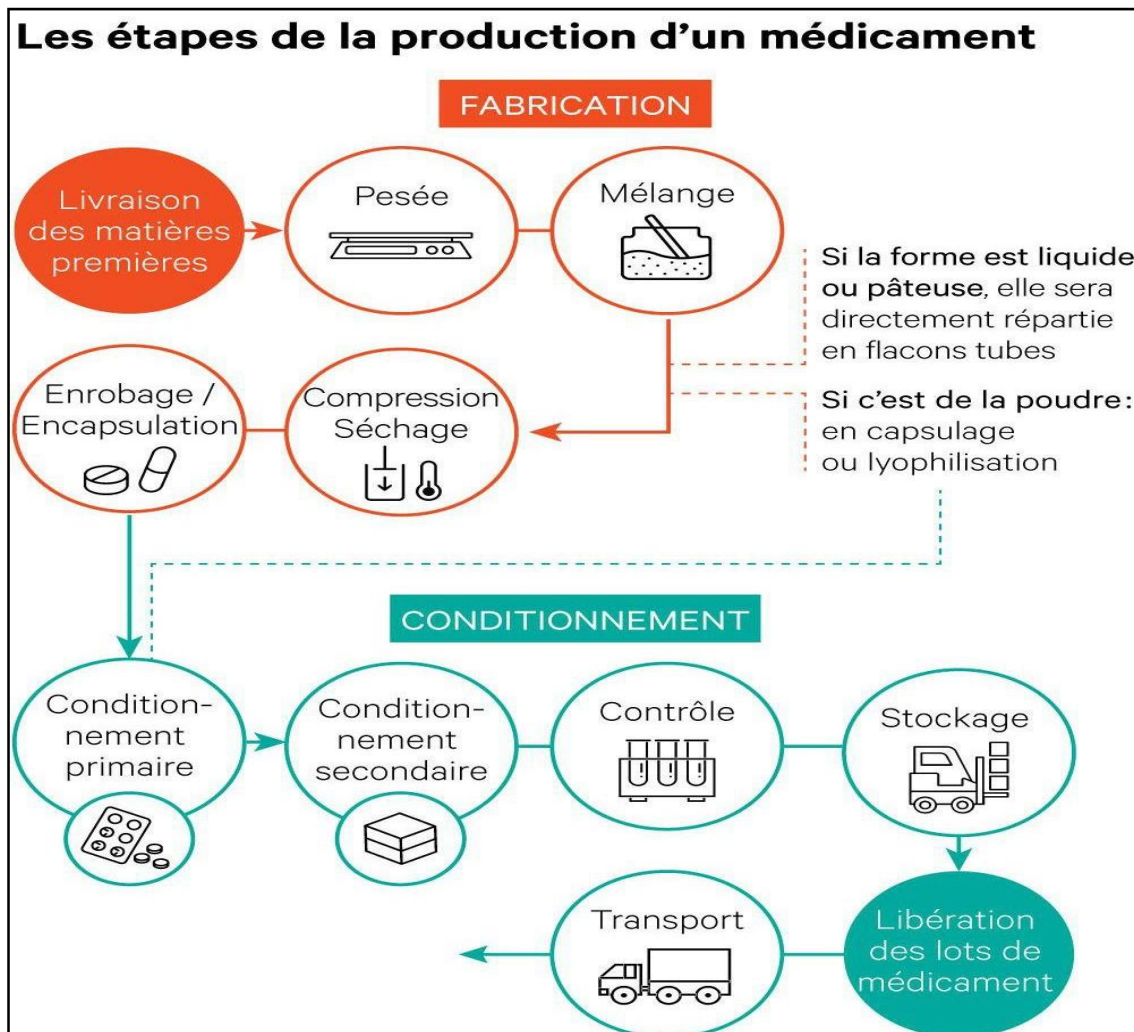


Figure 04 : Opérations de fabrication des formes pharmaceutiques.

Les mélanges pharmaceutiques peuvent être comprimés par granulation par voie humide, par compression directe ou par briquetage afin d'obtenir les propriétés physiques désirées avant d'être mis sous leur forme finale. Dans la granulation par voie humide, les ingrédients actifs et les excipients sont mouillés avec une solution aqueuse ou contenant des solvants pour donner des granulés grossiers à particules de grand calibre. Ces granulés sont séchés, mélangés à des lubrifiants (stéarate de magnésium), des désintégrants ou liants, puis transformés en comprimés par compression.

Dans la compression directe, un poinçon comprime la quantité voulue de mélange contenu dans une matrice de métal. Les produits qui ne sont pas assez stables pour subir une granulation par voie humide ou une compression directe font l'objet d'un briquetage ou granulation par voie sèche.

Ce procédé consiste à mélanger les constituants et à produire des comprimés relativement gros qui sont ensuite broyés et tamisés pour obtenir le calibre voulu. Le granulé obtenu est soumis à une dernière compression pour donner le comprimé final. Les substances mélangées

et granulées peuvent également être préparées sous forme de gélules. Les capsules de gélatine dure sont séchées, ébarbées, remplies et formées dans des remplisseuses [6,47].

Les installations et les surfaces de travail doivent être nettoyées avec soin pour prévenir et limiter la contamination le plus possible. L'utilisation d'eau à température et sous pression élevées permet de détruire et de filtrer les bactéries et autres contaminants de l'eau stérile utilisée entrant dans la préparation de solutés injectables. Les liquides destinés à l'administration parentérale (voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse) sont stérilisés à la chaleur sèche ou humide sous haute pression et filtrés pour retenir les bactéries.

Les solutions à usage oral ou topique ne nécessitent pas de stérilisation, au contraire descollyres. On prépare les liquides buvables en mélangeant les matières actives avec un solvant ou un conservateur afin d'inhiber la croissance des moisissures et des bactéries. Les suspensions et les émulsions sont produites respectivement à l'aide de broyeurs colloïdaux et d'homogénéisateurs. Les crèmes et les onguents sont préparés par mélange ou incorporation des principes actifs à de la vaseline, des graisses lourdes, avant d'être conditionnés.

9. Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP

Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé selon le décret exécutif n° 93-140 du 14 juin 1993 portant création, organisation et fonctionnement du Laboratoire National de contrôle des Produits Pharmaceutiques [45].

Les objectifs principaux qui lui sont assignés sont ceux de contrôle et d'expertise des produits pharmaceutiques et l'assurance qualité. C'est pourquoi, en Algérie, le LNCPP est considéré comme laboratoire de référence en matière de contrôle de médicament, il procède au contrôle systématique de tous les lots de médicaments importés, et à la validation du matériel milieu main d'œuvre effet méthode matière laboratoires de contrôle dont doit disposer tout fabricant de médicaments en Algérie pour avoir ensuite le pouvoir de libérer chaque lot produit [48].

10. Techniques de contrôle physico-chimiques les plus utilisées en industrie pharmaceutique

Parmi les techniques de contrôles physicochimiques, la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et spectrophotométrie infrarouge sont les plus préconisés par la pharmacopée européenne 7ème édition.

10.1 Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP)

La chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) ou plus fréquemment l'abréviation anglaise HPLC (*High pressure liquid chromatography*) (1990) est une technique de séparation analytique et/ou préparatrice de molécules présentes dans un mélange, elle permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification [49].

A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on a appelé la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC) (Figure 05).

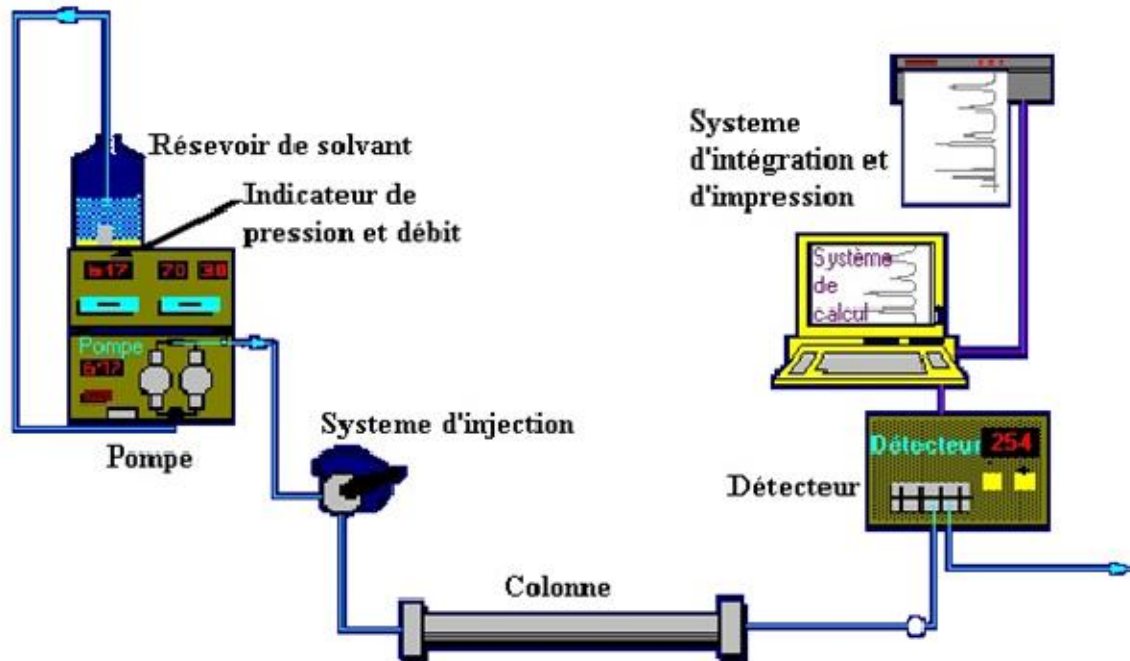


Figure 05 : Schéma d'une chaîne d'HPLC.

L'échantillon à analyser est poussé par un liquide (appelé phase mobile) dans une colonne remplie d'une phase stationnaire de fine granulométrie (les « grains » sont de très petite taille). Le débit d'écoulement de la phase mobile est élevé ce qui entraîne une augmentation de la pression dans le système. Ce débit élevé diminue le temps nécessaire pour séparer les composants le long de la phase stationnaire. En effet, pour un même volume de phase stationnaire la surface d'échange augmente si les « grains » qui la composent sont de diamètre plus petit.

Les pics obtenus et plus étroits donc la résolution est améliorée, le seuil de détection est également plus bas la combinaison de ces attributs rapidité et résolution élevées conduit à l'appellation « haute performance ». Les phases mobiles utilisées sont des mélanges d'eau et d'un solvant organique miscible ou des combinaisons de solvants organiques miscible entre eux.

Souvent, la composition de la phase mobile est modifiée au cours de l'analyse, c'est le mode dit « gradient » ou « élution graduée » (en opposition au mode « isocratique », pour lequel la composition de la phase mobile reste la même tout au long de la séparation). Les résultats obtenus sont sous la forme d'un chromatogramme (Figure 06), qui retrace représentativement la concentration de chaque constituant en fonction du temps, dont un pic représente une molécule.

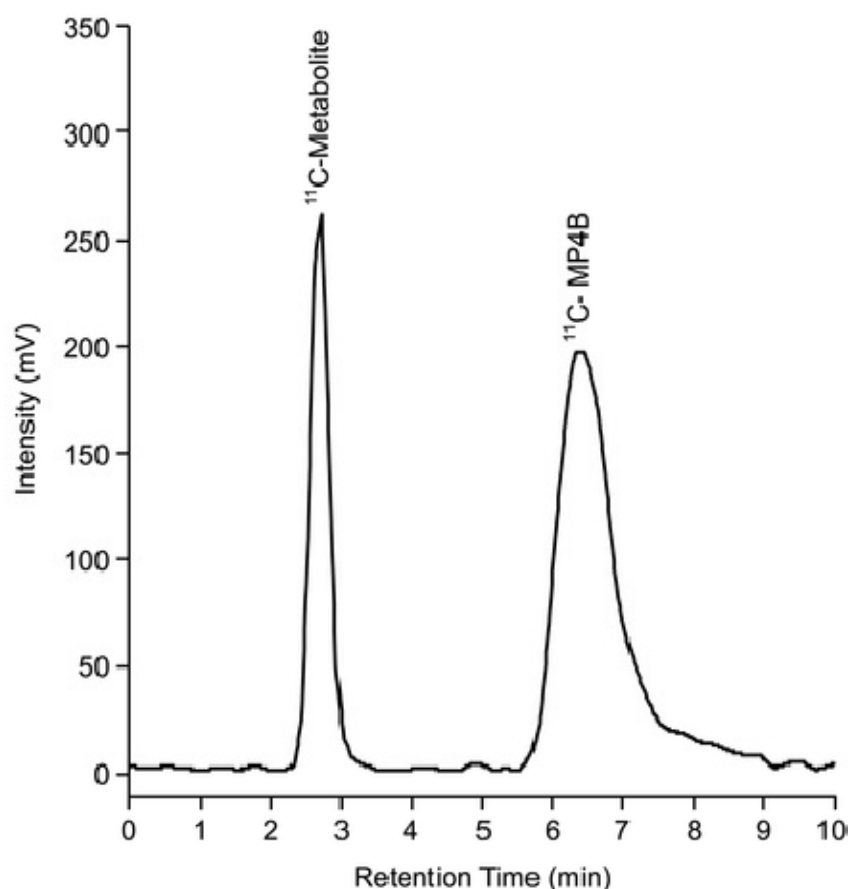


Figure 06 : Forme d'un chromatogramme de CLHP.

