

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أمحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences - Département de Chimie

Domaine : Science de la matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Analytique

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Présenté et soutenu par

SOUALMI Oussama et BENCHAMED Mohamed Ali

Le 15 Septembre 2021

Thème

**Contrôle de qualité des médicaments.
Cas de FUMACUR® et SAIFEN® à l'unité Sidal**

Devant le jury :

Mr. BOUZID Mohamed	Maître de conférences A/ FS-UMBB	Président
Mme. BOUDIEB Naima	Maître de conférences B/ FS-UMBB	Examinatrice
Mme. CHIKHI Sabah	Maitre de Conférences B/ FS-UMBB	Promotrice

Remerciements

Louange à ALLAH le tout puissant, de nous avoir ouvert les portes du savoir et de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener à terme le présent travail.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements et témoigner notre profonde gratitude à tous ceux qui ont contribué à l'accomplissement de ce projet.

Nous remercions infiniment :

Notre promotrice, M^{me} S. CHIKHI, Maitre de Conférences à l'UMBB nous lui exprimons toute notre gratitude pour son encadrement de qualité et de nous avoir accordé sa confiance.

Merci d'être disponible, d'avoir été à notre écoute et de nous avoir guidé tout en nous laissant libre dans nos choix. Nous lui adressons nos plus vifs remerciements pour son aide, sa gentillesse au quotidien, tous ses encouragements et son soutien dans les moments difficiles.

M^{me} CHKOUFI, Chef de Département à SAIDAL de nous avoir donné l'opportunité d'effectuer ce stage, pour sa coopération et son encouragement continu.

Nous vifs remerciements à Mr M. BOUZID, Maitre de Conférences à l'UMBB, qui nous fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire, nous tenons à lui exprimer notre profonde et respectueuse gratitude.

Nous sommes très honorés de la participation à ce jury de M^{me} N. BOUDIEB, Maitre de Conférences à l'UMBB, nous la remercions vivement d'avoir accepté d'examiner ce mémoire

A tous ceux qui m'ont aidé de prêt ou de loin, à l'élaboration de ce modeste travail, et tous les enseignants du département de chimie, à qui je dois beaucoup.

Merci à tous et à toutes.

Dédicaces

*A la mémoire de **mon père***

Tu m'as toujours poussé et motivé dans mes études. Tu n'as pu être témoin de ce moment inoubliable de ma vie. Ce travail est le fruit des années de sacrifices et de privations. Ce sera pour toi un jour particulier, car l'arbre que tu as planté depuis tant d'années va enfin porter ces fruits. De la part d'un fils qui a toujours prié pour le salut de ton âme, puisse dieu, le tout puissant, t'avoir en sa sainte miséricorde. Sache papa que je t'aime. Que ton âme repose en paix.

*A **ma mère**, qui a toujours été dévoués pour que je puisse réaliser mes travaux de recherche dans les meilleures conditions et soutenir mon mémoire de Master, fruit de son éducation et de son long parcours avec sa fierté depuis ma naissance. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserve et t'accorde santé, longue vie et bonheur.*

***Mes frère et sœurs** pour leurs soutiens et support, qui ont été toujours auprès de moi dans toutes les circonstances, Ainsi que leur soutien moral qui m'a permis d'arriver à ce stade et achever le travail dans de bonnes conditions. Qu'ils trouvent dans ces travaux et ce manuscrit, le témoignage de toute la reconnaissance et de l'amour. Que je leurs porte.*

*A **mes très chers amis**. Ces phrases ne peuvent pas exprimer avec profondeur ce qui nous lie mais en ce jour solennel permettez-moi de vous remercier pour votre sincère attachement et puisse notre amitié rester toujours fidèle.*

Comme dans tout un travail accompli, il y a beaucoup de personnes qui participent de près ou de loin, peuvent être même avec un sourire, un encouragement et c'est à toutes ces personnes que j'exprime toute ma reconnaissance.

Oussama

Dédicaces

J'offre ces remerciements et ces mots Tout d'abord :

Je serai reconnaissant toute ma vie à **ma mère** qui s'est tant sacrifiée pour cette journée et de voir son fils atteindre la fin de sa carrière universitaire pour être fier de lui.

Et comme j'ai souhaité que mon **cher père** décédé soit témoin de ces moments où il voit son fils accomplir ce pour quoi il a travaillé.

Je n'oublierai jamais de présenter mes remerciements à mes **quatre sœurs et leurs enfants**

Et enfin, à ma petite famille élargie (mes **oncles et tantes et leurs fils et filles**).

Merci, à qui m'a encouragé de près et de loin Merci tout le monde

Mohammed

Liste des figures

Figure II-1 : Appareil de détermination de la friabilité des Cp non enrobés	13
Figure II-2 : Principe de fonctionnement de l'HPLC	16
Figure II-3 : Principe du spectrophotomètre UV-visible mono-faisceau.....	17
Figure III-1 : pH-mètre ERWEKA®	19
Figure III-2 : Appareil d'HPLC SHIMADZU® (LC2030c plus)	21
Figure III-3 : Friabilimètre ERWEKA® (TA40)	24
Figure III-4 : Appareil de Dissolutest SOTAX® (AT7 Smart).....	25
Figure III-5 : Appareil de délitement ERWEKA® (ZT31)	26
Figure III-6 : Boîtes de pétri contenant les milieux destinés au DGAT et au DMLT	28
Figure IV-1 : Chromatographie sur couche mince du gel de SAIFEN®	34
Figure IV-2 : Chromatogramme HPLC des Substances de référence de SAIFEN®.....	35
Figure IV-3 : Chromatogramme HPLC des substances à examiner (essais)	36
Figure IV-4 : Histogramme de temps de désagrégation en fonction du poids du comprimé..	41
Figure IV-5 : Histogramme de taux de dissolution en fontion du poids du comprimé.....	43

Liste des tableaux

Tableau IV-1 : Résultats du test d'aspect	33
Tableau IV-2 : Résultats du test de la masse délivrable	33
Tableau IV-3 : Résultat du test de détermination de pH.....	33
Tableau IV-4 : Résultats du dosage HPLC des substances de références (standard)	36
Tableau IV-5 : Résultats du dosage HPLC des substances d'essais	37
Tableau IV-6 : Résultats de la teneur en principe actif (Kétoprofène).....	37
Tableau IV-7 : Résumé des résultats du contrôle physicochimiques de gel SAIFENE®	38
Tableau IV-8 : Résultats du test d'aspect du FUMACUR®	38
Tableau IV-9 : Résultats du test du poids moyen	39
Tableau IV-10 : Résultats du test de friabilité	40
Tableau IV-11 : Résultats du test de désagrégation.....	41
Tableau IV-12 : Résultats du test du dissolution	42
Tableau IV-13 : Résultats du dosage de la teneur en fer ferreux.....	43
Tableau IV-14 : Résultats du dosage de la teneur en fer ferrique.....	44
Tableau IV-15 : Résultats des analyses microbiologiques du gel de SAIFEN®.....	44
Tableau IV-16 : Résultats des analyses microbiologiques du FUMACUR®.....	45

Liste des schémas

Schéma I-1 : Différents origines des médicaments	2
Schéma I-2 : Mise en forme d'un médicament	3
Schéma I-3 : Schéma représentatif des formes galéniques et des voies d'administration des médicaments	6

Liste des abréviations et symboles

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratique de Laboratoire

°C : Degré Celcius

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

cm : Centimètre

Cp : Comprimé

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Totaux

DMLT : Dénombrement des Levures et Moisissures Totales

E.coli : Escherichia Coli

EHS : Environnement, Hygiène et sécurité

F : Farhrenheit

g : Gramme

g/L : Gramme par litre

h : Heure

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

inj : Injection

IR : Infra-Rouge

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry

K : Kalven

L : Litre

M : Molarité

Max : Maximum

Mg : Milligramme

min : Minute

Min : Minimum

mL : Millilitre

mm : Millimètre

Mol : Mole

N : Normalité

NaCl : Chlorure de Sodium

nm : Nanomètre

OJ : Journal Officiel des Communautés Européennes

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PB : Pharmacopées Britannique

PE : Pharmacopées Européenne

Pe : Prise d'essai

pH : Potentiel hydrogène

Pi : Poids individuel

Pm : Poids moyen

Pt : Prise d'essai de la solution Témoin

® : Marque déposée

SCR : Substance Chimique de Référence

t : Temps

T : Titre de standard

Trs/min : Tour par minute

TSA : Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja

TSB : Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja

UFC : Unité Formant une Colonie

ufc/g : Unité Formant une Colonie par gramme

UV-Visible : Ultras Violet Visible

V : Volume

µm : Micromètre

µL : Microlitre

% : pour cent

Sommaire

REMERCIEMENTS

DEDICACES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES SCHEMAS

LISTE DES ABREVIATIONS ET SYMBOLES

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE..... 2

CHAPITRE II : METHODES D'ANALYSES DES MEDICAMENTS

II.1	ESSAIS PHARMACOTECHNIQUES	11
II.1.1	Caractères organoleptiques	11
II.1.2	pH.....	11
II.1.3	Test d'uniformité de poids (masse)	11
II.1.4	Test de délitement (désagrégation)	12
II.1.5	Test de sécabilité.....	12
II.1.6	Test de Friabilité	13
II.1.7	Test de dureté ou de résistance à la rupture	13
II.1.8	Test de dissolution	14
II.2	ESSAIS LIES A LA NATURE DE PRINCIPE ACTIF	14
II.2.1	Chromatographie sur Couche Mince (CCM).....	14
II.2.2	La Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC)	15
II.2.3	La Spectroscopie Infrarouge IR	16
II.2.4	Spectroscopie d'Absorption Uv Visible	16
II.3	ESSAIS MICROBIOLOGIQUE.....	17
II.3.1	Dénombrement.....	17
II.3.2	Recherche d' <i>Escherichia Coli</i>	18

CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE

III.1	CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE.....	19
III.1.1	SAIFEN®.....	19
III.1.1.1	Aspect.....	19
III.1.1.2	Masse délivrable.....	19
III.1.1.3	Détermination du pH.....	19
III.1.1.4	Identification du principe actif par (CCM).....	19
III.1.1.5	Dosage du principe actif Par (HPLC)	20
III.1.2	FUMACUR®.....	23

Sommaire

III.1.2.1	Aspect.....	23
III.1.2.2	Test de Friabilité.....	23
III.1.2.3	Poids moyen	24
III.1.2.4	Test de dissolution.....	24
III.1.2.5	Temps de désagrégation	25
III.1.2.6	Dosage	26
III.2	CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE	27
III.2.1	SAIFEN®.....	27
III.2.1.1	Dénombrement des <i>Germes Aérobie</i> s Totaux <i>DGAT</i> et des <i>Moisissures et Levures Totales DMLT</i>	27
III.2.1.2	Recherche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et de <i>Staphylococcus aureus</i>	29
III.2.2	FUMACUR®.....	29
III.2.2.1	Dénombrement des <i>Germes Aérobie</i> s Totaux « <i>DGAT</i> » et de <i>Moisissures et Levures Totales «DMLT</i> »	29
III.2.2.2	Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	31
III.2.2.3	Témoins négatifs	32
CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSIONS		
IV.1	CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE.....	33
IV.1.1	SAIFEN®.....	33
IV.1.1.1	Aspect.....	33
IV.1.1.2	Masse délivrable.....	33
IV.1.1.3	Détermination du pH.....	33
IV.1.1.4	Identification par CCM	34
IV.1.1.5	Dosage du principe actif par HPLC	35
IV.1.1.6	Teneur en principe actif (Kétoprofène).....	37
IV.1.2	FUMACUR®.....	38
IV.1.2.1	Aspect.....	38
IV.1.2.2	Poids moyen	39
IV.1.2.3	Test de Friabilité.....	40
IV.1.2.4	Test de désagrégation	41
IV.1.2.5	Test de Dissolution.....	42
IV.1.2.6	Dosage de la teneur en fer ferreux.....	43
IV.1.2.7	Dosage de la teneur de fer ferrique	44
IV.2	CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE	44
IV.2.1	SAIFEN®.....	44
IV.2.2	FUMACUR®.....	45

Sommaire

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

INTRODUCTION

GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'industrie pharmaceutique est un secteur où l'on conçoit, développe, fabrique, conditionne et commercialise les produits pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire. Le principal objectif de l'industrie pharmaceutique est la mise en œuvre des méthodes plus performantes de fabrication et de contrôle de nouvelles formes pharmaceutiques qui représentent l'ensemble des médicaments. [1]

Des normes de qualité (pharmacopées) fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler. La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués est fondamentale dans tout système de soins de santé : un produit de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d'un pays donné.

En conséquence, il est nécessaire de mettre au point urgemment des méthodes accessibles et sûres pour faire en sorte que les produits fabriqués correspondent aux normes prescrites et soient sans risque pour le consommateur. Tout cela exige de nos laboratoires de contrôle, des capacités techniques optimales pour le management de la qualité. [2]

Dans le cadre de notre travail, nous avons procédé au contrôle de qualité de deux formes de médicaments (FUMACUR® et SAIFEN®), fabriqués au sein de l'unité Saidal Dar el Beida.

Le manuscrit est organisé comme suit:

Chapitre I : Présente les données essentielles sur les médicaments et le contrôle de qualité

Chapitre II : Résume les différentes méthodes d'analyses des médicaments

Chapitre III : Comporte les différentes étapes de la partie expérimentale

Chapitre IV : Regroupe les différents résultats expérimentaux obtenus et leurs discussions, afin d'évaluer la conformité des produits testés

CHAPITRE I

Etude Bibliographique

CHAPITRE I : Etude bibliographique

I. Données essentielles sur les médicaments et le contrôle de qualité

I.1 Données essentielles sur les médicaments

I.1.1 Définition d'un médicament

D'après le Journal Officiel des Communautés Européennes (OJ) dans l'article 1, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE3 on définit le médicament comme « toute substance ou combinaison de substances pouvant être utilisée ou administrée à l'être humain en vue de restaurer, corriger ou modifier une fonction physiologique en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, ou en établissant un diagnostic médical ».

