

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



Université du 20 août 1955 - Skikda

Faculté des Sciences

Département de Chimie

Polycopié de cours

Analyse et contrôle qualité des médicaments

Destiné aux étudiants de Master 1 Chimie pharmaceutique

Dr. Abdelghani MAHMOUDI

Année Universitaire : 2023/2024

قال الله تعالى :

قُلْ إِنَّ صَلَاتِي وَنُسُكِي وَمَحْيَايَ وَمَمَاتِي لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

﴿١٦٢﴾ لَا شَرِيكَ لَهُ، وَبِذَلِكَ أُمِرْتُ وَأَنَا أَوَّلُ الْمُسْلِمِينَ ﴿١٦٣﴾

سورة الأنعام

AVANT-PROPOS

Ce polycopié est le support écrit du cours « Analyse et contrôle de la qualité des médicaments » pour les étudiants de Master-1 en Chimie pharmaceutique. Il peut également servir aux étudiants de licence en sciences pharmaceutiques ou en biomédicale, et à ceux de Master Génie pharmaceutique. Il est la synthèse des enseignements que j'ai effectués au département de Chimie de l'Université de Skikda.

Les cours sont élaborés et présentés de façon simplifiée, afin d'assurer à l'étudiant l'essentiel des connaissances sur l'analyse et contrôle de la qualité des médicaments. Ils tracent les grandes lignes menant au contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques, pour vocation d'initier les étudiants aux notions de base de l'analyse des médicaments. Par ailleurs, pour garder un caractère purement pédagogique et didactique, les notions de cours introduites sont strictement conformes au programme officiel du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique (2021-2022).

Le manuscrit se compose de quatre chapitres qui, assemblés représentent un support scientifique important mis à la disposition des étudiants du Master en Chimie pharmaceutique et ceux de licence. Il est également destiné à présenter des connaissances et inspirer toute personne qui souhaite en savoir plus sur le contrôle qualité des médicaments.

Le premier chapitre de ce travail est un aperçu général sur les notions fondamentales des médicaments, suivi par un rappel sur le contrôle qualité et les différentes références de la qualité pharmaceutique. Le deuxième chapitre traite de tout ce qui concerne le contrôle qualité physicochimique des médicaments et les méthodes d'analyses des matières premières et produits finis.

Quant au troisième chapitre, il traite des notions du contrôle pharmaco-technique des différentes formes galéniques, du contrôle microbiologique en particulier le contrôle de la stérilité et de l'environnement, et des essais de stabilité. Pour conclure, le dernier chapitre est consacré à la validation des méthodes d'analyse, ainsi que la législation et la réglementation pharmaceutique. Toutefois, ce manuscrit est suivi d'une série d'exercices à résoudre afin d'évaluer, de consolider sa compréhension, et de permettre aux étudiants d'arriver au degré voulu d'assimilation et d'intégration des concepts.

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	ix
Listes des figures et tableaux	
Chapitre I	
Généralités sur les médicaments et le contrôle qualité	
A- Généralités sur les médicaments	2
B- Contrôle qualité des médicaments.....	8
Chapitre II	
Contrôle qualité physicochimique des médicaments	
A- Contrôle physico-chimique	14
B- Méthodes analytiques qualitatives et quantitatives.....	20
Chapitre III	
Contrôle qualité pharmaco-technique et microbiologique	
A- Contrôle pharmaco technique des différentes formes galéniques.....	27
B- Contrôle microbiologique : contrôle de la sterilité et de l'environnement.....	38
C- Essai de stabilité.....	42
Chapitre IV	
Validation des méthodes, législation et réglementation	
A- Validation des méthodes d'analyse.....	44
B- Législation et réglementation.....	47
Exercices d'application	55
Solutions de quelques exercices	62
Références bibliographiques	71

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
Figure 1.	Constitution des médicaments.....	2
Figure 2.	Différentes formes pharmaceutiques du médicament	5
Figure 3.	Diagramme des 5M.	10
Figure 4.	La roue de Deming.....	11
Figure 5.	Polarimètre.....	15
Figure 6.	Appareillage du point de fusion.....	16
Figure 7.	Dessiccateur.	18
Figure 8.	Néphélomètre (Turbidimètre)	19
Figure 9.	Titrateur potentiométrique.....	19
Figure 10.	Spectrophotomètre d'absorption atomique flamme.....	20
Figure 11.	Spectromètre infrarouge à transformée de Fourier.....	21
Figure 12.	Chromatographie en phase gazeuse.	21
Figure 13.	Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC.....	22
Figure 14.	Principe du spectrophotomètre UV-visible.....	23
Figure 15.	Schéma de la chromatographie sur couche mince.....	24
Figure 16.	Appareil de mesure de la densité.	25
Figure 17.	Balance.....	28
Figure 18.	Test de sécabilité.....	30
Figure 19.	Appareil de dureté (Duromètre).	31
Figure 20.	Appareil de friabilité (Friabilimètre)	32
Figure 21.	Appareil de désagrégation.....	32
Figure 22.	Appareil à palette tournante et panier tournant.....	35
Figure 23.	Appareil à flux continu.....	35
Figure 24.	Schéma représentant une palette.	36
Figure 25.	Rampe à filtration sous vide.	40
Figure 26.	Schéma de réalisation du test microbiologique (méthodologie).	41
Figure 27.	Exemple d'un profil d'exactitude.....	46
Figure 28.	Cartographie du CQ.....	47
Figure 29.	Complémentarité des pôles qualité.....	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
Tableau 1.	Types des médicaments génériques.....	4
Tableau 2.	Les médicaments listés.....	8
Tableau 3.	Exigences du test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne.....	28
Tableau 4.	Exigences de l'essai de dissolution de la Pharmacopée Européenne.....	37

Chapitre I
Généralités sur
les médicaments et le contrôle qualité

Généralités sur les médicaments et le contrôle qualité

A- Généralités sur les médicaments

1. Définition générale des médicaments

Le médicament est toute substance qui possède des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies. Par extension on le considère comme tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier une fonction organique [1].

2. Dénomination des médicaments

Le médicament est codifié selon trois critères [2]:

2.1. Dénomination Commune Internationale (DCI)

Nom scientifique international attribué par l'organisation mondiale de la santé à chaque préparation pharmaceutique. La DCI, terme commun à tous les pays, se distingue généralement du nom de marque et du nom chimique du médicament, c'est-à-dire le nom de la substance active du médicament c'est le seul langage commun qui permet de nommer les médicaments de la même façon, partout dans le monde.

2.2. Nom commercial

Le nom commercial qualifié 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.

2.3. Nom chimique

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui compose le médicament [3].

3. Composition d'un médicament

Un médicament est une composition d'une molécule biologiquement active dite « principe actif » avec d'autres substances appelées « excipients » qui permettent l'obtention de sa forme finale, diffusion dans l'organisme et sa conservation [4].

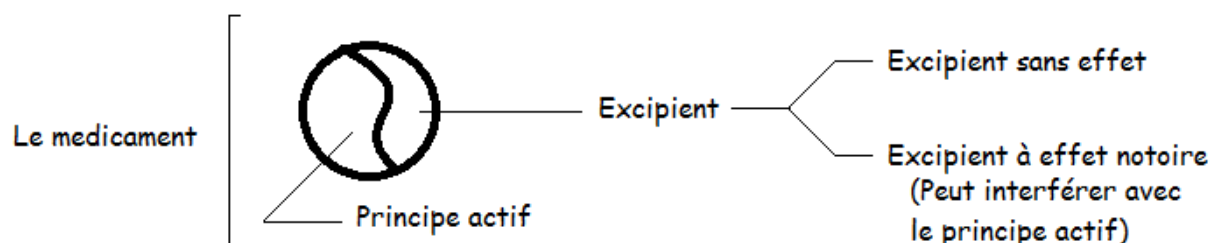


Figure 1. Constitution des médicaments [5]

3.1. Principe actif : C'est la partie responsable de l'effet thérapeutique. Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues. Ce terme est surtout usité pour les produits traditionnels issus des règnes minéraux, végétaux ou animaux.

Ces médicaments restent très employés, notamment ceux qui proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances. La plupart des principes actifs actuels sont préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles [6].

3.2. Excipients :

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif 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 et la facilité de fabrication. [3]

Au lieu de terme excipient ceux de « véhicule » au « adjuvant » sont aussi utilisées [1].

- Excipient : reçoit le principe actif.
- Véhicule : transporter le médicament jusqu'au lieu d'absorption.
- Adjuvant : aide le principe actif à jouer son rôle.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

Agrégants : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés

Diluants ou véhicules : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant

Intermédiaires : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)

Colorants : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini

Edulcorants ou Correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif

Conservateurs : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

3.3. Conditionnement

Le conditionnement désigne le ou les différents emballages d'un produit. Il doit garantir la conformité et les caractéristiques du produit, par exemple un produit frais, le conditionnement doit éviter toute oxydation de ce dernier [7].

4. Catégories de médicaments

Les médicaments peuvent être classés en deux types :

4.1. Médicaments princeps

Un médicament « princeps » ou médicament d'origine est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet, lorsque ces dernières tombent dans le domaine public les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à celui de la molécule mère, fabriqué avec la même molécule active, et qui prend ensuite la nomination autre que princeps, « médicament génériques »[4].

Suivant l'origine de leurs formules de préparation on a :

- Médicament magistral

C'est toute préparation réalisée par le pharmacien dans son officine sur base d'une formule détaillée d'une prescription médicale [1].

- Médicament officinal

Il s'agit des médicaments disponibles sans ordonnance pour des pathologies par nature bénignes et facilement diagnosticables par le patient. Comme tous les médicaments, ils ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) [7].

- Médicament de spécialité

C'est un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier, mis au marché sous une dénomination spéciale et destiné à être dispensé dans plusieurs officines [1].

-Préparations hospitalières

Sont des médicaments préparés selon les indications de la pharmacopée et dispensés sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur de l'établissement hospitalier [7].

- Médicaments essentiel

«Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé ; ils doivent donc être disponibles à tout moment, en quantité suffisante et sous la forme thérapeutique appropriée» [1].

4.2. Médicaments génériques

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. 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... » [4]. Le tableau 1 montrent les différents types des médicaments générique aussi que leurs caractéristiques.

Tableau 1 : Types des médicaments génériques.

Les médicaments copie-copie	Les médicaments essentiellement assimilables	Les médicaments assimilables
<ul style="list-style-type: none"> - Même molécule - Même dosage - Même forme galénique - Mêmes excipients 	<ul style="list-style-type: none"> - Même principe actif - Même dosage - Même forme galénique - Excipients différents 	<ul style="list-style-type: none"> - Principe actif sous une autre forme chimique (sel au lieu de base) - Même dosage - Forme Galénique différente

5. Différence entre le princeps et le générique

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 des économies aux patients et aux organismes de santé publique [4].

6. 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 [3].

7. Formes pharmaceutiques des médicaments

Les médicaments peuvent se présenter sous différentes formes pharmaceutiques (galéniques), solide, liquide et semi solide. La figure suivante montre les différentes formes galéniques plus courantes.

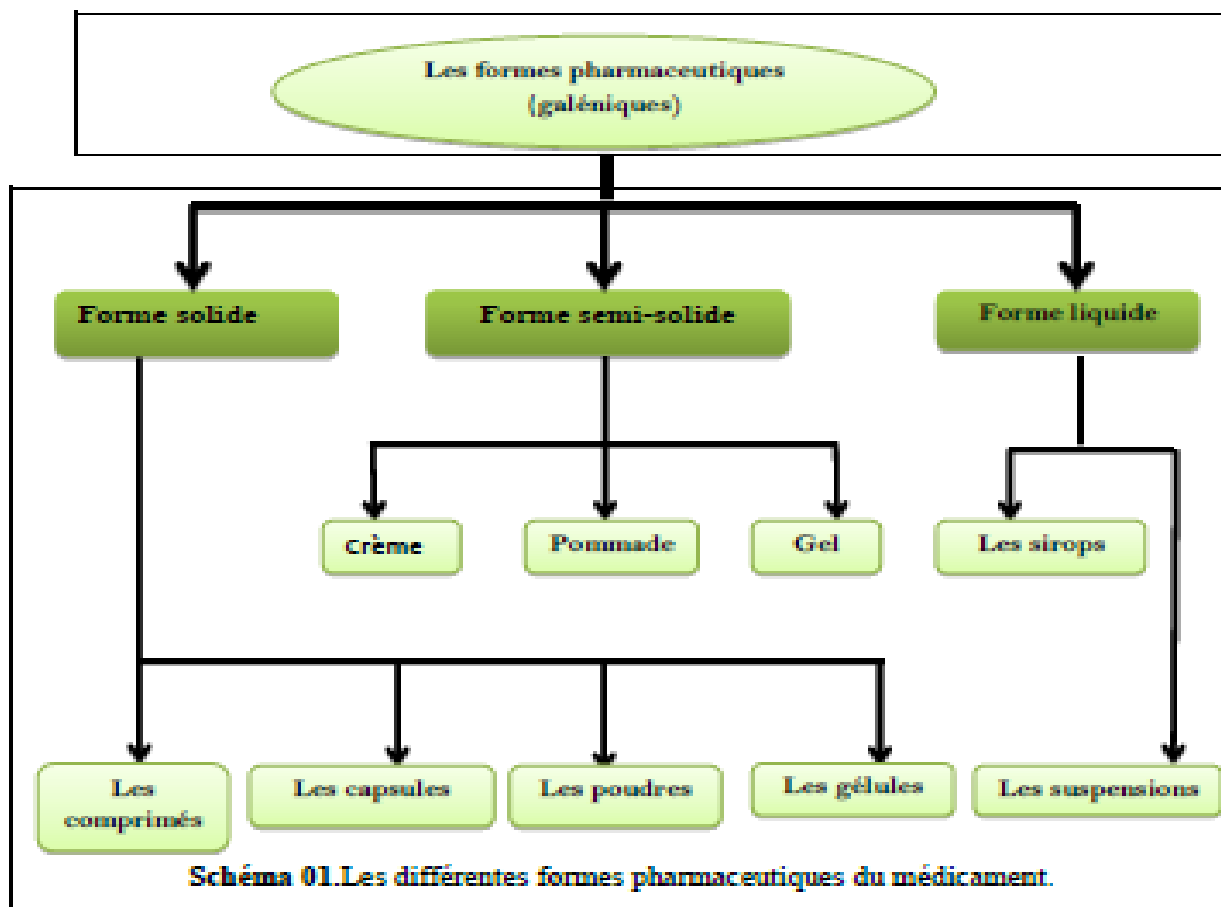


Figure 2. Différentes formes pharmaceutiques du médicament.

8. Médicament traditionnel

8.1. Médecine traditionnelle

La médecine traditionnelle est la somme totale des connaissances, compétences et pratiques qui reposent sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales [8].

8.2. Médicaments à base de plantes

Les médicaments à base de plantes sont des produits médicinaux finis qui contiennent comme principes actifs exclusivement des plantes (parties aériennes ou souterraines), d'autres matières végétales ou des associations de plantes, à l'état brut ou sous forme de préparations [8].

8.3. Plantes

Elles comprennent les matières végétales brutes telles que feuilles, fleurs, fruits, graines, tronc, bois, écorce, racines, rhizome et autres parties, entières, fragmentées ou en poudre [8].

8.4. Matières végétales

Outre les plantes, elles comprennent les sucres, gommes, huiles grasses, huiles essentielles, résines et poudres. Dans certains pays, ces matières sont préparées selon divers procédés locaux : passées à la vapeur, grillées ou sautées au miel, ou préparées sous forme de boissons alcoolisées [8].

8.5. Produits finis à base de plantes

Ce sont des préparations obtenues à l'aide d'une ou plusieurs plantes. Quand plus d'une plante intervient dans la composition, on peut parler d'un mélange. Les produits finis et les mélanges peuvent contenir, outre les principes actifs, des excipients. Toutefois, si l'on y a associé des principes actifs chimiquement définis, notamment des composés synthétiques et/ou des constituants chimiquement définis, isolés de plantes, ces produits ne sont pas considérés comme des médicaments à base de plantes [8].

9. Falsification de médicaments

La falsification de médicaments constitue un fléau sanitaire permanent pour la Santé Publique de par le danger qu'elle présente dans le traitement de diverses pathologies [9].

9.1. Contrefaçon

La contrefaçon est l'action de reproduire une oeuvre (littéraire, artistique ou industrielle) au préjudice de l'auteur ou de l'inventeur et du consommateur. Dans le cas de biens de consommation, la contrefaçon est une imitation frauduleuse (pouvant être une imitation à l'identique) qui inclut la notion de tromperie : le but du contrefacteur est de créer une confusion entre le produit original (contrefait) et l'imitation qu'il propose (contrefaisant). Il cherche ainsi à s'approprier la notoriété et l'image d'une marque, d'un produit ou d'une personne physique ou morale à son insu. Précisons que, dans certains cas, le consommateur est lui-même dupé mais qu'il peut également se rendre complice du contrefacteur en achetant sciemment un faux.

Dans le cas du médicament, le patient est escroqué car il ignore que le produit acheté peut être faux, donc dangereux pour sa santé [7].

9.2. Médicament contrefait

Ce terme a longtemps été utilisé pour désigner tout médicament qui est délibérément et frauduleusement étiqueté pour tromper quant à son identité et/ou son origine. Il pouvait concerner les médicaments de marque déposée comme les produits génériques. Les principes actifs pouvaient être corrects, erronés, absents, à des doses trop faibles ou trop fortes, le conditionnement du produit pouvait être falsifié [9]

9.3. Médicament falsifié

Il est défini comme tout médicament comportant une fausse présentation [9]:

- de son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients et la substance active.
- Sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché [7].
- Son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés [9].

9.4. Médicament sous-standard

Il peut aussi être désigné par médicament « de qualité inférieure », « hors spécification » ou « non conforme ». Il s'agit en effet, d'un médicament qui n'est pas conforme aux normes et aux spécifications de qualité, suite à des conditions inadéquates de fabrication ou à un certain laxisme qui affecte la qualité du produit fini. Cette non-conformité résulte souvent d'une exécution défectueuse du travail par l'entreprise, due notamment à un défaut de compétence, de la négligence ou à un contrôle bâclé, voire inexistant de cette exécution [9].

9.5. Médicament non enregistré

Les standards de qualité et les spécifications d'un médicament sont analysés et évalués par une Autorité de Réglementation Pharmaceutique (ARP), avant que sa commercialisation ne soit autorisée, via une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (Robin, 2013). Un médicament non enregistré est commercialisé, distribué ou utilisé sans avoir été préalablement évalué et/ou approuvé par l'ARP d'un pays en fonction de la législation en vigueur qui y est décrite [9].

9.6. Médicament dégradé

Il s'agit de tout médicament qui, suite à une instabilité chimique ou biologique causée par des conditions de conservation inappropriées, plus particulièrement sous les climats tropicaux, subit une perte de la qualité d'origine ou une expiration avant même la date légale de celle-ci [9].

9.10. Contrefaçon et le marché des médicaments

Les contrefaçons représentent 10% du marché mondial des médicaments et les recettes mondiales de la vente des médicaments contrefaits et de qualité inférieure atteignent plus de US \$32 milliards par an. La Food and Drug Administration (FDA), autorité sanitaire américaine, estime que 25% des médicaments consommés dans les pays les plus pauvres sont des faux et ont une réduction de prix de 45%. Ces pays pauvres sont ceux de l'Afrique, Asie et Amérique du sud [7].

10. Médicaments listés

- Liste I, Liste II, les principes actifs inscrits sur ces 2 listes sont classés « substances vénéneuses », ils présentent des risques de divers ordres (toxique, tératogène, cancérigène, mutagène....). Les médicaments de la Liste I ont un risque plus élevé, en principe.

- Liste des stupéfiants, ce sont des médicaments susceptibles d'entraîner des toxicomanies. La fabrication, la vente, la détention et l'usage nécessitent une autorisation spéciale [10].

Tableau 2 : Les médicaments listés.

Liste	Ordonnance	Durée de la prescription	Quantité délivrée
Liste I	Ordonnance simple non renouvelable sauf mention contraire « à renouveler X fois »	Renouvelée jusqu'à 12 mois	Par fraction de 30 jours au maximum ⁶⁻⁷
Liste II	Ordonnance simple renouvelable sauf mention contraire « à ne pas renouveler »	Limitée à 12 mois	Par fraction de 30 jours au maximum ⁶ (contraceptifs ⁵ 3 mois)
Stupéfiants	Ordonnance sécurisée ⁵	De 7 à 28 jours selon la substance et la forme pharmaceutique	De 7 à 28 jours selon la prescription

5 : Le pharmacien doit conserver une copie de l'ordonnance 3 ans et remettre l'original au patient à représenter en cas de délivrance fractionnée. 6 : Première présentation de l'ordonnance moins de 3 mois après sa rédaction. 7 : Cas particuliers des hypnotiques et anxiolytiques (durée de prescription limitée de 2 à 12 semaines, inclus le temps nécessaire à la diminution progressive des doses).

B- Contrôle qualité des médicaments

1. Définition de qualité

La qualité est définie comme étant l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent la capacité à satisfaire des besoins exprimés et implicites [3].

La qualité était jadis contrôlée, elle est de nos jours conçue et assurée en même temps que le produit lui-même.

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 9ème 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» [11].

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.

3. Assurance de qualité

Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les préparations sont de la qualité voulue pour l'usage auquel elles sont destinées. Elle est acquise par la mise en oeuvre d'un ensemble adapté à des activités préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise. Le but de l'assurance de qualité des produits pharmaceutiques est à la fois de garantir immédiatement la qualité des médicaments et de garantir la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments [11].

4. Assurance qualité des médicaments

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 [5].

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 oeuvre et efficacement contrôlé.