10.2 Spectroscopie infrarouge

Le rayonnement infrarouge (IR) fut découvert en 1800 par Frédéric Wilhelm Hershel. Ces radiations localisées au-delà des longueurs d'onde dans le rouge, sont situées entre la région du spectre visible et des ondes hertziennes. Le domaine infrarouge s'étend de 0,8 μm à 1000 μm . Il est arbitrairement divisé en 3 catégories, le proche infrarouge (0,8 à 2,5 μm soit 12500-4000 cm^{-1}), le moyen infrarouge (2,5 à 25 μm soit 4000-400 cm^{-1}) et le lointain infrarouge (25 à 1000 μm soit 400-10 cm^{-1}). Dès 1924, on s'est aperçu que l'énergie du rayonnement infrarouge moyen coïncidait avec celle des mouvements internes de la molécule [50].

Ainsi, la relation entre l'absorption d'un rayonnement IR par une molécule et sa structure moléculaire est mise en évidence (Figure 07-B) Même si les régions du proche IR et du lointain IR ont suscité un certain intérêt, l'utilisation de la spectroscopie moyenne IR reste la plus adaptée pour l'élucidation de la composition moléculaire d'un composé. Les spectromètres IR sont construits à partir d'éléments principaux, avec quelques différences au niveau des matériaux utilisés (Figure 07-A) ou de leur montage selon le domaine de l'IR exploité et selon le type d'interaction entre la matière et le rayonnement [51].

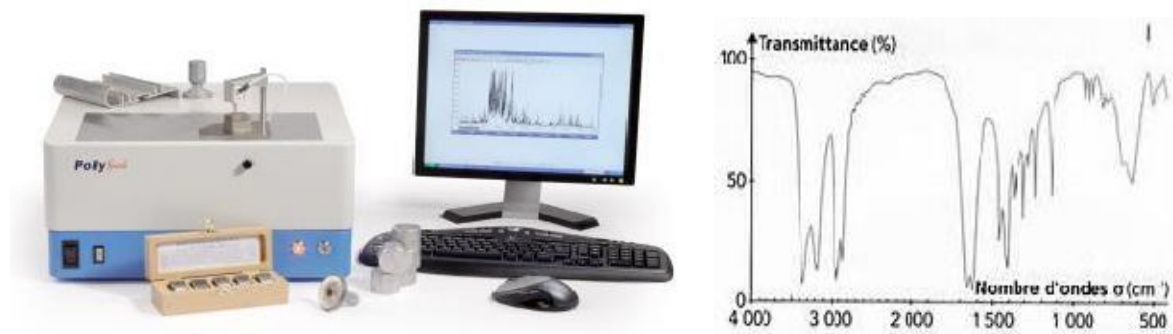


Figure 07 : Système du spectromètre infrarouge : A, spectromètre ; B, spectre.

10.3 Spectrophotométrie UV-Visible

La spectrophotométrie est le domaine que étudie la mesure de l'énergie transportée par les rayonnements électromagnétique dans le domaine de la lumière visible. La spectrophotométrie UV-visible est une technique analytique fondée sur l'étude du changement de la lumière traversant une solution colorée, dans un domaine d'application comprise entre 200 et 800 nm, en effet pour pouvoir déterminer les concentrations des substances absorbantes.

La spectrophotométrie est le domaine que étudie la mesure de l'énergie transportée par les rayonnements électromagnétique dans le domaine de la lumière visible. La spectrophotométrie UV-visible est une technique analytique fondée sur l'étude du changement de la lumière traversant une solution colorée, dans un domaine d'application comprise entre 200 et 800 nm, en effet pour pouvoir déterminer les concentrations des substances absorbantes.

L'UV-visible s'applique à des produits contenant un groupement chromophore, surtout les molécules contenant au moins noyau aromatique ou un radical, aussi sur les composés hétérocyclique. Lorsqu'un faisceau de radiation monochromatique parallèle traverse sous incidence normale un milieu absorbant homogène et constitué d'une solution de N composés dissous ne réagissent pas les uns sur les autres, l'absorbance de l'ensemble est égale à la somme des absorbances spécifiques (Figure 08).

Lors de ce processus, la molécule passe de l'état fondamentale à l'état excité. La spectrophotométrie UV-visible s'occupe des électrons de valence, les transitions possibles seront les électrons des orbitales moléculaires liante ou non liante et orbitale moléculaire anti-liante [52].

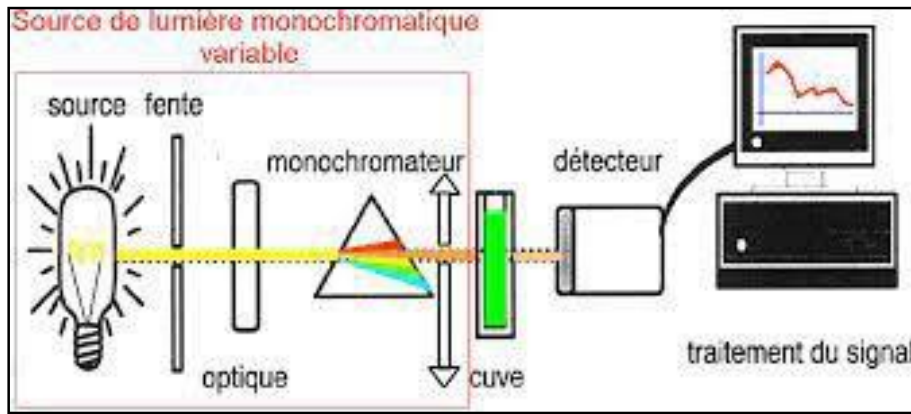


Figure 08 : Principes de spectroscopie UV-Visible.

10.4 Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince (CCM) correspond à de la chromatographie liquide (la phase mobile est un liquide) pour laquelle la phase stationnaire se présente sous la forme d'une couche plane de faible épaisseur devant sa surface (Figure 09).

CCM se traduit en anglais par TLC (Thin Layer Chromatography) En CCM classique on utilise généralement la capillarite comme moteur de la phase mobile ce qui implique l'utilisation de phases stationnaires présentant une résistance à l'écoulement faible et donc une granulométrie assez élevée et donc une capacité de séparation pas toujours élevée [45].

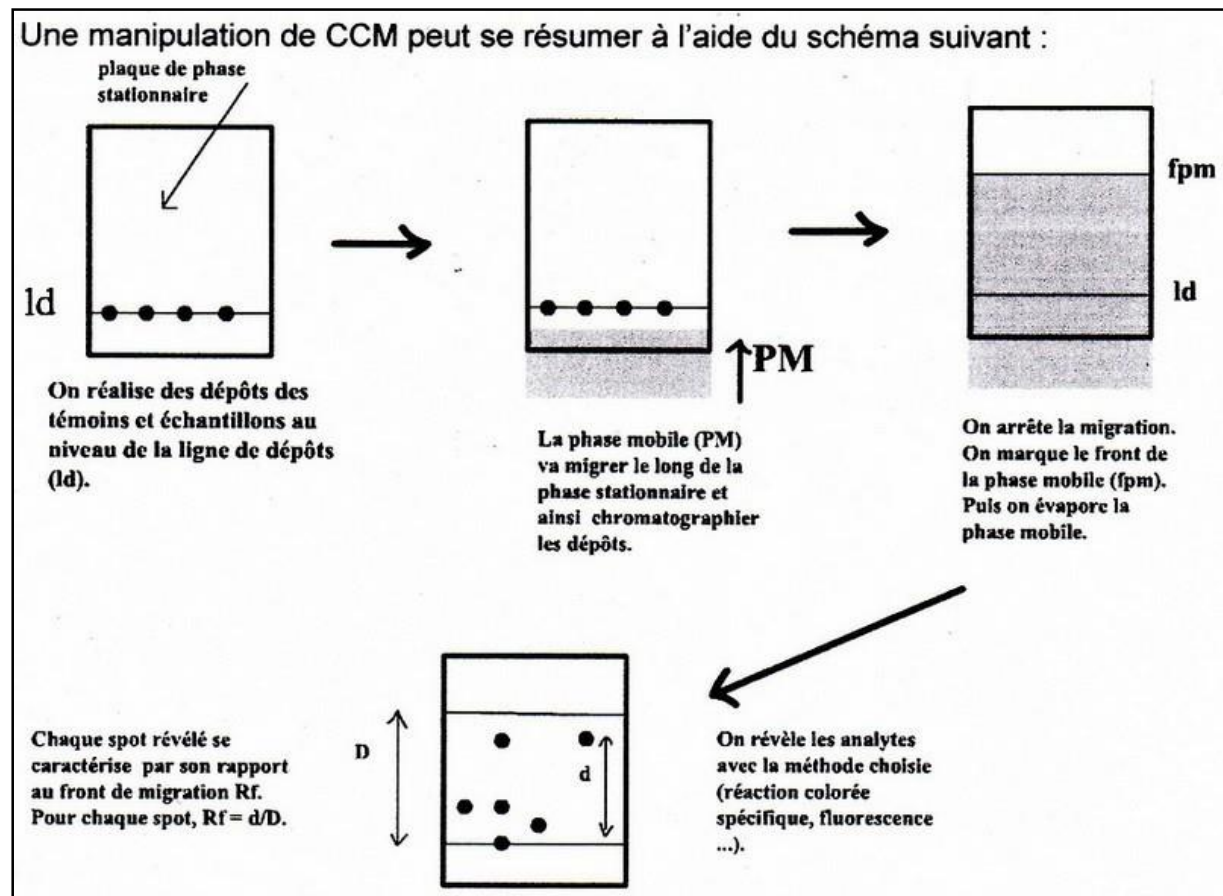


Figure 09 : Schéma résume une manipulation de CCM.

En CCM, pour un système chromatographique donne (nature de la phase stationnaire et de la phase mobile), chaque analyte révèle possède un Rf (rapport au front de migration) qui lui est propre. En effet, Rf traduit le jeu des retentions/élutions différentielles avec la phase stationnaires et la phase mobile.

11. Présentation de la société BIOGALENIC

11.1 Information générale

La société à responsabilité limitée SARL BIOGALENIC est l'une des sociétés de droit algérien, créée en 1999 et régie par le livre 5 du code de commerce abrogé par l'ordonnance du 26 / 09 / 1975 et révisé par le décret législatif n° 93-08 du 25 /04/1993 et l'ordonnance n°96 - 27 du 09 / 12 / 1996.

Grâce à un groupe de professionnels dans le domaine du commerce et de la chimie galénique et thérapeutique, nous produisons des produits pharmaceutiques qui rivalisent les molécules issues des compétences. Fondé en 1999, BIOGALENIC s'étend aujourd'hui sur 8000 m² comptant une large gamme de 114 produits avec un effectif de 478 employés dont 60% des universitaires, lui permettant de produire pas moins de 35 millions d'unités de vente par an [54].

BIOGALENIC met à disposition des patients des produits innovants dans plus de 12 spécialités différentes. Elle est dotée d'un capital social de 700 000 000.00 DA. La « SARL BIOGALENIC » se situe dans la zone industrielle Zighoud youcef, Constantine 25200 (Figure 10).

Contact :

Tél : 031 90 78 89.

Fax : 031 90 79 21.

Email : contact@biogalenicpharma.com

Logo :



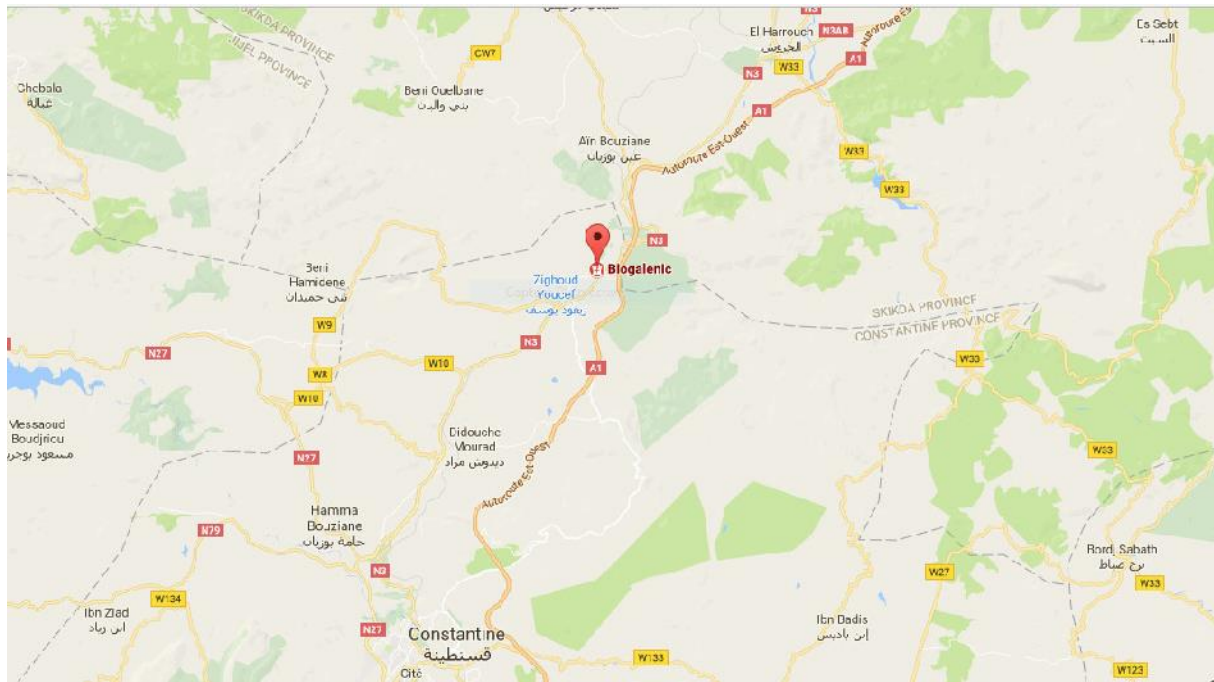


Figure 10 : Localisation de la société BIOGALENIC.

