

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE 20 AOUT 1955- SKIKDA



Faculté des Sciences
Département de Chimie
Mémoire de Master

Filière : Chimie-Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Mise au point d'un contrôle de qualité physico-chimique d'un
médicament antihistaminique H1 « Sirop HEPTAGYL
0,04% »

Présenté par :

BOUCENNA Nihad & SEKKAI Djihane

Devant le jury

Président	Z. DJERROU	Pr.	Université 20 Août 1955-SKIKDA
Rapporteur	M.E.H BENSSASSI	MCB.	Université 20 Août 1955-SKIKDA
Examineur	A. MAHMOUDI	MCA.	Université 20 Août 1955-SKIKDA

Soutenu le : 25/06/2024

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions Dieu, le tout-puissant, de nous avoir données la force et la patience pour achever ce travail et nos parents pour tous ce qu'ils ont faits pour nous.

*Nous tenons à remercier notre encadrant **Dr. BENSSASSI Mohamed El Hadi** pour l'aide précieuse qu'il nous a donnée, pour ses remarques et ses conseils. Si ce travail est présentable aujourd'hui, c'est grâce à ses efforts.*

Merci également pour votre patience, votre compréhension est d'avoir toujours cru en nos capacités.

*Merci également aux **membres du jury** pour avoir accepté de faire partie du jury et pour avoir bien voulu lire, commenter et débattre mon travail.*

*Nous remercions également tous les travailleurs de l'unité **SAIDAL (Constantine 2)** et particulièrement : l'équipe de la production qui était serviable solidaire et accueillante tout au long de notre stage et l'équipe de laboratoire physique chimique.*

Finalement, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

*Au nom du **Dieu** le clément et la miséricordieuse louange à **ALLAH** le tout puissant, qui nous avaient donné la santé et la volanter d'entamer et de terminer ce mémoire.*

Je dédie ce modeste travail en signe de respect, gratitude, reconnaissance et de remerciement ;

*A mes très chers parents, **Ferhat** et **Nadjet** qui ont toujours été là près de moi, dans toutes les conditions.*

*A mes chers frères **Ayyoub**, **Ahmed El Hacène** et **Abd El Hay**, pour leur soutien inestimable et leur encouragements.*

*A ma petite chère sœur, **Sidrat El-Mountaha**, avec son sourire distinctif, qui m'a toujours posé des questions sur mes recherches et ma stage, ainsi que sur la date de fin de ma mémoire.*

*A ma grande famille, qui porte le nom **BOUCENNA, GOUIEZ**.*

*A toutes mes amies, **Djihan**, **Sara**, **Hadil**, **Selma**, **Manel**, **Soma**, **Nour**, **Wissam**, **Amani**, **Djihan sghayra**, **Chaima**, **Sohila**, **Fatima** ...pour leur soutien inconditionnel et leurs grands aides.*

Ainsi que tous les collègues de ma promotion classe Chimie Pharmaceutique de l'université de Skikda année 2023 /2024.



Hihad

Dédicace

Après de longues années ce modeste manuscrite voit enfin le jour.

Avant tout, je suis reconnaissante envers dieu et suite à cela.

J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail à ;

*Ma chère maman **Fadila Rabi yerhamha** celle qui m'arrose de tendresse et d'espoir à la source d'amour, je t'aime maman et tu me manques.*

*Mon cher papa **Saad Rabi yerahmou** qui a tout fait pour me voir dans ce stade papa j'ai réalisé ton rêve malgré tu' es parti très tôt j'ai tenu ma parole papa je t'aime plus que tout le monde.*

*Mes chers frères **Wail, Issam, Adem**. Et mes sœurs **Ghada, Belkis, Israa**. Qui m'ont toujours donné de la force et de soutien.*

*Toute ma grand famille : mes grands-mères, mes tontons, mes oncles, tantes, cousine et cousines surtout **Bouchra, Widad, Ritadj et Hamza**.*

*Toute mes amis **Nihad, Sara, Hadil, Djihan sghayra, Fatima, Sohila, Souad**... qui ont toujours été à mes côtés dans les bons et mauvais moments.*

Tous ceux qui me connaissent de près ou de loin.



Djihane

LISTE DES ABREVIATIONS

PA : Principe actif.

BPF : Bonne pratique de fabrication.

BPL : Bonne pratique de laboratoire.

BP : La Pharmacopée britannique.

PE : La Pharmacopée européenne.

OMS : Organisation Mondial de la santé.

DCI : Dénomination commune internationale.

FDA : Food and Drug administration.

AC : Article de conditionnement.

MP : Matière Première.

GDS : Gestion de stocks.

CIP : Contrôle in process.

CSR : Substance Chimique de Référence.

CQ : Contrôle de Qualité.

Cp : Comprimé.

ISO : Organisation International de Standardisation.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

SNC : Système Nerveux Central.

Cs : Cendres sulfuriques.

USP : Pharmacopée des Etats-Unis

LISTE DES FIGURES

Chapitre I : Revue Bibliographique

Figure I.1	: Eléments indicatifs d'une boîte de médicaments.....	04
Figure I.2	: Les différentes formes pharmaceutiques des médicaments.....	05
Figure I.3	: Les phases de développement des médicaments.....	06
Figure I.4	: Zone de stockage	07
Figure I.5	: Salle de pesée.....	08
Figure I.6	: Ligne de remplissage et de sertissage	09
Figure I.7	: Atelier de conditionnement	10
Figure I.8	: Place du contrôle qualité dans les phases de fabrication d'un médicament	11
Figure I.9	: Boîte du sirop HEPTAGYL 0.04%.....	17
Figure I.10	: Flocon du sirop HEPTAGYL.....	18
Figure I.11	: (a)Notice du sirop,(b) Emballage du sirop.....	19
Figure I.12	: Structure chimique de cyproheptadine chlorhydrate	19
Figure I.13	: Structure chimique de saccharose	20
Figure I.14	: Structure chimique de Méthyl parabène.....	20
Figure I.15	: Structure chimique de l'acide citrique	21
Figure I.16	: Structure chimique de l'éthanol	21

Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

Figure II.1:	pH mètre Mettler Toledo.....	23
Figure II.2:	Densimètre Anton-Paar DMA 35.....	23
Figure II.3:	Fusiomètre Buchy MP50.....	24
Figure II.4:	Karl Fischer Schott Titroline	25
Figure II.5:	Spectrophotomètre IR Perkin Elmer.....	25
Figure II.6:	HPLC waters alliance 2695.....	27
Figure II.7:	Structure chimique des impuretés A,B,C.....	29

Chapitre III : Résultats et discussions

Figure III .1:	Les spectres IR du méthyl parabène (échantillon et standard)	40
-----------------------	--	----

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux I.1 : Type des étiquettes utilisées.....	07
Tableaux II.1 : Les produits et réactifs utilisés.....	22
Tableaux II.2 : Préparation des solutions étalons.....	33
Tableaux III .1 : Résultats du contrôle physico-chimique du principe actif.....	37
Tableaux III .2 : Résultats du contrôle physico-chimique du Méthyl parabène	39
Tableaux III .3 : Caractères organoleptiques du sirop (HEPATAGYL® 0.04%).....	40
Tableaux III .4 : Le volume mesuré pour chaque flacon.....	41
Tableaux III .5 : Absorbances des échantillons d'essais et le standard des conservateurs....	41

Table des matières

Introduction Générale	1
Chapitre I : Revue Bibliographique	3
I.1. Généralité sur les médicaments	3
I.1.1. Médicament : Définition, composition, et origine.....	3
I.1.2. Dénomination d'un médicament	3
I.1.3. Les formes galéniques des médicaments.....	4
I.1.4. Développement des médicaments	5
I.1.5. Etapes de fabrication d'un médicament.....	6
I.2. Contrôle de qualité des médicaments	10
I.2.1. Niveaux de contrôle de la qualité des médicaments.....	10
I.2.2. Paramètres de contrôle de la qualité d'un médicament	14
I.2.3. Références de la qualité d'un médicament	16
I.3. Présentation de sirop HEPTAGYL [®] 0,04%	17
I.3.1. Contenance	18
I.3.2. Notice.....	18
I.3.3. Composition du sirop HEPTAGYL [®]	19
Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux	22
II.1. Produits et réactifs utilisés.....	22
II.2. Appareils	23
II.2.1. pH mètre.....	23
II.2.2. Densimètre	23
II.2.3. Fusiomètre.....	24
II.2.4. Karl Fischer	24
II.2.5. Spectrophotométrie infrarouge (IR)	25
II.2.6. Chromatographie liquide haute performance (HPLC)	26
II.3. Echantillonnage	27

II.4. Protocole d'analyse des matières premières.....	27
II.4.1. Principe actif « Cyproheptadine chlorhydrate ».....	27
II.4.2. Excipient « Méthylparaben »	31
II.4.3. Excipient « propyl parabène ».....	32
II.5. Protocole d'analyse du produit fini	34
II.5.2. Contenance	34
II.5.3. pH.....	35
II.5.4. Densité.....	35
II.5.4. Dosage des conservateur Méthyl parabène et propyl parabène	35
II.5.5. Identification du principe actif	35
II.5.6. Dosage du principe actif.....	36
Chapitre III : Résultats et discussions	37
III.1. Contrôle physico-chimiques des matières premières.....	37
III.1.1. Cyproheptadine chlorhydrate.....	37
III.1.2. Excipient « Méthyl parabène »	39
III.2. Contrôle physico-chimique du produit fini de HYPTAGYL® sirop 0,04%	40
III.2.1. les caractères organoleptiques.....	40
III.2.2. Contenance « Volume moyen ».....	41
III.2.3. pH.....	41
III.2.4. Densité	41
III.2.5. Dosage et l'identification des conservateurs.....	41
III.3.5. Dosage et l'identification du principe actif.....	42
Conclusion Générale	45
Références	46

Introduction Générale

Introduction Générale

La recherche de la qualité au sens large est actuellement une préoccupation fondamentale dans tous les secteurs.

L'industrie pharmaceutique fait partie des secteurs où la qualité des produits et de toutes les activités qui entourent ces produits est primordiale. Cette industrie selon *Goetz-Lopes* [1], se doit de réaliser leur production dans des conditions assurant leur sécurité et leurs qualités, et de les diffuser partout où ils peuvent contribuer à la santé des populations.

L'absence d'un système de contrôle de qualité dans une entreprise de production pharmaceutique peut conduire à la fabrication d'un médicament défectueux et non conforme. Ces types de médicaments sont responsables de nombreux échecs thérapeutiques, de morbi-mortalités et d'intoxications médicamenteuses enregistrés dans le monde. Un dosage insuffisant du principe actif (PA) peut conduire à un échec thérapeutique, et dans le cas des antibiotiques, à une éventuelle émergence de résistance voire d'épidémies car les patients mal traités sont infectieux plus longtemps.

C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique a développé bien avant la mise en place des normes d'Association Française de Normalisation (AFNOR), de Comité Européen de Normalisation (CEN), et Organisation Internationale de Normalisation (ISO) des normes bien à elle. Ce sont les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les Bonne Pratique de Laboratoire (BPL). Les substances et les préparations pharmaceutiques à usage humain décrites dans les différentes pharmacopées telles que la Pharmacopée des Etats-Unis (USP), la pharmacopée Britannique (BP), et la pharmacopée Européenne (PE), doivent être fabriquées conformément aux BPF selon lesquelles, les procédés, les locaux et les installations doivent être conformes aux normes aux dispositions de l'autorisation de fabrication ou de commercialisation (autorisation de la mise en marché), à la réglementation applicable et, dans le cas des produits destinés à l'exportation, à toute norme internationale obligatoire.

En Algérie, c'est le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP), un établissement public à caractère administratif placé sous la tutelle du ministère de la santé, qui est chargé de contrôler systématiquement tous les lots de produits importés et fabriqués localement dans l'Algérie selon la réglementation en vigueur. Ces contrôles sont appliqués à des matières diversifiées tel que : les matières premières entrant dans la composition du produit, le produit en cours de fabrication, produit fini...etc.

Dans ce contexte nous nous sommes intéressées de réaliser ce travail de fin d'étude qui est effectué au sein de l'unité SAIDAL (Gué de Constantine), sur un médicament antihistaminique H1 « HEPTAGYL 0,04 % » sous forme sirop (DCI : Cyproheptadine). Pour ce faire, cette étude poursuit les objectifs suivants : (i) de procéder au contrôle physico-chimique de la matière première et les articles de conditionnements. (ii) de contrôler la qualité physico-chimique du produit semi-finis (contrôle in process), et du produit fini, afin de déterminer la bonne qualité de ce médicament par rapport aux exigences décrites par la Pharmacopée Européenne et le dossier technique.

