

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

Université M'Hamed Bougara Bumerdes

Faculté de Technologie

Département du Génie des Procédés

Mémoire de fin d'études



En vue de l'obtention du diplôme Master en Génie chimique

Spécialité : Génie des procédés

Option : Génie chimique

Thème :

Étude de la stabilité contenu contenant du SULPUREN®
50mg- (PVC/AL) et HISTAGAN® 2mg - (PVC/AL).

Soutenue le : 30 /06/2024

Par :

BELKADI AMIRA

HIDER YAMINA

Promotrice

A. ASSELAH

MCA

UMBB

Présidente

L. NOURI

Professeur

UMBB

Examineur

B. KOUINI

Professeur

UMBB

Année universitaire 2023/2024.

Remerciements

Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir guidé et donné la force, la patience et le courage tout le long de travail.

*Nous adressons nos sincères remerciements à notre promotrice Mme **A. Assellah** qui a mis toutes ses compétences et ses efforts à notre disposition et pour ses conseils précieux pour l'élaboration de ce modeste travail.*

Nous tenons bien sûr à remercier également les membres de jurys, qui vont juger notre travail à sa juste valeur.

*Nos remerciements à l'ensemble des travailleurs du laboratoire de contrôle de la qualité des médicaments à Sidal, particulièrement Mme **F. Touazi** chef de département physico-chimique, Mm Nadri, Mm Naoual, Mr Sofiane.*

*Nous remercions également tous nos enseignants de la faculté de technologie à Boumerdes qui nous ont enrichis de connaissances et Mme **F. Boukra** de faculté de chimie à l'USTHB.*

Nous remercions nos familles, qui nous ont encouragée, pour que ce travail puisse voir le jour.

Afin de n'oublier personne, nos vifs remerciements s'adressent à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à la réalisation de ce modeste mémoire.

Dédicace

Je dédie ce travail tout d'abord à moi-même et je me remercie, je dédie aussi mes très chers parents pour qui vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour. Je vous offre ce modeste travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont vous ne cessez de faire preuve.

Je dédie ma meilleur amie, ma sœur Roumaïssa

À mes amis du groupe génie chimique, je vous témoigne notre sincère amitié merci pour les bons moments, veuillez trouver dans ce travail mes profonds hommages.

Enfin à tous mes proches que je n'ai pas cités mais qui sont dans mon cœur.



Yamina Hr

Dédicace

J'ai un grand plaisir que je dédie cet événement marquant de ma vie :

À ma très chère mère Rachida

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À mon cher père décédé Younes

Une spéciale dédicace à mon cher frère Ali et sa femme Nabila et leurs enfants

Je te dédie ce travail car tu as toujours été à mes côtés, merci pour ton soutien et tu as été la raison de la réalisation de mon rêve, tu es mon deuxième père, et je remercie Nabila pour leur encouragement et Assil, Younes, Ritel, Mouad de leur amour .

À ma sœur Nerine et ses enfants

Amine, Ninis, Rihem, Ishak et Nihed de leur amour et leurs encouragements.

À ma sœur Samira et son mari et ses enfants

Douaa, Akram, Bouchra de leur amour et leur soutien.

À mon frères Mohamed et sa femme Houda et ses enfants

Haythème, Chouaib, Amani, pour leur amour.

À mon très chère frère Ayoub

Pour leur amour et encouragement.

À mes oncles et mes tantes.

Pour leur amour et leur tendresse

Un spécial dédicace à mon oncle Amar pour leur amour leur soutien.

A tous ma famille

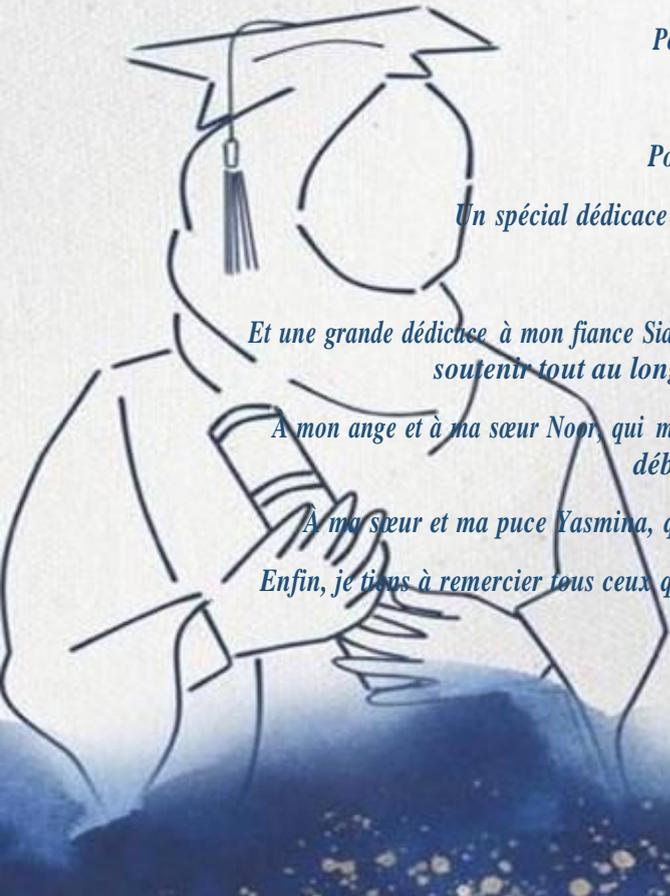
Et une grande dédicace à mon fiancé Sidali qui a été toujours là pour moi, qui n'a pas cessé de m'encourager et soutenir tout au long de mes études et qui est toujours à mes côtés.

À mon ange et à ma sœur Noor, qui m'a accompagnée tout au long de mon parcours universitaire depuis le début, pour son soutien constant.

À ma sœur et ma puce Yasmina, qui toujours là pour moi et aide moi tout au long de mes études.

Enfin, je tiens à remercier tous ceux qui m'ont soutenu et tous ceux qui m'ont encouragé sans exception.

Amira Be



Abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA : Principe Actif.

IV : Voie Intraveineuse.

SC : Voie Sous-Cutanée.

IM : Voie Intramusculaire.

DCI : Dénomination Internationale Commune.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ATC : (Anatomique, Thérapeutique, Chimique).

°C : Degré Celsius.

% : Pourcentage.

® : Registered Trademark (une marque déposée ou marque enregistrée).

Cp : Les Comprimés.

CQ : Contrôle de Qualité.

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance.

PF: Produit Finis.

ISO: International Organization for Standardization.

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire.

Ph. EUR : Pharmacopée Européenne.

CIP : Code Identifiant de Présentation.

EN : Ensemble des Normes.

SBS : Système de Barrière Stérile.

PVC : Polychlorure de Vinyle.

PE : Polyéthylène.

PP : Polypropylène.

PS : Polystyrène.

CVM : Chlorure de Vinyle Monomère.

HDPE : Polyéthylène à Haute Densité.

BDPE : Polyéthylène à Basse Densité.

SPA : Société par Action.

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne.

SNIC : Société Nationale des Industrie Chimique.

SAT : Tests d'Acceptation sur Site.

MUV : Milliaire d'Unité de Vente.

QI : Qualification d'Installation.

SCR : Substance Chimique de Référence.

THF : Tétra-Hydro-Furane.

IRTF : Infra-Rouge par Transforme de Fourier

DSC : Différentiels Calorimétrie à Balayage

MEB : Microscope Électronique à Balayage

EDX : La microanalyse à rayons X dispersive en énergie

AVF : Le polymère avant formage thermique.

APF : Le polymère après formage thermique.

Résumé

L'étude des interactions entre les produits et les articles de conditionnement des antihistaminiques et des neuroleptiques à une importance majeure suite à la stabilité du produit fini et du principe actif principalement qui peut détériorer l'efficacité ou l'effet thérapeutique sur l'organe. L'HISTAGAN® est un antihistaminique, composé d'un principe actif : le dexchlorphéniramine maléate. Le SULPUREN® est un neuroleptique, composé d'un principe actif : le sulpiride. Notre travail est basé sur les études de stabilité au niveau de l'entreprise SAIDAL (Zemirli) sur les deux produits HISTAGAN® et SULPUREN®, deux formes différentes : gélule et comprimé dans les conditions de température de (25 à 40)°C et du temps de conditionnement de trois mois à trois ans. Une première partie des résultats a permis la validation des deux produits finis déjà commercialisés en Algérie et la deuxième partie a pris en charge l'évaluation de matière de conditionnement et l'évaluation des produits conditionnées dans le but d'étudier les interactions sur les deux formes galéniques citées et les articles de conditionnement. Ces résultats sont conformes aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9ème édition.

Mots clés : étude de stabilité, interaction, conditionnement, gélule, comprimé, HISTAGAN, SULPUREN, antihistaminique, neuroleptique.

Abstract:

The study of interactions between the products and packaging materials of antihistamines and neuroleptics is of major importance due to the stability of the product and the active principle, which can affect efficacy or therapeutic effect on the body. Histagan® is an antihistamine composed of an active principle: dexchlorpheniramine maleate. Sulpuren® is a neuroleptic composed of an active principle: sulpiride. Our research is based on stability studies conducted at the SAIDAL company on the two products Histagan® and Sulpuren®, in two different forms: capsule and tablet, under temperature conditions ranging from 25 to 40°C and over packaging time periods from 3 months to 3 years. The initial results validated the two finished products already marketed in Algeria, while the subsequent evaluation focused on packaging materials and the assessment of packaged products to obtain a study on the stability and interactions of the two mentioned dosage forms. These results are in compliance with the standards required by the European Pharmacopoeia 9th edition.

Keywords: stability study, interaction, packaging, capsule, tablet, Histagan, Sulpuren, antihistamine, neuroleptic.

ملخص:

دراسة تفاعلات بين المنتجات الوازية ومواد التعبئة والتغليف لمضادات الهيستامين والمضادات العصبية لها أهمية كبيرة بسبب استقرار المنتج والمبدأ الفعال، اللذين يمكن أن يؤثرَا على الكفاءة أو التأثير العلاجي على الجسم. هِستاجان® هو مضاد للهستامين يتكون من مبدأ نشط: ديكسكلورفينيرامين هاليد سولبورين® هو مَّـمَّـلُّ لِّ وَّوَّـاُ مهصبي يتكون من مبدأ سِـسُّ سُـيـرَـيـدُّ بخثا معتمد على ن ن نشط: الدراسات

الخاصة بالاستقرار التي أجريت في شركة صيدال على منتجين، هِستاجان® وسليورين®، بصورتي كبسولة وقرص، تحت ظروف حرارية تتراوح بين 25 و 40 درجة مئوية، وعلى فترات زمنية للتعبئة تتراوح بين 3 أشهر و 3 سنوات. أظهرت النتائج الأولية صحة المنتج النهائي التي تسوق بالفعل في الجزائر، بينما ركزت التقييمات اللاحقة على مواد التعبئة وتقييم المنتج المعبأة للحصول على دراسة حول الاستقرار والتفاعلات الشكلية الجرعيتين

المذكورين. تتماشى هذه النتائج مع المعايير المطلوبة من قبل الفارماكوبيا الأوروبية في الطبعة التاسعة.

Table des matières :

Remerciements	2
Dédicace	3
Dédicace	4
Abréviations.....	5
Résumé	7
Abstract.....	7
Table des matières	9
Liste des figures.....	14
Liste des tableaux	16
Chapitre I : Notions générales sur les médicaments et sur le contrôle de qualité.	
I.1. Introduction sur les médicaments	2
I.1.1. La définition d'un médicament.....	2
I.1.2. La composition d'un médicament	2
I.1.2.1. Le principe actif (PA).....	2
I.1.2.2. L'excipient.....	3
I.1.2.3. Le récipient	3
I.1.3. L'origine des médicaments.....	4
I.1.4. Les forme galéniques et voie d'administration.....	5
I.1.5. La dénomination des médicaments	8
I.1.5.1. Le nom chimique.....	8
I.1.5.2. La Dénomination Internationale Commune (DCI).....	8
I.1.5.3. Le nom commercial.....	8
I.1.6. Les types des médicaments.....	8
I.1.6.1. Un médicament « princeps » ou médicament d'origine.....	9
I.1.6.2. Un médicament générique.....	9
I.1.6.3. La différence entre médicament générique et princeps	10
I.2. La classification des médicaments.....	10
I.2.1. La classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC).....	10
I.2.2. La classification selon le principe actif (classification DCI).....	10
I.2.3. La classification par action thérapeutique	11
I.3. Les formes galéniques étudiées	13
I.3.1. Les gélules	13
I.3.1.1. Structure des gélules vides	13
I.3.1.2. Composition des gélules.....	14

I.3.1.3.	Fabrication des gélules dans l'industrie	14
I.3.1.4.	Remplissage des capsules.....	16
I.3.1.5.	Les avantages et les inconvénients	16
I.3.2.	La présentation de SULPUREN® 50mg.....	17
I.3.2.1.	La définition	17
I.3.2.2.	La dénomination commerciale et chimique	17
I.3.2.3.	Les composants du SULPUREN®50mg.....	18
I.3.2.3.	Le processus de fabrication du SULPUREN® 50mg.....	18
I.3.3.	Les comprimés	19
I.3.3.1.	La définition	19
I.3.3.2.	Les types de comprimés	20
I.3.3.3.	La fabrication d'un comprimé.....	21
I.3.3.4.	Les avantages et les inconvénients	23
I.3.4.	La présentation de l'HISTAGAN 2mg.....	24
I.3.4.1.	La définition	24
I.3.4.2.	La dénomination commerciale	24
I.3.4.3.	Les composants du l'HISTAGAN 2mg	24
I.3.4.4.	Le diagramme de fabrication de l'HISTAGAN 2 mg	26
I.4.	Contrôle de la qualité (CQ)	26
I.4.1.	Les types de Contrôle de la qualité	27
I.4.1.1.	Le contrôle physico-chimique	27
I.4.1.2.	Le contrôle microbiologique	27
I.5.	L'assurance de qualité	28
I.6.	Les références de la qualité d'un médicament.....	28
I.6.1.	Norme de l'International Organisation de Standardisations « ISO 9001 »	28
I.6.2.	Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)	29
I.6.3.	Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)	29
I.6.4.	La Pharmacopée Européenne (Ph. EUR)	29
I.6.5.	L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	29

Chapitre II : Conditionnement des médicaments

II.1.	Définition	31
II.2.	Types de conditionnement	33
II.2.1.	Conditionnement primaire	33
II.2.2.	Conditionnement secondaire.....	34
II.2.3.	Conditionnement tertiaire	34
II.3.	Rôle du conditionnement	35
II.4.	Les matériaux et les articles de conditionnement.....	36

II.4.1.	Les matières plastiques	37
II.4.1.1.	Les matières thermoplastiques	37
II.4.1.2.	Les matières thermodurcissables.....	41
II.4.2.	Les matières en métal (métaux)	41
II.4.3.	Les matières en verre	41
II.5.	Critères de choix de conditionnement.....	42

Chapitre III : Problèmes d'interactions contenant sur contenu.

III.1.	Généralités sur les phénomènes d'interaction contenu-contenant	43
III.1.1.	La définition d'interaction contenu -contenant.....	43
III.1.2.	La nature des phénomènes d'interaction contenu-contenant et leurs conséquences.....	43
III.1.2.1.	La migration du contenu vers le contenant	43
III.1.2.2.	La migration du contenant vers le contenu : relargage	44
III.1.2.3.	Le passage de gaz ou du liquide à travers la paroi du contenant : perméabilité	44
III.3.	Les phénomènes d'interactions entre un packaging primaire et une formulation pharmaceutique	44
III.3.1.	Le phénomène de sorption.....	44
III.3.2.	Le phénomène de migration	44
III.1.4.	Les conséquences des interactions contenant-contenu	45
III.1.5.	Les Facteurs influençant les phénomènes d'interactions contenu-contenant.....	45
III.1.6.	Les exigences réglementaires concernant le conditionnement pharmaceutique.....	46
III.7.	Stabilité des formes pharmaceutiques sèches	49
III.7.1.	Définition de la stabilité.....	49
III.7.2.	Objectif des études de la stabilité sur le produit fini.....	49
III.7.3.	Les conditions pour exigées des études de stabilité ces condition sont	50
III.7.4.	Les facteurs influençant la stabilité des médicaments	50
III.7.4.1.	Les facteurs extrinsèques	50
III.7.4.2.	Les facteurs intrinsèques	51
III.8.	Les cas particuliers du devenir des médicaments instables	52
III.9.	Les Types de stabilité	52
III.9.	La conception des études de stabilité.....	53
III.10.	Les conditions d'entreposage	53

Chapitre IV : Présentation de groupe SAIDAL

IV.1.	Présentation et organisation du groupe	54
IV.2.	Historique	54
IV.3.	Filiales du groupe « SAIDAL ».....	54
IV.4.	Les sites de production	55

Chapitre V : Matériel et réactifs

V.1. Matériel et réactif.....	57
V.1.1. Le matériel	57
V.1.2. Les réactifs	57
V.2. Les méthodes	59
V.2.1. Les méthodes analytiques	59
V.2.2. Les méthodes de contrôle de produit fini.....	62
V.2.2.1 Contrôle de la gélule de Sulpuren 50mg.....	63
V.2.2.2 Le contrôle du comprimé Histagan 2mg.....	68
V.3.3. Les méthodes de contrôle de la matière de conditionnement	72
1. L'épaisseur.....	73
2. La masse moyenne.....	73
3. La solubilité	73
4. L'absorbance par UV /visible.....	73
5. Test des métaux lourds	74
6. Analyse du film par IRTF.....	75
V.3. L'évaluation de la stabilité des blisters	75
V.4. L'évaluation de la stabilité de produit	76

Chapitre VI : Résultats et Discussion

Chapitre VI.....	78
VI.1. Le contrôle de la qualité du produit fini	78
VI 1.1 Les contrôles de la qualité du gélule Sulpuren (50mg)	78
VI.1.1.1 Les résultats de laboratoire in-process (IPC) et de laboratoire physico-chimique.....	78
Conclusion générale	78
VI.2. Le contrôle de la qualité du comprimé Histagan (2mg)	80
VI.2.1. Les résultats de laboratoire in-process et de laboratoire physico-chimique du produit fini	80
VI.3. Les méthodes de contrôle de la matière de conditionnement	81
VI.4. L'identification par IRTF pour le PVC du la gélule Sulpuren et le comprimé l'Histagan	84
VI.5. Étude d'interaction contenu-contenant.....	84
VI.5.1. Évaluation par IRTF pour le produit fini Sulpuren (50mg).....	85
VI.5.2. Évaluation par MEB-EDX pour le produit fini Sulpuren (50 mg).....	86
VI.5.3. Évaluation par DSC pour le produit fini Sulpuren (50 mg).....	88
VI.6. Évaluation par l'analyse IRTF pour le produit fini l'Histagan (2 mg)	90
VI.6.1. Évaluation par MEB et EDX pour le produit fini du comprimé Histagan (2 mg). 91	
VI.6.2. Évaluation par DCS pour Histagan (2 mg).....	93
VI.7. Les échantillons de blister du Sulpuren (50 mg) conditionnés a différents	

températures.....	95
VI.8. L'évaluation de la stabilité du produit dans laboratoire process-in.....	96
Conclusion générale	98
Références bibliographiques.....	101
Annexes	109

Liste des figures

Chapitre I : Notions générales sur les médicaments et sur le contrôle de qualité.

Figure N°I. 1 : La mise en forme d'un médicament.....	4
Figure N°I. 2 : Les différentes formes de médicament.....	6
Figure N°I. 3 : La classification selon le principe actif	11
Figure N°I. 4 : La structure des gélules vides.....	14
Figure N°I. 5 : SULPURENE ®,50 mg.....	17
Figure N°I. 6 : Le processus de fabrication du SULPUREN® ,50mg	19
Figure N°I. 7 : Les différentes variétés de comprimés	20
Figure N°I. 8 : La forme d'emballage de l'HISTAGAN 2mg.....	24
Figure N°I. 9 : La poudre de dexchlorphéniramine	24
Figure N°I. 10 : Diagramme de fabrication et points de contrôle de l'HISTAGAN 2 mg. (Registre de fabrication de SAIDAL)	26
Figure N°I. 11 : Tests microbiologiques.....	28

Chapitre II : Conditionnement des médicaments

Figure N° II. 1 : l'écriture braille sur l'étui du médicament.....	32
Figure N° II. 2 : Blisters transparents et opaques	33
Figure N° II. 3 : Ampoules	33
Figure N° II. 4 : Flacons	33
Figure N° II. 5 : Blisters unitaires	34
Figure N° II. 6 : Étui et notice de l'HISTAGAN®2mg	34
Figure N° II. 7 : Les étapes de conditionnement (primaire, secondaire, tertiaire)	35
Figure N° II. 8 : Le polychlorure de vinyle granulé (PVC)	38
Figure N° II. 9 : La réaction de polymérisation du monomère chlorure de vinyle (CVM)	39

Chapitre III : Problèmes d'interactions contenant sur contenu.

Figure N ° III. 1: les phénomènes d'interactions entre un packaging primaire et une formulation pharmaceutique.....	45
--	----

Chapitre IV : Présentation de groupe SAIDAL

Figure N° IV. 1 : Les filiales du groupe « SAIDAL »	55
Figure N° IV. 2 : le site de production Zemirli (El Harrach)	56

Chapitre V : Matériel et réactifs

Figure N° V . 1 : Le spectromètre infra-rouge IRTF, IR Aftinity-1S.....	59
Figure N° V . 2 : Un spectrophotomètre UV/visible Perckin Elmer _ Lambda 25.	60
Figure N° V . 3 : Calorimètre DSC, de type Labsys Evo, Setaram.....	61
Figure N° V . 4 : Microscope électronique à balayage, FEI Quanta 650FEG.....	62
Figure N° V . 5 : Dissolutest, Erwek.....	67
Figure N° V . 6 : Appareil HPLC, Shimadzu.....	71

Chapitre VI : Résultats et Discussion

Figure N ° VI. 1 : photographie MEB du PVC vierge	86
Figure N ° VI. 2 : Photographie MEB du PVC après trois ans de conditionnement.....	87
Figure N ° VI. 3 : La courbe DSC pour le PVC, avant formage	88

Figure N ° VI. 4 :	La courbe DSC du SULPURENE, après formage	88
Figure N ° VI. 5 :	La courbe DSC du SULPURENE, après un an de conditionnement	89
Figure N ° VI. 6 :	La courbe DSC du SULPURENE, après trois ans de conditionnement.	89
Figure N ° VI. 7 :	Photographie MEB du PVC vierge	91
Figure N ° VI. 8 :	Photographie MEB du PVC après trois ans de conditionnement	92
Figure N ° VI. 9 :	La courbe DSC du l'HISTAGAN de PVC, après formage	93
Figure N ° VI. 10 :	La courbe DSC du l'HISTAGAN de PVC, après un an de conditionnement.....	94
Figure N ° VI. 11 :	La courbe DSC du l'HISTAGAN, après deux ans de conditionnement.	94
Figure N ° VI. 12 :	La courbe DSC du l'HISTAGAN, après trois ans de conditionnement.	95

Liste des tableaux

Chapitre I : Notions générales sur les médicaments et sur le contrôle de qualité.

Tableau N°I. 1 : Les différents types d'excipients et leurs rôles	3
Tableau N°I. 2 : L'origine des médicaments.....	5
Tableau N°I. 3 : La taille et volume de la gélule.....	13
Tableau N°I. 4 : Avantages et inconvénients liés à la fabrication et l'utilisation des comprimés	23
Tableau N°I. 5 : Les excipients de HISTAGAN 2mg et leurs rôles	25

Chapitre III : Problèmes d'interactions contenant sur contenu.

Tableau N°III. 1 : Risque propre à un contenant	48
--	----

Chapitre V : Matériel et réactifs

Tableau N° V. 1 : Réactifs utilisés	58
Tableau N° V. 2 : Les solvants utilisés pour le test de solubilité	73
Tableau N° V. 3 : Les échantillons des blisters SULPUREN conditionnés a différentes températures.....	75
Tableau N° V. 4 : Les échantillons des blisters SULPUREN 50mg conditionnés.....	76
Tableau N° V. 5 : Les échantillons des blisters HISTAGAN 2mg conditionnés.....	76
Tableau N° V. 6 : Les échantillons des gélules SULPUREN 50mg conditionnés.....	76
Tableau N° V.7 : Les échantillons des comprimés HISTAGAN 2mg conditionnés.....	77

Chapitre VI : Résultats et Discussions

Tableau N ° VI. 1 : Les résultats du contrôle de la qualité in-process pour SULPUREN (50mg)	78
Tableau N ° VI. 2 : les résultats des tests appliqués sur le produit finis SULPURENE	79
Tableau N ° VI. 3 : Les résultats du laboratoire in-process pour l'HISTAGAN (2mg).....	80
Tableau N ° VI. 4 : Les résultats des tests appliqués sur le produit fini HISTAGAN (2mg).	81
Tableau N ° VI. 5 : Résultats de contrôle de la matière de conditionnement.....	82
Tableau N ° VI. 6 : Bandes d'absorption IRTF caractéristiques des films pvc vierge	84
Tableau N ° VI. 7 : Évaluation par IRTF pour SULPURENE (50 mg)	85
Tableau N ° VI. 8 : Pourcentage de la composition du PVC vierge obtenu par EDX	86
Tableau N ° VI. 9 : Pourcentage de la composition du PVC obtenu après trois ans de conditionnement obtenu par EDX	87
Tableau N ° VI. 10 : Évaluation par IRTF pour HISTAGAN (2 mg).....	90
Tableau N ° VI. 12 : Pourcentage de la composition du PVC vierge obtenu par EDX	92
Tableau N ° VI. 13 : Pourcentage de la composition du PVC obtenu après trois ans de conditionnement obtenu par EDX.....	92
Tableau N ° VI. 14 : Les échantillons des blisters SULPUREN (50 mg) conditionnés à différentes températures	96
Tableau N ° VI. 15 : L'évaluation de la stabilité du SULPUREN (50mg)	97
Tableau N ° VI. 16 : L'évaluation de la stabilité du l'HISTAGAN (2mg)	97

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

Dans le monde entier, un budget très important est affecté au secteur de la santé y compris la fabrication et l'importation des médicaments dont la proportion est en croissance continue et qui dépasse les 40% dans les pays en développement (Organisation Mondiale de la Santé, 1998) [1].

L'industrie pharmaceutique est un sujet d'actualité important pour les autorités publiques qui se préoccupent de la garantie de l'accès aux médicaments. Le marché algérien du médicament a connu une dynamique réelle depuis que l'état a renoncé à son monopole dans ce secteur. Cette stratégie de l'état a encouragé le secteur privé à investir dans ce domaine et a favorisé l'investissement étranger dans le cadre du partenariat. Le but de cette politique était de produire localement le médicament, afin d'atteindre une couverture médicamenteuse à 80%, à court terme, et aussi de règlementer l'utilisation des classes thérapeutiques et la tarification [2].

La consommation des médicaments doit être précédée par des études pour assurer la sécurité du consommateur et assurer l'efficacité des médicaments d'une part tel que l'étude de leur effet sur l'organisme, la période disponible à leurs utilisations et d'autre part l'étude de la stabilité des médicaments qui est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de conformité [3]. Dans ce contexte, le filiale SAIDAL El Harrach nous a confié l'étude de la stabilité de deux formes génériques comprimé et gélule dont l'objectif est la détermination des interactions contenu (SULPUREN et HISTAGAN) contenant (Polychlorure de vinyle et l'aluminium).

Cette étude englobe en plus de l'introduction deux parties, une première partie bibliographique comportant trois chapitres. Le premier chapitre comprend des notions générales sur les médicaments et le contrôle de qualité. Le deuxième chapitre s'intéresse au conditionnement des médicaments, leurs types, leur rôle et les critères de choix. Le troisième aborde le problème de l'interaction contenant sur contenu et les facteurs qui l'affecte.

La deuxième partie pratique du mémoire présentera au début l'entreprise SAIDAL qui nous a donné l'opportunité de réaliser l'étude expérimentale au niveau de ses laboratoires. Suivie d'un chapitre présentant le matériel et les méthodes utilisés. Le dernier chapitre de cette partie présente les résultats obtenus et leurs interprétations. Enfin, nous terminerons notre travail par une conclusion générale qui résume l'ensemble des résultats obtenus.

PARTIE I
ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

**CHAPITRE I : NOTIONS
GÉNÉRALES SUR LES
MÉDICAMENTS ET SUR LE
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ**

I.1. Introduction sur les médicaments :

Le médicament, comme la médecine, semble aussi vieux que l'humanité, on en trouve trace dans les civilisations les plus anciennes, depuis les temps les plus reculés, l'homme a cherché dans la nature non seulement sa nourriture, mais des remèdes pour soulager ou guérir ses maux, et a appris à discerner les poisons. Les médicaments ont été découverts le plus souvent par le fruit du hasard. De nos jours, pour la majorité, ils sont le résultat d'un long processus de recherche et de développement utilisant les dernières connaissances scientifiques et médicales pour créer des milliers de molécules naturelles ou de synthèse [4]. Jusqu'à une période relativement récente, les médicaments ont été uniquement naturels, tirés des trois règnes (minéral, végétal et animal), et les drogues étaient utilisées en nature et sous forme d'extraits complexes [5].

Le médicament est un produit dont la qualité dans le développement, la fabrication, et le contrôle est régie de façon réglementaire et minutieusement examinée. Pour cela l'industrie pharmaceutique a pour objectif la mise en œuvre de méthodes performantes de fabrication et de contrôle en vue de promouvoir un meilleur accès à un traitement sûr et efficace [6].

I.1.1. La définition d'un médicament :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS) : « On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que 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 des fonctions organiques, ils proviennent des végétaux, d'animaux, de microorganismes ou de la chimie fine (synthèse) » [7].

I.1.2. La composition d'un médicament :

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principes actifs et d'excipients. L'ensemble est contenu dans un récipient [8].

I.1.2.1. Le principe actif (PA) :

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques, un médicament peut contenir plusieurs principes actifs [9].

Il existe deux catégories de principes actifs :

- Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies,
- Les substances extraites à partir du produit naturel : végétal, minéral, biologique [10].

I.1.2.2. L'excipient :

L'excipient est tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs [9].

Autrement dit, il est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilite l'utilisation du médicament, en jouant un rôle désintégrant, liant, lubrifiant, diluant, ou améliorant.

Tableau N°I. 1: Les différents types d'excipients et leurs rôles.

Excipient	Rôle
Diluant	Remplissage du comprimé, lorsque la quantité du PA est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable.
Liant	Liaison des particules qui ne peuvent pas être bien liés sous l'action de la pression et réduire la force de compression.
Lubrifiant	Pouvoir glissant : amélioration de la fluidité du grain. Pouvoir anti-adhérent : diminution de l'adhérence des grains. Pouvoir antifriction : réduction des frictions entre les particules.
Délitant	Accélérer la désintégration des comprimés.
Mouillant	Compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants.

I.1.2.3. Le récipient :

Le récipient est destiné au conditionnement, le protégeant ainsi de l'environnement extérieur. L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative [11].

