

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



Université 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 : AIB Boubakeur
SEKHARA Djamel Eddine

Thème

**Analyse qualitative et quantitative de
l'IBUPROFENE dans différentes formulations
pharmaceutiques comprimées et suspension
buvable.**

Jury d'évaluation :

Président de jury:	Mr. KACEM CHAOUCHE Nouredine	Prof. UFM. Constantine 1.
Rapporteur :	Mme. BELLOUM Zahia	MAA. UFM. Constantine 1.
Examinatrice:	Mme. MOSBAH Asma	Dr. UFM. Constantine 1.
Maitre de stage :	Mme. BENLAHZIL Ilhem	Société BIOGALENIC

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017-2018

Remerciement

Avant tout on remercie dieu tout puissant de nous avoir donné le privilège, la chance d'étudier et de nous avoir donné force, courage, et patience pour accomplir ce travail. Sans oublier nos parents qui ont veillé sur nous durant toute notre vie.

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination. Les années d'études ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple. Ce parcours en effet, ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses nécessitent de longues heures de travail.

De ce fait, nous nous sommes très reconnaissants à tous nos amis, enseignants, chercheurs et personnel administratif du département biologie appliqué, qui nous ont soutenus moralement le long de ce travail. Nos remerciements vont particulièrement à :

A notre encadreur :

Mme Zahia BELLOUM

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce mémoire. Vos critiques nous ont été précieuses pour son élaboration. Que ce travail soit pour vous la preuve de la gratitude et du respect que nous vous portons.

A notre maitre de stage :

Mme Ilhem BENLAHZIL

Nous vous sommes reconnaissants de la spontanéité et de la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de nous guider pendant la réalisation du stage professionnel de ce mémoire. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Nous remercions aussi aux membres de jury de ce mémoire :

Monsieur Noureddine KACEM CHOUCHE, Professeur et chef département en biologie (Département de Biologie Appliquée, Faculté des Sciences de la nature et de la Vie, Univ. Frères Mentouri Constantine 1), pour avoir fait l'honneur de présider et de juger ce travail. Il nous est particulièrement agréable de le remercier.

Madame Asma MOSBAH, Docteur en Biologie (Univ. Faculté des Sciences de la nature et de la Vie, Univ. Frères Mentouri Constantine 1). Outre le fait qu'elle ait accepté de participer en tant que membres du jury, nous la remercions sincèrement pour l'honneur qu'elle nous a fait en bien voulue juger et d'évaluer ce mémoire.

Nous exprimons nos vifs remerciements à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin, et encouragé pour la réalisation de ce mémoire, qu'ils trouvent ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

Nous tenons à remercier aussi les personnels du laboratoire Biogalénic et à leur tête Mr Houcin Z'UITEN pour leurs soutiens pendant cette période.

Dédicaces 1

Au nom de Dieu le clément et le miséricordieux. Louange à dieu qui m'a aidé durant des années, éclairé et ouvert les portes du savoir. C'est avec une profonde émotion que je dédie ce mémoire : À mes chers parents à qui je dois tant et qui n'ont pas cessé de me témoigner affection, pour leurs amour, soutient, et leurs encouragement, en espérant les rendre fières. À mon épouse et à mon cher frère et à mes sœurs pour leurs conseils et orientations.

Djamel Eddine

Dédicaces 2

*Je dédie ce mémoire : A mes parents ; A ma sœur ; A ma nièce ;
A mes tantes et mes oncles ainsi qu'à toutes les personnes qui m'ont
aidée de près ou de loin dans la réalisation de ce mémoire pour leurs
multiples encouragements et leur patience. Qu'ils trouvent ici toute mon
affection et tout mon amour.*

Boubakeur

Table des matières

Remerciement

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale..... 1

Aperçu Bibliographique

Présentation de la société

1	Présentation de la société	4
2	Création	4
3	Les activités principales de la société BIOGALENIC»	4
4	Implantation : La « SARL BIOGALENIC »	5
5	Organisation	6

Généralité sur les médicaments et Ibuprofène

1	Définition de Médicament.....	7
2	Composition d'un médicament	7
2.1	Principe actif (PA).....	7
2.2	Excipients et adjuvants.....	7
3	Processus de Fabrication d'un médicament	8
3.1	Fabrication.....	8
3.2	Conditionnements.....	8
4	Formes pharmaceutiques.....	9
5	Spécialités et génériques	10

Présentation de Neupren

1	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	11
1.1	Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	11
1.2	Ibuprofène: Indications et description	13
1.3	Origine de l'Ibuprofène	14
1.4	Pharmacologie de l'Ibuprofène	14
1.5	Indication de Neupren.....	15
1.6	Posologie de l'ibuprofène.....	15
1.6.1	Comprimé 200 mg.....	15
1.6.2	Comprimé 400mg/600mg	16
1.6.3	Suspension.....	16
1.7	Durée de traitement.....	16
1.8	Contre-indications de l'Ibuprofène.....	16
1.8.1	Comprimé.....	16
1.8.2	Suspension.....	16

1.9	Interactions médicamenteuses avec l'Ibuprofène.....	17
1.10	Effets indésirables de l'Ibuprofène.....	17
1.11	Surdosage en Ibuprofène	18
1.11.1	Signes	18

Contrôle qualité des médicaments

1	Contrôle qualité.....	19
2	Référentiels.....	19
2.1	Bonne pratique de fabrication (BPF).....	19
2.2	Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)	19
2.3	Pharmacopée.....	20
2.4	Monographie.....	20
3	Assurance de la qualité.....	21
3.1	Définition.....	21
4	Laboratoire de contrôle qualité LCQ.....	21

Contrôle qualité qualitatif et quantitatif de Neupren

1	Caractères.....	22
1.1	Aspect.....	22
1.2	Odeur	22
2	Essai	22
2.1	La masse moyenne.....	22
2.2	Test d'uniformité de masse.....	22
2.3	Test de délitement ou désagrégation.....	23
2.3.1	Appareillage.	23
2.4	Test de dissolution	25
2.4.1	Appareillage (appareil à palette)	25
2.4.2	Spectrophotomètres (Appareil)	25
2.4.3	Exigences de l'essai.....	26
2.5	Test de pH.....	27
2.6	Test de densité	27
3	Identification et dosage	27
3.1	Appareillage.....	27
3.1.1	Pompe.....	28
3.1.2	Injecteur.....	28
3.1.3	Colonne	28
3.1.4	Phase mobile	29
3.1.5	Détecteur UV-Visible.....	30

Etude expérimentale

Matériel et Méthodes

1	Matériel	31
1.1	Echantillonnage	31
1.1.1	Comprimé.....	31
1.1.2	Suspension.....	31
1.2	Réactifs	31

1.3	Appareillages utilisés.....	32
2	Méthode de contrôle du produit fini.....	32
2.1	Monographie Neupren comprimée.....	32
2.1.1	Caractère.....	32
2.1.2	Essai.....	33
2.1.3	Identification.....	39
2.1.4	Dosage.....	40
2.2	Monographie Neupren suspension 20mg/ml.....	41
2.2.1	Caractère.....	41
2.2.2	Essai.....	41
2.2.3	Identification.....	43
2.2.4	Dosage.....	44

Chapitre 05 : Résultat et discussion

1	Comprimé.....	46
1.1	Caractère.....	46
1.1.1	Aspect.....	46
1.2	Essai.....	46
1.2.1	La masse moyenne.....	46
1.2.2	Uniformité de masse.....	47
1.2.3	Teste de désagrégation.....	49
1.2.4	Teste de dissolution.....	50
1.3	Dosage et identification.....	58
1.3.1	Neupren 200mg.....	58
1.3.2	Neupren 400mg.....	62
1.3.3	Neupren 600 mg.....	65
2	Suspension.....	68
2.1	Caractère.....	68
2.1.1	Aspect.....	68
2.2	Essai.....	68
2.2.1	Volume moyen.....	68
2.2.2	Densité.....	68
2.2.3	pH.....	69
2.2.4	Uniformité de masse de la dose délivrée.....	69
2.3	Identification et dosage.....	70
2.3.1	Neupren suspension buvable 20mg/ml (dosage).....	70
2.3.2	Dosage.....	72
2.3.3	Identification.....	74

Conclusion générale et perspectives 75

Références bibliographiques 76

Annexe

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures

Figure.1: Localisation de la société BIOGALENIC	5
Figure 2 : Diagramme de fabrication de Neupren comprimé.....	8
Figure 3 : Mode d'action des AINS	12
Figure 4 : Effets et action convenables des AINS.....	13
Figure 5 : Structures et propriétés chimiques de l'ibuprofène.....	14
Figure 6 : Schéma représentatif de l'Appareil de désagrégation (dimension en millimètre)..	24
Figure 7 : Schéma représentatif de l'Appareil a palette (en millimètre).....	25
Figure 8 : Principe de fonctionnement du spectrophotomètre UV-visible.....	26
Figure 9 : Schéma de principe d'une chaine d'HPLC.....	28
Figure 10 : Représentation schématique d'un système de pompage (a) mode isocratique (b) mode gradient d'élution.	29
Figure 11 : Schéma d'un détecteur à barrette de diodes (photodiode array detector PDA). ...	30
Figure 12 : Boites de comprimés Ibuprofène formes comprimés	31
Figure 13 : Boites de comprimés Ibuprofène forme suspension buvable	31
Figure 14 : balance de précision 1mg.....	33
Figure 15 : Appareil de désagrégation.....	35
Figure 16 : Appareil de dissolution à palette tournante.	36
Figure 17 : Spectrophotométrie UV/Vis double faisceau.	36
Figure 18 : Appareil d'HPLC utilisé dans notre étude	39
Figure 19 : Appareil de pH mètre.....	42
Figure 20 : pycnomètre	43
Figure 21 : Images photographiées de la grille de l'appareil de désagrégation avant et après l'opération de désagrégation.	49
Figure 22 : Spectre d'absorbance témoin.....	50
Figure 23 : Spectre d'absorbance Neupren 200mg	51
Figure 24 : Spectre d'absorbance d'Ibuprofène témoin	53
Figure 25 : Spectre d'absorbance Neupren 400mg	54
Figure 26 : Spectre d'absorbance d' Ibuprofène témoin	56
Figure 27 : Spectre d'absorbance Neupren 600mg	57
Figure 28 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Neupren 200mg) (Lecture 01).....	59

Figure 29 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Neupren 200mg) (Lecture 02).....	59
Figure 30 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Neupren 200mg) (Lecture 03).....	59
Figure 31 : Profil HPLC de l'Echantillon Ibuprofène. (Neupren 200mg) (Essai1).....	60
Figure 32 : Profil HPLC de l'Echantillon Ibuprofène. (Neupren 200mg) (Essai2).....	60
Figure 33 : Profil HPLC de l'échantillon Ibuprofène. (Neupren 200mg) (Essai3).....	60
Figure 34 :Profil HPLC Témoin Ibuprofène. (Neupren 400mg) (Lecture 01).....	62
Figure 35 : Profil HPLC Témoin Ibuprofène (Neupren 400mg) (Lecture 02).....	62
Figure 36 : Profil HPLC Témoin Ibuprofène. (Neupren 400mg) (Lecture 03).....	62
Figure 37 : Profil HPLC Echantillon Ibuprofène. (Neupren 400mg) (Essai1).....	63
Figure 38 : Profil HPLC Echantillon Ibuprofène (Neupren 400mg) (Essai2).....	63
Figure 39 : Profil HPLC Echantillon Ibuprofène. Neupren 400mg) (Essai3).....	63
Figure 40 : Profil HPLC Témoin Ibuprofène. (Neupren 600mg) (Lecture 01).....	65
Figure 41 : Profil HPLC Témoin Ibuprofène. (Neupren 600mg) (Lecture 02).....	65
Figure 42 : Profil HPLC Témoin Ibuprofène. (Neupren 600mg) (Lecture 03).....	65
Figure 43 : Profil HPLC Echantillon Ibuprofène. (Neupren 600mg) (Essai1).....	66
Figure 44 : Profil HPLC Echantillon Ibuprofène. (Neupren 600mg) (Essai2).....	66
Figure 45 : Profil HPLC de l'échantillon ibuprofène. (Neupren 600mg) (Essai3).....	66
Figure 46 : Aspect de la suspension Neupren 20mg/ml.....	68
Figure 47 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Standard) (Lecture 01).....	70
Figure 48 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Standard) (Lecture 02).....	70
Figure 49 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Standard) (Lecture 02).....	71
Figure 50 : Profil HPLC de l'échantillon Ibuprofène. (Neupren suspension) (Essai1).....	71
Figure 51 : Profil HPLC de l'échantillon Ibuprofène. (Neupren suspension) (Essai2).....	71
Figure 52 : Profil HPLC de l'échantillon Ibuprofène. (Neupren suspension) (Essai3).....	72

Liste des tableaux

Tableau 1 : Structure chimique des deux isomères <i>R</i> et <i>S</i> d'Ibuprofène.	15
Tableau 2 : Exigences du test d'uniformité de masse de la PE (2017)	23
Tableau 3 : Exigences de l'essai de dissolution de la Pharmacopée Européenne.....	26
Tableau 4 : Aspect des comprimés Neupren 200mg, 400mg et 600mg.....	45
Tableau 5 : La masse moyenne des 20 comprimé Neupren 200mg.....	46
Tableau 6 : Les masses individuelles des 20 comprimé de Neupren 200mg.....	46
Tableau 7 : Les masses individuelles des 20 comprimé de Neupren 400mg.....	47
Tableau 8 : Les masses individuelles des 20 comprimé de Neupren 600mg.....	47
Tableau 9 : Le temps de désagrégation de Neupren 200/400/600mg.....	48
Tableau 10 : Résultats d'absorbance du témoin Ibuprofène (Neupren 200mg)	50
Tableau 11 : Résultats d'absorbance de l'échantillon Neupren 200mg mesurée à 221 nm....	51
Tableau 12 : Pourcentage de la teneur en Ibuprofène (Neupren 200mg)	51
Tableau 13 : Résultats absorbance témoin Ibuprofène mesuré à 221nm (Neupren 400mg) ...	53
Tableau 14 : Résultats d'absorbance essai mesuré à 221nm (Neupren 400mg).....	53
Tableau 15 : Pourcentage de la teneur en Ibuprofène (Neupren 400mg).....	54
Tableau 16 : Résultats d'absorbance du témoin mesuré à 221nm (Neupren 600mg).....	56
Tableau 17 : Résultats d'absorbance essai mesuré à 221nm ((Neupren 600mg).....	56
Tableau 18 : Pourcentage de la teneur en Ibuprofène (Neupren 600mg).....	57
Tableau 19 : Résultats du profil HPLC du Neupren 200mg	60
Tableau 20 : Résultats du profil HPLC du Neupren 400mg	63
Tableau 21 : Résultats du profil HPLC du Neupren 600mg	66
Tableau 22 : Résultats d'uniformité de masse de la dose délivrée	68
Tableau 23 : Résultats du profil HPLC de l'Ibuprofène (PA)	71
Tableau 24 : Résultats du profil HPLC du Benzoate de sodium	71