Ce mémoire de fin d'études est organisé autour de trois chapitres :

- ❖ D'abord, dans le premier chapitre, nous présentons des généralités sur les médicaments et leurs contrôles de qualité. Ensuite, seront abordées les différentes connaissances bibliographiques sur le médicament HEPTAGYL 0,04 %.
- ❖ Dans le deuxième chapitre, seront développés le matériel et l'ensemble des méthodes et les techniques utilisées pour le contrôle de la qualité de HEPTAGYL 0,04%.
- ❖ Le troisième chapitre sera consacré aux résultats et discussion nécessaires pour comparer nos résultats par rapport aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne et le dossier technique.

CHAPITRE I

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Revue Bibliographique

I.1. Généralité sur les médicaments

I.1.1. Médicament : Définition, composition, et origine

Un médicament selon l'OMS, est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [2].

Un médicament est composé d'une substance pharmacologiquement active appelée principe actif (PA), une molécule biologique, minérale ou organique, naturelle ou synthétique, qui confère au médicament son activité thérapeutique. Un principe actif n'est pas donné (administré) au patient en tant que substance pure, mais est combiné avec des excipients (synonymes d'ingrédients inactifs), dans une forme de dosage afin de pouvoir donner une dose exacte au patient. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication [2].

Les médicaments peuvent provenir de l'un des quatre règnes de la nature : végétale, ou c'est la plus ancienne mais qui reste d'actualité (on recherche toujours des PA dans les recettes de médecine traditionnelle), animale qui sont des extraits de sang humain, des hormones polypeptidique,...etc., le plus souvent, les médicaments sont synthétisés au niveau de laboratoire grâce à des procédés de la synthèse organique qui se développe actuellement d'une manière fulgurante [3].

I.1.2. Dénomination d'un médicament

Tout médicament est défini par la désignation chimique de son principe actif, la Dénomination Commune Internationale (DCI) et un ou plusieurs noms de marque également appelés noms de fantaisie (*Figure I.1*) [4]. Le nom chimique est l'interprétation exacte de la molécule chimique du médicament. Il n'est pas employé en pratique habituelle. La DCI est le nom abrégé de la molécule chimique. Elle est assignée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [5].

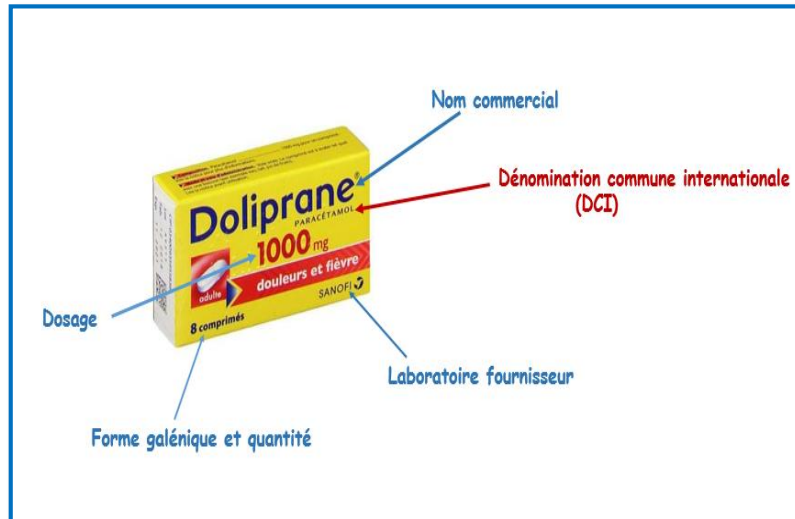


Figure I.1 : Eléments indicatifs d'une boîte de médicaments.

Le nom de « spécialité » ou « nom de marque » est conféré à une molécule par le laboratoire qui le commercialise. Une semblable molécule active est fréquemment vendue par un grand nombre de laboratoires sous de nombreux noms de spécialités distinctes.

Le signe ® qui joint les noms de spécialités désigne « Registered » en anglais, c'est-à-dire propriété commerciale [5].

I.1.3. Les formes galéniques des médicaments

La forme galénique correspond à la forme sous laquelle les substances médicamenteuses se présentent dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité [6]. Les formes galéniques sont généralement regroupées sous quatre principales formes : sèches, liquides, pâteuses (semi-solide), et gaz (*Figure I.2*).

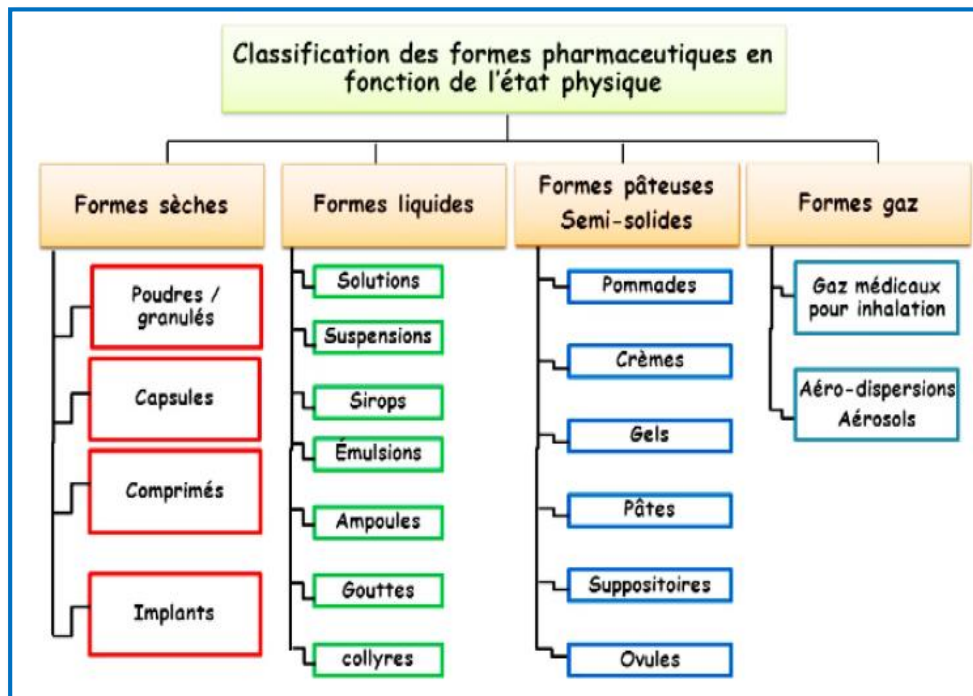


Figure I.2 : Les différentes formes pharmaceutiques des médicaments [7].

I.1.4. Développement des médicaments

Le développement d'un médicament est le processus qui conduit à la mise sur le marché d'un nouveau produit pharmaceutique. Il peut être divisé en cinq étapes principales (*Figure I.3*)

1. Découverte de médicaments ;
2. Développement préclinique ;
3. Développement clinique ;
4. Approbation des médicaments ;
5. Le marché.

La première étape comprend à la fois la découverte d'un nouveau composé chimique prometteur à développer et une étude détaillée de la molécule afin de fournir des informations préliminaires sur ses avantages, ses toxicités, ses mécanismes d'action, etc. Le développement préclinique comprend une série de tests en laboratoire sur le médicament qui doivent être effectués pour évaluer la cinétique, le dosage et la sécurité du médicament. À ce stade, la Food and Drug Administration (FDA) exige des chercheurs qu'ils se conforment à la réglementation sur les BPL. La troisième étape comprend la recherche clinique et se déroule en trois phases différentes qui varient en fonction du nombre de patients impliqués dans l'étude. Au cours du développement

clinique, la réglementation des BPF garantit qu'il n'y a pas de risque pour la santé des patients. Une fois que le développement clinique est terminé et qu'aucun dommage ou toxicité n'a été détecté, le développeur du médicament soumet une demande de mise en marché du produit. Les autorités de la FDA examinent les données soumises et décident de son approbation. Lorsqu'un médicament est accepté, il est mis sur le marché. Pendant la phase commerciale, la FDA et le fabricant doivent poursuivre l'enquête sur le composé afin d'avoir une meilleure idée de sa sécurité et de sa stabilité [8].

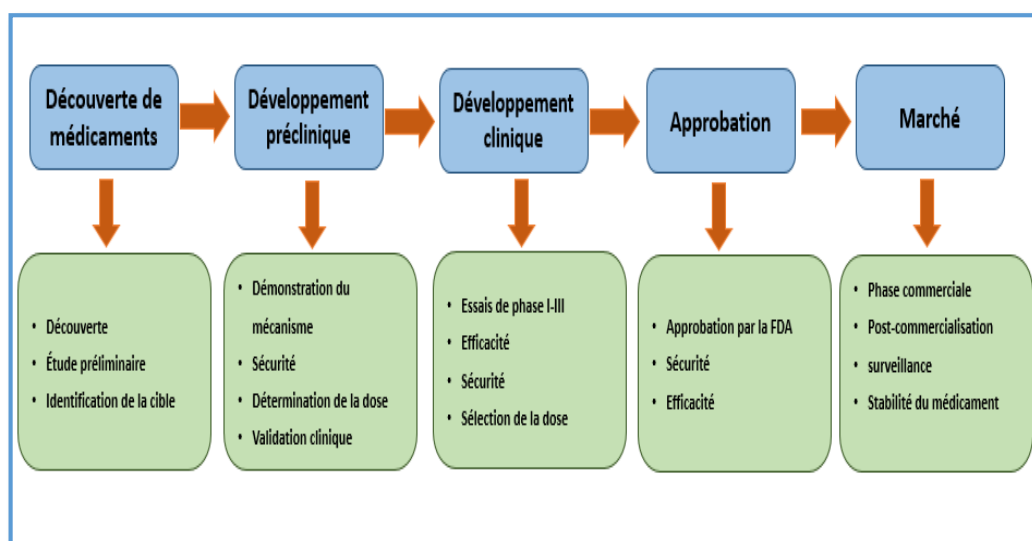





Figure I.3 : Les phases de développement des médicaments [8].

I.1.5. Etapes de fabrication d'un médicament

I.1.5.1. Réception de la matière première et les articles de conditionnements

Suite à l'achèvement de l'opération de réception des articles de conditionnements (AC) tels que les flacons, étuis, étiquette flacons, notice, caisse cartons, étiquette caisse cartons, bouchons, godet,...etc., et la matière première expédiées par des différents fournisseurs relativement à la demande de l'entreprise basée sur un programme annuel établi et transmis par la Direction général, ces derniers (AC et MP) seront pré-stockés dans un zoning respectif et spécifique (instance d'analyse) *figure I.4*, afin de leur faire subir un contrôle de conformité à savoir contrôles physico-chimiques et microbiologiques, selon des procédures et des exigences adéquates mises en place. Pour se faire des étapes de contrôle devront être respectées et suivies, des échantillons (AC et MP) vont être prélevés et soumis à des analyses afin de décider leurs conformités, chaque étape est étiquetée (*Tableau I.1*).

Tableau I.1 : Types des étiquettes utilisées.

Etiquette jaune (instance d'analyse)	
Etiquette verte (conforme)	
Etiquette rouge (non conforme)	

**Figure I.4** : zone de stockage.**I.1.5.2. Echantillonnage et contrôle de matières premières**

- Au moins un test d'identification doit être effectué sur chaque lot de matière, à l'exception des matières décrites au point.
- Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en remplacement des autres contrôles à effectuer.
- Les matières dangereuses ou hautement toxiques, n'ont pas besoin d'être contrôlées si un certificat d'analyse du fabricant démontre que la matière première est conforme aux spécifications établies.

I.1.5.3. Ordonnancement

Ordonnancement c'est une structure fondamentale de la production, responsable de la préparation et la mise en place d'une feuille de route, pour le démarrage des opérations (production) par apport au Programme émanant de la Direction Générale qui se résumant par les taches suivantes :

- Réception du programme annuel.
- Fragmenter et planifier le programme annuel.
- Dispatching du plan de production à toutes les interfaces.

I.1.5.4. Pesée

La pesée C'est une opération qui mesure les quantités et les doses des matières premières nécessaires, ces derniers sont pesés dans un local spécifique *figure I.5* répondant aux normes de pesage (humidité, température, étalonnage et qualification, tenue vestimentaire réglementaire.....), se déroulant en plusieurs étapes :

- Réception de la MP par le chef d'équipe de production.
- Peser la MP par un personnel qualifié (BPF).
- Etiqueter les sacs.
- Intervention du CIP pour control et confirmation.



Figure I.5 : Salle de pesée.

I.1.5.5. Formulation (préparation du mélange)

La Formulation est une opération qui consiste à préparer une solution aqueuse sirop composée d'eau, Principe actif et Excipient dans deux cuves différentes se déroulant en plusieurs étapes à savoir :

- Mélanger l'eau et le sucre dans la première cuve (sirop simple).
- Préparation de la solution active dans la deuxième cuve moins volumineuse
- Mélanger les deux solutions dans la première cuve et Contrôle du C.I.P de la conformité du produit.

I.1.5.6. Filtration

C'est une opération pharmaceutique permet de purifier les solutions en éliminant toutes les particules solides du mélange. Elle permet également de vérifier la bonne dissolution d'un principe actif en constatant l'absence de particule sur le filtre. En peut aussi utiliser

la filtration dans un but inverse c'est-à-dire pour récupérer ce qui reste sur le filtre quand ces substances sont intéressantes ou qu'elles forment un précipité.