[3]

I.1.2 Origine des médicaments

Les médicaments proviennent de diverses origines, citées dans le **Schéma I-1**: [4] [5] [6] [7] [8]

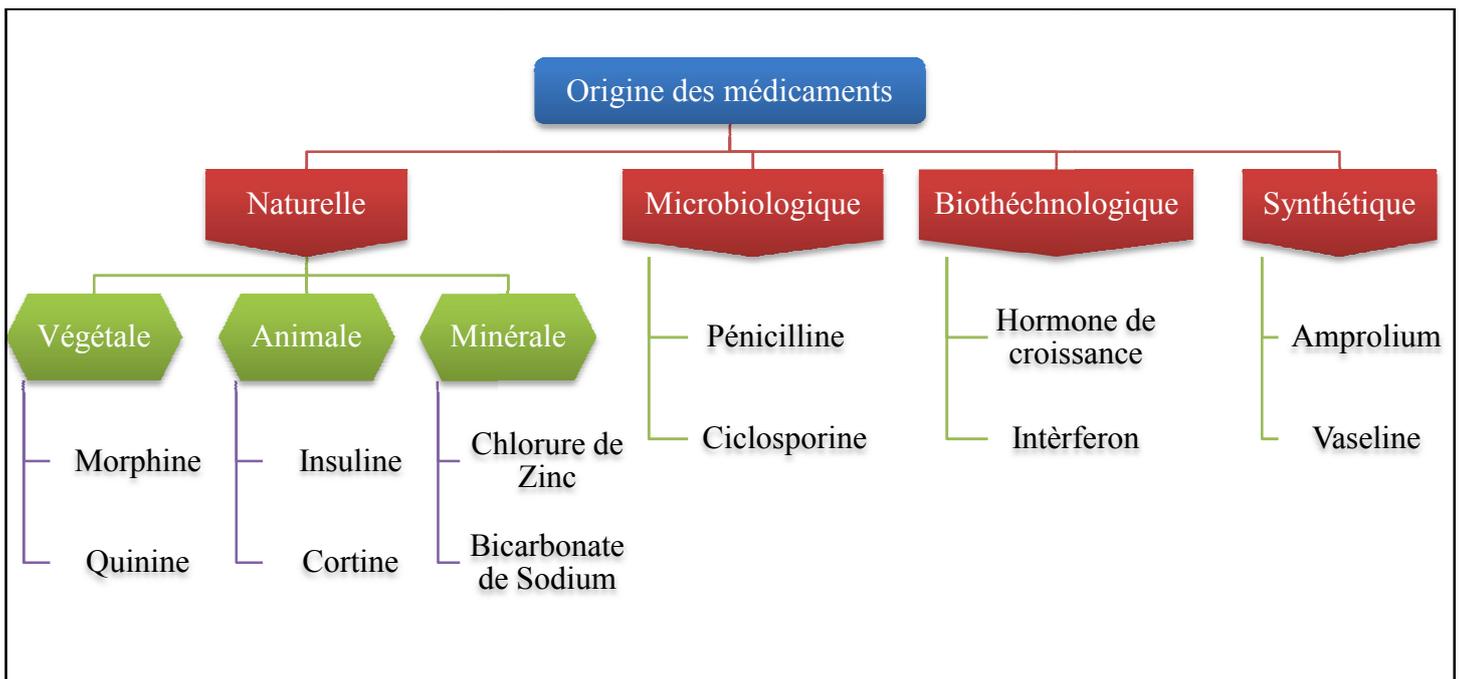


Schéma I-1 : Différents origines des médicaments

I.1.3 Composition d'un médicament

Un médicament se compose d'un ou plusieurs principes actifs, d'un ou plusieurs excipients et d'un récipient (voir **Schéma I-2**).

CHAPITRE I : Etude bibliographique

I.1.3.1 Principe actif

Un principe actif peut être défini comme toute substance ayant un effet pharmacologique et un intérêt thérapeutique démontré cliniquement. Il réagit au niveau de l'organisme et plus exactement au niveau de son site d'action via un mécanisme bien précis et à une dose dite thérapeutique, afin d'assurer l'effet curatif ou préventif du médicament. Il peut être d'origine naturelle ou chimique.

Le principe actif est la plupart du temps en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients. [9]

I.1.3.2 Excipient (Adjuvant)

Un excipient est une substance ou un mélange de substances dites auxiliaires, inactives entre elles-mêmes et sur la maladie, utilisées dans la formulation. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect, l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication. [9]

I.1.3.3 Récipient

Le récipient pour usage pharmaceutique est un article qui contient ou qui est destiné à contenir un produit qui est ou peut être en contact direct avec celui-ci. La fermeture fait partie de récipient. [10]

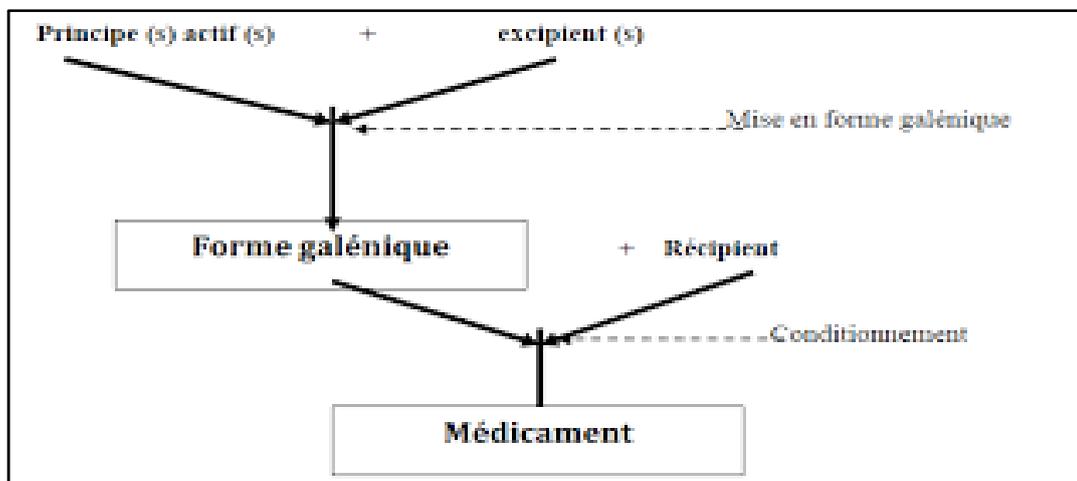


Schéma I-2 : Mise en forme d'un médicament

I.1.4 Catégories des médicaments

I.1.4.1 Médicament essentiel

C'est un médicament dont l'efficacité thérapeutique est prouvée par des essais cliniques, pharmacologiques et toxicologiques leur assurant des garanties de sécurité suffisantes pour satisfaire les besoins fondamentaux en matière de prévention et de traitement des maladies les plus répandues.

L'OMS définit le médicament essentiel comme un médicament sûr, fiable et qui :

- Répond au besoin sanitaire réel et courant ;
- A une efficacité thérapeutique significative ;
- Est d'une qualité satisfaisante et d'un niveau acceptable pour son prix. [11]

I.1.4.2 Médicament générique

C'est un médicament identique par sa composition, sa forme pharmacologique et son dosage unitaire à un médicament déjà présent sur le marché et commercialisé sous sa dénomination commune internationale seule (générique vrai) suivi du nom du fabricant ou une dénomination spéciale (générique de marque) protégé par le droit de marques. [12]

I.1.5 Dénomination des médicaments

Il est important de connaître les noms des médicaments et de s'en souvenir, même s'ils sont longs et difficiles à prononcer.

Tous les médicaments auront au moins un ou deux noms.

I.1.5.1 Un nom chimique ou scientifique

C'est la traduction littérale de la formule développée, mais qui est souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique, elle est surtout utilisée par les chercheurs.

Cette dénomination chimique est élaborée à l'aide des règles de la nomenclature très strictes édictées par l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) ; exemple : Acide acétylsalicylique (Aspirine). [8]

CHAPITRE I : Etude bibliographique

I.1.5.2 Une dénomination commune international ou DCI

La dénomination Commune Internationale (DCI) est le nom scientifique de la molécule active d'un médicament (générique ou non). Chaque DCI est créée par l'OMS de manière codifiée afin d'être identique dans tous les pays du monde. La DCI permet donc d'identifier la famille thérapeutique et/ou le mécanisme d'action (et donc les effets indésirables éventuels) d'une spécialité pharmaceutique, le tout de manière internationale et indépendante. [13]

I.1.5.3 Nom de marque ou nom commercial

C'est le nom de marque déposé par le fabricant. Ce nom est court et facile à mémoriser, afin d'encourager les gens à demander ce produit par son nom . Ces médicaments sont généralement rédigés en lettres majuscules. Exemple: FUMACUR®.

Le même producteur peut disposer de plusieurs noms de marque pour un même médicament.

Par exemples pour le paracétamol : EFFERALGAN®, DOLIPRANE®, DAFALGAN®, MALGIS®. [8]

I.1.6 Définition du médicament contrefait

Selon L' OMS « Un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s'agir d'une spécialité ou d'un générique. Parmi les produits contrefaits, certains contiennent des bons ingrédients ou des mauvais ingrédients, ou manquent totalement de principe actif. Dans d'autres cas, le principe actif est en quantité insuffisante ou le conditionnement est falsifié. ». [11]

I.1.7 Les formes galéniques

La forme galénique du médicament (également appelée forme pharmaceutique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque.

La forme pharmaceutique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant).

CHAPITRE I : Etude bibliographique

Il existe un très grand nombre de formes galéniques, telles illustrées dans le **Schéma I-3** [14]

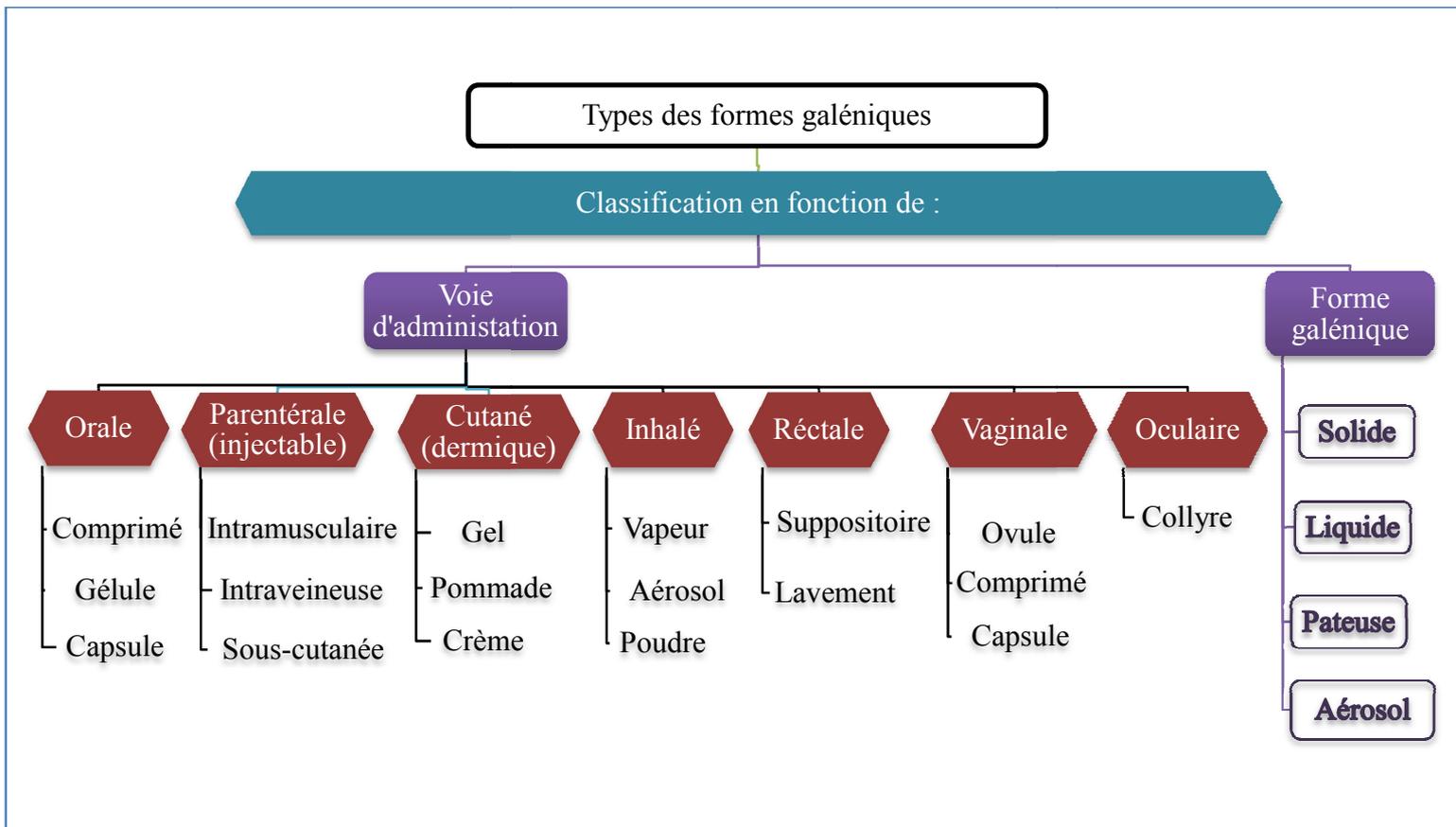


Schéma I-3 : Schéma représentatif des formes galéniques et des voies d'administration des médicaments

I.1.8 Conditionnement et conservation des médicaments

a- Conditionnement ou emballage des médicaments

Il existe deux types de conditionnement:

- *Le conditionnement primaire:*

C'est l'élément indispensable du médicament qui joue un rôle de protection c'est-à-dire isole et conserve le médicament dans le temps. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament.

- *Le conditionnement secondaire :*

Il permet la manipulation et le transport du médicament (ex : boîte de blister, carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade. [15]

b- Conservation des médicaments

La conservation ou la stabilité du médicament, doit se prolonger pendant tout le temps prévu par le fabricant pour son utilisation. Les causes d'altération des médicaments sont essentiellement dues à:

- *Agents physiques*: Il s'agit surtout de la chaleur et de la lumière qui provoquent des transformations des molécules.

Pour y faire face, le médicament est conditionné dans un système opaque (verre coloré pour les liquides, gélules ou comprimés enrobés pour les poudres).

- *Agents chimiques*: Il s'agit essentiellement de facteurs environnementaux. Comme l'air qui oxyde le médicament, la vapeur d'eau favorise les phénomènes de déliquescence.

Pour empêcher ces effets, les solutions sont protégées de l'air grâce à des flacons entièrement remplis ou remplis sous gaz inerte et les comprimés effervescents sont conservés dans des tubes d'Aluminium renfermant un gel de Silice qui absorbe l'humidité. Des germes, champignons et algues peuvent aussi se développer dans certains médicaments. [16]

I.1.9 Date de péremption

Tous les médicaments ont une date de péremption, c'est à dire une date limite d'utilisation au-delà de laquelle le produit ne doit plus être utilisé. Cette date est portée en clair sur l'emballage. [17]

I.1.10 Devenir des médicaments dans l'organisme

Tous les médicaments destinés à avoir une action sur l'organisme passent dans la circulation sanguine. Par cette voie, le devenir du médicament ou plutôt de son principe actif est communément divisé en quatre grandes étapes : l'absorption, la distribution dans l'organisme, le métabolisme et l'élimination. [18] [19]

I.2 Données essentielles sur le Contrôle de qualité

I.2.1 Définition du contrôle de qualité

Le contrôle qualité des médicaments est une étape essentielle de la chaîne de distribution des médicaments pour garantir leur fiabilité avant leur utilisation.

