

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant
Filière : Sciences biologiques,
Spécialité : Bioindustrie, Analyse et Contrôle.

Par : TELILANI Nihed

REMITA Salah Eddine

Thème

**Etude de la stabilité physico-chimique, suivie par une
étude comparative de la cinétique de dissolution d'un
médicament générique et de son princeps
Cas : Baclon 10mg et Lioresal 10mg**

Jury d'évaluation :

Président de jury : Dr. NEMOUCHI SARAMCB. UFM.Constantine 1.

Rapporteur : Dr.GHERBOUDJ OUISSEM MCB. UFM.Constantine 1.

Examineur : Dr. CHERFIA RADIA

MCB. UFM.Constantine 1.

Responsable de stage : Mme.TEBABKHAZ.Asma

**Analyste physico-chimiste
NEOMEDIC**

Année universitaire : 2020-2021

REMERCIEMENTS

On dit souvent que « le trajet est aussi important que la destination ».

Les cinq années de maîtrise nous ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase somme toute simple mais qui a une grande portée pédagogique.

Ce parcours, en effet, ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses ont nécessité de longues heures de travail.

- ❖ *Tout d'abord, nous tenons à remercier **Dieu** le tout puissant de nous avoir donné la foi et d'avoir guidé nos pas vers le chemin de la science.*
- ❖ *Nous remercions les membres du jury et à leur tête **Mme NEMOUCHI SARA** docteur à l'université des frères Mentouri Constantine1 pour avoir accepté de présider le jury, ainsi que **Mme CHERFIA RADIA** docteur à l'université des frères Mentouri Constantine1 pour nous avoir fait l'honneur d'examiner et d'évaluer ce travail.*
- ❖ *Nous tenons aussi à remercier notre encadrante **Mme GHERBOUDJ OUISSEM** docteur à l'université des frères Mentouri Constantine1, qu'elle trouve ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance pour son implication, sa disponibilité, ses conseils, ainsi que pour son aide précieuse pour l'élaboration de ce mémoire.*
- ❖ *Merci au personnel technique du laboratoire **NEOMEDIC** et à leur tête **Mme TEBABKHA Z.Asma** pour sa disponibilité, son encouragement et sa présence tout au long de cette étude.*
- ❖ *Nous remercions également tous nos enseignants qui ont participé à notre formation pendant notre parcours universitaire.*

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

*A mes très chers parents
qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de
persévérance.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit
pour mon éducation et mon bien être.*

*J'espère qu'ils trouveront à travers ce travail l'expression de
toute ma reconnaissance et mon amour.*

*A mon frère Faycel, je lui exprime à travers ce travail mes
sentiments de fraternité et d'amour.*

*A mon oncle et ma tante ainsi qu'à mes cousins qui ont toujours
été là pour moi,*

*A mes ami(e)s, et toutes les personnes que j'aime
et qui m'ont été d'un grand soutien moral
tout au long de ce travail.*

SALAH EDDINE

Dédicace

J'ai l'immense plaisir de dédier ce modeste travail :

A la mémoire de mes défunts ; mes grands-parents «Vous m'avez transmis De vrai valeurs, qui ont balisées le chemin de ma vie et je continue aujourd'hui À appliquer ces acquis »

A MIMA que j'aime beaucoup et qui a jamais cessé de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A mes chers parents qu'ils trouvent ici toute ma gratitude pour leur soutien, leur sacrifices leur affection leur présence irremplaçable et leur amour sans faille tout au long de mes études, sans eux ce travail n'aurait jamais vu le jour.

A ma chère et unique sœur LINA pour ses encouragements permanents, et son soutien moral.

A mes frères MOUAD, HAMZA et RACIM à qui je souhaite également beaucoup de succès dans leurs vies.

A mes amies AYA, ROMEISSA, HAFIDA, OUMNIA, AHLEM et RAZANE pour tous les précieux moments passés ensemble.

A mon binôme SALAH et mon camarade FARES qui m'ont aidé et qui étaient toujours à mes côtés durant mon parcours.

A Mr. BENDAKICH et son épouse pour leur contribution et leur soutien.

A toute personne heureuse de notre réussite.

NIHED

TABLEDES MATIERES

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviation

Introduction.....1

Chapitre I : Synthèse bibliographique

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | Généralités sur les médicaments | 3 |
| 1.1. | Définition d'un médicament..... | 3 |
| 1.2. | Composition d'un médicament..... | 3 |
| 1.2.1. | Principe actif | 3 |
| 1.2.2. | Excipients | 4 |
| 1.3. | Types de médicaments..... | 5 |
| 1.3.1. | Principes | 5 |
| 1.3.2. | Générique | 5 |
| 1.3.3. | Différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux..... | 5 |
| 1.4. | Dénomination des médicaments | 6 |
| 1.4.1. | Dénomination commune internationale (DCI)..... | 6 |
| 1.4.2. | Nom commercial | 6 |
| 1.4.3. | La dénomination scientifique ou chimique | 6 |
| 1.5. | Formes galéniques des médicaments..... | 7 |
| 1.5.1. | Définition | 7 |
| 1.5.2. | Les différentes formes | 7 |
| 1.5.3. | La forme solide..... | 8 |
| 2. | La qualité pharmaceutique | 9 |
| 2.1. | La qualité | 9 |
| 2.2. | L'assurance qualité..... | 9 |
| 2.3. | Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)..... | 9 |
| 2.4. | Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) | 10 |
| 2.5. | La Pharmacopée | 10 |
| 2.6. | Autorisation de mise sur le marché (AMM)..... | 10 |

| | | |
|--------|--|----|
| 2.7. | International Conference of Harmonization (ICH) | 11 |
| 2.8. | Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP) | 11 |
| 2.9. | Contrôle de la qualité..... | 11 |
| 2.9.1. | Contrôle physico-chimique | 12 |
| 2.9.2. | Contrôle microbiologique | 14 |
| 3. | La stabilité des médicaments..... | 15 |
| 3.1. | Définition..... | 15 |
| 3.2. | Objectif des études de stabilité | 15 |
| 3.3. | Date limite d'utilisation (date de péremption) | 15 |
| 3.4. | Durée de conservation (durée de validité)..... | 15 |
| 3.5. | Conditions pour les quelles des études de stabilité sont exigées | 16 |
| 3.6. | Interprétation des résultats | 16 |
| 3.7. | Facteurs influençant la stabilité des médicaments..... | 17 |
| 3.7.1. | Facteurs extrinsèques | 17 |
| 3.7.2. | Facteurs intrinsèques | 18 |
| 3.8. | Types de l'étude de stabilité | 19 |
| 3.8.1. | Etude de stabilité en temps accélérée | 19 |
| 3.8.2. | Etude de stabilité en temps réel (longue durée) | 20 |
| 3.8.3. | Etude de stabilité in-use | 20 |
| 3.9. | Classification de l'Algérie dans les zones climatiques selon l'OMS | 20 |
| 4. | Le Test de dissolution | 22 |
| 4.1. | Devenir d'un médicament dans l'organisme | 22 |
| 4.1.1. | La Biopharmacie | 22 |
| 4.1.2. | La Pharmacocinétique | 23 |
| 4.1.3. | La pharmacodynamie | 24 |
| 4.2. | Définition et principe de la dissolution..... | 25 |
| 4.3. | Les formes pour lesquelles l'essai de dissolution est exigé..... | 25 |
| 4.4. | Formes de libération des médicaments..... | 26 |
| 4.4.1. | La libération accélérée | 26 |
| 4.4.2. | La libération prolongée | 26 |
| 4.4.3. | La libération différée ou retardée | 26 |
| 4.4.4. | La libération séquentielle | 26 |
| 4.5. | Intérêt de l'essai de dissolution | 26 |

| | | |
|--------|--|----|
| 4.6. | Mécanisme de la dissolution..... | 27 |
| 4.7. | Facteurs influençant le test de dissolution..... | 28 |
| 4.8. | Comparaison des profils de dissolution in vitro | 28 |
| 4.9. | Choix des paramètres de dissolution | 29 |
| 4.9.1. | Choix du milieu de dissolution..... | 29 |
| 4.9.2. | Choix du volume | 30 |
| 4.9.3. | Choix du pH | 30 |
| 4.9.4. | Vitesse de rotation..... | 30 |
| 4.9.5. | Temps de prélèvement t/nbr de points de prélèvement..... | 30 |
| 4.9.6. | Méthode d'analyse | 30 |
| 4.9.7. | Choix de l'appareil..... | 30 |
| 5. | Baclofène..... | 32 |
| 5.1. | Composition du produit..... | 32 |
| 5.2. | Propriétés physicochimiques du baclofène | 32 |
| 5.3. | Mode d'action..... | 33 |
| 5.4. | Pharmacocinétique..... | 33 |
| 5.4.1. | Absorption..... | 33 |
| 5.4.2. | Distribution..... | 33 |
| 5.4.3. | Métabolisme | 33 |
| 5.4.4. | Elimination-excrétion..... | 34 |

Chapitre II: Matériel et Méthodes

| | | |
|--------|--|----|
| 1. | Lieu de stage..... | 35 |
| 2. | Etude de stabilité | 36 |
| 2.1. | Contrôle physico-chimique de produit fini (Baclon 10mg)..... | 36 |
| 2.1.1. | Caractère macroscopique et organoleptiques | 36 |
| 2.1.2. | Identification | 36 |
| a) | Par HPLC | 36 |
| b) | Par CCM | 36 |
| 2.1.3. | Poids moyen | 37 |
| 2.1.4. | Uniformité de masse..... | 37 |
| 2.1.5. | Test de sécabilité | 37 |
| 2.1.6. | Uniformité de teneur | 38 |
| 2.1.7. | Dissolution | 40 |

| | |
|--|----|
| 2.1.8. Impureté A(Lactame) | 42 |
| 2.1.9. Dosage | 43 |
| 3. Evaluation du profil de dissolution | 44 |
| 3.1. Préparation des tampons | 45 |
| 3.2. Comparaison | 46 |

Chapitre III : Résultats et Discussion

| | |
|--|----|
| 1. Etude de stabilité | 47 |
| 1.1. Contrôle physico-chimique de produit fini..... | 47 |
| 1.1.1. Caractère macroscopique et organoleptique..... | 47 |
| 1.1.2. Identification et dosage du PA dans le produit fini par HPLC..... | 47 |
| 1.1.3. Identification par CCM | 50 |
| 1.1.4. Uniformité de masse et poids moyen | 50 |
| 1.1.5. Test de sécabilité | 51 |
| 1.1.6. Uniformité de teneur | 52 |
| 1.1.7. Baclofène impureté A (Lactame) | 55 |
| 1.1.8. Dissolution | 57 |
| 2. Profil de dissolution | 58 |
| 2.1. Résultats obtenus pour le milieu tampon pH=1.2..... | 58 |
| 2.2. Résultats obtenus pour le milieu tampon pH=4.5..... | 59 |
| 2.3. Résultats obtenus pour le milieu tampon pH=6.8..... | 60 |

Conclusion

Références bibliographiques

Annexe

Abstract

ملخص

LISTE DES FIGURES

Chapitre I

| | |
|--|----|
| Figure 1: Principales voies d'administration des médicaments. | 7 |
| Figure 2: Schéma d'une chaîne d'HPLC. | 13 |
| Figure 3: schéma d'une Chromatographie sur couche mince. | 13 |
| Figure 4: schéma de la phase biopharmaceutique, la phase pharmacocinétique et de la phase pharmacodynamique. | 22 |
| Figure 5: Phase Biopharmaceutique du devenir in vivo d'un médicament: système L.D.A.. | 23 |
| Figure 6: Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme. | 25 |
| Figure 7: Processus de dissolution de principe actif. | 27 |
| Figure 8: Les quatre types d'appareils de dissolution. | 31 |
| Figure 9: Appareil à palette..... | 31 |

Chapitre II

| | |
|--|----|
| Figure 10 : L'industrie pharmaceutique Neomedic implantée dans la zone industrielle Le Palma Constantine..... | 35 |
| Figure 11: Appareil de dissolution in vitro (pharma test PTWS) | 40 |

Chapitre III

| | |
|---|----|
| Figure 12: Chromatogramme de la solution standard. | 47 |
| Figure 13: Chromatogramme de la solution essai 1..... | 48 |
| Figure 14: Chromatogramme de la solution essai 2..... | 48 |
| Figure 15: Chromatogramme de la solution essai 3..... | 48 |
| Figure 16 : Chromatogramme de la solution standard (Std) et la solution d'essai (BAC018). | 50 |
| Figure 17: Chromatogramme de la solution essai 1..... | 53 |
| Figure 18: Chromatogramme de la solution essai 2..... | 53 |
| Figure 19: Chromatogramme de la solution essai 3..... | 53 |
| Figure 20: Chromatogramme de la solution essai 4..... | 53 |
| Figure 21: Chromatogramme de la solution essai 5..... | 54 |

| | |
|---|----|
| Figure 22: Chromatogramme de la solution essai 6..... | 54 |
| Figure 23 : Chromatogramme de la solution essai 7..... | 54 |
| Figure 24: Chromatogramme de la solution essai 8..... | 54 |
| Figure 25: Chromatogramme de la solution essai 9..... | 54 |
| Figure 26 : Chromatogramme de la solution essai 10..... | 55 |
| Figure 27: Chromatogramme de la solution A (lactame) injection 1..... | 56 |
| Figure 28 : Chromatogramme de la solution A (lactame) injection 2..... | 56 |
| Figure 29: Chromatogramme de la solution A (lactame) injection 3..... | 56 |
| Figure 30 : Chromatogramme de la solution essai 1..... | 56 |
| Figure 31 : Chromatogramme de la solution essai 2..... | 57 |

LISTEDESTABLEAUX

Chapitre I

| | |
|---|----|
| Tableau 1: Rôle des excipients | 4 |
| Tableau 2: Types des médicaments génériques. | 5 |
| Tableau 3: Différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux. | 6 |
| Tableau 4: Les formes galéniques les plus courantes et leurs voies d'administration..... | 7 |
| Tableau 5 : les différents cas de l'étude de stabilité et leurs objectifs. | 16 |
| Tableau 6: Caractéristiques des différentes zones climatiques de l'OMS. | 20 |
| Tableau 7: les conditions des études de stabilité en Algérie..... | 21 |
| Tableau 8: La composition qualitative et quantitative du produit princeps et son générique. | 32 |
| Tableau 9: Propriétés physiques et chimiques du baclofène | 32 |

Chapitre II

| | |
|---|----|
| Tableau 10 : Conditions chromatographique pour le test de l'uniformité de teneur. | 38 |
| Tableau 11 : Conditions chromatographique pour le test de dissolution..... | 40 |
| Tableau 12 : Les conditions opératoires de la dissolution. | 40 |
| Tableau 13 : Les critères d'acceptation de chaque niveau du test de dissolution..... | 42 |
| Tableau 14 : Conditions chromatographique pour l'identification de l'impureté. | 42 |
| Tableau 15 : Conditions chromatographique pour le dosage du principe actif. | 43 |

Chapitre III

| | |
|---|----|
| Tableau 16: Aspects des comprimés Baclon 10mg. | 47 |
| Tableau 17: Les temps de rétention du standard et les trois essais pour l'identification du Baclofène..... | 49 |
| Tableau 18: Les teneurs des essais pour le dosage du Baclofène dans le produit fini..... | 49 |
| Tableau 19: Uniformité de masse des comprimés Baclon 10mg..... | 50 |
| Tableau 20: Pesée des fractions des comprimés de Baclon 10mg..... | 51 |
| Tableau 21: Uniformité de teneur des comprimés de Baclon 10mg..... | 55 |
| Tableau 22 : dosage de l'impureté A (Lactame) dans la solution référence et la solution essai. | 57 |

| | |
|---|----|
| Tableau 23 : les dissolutions des comprimés Baclon 10mg. | 57 |
| Tableau 24 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés Baclon au prélèvement t=15min exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2. | 58 |
| Tableau 25 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés Lioresal au prélèvement t=15min exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2. | 58 |
| Tableau 26 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés Baclon au prélèvement t=15min exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=4.5. | 59 |
| Tableau 27 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés Lioresal au prélèvement t=15min exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=4.5. | 59 |
| Tableau 28 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés Baclon au prélèvement t=15min exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=6.8. | 60 |
| Tableau 29 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés Lioresal au prélèvement t=15min exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=6.8. | 60 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur marché.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament.

AV : Valeur d'Acceptation.

BCS : Système de Classification Biopharmaceutique.

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication.

BPL: Bonnes Pratiques de Laboratoire.

C°: Degré Celsius.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

CH₃COOH : Acide acétique.

Cp: Comprimé.

DCI: Dénomination Commune Internationale.

FDA: Food and Drug Administration.

g : Gramme.

h : heures.

HCL : Acide Chlorhydrique.

HPLC: High-Performance Liquid Chromatography.

HR : Humidité relative;

ICH: Conférence Internationale de l'Harmonisation.

ISO: International Standard Organization.

KH₂PO₄: phosphate de potassium monobasique.

L : Litre.

LNCPP: Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.

M : Molaire.

m : Masse.

Mg : Milligramme.

min : Minute.

ml : Millilitre.

N : Normalité.

NaC₂H₃O₂ 3H₂O : Acétate de sodium.

NaOH : Hydroxyde de Sodium.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA : Principe Actif.

Ph Eur : Pharmacopée Européenne.

pH: Potentiel Hydrogène.

PM : Poids moyen.

SR: substance de référence.

Std : Standard.

t: Temps.

USP : united states pharmacopeia.

UV: Rayon Ultra-violet.

V: Volume.

WHO: World Health Organization

µl: Microlitre.

µm: Micromètre.

INTRODUCTION

Introduction

A l'époque, le traitement n'était qu'un remède préparé à base de substances naturelles. Le développement de la chimie a permis l'extraction et l'isolement des principes actifs ce qui a révolutionné le domaine de la santé en produisant des médicaments de synthèse, tout en étant à jour avec la gravité des maladies et c'est ainsi que la naissance de l'industrie pharmaceutique a eu lieu.

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale (Gennaro, 1990). Comme toute industrie, elle cherche à satisfaire les besoins de la population. La demande excessive sur les médicaments d'une part et leur coût très cher d'autre part ont fait recourir des médicaments génériques pour que tous les citoyens consommateurs puissent bénéficier aux mêmes traitements avec un prix raisonnable et aussi minimiser le budget de l'état.

Un médicament est un produit industriel, cependant et suite à son aspect éthique, il ne peut pas être commercialisé avant de garantir sa soumission aux normes. L'assurance de la qualité est réalisée à travers des contrôles physicochimiques et microbiologiques qui sont un outil primordial permettant de le qualifier comme conforme selon les normes internationales.

La conformité des médicaments doit demeurer jusqu'au délai d'expiration dans le but d'assurer la sécurité des consommateurs. Pour valider sa durée de péremption, des études de stabilité devraient être effectuées afin de vérifier que pendant toute cette période le médicament est apte à conserver ses propriétés chimiques, physiques et microbiologiques en prenant en considération les conditions environnementales.

Le générique étant donné qu'il est une copie légale du médicament d'origine, il doit subir une évaluation de sa cinétique de dissolution en la comparant avec celle du princeps. Le test de dissolution est un élément important pour le contrôle qualité et l'évaluation des performances des produits médicamenteux. Son importance réside dans le fait qu'un médicament avant qu'il soit absorbé et disponible dans la circulation, il doit tout d'abord être libéré de sa forme galénique (Hoener et Benet, 2002).

Notre travail porte sur l'étude de stabilité d'un comprimé myorelaxant le « **Baclon 10mg**», ainsi qu'une étude comparative entre son profil de dissolution et celui du princeps « **Lioresal 10mg** ». Il a été réalisé au sein de l'entreprise « NEOMEDIC » à Constantine.

Ce mémoire est structuré en trois chapitres :

- ✓ Le premier chapitre consiste à une synthèse bibliographique qui s'intéresse à donner quelques connaissances concernant les titres suivants : généralité sur les médicaments, l'assurance qualité, les études de stabilité, le test de dissolution et le Baclofène.
- ✓ Le deuxième chapitre concerne la description de nos travaux pour l'évaluation de la qualité du médicament étudié à travers les études de stabilité ainsi que la comparaison de la cinétique de dissolution entre le générique et son princeps.
- ✓ La discussion des résultats décrits dans le deuxième chapitre est détaillée dans le troisième chapitre.

Le mémoire est achevé par une conclusion générale, suivi de la liste des références bibliographiques et une Annexe.

CHAPITRE I

SYNTHÈSE

BIBLIOGRAPHIQUE

1. Généralités sur les médicaments

1.1. Définition d'un médicament

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (Gouraud, 2012).

1.2. Composition d'un médicament

1.2.1. Principe actif

1.2.1.1. Définition

Selon la pharmacopée Européenne 9^{ème} édition - Prescriptions générales : « une substance active est toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps » (Ph. Eur. 9^{ème} Edition).

1.2.1.2. Origines des Principe actif

➤ Origine végétale

Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie :

- Plantes entières ou parties de plantes.
- Préparations à bases de plantes.
- Substances chimiques définies et isolées des plantes, obtenues par extraction et purification (Fatmi, 2016).