11.2 Différents compartiments de la société BIOGALENIC

La répartition des espaces au niveau de « S.A.R.L BIOGALENIC » est divisée aux départements suivants :

- ✚ Département commercial.
- ✚ Département assurance et qualité.
- ✚ Atelier de maintenance.
- ✚ Site de production.

- Laboratoires :

- ❖ Laboratoire de microbiologie.
- ❖ Laboratoire de physico-chimie.

-Atelier de microbiologie.

11.3 Activités principales et secondaires

11.3.1 Activités principales de la société BIOGALENIC

Fabrication de différentes formes de médicaments à savoir :

- Formes sèches non antibiotiques (comprimés, gélules, sachets et granulés pour suspensions buvable).
- Liquide non stérile à usage oral.
- Liquides non stériles à usage nasal (solutions nasales).

Soit soixante dix(70) produits fabriqués sous forme sèche & liquide.

La diversité des équipement permet de satisfaire toutes les demandes dans un environnement de bonnes pratiques de fabrication, le savoir faire acquis a naturellement assuré l'engagement qualité sur tous les produits fabriqués.

Nous représentons pierre Fabre médicament sur trois produits, les laboratoires Expanpharm sur deux produits.

11.3.2 Activités secondaires

L'activité principale de la société a été renforcée par la délivrance d'une autorisation d'exploitation d'un laboratoire d'analyse qui a permis la réduction des couts de sous-traitances des analyses des matières premières et des produits finis.

11.3.3 BIOGALENIC à travers ses différentes entités

- Site de Production Zighoud Youcef.
- Site de Production Zone Palma.
- Société de distribution de produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques.

11.3.4 Objectifs de la société

Développer dans la mesure de nos possibilités et compétences les substances médicamenteuses en réponse aux besoins prioritaires de nos patients. Fournir au secteur de la pharmacie des médicaments génériques avec une assurance qualité contrôlée et un approvisionnement approuvé pour la CNAS.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE

EXPERIMENTALE



CHAPITRE III

*Contrôle de qualité de la
Présiva®:
Matériels et méthodes*

CHAPITRE III

Contrôle de qualité de la Présiva®: Matériels et méthodes

1. Introduction

Le contrôle de qualité a constamment pris de l'importance ces dernières années, surtout dans le domaine du médicament. Jusqu'au début des années 60, la qualité des médicaments était orientée conformément aux pharmacopées nationales [55].

2. But de cette étude

Le contrôle de qualité consiste à déceler les erreurs dépassant les limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou à les prévenir. En général dans tous les laboratoires, le contrôle de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique.

Le contrôle effectué à des points clés (points critiques) évite d'engager inopportunément des frais coûteux dans la suite des opérations. Le contrôle final détermine la conformité du produit aux objectifs et le contrôle de la conformité a pour finalité de confirmer que le produit fabriqué localement ou importé répond aux normes.

3. Contrôle de qualité de la Présiva® Prazipam 10mg

3.1. Contrôle de produits fini

A. Caractère

L'examen visuel des comprimés permet de déceler à première vue un certain nombre d'anomalies au niveau de la forme, la couleur, l'aspect et la taille (Ronds, de couleur blanche avec barre de sécabilité).

3.1.1. Identification par chromatographe sur couche mince

A. Principe

La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire, constituée d'un matériel approprié, est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (plaque) de verre. Des solutions d'analyses sont appliquées sur la plaque avant le développement. La séparation repose sur les mécanismes d'adsorption, de partage ou d'échange d'ions ou sur des combinaisons de ces mécanismes et elle s'effectue par migration (développement) de solutés (solutions d'analyses) dans un solvant ou un mélange de solvants approprié (phase mobile) à travers la couche mince (phase stationnaire) (pharmacopée européenne 7^{ème} édition).

B. Appareillage

❖ Plaques

La chromatographie s'effectue avec des plaques préfabriquées, conforme à la description figurant sous réactifs.

Prétraitement des plaques. Il peut être nécessaire de laver les plaques avant la séparation. Cette opération peut être effectuée par migration d'un solvant approprié. Les plaques peuvent aussi être imprégnées par des procédés tels que le développement, l'immersion ou la pulvérisation au moment de leur utilisation. Les

plaques peuvent être activées si nécessaire. Par chauffage à l'étuve à 120°C pendant 20min.

❖ **Cuve à chromatographie**

Elle à fond plat ou à double bac, en matière transparente et inerte, de dimensions appropriées aux plaques utilisées et munie d'un couvercle assurant une fermeture étanche, pour le développement horizontal, la cuve sera munie d'un bac pour la phase mobile vers la phase stationnaire.

C. Critère d'acceptation

La tâche obtenue avec la solution à examiner et la tâche correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin, doivent présenter la même coloration, dimension, forme et le facteur de retardement (Rf).

3.1.2. Essais contrôle de qualité

A. Masse moyenne

❖ **Principe**

La masse moyenne des comprimés permet de déterminer en pourcentage la de masse des comprimés, le plus lourd et le moins lourd par rapport a la masse théorique du comprimé. Selon la monographie interne de la société la masse moyenne doit se trouver dans les limites de [Mt ±5%] de la masse théorique.

B. Uniformité de masse

❖ **Principe**

Consiste à déterminer les teneurs individuelles en PA, d'un nombrespécifié de Cp du lot et à vérifier que chaque teneur individuelle se trouve dans unintervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette

❖ **Critère d'acceptation**

Tableau 01: Exigences du test d'uniformité de masse de la Pharm. Eur. 7ème édition.

Forme Pharmaceutique	Masse Moyenne (Mm)(Mg)	Ecart Limites en pourcentage de la moyenne (%)
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	$Mm \leq 8$	10
	$80 < Mm < 250$	7.5
	$Mm \geq 250$	5
Capsules, granulés non enrobés et poudres(en uni doses)	$Mm < 300 \text{ m}$	10
	$Mm \geq 300 \text{ mg}$	7.5
Poudres pour administration parentérale (en uni doses)	$Mn > 40$	10
Suppositoires et ovules	Sans distinction de masse	5
Poudres pour collyres et poudres pour solution pour lavage ophtalmique (en uni doses)	$Mm < 300 \text{ mg}$	10
	$Mm \geq 300 \text{ mg}$	7.5

C. Test de délitement ou désagrégation

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales décrites ci-après.

❖ Appareillage

L'appareil de type A (Figure 11) se compose d'un vase cylindrique bas de 1L destinés à contenir le liquide d'immersion, d'un système thermostatique, un dispositif servant à imprimer au porte-tubes, dans le liquide d'immersion, un mouvement vertical alternatif de fréquence constante de montée-descente et un ensemble mobile qui se compose de râtelier porte 6 tubes transparents ouverts aux deux extrémités. Le porte-tubes suit un mouvement vertical suivant son axe et un mouvement horizontal appréciable, et de disques cylindriques, qui leurs emplois est nécessaire si prescrit, d'où chaque tube est pourvu d'un. Les tubes sont maintenus en position verticale par deux plaques régulièrement espacés et équidistants du centre de la plaque. Sous la plaque inférieure est fixé un treillis métallique en fils d'acier à tissage simple et mailles carrées. Les différentes parties de l'ensemble sont assemblées et maintenues de façon rigide.

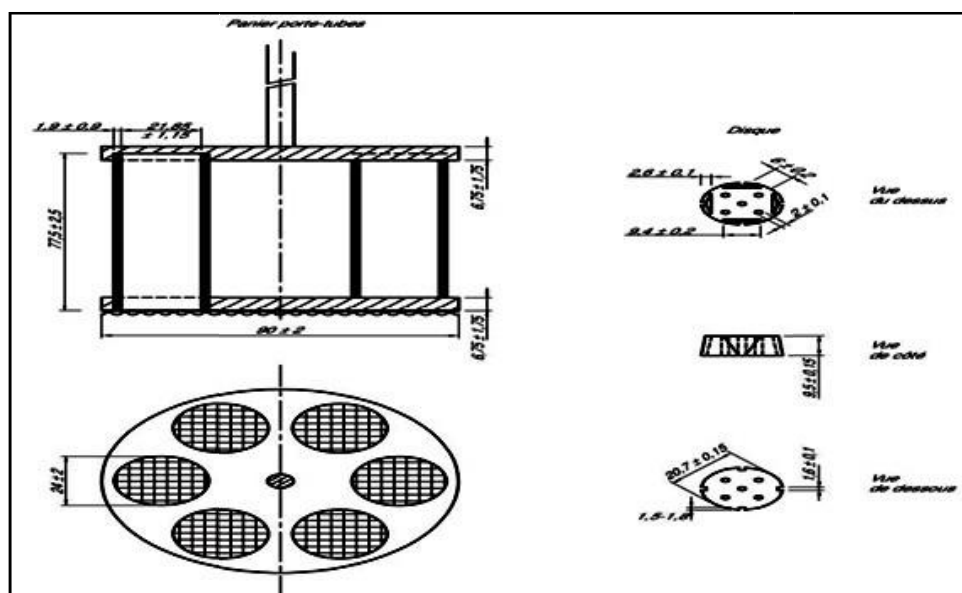


Figure 11 : Appareil de désagrégation.

❖ Critère d'acceptation

La désagrégation est complète, lorsque tout résidu, à l'exception de fragments insolubles d'enrobage ou d'enveloppe de capsule, pouvant subsister sur la grille de l'appareil ou adhérer à la face inférieure du disque, si l'on en a utilisé un, est constitué d'une masse molle ne comportant pas de noyau palpable

D. Test de dissolution

Un essai approprié peut être réalisé pour démontrer que la libération de la ou des substances actives est satisfaisante, par exemple l'un des essais décrits dans le chapitre essai de dissolution des formes solides. Lorsqu'un essai de dissolution est prescrit, un essai de désagrégation peut ne pas être exigé.

❖ Appareillage

Appareil à palette (Figure 12) est composé des éléments suivants : un récipient

cylindrique, à fond hémisphérique d'une contenance de 1L, qui peut être couvert, en matériau transparent inerte et partiellement immergé dans un bain d'eau thermostat permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ pendant l'essai et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution; un moteur et un agitateur constitué d'une pale et d'une tige sa rotation soit uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats. La pale et la tige sont en matériau rigide et inerte.

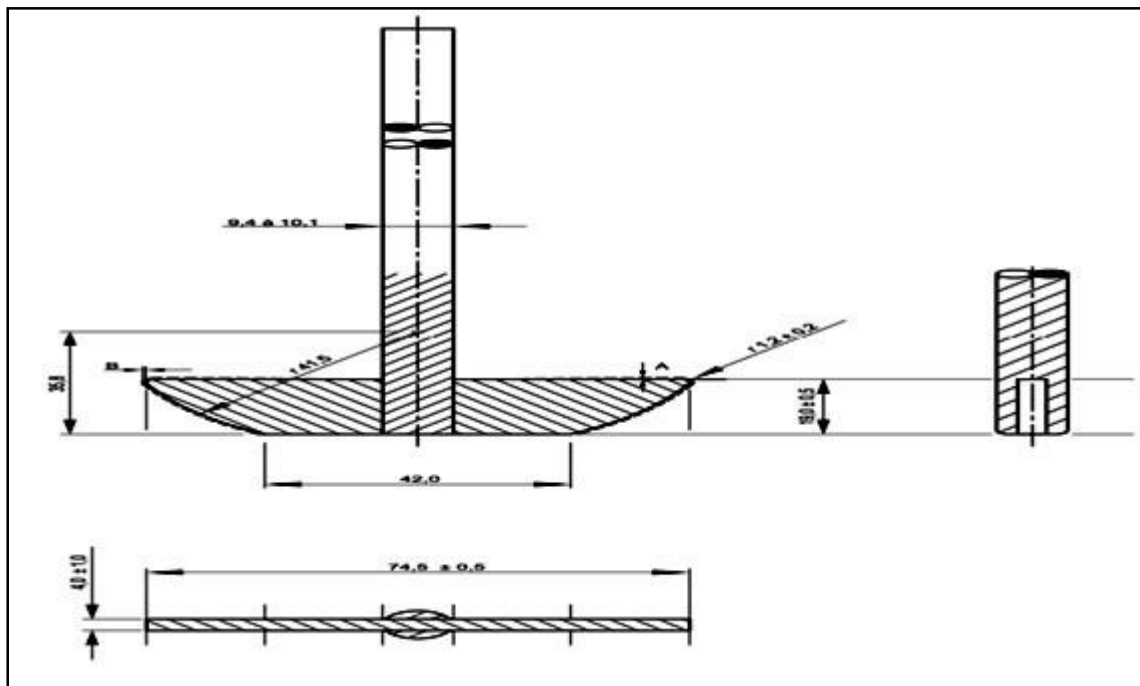


Figure 12 : Schéma d'Appareil à palette.