CHAPITRE I : Etude bibliographique

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis ne sont pas libérés pour la fabrication, ni libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. [20]

Le contrôle de la qualité permet de vérifier la corrélation entre le dossier fabricant et la qualité du médicament. Il consiste à réaliser des tests physico-chimiques, microbiologiques, immunologiques et biologiques en laboratoire sur des échantillons de médicaments selon des référentiels (pharmacopées) et à comparer les résultats par rapport à des références dont la qualité est reconnue (les produits de référence). [20]

I.2.2 Objectifs du contrôle qualité

Les objectifs du contrôle de la qualité des médicaments est de :

- ✓ Mettre en œuvre des analyses (contrôle qualité de matière première, produit fini)
- ✓ Développer et valider les méthodes analytiques
- ✓ Évaluer la conformité des produits à partir du dossier de fabrication et du dossier analytique
- ✓ Déployer les principes des BPF dans l'activité de contrôle
- ✓ Définir et organiser les suivis de stabilité des lots
- ✓ Détecter des défauts de qualité et engager des actions correctives ou préventives
- ✓ Détecter des malfaçons
- ✓ Contribuer à l'élaboration de nouvelles normes de qualité. [21]

I.2.3 Principes du contrôle de qualité

Le contrôle qualité s'effectue sur plusieurs paramètres du médicament qui sont :

- ✓ Paramètres organoleptiques : L'odeur, la saveur, la couleur et l'aspect
- ✓ Paramètres de pharmacotechnie: Désagrégation, Essai de dissolution, Friabilité, Résistance à la rupture des comprimés, Uniformité de masse
- ✓ Paramètres liés au principe actif
 - Les méthodes spectrales: UV; IR, Les méthodes chromatographiques: CCM; HPLC

CHAPITRE I : Etude bibliographique

- Le dosage : le dosage du principe actif, le dosage d'impuretés
- ✓ Paramètres physique ou chimique: Le pH, Le point d'ébullition, Le point de fusion, L'indice de réfraction, La densité relative. [22] [23]

I.2.4 Les bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) constituent un ensemble de règles, qui ont valeur de loi et qui décrivent et encadrent la production des médicaments. Elles permettent de garantir un degré élevé de qualité du médicament, afin qu'il puisse être utilisé dans les meilleures conditions par les patients. [24]

Les BPF ont pour but premier de diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique et assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits.

Les bonnes pratiques de fabrication garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon les normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché. [25]

I.2.5 Normes de qualité

Chaque médicament est caractérisé par des normes particulières, inscrites dans les pharmacopées ou dans les dossiers présentés par leurs fabricants et reconnues par les autorités compétentes de chaque pays. Ces normes concernent l'aspect extérieur (couleur, odeur, etc.), les caractères physico-chimiques, les procédés d'analyses, les conditions et la durée de conservation.

Le certificat d'analyse, fourni par les fabricants pour chacun de leurs produits, garantit que les produits d'un lot (produits provenant d'un même cycle de production) sont conformes aux normes officielles de qualité, existant dans son pays. [26]

I.2.5.1 Pharmacopée

La pharmacopée est un recueil officiel, légal et obligatoire dans toutes les pharmacies d'un pays déterminé. [27]

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. [28]

I.2.5.2 Normes

Pour l'ISO, ces normes « spécifieront des définitions de termes pour tous les éléments de données requis pour une identification unique et certaine des médicaments

- ✓ Description des substances – ISO 11238 et son guide de mise en œuvre, ISO/TS 19844
- ✓ Formes des doses pharmaceutiques, unités de présentation, voies d'administration et emballages – ISO 11239 et son guide de mise en œuvre
- ✓ Informations réglementées sur les médicaments – ISO 11615 et son guide de mise en œuvre
- ✓ Informations réglementées sur les produits pharmaceutiques – ISO 11616 et son guide de mise en œuvre. [29]

I.2.6 Assurance qualité

L'assurance qualité AQ est définie comme "l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité".[40]

L'assurance qualité pharmaceutique AQP est toutes dispositions prises pour faire en sorte que les médicaments aient la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.[41]

CHAPITRE II

Méthodes d'Analyses des

Médicaments

II. Méthodes d'analyses des médicaments

II.1 Essais pharmacotechniques

II.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.

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. [2]

II.1.2 pH

Le pH est un sigle signifiant potentiel hydrogène et qui représente la mesure de l'alcalinité en chimie.

Le pH mesure la concentration d'une solution aqueuse en ions oxonium H_3O^+ et le degré d'acidité ou de basicité d'une solution. [30]

II.1.2.1 Principe

Les principes actifs des médicaments présentent en générale, soit un caractère acide faible ou base faible, Ils seront donc susceptibles de s'ioniser en fonction du pH du milieu où ils se trouvent. [31]

II.1.3 Test d'uniformité de poids (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.

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. [32]

II.1.3.1 Principe

Le test d'uniformité de masse appliqué aux Cp non enrobés d'un même lot, consiste à vérifier, que les poids individuels d'un nombre spécifié de Cp prélevés sur le lot, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen des Cp de l'échantillon prélevé. [28]

II.1.4 Test de délitement (désagrégation)

Cet essai est destiné à la détermination du temps de désintégration des comprimés dans un milieu liquide sous agitation. La désintégration est atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu solide, c'est-à-dire lorsque le résidu n'est constitué que d'une masse molle, ne comportant pas d'agrégats palpables et non imprégnée par des fragments d'enrobage. [32]

II.1.4.1 Principe

Le test de délitement appliqué aux Cp non enrobés, est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit et dans des conditions expérimentales bien définies.

Le test de délitement des Cp non enrobés fait partie des essais pour contrôler la «disponibilité in vitro » du PA qu'ils contiennent. [28]

II.1.5 Test de sécabilité

Réalisé sur les Cp non enrobés 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 Cp. [28]

II.1.5.1 Principe

Vérifier sur un certain nombre de Cp non enrobés portant des barres de cassure, que leurs fractions sont de masses à peu près égales. [28]

II.1.6 Test de Friabilité

Le test de friabilité (**Figure II-1**) permet de s'assurer que les Cp non enrobés 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. [28]

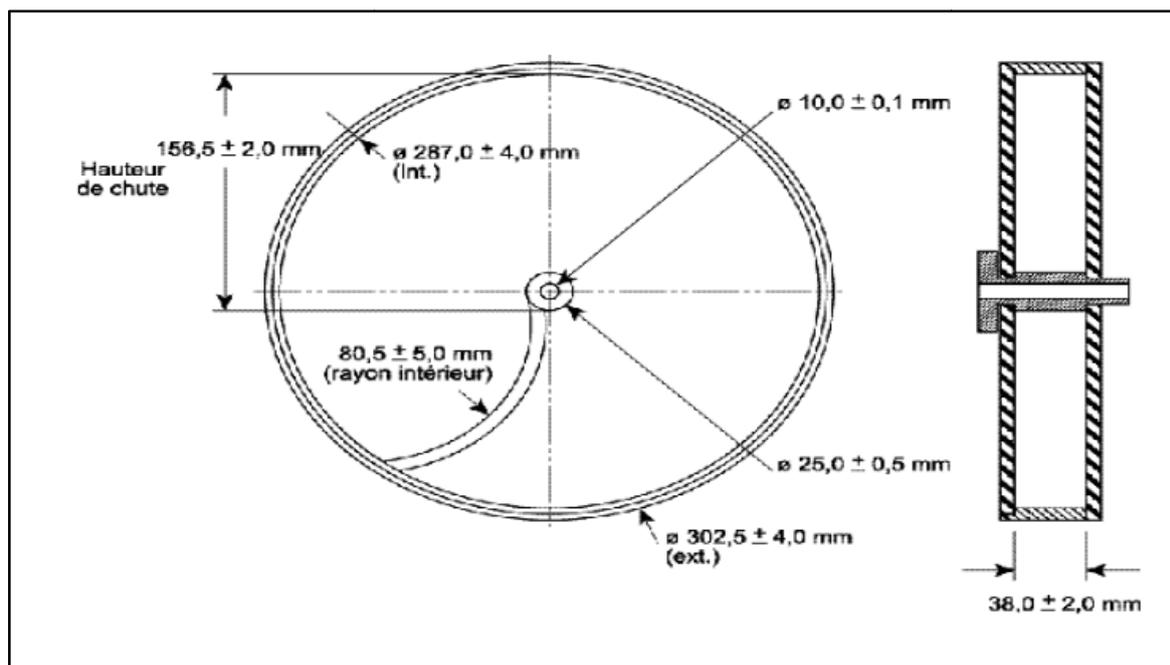


Figure II-1 : Appareil de détermination de la friabilité des Cp non enrobés (Dimensions en millimètres)

II.1.6.1 Principe

Le test de friabilité appliqué à un certain nombre de Cp non enrobés, consiste à apprécier la perte de masse de ces Cp, sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions. [28]

II.1.7 Test de dureté ou de résistance à la rupture

Le test de dureté permet de s'assurer que les Cp non enrobés présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures. [28]

II.1.7.1 Principe

La détermination de la dureté d'un Cp non enrobé se fait en mesurant l'intensité de la force qui lui est diamétralement appliquée pour provoquer sa rupture par écrasement. [28]

II.1.8 Test de dissolution

Le test de dissolution appliqué aux Cp non enrobés, permet de s'assurer, qu'une fois administrés, ces derniers libèreront le PA qu'ils contiennent, pour le mettre à la disposition de l'organisme, et ceci dans les limites de concentration et de vitesse déterminées, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré. [28]

II.1.8.1 Principe

L'essai de dissolution appliqué aux Cp non enrobés est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les PA qu'ils contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du PA dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents.

Le test de dissolution des Cp non enrobés est le principal essai réalisé pour contrôler la disponibilité du PA qu'ils contiennent. [28]

II.2 Essais liés a la nature de principe actif

II.2.1 Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

La Chromatographie sur Couche Mince (CCM) selon Ergon STAHL, est une méthode de séparation physico-chimique. La couche mince (phase stationnaire), constituée d'une substance finement pulvérisée, est appliquée ou fixée sur une plaque de verre, de métal ou sur une feuille appropriée. La solution du mélange inconnue est déposée à la ligne de départ sous forme d'un point. La plaque ou la feuille est introduite dans une cuve étanche contenant l'éluant approprié (phase mobile).

La phase mobile ou éluant est un moyen de transport, qui est constituée d'un ou plusieurs solvants. Elle monte par capillarité dans la phase stationnaire, c'est-à-dire la couche poreuse. [32]

II.2.1.1 Principe

La séparation des constituants du mélange s'effectue grâce à l'ascension par la phase stationnaire (développement). Ensuite, les substances incolores seront rendues visibles (détection). [32]

II.2.1.2 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. [32]

II.2.2 La Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC)

La Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC), anciennement connue sous le nom de Chromatographie Liquide à Haute Pression, est un processus dans lequel un liquide est passé à travers une colonne remplie d'un matériau spécifié pour séparer les composants du liquide.

La technique est relativement moderne, utilisée pour la première fois au milieu du 20^{ème} siècle, mais elle trouve ses racines dans les travaux du 19^{ème} siècle.

II.2.2.1 Principe

Le principe de la HPLC (**Figure II-2**) est d'analyser ou séparer de nombreux mélanges différents. Elle est utilisée comme outil analytique dans la recherche pour analyser qualitativement des échantillons et identifier les molécules présentes et quantitativement pour identifier la quantité d'un composé présent. [33]

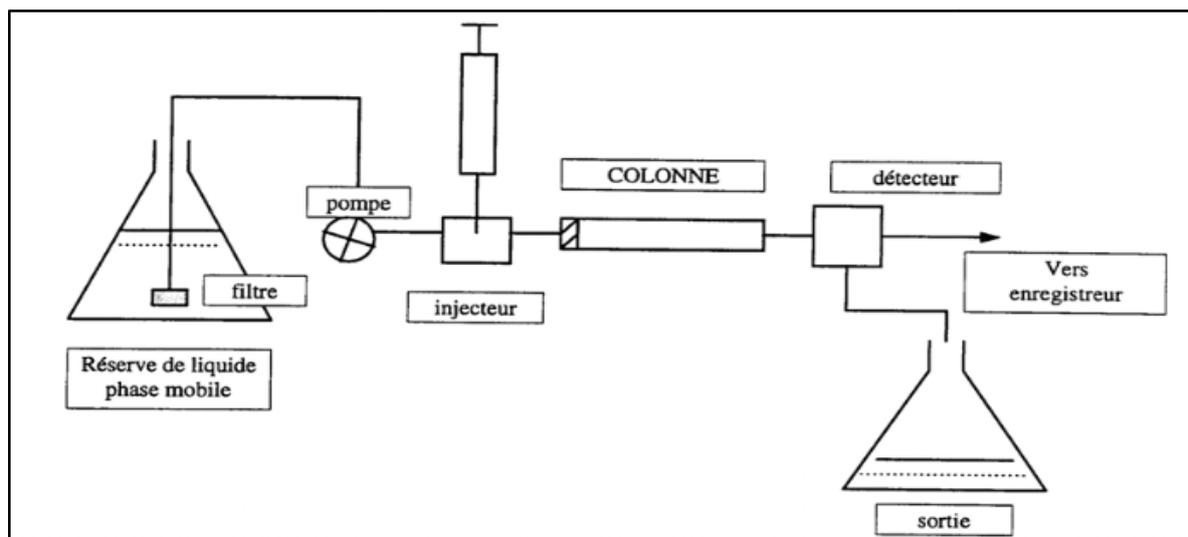


Figure II-2 : Principe de fonctionnement de l'HPLC

II.2.3 La Spectroscopie Infrarouge IR

La spectroscopie IR est une technique d'analyse permettant de déterminer la nature des liaisons chimiques présentes dans un échantillon et d'en caractériser les groupements moléculaires afin d'obtenir de nombreuses informations sur la conformation et les éventuelles interactions. [34]

II.2.3.1 Principe

Le principe de la spectroscopie IR consiste à sonder la matière au moyen d'un rayonnement IR (entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1}) et à analyser en retour l'absorption du rayonnement émis par les molécules. Ces dernières, en réponse, se mettent à vibrer. Ce bal vibrationnel et rotationnel s'effectue dans la rigueur la plus parfaite. [34]

II.2.4 Spectroscopie d'Absorption Uv Visible

L'adsorption des radiations lumineuses par la matière dans la plage spectrale s'étendant du proche ultraviolet au très proche infrarouge, soit entre 180 et 1100 nm, a été abondamment étudiée d'un point de vue fondamentale. Cette partie du spectre est désignée par "UV-Visible", parce qu'elle englobe les radiations perceptibles par l'œil humain.

D'une manière générale elle apporte certaines informations structurales et possède beaucoup d'applications en analyse quantitative. [35]

II.2.4.1 Principe

La spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible est une technique de spectroscopie. Son principe est de mettre en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'ultraviolet (200 nm – 400 nm), du visible (400 nm – 750 nm) ou du proche infrarouge (750 nm - 1400 nm) (**Figure II-3**).