Le programme d'assurance de la qualité des médicaments, qui relève du volet qualité et innocuité des médicaments du département médicaments essentiels et médicaments de qualité à parvenir aux patients, politiques pharmaceutiques et contribue à la santé publique en [7]:

- élaborant des règles, normes et lignes directrices en matière d'assurance de la qualité;
- faisant évoluer la Pharmacopée internationale;
- établissant les substances chimiques internationales de référence (SCRI);
- collaborant avec de nombreuses parties prenantes;

5. Le but de contrôle de qualité

Chaque industrie pharmaceutique doit concevoir et mettre en oeuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise. Afin d'atteindre cet objectif, la maîtrise de la qualité passe par l'observance de la règle dite des 5M qui vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. On représente ces paramètres à l'aide du diagramme des 5M (diagramme d'*Ishikawa*) [4].

6. 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 [11].

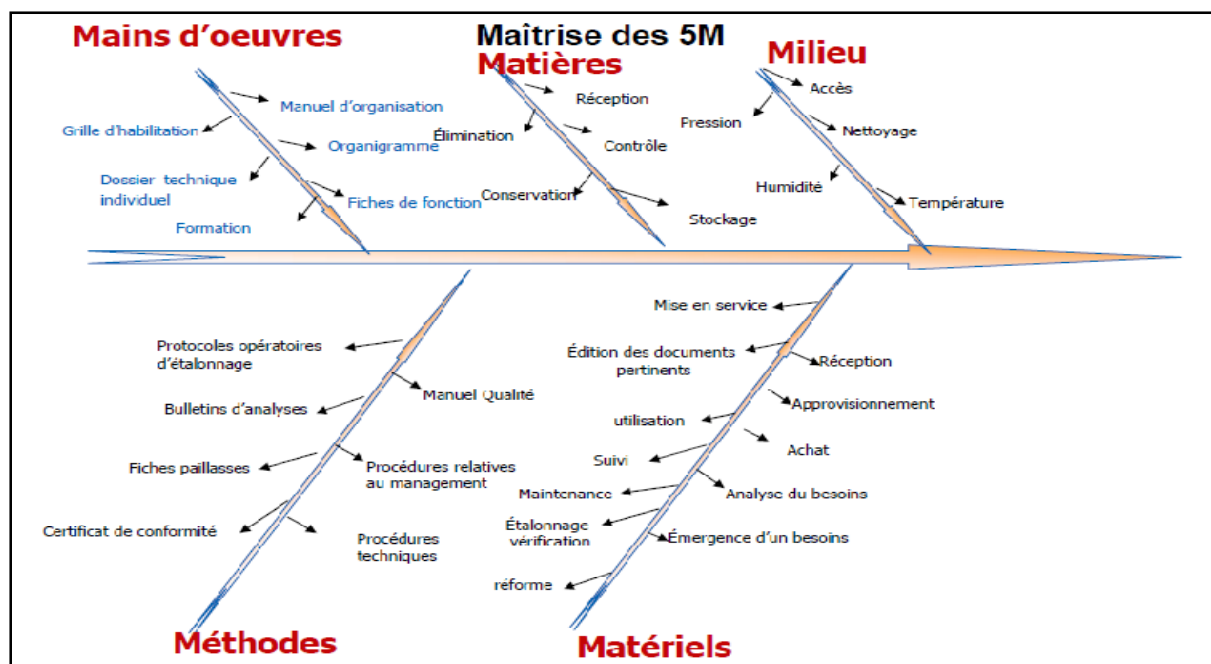


Figure 3 : Diagramme des 5M.

6.1 Pharmacopée

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment [11]:

- 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 à réaliser 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 publiée 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 [11].

6.2. Quelques références de la qualité d'un médicament

6.2.1. Norme « 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 [4].

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 peut être utilisée par des organismes de toutes tailles et de tous types.

6.2.2. Pharmacopée Européenne

Définition

La Pharmacopée Européenne est un recueil de textes appelés « monographie ». Chaque monographie décrit les normes qualité (ensemble d'essais contrôlés et de spécifications) s'appliquant individuellement à une substance ou un ingrédient, soit à des produits finis, soit collectivement à une famille d'ingrédients (par exemple les produits de fermentation) ou à un type de forme pharmaceutique [10]. La Pharmacopée Européenne décrit également les méthodes générales d'analyse (par exemple, essai de dissolution des formes solides et uniformité de masse des préparations uni doses). Elle couvre tous les domaines thérapeutiques.

Publiée et régulièrement mise à jour, la Pharmacopée Européenne s'est imposée comme un ouvrage de référence unique définissant les normes européennes officielles en matière de qualité. La conformité à ses textes compte parmi les exigences à satisfaire pour la mise sur le marché d'un médicament en Europe. Elle est applicable dans 38 pays européens et utilisée dans plus de centaine de pays du monde entier [10].

L'objectif de la pharmacopée

L'objectif de la Pharmacopée Européenne est de fournir des normes de qualité communes et harmonisées permettant de développer, fabriquer et contrôler les médicaments à usage humain ou vétérinaire et leurs composants [10].

Monographies générales

Une monographie est un ensemble de spécifications définissant des caractéristiques qualitatives et quantitatives des matières premières ou produits finis pharmaceutiques en vue d'assurer une qualité optimale [10]. Toutes les substances actives et tous les excipients décrits dans la Pharmacopée Européenne sont soumis aux dispositions de la monographie générale. Les monographies se décomposent en plusieurs rubriques: Titre, Définition, Caractères, Identification, Essai, Dosage, Impuretés.

7. Amélioration continue

Tout système qualité doit être mis à jour et amélioré ; afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins en qualité du client. La roue de Deming ou le cycle PDCA présenté dans la figure est l'un des outils permettant cette amélioration [8]:

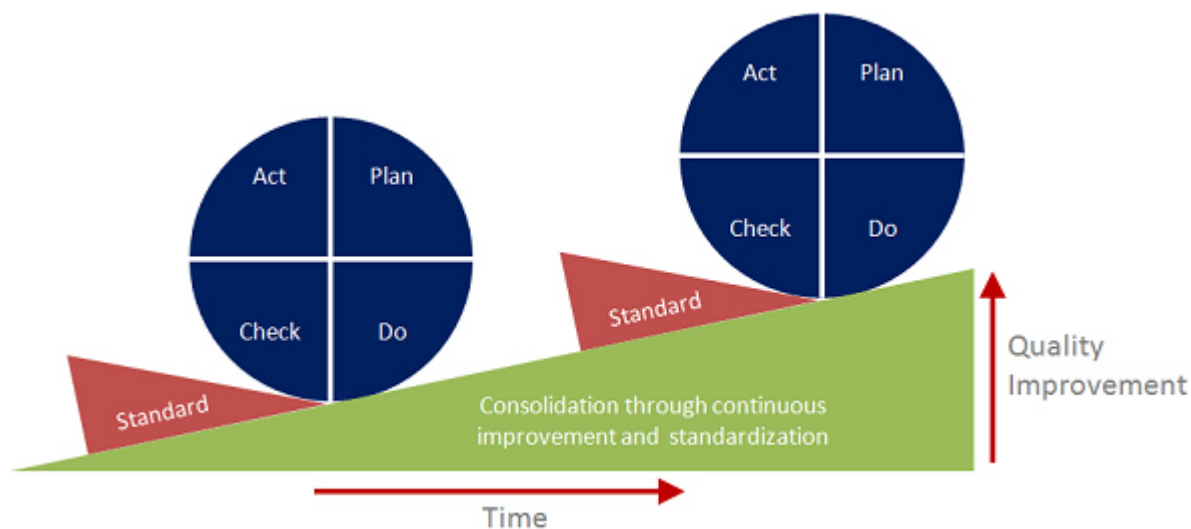


Figure 4: La roue de Deming

Le cycle PDCA une méthode séquentielle d'amélioration, elle comprend 4 étapes :

Plan : planifier la réalisation d'une expérience ou un essai comparatif et les résultats attendus, constitue l'étape la plus importante ; elle consiste à planifier la réalisation d'un changement en identifiant le problème, les causes et les solutions.

Do : réaliser ce qui été planifié (l'essai comparatif, expérience) toute en respectant le plan.

Check : étudier les résultats est ce qu'elles sont satisfaisantes ou non et pourquoi ?

Act : agir et prendre des mesures correctives si besoin on se trouve alors devant trois situations :

- On adopte le changement ; on met à jour nos standards...
- On abandonne l'étude et on continue comme avant,
- On recommence le cycle, en modifiant certaines conditions.

Chapitre II
Contrôle qualité physicochimique des
médicaments

Contrôle qualité

physicochimique des médicaments

1. Contrôle physico-chimique : méthodes d'analyses des matières premières et produits finis

Parmi les propriétés physico-chimiques, la connaissance de la solubilité dans l'eau, dans des milieux aux degrés d'acidité (pH) variés, qui miment les conditions retrouvées dans l'estomac et dans l'intestin, est indispensable. La résistance aux changements de la température et d'humidité [4,7]. La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que :

- Spectrophotométrie UV/Visible
- Spectrophotométrie infrarouge
- Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

Le contrôle physicochimique des médicaments se fait sur les [12] :

Matières premières

L'objectif est l'identification, puis la caractérisation des matières premières avant leur intégration au processus de production : pureté, concentration, teneur en eau, ... etc.

Formes intermédiaires

Les formes intermédiaires sont des produits parvenant à l'une des stades de fabrication du médicament, et qui sont destinés à entrer dans une nouvelle phase du processus de fabrication, ces formes intermédiaires se diffèrent d'une forme pharmaceutique à une autre, tels que le mélange final avant compression, et les comprimés nus avant pelliculage (pour le cas des comprimés pelliculés par exemple) .Ces formes intermédiaires doivent faire l'objet de contrôle qualité.

Les essais de contrôle physicochimique sur les formes intermédiaires dépendent de la forme pharmaceutique à analyser, pour les comprimés, par exemple, des contrôles à effectuer sont tels que : essai de friabilité essai d'uniformité de masse, essai d'uniformité de teneur ...etc.

Produit fini

Les contrôles sur produit fini sont effectués après le conditionnement au niveau du laboratoire de contrôle qualité tels que : essai de dissolution, essai de substances apparentées, dosage des PA...etc.

2. Matières premières (principe actif) [8]

2.1. Caractère organoleptique :

Détermination des différents caractères de principe actif, à savoir :

Aspect

Couleur, saveur, odeur et solubilité.

Solubilité

- *Matériel* : tubes à essai, réactifs.

- *Méthode* : on dissout une quantité (mg) de principe actif (diffère d'un PA à un autre : selon la pharmacopée européenne) dans un tube à essai contenant un milieu spécial pour chacun. Un simple examen visuel permet la détermination de la solubilité de PA en se basant sur la turbidité du milieu.

2.2. Identification et dosage

2.2.1. Pouvoir rotatoire spécifique

Selon la pharmacopée, il est exprimé en valeur sans unité, l'unité effective est $[(^{\circ}).\text{mL}.\text{dm}.\text{g}^{-1}]$.

Le pouvoir rotatoire est la propriété que présentent les substances chirales, de dévier le plan de polarisation de la lumière polarisée.

Le pouvoir rotatoire spécifique : est la rotation en radian (rad) (l'angle de rotation α exprimé en degrés $^{\circ}$), mesurée à la température t (20°C) et à la longueur d'onde λ (**la raie D de sodium ; $\lambda=589.3$ nm**), donnée par une couche de 1m d'épaisseur d'un liquide ou d'une solution contenant la substance optiquement active à raison de 1 Kg/m³ de solution ; (on utilise généralement une épaisseur de couche de 1dm et à une concentration en substance de 1g/mL).

Appareillage

L'appareil utilisé pour ce test est un **Polarimètre**.



Figure 5: Polarimètre.

2.2.2. Point de fusion [8]

Plusieurs méthodes sont décrites dans la pharmacopée, le choix s'effectue selon la monographie :

Méthode au tube capillaire : le point de fusion par cette méthode correspond à la température à laquelle la dernière particule solide de la substance introduite dans la colonne compacte passe à l'état liquide.

L'appareillage est constitué par :

- Un vase en verre approprié renfermant le liquide du bain (eau, paraffine liquide ou huile de silicone) et un dispositif de chauffage.

- Un dispositif d'agitation mécanique convenable assurant une uniformité de la température du bain.

Méthode au tube capillaire ouvert:

Plusieurs tubes capillaires (en verre, ouverts) sont utilisés. La substance préalablement traitée est introduite en quantité suffisante pour former une colonne de 10 mm de hauteur. Chaque un

tube est fixé à un thermomètre gradué en 0.5°C , puis introduit dans un vase large rempli d'eau. On élève progressivement la température de l'eau à raison de $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

La température à laquelle la substance commence à s'élever dans le tube capillaire est considérée comme le point de fusion de la substance.

Le résultat est la moyenne de plusieurs lectures sur les différents tubes.

□ Méthode de la fusion instantanée :

Le point de fusion instantanée est donné par l'expression : $Pf_i = (t_1 + t_2)/2$

t_1 : la première température relevée dans les conditions fixées par la pharmacopée Européenne.

t_2 : la seconde température.

Appareillage :

Il est constitué par un bloc de métal inattaquable bon conducteur de la chaleur. Il est chauffé uniformément dans toute sa masse à l'aide d'une micro-rampe à gaz ou un dispositif électrique permettant un réglage précis de la température. Le bloc comporte une cavité qui contient un thermomètre.

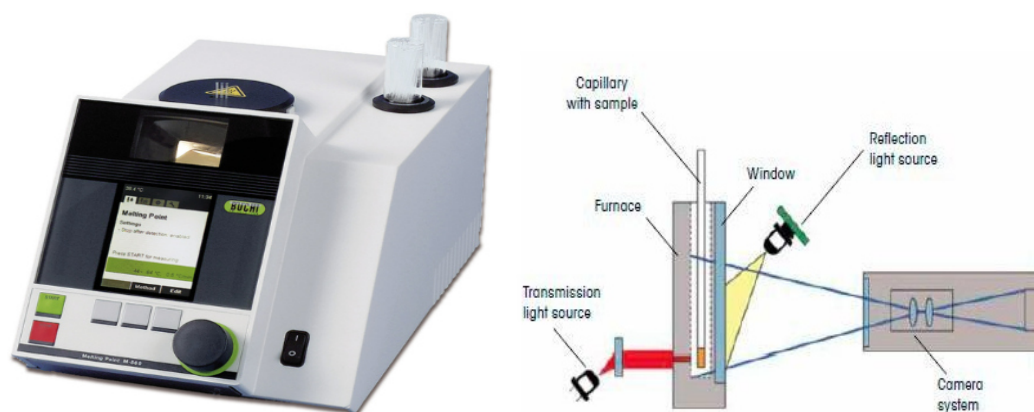


Figure 6: Appareillage du point de fusion

2.3. Essai sur matière première

2.3.1. Recherche des impuretés [8]

La qualité des substances (en ce qui concerne les impuretés), est contrôlée par un ensemble d'essais prescrits dans les monographies. Ces essais visent à déterminer le taux des impuretés organiques et inorganiques présentes dans les substances actives contenues dans les médicaments.

Une liste de toutes les impuretés connues et leur taux acceptable dont il a été démontré par les essais peut être utilisée.

Métaux lourds :

Des méthodes sont décrites dans la pharmacopée européenne utilisent le réactif thioacétamide, ou comme alternatif la solution de sulfure de sodium.

Cendres sulfuriques : La détermination des centres sulfuriques, particulièrement en vue du dosage des métaux alcalins dans les substances actives est une opération très simple. Il suffit de se reporter aux textes des ouvrages d'analyses officiels pour avoir une idée sur les recommandations à suivre lors de cette manipulation.

Identification et contrôle des solvants résiduels :

Selon les réglementations, il faut en principe contrôler tous les solvants qui peuvent être contenus dans une substance ou un produit dus à son origine ou à sa fabrication.

Les différentes classes des solvants résiduels selon la pharmacopée européenne sont :

- Solvants résiduels classe 3** : solvants à faible toxicité (par exemple : Acide acétique, Acétone, Anisole, 1-Butanol ...) ne présentant que peu de danger pour la santé.
- Solvants résiduels classe 2** : solvants à utilisation limitée (par exemple : Acétonitrile, Chlorobenzène, Chloroforme ...) ; leur taux doit être limité en raison de leur toxicité intrinsèque.
- Solvant résiduels classe 1** : solvants à éviter (par exemple : Benzène, Tétrachlorure de carbone, 1,2-Dichloroethane ...) ; ne doivent pas être utilisés dans la fabrication des PA, des excipients et des médicaments en raison du caractère inacceptable de leur toxicité ou de leur effet nuisible à l'environnement. Toutefois, si l'utilisation de ces solvants est incontournable dans la production d'un médicament présentant une avance thérapeutique significative, leur taux ne doit en aucun cas dépasser les valeurs indiquées dans la pharmacopée Européenne.

La recherche des solvants résiduels est opérée par chromatographie en phase gazeuse couplée à un espace de tête statique, qui nécessite la préparation d'une solution mère avec trois méthodes possibles selon la solubilité de la substance à examiner et dans certains cas, de la nature des solvants résiduels à contrôler.

2.3.2. Substances apparentées [8]

Identifier à l'aide de chromatographie liquide haute performance (HPLC).

Perte à la dessiccation

Est la perte de masse exprimée en pourcentage m/m ; cet essai consiste à mesurer tous les produits volatils qui sont éliminés par la dessiccation.

La dessiccation s'effectue jusqu'à masse constante ou pendant la durée prescrite, selon les procédés suivants :

- Dans un dessiccateur** : la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de diphosphore, à la pression atmosphérique, à température ambiante.
- Sous vide** : la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de déphosphore, sous une pression comprise entre 1.5 kPa et 2.5 kPa, à température ambiante.
- Sous vide avec indication d'un intervalle de température** : la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de déphosphore, sous une pression comprise entre 1.5 kPa et 2.5 kPa, et dans l'intervalle de température prescrit dans la monographie.
- A l'étuve avec indication d'un intervalle de température** : la dessiccation est effectuée à l'étuve dans l'intervalle de température prescrit dans la monographie.
- Sous vide poussé** : la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de déphosphore sous une pression inférieure à 0.1 KPa, à la température prescrite dans la monographie.



Figure 7: Dessiccateur.

3. Formes pharmaceutiques (produits finis)

3.1. Les formes solides [8]

3.1.1. Comprimés

Comprimés non enrobés

a. Aspect :

- Forme, homogénéité de couleur : examen visuel ;
- Épaisseur et diamètre de comprimé : à l'aide de pied de coulisse.

b. Identification et dosage de principe actif : HPLC (décrite précédemment)

c. Poids moyen : l'essai s'effectue sur 10 comprimés, on vérifie que leur poids moyen ne change pas et reste toujours dans les limites fixés par la réglementation.

3.2. Les formes liquides [8]

a. Caractères organoleptiques : aspect, limpidité (transmission de la lumière et absence de substances en suspension), goût, odeur.

3.2.1. Limpidité et degré d'opalescence :

On décrit deux méthodes :

- Méthode visuelle : on compare le liquide à examiner et la suspension témoin extemporanée décrite dans la pharmacopée européenne, sur un fond noir en opérant à la lumière du jour. Un liquide est considéré comme limpide si sa limpidité correspond à celle de l'eau ou du solvant utilisé dans les conditions opératoires décrites dans la pharmacopée européenne.
- Méthode instrumentale : repose sur la mesure de l'effet d'absorption ou diffusion de la lumière, elle est plus discriminante que l'examen visuel.

3.2.2. La néphélométrie

Elle mesure de la lumière diffusée à l'aide d'un néphélomètre.

3.2.3. La turbidité

Elle mesure la lumière absorbée à l'aide d'un turbidimètre.

Remarque :

- Pour des mesures quantitatives ; on établit des courbes d'étalonnage (étude de stabilité).

- Pour les suspensions faiblement opalescentes ; on utilise des turbidimètres et néphélomètres conventionnels et pour les liquides colorés ; on utilise des turbidimètres à ratio ou néphélomètres à ratio.

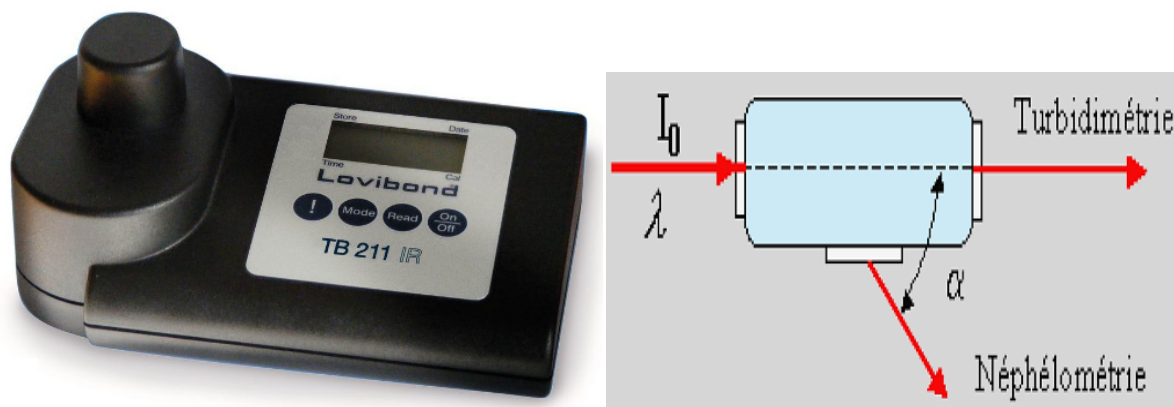


Figure 8: Néphélomètre (Turbidimètre)

3.2.4. Détermination de pH

Le pH est un nombre qui représente conventionnellement la concentration en ions hydrogène d'une solution aqueuse. Il s'exprime par rapport à celui d'une solution de référence (**pH_s**) selon l'équation :

$$\text{pH} = \text{pH}_s - [(E - E_s) / k]$$

Avec :

E : la tension en Volt de la cellule renfermant la solution à examiner.