❖ Critère d'acceptation

Pour les formes à libération conventionnelle, sauf indication contraire, les exigences de l'essai sont satisfaites si les quantités de substance active passée en solution sont conformes aux critères d'acceptation du tableau 2. Poursuivez l'essai jusqu'au 3ème niveau sauf si des résultats conformes sont obtenus aux niveaux S1 ou S2.

Tableau 02 : Exigences de l'essai de dissolution de la Pharmacopée Européenne.

Niveau	Nombre d'unités Examinées	Critères d'acceptation
s1	6	Aucune unité n'est inférieure à $*Q + 5$ pour cent.
s2	6	La moyenne des 12 unités (S1 + S2) est égale ou supérieure à Q et aucune unité n'est inférieure à $Q - 15$ pour cent.
s3	12	La moyenne des 24 unités (S1 + S2 + S3) est égale ou supérieure à Q, au maximum 2 unités peuvent être inférieures à $Q - 15$ pour cent et aucune unité n'est inférieure à $Q - 25$ pour cent.

*Q : La grandeur Q correspond à la quantité dissoute de principe actif, exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette. La valeur de Q est spécifiée dans la monographie de chaque principe actif

3.1.3. Dosage par spectrophotomètre UV/Vis

Le dosage est basé sur l'exploitation de la relation de B er-Lambert qui relie l'absorbance à la concentration des molécules en solution pour une longueur d'onde donnée [47]. La détermination de l'absorbance (A) d'une solution est le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance (T) pour un rayonnement monochromatique. Elle s'exprime par l'équation :

$$A = \log (1/T) = \log T (I_0/I)$$

$$T= I/I_0$$

I_0 = intensité du rayonnement monochromatique incident.

I = intensité du rayonnement monochromatique transmis.

En l'absence d'autres facteurs physicochimiques, l'absorbance (A) est proportionnelle à l'épaisseur (l) de la couche traversée et à la concentration (C) de la substance dissoute, en accord avec l'équation :

$$A= \epsilon C l$$

ϵ : Absorbance molaire,

l est exprimé en centimètres et C en moles par litre.

Les spectrophotomètres utilisés pour l'étude des régions ultraviolette et visible du spectre sont constitués par un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 200-800nm.

3.2. Contrôle de principe actif

Le principe actif du prazépam est le : 7-chloro-1-(cyclopropylm thyl) -5-phy nyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiaz pin-2-one. Il est de masse molaire de 324.8g/mol (Figure 13).

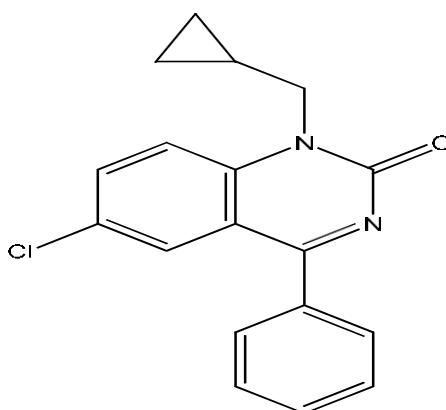


Figure 13 : Structure du prazépam.

3.2.1. Caractères : Aspect et solubilité

- ❖ **Aspect** : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.
- ❖ **Solubilité**

Les indications de solubilité figurant sous la section caractères sont exprimées en termes ayant la signification suivante pour une température de 15°C à 25°C.

Tableau 03 : Les indications de solubilité

Très soluble		Inférieur à 1		
Facilement soluble	De	1	à	10
Soluble	De	10	A	30
Assez soluble	De	30	A	100
peu soluble	De	100	A	1000
Très peu soluble	De	1000	A	10000
Pratiquement insoluble		Plus de 10000		

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol anhydre.

3.2.2. Point de fusion

Le point de fusion déterminé par la méthode au tube capillaire correspond à la température à laquelle la dernière particule solide de substance introduite dans un tube en colonne compacte passe à l'état liquide (point de fusion complète).

La T° de fusion de la plupart des composés organiques se situe entre 50 et 300 °C. Une substance solide pure présente un point de fusion bien net.

Le point de fusion d'un produit est un indice de sa pureté (contrôle des matières premières).

L'appareil est constitué par un bloc chauffant métallique comportant un ou plusieurs compartiments destinés à recevoir les tubes capillaires, ou par un récipient de verre approprié contenant un bain liquide (eau, paraffine liquide ou huile de silicone par exemple), associé à un dispositif approprié d'agitation et de chauffage. L'appareil est équipé d'une sonde de température ou d'un thermomètre certifié approprié, permettant la lecture à au moins 0.1°C près.

Les échantillons sont introduits dans l'appareil dans des tubes capillaires en verre dont les dimensions sont choisies conformément aux spécifications du fabricant, typiquement avec un diamètre externe de 1.3-1.5mm et une épaisseur de paroi de 0.1-0.3mm. Certains appareils utilisent des lames porte-objet au lieu des tubes capillaires. L'appareil est capable d'assurer le chauffage des échantillons à une vitesse de 1°C/min ou moins. L'exactitude de l'instrument est d'au moins ±0.5°C.

F : environ 145°C.

3.2.3. Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation est la perte de masse à chaud exprimés en pourcentage, correspond à une perte d'eau libre contenue dans le produit après évaporation [56].

3.2.4. Cendres sulfuriques

Cette recherche met en évidence la quantité de matière minérale contenue dans une substance organique. (Par exemple : catalyseurs minéraux utilisés lors d'une synthèse)

3.2.5. Identification par spectroscopie infrarouge

Le rayonnement infrarouge (IR) fut découvert en 1800 par Frédéric Wilhelm Hershel. Ces Radiations localisées au-delà des longueurs d'onde dans le rouge, sont situées entre la région du spectre visible et des ondes hertziennes. Le domaine infrarouge s'étend de 0,8 μm à 1000 μm . Il est arbitrairement divisé en 3 catégories, le proche infrarouge (0,8 à 2,5 μm soit 12500- 4000 cm^{-1}), le moyen infrarouge (2,5 à 25 μm soit 4000-400 cm^{-1}) et le lointain infrarouge (25 à 1000 μm soit 400-10 cm^{-1}). Dès 1924, on s'est aperçu que l'énergie du rayonnement Infrarouge moyen coïncidait avec celle des mouvements internes de la molécule [50].

Ainsi, la relation entre l'absorption d'un rayonnement IR par une molécule et sa structure moléculaire est mise en évidence. Même si les régions du proche IR et du lointain IR ont suscité un certain intérêt, l'utilisation de la spectroscopie moyenne IR reste la plus adaptée pour l'élucidation de la composition moléculaire d'un composé.

Les spectromètres IR sont construits à partir d'éléments principaux, avec quelques différences au niveau des matériaux utilisés ou de leur montage selon le domaine de l'IR exploité et selon le type d'interaction entre la matière et le rayonnement [52]. Du lointain IR ont suscité un certain intérêt, l'utilisation de la spectroscopie moyen IR reste la plus adaptée pour l'élucidation de la composition moléculaire d'un composé. Les spectromètres IR sont construits à partir d'éléments principaux, avec quelques différences au niveau des matériaux utilisés (figure 14) ou de leur montage selon le domaine de l'IR exploité et selon le type d'interaction entre la matière et le rayonnement.

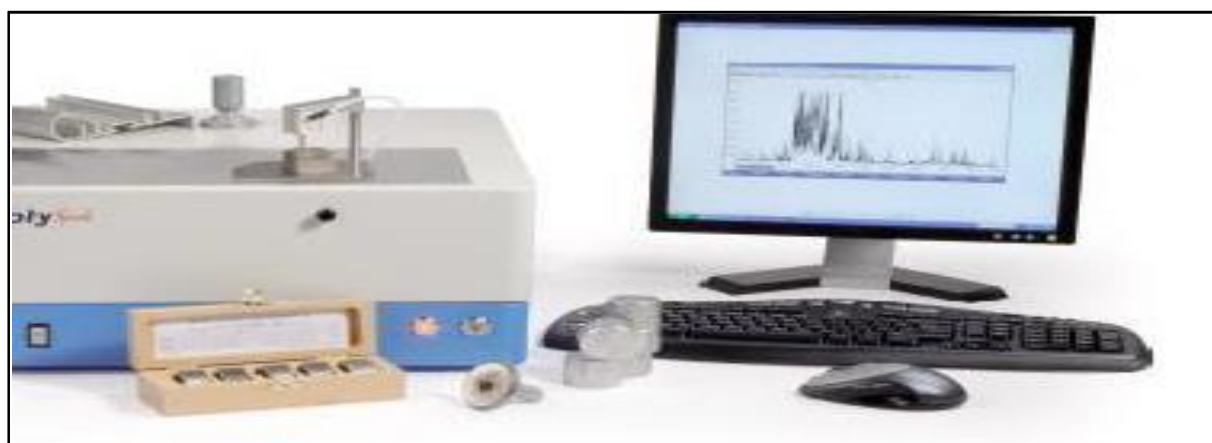


Figure 14 : Appareil de spectroscopie infrarouge.

3.2.6. Dosage par potentiomètre :

Un titrage potentiométrique est une méthode de titrage par potentiomètre durant laquelle on mesure le potentiel électrique d'une solution entre deux électrodes (électrode indicatrice et électrode de référence) en fonction du volume de titrant ajouté dans le but de déterminer la concentration d'une espèce chimique dans cette solution [57].



CHAPITRE IV

*Contrôle de qualité de la
Présiva®:
Résultats et discussion*

CHAPITRE IV

Contrôle de qualité de la Présiva®: Résultats et discussion

1. Control qualité de produit fini

1.1. Essais contrôle de qualité

1.1.1. Masse moyenne

Le tableau suivant montre les résultats de la masse moyenne de 10 comprimés du lot N°111.

Tableau 04 : Résultats de l'étude de la masse moyenne (lot N°111).

Comprimés	Masse individuelle (mg)
1	149.6
2	149.2
3	151.9
4	150.5
5	150.5
6	151.6
7	151.7
8	149.9
9	148.0
10	151.5
Masse moyenne	150.44

Les résultats de la masse des comprimés sont compris entre [148.0mg-152.4mg]. En comparant le tableau avec le tableau, on remarque que les masses des comprimés sont trouvées dans l'intervalle [142.5-157.5], et par conséquent en se référant aux normes de la monographie interne de la société.

Les comprimés de la PRÉZIVA® PRAZEPAM 10mg contrôlés satisfont à l'essai de la masse moyenne.

1.1.2. Test d'uniformité de masse

Le test d'uniformité de masse testé sur 20 comprimés présente des masses figurant dans le tableau suivant.

Tableau 05 : Résultats de l'étude du Test d'uniformité de masse (lot N°111).

Comprimés	Masse individuelle (mg)
1	149.6
2	149.2
3	151.9
4	150.5
5	150.5
6	151.6
7	151.7
8	149.9
9	148.0
10	151.5
11	151.8
12	151.6
13	151.4
14	151.9
15	151.8
16	150.7
17	152.4
18	152.4
19	150.5
20	150.0
Min	148.0
Max	152.4
Masse moyenne	150.95

Les résultats figurant dans le tableau ci-dessus présentent les différentes masses obtenues dont la masse individuelle minimale des comprimés du lot N°111 contrôlé est 148mg, par ailleurs la masse maximale est 152.4mg. La masse moyenne est estimée égale 150.95mg (lot N°111).

Tableau 06 : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse des comprimés (lot N°111).

Lot	Masse moyenne	Ecarts limites calculés par rapport à $\pm 7.5\%$ de la masse moyenne (18 comprimés)	Ecarts tolérés calculés par rapport à $\pm 15\%$ de la masse moyenne (20 comprimés)
111	150.95	[139.62-162.27]	[128.30-173.59]

En comparant nos résultats (Tableau 05) aux normes (Tableau 06), nous constatons que :

La masse individuelle des 20 comprimés de la PRÉZIVA PRAZEPAM 10 mg du lot 111 varie de 148.0mg à 152.4 mg, donc qu'aucun des comprimés contrôlés ne s'écarte $\pm 7.5\%$ et $\pm 15\%$ de la masse moyenne.

Résultats

On conclut alors, en se référant aux normes de la Pharmacopée Européenne 7ème édition, que les comprimés de la PRÉZIVAPRAZEPAM 10mg contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

1.1.3. Test de désagrégation (délitements)

Le test de désagrégation a été réalisé sur 6 comprimés de chaque lot contrôlé. À la fin du test, la grille de l'appareil se présente sous l'image photographique ci dissous (Figure 15):

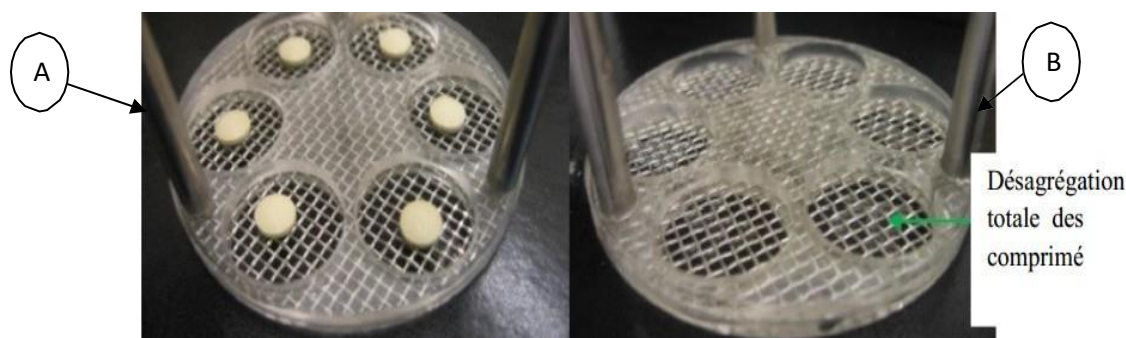


Figure 15 : Résultats du test de désagrégation.