Soumis à un rayonnement dans cette gamme de longueurs d'onde, les molécules, les ions ou les complexes sont susceptibles de subir une ou plusieurs transitions électroniques. Les substrats analysés sont le plus souvent en solution, mais peuvent également être en phase gazeuse et plus rarement à l'état solide. Le spectre électronique est la fonction qui relie l'intensité lumineuse absorbée par l'échantillon analysé en fonction de la longueur d'onde. [36]

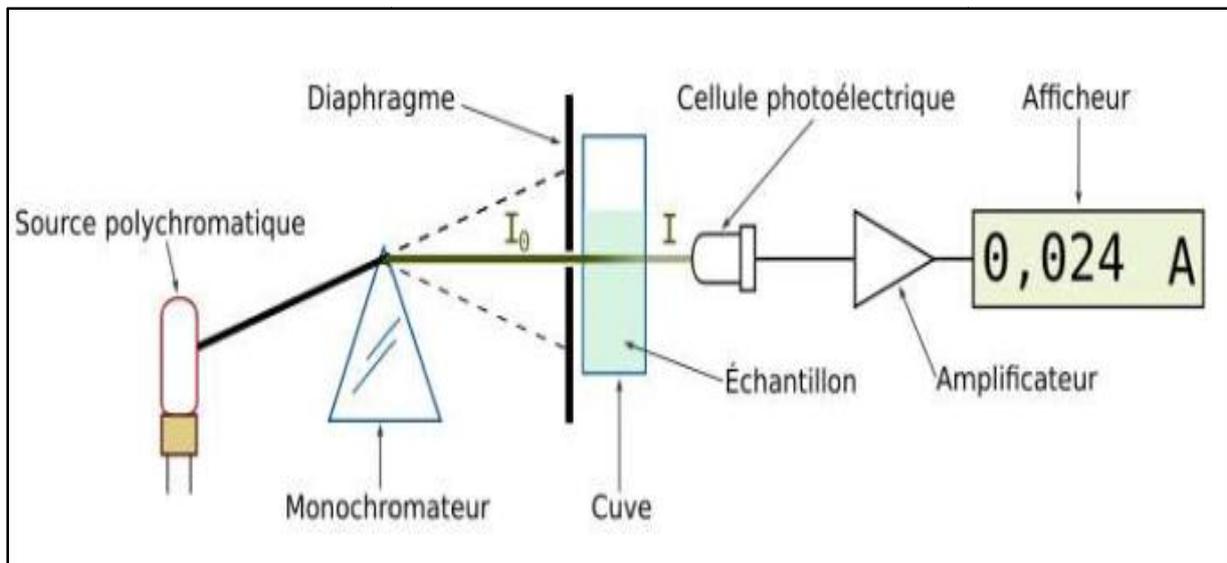


Figure II-3 : Principe du spectrophotomètre UV-visible mono-faisceau

II.3 Essais microbiologique

II.3.1 Dénombrement

Ce procédé est avant tout destiné pour connaître la présence ou non de germes pathogènes dans un produit. Les produits concernées par ce type de dénombrement sont les produits sous formes solides, liquides ou alors semi-liquides. [37]

Il existe plusieurs méthodes de dénombrement :

- Méthode par ensemencement

- Méthode par filtration sur membrane

II.3.1.1 Principe général

Les bactéries à dénombrer présentes dans l'inoculum sont introduites soit à la surface, soit dans la masse d'un milieu gélosé. Chaque bactérie isolée donne naissance à une colonie ou UFC pour « unité formant colonie ». En effet, plusieurs bactéries peuvent être à l'origine de la formation d'une seule colonie qui ne peut plus être qualifiée de colonie (pas de clone) mais alors d'UFC. [37]

II.3.2 Recherche d'*Escherichia Coli*

Escherichia coli, une bactérie coliforme appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae*, est considéré comme un critère d'hygiène important pour les aliments. Elle est particulièrement recherchée par la méthode du nombre le plus probable (EMS), les méthodes utilisant des milieux solides, la méthode de filtration sur membrane et les méthodes de comptage rapide. [38]

II.3.2.1 Principe

Cette méthode sert à dénombrer les coliformes totaux par filtration. Les échantillons peuvent être analysés par cette méthode si la concentration suspectée en coliformes totaux est supérieure à 10 UFC/g d'échantillon humide (unités formant des colonies).

Les coliformes totaux sont utilisés comme indicateur de pollution d'origine organique. [39]

CHAPITRE III

Partie Expérimentale

III. Partie expérimentale

III.1 Contrôle physico-chimique

III.1.1 SAIFEN®

III.1.1.1 Aspect

L'examen de l'aspect de SAIFEN® comprend toutes les activités relatives à la vérification des paramètres palpables à l'aide des organes de sens sans recourir aux appareils de mesure plus ou moins complexes.

III.1.1.2 Masse délivrable

A l'aide d'une balance analytique, peser dix (10) tubes de produit fini SAIFEN®, puis déterminer la masse moyenne du contenu

III.1.1.3 Détermination du pH

- Préparer une solution aqueuse à 10% m/V de gel de SAIFEN® dans un bécher
- Rincer soigneusement l'électrode du pH-mètre (**Figure III-1**) avec de l'eau distillée
- Laisser l'électrode en contact avec la prise d'essai du SAIFEN® et mesurer son pH

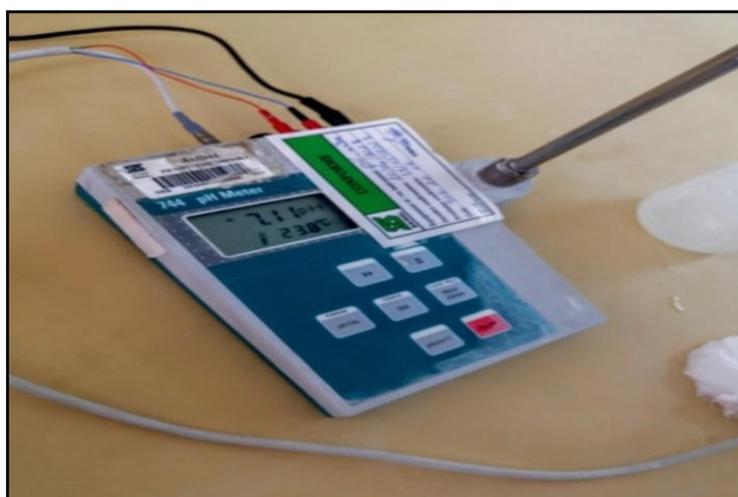


Figure III-1 : pH-mètre ERWEKA®

III.1.1.4 Identification du principe actif par (CCM)

L'identification du principe actif dans le produit fini « SAIFEN® » a été faite par chromatographie sur couche mince (CCM) selon les conditions opératoires suivantes :

- ✓ **Phase stationnaire** : Une plaque recouverte de gel de silice GF254.

CHAPITRE III : Partie Expérimentale

- ✓ **Phase mobile** : Mélanger 1 volume d'acide formique R avec 25 volumes de toluène R et 75 volumes d'éther isopropylique R.
- ✓ **Solution (a)** : Agiter une quantité de gel correspondant à 40mg de Kétoprofène avec 5 mL de méthanol pendant 15 minutes. filtrer le mélange Utiliser le liquide surnageant.
- ✓ **Solution(b)** : Solution à 0,8% m/V de Kétoprofène SCR dans du méthanol R.
- ✓ **Solution(c)** : Solution à 0,032% m/V d'ester éthylique de Kétoprofène SCR dans du méthanol R.
- ✓ **Solution(d)**: Solution à 0,004% m/V de Kétoprofène SCR dans du méthanol R.
- ✓ **Solution(e)** : Solution à 0,0016% m/V de Kétoprofène SCR dans du méthanol R.

Procédure

- Déposer séparément sur la plaque, 25 μ L de chaque solution. Après migration, sécher la plaque à 105 °C pendant 1 heure et examiner en lumière ultraviolet à 254 nm.
- Pulvériser la plaque avec une solution à 0,4% m/V de 2,4-dinitrophénylhydrazine dans du méthanol R contenant 5% V/V d'acide chlorhydrique R et sécher la plaque à 105 °C pendant 30 minutes.
- Pulvériser la plaque avec un mélange de 10 volumes d'une solution d'hydroxyde de tétraéthylammonium R et de 10 volumes de méthanol R. Sécher la plaque à 105 °C et après 5 minutes et examiner à la lumière du jour.

Remarque

- Pour chacune des méthodes de visualisation, s'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution (a), une tache correspondant à l'ester éthylique de Kétoprofène, elle n'est pas plus intense que la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution (b) (4,0%).
- S'il apparaît, d'autres taches secondaires, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution(d) (0,5%) et au plus 3 d'entre elles peuvent être plus intenses que la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution (e) (0,2%).

III.1.1.5 Dosage du principe actif Par (HPLC)

En utilisant les solutions suivantes :

CHAPITRE III : Partie Expérimentale

✓ Solution à examiner (a)

- Agiter dans un agitateur magnétique une quantité de gel correspondant à 10 mg de Kétoprofène avec 50 mL de méthanol pendant 15 minutes, puis filtrer sur une membrane filtrante en fibre de verre (1 μ m).
- Diluer 25 mL du liquide surnageant avec une quantité suffisante d'un mélange de 270 mL d'acétonitrile et de 550 mL d'une solution à 0,5% m/V d'acétate d'ammonium pour obtenir un volume de 100 mL puis mélanger.
- Mélanger et filtrer sur une membrane filtrante en fibre de verre (1 μ m)

✓ Solution témoin (b)

- Ajouter 19 mL de méthanol R à 5 mL d'une solution à 0,1 % m/V de Kétoprofène SCR dans du méthanol. Ajouter une quantité suffisante d'un mélange de 270 mL d'acétonitrile et de 550 mL d'une solution à 0,5 % m/V d'acétate d'ammonium (diluant SAIFEN®) pour obtenir un volume de 100 mL puis mélanger.

○ Procédure

Injecter séparément des volumes égaux de l'échantillon et du standard dans l'appareil de l'HPLC (**Figure III-2**), et enregistrer le chromatogramme. La déviation standard relative pour 5 injections répétées successives du standard ne doit pas dépasser 2.0%. Chaque échantillon est injecté au moins deux fois. Calculer et confirmer les résultats avec spécifications



Figure III-2 : Appareil d'HPLC SHIMADZU® (LC2030c plus)

CHAPITRE III : Partie Expérimentale

❖ *La chromatographie peut être réalisée en utilisant*

- ✓ Une colonne d'acier inoxydable d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de gel de silice octylsilylé pour chromatographie et équipée d'une colonne de garde d'acier inoxydable d'une longueur de 10 cm et d'un diamètre intérieur de 4,6mm, remplie de gel de silice octylsilylé pour chromatographie R (5gm).
- ✓ Comme phase mobile, à un débit de 2,5 mL/min, un mélange de 450 volumes d'une solution correspondant à V/V de méthanol et 60 % V/V d'acétonitrile et de 550 volumes d'une solution à 0,5% m/V d'acétate d'ammonium, ajustée le pH à 5,9 par addition de 10% m/m d'acide nitrique R.
- ✓ Comme détecteur un spectrophotomètre UV à 254 nm.

Calcul

Calculer la teneur en $C_{16}H_{14}O_3$ dans le gel en utilisant la teneur déclarée en $C_{16}H_{14}O_3$ du Kétoprofène SCR

$$T(\%) = \frac{Pt}{Pe} \times \frac{Ae}{At} \times D \times T \times P \times 100$$

Avec :

Ae: Surface de pic de Kétoprofène dans le chromatogramme obtenu avec la solution de l'échantillon

At: Surface de pic de Kétoprofène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin

Pt: prise d'essai de la solution témoin exprimé en (mg)

Pe: prise d'essai de la solution d'échantillon exprimé en (mg)

D: facteur de la dilution.

T: titre de standard (99.9%).

P: pourcentage du dosage en Kétoprofène (2,5%).

La teneur en Kétoprofène dans 100g de gel SAIFEN®, doit être comprise entre 2,3125 g et 2,6875g.

III.1.2 FUMACUR®

III.1.2.1 Aspect

L'analyse visuelle des Comprimés permet de révéler des défauts de leurs aspects (forme, couleur, texture) qui peuvent être des indicateurs d'un défaut de production ou de conservation

Les comprimés doivent être biconvexes, de couleur marron brunâtre, et inodore.

III.1.2.2 Test de Friabilité

- Prélever un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6.5 g (**P1**). Les comprimés doivent être soigneusement dépoussiérés avant l'essai.
- Peser exactement l'échantillon (**P1**) et placer les comprimés dans le tambour du friabilimètre (**Figure III-3**) en suivant les modes d'utilisation en vigueur (MU.PUD.S/DLCQ.006 et MU.PUD.S/DLCQ.056).
- Procéder à 100 rotations, puis sortir les comprimés du tambour, éliminer les poussières libres comme précédemment et peser à nouveau exactement **P2**

Calculer le taux de friabilité (perte de masse) d'après la formule suivante :

$$\frac{P1 - P2}{P1} \times 100$$

- En règle générale, l'essai est effectué sans répétition. Si, au terme du cycle de rotations, l'échantillon comporte des comprimés visiblement fêlés, fissurés ou cassés, il ne satisfait pas à l'essai. Si les résultats sont difficiles à interpréter ou si la perte de masse est supérieure à la valeur cible, répéter l'essai à 2 reprises et calculer la moyenne des 3 résultats.
- Pour la plupart des produits, la perte de masse maximale (résultant d'un seul essai ou de la moyenne de 3 essais) considérée comme acceptable est de 1 %.



Figure III-3 : Friabilimètre ERWEKA® (TA40)

III.1.2.3 Poids moyen

Peser individuellement 20 unités (comprimés) prélevées au hasard dans une balance analytique, et déterminer la masse moyenne.

III.1.2.4 Test de dissolution

❖ Conditions opératoires

- Type d'agitation : palette
- Vitesse d'agitation : 75 trs/min
- Volume du milieu : 900 mL
- Temps de dissolution : 45 min
- Température : $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$
- Milieu de dissolution acide chlorhydrique 0.1N.

○ Préparation de la solution d'essai

- Peser individuellement six comprimés et établir leur poids moyen. Dans chaque godet remplir avec 900 mL du milieu de dissolution chauffé préalablement à $(37 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$
- Introduire un comprimé dans chaque godet (**Figure III-4**). Après 45 min d'agitation, prélever 100 mL et filtrer.
- Ajouter au filtrat 0.1 mL de la solution de ferroïne (indicateur coloré).

CHAPITRE III : Partie Expérimentale

- Titrer le filtrat (filtrat + ferriose) par le sulfate d'ammonium et de cérium à 0.01M jusqu'au virage.

1mL de sulfate d'ammonium et de cérium (0.01M) correspond à 0.5585 mg de fer (II).



Figure III-4 : Appareil de Dissolutest SOTAX® (AT7 Smart)

Calcul

Taux en Fe(II) est donné par la formule suivante :

$$\frac{V \times f \times 9 \times 169.9 \times P_m}{P_i \times 200}$$

Avec :

V : Volume du sulfate d'ammonium et de césium à 0.01 M versé.

f : Facteur de correction du sulfate d'ammonium et de cérium à 0.01M

P_m : Poids moyen sur 6 comprimés exprimé en mg

P_i : Poids individuel exprimé en mg

III.1.2.5 Temps de désagrégation

- Effectuer l'essai sur 6 comprimés en suivant le mode d'utilisation de l'appareil de délitement (**Figure III-5**). Placer 1 unité de la préparation à examiner dans chacun des 6 tubes du râtelier.

CHAPITRE III : Partie Expérimentale

- Faites fonctionner l'appareil en utilisant, comme liquide d'immersion (eau), le milieu maintenu à $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Après 15 minutes, remonter le porte-tubes hors du liquide et examiner l'état des unités soumises à l'essai. Toutes les unités sont complètement désagrégées.
- Si l'une d'entre elles n'est pas désagrégée, répéter l'essai sur 12 unités supplémentaires.
- Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées.