Liste des abréviations

AFSSPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication.
BPL	Bonnes Pratiques De Laboratoire.
CA	Chiffre d'Affaire.
COX	Cyclo-oxygénase
DA	Dinar Algérien.
DC	Directement compressible
DCI	Dénomination Commune Internationale.
HPLC	High Performance Liquid Chromatography.
ISO	International Organization for Standardization.
LCQ	Laboratoire de contrôle de qualité
OMS	Organisation mondiale de la Santé.
PA	Principe Actif.
PCA	Pharmacie Centrale Algérienne.
PF	Produit Fini
PE	Pharmacopée Européenne.
BP	Pharmacopée Britannique
RS	Référence Standard
UNOP	Union Nationale des Opérateurs de la Pharmacie.
USD	Dollar American (United States Dollar).
USP	Pharmacopée américaine
UV	Ultra-violet.
H₂O	eau distillée
H₃PO₄	Acide phosphorique
KH₂PO₄	phosphate mono potassique
NaOH	Hydroxyle de sodium

Unités de mesures

°C	degré Celsius.
d	densité.
g	gramme
mg	milligramme
m/V	Masse / Volume
mg/cp	milligramme / comprimé
V/V	rapport volume / volume
M	Molarité.
pH	potentiel d'Hydrogène.
t_R (min)	temps de rétention mesuré en minute.
ml	millilitre
µl	microlitre
λ	longueur d'onde
nm	nanomètre

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale et qui ont joué un rôle principal dans la hausse de la qualité et l'espérance de vie des populations au cours des derniers siècles ^[1].

L'industrie pharmaceutique constitue l'une des industries les plus importantes économiquement au monde ^[2]. Elle s'est organisée depuis longue date, pour recueillir des informations sur son marché et elle est réglementée car elle touche à l'univers de la santé ^[3].

L'activité de l'industrie pharmaceutique est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale en général et pour les pays émergents et en voie de développement pourraient bien jouer un rôle majeur ^[4].

En Algérie, l'industrie pharmaceutique et le contrôle qualité des médicaments connu une croissance remarquable, sachant que ce contrôle exige des laboratoires bien équipés et qui répondent aux normes internationales. Le contrôle qualité de ces médicaments s'exerce à tous les stades, sur les matières premières, sur le produit en cours de la fabrication, et sur le produit fini.

L'industrie du médicament est un secteur stratégique de par son poids économique et sa portée symbolique; Le marché Algérien du médicament est estimé aujourd'hui à quelque 410 milliards de dinars, avec une part approximative de 45% revenant à la production nationale, soit en valeur autour de 185 mds de dinars. Pour les prochaines années, les meilleures prévisions donnent, à l'horizon 2019, une estimation du marché national à hauteur

^[1] **Boughrara S., (2009)**, « Analyse du cycle de vie environnemental des médicaments », université de M'hamed Bougara-Boumerdes, mémoires du Magister.

^[2] **Boukli-Hacene N., (2011)**, « Le positionnement stratégique du médicament générique Etude de cas : Analyse du positionnement du générique auprès du consommateur algérien », université Abou-Bekr Belkaid - Tlemcen, mémoire du Magister

^[3] **Mars A., (2005)**, « Les panels, outils incontournables des études de marché dans l'industrie pharmaceutique », Édition HEURES, Paris.

^[4] **Ministère de l'Industrie, (2011)**, de la Petite et Moyenne, Rapports sectoriels, « L'industrie pharmaceutique, Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes dans le monde et en Algérie ».

de 580 mds de dinars, sur la base d'un taux de croissance prévisionnel de l'ordre de 8 à 10%^[5],
6]

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits.

Une fois mis au point le médicament, c'est –à- dire retenue la dose efficace, choisie la forme la plus appropriée pour la conservation et la libération du principe actif, l'industrie pharmaceutique est chargée de reproduire le prototype un très grand nombre de fois pour sa distribution nationale et internationale^[7].

Dans ce cadre, les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux normes de pharmacopée et aux BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur conformité aux spécifications comprises dans les dossiers d'enregistrement.

Elles concernent les locaux, le matériel, le personnel, les matières et les méthodes de fabrication à tous les stades. Dans une unité de production, un département qualité est chargé de cette mission. Il regroupe les fonctions de contrôle qualité et d'assurance qualité. Au sein de ce département, on opère suivant un système qualité propre au laboratoire et inspiré des référentiels réglementaires et normatifs en vigueur où l'on exerce.

Au cours de notre stage pratique, effectué au niveau de l'industrie pharmaceutique au sein d'une unité de production qui fabrique plus de 120 médicaments dénommée BIOGALENIC, ou on a fait partie de l'équipe responsable du control de qualité de Neupren (Ibuprofène) avec ces deux formes comprimé et suspension ou on a étaient témoin d'un personnel qualifié et professionnel, afin d'obtenir le diplôme de Master en Bioindustrie Analyse et Contrôle.

Cette étude s'organise en deux parties principales: La première dénommée Aperçu bibliographie, qui suit l'Introduction générale, est divisée en une présentation de la société

[5] **Industrie pharmaceutique Algérienne** : une économie de 92 milliards en 10 ans ; <https://lanationarabe.com/industrie-pharmaceutique-algerienne-une-economie-de-92-milliards-en-10-ans/> (Consulté le 03/06/2018).

[6] **Kerrar A.**, PRÉSIDENT DE L'UNOP <https://www.liberte-algerie.com/actualite/le-developpement-de-l-industrie-pharmaceutique-handicape-par-la-bureaucratie-241296> (consulté le 03.04.2018 à 20h.31)

[7] **Denine R.**, « Cours de pharmacie galénique », OPU, Alger, (2008).

suivi par des généralités sur les médicaments et puis une présentation du produit fini Neupren (Ibuprofène), objet de notre étude. Ensuite, nous aborderons quelques généralités de contrôle qualité des médicaments, puis, nous rapporterons des généralités sur le contrôle qualité qualitatif et quantitatif pour notre échantillon Neupren.

Dans une deuxième partie, étude expérimentale, on trouve deux chapitres. Le 1^{ier} est dénommé matériel et méthodes, dans lequel nous présenterons les travaux personnelle de notre étude expérimentale, dans laquelle nous citons les différents protocoles de contrôle physico-chimique effectués afin de quantifier et de qualifier l'Ibuprofène notre échantillon étudié (produits finis) dans deux formulation pharmaceutique: comprimés: 200, 400 et 600mg, et suspension buvable 20mg/ml. Et le second chapitre dans cette partie est le 5^{ème} chapitre de ce manuscrit intitulé résultats et discussion, présente les résultats obtenus avec leurs discussion. Enfin, nous concluons ce manuscrit par une conclusion générale et une citation des perspectives estimés dans le prochain futur.

Aperçu Bibliographique

Présentation de la société

Sommaire

1	Présentation de la société	4
2	Création.....	4
3	Les activités principales de la société BIOGALENIC».....	4
4	Implantation : La « SARL BIOGALENIC ».....	5
5	Organisation	6

1 Présentation de la société

La société à responsabilité limitée S.A.R.L BIOGALENIC est l'une des sociétés de droit algérien, créée en 1999 et régie par le livre 5 du code de commerce abrogé par l'ordonnance du 26 / 09 / 1975 et révisé par le décret législatif n° 93-08 du 25 /04/1993 et l'ordonnance n°96 27 du 09 / 12 / 1996^[1].

Dénomination	Logo de la société
S.A.R.L BIOGALENIC	

2 Création

La société s'est convertie à la fabrication des produits pharmaceutiques à base de matières premières en 1999. Le ministère de la santé exigeait la reconversion des sociétés d'importation de produits pharmaceutiques en investisseurs dans le domaine.

- L'intérêt du marché, résidait dans le non existence de laboratoires pharmaceutiques en Algérie.
- Créée en 1999, La société à responsabilité limitée S.A.R.L BIOGALENIC est dotée d'un capital social de 700 000 000.00 DA^[1].

3 Les activités principales de la société BIOGALENIC»

A cette société, la principale activité est la fabrication de différentes formes de médicaments à savoir :

- ❖ Formes sèches non antibiotiques (Comprimés, gélules, sachets et granulés pour suspensions buvable),
- ❖ Liquide non stérile à usage oral.
- ❖ -Liquides non stériles à usage nasal (solutions nasales).

^[1] Réalisation Biogalénic, <http://www.biogalenicpharma.com> (Consulté le 18/04/2018 à 9h.45).

Soit Soixante-dix (70) produits fabriqués sous forme sèche & liquide.

La diversité des équipements permet de satisfaire toutes les demandes dans un environnement de Bonnes Pratiques de Fabrication, le savoir-faire acquis a naturellement assuré l'engagement qualité sur tous les produits fabriqués.

L'activité principale de la société a été renforcée par la délivrance d'une autorisation d'exploitation d'un laboratoire d'analyse qui a permis la réduction des coûts de sous-traitances des analyses des matières premières et des produits finis, et d'un agrément pour le conditionnement de la forme Injectable (contrôle qualité).

4 Implantation : La « SARL BIOGALENIC »

La « SARL BIOGALEN se situe dans la zone industrielle Zighoud Youcef 25200 Constantine (**Figure 1**) et est implanté sur un terrain qui s'étend sur une superficie total de «8200 m² ».



Figure 1: Localisation de la société BIOGALENIC^[2].

Le site est éloigné des habitations, des points d'eau et des dépôts de carburants et aisément accessible à tout véhicule (fournisseur, client, secours, etc...).

[2] Google Map data. <https://www.google.com/maps/place/Biogalenic.com/> (Consulté le 04.06.2018 à 22h.43).

5 Organisation

La répartition des espaces au niveau de « **S.A.R.L BIOGALENIC** » est comme suit :

- ✚ Département commercial.
- ✚ Département assurance et qualité.
- ✚ Atelier de maintenance.
- ✚ production.
- ✚ Laboratoires :
 - Laboratoire de microbiologie.
 - Laboratoire de physico-chimie.
- ✚ Atelier de maintenance.

Les objectifs du SARL BIOGALENIC est de développer dans la mesure de ses possibilités et compétences les substances médicamenteuses en réponse aux besoins prioritaires de ses patients, ainsi que fournir au secteur de la pharmacie des médicaments génériques avec une assurance qualité contrôlée et un approvisionnement approuvé pour la CNAS.

Ces objectifs sont tracés grâce à un groupe de professionnels dans le domaine du commerce et de la chimie galénique et thérapeutique ^[1].

Généralité sur les médicaments

Sommaire

1.	Définition de Médicament.....	7
2.	Composition d'un médicament.....	7
2.1.	Principe actif (PA).....	7
2.2.	Excipients et adjuvants	7
3.	Processus de Fabrication d'un médicament	8
3.1.	Fabrication.....	8
3.2.	Conditionnements.....	8
4.	Formes pharmaceutiques.....	9
5.	Spécialités et génériques.....	10

1. Définition de Médicament

Selon l'O.M.S. On entend par 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 ^[1].

2. Composition d'un médicament

Le médicament est rarement une substance seule. Il s'agit généralement d'un produit multi-composant, plus ou moins complexe.

2.1. Principe actif (PA)

C'est une substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et/ou préventives du médicament ^[2].

Il existe deux catégories de principes actifs :

- ✓ Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies (ex : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline).
- ✓ Les substances extraites à partir des produits naturels : végétal, minéral, biologique.

2.2. Excipients et adjuvants

En général, le ou les principes actifs sont associés à un ou plusieurs excipients. Un excipient (du latin *excipere*: recevoir) est un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elles-mêmes sur la maladie, qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament ^[2].

[1] **Article 170, (1990)**, «loi 90-17 du 31 juillet 1990 modifiant et complétant la loi 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la sante » Algérie p17.

[2] **Aiache J.M., Aiache S. et Renoux R., (1995)**, « Initiation à la connaissance des médicaments » Masson, Paris ,2e édition, p.24.

3. Processus de Fabrication d'un médicament

3.1. Fabrication

La production de l'Ibuprofène (Neupren comprimé) nécessite une suite des étapes, le diagramme suivant (**Figure 2**) montre ces étapes plus que les matières premières et les matières qui entrent dans le conditionnement ^[3].