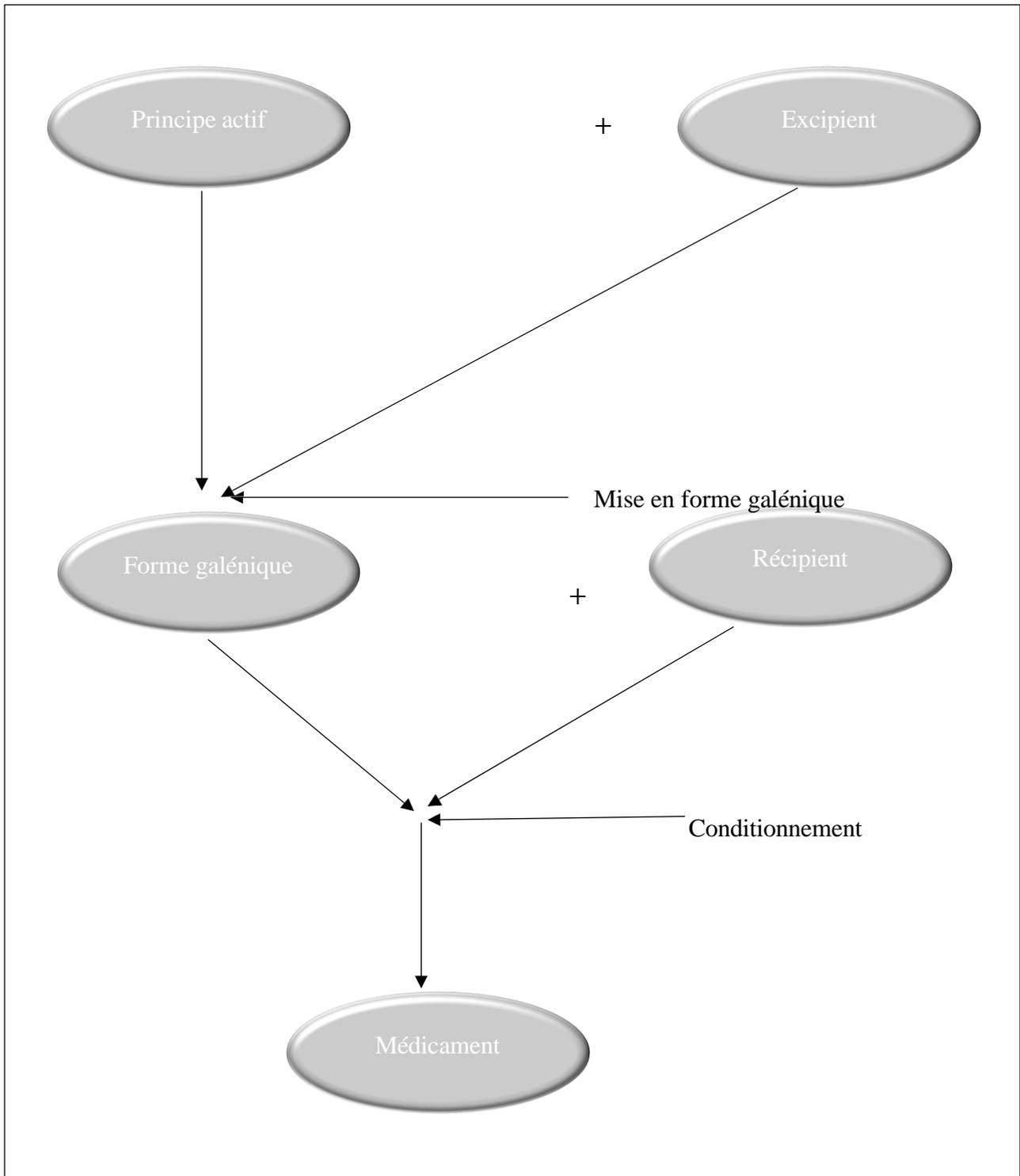


Figure N°I. 1 : : La mise en forme d'un médicament

I.1.3. L'origine des médicaments :

Les médicaments peuvent provenir de diverses origines regroupées dans le tableau I.2 [12] :

Tableau N°I. 2 : L'origine des médicaments.

L'Origine	Définition	Exemple
Origine végétale	L'utilisation des plantes en thérapeutique (Phytothérapie) est très ancienne. On utilise soit la plante entière, soit les produits d'extraction qu'elles fournissent.	Morphine : extraite de la capsule
Origine animale	L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches en thérapeutique est aussi ancienne que les plantes.	Hormones polypeptidiques Extractives, l'insuline
Origine minérale	Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments.	Argiles, Bicarbonate de sodium, Sulfate de magnésium, Calcium, Fer
Origine microbiologique	Il s'agit essentiellement de : vaccin obtenu à partir de bactéries ou de virus.	Antibiotiques
Origine synthétique, hémi-synthétique	Principale source de production des médicaments modernes. Molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique.	Acide acétylé salicylique
Origine biotechnologique	Biogénétique : En utilisant les méthodes de « Génie génétique », qui permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées par les cellules vivantes.	Hormones (hormone de croissance, l'insuline).

I.1.4. Les formes galéniques et voie d'administration :

Avant la mise sur le marché, chaque médicament doit faire l'objet d'une étude de composition, de forme et de présentation qui conviennent le mieux à son administration, permettant ainsi de garantir la précision du dosage, une stabilité satisfaisante pendant une durée déterminée et d'en rendre l'administration la plus facile possible [13].

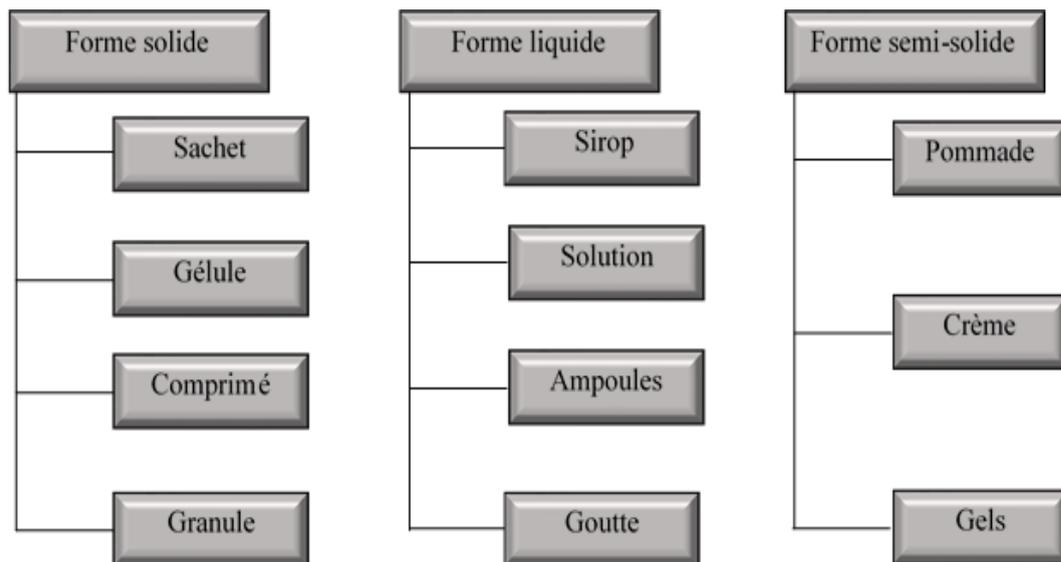


Figure N°I. 2 : Les différentes formes de médicament [14].

- **La voie orale :**

La voie orale est la voie la plus utilisée (70 à 80 % des médicaments). Après administration, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et de là les organes pour son action thérapeutique.

- **La voie parentérale :**

La voie parentérale est la voie la plus directe, car elle met directement le médicament en contact avec le sang ou les liquides interstitiels et évite le tractus digestif. Les médicaments administrés par voie parentérale sont les préparations injectables liquides (solutions, émulsions, suspensions) ou solides (les implants).

- **Les voie intraveineuse (IV) :**

La voie intraveineuse (IV) est la voie d'urgence car il y a pénétration directe du médicament dans le sang (aiguille à biseau court), ce qui permet l'obtention d'effets presque immédiats (environ 15 secondes). L'injection se fait à la seringue ou par perfusion, lorsque les volumes sont importants.

- **La voie sous-cutanée (SC) :**

On administre surtout par cette voie des médicaments en solution aqueuse isotonique sous la peau, dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse) avec une aiguille à biseau court. Cette voie est utilisée pour obtenir une action lente du médicament.

- **La voie intramusculaire (IM)**

L'injection intramusculaire permet d'injecter des préparations douloureuses par voie sous-cutanée, en particulier les solutions et les suspensions huileuses. On utilise une aiguille à biseau long.

- **Les voies transmuqueuses :**

- **La voie perlinguale :**

On administre par cette voie des petits comprimés que l'on place sous la langue (glossettes), des solutions aqueuses ou alcooliques, des granules (homéopathie). C'est une voie d'administration facile, pratique et rapide permettant une pénétration directe du médicament dans la circulation générale.

- **La voie rectale :**

Les médicaments utilisés par cette voie sont les suppositoires, les lavements et les pommades rectales. Les suppositoires sont utilisés pour obtenir un effet local ou une action générale. Cette voie est commode chez l'enfant et le nourrisson, chez le malade nauséux, inconscient ou incapable d'avaler.

- **La voie vaginale :**

Les médicaments employés par cette voie sont destinés à une action locale car la muqueuse vaginale est faiblement perméable. On utilise les ovules, les comprimés vaginaux, les crèmes et gelées vaginales et les capsules vaginales pour des traitements antibactériens, antiseptiques, antiparasitaires et antifongiques, ainsi que dans des indications hormonales.

- **La voie nasale :**

On l'utilise pour traiter localement les affections de la sphère nasale (poudres, pommades, solutions).

- **La voie oculaire :**

La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles.

- **La voie pulmonaire :**

Cette voie est utilisée pour faire absorber les gaz (oxygène, chloroforme, éther, ..., etc.) ; certaines huiles sont données par voie intra trachéale (Lipiodol, huile goménolée).

- **Les voies cutanées et percutanées :**

Il s'agit de l'application directe d'un médicament sur la peau par différents moyens. L'action est locale si les composants ne peuvent pas pénétrer la peau. Elle est générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée. Les médicaments utilisés par voie percutanée sont les pommades, les gels, les lotions, les timbres, les patchs. L'inconvénient principal de la voie cutanée est une réaction d'hypersensibilité lors de l'utilisation de patchs, due à l'adhésif [15].

I.1.5. La dénomination des médicaments :

Un médicament a un nom chimique, une dénomination internationale commune et un nom commercial.

I.1.5.1. Le nom chimique :

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique du principe actif.

I.1.5.2. La Dénomination Internationale Commune (DCI) :

Le nom générique est attribué par l'OMS. Cette dénomination est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit. Qui rappelle leur formule et présente un suffixe commun pour les produits apparentés.

I.1.5.3. Le nom commercial :

Qualifié aussi de marque ou pharmaceutique choisi par le laboratoire producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCA, il pourra différer d'un pays à l'autre [16].

Exemple [17] :

- L'ASPIRINE est la DCI de l'acide acétyle salicylique,
- La PENICILLINE est la DCI de Sodium 3,3- diméthyle 7- oxo 6 – phényl acétamide 4 -thia-azabicyclo 3,2 heptane 2 carboxylate.

I.1.6. Les types des médicaments :

On distingue deux types de médicaments, princeps (molécule de référence) et les génériques :

I.1.6.1. Un médicament « princeps » ou médicament d'origine :

Un médicament princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Il s'agit en quelques sortes du médicament « original », il est protégé par un brevet d'une durée variable (de l'ordre de 10 ans) qui assure au laboratoire qui l'a déposé l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation [18].

Lorsque ce dernier tombe 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 générique » [19].

I.1.6.2. Un médicament générique :

Un médicament générique est un médicament qui présente la même composition qualitative et quantitative en substances actives, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la substance de référence (princeps) est démontrée par des études de biodisponibilité appropriée [20].

➤ Les types d'un médicament générique :

a. Copie-copie :

Copie-copie est un type de médicament qui est conforme au médicament original, présentant la même molécule, la même quantité, la même forme galénique et les mêmes excipients. Généralement produit par le même laboratoire pharmaceutique.

b. Médicament essentiellement similaire :

Pour ce médicament, l'excipient change sans affecter ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

c. Médicament assimilable :

Pour ce type de médicament, la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original [21].

➤ L'intérêt d'un générique :

L'intérêt des médicaments générique réside en une baisse des prix par rapport à son princeps. Cette diminution est liée d'une part, au fait qu'il soit dispensé d'études pharmacotoxico-cliniques par rapport à la spécialité, ce qui permet de diminuer son cout. D'autre part, la

concurrence entre les génériques permet aussi de diminuer le prix. Ces prix plus bas pourraient donc être une solution pour améliorer l'accès aux traitements des populations démunies [22].

I.1.6.3. La différence entre médicament générique et princeps :

Un générique possède le même principe actif que le princeps donc leur action est censée être la même mais les excipients peuvent être différents, ce qui implique que la tolérance et l'efficacité peuvent légèrement différer. Par ailleurs les génériques sont souvent moins chers que les princeps. Le fabricant du médicament générique peut changer légèrement les excipients (substances associées au principe actif facilitant l'administration, la conservation et le transport du principe actif jusqu'à son site d'absorption). Les dénominations du médicament génériques peut se fait par : leurs princeps, l'appellation d'OMS pour les génériques et la demande d'autorisation de mise sur marche (AMM) .la dénomination doit être prononçable dans toutes les langues.

I.2. La classification des médicaments :

La classification des médicaments Est contrôlée par L'OMS. Les médicaments sont divisés en groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. Elle peut se faire selon différents critères. Voici quelques-uns des principaux modes de classification :

I.2.1. La classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) :

Cette classification divise les médicaments en groupes ATC. Elle est utilisée pour organiser les médicaments en fonction de leur action, de leur composition chimique et de leur utilisation clinique [23]. Le système de classification ATC a été conçu dans les années 1970 puis recommandé comme standard international par l'OMS en 1996 [17].

I.2.2. La classification selon le principe actif (classification DCI) :

Les médicaments sont classés en fonction de leur principe actif (ou de leurs principes actifs). Cela permet de retrouver un médicament dans n'importe quel pays du monde, indépendamment de son nom de marque [17].

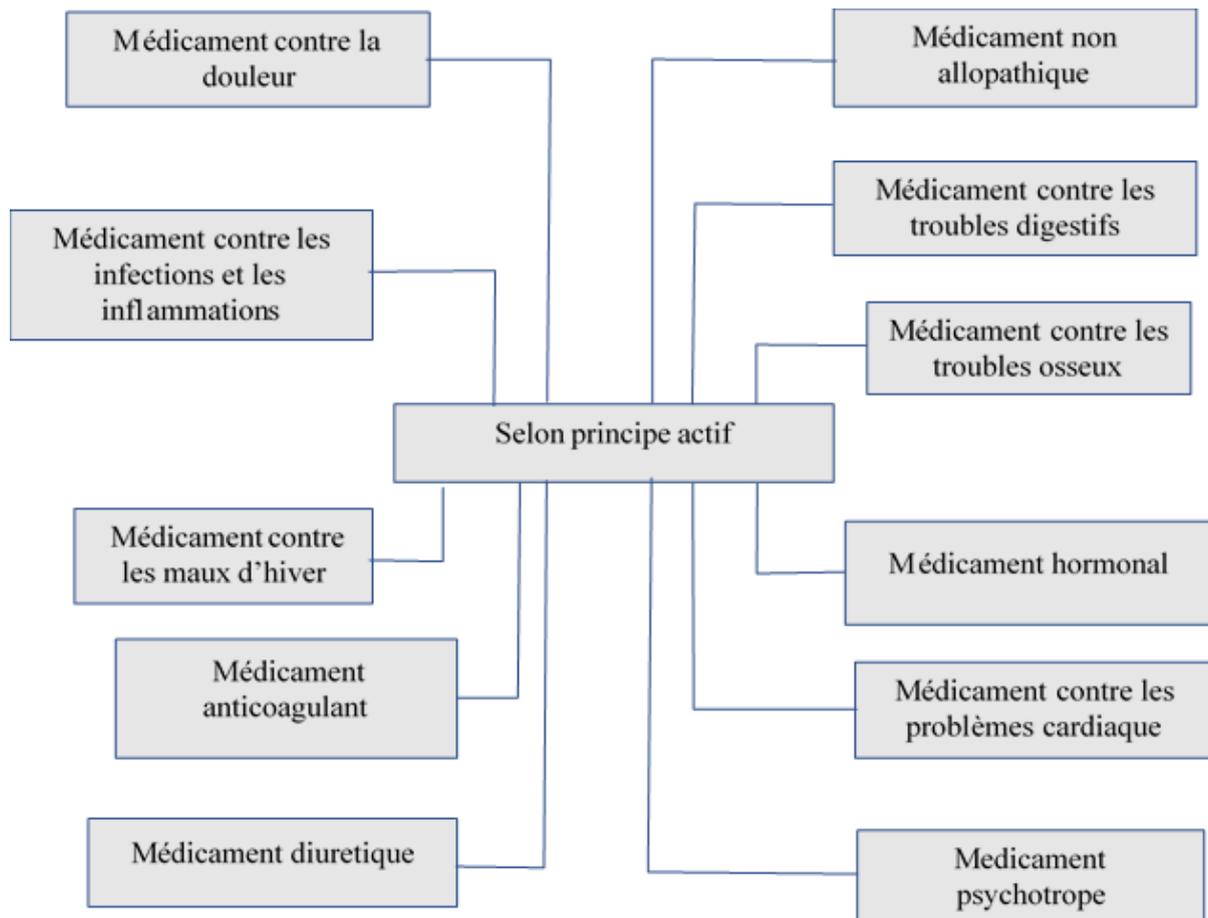


Figure N°I. 3 : La classification selon le principe actif [17].

I.2.3. La classification par action thérapeutique :

Cette classification regroupe les médicaments en fonction de leur effet sur le corps. Par exemple, les antalgiques (analgésiques) sont regroupés ensemble, tout comme les antibiotiques, les antihypertenseurs..., etc.

Parmi les médicaments, on trouve les familles thérapeutiques suivantes [17] :

- **Les anesthésiants** : qui suppriment temporairement la douleur, par exemple : KETAMINE,
- **Les analgésiques** : qui éliminent la douleur, par exemple : CODEINE,
- **Les antalgiques** : qui diminuent la douleur, par exemple : ASPIRINE,
- **Les sédatifs (calmants= tranquillisants)** : qui diminuent l'activité d'un organe, par exemple : DIAZIPAM,
- **Les antipyrétiques** : qui agissent contre la fièvre, par exemple : ASPIRINE,
- **Les anti-inflammatoires** : qui agissent contre l'inflammation, par exemple : ASPIRINE,
- **Les antihistaminiques** : qui agissent sur l'allergie, par exemple : LORATADINE, HISTAGAN

Chapitre I : Notions générales sur les médicaments et sur le contrôle de la qualité

Un antihistaminique est un médicament visant à réduire ou éliminer les effets de l'histamine dont l'histamine est un médiateur chimique sécrété par l'organisme notamment lors de réactions allergiques. Il existe trois types d'antihistaminiques, les antihistaminiques H1, H2 et H3 [24].

Les antihistaminiques sont des inhibiteurs des récepteurs de l'histamine. Par conséquent, la production d'histamine n'est pas perturbée, mais les récepteurs spécifiques à cette molécule sont bloqués, ce qui l'empêche d'agir.

- **Les antibiotiques** : qui s'attaquent aux bactéries, par exemple : PENICILLINE,
- **Les antiviraux** : qui agissent contre les virus, par exemple : ACICLOVIR,
- **Les antiparasitaires** : qui agissent contre les parasites, par exemple : CHLOROQUINE,
- **Les antimycosiques ou antifongiques** : qui agissent contre les champignons, par exemple : KETOCONAZOLE,
- **Les antiémétiques** : qui agissent contre les vomissements, par exemple : DOMPERIDONE,
- **Les laxatifs** : qui stimulent la défécation, par exemple : LACTULOSE,
- **Les antitussifs** : qui luttent contre la toux, par exemple : EPHEDRINE,
- **Les bronchodilatateurs** : qui vont dilater les bronches, par exemple : THEOPHYLLINE,
- **Les mucolytiques** : qui fluidifient les sécrétions des bronches, par exemple : CHYMOTRYPSINE,
- **Les expectorants** : qui augmentent les sécrétions des bronches, par exemple : EUCALYPTOL,
- **Les antihypertenseurs** : qui luttent contre l'hypertension, par exemple : CLONIDINE,
- **Les diurétiques** : qui augmentent la sécrétion d'urine (la diurèse), par exemple : LASILIX,
- **Les psychotropes** : qu'il s'agit de substances chimiques (alcool, médicaments...) et agissent sur le psychisme [25],
- **Les antidépresseurs** : qui traitent la dépression, par exemple : FLUOXETINE,
- **Les anxiolytiques** : qui réduisent l'anxiété, par exemple : DBROMAZINE,
- **Les neuroleptiques** : qui réduisent les symptômes psychotiques, par exemple : CHLORPROMAZINE, SULPUREN,

Les neuroleptiques ou les antipsychotiques c'est des traitements qui luttent contre les symptômes productifs des psychoses utiliser aussi pour traiter les psychoses et pour leur effet tranquillisant majeur. Ils sont indiqués notamment dans le traitement de certaines affections psychiatriques telles que les troubles bipolaires.

- **Les hypnotiques** : qui induisent le sommeil (somnifères), par exemple : THIOPENTAL [26].

I.3. Les formes galéniques étudiées :

Les formes pharmaceutiques les plus utilisées aujourd'hui sont les formes solides, loin devant les formes liquides et les formes semi solides. Parmi les formes destinées à la voie orale représentent le plus fort pourcentage des formes pharmaceutiques. Elles se répartissent entre les gélules et les comprimés. La forme gélule est une Très ancienne présentation médicamenteuse [27].

I.3.1. Les gélules :

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif [28]. Les capsules sont le plus souvent destinées à l'administration par voie orale [29].

Les capsules à enveloppe dure = gélules, est une forme médicamenteuse (ou forme "galénique") utilisée quand le médicament qu'elle contient, a une odeur forte ou un goût désagréable que l'on souhaite masquer. On l'utilise aussi quand le médicament n'a pas une texture facile à mettre sous forme de comprimé [30]. Il existe plusieurs tailles de gélules en rapport avec leur volume (Tableau N° I.3 ci-dessous) [31].

Tableau N°I. 3 : La taille et volume de la gélule.

Gélule N°	Volume de la gélule (mL)	Taille (mm)
000	1,37 à 1,50	26
00	0,95 à 1,00	23
0	0,68 à 0,70	22
1	0,5	19
2	0,37 à 0,40	18
3	0,30 à 0,37	16
4	0,21 à 0,22	14
5	0,12 à 0,15	11

I.3.1.1. Structure des gélules vides :

Les gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique, la tête et le corps, qui s'emboîtent

l'une dans l'autre. Une cupule inférieure cylindrique au fond hémisphérique (le corps) ; une cupule supérieure (la tête) un peu plus courte [24].

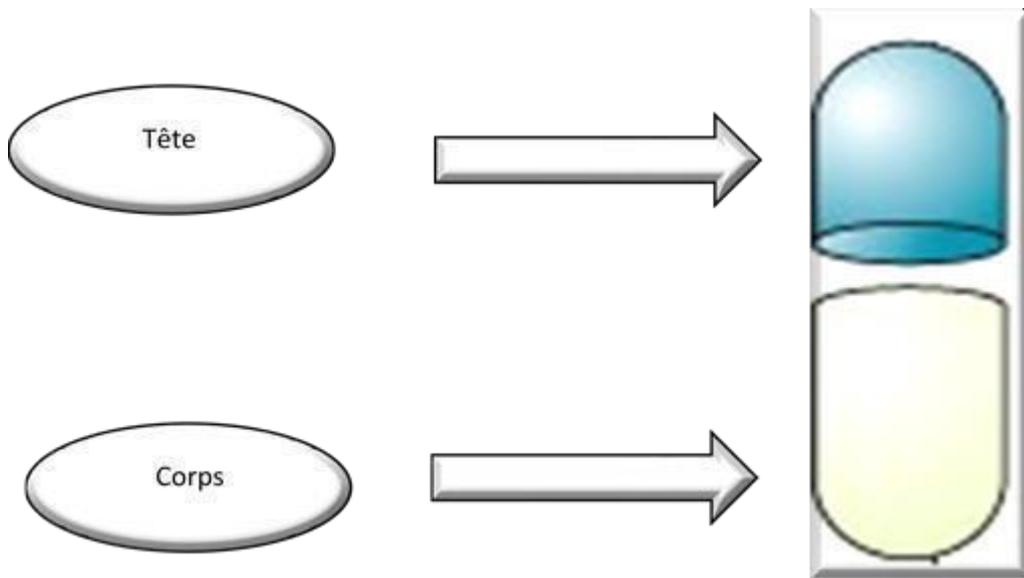


Figure N°I. 4 : La structure des gélules vides [29].

I.3.1.2. Composition des gélules :

Le contenant de la gélule (l'enveloppe) et son contenu seront brièvement décrits : [32, 28].

- C'est le plus souvent de la gélatine pratiquement pure avec une faible teneur en eau (12 à 15% environ) avec en plus éventuellement un opacifiant (oxyde de titane en général), des colorants et des conservateurs autorisés,
- Le contenu de la capsule peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse et être composé d'une ou plusieurs substances actives et d'excipients éventuels (solvants, diluants, lubrifiants, désagrégeant, ..., etc.). Le contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe. En revanche, celle-ci est profondément altérée par les sucs digestifs ; il en résulte la libération du contenu

I.3.1.3. Fabrication des gélules dans l'industrie :

Les principales opérations de fabrication sont les suivantes :

Préparation d'une solution de gélatine : la solution de la gélatine contient 30 % à 40% (m/m) des additifs (colorants, pigment, conservateur, ..., etc.) en dissolvant ces derniers dans l'eau. Déminéralise et chauffe aux environ de (60-70°C). La viscosité de la solution ainsi préparée influencera l'épaisseur de la paroi de la capsule.

- a. **Trempe de moules :** la solution préparée précédemment est versée dans les moules en acier inoxydable pour former les gélules en deux parties de même forme, la première partie est le corps de la gélule, elle est plus grande que la deuxième partie par contre le diamètre de l'intérieur de tête est légèrement supérieur au de lui du corps, afin de faciliter l'emboîtement aisé des deux parties l'une dans l'autre.
- b. **Séchage du film de gélatine :** obtenu à la surface des moules suite au passage de grands volumes d'air (22 – 28 °C) à humidité contrôlée. Un séchage excessif du film de gélatine conduirait à des ruptures de celui-ci. C'est pourquoi, il est souhaitable que les films de gélatine renferment 15 à 18 % d'eau lors de leur séparation des moules et 13 à 16 % dans leur forme finale.
- c. **Démoulage et découpage de la capsule :** obtenu à la longueur requise. Les enveloppes des capsules sont détachées des moules grâce à la présence de dents métalliques douces situées autour de chacune des tiges des moules. Les excédents de gélatine sont enlevés par succion et sont recyclés. L'enlèvement des capsules des moules est facilité par l'application d'un lubrifiant sur ces derniers. Le lubrifiant a un double rôle : premièrement il prévient une adhésion trop importante de la gélatine sur les moules et deuxièmement il facilite l'enlèvement du film de gélatine après séchage.
- d. **Assemblage et impression des deux cupules (tête et corps) :** Un grand nombre d'informations telles que le nom du produit, le nom du principe actif, nom de l'industrie pharmaceutique, les logos ou symboles peuvent être imprimées sur les gélules. Les impressions d'encres des gélules. Pharmaceutiques peuvent être réalisées, soit sur les cupules vides, soit après remplissage des gélules. Ces encres sont constituées de colorants insolubles (20-40%) dispersés dans un solvant volatil (éthanol, isopropanol, butan-2-ol, 2-éthoxéthanol), d'agent tensioactifs, huile de silicone et d'un polymère filmogène (gomme laque, dérivés hémisynthétiques cellulosiques...). L'identification rapide du fabricant et des contenus des gélules est particulièrement en cas d'empoisonnement [33].

I.3.1.4. Remplissage des capsules :

- **Préparation du mélange :**

Il s'agit de mélanges de poudres ou de granulés enrobés ou non enrobés. Il est très important que la poudre ou le granulé à répartir présente une bonne fluidité pour assurer un remplissage rapide et régulier. La granulométrie doit être adaptée à chaque appareil de remplissage et à chaque taille de capsule. La grosseur des particules doit être aussi régulière que possible. La fluidité peut être améliorée par addition d'un lubrifiant d'écoulement (talc, stéarate de magnésium ou silice par exemple) et par granulation, comme dans le cas des comprimés.

En général, l'ouverture de la capsule dans l'eau se fait rapidement mais on peut avoir intérêt à ajouter aux principes actifs des adjuvants qui facilitent leur dispersion dans le tube digestif, la poudre pouvant se prendre en masse devenant difficilement dispersible.

Comme diluants utilisés, on peut citer des sucres et polyalcools (lactose, mannitol, etc.), des poudres de cellulose, des amidons modifiés, des sels minéraux (phosphates, carbonates, kaolin, etc.). En cas de remplissage par arasage, il faut ajuster la densité apparente de la poudre afin que le volume contenu dans une capsule corresponde exactement au poids de principe actif prévu. On peut y arriver en ajoutant un diluant inerte. Il existe des tables de remplissage qui, d'après le volume de poudre à répartir et le nombre de capsules à remplir, donnent le numéro des enveloppes à utiliser et le volume total que doit occuper la poudre après addition de diluant.

I.3.1.5. Les avantages et les inconvénients :

➤ **Les avantages de la gélule sont comme suit :**

- Permet l'administration de principes actifs à odeur ou saveur désagréable ;
- Faciles à transporter,
- Faciles à administrer,
- Protégées à l'air et de la lumière,
- Deux principes actifs incompatibles sont séparés dans deux gélules de taille différente,
- Obtention des gélules à action prolongée,
- Possibilité d'enrobages gastro résistants,
- Nombre d'adjuvants réduit, ce qui facilite les contrôles et la mise au point,
- Libération facile des principes actifs dans le tube digestif,
- Pour les enfants, les gélules peuvent être ouvertes et la poudre mélangée à une boisson,
- À l'officine, la forme gélule est facilement réalisée,

- Possibilité d'introduire des liquides grâce à des enveloppes spéciales.
- **Les inconvénients de cette forme sont comme suit :**
 - Ne sont pas fractionnables,
 - Parfois trop faciles à ouvrir, ce qui a une incidence dans le transport dans l'organisme,
 - On peut aussi ouvrir une gélule et y mettre un autre produit,
 - Les gélules sont plus chères que les comprimés,
 - Conservation à l'abri de l'humidité,
 - Elles se collent plus facilement à la paroi de l'œsophage (douleur sternale et parfois perforation),
 - Il faut les absorber avec de l'eau en position assise,
 - Résistance aux manipulations moins bonnes que pour les comprimés [33].