➤ Origine animal

C'est une thérapie ancienne, appelée ophotothérapie, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques (Foie pour traiter les anémies, moelle osseuse fraîche pour les asthénies...)(Fatmi, 2016).

➤ Origine microbiologique et biotechnologique

Principe actif obtenus à partir de micro-organismes divers ou à partir de cellules (WouessiDjewe 2012).

➤ **Origine synthétique**

Molécules issues de la chimie organique ou Molécules hémi synthétiques = molécules d'origine naturelle modifiées a posteriori (Fagnoni, 2015).

➤ **Origine biogénétique**

Les méthodes de génie génétiques sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtention des médicaments, elles permettent de fabriquer par les cellules vivantes procaryotes ou eucaryotes des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain. La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d'obtenir de nouveaux médicaments tels que : Hormones, Facteurs de croissance (Nafti, 2008).

1.2.2. Excipients

L'excipient est une substance qui généralement est inactive sur le traitement de la pathologie mais qui facilite l'administration, la diffusion et la conservation du principe médicamenteux ; il est appelé véhicule ou adjuvant, sa principale qualité est l'inertie vis-à-vis des principes actifs, des matériaux de conditionnement et de l'organisme (Aiache et *al.*, 2001).

Le tableau suivant représente les différents excipients ainsi que leur rôle (Gozzi et *al.*, 2019).

Tableau 1: Rôle des excipients

| Excipient | Rôle | Exemple |
|--|---|--------------------------------|
| Diluants | Augmente le poids et le volume du comprimé si le principe actif ne suffit pas | Lactose, Amidon, Sels minéraux |
| Liants | Favorisent la compression | Gommes, méthyl, cellulose, PEG |
| Lubrifiants | Accélèrent la dispersion du principe actif | Amidon, mélange effervescents |
| Tampons | Améliorent la dissolution du principe actif ou la tolérance | Carbonate de Ca ²⁺ |
| Colorants, édulcorants Aromatisants | Améliorent les caractères organoleptiques | |

1.3. Types de médicaments

1.3.1. Princeps

Un médicament princeps ou médicament d'origine est un médicament mis au point par un laboratoire pharmaceutique qui en garde l'exclusivité jusqu'à expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation) (Aiache et *al.*, 2008).

Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (Ragued et Guerch, 2019).

1.3.2. Générique

Un médicament générique est une copie conforme du médicament original (princeps), dont les excipients sont changés selon les besoins du laboratoire générique. Il répond aux mêmes critères de qualité, d'efficacité, de sécurité et d'innocuité que le produit de référence et fait l'objet de contrôles. Le médicament générique, peut être fabriqué et commercialisé sous un nom différent par des laboratoires pharmaceutiques agréés (Togola, 2009).

Le **tableau (2)** montre les différents types des médicaments génériques ainsi que leurs caractéristiques (Ostan, 2009).

Tableau 2: Types des médicaments génériques.

| La copie-copie | Les médicaments essentiellement similaires | Les médicaments assimilables |
|--|---|--|
| Même molécule Même dosage Même forme galénique Mêmes excipients | Même principe actif Même dosage Même forme galénique Excipients différents | Principe actif sous une autre forme chimique (sel au lieu de base) Même dosage Galénique différente (forme comprimé au lieu de gélule par exemple) |

1.3.3. Différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux

Les points en commun et les différences entre les princeps et les médicaments génériques sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 3: Différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux (Leclerc et *al.*, 2016).

| | Différences | Similarités |
|---|--|--|
| Nom | Nom commercial. | |
| | | Dénomination commune internationale (DCI). Nom chimique. |
| Composition | | Ingrédient actif : Formule chimique et structure moléculaire. Toutefois, le processus de synthèse peut varier selon le fabricant. |
| | Ingrédients inactifs (mais pourraient être identiques si médicament est « pseudo-générique »). | |
| Homologation | Etude de biodisponibilité comparative (sauf si « pseudo-générique »). | |
| Coût | Générique généralement trois fois plus économique. | |
| Obligations de pharmacovigilance | | Nécessité de rapporter à Santé Canada les événements indésirables. |

1.4. Dénomination des médicaments

1.4.1. Dénomination commune internationale (DCI)

C'est la carte d'identité officielle propre à chaque médicament. Ce nom chimique simplifié, basé sur la substance active, est commun à tous les pays et figure bien en vue sur les boîtes, quel que soit le nom commercial utilisé. Exemple : Aspirine (Bourouba, 2020).

1.4.2. Nom commercial

C'est les médicaments identifiés par le nom scientifique de la ou des substances actives qu'ils contiennent suivi du nom du laboratoire producteur. Par exemples : Ampicilline DAKOTA® (Bourouba, 2020).

1.4.3. La dénomination scientifique ou chimique

Répondant à la nomenclature Internationale mais qui est souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique (Bourouba, 2020).

1.5. Formes galéniques des médicaments

1.5.1. Définition

On appelle formes pharmaceutiques ou formes galéniques, les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur administration. La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie (Dangoumau, 2006).

1.5.2. Les différentes formes

Les différentes voies d'administration avec les formes galéniques correspondantes sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 4: Les formes galéniques les plus courantes et leurs voies d'administration (Le Hir et al, 2009).

| Voies | Formes principales |
|--------------|---|
| Orale | Comprimés, gélules ou suspensions aqueuses. |
| Parentérale | Solutions aqueuses. |
| Rectale | Suppositoires. |
| Vaginale | Comprimés, solutions aqueuses. |
| Ophthalmique | Solutions aqueuses. |
| ORL | Solutions aqueuses pulvérisées ou non. |
| Parentérale | Pommades et solutions. |

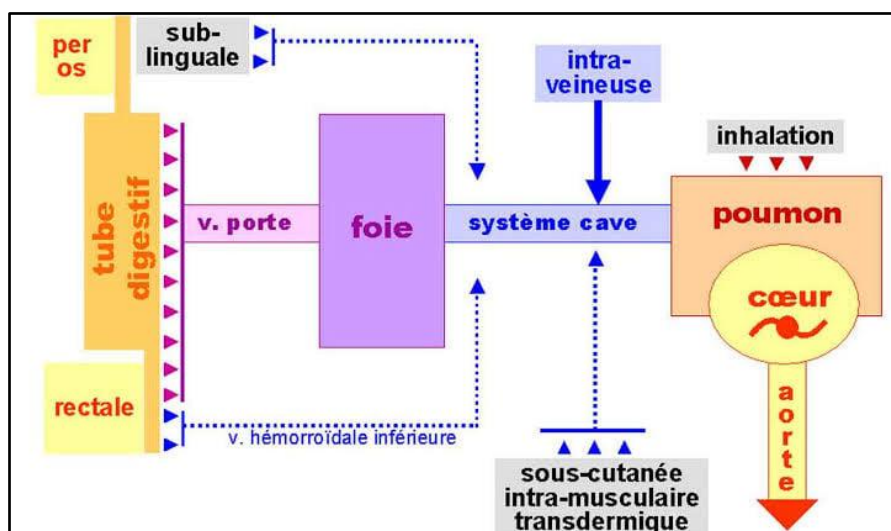


Figure 1: Principales voies d'administration des médicaments (Erwan, 2019).

1.5.3. La forme solide

1.5.3.1. Définition des comprimés

Préparations solides, contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives, obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation. Destinés à la voie orale, certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagregés dans de l'eau avant leur administration, certains enfin doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

Même appellation pour des comprimés destinés à d'autres voies (ex : comprimés vaginaux...), d'autres peuvent être introduits sous la peau (comprimés d'implantation) et d'autres sont adaptés à la préparation de solutions (ex : injectables). Propriétés peuvent être exigées en fonction de la voie d'administration (Le Hir, 2001).

1.5.3.2. Les différentes catégories de comprimés

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

- Les comprimés non enrobés.
- Les 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 à libération modifiée.
- 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).
- Comprimés gastro-résistants.
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale 10. Lyophilisats oraux (Thibaut et Emmanuel, 2015 ; Ph. Eur., 2014).

2. La qualité pharmaceutique

2.1.La qualité

Selon l'ISO, le mot «qualité» peut être définie comme : « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». D'après les BPF européennes, lorsqu'on parle de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM (Le Hir, 2001).

2.2.L'assurance qualité

Selon la norme ISO 9000:2005, l'assurance qualité (AQ) est la "Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites" (ISO, 2005). Toutes activités ou actions ayant une possible influence sur la qualité du médicament doivent être englobées dans le concept d'AQ. C'est une discipline qui a pour but la prévention de la non-qualité plutôt que la détection.

L'assurance de la qualité c'est :

- Assurer la conformité et la qualité du produit.
- Garantir l'homogénéité du lot.
- Garantir la reproductibilité des fabrications.
- Garantir l'historique et la traçabilité.
- Assurer la sécurité du patient.
- Garantir les conditions de fabrication des médicaments, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis(Buisine, 2016).

2.3.Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication sont un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou selon le dossier interne du produit. Les BPF ont pour but premier de diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique et s'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits (WHO, 2014).

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2007).

2.4. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

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

La finalité des BPL est d'assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées à des fins réglementaires. Ainsi reconnues au niveau international elles permettent de limiter la reproduction d'études équivalentes et de réduire l'utilisation des animaux de laboratoire (Ansm, 2020).

2.5. La Pharmacopée

La pharmacopée 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.

L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales.

Le rôle de la pharmacopée est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières pharmaceutiques et les formes pharmaceutiques. Ces normes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.

La pharmacopée est indispensable à tous les utilisateurs de matières premières pharmaceutiques, aux laboratoires chargés du contrôle qualité et aux services d'enregistrement des médicaments (Koissi, 2008).

2.6. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique, destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document doivent figurer entre autres :

le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci (WHO, 2000).

2.7. International Conference of Harmonization (ICH)

L'ICH est un comité créé à l'initiative de la communauté économique européenne et fonctionnant sous forme de conférences en vue d'harmoniser les exigences en matière d'AMM entre les Etats-Unis, le Japon et l'Union Européenne (Wehrlé, 2007).

La Conférence internationale pour l'harmonisation a pour but de réunir les autorités compétentes et les industries pharmaceutiques pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments (Ghout, 2015).

2.8. Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP)

Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et l'autonomie financière, placé sous la tutelle du Ministère chargé de la Santé.

Les objectifs principaux qui lui sont assignés sont ceux de contrôle et d'expertise des produits pharmaceutiques et l'assurance qualité. Cette organisation s'appuie sur le principe des répartitions fonctionnelles, et responsables des différentes fonctions qui constituent le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (Conseil national de l'ordre des pharmaciens, 2008).

2.9. Contrôle de la qualité

L'ICH a défini le contrôle qualité comme les techniques opérationnelles et les activités menées au sein du système d'assurance qualité afin de vérifier que les exigences de la qualité ont été remplies (Edwards, 2007).

Le « contrôle de la qualité » des médicaments fait partie des BPF; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de

conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante (Le Hir et *al.*, 2009).

2.9.1. Contrôle physico-chimique

Il s'agit essentiellement, de l'étude des propriétés physicochimique du principe actif, article de conditionnement et d'autres produits qui rentrent en contact avec le médicament (Le Hir, 2001).

❖ Il consiste à :

- Déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, couleur...);
- Identifier et doser le ou les principes actifs ;
- Déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification ;
- Déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, sécabilité, pH, osmolalité, taille des particules....) (Bouchard, 2009).

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

❖ **La chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP)**

Chromatographie liquide est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscible, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse par percolation cette phase stationnaire(Ph. Eur., 2014).

A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on a appelé la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC). Très rapidement le P de pression est devenu le P de performance lorsque l'on a optimisé la technique (diminution de la taille de particules de la phase stationnaire, régularité de cette phase...) (Académie de Rouen, 2010).

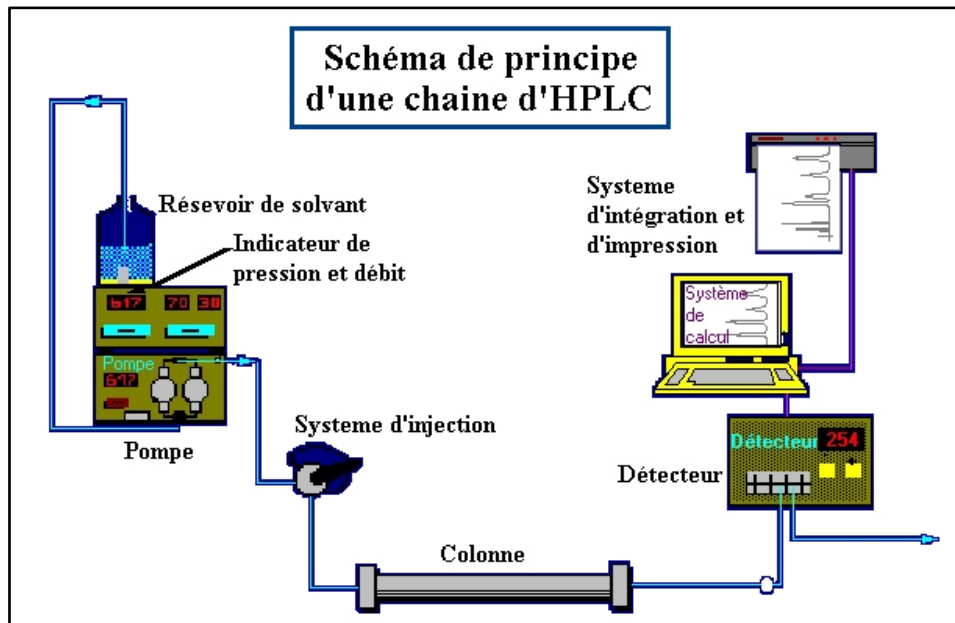


Figure 2: Schéma d'une chaîne d'HPLC (Académie de Rouen, 2010).

❖ **La chromatographie sur couche mince (CCM)**

La CCM est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire, constituée d'un matériau approprié, est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (plaque) de verre, de métal ou de plastique. Des solutions d'analytes sont appliquées sur la plaque avec le développement. La séparation repose sur les mécanismes d'adsorption de partage ou d'échange d'ions ou sur des combinaisons de ces mécanismes et elle s'effectue par migration (développement) des solutés (solutions d'analytes) dans un solvant ou un mélange de solution approprié (phase mobile) à travers la couche mince (phase stationnaire) (Ph. Eur., 2014).

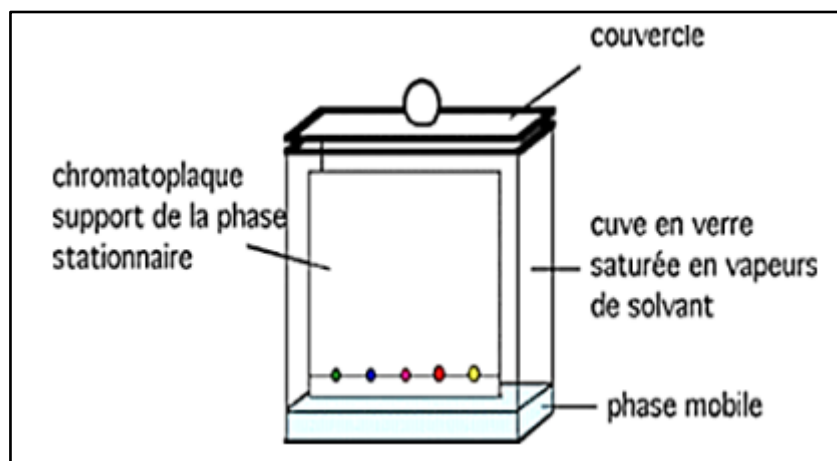


Figure 3: schéma d'une Chromatographie sur couche mince (anonyme1).

2.9.2. Contrôle microbiologique

Le contrôle microbiologique des produits pharmaceutiques ou des matières premières est un élément primordial de leur aptitude à satisfaire le consommateur (en matière de sécurité). Quel que soit le produit concerné, les conditions de sa production et celles de sa transformation ou de sa distribution ont un effet sur l'assurance de la qualité (Aiache et *al.*,2001).

Il doit garantir une bonne qualité hygiénique et marchante du produit fabriqué, et minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (Scriban, 1999).

3. La stabilité des médicaments

3.1. Définition

Selon les recommandations et définitions de l'ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), la stabilité d'un médicament est son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité (Gana, 2015).

L'United States of Pharmacopée (USP), définit la stabilité d'un produit comme étant son aptitude à conserver, dans les limites fixées, durant toute la période de stockage et d'utilisation, les propriétés et les caractéristiques qu'il possédait au moment de sa fabrication (anonyme2).

3.2. Objectif des études de stabilité

Les études de stabilité constituent un élément clé lors du développement des produits pharmaceutiques, elles ont pour but de :

- Découvrir comment les produits pharmaceutiques varient en fonction du temps et sous l'effet de divers facteurs environnementaux (température, humidité et lumière).
- Définir les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.
- Définir la durée de validité du médicament.
- Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule.
- Etablir 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 (Document NEOMEDIC).

3.3. Date limite d'utilisation (date de péremption)

La date limite d'utilisation figurant sur le récipient d'un médicament est la date jusqu'à laquelle (inclusivement) le produit est supposé rester conforme aux spécifications s'il est convenablement stocké. Elle est obtenue pour chaque lot d'après la durée de conservation, à partir de la date de fabrication (WHO, 1998).

3.4. Durée de conservation (durée de validité)

Durée pendant laquelle un médicament est supposé, s'il est convenablement stocké, rester conforme aux spécifications, elle est déterminée par des études de stabilité sur un certain

nombre de lots. La durée de conservation est utilisée pour déterminer la date limite d'utilisation de chaque lot (WHO, 1998).

3.5. Conditions pour les quelles des études de stabilité sont exigées

Les principes actifs des médicaments essentiels génériques étant des molécules connues (mécanisme de dégradation et stabilité du principe actif), il est dans la plupart des cas possible de limiter les études de stabilité au produit fini (Togola, 2009).

Tableau 5 : les différents cas de l'étude de stabilité et leurs objectifs (Document NEOMEDIC).

| Cas de l'étude de stabilité | Objectif |
|---|---|
| Formulation | Choisir la formule et/ou le conditionnement. |
| Etude de stabilité | S'assurer que le transport n'affecte pas la stabilité du prémix. |
| Etude de stabilité en excursion | Evaluation de l'impact des fluctuations de température durant l'étude de stabilité sur le produit. |
| Programme permanent | Confirmation de la date de péremption et conditions de conservation. |
| Définition du temps de conservation des produits intermédiaires et vrac « holding time » | Quand la conservation du produit dépasse 30 jours « pour s'assurer que le produit intermédiaire ou vrac reste stable durant son stockage. |
| Enregistrement du nouveau produit | Définition de la durée de validité des conditions de conservation. |
| Changement suite à l'obtention de la DE : 1- Modifications quantitatives ou qualitatives de la composition. 2- Changement du procédé de fabrication. 3- Changement de la synthèse du PA. 4- Augmentation > taille lot X10. 5- Modification du type du conditionnement primaire. 6- Changement du site de fabrication. | Vérifier que le changement n'a pas altéré la qualité du produit. |

3.6. Interprétation des résultats

Les changements significatifs que peut subir un produit en cours de stabilité sont :

- Baisse de 5% de la teneur en PA par rapport à la valeur initiale.
- Présence de tout produit de dégradation spécifiée en quantité supérieure aux spécifications.

- pH en dehors des limites spécifiées.
- Taux de dissolution de 12 comprimés ou gélules inférieur aux limites spécifiées.
- Spécification relatives à l'apparence et aux propriétés physiques (couleur, séparation des phases prise en masse, dureté, etc.) (LNCPP, 2018).
- Altération de la qualité microbiologique (Document NEOMEDIC).

3.7.Facteurs influençant la stabilité des médicaments

3.7.1.Facteurs extrinsèques

3.7.1.1. Température

Le facteur de dégradation potentiel le plus actif et le plus permanent.

+ La chaleur 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 peut :

- Augmenter la viscosité
- Sursaturation (précipitation du PA, croissance des cristaux des suspensions) (Chikh, 2010).

3.7.1.2. Humidité

+ Elle peut agir par :

- Hydrolyse : pénicillines
- 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).

+ Humidité relative faible :

- Perte en eau pour les formes liquides en conditionnement plastiques semi-perméable.
- Efflorescence(Chikh, 2010).

3.7.1.3. Oxygène

Oxydation préférentielle de certains groupements(hydroxyyles, hétérocycles aromatiques, groupement diènes des corps gras insaturés ...) et des vitamines(Chikh, 2010).

3.7.1.4. Lumière

- Une modification des caractères physiques et organoleptiques (coloration des solutions d'iodures par libération d'iode).
- Photo oxydation (réactions d'oxydo-réduction, réarrangement des cycles, ou dépolymérisation).
- Formation de radicaux libres qui vont amorcer les réactions de dégradation (Chikh, 2010).

3.7.1.5. Autres facteurs

- La contamination microbienne pendant la fabrication
- Les manipulations brutales :
 - Autoclavage,
 - Broyage,
 - Compression importante,
- Les chocs et les vibrations lors du transport(Chikh, 2010).