A : Comprimé de la PRÉZIVA sur grille avant le test.

B : pas de résidus (flèche vert) de comprimé de la PRÉZIVA sur la grille après le test.

Cette image nous montre qu'à la fin du test, les comprimés se désagrégation totalement dans temps regroupés dans le tableau suivant.

Tableau 07 : Temps de désagrégation des lots contrôlés.

N° de lot	111
Temps de désagrégation	35 seconds

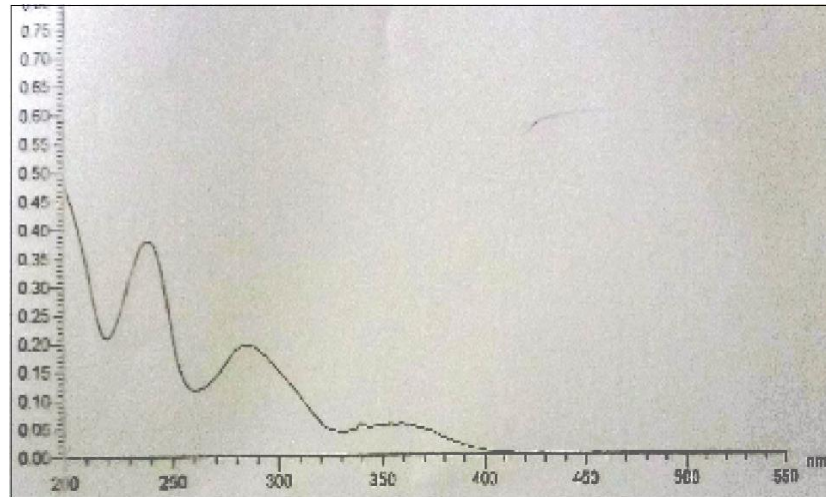
Avant la fin des 15 minutes, on ne retrouve plus des résidus de comprimé de la PRÉZIVA PRAZEPAM 10 mg des 1 échantillons sur la grille de l'appareil de désagrégation, on conclusion, en se référant aux normes de la Pharmacopée Européenne 7ème édition que les comprimés nus de la PRÉZIVA PRAZEPAM 10 mg sont satisfaisants au test de désagrégation.

1.1.4. Test de dissolution

L'essai de dissolution a été fait sur 6 comprimés du lot N°111 contrôlé. On a fait le test sur le lot n° 111 avec le standard.

Tableau 08 : Résultats des densités optiques du standard utilisé.

Echantillon	Densité Optique
Standard	0.381

**Figure 16** : Spectre d'absorbance de standard.

L'absorbance du témoin et des échantillons est mesurée à 240nm avec un spectrophotomètre UV / Vis à double faisceaux qu'il nous a donné le spectre d'absorbance de standard (Figure 16).

Tableau 09 : Résultats des densités optiques des 6 comprimés analysés.

Comprimés	Densité Optique
1	0.348
2	0.345
3	0.349
4	0.341
5	0.353
6	0.340

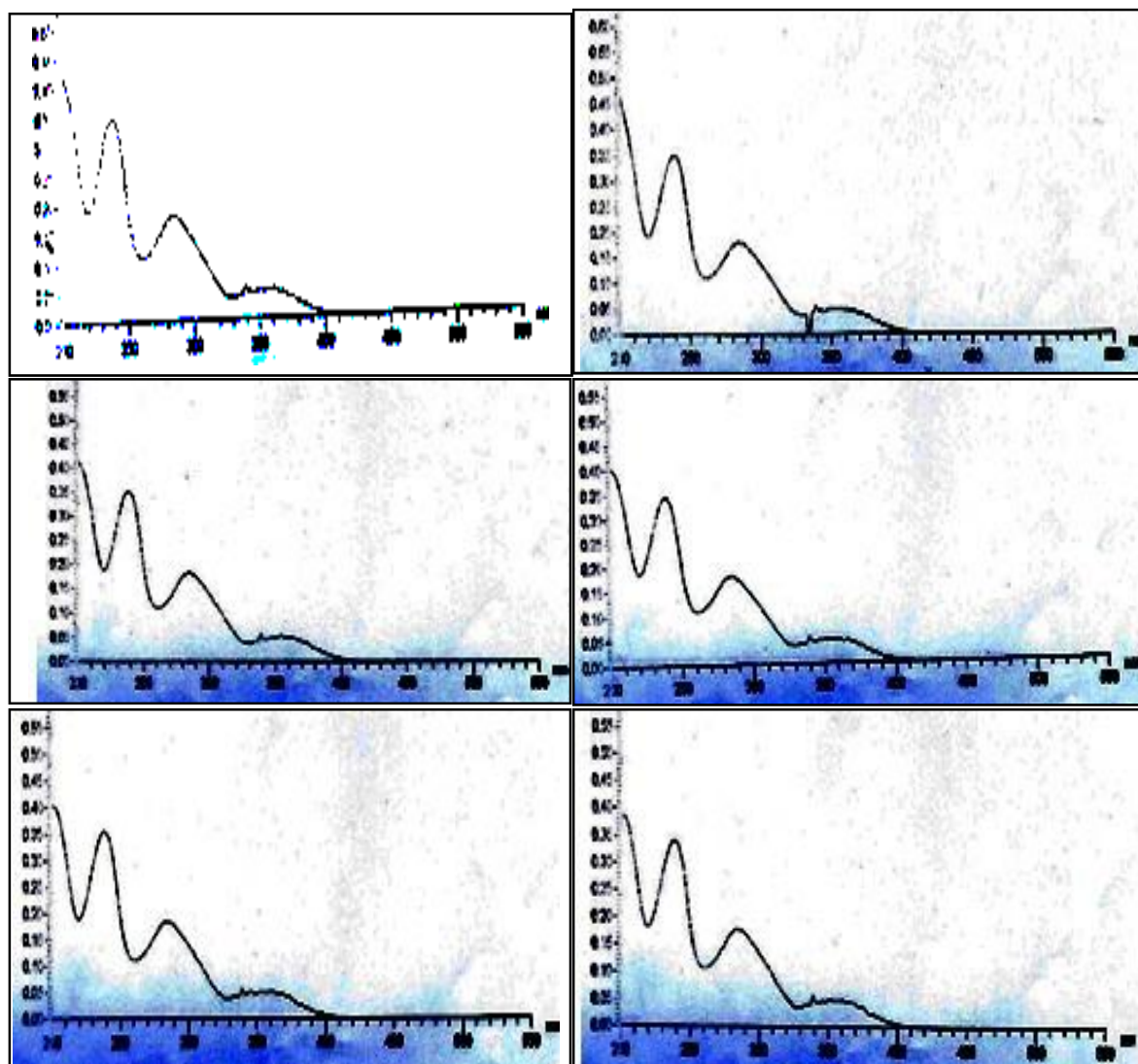


Figure 17 : Spectres d'absorbance de standard des 6 comprimés analysés.

❖ Résultats

Le lot 111 comprend 6 comprimés dont leurs densités optiques sont comprises entre [0.340 - 0.353]. En appliquant l'équation suivante, on obtient les pourcentages figurant dans le tableau 10.

$$T(\%) = \frac{AE}{AT} \times \frac{PT}{500} \times \frac{6}{25} \times \frac{VM}{1} \times \frac{25}{10} \times \frac{100}{10} \times TM$$

A_E : absorbance essai.

A_T : absorbance témoin.

P_T : prise d'essai témoin.

V_M : volume du milieu.

T_H : titre matière hydrate = $T_M (100 - T_{eau}) / 100$.

T_M : titre matière anhydre.

T_{eau} : teneur en eau.

Exemple de calcul pour le comprimé N°1

A partir des absorbances mesurées les pourcentages de dissolution sont calculés selon :

$$T = \frac{0.348}{0.381} \times \frac{10}{500} \times \frac{6}{25} \times \frac{900}{10} \times \frac{25}{10} \times 100.4 = 99.04\%$$

Tableau 10 : Résultats des pourcentages de libération de PRÉZIVA® PRAZÉPAM 10mg.

Comprimés	Pourcentages de teneur théorique en PRAZÉPAM chlorhydrate (dissous en 45 minutes du test de dissolution lot N 111) (%)
1	99.04
2	98.18
3	99.32
4	97.04
5	100.46
6	96.76
Moyenne	98.46

❖ **Résultats**

Les résultats obtenus du test de dissolution du lot N 111 a montré qu'à la fin de 30min, les principes actifs des comprimés testés ont été libérés à un pourcentage moyen très proche qui est 98.46%, successivement pour le Lot N 111.

En observant les résultats obtenus sur les 6 comprimés du lot contrôlé, on constate qu'au bout de 45 minutes, tous les comprimés ont un pourcentage de PRÉZIVA® PRAZÉPAM dissoute supérieur à Q+5 (75%) du 1^{er} niveau de la teneur théorique. On conclut en se référant à la Pharm. Eur. 7^{ème} édition que les échantillons de la PRÉZIVA® PRAZÉPAM 10mg satisfont au test de dissolution.

1.2. Identification par chromatographie couche mince

D'après les résultats obtenus, les taches du lot N 111 et des standards détectés sous la lampe UV, prennent presque la même position.

❖ **Résultats**

La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (PRÉZIVA®) est semblable à celui du témoin, sa position et ses dimensions sont les mêmes que ceux de la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (standard). De plus, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions sont également semblables à ceux de la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution de témoin (figure 18), ce qui donne un résultat (échantillons) conforme à la qualité et la pureté du principe actif.

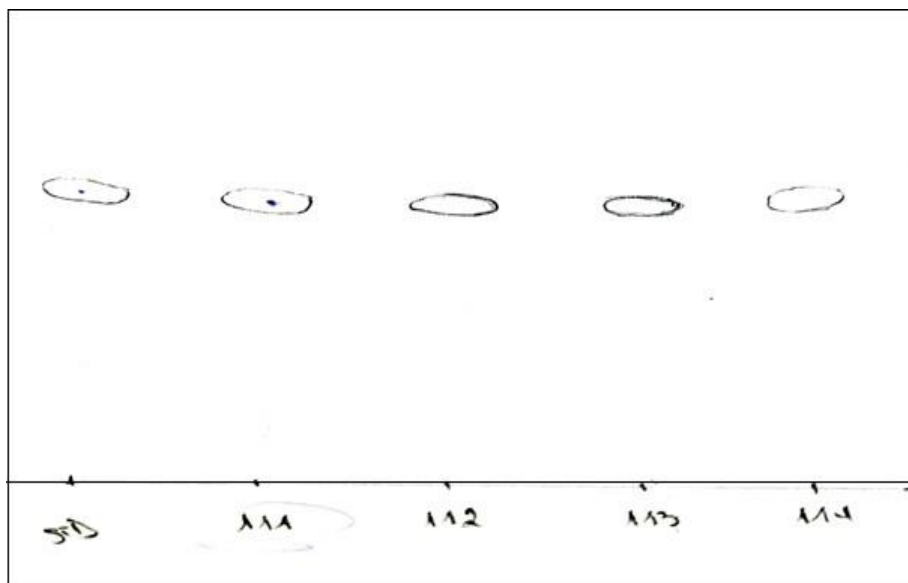


Figure 18 : Chromatogrammes de CCM des échantillons de PRÉZIVA® (lots ;111, 112, 113, 114) et de témoin (STD).

1.2.2. Interprétation des résultats

Pour interpréter le chromatogramme, on doit calculer le rapport frontal de chaque échantillon analysé qui est égale au rapport entre la distance parcourue par le dépôt sur la distance parcourue par le solvant.

Des rapports frontaux égaux induit qu'il s'agit de la même substance. Le témoin (STD) a donné une seule tâche avec un rapport frontal égale à celui de l'échantillon analysé (PRÉZIVA), ce qui donne un résultat conforme quant à la qualité et la pureté du principe actif.