E_s : la tension en Volt de la cellule renfermant la solution de référence de pH connu.

k : la variation de tension par variation d'une unité pH, exprimée en volt. Elle varie en fonction de la température.

3.2.5. Détermination potentiométrique du pH

Elle est effectuée par mesure de la différence du potentiel entre 2 électrodes judicieusement choisies plongées dans la solution à examiner, l'une est une électrode sensible aux ions hydrogène (plus souvent électrode de verre) et l'autre une électrode de référence (par exemple, une électrode au calomel saturée). Elle est réalisée par l'appareil de voltamètre, gradué en unités de pH.



Figure 9: Titracteur potentiométrique

3.2.6. Identification de différents constituants

Elle est effectuée par méthode HPLC.

4. Méthodes analytiques qualitatives et quantitatives

4.1. Spectrométrie d'émission atomique (SEA) [8]

Principe général :

L'émission atomique est le phénomène observé lorsqu'un rayonnement électromagnétique est émis par des atomes excités.

La spectrométrie d'émission atomique est une technique de détermination de la concentration d'un élément dans un échantillon par la mesure de l'intensité de l'une des raies émises par la vapeur atomique de l'élément généré à partir de l'échantillon. La mesure s'effectue à la longueur d'onde correspondant à cette raie.

Deux méthodes sont utilisées: l'atomisation dans la flamme ; SEA utilisant une source plasma (ICP-SEA).

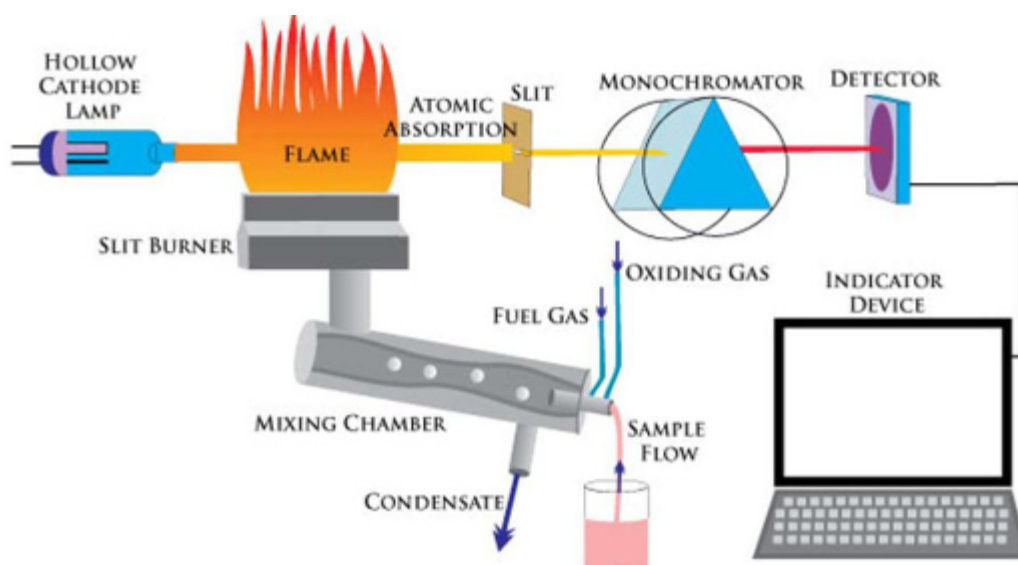


Figure 10: Spectrophotomètre d'absorption atomique flamme.

4.2. Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge

L'infrarouge analytique met à profit la plage des radiations électromagnétiques comprise entre 1 et 50 μm pour identifier ou doser des composés par des procédés basés sur l'absorption ou la réflexion de la lumière par l'échantillon. Cette bande spectrale est divisée en proche infrarouge (de 1 à 2,5 μm) et en moyen infrarouge (2,5–50 μm). Bien que le domaine du proche infrarouge soit pauvre en absorptions spécifiques, il a pris une grande importance dans les laboratoires de contrôle comme moyen d'analyse quantitative. Cette méthode est plus utilisée dans l'identification des impuretés [4,7].

Principe général

Le rayonnement émis par le spectrophotomètre va exciter les liaisons chimiques comprises dans la solution à étudier. Les déformations et élongations subies par ces liaisons vont ensuite être retransmises au spectrophotomètre. Après la lecture des vibrations, l'appareil va pouvoir présenter les différentes fonctions chimiques présentes dans l'échantillon. Les spectrophotomètres sont adaptés aux mesures de spectres dans la région de 4000-650 cm^{-1} ou éventuellement jusqu'à 200 cm^{-1} .

Méthode

On mélange à peu près 1mg de l'échantillon homogénéisé à 200mg de bromure de potassium (grade IR) soigneusement séché et broyé, ce mélange est ensuite pressé afin d'obtenir une fine pastille transparente. Les substances transformées en pastilles sont analysées et les spectres sont comparés avec celle du standard. Le spectre IR est réalisé grâce au spectrophotomètre infrarouge.

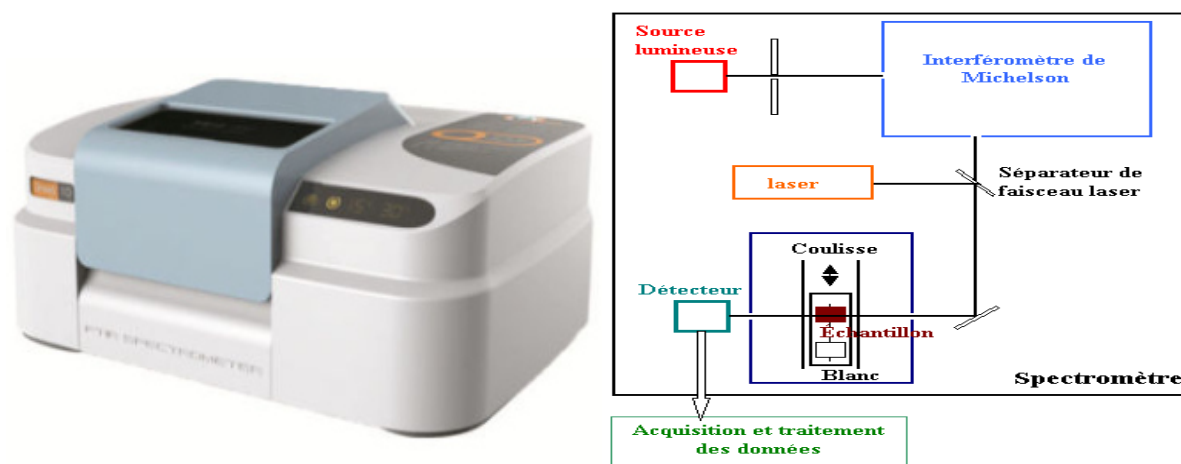


Figure 11: Spectromètre infrarouge à transformée de Fourier.

4.3. Chromatographie en phase gazeuse [8]

Principe :

C'est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne traversée par une phase mobile qui est un gaz vecteur. Elle est applicable pour les substances ou les dérivés des substances qui se volatilisent dans les conditions de température utilisées.

Chromatographie en phase gazeuse couplée à un espace de tête statique : est une technique spécialement adaptée à la séparation et au dosage des composés volatils présents dans des échantillons solides ou liquides.

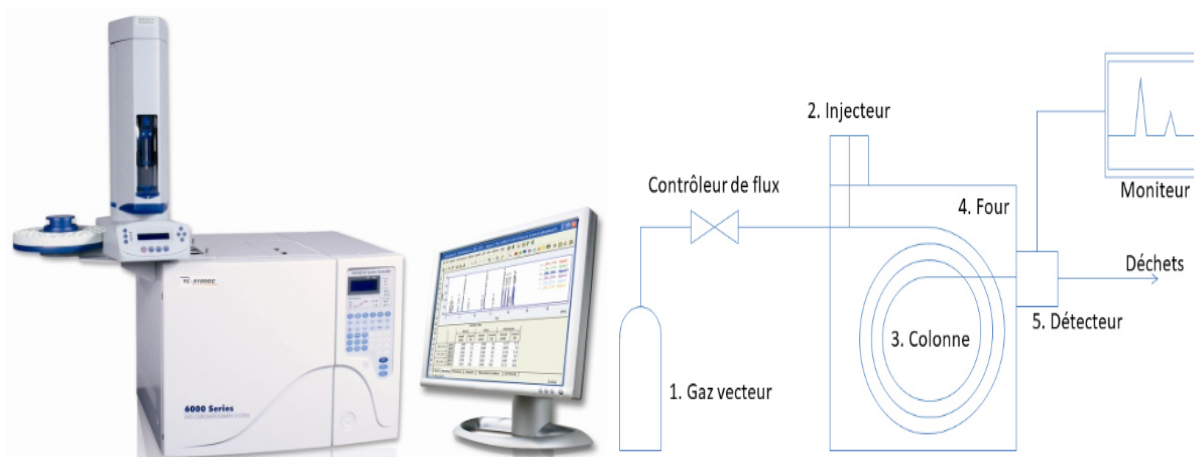


Figure 12: Chromatographie en phase gazeuse.

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

Principe

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Le mélange est ensuite introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Les molécules vont interagir plus ou moins avec la phase stationnaire, suivant leur nature, dans une tube appelé colonne chromatographique [4].

La phase mobile est poussée par une pompe sous haute pression, pour parcourir le système chromatographique. Le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il se dilue dans la phase mobile, cette dernière l'entraîne à travers la colonne. Les constituants du mélange injectés sont soumis à un phénomène de rétention, les constituants se déplacent plus vite que la phase mobile étant donné qu'ils n'ont pas la même vitesse de déplacement. Ils sont par conséquent élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés. À la sortie de la colonne un détecteur est placé et couplé à un enregistreur pour permettre l'obtention d'un tracé appelé chromatogramme.

Dans des conditions chromatographiques précises, le "temps de rétention" (temps au bout duquel un composé est élué de la colonne et détecté), est considéré comme caractéristique qualitative d'une substance. L'amplitude de ces pics, ou encore l'aire limitée par ces pics et la prolongation de la ligne de base permet de mesurer la concentration de chaque soluté dans le mélange injecté [4].

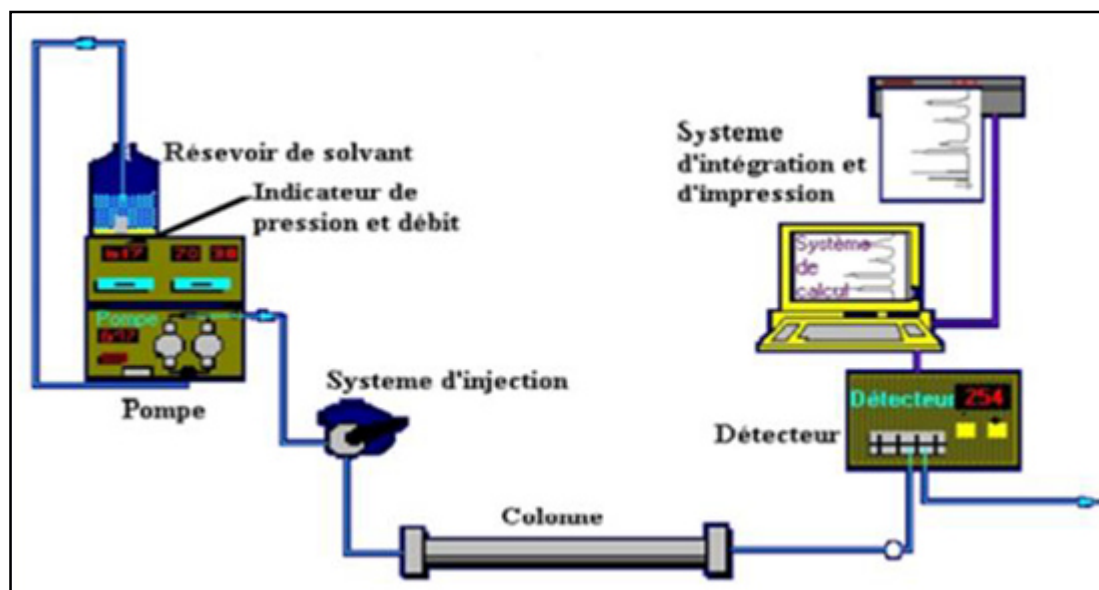


Figure 13. Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC.

4.5. Spectrophotométrie UV-Visible

La technique de spectrophotométrie ou d'absorptiométrie est basée sur la propriété de la matière, et plus particulièrement de certaines molécules, d'absorber certaines longueurs d'ondes du spectre UV-visible [7]. Le dosage spectrophotométrique comporte en général une comparaison entre la densité optique d'une solution contenant la substance à examiner et celle d'une solution contenant la substance de référence. Il existe une relation entre la quantité de la lumière absorbée et la concentration de la substance en solution appelée la loi de Beer-Lambert [2]:

$$A = \text{Log}(I/I_0) = \epsilon l C$$

A : Absorbance ou densité optique

I_0 : Intensité du rayonnement incident

I : Intensité du rayonnement après la traversée de l'échantillon

ϵ : Coefficient d'absorption à une longueur d'onde

l : longueur du trajet optique dans la (l'épaisseur de la cuve)

C : Concentration de la solution à analyser.

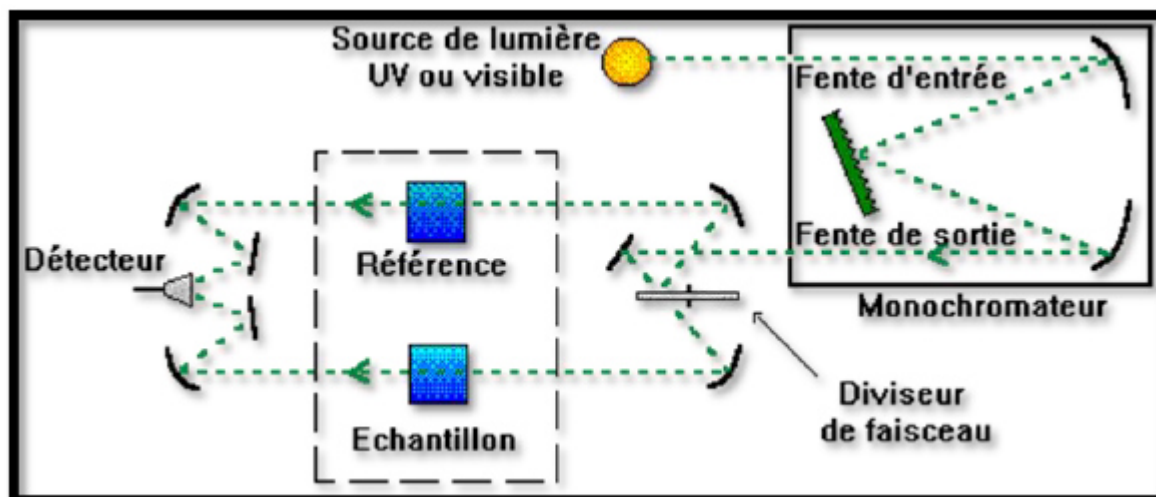


Figure 14: Principe du spectrophotomètre UV-visible.

4.6. Chromatographie sur couche mince CCM

Définition

La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire, constituée d'un matériau approprié, est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (plaque) de verre de métal ou de plastique. Les solutions d'analytes sont appliquées sur la plaque avant le développement [2].

Principe

Le mélange à étudier, entraîné par une phase mobile ou éluant, migre par capillarité sur un support fixe solide appelé phase stationnaire (gel de silice déposé en couche mince sur une plaque d'aluminium) où il se fixe.

Les constituants du mélange se séparent par migration différentielle. Chacun des constituants est d'autant plus entraîné par l'éluant qu'il est plus soluble dans celui-ci et moins adsorbé (fixé) sur la phase stationnaire.

Après migration, les taches correspondant à chaque constituant doivent être révélées (sauf si les constituants des taches de couleurs différentes).

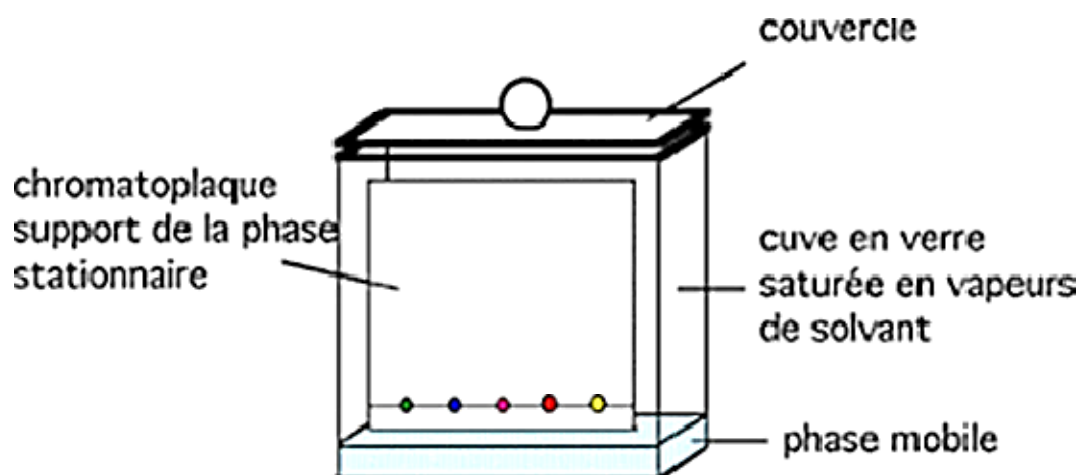


Figure 15: Schéma de la chromatographie sur couche mince.

Mode opératoire [9]

- **Choix du système**

En chromatographie, au moins trois éléments interviennent dans le choix du système chromatographique. Il s'agit de la phase stationnaire, la phase mobile et le mélange de substances à séparer.

Le choix de la méthode chromatographique sur couche mince (adsorption, partage et échange d'ions) est déterminé par la nature de la phase stationnaire utilisée. La phase mobile est choisie en fonction de l'activité de la phase stationnaire et de l'affinité de celle-ci vis-à-vis des substances à séparer.

Cette affinité résulte des caractéristiques structurales les plus importantes, en particulier des différences de structure des substances à étudier. L'influence des dimensions de la molécule est plus faible dans la méthode par adsorption que dans celle de partage où les différences de solubilité, dépendant de la grandeur de la molécule se manifestent très nettement.

- **Choix de la phase stationnaire**

Le gel de silice est la phase stationnaire la plus importante et la plus utilisée. Il en existe de différentes sortes suivant qu'il contient ou non un agent liant ou un indicateur de fluorescence.

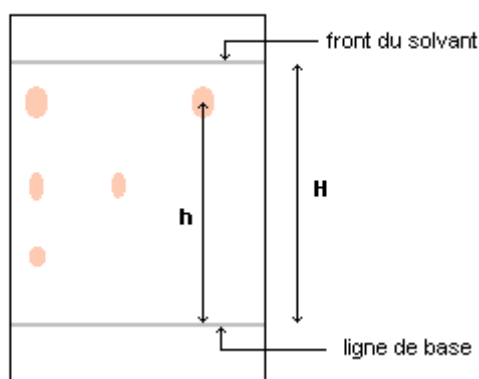
Chimiquement, le gel de silice est constitué d'anhydride polysilicique sous forme de grains durs et poreux. Il est particulièrement adapté à la chromatographie des substances polaires par suite de la possibilité pour ces dernières de former des liaisons hydrogènes avec les hydroxyles attachés au squelette silicié.

- **Choix de la phase mobile**

Le choix de la phase mobile (qui est un solvant ou un mélange de solvants) dépend avant tout de la polarité des constituants de l'échantillon et de phase stationnaire. Ces deux phases doivent avoir des polarités opposées.

- **Rapport frontal et avantages de la CCM**

Le rapport frontal (R_f) exprime le rapport entre la distance parcourue la substance et la distance parcourue par le front de la phase mobile. Ces distances sont mesurées à partir de la ligne de départ correspondant au centre de dépôt initial du mélange à séparer jusqu'au centre du ou des spot(s) et au front du solvant. Il faut noter que chaque substance possède un R_f dans un système chromatographique donné.



- $R_f = h/H$
- Distance parcourue par la substance (h)
- Distance parcourue par le front du solvant (H)

La CCM présent les avantages ci-après :

- la rapidité d'exécution (1 à 2 heures),
- la simplicité d'exécution,
- un coût modeste,
- la sensibilité de l'ordre des microgrammes (ug).

3.2.10 Le potentiel Hydrogène

Le pH (potentiel Hydrogène) permet d'évaluer la concentration de l'ion hydrogène dans une solution. Cette grandeur chimique mesure le caractère acide ou basique d'une solution aqueuse. Plus la solution est acide, plus la valeur du pH est faible et inversement [7].

3.2.11 Densimétrie

La masse volumique est le rapport d'une masse d'une substance homogène exprimé en kg, par son volume exprimé en m³.

- La température de référence est la température à laquelle la masse volumique de l'échantillon doit être ramené
- la température d'essai est la température à laquelle s'effectuent les mesures [7].

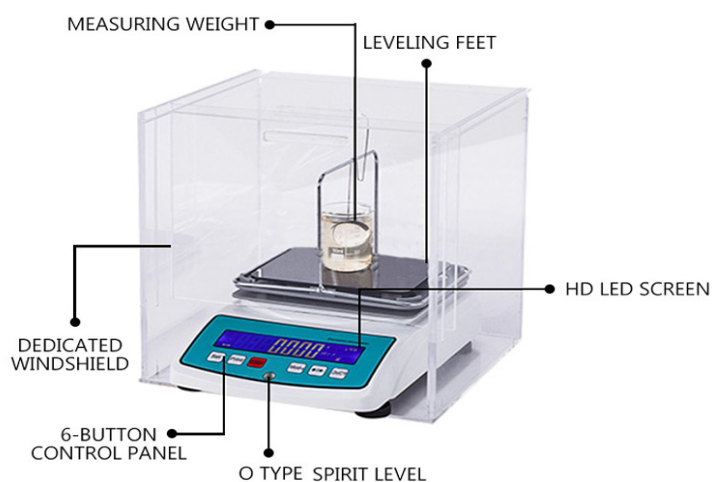


Figure 16: Appareil de mesure de la densité.