I.1.5.7. Remplissage

Consiste à remplir la solution (sirop) de la cuve tampon vers les flacons par un robinet qui s'ouvre et se ferme d'une manière automatique selon la dose demandée. Pour cela il ne faut pas négliger une étape très importante appelée, soufflage des flacons (par une souffleuse Spéciale) en utilisant l'air traité (Comprimé et filtré), dont le but est d'éliminer tous résidus de Verre, de poussière et tous produits indésirables, capable de contaminer notre médicament au Cours ou après le remplissage (*Figure I.6*).

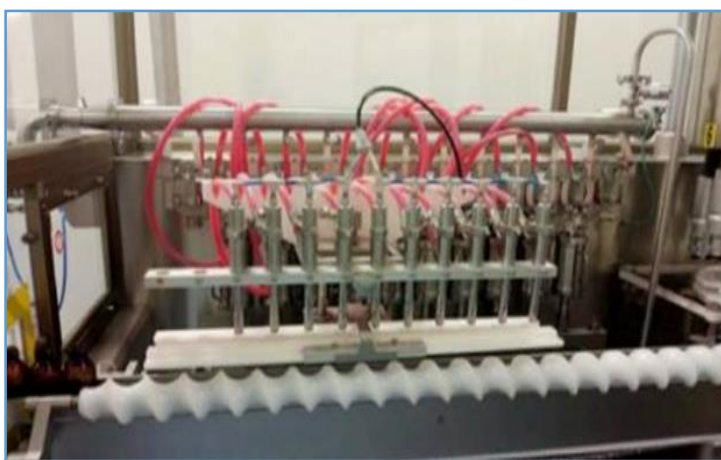


Figure I.6 : Ligne de remplissage et de sertissage.

I.1.5.8. Conditionnement

Le conditionnement appliqué au médicament se définit comme : (i) ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini. (ii) ensemble des éléments assurant la présentation d'un médicament terminé avant sa remise au public à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition.

Dans le monde du médicament, on différencie le conditionnement en contact avec le médicament Et le conditionnement qui n'est pas en contact avec le médicament et qui complète le premier.

- **Conditionnement primaire (Remplissage) :** Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (exemple : flacon).
- **Conditionnement secondaire :** Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est

placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (exemple : étui).

- **Conditionnement unitaire** : Il correspond à la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient uni-dose, destinée à l'administration au patient.



Figure I.7 : Atelier de conditionnement.

I.2. Contrôle de qualité des médicaments

La qualité fait référence à une série de caractéristiques du produit qui répondent aux exigences du client et à la conformité aux spécifications souhaitées [6], [9], [10]. Le contrôle de la qualité (CQ) est le processus qui garantit qu'un produit fabriqué est conforme à un ensemble défini de critères et d'exigences de qualité [11].

Le département du contrôle qualité (CQ) procède à l'évaluation des paramètres de libération de chaque lot afin de s'assurer que le produit est sûr, efficace et que ses caractéristiques sont reproductibles d'un lot à l'autre. En outre, des études de stabilité pour les produits commercialisés sont réalisées par le service de contrôle qualité afin de s'assurer que les propriétés du produit sont conservées au cours du temps [12]. La qualité était autrefois contrôlée, elle est aujourd'hui conçue et assurée en même temps que le produit lui-même [13].

I.2.1. Niveaux de contrôle de la qualité des médicaments

Dans la fabrication de médicaments, le contrôle qualité occupe une place très importante pour des raisons évidentes de santé publique. Les contrôles ou bien analyses sont donc incontournables et sont soumis à une réglementation très stricte. Plusieurs types d'analyses sont effectués à différents stades de fabrication du médicament : analyses physiques, chimiques et biologiques sur des prélèvements de matières, de

produits semi-finis ou de produits finis. La **figure I.8** illustre la place du contrôle qualité entre les principales phases de fabrication d'un médicament [14]

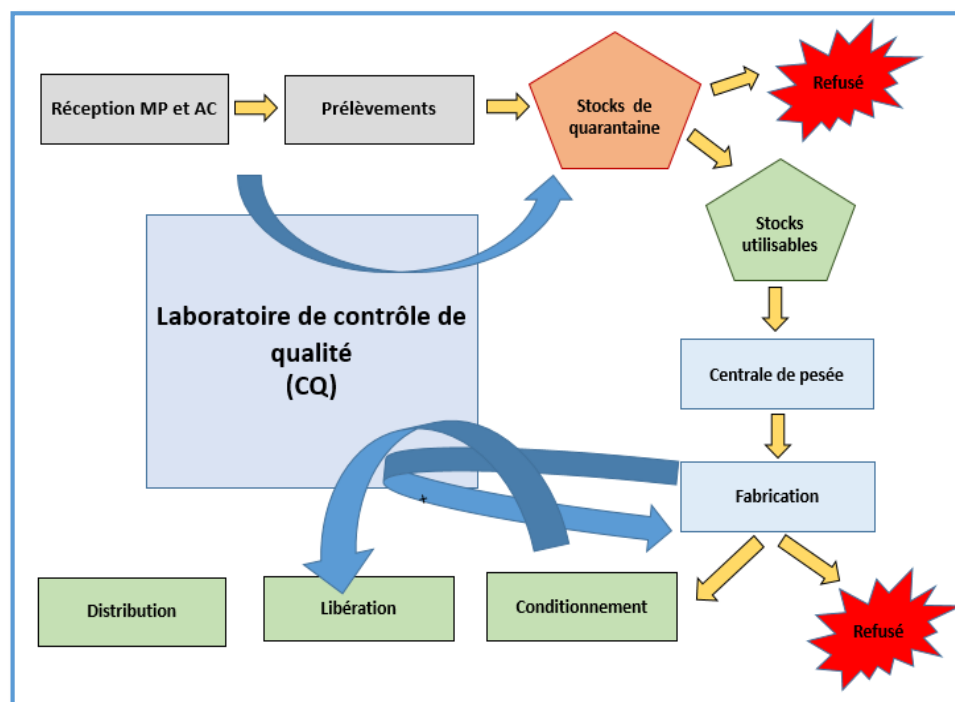


Figure I.8 : Place du contrôle qualité dans les phases de fabrication d'un médicament [14].

I.2.1.1. Echantillonnage

La méthode d'échantillonnage doit être adaptée au but recherché, aux types de contrôle à pratiquer sur les échantillons et à la substance à échantillonner. La méthode d'échantillonnage devra être décrite sur un protocole écrit.

L'échantillonnage peut être nécessaire à divers fins, par exemple : acceptation d'arrivages, autorisation de mise en circulation de lots, contrôle en cours de fabrication, inspection pour le dédouanement, pour la recherche d'une détérioration, d'une adultération...etc.

Les contrôles que l'on prévoit de pratiquer sur l'échantillon peuvent être de trois types :

- vérification de l'identité d'une substance ;
- essai complet selon les indications de la pharmacopée ou d'un manuel analogue ;
- exécution d'essais spéciaux

I.2.1.2. Le contrôle des matières premières et les articles de conditionnements

Toute matière première active ou inactive qui entre dans la fabrication du médicament (avant le lancement de la production), doit subir un contrôle de pureté et d'identification :

- Les substances actives d'origines minérales ou organiques,
- Les substances additives : conservateurs, aromatisants, colorant,...
- Les matériaux de conditionnement : emballages, substances assimilable,...
- Le contrôle doit tenir compte l'étiquetage, la documentation,...

Contrôle facilité le choix des fournisseurs des matières [15] qui doivent être agréés, cités dans les spécifications correspondantes [16].

Pour contrôler les matières premières (MPs) et les articles de conditionnement (AC) il doit :

- Etablir et suivre les procédures écrites à l'égard du transport, de la réception, de l'identification, de l'évaluation, de la manutention, de l'échantillonnage, de l'analyse et de l'approbation ou le rejet de la matière première et/ou du matériel d'emballage. Le cas échéant, procéder à la mise à jour des procédures.
- Identifier chaque lot de matière première et/ou de matériel d'emballage avec un numéro de lot distinctif.
- Inspecter, dès la réception, les contenants de matière première et/ou de matériel d'emballage pour vérifier l'intégrité de la fermeture et l'intégrité physique.
- Evaluer chaque lot de MPs et/ou AC en fonction des spécifications (contrôle documentaire).
- Analyser de nouveau la MPs et AC en cas d'exposition à des conditions susceptibles de porter atteinte à la pureté, à la qualité ou à la composition.
- Identifier et contrôler chaque lot de la MP et/ou AC conformément à son état en termes de qualité.
- Entreposer la MP, la matière en cours de fabrication et retraitée dans des conditions convenables (y compris de température et d'humidité) pour en prévenir l'adultération et en réduire la détérioration.
- Etablir une date limite au-delà de laquelle les MPs susceptibles de se détériorer ne pourront être utilisées sans faire l'objet d'analyses supplémentaires. Le cas échéant, utiliser d'abord MPs et/ou AC le plus ancien.
- Veiller à ce qu'un préposé à l'assurance de la qualité approuve et mette en circulation la matière avant son utilisation.

- Etablir des systèmes et des contrôles appropriés pour faire en sorte que l'eau utilisée dans la fabrication des produits soit une eau potable de qualité et qu'elle réponde aux exigences des monographies internes.
- Détruire tout matériel d'emballage imprimé, périmé, ou hors d'usage et en consigner la disposition dans un registre [17].

1.2.1.3. Contrôle en cours de process pendant la phase de production

Ce contrôle peut être réalisé à deux niveaux, (i) avant le lancement de la production à l'échelle industrielle pour cela les prélèvements devront se faire en des points précis, de préférence au cours des transferts, en un points ou il serait capable de rectifier une erreur avant que le produit n'arrive à un stade irrécupérable par des détermination simples et rapides comme le pH, l'humidité, densité, friabilité, quelque titrations mesure de poids. (ii) un seconde contrôle en cours de fabrication (contrôle en ligne ou en cours de chaine) sur la base duquel nous pouvons décider de la continuation ou de l'arrêt de la production [13].

1.2.1.4. Produits finis

L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des données nécessaires, y compris les conditions de production, les résultats de contrôle en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication, la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen des documentations de fabrication, la conformité aux spécifications du produits fini, et l'examen du conditionnement.

Le produit fini doit être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant [14].

Pour assurer une parfaite qualité des médicaments, le laboratoire de CQ doit procéder à l'examen du produit fini (en vrac et déjà conditionné); produit sur lequel le praticien comme le patient porteront leur jugement [13], Il doit :

- Etablir et mettre en application les spécifications écrite qui s'appliquent à tous les produits finis.
- S'assurer que les spécifications sont conservées et que tout changement est approuvé avant son utilisation [14].
- S'assurer que les prélèvements doivent s'effectuer à intervalle durant le conditionnement et doit porter sur chaque lot de production ou d'importation [13].

- Etablir et suivre les procédures écrites qui énoncent les protocoles des différentes analyses pour assurer l'identité, la pureté et la quantité des produits finis.

Ce contrôle porte essentiellement sur :

- La dénomination des poids moyen
- Essais mécaniques et physiques
- Caractères organoleptique : limpidité, couleur, saveur, ...
- Caractères physiques : densité, pH, indice de réfraction,...
- Contrôle toxicologique

1.2.2. Paramètres de contrôle de la qualité d'un médicament

1.2.2.1. Caractères

- **Le contrôle organoleptique** : il s'agit de déterminer la couleur, la consistance, la forme et l'odeur du produit à analyser ainsi que sa solubilité dans les différents solvants [18].
- **Solubilité** : elle est exprimée par le volume du liquide nécessaire pour dissoudre partie en poids de la substance considérer. Elle est indiquée par un terme descriptif (très soluble, soluble, assez soluble, peu soluble, très peu soluble et pratiquement insoluble) [18].
- **Aspect de la solution** : Il s'agit de comparer la couleur de la solution avec celle d'un témoin. Il permet d'apprécier la pureté d'une substance mise en solution et de détecter la présence d'impuretés insolubles, ou colorées dans le solvant choisi [18].

1.2.2.2. Les essais limites

Les essais limites permettent de vérifier l'absence ou la présence de très faible teneur (limite) d'impuretés [18].

- **Perte à la dessiccation** : C'est la perte en poids exprimée en pourcentage. Elle permet de déterminer la proportion de tous produits volatiles susceptibles d'être éliminés. Elle consiste à sécher la prise d'essai dans une étuve entre 100 et 105°C jusqu'à obtention d'un poids constant. Le résultat est conforme lorsque la perte est < 1% [18].
- **Cendres sulfuriques** : il s'agit de mettre en évidence la présence des impuretés minérales dans une gamme de matière. Les cendres peuvent être obtenus par calcination au four jusqu'au poids constant. Dans le cas où le résidu calciné est constitué de produits hygroscopiques ou altérables à l'air, il est préférable de

transformer ces produits en sulfates plus stables en ajoutant de l'acide sulfurique et en soumettant à une nouvelle calcination. Cette opération conduit à l'obtention de cendres sulfuriques [18].