Le témoin a donné deux tâches séparées, l'une est située dans le même axe que celui de la tâche attribuée à l'échantillon et celui du témoin (a). Le calcul de Rf est fait selon la formule suivante :

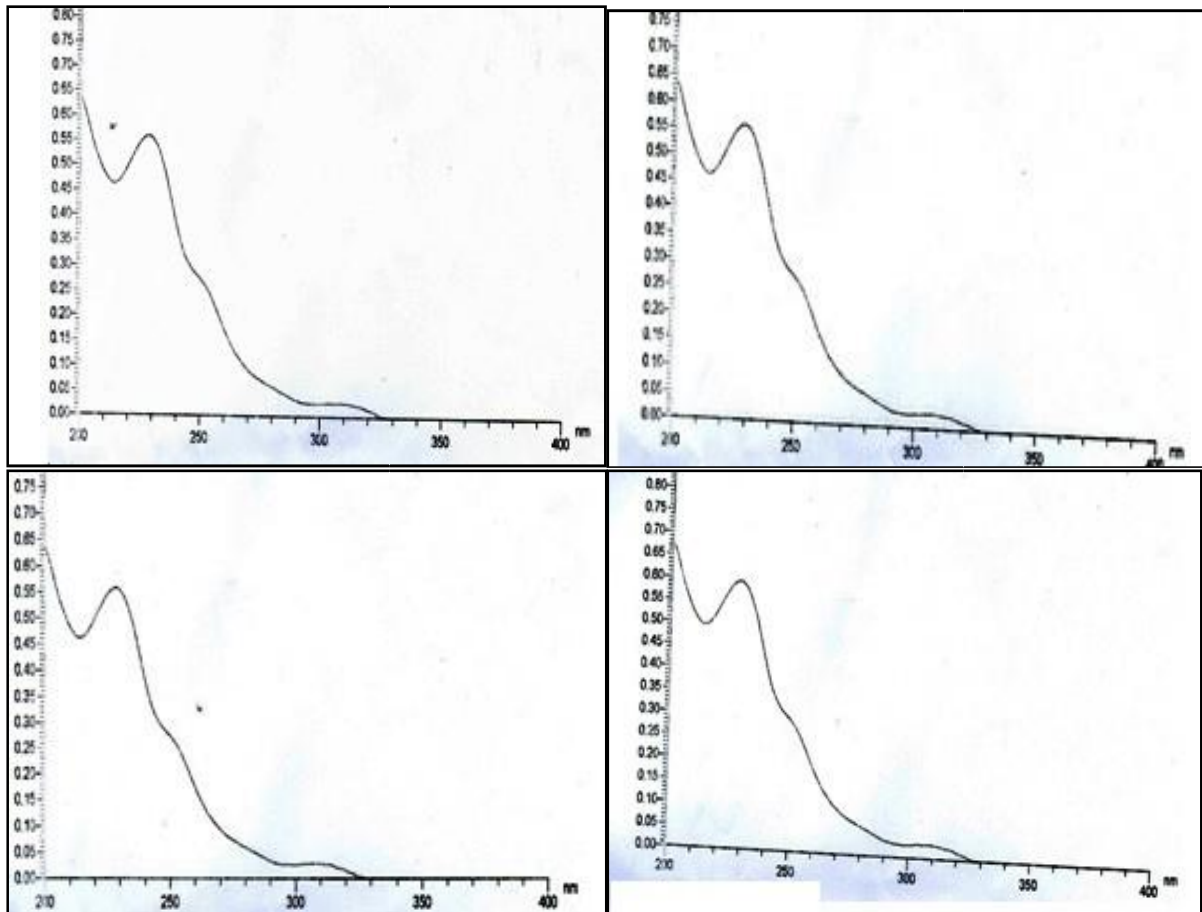
$$Rf = \frac{h}{H} = \frac{5.6}{10} = 0.56$$

1.3. Dosage par spectrophotométrie UV/Vis

La densité de la solution témoin et des solutions testées a été déterminée à 229 nm. Les densités optiques sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 11 : les DO obtenues et la masse moyenne 10 comprimés contrôlés pour le test de dosage.

Echantillon	DO	DO Moyenne	Masse moyenne Du10 Cp
Témoin (Standard)	0.596	0.594	/
	0.594		
	0.592		
Essai (Lot N 111)	0.559	0.558	150.2
	0.558		
	0.558		



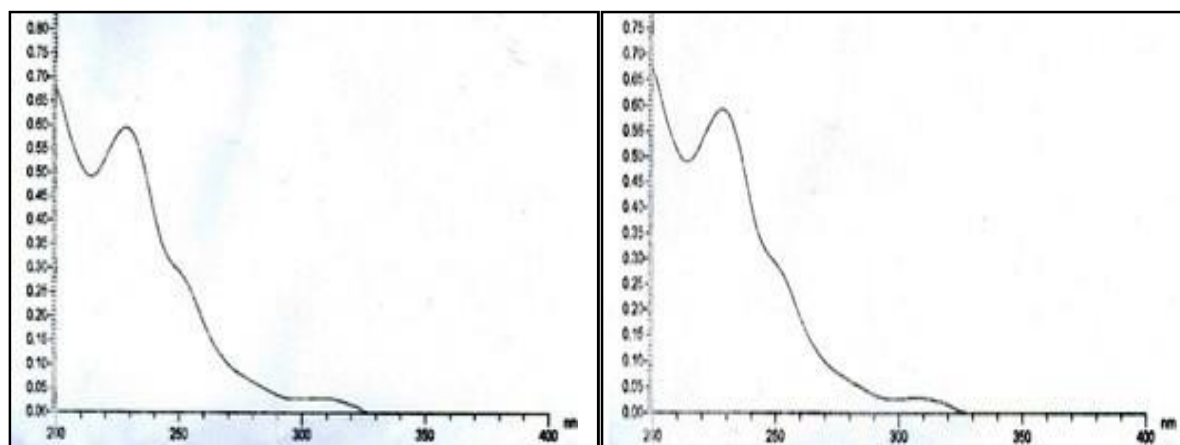


Figure 19 : Spectres d'absorbance des solutions témoins.

La densité optique moyenne d'essai (lot N° 111) est 0.558. Elle nous montre qu'elle est très proche à la densité moyenne du standard (0.594).

Après l'application des calculs nécessaires, les teneurs en PRAZEPA® Mcontenues par les comprimés testés de la PRÉZIVAPRAZEPAM 10 mg (Lot N° 111) sont regroupés dans le tableau suivant.

Tableau 12 : Teneurs en PRAZEPAM par comprimés testés (Lot N 111).

Echantillon	LotN° 111
Teneur en PRÉZIVA (mg /Cp)	9.70 mg/ Cp

La teneur moyenne en PRAZEPAM contrôlé comprises entre 9.5mg /Cp et 10.5mg/Cp, on conclut que les teneurs moyenne en PRAZEPAM par comprimé de la PRÉZIVA® PRAZEPAM 10mg sont conformes aux normes de la monographie interne de la société.

2. Contrôle qualité de principe actif

2.1. Aspect et solubilité

Les différents caractères du principe actif (PRAZÉPAM) répondent aux spécifications décrites dans la Pharmacopée Européenne 7ème édition, ce qui confirme que le principe actif testé est conforme concernant son aspect et sa solubilité (Tableau 13).

Tableau 13 : Caractères du principe actif.

Aspects	Solubilité	Conformité
Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.	Pratiquement soluble dans l'eau et facilement soluble dans le chlorure de méthylène assez soluble dans l'éthanolanhydre.	Conforme aux Spécifications décrites Dans la Pharmacopée Européenne 7ème édition.

2.2. Point de fusion

Après l'essai on trouve la température de fusion est égal à 145.5⁰C. Le résultat est contenu dans l'intervalle (environ 145⁰C), il est en conséquence conforme à la norme.

2.3. Identification par spectrophotométrie infrarouge

Les spectres du PRAZÉPAM identifiés par infrarouge pour PRAZÉPAM examiné (figure 20), ont été comparés avec le spectre du Standard de Contrôle et de Référence SCR (figures 21 et 22).

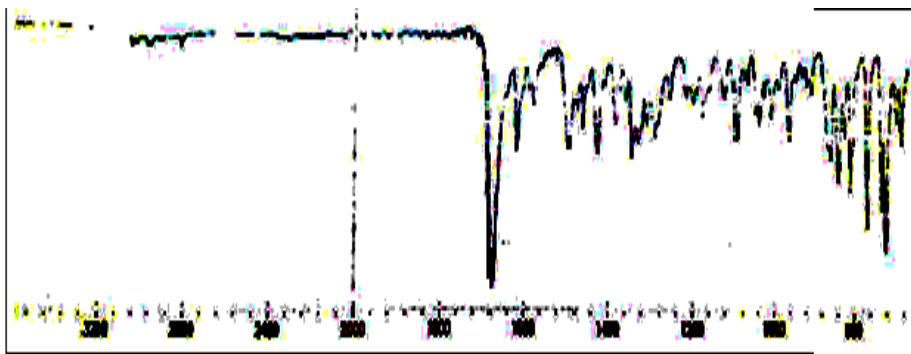


Figure 20 : Spectre infrarouge(IR) du PRAZÉPAM examiné.

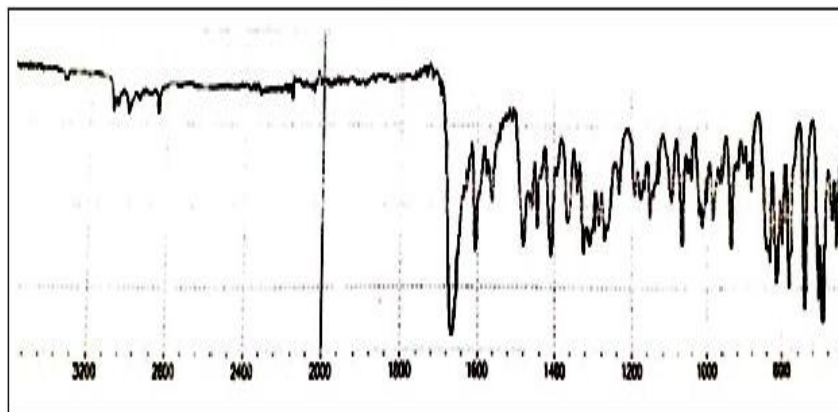


Figure 21 : Spectre infrarouge(IR) du Référence de PRAZÉPAM (SCR).

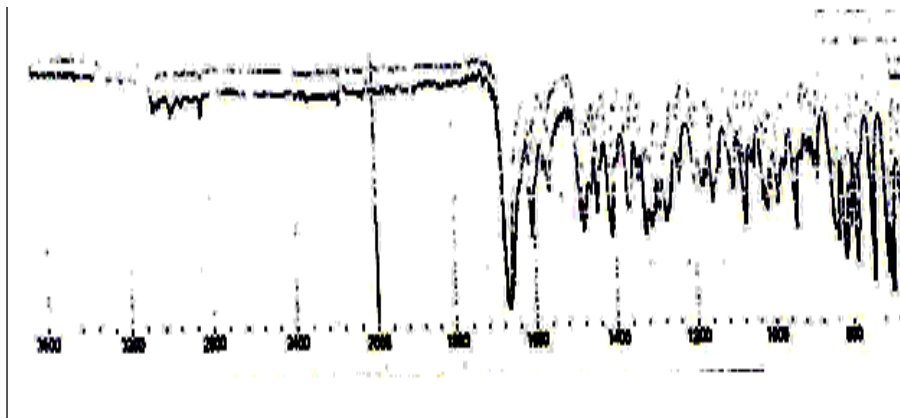


Figure 22 : Superposition des spectres IR de Référence (SCR) et de PRAZÉPAM examiné.

Les résultats obtenus montrent que les spectres IR sont superposables au spectre du standard (SCR), ce qui prouve que le principe actif PRÉZIVA® est pur et conforme aux normes.

2.4. Test de dessiccation

La perte à la dessiccation est calculée selon la formule suivante :

$$PP (\%) = \frac{(P_{vide} + P_{essai}) - P_{final}}{P_{essai}} \times 100$$

PP: perte a la dessiccation

Vv: poids du verre de montre +échantillon avant dessiccation

Va : le poids du verre de montre +échantillon après dessiccation

P : la pesse de prazépam avant dessiccation

$$PP(\%) = \frac{(13.6768 + 1.0011) - 4.6772}{1.0011} \times 100 = 0.06\%$$

❖ Résultats

Le taux d'humidité obtenu est égal à 0.6 %. Le résultat est contenu dans l'intervalle, il est en conséquence conforme à la norme.

2.5. Cendre sulfurique

Le calcul des Cendres Sulfuriques (Cs) est fait selon la formule suivante :

$$Cs(\%) = \frac{P_f - P_v}{P_e} \times 100$$

$$Cs(\%) = \frac{28.6560 - 28.6558}{1.0011} \times 100 = 0.019\%$$

❖ Résultats

Le taux de cendre sulfurique obtenu est égal à 0.019%. Le résultat est contenu dans l'intervalle (au maximum 0.1%), il est en conséquence conforme à la norme.

2.6. Dosage par potentiomètre

Le dosage potentiométrique est une méthode de dosage par potentiométrie durant laquelle on mesure le potentiel électrique d'une solution entre deux électrodes en fonction du volume de titrant ajouté dans le but de déterminer la concentration d'une espèce chimique dans cette solution (Figure 23). Dans notre étude cette méthode pour le suivi de dosage du principe actif (PRAZÉPAM). Ce suivi est réalisé à l'aide d'une électrode indicatrice (platine, Pt) et d'une électrode de référence (Calomel saturé, ECS), est les résultats sont regroupé dans le tableau 14. La réalisation d'une courbe de dosage par potentiomètre (Figure 24), nous a permis de déterminer le volume d'équilibre ($V_{eq}=7.9$ mL). Le résultat est contenu dans l'intervalle exigé, il est par conséquence conforme à la norme.