3.7.2. Facteurs intrinsèques

3.7.2.1. Systèmes 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(Chikh, 2010).

3.7.2.2. Interaction PA-excipients

- Elles peuvent être de deux sortes :
 - 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 PA.
 - Interactions correspondant à des réactions chimiques covalentes entre PA-excipients prévisibles par rapport à la structure chimique du PA(Chikh, 2010).

3.7.2.3. Interaction contenu-contenant

- Adsorption du PA.
- Absorption.
- La perméation.
- Migration des composés de bas poids moléculaire du contenant vers le contenu(Chikh, 2010).

3.7.2.4. pH et stabilité

- Les réactions d'hydrolyses sont très souvent dépendantes du pH.
- Chercher toujours le PH de stabilité optimale(Chikh, 2010).

3.7.2.5. Chiralité ou épimérisation

- Due à la présence dans sa structure d'au moins un carbone asymétrique (énantiomères).
- 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 PA).
 - Lors de la fabrication (température, force de compression...).
- Sur le plan pharmacologique, on peut avoir une diminution de l'activité pharmacologique(Chikh, 2010).

3.7.2.6. Polymorphisme

- Modification des propriétés physicochimiques (solubilité, point de fusion,...) (Chikh, 2010).

3.8.Types de l'étude de stabilité

Les études de stabilité sont réalisées dans des enceintes climatiques, sous humidité contrôlée et dans des conditions définies selon la norme ICH (anonyme3).

Il existe trois types d'études de stabilité:

3.8.1.Etude de stabilité en temps accélérée

Destinée à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou d'altération physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes tout en restant compatible avec les mécanismes mis en jeu lors de la conservation normale (Etude de stabilité selon la norme ICH).

3.8.2. Etude de stabilité en temps réel (longue durée)

Etude expérimentales des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au-delà, dans des conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné (Videau, 2006).

Les conditions de longue durée permettent de définir la date de péremption du produit (anonyme3).

3.8.3. Etude de stabilité in-use

Etude destinée à définir une période pendant laquelle un produit pharmaceutique multidose peut être utilisé après ouverture et de garantir la qualité dans les spécifications définies.

Le principe de cette étude est de simuler une utilisation normale du produit pharmaceutique, dont des tests physiques, chimiques et microbiologiques seront réalisés et leurs résultats permettent de définir la durée de conservation en cours d'utilisation (document NEOMEDIC). Quand des dégradations sont observées sur les conditions accélérées, il est conseillé de passer sur les conditions intermédiaires (anonyme3).

3.9. Classification de l'Algérie dans les zones climatiques selon l'OMS

La conception des études de stabilité doit tenir compte des conditions climatiques de la zone dans laquelle le produit pharmaceutique sera commercialisé.

Pour cela le monde a été divisé en quatre zones climatiques décrites comme suit :

Tableau 6:Caractéristiques des différentes zones climatiques de l'OMS.

| Zone climatique | Conditions d'étude en temps réel | |
|--|----------------------------------|-----------------|
| | Température | Hygrométrie |
| Zone I Climat tempéré | 21°C ± 2°C | 45% HR ±5% |
| Zone II Climat méditerranéen et subtropical avec possibilité de forte humidité | 25°C ± 2°C | 60% HR ±5% |
| Zone III Climat chaud | 30°C ± 2°C | 35% HR ±5% |
| Zone IV | Zone IVA | Zone IVB |
| | 30°C ± 2°C | 30°C ± 2°C |
| | 65% HR ±5% | 75% HR ±5% |

Selon les conditions climatiques de l'Algérie, le nord du pays pourrait être classé **zone II** avec la partie déserte (sud) classé **zone III**.

Pour les études en temps réel, les conditions de la zone la plus chaude et la plus humide sont retenues, il sera donc intéressant d'exiger les conditions de la zone IVA (LNCPP).

Tableau 7: Les conditions des études de stabilité en Algérie.

| Zones climatiques | Conditions d'étude en temps réel | |
|---|----------------------------------|--------------|
| | Températures | Hygrométries |
| Zone I Climat tempéré | 21°C | 45 % HR |
| Zone II climat méditerranéen etsubtropical | 25°C | 60% HR |
| Zone III Climat chaud et sec | 30°C | 35% HR |
| Zone IV Climat chaud et humide | 30°C | 70% HR |

4. Le Test de dissolution

4.1. Devenir d'un médicament dans l'organisme

Il ne suffit pas d'administrer un certain nombre de prises unitaires parfaitement dosées en principe actif pour avoir l'effet thérapeutique désiré. Le principe actif doit franchir plusieurs étapes entre le moment de son administration et celui de l'obtention de l'effet (Leblanc *et al.*, 1997). Ces étapes sont résumées dans la **figure (4)**.

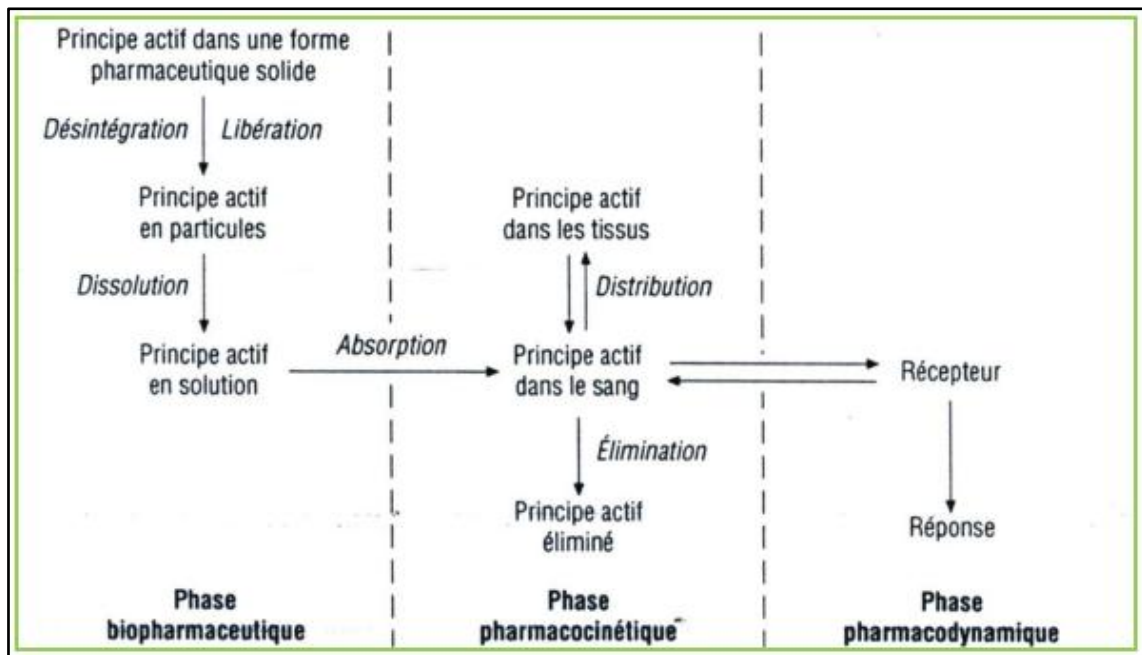


Figure 4: schéma de la phase biopharmaceutique, la phase pharmacocinétique et de la phase pharmacodynamique. (Leblanc *et al.*, 1997).

4.1.1. La Biopharmacie

Discipline consacrée à l'étude de la mise à disposition de l'organisme des substances actives des médicaments. C'est l'ensemble des événements compris entre l'administration du médicament et l'absorption proprement dite de la substance active (Djebbar, 2019).

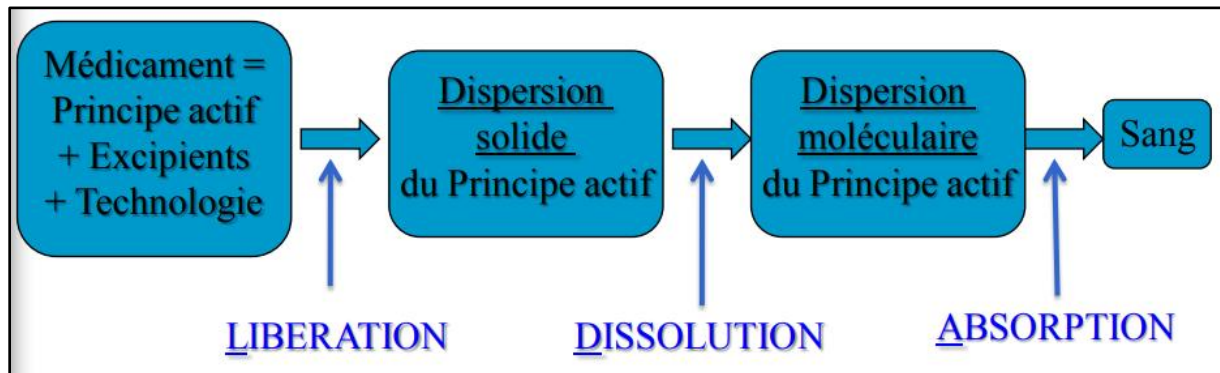


Figure 5: Phase Biopharmaceutique du devenir in vivo d'un médicament : système L.D.A. (Djebbar, 2019).

➤ Libération

Elle dépend de la voie d'administration et de la forme pharmaceutique : elle concerne les voies extravasculaires. Elle peut être plus ou moins complexe, plus ou moins rapide et complète.

Elle s'effectue sous l'influence du milieu biologique, des conditions mécaniques du site d'administration (Djebbar, 2019).

➤ Dissolution

Dispersion du principe actif à l'état moléculaire, en milieu aqueux, au niveau du site d'action: Condition nécessaire à son absorption (Djebbar, 2019).

4.1.2. La Pharmacocinétique

La pharmacocinétique vise à suivre le devenir d'un produit ou d'un médicament chez l'homme. Ainsi, c'est souvent à l'aide de données pharmacocinétiques que sur le plan pharmaceutique on fabriquera un comprimé plutôt qu'une gélule ou un suppositoire. En pharmacologie expérimentale, l'analyse pharmacocinétique pourra souvent contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes, de la durée d'action, des interactions (Diquet et Soubrie, 1998).

Elle permet de déterminer les paramètres caractérisant l'ADE :

- Absorption
- Distribution
- Elimination (métabolisme + excrétion)

➤ Absorption

C'est le passage de la substance active dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration (Foissac, 2014).

De nombreux facteurs affectent le niveau d'absorption (la motilité gastrointestinale, la formulation du médicament,...), pour cela la voie orale peut donner lieu à une absorption incomplète et il sera donc essentiel de déterminer la biodisponibilité de chaque médicament (Tulkens, 2012).

❖ **La biodisponibilité**

En règle générale, pour qu'un PA puisse agir sur son site d'action, il faut qu'il soit présent en quantité suffisante dans la circulation générale. La biodisponibilité est l'évaluation de la fraction de la dose administrée présente dans la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint (Manzo, 2018).

En comparant taux d'absorption et vitesse d'absorption, on définit les critères de « bioéquivalence », paramètre essentiel pour comparer différentes sources commerciales d'un même principe actif, car toute différence sera nécessairement associée à une différence dans l'effet thérapeutique (Tulkens, 2012).

❖ **La bioéquivalence**

Théoriquement, deux médicaments sont considérés comme bioéquivalents lorsque leur biodisponibilité est équivalente. Ainsi, l'exposition à la substance active au cours du temps sera la même et par conséquent l'efficacité inchangée (Manzo, 2018).

➤ **Distribution**

Répartition du médicament véhiculé par le sang dans les différents organes et tissus de l'organisme (Foissac, 2014).

➤ **Métabolisme**

Transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique (Foissac, 2014).

➤ **Élimination**

Élimination d'un PA par sortie de l'organisme par les voies naturelles. Elle se fait sous forme intacte ou métabolites au niveau rénal (urine) et hépatique (bile).

4.1.3. La pharmacodynamie

La pharmacodynamie (PD) s'intéresse à la réponse d'un système biologique à l'utilisation d'un médicament. Un médicament possède dans l'organisme une ou plusieurs cibles d'action, qui peuvent être plus ou moins bien identifiées sur le plan moléculaire. L'interaction du

médicament avec sa cible se traduit par un ou plusieurs effets qui peuvent être mesurables ou non (Djeffal, 2020).

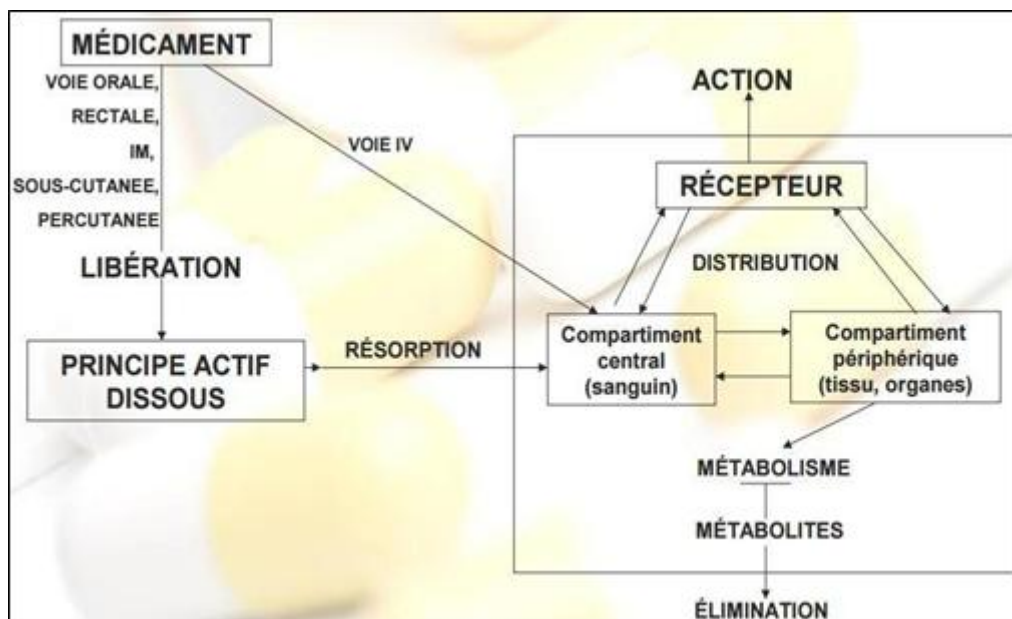


Figure 6: Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme (Fatmi, 2016).

4.2. Définition et principe de la dissolution

L'essai de dissolution est un test pharmaco-technique destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent.

Le principe de la dissolution est de déterminer le temps que met un comprimé, une gélule ou toute autre forme galénique pour passer de sa forme compactée à l'état en solution. Le passage en solution est apprécié par le dosage du principe actif dans des échantillons prélevés du milieu de dissolution à intervalles de temps différents (Beysac *et al.*, 2007).

4.3. Les formes pour lesquelles l'essai de dissolution est exigé

Bien que cet essai est initialement développé pour les formes pharmaceutiques orales solides à libération immédiate (IR), puis élargit aux formes orales solides à libération modifiée. Récemment l'essai de dissolution est appliqué à une variété spéciale de formes pharmaceutiques telles que les suspensions, les comprimés à dissolution orale, les comprimés à croquer, les gommes à mâcher, les timbres transdermiques, les formes semi-solide, les préparations topiques, les suppositoires, les implants les formes pharmaceutiques orales microparticulaires solides, et les liposomes (Shirzad *et al.*, 2007).

4.4. Formes de libération des médicaments

Les comprimés à libération modifiée sont des comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle (Ph. Eur., 2014).

4.4.1. La libération accélérée

La libération peut être accélérée en augmentant la vitesse de désagrégation. Elle permet une absorption sans délai du PA et est utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse (Dekyndt, 2015).

4.4.2. La libération prolongée

La libération prolongée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue, dans certains cas à vitesse constante. Le but étant d'obtenir des taux plasmatiques constants ou de réduire la fréquence d'administration pour les principes actifs de durée d'action brève dont on souhaite une action prolongée (Hôpitaux universitaires de Genève, 2019).

4.4.3. La libération différée ou retardée

Type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une libération différée de la (ou des) substance(s) active(s). La libération retardée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Les formes à libération retardée comprennent les préparations gastro-résistantes comme définies dans les monographies générales traitant de formes pharmaceutiques solides administrées par voie orale (Dieter et al., 2007).

4.4.4. La libération séquentielle

La libération du PA peut être séquentielle ou répétée. Ces formulations permettent de maintenir des concentrations plasmatiques à l'intérieur de la marge thérapeutique en libérant de manière séquentielle une quantité déterminée de PA (Dekyndt, 2015).

4.5. Intérêt de l'essai de dissolution

L'essai de dissolution est un outil essentiel :

- Dans la pré-formulation : connaître la solubilité du principe actif dans l'analyse de la recherche dans le processus de découverte de médicaments qui consiste à mesurer la stabilité du produit soumis à l'étude,
- Dans le développement : aide à l'optimisation de la formule et du processus de fabrication.
- Dans le contrôle de routine : il assure la qualité et les performances des produits pharmaceutiques (reproductibilité inter lot)
- Dans la détermination de la conformité des formes pharmaceutiques solides orales
- Dans l'étude d'équivalence in vitro : comparaison des profils de dissolution entre princeps et générique (Tamazirt, 2017).

4.6.Mécanisme de la dissolution

L'essai de dissolution détermine la quantité cumulée de médicament qui entre en solution en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives : la libération du soluté ou médicament de la matrice de formulation (désintégration), suivi de la dissolution du médicament (solubilisation des particules médicamenteuses) dans le milieu liquide, comme le montre la **figure(7)**.

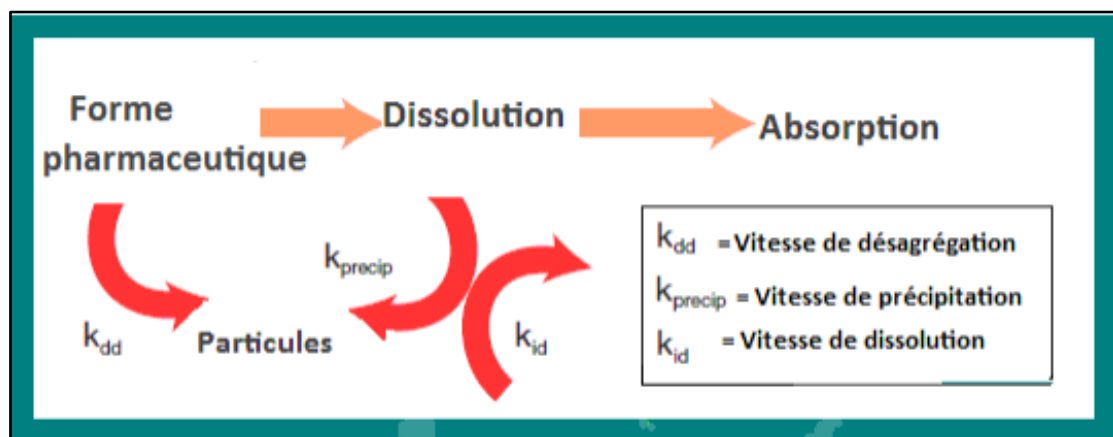


Figure 7: Processus de dissolution de principe actif.

Le taux global de dissolution dépend de l'étape la plus lente des deux étapes citées ci-dessus. La différence relative des taux doit être soigneusement prise en compte lors de la conception de la méthode de dissolution. Les propriétés de cohésion du médicament formulé jouent un rôle clé dans la première étape de la dissolution. Pour les formes posologiques solides, ces propriétés incluent la désintégration et l'érosion. Si la première étape de la dissolution est limitante, puis la vitesse de dissolution est considérée comme étant contrôlée par la désintégration l'évaluation minutieuse du taux de dissolution intrinsèque et de l'effet de

divers aspects de la formulation peuvent révéler la contribution relative du produit étape de désintégration à la dissolution globale du médicament (Brown et *al.*, 2004).

4.7. Facteurs influençant le test de dissolution

Les facteurs interférant dans une détermination de la vitesse de dissolution peuvent être classés en :

❖ Facteurs dépendant du médicament

- Les propriétés physico-chimiques du principe actif : solubilité, granulométrie, polymorphisme
- Les excipients : Liants, délitants, lubrifiants, tensioactifs, diluants
- La forme pharmaceutique : Nature de la forme galénique, procédé de fabrication, conditions de conservation, interactions principe actif/excipients.

❖ Facteurs dépendant de la méthode de dissolution

- L'appareillage : agitation, méthode de prélèvement, filtration, vibrations
- Les paramètres de dissolution : nature, pH et volume du milieu de dissolution, vitesse de rotation, temps de prélèvement température, gaz dissous(El Berbouchi, 2010).