Chapitre III
**Contrôle qualité pharmaco-technique
et microbiologique**

Contrôle qualité pharmaco-technique et microbiologique

1. Contrôle qualité pharmaco-technique des différentes formes galéniques

1.1. Tests de pharmacotechnie

La qualité et l'efficacité d'un médicament ne reposent pas toujours sur une quantité correcte en principe actif. Il existe d'autres paramètres qui peuvent influencer sur l'effet pharmacologique attendu du médicament. En effet, le médicament peut bien contenir le principe actif en quantité correcte tel que déclarée par le fabricant mais il peut arriver que la substance active ne parvienne pas à se mettre à la disposition de l'organisme pour pouvoir fournir la réponse thérapeutique du médicament. C'est dans ce contexte que les tests de la pharmacotechnie (test de dureté, friabilité, de désintégration etc.) occupent aussi une place importante dans le contrôle qualité des médicaments.

Tous les médicaments doivent répondre à des essais spécifiques présents dans la Pharmacopée. Il s'agit des caractères organoleptiques, des essais d'uniformité de masse, de pureté, de friabilité, de délitement ou de désagrégation, de dissolution et de dosage [1,9,13].

1.1.1. Caractères organoleptiques

Le contrôle des caractères organoleptiques des comprimés permet de réunir à titre indicatif des données concernant leur identification et leur différenciation [1]. Il est aussi important de connaître les changements que peuvent subir les caractères organoleptiques, les quels changements peuvent constituer :

-De falsification, de contrefaçon ou de malfaçon (une mauvaise préparation). La forme, la taille, les marques distinctes d'un lot de comprimés provenant d'un fabricant habituel ne peuvent être modifiées sans avis préalable de ce dernier. La présence de comprimés qui s'effritent au toucher ou cassés et réduits en poudre, une surface rugueuse au lieu d'être brillante et lisse, le manque d'homogénéité de la couleur en surface et dans la masse du comprimé cassé... peuvent susciter des doutes sur la qualité des comprimés concernés.

-D'altération : les comprimés sont le plus souvent, exposés aux influences d'un certain nombre de facteurs nuisibles aux principes actifs (l'air, la lumière, l'humidité, etc....) et dont les effets peuvent s'observer par un examen à l'aide des organes de sens. On peut également observer la prolifération des moisissures [1].

1.1.2. Masse moyenne (Poids moyen)

La masse moyenne des comprimés permet de déterminer en pourcentage la variation de masse des comprimés, le plus lourd et le moins lourd par rapport à la masse théorique du comprimé [11]. Le poids moyen du comprimé au cours de la production. Il est déterminé sur 10 comprimés prélevés au hasard du même lot et les peser en utilisant d'une balance de précision 1 mg. Selon la monographie la masse moyenne doit se trouver dans les limites de $[Mt \pm 5\%]$ de la masse théorique [5].

1.1.3. Test d'uniformité de masse

Le test d'uniformité de poids concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les comprimés, les capsules, les suppositoires et les ovules. Il permet de déterminer les

variations de poids entre les unités d'une préparation pharmaceutique d'un seul et même lot [1].

Certains comprimés peuvent quelques fois présenter un poids moyen ou individuel de loin inférieur à celui des principes actifs annoncés par le fabricant indiquant ainsi le manque d'homogénéité de la population des comprimés concernés. L'inverse est également vrai, bien que rare. En effet des anomalies au niveau de l'uniformité de poids peuvent être tellement évidentes qu'on est obligé d'arrêter la poursuite des opérations de contrôle de qualité [1].

Il permet d'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granules, en unités de prises (chaque comprimé), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif pour l'ensemble des comprimés du même lot [12].

L'essai s'effectue sur 20 comprimés prélevés au hasard, qui sont pesés individuellement. On détermine la masse moyenne et l'écart-type à la moyenne [12]. Les normes préconisent que le poids individuel de deux ou plus de 20 unités peut s'écarter du poids moyen d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué, mais le poids d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de double de ce pourcentage [1].

Mode opératoire [2]

- Un nombre de 20 comprimés est prélevé au hasard
- Peser ces comprimés un par un à l'aide d'une balance de précision 1mg.
- Noter le poids pour chaque comprimé.
- Mesurer chaque heure.
- Vérifier par rapport aux normes.



Figure 17 : Balance.

Critère d'acceptation [11]

La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevée que celui qui est indiqué dans le tableau ci-dessous, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Tableau 3: Exigences du test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne.

Forme pharmaceutique	Masse moyenne [mg]	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne [%]
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5

1.1.4. Tests de sécabilité

Comprimés sécables [13]

L'industrie pharmaceutique a développé une forme de comprimé dite « sécable ». Il s'agit de comprimés comportant une ou 2 rainures et dont le but est de pouvoir être coupés en 2 et/ou en 4 pour faciliter la prise ou pour ajuster un dosage. Les comprimés sécables permettent une plus grande précision de la dose divisée et une diminution de perte de poudre à la coupe que les comprimés non sécables.

Selon certains industriels, la sécabilité permettrait d'améliorer la compliance des patients. Cependant, des études ont démontré que la compliance des patients pouvait diminuer avec des comprimés sécables. Pour cause, certains patients trouvent les comprimés sécables difficilement divisibles et souvent partagés de manière inégale.

Les petits comprimés sécables apparaissent dans plusieurs études comme les plus difficiles à casser. La force avec laquelle les comprimés sont coupés améliorerait les résultats du test d'uniformité de masse. Certains patients assimilent la difficulté de couper des comprimés à une mauvaise technique de coupe (rainure inefficace, pas de coupe-comprimés efficaces, forme inadaptée...) qu'à leurs performances physiques et/ou psychologiques.

Les comprimés non sécables (sans rainures) n'ont pas de tests relatifs à leurs moitiés et/ou leurs quarts puisqu'ils ne sont pas destinés à être coupés. Aucun test ne prouve qu'en divisant le comprimé en 2 et/ou en 4, la dose soit uniformément répartie dans chacune des moitiés/quarts.

Des études ont prouvé qu'en coupant des comprimés, la dose n'était pas la même dans chaque moitié. Des essais supplémentaires sur les comprimés contenant des rainures existent et doivent être exécutés.

Essai de sécabilité

Réalisé sur les comprimés portant une ou plusieurs barres de cassure qui permettent de satisfaire à la posologie, le test de sécabilité a pour objectif de s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue après fractionnement du comprimé. Vérifier sur un certain nombre de comprimé portant des barres de cassure, que leurs fractions sont de masses à peu près égales [10].

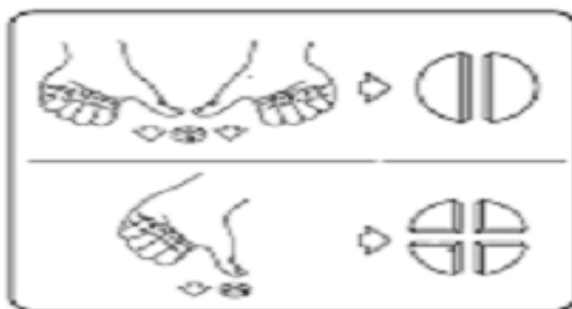


Figure 18 : Test de sécabilité.

1.1.5. Test de Dureté (Résistance à la rupture)

Essai de dureté

La dureté est un paramètre permettant de caractériser les matériaux. Il existe plusieurs manières de déterminer la dureté d'un matériau dont certaines font l'objet de norme précise [5].

Elle est destinée à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, par la mesure de l'intensité de la force (en Newton) qui leur est diamétralement appliquée pour provoquer leur rupture par écrasement [8]. La dureté des comprimés est un paramètre qui influence la désagrégation des comprimés [2]. L'essai de dureté permet de s'assurer que les comprimés nus présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures [12], elle doit être contrôlée à intervalle de temps régulier au cours de la compression si nécessaire [9].

Appareillage

On peut tout simplement vérifier que les comprimés se cassent bien entre les doigts mais qu'il résiste à une chute d'un mètre environ sur le sol. Cependant il est préférable d'utiliser un duromètre [10].

L'appareil de dureté est constitué de deux mâchoires se faisant face (Figure 19), l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement. La surface d'écrasement des mâchoires est plane et plus grande que la zone de contact avec le comprimé. L'appareil est étalonné à l'aide d'un système précis à 1 newton près [9]. Il est un appareil conçu spécialement pour donner la pression minimale nécessaire pour briser un comprimé.

Mode opératoire

Mettre 10 comprimés dans le duromètre, le démarrer et noter la dureté et l'épaisseur [5]. Le comprimé subi une pression croissante jusqu'à croisement c'est plus précisément un essai de résistance à la rupture et mesure d'épaisseur.



Figure 19 : Appareil de dureté (Duromètre).

1.1.6. Test de friabilité

La mesure de la friabilité complète d'autres mesures de résistance mécanique, par exemple celle de la dureté des comprimés. Elle est effectuée exclusivement sur les comprimés non enrobés en vue de s'assurer que ces derniers présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soit 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 [9].

Appareillage

On utilise un tambour rotatif d'un diamètre inférieur à 283 mm et d'une hauteur de 36 mm à 10 mm constitué d'un polymère synthétique transparent à surface intérieures polies ne produisant pas d'électricité statique [2].

- L'une des faces du tambour est amovible.
- A chaque rotation les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure compris entre 75,5 mm et 85,5.
- Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 tr/mn.
- Par conséquent, à chaque rotation les comprimés roulent, glissent et tombent sur la paroi les uns sur les autres.

Norme : $F\% \leq 1$

Mode opératoire [5]

Pour réaliser le test de friabilité, un nombre de comprimés entiers est prélevés correspondant d'aussi près que possible à la masse moyenne, dépoussiérés et pesés pour obtenir la masse d'échantillon avant essai (P1). Par la suite, les comprimés sont placés à l'intérieur du friabilimètre à 25 tr/min pendant 4 min. A la fin du test les comprimés sont récupérés et pesés encore une fois pour obtenir la masse d'échantillon après essai (P2).

Calcul et résultats

La perte de poids est calculée par la formule suivante :

$$F\% = [(P1 - P2)] / P1 * 100$$

Critère d'acceptation : La friabilité doit être : $F \leq 1\%$

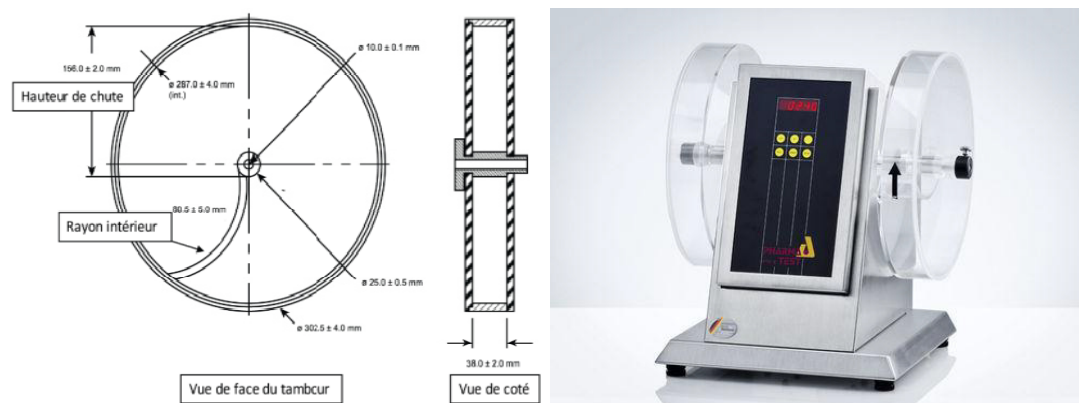


Figure 20 : Appareil de friabilité (Friabilimètre) [10].

1.1.7. Test de désagrégation (ou délitement)

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide généralement de l'eau et dans les conditions expérimentales précisées [3]. Selon la Pharmacopée Européenne, un test de désagrégation doit être effectué à l'aide d'un appareil spécifique (Figure 21).

Appareillage

L'appareil de désagrégation se compose d'un panier porte-tubes ayant six tubes cylindriques, d'un vase cylindrique bas de 1 litre destiné à contenir le liquide d'immersion, d'une hauteur de 149 ± 11 mm et d'un diamètre intérieur de 106 ± 9 mm, d'un système thermostatique permettant de maintenir le liquide à une température comprise entre 35-39 °C, et d'un dispositif servant à imprimer au porte-tubes (Figure 21), dans le liquide d'immersion, un mouvement vertical alternatif de fréquence constante comprise entre 29-32 cycles par minute de montée-descente et d'amplitude de 55 ± 2 mm. Le volume de liquide introduit dans le vase est ajusté pour que le treillis métallique soit, en haut de course, à au moins 15 mm de la surface du liquide et, en bas de course, à au moins 25 mm du fond du vase. A aucun moment le haut du panier ne doit être submergé. Les temps de montée et de descente sont égaux, et le changement de sens s'effectue selon une transition progressive plutôt qu'une inversion brutale. Le porte-tubes suit un mouvement vertical suivant son axe, sans mouvement horizontal appréciable ni déviation significative par rapport à la verticale [9].

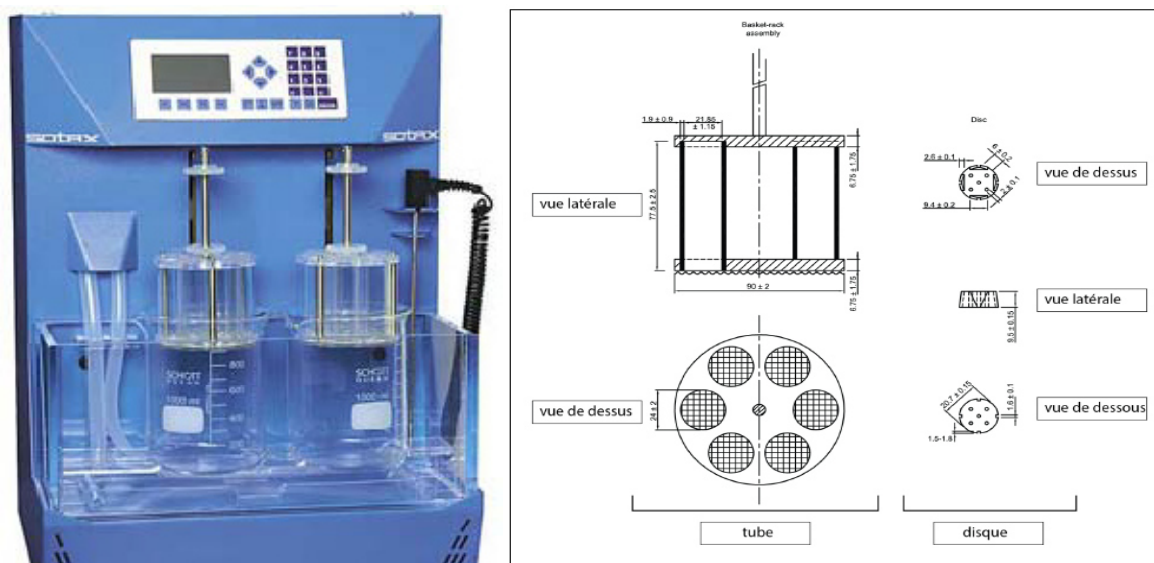


Figure 21: Appareil de désagrégation [5].

Critère d'acceptation

En utilisant l'appareil dans les conditions expérimentales bien définies, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

-Il n'y a plus de résidu sur la grille.

-S'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné.

Essai de désagrégation des comprimés [8]

Ce test est destiné à déterminer le temps nécessaire pour la désagrégation d'un comprimé, il nécessite l'utilisation de 6 comprimés mis dans un milieu liquide à 37 °c, sous l'effet d'agitation. Ce test ne doit pas dépasser les 15 mn.

Comprimés effervescents

Elle s'effectue après dissolution ou dispersion du comprimé dans l'eau (aucun agglomérat dans l'eau). L'essai s'applique à 6 unités ; les comprimés sont satisfaisants à l'essai si chacune des 6 unités se désagrège en moins de 5 min.

Comprimés solubles

Même essai appliqué pour les comprimés et les capsules. Les comprimés solubles se désagrègent en moins de 3 min.

Comprimés dispersibles

Même essai appliqué pour les comprimés et les capsules. Ils se désagrègent en moins de 3min.

Cet essai consiste à déterminer la capacité des comprimés à se désagréger en milieu liquide généralement de l'eau, dans des conditions expérimentales appropriées et pendant un temps définit.

Remarque :

Si tous les comprimés ne sont pas désagregés, on répète l'essai sur un autre échantillon en remplaçant l'eau par l'acide chlorhydrique 0.1 M.

Si les comprimés ne satisfont pas à l'essai en raison de l'adhérence au disque ; les résultats sont non valides. Répéter l'essai en omettant les disques.

Comprimés effervescents

Elle s'effectue après dissolution ou dispersion du comprimé dans l'eau (aucun agglomérat dans l'eau). L'essai s'applique à 6 unités ; les comprimés sont satisfaisants à l'essai si chacune des 6 unités se désagrège en moins de 5 min.

Comprimés solubles

Même essai appliqué pour les comprimés et les capsules. Les comprimés solubles se désagrègent en moins de 3 min.

Comprimés gastro-résistants

Même essai appliqué sur les comprimés et les capsules ; en utilisant l'acide chlorhydrique comme milieu liquide. La durée de résistance en milieu acide varie entre 2 H et 3 H, mais elle n'est jamais inférieure à 1 H.

1.1.8. Test de dissolution

Il y a quelques années, le test de dissolution du principe actif était étudiée *in vitro* simplement par la détermination du temps de désagrégation de la forme pharmaceutique dans l'eau ou dans les liquides gastriques artificiels. Or, pour être absorbé, le principe actif doit être dissous. Le test de dissolution a donc dû suppléer le test de désagrégation. Ainsi, le test de dissolution est considéré comme une méthode d'étude indirecte de la biodisponibilité préconisée, pour une multitude des formes pharmaceutiques solides [9].

Ce test est réalisé *in vitro* en fournissant des conditions similaires à celles du tube digestif de l'organisme humain. Il vise à déterminer la vitesse de diffusion du principe actif dans l'organisme. Lorsqu'un essai de dissolution est prescrit, un essai de désagrégation peut ne pas être exigé [8]. Cette mesure réalisable *in vitro* s'est imposée comme une nécessité tant au niveau de la formulation que lors du contrôle de la production [9].

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude d'une substance médicamenteuse à libérer le principe actif dans le milieu liquide de dissolution et dans les conditions expérimentales décrites [8], pour le(s) 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.

Selon la Pharmacopée Européenne, il y a trois façons de mesurer la dissolution. Chaque méthode se fait sur un comprimé et doit être répétée 5 fois. Les conditions opératoires doivent également être précisées (conditions analytiques) [13].

Principe

Quand un médicament est administré sous forme sèche par voie orale, la vitesse d'absorption est souvent contrôlée par son aptitude à se mettre en solution dans le milieu de la dite administration. L'influence de la solubilité sur la résorption a été mise en évidence pour la première fois par Marshall et Cool (1938) [2].

Le choix du milieu de dissolution est généralement en fonction de la visée thérapeutique du site d'absorption du principe actif (milieu gastrique ou intestinal) ainsi que de ses propriétés physico-chimiques (solubilité, pKa, constant diélectrique). Les facteurs intervenant dans la dissolution sont [2]: la solubilité, la température, la vitesse de dissolution et le pH.

Appareillage

Pour réaliser le test de dissolution des formes orales solides, quatre équipements peuvent être utilisés selon la Ph. Eur 9^{ème} édition : dissolutest à panier ; dissolutest à palette ; dissolutest à piston ; dissolutest à cellule à flux continu [9].

Il est possible de mesurer la dissolution avec un appareil à palette tournante (Figure 22). Il s'agit de déposer le comprimé au fond d'un bécher en verre borosilicaté à fond hémisphérique et de faire tourner une palette de forme et de grandeur définie dans le récipient.

Une autre méthode consiste à remplacer la palette par un panier de forme cylindrique grillagé contenant le comprimé (Figure 22). Il s'agit de l'appareil à panier tournant. Cette méthode est moins reproductible que l'appareil à palette tournante [13].

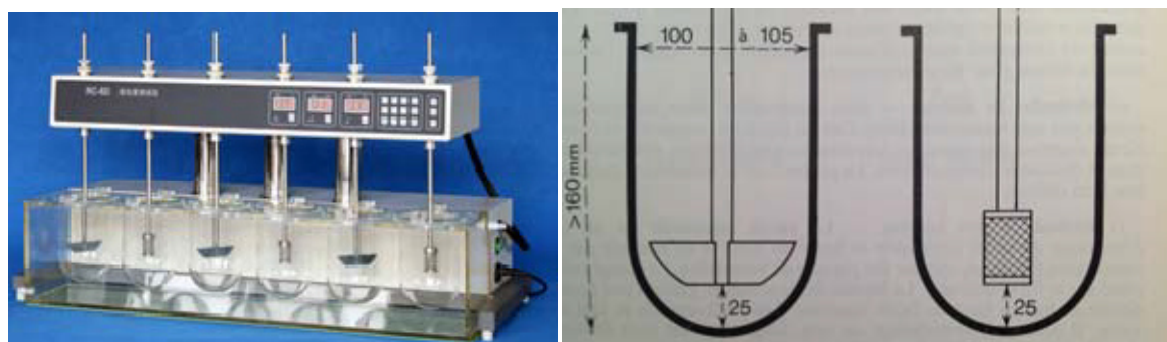


Figure 22: Appareil à palette tournante et panier tournant.