Figure III-5 : Appareil de délitement ERWEKA® (ZT31)

III.1.2.6 Dosage

- *Teneur en fer ferreux (par volumétrie)*
 - Peser et broyer 20 comprimés. Dissoudre-les en chauffant légèrement une quantité de fumarate ferreux correspondante à 0,3 g dans 7,5 mL d'acide sulfurique (1M).
 - Refroidir et ajouter 25mL d'eau. Titrer immédiatement par le sulfate d'ammonium de cérium à 0,1 M en utilisant 0,1 mL de la solution de ferroïne jusqu'au virage de l'orange au vert-bleu pâle
 - 1mL de sulfate d'ammonium et de césium (0,1M) correspond à 5,585 mg de Fe(II)
 - Le titre est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Titre en (\%)} = \frac{V \times 5.585 \times f}{Pe \times 65.74} \times 100 \times Pm$$

Avec :

V : Volume du sulfate d ammonium et de cérium à 0.1 M

f: Facteur de correction du sulfate d'ammonium et de cérium à 0, 1 M

Pe : Prise d'essai exprimée en mg fumarate ferreux.

Pm : Poids moyen sur 20 comprimés exprimé en (mg)

- ***Teneur en fer ferrique (produit d'oxydation) Par volumétrie***

- Dans une fiole à bouchon rodé, dissolver en chauffant rapidement à ébullition une quantité contenant 1,5 g de fumarate ferreux dans un mélange de 10 mL d'acide chlorhydrique R et de 100 mL d'eau. Porter à ébullition pendant 15 secondes.
- Refroidir rapidement, ajouter 3 g d'iodure de potassium R, fermer la fiole et laisser reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min.
- Titrer l'iode libéré par le thiosulfate de sodium (0.1) en présence de 2 mL de solution d'amidon R. Effectuer un essai à blanc dans les mêmes conditions.
- La différence entre les volumes utilisés dans les 2 titrages correspond la quantité d'iode libéré par les ions ferriques.
- 1mL de thiosulfate de sodium (0,1M) correspond à 5,525 mg d'ions ferriques.

III.2 Contrôle microbiologique

III.2.1 SAIFEN®

III.2.1.1 *Dénombrement des Germes Aérobie Totaux DGAT et des Moisissures et Levures Totales DMLT*

Méthode par ensemencement en profondeur :

- Faire fondre au bain marie à 100°C le milieu gélosé TSA et le milieu Sabouraud déxtrosé gélosé, en desserrant légèrement les fermetures et les maintenir dans le bain marie en surfusion à 40-45°C.
- Préparer une solution de 10 g du produit à examiner dans 90mL de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7 ou dans un autre diluant approprié ex : solution tampon phosphaté pH 7.2 (solution A).

CHAPITRE III : Partie Expérimentale

- Agiter jusqu'à homogénéisation complète. D'autres taux de dilutions peuvent être employés si les caractéristiques et la sensibilité du produit l'exigent (Les dilutions suivantes sont préparées avec le même diluant).
- Prélever 4 fois 1mL de la solution A préparée et déposer chaque prélèvement dans une boîte de pétri de 90mm de diamètre (**Figure III-6**).
- Couler dans 2 des 4 boîtes de pétri destinées au *DGAT* 15mL à 20mL du milieu gélosé TSA, et dans les 2 boîtes restantes destinées au *DMLT* 15 à 20mL de milieu Sabouraud déxtrosé-gélosé.
- Agiter doucement les boîtes par un mouvement circulaire pour assurer un mélange homogène de l'échantillon et la gélose, sans faire de bulles et sans mouiller les couvercles des boîtes.
- Incuber les boîtes TSA à 30 — 35 °C pendant 3-5 jours et les boîtes Sabouraud déxtrosé-gélosé à 20 — 25 °C pendant 5-7 jours.

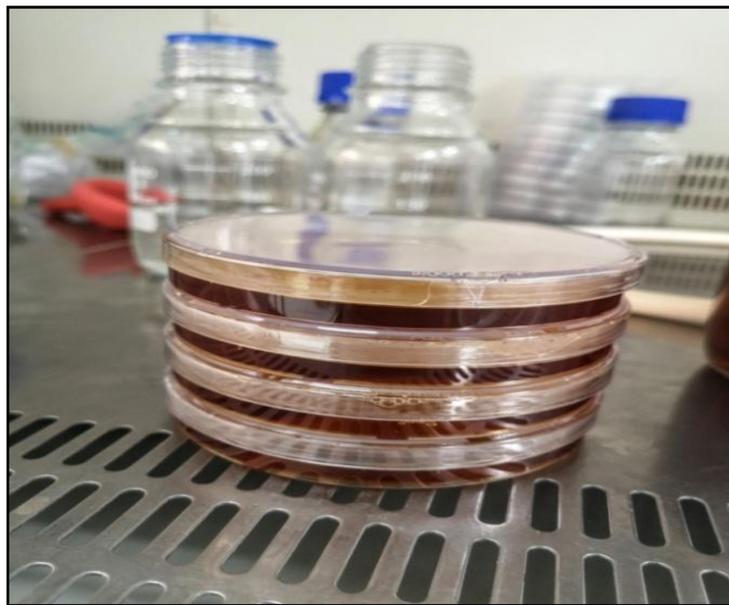


Figure III-6 : Boîtes de pétri contenant les milieux destinés au *DGAT* et au *DMLT*

Lecture

Le nombre de germes aérobies totaux (*DGAT*) est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenues avec le milieu TSA ; si des colonies de moisissures ou levures sont détectées sur ce milieu elles sont comptabilisées dans le *DGAT*. Le nombre total de levures et moisissures (*DLMT*) est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenues avec le milieu Sabouraud déxtrosé-gélosé ; si des colonies de bactéries sont détectées sur ce milieu, elles sont comptabilisées dans le *DLMT*. Si l'on prévoit que le *DLMT* risque de dépasser le critère

CHAPITRE III : Partie Expérimentale

d'acceptation du fait de la croissance bactérienne, du milieu Sabouraud déxtrosé-gélosé contenant des antibiotiques peut être utilisé.

Compter le nombre de colonies apparues dans chaque type de boîtes, faire la moyenne et déduire le nombre d'unité formant colonie par gramme de produit.

III.2.1.2 Recherche de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus*

- Ensemencer 100mL de milieu TSB avec 10mL de la solution A préparée comme décrit dans le dénombrement des *GAT* et *MLT*, ou la quantité correspondant à 1g de produit.
- Homogénéiser et incuber à 30 — 35 °C pendant 18h à 24h.
- Agiter le récipient puis repiquer sur gélose cetrimide 0,1 mL de milieu liquide TSB et incuber à 30— 35 °C pendant 18- à 72h pour la recherche de *Pseudomonas aeruginosa*
- Agiter le récipient puis repiquer sur gélose Vogel Johnson ou mannitol sel 0,1 mL de milieu liquide TSB et incuber à 30 — 35 °C pendant 18- à 72h pour la recherche de *Staphylococcus aureus* .

Lecture

La croissance de colonies sur gélose Cetrimide indique la présence possible de *Pseudomonas aeruginosa*, à confirmer par des essais d'identification.

La croissance de colonies sur gélose Vogel Johnson indique la présence possible de *Staphylococcus aureus*, à confirmer par des essais d'identification.

Le produit satisfait à l'essai si l'on n'observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

III.2.2 FUMACUR®

III.2.2.1 Dénombrement des *Germes Aérobie*s Totaux «*DGAT* » et de *Moisissures* et *Levures* Totales «*DMLT* »

a. Méthode par ensemencement en profondeur

- Préparer une solution de 10 g du produit à examiner dans 90 mL de la solution tampon peptonée du chlorure de sodium (NaCl) pH 7 ou dans la solution tampon phosphate pH 7.2 (Solution a).

CHAPITRE III : Partie Expérimentale

- Agiter jusqu'à homogénéisation complète. D'autres taux de dilutions peuvent être employés si les caractéristiques et la sensibilité du produit l'exigent. Un agent tensioactif approprié, tel que le polysorbate 80 à concentration de 1 g/l, peut être ajouté pour faciliter la mise en suspension des substances difficilement mouillables. Les dilutions suivantes sont préparées avec le même diluant.
- Prélever 4 fois 1 mL de la solution A et déposer chaque prélèvement dans une boîte de pétri de 90 mm de diamètre.
- Couler dans 2 des 4 boîtes de pétri destinées au *DGAT* 15 à 20 mL du milieu gélosé TSA, et dans les 2 boîtes restantes destinées au *DMLT* 15 à 20 mL de milieu Sabouraud déxtrosé-gélosé.
- Agiter doucement les boîtes par un mouvement circulaire pour assurer un mélange homogène de l'échantillon et la gélose, sans faire de bulles et sans mouiller les couvercles des boîtes.
- Incuber les boîtes TSA à 30-35°C pendant 3-5 jours et les boîtes Sabouraud déxtrosé-gélosé à 20-25°C pendant 5-7 jours.

Lecture

Le nombre de germes aérobies totaux (*DGAT*) est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenues avec le milieu TSA; si des colonies de moisissures ou levures sont détectées sur ce milieu elles sont comptabilisées dans le *DGAT*. Le nombre total de moisissures et levures (*DMLT*) est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenues avec le milieu Sabouraud déxtrosé-gélosé ; si des colonies de bactéries sont détectées sur ce milieu, elles sont comptabilisées dans le *DMLT*. Si l'on prévoit que le *DMLT* risque de dépasser le critère d'acceptation du fait de la croissance bactérienne, du milieu Sabouraud déxtrosé-gélosé contenant des antibiotiques peut être utilisé.

Compter le nombre de colonies apparues dans chaque type de boîtes, faire la moyenne et déduire le nombre d'unité formant colonie par gramme de produit.

b. Méthode par filtration sur membrane

- Préparer une solution de 10 g du produit à examiner dans 90 mL de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7 ou dans la solution tampon phosphaté pH 7.2 (solution a)

CHAPITRE III : Partie Expérimentale

- Agiter jusqu'à homogénéisation complète. D'autres taux de dilutions peuvent être employés si les caractéristiques et la sensibilité du produit l'exigent. Un agent tensioactif approprié, tel que le polysorbate 80 à concentration de 1g/L, peut être ajouté pour faciliter la mise en suspension des substances difficilement mouillables. Les dilutions suivantes sont préparées avec le même diluant.
- Verser dans deux membranes filtrantes 10mL de la solution A et laver chaque membrane avec 3 fois 100mL de la solution tampon peptonée au NaCl pH 7 ou de la solution tampon phosphatée pH 7.2
- Déposer l'une des membranes destinées au dénombrement des germes aérobies totaux sur le milieu gélosé TSA et l'autre destinée au dénombrement de moisissures et levures totales à la surface du milieu Sabouraud déxtrosé-gélosé.
- Incuber la boîte TSA à 30-35°C pendant 3 à 5 jours et la boîte Sabouraud déxtrosé à 20-25°C pendant 5 à 7 jours.

Lecture

Le nombre de *germes aérobies totaux (DGAT)* est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenues avec le milieu TSA; si des colonies de moisissures ou levures sont détectées sur ce milieu elles sont comptabilisées dans le *DGAT*. Le nombre total de moisissures et levures (*DMLT*) est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenues avec le milieu Sabouraud déxtrosé-gélosé; si des colonies de bactéries sont détectées sur ce milieu, elles sont comptabilisées dans le *DMLT*. Si l'on prévoit que le *DMLT* risque de dépasser le critère

D'acceptation du fait de la croissance bactérienne, du milieu Sabouraud déxtrosé-gélosé contenant des antibiotiques peut être utilisé.

Déterminer le nombre d'UFC par gramme de produit.

III.2.2.2 Recherche d'*Escherichia coli*

- Ensemencer 100 mL de milieu TSB avec 10mL de la solution A préparée comme décrit dans le *DGAT* et le *DMLT*, ou la quantité correspondante à 1 g de produit.
- Homogénéiser et incuber à 30-35 C pendant 18h à 24h
- Agiter le récipient puis transférer 1 mL de son contenu dans 100mL de milieu liquide Mac Conkey et incuber à 42-44°C pendant 24 à 48h.
- Effectuer une subculture sur gélose Mac Conkey et incuber à 30- 35 °C pendant 18 à 72h.

CHAPITRE III : Partie Expérimentale

- Filtrer sur une membrane stérile 10 mL de la solution A préparée comme décrit dans le DGAT et DMLT, ou la quantité correspondant à 1g de produit. Laver la membrane filtrante avec 3 fois 100 mL de la solution tampon peptonée au NaCl pH 7 ou de la solution tampon phosphaté pH 7.2
- Transférer la membrane dans 100 mL de milieu TSB.
- Homogénéiser et incuber à 30- 35°C pendant 18h à 24h.
- Agiter le récipient puis transférer 1mL de son contenu dans 100mL de milieu liquide Mac Conkey et incuber à 42-44°C pendant 18 à 48h.
- Effectuer une subculture sur milieu gélosé Mac Conkey et incuber à 30- 35°C pendant 18 à 72h.

Lecture

- La croissance de colonies indique la présence possible de *E-coli*, a confirmer par des essais d'identification
- Le produit satisfait a l'essai si l'on n'observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

III.2.2.3 Témoins négatifs

- Pour vérifier les conditions opératoires:
- Effectuer un contrôle sur un témoin négatif préparé en substituant le diluant à la préparation a examiner.
- Exposer les boites ouvertes de gélose TSA et gélose TSA et milieu Sabouraud déxtrosé-gélosé sous Hotte à flux laminaire
- Aucune croissance microbienne ne doit être observée, l'obtention d'un résultat non-conforme nécessite une investigation.

CHAPITRE IV

Résultats et Discussions

IV. Résultats et discussions

IV.1 Contrôle physico-chimique

IV.1.1 SAIFEN®

IV.1.1.1 Aspect

Tableau IV-1 : Résultats du test d'aspect

Produit	Caractéristiques	Normes	Résultats
Gel SAIFEN®	Gel hydrophile	Gel hydrophile	Conforme
	Homogène	Homogène	
	Translucide	Translucide	

Après l'analyse visuelle, les résultats obtenus (**Tableau IV-1**) montrent que SAIFEN® est un gel hydrophile et d'un aspect homogène et translucide, ses caractéristiques organoleptiques répondent aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition (2017), on déduit que le produit testé est conforme.

IV.1.1.2 Masse délivrable

Tableau IV-2 : Résultats du test de la masse délivrable

Lecture	Norme	Résultat
49.45 g	49g à 51g	Conforme

La masse moyenne des dix (10) tubes pesés de produit fini SAIFEN®, est comprise dans l'intervalle des normes prescrites dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition (2017), Le Calcul montre que les résultats sont conformes.

IV.1.1.3 Détermination du pH

Tableau IV-3 : Résultat du test de détermination de pH

Solution	Lecture	Norme	Résultat
Solution aqueuse à 10% m/V	7.1	5.0 – 7.5	Conforme

CHAPITRE IV : Résultats et Discussions

Le résultat du pH du mélange testés, est de 7.1 situé entre la norme inférieure qui est 5 et la norme supérieure de 7,5. Ce qui répond aux exigences cités dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition (2017)

IV.1.1.4 Identification par CCM

Les échantillons de gel de SAIFEN® ont été analysés par CCM (**Figure IV-1**) en vue d'identifier le principe actif qui est le Kétoprofène et d'en rechercher de produits de dégradation dans nos conditions opératoires.