4.8. Comparaison des profils de dissolution in vitro

Les études de bioéquivalence in vivo sont des essais qui évaluent l'équivalence entre une formulation d'essai et une formulation de référence, basés sur le taux et l'étendue de l'absorption du médicament chez l'homme sans réellement effectuer des essais cliniques pour garantir l'efficacité similaire et la sécurité. L'hypothèse fondamentale de la bioéquivalence implique que les formulations soient thérapeutiquement équivalentes. Après que le médicament est approuvé pour la commercialisation, il peut y avoir des changements dans la fabrication et dans les contrôles qualité de la production. Par conséquent la formulation d'essai fabriquée après les changements doit montrer une qualité et un rendement similaire à la formulation de référence. L'absorption du médicament dépend de son état de dissolution, et les essais de dissolution permettent l'évaluation in vitro de la vitesse et l'étendue de la libération du principe actif. Par conséquent, il est suggéré que, les essais de dissolution in vitro soient utilisés comme des substituts pour les études de bioéquivalence in vivo pour évaluer l'équivalence entre le générique et son princeps(Shein-Chung et Jen-Pei, 2008).

Pour prédire la probabilité de parvenir à un succès dans la corrélation in vitro in vivo (IVIVC), la FDA a développé un système de classification biopharmaceutique (BCS) qui se

base sur la solubilité du principe actif (haute ou basse), sa perméabilité intestinale (haute ou basse) ainsi que sa dissolution (Ridouan, 2010).

❖ Application

L'évaluation de la bioéquivalence in vitro est recommandée lorsqu'il y a :

- ✓ Un changement dans la formulation.
- ✓ Un changement du site de fabrication.
- ✓ Un changement dans le procédé de fabrication.
- ✓ Un changement dans les équipements de fabrication.
- ✓ Un changement d'échelle : échelle industrielle, lot pilote de 1/10 ou plus grand, 100000 unités.
- ✓ Différents dosage d'une même formulation : même composition qualitatives, même rapport PA/excipients et la pharmacocinétique est linéaire dans ce cas un seul profil de dissolution sera réalisé sur l'un des deux dosages.

4.9. Choix des paramètres de dissolution

4.9.1. Choix du milieu de dissolution

Le choix du milieu dépendra du but de l'essai. Pour examiner la qualité de lot à lot, il est basé sur les données de solubilité et la gamme de dose de la formulation galénique pour s'assurer que les "conditions sink" sont réunies. Le terme "condition sink" est défini comme étant un volume de milieu au moins trois fois plus important que celui nécessaire pour obtenir une solution saturée de la substance. Un milieu qui ne fournit pas les conditions sink peut être justifiable, s'il s'avère plus discriminant ou s'il fournit des données fiables qui ne peuvent être obtenues autrement qu'avec l'addition d'agents tensioactifs.

D'autre part, quand l'essai de dissolution est employé pour mettre en évidence les propriétés biopharmaceutiques de la forme galénique, il est plus important que l'essai proposé simule étroitement l'environnement de la région gastro-intestinale qu'il ne permette d'obtenir les conditions sink. Il pourrait être utile de mesurer le pH avant l'essai afin de vérifier si celui-ci change après la dissolution.

Le choix du milieu le plus approprié pour des essais de contrôle de qualité de routine est basé sur des critères connus, la rugosité, la stabilité de l'analyte dans le milieu d'essai, et la correspondance avec le comportement de produit in vivo. Des milieux aqueux sans agent

tensioactif sont préférables, mais un agent tensioactif peut être ajouté afin d'augmenter la probabilité d'établir le comportement in vivo (Brown et *al.*, 2004).

4.9.2. Choix du volume

Utiliser un volume de milieu de dissolution tel que la concentration maximale en fin d'essai ne dépasse pas 30% de la concentration à saturation (condition Sink). (500 à 1000 mL) (Djebbar, 2020).

4.9.3. Choix du pH

Le choix est en fonction des propriétés physico chimiques du PA (pka). Les milieux de dissolution s'étendent sur une gamme de pH de 1 à 7,5 (Djebbar, 2020).

4.9.4. Vitesse de rotation

- Elle simule la motilité intestinale.
- Elle doit être suffisante pour faciliter la diffusion du principe actif dans le milieu et assurer une bonne homogénéisation (représentativité du prélèvement).
- Elle peut avoir ou non une influence sur la libération à partir de la forme (Djebbar, 2020).
- Généralement panier à 100 RPM ou palette à 50 RPM (palette à 75 RPM peut être utilisé mais avec justification).

4.9.5. Temps de prélèvement t/nbr de points de prélèvement

Le temps de dissolution est défini lorsque 90% de la teneur en principe actif est libérée ou jusqu'à l'obtention d'une asymptote (libération constante).

Le nombre requis des points à prélever durant le profil de dissolution est au minimum 3 effectués à un intervalle de temps maximal de 15 minutes entre chaque prélèvement.

4.9.6. Méthode d'analyse

La spectrophotométrie UV-Visible ou l'HPLC sont les 2 méthodes généralement utilisées pour le dosage de la teneur en principe actif libéré.

4.9.7. Choix de l'appareil

Compte tenu de la diversité des formes pharmaceutiques orales solides et des propriétés physico-chimiques des principes actifs, il n'est pas possible de concevoir un appareil unique utilisable pour toutes les formes. Il existe un grand nombre d'appareils décrits dans la littérature dont certains sont dédiés à une seule et unique forme pharmaceutique (Beysac, 2007).

Du fait de la nécessité de disposer d'un contrôle qualité fiable et reproductible, les autorités d'enregistrement ont standardisé 4 d'appareils pour les pharmacopées (européenne, américaine et japonaise) pour les essais de dissolution des formes orales solides(El Berbouchi, 2010).

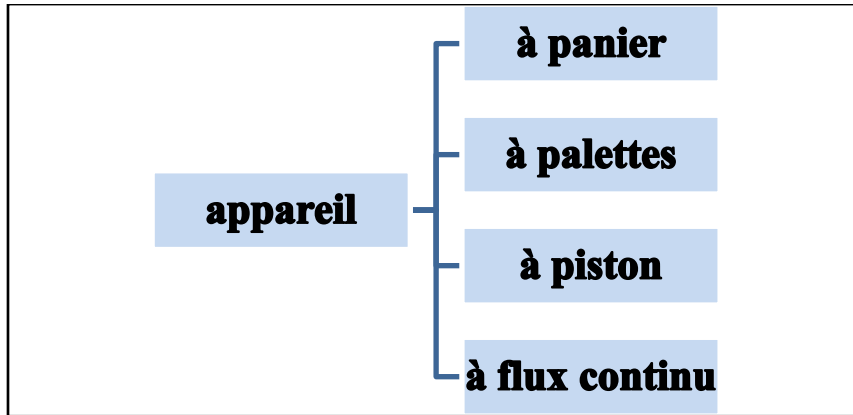


Figure 8: Les quatre types d'appareils de dissolution.

Nous allons détailler l'appareil à palettes utilisé dans notre étude.

- ✓ Le récipient contenant le milieu de dissolution est en verre borosilicaté. Il est cylindrique à fond hémisphérique.
- ✓ La palette de forme parfaitement définie se trouve dans l'axe du récipient à une distance déterminée du fond.
- ✓ L'appareil est thermostaté. Le bain de dissolution est généralement maintenu à $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ (Le Hir, 2009).

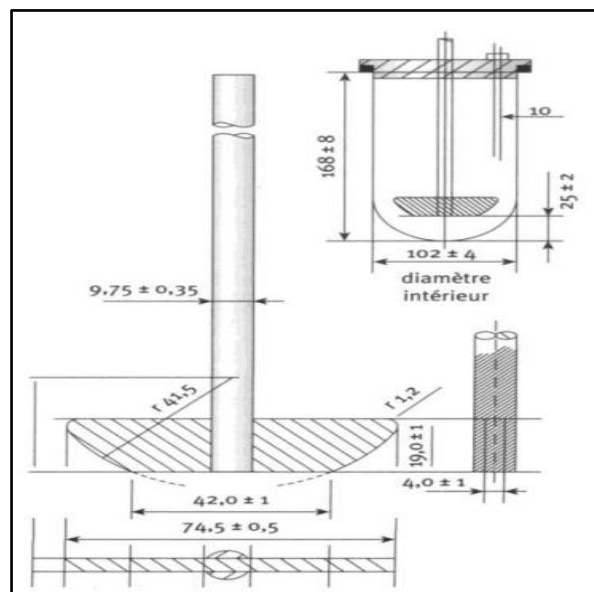


Figure 9: Appareil à palette (Ph. Eur., 2014).

5. Baclofène

➤ Classe pharmaco-thérapeutique : Relaxant musculaire

Les myorelaxants sont des médicaments qui permettent de détendre les muscles. Particulièrement utilisés dans le cas de maux de dos ou de courbatures, leur prise n'est pas sans danger (Haberfeld, 2021).

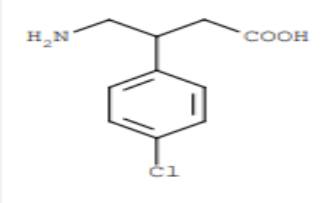
5.1. Composition du produit

Tableau 8: La composition qualitative et quantitative du produit princeps et son générique.

| | Baclon 10mg | Lioresal 10mg |
|----------------------------------|--|---|
| Principe actif | Baclofène 10mg | Baclofène 10mg |
| Excipients | amidon de blé, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, povidone, Aérosil. | silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline stéarate de magnésium, povidone K30, amidon de blé. |
| Excipient à effet notoire | amidon de blé. | amidon de blé. |

5.2. Propriétés physicochimiques du baclofène

Tableau 9: Propriétés physiques et chimiques du baclofène (Monographie de produit de pms-BACLOFEN, 2017).

| Nom propre | Baclofène |
|------------------------------|---|
| Nom chimiques | l'acide 4-amino-3-(p-chlorophényl) butyrique |
| Poids moléculaire | 213,66 g/mol |
| Formule moléculaire | $C_{10}H_{12}ClNO_2$ |
| Structure moléculaire |  |
| Description | une poudre cristalline blanc à blanc cassé, pratiquement sans odeur et avec un goût légèrement amer. |
| Le point de fusion | (192°C-193°C) le point de fusion du baclofène peut varier à cause de la formation d'un dérivé lactame avec la perte concomitante d'eau. |
| Solubilité | légèrement soluble dans l'eau et très peu soluble dans les solvants organiques. |
| pKa | Les valeurs de pKa dans l'eau ($5,0 \times 10^{-3}$ moles/l) à 20 °C sont les suivantes : pKa1 = 3,87 + 0,1 (groupe carboxyle) pKa2 = 9,62 + 0,1 (groupe amino). |

5.3.Mode d'action

Les mécanismes d'action précis du baclofène ne sont pas entièrement élucidés. Il inhibe à la fois les réflexes monosynaptiques et polysynaptiques au niveau médullaire, probablement par hyperpolarisation des terminaisons afférentes, bien qu'il puisse aussi produire une action aux sites supramédullaires ce qui contribuerait à son effet clinique. Même si le baclofène est une substance analogue au neurotransmetteur d'inhibition, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), il n'existe pas de preuves concluantes qu'une action sur les systèmes GABA contribuerait à son effet clinique. Les concentrations de pointe de baclofène sont atteintes en moins de deux heures et sa demi-vie plasmatique est de 2 à 4 heures(Monographie de produit de pms-BACLOFEN, 2017).

5.4.Pharmacocinétique

5.4.1. Absorption

Le baclofène est rapidement et complètement absorbé dans le tractus digestif.

Lors d'administration orale de doses uniques de 10, 20 et 30 mg de baclofène, on a enregistré, 30 min à 1 h 30 plus tard, des concentrations plasmatiques maximales qui s'élevaient en moyenne à environ 180, 340 et 650 nanogrammes/mL respectivement. Les aires sous les courbes de concentration plasmatique augmentent proportionnellement à la dose administrée(Ansm, 2013).

5.4.2. Distribution

Le volume de distribution du baclofène est de 0,7 L/kg.

Le taux de liaison aux protéines sériques est approximativement de 30 % et reste constant dans l'intervalle de concentrations allant de 10 nanogrammes/mL à 300 nanogrammes/mL.

Dans le liquide céphalo-rachidien, la substance active atteint des concentrations environ 8,5 fois plus faibles que dans le plasma.

Traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

La demi-vie plasmatique du Baclofène est en moyenne de 3 à 4 heures(Ansm 2013).

5.4.3. Métabolisme

Le Baclofène est métabolisé en faible proportion, son métabolite principal l'acide b-(p-chlorophényl)-4-hydroxybutyrique, est pharmacologiquement inactif (désamination)(Ansm, 2013).

5.4.4. Elimination-excrétion

Le temps de demi-vie d'élimination plasmatique se situe en moyenne entre 3 et 4 h.

Le Baclofène est éliminé principalement sous forme inchangée.

En 72h, 75% de la dose est excrété par voie rénale dont 5% environ sous forme de métabolites.

Le reste de la dose est éliminé dans les selles(Ansm, 2013).

CHAPITRE II

MATÉRIEL ET

MÉTHODES

1. Lieu de stage



Neomedic, un laboratoire Algérien sis à Constantine, a

débuté ses activités en 2007. Il a été fondé en 2007 par Mr. ATOUI Djamel.

Sur une superficie de 13 500 m² ont été construits des entrepôts, des laboratoires de contrôle, de la gestion, des services de marketing et des sites de production de forme sèche : comprimés, gélules et crèmes qui sont conçus selon les normes pharmaceutiques mondiales.

La société est muni d'une équipe multidisciplinaire de 350 employés, qui mettent au quotidien leurs savoir-faire et compétences afin d'élargir et de diversifier sa gamme de produits médicamenteux conformément aux normes et aux standards internationaux. Elle présente depuis 2017 deux sections parallèles : le secteur pharmaceutique et le secteur diagnostic. Au fil du temps, Neomedic a acquis un savoir-faire dans le développement, la fabrication et les procédures d'enregistrement des médicaments pharmaceutiques en Algérie.

Neomedic produit des médicaments sous forme sèche : comprimés et gélules, forme semi solide : crème, et forme liquide : sprays nasaux. Ces produits sont regroupés en plusieurs classes, entre autres : les myorelaxants.



Figure 10 : L'industrie pharmaceutique Neomedic implantée dans la zone industrielle Le Palma Constantine.

2. Etude de stabilité

L'objectif du travail est l'étude de stabilité physicochimique du produit fini dans les conditions réelles.

2.1. Contrôle physico-chimique de produit fini (Baclon 10mg)

2.1.1. Caractères macroscopiques et organoleptiques

Sur un fond blanc ; placer 20 comprimés et décrire leur forme et leur couleur.

✓ **Critère d'acceptation**

Comprimé rond, plat, chanfreiné, de couleur blanche à blanc jaunâtre, portant un trait de sécabilité sur une face.

2.1.2. Identification

a) **Par HPLC**

Comparer les chromatogrammes des solutions test et standard obtenues dans le dosage.

✓ **Critère d'acceptation**

Le temps de rétention de Baclofène dans le chromatogramme de la solution essai doit correspondre à celui de la solution standard.

b) **Par CCM**

❖ **Préparation de la phase mobile**

Un mélange de (20, 20,80) V, d'(acide acétique glacial R, eau purifié, 1-butanol).

❖ **Préparation de la solution standard**

0.1% (m/v) de Baclofène SR dans un mélange de (4 ,1) V d'(éthanol absolu, acide acétique glacial R).

❖ **Préparation de la solution test**

Dans un bécher, ajouter à une quantité du broyat de 20 comprimés équivalente à 20mg de Baclofène (soit 280g du broyat) 20ml de mélange (4 :1) V d'(éthanol absolu, acide acétique glacial R) agiter pendant 30 minutes, puis filtrer sur un papier filtre qualitatif.

❖ **Préparation de l'acide acétique glacial 2M**

Diluer 11.4ml d'acide acétique glacial R dans 100ml d'eau purifiée.

❖ Préparation de la solution de ninhydrine

Solution de 0.2%(m/v) de ninhydrine dans un mélange de 5 volumes d'acide acétique dilué (2M) et 95 volumes de 1-butanol.

Procédure :

- Activer la plaque à 120°C pendant 20 minutes.
- Déposer séparément sur la plaque à l'aide d'une microseringue 5µl de chacune des solutions test et standard.
- Après élution de la phase mobile sur $\frac{3}{4}$ de la plaque, sécher cette dernière à l'air libre.
- Pulvériser la plaque avec la solution de ninhydrine et chauffer à 100°C pendant 10min.
- Examiner la plaque visuellement.

✓ Critère d'acceptation

Le principal spot obtenu avec la solution test doit correspondre à celui obtenu avec la solution standard.

2.1.3. Poids moyen

Peser individuellement 20 comprimés et calculer leur poids moyen.

✓ Critère d'acceptation

Il doit être dans l'intervalle $140\text{mg} \pm 10\%$ soit $[126\text{mg}-154\text{mg}]$.

2.1.4. Uniformité de masse

Peser individuellement 20 comprimés et contrôler leur poids unitaire.

✓ Critère d'acceptation

Deux comprimés au maximum peuvent s'écarter de l'intervalle $\text{PM Cal} \pm 7.5\%$ et aucun comprimé ne peut s'écarter de l'intervalle $\text{PM Cal} \pm 15\%$.

2.1.5. Test de sécabilité

Prendre 30 comprimé au hasard, et briser les à la main tout au long du trait de sécabilité.

Prendre une partie de chaque comprimé à tester et rejeter l'autre partie, peser chacune des 30 parties individuellement et calculer la masse moyenne.

✓ Critère d'acceptation

Les comprimés conformes à l'essai si pas plus de 1 masse individuelle est en dehors des limites de 85% à 115% de la masse moyenne ($\text{PM} \pm 15\%$).

Les comprimés ne parviennent pas à satisfaire à l'essai si plus d'une masse individuelle est en dehors de ces limites, ou si une masse individuelle est en dehors des limites de 75% à 125% de la masse moyenne ($PM \pm 25\%$).

2.1.6. Uniformité de teneur

❖ Condition chromatographiques

Tableau 10 : Conditions chromatographique pour le test de l'uniformité de teneur.

| | |
|----------------------------|--------------------------------|
| Colonne | C18 (250mm*4.6mm), 10 μ m. |
| Débit | 2.0 ml/min. |
| Longueur d'onde | 265nm. |
| Température du four | 25°C. |
| Volume d'injection | 20 μ l. |

❖ Préparation de la phase mobile

Préparer une solution filtrée et dégazée de 1.882g de l'hexanosulfate de sodium dans 1000ml du mélange de (100 volumes de méthanol pour HPLC, 100 volumes d'eau purifiée et un volume d'acide acétique glacial R).

❖ Préparation de la solution standard

Dans une fiole de 100ml, dissoudre 20mg de Baclofène SR avec une quantité de mélange de (100 volumes de méthanol pour HPLC, 100 volumes d'eau purifiée et un volume d'acide acétique glacial R). À l'ultrason pendant 5 minutes, laisser refroidir puis compléter au volume avec le même diluant et agiter, puis filtrer sur un filtre seringue en nylon à 0.45 μ m.

❖ Préparation de la solution essai

Prélever au hasard 10 comprimés et les doser individuellement.

Dans une fiole de 50ml, transférer un comprimé puis ajouter 25ml d'un mélange de (100 volumes d'eau purifiée et un volume d'acide acétique glacial R), agiter à l'ultrason pendant 15 minutes jusqu'à désintégration totale du comprimé.

Laisser refroidir puis compléter au volume avec le méthanol, agiter et filtrer sur un filtre seringue en nylon à 0.45 μ m.

❖ Séquence d'injection

Injecter séparément : une fois le blanc, 5 fois la solution standard et une fois de chaque solution essais.

❖ **Conformité de système**

La déviation relative standard de cinq injections de la solution standard doit être inférieure ou égale à 2%.

❖ **Calcul**

La teneur de Baclofène est donnée par la formule suivante :

$$teneur(\%) = \frac{aire\ essai}{aire\ std} \times \frac{Cstd}{Cs\ essai} \times \frac{P}{10}$$

Aire essai : aire de la solution essai.

Aire std : aire de la solution standard.

Cstd : concentration de la solution standard.

Cessai : concentration de la solution essai.

P% : pureté de Baclofène standard (avec soustraction de la perte à la dessiccation).

- **Calcul de la valeur d'acceptation AV :**

$$AV = |M - \bar{X}| + Ks$$

Si $98.5 \leq \bar{X} \leq 101.5\%$ ----- $\rightarrow M = \bar{X}$

Si $\bar{X} < 98.5\%$ ----- $\rightarrow M = 98.5\%$

Si $\bar{X} > 101.5\%$ ----- $\rightarrow M = 101.5$

\bar{X} : La moyenne des teneurs individuelles.

K : facteur d'acceptabilité.

M : valeur de référence.

s : écart type.

Si $n=10 \rightarrow K=2.4$

Si $n=30 \rightarrow K=2.0$

M : valeur de référence.

Le produit sera conforme si $AV \leq 15\%$.

Si $AV > 15\%$, il faut refaire le dosage sur 20 autres comprimés.

Le produit sera conforme si $AV \leq 15\%$ et aucune teneur individuelle ne dépasse cet intervalle $[0.75 - 1.25]M$.