Plus rarement, il est possible d'utiliser un appareil à flux continu (Figure 23). Le comprimé est déposé dans une cellule. Une pompe permet de former une pression assez forte pour pouvoir faire traverser le liquide de dissolution de bas en haut à un débit horaire entre 0.3 et 3 litres.



Figure 23: Appareil à flux continu.

Appareil à palette (Figure 24) 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 thermostaté 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 [3].

La tige est positionnée de telle sorte que son axe ne s'écarte en aucun point de plus de 2 mm de l'axe vertical du récipient et que sa rotation soit uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats. La palette est conforme aux spécifications de la Figure 24 [9].

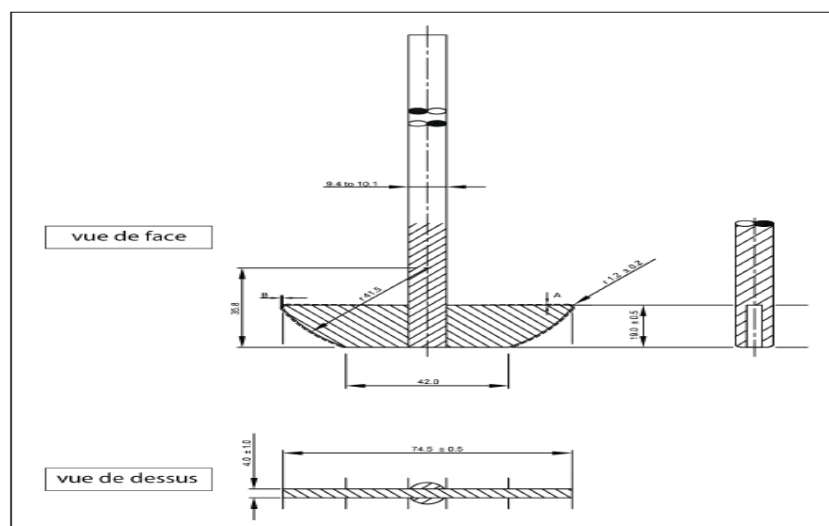


Figure 24 : Schéma représentant une palette.

Exemple d'essai de dissolution (comprimé de Gliclazide, DiaphaG®) [2]

○ **Mode opératoire**

Milieu : solution tampon pH= 7,4

Système : Palette

Volume du vase : 1000 mL

Température : 37° C ± 0,5

Temps d'agitation : 08 heures

Vitesse de rotation : 100 rpm (trs/min)

Longueur d'onde : 226 nm

○ **Solution tampon**

-Dans une fiole de 1000 ml dissoudre 0,6 g de potassium phosphate monobasique (KH_2PO_4), 6,4 g de phosphate dissodique et 5,85 g de chlorure de sodium (NaCl).

-Ajuster le pH de la solution à $7,4 \pm 0,05$ avec le phosphate monopotassique ou le phosphate dissodique.

-Remplir les six (06) godets d'un volume égale à 1000 mL de la solution tampon et laisser chauffer jusqu'à affichage de 37°C sur l'écran du dissolutest.

-Pesé et noté le poids pour chaque comprimé -Introduire dans chaque godet un (01) comprimé du produit DIAPHAG®.

○ **Solution témoin**

-Dans une fiole de 1000 ml dissoudre une prise d'essai voisine de 89 mg de Gliclazide dans la solution tampon et agiter pendant 02 heures.

-Effectuer une dilution de 1/5 de la solution tampon.

○ **Solution essai**

-Dans une fiole de 10 mL prélever 02 mL de chacun de six (06) godets et ajuster le volume au trait de jauge avec de la solution tampon.

-Faire une lecture au spectrophotomètre UV-Visible à une longueur d'onde de 226 nm.

○ **Calcule et résultats**

$$\text{Teneur (Gliclazide)} = \text{DOE} \times \text{DOT} \times \text{PT} \times \text{PE} \times \text{PM} \times \text{D} \times \text{T}$$

D'où :

DOE : densité optique essai.

DOT : densité optique témoin.

PT : prise d'essai témoin.

PE : prise d'essai essai (poids comprimé).

PM : poids moyen des comprimés.

D : dose théorique.

T : titre de la matière première.

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 3^{ème} niveau sauf si des résultats conformes sont obtenus aux niveaux S1 ou S2 [3].

Tableau 4: Exigences de l'essai de dissolution de la Pharmacopée Européenne.

Niveau	Nombre d'unités Examinées	Critères d'acceptation
S ₁	6	Aucune unité n'est inférieure à *Q + 5 pour cent.
S ₂	6	La moyenne des 12 unités (S ₁ + S ₂) est égale ou supérieure à Q et aucune unité n'est inférieure à Q - 15 pour cent.
S ₃	12	La moyenne des 24 unités (S ₁ + S ₂ + S ₃) 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.

1.1.9. Uniformité de teneur

Selon la Pharmacopée Européenne, l'essai d'uniformité de teneur des préparations uni doses est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

Ce dernier consiste à déterminer les teneurs individuelles en PA d'un nombre spécifié de d'une unité (ex. 10 comprimés) du lot et à vérifier que chaque teneur individuelle se trouve dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette. Les unités pesées doivent contenir une concentration semblable pour assurer au patient une dose constante [10,13].

Dosage de principe actif

Le test du dosage du PA permet de s'assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur un certain nombre de comprimés d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration spécifiées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique escompté.

Les pharmacopées proposent dans la monographie de chaque préparation, une méthode analytique validée qui permet de doser le PA avec spécificité et précision. La méthode analytique la plus préconisée par les pharmacopées est l'HPLC [10].

Limites de teneur

La limite admise par la Pharmacopée Européenne est un écart limite de $\pm 15\%$ de la moyenne [8,10].

- **Essai satisfaisant** : si la teneur individuelle (T_i) d'une unité ou plus se situe en dehors des limites 85% et 115% de la teneur moyenne (T_m) et si elle est comprise toujours dans les limites 75% et 125% de la T_m .

- **Essai non satisfaisant** : si la T_i de plus de trois unités se trouve en dehors des limites 85% et 115% de la T_m ou si T_i d'une unité ou plus se situe en dehors des limites 75% et 125% de T_m .

- Si une valeur se situe entre $\pm 15\%$ et $\pm 25\%$, le test doit être refait sur 20 unités. Aucune de ces concentrations doivent dépasser l'écart limite si non le test est rejeté [10].

2. Contrôle qualité microbiologique : Contrôle de la stérilité et de l'environnement

Le contrôle microbiologique fait partie intégrante du contrôle qualité, dans la fabrication d'un produit pharmaceutique. Il est un des majeurs soucis de préoccupation pour les organismes réglementaires, les fabricants et les professionnels des services de santé et des patients. Il est réalisé tout au long de la chaîne de production, de la matière première au produit fini. Une analyse microbiologique doit permettre d'isoler et d'identifier un microorganisme spécifique (méthode qualitative) ou de quantifier une flore particulière dans un échantillon (méthode quantitative).

Dans ce cas les contrôles microbiologiques des médicaments doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication. [41]

Les pharmacopées distinguent deux types de produits pharmaceutiques :

- Produits obligatoirement stériles
- Produits non obligatoirement stériles

2.1. Produits obligatoirement stériles

Les produits obligatoirement stériles sont des produits " exempte de micro-organismes". Le contrôle qualité microbiologique de ces produits consiste à vérifier sa stérilité, ainsi que la recherche de pyrogènes et d'endotoxines [14]. Les produits qui doivent être stériles sont les suivants:

- Les préparations pour usage parental (introduction d'une substance dans l'organisme par une autre voie que la voie digestive, exemple : injection sous-cutané, intraveineuse ou intramusculaire).
- Les préparations ophtalmiques.
- Le pansement chirurgicaux et le matériel chirurgical.

2.2. Produits non obligatoirement stériles

Selon la Pharmacopée Européenne, les préparations pharmaceutiques non stériles sont:

- Les matières premières.
- Les médicaments à usage non parentéral.

2.3. Contrôle qualité microbiologique des préparations non stériles

Il s'agit du dénombrement des germes aérobies viables totaux (les bactéries, levures et moisissures) et de rechercher des micro-organismes pacifiés: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, les Salmonelles, et les entérobactéries.

2.3.1. Préparation des échantillons

La méthode de préparation des échantillons dépend des caractéristiques physiques du produit à examiner. De façon général, la préparation des échantillons s'effectue par :

- L'ajout d'un diluant pour diluer le produit à examiner.
- L'ajout d'un diluant avec neutralisant tamponné pour arrêter l'action des antimicrobiens, si le produit possède un pouvoir antimicrobien.
- L'ajout d'un tensio-actif pour mélanger les produits de nature non hydrosoluble.

2.3.2. Méthodes utilisées: Méthodes de dénombrement

Les essais décrits pour le contrôle microbiologique des produits non stériles dénommés aussi «dénombrement des germes aérobies viables totaux » permettent le dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures et levures capables de se développer en aérobiose. Ces essais servent avant tout à déterminer si un produit est conforme aux exigences microbiologiques spécifiées de sa monographie à la pharmacopée. [14]

Les trois techniques les plus couramment utilisées sont : la méthode de filtration sur membrane, la méthode de dénombrement sur plaque et la méthode du nombre le plus probable. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs tels que la nature du produit et la limite spécifiée pour le nombre de microorganismes. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit permettre d'effectuer l'essai sur un échantillon de taille suffisante pour permettre l'évaluation de la conformité aux spécifications [14]

2.3.3. Détection de germes pathogènes

Certains germes ont un pouvoir pathogène important qui justifie leurs recherches dans les produits non obligatoirement stériles.

2.4. Analyse de l'eau purifiée

La pharmacopée précise que, tout au long de la production et la conservation de cette eau, toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour que le nombre de germes aérobies viables soit convenablement maîtrisé et contrôlé [48]. Le dénombrement est déterminé par filtration de 500 mL d'eau purifiée à l'aide d'une rampe de filtration sous vide (figure 11), sur membrane filtrante de 0.45µm de porosité qui seraensemencée par la suite sur la gélose.

Tout matériel utilisé doit être préalablement stérilisé : les accessoires de la rampe sont stérilisés par chaleur sèche dans l'étuve à 180°C pendant 30 min, la pince est stérilisée par flambage ou alcoolisation. Les boîtes sont ensuite incubées à 32°C pendant 5 jours. Les manipulations sont faites sous une hotte à flux laminaire.



Figure 25 : Rampe à filtration sous vide.

2.5 Microbiologie des médicaments

Les contaminants microbiologiques correspondent à la présence d'élément biologique indésirable (bactérie, champignon, virus, toxine) dans un produit ou dans l'environnement du produit (eau, air surface). Donc les contaminants biologiques peuvent être des micro-organismes mais également les toxines que certaines d'entre eux synthétisent. La présence de ces contaminants peut être source de danger pour les consommateurs (Homme et animaux).

Les bactéries sous certaines conditions peuvent produire des toxines qui, même à faible dose, peuvent entraîner la mort lors de leur ingestion. Ces toxines peuvent résister aux traitements thermiques destinés à détruire les bactéries. Ce qui fait qu'un produit microbiologiquement correct peut être dangereux par la présence de toxine, on peut citer *staphylococcus aureus*, *Clostridium* et certaines souches d'*Escherichia coli*. La contamination peut avoir différentes origines comme l'environnement (air, eau, surface), le produit ou le personnel.

2.5.1. Normes de qualité microbiologique

On entend par norme microbiologique un critère microbiologique qui fait partie d'un texte de loi ou d'un décret et qui revêt un caractère obligatoire.

2.5.2. Les moisissures et les levures

Les moisissures et les levures sont des champignons microscopiques (micromycètes). Ce sont des organismes eucaryotes constitués soit d'éléments unicellulaires, soit de filaments isolés ou agrégés et se reproduisent par l'intermédiaire de spores. Ces organismes sont hétérotrophes : ils vivent donc aux dépens de matières organiques préformées.

Les champignons sont capables de résister à des conditions environnementales très défavorables et se développent sur des milieux simples contenant une source de glucose, une source d'azote et quelques sels minéraux. Leur température optimale de croissance varie selon les espèces : elle est de 25°C pour les champignons mésophiles et de 37°C pour les champignons thermophiles. Les espèces pathogènes présentent un optimum de croissance à des températures comprises entre 30 et 45°C (32). Leur présence dans les produits dénote soit d'un mauvais procédé de préparation du produit, soit d'un mauvais conditionnement ou d'un mauvais circuit de distribution. Exemple : *les candida*. *C. albicans*, principale levure impliquée dans les contaminations est une flore commensale des muqueuses digestives et génitales, et ne se retrouve que rarement sur la peau saine. Sa présence dans un produit traduit le manque de Bonnes Pratiques de Fabrication dans sa généralité.

2.5.3. *Escherichia Coli* producteur de Shigatoxines

Escherichia coli (*E. coli*) est une entérobactérie, Gram négatif, que l'on trouve couramment dans le tube digestif de l'homme et des grands mammifères herbivores [41]. Si la majorité des souches sont inoffensives, certaines, comme le Shiga-toxine producing *E. coli* (STEC), peuvent provoquer de graves maladies d'origine alimentaire à travers la production des

cytotoxines appelées toxines de type « Shiga ». La transmission à l'homme passe principalement par la consommation ou la manipulation d'aliments contaminés. La faible dose infectieuse, de moins de 100 bactéries, facilite la transmission.

2.5.4. *Staphylococcus aureus* et entérotoxines staphylococciques

S. aureus est une cocci Gram positif. Il mesure de 0,5 à 1 µm de diamètre, ne sporule pas, est immobile, aéro-anaérobie facultatif et possède une catalase et une coagulase. *S. aureus*, espèce type du genre *Staphylococcus*, parfois appelée staphylocoque doré, produit de nombreuses toxines dont les entérotoxines staphylococciques (SE), protéines thermorésistantes préformées dans l'aliment produites par certains *S. aureus* (ceux portant les gènes de ces toxines) et qui sont responsables d'épidémies liées à cette bactérie. Ces bactéries sont également isolées de l'environnement naturel (sol, eau douce et eau de mer, poussière, air), la présence de ce micro-organisme dans l'environnement est vraisemblablement due à une contamination par l'Homme ou les animaux.

2.5.5. *Salmonella* spp

Les *salmonelles* sont des bacilles Gram négatif. Le genre *Salmonella* comporte deux espèces (*S. enterica* et *S. bongori*). Le réservoir de *Salmonella* spp constitue les animaux et constitue la principale source de danger. Les salmonelles présentes dans les sols et l'eau et y survivre pendant plusieurs mois ; l'environnement peut ainsi devenir une source de la contamination des produits.

2.5.6. Exemple d'un contrôle microbiologique

Des cultures de moins de 100 UCF /ml ont été déterminées en ensemencant l'inoculum fraîchement préparé des colonies des souches n'ayant pas excédées 5 passages sur les milieux TSA pour les bactéries et SDA pour les levures, moisissures et incubés incubé à 37°C pendant 72 heures (: Schéma, Figure 6).

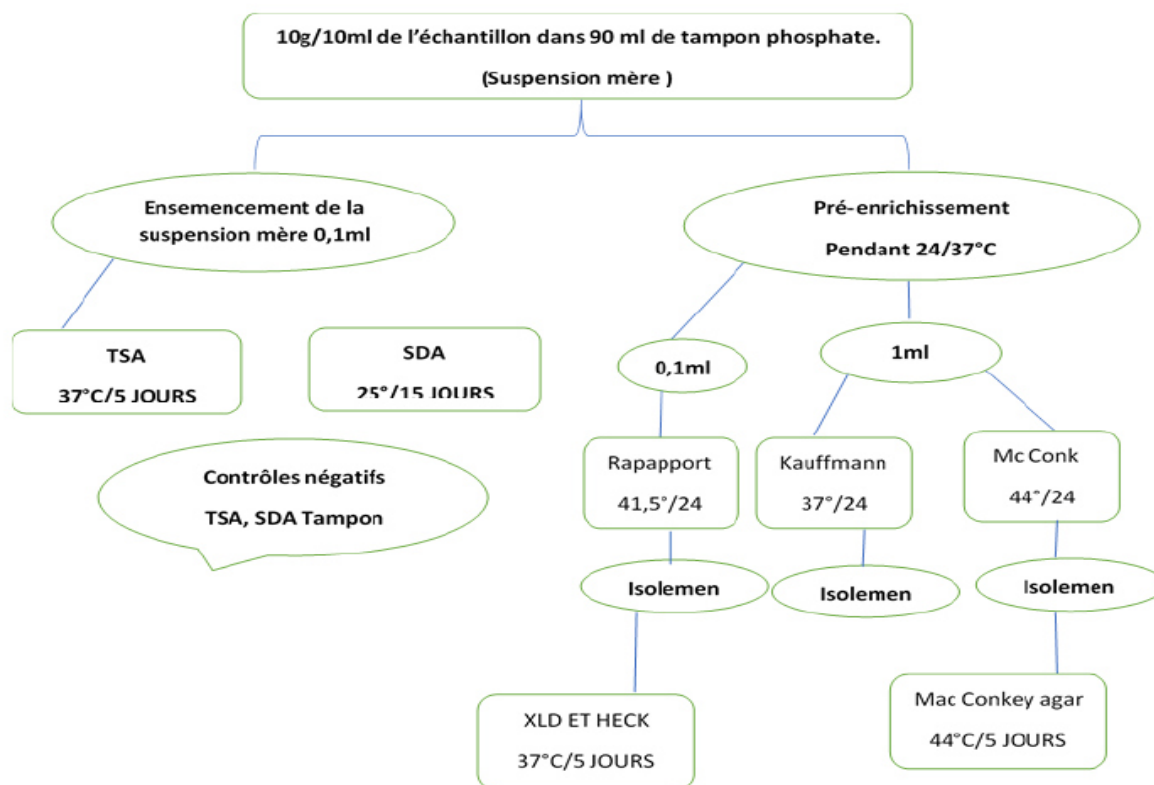


Figure 26 : Schéma de réalisation du test microbiologique (méthodologie).

3. Essais de stabilité

L'objectif des essais de stabilité est de découvrir comment un produit pharmaceutique ou une substance active se modifie dans des conditions données (température, humidité de l'air, lumière) pendant une période déterminée. Les résultats détermineront entre autres la durée de vie et les conditions de stockage recommandées d'une substance active ou d'un médicament.

Chaque étude de stabilité est en quelque sorte réalisée sur mesure. En fonction du produit et de la phase du projet, vous avez besoin d'une gamme de services adaptée à votre entreprise, en termes de conditions climatiques comme de tests physiques, chimiques et microbiologiques.

3.1. Planification des études de stabilité

Les études de stabilité constituent un élément clé lors du développement et de l'approbation de nouvelles substances actives pharmaceutiques et de nouveaux médicaments. Les tests garantissent que votre produit ou substance active répond aux spécifications, dans les conditions de stockage définies et pendant toute sa durée de vie.

Le choix des bons paramètres d'analyse à vérifier pendant les tests ainsi qu'une planification précise et fiable du projet sont essentiels pour l'obtention de données significatives. Il convient de définir les méthodes adaptées ainsi que les conditions de stockage appropriées correspondant à la zone climatique du marché ciblé et de créer le calendrier des prélèvements d'échantillons. Les directives ICH Q 1A-Q1F servent de guide.

3.2. Suivi en stabilité

Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme de suivi continu. Ce dernier a pour objectif de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité afin de vérifier s'il reste conforme aux spécifications définies dans ses conditions de stockage. Les résultats hors spécifications ou les tendances anormales significatives doivent faire l'objet d'une investigation.

Le programme de suivi des médicaments est décrit dans BPF. Au moins un lot par an de produit fini ou de substance active doit être inclus dans le programme d'études de stabilité et les échantillons utilisés pour les contrôles de stabilité doivent être contenus dans un conditionnement qui simule le contenant commercialisé.

Chapitre IV
Validation des méthodes, législation et
réglementation

Validation des méthodes. législation et réglementation

1. Validation des méthodes d'analyse [9]

Un laboratoire peut souhaiter obtenir un label de qualité, accepté par tous, garantissant la conformité d'un résultat conformément aux normes internationales. A cet effet, il doit valider les méthodes non normalisées, les méthodes développées par le laboratoire et les méthodes normalisées employées en dehors de leur domaine d'application prévu, ou autrement modifiées. La validation doit être aussi étendue que l'impose la réponse aux besoins pour l'application ou le domaine d'application donné [9,14].

La validation constitue donc une étape cruciale du cycle de vie de toute méthode analytique. Elle est définie comme un ensemble d'opérations effectuées en vue de prouver qu'une procédure est suffisamment exacte et fiable pour avoir confiance dans les résultats fournis pour l'utilisation d'une méthode en routine mais aussi dans le cadre d'invention de nouvelles méthodes [15].

C'est dans ce contexte, que plusieurs lignes directives pratiques ont été proposées afin de définir les critères de validation à évaluer pour démontrer la performance d'une méthode analytique. Mais rien n'a été dit sur le niveau de garantie à atteindre pour l'estimation, en termes de nombre de mesures de ces critères. De plus, il y n'a pas un consensus sur la manière d'interpréter les définitions réglementaires de ces critères, la méthodologie spécifique à suivre pour évaluer un critère particulier et les limites d'acceptation appropriées pour un critère donné [16]. Ces critères analytiques doivent être validés avant le commencement de tout programme de validation [21].

Les principaux critères de validation sont ceux couramment utilisés dans les laboratoires d'analyse :

1.1. La spécificité-sélectivité

La spécificité/sélectivité d'une procédure analytique est sa capacité à permettre l'évaluation univoque de la substance à analyser, en présence d'autres composants potentiellement présents. Ces composants comprennent typiquement les impuretés, les produits de dégradations, la matrice etc [17]. Ce critère est le premier pour évaluer une méthode analytique. Concernant les techniques chromatographiques, le terme « sélectivité » est mieux approprié que « spécificité ».