I.3.2. La présentation de Sulpuren® 50mg :

I.3.2.1. La définition :

Ce médicament appartient au groupe des neuroleptiques (médicament contre la psychose). Il appartient à la famille des benzamides.

Ce médicament est indiqué dans le traitement de certaines formes d'anxiété chez l'adulte et dans le traitement de certains troubles graves du comportement de l'adulte et de l'enfant de plus de six ans.



Figure N°I. 5 : Sulpuren® 50 mg.

I.3.2.2. La dénomination commerciale et chimique :

Le sulpiride est un neuroleptique conventionnel désinhibiteur de la famille chimique des benzamides. Il est commercialisé sous les noms d'Aiglonyl, de Dogmatil et de Synedil [34].

I.3.2.3. Les composants du SULPUREN®50mg :

➤ Le principe actif

Le sulpiride est une poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène. Le sulpiride se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins ; et sa formule brute $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, et sa masse moléculaire $M_r = 347,4$.

➤ L'excipients

Les excipients de SULPUREN sont : lactose mono hydrate, méthylcellulose 1500, talc, stéarate de magnésium.

➤ La composition de l'enveloppe de la gélule est :

- Dioxyde de titane,
- Gélatine.

➤ La formule brute : $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$

I.3.2.3. Le processus de fabrication du SULPUREN® 50mg :

Avant de commencer la préparation, il est important de contrôler la pesée des principes actifs et des excipients par l'opérateur [36]. Le processus de fabrication du SULPUREN 50mg est résumé dans la (Figure N°I.7).

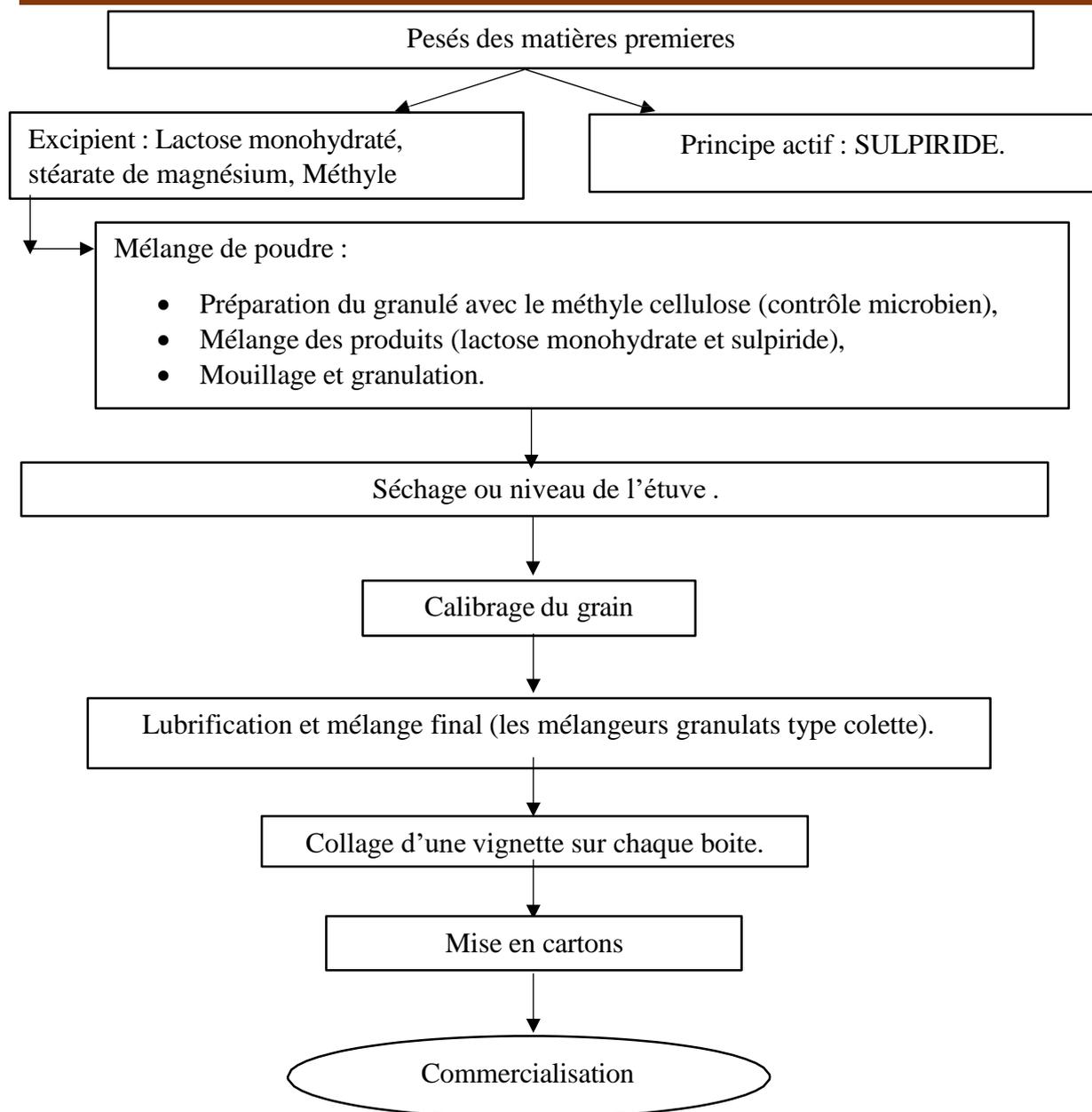


Figure N°I. 6 : Le processus de fabrication du SULPUREN® ,50mg.

I.3.3. Les comprimés :

I.3.3.1. La définition :

Les comprimés (Cp) sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression d'un volume constant de particules de poudre. Les comprimés sont destinés à la voie orale ; certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active. Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les formes inférieures et

supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque, ils peuvent également être enrobés [36].



Figure N°I. 7 : Les différentes variétés de comprimés [39].

I.3.3.2. Les types de comprimés :

Plusieurs catégories de comprimés pour administration par voie orale peuvent être distinguées :

- Comprimés non enrobés,
- Comprimés enrobés (cela facilite la déglutition),
- Comprimés effervescents (se désintègrent suite à un dégagement de CO₂ au contact de l'eau),
- Comprimés solubles (ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une solution),
- Comprimés dispersibles (ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une suspension),
- Comprimés orodispersibles : (placés dans la bouche directement, ils subissent une désintégration rapide dans la bouche avant d'être avalés. Ils sont utilisés par voie orale, sublinguale ou perlinguale),
- Comprimés gastro-résistants :(ce sont des comprimés pelliculés : ils résistent au pH acide de l'estomac et la désintégration du comprimé se fait au niveau de l'intestin,
- Comprimés à libération modifiée,
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale (ces comprimés séjournent dans la bouche : ce sont les comprimés à sucer, les tablettes, les comprimés à croquer),
- Lyophilisats oraux (pour fabriquer cette forme il n'y a pas de compression des particules de poudre, ils sont surtout utilisés pour la voie sublinguale) [37].

I.3.3.3. La fabrication d'un comprimé :

- **La pesée :**

La pesée est une étape primordiale dans la production des médicaments, elle délivre aux ateliers de production, les produits nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique. La pesée est donc organisée de manière à assurer le respect des normes d'hygiène et de sécurité. Elle vise à obtenir la précision et la traçabilité des opérations. L'opération de pesée est généralement isolée afin de limiter tous les risques de contamination et d'erreur. Tous les flux de produits, d'air, de personnel, matériel et document sont maîtrisés pour éviter les risques [40, 40].

- **Le tamisage :**

Cette technique présente l'avantage d'être peu coûteuse et simple d'utilisation mais son emploi est limité aux particules supérieures à 50 µm. Son principe consiste à faire passer une masse connue à travers une colonne de tamis soumis à des vibrations. Chaque fraction refusée est ensuite pesée [41].

Les facteurs susceptibles d'influer sur les résultats du tamisage sont liés aux :

- Tamis,
- Produit : forme et taille des particules, électrostatisme, friabilité et cohésion de la poudre,
- Conditions opératoires : hygrométrie et température, conditions de vibrations, durée de l'analyse, masse de l'échantillon [42].

- **La granulation :**

Elle a pour but de transformer la poudre à comprimer (mélange de principe actif et l'excipient), difficilement utilisable en l'état, en agglomérats solides de particules, appelés granules ou grains qui sont destinés à la fabrication des comprimés. Cette modification de texture de la poudre à comprimer présente les caractères suivants : une densité plus élevée, un meilleur écoulement, une porosité supérieure (ce qui favorise la dissolution), une compression facile (obtention de comprimé de poids uniformes et de résistance mécanique correcte). La granulation peut s'effectuer selon deux procédés :

- **La granulation par voie sèche :**

Utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des principes actifs thermolabiles et hydrolysables. Ce procédé de granulation peut être réalisé, soit par briquetage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en de gros comprimés grossiers appelés

briquettes qui sont ensuite broyées et les grains obtenus, calibrés par tamisage ; soit par compactage qui consiste à transformer la poudre à comprimer, par passage entre deux cylindres, en une plaque de poudre dure qui est broyée puis tamisée [8, 40].

➤ **La granulation par voie humide :**

Utilisé lorsque le principe actif supporte la chaleur et l'humidité, ce procédé de granulation couramment utilisé, comporte quatre phases successives :

- Humidification ou mouillage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en une masse pâteuse homogène apte à la granulation par apport d'un liquide mouillant (eau par exemple) ou liant (solution de gomme par exemple),
- Granulation proprement dite qui permet, par passage dans un granulateur, de fractionner la masse pâteuse homogène obtenue précédemment en des granules humides,
- Séchage qui consiste à sécher les granules humides dans des étuves ou des séchoirs,
- Calibrage qui permet d'obtenir par tamisage de granules secs et de taille hétérogène, des granules secs et de taille homogène [8, 40].

• **Le calibrage :**

Le calibrage consiste à réduire la taille des particules du grain obtenu. Il permet d'augmenter la surface spécifique et la vitesse de dissolution du principe actif, améliorant la biodisponibilité. Les propriétés d'écoulement sont aussi améliorées permettant un meilleur remplissage des matrices lors de la compression. Le grain obtenu doit donc être forme de particules de taille et de forme telles que le remplissage ultérieur de la chambre a compression se fasse aussi régulièrement que possible [39, 38].

• **Le mélange :**

Le mélange est une étape fondamentale dans la préparation d'une poudre composée de plusieurs constituants. Les variables influençant l'opération de mélange sont liées aux solides (poudre), aux matériels utilisés et aux conditions opératoires. Cette opération permet d'obtenir des mélanges homogènes. Les appareils utilisés sont de divers types, chacun d'eux assurant un confinement et une maîtrise variables des risques mécaniques et des poussières en suspension dans l'air. Le personnel peut être exposé à des substances médicamenteuses, à des excipients ou à des mélanges lors du chargement et du déchargement des appareils. Les systèmes de ventilation par aspiration localisée réduisent les émissions fugitives de particules au cours des opérations [43, 44].

- **La compression :**

La compression consiste à obtenir un comprimé, soit à partir d'un grain obtenu par granulation sèche ou humide, soit directement à partir d'un mélange de poudre (compression direct).

- **Le conditionnement :**

Le terme de conditionnement recouvre un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-ouvré (ou produit vrac) et d'articles de conditionnement, conduisent à un produit fini, le conditionnement constitue un mode de présentation des articles pour la vente. Dans le cas d'un médicament, il a un impact nettement plus important sur le produit fini car il est défini réglementairement [45].

I.3.3.4. Les avantages et les inconvénients :

Le tableau suivant résume les avantages et inconvénients de la fabrication et de l'utilisation des formes sèches (comprimés) [46].

Tableau N°I. 4 : Avantages et inconvénients liés à la fabrication et l'utilisation des comprimés.

	Avantages	Inconvénients
Fabrication	Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé. Fabrication industrielle plus facile par rapport à certains types de comprimé. Masquage de gout désagréable de matières premières grâce à l'enrobage.	La mise au point est délicate : si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le Cp risque de ne pas se déliter dans le tube digestif
Utilisation	Emploi facile : les Comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport. Dosage précis par unité de prise. Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation.	Dosage fixe ne pouvant pas être modifié à la cour du temps.

I.3.4. La présentation de l'HISTAGAN 2mg :

I.3.4.1. La définition :

L'HISTAGAN 2 mg est un médicament utilisé dans le traitement de l'allergie qu'il fait partie de la famille chimique des alkyl amines substituées. Il a deux effets : effet majeur antihistaminique et un autre anti cholinergique. Ce médicament se présente sous forme des comprimés blanc sécables, sous forme des plaquettes thermoformées : boîte de 30 comprimés .



Figure N°I. 8 : La forme d'emballage du l'HISTAGAN 2mg.

I.3.4.2. La dénomination commerciale :

- POLARMINE (en France ; en Suisse et en Belgique ; en Pays-Bas).
- CELESTAMINE et RHINATUX (en France).
- HISTAGAN 2mg (SAIDAL en Algérie). [47]

I.3.4.3. Les composants du l'HISTAGAN 2mg :

➤ **Principe actif :** dexchlorphéniramine maléate

C'est une Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche. Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 %.



Figure N°I. 9 : La poudre de dexchlorphéniramine.

➤ **L`excipient :**

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre [48].

Tableau N°I. 5 : Les excipients de HISTAGAN 2mg et leurs rôles.

Excipients	Rôles
Amidon de maïs	Diluant
Cellulose microcristalline	Liant et délitant
Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Lubrifiant
Lactose monohydraté	Diluant

➤ **La dénomination chimique :**

(Z)-Buténedioate de (3S) -3-(4-chlorophényl) -N, N-diméthyl-3-(pyridin-2-yl) propan-1-amine.

➤ **Formule brute :** $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$

➤ **La masse molaire =** 358.5g/mol [24].

I.3.4.4. Le diagramme de fabrication de l'HISTAGAN 2 mg :

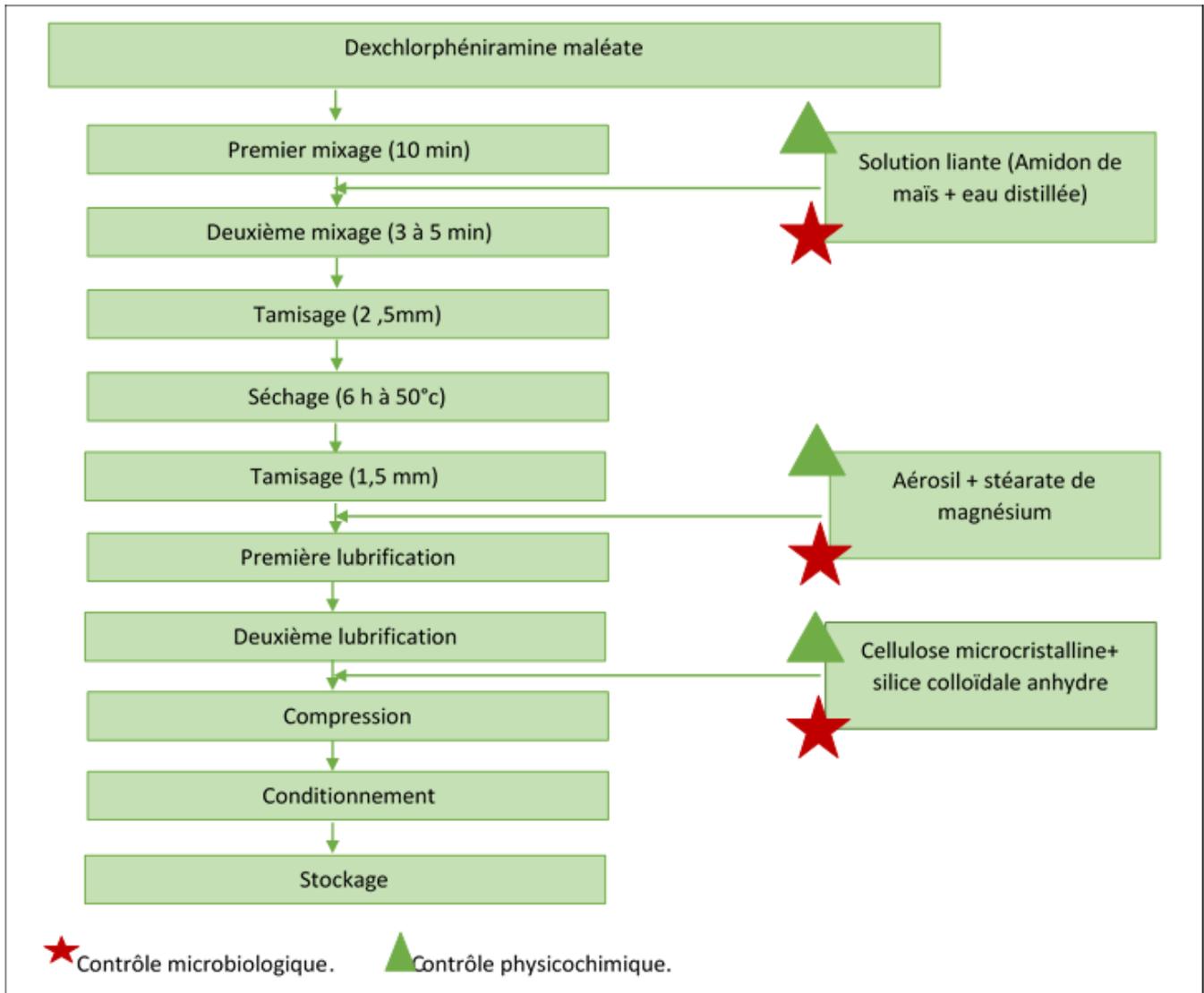


Figure N°I. 10 : Diagramme de fabrication et points de contrôle du l'HISTAGAN 2 mg. (Registre de fabrication de SAIDAL).

I.4. Contrôle de la qualité (CQ) :

Le contrôle qualité des médicaments est un ensemble de mesures qui permet de savoir si les médicaments fabriqués ou vendus par une entreprise sont conformes.

- Aux exigences du marché ;
- À la demande du client ;
- Aux législations en vigueur ;
- Au cahier des charges de l'entreprise [49].

I.4.1. Les types de Contrôle de la qualité :

I.4.1.1. Le contrôle physico-chimique :

Il sert à vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques.

Il permet ainsi de vérifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée [50].

- **Test de friabilité :**

Le test de friabilité permet de s'assurer que les Comprimés présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation [51].

- **Test de désagrégation :**

Il 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 [51].

- **Test de dureté**

Il consiste à exercer une pression sur le comprimé jusqu'à son point de rupture [52].

- **Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)**

La chromatographie liquide haute performance est une technique d'analyse qui sert à séparer les constituants d'un mélange en phase liquide. Les molécules à séparer sont entraînées par un fluide (liquide) = phase mobile. Elles interagissent (ou pas) avec un support fixe (solide) = phase stationnaire [53].

I.4.1.2. Le contrôle microbiologique :

Le contrôle microbiologique est une méthode utilisée pour la détection ou le dénombrement des microorganismes [54]. Le contrôle microbiologique du produit fini (PF) d'un médicament sous forme d'un Comprimé comporte les tests suivants :

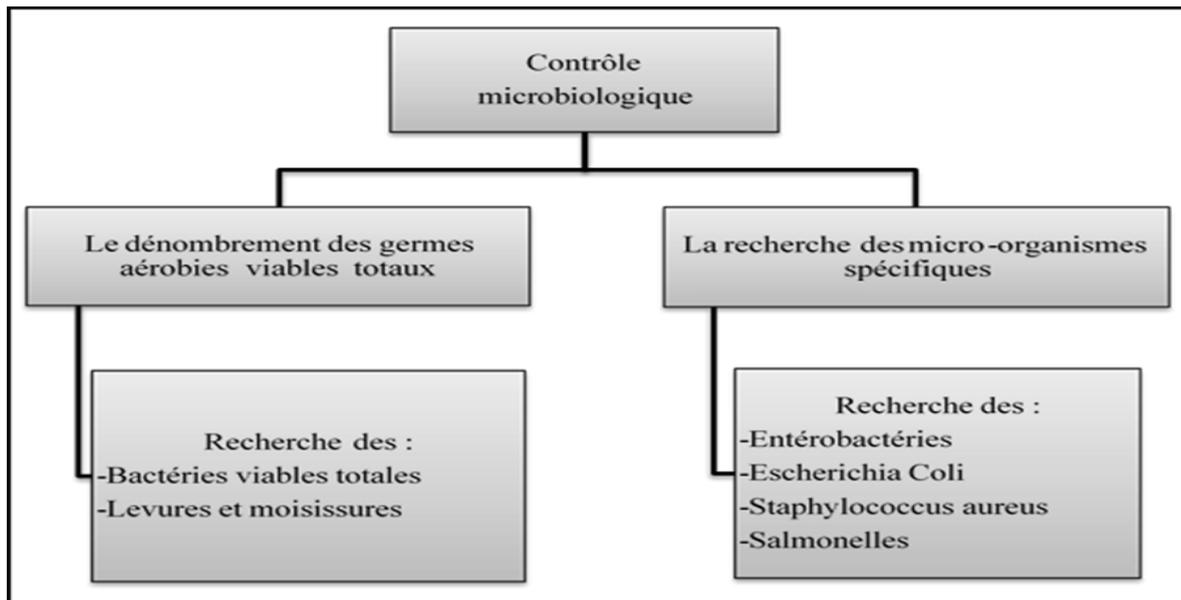


Figure N°I. 11 : Tests microbiologiques.

I.5. L'assurance de qualité :

L'assurance qualité 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". L'assurance qualité a un rôle aussi bien dans la conception et le développement des médicaments, que dans l'acquisition des matières premières, l'importation et la fabrication industrielle des produits pharmaceutiques, ainsi que dans toutes les formes de distribution, y compris la vente de gros et de détail. Par conséquent, l'assurance de la qualité englobe toutes les bonnes pratiques (BPL, BPF, BPD...) [55].

I.6. Les références de la qualité d'un médicament :

I.6.1. Norme de l'International Organisation de Standardisations « 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 [56].

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 [58].

I.6.2. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) :

Les bonnes pratiques de fabrication 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 la qualité adaptés à leur emploi. Les BPF reposent sur l'ensemble du : personnel, locaux et matériel, documentation, production, contrôle de la qualité, fabrication et analyse en sous-traitance, réclamation et rappel de médicament, auto-inspection [36].

I.6.3. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) :

L'essai BPL est effectué à l'aide du plan de contrôle et de consigne. Les BPL ont été introduites dans le monde entier pour garantir la fiabilité, la reconnaissance internationale des données, la traçabilité, la répartition des responsabilités et l'archivage. Par ailleurs, toutes les données doivent être signées par le contrôleur avec ses initiales et datées et ne doivent plus être modifiées. Cette méthode garantit la traçabilité des données pendant et après l'essai. L'assurance qualité pourra intervenir pour vérifier si les principes des BPL ont bien été respectés. Un essai BPL s'achève par un rapport final. Même lorsque l'essai a été interrompu, un rapport sommaire doit être créé. Ce rapport doit être rédigé par le directeur des essais et validé par l'assurance qualité qui le complète par une déclaration et les résultats du contrôle [58].

I.6.4. La 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 [59].

I.6.5. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

L'autorisation de mise sur le marché est « demandée » par le fabricant à la direction de la pharmacie et du médicament au sein du ministère de la santé. Le dossier de demande d'AMM a pour objectif de définir :

- Le médicament,
- Les conditions de fabrication,
- Les contrôles effectués sur les matières premières en cours de production et sur le produit fini.

Chapitre I : Notions générales sur les médicaments et sur le contrôle de la qualité

La demande est examinée par une commission technique indépendante formée d'experts qui donnent avis sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit. L'avis de la commission est ensuite présenté au ministère responsable de la santé, C'est lui qui délivre L'AMM. Ce dernier est attribué à un produit pour permettre sa commercialisation sous forme de spécialité pharmaceutique [60].

CHAPITRE II
CONDITIONNEMENT DES
MÉDICAMENTS

II.1. Définition :

Le conditionnement ou l'emballage des médicaments est une étape très ancienne dont la naissance remonte à l'antiquité et à la découverte des premiers remèdes. Tout comme les médicaments, le conditionnement a énormément changé au fil du temps. Dans un premier temps, le conditionnement assurait principalement un rôle de protection du médicament en vue de sa conservation. Les premiers conditionnements, les pots à pharmacie, étaient faits de diverses matières (ex : argile, bois, corne, ivoire, verre, étain, faïence) et adoptaient différentes formes (ex : pots, vase, piluliers, chevrette) adaptées à leur contenu afin d'en assurer leur bonne conservation ou protéger le consommateur et le médicament tout au long de son parcours [61].

Le conditionnement est un ensemble d'articles entourant la forme pharmaceutique depuis sa fabrication jusqu'à son utilisation. Le conditionnement pharmaceutique peut désigner une opération complémentaire de la mise en forme. Un ensemble d'opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriqué industriellement [64]. Selon les définitions données par les dictionnaires usuels, le conditionnement est « la présentation de certains articles pour la vente » ou encore « l'emballage de présentation et de vente de marchandise ». Dans le domaine pharmaceutique, le conditionnement s'il possède effectivement un rôle de présentation et d'identification, il est également conçu pour protéger le produit bien particulier qu'est le médicament. Ce médicament, liquide, plus ou moins visqueux, semi-solide ou solide et de composition très variable, doit pouvoir être généralement conservé plusieurs mois voire plusieurs années jusqu'à sa date de péremption [63].

Le conditionnement d'un médicament doit présenter, les mentions obligatoires suivantes [64, 76] :

- Dénomination Commune Internationale du médicament (DCI) plus le nom de la marque ou nom de titulaire de l'Autorisation de Mise en Marché (AMM) (certains cas une écriture normal suivie par une écriture en braille sur l'étui),



Figure N° II. 1 : l'écriture braille sur l'étui du médicament.

- Dosage (composition en substances actives par unité de prise),
- Forme pharmaceutique,
- Numéro de lot et date de péremption,
- Voie d'administration qui peut être fortement recommandée dans le cas de voie d'administration autre que la voie orale (ex : voie vaginale, voie intramusculaire, voie sous-cutanée),
- Précautions d'emploi qui sont facultatives, excepté lorsqu'elles sont nécessaires au bon usage du médicament (ex : forme galénique « à croquer »),
- Mentions réglementaires « uniquement sur ordonnance » liée à la présence de substances vénéneuses et « respecter les doses prescrites ». Ces mentions sont facultatives uniquement lorsque le médicament est contenu dans un conditionnement extérieur conforme aux dispositions réglementaires ainsi que pour le cas des petits conditionnements ou ampoules pour lesquels leur apposition empêcherait une lisibilité correcte,
- Code Identifiant de Présentation (CIP) dont l'apposition sur le conditionnement primaire devient obligatoire en cas d'absence de conditionnement extérieur,
- Le nom du laboratoire pharmaceutique.

Ces éléments permettent l'identification du médicament, de numéro de lot et de date de péremption dont L'intérêt est d'assurer la traçabilité du produit pharmaceutique.

II.2. Types de conditionnement :

II.2.1. Conditionnement primaire :

Le conditionnement primaire est « le récipient ou tout autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ». C'est la phase de conditionnement la plus délicate. Son choix est guidé par la nature du contenu (liquide, pâteux, solide), sa compatibilité et sa stabilité avec les matériaux de conditionnement [63]. Il peut être des blister transparents ou opaque, blister unitaire, des ampoules, flacon ou autres formes.



Figure N° II. 2 : Blisters transparents et opaques.



Figure N° II. 4 : Flacons.



Figure N° II. 3 : Ampoules.

On trouve aussi le conditionnement unitaire, Il correspond à la présentation appropriée d'une unité déterminée de médicament dans un récipient unidose, destiné à l'administration au patient [66]. Il permet de retrouver pour chaque unité de prise, les mentions nécessaires à l'identification et à l'utilisation de la spécialité pharmaceutique. Dans le cas des blisters, par exemple, le conditionnement unitaire permet aux alvéoles séparées de rester identifiables à tout moment et d'apporter la même information que la plaquette entière.



Figure N° II. 5 : Blisters unitaires.

II.2.2. Conditionnement secondaire :

Le conditionnement secondaire désigne l'emballage externe, qu'il est également appelé conditionnement extérieur, et il correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (ex : étui, notice.) [62].



Figure N° II. 6 : Étui et notice de l'HISTAGAN®2mg.

II.2.3. Conditionnement tertiaire :

Le conditionnement tertiaire (emballage du transport) est la dernière étape d'emballage du produit avant la mise en marche, il regroupe les emballages secondaires (étuis) pour les adapte à la logistique. Cette étape facilite le déplacement en grand membre et grande échelle [66].

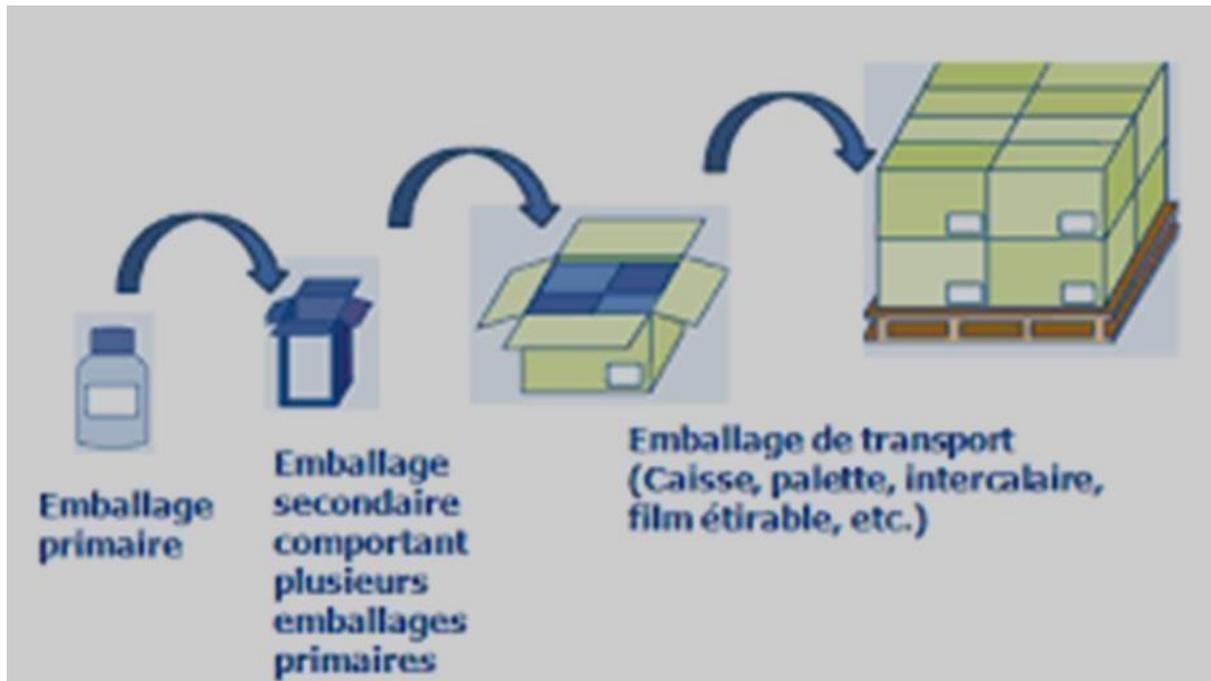


Figure N° II. 7 : Les étapes de conditionnement (primaire, secondaire, tertiaire).