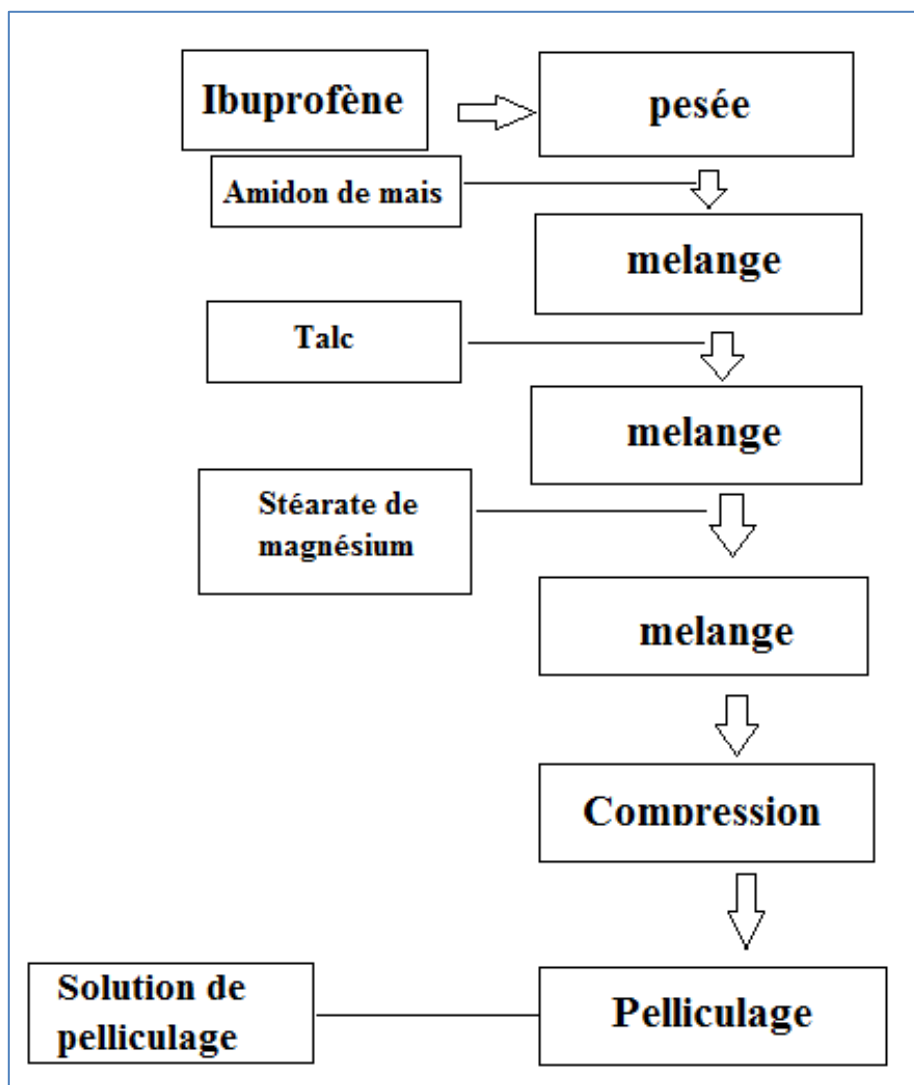


Figure 2 : Diagramme de fabrication de Neupren comprimé

3.2. Conditionnements

Destiné à contenir le médicament et à le protéger de l'environnement extérieur. Il en existe deux (2) types.

^[3] Monographie interne de la société.

a) Conditionnements primaires

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

b) Conditionnements secondaires

Il permet la manipulation et le transport du médicament (carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade [2].

4. Formes pharmaceutiques

La forme pharmaceutique appelée aussi forme galénique est la forme sous laquelle sont associés principes actifs et excipients pour constituer un médicament. La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie. Un principe actif (un médicament) peut être présenté sous diverses formes.

Les formes pharmaceutiques les plus présentes sur les dépôts et les officines sont :

- **Les comprimés :** Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont 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 (lyophilisation). Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active [4].
- **Les gélules:** Ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.
- **les sirops:** Ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.

[4] PE- Pharmacopée Européenne. (2017), 9^{ème} Edition, Version électronique (CD-ROM).

- **les suspensions:** Ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon.
- **Les pommades:** Ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).
- **les collyres:** Ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil. Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination.
- **les préparations injectables :** Ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire) ^[5].

5. Spécialités et génériques

Tout médicament découvert ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique est la propriété de celui-ci. Cette propriété est protégée par un brevet qui confère le monopole d'exploitation pendant une vingtaine d'année. Le laboratoire donne au médicament un nom de fantaisie ou nom commercial et son conditionnement est particulier. On parle alors de spécialité.

Au moment où le brevet d'exploitation expire, tout laboratoire peut produire ce médicament. Certains laboratoires produisent alors des médicaments génériques, désignés par leur Dénomination Commune Internationale (DCI), qui fait référence au principe actif et est la même dans tous les pays du monde. Il faut remarquer que les spécialités portent aussi un nom DCI qui figure obligatoirement en dessous du nom commercial. Ainsi, un même médicament à un seul nom DCI, mais peut avoir plusieurs noms commerciaux.

Afin de réduire le coût de production, les médicaments génériques sont commercialisés en conditionnements de grande quantité. Sur ces conditionnements figurent le nom DCI, le dosage, la forme, la date de péremption, le numéro de lot de fabrication et l'appartenance aux listes I, II ou stupéfiants ^[5].

^[5] AFSSPS, (2007), - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé- «Bonnes pratiques de fabrication» ; Bulletin officiel N°2007/1bis- fascicule spécial.

Présentation de Neupren

Sommaire

1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	11
1.1. Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	11
1.2. Ibuprofène: Indications et description	13
1.3. Origine de l'Ibuprofène.....	14
1.4. Pharmacologie de l'Ibuprofène	14
1.5. Indication de Neupren.....	15
1.6. Posologie de l'Ibuprofène.....	15
1.6.1. Comprimé 200 mg	15
1.6.2. Comprimé 400mg/600mg	16
1.6.3. Suspension.....	16
1.7. Durée de traitement.....	16
1.8. Contre-indications de l'ibuprofène (notice Neupren)	16
1.8.1. Comprimé	16
1.8.2. Suspension.....	16
1.9. Interactions médicamenteuses avec l'ibuprofène.....	17
1.10. Effets indésirables de l'ibuprofène	17
1.11. Surdosage en Ibuprofène	18
1.11.1. Signes.....	18

1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

C'est une classe pharmaceutique qui possède des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Cette classe est très vaste, elle contient l'aspirine, l'ibuprofène et beaucoup d'autres molécules. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés par voie générale (orale, rectale ou injectable) ou par voie locale (crème, pommade, etc.). Les principales caractéristiques énumérées ici concernent les médicaments utilisés par voie générale [1, 2].

1.1.Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS ont une similitude dans leurs effets thérapeutiques liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines en bloquant la synthèse de la cyclo-oxygénase (COX) qui catalyse la formation des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique [3]. Ils entraînent une diminution de la migration cellulaire et des actions des tissus conjonctifs (glycoprotéine, collagène) [4].

La cyclo-oxygénase, qu'on désigne également par l'appellation COX, est une enzyme capable de convertir l'acide arachidonique, qui participe à la formation des membranes cellulaires, en prostaglandines H₂, responsables de nombreuses fonctions physiologiques, notamment au niveau musculaire. Les COX sont également en partie responsables des phénomènes inflammatoires. Ainsi, la cyclo-oxygénase peut être contrée grâce à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), type aspirine ou ibuprofène, qui les inhibent [5].

[1] **Dr Monassier, (2005)**, « Les anti-inflammatoires non stéroïdiens », Module de Pharmacologie Générale, Faculté de Médecine de Strasbourg, DCEM1.

[2] **Girardeau A., (2014)**, Évaluation du ressenti des médecins généralistes sur l'automédication par anti-inflammatoires non stéroïdiens de leurs patients, Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine, UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS, Faculté de médecine de Nice.

[3] **Fattorusso W., Ritter O., (2001)**, Vademecum cliniques, Du diagnostic au traitement. 16ème édition Masson, Italie, 1915.

[4] **Bourin M., M. Lèvre, A. Hervé, (1993)** ; Cours de pharmacologie. Ellipses, 3^{ème} édition, Paris, 351.

[5] <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/19197-cyclo-oxygenase-definition>, (consulté le 15/ 04/ 2018 à 20h:35)

Selon Resplandy (2015) ^[6], cette enzyme intervient au sommet d'une cascade de réactions aboutissant à la formation de substances impliquées dans :

- L'inflammation (rougeur, douleur, etc.) ;
- La fièvre ;
- L'agrégation des plaquettes sanguines (à faible dose seulement) ;
- La protection de la muqueuse de l'estomac.

Cette enzyme (COX) existe sous plusieurs formes dont chacune a ses spécificités ^[6]:

- COX-1 est plutôt impliquée dans les phénomènes plaquettaires et stomacaux ;
- COX-2 est spécifique de l'inflammation et de la fièvre.

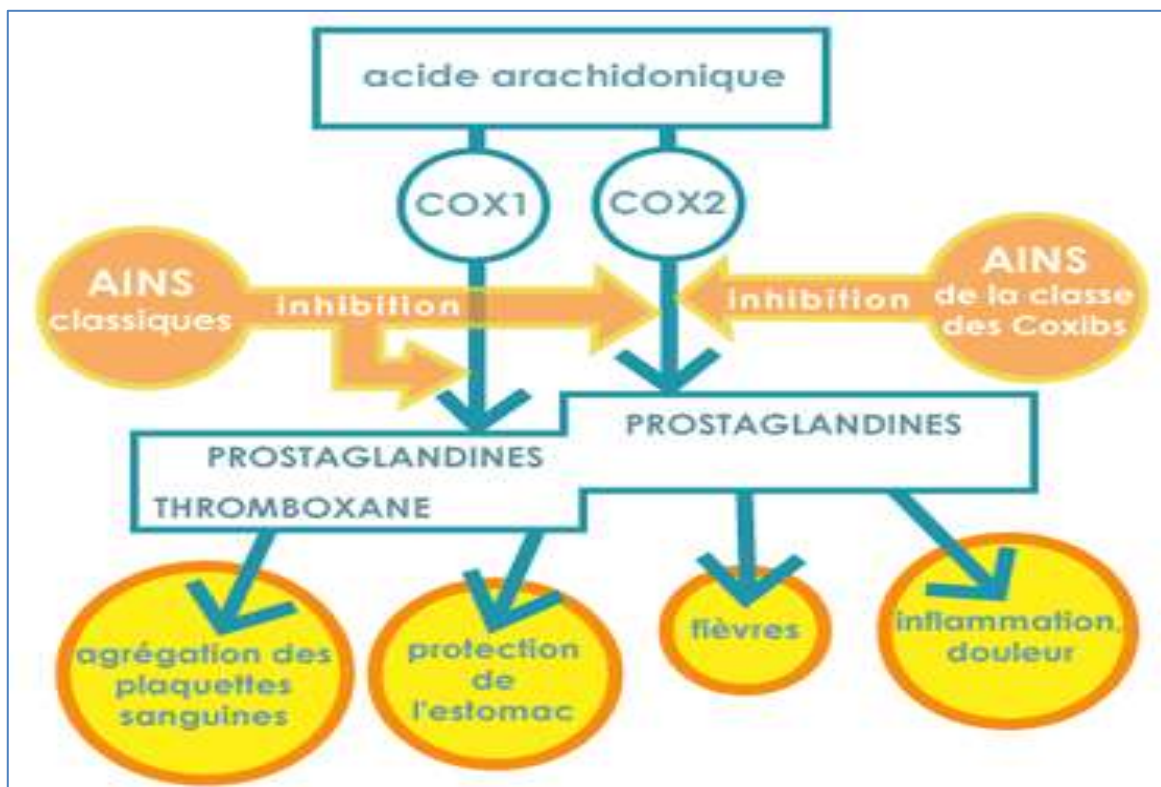


Figure 3 : Mode d'action des AINS

^[6] Resplandy F., (2015), Docteur en Pharmacie, http://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4093_ains.htm (Consulté le 06.04.2018 à 17h.19)

Ainsi, les anti-inflammatoires en provoquant l'inhibition des deux COX entraînent une baisse des quantités de prostaglandines et de thromboxane produites ^[6], et donc la **figure 4** montre les effets des AINS et leurs actions produites convenables :

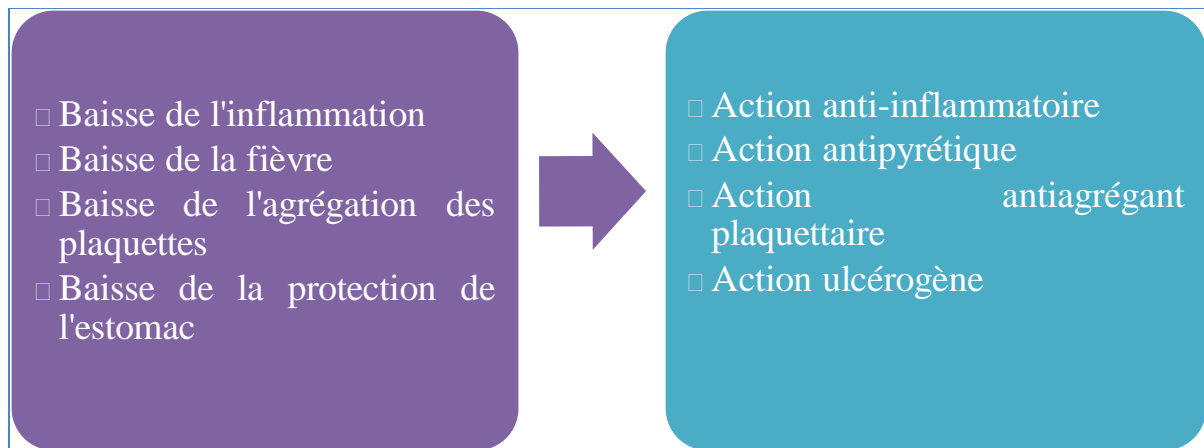


Figure 4: Effets et action convenables des AINS.

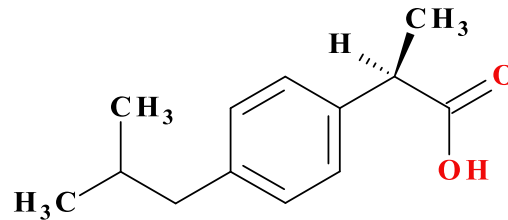
Une nouvelle sous-classe d'AINS est apparue : **les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou coxibs**. Ces nouveaux médicaments, en agissant seulement sur l'enzyme qui n'est pas impliquée dans les effets secondaires, gardent la même efficacité mais entraîneraient moins de troubles digestifs que les AINS classiques ^[6].