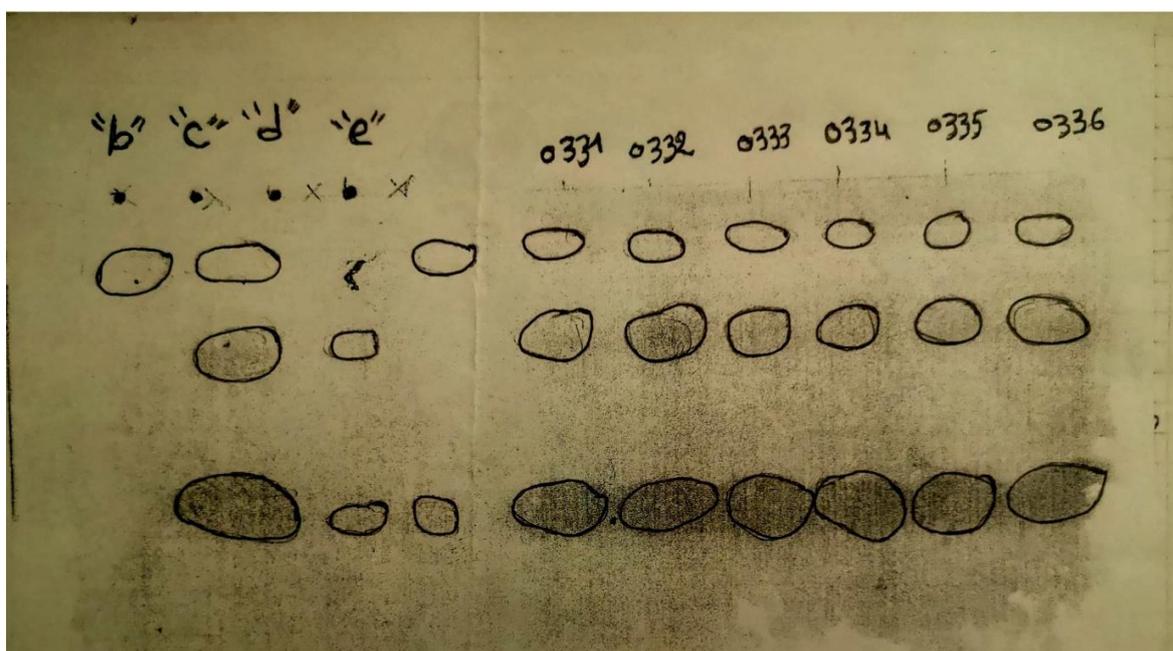


Figure IV-1 : Chromatographie sur couche mince du gel de SAIFEN®

- La solution (b) a donnée une tache principale qui est plus intense mais semblable quant à sa position a la tache principale obtenue avec la solution témoin (a)
- La solution (c) a donné deux tâches séparées, située dans les mêmes axes et qui sont semblable quant à leurs positions et dimensions aux taches principales obtenues avec la solution témoin (a)
- La solution (e) a donnée une tache principale qui est moins intense mais semblable quant à sa position a la tache principale obtenue avec la solution témoin (a)
- La solution (e) a donnée une seule tache principale qui est semblable quant à sa position et dimensions à celle obtenue avec la solution témoin (a)

CHAPITRE IV : Résultats et Discussions

L'analyse de la plaque de CCM obtenue (**Figure IV-1**) montre que les tâches principale du chromatogramme obtenu avec la solution (c) correspond à celles du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

En se référant a la pharmacopée européenne 9 ème édition (2017), on déduit que notre produit est conforme.

IV.1.1.5 Dosage du principe actif par HPLC

Les **figures IV-2** et **IV-3** représentent les chromatogrammes obtenus par HPLC des Substances de référence (standards) de SAIFEN® et des substances d'essais.

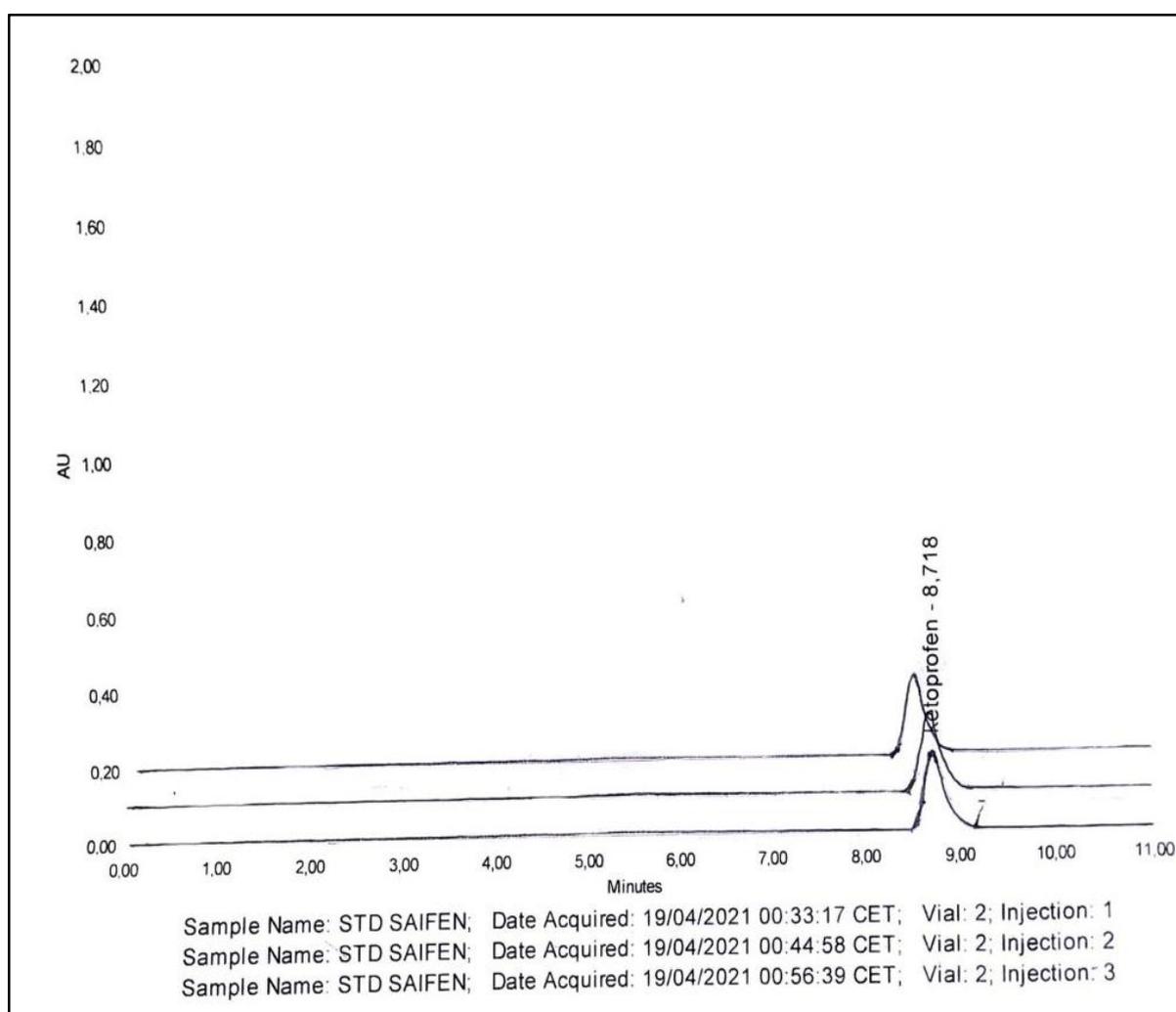


Figure IV-2 : Chromatogramme HPLC des Substances de référence (standards) de SAIFEN®

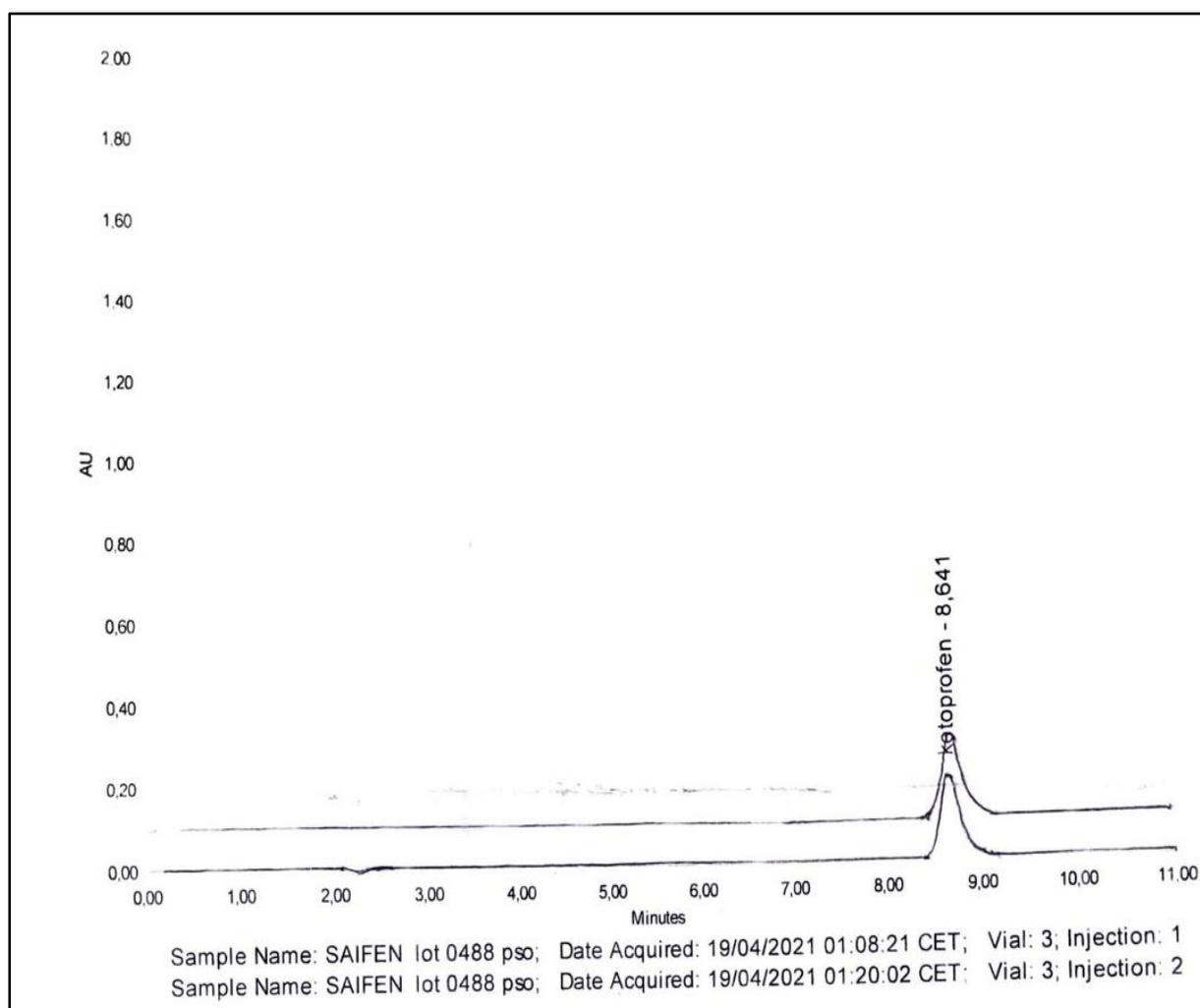


Figure IV-3 : Chromatogramme HPLC des substances à examiner (essais)

Les **Tableaux IV-4 et IV-5** représentent les valeurs des temps de retentions par HPLC des Substances de référence (standards) de SAIFEN® et des substances d'essais.

Tableau IV-4 : Résultats du dosage HPLC des substances de références (standard)

Solution	Injection	Temps de rétention (tr) (min)	Air	Quantité (Pt) (mg)
Standard	Inj1	8.676	3123442	10.1525
	Inj2	8.522	3074420	10.1525
	Inj3	8.718	3143737	10.1525
Moyenne		8.638	3113866.33	10.1525

CHAPITRE IV : Résultats et Discussions

Tableau IV-5 : Résultats du dosage HPLC des substances d'essais

Solution	Injection	Temps de rétention (tr) (min)	Air	Quantité (Pe) (mg)
Essai	Inj1	8.641	2996261	2.4080
	Inj2	8.665	3005175	2.4151
Moyenne		8.653	3000717.9	2.4115

D'après les chromatogrammes obtenus (**Figures IV-2 et IV-3**), nous remarquons que les pics obtenus avec les solutions dosées de SAIFEN® sont identiques à ceux obtenus avec leurs solutions standards.

D'autre part, en se basant sur les résultats des **Tableaux IV-4 et IV-5**, la comparaison montre que les temps de rétention obtenus avec la solution d'essai sont identiques à ceux obtenus avec la solution standard,

De ce fait, nous pouvons conclure que ce résultat est conforme à la norme.

IV.1.1.6 Teneur en principe actif (Kétoprofène)

Tableau IV-6 : Résultats de la teneur en principe actif (Kétoprofène)

Principe actif	Teneur	Norme	Résultat
Kétoprofène	2.5331 %	2.3125 g – 2.6875 g	Conforme

- Calcul

$$T(\%) = \frac{Pt}{Pe} \times \frac{Aire}{Airt} \times D \times T \times P \times 100$$
$$T(\%) = \frac{10.1525}{2.4115} \times \frac{3000717.9}{3113866.33} \times \frac{25}{100} \times \frac{99.9}{100} \times \frac{2.5}{100} \times 100$$
$$T(\%) = 2.5331 \text{ g}$$

Le Calcul de la teneur en principe actif (Kétoprofène) contenu dans le produit fini SAIFEN®, est comprise dans l'intervalle des normes prescrites dans la pharmacopée 9^{ème} édition (2017). On conclut que les résultats sont conformes

CHAPITRE IV : Résultats et Discussions

IV.1.2 FUMACUR®

Tableau IV-7 : Résumé des résultats du contrôle physicochimiques de gel SAIFEN®

Contrôle effectué	Lecture	Norme	Résultat
Aspect	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Biconvexes ✓ Couleur marron brunâtre ✓ Inodores. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Comprimés biconvexes ✓ Couleur marron brunâtre ✓ Inodores. 	Conforme
Poids moyen	248.2 mg	236 mg – 262 mg	Conforme
Taux de friabilité	0.21%	≤ 1%	Conforme
Temps de désagrégation	t = 4 mn 10 s	t ≤ 15 mn	Conforme
Taux de dissolution	Cp1= 92.61% Cp2= 94.12% Cp3= 97.54% Cp4= 100.62% Cp5= 103.14% Cp6= 94.47%	≥ 80% En 45 mn	Conforme
Teneur en fer ferreux	99.80 %	90,0 % à 105,0 %	Conforme
Teneur en fer ferrique	11.8 Ml	Le volume de thiosulfate de sodium (0.1N) versé doit être inférieur à 13,4 mL	Conforme

IV.1.2.1 Aspect

Tableau IV-8 : Résultats du test d'aspect du FUMACUR®

Produit	Caractéristiques	Normes	Résultats
FUMACUR®	Biconvexe	Biconvexe	Conforme
	8 mm de diameter	8 mm de diamètre	
	Couleur marron brunâtre	Couleur marron brunâtre	
	Inodore	Inodore	

CHAPITRE IV : Résultats et Discussions

L'observation à l'œil nu de FUMACUR® montre que les caractéristiques organoleptiques de FUMACUR® répondent aux spécifications décrites dans la British Pharmacopée (2014), ce qui confirme que le produit testé est conforme concernant son aspect.