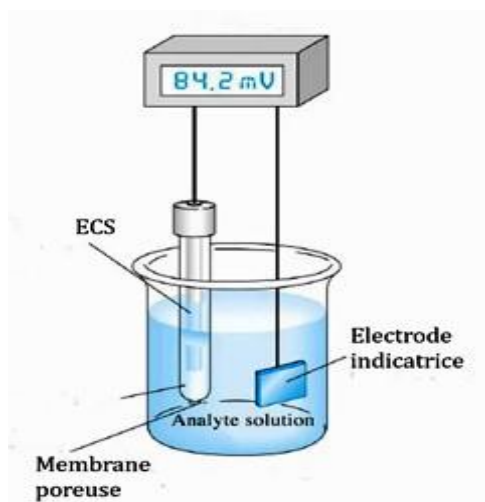


Figure 23 : Schéma de dosage potentiométrique.

Tableau 14 : Résultats de dosage par potentiomètre.

volume de la solution (mL)	Différence de potentiel électrique mesurée en millivolt (mV)		
	Essai N°1	Essai N°2	Essai N°3
0		373	371
1	394	394	395
2	408	406	407
3	418	416	417
4	428	427	427
5.05	439	438	428
6	453	452	435
7.2	485	473	652
7.5	500		473
7.75	523		497
7.9	581		
8	616		593
8.5	660		668
9	675		682
9.5	684		690
10	690		695

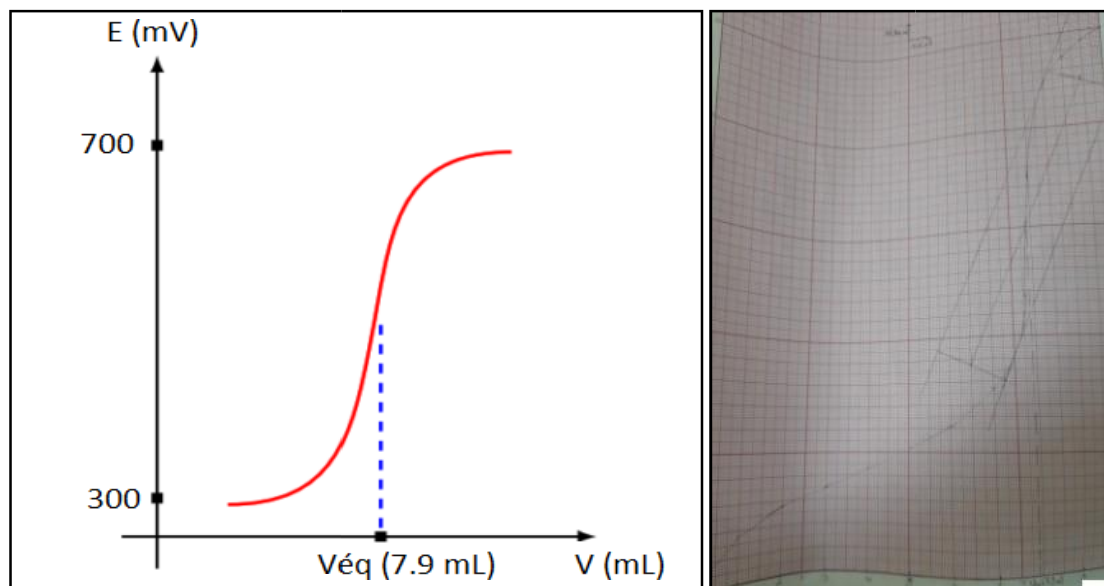
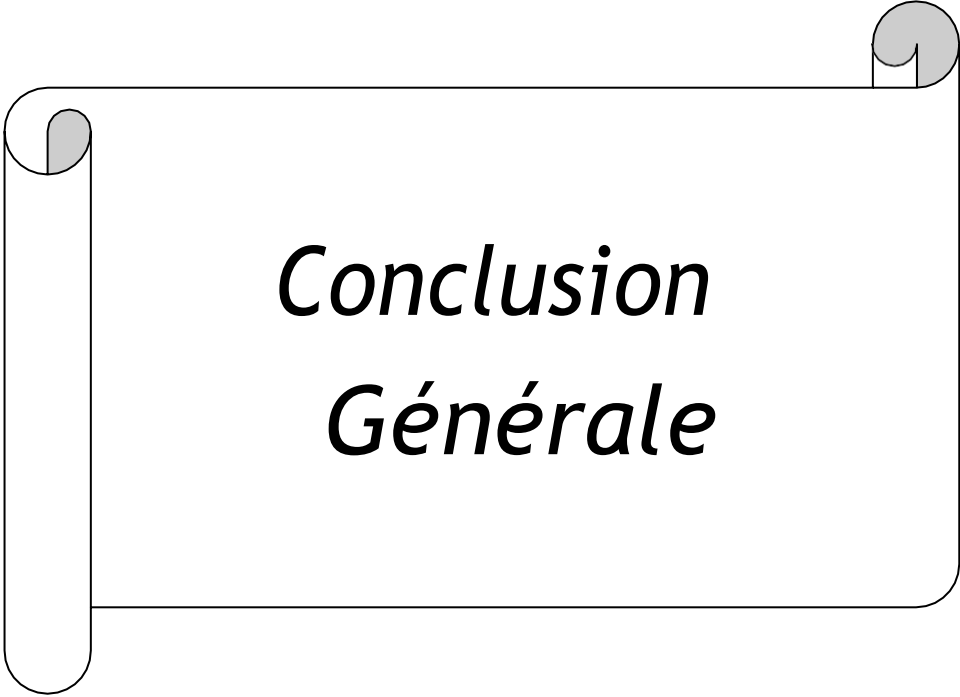


Figure 24 : Courbe potentiométrique de dosage.



*Conclusion
Générale*

Conclusion Générale

Depuis sa fabrication, sa présentation, sa commercialisation et jusqu'à son utilisation, le médicament est un produit très sensible et très fragile. Des mesures préventives s'avèrent nécessaires pour garantir la sécurité d'emploi du médicament. Dans l'industrie pharmaceutique l'autocontrôle est une tâche très importante pour assurer aux consommateurs des produits d'une meilleure qualité ainsi que l'augmentation de rendement de la société.

Dans ce sens, on a réalisé une étude de contrôle de qualité d'un médicament sous forme pharmaceutique solide nommé par PREZIVA®, comprimés de 10mg. Il est un anxiolytique contient du prazépam, fabriqué par l'unité de BIOGALENIC (Constantine).

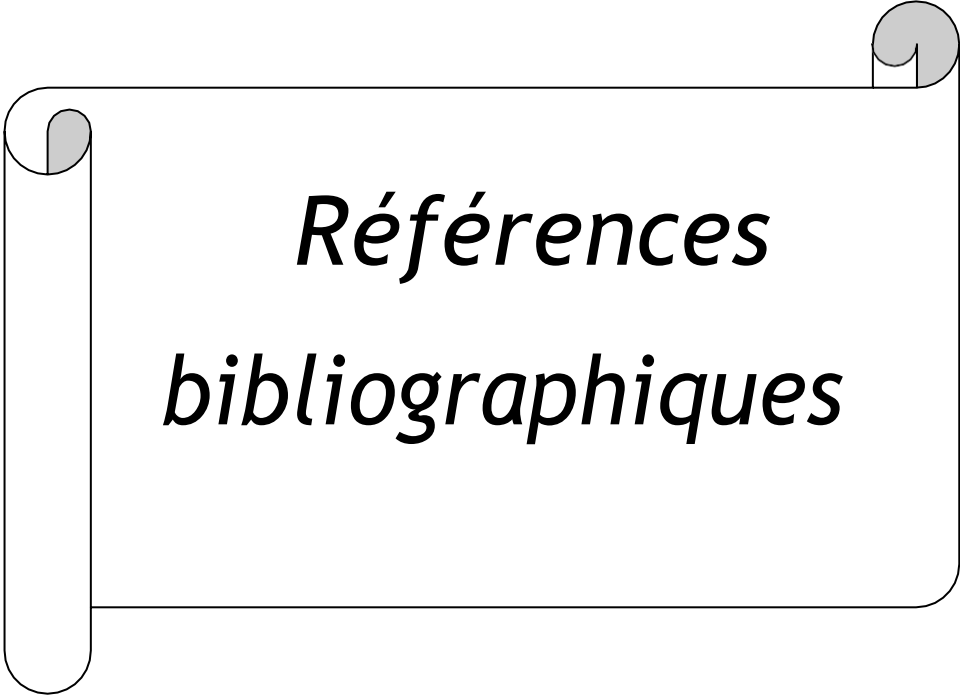
Dans ce travail nous avons entamé les différentes analyses physicochimiques, réalisées au sein du laboratoire BIOGALENIC pour contrôler la qualité de ce médicament, et sur le produit fini en se référant principalement à la pharmacopée européenne 7ème édition et la monographie interne de la société.

Les résultats obtenus des essais, qui se résument essentiellement aux essais pharmaco techniques et physicochimiques, ont montré que ce générique est de qualité satisfaisante et conforme aux spécifications décrites dans le dossier technique. De plus, il répond aux exigences pharmaceutiques internationales.

La réalisation de ce stage professionnel nous donne une idée assez claire, sur le contrôle de qualité d'un produit pharmaceutique, ainsi nous permis de développer une vision nécessaire sur la vie professionnelle et d'acquérir une expérience pour l'entrer dans le monde des industries.

Pour conclure on peut dire que, notre formulation a donné des résultats parfaitement conformes aux recommandations internationales, avec une composition assez proche de la formulation actuelle. En égard aux résultats valides et conformes aux normes, on peut dire qu'ils sont autorisés à être mis sur le marché.

Pour améliorer ce travail, il faudrait augmenter le nombre des formes pharmaceutiques contrôlées et conduire des analyses statistiques.



*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

- [1] Marcel, G-A ., Garnier, M. 1987. Le médicament de l'an 2000, Edition Masson, Paris, pp. 5-33.
- [2] Médicaments : constituants et action physiologique, <https://www.universalis.fr/encyclopedie/medicaments/2-constituants-et-action-physiologique/>
- [3] Ribert, J. Fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et saccharoses. Thèse de doctorat, Université de Limoges, 2003, pp. 263.
- [4] Albert, L., Cœur, A., Lespagnol, C., Lesieur, D. Chimie des médicaments, Edition Maloine, Paris, 1974, pp. 234-324-403.
- [5] Anonyme. Médicaments – Généralités. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/>
- [6] J.F. Bach, M. Blanchard - Desce, P. Couvreur, F. Dardel, C. Giovannangeli, J – P .Maffrand, D. Mansuy, B. Meunier, M. Port, De la conception du médicament à son développement : l'indispensable chimie. In : J – F. BACH, La chimie et la santé, au service de l'homme, EDP Sciences, France, 2010, pp. 77 – 90.
- [7] R. Scriban, Biotechnologie (Tec & Doc), 5ème éd., Paris, 1999, pp. 927.
- [8] Anonyme. 2020. Prescription en dénomination commune internationale (DCI) et substitution, AFMPS, https://www.afmps.be/fr/items-HOME/prescription_en_dci
- [9] Gilles, B., Charles, C. 2011. Guide de bon usage du médicament, 2ème édition, LAVOISIER MSP, Paris.
- [10] J. CALOP, S. LIMANT, C. FERNANDEZ, G. AULAGNER, Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique: Pharmacie clinique et thérapeutique, 4ème éd., Elsevier-Masson. Paris, 2012, pp.1336.
- [11] Ouazouz, M. 2014. Etude d'un produit pharmaceutique, médicament générique à usage humain. Doctorat en Biochimie, Faculté des Sciences, Université d'Annaba.
- [12] N. Boukli-Hacene, Le positionnement stratégique du médicament générique, Etude de cas : Analyse du positionnement du générique auprès du consommateur algérien.
- [13] Abelli, C., Andriollo, O., Machuron, L., Videau, J.Y., Vennat, B., Pouget. M.P. 2001. Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques, STP pharma pratiques 11(2) 89-101.
- [14] Viault, C. 2006. Développement galénique d'un médicament générique : du préformulation à la formulation d'un comprimé immédiate .Doctorat en Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université Nantes.
- [15] M'rabet, I. 2010. Etude comparative du profil de dissolution du médicament princeps et générique selon les différentes classes .Master en Science Technologie, Faculté de Technologie, Université des Sciences et de la Technologie Houari-Boumediene.
- [16] OMS. 1998. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : Recueil de directives et autres documents, vol 1, Genève.
- [17] C. Baude, F. Carayon, De sécurité sanitaire des produits de santé, 2011, pp. 198-1014.
- [18] S.WILLYA, Le manager : la qualité et les normes ISO, Edition Masson, Paris, 1996, pp. 148.