II.3. Rôle du conditionnement :

L'industrie médicale fait face à de nombreux défis dont celui des emballages ou conditionnement pharmaceutique. Vu que les produits médicaux sont très sensibles au transport, à la manipulation et aux chocs thermiques. Il joue donc un rôle clé dans la protection, ce rôle peut être résumé comme suit :

Premièrement, La protection de produit lors de la manutention et du transport. La première mission de l'emballage pharmaceutique et médical est de protéger le produit lors de la manutention et de livraison, les marchandises sont manipulées de nombreuses fois et soumises à chocs extérieurs. Il est important de choisir des solutions d'emballages offrant une protection maximale afin que les produits pharmaceutiques et les médicaments arrivent à destination en parfaite condition.

L'emballage médical est généralement composé d'un emballage primaire qui préserve le produit et évite qu'il soit endommagé, l'emballage secondaire présente des informations précises sur le produit contenu. La plupart des packagings pharmaceutiques ont des formes standards (carrés ou rectangulaires) car ils sont plus faciles de les manipuler en grand nombre, emboîtables aussi ils optimisent l'espace disponible des camions de livraison. Donc c'est un gain de temps pour le transporteur et le destinataire qui pourra plus facilement stocker la marchandise dans son magasin ou sa pharmacie. Le transport des produits pharmaceutiques est une étape délicate soit par voie maritime, voie routière ou par la voie aérienne, les risques sont

multiples. Donc les emballages doivent être de qualité et résistants afin protéger le produit durant le transport.

Deuxièmement, les emballages garantissent l'intégrité du produit pharmaceutique, les médicaments sont des marchandises sensibles nécessitant une protection constante donc le second enjeu d'emballage médical est de préserver les effets curatifs des médicaments. Le conditionnement des produits pharmaceutiques est une assurance de la qualité, de la traçabilité, de la sécurité et l'intégrité du contenu selon la norme européenne EN 13428 et l'organisation internationale de normalisation (International Organization for Standardization ISO) 11607-1 qui spécifient les normes et les différentes propriétés des matériaux et des systèmes destinés aux emballages. Afin d'atteindre l'objet d'une mise en marché auprès des autorités de santé au même titre que les résultats d'études cliniques et de pharmacologie.

L'emballage primaire empêche la pénétration des micro-organismes et agit comme un système de barrière stérile (SBS), il protège l'intégrité du produit il doit donc être résistant à la lumière, l'air et rester indemne pendant ses mouvements. Des systèmes de verrouillage présents sur les emballages garantissent l'intégrité du produit.

Les emballages adaptés à la chaîne de froid permettent de mieux préserver les produits. Ils maintiennent le contenu en températures positives ou négatives (jusqu'à -20°C). Les emballages isothermes ont une bonne isolation.

Troisièmement, l'identification et l'assurance de la traçabilité du produit pharmaceutique. Il est plus important que le médicament car il contient des informations clés donc il représente la pièce d'identité de produit. La traçabilité du produit pharmaceutique joue sur trois niveaux. D'abord, la sécurité et de la santé par les informations sur la substance contenue, les précautions d'emploi et les consignes de sécurité. Ensuite, l'origine et de la logistique par les informations sur l'origine de la substance et les conditions de stockage. Enfin, une protection de produit à la contrefaçon, le produit vient bien de la marque indiquée. Donc l'emballage médical ou pharmaceutique est très important pour la protection et la préservation des produits [10].

II.4. Les matériaux et les articles de conditionnement :

Les articles de conditionnement correspondent à tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament comme l'emballage pour le transport. Les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires, selon s'ils sont en contact direct ou pas avec le médicament [65]. Parmi ces derniers :

- **Les plaquettes thermoformées ou blisters** : ils constituent le conditionnement primaire qui est constitué d'un support thermoformé en plastique résistant, métal ou papier, comprenant des alvéoles dans lesquelles les unités de prise sont déposées et recouvertes d'un second film souvent en aluminium [3].
- **L'étui** : elle correspond à la boîte, le plus souvent en carton, à ouverture facile ou à rabat qui contient le médicament. L'étui constitue très souvent le conditionnement secondaire.
- **La notice** : c'est un document d'information destiné à l'utilisateur et qui accompagne le médicament [62].
- **Les sachets** : Ce type d'emballage permet de conserver la température des produits lors du transport afin d'éviter un choc thermique. L'ouverture et la fermeture sont faciles et le sachet peut être réutilisé de nombreuses fois. Il est également recyclable après tri et collecte en entreprise [67].

II.4.1. Les matières plastiques :

Une matière plastique est un mélange contenant une matière de base qui est susceptible d'être moulé ou déjà moulé. La matière de base est en général un mélange de macromolécules ou tout polymère organique ou semi-organique à caractère résineux, résultant le plus souvent d'une réaction naturelle ou artificielle de polycondensation ou de polymérisation.

Ce sont des matériaux relativement légers, résistants aux chocs voire incassables. Leur légèreté a permis d'obtenir des frais de transport faibles et amoindris. Cela explique leur extraordinaire diffusion à travers le monde [68]. Elles sont utilisées dans la fabrication de pilulier ou de blister (comprimé), de tube (pommade), de poches et de flacons (solution pour perfusion) et dans tout le matériel médical et chirurgical de pointe (seringues, sondes, tubulures...).

Deux grandes classes de matières plastiques sont utilisées à savoir, les thermoplastiques et les thermodurcissables [69].

II.4.1.1. Les matières thermoplastiques :

Les polymères thermoplastiques sont constitués de molécules indépendantes, linéaires (les ramifications sont rares) on les obtient par polyaddition et polymérisation à partir d'une température donnée [70]. Ils ont la propriété de se ramollir plusieurs fois lors du chauffage au-dessus de 120°C et durcissent à nouveau par refroidissement. Ils ont un meilleur comportement

aux chocs donc ils sont plus souples. Ce sont des matériaux plus ou moins inflammables [71]. Parmi les matières les plus utilisées on peut citer : le polychlorure de vinyle (PVC), le polyéthylène (PE), le polypropylène (PP), le polystyrène (PS).

II.4.1.1.1. Polychlorure de vinyle (PVC) :

Le PVC est une matière plastique, qui présente un certain nombre de qualités, telles que légèreté, solidité et résistance, imperméabilité aux gaz et compatibilité avec de nombreuses substances ou encore facilité d'entretien. Ces propriétés sont à l'origine de la variété de ses applications dans le domaine domestique, alimentaire et médical [69].



Figure N° II. 8 : Le polychlorure de vinyle granulé (PVC).

- **Composition chimique :**

Le polychlorure de vinyle est obtenu par polymérisation du chlorure de vinyle monomère (CVM) ou monochloréthylène. Cette réaction de polymérisation a été découverte par le chimiste français Regnault en 1835 [75].

La figure ci-dessous présente la réaction de polymérisation du CVM :

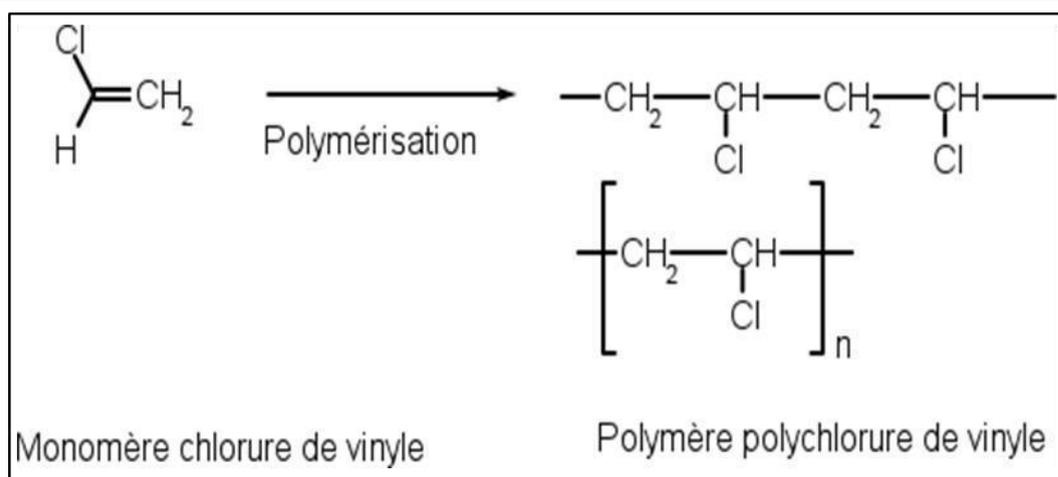


Figure N° II. 9 : La réaction de polymérisation du monomère chlorure de vinyle (CVM).

- **Les différents types du PVC :**

On distingue trois types du PVC :

- **Le PVC rigide (sans plastifiant) :** Il est très solide à température ordinaire mais se fragilise à froid et perd de sa rigidité au-dessus de 70°C. Il se met en œuvre par extrusion ou calandrage et aussi par injection avec des formulations spécifiques.
- **Le PVC plastifié :** Il est plus ou moins souple selon la proportion de plastifiant. Il est souvent transparent et se met en œuvre facilement par tous les procédés de transformation et de soude aisément.
- **Les films de PVC plastifié (commercialisé en bobines) :** Ils sont utilisés comme film adhésif, pour le marquage publicitaire, ou sous forme de film étirable comme emballage

- **Propriétés du PVC :**

Propriétés chimiques : Le PVC non plastifié résiste bien (jusqu'à 60° C) aux acides et bases ainsi qu'aux huiles, alcools et hydrocarbures aliphatiques. Par contre, il est sensible aux hydrocarbures aromatiques et chlorés, aux esters et cétones qui occasionnent un gonflement. Le PVC souple est sensible aux agents atmosphériques et à la lumière solaire.

Propriétés physiques : Le PVC est un polymère atactique (Genre de polymère dans lequel les groupements substituants ou les atomes sont disposés au hasard au-dessus et au-dessous du squelette de la chaîne des atomes, quand ces derniers sont sur le même plan [77].) donc essentiellement amorphe, mais il arrive que, localement, sur de courts segments de chaînes, le PVC soit syndiotactique et puisse s'organiser en phase cristalline, mais le taux de cristallinité ne dépasse jamais 10 à 15 %. La masse volumique du PVC est de 1,38 g/cm³. Le PVC amorphe est transparent et relativement perméable à la vapeur d'eau.

Propriétés mécaniques : Le PVC offre une excellente rigidité jusqu'au voisinage de sa température de transition vitreuse. Les PVC offrent une excellente résistance à l'abrasion. Les PVC sont fragiles aux chocs à basses températures. L'addition de plastifiants diminue la température de transition vitreuse, ce qui permet de proposer un PVC souple à température ambiante.

Propriétés thermiques : Le PVC (amorphe) a une température de transition vitreuse comprise entre 75 et 80°C, c'est à dire qu'à température ambiante, il est rigide et qu'au-dessus de 90°C, il est caoutchouteux (faible résistance, grande déformation). Le PVC se décompose dans une flamme en libérant de l'acide chlorhydrique gazeux mais il est auto-extinguible [72].

II.4.1.1.2. Les polyéthylènes (PE) :

Le polyéthylène (C_2H_4)_n est l'un des plastiques les plus utilisés au monde, et concerne un nombre incalculable d'industries, de segments et d'applications. Le PE permet d'emballer les produits alimentaires de façon économique tout en prolongeant leur durée de vie, de transporter et de distribuer des produits chimiques en toute sécurité, d'acheminer l'eau potable auprès des populations [74].

Autres utilisations pharmaceutiques des flacons à parois souples (poudreurs, pulvérisateurs, compte-gouttes...), des récipients rigides, des tubes pour comprimés et poudres, des tubes pour pommades, des moules-emballages pour suppositoires, des seringues, ..., etc.

Deux types de polyéthylène PE, (le polyéthylène à haute densité (HDPE) sensible à des $T^\circ > 115^\circ C$) et (le polyéthylène à Basse densité BDPE sensible à des $T^\circ > 80^\circ C$). Le HDPE est moins perméable et plus résistant, mais il est moins souple et moins transparent que le BDPE. Leurs propriétés varient avec le degré de cristallinité, la masse moléculaire et la ramification [63].

II.4.1.1.3. les polypropylènes (PP) :

Le polypropylène (C_3H_6)_n est utilisé à une échelle beaucoup plus réduite. Ses propriétés sont voisines à celles du PE mais il résiste mieux à la température (jusqu'à 150 °C stérilisable par la chaleur humide). On peut en faire des films et des contenants rigides. C'est la matière plastique la plus utilisée pour les seringues [63].

II.4.1.1.4. Les polyoléfines :

Les polyoléfines sont produites par polymérisation radicalaire ou par catalyse de polymérisation. La polymérisation radicalaire de l'éthylène est un procédé très ancien, les conditions de polymérisations sont extrêmes avec des pressions ($P > 1000$ bars) et des

températures très élevées ($T > 150^{\circ}\text{C}$). Dans ces conditions des réactions de transfert intra- ou intermoléculaires au polymère sont très fréquentes et en conséquence le polyéthylène obtenu est très ramifié donc moins cristallin et moins dense que les polyéthylènes obtenus par catalyse de polymérisation [75].

II.4.1.1.5. Les polystyrènes

Le polystyrène est une matière rigide assez dure qui a l'apparence du verre mais bien plus légère, qui se colore facilement et qui a un cout faible. Cependant, il est fragile et non résistant à la chaleur donc non stérilisable. Utilisé pour les boites, tubes rigides et flacons [65].

II.4.1.1.6. Les polyamides

Ils ont des bonnes propriétés mécaniques, une bonne résistance thermique et ils permettent le conditionnement sous vide [63].

II.4.1.2. Les matières thermodurcissables :

Les thermodurcissables sont des polymères obtenus par polycondensation. Ces matériaux se ramollissent sous effet d'une chaleur suffisante, puis durcissent de façon irréversible en conservant leur état solide définitif. Ils sont plus rigides. Ils sont utilisés pour des articles résistants à des températures élevées (250 à 300°C) et ils sont inflammables. Exemples : Phénoliques, époxydes [69].

II.4.2. Les matières en métal (métaux) :

L'aluminium est le métal le plus utilisé dans les emballages (d'autres sont peu utilisés : Étain, plomb, acier inoxydable) grâce à sa légèreté, malléabilité, résistance chimique (forme rapidement en surface une couche protectrice d'alumine), étanchéité aux odeurs et aux gaz, opacité à la lumière et UV et son pouvoir réfléchissant qui protège de la chaleur. Parmi ces utilisations conditionnements pressurisés, seul ou en complexe sous forme de blistères, moules pour suppositoires, tubes de pommade, ..., etc.

II.4.3. Les matières en verre :

Premier matériau utilisé en pharmacie, du fait de ses propriétés particulières (dureté, transparence, stabilité, inertie chimique, ..., etc.), et ce, malgré ses défauts (fragilité, grande densité, encombrement, etc.). La composition chimique est à base de silice, il peut être additionné de dioxyde de silicium (Si O_2)_m, l'oxyde de sodium (Na_2O)_n ou l'oxyde de calcium (CaO)_p

II.5. Critères de choix de conditionnement :

Le choix des matières de conditionnement est guidé par la nature du contenu (liquide, pâteux, solide), sa compatibilité et sa stabilité. Les critères essentiels demandés dans un matériau de conditionnement sont les suivants [32] :

- Il doit posséder une résistance physique suffisante, être léger et peu encombrant,
- Il doit être imperméable aux constituants du médicament,
- Il doit être isolant contre les facteurs extérieurs qui pourraient nuire à la conservation du produit (air, humidité, lumière, chaleur),
- Il doit être inerte vis-à-vis du contenu traduisant que les échanges (dissolution ou réactions chimiques) entre le contenant et le contenu doivent être aussi faibles que possible,
- Son innocuité est absolue.

CHAPITRE III :
PROBLÈMES D'INTERACTIONS
CONTENANT- CONTENU.

III.1. Généralités sur les phénomènes d'interaction contenu-contenant :

Le conditionnement plastique est de plus en plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique surtout dans la fabrication de dispositifs médicaux comme les poches, les réservoirs de pompe, les perfuseurs, les seringues etc... Cependant, ces matériaux ne sont pas complètement inertes et peuvent être à l'origine de nombreuses interactions avec le contenu [72]. Ces interactions mutuelles entre le contenu et son contenant peuvent affecter aussi bien l'intégrité et la qualité du matériau utilisé pour le conditionnement que la stabilité, l'efficacité et la sécurité du contenu soit le médicament. Finalement, c'est cette inertie (notamment chimique) qui est la caractéristique la plus importante qui caractérise le choix du matériau utilisé dans le conditionnement des produits pharmaceutiques [78, 79].

III.1.1. La définition d'interaction contenu -contenant :

Selon le guide des BPF de l'OMS, l'interaction contenu-contenant se définit comme : "Les études sur l'interaction contenant/contenu devraient être effectuées sur les systèmes d'emballage prévus pour la distribution des produits pharmaceutiques. Ces études permettent de détecter toute interaction éventuelle, ayant un effet indésirable sur la qualité du produit pharmaceutique concerné, et couvrent le cycle de vie prévu pour le produit contenu. Si une interaction indésirable entre l'emballage et le produit pharmaceutique est détectée, des études complémentaires seront nécessaires pour une éventuelle révision du système d'emballage."

En d'autres termes, "l'interaction contenu-contenant décrit les réactions chimiques ou les transferts de composés entre le produit pharmaceutique (contenu) et son conditionnement primaire (contenant), susceptibles d'altérer les propriétés du médicament. » [80].

III.1.2. La nature des phénomènes d'interaction contenu-contenant et leurs conséquences

Il existe plusieurs types d'interaction entre le contenu (forme pharmaceutique) et le contenant (le conditionnement) qui sont représentés dans la figure III.1 et se résument à :

III.1.2.1. La migration du contenu vers le contenant :

La migration du contenu (produit) vers le contenant s'effectue par :

a. L'adsorption :

Des molécules du contenu se fixent sur les surfaces solides du contenant.

b. L'absorption :

C'est un processus intégrant la pénétration puis la dispersion des substances du contenu dans la matrice du contenant.

c. La perméation :

C'est un phénomène physique consécutif à l'adsorption et l'absorption, correspondant à la traversée de la matrice du contenant par les molécules du contenu.

III.1.2.2. La migration du contenant vers le contenu : relargage

III.1.2.3. Le passage de gaz ou du liquide à travers la paroi du contenant : perméabilité.

III.3. Les phénomènes d'interactions entre un packaging primaire et une formulation pharmaceutique :

III.3.1. Le phénomène de sorption :

Dans le cas particulier du principe actif, ce phénomène peut engendrer une diminution de l'efficacité du médicament et la réponse aux indications prévues pour l'usage ne sera pas atteinte.

III.3.2. Le phénomène de migration :

Le phénomène de migration est le plus complexe car il peut engendrer des conséquences sur l'efficacité et/ou la sécurité du médicament ;

- **L'efficacité** peut être altérée par la réactivité d'un migrant (du conditionnement) avec un constituant du médicament entraînant une modification et l'inactivation de la molécule active ou bien une modification des propriétés de la forme pharmaceutique comme le pH qui influence d'une manière directe ou indirecte l'efficacité du produit.
- **La sécurité :** La migration de constituants du conditionnement plastique vers le contenu peut entraîner un risque de toxicité potentielle lié à ces migrants (monomères résiduels, catalyseurs, oligomères, lubrifiants, antioxydants, anti UV, plastifiant...) [19, 20].

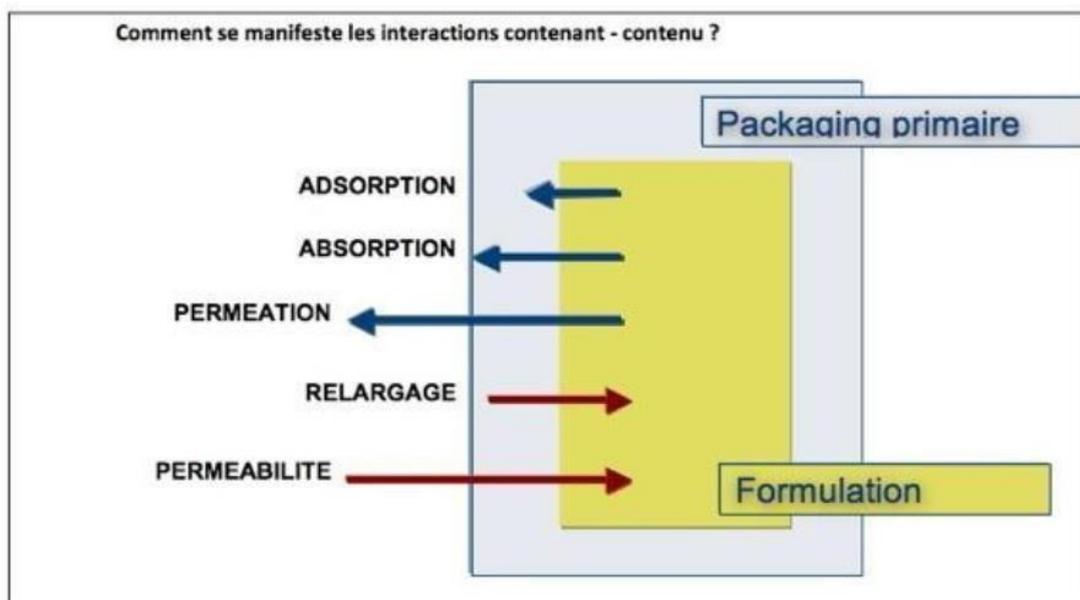


Figure N ° III. 1: les phénomènes d'interactions entre un packaging primaire et une formulation pharmaceutique.

III.1.4. Les conséquences des interactions contenant-contenu :

Les principales conséquences des interactions contenant- contenu sont les suivantes [81] :

- Dégradation du principe actif par une substance relarguée qui agit comme catalyseur,
- Changement des caractéristiques physiques du produit telles que la couleur,
- Les substances chimiques relarguées par le matériau peuvent avoir une toxicité potentielle pour l'organisme.

III.1.5. Les Facteurs influençant les phénomènes d'interactions contenu-contenant :

Les phénomènes d'interaction contenu-contenant sont la conséquence de phénomènes de diffusion entre le matériau et le produit. Il y a différents facteurs qui peuvent influencer ces phénomènes, comme :

- **La morphologie et flexibilité des chaînes du polymère :** Il s'agit de l'arrangement des chaînes macromoléculaires entraînant des phases cristallines et d'autres amorphes favorisant ou non les échanges.
- **La taille et forme de la molécule qui diffuse :** La vitesse de diffusion d'une molécule dépend de sa masse molaire (qui influence sa taille) ainsi que de sa forme.

- **La nature du milieu** : qu'il soit polaire, apolaire, lipophile ou hydrophile, il peut favoriser ou défavoriser les phénomènes de migration.
- **La durée de contact** : La migration des additifs dépend de la durée de mise en contact du couple formulation/conditionnement.
- **La température de stockage** : La vitesse de diffusion est influencée par la température et cette dépendance est régie par la loi d'Arrhenius.

$$K = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (1)$$

Ainsi, la température favorise la cinétique de migration des additifs.

- **Le pH de la solution (contenu)** : Il peut influencer les phénomènes de migration et de sorption. En effet, quand le pH (acide ou base) de la solution favorise l'ionisation du principe actif, son absorption dans le matériau est défavorisée car les principes actifs s'absorbent sous forme moléculaire.
- **L'effet de l'irradiation** : l'augmentation du phénomène de migration peut être expliquée, en partie, par la scission des chaînes macromoléculaires du polymère induit par l'irradiation aux doses indiquées. Une telle dégradation du polymère provoque l'augmentation de son volume libre, ce qui favorise la migration. À des doses plus élevées, une réticulation de la structure de polymère est observée, ce qui aboutit à diminuer le taux de migration des additifs en raison de la diminution du volume libre dans le polymère [78].

III.1.6. Les exigences réglementaires concernant le conditionnement pharmaceutique :

Les exigences réglementaires concernant le conditionnement pharmaceutique sont de deux types :

- **L'informationnel** : Des informations sur le matériau en contact avec le produit, tels que le nom chimique de la matière et des monomères, la composition qualitative du matériau (incluant les additifs, antioxydants, stabilisants, plastifiants, lubrifiants...), les coordonnées du fournisseur, les certificats de conformité aux pharmacopées ou à la réglementation alimentaire.
- **L'expérimental** : Il s'agit d'études spécifiques justifiant le choix du matériau en contact avec le produit. Le type et l'étendue des études sont liés aux risques potentiels d'altération de la qualité et de l'innocuité du médicament. Il s'agit des études

d'interaction contenant- contenu appelées aussi études des extractibles et des relargables.

Les études d'interactions contenu-contenant présentent des grandes difficultés liées à :

- La composition du contenant qui est souvent confidentielle,
- La présence de migrants à l'état de traces nécessitant des méthodes très performantes pour leur détection,
- La variabilité de la préparation pharmaceutique qui dépend des conditions de stress auxquelles elle est soumise au cours de son cycle de vie (fabrication, transport, stockage).

Tous ces paramètres rendent l'élaboration d'une démarche unique et harmonisée pour l'évaluation de ces phénomènes impossibles, ainsi que la réglementation pour l'analyse des relargables est limitée [82]. Ainsi, les contraintes réglementaires liées à l'industrie pharmaceutique ont conduit à proposer une approche scientifique pour évaluer la compatibilité entre contenant et contenu. Elle implique une considération du contexte d'utilisation du médicament par le patient et des risques encourus en termes de sécurité et de qualité comme c'est indiqué dans le (Tableau n° III.1)[83]. La méthodologie est axée sur la forme pharmaceutique et la voie d'administration, le type de matériau et les éléments disponibles (information sur le contenant, caractéristiques du produit fini, résultats de stabilité) mais elles ne donnent pas de précisions sur la manière dont ces études sont menées ni sur les critères d'acceptation [83].

Tableau N°III. 1 : Risque propre à un contenant.

Niveau de risque en fonction de la voie d'administration	Probabilité d'interaction contenant-contenu		
	Haut	Moyen	Bas
Le plus haut	Solution inhalées et aérosols inhalés, solutions injectables et suspensions injectables.	Poudres stériles pour injection, poudres pour inhalation	_____
Haut	Solution et suspensions ophtalmiques, patchs transdermiques, aérosols et sprays nasaux.	_____	_____
Bas	Solutions et aérosols a application topique, solution et suspensions orales.	Poudre a application topique ou orale.	Comprimés ou gélules.

En général, les études d'interaction Contenant /contenu sont initiées au début de la conception d'une nouvelle préparation pharmaceutique, surtout pour les préparations à haut risque. Ceci permet de choisir le contenant le plus favorable pour conditionner et stocker la préparation. Les études sur les relargables sont ensuite poursuivies pendant les études de stabilité sur un échantillon du lot de la préparation pharmaceutique prête à être commercialisée. C'est l'aspect toxicologique qui est déterminant pour se prononcer sur la compatibilité d'un contenant avec son contenu et l'élaboration des limites maximales admissibles de substances relargables en fonction de leur pouvoir Cancérigène, mutagène, toxique pour la reproduction (CMR).

III.7. Stabilité des formes pharmaceutiques sèches

La notion de stabilité des médicaments est demeurée constante dans sa définition et réside dans la connaissance et l'application de la constance de qualité, de sécurité et de l'activité au cours de la conservation, elle a pour corollaire la fixation de la date limite d'utilisation et l'étude des transformations éventuelles dans les conditions climatiques adaptées à la région où le médicament est consommé. Elle constitue ainsi l'une des préoccupations majeures au niveau du développement et régit à la fois la formulation, le conditionnement et la conservation. L'industrie pharmaceutique fait des efforts importants pour réduire le temps qu'elle prend pour la mise des produits médicamenteux au marché. Les chercheurs pharmaceutiques doivent être libres de concevoir et de développer de nouvelles façons de prévoir et de mesurer la stabilité par des tests de stress. La dégradation forcée (par exemple, les tests de stress), est fondamentale pour développer une compréhension de la stabilité en temps réel [84].

III.7.1. Définition de la stabilité :

Selon la conférence internationale en Harmonisation l'ICH : l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiées, pendant toute sa durée de validité. Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux (température, humidité relative et lumière), d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, le procédé de fabrication, la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement [85].

III.7.2. Objectif des études de la stabilité sur le produit fini :

Les objectifs des études de la stabilité sur le produit fini sont :

- Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule,
- Établir une cinétique d'apparition de ces produits de dégradation,
- Mettre en place des techniques analytiques capables d'identifier et de quantifier les produits de dégradation,
- Déterminer la durée de validité du produit et de définir les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.

La stabilité du produit fini dépend largement de la stabilité de la substance pharmaceutique qu'il contient. Il faut également noter que la formulation et le conditionnement peuvent exercer une influence positive ou négative sur la stabilité du principe actif [86]. Les

études de stabilité doivent être réalisées sur la substance médicamenteuse présentée dans un emballage identique ou similaire à l'emballage proposé pour l'entreposage et la distribution [87].

III.7.3. Les conditions pour exigées des études de stabilité ces condition sont :

- Le médicament nouveau.
- Les modifications qualitatives ou quantitatives de la composition.
- La modification du conditionnement primaire.
- Le changement de site de fabrication.
- La confirmation de la durée de validité et des conditions de stockage annoncées.
- La prolongation de la durée de validité du produit.

III.7.4. Les facteurs influençant la stabilité des médicaments :

III.7.4.1. Les facteurs extrinsèques :

➤ **La température :**

La température constitue une dégradation potentiel le plus actif et le plus permanent.

➤ La chaleur elle peut :

- Entrainer des modifications de l'état physique (dureté, viscosité, fusion des Suppositoires, inversion de phase des émulsions ...),
- Catalyser les réactions chimiques,
- Entrainer le développement des micro-organismes.

➤ Le froid il peut :

- Augmenter la viscosité,
- Engendrer la sursaturation (précipitation du PA, croissance des cristaux des suspensions).

➤ **L'humidité :**

Elle peut agir par :

- Hydrolyse : comme c'est le cas de la pénicilline,
- Modification des caractères physiques : dureté, friabilité...,
- Hydratation : en atmosphère ambiante humide, certains composés s'hydratent par reprise d'eau (glycérine),
- Effervescence lente,
- Développement de micro-organismes (bactéries et moisissures).

L'humidité relative peut être due à :

- La perte en eau pour les formes liquides en conditionnement plastiques semi-perméable,
- L'efflorescence [85].

➤ **L'oxygène provoque :**

L'Oxydation préférentielle de certains groupements (hydrolyses, hétérocycles aromatiques, groupement diène des corps gras insaturé) et des vitamines.