1.2. Ibuprofène: Indications et description

L'Ibuprofène est la dénomination commune internationale de l'acide alpha-méthyl-[4-(2-méthylpropyl) phényl] propanoïque (**fig. 5**), appartient au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl carboxylique, comme le kétoprofène et le naproxène ^[7].

Il s'agit de la substance active d'un médicament AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) utilisé pour soulager les symptômes de l'arthrite, de la dysménorrhée primaire, de la pyrexie ; et comme analgésique, spécialement en cas d'inflammation ^[7].

^[7] SCF, (2017), -Société Chimique de France– Ibuprofène. <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/ibuprofene.html> (Consulté le 14.04.2018 à 01h.05)



(s) Ibuprofène

Figure 5 : Structures et propriétés chimiques de l'Ibuprofène

Il agit en réduisant le niveau d'hormones qui provoquent l'inflammation et la douleur dans le corps. L'Ibuprofène est utilisé pour réduire la fièvre ou traiter l'inflammation causée par plusieurs conditions telles que les maux de tête, maux de dos, arthrite, crampes menstruelles ou blessure mineure....., et dont le profil de sécurité aux doses usuelles est bien établi. Cette substance active est produite à l'échelle de 15 000 tonnes/ an.

1.3. Origine de l'Ibuprofène

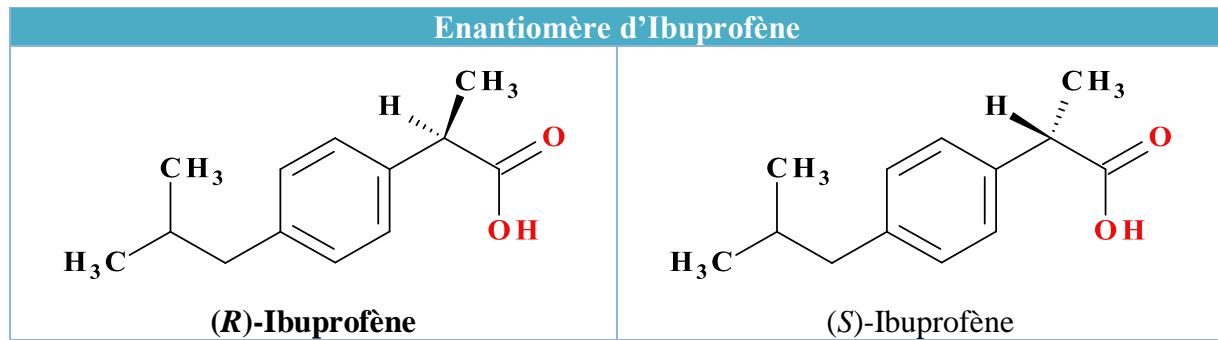
L'Ibuprofène a été développé par les chercheurs de chez Boots®, dans les années 1960, à la suite d'un test systématique des propriétés antipyrétiques et analgésiques de 600 molécules potentielles. Il est commercialisé sous divers noms commerciaux, par exemple Brufen, Advil, Nurofen, Upfen, Motrin, Algifen, Algifor... [7].

1.4. Pharmacologie de l'Ibuprofène

L'Ibuprofène est un inhibiteur non sélectif de la prostaglandine synthase, également appelée cyclo-oxygénase (COX). Comme nous l'avons déjà mentionné précédemment, cette enzyme catalyse la première étape de la synthèse des médiateurs de l'inflammation : prostaglandines et thromboxanes. L'Ibuprofène, comme de nombreux autres AINS, limite ainsi l'activation de cette voie par un mécanisme d'inhibition des deux familles de cyclo-oxygénase

L'Ibuprofène est commercialisé à faible dose pour son effet antalgique (antalgique de palier 1) et antipyrétique. Son effet anti-inflammatoire n'apparaît qu'à des doses plus élevées (chez l'adulte au-delà de 1 200 mg/jour).

De point de vue stéréochimique, seul l'énantiomère de configuration (*S*) de la molécule possède une activité médicamenteuse efficace. En effet l'énantiomère (*R*) est trois fois moins puissant. Toutefois, dans l'organisme, l'énantiomère (*R*) est converti en énantiomère de configuration (*S*) par une épimérase, l' α -méthylacyl-CoA racémase [7].

Tableau 1 : Structure chimique des deux isomères *R* et *S* d'Ibuprofène.

1.5. Indication de Neupren

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'Ibuprofène^[8].

Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que :

- Maux de tête,
- États grippaux,
- Douleurs dentaires,
- Courbature,
- Règles douloureuses.

1.6. Posologie de l'Ibuprofène

1.6.1. Comprimé 200 mg

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans) voie orale.

La posologie usuelle est de 1 comprimé à 200 mg à renouveler si besoin au bout de 6 heures. En cas de douleur ou de fièvres plus intense prendre d'emblée 2 comprimé à 200 mg à renouveler si besoin au bout de 6 heures sans dépasser 6 comprimé par jour (soit 1200 mg par jour)^[9]

[8] VIDAL, (2017), <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf710011-IBUPROFENE-BIOGARAN-200-mg.html#dibmHGMOV3XAcftf.99> (Consulté le 06.04.2018 à 23h.57)

[9] Notice Neupren: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61902232&typedoc=R&ref=R0208445.htm> (Consulté le 14.04.2018 à 11h.20)

1.6.2. Comprimé 400mg/600mg

Adultes : la posologie initiale est de 1200mg à 1800 mg par jours par dose fractionnée. Un traitement d'entretien est de 600 mg à 1200 mg par jour, sans dépasser la dose de 2400 mg par jour ^[9].

1.6.3. Suspension

La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 à 4 prises sans dépasser 30 mg/kg/jour. Le médicament s'administre au moyen de la seringue pour administration orale (graduée en kg) qui délivre une dose de 7,5 mg/kg par prise ^[10].

1.7. Durée de traitement

Chez l'enfant et l'adolescent, si ce médicament est nécessaire plus de 3 jours, ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé de prendre un avis médical.

Chez l'adulte, si la douleur persiste plus de 5 jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de 3 jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical ^[8].

1.8. Contre-indications de l'ibuprofène (notice Neupren)

1.8.1. Comprimé

- Femme enceinte à partir du 6ème mois de grossesse
- Insuffisance hépatocellulaire sévère
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance cardiaque non contrôlé

1.8.2. Suspension

- Chez les sujets présentant une hypersensibilité connue à l'un de ces composants.

^[10] ANSM , (2012), - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé-, Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61902232&typedoc=R&ref=R0208445.htm>, (mis à jour le 25/05/2018)

- En cas d'asthme, ulcère de l'estomac ou en cas d'insuffisance hépatique rénal ou cardiaque.
- Il est également contre indiqué dans les cas des maladies rare comme la porphyrie hépatique ou le lupus érythémateux disséminé.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus)

1.9. Interactions médicamenteuses avec l'ibuprofène

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, notamment ^[11]:

- l'aspirine et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : risque d'augmentation des effets in désirables ; ^[8].
- Les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires (**PLAVIX...**) : augmentation du risque hémorragique ;
- le lithium (**TÉRALITHE**) : augmentation du taux de lithium dans le sang ;
- Le méthotrexate.

1.10. Effets indésirables de l'ibuprofène

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéralive, douleur abdominale, douleur abdominale haute, distension abdominale, melæna, hématomèse, colite, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension, insuffisance cardiaque et angine de poitrine ont été rapportés en association au traitement par AINS ^[8].

[11] <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf710011-IBUPROFENE-BIOGARAN-200-mg.html#dibmHGMOV3XAcftf.99> (Consulté le 08/ 04/ 2018 à 21h.35).

1.11. Surdosage en Ibuprofène

1.11.1. Signes

Dans le cas de surdosage en Ibuprofène, nous remarquons les signes suivants [8]:

- Vertiges,
- Douleur abdominale, nausées, vomissements,
- Anomalies du bilan hépatique,
- Hyperkaliémie, acidose métabolique,
- Sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, perte de conscience, convulsions,
 - Insuffisance rénale,
 - Dyspnée, dépression respiratoire,
 - Hypotension.

Contrôle qualité des médicaments

Sommaire

1	Contrôle qualité.....	19
2	Référentiels	19
2.1	Bonne pratique de fabrication (BPF).....	19
2.2	Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)	19
2.3	Pharmacopée	20
2.4	Monographie	20
3	Assurance qualité	21
3.1	Définition	21
4	Laboratoire de contrôle qualité LCQ	21

1 Contrôle qualité

Tel que défini par les bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F), le contrôle qualité est la partie des (B.P.F) qui concerne l'échantillonnage, L'établissement des spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation et de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées.

Le contrôle qualité est une activité de l'entreprise qui a pour mission d'accepter (ou refuser) un lot de médicaments en l'autorisant à quitter l'entreprise pour parvenir à ses différents utilisateurs [1].

2 Référentiels

2.1 Bonne pratique de fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité [2].

2.2 Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) se définissent comme une démarche qualité basée sur des principes visant à assurer une qualité optimale au sein du laboratoire. Elles s'appliquent notamment dans le domaine pharmaceutique.

Dans le cadre d'une réalisation d'une étude en laboratoire, le but des BPL est de responsabiliser le personnel participant, et de lui faire prendre conscience des problèmes.

Elles devront faire préciser par écrit avant le début de l'étude les objectifs, les moyens en personnel et matériel pour sa réalisation (protocole, mode opératoire) [3].

[1] Orphee Z., (2008), «contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée-cas de la ville de Conakry », thèse de doctorat, Université de Ghuinia, p13.

[2] BPF- ANNEXE à la décision n° 2015-03-076 du 11 mars 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires / Partie 1/Chapitre 6 : Contrôle de la qualité, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c06be319a8cd6d04669d4e9a411bcdb0.pdf.

[3] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé-Ministère de la santé et des solidarités Bulletin officiel No 2015/12 bis Fascicule spécial <https://www.lachimie.fr/securite/BPL.php> (Consulté le 12-05-2018 à 13h.30).

2.3 Pharmacopée

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit : les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant, les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée: ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour^[4]. Il existe plusieurs pharmacopées : Pharmacopée Américaine (ou USP), Pharmacopée Japonaise (ou JP), Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP), Brésilienne, Indienne, ...etc. L'Algérie est un membre observateur de la pharmacopée européenne^[5].

2.4 Monographie

Monographies générales et spécifiques. Les normes de la Pharmacopée Européenne sont présentées sous forme de monographies générales ou spécifiques. L'élaboration de monographies générales s'est considérablement développée depuis quelques années^[5].

Toutes les substances actives et tous les excipients décrits dans la Pharmacopée Européenne sont soumis aux dispositions de la monographie générale^[6]. L'ensemble de spécifications figurant dans les monographies sont les suivants :

- a) Titre.
- b) Définition.
- c) Caractères.
- d) Identification.
- e) Essai.
- f) Dosage.

[4] [https://ansm.sante.fr/Actinities/Pharmacopée/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopée/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Actinities/Pharmacopée/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopée/(offset)/0) (Consulté le 19.05.2018).

[5] PE, (2017).

[6] Guide technique pour l'élaboration des Monographies, (2015), https://medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module1/sous_module4/001_Principes_demarche_0'assurance_qualite.pdf (consulté le 08.05.2018 à 22h.29)

3 Assurance qualité

3.1 Définition

Il existe de nombreuses définitions de la qualité. Parmi les plus reconnues, on peut retenir celle de la définition ISO (l'organisation internationale de normalisation, chargée de standardiser la qualité (du grec *isos* : le même)) : c'est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites⁷.

La démarche qualité peut se définir comme l'engagement du producteur (le prestataire de soins dans le domaine de la santé) envers le consommateur (l'utilisateur, le patient) lui garantissant la fiabilité du produit (le service) par la mise en œuvre de procédures validées (conformité à des règles de bonnes pratiques et contrôles).

Cette procédure a donc pour objectif de donner l'assurance (assurance qualité) au client (patient) que l'on met en œuvre les moyens d'obtenir des prestations (des soins) de qualité et lui donner confiance.

Le but est d'atteindre et de maintenir les objectifs de qualité définis, de manière à assurer aux clients la sécurité et la qualité de ses prestations. Ainsi une entreprise peut se développer au travers de la satisfaction de ses clients ^[7].

4 Laboratoire de contrôle qualité LCQ

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

Le contrôle qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement ^[2].

[7] https://medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module1/sous_module4/001_Principes_demarche_0'assurance_qualite.pdf (Consulté le 24.04.2018).

Contrôle qualité qualitatif et quantitatif de Neupren

Sommaire

1	Caractères	22
1.1	Aspect	22
1.2	Odeur.....	22
2	Essai.....	22
2.1	La masse moyenne	22
2.2	Test d'uniformité de masse	22
2.3	Test de délitement ou désagrégation	23
2.3.1	Appareillage	23
2.4	Test de dissolution	25
2.4.1	Appareillage (appareil à palette)	25
2.4.2	Spectrophotomètres (Appareil).....	25
2.4.3	Exigences de l'essai.....	26
2.5	Test de pH	27
2.6	Test de densité.....	27
3	Identification et dosage	27
3.1	Appareillage.....	27
3.1.1	Pompe	28
3.1.2	Injecteur	29
3.1.3	Colonne.....	29
3.1.4	Phase mobile.....	29
3.1.5	Détecteur UV-Visible.....	30

1 Caractères

L'examen visuel des comprimés permet de déceler à première vue un certain nombre d'anomalies au niveau de la forme, la couleur, l'aspect et la taille^[1].

Les principaux caractères auxquels il peut être fait référence sous ce titre sont les suivants :

1.1 Aspect

La description de l'aspect porte normalement sur la couleur et la forme physique.

1.2 Odeur

Il n'est pas fait référence à l'odeur en règle générale, et en particulier pour les substances qui présentent un risque à l'inhalation ; dans les autres cas, la mention de l'odeur doit être justifiée.

2 Essai

2.1 La masse moyenne

La masse moyenne des comprimés permet de déterminer en pourcentage la variation de masse des comprimés, le plus lourd et le moins lourd par rapport à la masse théorique du comprimé.