1.2. La Fonction de réponse

C'est la relation qui existe, à l'intérieur d'une gamme de concentration considérée, entre la réponse (par exemple, l'aire sous la courbe, l'absorbance,) et la concentration ou la quantité d'un analyte dans un échantillon. La fonction de réponse la plus simple qui exprime cette relation est appelée courbe d'étalonnage [9].

1.3. La linéarité

Une procédure analytique est dite "linéaire" lorsqu'elle est capable (dans un intervalle de dosage) de fournir des résultats directement proportionnels à la concentration en analyte (quantité) dans l'échantillon [18].

Le critère de linéarité se réfère donc à la relation entre la quantité introduite et la quantité calculée (résultat) d'analyte à partir de la courbe d'étalonnage tandis que la fonction de réponse se réfère à la relation entre la réponse instrumentale et la concentration.

1.4. La justesse ou erreurs systématiques

Elle exprime l'étroitesse de l'accord entre une valeur de référence (ex : standard international, standard d'une pharmacopée) et la valeur moyenne obtenue à partir d'une large série de résultats d'essais. La mesure de la justesse est habituellement exprimée en termes de biais [9].

La justesse est liée à des erreurs systématiques des méthodes d'analyse et se réfère ainsi à une caractéristique ou une qualité d'une méthode analytique et non à un résultat généré par cette méthode.

1.5. La fidélité ou erreurs aléatoires

La fidélité exprime l'étroitesse de l'accord (degré de dispersion, coefficient de variation) entre les résultats des mesures obtenues par l'analyse individuelle de plusieurs prélèvements d'un même échantillon homogène, prélevés dans des conditions prescrites. Elle donne une indication sur les erreurs liées au hasard [17,18].

La fidélité est évaluée à trois niveaux [19]:

- La répétabilité : c'est une expression de la fidélité de la méthode lorsque celle-ci est reprise dans les mêmes conditions de réalisation, c'est-à-dire même laboratoire, même équipement, même opérateur.
- La fidélité intermédiaire (intra-laboratoire) : il s'agit à ce niveau d'augmenter les sources de variabilités, soit en changeant d'opérateur, soit l'équipement. En effet, il est supposé que l'équipement sur lequel la méthode est valide peut être en panne, soit encore l'opérateur peut tomber malade...
- La reproductibilité (inter-laboratoires) : elle correspond à la concordance entre laboratoires (travaux de collaboration visant généralement la normalisation de la méthode).

La fidélité dépend uniquement de la distribution des erreurs aléatoires et n'a aucune relation avec la valeur vraie ou spécifiée

1.6. L'exactitude ou erreur totale

Elle exprime l'étroitesse de l'accord entre le résultat d'essai et la valeur de référence acceptée, aussi appelée valeur conventionnellement vraie. L'étroitesse de l'accord ainsi observée est la résultante de la somme des erreurs systématiques et aléatoires, en d'autres termes l'erreur totale est liée au résultat obtenu. Par conséquent, l'exactitude est l'expression de la somme de la justesse (biais) et de la fidélité (écart-type), c'est-à-dire l'erreur totale [19,20]. Ceci permet la possibilité de contrôler le risque d'acceptation d'une méthode non adéquate.

Par ailleurs, le profil d'exactitude est un outil de décision qui prend en compte le risque associé à la méthode. Cette notion de risque est liée à la garantie concernant la future analyse des échantillons inconnus tout en appliquant la méthode validée [18]. Il constitue également un outil statistique décisionnel qui inclut les autres paramètres de validation qui sont normalement évalués de manière individuelle [9].

Aussi, le profil d'exactitude peut servir à accepter ou rejeter une méthode analytique suivant l'usage attendu [18]. Il s'obtient en reliant d'une part les bornes inférieures de l'intervalle de tolérance du niveau de concentration entre elles et les bornes supérieures de l'intervalle de tolérance du niveau de concentration comme illustré dans la figure 3.

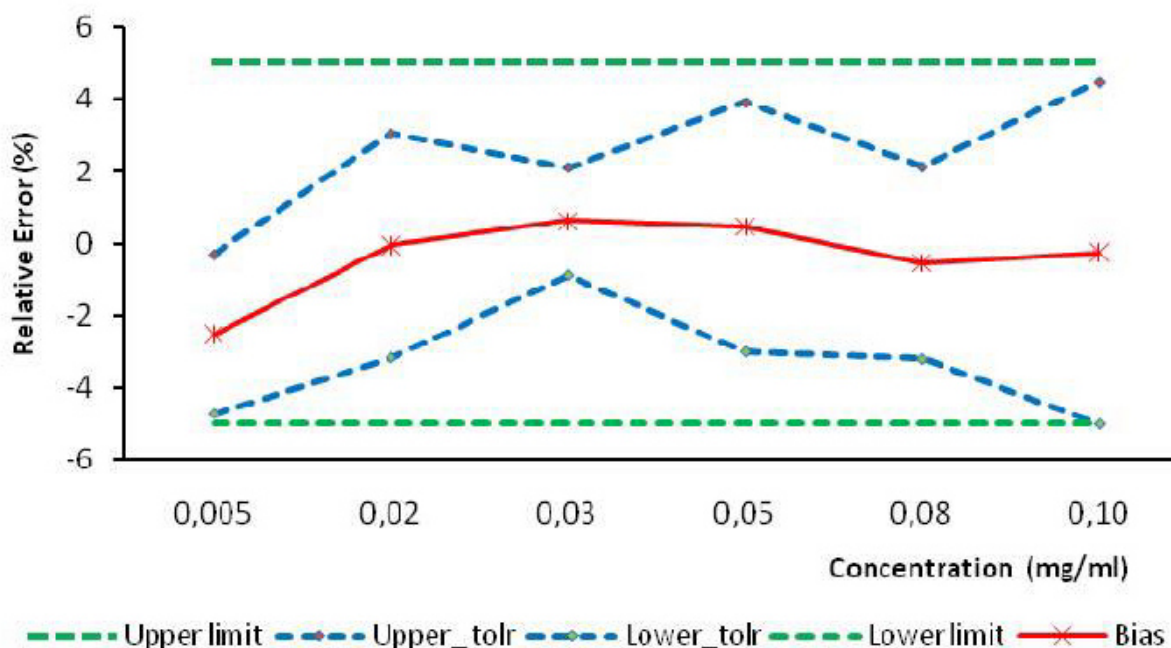


Figure 27. Exemple d'un profil d'exactitude [18].

1.7. La robustesse

La robustesse d'une procédure analytique est une mesure de sa capacité à ne pas être affectée par de faibles variations, délibérées, de facteurs associés à la procédure et elle donne une indication de la fiabilité de la procédure dans les conditions normales d'application [19].

1.8. La limite de détection

C'est la plus faible quantité d'analyte dans un échantillon pouvant être détectée, mais non quantifiée comme une valeur exacte dans les conditions expérimentales décrites de la procédure [9].

1.9. La limite de quantification

Elle exprime la plus petite quantité de l'analyte dans un échantillon pouvant être dosée dans les conditions expérimentales décrites avec une exactitude (justesse + fidélité) définie. Elle n'a donc de sens que si l'exactitude de la méthode a bien été démontrée [9].

1.10. La sensibilité

C'est le rapport de la variation de la réponse de la méthode d'analyse à la variation de la quantité d'analyte. Une procédure est donc dite sensible si une faible variation de la concentration ou de la quantité d'analyte entraîne une variation significative de la réponse [18].

1.11. Intervalle de dosage

C'est la région entre les niveaux supérieur et inférieur (ces valeurs incluses) pour laquelle il a été démontré que la procédure est appropriée quant à son exactitude (justesse + fidélité) et sa linéarité, en utilisant la méthode décrite [9].

1.12. Utilisation en routine

Au cas où la validation démontre bien que la méthode est suffisamment exacte et fournit des résultats proches de la vérité, il va s'en suivre l'étape de l'utilisation en routine. Bien que la

méthode soit validée, elle doit être contrôlée tout au long de son utilisation afin de s'assurer qu'elle continue à fonctionner de façon satisfaisante [18].

Au cours de l'utilisation d'une méthode en routine, il s'avère quelquefois nécessaire d'y apporter des modifications. Dans ce cas, une nouvelle optimisation, une revalidation partielle, ou même une validation complète de la méthode optimisée doit être envisagée [9]. Dans d'autres cas, une comparaison entre les performances de la méthode initiale et de la méthode optimisée peut s'avérer suffisante et ainsi permettre d'éviter la réalisation d'une nouvelle validation, qu'elle soit partielle ou complète. Les méthodes doivent être validées ou revalidées [21] :

- avant leur utilisation en routine,
- chaque fois que les conditions pour lesquelles la méthode a été validée changent,
- quand le Contrôle Qualité indique qu'une méthode établie change avec le temps,
- pour démontrer l'équivalence entre deux méthodes (par exemple, une nouvelle méthode et une méthode standard).

2. Législation et réglementation pharmaceutiques

2.1. Contrôle Qualité

Comme son nom l'indique, le CQ regroupe toutes les activités de contrôle de la qualité, c'est-à-dire l'échantillonnage, l'analyse, le suivi des stabilités, l'établissement de spécifications et de méthodes analytiques, etc. Le processus CQ peut être représenté macroscopiquement comme suit :



Figure 28. Cartographie du CQ.

Le CQ est un processus informatif qui est support à la fabrication. En effet, il génère des données qui permettent de statuer sur la libération d'un lot. L'objectif du CQ est donc de détecter la non-qualité : il s'agit du premier niveau d'évaluation de la qualité. Il est très important puisqu'il permet de diminuer les coûts liés à la non-qualité externe, détectée chez le client. Les contrôles peuvent être effectués au début, au milieu et à la fin d'un procédé mais la tendance est à déplacer les opérations de contrôle de routine vers le « scale up » de notre médicament candidat [22].

6.2. Système « Assurance Qualité »

L'Assurance Qualité englobe toutes les mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité attendue. La mise en œuvre de l'assurance qualité est le processus qui consiste à auditer ou valider les exigences déterminées dans le plan de qualité. Il s'agit donc d'un processus proactif à l'inverse du CQ qui est rétrospectif. Ses objectifs sont donc de prévenir les risques et d'anticiper les erreurs et les accidents à l'origine de la non-qualité. Ce pôle de prévention vise ainsi à « donner confiance par la conformité aux exigences pour la qualité » [22,23]. Par sa complémentarité avec le pôle de détection du CQ, et via la responsabilité pharmaceutique, l'AQ permet la libération finale des médicaments fabriqués.

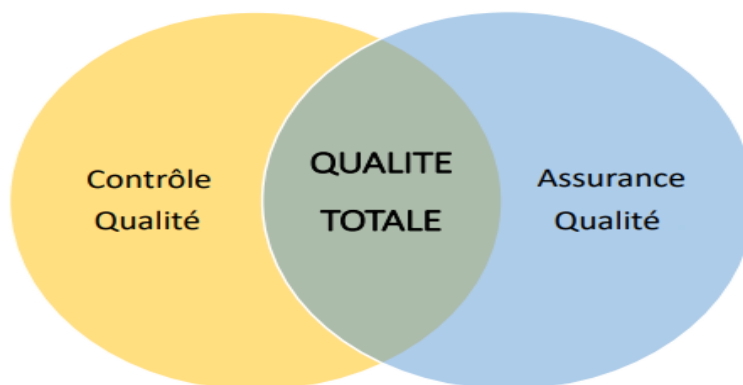


Figure 29. Complémentarité des pôles qualité.

2.3. Système de Management de la Qualité (SMQ)

Le programme d'assurance qualité est un système précis, englobant le personnel correspondant, qui est indépendant de la conduite de l'étude et vise à donner à la direction de l'installation d'essai l'assurance que les présents Principes de bonnes pratiques de laboratoire sont bien respectés [22].

Mais la qualité pharmaceutique ne se limite pas aux deux pôles précédemment cités. En effet, un Système de Management de la Qualité bien plus global est nécessaire pour coordonner les actions mises en œuvre pour la qualité. C'est un système support à la qualité décrit dans les BPF, la norme ISO 9001 et l'ICH Q10 et qui fait appel à tous les services de l'entreprise. Il a pour objectif final la satisfaction client ainsi que la maîtrise et l'amélioration des processus.

Chaque entreprise doit définir une politique qualité avec ses objectifs, et le SMQ articule l'ensemble des activités visant à les atteindre. Ce type de management a pour but de mobiliser toutes les ressources (matérielles, humaines, logistique, etc.) nécessaires à la qualité et de les mutualiser le mieux possible. L'objectif final est l'amélioration continue des performances et l'efficacité des procédés. Il met notamment l'accent sur l'importance de l'implication de la direction sur les problématiques de qualité.

Le système qualité pharmaceutique repose sur sept principes fondamentaux issus de l'ISO. La série de normes ISO 9000 référentes en matière de système qualité permettent aux entreprises d'être reconnues pour la mise en place, l'efficacité et la conformité de leur système d'assurance et de management de la qualité grâce à un système de certification et d'accréditation.

2.4. Bases réglementaires

2.4.1. Autorisation de Mise sur le 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 des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées 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 [11].

Dossier D'AMM :

Le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché est toujours conçu de la même façon et est identique pour les 15 pays de la Communauté Européenne avec ses 5 parties [24]:

I - Résumé du dossier avec notamment tous les rapports d'experts

II - Dossier chimique, pharmaceutique et biologique (contrôle et stabilité des matières premières et du produit fini, péremption...)

III- Dossier pharmaco-toxicologique

IV- Essais cliniques

V- Renseignements particuliers au produit

La Commission d'AMM juge, d'après ce dossier dans un délai maximum de 90 jours, les trois caractéristiques du produit : QUALITE pharmaceutique, EFFICACITE et SECURITE et transmet un avis à l'Agence du médicament qui est seule responsable de la décision de délivrer une AMM valable pour 5 ans.

Au niveau Européen : l'Agence Européenne du médicament (EMA) a été créée en 1995 et est située à Londres. Au sein de cette Agence, une Commission d'experts issus des Etats Membres est réunie dans le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP). Pour enregistrer un médicament dans l'ensemble des Etats Membres, chaque pays peut choisir l'une des deux procédures suivantes :

1-Procédure de Reconnaissance Mutuelle : le pays qui souhaite commercialiser un médicament dépose son dossier dans un des pays et demande aux autres de reconnaître le médicament en se basant sur le rapport rendu par le premier état. Au bout de 90 jours, ces derniers rendent leurs avis. En cas de litige, l'arbitrage est effectué par le CSP.

2-Procédure centralisée : Le dossier est déposé à Londres et c'est le CHMP qui l'évalue et transmet ses conclusion à la Commission Européenne située à Bruxelles qui prend la décision de commercialiser ou non le produit dans l'ensemble des pays. Toutefois, la fixation du prix et des conditions de remboursement restent une décision de chaque pays. Les médicaments de biotechnologie, orphelins ou de grande innovation doivent obligatoirement se soumettre à la procédure centralisée.

Cas particulier des médicaments génériques (terme officiel depuis Avril 1996) : ces médicaments peuvent présenter un dossier " allégé " si le produit a fait preuve de sa bioéquivalence et de sa fabrication identique à l'original.

Aux USA, la FDA (food and drug administration) assure le même rôle que l'ANSM et l'EMA, étendu aux produits alimentaires.

Commission d'AMM

La commission d'AMM est constituée de groupes de travail spécialisés et d'experts (« rapporteurs » chargés des questions). Ses attributions sont les suivantes :

- Donne un avis après évaluation du dossier
- Peut demander des informations complémentaires (= « mesure d'instruction»)
- Ne porte aucun jugement d'ordre économique
- Eventuellement, propose une prescription restreinte :
 - Réservé usage hospitalier
 - Prescription initiale hospitalière
 - Nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
 - Valide le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit)
 - Peut proposer une inscription sur une des listes (I, II ou Stupéfiants)

Commission de transparence

À partir du dossier fourni par les industriels et des données disponibles, la Commission de la Transparence détermine :

- le service médical rendu par le médicament
- l'amélioration du service médical rendu ;
- la place dans la stratégie thérapeutique ;
- la population cible : estimation du nombre de patients concernés par les indications thérapeutiques

Comité économique des produits de santé (CEPS)

L'avis de la commission de la transparence est ensuite transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS) qui détermine le prix du médicament et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) qui en fixe le taux de remboursement.

La décision finale d'inscription relève de la compétence du ministre de la Santé et est publiée au Journal officiel

Commission de publicité

- Contrôle la publicité pour les médicaments destinés à l'automédication et aussi aux professionnels de santé
- Vérifie les documents utilisés lors de la visite médicale
- Vérifie l'utilisation des études promotionnelles de ces documents

2.4.2. Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. [5] Pour pouvoir le faire, pour pouvoir assumer une telle responsabilité, il lui est devenu nécessaire d'avoir recours aux méthodes modernes de la gestion de la qualité qui ont conduit aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Le guide est scindé en trois parties :

Partie I présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments cette partie comporte 9 chapitres dont :

- **Chapitre 5** régit la production pharmaceutique, les directives de ce chapitre décrivent les différentes opérations pharmaceutiques, les équipements, les installations, le personnel, la validation, les matières premières et les produits finis.
- **Chapitre 6** régit le contrôle qualité, dans ce chapitre, sont décrites les bonnes pratiques de laboratoire de contrôle de la qualité : la documentation, l'échantillonnage, les contrôles, programme de suivi de la stabilité et le transfert technique des méthodes d'analyse.

Partie II s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières.

Partie III regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires.

2.4.3. Bonnes pratiques du laboratoire (BPL)

Les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires (dénommés "installations d'essai") qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques [11].

2.5. Contexte réglementaire

2.5.1. Pharmacopées

De façon pratique, le contrôle qualité consiste à vérifier la conformité du produit fini et des matières premières qui le composent avec les spécifications définies dans la/les pharmacopée(s) de référence(s). Les pharmacopées sont des ouvrages réglementaires définissant les critères de pureté des matières premières entrant dans la fabrication des médicaments, des produits finis, et ainsi que les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer le contrôle [25]. Leur suivi est indispensable à la fabrication et à la commercialisation des médicaments sur un territoire donné. De plus, il faut respecter les exigences réglementaires du pays où le médicament est exporté.

Ces pharmacopées fournissent des protocoles analytiques appelés monographies à respecter scrupuleusement. Il existe différentes pharmacopées selon les pays. Les plus importantes sont la pharmacopée européenne applicable aux pays de l'Union européenne, la pharmacopée américaine, la pharmacopée japonaise et la pharmacopée chinoise.

2.5.2. Pharmacopée européenne (Ph. Eur)

La Ph. Eur est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. Elle définit aussi les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité [26].

2.5.3. Pharmacopée américaine (USP)

United States Pharmacopeia (USP) est une pharmacopée pour les États-Unis publiée annuellement par la « United States Pharmacopeia » convention, une organisation à but non lucratif qui est propriétaire de la marque et détient les droits d'auteur sur la pharmacopée elle-même. L'USP est publiée dans un volume combiné avec le « National Formulary » (un formulaire) comme l'USP-NF. Les médicaments assujettis aux normes de l'USP comprennent les médicaments pour usage humain (sur ordonnance, en vente libre ou autrement) et les médicaments à usage vétérinaire [27].

2.5.4. Pharmacopée Britannique (BP)

La Pharmacopée Britannique est publiée par le ministre de la Santé du Royaume-Uni ; sur recommandation de la commission des médicaments à usage humain. L'édition actuelle [28] de la pharmacopée britannique comprend six volumes, qui contiennent près de 3000 monographies de substances actives, d'excipients et de préparations pharmaceutiques, ainsi que des chapitres généraux et des spectres de référence.

2.5.5. International Conference on Harmonization (ICH)

L'ICH (ou conférence internationale pour l'harmonisation) est un comité créé à l'initiative de la communauté économique européenne et fonctionnant sous forme de conférences en vue d'harmoniser les exigences en matière d'AMM entre les États-Unis, le Japon et l'Union Européenne. [22,25] Le rôle de l'ICH est de travailler à l'harmonisation des principes de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

Les ICH se déclinent en 4 grandes lignes directives (guidelines) reprenant les thématiques Qualité (guideline Quality (Q)), Sécurité (guideline Safety (S)), Efficacité (guideline Efficacy (E)) et Multidisciplinaires (guideline Multidisciplinary (M)). La ligne directive Qualité (Q) comporte plusieurs lignes de Q1 à Q11 :

L'ICH Q3 : concerne les impuretés, il explique les tests et évaluation des risques dans l'industrie pharmaceutiques.

– L'ICH Q3D : évalue les risques liés aux impuretés élémentaires.

L'ICH Q6 : La présente directive vise à contribuer à la création d'un ensemble unique de spécifications internationales pour les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits pharmaceutiques.

– L'ICH Q6A : (Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits pharmaceutiques) qui vise à contribuer à la création d'un ensemble unique de spécifications internationales pour les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits pharmaceutiques. Elle offre

l'information sur la définition et la justification des critères d'approbation et sur la sélection des méthodes analytiques relativement aux nouvelles substances médicamenteuses d'origine chimique synthétique et aux nouveaux produits pharmaceutiques produits à partir de ces substances qui n'ont pas encore été homologués aux États-Unis, dans l'Union européenne ou au Japon.

L'ICH Q7 : relative aux bonnes pratiques de fabrication

2.5.6. Les normes

Norme : un ensemble de règles techniques qui résultent de l'accord entre parties intéressées afin de spécifier, simplifier, unifier le produit ou service par consensus. Le médicament doit répondre à des critères de qualité dans des domaines très précis : L'identité, la régularité des doses, la libération du PA, la pureté, la stabilité etc [10].