➤ **La lumière provoque :**

- Une modification des caractères physiques et organoleptiques (coloration des solutions d'iodures par libération d'iode),
- Une photo oxydation (réactions d'oxydoréduction, réarrangement des cycles, ou dépolymérisation),
- Une formation de radicaux libres qui vont amorcer les réactions de dégradation.

➤ **Autres facteurs :**

- La contamination bactérienne pendant la fabrication,
- Les manipulations brutales : autoclavage, broyage, compression importante,
- Les chocs et les vibrations lors du transport.

III.7.4.2. Les facteurs intrinsèques :

a. Système médicamenteux et état physique du milieu :

- Les systèmes médicamenteux à entropie élevée sont moins stables. (Émulsions, suspensions),
- Les formes sèches sont le plus souvent stables par rapport aux formes liquides.

b. Interaction principe actif - excipients :

- Interactions sans réactions chimiques directes avec les excipients mais qui peuvent être favorisées par ceux-ci. Il s'agit essentiellement de réactions d'hydrolyse, d'oxydation du principe actif,
- Interactions correspondant à des réactions chimiques covalentes entre principe actif - excipients prévisibles par rapport à la structure chimique du principe actif.

c. Interaction contenu-contenant :

- Adsorption du principe actif,
- Absorption,

- La permutation,
- Migration des composés de bas poids moléculaire du contenant vers le contenu.

d. Potentiel hydrogène (pH) et stabilité :

- Les réactions d'hydrolyses sont très souvent dépendantes du pH, et recherché le pH de stabilité optimale.

e. Chiralité ou épidémissation :

Due à la présence d'au moins un carbone asymétrique. La chiralité peut entraîner une conversion d'un énantiomère à un autre suite à :

- L'interaction de la molécule avec l'un des composants de la forme (solvant, impuretés du principe actif),
- Lors de la fabrication (température, force de compression),
- Sur le plan pharmacologique : on peut avoir une diminution de l'activité pharmacologique.

- f. Polymorphisme :** elle sert à la modification des propriétés physicochimiques (solubilité, point de fusion,) [85].

III.8. Les cas particuliers du devenir des médicaments instables :

- La perte en PA > 5%.
- Le produit de dégradation qui est supérieur à celle des limites spécifiées,
- Le changement des caractères organoleptiques,
- Le changement du pH,
- Le test de dissolution non conforme,
- L'altération de la qualité microbiologique.

III.9. Les Types de stabilité :

Il y a cinq types de stabilité chaque un a des paramètres spécifiques :

- **Chimique :** teneur en principe actif (95-105%),
- **Physique :** aspect, gout,
- **Microbiologique :** contamination, prolifération,
- **Thérapeutique :** effet thérapeutique inchangé,
- **Toxicologique :** pas d'augmentation de la toxicité (produit de dégradation).

III.9. La conception des études de stabilité :

La conception des études de stabilité d'un produit fini doit tenir compte des propriétés et des caractéristiques de stabilité de la substance pharmaceutique, mais aussi des conditions climatiques de la zone où elle sera commercialisée. Avant d'entreprendre ces études, les informations disponibles sur la stabilité de la substance en question devront être recueillies et analysées. Pour beaucoup de substances bien connues, de telles informations ont été publiées dans la littérature [86].

III.10. Les conditions d'entreposage :

En général, un produit médicamenteux doit être évalué dans les conditions d'entreposage (compte tenu des limites de tolérance appropriées) qui permettent d'évaluer sa stabilité à la chaleur et, le cas échéant, sa sensibilité à l'humidité ou son potentiel de perte de solvant. La durée des études et les conditions d'entreposage choisies doivent suffire à l'évaluation durant l'entreposage, l'expédition et l'utilisation ultérieure du produit. La section « Cas général » s'applique aux produits médicamenteux ne correspondant à aucune des sections subséquentes. D'autres conditions d'entreposage peuvent être utilisées si elles sont justifiées [87].

PARTIE II
ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE IV
PRÉSENTATION DU GROUPE
SAIDAL

IV.1. Présentation et organisation du groupe

Le groupe industriel SAIDAL est une société par action (SPA) au capital social de 2.500.000.000 dinars algériens dont la mission principale est de développer, produire et commercialiser les produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Le groupe SAIDAL est considéré actuellement comme le leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie avec une grande part de marché.

IV.2. Historique

SAIDAL a été créée en avril 1982 suite à la restructuration de la pharmacie centrale algérienne (PCA) en 1969 et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'EL Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Ensuite, elle a été transférée en 1988 aux complexes antibiotiques de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques). En 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économique, SAIDAL devint une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion. En 1993, des changements ont été apportés au statut de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou filiales.

En 1997, la mise en œuvre d'un plan de restructuration a été traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC)

En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%. En 2010, elle a acquis 20% du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

En janvier 2014, SAIDAL a procédé à la fusion de ses filiales détenues à 100% : PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC. Ce groupe compte actuellement huit (08) sites de production situés à Alger, Médéa, Constantine, Annaba et Cherchell [77].

IV.3. Filiales du groupe « SAIDAL » :

SAIDAL a plusieurs filiales sur le territoire national : filiale BIOTIC, filiale PHARMAL, filiale ANTIBIOTICAL, et autres. La figure, ci-dessous représente les différentes filiales [77] :

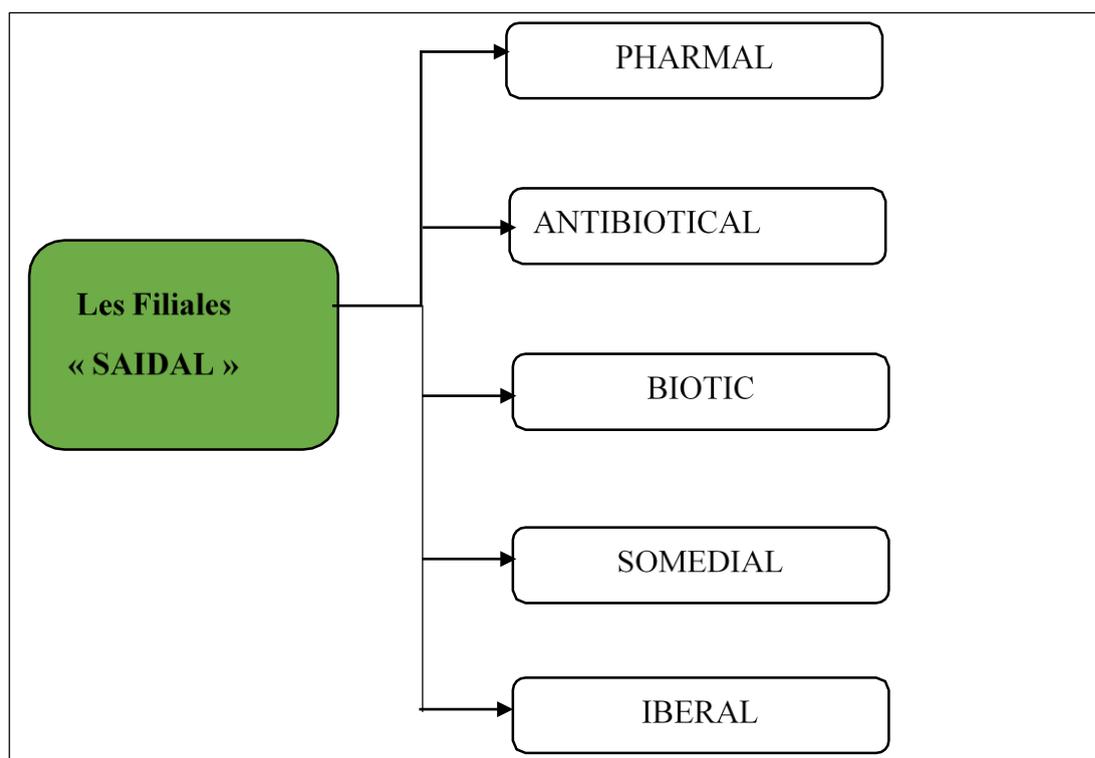


Figure N° IV. 2 : Les filiales du groupe « SAIDAL ».

IV.4. Les sites de production :

Le groupe SAIDAL compte actuellement huit (08) sites de production situés à Alger, Médéa, Constantine, Annaba et Cherchell.

➤ **Unité de BIOTIC :**

Elle dispose de quatre (04) usines de production : usine de Gué de Constantine, usine d'El Harrach ; Usine de Cherchell, usine de Batna

• **Le site de production El Harrach (Zemirli) :**

L'unité d'El Harrach inaugurée le 28 octobre 2019 est spécialisée dans les formes sèches, comprimés et gélules, avec une capacité de production de 55 MUV / an (miliaire d'unité de vente par an).

Le site de production d'El Harrach est spécialisé dans la production des formes sèches (comprimés et gélules) dont la capacité de production est de 50 MUV par an. L'usine Zemirli, spécialisée dans la production de formes sèches (comprimés et gélules), dispose d'une capacité de production annuelle de 70 millions d'unité de vente. Le démarrage était caractérisé par une grande rigueur de la mise en application des procédures en vigueur et le respect des règles de bonnes pratiques de fabrication. Le premier équipement de production du nouveau site de Zemirli a été mis en marche pour essai en aout 2016.



Figure N° IV. 4 : le site de production Zemirli (El Harrach).

- **Le site de production de Gué de Constantine :**

Il est spécialisé dans la fabrication et la commercialisation des comprimés, suppositoires, gélules, ampoules buvables et solutés massifs.

- **Le site de production de Cherchell :**

Cette unité est spécialisée dans les formes sèches (comprimée, sachets).

- **L'unité de PHARMAL**

PHARMAL à trois usines de production et laboratoires de contrôle de la qualité qui assurent des prestations pour ces unités ainsi que pour des clients externes.

- **L'unité de ANTIBIOTICAL**

Cette filiale située à Médéa, est dotée de toutes les installations nécessaires à la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

- **L'unité de SOMEDIAL**

Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, SOMEDIAL est le résultat d'un partenariat entre le Groupe SAIDAL, le Groupe Pharmaceutique Européen et FINALEP.

- **L'unité de IBERAL**

C'est l'une des filiales 100% SAIDAL. Située à El Harrach, cette filiale a pour mission principale la réalisation et l'exploitation d'un projet industriel.

CHAPITRE V
MATÉRIEL ET RÉACTIFS

Le stage pratique a été effectué dans le laboratoire de contrôle de la qualité de SAIDAL, unités BIOTIC EL Harrach (Zemirli), qui est équipé de tout le matériel nécessaire pour évaluer la qualité et l'efficacité des médicaments. Le laboratoire de contrôle de la qualité dans cette unité pharmaceutique se divise en trois compartiments :

- Laboratoire in-process.
- Laboratoire physico-chimique.
- Laboratoire microbiologique.

V.1. Matériel et réactif :

V.1.1. Le matériel :

Cette étude a nécessité l'utilisation des équipements suivants :

- Un autoclave à 121 °C,
- Un désagrégateur Pharma-Test,
- Un friabilitémètre Pharma-Test
- Un duromètre Pharma-Test,
- Un spectrophotomètre IRTF, IR Aftinity-1S,
- Un chromatographe HPLC, Shimadzu,
- Un microscope électronique à balayage, FEI Quanta 650FEG,
- Un calorimètre différentiel à balayage,
- Un pied à coulisse,
- Une plaque chauffante,
- Un système de filtration (papier filtre ou filtre seringue),
- Un spectrophotomètre UV/visible, Perckin Elmer-Lambda 25,
- Un dissolutest Erwek,
- Une balance,
- Un agitateur magnétique,
- La verrerie de laboratoire.

V.1.2. Les réactifs :

Les réactifs utilisés pur cette étude sont cités dans le Tableau N° V.1 :

Tableau N° V. 1 : Réactifs utilisés.

Réactifs	Formules chimiques	Marques
Acide acétique glacial	$C_2H_4O_2$	_____
Acide acétique	$C_2H_4O_2$	_____
Triéthylamine	$C_6H_{15}N$	_____
Acide orthophosphorique	H_3PO_4	_____
Acétone	C_3H_6O	PanReac
Acide chlorhydrique	HCL	PanReac
Acétonitrile	C_2H_3N	PanReac
Acétate d'ammonium	$C_2H_7NO_2$	_____
Chlorure de méthylène	CH_2Cl_2	PanReac
Tétrahydrofurane	C_4H_8	Merck
Thioacétamide	C_2H_5NS	_____
Hydroxyde de sodium	NaOH	PanReac
Toluène	$C_6H_5CH_3$	PanReac
Méthanol	CH_3OH	Sigma-Aldrich
Glycérol	$C_3H_8O_3$	PanReac
Plomb	Pb	_____
Éthanol	CH_3CH_2OH	_____
Hexane	C_6H_{14}	PanReac

L'étude à nécessité également les matières premières suivantes : le sulpiride, le dexchlorphéniramine maléate et les excipients, le polychlorure de vinyle vierge, les blisters en polychlorure de vinyle et en aluminium conditionnés à des températures et à des périodes bien précisées.

V.2. Les méthodes :

V.2.1. Les méthodes analytiques :

V.2.1.1. La spectrométrie infra-rouge à transformée de Fourier (IRTF) :

La technique de l'infrarouge est un outil spectroscopique le plus utilisé pour caractériser les composés organiques afin d'obtenir des spectres d'absorption. Elle permet de caractériser les liaisons entre les atomes et leur mode de vibration. On peut ainsi faire l'analyse fonctionnelle d'une molécule en déterminant l'ensemble des groupements chimiques qui la constituent. Chaque espèce moléculaire a un spectre d'absorption FTIR unique (à l'exception des molécules chirales à l'état cristallin).

La région de l'infrarouge peut être décomposée en trois parties : le proche infrarouge (0,8 à 2,5 μm soit 12500- 4000 cm^{-1}), le moyen infrarouge (2,5 à 25 μm soit 4000- 400 cm^{-1}) et le lointain infrarouge (25 à 1000 μm soit 400- 10 cm^{-1}), le domaine le plus exploité en analyse est le moyen infrarouge [88].



Figure N° V . 1 : Le spectromètre infra-rouge IRTF, IR Aftinity-1S.

V.2.1.2. La spectrophotométrie ultra-violette (UV) :

La lumière ultraviolette (UV) est un rayonnement électromagnétique qui se déplace par ondes dans toutes les directions à partir de la source émettrice (lampe). On la trouve dans le spectre lumineux entre les rayons X et la lumière visible, la longueur d'onde de la lumière ultraviolette varie de 200 à 390 nanomètres (nm) [89].



Figure N° V . 2 : Un spectrophotomètre UV/visible Perkin Elmer _ Lambda 25.

V.2.1.3. La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) :

La calorimétrie différentielle à balayage (ou Differential Scanning Calorimetry DSC) est une analyse calorimétrique qui consiste à mesurer la différence de flux de chaleur entre l'échantillon et la référence en fonction de la température. Les transformations de phase, par précipitation ou dissolution ainsi que les cinétiques engendrées dans les alliages sous traitement thermiques, sont caractérisées soit par une absorption ou dégagement de l'énergie. À chaque transformation est associée une variation de l'enthalpie. Ces changements peuvent être étudiés par la méthode d'analyse calorimétrique différentielle (DSC). Nous avons utilisé un appareil Labsys Evo, Setaram possédant une interface reliée à un ordinateur. Le signal obtenu, appelé courbe DSC, est constitué par des pics exothermiques et des pics endothermiques par rapport à une ligne de base. Dans le cas d'un pic exothermique ($\Delta Q > 0$), on trouve une courbe au-dessus de la ligne de base correspondant à la formation d'une phase et dans le cas d'un pic endothermique ($\Delta Q < 0$), on trouve une courbe en dessous de la ligne de base correspondant à une dissolution d'une phase.



Figure N° V . 3 : Calorimètre DSC, de type Labsys Evo, Setaram.

V.2.1.4. La microscopie électronique à balayage (MEB) :

La microscopie électronique à balayage (MEB) (ou Scanning Électron Microscopy (SEM)) est une analyse qui permet l'observation des surfaces. Cette méthode donne des images en procédant à un balayage de surface subissant une interaction des électrons émis par un canon à électrons. Il est muni d'au moins deux détecteurs. Le premier détecte les électrons secondaires alors que le deuxième récolte les électrons rétrodiffusés. Les images obtenues suite à la détection des électrons secondaires rendent compte de l'état de reliefs de la surface de l'échantillon et les images obtenues suite à la détection des électrons rétrodiffusés rendent compte de la distribution des composants chimiques du matériau jusqu'à une épaisseur donnée dépendante de la tension utilisée.

Le MEB peut aussi nous renseigner sur la composition chimique du matériau ou certaines de ses parties s'il est équipé d'un détecteur EDS (Électron Dispersive Spectroscopie). Ce détecteur récolte les rayons X propres aux interactions des électrons rétrodiffusés avec les atomes constituant le matériau. Le microscope utilisé est de marque Tescan Vaga3 doté de trois détecteurs : le détecteur à électron secondaire (Secondary Electron, SE), le détecteur à électron rétrodiffusé (Electron Back Scattered, BSE) et spectroscopie à dispersion d'énergie EDS [90].



Figure N° V.4 : Microscope électronique à balayage, FEI Quanta 650FEG.

V.2.1.5. La chromatographie à haute performance phase liquide :

Une installation de (HPLC) comporte divers modules spécialisés, qui se présentent dans des boîtiers distincts ou intégrés dans un même châssis. Ces modules sont reliés entre eux par l'intermédiaire de canalisations de très faible diamètre interne (0,1 mm) pour assurer la circulation de la phase mobile. Elles peuvent être en acier inoxydable, un polymère souple et coloré qui résiste aux solvants usuels. La colonne comporte un injecteur automatique permettant un fonctionnement en continu et une colonne thermostatée pour améliorer la reproductibilité des séparations. Les composés élués, après passage par le détecteur UV sont identifiés avec encore plus de certitude au moyen d'un spectromètre de masse [91].

V.2.2. Les méthodes de contrôle de produit fini :

La conformité aux pharmacopées : décrivant les monographies de conformité de certains matériaux polymères ou bien les tests à réaliser sur les conditionnements eux-mêmes, ainsi que sont une obligation dans l'industrie pharmaceutique.

La conformité aux procédures internes de l'entreprise : procédures internes de l'entreprise décrivant les protocoles de conformité de certains tests spécifiques à l'entreprise.

Les méthodes de contrôle dans la partie suivant le protocole interne des deux laboratoires de l'unité de SAIDAL et selon la pharmacopée Européen.

V.2.2.1 Contrôle de la gélule de SULPUREN 50mg :

➤ Les tests de Laboratoire in-process :

Le contrôle de SULPUREN 50mg produit finie consiste à des tests de laboratoire in process, à savoir : l'aspect, la masse moyenne des gélules remplis, la masse moyenne nette, la masse moyenne des gélules vides, le temp de désagrégation et l'uniformité de masse.

➤ Les tests de laboratoire physico-chimique :

Les tests de laboratoire physico-chimique concernent : aspect, masse moyenne, masse moyenne des gélules remplis, masse moyenne des gélules vides, masse moyenne nette, identification du principe actif, dosage de principe actif, taux de dissolution et identification ou contrôle de substance apparentée.

1. Aspect :

L'aspect doit être comme suit : gélule de taille 03, de couleur blanche opaque portant l'inscription SULPUREN de couleur noire sur le corps et deux logos SAIDAL de couleur verte sur la tête. Remplis d'une poudre blanche légèrement granulé.

2. Masse moyenne :

La masse moyenne est calculer par la peser de 20 gélules remplies individuellement.

3. Masse moyenne des gélules remplis :

La masse moyenne des gélules remplis en suivant ce protocole : la pesé individuelle de 20 gélules est réalisée en calculant la moyenne de masse des 20 gélules.

4. Masse moyenne des gélules vides :

La masse moyenne des gélules remplis en suivant ce protocole : la pesé individuelle de 20 gélules vides est réalisée en calculant la moyenne de masse des 20 gélules vides.

5. Masse moyenne nette :

La masse moyenne nette est déterminer en suivant ce protocole : la pesée individuelle de 20 gélules est réalisée en veillant à préserver l'identité de chaque gélule. Chaque gélule est vidée de son contenu. Pesée individuelle des gélules vides. Calcul de la masse nette du contenu de chaque gélule en soustrayant la masse de la gélule vide de la masse brute de la gélule.

6. Identification du principe actif (sulpiride) :

L'identification de principe actif (sulpiride) est effectuée par deux méthode : spectrophotomètre d'adsorption dans l'UV et par une réaction chimique au sulfate de cuivre :

La spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (UV) :

La solution servant au dosage doit présenter un maximum d'absorption à $291\text{nm} \pm 2$ et un minimum d'absorption à $266\text{ nm} \pm 3$.

La réaction chimique au sulfate de cuivre :

La réaction nécessite la poudre de cinq gélule et 10mL de méthanol, ce mélange doit être filtrer avant d'ajouter 2mL d'une solution de sulfate de cuivre à 1% dans le méthanol. Il doit se former un précipité vert caractéristique.

7. Le dosage du principe actif :

Le dosage de principe actif se fait à travers une méthode interne basée la spectrophotométrie d'absorption dans L'UV. Le protocole expérimental utilisé pour réalise ce dosage par UV est le suivant :

Préparation de solution témoin :

En pèse 125mg de sulpiride standard de référence (working standard) dans une fiole de 100mL et compléter au volume avec une solution aqueuse d'acide acétique à 10%, agiter 5min. Le prélever 5ml de la solution préparée dans une fiole de 50ml et compléter au volume avec le même solvant afin d'obtenir une solution diluée.

Préparation de l'échantillon :

Tout d'abord, en prendre la masse moyenne nette de 20 gélules. Ensuite, on doit faire la pesée et la dissolution d'une quantité de 300mg d'un mélange de poudre de 20 gélules (équivalent à 125mg de sulpiride) dans une fiole jaugée de 100ml, avec une solution aqueuse d'acide acétique à 10%. Le volume sera complété avec le même solvant et agité pendant 15 min avant la filtration. Prélèvement de 5ml du filtrat introduit dans une fiole de 50 ml en complétant avec une solution d'acide acétique à 10% afin d'obtenir une solution diluée.

On mesure les densités optiques de chaque solution préparée à l'aide du spectrophotomètre réglé à 291nm, en utilisant une solution d'acide acétique à 10% comme blanc de lecture.

Calcule de dosage du sulpiride selon la formule ci-dessous :

$$\text{Dosage (mg/gélule)} = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{P_t}{P_e} \times MM_{nette} \times \frac{\text{Purete}}{100} \quad (2)$$

Où :

MM_{nette} : masse moyenne nette de 20 gélules (mg).

P_t : prise d'essai du sulpiride dans ta solution témoin (mg).

P_e : prise d'essai de l'échantillon.

A_e : Absorbance de la solution à examiner

A_r : Absorbance de la solution témoin.

Pureté : titre du principe actif standard de référence exprimé en %

8. Taux de dissolution :

Ce test consiste à savoir le taux de dissolution des gélules dans un temps donné par la pharmacopée Européenne. Les conditions opératoires de ce test sont les suivantes :

- Le système : panier,
- Le milieu de dissolution : acide chlorhydrique (HCl) 0.1N,
- La vitesse d'agitation : 100 tours/min,
- Le volume du milieu : 900 mL,
- Le temps de dissolution : 60 minutes,
- La température : $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$,
- La longueur d'onde : 292 nm.

Les solutions préparées comme décrit ci-dessus :

Préparation de la solution d'acide chlorhydrique (HCl) 0.1N :

La préparation de cette solution par dissolution de 8.3ml d'acide chlorhydrique R dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et Compléter à 1000,0 ml avec le même solvant.

La solution mère témoin à 0.556mg/ml de sulpiride :

La solution mère témoin doit être préparée par la dissolution de 55.6mg de sulpiride standard de référence dans une fiole de 100 mL avec une solution d'HCl 0.1 N (milieu de dissolution). Le volume est aussi complété par le même solvant.

La solution témoin à 0.0556mg/ml de sulpiride :

La solution témoin est une dilution de solution mère témoin, par prélèvement de 1ml de la solution mère témoin en complétant le volume à 10ml avec le même milieu.

La procédure :

On introduit une gélule dans chaque vase rempli avec 900ml de milieu de dissolution. Après l'achèvement du temps de dissolution, on filtre une partie de la solution essai à travers un filtre seringue de 0.45µm et jeter les premiers filtrats. On mesure l'absorbance des solutions de l'essai ainsi que la solution témoin à 292 nm en utilisant milieu de dissolution comme blanc. On calcule le pourcentage de dissolution selon la formule ci-dessous :

$$\text{le taux de dissolution \%} = \frac{DO_e}{DO_t} \times \frac{P_{et} \times 9}{500} \times \text{pureté} \quad (3)$$

Où :

Chapitre V : Matériel et réactifs

DO_e : densité optique de la solution essai

DO_t : densité optique de la solution témoin

P_{et} : prise d'essai de la solution témoin.

Pureté : titre du principe actif standard de référence exprimé en % .

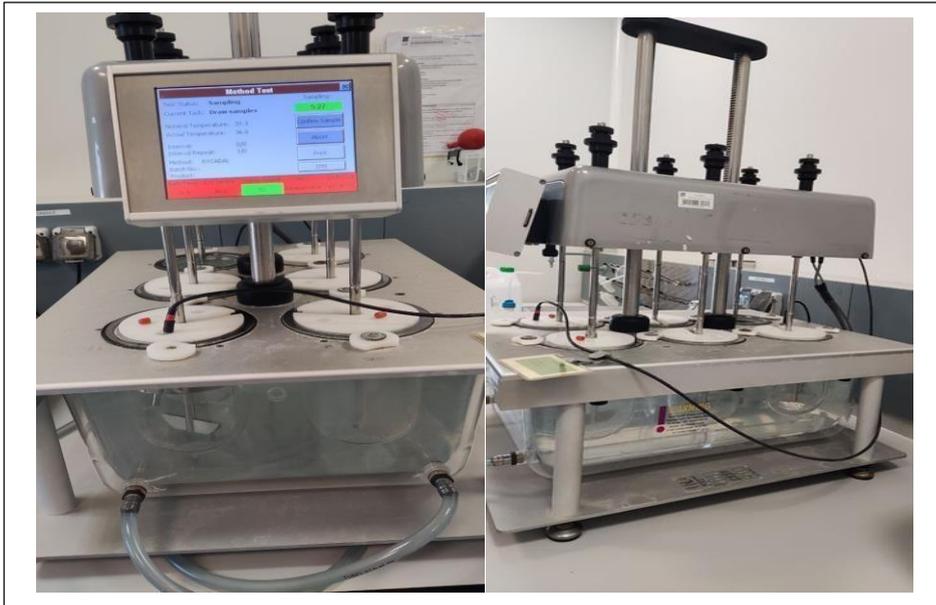


Figure N° V. 5 : Dissolutest, Erwek.

9. Identification ou contrôle de substance apparentée :

L'identification de substance apparentée est effectuée par la chromatographie en phase liquide à haute performance pour ce contrôle on prépare les solution (1,2,3) ainsi que la phase mobile a été réalisées comme décrit ci-après :

La solution 1 :

Ajouter 1mL de méthanol à une quantité de poudre de gélule équivalente à 0,2 g de sulpiride. Agiter pendant 5 cinq minutes, filtrer. Évaporer le filtrat à sec et dissoudre le résidu dans la phase mobile suffisamment pour produire 200mL.

La solution 2 :

Diluer trois volumes de la solution 1 à cent volumes avec la phase mobile et diluer et le volume de cette solution à dix fois le volume de la phase mobile.

La solution 3 :

La solution 3 est préparé a partir un mélange de : la solution à 0,01 %(m/v) en sulpiride (SCR) et 0,01% (m/v) en sulpiride impurété B SCR dans la phase mobile.

Préparation de la phase mobile :

À dix volumes d'acétonitrile grade HPLC dix volumes de méthanol grade HPLC et quatre-vingt volumes d'une solution contenant 6,8% (m/v) de d'hydrogéo-orthophosphate, du potassium et 0,1%(m/v) d'octanesulfonates de sodium, ajustés à pH 3,3 en utilisant de l'acide orthophosphorique. La phase mobile est filtrée sur un filtre membrane de 0,45 µm.

Les conditions de chromatographie :

- La colonne : la colonne est en acier inoxydable, les dimensions : l= 250mm. Ø=4.6mm, la phase stationnaire est en gel de silice octylsilylé pour chromatographie avec ces particules de 5 µm une colonne Hypersil MOS-2 Thermo Scientific,
- La température 25°C,
- Le débit : 1,5 mL/min.
- La détection à 240 nm.
- Le volume d'injection : 20 µL

Pour les solutions (1) et (2), laisser la chromatographie se dérouler pendant 2,5 fois le temps de rétention de sulpiride.

La solution de conformité du système :

Le test n'est valable que si, dans le chromatogramme obtenu avec la solution (3), le facteur de résolution entre les deux pics principaux au moins 2,5.

La limite :

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution 1 : La somme des surfaces de tous les pics secondaires n'est pas supérieure à la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution 2.

V.2.2.2 Le contrôle du comprimé HISTAGAN 2mg :

Comme il a été expliqué précédemment, l'HISTAGAN 2mg suit les mêmes tests de conformité.

➤ Les tests de laboratoire in-process :

Les tests de laboratoire in-process concernant l'aspect, la masse moyenne, l'uniformité de masse, la résistance à la rupture(dureté), la friabilité, le temps de désagrégation.

➤ Les Tests de laboratoire physico-chimique

Les tests de laboratoire physico-chimique concernent l'aspect, la masse moyenne, L'uniformité des préparation unidoses, le dosage de principe actif et le taux de dissolution.

- 1. L'aspect :** les comprimés sécables blancs ronds, aux bord chanfreinés
- 2. La masse moyenne :** elle est calculée par la pesée individuelle de 20 comprimés
- 3. L'uniformité des préparation unidoses :**

L'uniformité des préparation unidose est réalisé par le dosage individuel de 10 comprimés en suivant le même procédé de la HPLC excepté pour la préparation de la solution à examiner.

Préparation de solution à examiner :

Elle est réalisée par la dissolution de comprimé dans une fiole de 50ml contenant 10ml de diluant (acide chlorhydrique 0,01N). Le volume sera complété et agité 15min avant la filtration.

La teneur de chaque comprimé est calculée par :

$$\text{Teneur \%} = \frac{S_E \times P_{eT} \times T}{S_T \times 40} \quad (4)$$

Où :

S_E : surface du pic du principe actif dans la solution à examiner.

P_{eT} : prise d'essai du principe actif working standard dans la solution.

T : titre en % du dexchlorphéniramine maléate étalon de référence.

S_T : surface du pic du principe actif dans la solution témoin.

4. Le dosage du principe actif : dexchlorphéniramine maléate

Le dosage dexchlorphéniramine maléate est effectué par plusieurs méthodes, parmi elles on cite la méthode suivante qui se base sur la HPLC :

Les conditions opératoires :

- Le régime est isocratique,
- La colonne :C₁₈, particule de taille 5 μ m et démonisons 150 \times 4,6mm,
- La température de la colonne est 30°C,
- La température d'échantillon est 25°C,
- La détection a la longueur de $\lambda = 229$ nm,
- Le volume d'injection est 40 μ L (de la solution d'échantillon et du témoin),
- Le débit est de 1,2 mL/min.