2.1.7. Dissolution

❖ Conditions chromatographique

Tableau 11 : Conditions chromatographique pour le test de dissolution.

| | |
|----------------------------|--------------------------|
| Colonne | C18 (250mm*4.6mm), 10µm. |
| Débit | 2.0 ml/min. |
| Longueur d'onde | 265nm. |
| Température du four | 25°C. |
| Volume d'injection | 20 µl. |

❖ Condition de dissolution

Tableau 12 : Les conditions opératoires de la dissolution.

| | |
|-----------------------------------|------------|
| Milieu de dissolution | HCl à 0.1N |
| Volume de dissolution | 900 ml |
| Vitesse de dissolution | 50 RPM |
| Température de dissolution | 37±0.5°C |
| Temps de dissolution | 45 minutes |
| Appareil | Palettes |



Figure 11: Appareil de dissolution in vitro (pharma test PTWS)

❖ Préparation de la phase mobile

La même préparation que celle décrite précédemment dans le test d'uniformité de teneur.

❖ **Préparation de la solution standard**

Dans une fiole de 100ml, dissoudre 10mg de Baclofène SR dans un volume de la phase mobile à l'ultrason pendant 10 minutes, puis refroidir et compléter au volume avec le même diluant et agiter. Diluer 1ml de cette solution dans une fiole de 10ml et compléter au volume avec la phase mobile. Filtrer sur un filtre seringue en nylon à 0.45µm.

❖ **Préparation de la solution essai**

Placer un comprimé par récipient du dissolutest**figure (11)**, lorsque les conditions de dissolution seront atteintes. Après 45 minutes, prélever 20ml de chaque récipient et les filtrer sur un filtre seringue en nylon de porosité 0.45µm. Jeter les premiers 10ml.

❖ **Séquence d'injection**

Injecter séparément : une fois le blanc, 5 fois la solution standard et une fois de chaque solution essais.

❖ **Conformité de système**

La déviation relative standard de 5 injections de la solution standard doit être inférieure ou égale à 2%.

❖ **Calcul**

La quantité de Baclofène dissoute est donnée par la formule suivante :

$$teneur(\%) = \frac{aire\ essai}{aire\ std} \times Cstd \times 900 \times \frac{P}{10}$$

Aire essai : aire de la solution essai.

Aire std : aire de la solution standard.

Cstd : concentration de la solution standard.

P% : pureté de Baclofène standard (avec soustraction de la perte à la dessiccation).

✓ **Critère d'acceptation**

La quantité de Baclofène dissoute doit être $\geq 75\%$ après 45 minutes.

Continuer le test selon les niveaux qui suivent (S2 ou S3), si le résultat obtenu du niveau actuel ne répond pas aux normes.

Tableau 13 : Les critères d'acceptation de chaque niveau du test de dissolution.

| Niveau | Nombre d'unité à testés | Critère d'acceptation |
|--------|-------------------------|---|
| S1 | 6 | Aucune unité n'est inférieure à Q+5%. |
| S2 | 6 | La moyenne de 12 unités (S1+S2) est supérieure ou égale à Q, et aucune unité n'est inférieure à Q-15%. |
| S3 | 12 | La moyenne de 24 unités (S1+S2+S3) est supérieure ou égale à Q, pas plus de 2 unités qui peuvent être inférieure à Q-15%, et aucune n'est inférieure à Q-25%. |

2.1.8. Impureté A(Lactame)

❖ Condition chromatographiques

Tableau 14 : Conditions chromatographique pour l'identification de l'impureté.

| | |
|----------------------------|--------------------------|
| Colonne | C18 (250mm*4.6mm), 10µm. |
| Débit | 2.0 ml/min. |
| Longueur d'onde | 266nm. |
| Température du four | 25°C. |
| Volume d'injection | 20 µl. |

❖ Préparation de la phase mobile

Préparer une solution filtrée et dégazée de 1.882g de l'hexanosulfate de sodium dans 1000ml du mélange de (440 volumes de méthanol pour HPLC, 560 volumes d'eau purifiée et 5 volumes d'acide acétique glacial R).

❖ Préparation de la solution essai

Dans une fiole de 50ml, dissoudre une quantité du broyat de 20 comprimés, équivalente à 100mg de Baclofène avec une quantité de la phase mobile à l'ultrason pendant 30 minutes avec une agitation manuelle occasionnelle, laisser refroidir et compléter au volume avec la phase mobile, filtrer la solution sur un filtre en fibre de verre : glass-fiber filtre.

❖ Préparation de la solution du baclofène impureté A (Lactame)

Dans une fiole de 10ml, dissoudre 4mg de Baclofène impureté A (lactame) avec une quantité de la phase mobile puis compléter au volume avec le même diluant.

Diluer 1ml de la solution obtenu dans une fiole de 10ml avec le même diluant.

❖ Préparation de la solution pour conformité de système

Contient 0.2% (m/v) Baclofène SR et 0.004% (m/v) de Baclofène impureté A (Baclofène lactame) dans la phase mobile.

❖ Séquence d'injection

Injecter séparément : une fois le blanc, une fois la solution conformité de système, trois fois la solution du Baclofène impureté A et deux fois la solution essai.

❖ Conformité de système

La résolution entre le pic du Baclofène et le pic de l'impureté A (lactame) dans le chromatogramme obtenu avec la solution pour conformité de système est égale ou supérieure à 2.

✓ Critère d'acceptation

L'aire de n'importe quel pic correspondant à l'impureté A (lactame) dans le chromatogramme obtenu avec la solution essai ne doit pas être plus grande que l'aire du pic dans le chromatogramme obtenu avec la solution du Baclofène l'impureté A (2%).

2.1.9. Dosage

❖ Conditions chromatographiques

Tableau 15 : Conditions chromatographique pour le dosage du principe actif.

| | |
|----------------------------|--------------------------|
| Colonne | C18 (250mm*4.6mm), 10µm. |
| Débit | 2.0 ml/min. |
| Longueur d'onde | 265nm. |
| Température du four | 25°C. |
| Volume d'injection | 20 µl. |

❖ Préparation de la phase mobile

La même préparation que celle décrite précédemment dans le test d'uniformité de teneur.

❖ Préparation de la solution standard

Dans une fiole de 10ml, dissoudre 20mg de Baclofène RS avec une quantité d'un mélange (100 volumes de méthanol pour HPLC, 100 volumes d'eau purifiée et un volume d'acideacétique glacial) agiter à l'ultrason, laisser refroidir puis compléter au volume avec le même diluant et agiter puis filtrer sur un filtre seringue en nylon à 0.45µm.

❖ Préparation de la solution essai

Transférer 10 comprimés (une quantité équivalente à 100mg de Baclofène) dans une fiole de 50ml, ajouter 25ml de mélange (100 volumes d'eau purifiée et un volume d'acide acétique glacial), agiter à l'ultrason pendant 15 minutes jusqu'à désintégration totale des comprimés. Laisser refroidir puis compléter au volume avec le méthanol, agiter et filtrer sur un filtre seringue en nylon à 0.45µm.

❖ Séquence d'injection

Injecter séparément : une fois le blanc, 5 fois la solution standard et 3 fois de chaque solution essais.

❖ Conformité de système

La déviation relative standard de 5 injections de la solution standard doit être inférieure ou égale à 2.

❖ Calcul

La teneur de Baclofène est donnée par la formule suivante :

$$\text{teneur}(mg/\text{comprimé}) = \frac{\text{aire essai}}{\text{aire std}} \times \frac{C_{std}}{C_{s \text{ essai}}} \times PM \times \frac{P}{10}$$

Aire essai : aire de la solution essai.

Aire std : aire de la solution standard.

Cstd : concentration de la solution standard.

Cessai : concentration de la solution essai.

PM : poids moyen de 20 comprimés.

P% : pureté de BaclofèneRS (avec soustraction de la perte à la dessiccation).

✓ Critère d'acceptation

La teneur doit être dans l'intervalle de 10mg ±10% entre [9 – 11]mg.

3. Evaluation du profil de dissolution

L'objectif de l'étude est de comparer la cinétique de dissolution d'un produit générique et un autre produit de référence. L'étude s'est portée sur 12 comprimés de chaque produit dans 3 milieux de dissolution : tampon pH 1.2, tampon pH 4.5 et tampon pH 6.8.

Produits comparés :

- **BACLON 10mg comprimé.**
- **LIORESAL 10mg comprimé.**

Les conditions opératoires ainsi que les conditions chromatographiques sont les mêmes que celles pour le test de dissolution.

3.1.Préparation des tampons

Les solutions tampon ont été préparées selon USP 34-NF29.

❖ Tampon HCl pH 1.2

Diluer 8.26ml d'une solution d'acide chlorhydrique 12.10M (37.1%) dans 1000ml d'eau purifiée.

❖ Tampon Acétate pH 4.5

Mélanger 2.99g d'acétate de sodium et 14ml de solution d'acide acétique 2N, puis compléter à 1000ml avec l'eau purifiée.

La préparation préalable des solutions intermédiaires entrant dans la composition du tampon :

- **Acide acétique 2M**

Diluer 11.4ml d'acide acétique glacial dans 100ml d'eau purifiée.

❖ Tampon Phosphate pH 6.8

Mélanger 50ml d'une solution de phosphate de potassium monobasique(0.2M) avec 22.4ml d'une solution d'hydroxyde de sodium (0.2M), puis compléter à 200ml avec l'eau purifiée.

La préparation préalable des solutions intermédiaires entrant dans la composition du tampon :

- **Phosphate de potassium monobasique 0.2M**

Dissoudre 27.22g de phosphate de potassium monobasique dans 1000ml d'eau purifiée.

- **Hydroxyde de sodium 0.2M** :dissoudre8.03g d'hydroxyde de sodium dans 1000ml d'eau purifiée.

❖ Préparation de la solution standard

Préparée de la même façon décrite dans le test de dissolution.

❖ Préparation des solutions essais

- Introduire le volume indiqué du milieu de dissolution dans le récipient du dissolutest (900ml) et l'équilibrer à une température de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.
- Placer un comprimé dans chaque des 12 récipients de dissolution.

- Au temps de 15min, 30min et 45min, de la durée d'essai, prélever un volume de 20ml de chaque récipient. Remplacer le volume prélevé par un autre préchauffé.
- Filtrer sur un filtre seringue en nylon de porosité 0.45µm dans des vials puis procéder au dosage du PA par HPLC.

3.2.Comparaison

Les profils de dissolution sont considérés similaires lorsque :

- Les 2 produits ; générique et référence ; présentent une dissolution avec un taux supérieur ou égale à 85% après 15 minutes, dans ce cas, le facteur de similarité f_2 ne doit pas être calculé.
- Les 2 produits ; générique et référence ; ne présentent pas une dissolution avec un taux supérieur ou égale à 85% après 15 minutes, dans ce cas, le facteur de similarité f_2 doit être calculé selon la formule suivante :

$$f_2 = 50 \times \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=0}^n (Rt - Tt)^2}}$$

n : nombre de prélèvement.

Rt et Tt : moyennes de pourcentages dissous de produit référence (R) et générique (T) à chaque intervalle de temps.

- $f_2 >$ à 50 (entre 50 et 100).
- Le RSD du premier intervalle de temps (exemple 15 minutes) ne doit pas dépasser 20% et 10% pour les autres intervalles de temps.
- Une seule valeur est considérée après la dissolution de plus de 85% ou obtention d'une asymptote.
- Au moins trois points de prélèvements sont utilisés pour le calcul du f_2 .

CHAPITRE III

RÉSULTATS ET

DISCUSSION

1. Etude de stabilité

1.1. Contrôle physico-chimique de produit fini

1.1.1. Caractère macroscopique et organoleptique

Le tableau ci-dessous présente les résultats du caractère macroscopique du Baclon.

Tableau 16: Aspects des comprimés Baclon 10mg.

| Test | Observation | Norme | Conformité |
|--------|--|--|------------|
| Aspect | Comprimé rond, plat, chanfreiné, de couleur blanche à blanc jaunâtre, portant un trait de sécabilité sur une face. | Comprimé rond, plat, chanfreiné, de couleur blanche à blanc jaunâtre, portant un trait de sécabilité sur une face. | Conforme |

1.1.2. Identification et dosage du PA dans le produit fini par HPLC

Après avoir effectué le dosage du principe actif dans le produit fini par HPLC, les chromatogrammes obtenus sont comme suit :

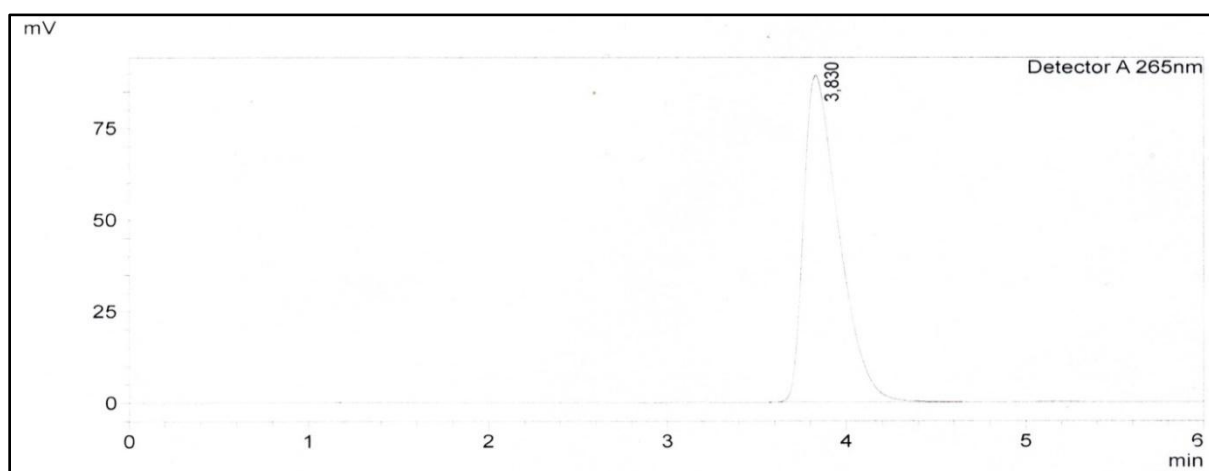


Figure 12: Chromatogramme de la solution standard.

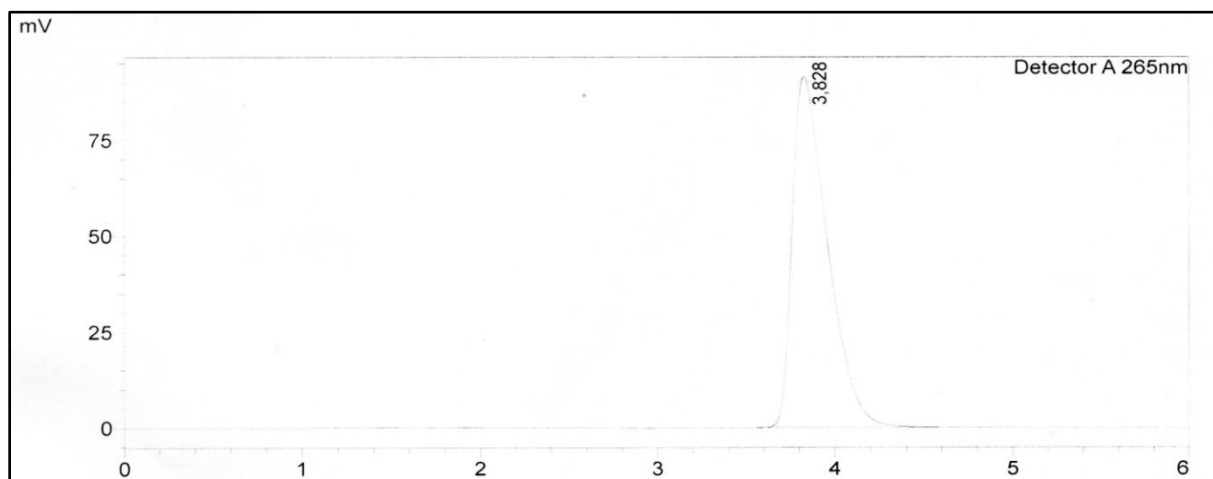


Figure 13: Chromatogramme de la solution essai 1.

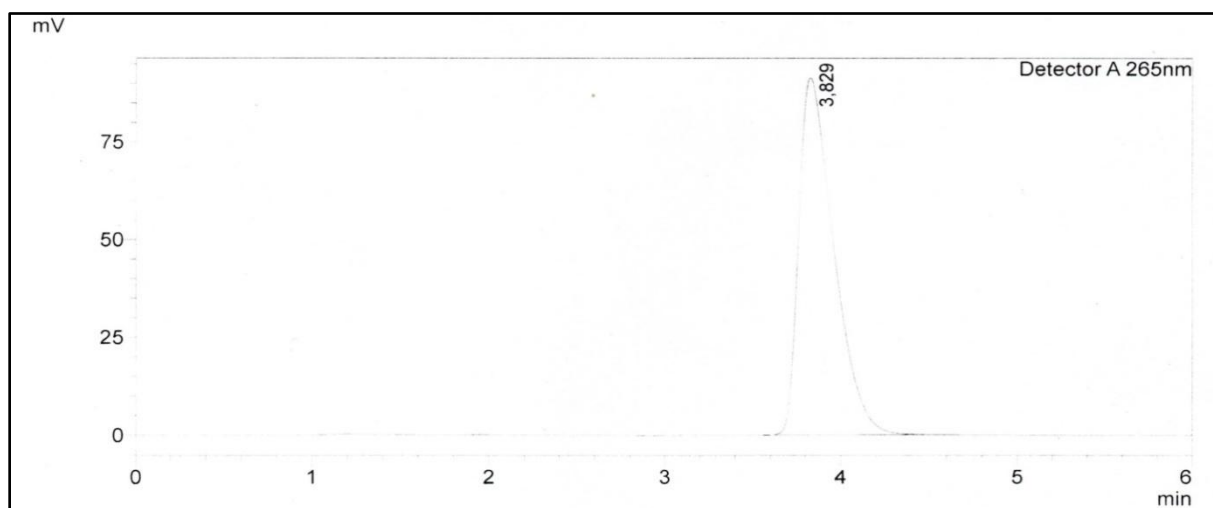


Figure 14: Chromatogramme de la solution essai 2.

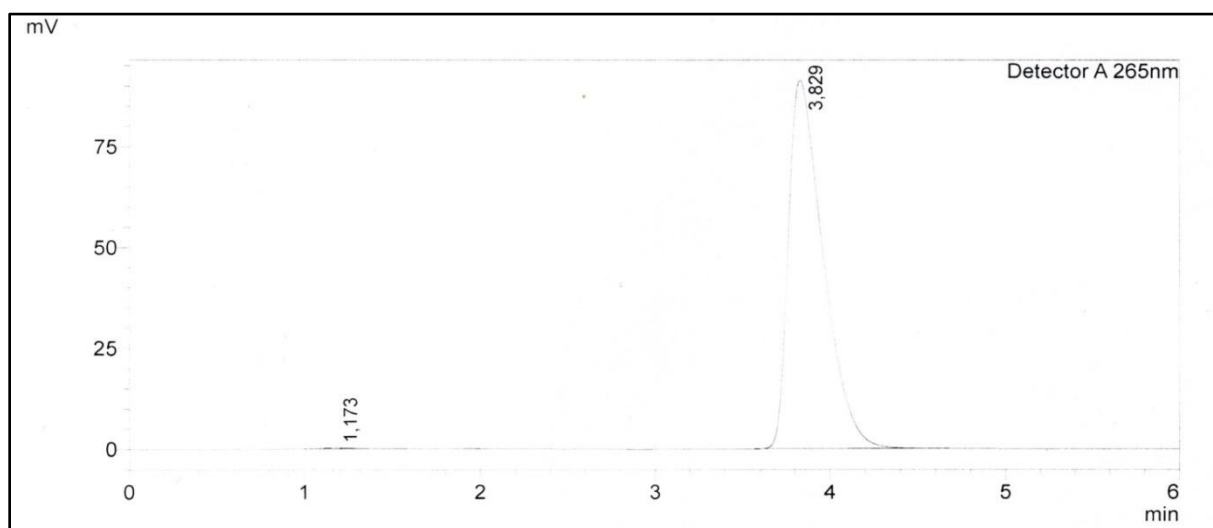


Figure 15: Chromatogramme de la solution essai 3.

Tableau 17: Les temps de rétention du standard et les trois essais pour l'identification du Baclofène.

| Désignation | Temps de rétention (min) |
|-------------|--------------------------|
| Standard | 3.830 |
| Essai1 | 3.828 |
| Essai2 | 3.829 |
| Essai3 | 3.829 |

Les chromatogrammes des solutions essai **Figures(13) (14) (15)** ont été comparés avec le chromatogramme du 1^{er} standard **Figure (12)**. D'après les résultats du **tableau (17)**; Le temps de rétention des essais est respectivement 3.828, 3.829 et 3.829min, ces résultats sont proches du temps de rétention du 1^{er} standard qui est 3.830min. On conclut que les résultats obtenus confirment l'identité du principe actif dans les comprimés.