2.2 Test d'uniformité de masse

Le test d'uniformité de masse concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les comprimés. Il permet d'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granules, en unités de prises (chaque comprimé), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif pour l'ensemble des comprimés du même lot^[2].

Selon la Pharmacopée Européenne le test s'effectue de la manière suivante : « Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le (**Tableau 2**), mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage ».

[1] PE, (2017), Pharmacopée Européenne., 9^{ème} Edition, Version électronique.

[2] Le Hir A., (2009), Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9^{ème} édition, Masson, pp: 4-8.

Tableau 2 : Exigences du test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne (2017)

Forme pharmaceutique	Masse moyenne(Mm) [mg]	Ecartes limites en pourcentage de la Mm [%]
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	$Mm \leq 80$	10
	$80 < Mm < 250$	7,5
	$Mm \geq 250$	5
Capsules, granulés non enrobés et poudres (en uni doses)	$Mm < 300$ mg	10
	$Mm \geq 300$ mg	7.5
Poudres pour administration parentérale (en uni doses)	$Mn > 40$	10
Suppositoires et ovules	Sans distinction de masse	5
Poudres pour collyres et poudres pour solution pour lavage ophtalmique (en uni doses)	$Mm < 300$ mg	10
	$Mm \geq 300$ mg	7.5

2.3 Test de délitement ou désagrégation

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales décrites.

Dans le cadre de cet essai, la désagrégation n'implique pas une dissolution complète de l'unité soumise à l'essai ni même de son composant actif.

Par définition la désagrégation est complète, lorsque tout résidu, à l'exception de fragments insolubles d'enrobage ou d'enveloppe de capsule, pouvant subsister sur la grille de l'appareil ou adhérer à la face inférieure du disque, si l'on en a utilisé un, est constitué d'une masse molle ne comportant pas de noyau palpable^[1].

2.3.1 Appareillage

L'appareil de type A se compose d'un vase cylindrique bas de 1L destinés à contenir le liquide d'immersion, d'un système thermostatique, un dispositif servant à imprimer au porte-tubes, dans le liquide d'immersion, un mouvement vertical alternatif de fréquence constante de montée-descente et un ensemble mobile qui se compose de râtelier porte 6 tubes transparents ouverts aux deux extrémités.

Le porte-tubes suit un mouvement vertical suivant son axe et un mouvement horizontal appréciable, et de disques cylindriques, qui leur emploi est nécessaire si prescrit, d'où chaque tube est pourvu d'un. Les tubes sont maintenus en position verticale par deux plaques régulièrement espacés et équidistants du centre de la plaque. Sous la plaque inférieure est fixé un treillis métallique en fils d'acier à tissage simple et mailles carrées. Les différentes parties de l'ensemble sont assemblées et maintenues de façon rigide [1].

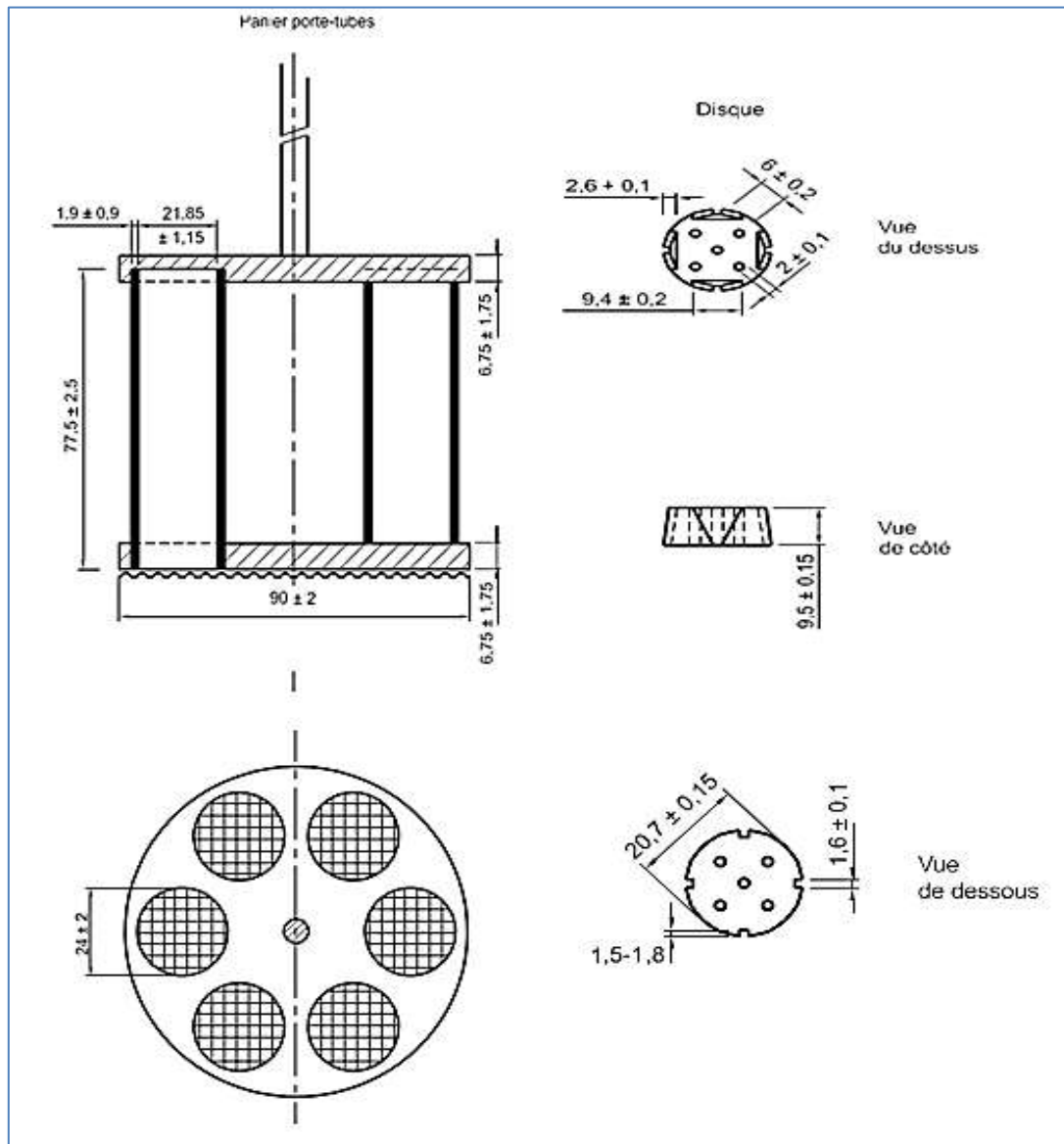


Figure 6 : Schéma représentatif de l'Appareil de désagrégation (dimension en millimètre)

2.4 Test de dissolution

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à libérer le principe actif dans le milieu liquide de dissolution et dans les conditions expérimentales décrites [3].

2.4.1 Appareillage (appareil à palette)

Appareil à palette est composé des éléments suivants : un récipient cylindrique, à fond hémisphérique d'une contenance de 1L, qui peut être couvert, en matériau transparent inerte et partiellement immergé dans un bain d'eau thermostaté permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ pendant l'essai et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution; un moteur et un agitateur constitué d'une pale et d'une tige sa rotation soit uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats. La pale et la tige sont en matériau rigide et inerte [1].

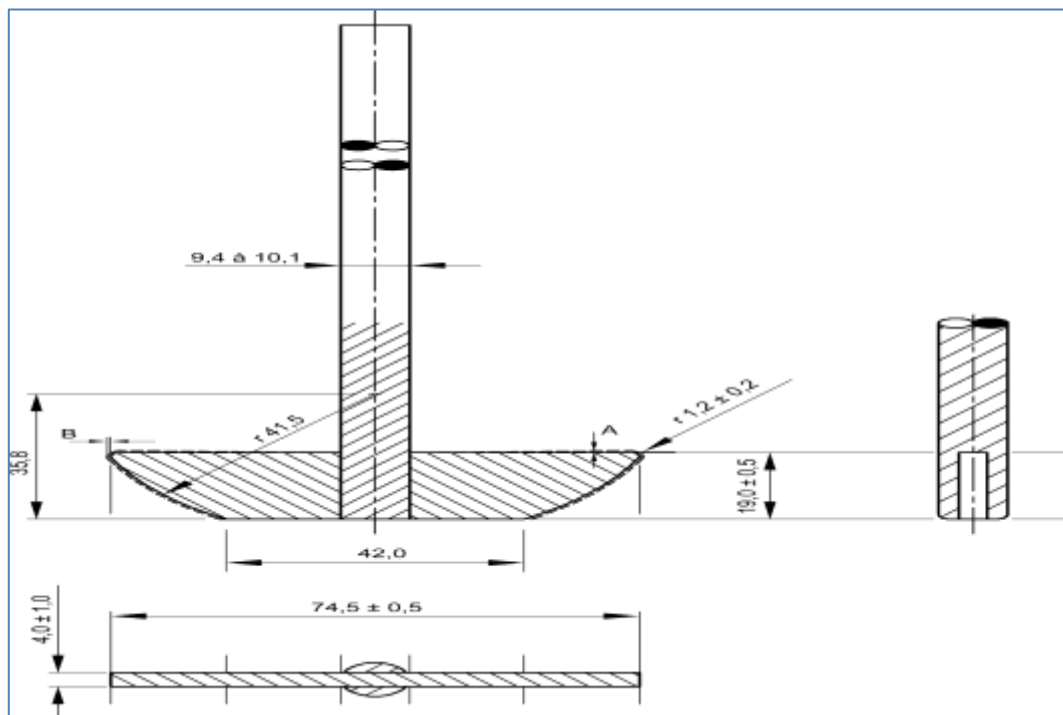


Figure 7 : Schéma représentatif de l'Appareil à palette (en millimètre)

2.4.2 Spectrophotomètres (Appareil)

Les spectrophotomètres utilisés pour l'étude des régions ultraviolette et visible du spectre sont constitués par un système optique, susceptible de fournir un rayonnement

[3] PE, (2014), Pharmacopée Européenne, 8^{ème} Edition, Version électronique (CD-ROM).

monochromatique dans la région 200-800 nm, et par un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance.

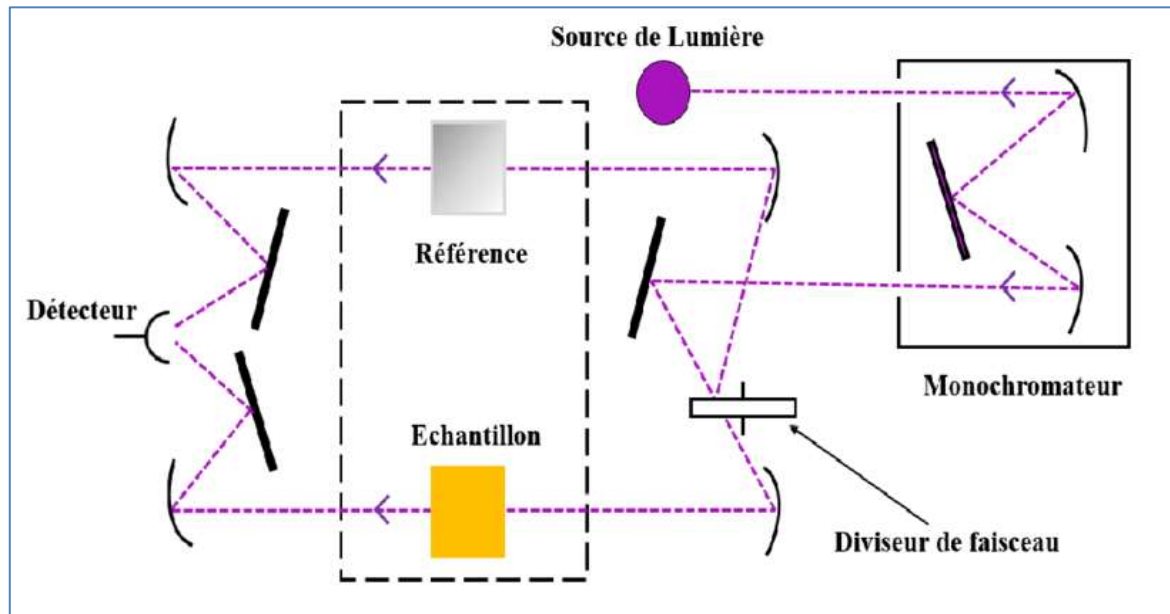


Figure 8 : Principe de fonctionnement du spectrophotomètre UV-visible.

2.4.3 Exigences de l'essai

Pour les formes à libération conventionnelle, sauf indication contraire, les exigences de l'essai sont satisfaites si les quantités de substance active passée en solution sont conformes aux critères d'acceptation du **tableau 3**. Poursuivez l'essai jusqu'au 3^{ème} niveau sauf si des résultats conformes sont obtenus aux niveaux S_1 ou S_2 [1].

Tableau 3 : Exigences de l'essai de dissolution de la Pharmacopée Européenne.

Niveau	Nombre d'unités Examinées	Critères d'acceptation
S_1	6	Aucune unité n'est inférieure à $*Q + 5$ pour cent.
S_2	6	La moyenne des 12 unités ($S_1 + S_2$) est égale ou supérieure à Q et aucune unité n'est inférieure à $Q - 15$ pour cent.
S_3	12	La moyenne des 24 unités ($S_1 + S_2 + S_3$) est égale ou supérieure à Q , au maximum 2 unités peuvent être inférieures à $Q - 15$ pour cent et aucune unité n'est inférieure à $Q - 25$ pour cent.

2.5 Test de pH

La détermination potentiométrique du pH est effectuée par mesure de la différence de potentiel entre 2 électrodes, convenablement choisies, plongeant dans la solution à examiner ; l'une est une électrode sensible aux ions hydrogène (le plus souvent une électrode de verre), l'autre une électrode de référence (par exemple, une électrode argent-chlorure d'argent). Ces deux électrodes sont souvent regroupées sous la forme d'une électrode combinée et peuvent être associées à une sonde de température [1].