2.5.7. Organisation internationale de normalisation (ISO)

C'est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, dont les 164 membres sont les organismes nationaux de normalisation. Par ses membres, l'organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux [10].

ISO 9001

ISO 9001 définit les critères applicables à un système de management de la qualité. Il s'agit de la seule norme de la famille ISO 9000 à pouvoir être utilisée pour la certification (mais ce n'est pas une obligation). Toute organisation, grande ou petite, quel que soit son domaine d'activité, peut l'utiliser. De ce fait, plus d'un million d'entreprises et organismes dans plus de 170 pays possèdent la certification ISO 9001.

Cette norme repose sur un certain nombre de principes de management de la qualité, notamment une forte orientation client, la motivation et l'engagement de la direction, l'approche processus et l'amélioration continue. Utiliser ISO 9001, c'est se donner l'assurance que les clients obtiennent des produits et services uniformes et de bonne qualité, avec, en retour, de belles retombées commerciales [10].

2.6. Institutions Internationales

2.6.1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est l'institution spécialisée des Nations Unies pour la santé. L'OMS, fondée le 7 avril 1948, a pour but d'amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible. L'OMS est dirigée par les 192 Etats Membres réunis à l'Assemblée mondiale de la Santé. Cette assemblée est composée des délégués représentant les Etats Membres [29].

2.6.2. GMP d'Organisation Mondiale de la Santé

Les GMP d'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (ou Good Manufacturing Practices) sont des normes de qualité définies par OMS.

Le premier projet de texte de l'OMS sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) a été préparé en 1967 par un groupe de consultants à la demande de l'assemblée mondiale de la Santé. Il a ensuite été soumis à l'Assemblée mondiale de la santé sous le titre projet de bonnes pratiques de fabrication dans la fabrication et le contrôle de la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques et a été accepté. Le texte révisé a été examiné par le Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques en 1968 et publié

en annexe à son vingt-deuxième rapport. Le texte a ensuite été reproduit en 1971 dans le supplément de la deuxième édition de La Pharmacopée Internationale.

En 1969, lorsque l'assemblée mondiale de la santé a recommandé la première version du schéma de certification de l'OMS sur la qualité des produits pharmaceutiques transportés dans le commerce international dans la résolution, elle a accepté en même temps le texte des BPF comme partie intégrante du schéma. Les versions révisées du régime de certification et du texte sur les BPF ont été adoptées en 1975[29].

2.6.3. Food and Drug Administration (FDA)

La FDA est l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Créé en 1906, sous la présidence de Théodore Roosevelt, ce service du gouvernement américain, est responsable de la pharmacovigilance, c'est-à-dire des études, du contrôle et de la réglementation des médicaments après leur commercialisation. Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis. [12]

2.7. Institutions européennes

2.7.1. Agence Européenne des Médicaments (EMA)

L'agence européenne des médicaments est une agence de l'Union européenne créée en 1995, elle a pour but d'évaluer, de coordonner et de superviser le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'union européenne [12].

2.8. Institutions nationales

2.8. 1. Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP)

L'agence nationale des produits pharmaceutiques est une autorité administrative indépendante. Elle a été introduite dans la loi 08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi 85-05 relative du 16 février 1985 à la protection et à la promotion de la santé, portant création de l'ANPP. [30] Elle a pour principales missions :

- Enregistrement et homologation des produits pharmaceutiques, et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine ;
- Délivrance des visas pour l'importation des produits pharmaceutiques, et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine ;
- Contrôler la publicité et de veiller à une information médicale fiable relative aux produits pharmaceutiques, et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine.

2.8. 2. Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP)

Le LNCPP a été créé en 1995, il a pour mission le contrôle de la qualité et l'expertise des produits pharmaceutiques qui comprennent les médicaments, les réactifs biologiques, les dispositifs médicaux. Dans le cadre de sa mission générale on peut citer, notamment :

- Etude des dossiers scientifiques et techniques de référence des produits pharmaceutiques soumis à l'enregistrement ;
- Surveillance de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des produits pharmaceutiques commercialisés. [31]

**Exercices d'application et Solutions
de quelques exercices**

1. Exercices d'application

Exercice 1. Identification par spectroscopie infrarouge

Les protocoles d'analyses des médicaments sont souvent dédiés à une famille précise de matériaux, et parfois d'autres méthodes d'analyses sont utilisées en préambule des techniques séparatives comme la spectroscopie infrarouge (IR) pour préciser la famille chimique de l'échantillon, afin de pouvoir adapter le mieux possible le protocole analytique. Afin de connaître le principe actif d'un médicament, ses spectres IR de Référence (SCR) et de médicament examiné sont effectués. Les figures 1 et 2 donnent ces spectres IR.

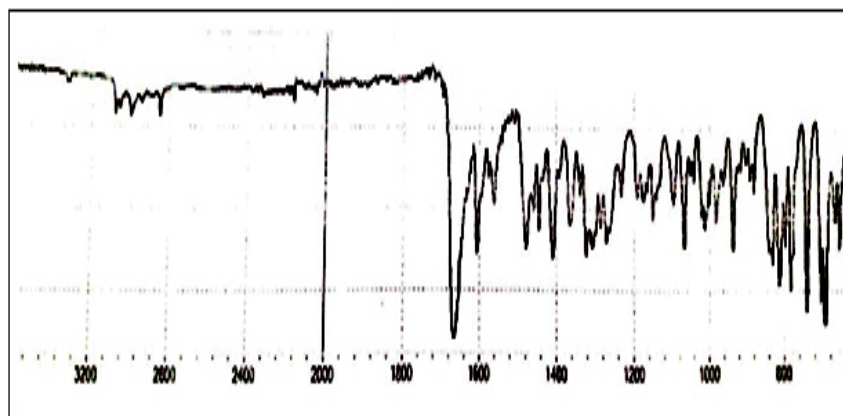


Figure 1 : Spectre infrarouge(IR) du Référence (SCR).

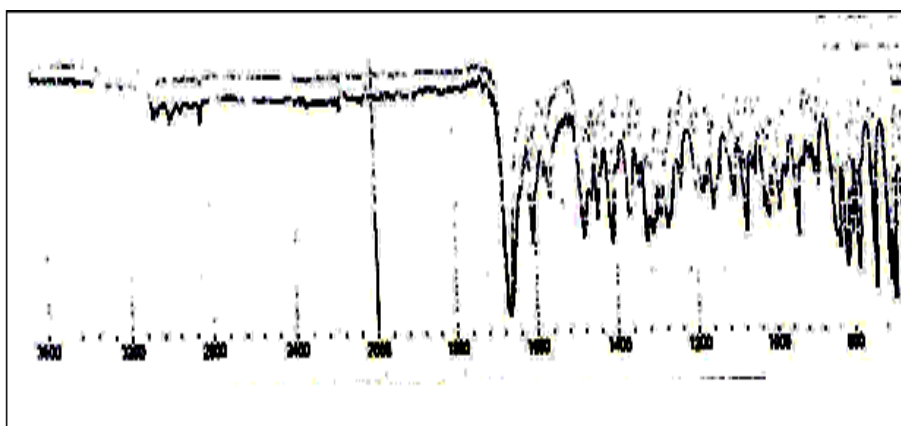
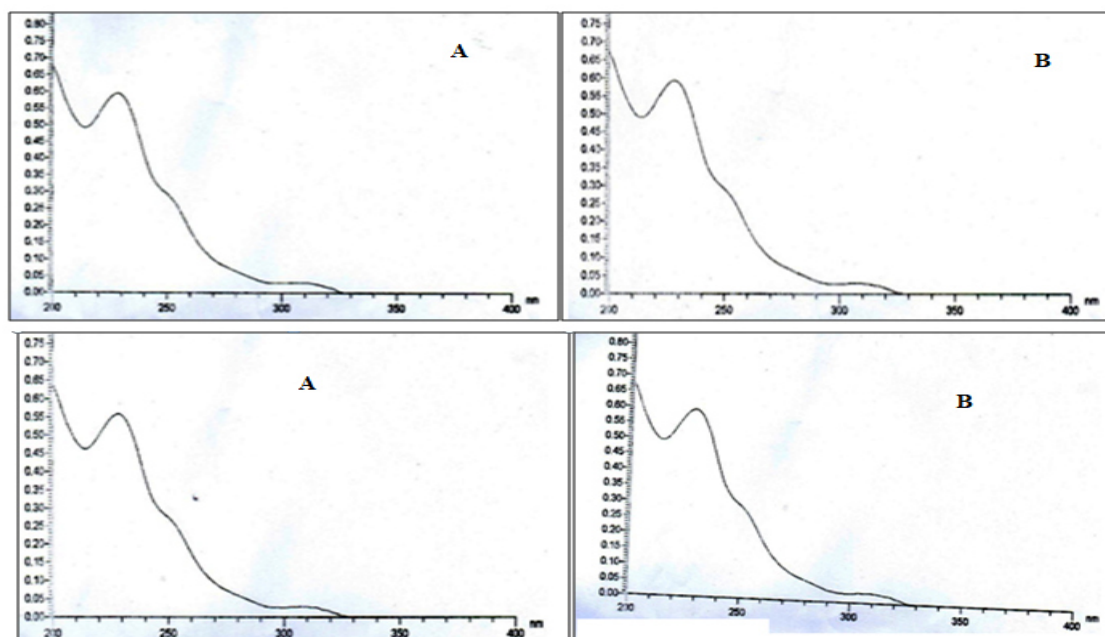


Figure 2 : Superposition des spectres IR de Référence (SCR) et du médicament examiné.

- 1) Quelle est le protocole expérimental utilisé pour cette identification.
- 2) Identifier les groupes caractéristiques et les fonctions de médicament.
- 3) Les nombres d'ondes et la forme des signaux dans la figure 2 sont-ils différents ? Expliquer pourquoi.
- 4) Quelle interprétation en tirer ?

Exercice 2. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible

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. On donne ci-dessous des spectres d'absorption d'une solution témoin (A) d'un médicament ainsi des Spectres d'absorbance d'une solution d'un lot N°111(B).



On prépare plusieurs solutions de médicament, et le tableau suivant donne la densité optique (DO) correspondante pour chacune de ces solutions.

Tableau 1 : les DO obtenues pour le test de dosage.

Echantillon	DO	DO Moyenne
Témoin	0.596	
(Standard)	0.594	0.594
	0.592	
Essai	0.559	
(Lot N° 111)	0.558	0.558
	0.558	

- 1- A quelle longueur d'onde faut-il régler le spectrophotomètre pour mesurer l'absorbance d'une solution de médicament? Justifier.
- 2- Conclure si ces comprimés contrôlés contiennent du principe actif.
- 3- Est-il respecté la norme ?

Exercice 3. Identification de principe actif d'un médicament par CCM

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique d'analyse utilisée en chimie pour vérifier la pureté d'une espèce chimique ou confirmer une hypothèse sur sa composition.

On a réalisé une analyse qualitative d'un médicament générique de Prazépam (lot N°111) par chromatographie sur couche mince. Le chromatogramme obtenu est représenté ci-après, STD : témoin.

- 1) Donner un aperçu sur le Prazépam.
- 2) Rappeler le principe de la chromatographie et décrire les modes opérations à réaliser pour obtenir tel chromatogramme.
- 3) Que peut-on dire de la composition de ce médicament ?

- 4) Déterminer alors le rapport frontal des constituants mis en évidence dans ce médicament.
- 5) Un autre mélange contient des lots de ce médicament (lots N°111, 112, 113, 114). Pour un déplacement d'éluant, depuis la ligne de dépôt, égal à 5,0 cm, représenter le chromatogramme obtenu avec le même éluant et une plaque identique.

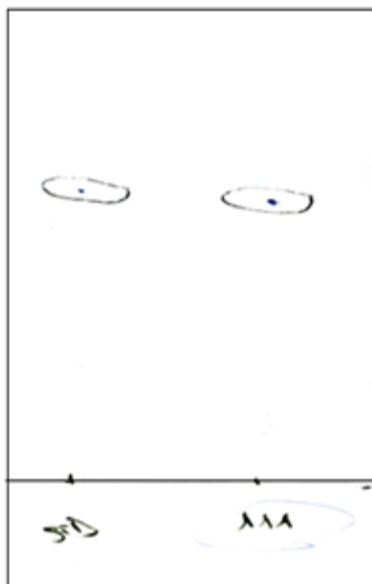


Figure 1. Chromatogramme obtenu par CCM

Exercice 4. Dosage d'un antibiotique par HPLC

Les résultats de dosage par HPLC d'un antibiotique (type de macrolide) dans les standards et les comprimés de 500mg sont regroupés et illustrés dans les tableaux et les figures suivants :

Tableau 1. Résultats d'injection de dosages standards

	Temps de rétention	Aires	Taille facteur	Résolution (USP)	Nombre de plateaux théorique
standard 1	9.421	1341885	2.970	--	5007
standard 2	9.432	1269551	2.724	16.274	5083

Tableau 2. Résultats d'injection de dosage d'essais

	Temps de rétention	Aires	Taille facteur	Résolution (USP)	Nombre de plateaux théorique
Essai début					
1	9.442	1315803	2.763	--	5059
2	12.710	1540	1.476	7.212	18355
Essai milieu					
1	9.457	1344540	2.667	--	5024
2	12.615	11121	0.946	5.153	5315
Essai fin					

1	9.464	1309985	2.750	--	5100
2	12.646	8328	0.856	5.095	4949

- 1) Quel est l'intérêt de cette expérience ?
- 2) Citer les conditions chromatographiques de ce dosage selon la Ph. Eur.
- 3) Comment préparer les solutions de dosage, solution de référence, solution test et de même la phase mobile ?
- 4) Quelle est la conclusion possible concernant la qualité de ce médicament ?

Exercice 5. Essais de pharmaco-technique

Les différents essais de pharmaco-technique sont réalisés dans le but de contrôler et corriger/optimiser les paramètres de fabrication des formes pharmaceutiques. Parmi ces contrôles pharmaco-techniques on trouve : caractère, masse moyenne, uniformité de masse.

- 6) Que signifie le test de caractère ?
- 7) Quelle est la différence entre les tests masse moyenne et uniformité de masse ?
- 8) Y a-t-il une différence de principe entre les deux tests ?
- 9) Quels sont les modes opératoires de ces tests ?
- 10) Citer les critères d'acceptation du test d'uniformité de masse selon la pharmacopée européenne (Comprimés non enrobés).

Exercice 6. Uniformité de masse et Masse moyenne

Dans une entreprise pharmaceutique, un test de Masse moyenne a été effectué sur des 20 comprimés des 2 lots différents d'un antibiotique de type bêta-lactamine. Les résultats sont montrés dans le tableau suivant :

Tableau 1: La masse moyenne des comprimés.

N° de lot	Masse moyenne (g)	Ecartes limites calculés par rapport à $\pm 5\%$ de la masse moyenne (g)	Conformité
25	1.952	[1.8544 – 2.0496]	
26	1.935	[1.8383 – 2.0319]	

- 1- Discuter ces résultats selon les normes de la Pharmacopée Européenne.

Un autre test d'uniformité de masse a été réalisé sur les même 20 comprimés, et les résultats sont rapportés dans les tableaux suivants :

Tableau 3: Les normes d'évaluation du test d'uniformité de masse des comprimés.

N° de lot	Masse moyenne (g)	Ecartes limites calculés par rapport à $\pm 5\%$ de la masse moyenne (g)	Ecartes limites calculés par rapport à $\pm 10\%$ de la masse moyenne (g)	Conformité
25		[1.8544 – 2.0496]	[1.7568 – 2.1472]	
26		[1.8383 – 2.0319]	[1.7416 – 2.1286]	

Tableau 2: Les masses individuelles des comprimés .

Comprimé	Masse individuelle (g)	Masse individuelle (g)
	Lot N° 25	Lot N° 26
1	1.926	1.932
2	1.963	1.928
3	1.955	1.946
4	1.960	1.956
5	1.962	1.931
6	1.942	1.943
7	1.950	1.924
8	1.958	1.923
9	1.965	1.938
10	1.962	1.941
11	1.951	1.941
12	1.936	1.924
13	1.945	1.923
14	1.958	1.939
15	1.949	1.937
16	1.954	1.937
17	1.946	1.945
18	1.943	1.930
19	1.953	1.934
20	1.964	1.931
Moyenne		
Minimum		
Maximum		

- 1- Compléter les tableaux.
- 2- Discuter ces résultats.
- 3- Que peut-on en conclure ?

Exercice 7. *Test de sécabilité / test de friabilité / Test de dureté*

La figure suivante représente un test listé parmi les essais de contrôle pharmco-technique des comprimés.



- 1- Déduire le nom de ce test et expliquer comment le réaliser?
- 2- Indiquer les critères d'acceptation de ce test.
- 3- Citer les autres tests mécaniques des comprimés ?
- 4- Quel est le mode opératoire du test de friabilité?

Un essai de ce test de friabilité a été réalisé sur un comprimé et résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Résultat du test de friabilité

P ₁ (mg)	P ₂ (mg)	Friabilité (%)	fiabilité (%) Ph. Eur.
6,797	6,784	0,192	< 01

5- Discuter résultats du tableau.

Un autre test a été effectué sur 10 comprimés prélevés au hasard un comprimé et résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Résultats de la dureté

Nombre de CP	la dureté (K Pa)
01	10,43
02	10,39
03	10,45
04	10,35
05	10,51
06	10,41
07	10,29
08	10,50
09	10,46
10	10,28
La moyenne de la dureté (K Pa)	10,4

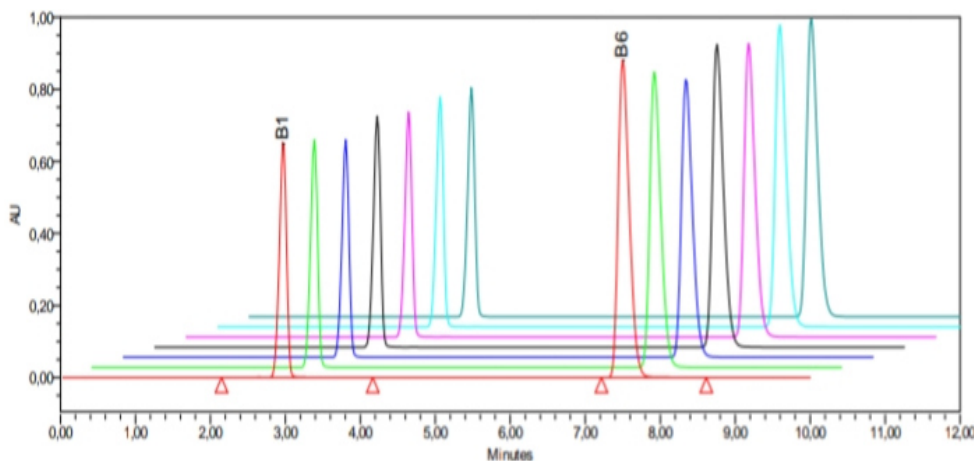
6- Quel est le mode opératoire de ce test ?

7- Discuter résultats du tableau, sachons que les normes exigées sont dans l'intervalle (6 –12).

Exercice 8. Test de dissolution

Pour réaliser le test de dissolution d'un médicament contient vitamine B1 et vitamine B6, on a utilisé l'appareil d'HPLC. On donne ci-dessous les chromatogrammes obtenus des solutions testés.

- 1- Donner les conditions chromatographiques utilisés dans ce dosage.
- 2- Décrire le mode opératoire de cette expérience.
- 3- D'après cette figure, combien de comprimés ont été testés ?
- 4- Calculer le pourcentage X(%) dissout en principe actif.
- 5- sont-ils conforme aux normes.

**Figure 1** : Résultats d'analyses des échantillons du test de dissolution.

Exercice 9. Test de dessiccation (taux de l'humidité)

La teneur en humidité a des conséquences sur l'aptitude au traitement, la durée de conservation, la fonctionnalité et la qualité d'un produit. Il est donc impératif de déterminer ce paramètre avec précision pour garantir la qualité des produits dans de nombreux secteurs, notamment pharmaceutique et chimique.

- 1- C'est quoi le test de dessiccation d'un médicament?
- 2- Quelles sont les deux méthodes principales de dessiccation ?
- 3- Comment calculer la perte à la dessiccation ?
- 4- Comment obtenir des déterminations de teneurs en humidité (Mode opératoire).
- 5- Expliquer comment déterminer de la teneur en eau par la méthode de Karl Fischer.

Le tableau suivant contient le résultat de taux d'humidité (TH) d'un médicament:

Tableau 1 : Résultat du test de dessiccation

P ₁ (mg)	P ₂ (mg)	TH (%)	TH (%) selon la pharmacopée européenne
10052	9826	(2- 3)

- 6- Compléter le tableau et interpréter commenter ces résultats.

Exercice 10. Test de délitement (désagrégation, désintégration)

Dans le but de contrôler la qualité d'un médicament, un essai a été exigé afin de déterminer le temps de désintégration des comprimés dans un milieu liquide sous agitation.

- 6- Quel est le nome de ce test et comment l'effectuer correctement ?

Ce test 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:

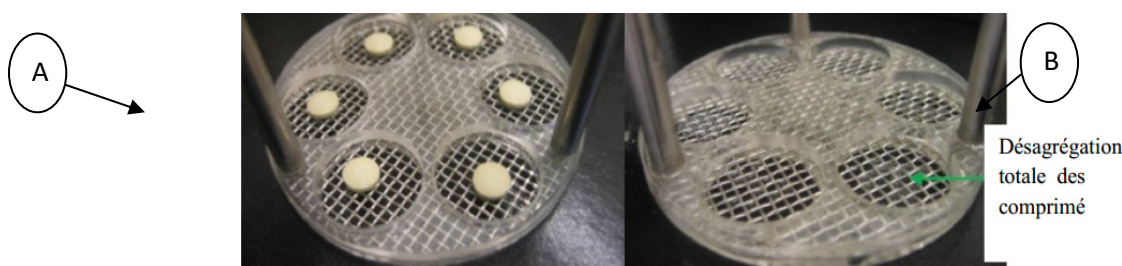


Figure 1 : Résultats du test de désagrégation.