- **Uniformité de masse** : l'essai d'uniformité de masse des comprimés (Cp) permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque Cp), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en PA pour l'ensemble des Cp d'un même lot [18].

1.2.2.3. Tests pharmaco-techniques

Les tests pharmaco techniques occupent une place très importante dans le contrôle de qualité des médicaments, ils assurent avec les tests physiques, chimiques et biologiques la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations [19].

Les tests pharmaco-techniques ont pour but : l'étude des variations pharmaco-techniques des comprimés lors de la fabrication ou pendant le stockage. Les principaux tests sont : la résistance à la rupture (dureté), la friabilité, la désagrégation des comprimés et la dissolution de la substance active.

- **Dureté** : le test de dureté permet de s'assurer que les Cps présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures [18].
- **Friabilité** : le test de friabilité permet de s'assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation.
- **Désagrégation** : le test de désagrégation des Cp non enrobés permet de s'assurer, que leur vitesse de désagrégation ne constitue pas le facteur limitant de la dissolution du PA qu'ils contiennent [18].
- **Dissolution** : le test de dissolution in vitro appliqué aux, permet de s'assurer, qu'une fois administrés, ces derniers libéreront le PA qu'ils contiennent, pour le mettre à la disposition de l'organisme, et ceci dans les limites de concentration et de vitesse déterminées, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré [18].

1.2.2.4. Tests physiques et physico-chimiques

Sert à vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il permet ainsi d'identifier, de quantifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée [20].

Les méthodes les plus citées par les pharmacopées sont :

- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (IR) ;
- Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (UV-Visible) ;
- Chromatographie liquide à haute performance (CLHP) ;
- Chromatographe sur couche mince (CCM) ;
- La résonance magnétique nucléaire (RMN).

1.2.2.5. Contrôle Microbiologique

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne quantité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication [21].

- **Essai de stérilité** : c'est une épreuve conçue dans le but de révéler toute contamination par micro-organismes vivants, des préparations destinées à l'administration parentérale ou à des utilisations pour lesquelles la stérilité est nécessaire.

A cette fin, les milieux de culture permettant de mettre en évidence les micro-organismes doivent favoriser la croissance de ces micro-organismes très divers, aérobies et anaérobies, appartenant entre autres à ceux rencontrés dans les milieux de production des médicaments [21].

1.2.3. Références de la qualité d'un médicament

1.2.3.1. Norme d'Organisation Internationale de Normalisation « ISO 9001 »

Les Normes internationales sont des engrenages indispensables. Elles mettent des spécifications de premier ordre pour les produits, les services et les systèmes dans une optique de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elles jouent un rôle principal pour faciliter le commerce international [22]. L'ISO 9001 est la norme ISO la plus utilisée dans le monde. Elle établit les exigences à suivre par les entreprises pour démontrer qu'elles sont en mesure de fournir à leurs clients des produits et services de bonne qualité. L'ISO 9001 peuvent être utilisées par des organismes de toutes tailles et de tous types [23].

1.2.3.2. Pharmacopée européenne

C'est une encyclopédie ou un recueil de référence en terme matière de contrôle qualité des médicaments [24], elle est établie et rédigée par l'ANSM (l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (Ooreka Santé). Les normes officielles communiquées procurent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité dans le processus de développement, de production et de commercialisation (Conseil de l'Europe).

1.2.3.3. L'Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'AMM est un permis de commercialisation d'un médicament suite à la vérification de son rapport bénéfice-risque, délivré par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) ou l'EMA (European Medicine Agency) (Institut National du Cancer) [25], [26]. Sa durée de validité de 5 ans à l'exception des AMM sous circonstances exceptionnelles réexaminées tous les ans (Anses).

1.2.3.4. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

L'OMS définit les BPF comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'AMM ». Les BPF portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle (Challenge Optimum S.A) [27].

1.2.3.5. Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

Les BPL sont l'ensemble des techniques ou protocoles à respecter lors des études ou des essais non-cliniques (CNFCE), dans le but est de garantir la qualité et l'intégrité des données obtenues lors des essais non cliniques sur les médicaments. Des inspections régulières de ce système tous les deux ans, pour constituer et tenir à jour les documents sur le respect des BPL (BNDS) [28].

I.3. Présentation de sirop HEPTAGYL® 0,04%

HEPTAGYL® est un médicament antihistaminique antiallergique (**Figure I.9**). Il possède en outre des propriétés atropiniques et sédatives. Il est utilisé dans le traitement des manifestations allergiques diverses : rhinite ou conjonctive allergiques, urticaire.



Figure I.9 : Biote du Sirop HEPATAGYL® 0.04%.

I.3.1. Contenance

Après avoir suivi le protocole de la fabrication le sirop sera rempli dans des flacons de 125 ± 5 mL, ce sont des flocons polyéthylène ambré.

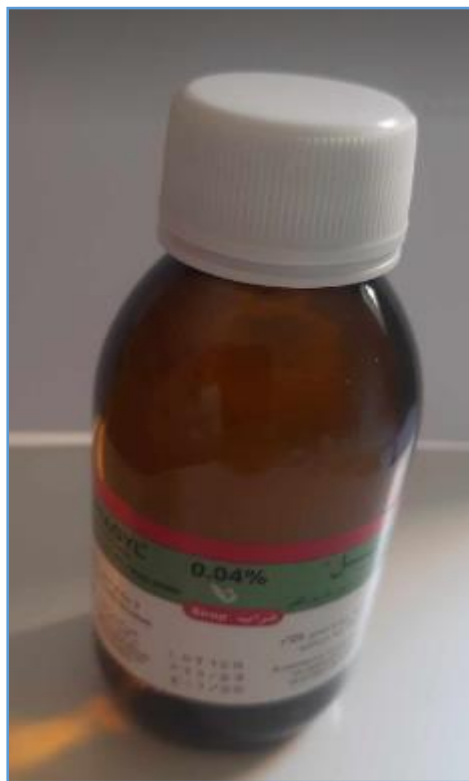


Figure I.10 : Flocon du sirop HEPTAGYL®.

I.3.2. Notice

Les *figures I.11 (a,b)* nous montrent la notice et l'emballage du sirop.

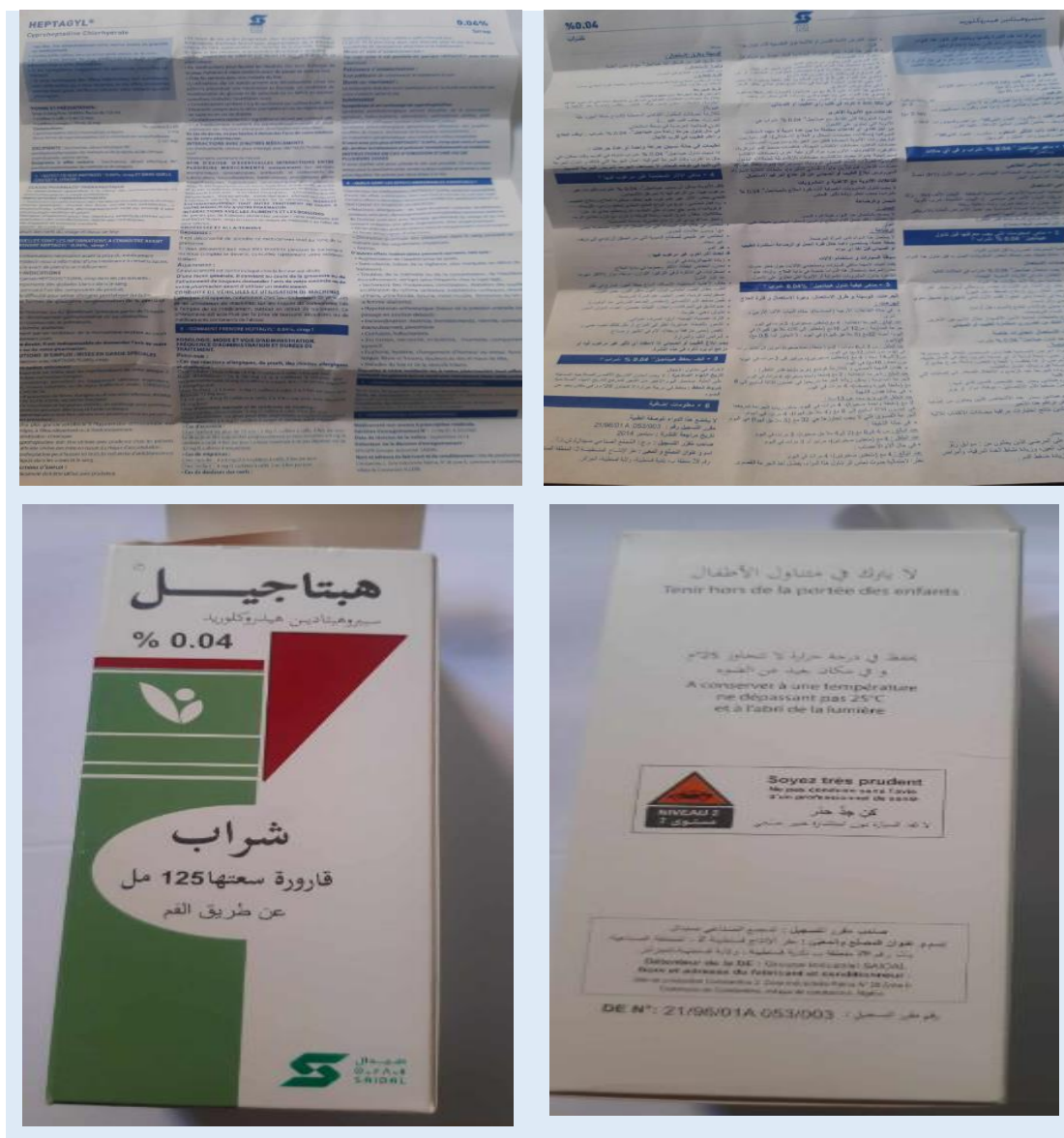


Figure I.11: (a) Notice du sirop, (b) Emballage du sirop.

I.3.3. Composition du sirop HEPTAGYL®

I.3.3.1. Principe actif « Cypheptadine chlorhydrate »

Le cypheptadine chlorhydrate ($C_{21}H_{22}ClN$; $M_M = 350.90 \text{ g.mol}^{-1}$) ou (4-(5H dibenzo[a,d]-cycloheptène-5-ylidène)-1 méthyl pipéridine hydrochloride) est un antihistaminique de première génération qui possède en outre des propriétés anticholinergiques, anti-sérotinergiques et anesthésiques locales [24]. Le cypheptadine chlorhydrate (*Figure I.12*) contient un noyau tricyclique avec un anneau de 1-méthyl-4-pipéridylène attaché à l'anneau central heptatriène.

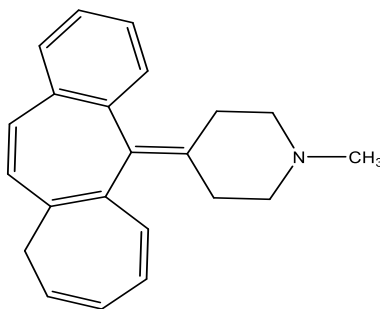


Figure I.12 : Structure chimique de cyproheptadine chlorhydrate

Sa forme est similaire à celle d'un certain nombre d'antidépresseurs, avec lesquels il partage plusieurs propriétés pharmacologiques communes, telles que la liaison aux récepteurs 5HT-2 du système nerveux central (SNC).

I.3.3.2 Les excipients de HEPTAGYL 0.04%

a) Saccharose

Le saccharose (C₁₂H₂₂O₁₁), poudre cristalline blanche, incolores ou blancs, très soluble dans l'eau et insoluble dans l'éthanol. Le saccharose est un glucide composé d'une molécule de glucose associé à une autre molécule de fructose (**Figure I.13**), cette molécule est très utilisée comme excipient pour les médicaments et notamment de forme sirop.

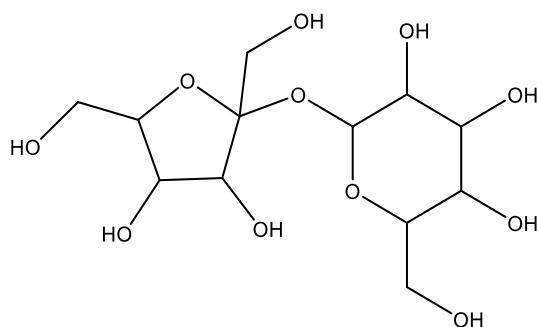


Figure I.13 : Structure chimique de Saccharose.

b) Méthyl parabène (Nipagine)

Le méthyle parabène ou 4-hydroxybenzoate de méthyle, de la formule brute (C₈H₈O₃), est utilisé comme agent de conservation dans l'industrie pharmaceutique depuis plus de 50 ans (**Figure I.14**). Il peut également se retrouver naturellement dans les fruits comme les myrtilles ou il exerce une activité antimicrobienne.