Le dosage est réalisé en utilisant l'HPLC, les résultats obtenus figurent dans le **tableau (12)** :

Tableau 18: Les teneurs des essais pour le dosage du Baclofène dans le produit fini.

| Désignation | Aire | Aire moyenne | Teneur (%) | Teneur (mg) | Norme (mg) | conformité |
|-------------|---------|--------------|------------|-------------|------------|------------|
| Essai | 1255074 | 1255031 | 103.5381 | 10.35381 | [9-11] | Conforme |
| | 1254987 | | | | | |
| | 1255616 | | | | | |
| Standard | 1216116 | 1215221 | | | | |
| | 1215670 | | | | | |
| | 1214760 | | | | | |
| | 1214472 | | | | | |
| | 1215087 | | | | | |

D'après le **tableau (18)**, la teneur moyenne en principe actif est de 103.5381% qui correspond à 10.35381mg. Cette valeur est comprise dans l'intervalle de la norme donc la teneur en Baclofène demeure conforme.

1.1.3. Identification par CCM



Figure 16 : CCM de la solution standard (Std) et la solution d’essai (BAC018).

D’après les résultats de la **figure (16)**; le spot obtenu avec la solution essai (BAC018) est semblable quant à sa position et sa dimension au spot obtenu avec la solution standard (Std).

1.1.4. Uniformité de masse et poids moyen

La masse de 20 comprimés pesés séparément est présentée dans le **tableau (13)**.

Tableau 19:Uniformité de masse des comprimés Baclon 10mg.

| comprimé | Poids (mg) | Poids moyen(m g) | Norme poids moyen | Conformité poids moyen | Norme Poids | Conformité poids |
|----------|------------|------------------|---------------------|------------------------|--|------------------|
| 1 | 142.3 | 142.25 | PM±10% [126-154] | Conforme | PM±75% [134.75-152.29] PM±15% [120.91-163.58] | Conforme |
| 2 | 142.8 | | | | | |
| 3 | 142.3 | | | | | |
| 4 | 142.8 | | | | | |
| 5 | 141.8 | | | | | |
| 6 | 142.3 | | | | | |
| 7 | 141.9 | | | | | |
| 8 | 142.7 | | | | | |
| 9 | 142.2 | | | | | |
| 10 | 142.0 | | | | | |
| 11 | 142.4 | | | | | |
| 12 | 141.6 | | | | | |
| 13 | 140.6 | | | | | |
| 14 | 142.8 | | | | | |
| 15 | 141.7 | | | | | |
| 16 | 142.0 | | | | | |
| 17 | 142.7 | | | | | |
| 18 | 144.4 | | | | | |
| 19 | 142.4 | | | | | |
| 20 | 142.1 | | | | | |

D'après les résultats ; les masses individuelles et le poids moyen sont inclus dans les intervalles de la norme de ce fait l'homogénéité des comprimés et la conformité des résultats.

1.1.5. Test de sécabilité

Après la pesée d'une partie de chacun des 30 comprimés individuellement on a obtenu les résultats présentés dans le **tableau (20)** :

Tableau 20: Pesée des fractions des comprimés de Baclon 10mg.

| Comprimé | Poids (mg) | Poids moyen (mg) | Norme poids moyen | Conformité |
|----------|------------|------------------|--|------------|
| 1 | 68.0 | 71.62 | PM±15% [60.87-82.3] PM±25% [53-89.52] | Conforme |
| 2 | 72.7 | | | |
| 3 | 67.0 | | | |
| 4 | 82.6 | | | |
| 5 | 78.1 | | | |
| 6 | 71.2 | | | |
| 7 | 63.3 | | | |
| 8 | 73.2 | | | |
| 9 | 70.3 | | | |
| 10 | 73.5 | | | |
| 11 | 75.2 | | | |
| 12 | 68.6 | | | |
| 13 | 70.8 | | | |
| 14 | 61.9 | | | |
| 15 | 71.2 | | | |
| 16 | 80.4 | | | |
| 17 | 66.1 | | | |
| 18 | 69.8 | | | |
| 19 | 80.0 | | | |
| 20 | 63.5 | | | |
| 21 | 71.2 | | | |
| 22 | 66.3 | | | |
| 23 | 77.3 | | | |
| 24 | 70.0 | | | |
| 25 | 66.5 | | | |
| 26 | 76.0 | | | |
| 27 | 70.3 | | | |
| 28 | 76.9 | | | |
| 29 | 75.1 | | | |
| 30 | 71.8 | | | |

Les résultats démontrent qu'aucune fraction pesée ne s'écarte des intervalles exigés par la Pharmacopée Européenne. Les fractions contrôlées ont presque une même masse et donc une même teneur en principe actif, donc les résultats satisfont au test de sécabilité.

1.1.6. Uniformité de teneur

Les chromatogrammes obtenus après dosage du principe actif dans le produit fini par HPLC sont représentés ci-dessous:

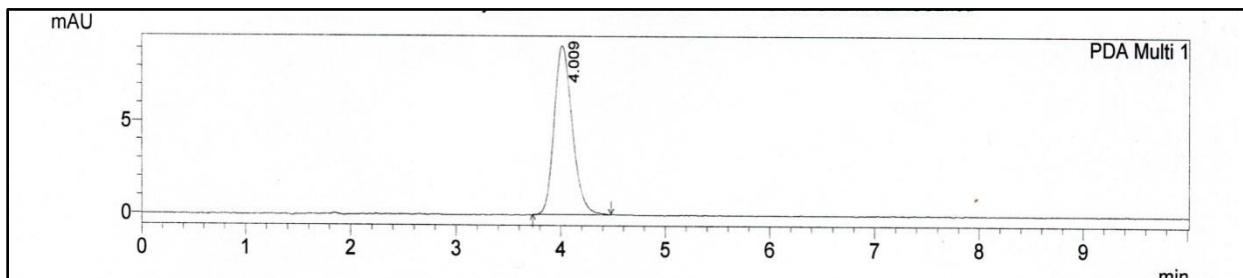


Figure 17: Chromatogramme de la solution std1.

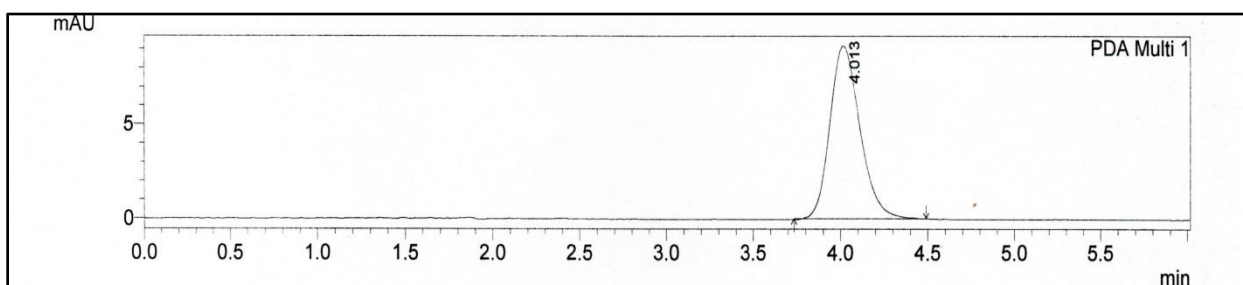


Figure 18: Chromatogramme de la solution std2.

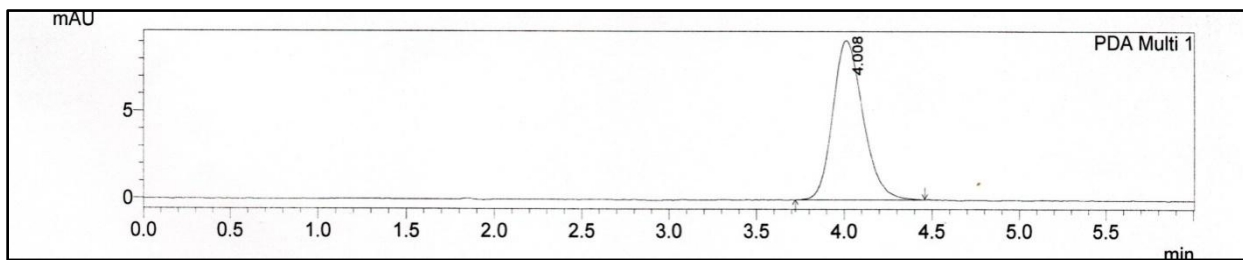


Figure 19: Chromatogramme de la solution std3.

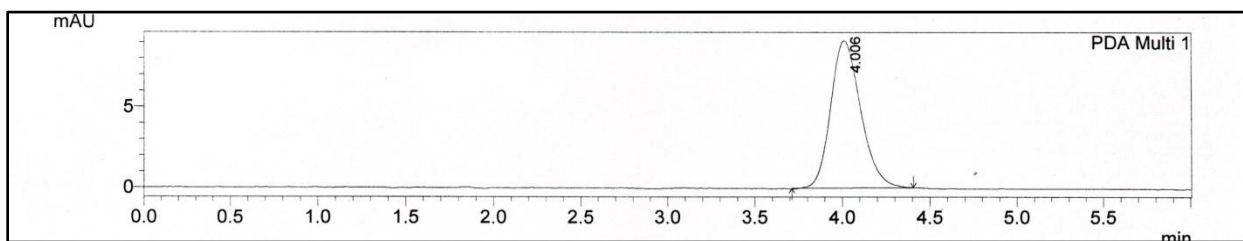


Figure 20: Chromatogramme de la solution std4.

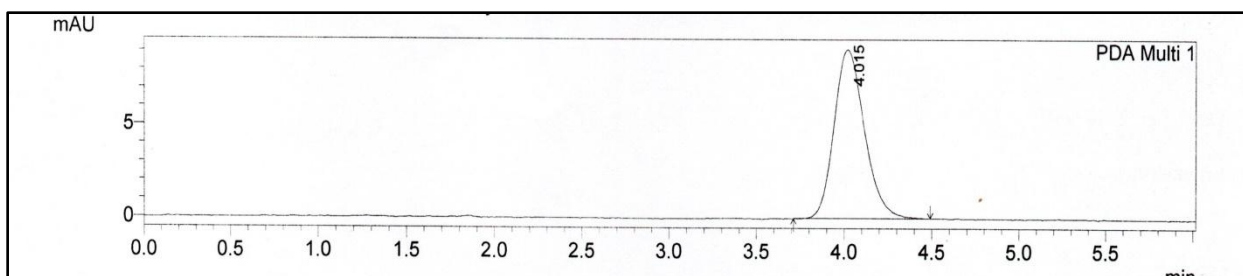


Figure 21: Chromatogramme de la solution std2.

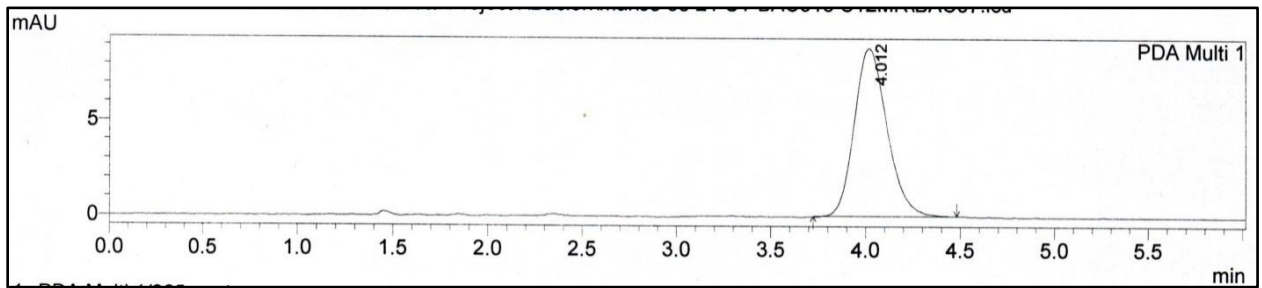


Figure 22: Chromatogramme de la solution essai 1.

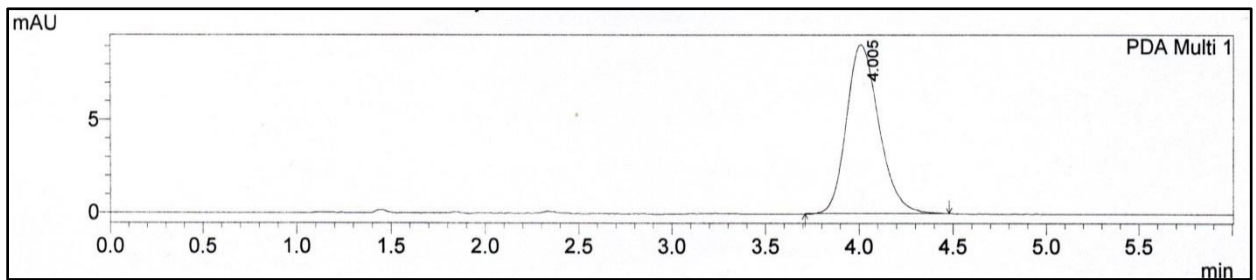


Figure 23: Chromatogramme de la solution essai 2.

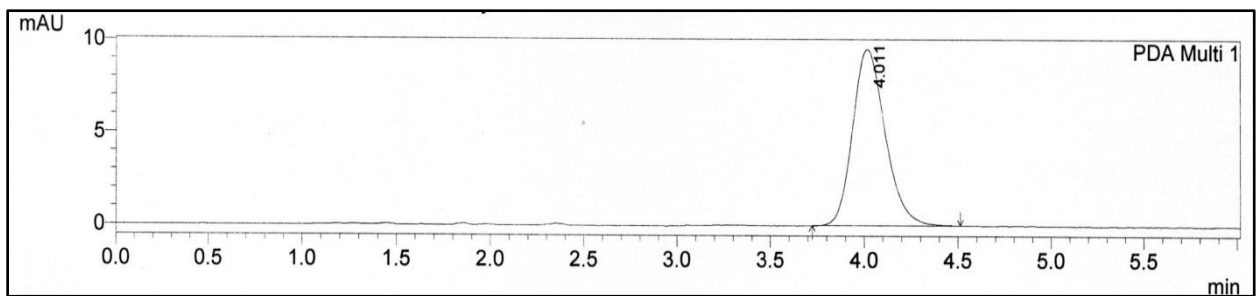


Figure 24: Chromatogramme de la solution essai 3.

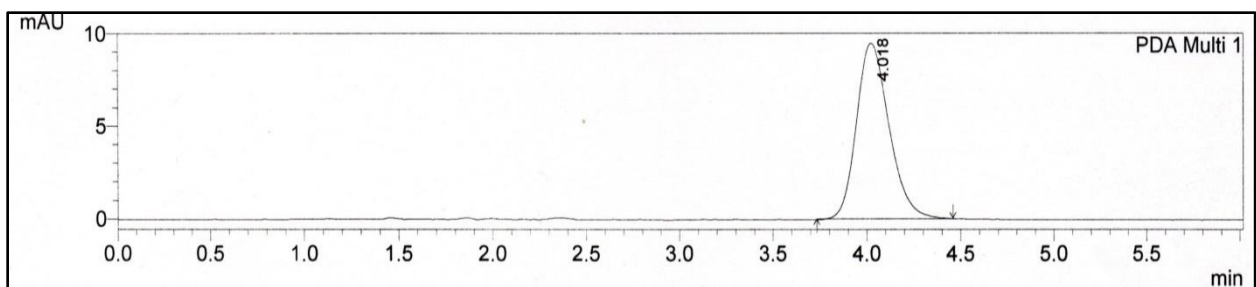


Figure 25: Chromatogramme de la solution essai 4.

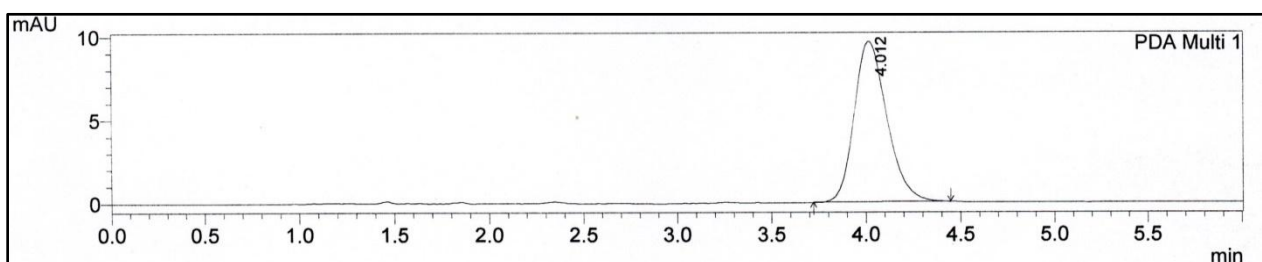


Figure 26: Chromatogramme de la solution essai 5.

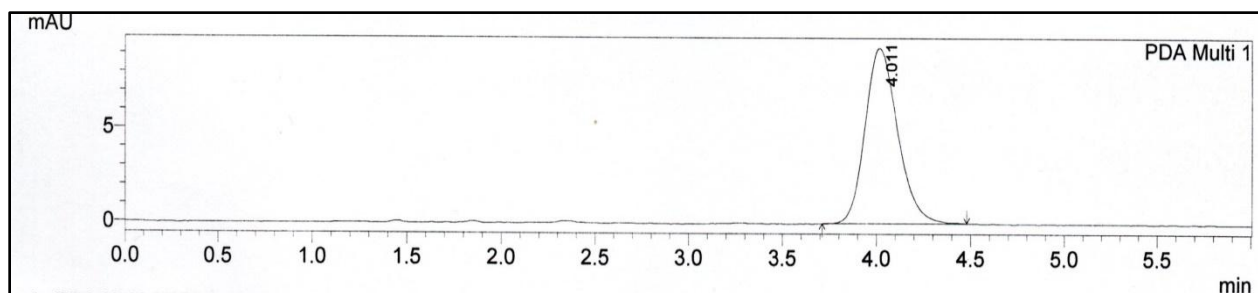


Figure 27: Chromatogramme de la solution essai 6.

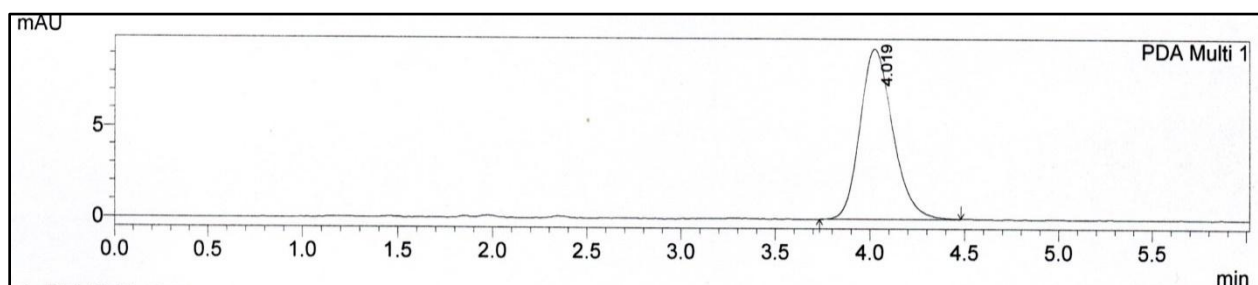


Figure 28 : Chromatogramme de la solution essai 7.

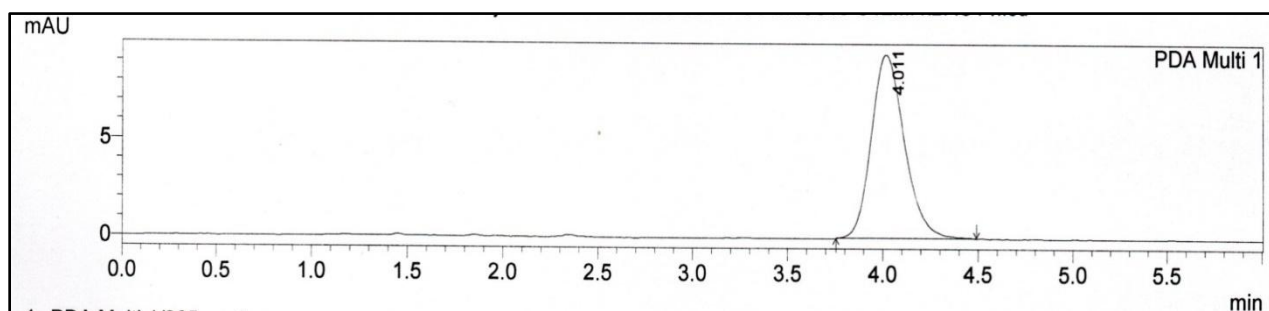


Figure 29: Chromatogramme de la solution essai 8.

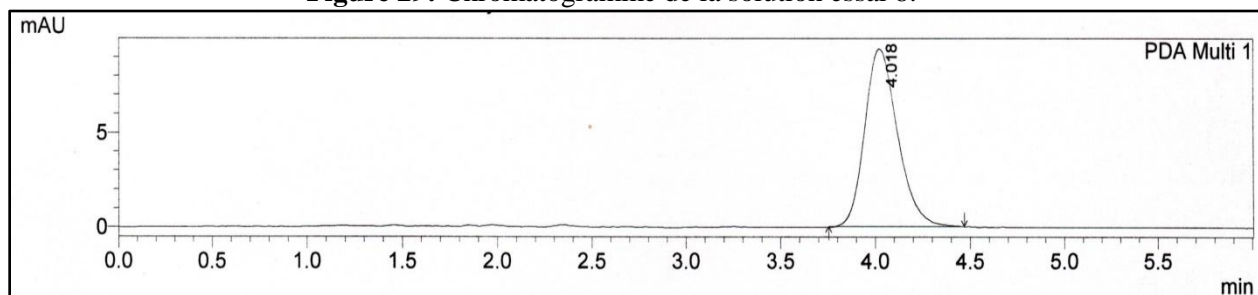


Figure 30: Chromatogramme de la solution essai 9.