Le temps de désagrégation des lots contrôlés est de 7 min, sachons que le temps de la désagrégation de ces CPs selon la pharmacopée européenne est (<15min).

- 1- interpréter les résultats obtenus.

Exercice 11. Cendres sulfuriques

- 1- Quelles sont les méthodes physiques, les méthodes chimiques et les méthodes physicochimiques utilisées dans les essais de pharmaco-technique?
- 2- Que signifie le test de fitness de la dispersion ?

Parmi ces méthodes on trouve le test de cendres sulfuriques (Cs). Ce test a été réalisé sur des comprimés d'un médicament et les résultats sont montrés dans le tableau suivant :

Tableau 1. Résultat de cendres sulfuriques (rechercher des composés minéraux).

	P _f (g)	P _v (g)	P _e (g)	Cs%	Conformité
Cs	28.6560	28.6558	1.0011		

- 1- Quel est le mode opératoire de ce test ?
- 2- Discuter résultats du tableau, sachons que les normes exigées sont $\leq 0.1\%$.

2. Solutions de quelques exercices

Exercice 1. Identification par spectroscopie infrarouge

1-Protocole expérimental:

Afin d'effectuer une étude par spectrophotométrie infrarouge à transformée fourrier FTIR qui vise l'identification des groupes caractéristiques de l'échantillon du poudre d'un principe actif de médicament, le protocole expérimental utilisé est :

A-Préparation d'une pastille de KBr:

1. Peser en utilisant une balance électronique et une coupelle ou un verre de montre une masse de 200 mg de sel KBr préalablement broyés dans un mortier et déshydraté avec une masse de 1mg de l'échantillon à analyser (finement broyé également).
2. Mélanger le solide à analyser (principe actif de médicament) avec le sel KBr afin d'obtenir une poudre homogénéisée.
3. à l'aide d'un moule à pastiller et d'une presse, la poudre est soumise à une pression d'environ 10 tonnes pendant quelques dizaines de secondes. Sous l'effet de la pression, on obtient une pastille homogène et translucide que l'on pourra analyser directement.

B- Après la préparation de la pastille on la place dans l'appareil IR, à la fin de mesure, le spectre infrarouge de l'échantillon à analyser est enregistré et le résultat obtenu doit être exploité.

2-Groupes caractéristiques et les fonctions de médicament

Liaison	C-C	C=C	C-Cl	C=C _{Ar}	C=N	=N-	C=O
Nombre d'onde cm ⁻¹	1000- 1250	1625- 1685	700- 800	1450- 1600	1600- 1680	2120- 2260	1650- 1730

3- Forme des signaux

Les nombres d'ondes et la forme des signaux dans la figure 2 sont les mêmes, car ils sont de même produit.

4- Interprétation

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

Exercice 2. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible

1- Longueur d'onde

Il faut régler le spectrophotomètre à $\lambda = 229$ nm.

La densité optique de la solution témoin et des solutions testées est au maximum d'absorbance à $\lambda = 229$ nm.

2- Conclusion

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). Donc, ces comprimés contrôlés contiennent du principe actif.

Après l'application des calculs nécessaires, les teneurs en principe actif dans les comprimés testés doit être déterminé.

3- La norme

Tout d'abord, il faut calculer la teneur moyenne en principe actif par comprimé et doit ensuite faire référer ensuite aux normes de la monographie interne de la société pour conclut que les teneurs moyenne sont conformes.

Exercice 3. *Identification de principe actif d'un médicament par CCM*

2- Principe de la chromatographie

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. Mode opération

❖ Plaques

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

Prétraitement des plaquées. 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- Composition de médicament

D'après les résultats obtenus, les taches du lot N 111 et des standards détectés sous la lampe UV, prenants presque la même position. Donc, on peut dire que la composition de ce médicament contient le prazépam.

4- Rapport frontal

Le calcul de Rf est fait selon la formule suivante :

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

Exercice 4. Dosage d'un antibiotique par HPLC

1- L'intérêt de l'expérience

L'HPLC est une technique chromatographique utilisée afin d'identifier, de quantifier, de séparer et de purifier les composés individuels présents dans un mélange. Donc, l'intérêt de cette expérience est de confirmer la pureté de ce médicament.

2- Les conditions chromatographiques selon la Ph. Eur.

Condition chromatographique

- Colonne : colonne Asahipak ODP-50 E. , Taille : l=0,25m , Ø= 4,6mm (5µm).
- Débit : 1,0ml par minute.
- Détection : 210nm.
- Volume d'injection : 10 µl.
- Temps de rétention : azytromycine= environ 10min

4- Conclusion

Après les différents tests des standards et les essais de médicament, toutes les valeurs doivent comparer avec les intervalles des spécifications, pour dire que, ce médicament répond (ou non) aux normes décrites dans la pharmacopée européenne.

Exercice 5. Essais de pharmaco-technique

1- Caractère

Tout contrôle de produit fini devrait débiter par une reconnaissance du produit, c'est-à-dire par l'observation de ses caractères organoleptique, il s'agit d'une première approche qui peut être très pertinente en cas d'erreur de produit ou d'anomalie grossière. Le contrôle organoleptique est un examen macroscopique concernant essentiellement l'aspect et la couleur.

2- La différence entre les tests masse moyenne et uniformité de masse

Masse moyenne

L'essai de poids est décrit dans les pharmacopées comme le contrôle de qualité à effectuer sur la plupart des formes pharmaceutiques. En générale, le calcul de la masse moyenne consiste à vérifier le poids moyen d'un échantillon.

Uniformité de masse

Le test d'uniformité de masse concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les comprimés. Il permet d'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque comprimé), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif pour l'ensemble des comprimés du même lot.

5- Critères d'acceptation

Tableau 1: Les exigences du test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne.

Forme pharmaceutique	Masse moyenne (Mm) [mg]	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne [%]
Comprimés non enrobés	$Mm \leq 80$	10
	$80 < Mm < 250$	7,5
	$Mm \geq 250$	5

Exercice 6. Uniformité de masse et Masse moyenne

1- Discussion

D'après le tableau précédent, la masse moyenne des comprimés des 2 lots se trouvent dans l'intervalle exigé [1.805g – 1.995g]. Donc les résultats sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne.

2- Tableau.

Comprimé	Masse individuelle (g)	
	Lot N° 25	Lot N° 26
Moyenne	1.952	1.935
Minimum	1.926	1.923
Maximum	1.965	1.956

3- Discussion des résultats

A partir des résultats, les masses individuelles des 20 comprimés du lot N°25 et du lot N°26 varient respectivement de 1.926g à 1.965g et de 1.923g à 1.956g, leurs masses moyennes respectives sont de 1.952g et 1.935g. Donc qu'aucun des comprimés contrôlés ne s'écarte $\pm 5\%$ et $\pm 10\%$ de la masse moyenne.

4- Conclusion

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

Exercice 3. Test de sécabilité/ test de friabilité/ test de dureté

1-Test de sécabilité

Ce test à réaliser pour chaque 05 lots selon la Ph. Eur. Il comprend de prendre au hasard 30 comprimés les fractionnés en deux tout en gardant une fraction de chaque comprimés et en jetant la ou les fractions, et puis calculer le masse moyenne de 30 fractions.

2-Critères d'acceptation

Les comprimés satisfont à l'essai si par plus deux fraction est en dehors de l'intervalle 85 à 115% de la masse. Les comprimés ne satisfont pas au test de sécabilité si une fraction est en dehors de l'intervalle de 75 à 125% de la masse moyenne.

3-Les autres tests mécaniques des comprimés

Les tests mécaniques des comprimés sont :

- 1) Sécabilité
 - 2) Dureté ou résistance à la rupture
 - 3) Friabilité
 - 4) Uniformité de masse
 - 5) Uniformité de teneur
- 2- Quel est le mode opératoire?

3-Mode opératoire du test de friabilité

- 1) On pèse une quantité de 13 CP, qui note (P1).
- 2) On met les CP dans le tambour pendant 4 min à une vitesse de 25 tours/min c'est-à-dire 100 tours/4 min
- 3) Après la fin de temps, on élimine les poussières libres.

- 4) On pèse la deuxième fois la quantité des CP, qui note (P2).
- 5) On utilise la formule suivante pour trouver la valeur de la friabilité :

$$F\% = (P1 - P2 / P1) \cdot 100$$

4- Discussion des résultats

A partir du résultat, les comprimés contrôlés présentent une perte de masse égale à 0,192. En se basant sur la pharmacopée européenne, les pertes sont inférieures à 1%. Donc le résultat est conforme aux normes.

5- Mode opératoire (Test de dureté)

- 1) A l'aide d'un appareil de Duromètre, on mesure le diamètre et la dureté de 10 CP.
- 2) on élimine tout débris de Cp entre les mâchoires de l'appareil avant chaque nouvelle détermination le diamètre est constant dans les 10 CP.

6- Discussion

D'après le résultat du contrôle, toutes les valeurs qui sont dans le tableau de la dureté sont dans l'intervalle (6 –12). La Dureté est conforme à la norme décrite par le dossier de contrôle de qualité pharmaceutique.

Exercice 8. Test de dissolution

1- Condition chromatographique :

- ✓ Longueur d'onde : 280 nm
- ✓ Nature de la colonne : C18 (250nm ; 4,6mm ; 5µm)
- ✓ Débit : 1 ml/min
- ✓ Température de la colonne : 30 °C
- ✓ Volume injecté : 20 µl

2- Mode opératoire

Préparation de l'étalon :

- Faire dissoudre 27,77 mg de vitamine B1 et 27,77 mg de vitamine B6 dans une fiole ambrée de 100 ml.
- Compléter par l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

Préparation de la phase mobile :

- Préparer une solution de 15 ml de Triéthylamine dans un 1 litre d'eau distillée.
- Ajuster le Ph à 2.7 avec l'acide sulfurique à l'aide d'un pH mètre.

Préparation des échantillons :

- On Pèse individuellement 06 comprimés et établir leur poids moyen
- Dans chaque vase rempli avec 900 ml de milieu de dissolution chauffé préalablement à 37 °C + ou – 0,5 °C
- On Introduit un comprimé de médicament après 45 minutes d'agitation,
- On Prélève dans chaque vase 10 ml et filtrer à travers des filtres de 45µl puis les met dans l'appareil de l'HPLC.

3- Nombre de comprimés

- 06 comprimés ont été testés individuellement.

4-Calcul de pourcentage X(%)

Le calcul du pourcentage X(%) dissout en PA est donné par la formule suivante :

$$X (\%) = (A_{ech}/A_{et}) \cdot (P_{et}/P_{ech}) \cdot (P_{moy} / D) \cdot 100$$

Application numérique :

Tableau 1 : Résultats d'analyse de l'échantillon du test de dissolution B1

échantillon	01	02	03	04	05	06
A_{ech}	4393068	4193741	3973437	4270895	4144736	4254972
A_{et}	4222937	4222937	4222937	4222937	4222937	4222937
X %	103,99	99,28	94,06	101,107	98,12	100,73

$$P_{et} = 0,2777 / P_{ech} = 0,57777778 / P_{moy} = 520 / D = 250$$

Tableau 2 : Résultats d'analyse de l'échantillon du test de dissolution B6

échantillon	01	02	03	04	05	06
A_{ech}	9132716	8425767	7894877	8654516	8331927	8541242
A_{et}	8521045	8521045	8521045	8521045	8521045	8521045
X %	107,14	98,85	92,63	101,54	97,75	100,24

$$P_{et} = 0,2777 / P_{ech} = 0,57777778 / P_{moy} = 520 / D = 250$$

5- Conformité aux normes

Toutes les valeurs doivent comparer avec les intervalles des spécifications, pour dire que, ce médicament répond (ou non) aux normes décrites dans le dossier de contrôle de qualité du laboratoire de la société.

Exercice 9. Test de dessiccation (taux de l'humidité)

1-Test de dessiccation :

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, le taux d'humidité des grains lubrifiés, c'est-à-dire la qualité d'eau qui se trouve dans les grains lubrifiés après granulation par voie humide : si elle trop élevée l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le comprimé collera à la matrice (grippage) et aux poinçons (collage). Si elle trop faible : la cohésion des comprimés sera insuffisante, ils seront plus friables et se cliveront facilement.

2- Méthodes principales de dessiccation

La procédure de dessiccation se fait de deux manières : la dessiccation à froid sous vide et la dessiccation à chaud. Le séchage, généralement par exposition à un air sec, est un cas particulier de dessiccation. On opère souvent par transfert de l'humidité sur un composé hydrophile (le dessiccant), par exemple l'acide sulfurique pour absorber l'humidité atmosphérique en laboratoire de chimie. La dessiccation à froid sous vide quant à elle, utilise la propriété d'évaporation de l'eau.

4- Mode opératoire

Avant la pesée et après la mise en marche de l'analyseur d'humidité il faut compter au moins une demi-heure avant de déterminer l'analyse.

- On Vérifie que le local est propre et que l'analyseur est fonctionne de le dessiccateur.
- On pèse 10 g du grain lubrifié.

- La perte d'humidité finale est affichée après 15min.
- La température est 105 °C.
- On trouve la valeur du taux d'humidité à partir de la formule suivante :
- La perte à la dessiccation est calculée selon la formule suivante :

$$TH (\%) = (P1 - P2 / P1). 100$$

6- Interprétation des résultats

Selon les spécifications décrites dans la monographie de la pharmacopée européenne, le résultat du taux d'humidité obtenu est 2,25 %, il appartient à l'intervalle de confiance (2- 3) %, ce qui veut dire que le produit est conforme selon la norme européenne.

Exercice 10. Test de délitement (désagrégation, désintégration)

1-Mode opératoire (Test de désagrégation)

- Prélever 6 CPs.
- Placer chacun dans leur panier qui observe un mouvement vertical, alternatif et sont immergés dans une cuve contenant 1 litre d'eau distillée portée à 37 °C.
- Garder la machine en marche.
- Après quelques minutes, on observe l'absence du résidu (CP).

2-interprétation des résultats obtenus

Cette image nous montre qu'à la fin du test, les comprimés se désagrégation totalement dans temps de 7 min. Donc, avant la fin des 15 minutes, on ne retrouve plus des résidus de comprimé sur la grille de l'appareil. On conclusion, en se référant aux normes de la pharmacopée européenne, on peut dire que ce produit est conforme à la norme du test de désagrégation.

Exercice 11. Cendres sulfuriques

1- Essais pharmaco-technique

- Méthodes physiques : Point de fusion, Microscope, Caractères....
- Méthodes chimiques : Solubilité, Perte a la dessiccation, Cendres sulfuriques, Indice d'acide, Métaux lourds...
- Méthodes physicochimiques : pH mètre, Spectrophotomètre d'absorption dans UV/Visible, Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)...

2- Fitness de la dispersion :

La dispersion est la capacité d'une substance à se dissoudre dans une autre substance pour former un mélange homogène.

Principe : La dispersion des comprimés en milieu liquide est un procédé largement utilisé dans les industries pharmaceutiques. Il s'agit de disperser rapidement et de façon homogène des comprimés dans un liquide où la qualité de la dispersion va définir la qualité du produit final.

3- Mode opératoire (Cendres sulfuriques)

Un creuset a été séché dans un four à cendre à $600 \pm 50^\circ\text{C}$ pendant 30min, après le refroidissement dans un dessiccateur sur du pentoxyde de diphosphore, le creuset a été pesé, ensuite, 1g de médicament a été introduit dans le creuset tare et pesé. Le médicament a été humecté par 1ml d'acide sulfurique et chauffé doucement à une température aussi faible que possible, jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon. Après refroidissement, humecté le résidu avec 1ml d'acide sulfurique. Chauffé doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de

dégagement de fumées blanches, puis calciné à 600 ± 50 °C jusqu'à incinération complète du résidu.

Il faut voir à ce qu'il n'y ait aucune émission de flammes lors du procédé, refroidi le creuset dans un dessiccateur sur du pentoxyde de diphosphore, puis pesé à nouveau et calculé le pourcentage de résidu.

4- Discussion des résultats

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

$$Cs(\%) = \frac{Pf - Pv}{Pe} \times 100$$

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

Cs: Pourcentage des cendres sulfuriques.

Pv: Poids vide du creuset (g).

Pf: Poids final du creuset (g).

Pe: Prise d'essai (g).

Norme : Cendres sulfuriques au maximum 0.1%.

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.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] O.I. Sidibe, Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans sept régions administratives du mali et le district de Bamako : opérationnalisation des Kits Minilabs, Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Bamako, 2011.
- [2] M. Bourouba, F.Z Remache, Etude comparative de la qualité pharmaceutique d'un médicament générique et de son princeps suivie par une étude de pharmacovigilance : cas du Diaphag® 80 mg, Mémoire de Master, Université d'Annaba, 2019.
- [3] A. Chellakh, Formulation et détermination de qualité d'un produit pharmaceutique par une méthode d'analyse, Mémoire de Master, Université de M'sila, 2018.
- [4] A. Ghellab, M. Berkani, Contrôle qualité physico-chimique de « Salbutamol Sidal® 2mg/5ml » sirop produit par du Groupe SAIDAL-2-Constantine, Mémoire de Master, Université de Guelma, 2022.
- [5] Z. Rayene, Contrôle de qualité des comprimés de Coparalgan® et de Codoliprane® (400mg/ 20 mg), Mémoire de Master, Université d'Annaba, 2018.
- [6] S. Abbou, Etude de Stabilité et Contrôle Qualité sur «AUGMENTIN PPSB 60 mL», Mémoire de Master, Université de Bejaia, 2016.
- [7] M. A. Tembely, Contrôle qualité des médicaments produits au Mali, Thèse de doctorat en Pharmacie, Université de Bamako, 2021.
- [8] A. Brahimi, M. Hamel, Aspect organisationnel d'un laboratoire de contrôle qualité valide pour la sous-traitance, Thèse de doctorat en Pharmacie, Université de Tlemcen, 2018.
- [9] P. Mwamba Tshilumba, étude de la falsification de médicaments et mise au point de méthodes analytiques pour détecter les antibiotiques de qualité inférieure, Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, Université de Lubumbashi, 2021.
- [10] H. Mesrane, O. Terrai, Production et Contrôle qualité d'une forme sèche, comprimé générique antidiabétique « Glimépiride 2mg », Mémoire de Master, Université Constantine 1, 2020.
- [11] A. Mameri, H. Sekhane, Techniques d'analyse et contrôle qualité microbiologique et physico-chimique d'un produit pharmaceutique, Mémoire de Master, Université de Constantine 1, 2017.
- [12] H. Ragued, A. Guerch, Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication thèse, Thèse de doctorat en Pharmacie, Université de Blida, 2019.
- [13] S. Olsson, Sécabilité des comprimés et impact sur l'uniformité de Masse, Master en Pharmacie, L'Université de Genève, 2013.
- [14] ISO 17025, Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais, 2017. (ISO/IEC 17025:2017, Version corrigée 2018-03. Réf. n° EN ISO/IEC 17025:2017 F.).
- [15] C. De Bleye, Surface-enhanced Raman scattering on small molecules: Investigation of quantitative performances. Thèse de Docteur doctorat, Université de Liège, 2017.
- [16] M. Feinberg, B. Boulanger, W. Dewe, P. Hubert, New advances in method validation and measurement uncertainty aimed at improving the quality of chemical data, Anal. Bioanal. Chem. 380 (2004) 502.

- [17] S. Belouafa, F. Habti, S. Benhar, B., Belafkih S. Tayane, S. Hamdouch,. Statistical tools and approaches to validate analytical methods: methodology and practical examples. International Journal of Metrology and Quality Engineering, 8 (2017) 1-10.
- [18] A. Bouadibi, Etude Critique des Différentes Approches de Validation des Méthodes Analytiques, Thèse de doctorat en Pharmacie, Université de Liège, 2014
- [19] P. Hubert, J. Nguyen-Huu, B. Boulanger, E. Chapuzet, N. Cohen, P.A. Compagnon et al., Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures A SFSTP proposal–Part III, J. Pharm. Biomed. Anal. 45 (2007) 82–96.
- [20] ICH, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1), 2005. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf
- [21] M. Raynaud, Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales, Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Limoges, 2011.
- [22] Anne-Claire Girre. La gestion qualité des matières premières à usage pharmaceutique sur un site de production. Sciences du Vivant. 2020.
- [23] ISO 9000 (fr), Systemes de management de la qualite — Principes essentiels et vocabulaire, 2015. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>
- [24] N. Tchenar, dossier d'AMM : Autorisation de Mise sur le Marché, cours de pharmacie industrielle, Université Oran 1, 2022.
- [25] M. Yabre, Méthodes d'analyses innovantes et peu polluantes pour le contrôle qualité des médicaments essentiels : application aux antipaludiques, Thèse de doctorat, Université de Bordeaux, 2020.
- [26] Pharmacopée Européenne, 8^{ème} Edition, Version électronique (CD-ROM), 2014.
- [27] Pharmacopée Américaine (USP), 27^{ème} Edition, 2009.
- [28] Pharmacopée Britannique (BP), 7^{ème} Edition, Version électronique (CD-ROM), 2013.
- [29] Organisation Mondiale de la Santé, Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits, Genève, 2000.
- [30] K. Mansouri, Agence nationale des produits pharmaceutiques, <https://www.miph.gov.dz/fr/wp-content/uploads/2021/12/02-Mansouri-ESSAI.pdf>
- [31] Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques, 2020, <https://www.sg-software.dz/Articles/LNCP---Le-Laboratoire-National-De-Contr%C3%B4le-Des-Produits-Pharmaceutiques>