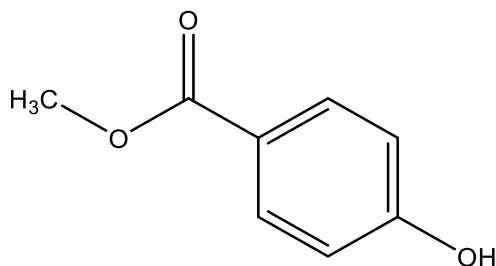


Figure I.14 : Structure chimique de Méthyl parabène.

c) Acide citrique monohydrate

L'acide citrique est un triacide carboxylique de formule brute $C_6H_8O_7$ ($M_M = 192,12 \text{ g/mol}$). Son point fusion est de 153°C . Sa solubilité dans l'eau à 20°C est de 529 g.L^{-1} . Ce composé, est, en effet, un intermédiaire très important dans les métabolismes puisqu'il intervient dans le cycle de Krebs. L'acide citrique est également très utilisé dans l'industrie alimentaire.

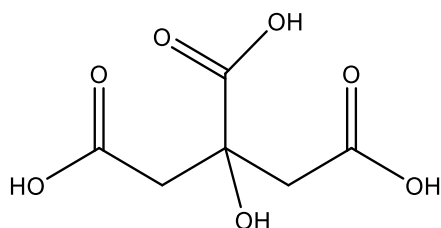


Figure I.15 : Structure chimique de l'acide citrique.

d) Ethanol 96%

Alcool éthylique, ou l'éthanol 96%, est un alcool de formule semi-développée CH_3CH_2OH (**Figure I.16**). C'est un liquide incolore, volatil, inflammable et miscible à l'eau en toutes proportions. L'éthanol était considéré comme un psychotrope, et l'une des plus anciennes drogues récréatives, sous la forme de boisson alcoolisée. Il est utilisé dans l'industrie agroalimentaire, la parfumerie et la pharmacie galénique (comme solvant) ainsi qu'en biocarburant.

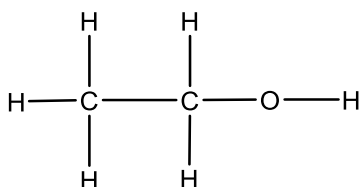


Figure I.16 : Structure chimique de l'éthanol.

CHAPITRE II

Méthode Analytiques

et

Protocoles Expérimentaux

Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

Dans ce chapitre, nous présentons les produits et les réactifs ainsi que les méthodes expérimentales et analytiques utilisés au cours de ce travail.

II.1. Produits et réactifs utilisés

Les produits suivants ont été utilisés lors du dosage et de l'identification des matières premières et des produits finis sont récapitulé dans le **tableau II.1.**

Réactifs	Formule chimique	Masse molaire (g/mol)	Pureté (%)	
Acide acétique glacial	C ₂ O ₂ H ₄	60,05	99	Sigma-Aldrich
Acide chlorhydrique	HCl	36,46	370	Biochem
Acide sulfurique	H ₂ SO ₄	98,08	97	VWR Chemical
Acide nitrique	HNO ₃	63,01	65	Fluka
Acide perchlorique	HClO ₄	100,46	70	Sigma-Aldrich
Ethanol	C ₂ H ₆ O	46,07	96,9	Merck
Méthanol	CH ₄ O	32,04	99,9	Reidel-de Hean
Nitrate d'argent	AgNO ₃	169,87	99	Sigma-Aldrich
Potassium phosphate monobasique	KH ₂ PO ₄	136,09	99,5	Merck
Hydroxyde de sodium	NaOH	40,00	97	Sigma-Aldrich
Bromate de potassium	KBrO ₃	167,00	99,8	Sigma-Aldrich
Iodure de potassium	KI	166,00	99	VWR Chemical
Thiosulfate de sodium	Na ₂ S ₂ O ₃	158,11	99	Biochem
Rouge de méthyle	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂	269,31	/	Merck

II.2. Appareils

II.2.1. pH mètre

Pour mesurer le pH on a utilisé un pH mètre Mettler Toledo (**Figure II.1**), sensible aux ions hydronium H_3O^+ qui déterminent le pH. La précision de cet appareil est de $\pm 0,1$ pH.



Figure II.1 : pH mètre Mettler Toledo.

II.2.2. Densimètre

Pour mesurer la densité des différentes solutions on a utilisé le Densimètre Anton-Paar DMA 35 (**Figure II.2**). La mesure est basée sur le principe du tube vibrant. Prélèvement assisté breveté, une simple pression sur une touche permet l'aspiration de l'échantillon et le remplissage de la cellule de mesure, l'appareil est de précision $\pm 0,001$ g/cm^3 .



Figure II.2 : Densimètre Anton-Paar DMA 35.

II.2.3. Fusiomètre

Le point de fusion ou la température de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée, à laquelle un élément pur ou un composé chimique passe de l'état solide à l'état liquide. Un fusiomètre est un appareil utilisé pour déterminer le point de fusion avec une grande précision. Dans cette expérience nous avons utilisé un fusiomètre Buchy MP50 (**Figure II.3**). Le MP50 nous permet de déterminer le point de fusion jusqu'à une température maximale de 300°C. Il mesure le point de fusion de façon automatique, rapide et précise. Le mode opératoire est très simple, elle consiste à utiliser des tubes capillaires d'un diamètre de quelques millimètres, puis les remplir par des matériaux (dans ce cas-là c'est la matière première) avec une augmentation progressive de la température jusqu'à la température de fusion.



Figure II.3 : Fusiomètre Buchy MP50.

II.2.4. Karl Fischer

Le principe établi par Karl Fischer (**Figure II.4**), pour la détermination de la teneur en eau repose sur la réaction ci-dessous, et selon laquelle l'iode en présence de l'eau réagit avec le dioxyde de soufre (**Equation II.1**).



Cette réaction d'oxydo-réduction s'effectue rapidement surtout si on associe une base à cette solution (**Equation II.2**)

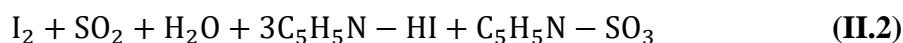




Figure II.4: Karl Fischer Schott Titroline

II.2.5. Spectrophotométrie infrarouge (IR)

C'est une technique d'analyse qualitative permettant de révéler les groupes fonctionnels présents dans les molécules par rayonnement infrarouge. Le rayonnement infrarouge dispense suffisamment d'énergie pour stimuler les vibrations moléculaires à des niveaux d'énergies supérieures, une résonance électromagnétique. La diminution de l'intensité du rayonnement qui traverse un échantillon en fonction de la longueur d'onde, c'est-à-dire, l'énergie est absorbé par la molécule, et elle est révélée par un spectre de bandes étroites caractéristique de la substance analysée. Dans ce cas on a utilisé IR de type Perkin Elmer (**Figure II.5**), équipée par un accessoire permettant de réaliser des mesures par réflexion en ATR (cristal diamant), compatibilité avec des formats variés d'échantillons (poudre, solide, liquide), la gamme spectrale de 650 à 4000 cm^{-1} .

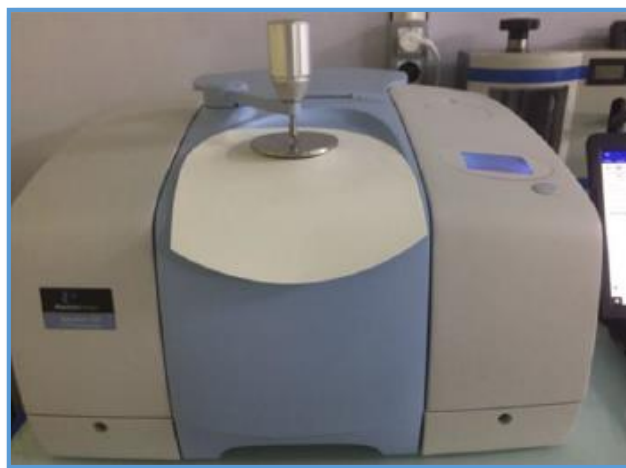


Figure II.5 : Spectrophotomètre IR Perkin Elmer.

II.2.6. Chromatographie liquide haute performance (HPLC)

La chromatographie est une méthode de séparation des constituants d'un mélange qui peut être simple ou complexe. Elle permet une identification et une quantification des constituants du mélange.

L'échantillon à injecter doit être préparé de manière à être en phase liquide limpide et dépourvu de particules. Une micro extraction peut être réalisée lors de sa préparation. Un réservoir de phase mobile liquide est relié à une pompe. Cette phase mobile sert d'éluant, c'est elle qui va entraîner l'échantillon dans le système. Plusieurs flacons d'éluant (solvants de polarités différentes) peuvent être utilisés pour réaliser des gradients d'élutions, c'est-à-dire modifier petit à petit la polarité de la phase mobile, à l'aide de la pompe. La pompe permet de contrôler le débit de la phase mobile mais également de programmer les gradients d'élutions des différents solvants qui lui sont reliés. On peut ainsi travailler en mode isocratique (avec 100% du même solvant) ou en mode gradient (avec une variation de la concentration du mélange des éluant). L'échantillon est injecté via une vanne d'injection constituée par une boucle d'injection de volume connu. Ce système permet d'obtenir un volume d'injection constant ce qui est important pour l'analyse quantitative. Les injections peuvent se faire de manière manuelle mais aujourd'hui les passeurs automatiques sont fortement utilisés dans les laboratoires pour des gains de temps.

L'échantillon est ensuite entraîné par la phase mobile au sein de la colonne réalisée en matériau inerte (inox ou verre). Le diamètre interne est constant (4 à 20 mm) et de longueur comprise généralement entre 15 et 30 cm. La colonne renferme une phase stationnaire permettant la séparation des composés par rétention. Deux types de phases sont possibles : phase normale, phase inverse.

L'analyse par HPLC des composés pharmaceutiques a été réalisée sur un système HPLC de type Alliance 2695 (*Figure II.6*). Ce dispositif est piloté par un logiciel EMPOWER 3.



Figure II.6: HPLC waters alliance 2695.

II.3. Echantillonnage

L'échantillon a été prélevé dans des conditions d'asepsie rigoureuses pour éviter toute source de contamination. Les mentions suivantes ont été mentionnées pour chaque prélèvement :

- La date de prélèvement ;
- La quantité prélevée
- Le numéro de lot et l'identification du produit
- Le nom de préleveur.

II.4. Protocole d'analyse des matières premières

Le contrôle physico-chimique de la matière première est nécessaire pour assurer la qualité et la conformité du principe actif et les différents excipients aux normes dictées par pharmacopée européenne 9ème édition. Les différents protocoles de contrôles physico-chimiques utilisés pour analyser les matières premières de sirop HEPTAGYL, sont celles préconisées par la pharmacopée européenne.

II.4.1. Principe actif « Cyproheptadine chlorhydrate »

II.4.1.1. Caractères

- **Aspect :** poudre cristalline blanche ou légèrement jaune.

Mode Opérateur : On prend une petite quantité de la poudre de Cyproheptadine chlorhydrate et la mettre sur une feuille blanche, puis on observe son aspect à l'œil nu.

- **Solubilité** : légèrement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol (96 %).

Mode Opérateur : La solubilité d'une substance à une température donnée est la quantité maximale de la substance qui peut être dissoute dans une quantité donnée de solvant de cette température []. Pour cela nous avons introduit séparément une quantité de la poudre de Cyproheptadine chlorhydrate dans trois tubes à essais, puis on a ajout 3 mL d'eau ultrapure dans le premier tube, de méthanol dans le deuxième, d'éthanol à 96% dans le troisième, on agite énergiquement à l'aide d'un vortex et on observe ensuite le degré de solubilité de chaque solvant à l'œil nu.

II.4.1.2. Identification

A- Spectrophotométrie d'absorption infrarouge : Comparaison :
Cyproheptadine chlorhydrate SCR.

Mode Opérateur : Une quantité suffisante du principe actif est placée dans le compartiment d'échantillon sur lequel une pression est exercée afin d'enregistrer les spectres infrarouges.

B- Une solution saturée donne la réaction (b) des chlorures

Mode Opérateur : Pour réaliser cette réaction, nous avons chauffé pendant 15 minutes une solution contenant 1,0 g de silice colloïdale anhydre, 20 mL d'acide nitrique dilué et 30 mL d'eau ultrapure. A 10 mL de son filtrat refroidi complété par 15 mL de l'eau distillée, et 1 mL d'acide nitrique dilué, nous avons ajouté 1ml de solution de nitrate d'argent. Le témoin est préparé dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 10 mL de solution à 5 ppm de chlorures (Cl⁻) et de 5 mL d'eau ultrapure. Nous avons examiné latéralement les tubes à essai sur fond noir. Après 5 minutes à l'abri de la lumière, si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle du témoin.