Préparation de la phase mobile :

La phase mobile est un mélange de 50% de la solution A (980ml de méthanol, 15ml d'acide acétique glacial et 6ml de triéthylamine) et de 50% de la solution B (980ml d'eau purifié, 15ml d'acide acétique glacial et 6ml de triéthylamine).

Préparation de la solution témoin :

Une prise d'essai de 40mg dexchlorphéniramine maléate standard dans une fiole de 100mL, qui contient 50 mL de diluant pour la dissout le dexchlorphéniramine maléate ce mélange doit être bien agité avant de compléter le volume, par la suite une dilution de 10 fois est réalisée en utilisant le même diluant. Le diluant est une préparation de 10mL d'acide ortho-phosphorique 85% dans 1000mL d'eau purifiée.

Préparation de solution à examiner :

La solution a examiner consiste à preleverer 30 comprimés ,peser la moyenne de 20 et calculée la moyenne de 20 comprimés avant de broyer . 1,6g du broyat l'équivalent de 40mg de dexchlorphéniramine maléate sont introduit dans une fiole de 100ml avec 50ml de diluant et portés sous agitation pendant 15min avant d'ajuster le volume au trait de jauge. Cette solution est diluée 10 fois avant de remplis les vials destinés à la HPLC.



Figure N° V . 6 : Appareil HPLC, Shimadzu.

La formule de calcul de dosage :

$$\text{Dosage \%} = \frac{S_E \times P_{eT} \times M_m \times T}{S_T \times P_{eE} \times 2} \quad (5)$$

Où :

S_E : la surface du pic du principe actif dans la solution à examiner

S_T : la surface du pic du principe actif dans la solution témoin.

P_{eE} : la prise d'essai de l'échantillon dans la solution essai (mg).

P_{eT} : la prise d'essai du principe actif étalon de références (working standard) dans la solution témoin (mg).

M_m : la masse moyenne effectuée sur 30 comprimés.

T : le titre du dexchlorphéniramine maléate (étalon de référence).

5. Taux de dissolution :

La détermination du taux de dissolution peut être effectuée par deux méthodes la CPG chromatographie en phase gazeuse (CG) ou par la chromatographie liquide haute performance . Nous avons procédé à la détermination du taux de dissolution par HPLC :

Les conditions opératoires pour le dissolutes :

- Le milieu de dissolution : l'eau purifiée,
- La vitesse d'agitation : 75 tours / min,
- Le volume du milieu : 500mL,

- Le temps de dissolution :45min,
- La température du milieu : $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$,
- La méthode de dosage : HPLC.

Les conditions opératoires pour la HPLC : sont les mêmes conditions utilise pour l'analyse HPLC précédente.

- La préparation de la phase mobile :

La phase mobile est un mélange de 50% de solution A (980mL de méthanol, 15mL d'acide acétique glacial et 6mL de triéthylamine) et de 50% de solution B (980ml d'eau purifiée, 15mL d'acide acétique glacial et 6mL de triéthylamine).

- La préparation de la solution témoin :

La préparation de la solution témoin est par la dissolution d'une prise d'essai équivalente à 20mg de dexchlorphéniramine maléate étalon de référence dans 100mL d'eau purifiée, suivie d'une dilution de 1mL dans une fiole de 50mL.

- La procédure :

On place un comprimé dans chaque vase qui contient 500mL d'eau purifiée dans les conditions opératoires précédentes. Après 45min, le prélèvement de 5mL et la filtration par un filtre seringue est réaliser pour l'injection en HPLC. Le taux de dissolution est calculé selon la formule de calcul suivante :

$$\text{Taux de dissolution \%} = \frac{S_E \times P_{eT} \times T}{S_T \times 10 \times D} \quad (6)$$

S_E : la surface du pic du dexchlorphéniramine maléate obtenue par la solution essaie

S_T : la surface du pic du dexchlorphéniramine maléate obtenue par la solution témoin

P_{eT} : la prise d'essai témoin

D : le dosage théorique (2mg)

T : le titre du dexchlorphéniramine maléate étalon de référence en pourcentage

V.3.3. Les méthodes de contrôle de la matière de conditionnement :

Le contrôle de la matière de conditionnement vierge consiste à vérifier : l'épaisseur, la solubilité, la détermination de l'absorbance par UV-visible, le test des métaux lourd et l'analyse par IRTF.

Tous les échantillons en PVC, (film vierge) consacrées pour les essais suivants doivent être découpés en morceaux de 1 cm de cote au maximum.

1. L'épaisseur :

À l'aide d'un pied à coulisse. On mesure l'épaisseur du film PVC en 10 endroits différents avec 10 cm d'intervalle, ensuite on calcule la moyenne des résultats notés.

2. La masse moyenne :

La masse moyenne est calculée par la pesée individuelle de 10 films carrés de 10 cm de côté en PVC.

3. La solubilité :

La solubilité du PVC est déterminée en préparant des échantillons de forme carrée à 1 cm de côté. Les solvants utilisés sont donnés dans le tableau N° V. 4 :

Tableau N° V. 2: Les solvants utilisés pour le test de solubilité.

Le solvant	La norme
L'eau	Insoluble
L'acétone	Insoluble
Le tétrahydrofurane	Soluble
Le chlorure de méthylène	Peu soluble
L'éthanol	Insoluble

4. L'absorbance par UV /visible :

La mesure de l'absorbance, nous permet d'avoir une idée sur la concentration des matières relarguées dans le solvant, ce test est réalisé par la préparation de deux solutions à examiner par l'UV, sachant que les deux valeurs sont proportionnelles :

➤ Préparation de la solution S1 :

Dans un ballon de verre borosilicaté, on introduit 25 g de PVC à examiner. Ensuite, on ajoute 500 ml d'eau distillée et recouvre le col du ballon d'une feuille en aluminium ou d'un vase de verre borosilicaté. Le mélange doit être chauffé 20 min dans l'autoclave à 121 ± 2 °. Après le temps de chauffage, on laisse le mélange refroidir et on décante la solution. Cette solution (S1) doit être incolore.

Ensuite, on évapore à siccité 100 ml de la solution S1 et on dissout le résidu dans 5 ml d'hexane R (réactif ou pure). Par la suite, on filtre par un filtre préalablement rincé à l'hexane R et on examine la solution ou le filtrat dans l'intervalle de 250 à 310 nm.

➤ Préparation de la solution S2 :

On prépare 5,0 g de PVC à examiner dans 80 ml de tétrahydrofurane R, puis on complète à 100 ml avec le même solvant. Par la suite on filtre la solution et on prélève 20 ml de cette solution et on n'ajoute goutte à goutte en agitant doucement 70 ml éthanol à 98 %, puis on refroidit dans la glace pendant 1 h. Le mélange est à la fin filtré.

Ensuite on récupère le résidu A pour le laver avec de l'éthanol 98 % et on réunit la solution de lavage au filtrat, compléter le volume à 100 ml avec l'éthanol 98% pour obtenir la solution S2 qui doit être examinée dans l'intervalle de 250 à 330 nm.

5. Test des métaux lourds :

Le test des métaux lourds nécessite la préparation de la solution S3 :

➤ Préparation de la solution S3 :

Dans un ballon de verre borosilicaté à col rodé, introduire 5 g de PVC à examiner sont introduit pour laquelle, ajouter 100 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M. Le mélange doit être chauffé à ébullition pendant 1 h. Ensuite cette solution refroidie et décantée.

➤ Protocole opératoire est :

- La solution à examiner : 12 ml de la solution S3,
- La solution témoin : Un mélange de 10ml de solution à 1 ppm de plomb (Pb) R, et de 2 ml de la solution S3,
- La solution à blanc : Un mélange de 10 ml d'eau R et de 2 ml de la solution S3.

À chaque solution, on ajoute 2 ml de solution tampon pH 3,5 R, on mélange et on ajoute 1,2 mL de réactif au thioacétamide R puis. Après un mélange immédiat, on examine les solutions.

Selon la pharmacopée Européenne, l'essai n'est valable que si la solution témoin montre une légère coloration brune comparée à la solution à blanc. La substance à examiner est conforme à l'essai si la coloration brune éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

- Préparation du réactif au thioacétamide R :

Le thioacétamide est préparé en prélevant 0,2mL de solution de thioacétamide R, en ajoutant 1mL du mélange (5 mL d'eau R avec 15mL d'hydroxyde de sodium 1M avec 20 mL de

glycérol R 85 %). Le mélange doit être chauffé dans un bain marie pendant 20 secondes et utilisé instantanément.

6. Analyse du film par IRTF :

L'identification du PVC se fait par plusieurs méthodes de lecture parmi elles, on cite :

➤ La lecture directe des films :

On découpe des morceaux du film vierge pour les placements k dans des supports de l'appareil IRTF et on enregistre le spectre IRTF.

➤ La lecture des pastilles ou des films :

Méthode 1 : Dissoudre le résidu A (résidu de la solution préparer pour test d'absorbance solution S2) dans 5 mL de tétrahydrofurane R. Déposer quelques gouttes de la solution sur une lame de chlorure de sodium et évaporer à siccité dans l'étuve à 100-105 °C. Ensuite examiner par infrarouge.

Méthode 2 : Dissoudre le résidu A (résidu de solution préparée pour le test d'absorbance solution S2) dans 5 mL de tétrahydrofurane R et on ajouter 3mL d'acétonitrile. Les films formés seront récupérés et étalés ensuite séchés à l'air avant de les examiner par le IRTF.

V.3. L'évaluation de la stabilité des blisters :

L'évaluation de la stabilité ou des interaction contenue contenant se fait par plusieurs méthodes. Dans cette étude on a utilisé trois méthodes d'évaluation à savoir : infrat rouge à transformé de Fourier (IRTF), microscope électronique à balayage (MEB) et par la déférentiel calorimètre à balayage (DSC) sur deux produits conditionnés comme représente les tableaux suivants :

Tableau N° V.4 : Les échantillons des blisters SULPUREN conditionnés a déférentes températures.

Temps de conditionnement	Trois mois		
Température de conditionnement	25°C	30°C	40°C
Nombre d'échantillons	1	1	1

Chapitre V : Matériel et réactifs

Tableau N° V.5 : Les échantillons des blisters SULPUREN 50mg conditionnés.

Temps de conditionnement	T ₀	T ₁	Trois mois	Un an	Deux ans	Trois ans
Nombre d'échantillons	1	2	2	2	2	2

Tableau N° V. 6 : Les échantillons des blisters HISTAGAN 2mg conditionnés.

Temps de conditionnement	T ₀	T ₁	Un an	Deux ans	Trois ans
Nombre d'échantillons	1	2	2	2	2

Les échantillons des deux produits été conditionnés dans les armoires de conditionnement avec les conditions de température et temps bien précisées, les échantillons doivent être rincés et séchés avant les tests dévaluations.

V. 4.L'évaluation de la stabilité de produit :

L'évaluation de stabilité pour l'étude de stabilité de contenue ou produit se fait par plusieurs méthodes dans cette étude on a utilisé trois méthodes d'évaluation à savoir : test de friabilité, le temps de désagrégation et test de dureté sur les deux produits conditionnés comme représente les tableaux suivants :

Tableau N° V. 7 : Les échantillons des gélules SULPUREN 50mg conditionnés.

Produit	SULPUREN 50mg				
	Trois mois			Un an	Trois ans
	25°C	30°C	40°C		
Nombre d'échantillons	30	30	30	30	30

Chapitre V : Matériel et réactifs

Tableau N° V. 8 : Les échantillons des comprimés HISTAGAN 2mg conditionnés.

Produit	HISTAGAN 2mg	
	Trois mois	Trois ans
Nombre d'échantillons	60	60

CHAPITRE VI
RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

VI.1. Le contrôle de la qualité du produit fini :

VI 1.1 Les contrôles de la qualité du gélule SULPUREN (50mg) :

VI.1.1.1 Les résultats de laboratoire in-process (IPC) et de laboratoire physico-chimique :

Le contrôle qualité du produit fini SULPUREN®, (50mg), sous forme de gélules, comprend divers tests de laboratoire in-process et de laboratoire physico-chimique. Ces tests portent sur l'aspect visuel, la masse moyenne des gélules remplies, la masse moyenne nette, la masse moyenne des gélules vides, le temps de désagrégation et l'uniformité de masse. Les résultats de ces tests sont consignés dans le Tableau N°VI.1. De plus, des analyses physico-chimiques, telles que l'identification du principe actif (sulpiride) et son dosage, sont également réalisées et présentées dans le tableau N°IV.2.

Tableau N ° VI. 1 : Les résultats du contrôle de la qualité in-process pour SULPUREN (50mg).

Les paramètres IPC	Résultats	Les critères d'acceptabilité
Aspect	Conforme	Gélules de la taille de 03, de couleur blanche opaque portant l'inscription SULPUREN de couleur noire sur le corps et deux logos SAIDAL de couleur verte sur la tête, remplies d'une poudre blanche légèrement granulée.
Masse moyenne des gélules remplies (mg)	171,80	170 mg \pm 7,5% [157,25 à 182,75]
Temp de désagrégation (T _d) (mn)	8	T _d \leq 30
Masse moyenne nette (mg)	122,80	120 mg \pm 10% [108,0 à 132,0]
Masse moyenne des gélules vides(mg)	49,00	50 mg \pm 7% [46,5 à 53,5]
Uniformité de masse (%)	[109,62 à 133,98] [97,44 à 146,172]	<ul style="list-style-type: none"> • Pas plus de 02 gélules en dehors de l'intervalle du \pm10% (MM_{nette} \pm 10%) • Aucune gélule en dehors de l'intervalle du \pm20 % (MM_{nette} \pm 20%)

Tableau N ° VI. 2 : les résultats des tests appliqués sur le produit finis SULPURENE.

Tests	Résultats	Normes
Aspect	Conforme.	L'aspect doit être comme suit : gélule de taille 03, de couleur blanche opaque portant l'inscription SULPUREN de couleur noire sur le corps et deux logos SAIDAL de couleur verte sur la tête. Remplis d'une poudre blanche légèrement granulé.
La masse moyenne des gélules remplies (mg)	171,51	170 mg \pm 7,5 %. [157,25 à 182,75]
La masse moyenne des gélules vides (mg)	50,27	50 mg \pm 7% [46,5 à 53,5]
La masse moyenne nette (mg)	121,24	120 mg \pm 10%. [108,0 à 132,0]
L'identification du principe actif (sulpiride) (nm)	Conforme.	<ul style="list-style-type: none"> La spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (UV) [291nm\pm2 à 266 nm \pm3] La réaction chimique au sulfate de cuivre (vert).
Le dosage du principe actif (mg/gélule)	Selon l'équation N°2 [52,33]	[47,5 à 52,5]
Taux de dissolution (%)	Q=99,84	[80 à 110]
Identification ou contrôle de substances apparentées (%)	Impureté01 =0,0729 Impureté 02= 0,0004 Impureté 03= 0,019 Σ la pureté =0,0975	Σ impuretés \leq 0,3

❖ Interprétations :

Les résultats in- process indiquent que le produit SULPURENE gélule a (50 mg) répondent aux critères de qualité spécifiés, à savoir : un aspect conforme, une masse moyenne des gélules remplies de 171,80 mg, un temps de désagrégation de 8mn, une masse moyenne nette de 122,80 mg, une masse moyenne des gélules vides de 49,00 mg et une uniformité de masse de [109,62 à 13,98] % et de [97,44 à 146,172] %.

Les résultats obtenus en laboratoire physico-chimique indiquent que les gélules produites satisfont aux critères de qualité spécifiés. Plus précisément, les gélules présentent un aspect conforme, avec une masse moyenne de 171,51 mg pour les gélules remplies et 50,27 mg pour

les gélules vides. La masse moyenne nette des gélules est de 121,24 mg. De plus, l'identification du principe actif (sulpiride) est conforme, avec un dosage de principe actif de 52,33 mg/gélule. Le taux de dissolution atteint 99,84 %. En ce qui concerne l'identification ou le contrôle des substances apparentées, les valeurs sont les suivantes : Impureté01 = 0,0729, Impureté02 = 0,0004 et Impureté03 = 0,019. Enfin, la pureté globale est de 0,0975 %.

VI.2. Le contrôle de la qualité du comprimé HISTAGAN (2mg) :

VI.2.1. Les résultats de laboratoire in-process et de laboratoire physico-chimique du produit fini :

Les résultats des tests de laboratoire in-process portent sur plusieurs aspects, notamment l'aspect visuel, la masse moyenne, l'uniformité de masse, la résistance à la rupture (dureté), la friabilité et le temps de désagrégation. Quant aux résultats des analyses physico-chimiques, ils concernent l'aspect, la masse moyenne, l'uniformité des préparations unidoses, le dosage du principe actif et le taux de dissolution. Ces résultats sont présentés dans les tableaux N°VI.3 et N°VI.4.

Tableau N ° VI. 3 : Les résultats du laboratoire in-process pour l'HISTAGAN (2mg).

Les tests	Résultats	Les critères d'acceptabilité
Aspect	Conforme	Comprimés sécables blancs ronds, aux bord chanfreinés
Masse moyenne (mg)	78,95	$72\text{mg} \leq \text{MM} \leq 88$
Uniformité des masse (%)	[71,66 à 87,66] [63,72 à 95,59]	<ul style="list-style-type: none"> • Pas plus de 02 comprimés en dehors de l'intervalle du $\pm 10\%$ • Aucun comprimé en dehors de l'intervalle du $\pm 20\%$
Résistance à la rupture (dureté) (Kp)	[3.30 à 3.82]	[2 à 4]
Friabilité (%)	0.14	Friabilité ≤ 1
Temp de désagrégation (T_d) (min)	1	$T_d \leq 15$

Tableau N ° VI. 4 : Les résultats des tests appliqués sur le produit fini HISTAGAN (2mg).

Les tests	Résultats	Normes
Aspect	Conforme	Les comprimés sécables blancs ronds, aux bord chanfreinés
Masse moyenne(mg)	79,66	$72\text{mg} \leq \text{MM} \leq 88$
Le dosage de principe actif (dexchlorphéniramine maléate) (%)	98,27	[90 à 110]
Le taux de dissolution (%)	$Q_{\text{Min}} = 90,47$ $Q_{\text{Max}} = 96,92$ $Q_{\text{Moy}} = 92,80$	$Q \geq 75$ en 45 min

❖ **Interprétations :**

Les résultats obtenus pour les tests de laboratoire process in pour l'HISTAGAN (2mg) concernant l'aspect est conforme, la masse moyenne est de 78,95 mg, Uniformité des masses est de [71,66 à 87,66] % et [63,72 à 95,59] %, Résistance à la rupture de [3.30 à 3.82] Kp, Friabilité est de 0.14 %, Temp de désaggrégation (Td) est de 1min, sont conformes.

Les résultats de laboratoire physico-chimique indiquent que le produit fini du l'HISTAGAN (2mg), l'aspect est conforme, la masse moyenne est de 79,66 mg, le dosage de principe actif dexchlorphéniramine maléate est de 98,27%, et le taux de dissolution est de 92,80 %, donc tous les résultats du l'HISTAGAN produit fini sont conforme.

VI.3. Les méthodes de contrôle de la matière de conditionnement :

Les résultats des tests de contrôle de la matière de conditionnement polychlorure de vinyle (épaisseur, masse moyenne, solubilité dans l'eau, solubilité dans l'acétone, solubilité dans le THF, solubilité dans le chlorure de méthylène, solubilité dans l'éthanol, aspect de la solution S1, absorbance de la solution S1, absorbance de la solution S2, métaux lourds) sont les résultats suivants :

Chapitre VI : Résultats et discussions

Tableau N ° VI. 5 : Résultats de contrôle de la matière de conditionnement.

Test	PVC	Norme	Résultats
Épaisseur	M = 222 μm	Tolérance maximum admise est de $\pm 20\mu$	Conforme
Masse moyenne (g/cm^3)	M=340,35	[321 à 375]	Conforme
Solubilité dans l'eau	Les morceaux demeurent insolubles	Les films de PVC restent insolubles	Conforme
Solubilité dans l'acétone	Les morceaux demeurent insolubles	Les films de PVC restent insolubles	Conforme
Solubilité dans le THF	Les morceaux se solubilisent.	Les films de PVC se solubilisent	Conforme
Solubilité dans le chlorure de méthylène	Peu soluble	Peu soluble	Conforme
Solubilité dans l'éthanol	Pas soluble	Insoluble	Conforme
Aspect de la solution S1	Pas de couleur	Incolore	Conforme
Absorbance de la solution S1 (nm)	A= 0,1	A aucune longueur d'onde, l'absorbance n'est supérieure à 0,3	Conforme
Absorbance de la solution S2 (nm)	A= 0,71	A aucune longueur d'onde, l'absorbance n'est supérieure à 1,0	Conforme
Métaux lourds	La coloration de la solution témoin est légèrement brune par rapport à la solution à blanc, et la solution à examiner est transparente.	L'essai n'est valable que si la solution témoin montre une Légère coloration brune comparée à la solution à blanc. La substance à examiner est conforme à l'essai si la coloration brune éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.	Conforme

❖ **Interprétation :**

Nous remarquons que les épaisseurs dans les dix endroits choisis sont variables, cela est dû aux instabilités des machines de fabrication des films qui n'assure pas l'uniformité des épaisseurs, mais après avoir calculé les moyennes, les valeurs sont comprises dans la tolérance maximale admise exigée par la réglementation interne de l'entreprise SAIDAL.

Pour la caractérisation des films, des tests de solubilité dans différents milieux sont appliqués selon la pharmacopée européenne et le dossier interne de l'entreprise.

L'insolubilité dans l'eau, dans l'acétone, dans l'éthanol, ainsi que la solubilité dans le THF et la solubilité moyenne dans le chlorure de méthylène, nous donnent une confirmation de conformité des films étudiés selon la pharmacopée européenne, 9ème édition et la réglementation interne de SAIDAL. Les autres tests tel que l'aspect de solution S2, l'absorbance de S1 et S2 et le test de métaux lourds nous donné un résultat conforme.

Nous avons obtenu des solutions limpides, ce qui explique l'hydrophobicité des films vis-à-vis de l'eau donc l'aspect est conforme.

Des tests d'extraction de solubilité dans l'eau et dans le THF ont été appliqués aux films, afin de quantifier leurs additifs. Ces tests sont réalisés par spectroscopie UV, qui reflète la migration globale des additifs autorisée par la pharmacopée européenne des limites fixes spécifique à chaque solvant.

Les films ont été mis en contact avec l'eau, à une température élevée de 121°C pour provoquer la diffusion des constituants hydrophiles qui peuvent être présents dans la composition tels que les sels et les carbonates. Et après une lecture par UV, les longueurs d'ondes sont très élevées, mais elles ne dépassent pas la valeur de 0,3nm exigée par la pharmacopée. Par conséquence, nous pouvons considérer les absorbances comme conformes par rapport à la pharmacopée.

Les films solubilisés dans le THF ont libéré leurs additifs. Les additifs qui peuvent être libérés dans ce solvant sont les huiles, les paraffines, les cires...etc. Le taux des additifs extrait dans ce solvant est généralement supérieur à celui de l'eau.

Les absorbances obtenues pour le test de la solubilité dans le THF, ne dépassent pas la valeur de 0,7 nm exigée par la pharmacopée européenne, donc nous considérons le résultat comme conforme.

Comme les métaux lourds sont des éléments très toxiques, leur contrôle est exigé par la pharmacopée européenne. Le résultat de ce test englobe tous les métaux lourds pouvant exister dans la composition sans pouvoir ni les n'identifier ni les quantifier. Ce test est assuré par une

comparaison des colorations entre la solution à examiner, la solution témoin et la solution à blanc. Les colorations qu'on a obtenues lors des essais correspondent à celles indiquées dans la norme, par conséquent le résultat est conforme.

VI.4. L'identification par IRTF pour le PVC du la gélule SULPURENE et le comprimé l'HISTAGAN :

L'analyse infra-rouge à transformée de fourrier a révélé la présence des bandes caractéristiques des films, que nous allons les comparer avec ceux de la pharmacopée européenne dans le tableau suivant et nous allons attribuer leur Groupements fonctionnels.

Tableau N ° VI. 6 : Bandes d'absorption IRTF caractéristiques des films pvc vierge.

Bandes d'absorption pour les films vierges (cm ⁻¹)	Groupement fonctionnels	Bandes de référence de la pharmacopée (cm ⁻¹)
2966,95	C-H	2975
2913,91	CH ₂	2910
2851,24	C-H	2865
1435,74	CH ₂ -Cl	1430
1327,75	CH ₂	1330
1254,47	C-O	1255
960	C-H	—
691,36	C-Cl	690
619,04	C-C	615

NB : On remarque une bande à 960 cm⁻¹ qui n'est pas citée dans la pharmacopée européenne, mais qui apparaît régulièrement dans le polymère vierge et qui est attribuée à la liaison C-H

Nous avons fait la lecture pour 9 échantillons pour les deux produits (SULPUREN (50 mg) et l'HISTAGAN (2mg)), les bandes caractéristiques réapparaissent dans chaque spectre, ce qui confirme que le polymère identifié est le PVC.

VI. 5. Étude d'interaction contenu-contenant :

Cette étude suit les interactions entre les produits et le polymère (PVC) au cours de trois mois jusqu'à trois ans de chaque produit comme suit :

VI.5.1. Évaluation par IRTF pour le produit fini SULPURENE (50mg) :

On s'intéresse particulièrement aux alvéoles, puisque cette partie a été en contact direct avec le produit. Le logiciel lié aux IR utilise pour enregistrer les spectres IRTF et a permis d'avoir les surfaces de chaque pic.

Tableau N ° VI. 7 : Évaluation par IRTF pour PVC du SULPURENE (50 mg).

Bandes d'absorptions (cm ⁻¹)	Surfaces des pics du PVC (cm ²)				
	AVF	APF	Trois mois de conditionnement	Un an de conditionnement	Trois ans de conditionnement
611,43	2207,223	245,547	-	523,578	-
688,59	634,075	214,644	177,913	-	-
962,48	854,568	253,744	-	498,364	365,689
1195,87	393,089	151,260	305,703	-	190,723
1246,02	434,902	-	-	625,930	307,295
1328,95	545,180	292,682	147,115	313,702	295,348
1425,40	277,287	-	-	-	-
1456,26	75,663	50,061	82,194	53,020	66,48
1508,33	45,058	36,861	54,486	46,253	48,777
1541,12	61,032	47,896	70,438	58,879	65,494
1637,56	53,792	41,600	50,966	-	-
1734,01	264,155	62,680	64,184	-	80,473
2368,59	222,693	104,180	-	145,086	81,140
2854,65	391,451	146,390	214,938	128,986	-
2922,16	749,644	-	376,911	-	-
3711,04	48,272	56,386	58,375	46,849	51,029

Interprétation :

Dans le Tableau N ° VI.7 sont données les bandes d'absorption obtenues par l'analyse IRTF du PVC avant et après le formage (AVF, APF) et le PVC obtenu par conditionnement pendant trois mois, un an et trois ans et également des surfaces des pics de chaque échantillon. Pour lesquels on observe une variation de surface et l'absence de pic dans certain cas.

Une augmentation de surface a été relevée pour des bandes à 611.43 cm^{-1} , 962.48 cm^{-1} et 1246.02 cm^{-1} , 1328.95 cm^{-1} mettant en évidence un phénomène d'adsorption. Cette augmentation est liée peut être au principe actif ou aux excipients, mais elle reste faible.

Une augmentation ou diminution des surfaces est due peut-être aux changements, des lots ou des fournisseurs fabricant.

VI.5.2. Évaluation par MEB-EDX pour le produit fini SULPURENE (50 mg) :

La microanalyse à rayons X dispersive en énergie (EDX), réalisée à l'aide d'un microscope électronique à balayage (MEB), est une technique puissante pour étudier la morphologie, la structure et la composition chimique des échantillons. On s'intéresse particulièrement aux alvéoles de la gélule SULPURENE, puisque cette partie a été en contact direct avec le produit.

➤ Pour le PVC vierge :

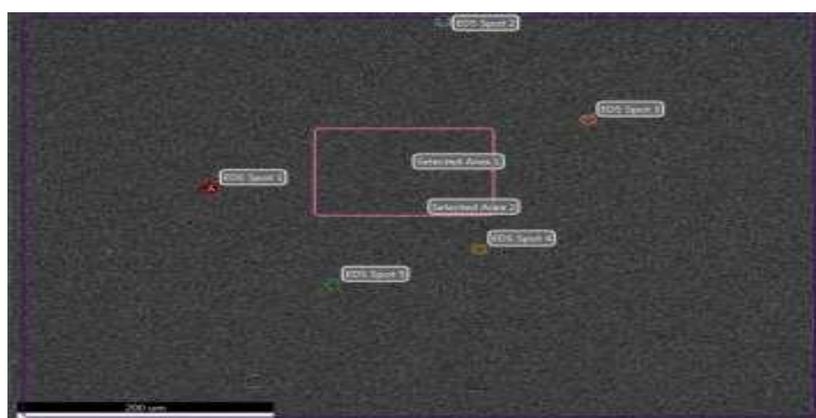


Figure N ° VI. 1 : Photographie MEB du PVC vierge.

Tableau N ° VI. 8 : Pourcentage de la composition du PVC vierge obtenu par EDX.

Élément	%de masse	% atomique	Intensité totale	Erreur %
C	44.92	69.34	55.65	13.22
O	2.90	3.36	12.08	18.81
Cl	52.18	27.29	1046.47	2.43

- Pour le PVC de trois ans de conditionnement :

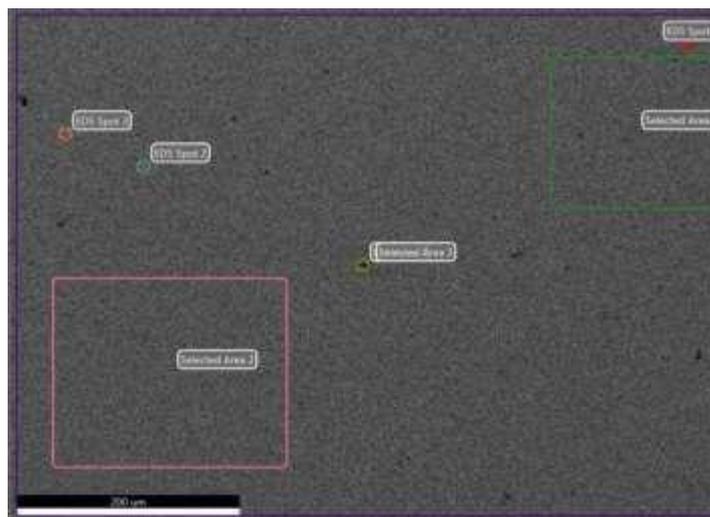


Figure N ° VI. 2 : Photographie MEB du PVC après trois ans de conditionnement.

Tableau N ° VI. 9 : Pourcentage de la composition du PVC obtenu après trois ans de conditionnement obtenu par EDX.