IV.1.2.2 Poids moyen

Tableau IV-9 : Résultats du test du poids moyen

Comprimé	Poids individuel (Pi) (mg)	Poids moyen (Pm) (mg)	Min (mg)	Max (mg)
Cp1	0.256	4.964 mg	0.234 mg	0.263 mg
Cp2	0.246			
Cp3	0.234			
Cp4	0.245			
Cp5	0.257			
Cp6	0.263			
Cp7	0.244			
Cp8	0.246			
Cp9	0.240			
Cp10	0.262			
Cp11	0.247			
Cp12	0.246			
Cp13	0.251			
Cp14	0.242			
Cp15	0.253			
Cp16	0.242			
Cp17	0.248			
Cp18	0.245			
Cp19	0.248			
Cp20	0.249			

- Calcul

$$Pm = \frac{P}{20}$$

CHAPITRE IV : Résultats et Discussions

$$P_m = 248.2 \text{ mg}$$

En observant le **Tableau IV-9**, on constate que l'ensemble des comprimés testés ont presque une même masse et donc une même teneur en Principe Actif, Le Calcul montre que la masse moyenne (P_m) des vingt comprimés pesés est comprise dans l'intervalle des normes prescrites dans la British pharmacopée (2014). On peut déduire que les résultats sont conformes.

IV.1.2.3 Test de Friabilité

Tableau IV-10 : Résultats du test de friabilité

poids totale des 20 comprimés avant l'essai (P1)	poids totale des 20 comprimés après l'essai (P2)	Taux de desiccation (%)	Normes	Résultat
P1 = 4.9640 g	P2 = 4.9535 g	0.21 %	≤ 1%	Conforme

- **Calcul**

$$\frac{P1 - P2}{P1} \times 100$$

$$\frac{4.9640 - 4.9535}{4.9640} \times 100 = 0.21\%$$

La perte de masse des 20 comprimés du FUMACUR® étant inférieure à 1%, on conclut en se référant aux normes de la British Pharmacopée (2014) que les comprimés de ce dernier contrôlé satisfont à l'essai de la friabilité.

IV.1.2.4 Test de désagrégation

Tableau IV-11 : Résultats du test de désagrégation

Comprimé	Poids (mg)	Temps de désagrégation (min)	Min	Max	Normes
Cp1	0.251	4 min 02s	3 min 52 s	4 min 10 s	≤15 min
Cp2	0.242	3 min 52 s			
Cp3	0.248	4 min 00 s			
Cp4	0.263	4 min 10 s			
Cp5	0.253	4 min 05 s			
Cp6	0.245	3 min 55 s			

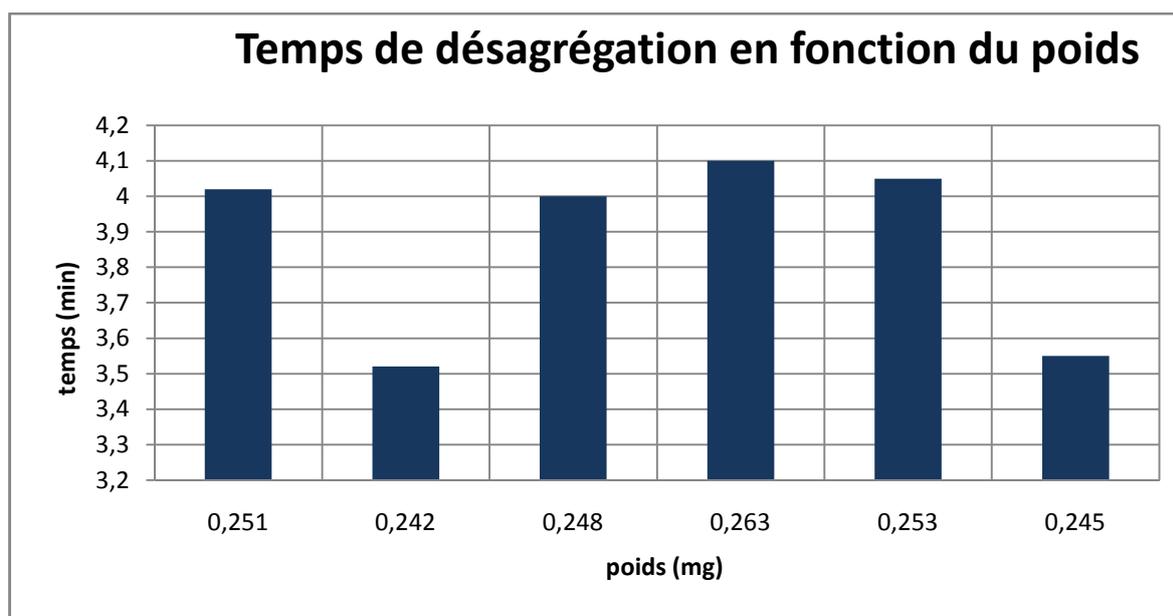


Figure IV-4 : Histogramme de temps de désagrégation en fonction du poids du comprimé

On constate d'après les résultats du **Tableau IV-11**, qu'au bout de 4 minutes et 10 secondes de fonctionnement de l'appareil de désagrégation, on ne retrouve plus de résidus sur la grille, et en se basant sur le Histogramme obtenu (**Figure IV-4**), on remarque que, quand la masse du comprimé est grande plus le temps du délitement est grand

On conclut en se référant aux normes prescrites dans la British Pharmacopée (2014), que les comprimés de FUMACUR® satisfont au test de désagrégation.

CHAPITRE IV : Résultats et Discussions

IV.1.2.5 Test de Dissolution

Tableau IV-12 : Résultats du test du dissolution

comprimé	Poids (Pi) (g)	Volume versé (v)	Poids moyen (g)	Taux (%)	Normes	résultat
Cp1	0.257	12.5	Pm = 0.252	92.61%	≥80% en 45 mn	Conforme
Cp2	0.263	13		94.12%		Conforme
Cp3	0.244	12.5		97.54%		Conforme
Cp4	0.246	13		100.62%		Conforme
Cp5	0.240	13		103.14%		Conforme
Cp6	0.262	13		94.47%		Conforme

- Calcul

$$\frac{V \times f \times 9 \times 169.9 \times Pm}{Pi \times 200}$$

$$Cp1 = \frac{12.5 \times 0.9883 \times 9 \times 169.9 \times 0.252}{0.257 \times 200} = 92.61\%$$

$$Cp2 = \frac{13 \times 0.9883 \times 9 \times 169.9 \times 0.252}{0.263 \times 200} = 94.12\%$$

$$Cp3 = \frac{12.5 \times 0.9883 \times 9 \times 169.9 \times 0.252}{0.244 \times 200} = 97.54\%$$

$$Cp4 = \frac{13 \times 0.9883 \times 9 \times 169.9 \times 0.252}{0.246 \times 200} = 100.62\%$$

$$Cp5 = \frac{13 \times 0.9883 \times 9 \times 169.9 \times 0.252}{0.240 \times 200} = 103.14\%$$

$$Cp6 = \frac{13 \times 0.9883 \times 9 \times 169.9 \times 0.252}{0.262 \times 200} = 94.47\%$$

Les résultats obtenus (**Tableau IV-12**) des tests de dissolution des comprimés de FUMACUR® ont montrés, qu'au bout de 45 min, les six (6) comprimés dissout montrent un pouvoir de dissolution très satisfaisant, les comprimés ont libéré en moyenne plus de 90% de la teneur théorique en principe actif, De plus, aucun comprimé de FUMACUR® sur les 6 examinés au total, n'a libéré en 45 min, moins de 90% de la teneur théorique en principe actif.

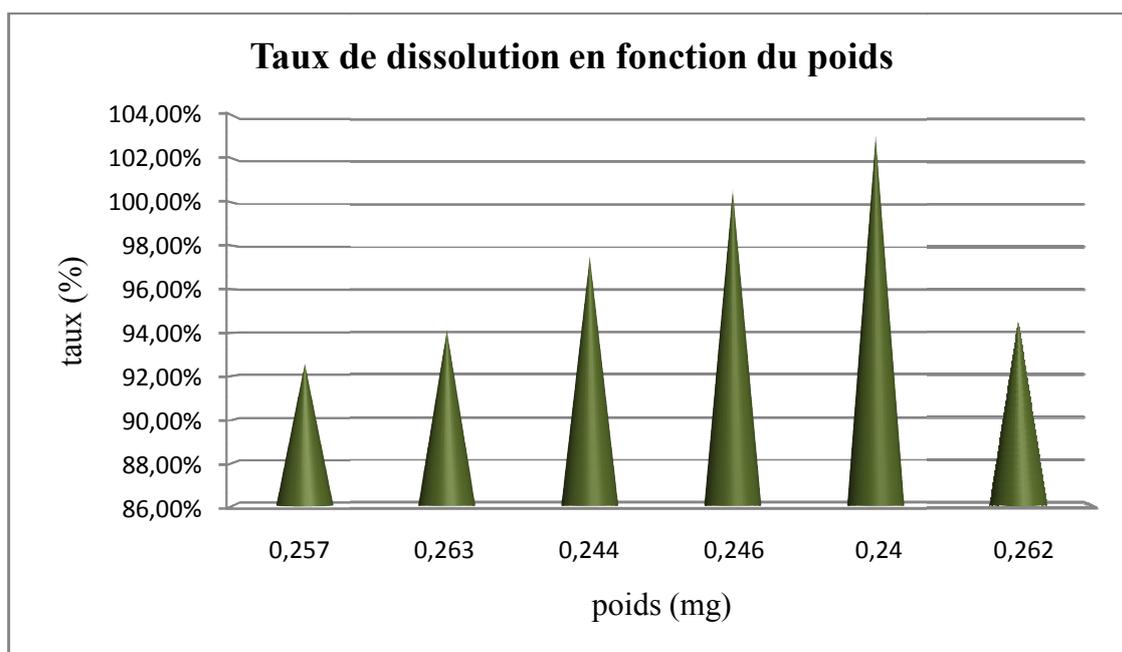


Figure IV-5 : Histogramme de taux de dissolution en fonction du poids du comprimé

Le Histogramme (**Figure IV-5**), montre que la masse du comprimé ne joue aucun rôle sur le taux de dissolution (teneur en principe actif), ou le comprimé avec le plus grand poids n'a pas le taux de dissolution le plus élevé et vice versa

On conclut en se référant à la British pharmacopée (2014) que les comprimés de FUMACUR® satisfont au test de dissolution

IV.1.2.6 Dosage de la teneur en fer ferreux

Tableau IV-13 : Résultats du dosage de la teneur en fer ferreux

Poids totale (g)	Poids moyen (g)	Prise d'essai (g)	Volume versé (mL)	Taux (%)	normes
P = 4.968	Pm = 0.2484	Pe = 0.3030	V = 14.5	99.80%	90.0% à 105.0%

- Calcul

$$\text{taux en (\%)} = \frac{V \times 5.585 \times f}{Pe \times 65.74} \times 100 \times Pm$$

$$\text{taux} = \frac{14.5 * 5.585 * 0.9883}{0.3030 * 65.74} * 100 * 0.2484$$

CHAPITRE IV : Résultats et Discussions

$$taux = 99.80\%$$

D'après les résultats du **Tableau IV-13**, la teneur en fer ferrique contenue dans notre prise d'essai est de 99.80%, qui se situe entre la norme inférieure qui est 90.0% et la norme supérieure de 105.0%, Ce qui répond aux exigences cités dans la British pharmacopée (2014)

IV.1.2.7 Dosage de la teneur de fer ferrique

Tableau IV-14 : Résultats du dosage de la teneur en fer ferrique

Poids totale (g)	Poids moyen (g)	Prise d'essai (g)	Volume versé (mL)	Normes
Pt = 4.968	Pm = 0.2484	1.5050	11.8 mL	≤ 13,4 mL

En se basant sur les données obtenues dans le **Tableau IV-14**, on constate que le volume de thiosulfate de sodium (0.1N) versé est égal à 11.8 mL, qui est inférieur au seuil exigé dans la British pharmacopée (2014).

On conclut que les résultats sont conformes.

IV.2 Contrôle microbiologique

IV.2.1 SAIFEN®

Tableau IV-15 : Résultats des analyses microbiologiques du gel de SAIFEN®

Contrôle effectué	Lecture	Normes	Résultats
<i>Germes Aérobie</i> s Totaux <i>DGAT</i>	00	≤10 ² ufc/g	Conforme
<i>Levures et Moisissures</i> <i>Totales DLMT</i>	00	≤10 ufc/g	Conforme
Absence de <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	Absence	Absence	Conforme
Absence de <i>Staphylococcus aureus</i>	Absence	Absence	Conforme

D'après le **Tableau IV-15**, les résultats de contrôle microbiologique de produit fini SAIFEN® montrent une absence totale des *Germes Aérobie*s Totaux *DGAT*, des *Levures et Moisissures Totales DLMT* ainsi que l'absence totale de *Pseudomonas aeruginosa* et de

CHAPITRE IV : Résultats et Discussions

Staphylococcus aureus, On conclue que le produit fini est conforme aux normes décrites par la Pharmacopée Européenne 9 ème édition (2017).

IV.2.2 FUMACUR®

Tableau IV-16 : Résultats des analyses microbiologiques du FUMACUR®

Contrôle effectué	Lecture	Normes	Résultats
<i>Germes Aérobie Total</i> <i>DGAT</i>	00	$\leq 10^3$ ufc/g	Conforme
<i>Levures et Moisissures</i> <i>Totales DLMT</i>	00	$\leq 10^2$ ufc/g	Conforme
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Absence	Absence	Conforme

D'après le **tableau IV-16**, les résultats de contrôle microbiologique de produit fini FUMACUR® montrent une absence totale des *Germes Aérobie Total DGAT*, des *Levures et Moisissures Totales DLMT* ainsi que l'absence d'*Escherichia coli*, On conclue que le produit fini est conforme aux normes décrites par la Pharmacopée Européenne 9 ème édition (2017).

CONCLUSION GÉNÉRALE

CONCLUSION GÉNÉRALE

Au cours de ce travail, nous avons effectué le contrôle de qualité de deux formes de médicaments FUMACUR® (comprimé) et SAIFEN® (gel), fabriqués au sein de l'unité Sidal de Dar el Beida en effectuant plusieurs tests physicochimiques à savoir l'Aspect, la détermination du pH, la masse, la friabilité, le test de désagrégation,...etc.

Du point de vue pharmacotechnique, tous les résultats étaient conformes aux spécifications de la Pharmacopée Européenne en ce qui concerne les critères de qualité des comprimés de FUMACUR® (friabilité, dureté, uniformité de masse, désagrégation, dissolution..), ainsi que celles du gel SAIFEN® (aspect, masse délivrable, teneur en principe actif ...).

Sur le plan microbiologique, nous avons révélé une absence totale des germes recherchés tels qu'*E. Coli* et les Germes Aérobie viable Totaux dans les deux médicaments qui ont fait l'objet de notre étude.

Cependant, en se basant essentiellement sur les résultats des tests de dissolution, du dosage (cas du FUMACUR®) et des méthodes chromatographiques (cas de SAIFEN®) ainsi que les essais pharmacotechniques, on peut conclure que nos médicaments fabriqués au sein de l'unité Sidal satisfont aux critères de qualité et d'efficacité requise.

A travers notre travail, on a pu démontrer que les génériques fabriqués par l'entreprise Sidal répondent aux normes les plus strictes en terme de qualité, d'efficacité et de sécurité et permettent de garantir la mise sur le marché des médicaments sains.