II.4.1.3. Essai

1. **Acidité** : Dissoudre 0,10 g dans de l'eau et diluer à 25 mL avec le même solvant. Ajouter 0,1 mL de solution de rouge de méthyle. Il ne faut pas plus de 0,15 mL d'hydroxyde de sodium 0,01 M pour changer la couleur de l'indicateur

2. Substances apparentées : Chromatographie liquide haute performance

Mode opératoire :

- **Solution d'essai** : Dissoudre 40,0 mg de la substance à examiner dans la phase mobile A et diluer à 20,0 mL avec la phase mobile A.
- **Solution de référence (a)** : Diluer 1,0mL de la solution d'essai à 100,0 mL avec la phase mobile A.
- **Solution de référence (b)** : Dissoudre 2,0 mg de *dibenzocycloheptène* SCR (*impureté A*), 2,0 mg de *dibenzosubérone* SCR (*impureté B*) et 2,0 mg de *cyproheptadine* (*impureté C*) SCR dans la phase mobile A, ajouter 1,0mL de la solution d'essai et diluer à 100,0 mL avec la phase mobile A.

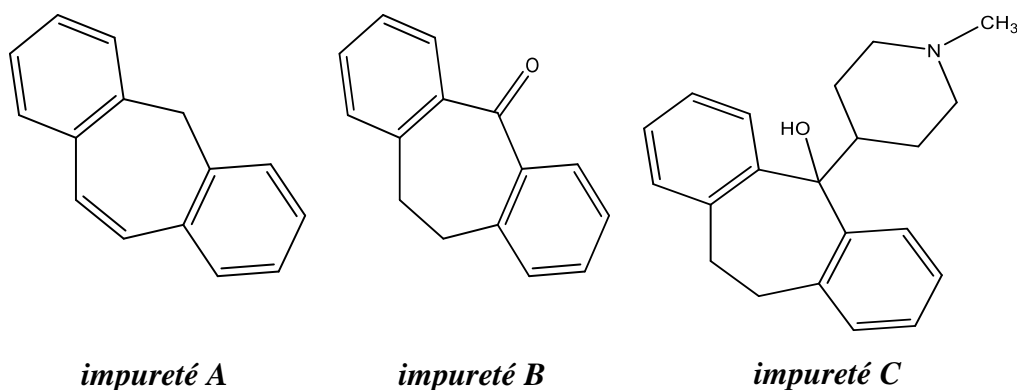


Figure II.7 : Structures chimiques des impuretés A, B, C

- **Solution de référence (c)** : Diluer 1,0mL de la solution de référence (b) à 10,0mL avec la phase mobile A.
- **Colonne** : - *taille* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm ; **phase stationnaire** : gel de silice octylsilylé pour chromatographie (5 µm).
- **Phase mobile** : **Phase mobile A** : dissoudre 6,12 g de di-hydrogénophosphate de potassium dans 900 mL d'eau, ajuster à pH 4,5 avec de l'acide phosphorique et diluer à 1000 mL avec de l'eau; mélanger 60 volumes de cette solution et 40 volumes d'acétonitrile pour chromatographie;
- **Débit** : 1,0 mL/min.
- **Détection** : spectrophotomètre à 230 nm.
- **Injection** : 10 µL.

- **Rétention relative** par rapport à la cyproheptadine (temps de rétention = environ 8 min) : impureté C = environ 0,7 ; impureté B = environ 2,6 ; impureté A = environ 3,9.
 - **Adaptation au système** : solution de référence (b) : résolution : minimum 7,0 entre les pics dus à l'impureté C et à la cyproheptadine.
 - **Limites** : impuretés A, B, C : pour chaque impureté, pas plus de 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme.
 - **impuretés non spécifiées** : pour chaque impureté, pas plus de 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution de référence (c) (0,15 pour cent) ; **impuretés non spécifiées** : pour chaque impureté, pas plus de la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution de référence (a) (0,10 pour cent) ; **total** : pas plus de 5 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution de référence (a) (0,5 pour cent) ; **limite de non prise en compte** : 0,5 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution de référence (a) (0,05 pour cent).
- 3. Teneur en eau** : 7,0 % à 9,0 %, déterminé sur 0,200 g.

Mode opératoire : La détermination de la teneur en eau est faite selon la méthode du microdosage (Karl Fisher), dont lequel on introduit 0,200 g de PA à l'intérieur du godet, le dosage se fera automatique selon le protocole décrit ci-dessus. La fin du dosage sera indiquée par l'allumage de la lampe situé dans l'appareil et la teneur en eau sera affichée sur l'écran en pourcentage.

- 4. Cendres sulfuriques** : maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g.

Mode opératoire : Un creuset vide de plaine e été séché dans un four à moufle à 600°C pendant 30 minutes, après le refroidissement dans un dessiccateur, le creuset a été pesé, ensuite 1 g de Cyproheptadine chlorhydrate a été introduit dans le creuset et pesé, la substance a été humectée par 1 mL d'acide sulfurique ; le creuset a été chauffé sur plaque chauffante à une température aussi faible que possible, jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon, après refroidissement le résidu a été humecté avec un peu d'acide sulfurique (généralement 1 mL). L'ensemble a été chouffé doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches, puis a été calciné dans un four à 600°C pendant 4 heures. Après ce temps le creuset a été refroidit dans un dessiccateur, puis pesé à nouveau et calculé le pourcentage de résidu.

Le taux des cendres sulfuriques est obtenu par l'application de la formule suivante :

$$Cs\% = \frac{(P_f - P_v)}{P_e} \times 100 \quad (\text{II.3})$$

Avec: Cs : Cendres sulfuriques (%)

P_f : Poids de creuset final (g)

P_v : Poids de creuset vide (g)

P_e : Prise d'essai (g).

II.4.1.4. dosage

Dissoudre 0,250 g dans un mélange de 5,0 mL d'acide chlorhydrique 0,01 M et de 50 mL d'éthanol (96 %). Effectuer un titrage potentiométrique en utilisant de l'hydroxyde de sodium 0,1 M. Lire le volume ajouté entre les 2 points d'inflexion. 1mL d'hydroxyde de sodium 0,1 M est équivalent à 32,39 mg de $C_{21}H_{22}ClN$.

II.4.2. Excipient « Méthylparaben »

II.4.2.1. Caractère

L'aspect de méthylparaben est vérifié à l'œil nu. Sa solubilité est étudiée dans différents solvants organiques tels que, l'eau, l'éthanol et le méthanol.

II.4.2.2. Identification

A- Spectrophotométrie d'absorption infrarouge : Comparaison : Méthylparaben SCR.

La même procédure a été suivie que pour le principe actif cyproheptadine chlorhydrate

II.4.2.3. Point de fusion : 125 à 128 °C.

Mode opératoire : Le tube capillaire à point de fusion est introduit dans un flacon contenant le méthylparaben à l'état solide pour remplissage jusqu'à environ 4 mm de sa hauteur. Le tube est introduit dans le fusiomètre en augmentant progressivement la température. L'expression des résultats consiste à la détermination de la T° à laquelle le méthylparaben passe de l'état solide à l'état liquide c'est-à-dire la T° de début de fusion. La détermination du point de fusion d'une espèce chimique permet de vérifier l'absence de substances étrangères. Elle est basée sur la détermination de la température exprimée en degré Celsius à laquelle la phase solide et la phase liquide sont en équilibre.

II.4.2.3. Dosage

Le parahydroxybenzoate de méthyle, contient au minimum 99,0 % et au maximum l'équivalent de 101,0 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle.

Dans une fiole à bouchon rodé, on introduit 80,0 mg de parahydroxybenzoate de méthyle dans 25 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium, puis on chauffe doucement à reflux pendant 30 minutes. On laisse la solution refroidir, et on ajoute 25 mL de bromate de potassium (0,2 N), 5mL d'une solution de bromure de potassium de 12,5% (m/v), et 40mL d'acide acétique glaciale. Après, le mélange est refroidi dans l'eau glacée et on ajoute 10 mL d'acide chlorhydrique. On bouche la fiole immédiatement et on laisse reposer 15 minutes, puis on ajoute 15 mL de solution d'iodure de potassium. A la fin, on titre le mélange par le thiosulfate de sodium 0,1 N en présence de 2 mL de solution d'amidon. 1mL de bromate de potassium 0,2 N correspond à 5.072 mg de $C_8H_8O_3$.

II.4.3. Excipient « propyl parabène »

II.4.3.1. Caractère

L'aspect du propylparaben est vérifié à l'œil nu. Sa solubilité dans différents solvants organiques (l'eau, l'éthanol à 96%, et le méthanol) est également étudiée.

II.4.3.2. Identification

A- Spectrophotométrie d'absorption infrarouge : Comparaison : propylparaben SCR.

La même procédure a été suivie que pour le principe actif cyproheptadine chlorhydrate

II.4.3.3. Point de fusion : 96°C à 99°C

Mode opératoire : le test est réalisé selon le même mode opératoire de la section II.4.2.3 (point de fusion de l'excipient Méthylparaben).

II.4.3.4. Essai

- 1. Aspect de la solution** : L'aspect est comparé avec la solution témoin JB₆ (6^{ème} dégradation du jaune brun).

Mode opératoire : 1 g de parahydroxybenzoate de propyle est dissout dans l'éthanol à 96% et en complétant le volume à 10 mL avec le même solvant (solution S').

- **Solution primaires**

Solution jaune : dissolvez 46g de chlorure ferrique dans 900 mL environ d'un mélange de 25 mL d'acide chlorhydrique et de 975 mL d'eau, puis complétez à 1000 mL avec le même mélange. Titrez et ajustez la solution à 45,0 mg de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ par millilitre, par addition du même mélange acide. Conservez à l'abri de la lumière. *Titration* : dans une fiole conique de 250 mL à bouchon rodé, introduisez 10,0 mL de la solution, 15 mL d'eau, 5 mL d'acide chlorhydrique et 4 g d'iodure de potassium. Fermez la fiole, laissez reposer à l'obscurité pendant 15 minutes, puis ajoutez 100 mL d'eau. Titrez l'iode libéré par le thiosulfate de sodium 0,1M en présence de 0,5 mL de solution d'amidon. 1 mL de thiosulfate de sodium 0,1 M correspond à 27,03 mg de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Solution rouge : dissolvez 60 g de chlorure de cobalt dans 900 mL de mélange d'un 25 mL d'acide chlorhydrique et 875 mL d'eau, puis complétez à 1000 mL. Titration : dans une fiole conique de 250 mL à bouchon rodé, introduisez 5,0 mL de la solution, 5 mL de solution diluée de peroxyde d'hydrogène et 10 mL de solution d'hydroxyde de sodium à 300 g/L. Faites bouillir doucement pendant 10 min, laissez refroidir, puis ajoutez 60 mL d'acide sulfurique dilué et 2 g d'iodure de potassium. Fermez la fiole et dissolvez le précipité en agitant doucement. Titrez l'iode libéré par le thiosulfate de sodium 0,1 M jusqu'à coloration rose, en présence de 0,5 mL de solution d'amidon. 1 mL de thiosulfate de sodium 0,1 M correspond à 23,79 mg de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Solution bleue : Dissolvez 63 g de sulfate de cuivre pentahydraté dans 900 mL d'un mélange de 25 mL d'acide chlorhydrique et 875 mL d'eau, puis complétez à 1000 mL. Titration : dans une fiole conique de 250 mL à bouchon rodé, introduisez 10,0 mL de la solution, 50 mL d'eau, 12 mL d'acide acétique dilué, et 3 g d'iodure de potassium. Titrez l'iode libéré par le thiosulfate de sodium 0,1 M jusqu'à faible coloration brun clair en présence de 0,5 mL de solution d'amidon. 1 mL de thiosulfate de sodium 0,1M correspond à 24,97 mg de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

A partir des trois solutions primaires, préparez les solutions étalons comme indiqué le **tableau II.2**.

Tableau II.2 : Préparation des solutions étalons

Solution étalon	Volumes en millilitres			
	Solution jaune	Solution rouge	Solution bleu	HCl (10g.L ⁻¹)
B (brun)	3,0	3,0	2,4	1,6
JB (jaune-brun)	2,4	1,0	0,4	6,2
J (jaune)	2,4	0,6	0,0	7,0

2. Acidité ou alcalinité : Le virage de la couleur de la solution vers une couleur Bleu

Mode opératoire : 1 g de parahydroxybenzoate de propyle est dissout dans l'éthanol à 96% et en complétant le volume à 10 mL avec le même solvant (solution S'). Ensuite, 3mL d'éthanol, 5 mL d'eau exempte de CO₂ et 0,1 mL de solution de vert de bromocrésol sont ajoutés à 2 mL de solution S'. La détermination du milieu nécessite l'ajout de 0,1 mL de NaOH.

3. Cendre sulfuriques : maximum 0,1 %.

Mode opératoire : Le test est réalisé sur 1g de parahydroxybenzoate de propyle et les procédures sont identiques à celle décrites dans la **section II.4.1.3**.