Élément	%de masse	% atomique	Intensité totale	Erreur %
C	42.23	66.67	50.84	13.33
O	3.17	3.76	13.37	18.51
Na	0.65	0.53	11.46	17.91
Mg	033	0.26	8.83	19.37
Al	0.29	0.21	8.48	20.80
Si	0.31	0.21	9.76	22.61
Cl	53.02	28.36	1057.08	2.48

❖ Interprétation :

Pour le PVC vierge, la globalité de la photographie MEB est homogène, par contre celle du PVC de 3ans n'est pas homogène et le détecteur EDX a permis d'évaluer les pourcentages de chaque composé. La composition en pourcentage massique du PVC vierge a une composition majoritaire de carbone de 44.92%, et de chlore 52.18%, confirment la composition du polymère étudié. Un faible pourcentage massique en oxygène est observé. Le potassium lié à chaque composé correspond aux protocoles de manipulation utilisés dans le but de faire une analyse semi quantitative. La composition du carbone aussi est majoritaire, suivie par le chlore. On remarque aussi la présence de sodium, de magnésium et de silicium qui sont des éléments appartenant au produit. La présence d'aluminium dans la composition du PVC due aux sellages des blisters est également observée.

VI.5.3. Évaluation par DSC pour le produit fini SULPURENE (50 mg) :

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) est une technique d'analyse thermique utilisée pour caractériser les changements d'état, de phase ou de structure d'un matériau. Et en a effectué cette analyse pour chaque échantillon de trois mois jusqu'à trois ans de conditionnement. On s'intéresse particulièrement aux alvéoles, puisque cette partie a été en contact direct avec le produit

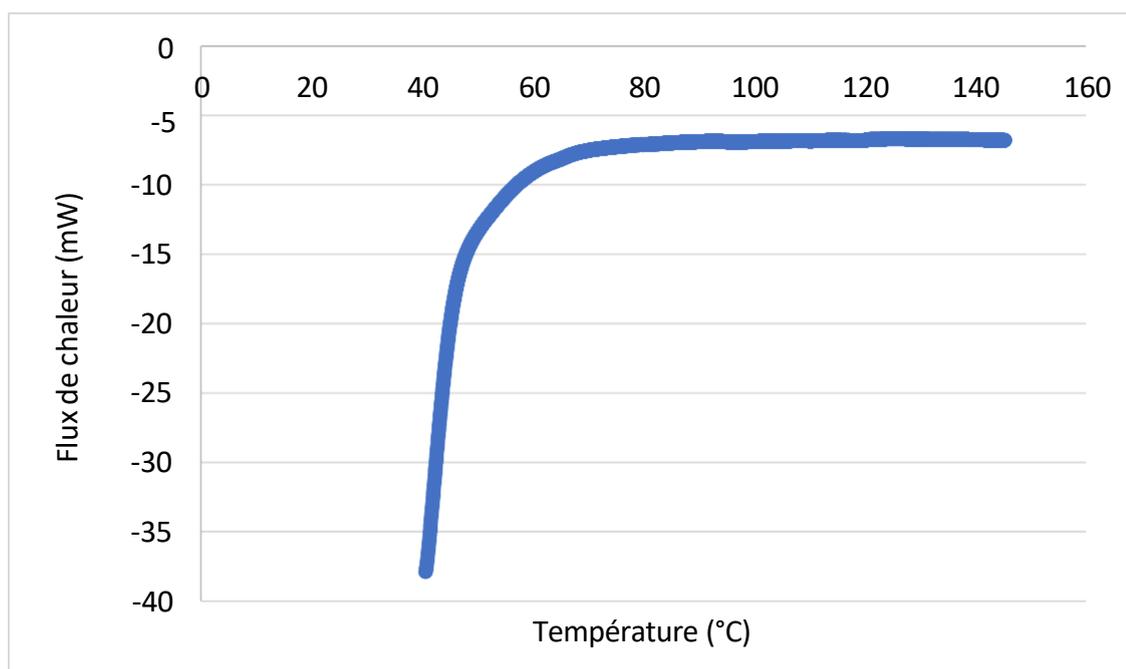


Figure N ° VI. 3 : La courbe DSC pour le PVC, avant formage.

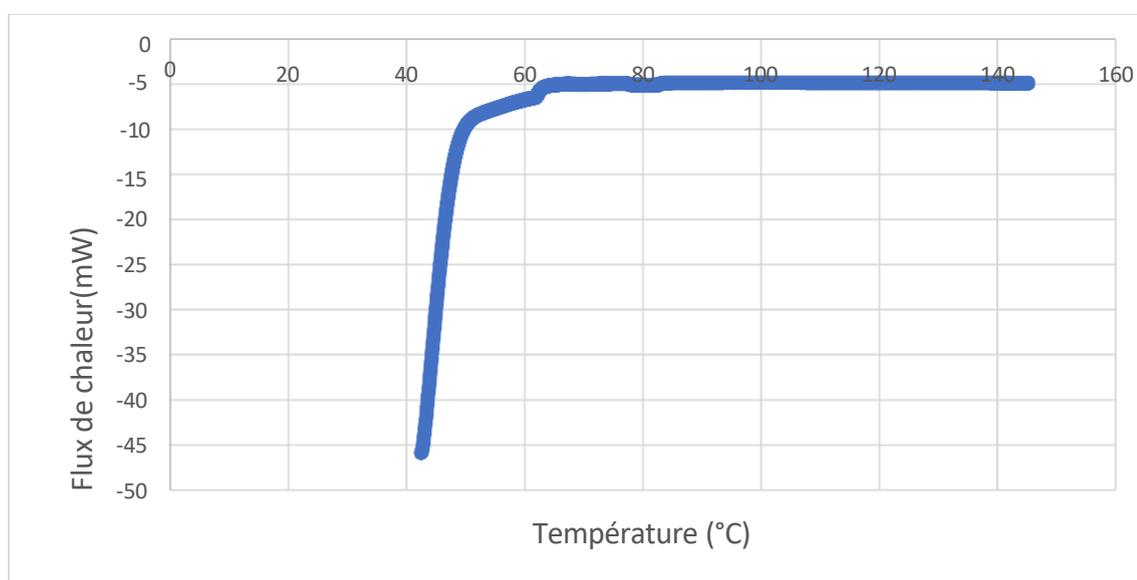


Figure N ° VI. 4 : La courbe DSC du SULPURENE, après formage.

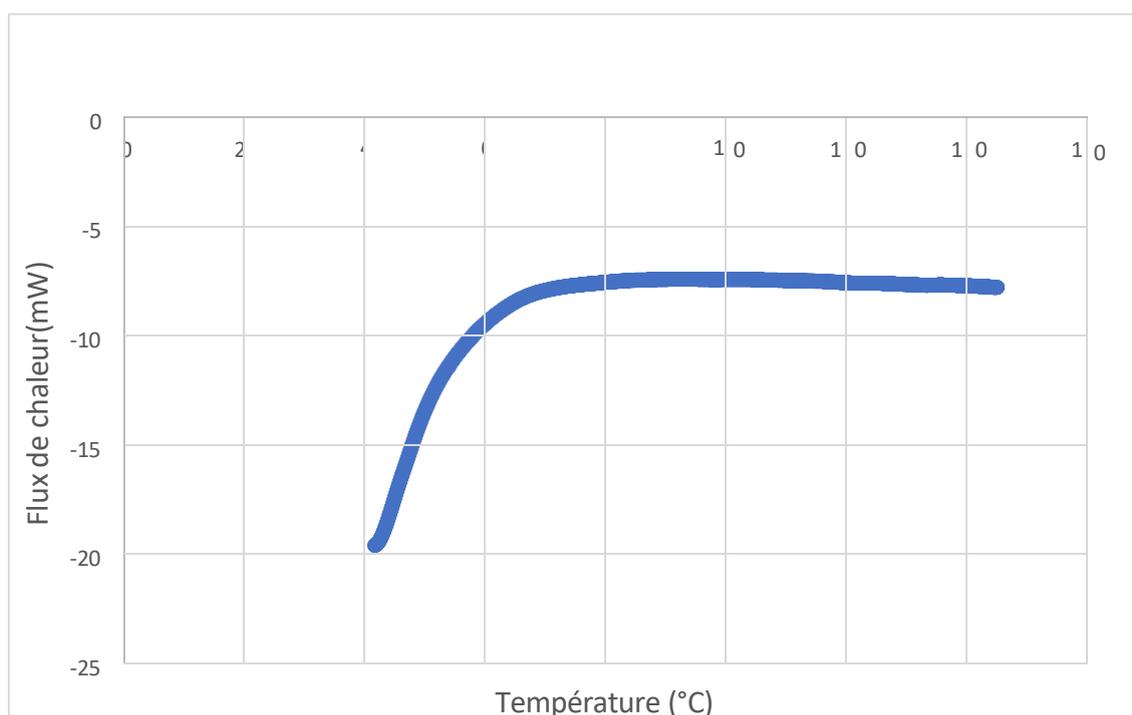


Figure N ° VI. 5 : La courbe DSC du SULPURENE, après un an de conditionnement.

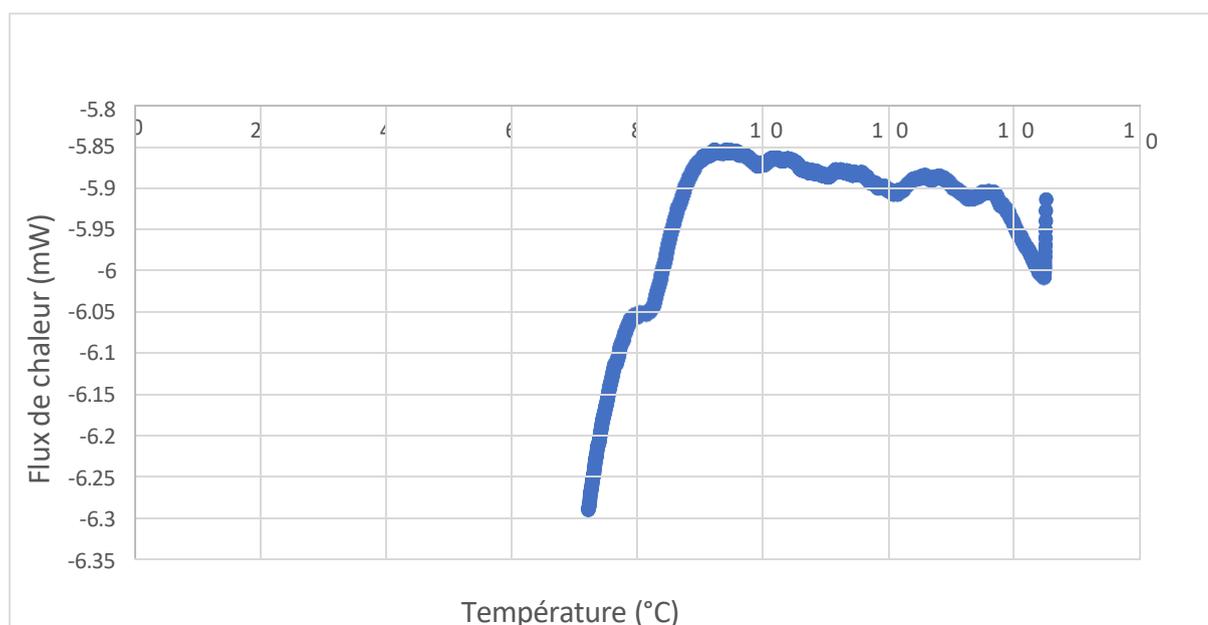


Figure N ° VI. 6 : La courbe DSC du SULPURENE, après trois ans de conditionnement.

❖ **Interprétation :**

Les trois courbes obtenues par DSC (Figure N ° VI.3, Figure N ° VI.4 et Figure N ° VI.5), présentent le flux de chaleur (mW) en fonction de la température(°C). Aux premières températures, le PVC adsorbe la chaleur avant la transformation d'état (fusion). Un faible décalage dans la Figure N ° VI.6 est observé qui donne une température de transition vitreuse

entre 50 et 60°C. La Figure N ° VI. 8 présente plusieurs transformations d'état, ce qui confirme la probabilité de l'interaction du PVC avec le produit.

VI.6. Évaluation par l'analyse IRTF pour le produit fini l'HISTAGAN (2 mg) :

On s'intéresse particulièrement aux alvéoles, puisque cette partie a été en contact direct avec le produit, logiciel liée aux IR nous a permettent d'avoir des spectres avec les surfaces de chaque pic.

Tableau N ° VI. 10 : Évaluation par IRTF pour PVC de l'HISTAGAN (2 mg).

Bandes d'absorptions (cm ⁻¹)	Surfaces des pics du PVC (cm ²)				
	AVF	APF	Un an de conditionnement	Deux ans de conditionnement	Trois ans de conditionnement
611,43	2207,223	1123,389	1815,410	860,402	1771,164
688,59	634,075	-	-	1338,521	573,428
962,48	854,568	858,387	1168,965	1140,405	908,331
1195,87	393,089	345,762	421,301	409,625	290,736
1246,02	434,902	486,707	635,811	-	436,618
1328,95	545,180	611,212	752,143	714,889	-
1425,40	277,287	96,026	82,918	366,642	-
1456,26	75,663	60,090	96,026	102,927	97,406
1508,33	45,058	67,653	66,426	76,851	79,371
1541,12	61,032	90,202	74,147	97,535	98,621
1637,56	53,792	63,302	61,506	69,805	69,078
1734,01	264,155	83,857	287,967	176,739	149,316
2368,59	222,693	26,785	38,987	-	99,746
2854,65	391,451	263,576	364,173	212,311	102,762
2922,16	749,644	645,153	756,372	658,028	536,251
3711,04	48,272	57,848	77,291	58,494	57,630

❖ Interprétation :

Dans le tableau N ° VI. 10 sont données les bandes d'absorption obtenues par l'analyse IRTF du PVC avant et après le formage (AVF, APF) et le PVC obtenu par conditionnement pendant trois mois, un an et trois ans et également des surfaces des pics de chaque échantillon. Pour lesquels on observe une variation de surface et l'absence de pic dans certain cas. On observe une variation de surface et l'absence de pic dans certain cas, cette absence peut être due aux changements de polymères utilise pendant ces dernières années par l'unité de fabrication.

Une augmentation de surface a été relevée pour deux bandes à 1637.56 cm^{-1} , 1328.95 cm^{-1} et $1425,40\text{ cm}^{-1}$ et $1456,26\text{ cm}^{-1}$ mettant en évidence un phénomène d'adsorption, elle est liée peut être au principe actif ou aux excipients, mais il reste faible.

Une augmentation ou diminution des surfaces est due peut-être aux changements, des lots ou des fournisseurs fabricant.

VI.6.1. Évaluation par MEB et EDX pour le produit fini du comprimé HISTAGAN (2 mg) :

La microanalyse à rayons X dispersive en énergie (EDX), réalisée à l'aide d'un microscope électronique à balayage (MEB), est une technique puissante pour étudier la morphologie, la structure et la composition chimique des échantillons. On s'intéresse particulièrement aux alvéoles, puisque cette partie a été en contact direct avec le produit,

➤ PVC vierge du l'HISTAGAN :

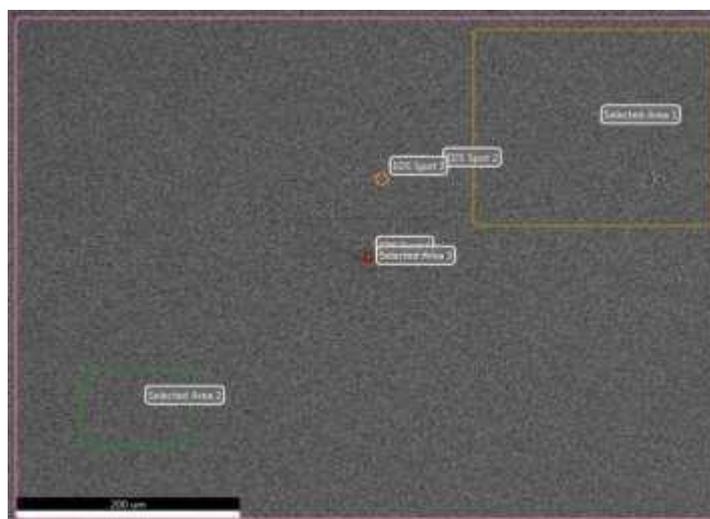


Figure N ° VI. 7 : Photographie MEB du PVC vierge.

La composition du pvc vierge de l'HISTAGAN est donne dans le tableau N ° VI. 12 :

Tableau N ° VI. 11 : Pourcentage de la composition du PVC vierge obtenu par EDX.

Élément	%de masse	% atomique	Intensité totale	Erreur %
C	42.28	66.87	57.50	13.21
O	3.39	4.02	16.17	15.74
Cl	54.33	29.11	1244.28	2.41

➤ PVC du l'HISTAGAN après trois ans de conditionnement

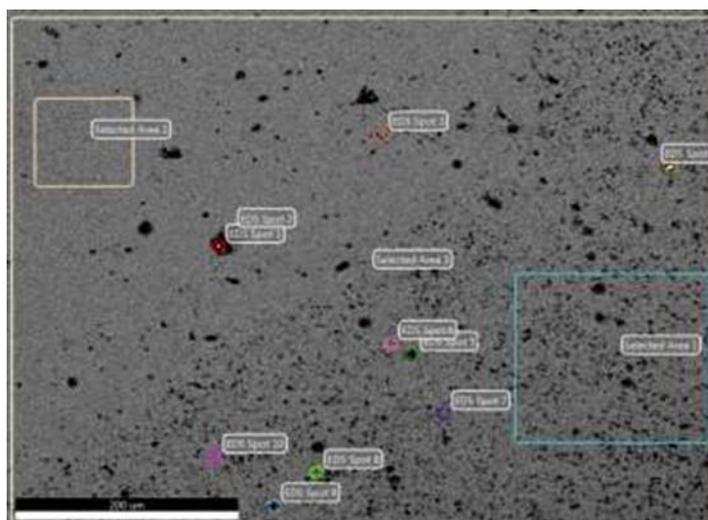


Figure N ° VI. 8 : Photographie MEB du PVC après trois ans de conditionnement.

Tableau N ° VI. 12 : Pourcentage de la composition du PVC obtenu après trois ans de conditionnement obtenu par EDX.

Élément	%de masse	% atomique	Intensité totale	Erreur %
C	17.60	27.38	39.27	16.36
O	40.65	47.46	341.68	10.37
Na	9.87	8.02	162.11	8.56
Mg	0.42	0.32	9.63	20.49
Al	1.32	0.92	35.07	10.27
S	1.32	0.88	38.32	10.12
P	0.71	0.43	16.93	18.08
Cl	23.85	12.58	493.84	3.15
K	3.19	1.52	48.88	7.65
Ca	1.05	0.49	13.60	16.17

❖ **Interprétation :**

Pour le PVC vierge, la globalité de la photographie MEB est homogène, par contre celle du PVC de 3ans n'est pas homogène et le détecteur EDX a permis d'évaluer les pourcentages de chaque composé. La composition en pourcentage massique du PVC vierge a une composition majoritaire de carbone de 42.28%, et de chlore 54.33%, confirment la composition du polymère étudié. Un faible pourcentage massique en oxygène est observé. Le potassium lié à chaque

composé correspond aux protocoles de manipulation utilisés dans le but de faire une analyse semi quantitative. La composition du carbone aussi est majoritaire après trois ans de conditionnement, suivie par le chlore. On remarque aussi la présence de sodium, de magnésium et de silicium qui sont des éléments appartenant au produit. La présence d'aluminium dans la composition du PVC due aux sellages des blisters est également observée.

VI.6.2. Évaluation par DCS pour HISTAGAN (2 mg) :

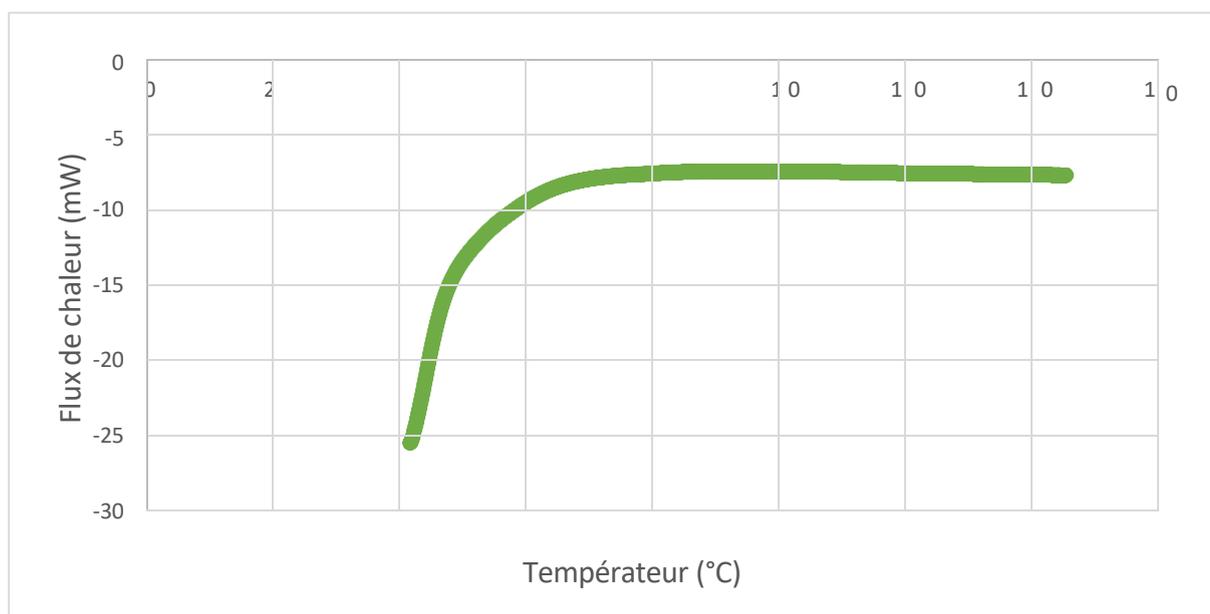


Figure N° VI. 9 : La courbe DSC du l'HISTAGAN de PVC, après formage.

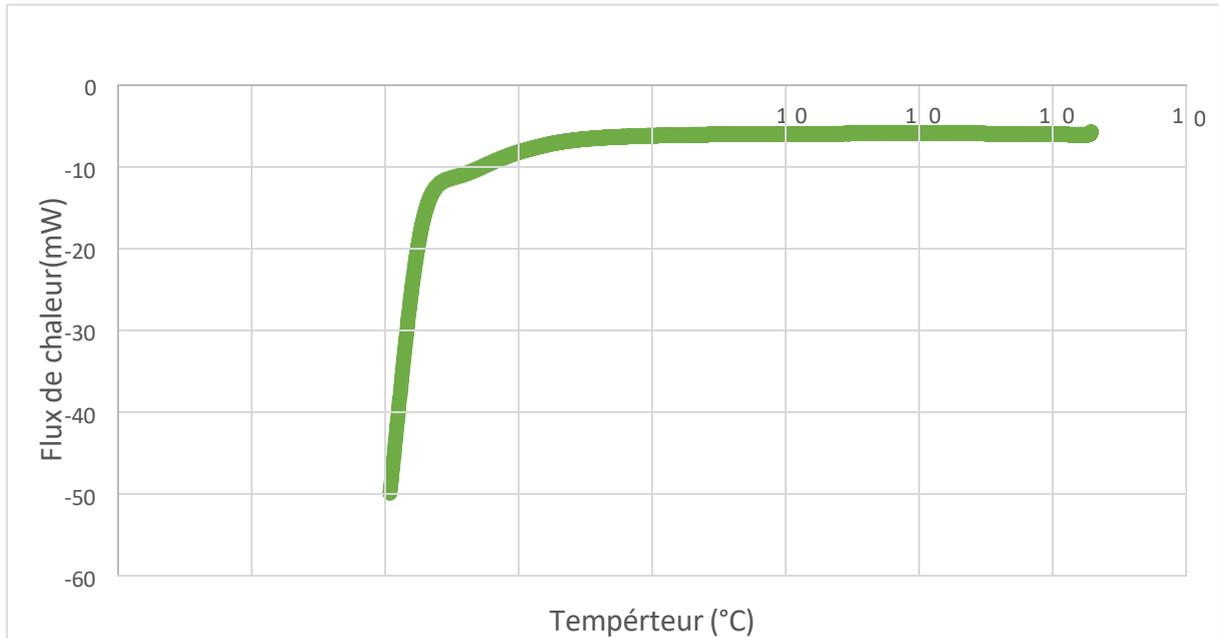


Figure N ° VI. 10 : La courbe DSC du l'HISTAGAN de PVC, après un an de conditionnement.

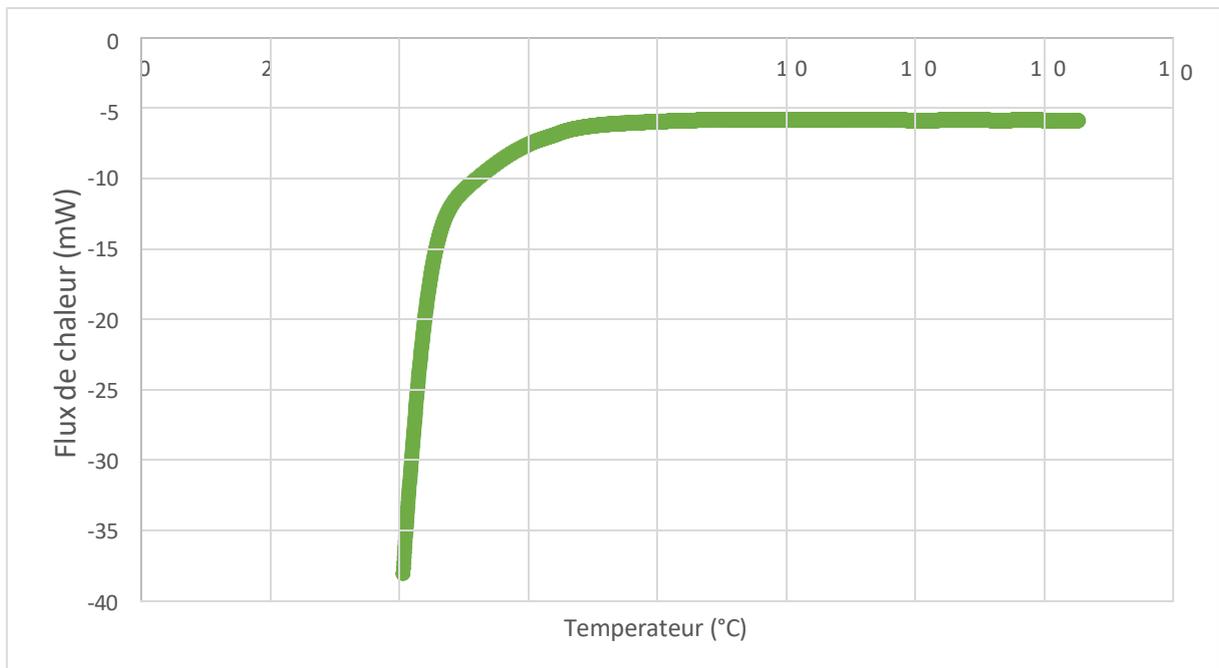


Figure N ° VI. 11 : La courbe DSC du l'HISTAGAN, après deux ans de conditionnement.

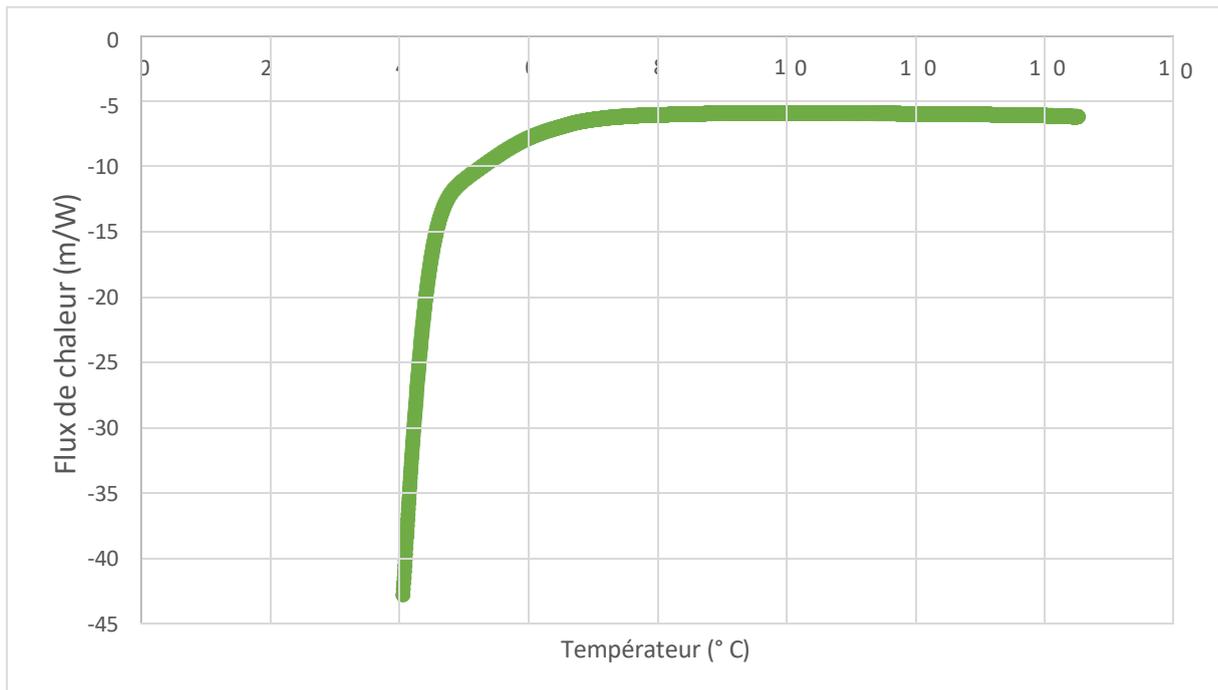


Figure N ° VI. 12 : La courbe DSC du l’HISTAGAN, après trois ans de conditionnement.

❖ **Interprétation :**

Les trois courbes obtenues par DSC (figure N ° VI.9, la Figure N ° VI 10 et la Figure N ° VI.11), présentent le flux de chaleur (mW) en fonction de température(°C). Aux premiers températures le PVC adsorbe la chaleur avant la transformation d’état (fusion). Un faible décalage dans la Figure N ° VI.10 est observé qui donne une température de transition vitreuse entre 50 et 60°C.

VI.7. Les échantillons de blister du SULPUREN (50 mg) conditionnés à différents températures :

Les blisters du SULPUREN de trois mois de conditionnement ont été analyse par infra-rouge transforme par fourrier a différent température (25° C ,30 °C, 40° C) des conditions .Les résultats sont donne dans le tableau N ° VI. 14 :

Tableau N ° VI. 13 : Les échantillons des blisters SULPUREN (50 mg) conditionnés à différentes températures.