2.6 Test de densité

La densité d'une substance est le rapport entre la masse d'un volume donné de cette substance à une température t_1 et la masse d'un volume égal d'eau à une température t_2 [1].

3 Identification et dosage

Selon la pharmacopée il y'a plusieurs méthodes d'analyse physicochimique spécifique au dosage et identification du principe actif, parmi ces méthodes la chromatographie liquide a haut performance

La chromatographie liquide (LC) est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire [1].

3.1 Appareillage

L'appareillage se compose typiquement d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermostatée), d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (ou d'un intégrateur ou enregistreur) (**fig.10**). La phase mobile, délivrée à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, puis passe à travers le détecteur.

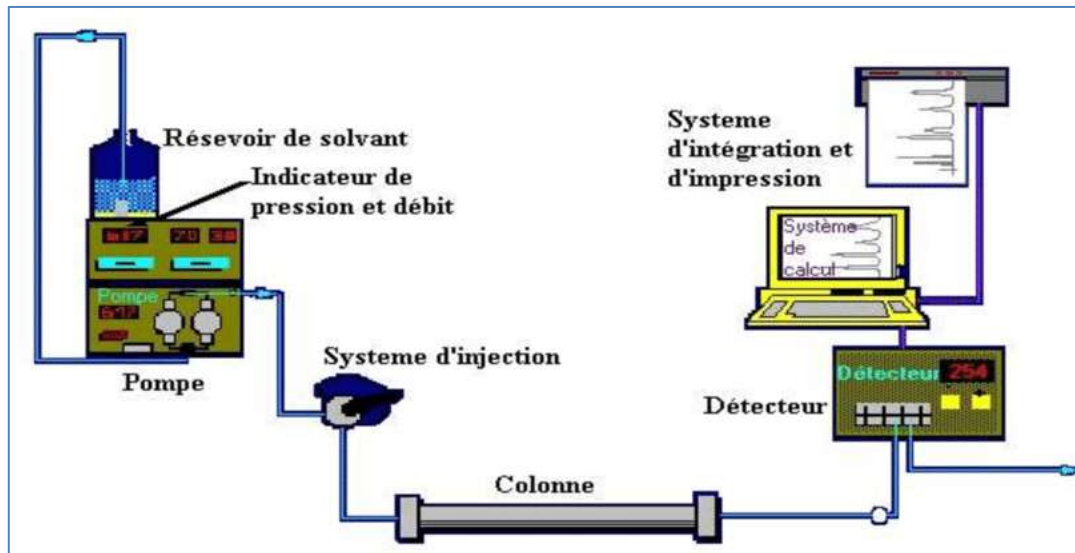


Figure 9 : Schéma de principe d'une chaîne d'HPLC.

3.1.1 Pompe

La pompe d'un chromatographe a pour rôle d'assurer l'écoulement de la phase mobile dans la colonne. Tout appareil HPLC comporte au moins une pompe en **mode isocratique** (éluant de composition fixe tout au long de l'analyse donc la phase mobile peut être préalablement préparée et disposée dans un seul réservoir) ou **en gradient d'éluion** (éluant de composition variable), selon un programme défini. L'éluion gradué lors de la séparation de mélanges complexes permet, en modifiant la composition de l'éluant, d'optimiser les facteurs de capacité et de réduire les temps d'analyse. Les pompes les plus utilisées sont les pompes de types piston avec lesquelles les débits sont constants, la pression peut atteindre environ 500 bars.

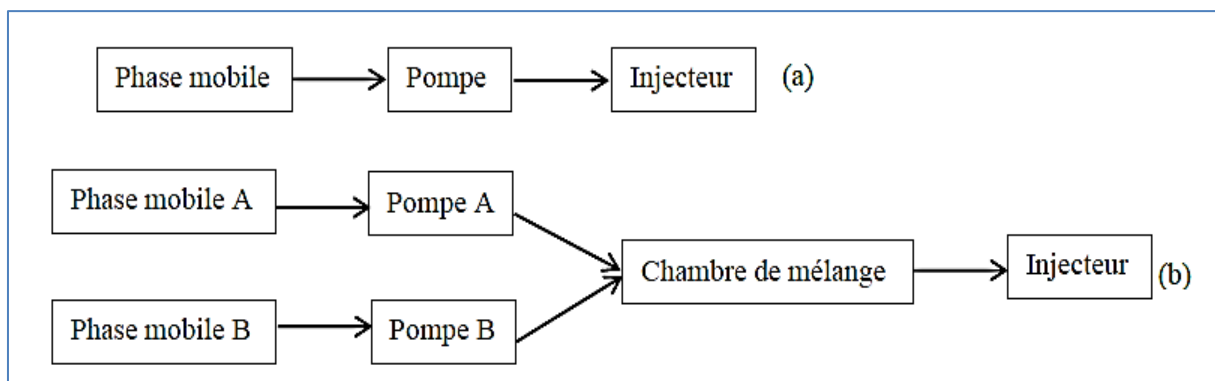


Figure 10 : Représentation schématique d'un système de pompage

(a) mode isocratique (b) mode gradient d'éluion

Pour les chromatographies à gradient d'éluion, il existe des systèmes de pompage qui délivrent le(s) solvant(s) à partir de plusieurs réservoirs, le mélange pouvant être effectué soit en amont (basse-pression) soit en aval (haute-pression) de la (des) pompe(s).

3.1.2 Injecteur

L'injection d'un volume précis de l'échantillon en tête de colonne doit se faire à l'aide d'une vanne (boucle d'échantillonnage) : on introduit d'abord l'échantillon dans une boucle de volume connu (position chargement ou Load) après rotation de la vanne de 60° d'un levier qui permet d'inverser le sens de circulation dans la boucle (position Inject), la phase mobile entraîne l'échantillon en tête de la colonne le volume injecté est constant, cela permet donc de travailler en étalonnage externe pour une analyse quantitative. Le volume prélevé avec la seringue est donc toujours largement supérieur à celui de la boucle. Aujourd'hui on utilise des injecteurs automatiques.

3.1.3 Colonne

Les colonnes CLHP sont généralement courtes et droites en acier inoxydable se caractérise par leur géométrie (diamètre intérieur de 4 mm et une longueur de 5 à 30 cm) et par la nature des phases qu'elles contiennent. Elles doivent être capables de résister aux fortes pressions. Le débit de la phase mobile ne peut dépasser quelques mL/min. Ces colonnes ont l'avantage de la rapidité de l'analyse, consomment moins de solvant et conduisent à une meilleure résolution de l'analyse. Dans la plupart des analyses une pré-colonne ou colonne de garde qui ne diffère de la colonne analytique que par sa très faible longueur (1 à 2 cm pour une colonne de 25 cm) permet de protéger la colonne et d'en augmenter la durée de fonctionnement.

3.1.4 Phase mobile

la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants, qui progresse le long d'une phase stationnaire.

Pour la chromatographie en phase normale, les solvants organiques utilisés sont généralement de faible polarité. Un strict contrôle de la teneur en eau résiduelle présente dans les solvants de la phase mobile est nécessaire pour obtenir des résultats reproductibles. Pour la CL en phase inversée, on utilise des phases mobiles aqueuses, avec ou sans solvants organiques.

3.1.5 Détecteur UV-Visible

Les détecteurs les plus utilisés sont les spectrophotomètres dans l'ultraviolet/visible (UV/Vis), ils sont basés sur la loi de BEER-LAMBERT:

$$A = \epsilon_{(\lambda)} l C = \log I_0/I$$

On distinguera les spectrophotomètres à longueur d'onde fixe, ceux à longueur d'onde programmable et les spectrophotomètres à barrette de diodes (**fig.11**)^[4].

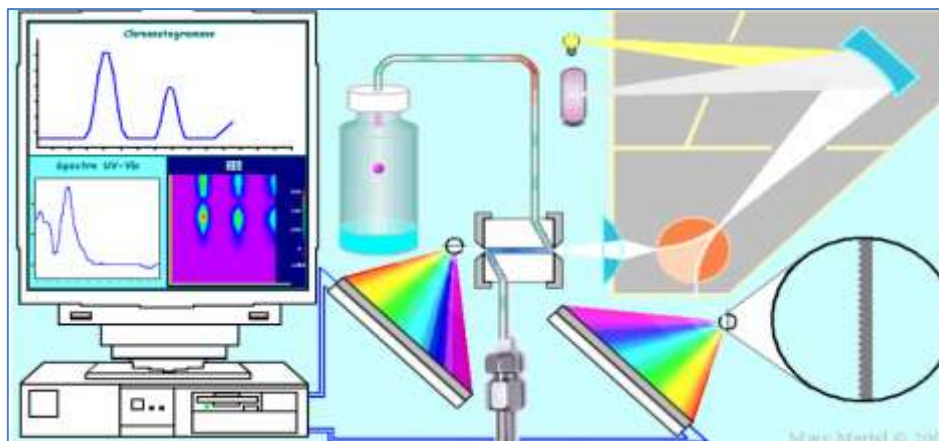


Figure 11 : Schéma d'un détecteur à barrette de diodes (photodiode array detector PDA).

La détection peut également reposer sur la fluorimétrie, la réfractométrie différentielle, des méthodes électrochimiques, la diffusion de la lumière, la détection d'aérosols chargés, la spectrométrie de masse, la radioactivité et d'autres méthodes particulières.

[4] ATEM chimie -Chromatographie - Phase Liquide > Les détecteurs > UV-visible, <http://atechimie.univ-lille1.fr/Chromatographie-Phase-Liquide/Detecteurs/>, consulté le 27.04.2018.

Etude expérimentale

Matériel et Méthodes

Sommaire

1	Matériel.....	31
1.1	Echantillonnage.....	31
1.1.1	Comprimé.....	31
1.1.2	Suspension.....	31
1.2	Réactifs.....	31
1.3	Appareillages utilisés.....	32
2	Méthode de contrôle du produit fini.....	32
2.1	Monographie Neupren comprimée.....	32
2.1.1	Caractère.....	32
2.1.2	Essai.....	33
2.1.3	Identification.....	38
2.1.4	Dosage.....	40
2.2	Monographie Neupren suspension 20mg/ml.....	41
2.2.1	Caractère.....	41
2.2.2	Essai.....	41
2.2.3	Identification.....	43
2.2.4	Dosage.....	44

1 Matériel

1.1 Echantillonnage

DCI : Ibuprofène : la spécialité pharmaceutique de la S.A.R.L Biogalénic «Neupren» a fait l'objet de notre étude, il est fabriqué sous deux formes pharmaceutique : comprimés pelliculés et suspension buvable.

1.1.1 Comprimé

Neupren 600mg

Neupren 400mg

Neupren 200mg



Figure 12 : Boîtes de comprimés Ibuprofène formes comprimés

1.1.2 Suspension

Neupren 20mg/ml



Figure 13 : Boîtes de comprimés Ibuprofène forme suspension buvable

1.2 Réactifs

- Phosphate mono potassique (KH_2PO_4)
- NaOH
- Ibuprofène dense
- Acétonitrile
- Benzoate de sodium

1.3 Appareillages utilisés

- HPLC de marque HITACHI
- Balance électronique de précision 0.1mg de marque METTLER TOLEDO.
- Testeur de désagrégation de marque ELECTROLAB type ED-2 SAPO.
- Appareil de dissolution de marque ELECTROLAB de type EDT-14 Lx.
- Spectrophotomètre double faisceau de marque HITACHI U2900.
- Vortex
- Bain ultrason
- Pompe sous vide
- Agitateur magnétique
- Filtre membrane
- pH mètre
- Pycnomètre
- Dispositif doseur

2 Méthode de contrôle du produit fini

2.1 Monographie Neupren comprimée

Le control qualité du Neupren forme comprimé se fait

2.1.1 Caractère

L'aspect des comprimés ont été vérifié à l'œil nu (contrôle visuel), ce contrôle visuel est réalisé pour vérifier la forme, la couleur, et l'aspect.

Les comprimés doivent être rond, pelliculé, de couleur blanche et ne présentent aucune cassure ou tache.

a) Aspect

- **Neupren 200mg** : comprimé rond marron pelliculé
- **Neupren 400mg** : comprimé rond blanc pelliculé
- **Neupren 600mg** : comprimé rond marron pelliculé

2.1.2 Essai

2.1.2.1 Masse moyenne

2.1.2.1.1 Mode opératoire

Selon la Pharmacopée Européenne 9.2^{ème} édition, le test s'effectue sur 20 unités de comprimés prélevées au hasard du même lot et peser individuellement en utilisant une balance de précision (1mg) afin de déterminer la masse moyenne.



Figure 14 : Balance de précision (1mg).

2.1.2.1.2 Calcul

A l'aide de la équation 1 montré ci-après, on calcule la masse moyenne.

$$Mm = \frac{\sum_1^{20} m_{cp}}{20} \dots\dots\dots \text{(Équation 1)}$$

2.1.2.1.3 Critère d'acceptation

D'après la procédure interne de la société, la masse moyenne des comprimés doit se trouver dans les limites de $[Mt \pm 5\%]$ de la masse théorique, c'est-à-dire dans l'intervalle :

- $Mt = 255 \pm 5\%$ mg pour Neupren 200mg donc [242.25mg-276.75mg]
- $Mt = 504 \pm 5\%$ mg pour Neupren 400mg donc [479.46mg-529.93mg]
- $Mt = 757 \pm 5\%$ mg pour Neupren 600mg donc [719.19mg-794.9mg]

2.1.2.2 Uniformité de masse

2.1.2.2.1 Mode opératoire

Les tests d'uniformité de masse sont réalisés sur 20 comprimés prélevés au hasard dans la préparation finie sur chaque lot contrôlé et pesés à l'aide d'une balance de précision (1mg).