Références Bibliographiques

- [1]. K. TAIB, A. RAFA. Suivi de fabrication, contrôle physicochimique et microbiologique du médicament générique precortyl® 5mg. Mémoire de Master II. **2017**. Université A. M. OULHADJ. Bouira.
- [2]. AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Fabrication, Bulletin officiel. Chapitre V. page 39. **2007**.
- [3]. MHRA. Article scientifique: a guide to what's a medicinal product. page 6. **2012**. Norwich, St Clements House.
- [4]. wikiversity. Article scientifique: Composition du médicament : Origine du principe actif. **Février 24, 2019**. fr.wikiversity.org.
- [5]. J. DELAMAR. Dictionnaire illustré des termes de la médecine, 3ème édition Malouine. **2002**. Paris, France.
- [6]. Gouvernement du Canada. site web, Insuline d'origine animale. **2010**. <https://www.canada.ca>.
- [7]. ANSM. Article: Substances d'origine chimique, Amprolium (Chlorhydrate) pour usage vétérinaire. **1986**. s.l.
- [8]. N. BOUROUBA. Cours: Généralités sur la Pharmacologie et notions de bases. Université Ferhat Abbas. Sétif.
- [9]. R.C. ROWE, P.J. SHESKEY, S.C. OWEN. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press. **2009**. page 888. 6ème édition. Londres.
- [10]. A.M. CHAUVEL. ouvrage: méthodes et outils pour améliorer votre organisation. 2ème édition Paris, **1996**, France : Dunod.
- [11]. OMS. Programme d'Action pour les Médicaments essentiels: Mondialisation et accès aux médicaments-série « Economie de la santé et médicament ». **2012**. Bibliothèque des systèmes de santé de l'OMS, p. 118.
- [12]. G. MBANDIGA. Contrôle de qualité de l'Amodiaquine et de la Quinine. Thèse de doctorat. Université de Bamako. Mali : s.n., **2004**.

Références Bibliographiques

- [13]. D. ANDRIAMASINDRAY. Quels sont les obstacles à la prescription en Dénomination Commune Internationale par les internes de médecine générale en ville ?. Thèse du Docteur d'Etat en médecine . **2016**. Université du Paris Diderot - PARIS 7. Paris.
- [14]. DR. LIGOURI. site web. L'intelligence médicale au service de soins. **Octobre 2016**.
www.vidal.fr.
- [15]. CH. LECOUR. Les enjeux du conditionnement dans le developpement pharmaceutique. Thèse du Docteur d'Etat en pharmacie. **2018**. Université Toulouse III Paul Sabatier. Toulouse .
- [16]. M.F. BOUZOUBAA. Bonnes pratiques officinales. Thèse du Docteur en pharmacie. **2015**. Université Mohamed V. Rabat .
- [17]. L. RANDRIA. Etat des lieux sur la conservation des médicaments au niveau des ménages à Antananarivo. Thèse du Docteur d'Etat en Pharmacie. **2018**. Université d'Antananarivo. Antananarivo.
- [18]. A. SANDHYA. Article scientifique: Fate of a drug after administration. **2011**.
- [19]. BOUAZZI, OMAIMA. Article scientifique. Les Effest Indésirable : définition, classification, diagnostiques et facteurs. **2020**. Université Ibn Tofail. Maroc.
- [20]. M. YABRE. Méthodes d'analyses innovantes et peu polluantes pour le contrôle qualité des médicaments essentiels : application aux antipaludiques. Thèse du doctorat. **2020**. Université du Bordeaux. Bordeaux.
- [21]. B.SVELTANA. Article: Système de Management de la Qualité. Hopital du Valais. **2014**. Un outil orienté vers la performance des activités.
- [22]. M.N. KAARAR. Cours: Méthodologie de contrôle. Université Ferhat Abbas. Sétif.
- [23]. Pharmacopée Européenn. 3ème édition. Addendum, **2001**. p. 191.
- [24]. A. RIFFLART. Le management de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, cas appliqué à l'annexe 16 des BPF. Thèse du Docteur d'état en pharmacie. **2018**. Université de Lille. Lille.

Références Bibliographiques

- [25]. L. BUISINE. La qualite et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir a de nouveaux horizons ?. Thèse du Docteur d'Etat en Pharmacie. **2016**. Université du LLorraine. LLorraine.. HAL Id: hal-01731751.
- [26]. P. HERNE. Article: Qualité et conservation des médicaments. **2013**.
medicalguidelines.msf.org.
- [27]. CNRT. site web. lexicographie. Ortolang. **2012**. outils et ressources pour un traitement de la alngue.
- [28]. J.F. KOISSI. Contrôle de qualite des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline. Thèse du doctorat en pharmacie. **2008**. Université Mohammed V. Maroc.
- [29]. E. GASIOROWSKI-DENIS. Article: Nouvel outil ISO pour le secteur pharmaceutique . **2016**. ISO.
- [30]. actu-environnement. dictionnaire environnement. online, **2014**. https://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/ph.php4.
- [31]. M. GHARBI. Cours: L'absorption des médicaments. **2016**. univ.ency-education.com.
- [32]. O.I. SIDIBE. Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans sept régions administratives du Mali et du district du Bamako: opérationnalisation des kits minilabs. Thèse du Docteur en Pharmacie. **2010**. Université de Bamako. Mali.
- [33]. O. TREVELYAN. Publication: Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) : un aperçu. azolifesciences. **2021**.
- [34]. L. MAECHLER. Dépôts de films organosiliciés réalisés par Décharge à Barrière Diélectrique homogène à la Pression Atmosphérique-Applications aux films multicouches. Thèse du doctorat. **2010**. Université du Toulouse. Toulouse.
- [35]. E. ANTOINE. Article scientifique: Introduction à la spectroscopie UV-Visible. **2012**. L'École normale supérieure - ENS.

Références Bibliographiques

[36]. S. HAMRI. Etude thermophysique de la diffusion de molécules de bas poids moléculaire dans des réseaux de polymères acryliques. Thèse du doctorat en sciences. **2013**. Université Abou Beker Belkaid . Tlemcen.

[37]. C. LARCHER. Cours: Dénombrement microbiologique sur milieu solide. **2014**. Wikipédia.

[38]. Eurolab. Publication: Recherche d'Escherichia Coli. www.eurolab.net

[39]. Centre d'expertise en analyse environnementale du Québec. Document: Détermination de la couleur dans les effluents; Méthode colorimétrique avec le chloroplatinate. **2001**. MA. 115 – Col. 1.0, Ministère de l'Environnement du Québec. Page 11.

[40]. Y.TRAORE. Etude du système d'assurance qualité pharmaceutique au Burkina Faso : cas d'un grossiste répartiteur prive de médicaments de la ville d'Ouagadougou. Thèse du Docteur d'état en pharmacie. **2006**. Université d'Ouagadougou. Burkina Faso.

[41]. Département de pharmacie. Laboratoire de pharmacie galénique. Cours: assurance qualité pharmaceutique. Constantine.

ANNEXES

ANNEXES

Aperçu des médicaments

SAIFEN®

Le gel du SAIFEN® est un médicament générique à base de Kétoprofène sous forme d'un tube de 50g.



Produit gel SAIFEN® à 2.5%

Classe pharmaco thérapeutique

Le gel du SAIFEN® 2.5% est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il lutte localement contre l'inflammation et la douleur d'origine diverses.

Composition

- *Excipients*

Excipients à effets notoires : Ethanol

Autres excipients: Carbomère, Néroli parfum, Lavandin parfum, Triéthanolamine, Eau purifiée.

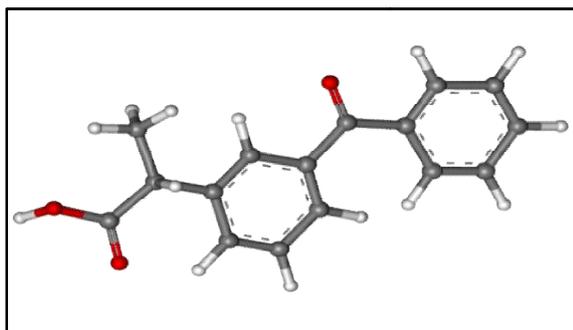
- **Principe actif**

Kétoprofène : Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl-carboxylique.

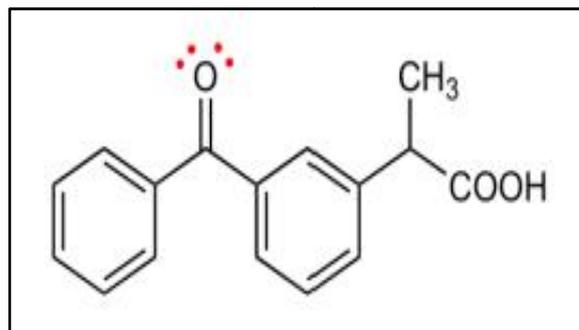
Sous forme de gel, il possède une activité anti-inflammatoire et antalgique.

ANNEXES

Structure



Structure 3D du Kétoprofène



Structure 2D de Kétoprofène

Identification et propriétés

Tableau : Propriétés physico-chimiques du principe actif Kétoprofène.

Identification	Nom	Kétoprofène
	Nom UISPA	Acide (RS)-2-(3-benzoylphényl)propionique
Propriétés chimique	Formule	C ₁₆ H ₁₄ O ₃
	Masse molaire	254,2806 ± 0,0147 g/mol
Propriétés physique	Température du fusion	94 °C
	Solubilité	51 mg·L ⁻¹

Indications

Indication d'utilisation:

- Tendinite superficielle
- Traumatologie bénigne
- Entorse
- Contusion
- Arthrose des petites articulations
- Lombalgie aiguë
- Veinite post-sclérothérapie

Indications thérapeutique:

ANNEXES

- ✓ Le Traitement symptomatique des tendinites superficielles.
- ✓ Le Traitement symptomatique en traumatologie bénigne: entorses, contusions.
- ✓ Le Traitement symptomatique des arthroses des petites articulations.
- ✓ Le Traitement symptomatique de la lombalgie aiguë.
- ✓ Le Traitement des veinites post-sclérothérapie, en cas de réaction inflammatoire intense.

FUMACUR®

FUMACUR® 200mg est un médicament indiqué dans le traitement des anémies causées par un manque de fer chez les adultes et les enfants dès l'âge de 10 ans, mais aussi en traitement préventif de la carence en fer chez la femme enceinte.

FUMACUR® 200mg sous forme solide. La boîte de ce médicament comporte 20 comprimés blancs, non enrobé, sécable de forme ronde comme le montre la photo suivante:



FUMACUR®

Classe pharmaco thérapeutique

Hématologie : Anti-anémique.

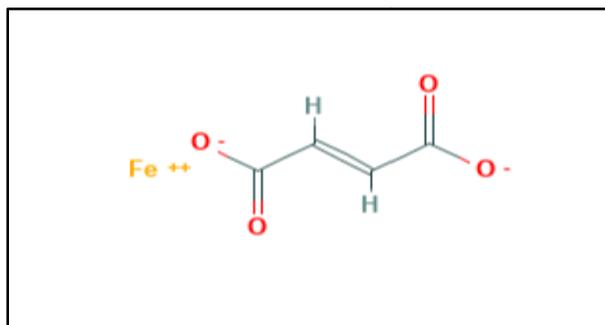
Composition

Excipients : Amidon de maïs, Docusate sodique, Hypromellose, Macrogol 6000, Magnésium stéarate, Povidone K 90, Sodium carboxyméthylamidon

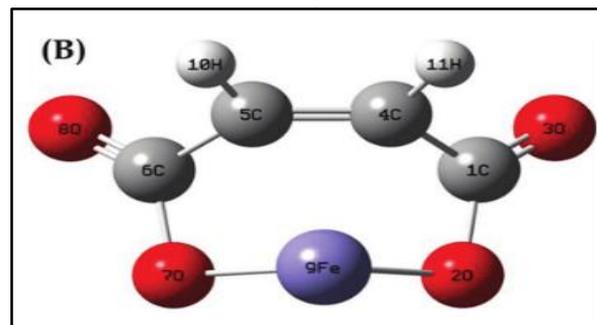
Principe actif : fer, fumarate ferreux.

Structure

ANNEXES



Structure 2D de fumarate ferreux



Structure 3D du fumarate ferreux

Identification et propriétés

Tableau: Propriétés physico-chimiques du principe actif Fumarate ferreux.

Identification	Nom	Fumarate ferreux
	Nom UISPA	acide (RS)-2-(3-benzoylphényl)propionique
Propriétés chimique	Formule	C ₄ H ₂ FeO ₄
	Masse molaire	169.901 g/mol
Propriétés physique	Température du fusion	280 °C (536 °F; 553 K)
	Solubilité	Peu soluble dans l'eau, et très peu soluble dans l'éthanol. ~750 g/L

Indications

Ce médicament contient du fer, élément minéral essentiel au fonctionnement de l'organisme.

Le fer est nécessaire à la formation de l'hémoglobine, contenue dans les globules rouges, qui assure le transport de l'oxygène dans le sang.

Il est utilisé dans:

- Anémie par carence en fer.
- Traitement préventif de la carence en fer de la femme enceinte lorsque les apports alimentaires sont insuffisants.

Résumé :

L'objectif de notre travail vise à contribuer au contrôle de qualité de deux produits pharmaceutiques, sous formes galénique sèche (comprimé) FUMACUR® et pâteuse (gel) SAIFEN®, qui a été réalisé au niveau de Saidal à Dar El Beida

Ce contrôle a été réalisé sur les produits finis, en faisant appel à plusieurs méthodes d'analyses physico-chimiques, chromatographiques, pharmacotechniques et microbiologiques.

Nous avons utilisés une variété de tests décrite par les Pharmacopées Européenne et Britannique, pour démontrer que ces médicaments sont considérés comme médicaments de bonne qualité pharmaceutique.

L'ensemble des résultats d'analyse obtenues nous ont permis de conclure que les produits finis sont en parfaite conformité avec les normes édictées

الملخص

الهدف من عملنا هو المساهمة في مراقبة جودة منتجين صيدلانيين ، منتج صيدلاني في شكل جرعة جافة (قرص مضغوط) فوماكور و الآخر في شكل هلام سايفن، التي تم تنفيذها على مستوى وحدة صيدال في الدار البيضاء.

ركز هذا التحليل على المنتج النهائي، باستخدام عدة طرق للتحليل الفيزيوكيميائي، والكروماتوغرافي، التحليل التقني الصيدلي والتحليل الميكروبيولوجي

لقد استخدمنا مجموعة متنوعة من الاختبارات التي وصفها دستور الأدوية الأوروبي والبريطاني، لإثبات أن العقارين يعتبران دواء ذا جودة عالية

جميع نتائج التحليل التي تم الحصول عليها قادتنا إلى استنتاج أن المنتجين النهائيين يتوافقان تماما مع المعايير التي تم سنها

Abstract:

The objective of our work is to contribute to the quality control of two pharmaceutical products, of two different galenic forms, dry form (tablet) FUMACUR® and pasty form (gel) SAIFEN®, which was carried out at Saidal of Dar El Beida.

This control focused on the finished products, using several methods of physico-chemical, chromatographic, pharmaco-technical microbiological analysis.

We have used a variety of tests described by the European and British Pharmacopoeias, to demonstrate that these drugs are considered a drug of good pharmaceutical quality.

All of the analysis results obtained led us to conclude that the finished products complies perfectly with the standards enacted.