II.5. Protocole d'analyse du produit fini

A la fin du processus de fabrication, le produit final de HEPTAGYL[®] 0,04% sirop, subi une série de tests pour l'évaluation de certaines qualités, à savoir l'aspect, la contenance, pH, densité, dosage du principe actif et le conservateur.

Le prélèvement du produit fini est réalisé dès la fin de la production (après conditionnement), les boites sont prises au hasard à partir du magasin de stockage.

II.5.1. Caractéristiques organoleptiques

Observer à l'œil nu le sirop (qu'il soit liquide sirupeux, limpide, ambré, visqueux), et vérifier l'odeur.

II.5.2. Contenance

La contenance des flocons d'HEPTAGYL est déterminée sur 9 flacons, le volume contenu dans chaque flacon doit être dans la marge 125±5mL

II.5.3. pH

Le pH du sirop HEPTAGYL est déterminé à l'aide d'un pH mètre. Les critères d'acceptation du pH de notre produit sont entre 3,5 et 4,5.

II.5.4. Densité

La densité de HEPTAGYL 0,04% sirop doit être comprise entre 1,2 et 1,3 à 20°C.

II.5.4. Dosage des conservateur Méthyl parabène et propyl parabène

Le dosage des conservateurs est réalisé par spectrophotométrie UV-Visible.

- **Solution standard** : Dans une fiole jaugée de 100 ml, dissoudre 85 mg de méthyl parabène et 85 mg de propyl parabène dans de l'eau purifié et compléter avec le même solvant.
- **Solution essai** : Dans deux ampoules à décanter, introduire 50 ml d'HCL (0,1N), Ajouter 3 ml de solution essai dans l'une et ajouter 3 ml de solution témoin dans l'autre. Extraire 3 fois avec 25 mL de chloroforme à chaque fois. Après chaque cycle d'extraction, les fractions chloroformées sont filtrées à travers un filtre siliconé en les rinçant trois fois avec 5 mL de chloroforme. Recueillir les phases aqueuses et complétez à 100 mL avec le carbonate disodique à 1%. Diluer 10 mL de ces solutions avec le carbonate disodique à 1% et complétez à 50 mL avec le même solvant.
- **Lecture** : Mesurer l'absorbance des solutions finales essai et témoin par spectrophotomètre UV-VIS à $\lambda = 296$ nm en utilisant la solution de carbonate disodique à 1% comme blanc.

II.5.5. Identification du principe actif

Placer environ 50 mL de solution orale dans un séparateur, ajouter 25 mL de solution de bicarbonate de sodium (2 dans 100) et procéder à l'extraction avec trois portions de 15 mL d'isooctane. Laver les extraits combinés d'isooctane avec 15 mL de solution de bicarbonate de sodium (2 dans 100) et jeter l'eau de lavage. Évaporer la solution d'isooctane sur un bain à vapeur jusqu'à ce qu'elle soit sèche et dissoudre le résidu dans 1 mL de disulfure de carbone, en le filtrant si nécessaire. Déterminer le spectre d'absorption IR comme indiqué sous l'identification -bases organiques azotées-, en obtenant le spectre de l'USP Cyproheptadine Hydrochloride RS comme indiqué : la solution orale répond aux exigences de l'essai.

II.5.6. Dosage du principe actif

- **Solution d'acide méthansulfonique** : Préparer une solution d'acide méthansulfonique dans l'eau (3:1000).
- **Phase mobile** : Préparer un mélange filtré et dégazé d'acétonitrile, d'alcool isopropylique et de solution d'acide méthansulfonique (20:15:65) ; en mélangeant, ajuster avec de la triméthylamine jusqu'à un pH de 4,0. Procéder à des ajustements si nécessaire.
- **Préparation standard** : Dissoudre une quantité exactement pesée de chlorhydrate de cyproheptadine USP RS dans la phase mobile pour obtenir une solution ayant une concentration connue d'environ 0,02 mg par ml.
- **Préparation de l'essai** : transférer un volume de solution orale mesuré avec précision, équivalant à environ 2 mg de chlorhydrate de cyproheptadine, dans une fiole jaugée de 100 ml. Diluer avec la phase mobile jusqu'au volume et mélanger. Faire passer la solution à travers un filtre d'une porosité de 0,45 µm ou plus.
- **Système chromatographique** : le chromatographe liquide est équipé d'un détecteur à 285 nm et d'une colonne de 3,9 mm x 15 cm contenant l'emballage L1. Le débit est d'environ 1 ml par minute.
- **Procédure** : injecter séparément des volumes égaux (environ 10 µL) de la préparation standard et de la préparation de l'essai dans le chromatographe, enregistrer les chromatogrammes et mesurer les réponses pour les pics principaux. Calculer la quantité, en mg, de chlorhydrate de cyproheptadine (C₂₁H₂₁N, HCl) dans la portion de solution orale prélevée par la formule :

$$\text{Teneur en principe actif} = \frac{\text{Air}_{\text{essai}} \times \text{P}_{\text{essai}} \times 100 \times d \times \text{Pureté}}{\text{Air}_{\text{std}}} \quad (\text{II.4})$$

Avec :

Air_{essai} : surface du pic correspondant à cyproheptadine chlorhydrate dans la solution a examiné.

Air_{std} : surface du pic correspondant à cyproheptadine chlorhydrate dans la solution standard.

P_{essai} : prise d'essai de Cyproheptadine chlorhydrate dans la solution standard.

d : densité

Pureté : pureté en % de Cyproheptadine chlorhydrate.

CHAPITRE III

Résultats et discussions

Chapitre III : Résultats et discussions

Tous les résultats présentés dans ce chapitre ont été comparés avec les normes en vigueur de la pharmacopée européenne et dont les textes définissent des exigences de qualités générales ou spécifiques auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques qui composent les médicaments

III.1. Contrôle physico-chimiques des matières premières

III.1.1. Cyproheptadine chlorhydrate

Les résultats du contrôle physico-chimique de cyproheptadine chlorhydrate sont représentés dans le *tableau III.1*, ces résultats concernent :

- **Les caractères organoleptiques** : Aspect et solubilité.
- **Identification physico-chimique** : Spectroscopie d'absorption infrarouge IR.
- **Les essais limites** : Comprenant l'acidité, la teneur en eau, le taux des cendres sulfuriques, et le dosage de cyproheptadine chlorhydrate.

Tableau III.1 : Résultats du contrôle physico-chimique du principe actif.

Test	Résultats	Norme	Etat	
Caractères Organoleptiques	Aspect	poudre cristalline blanche ou légèrement jaune	poudre cristalline blanche ou légèrement jaune	Conforme
	Solubilité dans : • L'eau • Le méthanol • L'éthanol	légèrement soluble Soluble Peu soluble	légèrement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol (96 %).	Conforme
Identification	Spectrophotomètre d'absorption dans l'infrarouge (IR)	Spectre d'essai est comparable au spectre de référence (SCR)	Spectre d'essai est correspond en position et ne intensité au spectre de référence (SCR)	Conforme

Essai Limites	Acidité	0,8 mL de NaOH	< 0,15 mL de NaOH 0,01 M pour changer la couleur de l'indicateur.	Conforme
	Teneur en eau	7,85 %	7,0 - 9,0 %,	Conforme
	Cendres sulfuriques	0,06 %	< 0,1%	Conforme
	Dosage	8 mL	1mL NaOH 0,1 M est équivalent à 32,39 mg de C ₂₁ H ₂₂ ClN	Conforme

Les résultats relatifs à l'aspect et à la solubilité de principe actif corroborent avec les normes de la pharmacopée européenne. On n'a constaté que le cyproheptadine chlorhydrate étudié se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche ou légèrement jaune. Pour la solubilité, on n'a constaté que le cyproheptadine chlorhydrate est légèrement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol (96 %). La connaissance de la solubilité du principe actif dans l'eau et à différents pH est essentielle car elle oriente le choix de la forme d'administration et joue un grand rôle dans la biodisponibilité [9].

L'identification du principe actif a été réalisée grâce à une méthode spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge IR. La spectrophotométrie IR est une méthode conçue pour la vérification de l'identité des substances organiques non ionisées autres que les sels d'acides ou de bases organiques. Elle nécessite dans tous les cas d'utiliser une substance ou un spectre de référence. Le spectre de principe actif a été comparé avec leur spectre de substance chimique de Référence. Le résultat obtenu montre que le spectre est superposable au spectre de référence.

Le test d'acidité, la teneur en eau, et les cendres sulfuriques de principe actif, les taux obtenus sont inférieurs à la limite tolérée.

Selon les spécifications décrites dans ces normes européennes, les résultats obtenus pour le dosage du principe actif est dans les normes : 8 mL de NaOH.

Il ressort de notre étude que les résultats obtenus du contrôle physico-chimique de principe actif satisfont aux normes exigées par la pharmacopée européenne, ce qui traduit sa bonne qualité physico-chimique.

III.1.2. Excipient « Méthyl parabène »

Les résultats du contrôle physico-chimique de Méthyl parabène (Nipagine) ont représentés dans le *tableau III.2*.

Tableau III.2 : Résultats du contrôle physico-chimique du Méthyl parabène.

Test	Résultats	Norme	Etat	
Caractères Organoleptiques	Aspect	Poudre cristalline blanche ou cristaux incolore.	Poudre cristalline blanche ou cristaux incolore.	Conforme
	Solubilité dans : <ul style="list-style-type: none"> • L'eau • Le méthanol • L'éthanol 	soluble Soluble Soluble	soluble dans l'eau chaud, soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol (96 %).	Conforme
Identification	Spectrophotomètre d'absorption dans l'infrarouge (IR)	Spectre d'essai est comparable au spectre de référence (SCR)	Spectre d'essai est correspond en position et ne intensité au spectre de référence (SCR)	Conforme
	Point de fusion	125°C	125 à 128 °C	Conforme
Dosage	100,04%	99,0-101,0%	Conforme	

Les résultats relatifs à l'aspect et à la solubilité de Nipagine ou méthyl parabène corroborent avec les normes de la pharmacopée européenne. On n'a constaté que le méthyl parabène étudié se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche ou incolore. Pour la solubilité, on n'a constaté que le méthyl parabène est soluble dans l'eau chaud, soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol (96 %).

Pour l'identification, de la même manière que le principe actif, le spectre de méthyl parabène a été comparé avec leur spectre de substance chimique de Référence. Le

résultat obtenu montre que le spectre est superposable au spectre de référence (Figure III.1).

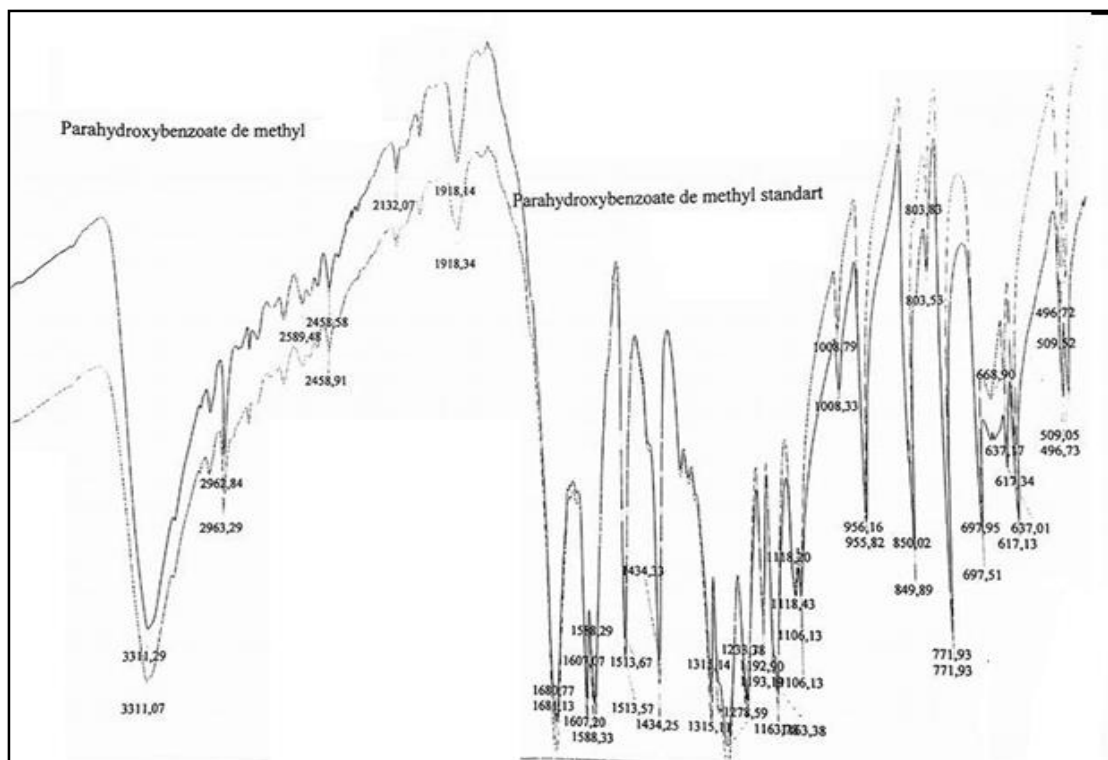


Figure III.1 : Les spectres IR du méthyl parabène (échantillon et standard).