Dans le cadre de cet essai, on doit respecter les étapes suivantes :

- sélectionner « essai d'uniformité de masse »
- entrer le numéro de lot de la préparation
- faire la tare en début de test, refaire entre chaque pesée
- valider chaque pesée

2.1.2.2.2 Critère t'acceptation

❖ Neupren 200mg

- La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne $Mm \pm 5\%$ [242,25mg et 267,75mg]
- Mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage ($Mm \pm 10\%$) [229.5mg et 280.5mg]

❖ Neupren 400mg

- La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne $Mm \pm 5\%$ [479.46mg-529.93mg]
- Mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage ($Mm \pm 10\%$) [453.6mg et 554.4mg]

❖ Neupren 600mg

- La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne $Mm \pm 5\%$ [719.19mg-794.9mg]
- Mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage ($Mm \pm 10\%$) [681.25mg et 832.75mg]

Etant donné que la masse théorique du comprimé du Neupren pelliculé est supérieure à : 250mg pour le Neupren 200mg , 500 mg 250mg pour le Neupren 400mg et 700mg 250mg

pour le Neupren 600mg, on pourra conclure en se référant aux normes de la PE 9.2^{ème} édition que le comprimé satisfait à l'essai d'uniformité de masse si la masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter 5% de la masse moyenne, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

2.1.2.3 Teste de désagrégation

2.1.2.3.1 Mode opératoire

Placez 1 unité de la préparation à examiner dans chacun des 6 tubes du râtelier, puis ajoutez un disque si l'emploi de disque ses prescrit. Faites fonctionner l'appareil en utilisant, comme liquide d'immersion, le milieu spécifié maintenu à $37\pm 2^{\circ}\text{C}$. Au temps indiqué, remontez le porte-tubes hors du liquide et examinez l'état des unités soumises à l'essai. Toutes les unités sont complètement désagrégées.



Figure 15 : Appareil de désagrégation.

2.1.2.3.2 Critère t'acceptation

❖ Neupren 200, 400 et 600mg

Selon la monographie interne de la société le temps maximal de désagrégation du produit NEPREN est 30min

Si 1 ou 2 comprimés ne sont pas désagrégés, répétez l'essai sur 12 unités supplémentaires. Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées.

2.1.2.4 Teste de dissolution

2.1.2.4.1 Mode opératoire

L'essai de dissolution est réalisé dans un dissolutest à palette avec une vitesse de 50 RPM. Chaque comprimé est introduit dans chaque récipient de dissolutest qui contient 900ml du milieu de dissolution chauffée à $37 \pm 0,5$ °C. A la fin des 60mn, des échantillons de 20ml ont été prélevés de chaque récipient, filtrés et dilués (faire diluer 4.5ml d'échantillon dans 100ml du milieu de dissolution).



Figure 16 : Appareil de dissolution à palette tournante.

Les absorbances du témoin et des échantillons sont mesurés à λ 221nm on utilisant pour cela un spectrophotomètre UV/VIS.



Figure 17 : Spectrophotométrie UV/Vis double faisceau.

2.1.2.4.2 Calcul

A partir des absorbances mesurés les pourcentages de dissolution sont calculés selon les équations :

❖ Neupren 200mg

$$T = \frac{A_E}{A_T} * \frac{P_T}{100} * \frac{2}{50} * \frac{V_M}{1} * \frac{100}{4.5} * \frac{100}{200} * T_H \dots\dots\dots (\text{Équation 2})$$

❖ Neupren 400 mg

$$T = \frac{A_E}{A_T} * \frac{P_T}{100} * \frac{2}{50} * \frac{V_M}{1} * \frac{50}{1} * \frac{100}{400} * T_H \dots\dots\dots (\text{Équation 3})$$

❖ Neupren 600 mg

$$T = \frac{A_E}{A_T} * \frac{P_T}{100} * \frac{2}{50} * \frac{V_M}{1} * \frac{100}{1.5} * \frac{100}{600} * T_H \dots\dots\dots (\text{Équation 4})$$

Ou

A_E : absorbance essai.

A_T : absorbance témoin.

P_T : prise d'essai témoin.

V_M : volume du milieu.

T_H : titre matière hydraté = $TM (100 - T_{eau}) / 100$.

T_M : titre matière anhydre.

T_{eau} : teneur en eau.

2.1.2.4.3 Conditions de réalisation

Ce test a été réalisé dans les conditions suivantes :

- Milieu de dissolution : 900ml tampon phosphate pH 7.2.
- Appareil : palette.
- Vitesse de rotation : 50 rotations par minute (RPM).
- Durée de l'essai : 60 minutes.
- Température du milieu de dissolution : $37 \pm 0,5$ °C.
- Nombre de comprimés prélevés : 6 par lot

2.1.2.4.4 Préparation du milieu

- 250 ml de solution de phosphate mon potassique (KH_2PO_4 , 0.2M) et 173.5 ml de NaOH (0.2 M) et compléter à 1000 ml avec de l'eau.
- Préparation de solution de phosphate mono potassique (KH_2PO_4 , 0.2M): dissolvez 27.22g de KH_2PO_4 dans de l'eau et compléter à 1000 ml avec le même solvant.
- Préparation de NaOH de 0.2M : dissolvez 8.4g de NaOH dans de l'eau et compléter à 1000 ml avec le même solvant.

2.1.2.4.5 Préparation du témoin

Dans une fiole jaugée de 100ml, une prise d'essai exactement mesurée de 25mg d'ibuprofène dense, dissolvez dans le milieu de dissolution et compléter au volume avec le même solvant. Diluez au 2/50° dans le milieu de dissolution.

2.1.2.4.6 Critère t'acceptation

❖ Neupren 200, 400 et 600mg

Neupren doit se libérer à un temps inférieur à 60mn avec un pourcentage égal ou supérieur à $Q + 5\%$, dont Q est égale à 80% selon la monographie interne.

2.1.3 Identification

Le contrôle d'identification du NEPREN 200, 400 et 600mg se fait par HPLC, en travaillant dans les conditions suivantes :

- **Colonne** : C18 250/4.6mm
- **Phase mobile** : 450ml d'Acétonitrile avec 0.5ml d'acide phosphorique et compléter a 1000ml avec l'eau. Filtrer la solution sur un filtre membrane 0.45 micro mètre
- **Débit** : 1.5 ml/min
- **Détection** : 214 nm
- **Volume d'injection** : 20 μl



Figure 18 : Appareil d'HPLC utilisé dans notre étude

2.1.3.1 Mode opératoire

2.1.3.1.1 Solution témoin d'ibuprofène

Peser avec précision une prise (PT) d'Ibuprofène DC de référence voisine de 222 mg et transférer dans une fiole jaugée de 100ml. Dissoudre dans 20 ml Acétonitrile et compléter au volume avec la phase mobile. Diluer cette solution au $1/10^{\text{ème}}$ dans la phase mobile puis injecter successivement 2 fois dans le système chromatographique.

2.1.3.1.2 Solution échantillon

Dans un mortier, 10 comprimés ont été broyés finement, et une prise d'essai exactement mesurée voisine à 252 mg est transférée dans une fiole de 100 ml, puis diluée avec 20 ml d'Acétonitrile et portée aux ultrasons pendant 5 min. Ce mélange est placé dans un bain à ultrasons à 80°C pendant 5 mn. Après refroidissement, le volume est complété avec la phase mobile jusqu'à 100 ml et soumis à une agitation. Après filtration en rejetant les premiers ml, une dilution de la solution obtenue dans une fiole jaugée de 10 ml a été préparée en mélangeant 1ml avec 9 ml de la phase mobile. L'injection dans le système chromatographique se fait en 2 fois successives.

2.1.3.1.3 Calcul

Ibuprofène est identifié par comparaison de son temps de rétention sur les chromatogrammes de l'essai et témoin.

2.1.3.1.4 Critère t'acceptation

❖ Neupren 200, 400 et 600mg

Le temps de rétention de l'essai (échantillon) est semblable au temps de rétention du témoin (standard) : t_R (témoin) \approx t_R (Echantillon).

2.1.4 Dosage

Le contrôle du dosage de Neupren 200, 400 et 600mg se fait par HPLC dans les mêmes conditions et même mode opératoire qu'on a utilisé pour l'identification de ces derniers.

2.1.4.1 Calcul

Le calcul de la teneur en principe actif (Ibuprofène) dans le produit fini est calculé selon l'équation 5

$$C = \frac{SE * PT * MM}{ST * PE} * T_{Ibuprofene} \dots \dots \dots (\text{Équation 5})$$

Ou :

SE: aire du pic d'Ibuprofène de l'échantillon

PT : poids du standard (Témoin)

PE : poids de l'échantillon

ST : aire du pic Ibuprofène de témoin

MM : masse moyenne des comprimés (g)

T : ibuprofène : titre Ibuprofène DC de la matière première.

2.1.4.2 Critères d'acceptation (Monographie interne)

- **Neupren 200mg** : C appartient à $200 \pm 5\%$ (190 à 210 mg/cp)
- **Neupren 400mg** : C appartient à $400 \pm 5\%$ (380 à 420 mg/cp)
- **Neupren 600mg** : C appartient à $600 \pm 5\%$ (570 à 630 mg/cp)

2.2 Monographie Neupren suspension 20mg/ml

2.2.1 Caractère

2.2.1.1 Aspect

Suspension homogène de couleur blanche.

2.2.1.2 Odeur

Suspension d'une odeur arôme orange

2.2.2 Essai

2.2.2.1 Volume moyen

2.2.2.1.1 Mode opératoire

Selon la monographie interne, le test s'effectue de la manière suivante : on prend 5 flacon au hasard de différent cartons et on mesure leur volume.

2.2.2.2 Calcul

$$Mm = \frac{\sum_1^5 V}{5} \dots\dots\dots (\text{Équation 6})$$

2.2.2.3 Critère d'acceptation

Volume moyen : compris entre 200 et 210 ml

2.2.2.4 Uniformité de masse de la dose délivrée

2.2.2.4.1 Mode opératoire

Pesé séparément 20 doses prélevée au hasard dans un ou plusieurs flacons à l'aide d'un dispositif doseur et déterminé la masse moyenne

2.2.2.4.2 Critère t'acceptation

2 masses individuelles au maximum peuvent s'écarter de 10% de la masse moyenne des 20 doses (3697.92 mg à 4519.68 mg)

Aucune des masses individuelles ne s'écarter de plus de 20% de la masse moyenne des 20 doses (3287.04 mg à 4930.56 mg)

2.2.2.5 Test du pH

2.2.2.5.1 Mode opératoire

On commence par une opération de calibrage du pH mètre avec 2 tampons :

- Tampon 01 : pH = 07
- Tampon 02 : pH = 04

Puis on mesure le pH de notre échantillon



Figure 19 : Appareil de pH mètre

2.2.2.5.2 Critère d'acceptation

D'après la **monographie interne de la société** et la **PE 2017**, la valeur du pH mesuré doit être incluse dans l'intervalle **[3.6 - 4.6]**.

2.2.2.6 Test de Densité

2.2.2.6.1 Mode opératoire

Pour réaliser ce test, le pycnomètre doit être pesé à vide, puis la balance analytique est tarée, ensuite le pycnomètre est rempli avec de l'eau distillée une 1^{ère} fois et repesé, puis il est vidé et nettoyé pour qu'il soit rempli une 2^{ème} fois avec notre échantillon, et repesé une troisième fois.



Figure 20 : pycnomètre

2.2.2.6.2 Calcul

$$d = \frac{\text{poids essai}}{\text{poids eau}} \dots\dots\dots(\text{Équation 7})$$

2.2.2.6.3 Critère d'acceptation

La Densité « d » appartient à l'intervalle densité [1.07-1.13]

2.2.3 Identification

Le contrôle d'identification du Neupren suspension 20mg/ml se fait par HPLC et ce, en travaillant dans les conditions suivantes :

- Phase mobile : H₃PO₄ 85% /Acétonitrile, 60/40v/v
- Colonne : c18 250/4.6mm
- Température : ambiante
- Débit : 1.2ml/min
- Détection : 220nm

2.2.3.1 Mode opératoire

2.2.3.2 Solution témoin

2.2.3.2.1 Solution témoin de benzoate de sodium

On pèse exactement 42.5 mg de benzoate de sodium et la transmettre dans une fiole jaugée de 25 ml et compléter au volume avec la phase mobile, on laisse la solution sous agitation pendant 5 min à l'ultrason (concentration en benzoate de sodium est d'environ 1.7 mg/ml)

2.2.3.2.2 Solution témoin d'Ibuprofène et benzoate de sodium :

Peser exactement 25 mg d'Ibuprofène et ajouter 1 ml de solution témoin mère de benzoate de sodium dans une fiole de 25 ml et compléter au volume avec la phase mobile et laisser agiter la solution pendant 5 min à l'ultrason.

On note que : la concentration finale en Ibuprofène est environ 1000 $\mu\text{g} / \text{ml}$, et que la concentration finale en benzoate de sodium est environ 68 $\mu\text{g} / \text{ml}$

2.2.3.3 Solution essai

Peser l'équivalent de 1.36 ml du produit fini dans une fiole jaugée de 25 ml et compléter au volume avec la phase mobile

- Concentration finale en ibuprofène est environ 1000 $\mu\text{g} / \text{ml}$
- Concentration finale en benzoate de sodium est environ 68 $\mu\text{g} / \text{ml}$

2.2.3.4 Critères d'acceptation

2.2.3.4.1 Ibuprofène

Le temps de rétention de l'essai (échantillon) est semblable au temps de rétention du témoin (standard). [t_R (témoin) $\approx t_R$ (échantillon)]

2.2.3.4.2 Benzoate de sodium

Le temps de rétention de l'essai (échantillon) est semblable au temps de rétention du témoin (standard). [t_R (témoin) $\approx t_R$ (échantillon)]

2.2.4 Dosage

Le dosage du Neupren forme suspension se fait par HPLC dans les mêmes conditions et même mode opératoire qu'on a utilisé pour l'identification de ce dernier.