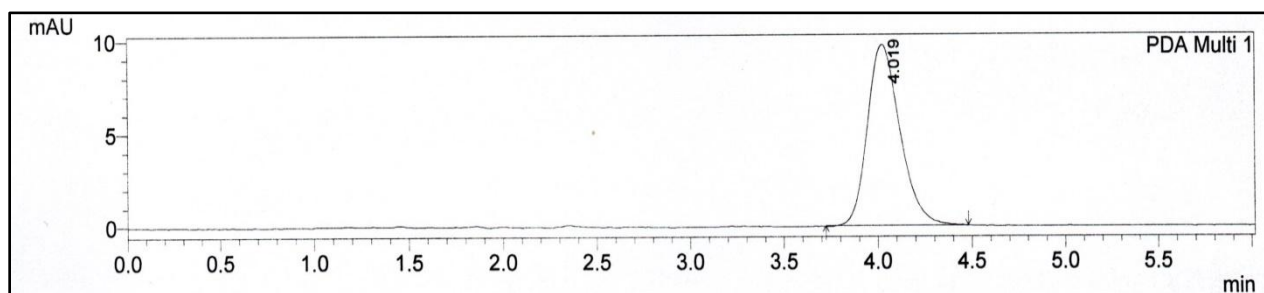


Figure 31 : Chromatogramme de la solution essai 10.

Le **tableau (21)** démontre les résultats obtenus après dosage du principe actif dans le produit fini par HPLC :

Tableau 21: Uniformité de teneur des comprimés de Baclon 10mg.

| Désignation | Aire | Teneur (%) | Teneur moyenne (%) | AV | Norme | Conformité |
|------------------|-------------|-------------------|--------------------|-------------|--------------|-----------------|
| Essai 1 | 107035 | 97.78 | 103.50 | 8.46 | AV≤15 | Conforme |
| Essai 2 | 110120 | 100.60 | | | | |
| Essai 3 | 115401 | 105.43 | | | | |
| Essai 4 | 113839 | 104.00 | | | | |
| Essai 5 | 115696 | 105.70 | | | | |
| Essai 6 | 112836 | 103.08 | | | | |
| Essai 7 | 112739 | 103.00 | | | | |
| Essai 8 | 114208 | 104.34 | | | | |
| Essai 9 | 113676 | 103.85 | | | | |
| Essai 10 | 117388 | 107.24 | | | | |
| Standards | Aire | Aire moyen | | | | |
| Std 1 | 109882 | 109781.6 | | | | |
| Std 2 | 110174 | | | | | |
| Std 3 | 109663 | | | | | |
| Std 4 | 109460 | | | | | |
| Std 5 | 109729 | | | | | |

En se référant aux spécifications de la pharmacopée, on peut conclure que les teneurs individuelles en substance active des unités de l'échantillon contrôlé se situent dans les limites établies et donc la conformité de l'uniformité de teneur en principe du lot contrôlé.

1.1.7. Baclofène impureté A (Lactame)

Les chromatogrammes obtenus après dosage par HPLC de la substance apparentée A(Lactame) dans la solution référence **figures (27), (28) et (29)** et la solution essai **figures (30) et (31)** sont les suivants :

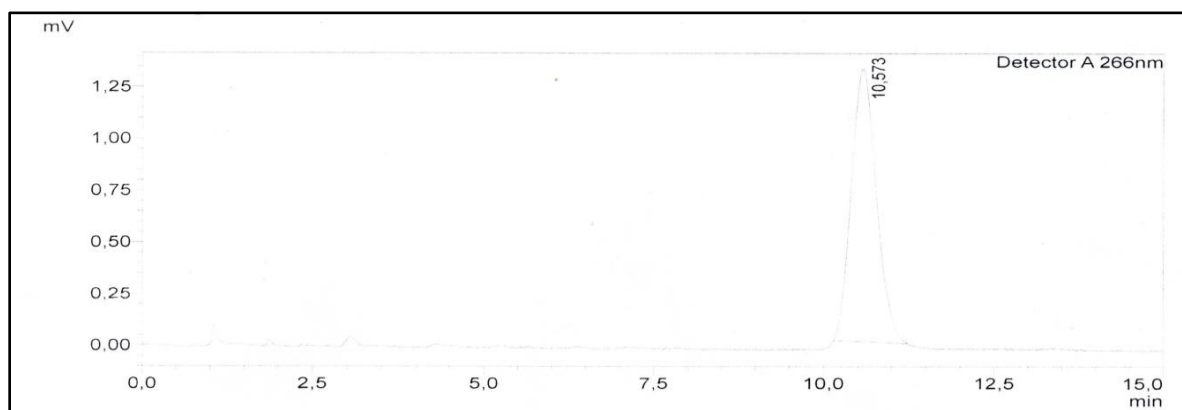


Figure 32: Chromatogramme de la solution A (lactame) injection 1.

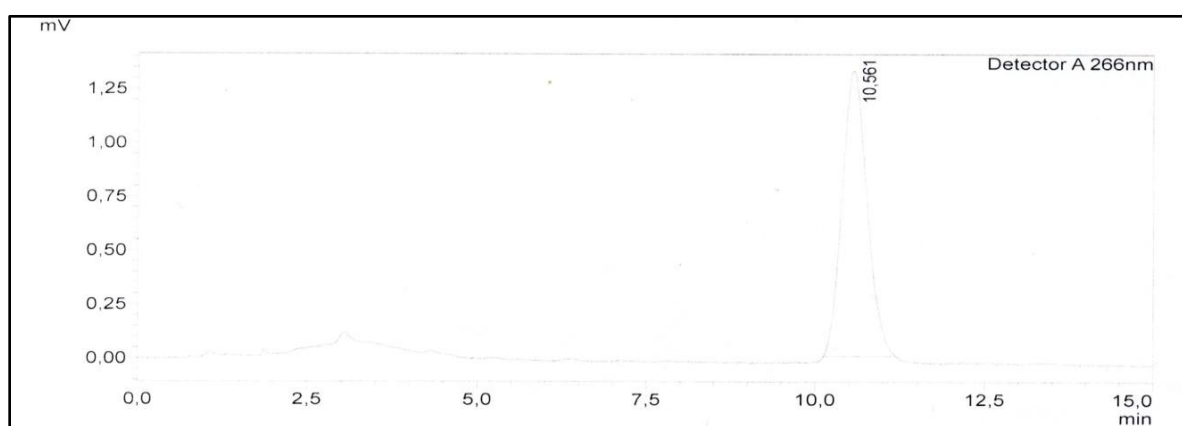


Figure 33 : Chromatogramme de la solution A (lactame) injection 2.

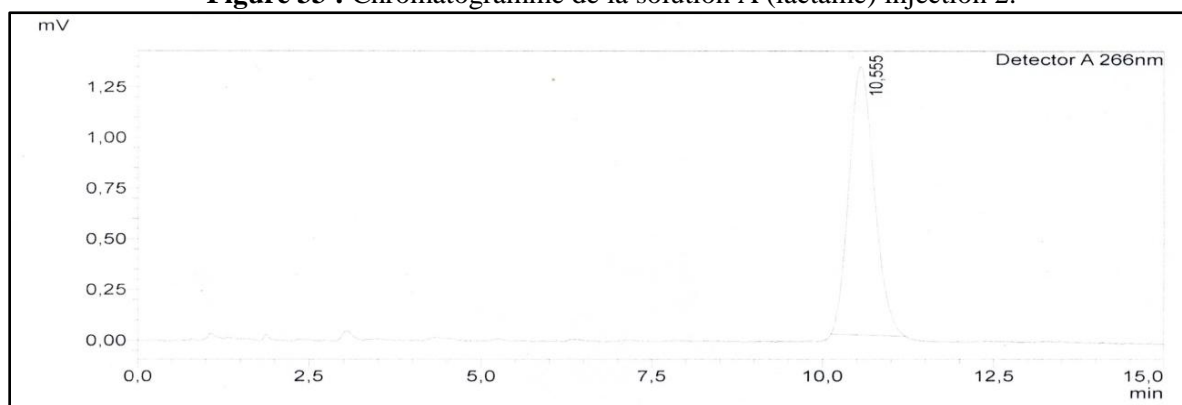


Figure 34: Chromatogramme de la solution A (lactame) injection 3.

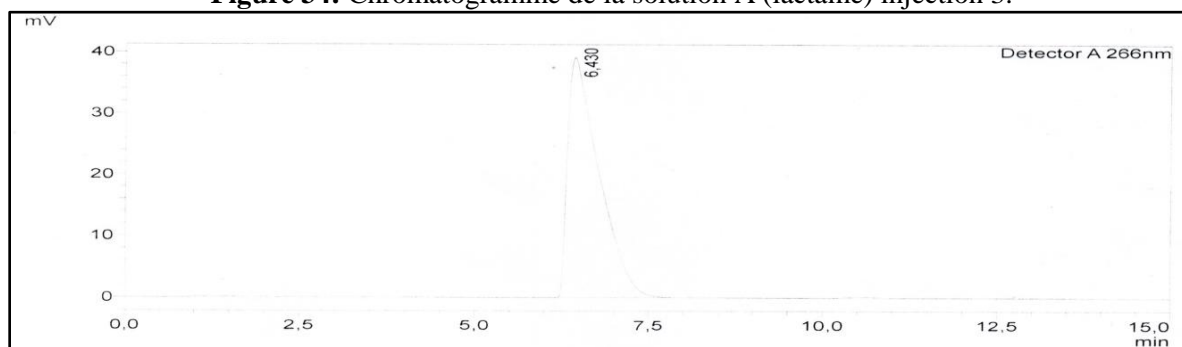


Figure 35 : Chromatogramme de la solution essai 1.

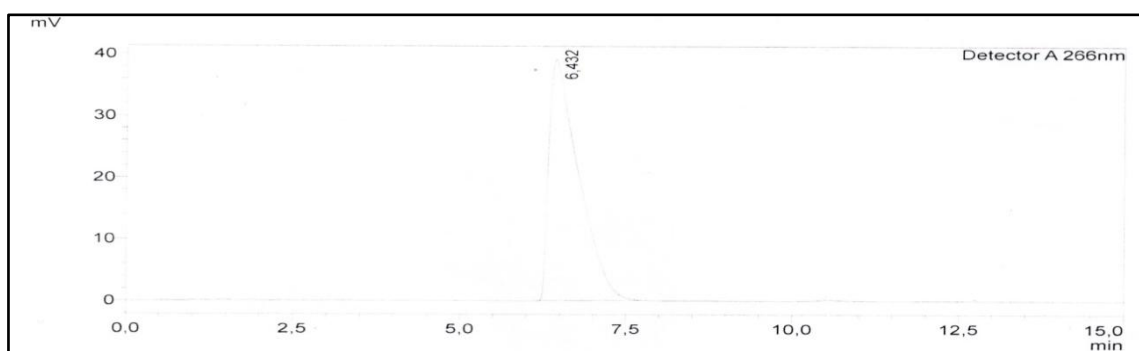


Figure 36 : Chromatogramme de la solution essai 2.

Les résultats obtenus après comparaison des chromatogrammes de la solution essai **figures (30) et (31)** avec ceux de la solution Baclofène impureté A (Lactame) **figures (27), (28) et (29)** sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 22 : dosage de l'impureté A (Lactame) dans la solution référence et la solution essai.

| Impureté A | Injection 1 | Injection 2 | Injection 3 | Injection moyenne | | |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------------|-------------------|--------|------------|
| Aire | 34135 | 34270 | 34397 | 34267.333 | | |
| Impureté A dans la solution essai | Injection 1 | Injection 2 | Injection moyenne | Teneur (%) | Norme | Conformité |
| Aire | 0 | 0 | 0 | 0 | Max 2% | Conforme |

L'analyse des chromatogrammes obtenus avec la solution essai montre l'apparence du pic principale Baclofène et l'absence du pic relatif à l'impureté Lactame, donc le principe actif de l'échantillon ne contient pas d'impureté ce qui prouve la conformité du produit.

1.1.8. Dissolution

Le tableau ci-dessous démontre les résultats du test de dissolution :

Tableau 23 : les dissolutions des comprimés Baclon 10mg.

| Standards | Aire | Cp | Aire | Teneur (%) | Norme | Conformité |
|-----------|--------|----|------|------------|-------|------------|
| Std 1 | 5663 | 1 | 6161 | 101.76 | ≥75% | Conforme |
| Std 2 | 5563 | 2 | 6086 | 100.52 | | |
| Std 3 | 5541 | 3 | 5751 | 94.98 | | |
| Std 4 | 5556 | 4 | 6175 | 101.99 | | |
| Std 5 | 5710 | 5 | 5802 | 95.83 | | |
| | | 6 | 5721 | 94.49 | | |
| Moyenne | 5601.2 | | | 98.26 | | |

| | | | | | | |
|------------|--|--|--|---------------|--|--|
| Max | | | | 101.99 | | |
| min | | | | 94.49 | | |

Les résultats du **tableau (23)** montrent que le principe actif a été libéré au temps précis et avec un pourcentage supérieur à 75%, donc le produit fini est conforme aux normes exigées.

2. Profil de dissolution

2.1. Résultats obtenus pour le milieu tampon pH=1.2

Les **tableaux(24)** et **(25)** représentent les résultats obtenus après 15 minutes de dissolution de 24 comprimés (12 comprimés Baclon et 12 Lioresal) dans un milieu tampon pH=1.2.

Tableau 24 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés Baclon au prélèvement t=15min exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2.

| Temps (min) | aire STD | Baclon | Aire ESSAI | % dissout | Moyenne % | RSD % | Norme RSD% |
|--------------|----------|-----------|------------|-----------|-----------|-------|------------|
| 15min | 6383.4 | 1 | 5987 | 90.78 | 93.38 | 3.10 | ≤20 |
| | | 2 | 6042 | 91.61 | | | |
| | | 3 | 6288 | 95.34 | | | |
| | | 4 | 6190 | 93.85 | | | |
| | | 5 | 5777 | 87.59 | | | |
| | | 6 | 5764 | 87.39 | | | |
| | | 7 | 6334 | 96.04 | | | |
| | | 8 | 6243 | 94.66 | | | |
| | | 9 | 6292 | 95.40 | | | |
| | | 10 | 6521 | 98.87 | | | |
| | | 11 | 6179 | 93.69 | | | |
| | | 12 | 6284 | 95.28 | | | |

Tableau 25: Résultats du test de dissolution de 12 comprimés Lioresal au prélèvement t=15min exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2.

| Temps (min) | aire STD | Lioresal | Aire ESSAI | % dissout | Moyenne % | RSD % | Norme RSD% |
|--------------|----------|-----------|------------|-----------|-----------|-------|------------|
| 15min | 6383.4 | 1 | 5734 | 86.94 | 88.41 | 3.88 | ≤20 |
| | | 2 | 6013 | 91.17 | | | |
| | | 3 | 5817 | 88.20 | | | |
| | | 4 | 5822 | 88.27 | | | |
| | | 5 | 5674 | 86.03 | | | |
| | | 6 | 6073 | 92.08 | | | |
| | | 7 | 5628 | 85.33 | | | |
| | | 8 | 5370 | 81.42 | | | |
| | | 9 | 6220 | 94.31 | | | |
| | | 10 | 5782 | 87.67 | | | |
| | | 11 | 5828 | 88.37 | | | |
| | | 12 | 6008 | 91.09 | | | |

D'après les résultats des tableaux (24) et (25) ; les pourcentages moyens de dissolution libéré des produits Baclon et Lioresal en moins 15 min sont respectivement 93.38% et 88.41% et ils sont supérieurs à 85%, donc d'après ce résultat on peut conclure que le profil de dissolution du produit générique Baclon est similaire à celui du produit de référence Lioresal dans ce milieu de dissolution.

2.2. Résultats obtenus pour le milieu tampon pH=4.5

Les tableaux(26) et (27)représententles résultats obtenus après 15minutes de dissolution de 24 comprimés (12 comprimés Baclon et 12 Lioresal) dans un milieu tampon pH=4.5.

Tableau 26 :Résultats du test de dissolution de 12 comprimés Baclon au prélèvement t=15min exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=4.5.

| Temps (min) | aire STD | Baclon | aire ESSAI | % dissout | Moyenne % | RSD % | Norme RSD% |
|-------------|----------|--------|------------|-----------|-----------|-------|------------|
| 15min | 5591.2 | 1 | 6368 | 105.13 | 101.44 | 3.79 | ≤20 |
| | | 2 | 6302 | 104.04 | | | |
| | | 3 | 6371 | 105.18 | | | |
| | | 4 | 6144 | 101.43 | | | |
| | | 5 | 6115 | 100.95 | | | |
| | | 6 | 6105 | 100.79 | | | |
| | | 7 | 5876 | 97.01 | | | |
| | | 8 | 6168 | 101.83 | | | |
| | | 9 | 6349 | 104.82 | | | |
| | | 10 | 6134 | 101.27 | | | |
| | | 11 | 5556 | 91.72 | | | |
| | | 12 | 6243 | 103.07 | | | |

Tableau 27 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés Lioresal au prélèvement t=15min exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=4.5.

| Temps (min) | aire STD | Lioresal | aire ESSAI | % dissout | Moyenne % | RSD % | Norme RSD% |
|-------------|----------|----------|------------|-----------|-----------|-------|------------|
| 15min | 5591.2 | 1 | 6005 | 99.14 | 96.19 | 4.82 | ≤20 |
| | | 2 | 5918 | 97.70 | | | |
| | | 3 | 5446 | 89.91 | | | |
| | | 4 | 5885 | 97.16 | | | |
| | | 5 | 5432 | 89.68 | | | |
| | | 6 | 5282 | 87.20 | | | |
| | | 7 | 6033 | 99.60 | | | |
| | | 8 | 5995 | 98.97 | | | |
| | | 9 | 5993 | 98.94 | | | |
| | | 10 | 6138 | 101.33 | | | |
| | | 11 | 5792 | 95.62 | | | |
| | | 12 | 6000 | 99.05 | | | |

D'après les résultats des **tableaux(26)** et **(27)** ; les pourcentages moyens de dissolution libéré des produits Baclon et Lioresal en moins 15 min sont respectivement 101.44% et 96.19% et ils sont supérieurs à 85%, donc d'après ces résultat on peut conclure que le profil de dissolution du produit générique Baclon est similaire à celui du produit de référence Lioresal dans ce milieu de dissolution.

2.3.Résultats obtenus pour le milieu tampon pH=6.8

Les **tableaux(28)** et **(29)**représententles résultats obtenus après 15minutes de dissolution de 24 comprimés (12 comprimés Baclon et 12 Lioresal) dans un milieu tampon pH=6.8.

Tableau 28 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés Baclon au prélèvement t=15min exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=6.8.

| Temps (min) | aire STD | Baclon | aire ESSAI | % dissout | Moyenne % | RSD % | Norme RSD% |
|-------------|----------|--------|------------|-----------|-----------|-------|------------|
| 15min | 5969 | 1 | 6200 | 94.95 | 94.46 | 1.43 | ≤20 |
| | | 2 | 6042 | 92.53 | | | |
| | | 3 | 6268 | 95.99 | | | |
| | | 4 | 6222 | 95.28 | | | |
| | | 5 | 6223 | 95.30 | | | |
| | | 6 | 6266 | 95.96 | | | |
| | | 7 | 6210 | 95.10 | | | |
| | | 8 | 6127 | 93.83 | | | |
| | | 9 | 6150 | 94.18 | | | |
| | | 10 | 6216 | 95.19 | | | |
| | | 11 | 6112 | 93.60 | | | |
| | | 12 | 5983 | 91.62 | | | |

Tableau 29 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés Lioresal au prélèvement t=15min exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=6.8.

| Temps (min) | aire STD | Lioresal | aire ESSAI | % dissout | Moyenne % | RSD % | Norme RSD% |
|-------------|----------|----------|------------|-----------|-----------|-------|------------|
| 15min | 5969 | 1 | 5773 | 88.41 | 87.76 | 4.72 | ≤20 |
| | | 2 | 6039 | 92.48 | | | |
| | | 3 | 5317 | 81.42 | | | |
| | | 4 | 5696 | 87.23 | | | |
| | | 5 | 5496 | 84.17 | | | |
| | | 6 | 5261 | 80.57 | | | |
| | | 7 | 5746 | 87.99 | | | |
| | | 8 | 5968 | 91.39 | | | |
| | | 9 | 5977 | 91.53 | | | |
| | | 10 | 6065 | 92.88 | | | |
| | | 11 | 5842 | 89.46 | | | |
| | | 12 | 5587 | 85.56 | | | |

D'après les résultats des **tableaux(28)** et **(29)** ; les pourcentages moyens de dissolution libéré des produits Baclon et Lioresal en moins 15 min sont respectivement 94.46% et 87.76% et ils sont supérieurs à 85%, donc d'après ces résultats on peut conclure que le profil de dissolution du produit générique Baclon est similaire à celui du produit de référence Lioresal dans ce milieu de dissolution.