Bandes d'absorptions (cm ⁻¹)	Surfaces des pics du PVC (cm ²)		
	25°C	30°C	40°C
611,43	-	383,782	-
655,8	342,003	-	648,578
962,48	-	343,782	-
1041,56	781,774	-	1129,595
1195,87	-	164,28	291,87
1253,73	-	479,626	-
1338,6	142,545	153,864	142,718
1417,68	73,187	99,349	81,328
1435,04	148,06	-	-
1506,41	122,73	86,68	114,241
1575,84	73,722	60,974	72,92
1942,32	69,595	62,807	50,547
2854,65	255,967	-	247,552
2920,23	500,74	-	-
3523,95	128,254	-	-

❖ **Interprétation :**

Dans le tableau N ° VI. 14 sont données les bandes d'adsorption obtenues par l'analyse IRTF du PVC conditionné pendant trois mois dans les températures (25, 30, 40) °C. La variation des surfaces des pics de chaque échantillon. On observe une diminution des surfaces des pics 611,43 cm⁻¹, 962,48 cm⁻¹, 2854,65 cm⁻¹ et l'absence de certains pics 690 cm⁻¹, 2966cm⁻¹. Cette absence ou variation due aux changements de température de conditionnement ce qui confirme le changement de caractéristique de polymère en fonction de la température.

VI.8. L'évaluation de la stabilité du produit dans laboratoire process-in :

L'évaluation de la stabilité d'un produit dans un laboratoire est essentielle pour garantir sa qualité et sa durée de conservation. Voici quelques points clés à retenir : Les essais de stabilité évaluent comment un produit se modifie dans des conditions spécifiques (température, humidité, lumière) sur une période déterminée et ils permettent de surveiller l'évolution du produit, notamment la dégradation des ingrédients actifs. Ces tests sont représentés dans les tableaux suivants (Tableau N ° VI. 14, Tableau N ° VI. 15) :

Tableau N ° VI. 14: L'évaluation de la stabilité du SULPUREN (50mg).

Produit	SULPUREN (50mg)				
	Trois mois de Conditionnement			Un an de conditionnement	Trois ans de Conditionnement
	25°C	30°C	40°C		
Nombre d'échantillons	6	6	6	6	6
Temps de désagrégation (min)	6	9	8	8	9

Tableau N ° VI. 15: L'évaluation de la stabilité du l'HISTAGAN (2mg).

Produit	HISTAGAN (2mg)	
	Trois mois de conditionnement	Trois ans de conditionnement
Nombre d'échantillons	6	6
Temps de désagrégation	1min	30s
Friabilité (%)	0,14	0,09
Dureté (Kp)	3,73	4,41

❖ **Interprétations :**

Les deux tableau (tableau N ° VI. 15 et tableau N ° VI. 16) obtenue par le contrôle des deux formes la gélule du SULPUREN 50 mg, en prend 6 gélules pour chaque échantillon pour le test de temps de désagrégation et le comprimé de HISTAGAN, en prend 6 comprimés pour chaque test (temps de désagrégation, friabilité, dureté). Ces données sont essentielles pour évaluer la durée de conservation et les conditions de stockage nécessaires pour maintenir la stabilité de ces produits Ces résultats sont conformes.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion générale

L'étude des interactions contenant-contenu est indispensable pour garantir la qualité, l'effet thérapeutique et la sécurité d'un produit pharmaceutique en contact avec son conditionnement. Notre étude a porté sur l'évaluation des phénomènes de stabilité des deux produits pharmaceutiques de formes sèches fabriqués par SAIDAL, à savoir, le SULPUREN en forme gélule et l'HISTAGAN en forme comprimé dans leurs emballages primaires (blister) en PVC. Ces deux médicaments sont déjà sur le marché, on s'est intéressé particulièrement au conditionnement en évaluant leur stabilité en fonction du temps de conditionnement.

L'évaluation du risque de relargage du contenant vers le contenu nécessite une collaboration entre l'industriel pharmaceutique et le fournisseur du matériau de conditionnement. Un contrôle qualité préliminaire a été réalisé sur les contenus et les contenants en suivant les spécifications mentionnées dans les pharmacopées et les dossiers techniques internes. Les résultats des essais se sont avérés conformes aux normes fixées dans les référentiels retenus.

La méthodologie suivie dans cette étude pour évaluer les interactions contenu-contenant entre les deux produits et leur emballages respectifs se résume à :

- Analyser les comprimés et les gélules mis en conditionnement (sur une durée de 3 ans) pour vérifier leur conformité, par des tests pharmaco-techniques à savoir la dureté, le temps de désagrégation et la friabilité. Les résultats de ces tests sont conformes aux normes requises, ce qui nous confirme que le comprimé et la gélule ont gardé leurs caractéristiques physico-chimiques tout au long de leur conservation.
- L'étude de la stabilité du contenant (blister) a été réalisée par spectrométrie infra rouge à transformée de Fourier, par microscopie par microscopie électronique à balayage couplée à l'énergie dispersive aux rayons X et par calorimétrie différentiel à balayage. L'analyse IRTF permet d'identifier les polymères constituant le conditionnement et d'avoir des informations sur les substances présentes dans ce dernier par la détection de leurs groupements fonctionnels. Le MEB-EDX à permet de voir la morphologie de la surface du polymère à l'échelle microscopique .la DSC nous à permet d'observer le changement d'état que peut effectuer le polymère et son changement en fonction de durée de conditionnement.

Les blisters en PVC, récupérés sur des échantillons mis en conditionnement depuis plus de 3 ans ont été analysé sur la partie des alvéoles qui a été mise en contact direct avec le produit.

En premier lieu, l'analyse IRTF nous a donné les bandes d'adsorption caractéristiques des polymères conditionnées, dont les groupements fonctionnels ont été identifiés par déterminées

Conclusion générale

un spectre du matériau vierge .Ces bandes correspondraient aux substances présentes dans les polymères (additifs ou autres) .Le suivi de à été effectuée grâce au logiciel Lab Solution qui nous informe sur le nombre d'onde le la bande d'adsorption ,son intensité et sur la surface .Très peu de variations ont été observées quant à l'intensité des bandes en fonction du temps mais elles ne sont pas complètement nulles puisque :

- Une augmentation de la surface a été relevée pour les bandes à $611,43 \text{ cm}^{-1}$, $962,48 \text{ cm}^{-1}$ et $1246,02 \text{ cm}^{-1}$ et $1328,95 \text{ cm}^{-1}$ mettant en évidence un phénomène d'adsorption. Celle-ci est liée peut être au principe actif ou aux excipients, mais elle reste faible.
- Une diminution de surface pour les bandes $2854,65 \text{ cm}^{-1}$, $2922,16 \text{ cm}^{-1}$, $3711,04 \text{ cm}^{-1}$ qui est liées à un phénomène de migration de substances du matériau vers le comprimé.
- La confirmation de ce résultat par la recherche de ces additifs dans la forme pharmaceutique est impossible du fait du manque d'informations sur la composition des conditionnements utilisés.

Les changements de l'aspect et de l'état de polymère conditionné pendant trois ans en contact de SULPUREN ont été effectué par DSC, confirmant la probabilité d'interaction et donnant un température de transition vitreuse de polymères entre 50 et 60°C .

L'analyse au MEB-EDX nous a donné une image des parois des alvéoles homogène. Une composition en pourcentage massique du PVC vierge majoritaire de carbone de $42,28 \%$, et de chlore $54,33\%$, confirment la composition du polymère étudié. Par contre la composition de PVC de 3ans présente des éléments du produit à faible pourcentage massique tel que, le sodium, le magnésium et le silicium. La présence d'aluminium dans la composition du PVC due aux sellages des blisters est également observée. Néanmoins, ces variations sont considérées faibles et n'altèrent pas la qualité du médicament. Ceci est lié à la forme du médicament, en effet, les échanges entre le contenu et le contenant sont négligeables dans les formes solides (absence du solvant qui pourrait être responsable de l'extraction des contaminants après pénétration dans le polymère et solubilisation de ces derniers).

Comme perspectives, il serait intéressant de :

- Confirmer les phénomènes observés sur la face du polymère mis en contact avec le produit par ATR (analyse de réflectance totale exténuée),
- Confirmer la variation des propriétés du polymère par la résistance magnétique nucléaire (RMN) ou l'analyse thermogravimétrique (ATG),

Conclusion générale

- Rechercher le composé responsable de l'interaction dans le produit (principe actif ou excipient) en confirmant cette recherche par MEB-EDX pour quantifier les composés du produit durant le stockage,
- Vérifier la fiabilité de la méthode IRTF par la réalisation des essais sur un échantillonnage plus important et une étude statistique,
- Appliquer la méthodologie adoptée sur des formes liquides ou les phénomènes d'interaction sont plus importants.

**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Références bibliographiques :

- [1] Mameri, A., Sekane ,H. (2017) Techniques d'analyse et contrôle qualité microbiologique et physico-chimique d'un produit pharmaceutique. Mémoire de master, Bioindustrie, Analyse et Contrôle, Université des Frère Mentouri, Constantine, Algérie.
- [2] Bessouh , N., Berached, A. (2017), l'industrie pharmaceutique en Algérie -vecteur de croissance socioéconomique . AL-MOASHEER journal of economic studies.
- [3] Wehrle,P. (2007) pharmacie galénique , formulation et technologie pharmaceutique
- [4] Abainia,M., ZIANI, KH. (2021) fabrication et contrôle de la qualité d'un médicament générique le « NEUROVIT®250mg », université de Annaba.
- [5] Kouloughli, F., Lekadir, A. (2013) étude comparative entre deux procédés de granulation par voie humide : granulation dans le mélangeur-granulateur et granulation dans le lit d'air fluidisé et leurs influences sur la dissolution, mémoire master, université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou.
- [6] Denat,F. (2010) icmub umr 5260 9, AV. Alain savary bp 47870 21078 Dijon, Chromatographie.
- [7] Grassier, J., Haziz,C.M. (2000) biologie nutrition alimentation,science médicosociale, édition Masson:370, Paris .
- [8] Talbert, M., Willoquet, G. et Labayle ,D. (2001) guide pharmaco, Edition Lamare: 25-44, France.
- [9] Aiache, J-M., Beyssac, E., Cardot, J-M., Hoffart, V., Renoux, R. (2001) initiation à la connaissance du médicament. Paris Masson :337.
- [10] Denine, R. (2014). Cours de pharmacie galénique,office des publications universitaires.
- [11] Mersellab, S., Angoud, H. (2015) contrôle physicochimique, microbiologique et toxicologique d'une solution injectable « CLOFENAL 75mg/3ml », mémoire de master, université de Djilali Bounama .
- [12] Delamare, J. (2002) dictionnaire illustré des termes de médecine.3ème édition Maloine, paris, France.
- [13] Talbert,M., Willoquet, G., Gervais, R. (2009) guide pharmaco clinique, édition moniteur des pharmacies :1042 , France .

Références bibliographiques :

- [14] Calop, J., Limat, S., Fernandez, C., Aulagner, G. (2012) pharmacie clinique et thérapeutique. 4ème édition : 1336, Elsevier Masson, Paris.
- [15] Elsevier, M. (2013) pharmacologie et thérapeutiques, voie d'administration des médicaments .
- [16] <http://www.futura-sciences.com/sante/question-reponses/divers-medicament-difference-nom-commercial-nom-generique-3919/>, consulté le 24/04/2024.
- [17] Torche, S., Beroual, K. « chapitre 1 : Introduction à la pharmacologie », cours pharmacologie générale, institut des sciences vétérinaires El Kharroub, Constantine, Algérie.
- [18] Benoudjit, F. (2019) cours chimie pharmaceutique, master chimie organique.
- [19] Osmani, L., Ouldhamouda, C. (2017) la politique du médicament en Algérie : les leviers mis en place, mémoire de master, université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.
- [20] Martinez, C. (2014) perception du médicament générique par les patients de midi-pyrénées, thèse de doctorat en pharmacie, Université Toulouse III Paul Sabatier, France.
- [21] Hajib, S. (2015) étude comparative des profils de dissolution du paracétamol princeps et génériques, mémoire de master, université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc.
- [22] Documentation juridique en pharmacie (DJP). 1998.
- [23] <https://ressources.studi.fr>, consulté le 28-04-2024.
- [24] Ait Ahmed, N., Amiri, R., Boudour, M. (2016) contrôle de qualité d'un médicament non obligatoirement stérile : cas de comprimé « HISTAGAN 2mg », mémoire de master, université M'Hamed Bougera, Boumerdes, Algérie.
- [25] <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/psychotrope/64895>, consulté le 28-04-2024.
- [26] Pollet, C., Berchot, F. (2014) les médicaments psychotropes psychiatrie et santé mentale, 4ème édition, France.
- [27] Rezgane, Y. (2019) contrôle qualité physico-chimique d'un médicament générique SULPUREN 50 mg forme gélule, mémoire de master, université M'Hamed Bougera, Boumerdes, Algérie.
- [28] Mouton, C-V. (2018) validation d'un processus pharmaceutique appliquée à une forme orale solide, thèse de docteur en pharmacie.

Références bibliographiques :

- [29] Dr Chika, forme pharmaceutique capsule.
- [30] Toute savoir sur les gélule vide, ligr.fr
- [31] Dr.Bouchal (2019) ,formes galéniques, cours génie Pharmaceutique, université Abderrahmane-Mira de Béjaïa ,Algérie .
- [32] Le Hir, Chaumeil J.C., Brossard, D. (2009) pharmacie galénique bonne pratique de fabrication, 9ème édition.
- [33] Djeddi, R., Bouaoud,A. (2017) processus de production et d'analyse de contrôle de la qualité des gélules de classe pharmaco thérapeutique neuroleptiques : cas de SULPUREN® 50mg, Mémoire de master, université akli mohand oulhadj, Bouira.
- [34] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Sulpiride> ; consulte le 04/05/2024
- [35] Guennoun, R., Haddouche, S. (2020) contrôle physico-chimie d'un produit pharmaceutique : Le médicament « SULPUREN® gélule à 50mg » fabriqué par SAIDAL. Mémoire master, université M'Hamed Bougera, Boumerdès, Algérie.
- [36] pharmacopée Européenne 7ème édition (2011), direction européenne de la qualité du médicament, Strasbourg,France..
- [37] Thibaut,C., Emmanuel,J. (2015) formes pharmaceutiques solides et liquides , pharmacologie et thérapeutiques, 1 : 22-28.
- [38] <https://deposiphotos.com/nl/163665540.stock-photo-variety-of-medecin>
pharmacydrugs.html.
- [39] Rossetto, Y. (1998) pharmacotechnie industrielle, Phi 41 IMT éditions Tours : 524.
- [40]. Le Hir A. (2004). Pharmacie Galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, collection abrégés de Pharmacie, masson,Paris, 8ème édition : 402.
- [41] pharmacopée Européenne 5ème édition (2005), direction européenne de la qualité du médicament, Strasbourg,France.
- [42] Melcion, J. (2000) la granulométrie de l'aliment : principe, mesure et obtention. INRA production animale, 13: 81-97.
- [43] Kroschwitz,J. Kirk-Othmer (1992) encyclopaedia of chemical technology (New York, Wiley Interscience).

Références bibliographiques :

- [44] Perry, R. (1984). perry's chemical engineer's handbook (New York, McGraw-Hill Inc.).
- [45] Les blisters optimisent leurs solutions et étendent leurs protections, emballage digest, rubrique dossier www.emballagedigest.com.Emballage Digest.
- [46] Aiache et al, (2001) manuel de préparation en pharmacie. 11 Edition. Paris : Masson, 1990 : 78.
- [47] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Dexchlorphéniramine> consulte le 28/04/2024.
- [48] Pharmacopée européenne 6ème édition (2008) , direction européenne de la qualité du médicament, Strasbourg,France.
- [49] Thierry, A. Contrôle de qualité des médicaments.
- [50] Atoui, S., Midouna, I. (2017) contrôle microbiologique et physico-chimique d'une formule sèche d'un antibiotique, Mémoire de master, université Abderrahmane- Mira,Bejaia.
- [51] Koissi ,J.F. (2008) contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline, Université Mohammed, Maroc.
- [52] <https://www.htds.fr/fr/laboratoire/instrumentation-analytique/analyses-physicochimiques/tests-physiques-des-comprimés/test-de-dureté/>.
- [53] Présentation des outils du laboratoire : les techniques chromatographiques.
- [54] Leclercq, A., Lombard, B., Mossel, D.A. Normaliser les méthodes d'analyse dans le cadre de la maîtrise de la sécurité microbiologique française des aliments : atout ou contrainte.
- [55] Bouljaj,R., Choughiat,R. (2018) contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de l'ATORVASTATINE LDM 80 mg, université Frères Mentouri Constantine 1.
- [56] Beldi,M. (2017) Contrôle de l'eau à usage pharmaceutique,université Frère Mentouri Constantine 1.
- [57] Bany,Z., Bensaid,M., Boukhris I., Hamrit,S., Mnif,F., Soto L. (2016) aide au déploiement et outil d'autodiagnostic de la norme ISO 9001 , université de technologie compiène
- [58] White-Paper-GLP_08-2012_FR.indd.
- [59] Delahaye-Guillocheau , V. (2016) bonnes pratiques de fabrication, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé :13-114.

Références bibliographiques :

- [60] Amraoui, F., Hafis, M. (2017) contrôle qualité d'un médicament générique anti inflammatoire non stéroïdien « CLOGEL®1% », Mémoire de master, université M'Hamed Bougera, Boumerdes.
- [61] conditionnements des médicaments (2011), un élément de choix d'un traitement, la revue prescrire, 334 (31) : 577-578.
- [62] Termes et expressions relatifs au conditionnement des spécialités (2007) la revue Prescrire 280 (27) : 11-150.
- [63] Benabdallah-khodja, A. (2022), conditionnement des médicaments, cours pharmacie galénique.
- [64] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, projet cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités Pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé 10 : 1-18.
- [65] République Française ministère du travail de l'emploi et de la santé (2011), agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, bonnes pratiques de fabrication N° 2011/8 : 1-228.
- [66] Segeon, T. (2005) le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot, exemple des comprimés et des gélules, thèse de doctorat en pharmacie , université Henri Poincaré-Nancy1 : 81 .
- [67] Les enjeux de l'emballage médical et pharmaceutique, www.transportexpress.fr, consulté le 16/04/2024.
- [68] Samaké , M.(2006) Problématique d'un changement de conditionnement (Pilulier / Blister) des produits pharmaceutiques : cas du métronidazole et du chloramphénicol au niveau de l'UMPP. Thèse de pharmacie, Bamako.
- [69] Ait Mesbah ,Z. (2019) Étude des interactions contenu-contenant : Matières plastiques-produits pharmaceutiques , thèse de doctorat en Chimie industrielle, université Saad Dahleb Blida 1.
- [70] Postaire, E. (1991) les matières plastiques à usage pharmaceutique, éditions médicales internationales.
- [71] Naudin, C.A. Techniques de l'ingénieur, nomenclature, classification et formules chimiques des polymères ; plastiques et composites. ISSN 1762-8776.

Références bibliographiques :

- [72] Lachi, A. et al. (2009) container-content compatibility studies: A Pharmaceutical Team's Integrated Approach. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 63(4): p. 285-293
- [73] Hruska,Z., Gusnet, P., Salin, C. , Couchoud.J polychlorure de vinyle (PVC), technique de l'ingénieur 2 :39-40.
- [74] <https://www.resinex.fr/types-de-polymeres/pe.html>, consulte le 21/04/2024
- [75] <https://saidalgroup.dz/>, consulté le 23/04/2024
- [76] Delarue, N. (2010) amélioration de la sécurité du patient liée au conditionnement unitaire du médicament le conditionnement unitaire des formes orales sèches de médicament pour leur délivrance au patient hospitalisé, thèse en pharmacie : 1-144.
- [77] Le grand dictionnaire terminologique, <https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/8397739/polymere-atactique>,consulté le 05/05/2024
- [78] Piringerotto, G. Baner Albert,L. (2008)plastic packaging, interactions with food and pharmaceuticals, 2éme edition , WILEY-VCH.
- [79] Dennis,J. (2009) compatibility of pharmaceutical products and contact materials, John Wiley & Sons.
- [80] Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de l'OMS, Section 17 "Principe de validation des procédés de fabrication".
- [81] Evaluation des risques qualité pour les produits pharmaceutiques en termes d'extractibles et de relargables. « Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Mme. Halima mahammed, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques- lille.
- [82] Laschi, A., al. (2007) interaction contenant-contenu. I. réglementation, S.T.P. pharma pratiques, v.17, N°3.
- [83] European Medicines Agency, (2005) guideline on plastic immediate packaging materials,EMEA/CVMP/CHMP/205/04, London.
- [84] Rabia, Z., Amimer, H. (2015) stabilité des formes pharmaceutiques sèches dans leur conditionnement plastique, évaluation des interactions contenu-contenant cas de SAIPRIL PLUS et PARALGAN, Mémoire de master, pharmacie industrielle, université Blida 1, Algérie.

Références bibliographiques :

- [85] Leknouche, N., Kaad, H. (2018) étude de stabilité d'un produit fini dans les conditions accélérées et réelles'', Mémoire de master, Bioindustrie, université Frères Mentouri, Constantine, Algérie.
- [86] Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques - Recueil de directives et autres documents - Volume 1 Organisation mondiale de la santé 1998.
- [87] ligne directrice à l'intention de l'industrie Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux ICH thème Q1A(R2).
- [88] Mehadjebi, S. (2015) la synthèse des nano poudres du CuO avec la méthode précipitation sol-gel en utilisant le précurseur CuSO₄ et l'étude de leurs propriétés structurales et optiques, mémoire de master, université Frères Mentouri ,Constantine,Algérie.
- [89] Agriculture et agroalimentaire Canada (2008), désinfection par traitement ultraviolet des sources d'eau privées à usage domestique ou agricole. TRE-125.
- [90] Merras., I. (2021) quantification par DSC de l'évolution des phases métastables dans un Alliage Al-Mg-Si, physique de la matière condensée.
- [91] Rouessac, F., Rouessac Cruché, A. (2004) analyse chimique méthodes et techniques instrumentales modernes, 6eme édition, dunod, Paris.

Annexes

Annexe N° 1 : Préparation tampon pH 3,5 R

La préparation tampon pH 3,5 R se fait comme suit : on dissout 25 g d'acétate d'omnium réactif dans 25mL d'eau pure et ajoutant 38 mL d'acide chloridrique R₁, ajustant le pH avec l'acide chloridrique dilué R en complète le volume avec l'eau R

Pour préparer l'acide chloridrique dilué R₁ contient 250g/L de HCl : en prélève 58,8 mL (équivalent de 70g) d'acide chloridrique R, on complète le volume a 100mL avec l'eau R.

Pour l'acide chloridrique dilué R₁ dilué contient 73g/L : en prélève 16,8 mL (équivalent de 20g) d'acide chloridrique R, on complète le volume a 100mL avec l'eau R.

Annexe N° 2 : Tableau test UV SULPUREN 50 mg.

Wavelength program - Lambda 25 lundi 26 février 2024 12:06 Paris

Data Table

Sample ID	Description	291,0
Sample66928	Temoin 1 Sulpiride	0,8827
Sample66929		0,8758
Sample66930		0,8724
Sample66931	Temoin 2 Sulpiride	0,8700
Sample66932		0,8755
Sample66933	Sulpuren 50mg Lot 005-PF	0,9083
Sample66934		0,9064
Sample66935		0,9066

Annexes

Annexe N°3 : Tableau de variation de masse SULPUREN 50mg.

sulpuren 50mg lot:005-PF

Variation de masse

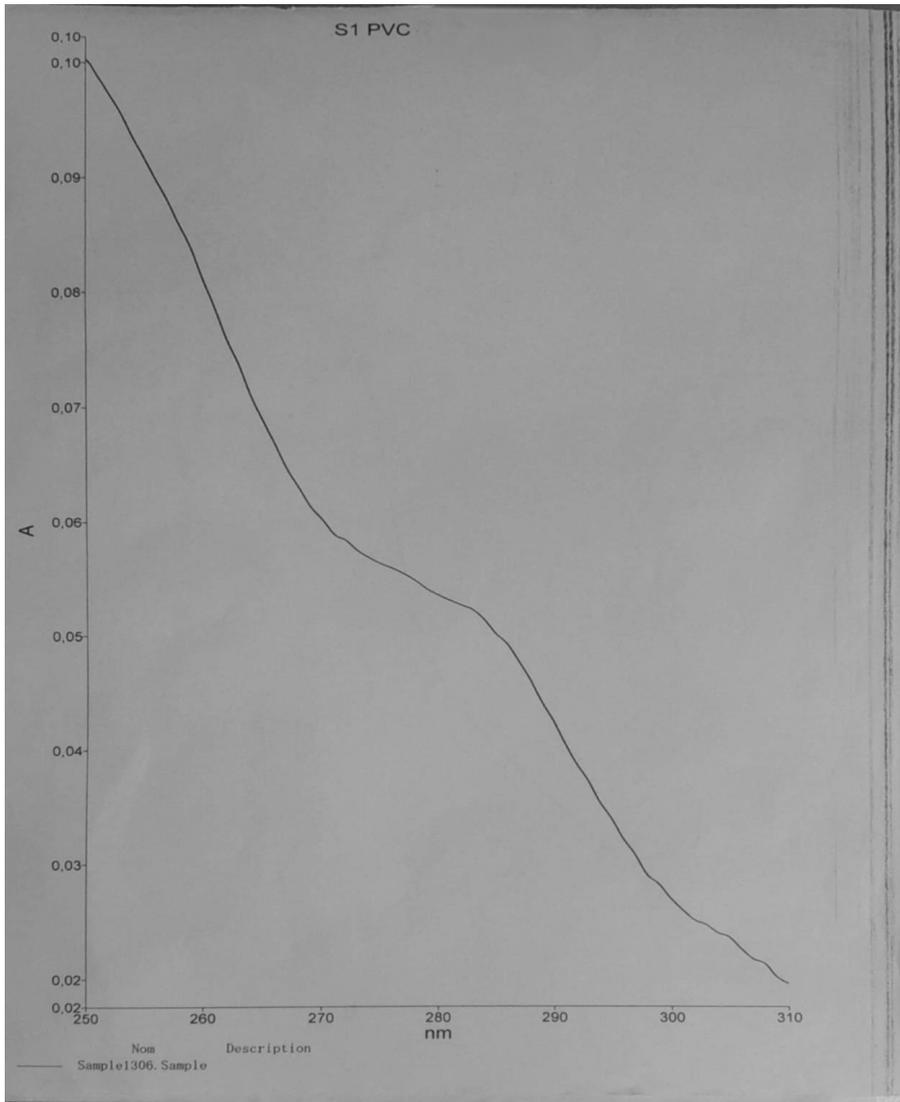
	Début			
	Ml	M gél vide	M nette	Teneur
Gél 1	169,4	51,2	118,2	100,26
Gél 2	172,1	52,2	119,9	101,70
Gél 3	173,3	51	122,3	103,74
Gél 4	173,4	51,2	122,2	103,65
Gél 5	169,7	49,9	119,8	101,62
Gél 6	169	50,4	118,6	100,60
Gél 7	168,3	49,2	119,1	101,02
Gél 8	167,3	50,2	117,1	99,33
Gél 9	169,6	49,7	119,9	101,70
Gél 10	170,5	51,7	118,8	100,77
	Moyenne		119,59	101,44

Dosage	101,44
ecartype (S)	1,40
K	2,4
KS	3,35

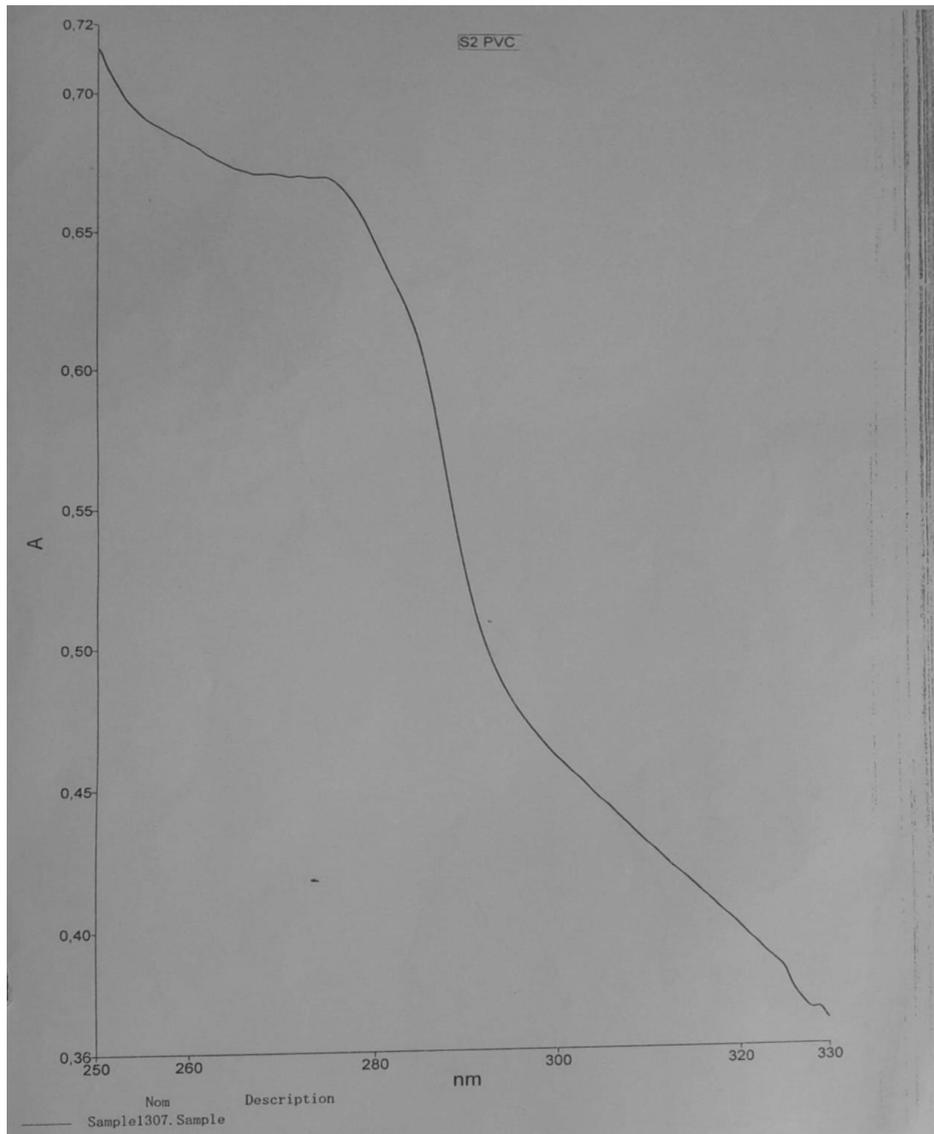
M = X	3,35
M ≥ 101,5	3,41
M ≤ 98,5	6,29

VA1	3,35
-----	------

Annexe N° 4 : Spectre d'UV pour la solution S1 du PVC .



Annexe N° 7 : Spectre d'UV pour la solution S2 du PVC .



Annexe N° 8 : Spectre d'IRTF pour du PVC vierge.