- [19] Anonyme. 2013. Assurance qualité - Laboratoire pharmaceutique Algérien, INPHAMEDIS. <https://inphamedis.dz/systeme-assurance-qualite-pharma>
- [20] Anonyme. 2006. Les formes pharmaceutiques, https://www.infirmiers.com/pdf/formes_pharmaceutiques.pdf
- [21] Kellerman, Rick., Rakel, D. 2020. In conn's current therapy.2021, 1st Edition. Elsevier.
- [22] F. Koissijoel. 2008, Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique
- [23] Anonyme. Base de données publique des médicaments, ANSM, France. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62113528&typedoc=N>
1. [24] Anonyme. Référentiel Algérien du médicament <http://www.pharmnet-dz.com/m-2172-preziva-10mg-comp-b-40>
- [25] M. Talbert, G.Willoquet, D. Labayle, Guide pharmaco, Edition Lamare, France, 2001, pp. 25-44.
- [26] Anonyme, Pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments, 7ème éd., Masson, Paris, 2001, pp.120-269.
- [27] Pharmacopée Européenne. 2014. 8ème Edition, Version électronique (CD-ROM).
- [28] Anonyme. Autorisation de mise sur le marché (AMM), <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
- [29] OMS. 2008. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humainotamment d'origine multi source (génériques): manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique.
- [30] Anonyme. Monographie pharmacie. <http://www.chu-rouen.fr/page/cismef-typerssource/monographie-pharmacie>
- [31] Anonyme. Guide technique pour l'élaboration des Monographies. 2015, Pharmacopée Européenne 7ème Edition, pp: 1-47.
- [32] Anonyme. 2013. Système qualité pharmaceutique, ICH guideline Q10.
- [33] Y. Boudiaf, Etude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide, Université de Henri Poincaré, Nancy, 2009.
- [34] A. Mameri, H. Sekhane, Technique d'analyse et contrôle qualité microbiologique et physico chimique d'un produit pharmaceutique, Mémoire de Master, Université de Constantine 1, 2017.
- [35] Anonyme, Conditionnements des médicaments : un élément de choix d'un traitement. La revue prescrire, 334 (2011) 577-578.
- [36] A. Le-Hir, Vie d'un médicament, de la conception aux bonnes pratiques de fabrication. In : Abrégés de pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème éd., Masson, 2001, pp. 1-35.
- [37] Anonyme, Bonnes Pratiques de Préparation, Bulletin officiel N° 2007/7 bis Fascicule spécial, République Française, 2008, pp 1-79.
- [38] Martin. D. 2013. Bonnes pratiques de fabrication, ANSM, France.
- [39] Anonyme, Conditionnement des spécialités pharmaceutiques: sécurité et praticité avant tout, La revue prescrire, 221 (2001) 701-703.

- [40] Anonyme, Termes et expressions relatifs au conditionnement des spécialités. La revue prescrire, 280 (2007) 10-11.
- [41] WHO. 2006. Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation, technical report series n°937.
- [42] Benvenuti M. 2014. Validation, qualification and calibration in a pharmaceutical facility. <https://www.outsourcing-pharma.com/Library/Validation-Qualification-and-Calibration>
- [43] Ernoul, R., 2013. Le grand livre de la qualité : management par la qualité dans l'industrie, une affaire de méthodes, édition AFNOR, pp. 17-23.
- [44] Lanoux, B., Lerch, C., Bénézech, D., Lambert, G. 2003. Système comparaison de deux cas d'implantation de l'iso90001. Documentaire de l'assurance qualité et structure des processus .vol 8, no 4.
- [45] Anonyme. LNCPP - Le Laboratoire National De Contrôle Des Produits Pharmaceutiques. <https://sg-software.dz/Articles/LNCPP---Le-Laboratoire-National-De-Contr%C3%B4le-Des-Produits-Pharmaceutiques>
- [46] A. Le-Hir, Biodisponibilité des formes orales. In : Abrégés de pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème éd., Masson, 2001, pp. 290-304.
- [47] Anonyme. 2008. Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, enjeux et perspectives de l'environnement pharmaceutique en Algérie, pp: 22.
- [48] Holloway. K. 2004. Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques, guide pratique.
- [49] G. Burgot, J.L. Burgot, Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications: méthodes chromatographiques, électrophorèses, méthodes spectrales et méthodes thermiques, 3ème éd., Edition Tec, Paris, 2011.
- [50] B. Stuart. 2004. Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications, John Wiley & Sons.
- [51] Anonyme. 2002. Infrared Spectroscopy: Theory. Online edition for students of organic chemistry lab, courses at the University of Colorado, Dept of Chem and Biochem.
- [52] F. Francis, A. Annic, D. Gruche, Analyse chimique : méthodes et technique instrumentales modernes, 2ème éd., Dunod, 2004.
- [53] F. Demay. Chromatographies en phase liquide sur couche mince (CCM), BTS Bio-Analyses & Contrôles.
- [54] Le site officiel de BIOGALENIC, <http://www.biogalenicpharma.com>
- [55] Anonyme, Pharmacopée européenne, Conseil de l'Europe, 7ème Ed., Strasbourg, Cedex France, 2010.
- [56] K.J. FRANCK, Contrôle de qualité des comprimés non enrobés, cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline, Thèse de doctorat, Université MOHAMMED V, Rabat, 2008.
- [57] Anonyme. Potentiometric titration, chemistry glossary, <http://glossary.periodni.com/glossary.php?en=potentiometric+titration> [archive]
- [58] Anonyme. 2017. Monographie pharmacie, CHU-ROUEN, CISMef. <https://www.cismef.org/page/monographie-pharmacie>

Annexes

Tableau S.1 : Normes et procédure de contrôle produit fini.

Spécification	Norme
Caractères Aspect	Comprimé rond de couleur blanche avec barre de sécable
Essai -Masse moyenne -Uniformité de masse Mm±7.5% Mm±15% -Temps de désagrégation -Essai de dissolution 30mn	150 mg ± 5% Max 02/20 0/ 20 < 15min ≥ 80 %
Identification : CCM PRAZEPAM	Positive
Dosage par UV/Vis	10 mg ± 5% soit 9.5 à 10.5mg/Cp



Figure S.1 Balance de précision 1m



Figure S.2 : Appareil de désagrégation



Figure S.3 : Appareil de dissolution à palette tournante



Figure S.4 : Chromatographie de couche mince.



Figure S.5: spectrophotométrie UV/Vis à double faisceau



Figure S.6: Essai de température de fusion.



.Figure S.7: Essai de perte à la dessiccation



Figure S.8: Essai de cendres sulfuriques.



Figure S.7: Spectroscopie infrarouge (IR)

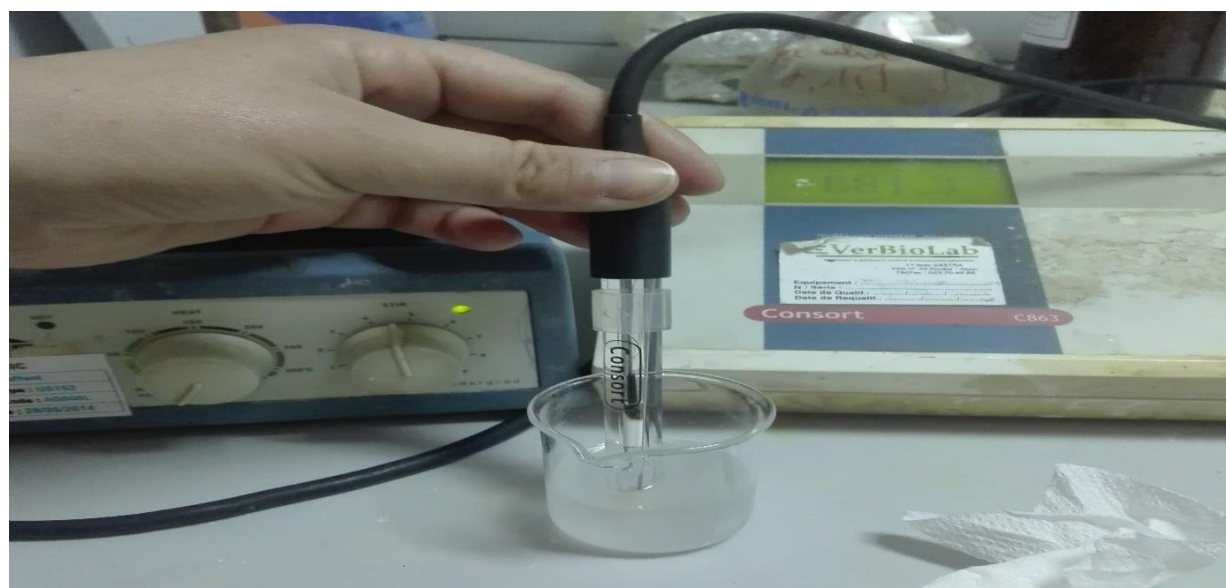


Figure S.9: Essai de titrage par potentiomètre.










PRODUIT / PRÉSENTATION	NOM COMMERCIAL / DOSAGE	DCI	INDICATIONS	R / NR	SPECIALITÉ / CLASSE THÉRAPEUTIQUE
 30 sachets de poudre pour solution buvable	OSSECAL 500 mg	CALCIUM	Carence calciques, Traitements d'appoint des ostéoporoses	R	MÉTABOLISME NUTRITION
 8 sachets granulés pour solution buvable	RHYNEX 500 mg /200 mg /25 mg	PARACÉTAMOL / ACIDE ASCORBIQUE / MALEATE DE PHENIRAMINE	Rhume Rhinite Etat grippal Rhinopharyngite	NR	AUTRES MÉDICAMENTS DU RHUME EN ASSOCIATION
 20 comprimés	VITAMINE B1 B6 BGL 250 mg/250 mg	MONONITRATE DE THIAMINE / CHLORHYDRATE DE PYRIDOXINE	Asthénie fonctionnelle	R	ANTIASTHÉNIQUE
 20 sachets de poudre pour solution buvable	PROLAX 10 g	MACROGOL 4000	Constipation chez l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans	R	LAXATIF OSMOTIQUE
 30 comprimés orodispersibles	DOMPERIDONE BGL 10 mg	DOMPÉRIDONE	Nausées et vomissements	R	STIMULANT DE LA MOTRICITÉ INTESTINALE
 Suspension buvable 200 ml	DOMPERIDONE BGL 1 mg/ml	DOMPÉRIDONE	Nausées et vomissements	R	STIMULANT DE LA MOTRICITÉ INTESTINALE
 10 comprimés orodispersibles	PHLOROGLUCINOL BGL 80 mg	PHLOROGLUCINOL	Antidouleur dans les troubles fonctionnels du tube digestif	R	ANTISPASMODIQUE MUSCULOTROPE
 30 sachets de poudre	DOCATRIL 30 mg	RACÉCADOTRIL	Diarrhée Aiguë	R	GASTRO-ENTÉRO-HÉPATOLOGIE
 28 gélules	XEFURYL 200 mg	NIFUROXAZIDE	Diarrhées microbiennes non invasives	R	ANTISEPTIQUE INTESTINAL

Figure S.10 : Quelques médicaments qui sont fabriqués par BIOGALENIC.

Résumé

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique stratégique qui gère l'élaboration, la production et la mise sur le marché des produits pharmaceutiques bien surveillés, bien contrôlés et conformes aux normes nationaux et internationaux. L'objectif principal de notre travail est d'étudier la qualité du médicament «PREZEVA®, prazepam 10mg». Il est utilisé dans le traitement de l'anxiété lorsque celle-ci s'accompagne de troubles sévères graves.

Le stage réalisé nous permet de faire le point sur les différents essais pharmaco techniques (masse moyenne, uniformité de masse, désagrégation, dissolution) et physicochimiques (identification par CCM, dosage UV /VIS) existants afin de vérifier la conformité du produit fini et du principe actif de notre médicament aux normes vigueur dans la pharmacopée européenne.

En se référant principalement à la pharmacopée européenne 7ème édition et la monographie interne de la société, les résultats obtenus de tous les essais ont montré que les comprimés de PREZEVA® sont de qualité satisfaisante.

Mots clés : prazepam, PREZEVA®, Contrôle de qualité.

Abstract

The pharmaceutical industry is a strategic economic sector that manages the development, production and marketing of well-monitored, well-controlled pharmaceutical products that comply with national and international standards. The main objective of our work is to study the quality of the drug "PREZEVA®, prazepam 10mg". It is used in the treatment of anxiety when it is accompanied by serious severe troubles.

The internship carried out allowed us to round up the various existing pharmaco-technical (average mass, mass uniformity, disintegration, dissolution) and physicochemical (identification by TLC, UV/VIS dosage) tests in order to verify the conformity of the finished product and the active substance of our drug to the regulations also prescribe in the European Pharmacopoeia.

With reference mainly to the European Pharmacopoeia 7th edition and the company's internal monograph, the results obtained from all the tests have shown that the PREZEVA® tablets are of satisfactory quality.

Keywords : prazepam, PREZEVA®, control of quality.

المخلص

صناعة المستحضرات الصيدلانية هي قطاع اقتصادي استراتيجي يدير تطوير وإنتاج وتسويق المنتجات الصيدلانية الخاضعة للمراقبة الجيدة ، والتي تتوافق مع المعايير الوطنية والدولية. الهدف الرئيسي من عملنا هو دراسة جودة الدواء "PREZEVA® ، prazepam 10mg". يستخدم هذا الدواء في علاج القلق عندما يكون مصحوبا باضطرابات جد خطيرة.

سمح لنا التبرص الذي تم إجراؤه، بتقييم مختلف الاختبارات الصيدلانية الفنية الموجودة (متوسط الكتلة ، وتوحيد الكتلة ، والتفكك ، والذوبان) والفيزيائية-الكيميائية (التحديد عن طريق TLC ، معايرة UV / VIS) من أجل التحقق من مطابقة المنتج النهائي والمركب الفعال لدوائنا وفقاً للمعايير المعمول بها في قانون الأدوية الأوروبية.

بالاعتماد بشكل أساسي على الطبعة السابعة من قانون الأدوية الأوروبية والمرجع الداخلي للشركة، أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها من جميع الاختبارات أن أقراص PREZEVA® ذات جودة مرضية.

الكلمات المفتاحية: برازوبام، دواء بريزيفان®، مراقبة الجودة .