CONCLUSION

Conclusion

Cette étude a pour objectif d'évaluer la qualité d'une forme solide comprimée à travers les études de stabilité en temps réel qui englobent les différents tests physicochimiques et pharmaco techniques, succédées d'une étude comparative de la cinétique de dissolution entre le générique et son princeps.

Notre travail a été réalisé au sein de l'unité NEOMEDIC, porter sur un de ces produits qui est un myorelaxant : le Baclon 10mg, un générique du princeps Lioresal 10mg, et a eu lieu précisément au niveau du laboratoire de contrôle qualité physicochimique et selon les spécifications de la Pharmacopée Britannique.

La confirmation de l'identité du produit étudié a été vérifié par les méthodes d'analyse chromatographiques (identification par chromatographie sur couche mince CCM et dosage par chromatographie liquide à haute performance HPLC).

L'étude des caractéristiques physico-chimique du Baclon 10mg a montré que ce dernier présente une bonne qualité pharmaceutique : un caractère macroscopique et organoleptique conforme, uniformité de masse, test de sécabilité satisfaisant et un temps de dissolution rapide (inférieur à 15 min), ce qui approuve la libération immédiate du principe actif. Aussi, le dosage du principe actif montre que la teneur du Baclon 10mg en principe actif est conforme aux normes de la Pharmacopée Britannique et confirme aussi l'absence de toute impureté.

Par ailleurs, l'analyse des résultats et des pourcentages moyens de dissolution libéré des produits Baclon (générique) et Lioresal (princeps) dosés par HPLC dans les trois milieux tampon pH 1.2 ; 4.5 et 6.8 montre respectivement une libération supérieur à 85% du principe actif en 15 minutes : (93.38%, 88.41%), (100.73 %, 97.68 %), (94.46%, 87.76%).

Plus de 85% du principe actif en 15 minutes, il n'est donc pas nécessaire de calculer le facteur de similarité f_2 , ceci nous amène à déduire qu'il y a une similarité entre le générique et le princeps étudiés dans les trois milieux respectifs.

De ce fait, nous pouvons conclure que ce médicament générique a prouvé qu'il est conforme, il répond ainsi aux exigences pharmaceutiques internationales.

Néanmoins, ce stage professionnel était une expérience très enrichissante pour nous, il nous a permis de mettre en pratique nos connaissances théoriques, mais aussi de découvrir le monde de l'industrie pharmaceutique.

RÉFÉRENCES BIBLIO

GRAPHIQUES

Références bibliographiques



Académie de Rouen. (2010).HPLC Principe et appareillage-Ressources pédagogiques - Biochimie et Bio moléculaire. Biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humaine -

Aiache, H.M., Aiache, S., Renoux, R. (2001). « Initiation à la connaissance du médicament ». 4^{ème} éditions, Masson.

Aiache,J.M., Beyssac, E., Cardot, J-M., Hoffart, V., Renoux R. (2008). Initiation à la connaissance du médicament.5^{ème} éditions, Masson.

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. (2007). Bonnes pratiques de fabrication. Edition. Bulletin officiel N°2007/1bis- fascicule spécial.

Ansm.(2020). «Bonnes pratiques de laboratoire». Disponible en ligne sur le site : www.ansm.sante.fr Consulté le 11/06/2021.

Ansm. (2013). Résumé des caractéristiques du produit.



Beyssac, E., Billon-Chabaud, A., Gautier,H. (2007). Gélules, Capsules molles et contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. In: Wehrlé P, Pharmacie galénique: Formulation et technologie pharmaceutique. Paris : Maloine. Page71-106.

Bouchard,J. (2009). Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, Enjeux, défis et applications. Les Presses de l'Université Laval. Page 313.

Bourouba. (2020). Généralités sur la Pharmacologie et notions de bases sur les médicaments.

Brown, C.K., Chokshi, H.P., Beverly, N., Reed, R.A., Rohrs, B.R. and Shah, P.A. (2004).Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compounds.Pharmaceutical Technology.

Buisine, L. (2016). La qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons ? Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Lorraine. Faculté de pharmacie.



Chikh. (2010). Stabilité des médicaments.

Chraïbi, Ch. (2016). « Etude de la stabilité des produits pharmaceutiques finis ». Technique d'analyse et contrôle de qualité [TAS-Q]. Licence Es-Sciences et Techniques (LST). Université sidi Mohamed ben Abdellah-Maroc. Page 37.

Conseil national de l'ordre des pharmaciens. (2008). Enjeux et Perspectives de l'environnement Pharmaceutique Algérie.



Dangoumau, J. (2006). Pharmacologie générale, Université de Victor Segalen, Département de pharmacologie, Bordeaux 2.

Dekyndt, B. (2015). Université de Lille 2 – Droit et santé école doctorale – Biologie santé. Thèse de doctorat Spécialité « Pharmacie en sciences physico-chimiques et Ingénierie appliquée à la santé ».

Dieter, H., Volker, S., Iris, P. (2007). Bioequivalence studies in drug development-methods and applications-edition. Page 295_320.

Djebbar, M. (2019). Biopharmacie. Faculté de médecine Département de Pharmacie Laboratoire de Pharmacie Galénique.

Djebbar, M. (2020). Contrôle Biopharmaceutique. Faculté de médecine Département de Pharmacie Laboratoire de Pharmacie Galénique.

Djefal, A. (2020). Pharmacocinétique et pharmacodynamique des molécules actives.

E

Edwards, L.D. (2007). Principles and practice of pharmaceutical medicine 2^{ème} édition.

Erwan, C. (2019). Pharmacologie générale.

El Berbouchi, L. (2010). Optimisation du test de dissolution à l'aide de la méthodologie des plans d'expériences Cas de l'amlodipine comprimés. Thèse doctorat. Université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie –Rabat.

F

Fatmi, S. (2016). Procèdes pharmaceutiques. Université A. Mira – Bejaia Faculté de Technologie Département de Génie des Procédés.

FagnonI, P. (2015). Pharmacologie et thérapeutiques UE 2.11.S1 Notions élémentaires. Pôle Pharmaceutique CHU Dijon / UFR Pharmacie.

Foissac,F.(2014).Pharmacocinétiqueprincipeet pratique.

G

Gana,I.(2015). " Caractérisation physique et chimique des substances à activité thérapeutique. Application aux études de profil de stabilité et de préformulation " thèse de doctorat. Université de Monastir et l'université paris Descrates.

Gennaro, A. (1990). Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^e édition, Easton, Pennsylvanie, Mack PublishingCompany.

Ghout, T. (2015). Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier faculté des sciences pharmaceutiques.

Gouraud, A. (2012). Généralité sur la pharmacologie et les médicaments. Page 8-42-43-48.

Gozzi, H., Sahnoun, Z., Hammami, S., Hakim, A., Ben Mahmoud, L., Zenazen, A., Zeghal, K.M. (2019). Les essais de bioéquivalence : concepts et paramètres d'évaluation. N°19 / 20.

H

Haberfeld, I. (2021). Myorelaxant : définition, liste, indications, précautions. Le journal desfemmessanté.

Hoener, B., Benet LZ. (2002). Factorsinfluencingdrug absorption and drugavailability. In: Banker GS, Rhodes CT, Modern Pharmaceutics. New York: Marcel Dekker.

Hôpitaux universitaires de Genève. (2019).Formes galéniques orales particulières.

K

Koissi, J.F. (2008). Contrôle de qualité des comprimés non enrobes cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline. Thèse Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie. Université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie –Rabat.

L

Leblanc, P.P., Aiache, J.M., Besner, J.G., Buri,P., Lesne, M. et al. (1997). Traité de Biopharmacie et de Pharmacocinétique, 3ème édition, Vigot.

Leclerc, J.,Blai, C., Guénette, L.,Poirier, P. (2016).Pharmacovigilance. Médicaments génériques et médicaments originaux/ vol. 13 / n° 5.

Le Hir, A. (2001), « Pharmacie galénique bonnes pratique de fabrication des médicaments », 8ème édition, Masson.

Le Hir, A., Chaumeil, J.C., Brossard, D. (2009). Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, Masson.

LNCPP. (2018). Etude de stabilité : problématique et optimisation des protocoles.

LNCPP.Evaluation des formesoralesàlibérationprolongée.

M

Manzo, A. (2018). Impact des pratiques de dispensation officinale sur la perception du médicament générique par les patients et sur la relation pharmacien – patient. Thèse pour le

diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Toulouse iii - Paul Sabatier faculte des sciences pharmaceutiques.

Monographie de produit de pms-BACLOFEN. 2017.

W

Nafti, Y.(2008). Généralités sur les médicaments.

P

Pharmacopée européenne. (2014). 8^{ème} édition.

Pharmacopée européenne. 9^{ème} édition.

R

Ragued, H., Guerch, A. (2019). Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication.Thèse doctorat en pharmacie. Université de Saad Dahleb-Blida Faculté de Médecine.

Ridouan, K. (2010). Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution cas du diclofénac sodique. THESE doctorat en pharmacie. Université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie Rabat.

S

Santé Canada. (2003). L'adoption pour l'ICH ligne directrice: Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux - ICH thème Q1A(R2).

Scodellaro, A. (2013).Revue du processus des études de stabilité dans l'industrie pharmaceutique : De la réglementation à la réalisation et jusqu'à l'exploitation des tendances observées. Thèse de doctorat. Université de Rouen.

Shein-Chung, C., JEN-PEI, L. (2008). Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies 3^{ème} édition.

Shirzad, A., Wilson, R., Raimar, L. (2007). Review Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. International Journal of Pharmaceutics.

Scriban. (1999). « Biotechnologie Tec&Doc », 5^{ème} édition, Paris. Page 927.

T

Tamazirt, B. (2017). Mise au point et validation d'une méthode de dosage du Diclofénac sodique dans des comprimés gastro-résistants de 50 mg par HPLC, en vue d'une étude du profil de dissolution. Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie. Université Mouloud Mammeri faculté de médecine de Tizi Ouzou.

Togola, N. (2009). Etude de stabilité des comprimés sous blister de l'UMPP: Cas du paracétamol et du chloramphénicol. Thèse doctorat. Université de Bamako Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS).

Thibaut, C., Emmanuel, J. (2015). « Formes pharmaceutiques solides et liquides ». Pharmacologie et thérapeutiques. 1. Page 22-28.

V

Videau, J.Y. (2006). Situation mondiale. La qualité des médicaments dans les pays les plus défavorisés. Med Trop. Page 533-537.

W

Wehrlé, P. (2007). Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Maloine.

WHO. (1998). Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques. Volume 1 Recueil de directives et autres documents.

WHO. (2014). Bonnes pratique de fabrication des produits pharmaceutiques: grands principes. Technical Report Series 986.

WHO. (2000). Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits. Genève, (Document non publié WHO/EDM/QSM/99.1).

WouessiDjewe, D. (2012). UE6 - Pharmacie Galénique : Voies d'administration et Formes Pharmaceutiques. Chapitre 2 : Etapes d'élaboration d'un médicament : du P.A au produit fini place de la pharmacie galénique origines et classification des P.A.Université Joseph Fourier de Grenoble.

Sites Web :

Anonyme1 :Méthodes physiques de séparation et d'analyse et méthodes de dosage des biomolécules. Bmedia. Biologie et Multimédia - Sorbonne Université - UFR des Sciences de la Vie. Disponible sur : <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/chromato/A2.html> consulté le : 12/06/2021.

Anonyme2: Pharmacopeia, U.S., Stability consideration in dispensing article. USP29-NF24. p. 3029. Disponible sur :http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1191.htmlconsulté le :27/05/2021.

Anonyme3 : Etude de stabilité selon la norme ICH metropackdisponible sur : <https://www.metropack.fr/normes/etude-de-stabilite-selon-la-norme-ich/> consulté le : 30/05/2021.

ANNEXE

1. Préparations

1.1. Dosage

- **Mélange phase mobile**

Mélanger 2L H₂O ultra pure, 2L de méthanol et 20ml acide acétique glacial, agiter bien.

- **Phase mobile : 3L**

Dissoudre m= 5.653g de hexanosulfonique acide avec 3L du mélange, agiter, filtrer et dégazer.

- **Diluant**

Mélanger 1L H₂O purifiée, avec 10ml acide acétique glacial, agiter bien.

1.2. Chromatographie sur couche mince

- **La phase mobile**

Un mélange de 20ml H₂O, 20ml acide acétique glacial et 80ml Butanol-1 ; agiter bien.

- **Diluant CCM**

Un mélange de 120ml éthanol absolu et 30ml acide acétique glacial ; agiter bien.

- **Solution de ninhydrine : (100ml)**

Dissoudre 203.3mg de la ninhydrine dans un mélange de 95ml Butanol-1 et 5ml d'acide acétique 2M, agité.

- **Acide acétique 2M**

Diluer 2.28ml d'acide acétique glacial. Jusqu'à 20ml avec H₂O purifiée, agiter bien.

1.3. Milieu de dissolution HCl : 18L

Diluer V=148.76ml d'HCl dans une fiole de 2L avec l'eau purifiée, puis compléter jusqu'à 18L avec le même diluant, agiter bien.

1.4. Profil de dissolution

- **Mélange phase mobile**

Mélanger 1.5 L d'eau purifiée et 1.5L de méthanol.

- **Phase mobile**

Dans un bécher, dissoudre 7.5g d'hexanosulfonatedans un volume du mélange et agiter. Transférer dans une fiole et compléter le volume avec le mélange. Filtrer et dégazer.

- **Tampon pH = 1.2**

Diluer $V=99.12\text{ml}$ d'HCl dans une fiole de 2L avec l'eau purifiée, puis compléter jusqu'à 12L avec le même diluant, agiter bien.

- **Tampon pH = 4.5**

Dissoudre 35.88g de $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ dans un mélange de 168ml de solution de CH_3COOH (2N) et 2000ml d'eau purifiée, porter à agitation, compléter avec l'eau purifiée au volume de 12L.

- **Solution de CH_3COOH (2N)**

Diluer 22.8ml d'acide acétique dans 200ml d'eau purifiée.

- **Milieu tampon 6.8 : phosphate**

Un mélange d'un volume de 3000ml d'une solution de KH_2PO_4 (0.2M) et un volume de 1344ml d'une solution NaOH (0.2M) puis compléter jusqu'à 12L, agiter et mesurer pH.

- **Solution KH_2PO_4 (0.2M) 3L**

Une masse $m= 81.6667\text{g}$ de KH_2PO_4 est dissoute dans un volume de 3L d'eau purifiée.

- **Solution NaOH (0.2M) 2L**

Une masse $m= 16.0701\text{g}$ de NaOH est dissoute dans un volume de 2L d'eau purifiée.

ABSTRACT

A commercialized drug is a product that has undergone testing at different stages of production to ensure its compliance and thus to ensure the safety of patients.

Like routine quality control analyzes, stability studies are performed not only for the registration of a new drug but also because of various changes that may affect the quality of the drug. These tests are accompanied by a comparative study of dissolution kinetics to assess its performance.

The period of our training with the company NEOMEDIC coincided with the programming of a stability study of Baclon 10mg.

Our study consists in carrying out according to the recommendations of the British Pharmacopoeia (2015) several physicochemical analyzes on the final product, namely: the appearance, the average mass, the test of secability, the dissolution test and the dosage of the active ingredient by HPLC. The results of the achieved studies indicate that the stability and the efficacy of the final product have not been affected by the changes.

Evaluation of the dissolution profiles of the generic Baclon 10mg and its princepsLioresal 10mg in the various media pH=1.2 pH=4.5 and pH=6.8, by direct comparison of the dissolution profiles (dissolution percentage $\geq 85\%$), led us to establish a similarity between the original drug and its generic, which attests that both products are therapeutically equivalent, and therefore the 10mg Baclon tablets are considered to be of satisfactory pharmaceutical quality.

Keywords: Baclon 10mg, Lioresal 10mg, British Pharmacopoeia, Stability, dissolution kinetics, generic drug.

ملخص

الدواء المسوق هو منتج خضع لاختبارات خلال مراحل إنتاجه المختلفة لضمان مطابقته للمعايير وعدم إلحاقه بأي ضرر للمريض.

كما هو الحال بالنسبة للاختبارات الروتينية لمراقبة الجودة، يتم إجراء دراسات الثبات ليس فقط لتسجيل دواء جديد ولكن أيضاً لثبات التغييرات المختلفة التي يمكن أن تؤثر على جودة الدواء. هذه الاختبارات مصحوبة بدراسة مقارنة لحركية الذوبان من أجل تقييم أدائها.

تزامنت فترة تدريبنا في NEOMEDIC مع تغيير مورد المكون النشط باكوفين، والذي تطلب برمجة دراسة ثبات باكوفين 10مغ.

اشتملت دراستنا، وفقاً لتوصيات دستور الأدوية البريطاني (2015)، على عدة تحاليل فيزيوكيميائية للمنتج النهائي، وهي: المظهر، وحدة الكتلة، اختبار القابلية للكسر، اختبار الذوبان، وتحديد العنصر النشط بواسطة HPLC. تشير نتائج الدراسات المنجزة إلى أن استقرار وفعالية المنتج النهائي لم يتأثرا بالتغييرات التي تم إجراؤها.

أثبت تقييم مواصفات الانحلال الخاصة بالدواء الجنييس باكوفين 10مغ و الدواء الأصلي ليوريزال 10مغ في الوسائط المختلفة pH=1.2، pH=4.5، و pH=6.8 عن طريق المقارنة المباشرة لملفات الذوبان (النسبة المئوية للذوبان أكبر من 85%)، إلى وجود تشابه بين الدواء الجنييس و الأصلي، مما يدل على أن المنتجين متكافئان علاجياً. وبالتالي فإن أقراص باكوفين ذات الجرعة 10مغ تعتبر ذات جودة صيدلانية مرضية.

الكلمات المفتاحية: باكوفين 10مغ، ليوريزال 10مغ، دستور الأدوية البريطانية، الثبات، حركية الذوبان، الدواء الجنييس.

| | |
|--|--|
| Nom et Prénom : TELILANI Nihed | Date de soutenance : 12/07/2021 |
| Nom et Prénom : REMITA Salah Eddine | |
| Thème : Etude de la stabilité physico-chimique, suivie par une étude comparative de la cinétique de dissolution d'un médicament générique et de son princeps Cas : Baclon 10mg et Lioresal 10mg | |
| Résumé | |
| <p>Un médicament commercialisé est un produit qui a subi des analyses aux différentes phases de production pour garantir son innocuité et sa conformité et donc mettre en sûreté la sécurité des patients.</p> | |
| <p>A l'instar des analyses du contrôle qualité de routine, des études de stabilité sont effectuées non seulement pour l'enregistrement d'un nouveau médicament mais aussi suite aux différents changements qui peuvent altérer la qualité du médicament. Ces essais sont accompagnés par une étude comparative de la cinétique de dissolution en vue d'évaluer sa performance.</p> | |
| <p>La période de notre stage au sein de l'entreprise NEOMEDIC a coïncidé avec le changement de fournisseur en principe actif Baclofène, ce qui a imposé la programmation d'une étude de stabilité Baclon 10mg.</p> | |
| <p>Notre étude consiste à réaliser selon les recommandations de la pharmacopée britannique (2015) plusieurs analyses physicochimiques sur le produit fini à savoir : l'aspect, l'uniformité de masse, le test de sécabilité, le test de dissolution et le dosage du principe actif par HPLC. Les résultats des études achevées nous permettent d'affirmer que la stabilité et l'efficacité du produit fini n'ont pas été affectées par les changements effectués.</p> | |
| <p>L'évaluation des profils de dissolution du générique Baclon 10mg et son princeps Lioresal 10mg dans les différents milieux tampons pH=1.2 pH=4.5 et pH=6.8, par comparaison directe des profils de dissolution (pourcentage de dissolution supérieur à 85%), nous a amené à établir une similarité entre le médicament princeps et son générique, ce qui atteste que les deux produits sont thérapeutiquement équivalents, et donc les comprimés Baclon dosé à 10mg sont considérés d'une qualité pharmaceutique satisfaisante.</p> | |
| <p>Mots clés : Baclon 10mg, Lioresal 10mg, Pharmacopée Britannique, Stabilité, Cinétique de dissolution, médicament générique.</p> | |
| <p>Industrie pharmaceutique NEOMEDIC</p> | |
| <p>Président de jury : Dr. NEMOUCHI SARAMEL MCB. UFM. Constantine 1. Rapporteur : Dr. GHERBOUDJ OUISSEM MCB. UFM. Constantine 1. Examineur : Dr. CHERFIA RADIA MCB. UFM. Constantine 1. Responsable de stage : Mme. TEBABKHAZ. Asma Analyste physico-chimiste. NEOMEDIC.</p> | |