Le dosage du méthyl parabène se fait par un dosage titrimétrique. Selon les spécifications décrites dans les normes européennes, les résultats obtenus pour le dosage doit être dans l’intervalle (99,0-101,0%).

Pour une prise d’essai de 80mg on a :

$$T = \frac{V_b \times m_{(C_8H_8O_3)}}{P_e} \times 100 = \frac{15,7791 \times 5,072}{80} \times 100 = 100,04\%$$

Cette valeur est comprise dans l’intervalle de conformité, et par conséquent le titre du conservateur est conforme.

III.2. Contrôle physico-chimique du produit fini de HYPTAGYL® sirop 0,04%

III.2.1. les caractères organoleptiques

Lors du contrôle organoleptique du HEPTAGYL® 0,04% qui se fait manuellement, les quatre caractères à contrôler sont présentés dans le **tableau III.3**.

Tableau III.3 : Caractères organoleptiques du sirop (HEPTAGYL[®] 0,04%).

Liquide	Couleur	Odeur	Gout	Conformité
Limpide	Rouge rubis	Cerise	Doux	Conforme

III.2.2. Contenance « Volume moyen »

On choisit aléatoirement 9 flacons du lot puis on détermine le volume des 09 flacons à l'aide d'une éprouvette. Le volume moyen des flacons doit avoir une valeur comprise entre [120-130mL]. Les volumes des flacons sont mesurés et récapitulés dans le **tableau III.4**.

Tableau III.4 : Le volume mesuré pour chaque flacon.

Flacon	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Volume (mL)	125,4	124,4	126,0	124,2	125,4	123,7	125,5	123,6	126,8

$$V_{\text{moyen}} = \frac{\sum V_n}{n} = \frac{125,4+124,4+126,0+124,2+125,4+123,7+125,5+123,6+126,8}{9} = 125,0 \text{ mL}$$

Ce résultat signifie que le volume moyen calculé répond aux spécifications.

III.2.3. pH

La valeur de pH du sirop trouvé était 3,87. Ce qui montre la conformité de HEPTAGYL[®] 0,04%.

III.2.4. Densité

Les résultats obtenus indiquent une plage de densité de 1,22. Ce qui montre la conformité du sirop.

III.2.5. Dosage et l'identification des conservateurs

Les résultats de la mesure des conservateurs par absorption UV-Visible pour la solution de référence et l'échantillon sont présentés dans le **tableau III.5**.

Tableau III.5 : Absorbances des échantillons d'essais et le standard des conservateurs par UV-Visible

Absorbance	Standard	Essai
01	0,724	1,211
02	0,725	1,210
03	0,725	1,211
Moyenne	0,725	1,211

La formule qui admet de calculer la quantité de Méthyl parabène et propyl parabène est la suivante :

$$T = \frac{A_{essai}}{A_{std}} \times \frac{(P_{std1} \times P_{ureté\ 01}) + (P_{std2} \times P_{ureté\ 02})}{dilution_{std}} \times \frac{dillution_e}{V(sirop)}$$

A: Absorbance de la solution standard.

P_{std1}: Prise d'essai du méthyle parabène dans la solution standard en mg.

P_{std2} : Prise d'essai du propyle parabène dans la solution standard en mg.

Pureté 01 : La pureté du méthyle parabène, matière première titré exprimé en %.

Pureté 02 : La pureté du propyle parabène, matière première titré exprimé en %.

Dilution_{std} : Dilution de la solution standard en ml.

Dilution_e : Dilution de la solution à examiner en ml.

V_(sirop) : volume prélevé du produit fini en ml.

$$T = \frac{1,211}{0,725} \times \frac{(85 \times 100,4) + (15 \times 99,1)}{100} \times \frac{100}{3}$$

$$T = 150,9 \text{ g/100mL}$$

La quantité de deux conservateurs, le Méthyl parabène et le propyle parabène, dans le HYPTAGYL 0,04% était de 149,7 g/100 mL qui dans la norme [147,5-152,5] g/100mL.

III.3.5. Dosage et l'identification du principe actif

Selon les normes de l'USP, pour pouvoir identifier le principe actif, son temps de rétention doit être identique à la substance chimique de référence (SCR). Le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution essai est

identique à celle de la solution témoin. Ce résultat montre que le principe actif cyproheptadine chlorhydrate est conforme aux normes décrites dans l'USP.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Dans ce mémoire de master nous présentons les tests de contrôle physico-chimique sur le médicament HEPTAGYL[®] 0,04%. Son objectif principal consiste à explorer la question suivante : comment produire un médicament sous forme sirop et quelles sont les mesures de contrôle mises en place pour garantir sa qualité ?

La partie pratique a été réalisée à l'unité de production du groupe pharmaceutique SAIDAL du à Gué de Constantine où nous avons pu suivre toutes les étapes de fabrication et de contrôle de qualité du médicament HEPTAGYL 0,04%, selon les méthodes d'analyse de la pharmacopée européenne et le dossier pharmaceutique interne.

Le suivi de la fabrication nous a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication et ainsi d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication et d'enrichir nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

Les contrôles physico-chimiques ont été réalisés sur le principe actif, l'excipient et le produit fini ont porté sur plusieurs paramètres tels que détermination du caractère organoleptique, dosage et l'identification du principe actif, dosage et l'identification du conservateur, pH...etc.

Les résultats des analyses physico-chimiques confirment que le produit commercialisé par la société nationale répond aux normes et exigences internationales du secteur.

Cela englobe toutes les étapes de production, depuis le stockage des matières premières jusqu'au conditionnement du produit final, en passant par la formulation et le contrôle qualité.

Ces résultats témoignent de la rigueur et du sérieux appliqués dans l'industrie pharmaceutique algérienne, où la moindre erreur peut avoir des conséquences graves.

Références

- [1] V. Goetz-Lopez, Industrie Pharmaceutique: Logistique Distribution.: Applications. Ed. Techniques Ingénieur, 2008.
- [2] J.-M. Aiache, S. Aiache, and R. Renoux, Initiation à la connaissance du médicament, vol. 5. Masson, 2001. Accessed: Jun. 22, 2024.
- [3] M. Moulin and A. Coquerel, “Connaissances et pratique pharmacologie 2ème édition.” Masson Paris, 2002.
- [4] A. Dessaigne, Maîtrisez la fiche posologique d’un médicament: 45 questions/réponses pour percer les secrets du Résumé des Caractéristiques d’un Produit et de son environnement. Heures de France, 2004.
- [5] Livres hebdo. Editions professionnelles du livre, 2000.
- [6] A. Le Hir, “Pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments,” Lyon Pharm., vol. 6, no. 48, p. 332, 1997.
- [7] “Contrôle de qualité d’un médicament non obligatoirement stérile sous forme de comprimé «Allertine® 10 mg »
- [8] J. T. Carstensen, “Drug stability: principles and practices,” No Title, 1995,
- [9] A. Harlay, Guide du préparateur en pharmacie. (DEPRECIATED), 2004.
- [10] J. Calop, G. Aulagner, C. Fernandez, and S. Limat, Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Health Sciences, 2012.
- [11] W. E. C. on S. for P. Preparations, “Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation,” WHO Tech Rep Ser, vol. 937, pp. 107–178, 2006.
- [12] Organisation Mondiale de la Santé, Guide pour l’élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits, Genève (2000).
- [13] M. A. Djallel, “Etude du processus de production et de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique du comprimé «Atorvastatine 10 mg»”,
- [14] F. Fontanili, J. Lamothe, M. Dupuy, and C. Nexon, “Etude dynamique de l’ordonnancement d’un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique,” in 6e Conférence Francophone de MOdélisation et SIMulation, Maroc, 2006.
- [15] Lahouel M, Le contrôle de la qualité des médicaments. Communication présentative au Laboratoire de contrôle des médicaments et Anti-Dopage de Tunisi, 2002.

-
- [16] Commission Européenne-Bonnes Pratiques de Fabrication, 1999. D.E. n°5/484 du 22 Décembre, 2005.
- [17] Ministère fédéral de Canada-Bonne pratique de fabrication. Santé Canada (Ottawa), 2006 :5-10-14.
- [18] Pharmacopée Européenne (2016). 9ème édition
- [19] P. Alexandre, “La qualité et ses outils applicatif,” Univ. Nantes Fac. DePharmacie, 2014.
- [20] S. Pedersen-Bjergaard, B. Gammelgaard, and T. G. Halvorsen, Introduction to pharmaceutical analytical chemistry. John Wiley & Sons, 2019.
- [21] R. Fenghour, S. Anicer, and K. E. Harrouche, “Contrôle de qualité d’un médicament sous forme de comprimés: PHYSIOFOL® 5mg,” PhD Thesis, université de jijel, 2022.
- [22] ISO, “The ISO survey of management system standard certifications.” ISO Geneva, 2017.
- [23] I. Ayyadi and B. Oulhadj, “Relations entre les facteurs contingents de la certification ISO 9001, la mise en oeuvre du système de management de la qualité et la performance organisationnelle de l’entreprise industrielle au Maroc: Une exploration qualitative,” *Int. J. Innov. Appl. Stud.*, vol. 29, no. 4, pp. 884–901, 2020.
- [24] Pharmacopée Européenne. 4^e édition, 2002.
- [25] F. Sébastien, G. Mathieu, and C. Nicolas, “Bases fondamentales en pharmacologie: Sciences du médicament.” Collection sous la direction de Jean-Paul Belon, Elsevier Masson SAS, 2014.
- [26] Vidal-Dictionnaire de médicament. 2006.
- [27] WHO, “Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and Related Materials, Good Manufacturing Practices and Inspection.” World Health Organization Geneva, 1996.
- [28] J. M. Stellman, *Encyclopédie de sécurité et de santé au travail*, vol. 2. International Labour Organization, 2000.

Abstract

Our work, carried out in the quality control laboratory of the SAIDAL Biotic unit (Gué de Constantine), focused on the physico-chemical quality control of HEPTAGYL® 0.04% syrup, with the aim of carrying out a physico-chemical control of the raw materials, the drug during manufacture and the finished product, in order to assess the good quality of this drug.

In view of the various quality control analyses carried out on the raw materials, the in-process product and the finished product, the results obtained attest to the product's conformity to European pharmacopoeia standards, and above all to its compliance with all quality, efficacy and safety criteria.

At this stage, HEPTAGYL® 0.04% is considered to be of good pharmaceutical quality and can therefore be marketed.

Key words: HEPTAGYL, Syrup, Quality, Physicochemical control, European Pharmacopoeia.

ملخص

يتعلق عملنا، الذي تم إجراؤه في مختبر مراقبة الجودة في وحدة سيدال بيوتيك (جي دي قسنطينة)، بمراقبة الجودة الفيزيائية الكيميائية لشراب هيبتاغيل® HPTAGYL 0.04%، بهدف إجراء مراقبة فيزيائية كيميائية للمواد الخام، والمنتج الطبي أثناء التصنيع والمنتج النهائي، من أجل تقييم الجودة الجيدة لهذا المنتج الطبي.

وبالنظر إلى مختلف تحليلات مراقبة الجودة التي أجريت على المواد الخام والمنتج أثناء التصنيع والمنتج النهائي، فإن النتائج التي تم الحصول عليها تشهد على امتثال المنتج لمعايير دستور الأدوية الأوروبي، وقبل كل شيء، تلبية جميع معايير الجودة والفعالية والسلامة.

في هذه المرحلة، يعتبر HEPTAGYL® 0.04% في هذه المرحلة أن منتج HEPTAGYL® 0.04% ذو جودة صيدلانية جيدة وبالتالي يمكن تسويقه.

الكلمات الرئيسية: HEPTAGYL، شراب، جودة، مراقبة فيزيائية كيميائية، دستور الأدوية الأوروبي.

Résumé

Notre travail effectué au laboratoire de contrôle de qualité de l'unité SAIDAL Biotic (Gué de Constantine), a porté sur le contrôle de la qualité physico-chimique de Sirop HEPTAGYL[®] 0,04%, dont le but d'effectuer un contrôle physico-chimique des matières premières, du médicament au cours de la fabrication et du produit fini, afin d'estimer la bonne qualité de ce médicament.

Eu égard aux différentes analyses de contrôle de qualité réalisées à la fois sur la matière première, le produit au cours de fabrication et le produit fini, les résultats obtenus attestent la conformité du produit aux normes de la pharmacopée européenne et répond surtout à tous les critères de qualité, d'efficacité et sécurité.

A ce stade, le médicament HEPTAGYL[®] 0,04% est considéré de bonne qualité pharmaceutique et de ce fait, commercialisable.

Mots clés : HEPTAGYL, Sirop, Qualité, Contrôle physico-chimique, Pharmacopée Européenne.