2.2.4.1 Calcul

2.2.4.1.1 Principe actif Ibuprofène

Afin de calculer la dose du principe actif Ibuprofène dans le Neupren suspension, on fait appel à l'équation 8 :

$$T = \frac{Ae}{Ast} * \frac{Pst}{Pe} * 1000 * d * Tm \dots\dots\dots (\text{Équation 8})$$

Sachant que le titre matière qu'on a utilisé : $Tm=99.75\%$

2.2.4.1.2 Conservateur

De même, pour calculer la dose du conservateur on fait appel à l'équation 9 :

$$T = \frac{Ae}{Ast} * \frac{Pst}{25 Pe} * 1000 * d * Tm \dots\dots\dots (\text{Équation 9})$$

Sachant que le titre matière qu'on a utilisé : $Tm=99.75\%$

Ou :

Tm : titre matière

Ae : aire essai

Ast : aire standard

Pst : prise d'essai standard

Pe : prise d'essai suspension

d : densité de la suspension

2.2.4.2 Critères d'acceptation

2.2.4.2.1 Ibuprofène

T : appartient à l'intervalle $20\text{mg/ml} \pm 10\%$ (18 à 22) mg/ml

2.2.4.2.2 Benzoate de sodium

T : appartient à l'intervalle $1.36\text{ mg/ml} \pm 10\%$ (1.224 à 1.496) mg/ml.

Résultat et discussion

Sommaire

1	Comprimé	46
1.1	Caractère	46
1.1.1	Aspect	46
1.2	Essai	46
1.2.1	La masse moyenne	46
1.2.2	Uniformité de masse	47
1.2.3	Teste de désagrégation	49
1.2.4	Teste de dissolution	50
1.3	Dosage et identification	58
1.3.1	Neupren 200mg	58
1.3.2	Neupren 400mg	62
1.3.3	Neupren 600 mg	65
2	Suspension	68
2.1	Caractère	68
2.1.1	Aspect	68
2.2	Essai	68
2.2.1	Volume moyen	68
2.2.2	Densité	68
2.2.3	pH.....	69
2.2.4	Uniformité de masse de la dose délivrée.....	69
2.3	Identification et dosage	70
2.3.1	Neupren suspension buvable 20mg/ml (dosage).....	70
2.3.2	Dosage.....	72
2.3.3	Identification.....	74



1 Comprimé

1.1 Caractère

1.1.1 Aspect

Les trois échantillons de Neupren 200, 400 et 600mg ne présente aucune cassure ou tache, et donc conforme aux normes. (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Aspect des comprimés Neupren 200mg, 400mg et 600mg.

Neupren	Aspect du comprimé	Forme	Couleur
200mg		pelliculé rond	marron
400mg		pelliculé rond	blanc
600mg		pelliculé rond	marron

1.2 Essai

1.2.1 La masse moyenne

Les résultats obtenus sont regroupé dans le tableau suivant (**Tab. 5**) :

Tableau 5 : La masse moyenne des 20 comprimé Neupren 200mg

Neupren	Total des masses obtenues des 20 comprimés (mg)	Masse moyenne (mg)	L'intervalle d'exigences (Mt±5%)	Conclusion
200 mg	5057.6	252.88	[242.25 mg – 267.75 mg]	Conforme
400 mg	10063.2	503,16	[479.46 mg - 529.93 mg]	Conforme
600 mg	15083.5	754.18	[719.19 mg - 794.9 mg]	Conforme

On remarque sur les trois tableaux que les résultats obtenu de la masse moyenne de 20 comprimés des échantillons analysés Neupren 200, 400 et 600 mg appartiennent à l'intervalle d'exigence $Mt \pm 5\%$ et par conséquent les trois lots analysé des trois spécialités sont conforme à la norme de la monographie interne de la société et de PE 2017.

1.2.2 Uniformité de masse

Les masses individuelle obtenu des 20 comprimés de chaque échantillons Neupren 200, 400 et 600 mg. Les tables 6, 7 et 8 montres les résultats obtenus pour chaque échantillon.

Tableau 6 : Les masses individuelles des 20 comprimé de Neupren 200mg.

	Masse individuelle (mg)
Comprimé 01	251.7
Comprimé 02	251.9
Comprimé 03	257.4
Comprimé 04	252.2
Comprimé 05	253.2
Comprimé 06	249.3
Comprimé 07	251.3
Comprimé 08	253.6
Comprimé 09	251.0
Comprimé 10	256.0
Comprimé 11	259.6
Comprimé 12	253.5
Comprimé 13	252.7
Comprimé 14	253.4
Comprimé 15	251.6
Comprimé 16	250.9
Comprimé 17	254.4
Comprimé 18	255.2
Comprimé 19	255.3
Comprimé 20	243.4

Aucun des comprimés s'écarter à l'intervalle d'exigences (5%) [242,25 mg et 267,75 mg] et à l'intervalle d'exigences (10%) [229.5 mg et 280.5 mg]. \Rightarrow Donc l'uniformité de masse du lot analysé est **conforme** aux normes

Tableau 7 : Les masses individuelles des 20 comprimé de Neupren 400mg

	Masse individuelle (mg)
Comprimé 01	505.3
Comprimé 02	504.3
Comprimé 03	505.0
Comprimé 04	502.3
Comprimé 05	503.1
Comprimé 06	504.0
Comprimé 07	506.2
Comprimé 08	504.8
Comprimé 09	500.1
Comprimé 10	507.2
Comprimé 11	499.6
Comprimé 12	500.5
Comprimé 13	500.0
Comprimé 14	501.4
Comprimé 15	503.1
Comprimé 16	502.2
Comprimé 17	501.7
Comprimé 18	502.2
Comprimé 19	505.0
Comprimé 20	505.2

Aucun des comprimés s'écarte à l'intervalle d'exigences (5%) [479.46 mg-529.93 mg], et aucun s'écarte à l'intervalle d'exigences (10%) [453.6 mg et 554.4 mg].⇒ Donc l'uniformité de masse du lot analysé est **conforme** aux normes

Tableau 8 : Les masses individuelles des 20 comprimé de Neupren 600mg

	Masse individuelle (mg)
Comprimé 01	754.7
Comprimé 02	737.8
Comprimé 03	756.5
Comprimé 04	751.9
Comprimé 05	751.7
Comprimé 06	758.4
Comprimé 07	758.6
Comprimé 08	757.9
Comprimé 09	744.2
Comprimé 10	747.7
Comprimé 11	753.4
Comprimé 12	754.1
Comprimé 13	760.2
Comprimé 14	762.0
Comprimé 15	749.6
Comprimé 16	760.3
Comprimé 17	749.4
Comprimé 18	761.3
Comprimé 19	757.3
Comprimé 20	756.5

Aucun des comprimés s'écarter à l'intervalle d'exigences (5%) [719.19 mg - 794.9 mg] et aucun s'écarter à l'intervalle d'exigences (10%) [681.25mg et 832.75mg]. \Rightarrow Donc l'uniformité de masse du lot analysé est **conforme** aux normes

On comparant nos résultats obtenus présentés sur les tableaux 6, 7 et 8 avec ceux de l'intervalle d'exigence expliqué dans le chapitre 4 article : II-A-2-b, nos échantillons appartiennent à cet intervalle donc les lots analysé **sont conforme à la norme de la monographie interne et de PE 2017.**

1.2.3 Teste de désagrégation

Le test de désagrégation au cours de la production nous a donné les résultats figurant dans le tableau 9.

Tableau 9 : Le temps de désagrégation de Neupren 200/400/600mg

	Temps de désagrégation	Conclusion
Neupren 200mg	6 min 45 sec	Conforme
Neupren 400mg	6 min 19 sec	Conforme
Neupren 600mg	9 min 06 sec	Conforme

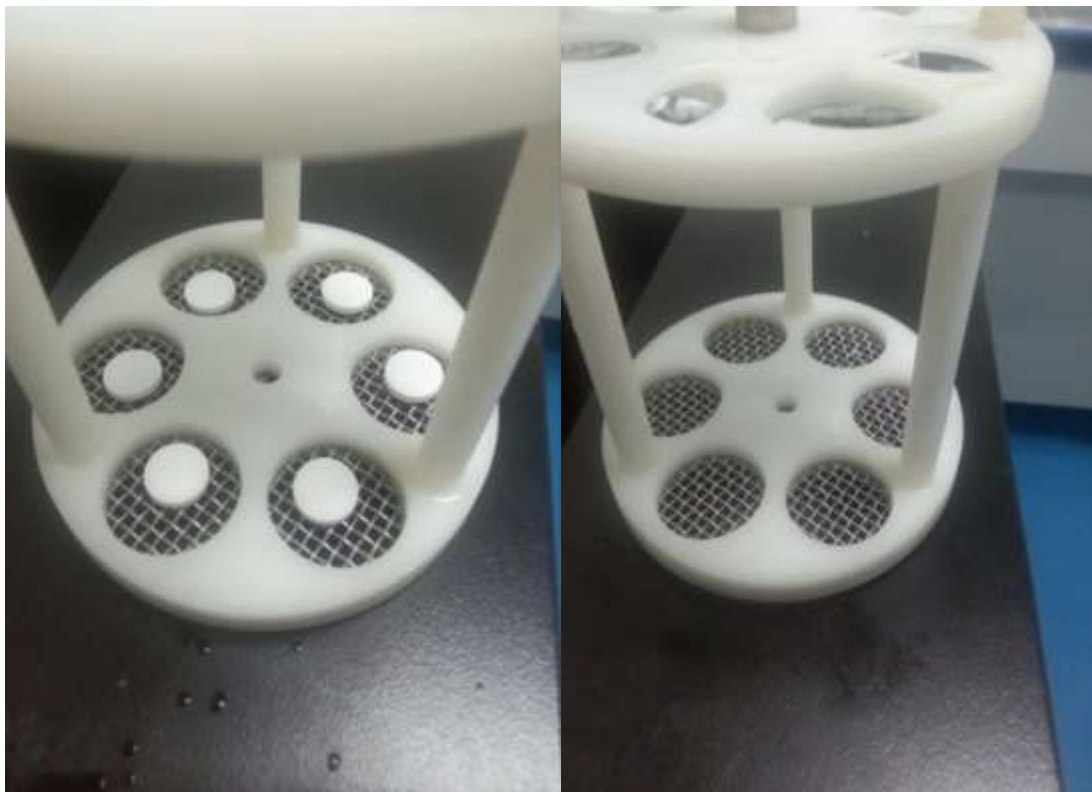


Figure 21 : Images photographiées de la grille de l'appareil de désagrégation avant et après l'opération de désagrégation.

Les comprimés de nos échantillons Neupren 200, 400 et 600 mg ont totalement désagrégé (pas de résidu sur la grille) avant les 30 min exigée par la monographie interne de la société; les temps désagrégation sont successivement les suivant 6 min 45 sec, 6 min 19 sec et 9 min 06 sec, on conclue en se référant à **la monographie interne et à la PE 2017** que les comprimés de Neupren sont conforme à la norme du test de désagrégation.

1.2.4 Teste de dissolution

Le profit de libération a été mesuré dans un appareil à dissolution conforme à la pharmacopée européenne 9^{ème} édition en utilisant la méthode de la palette tournante à préleveur automatique de 14 postes.

L'analyse des prélèvements a été réalisée par un spectrophotomètre UV-Vis, avec une cuve en quartz de 1cm.

L'absorbance du témoin et des échantillons est mesurée à 221 nm avec un spectrophotomètre UV / VIS à double faisceaux qu'il nous a donné les spectres d'absorbance présentés dans les figures suivantes (**Fig. 22, Fig. 23**).

1.2.4.1 Neupren 200mg

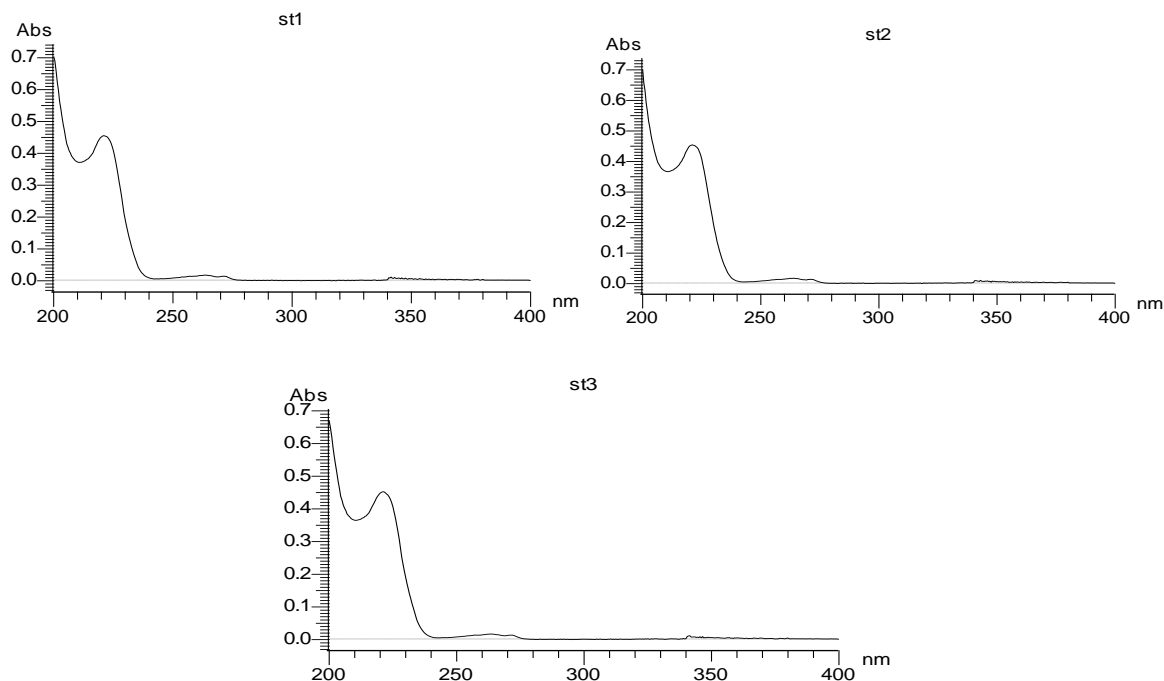


Figure 22 : Spectre UV d'absorbance témoin mesurée à 221 nm

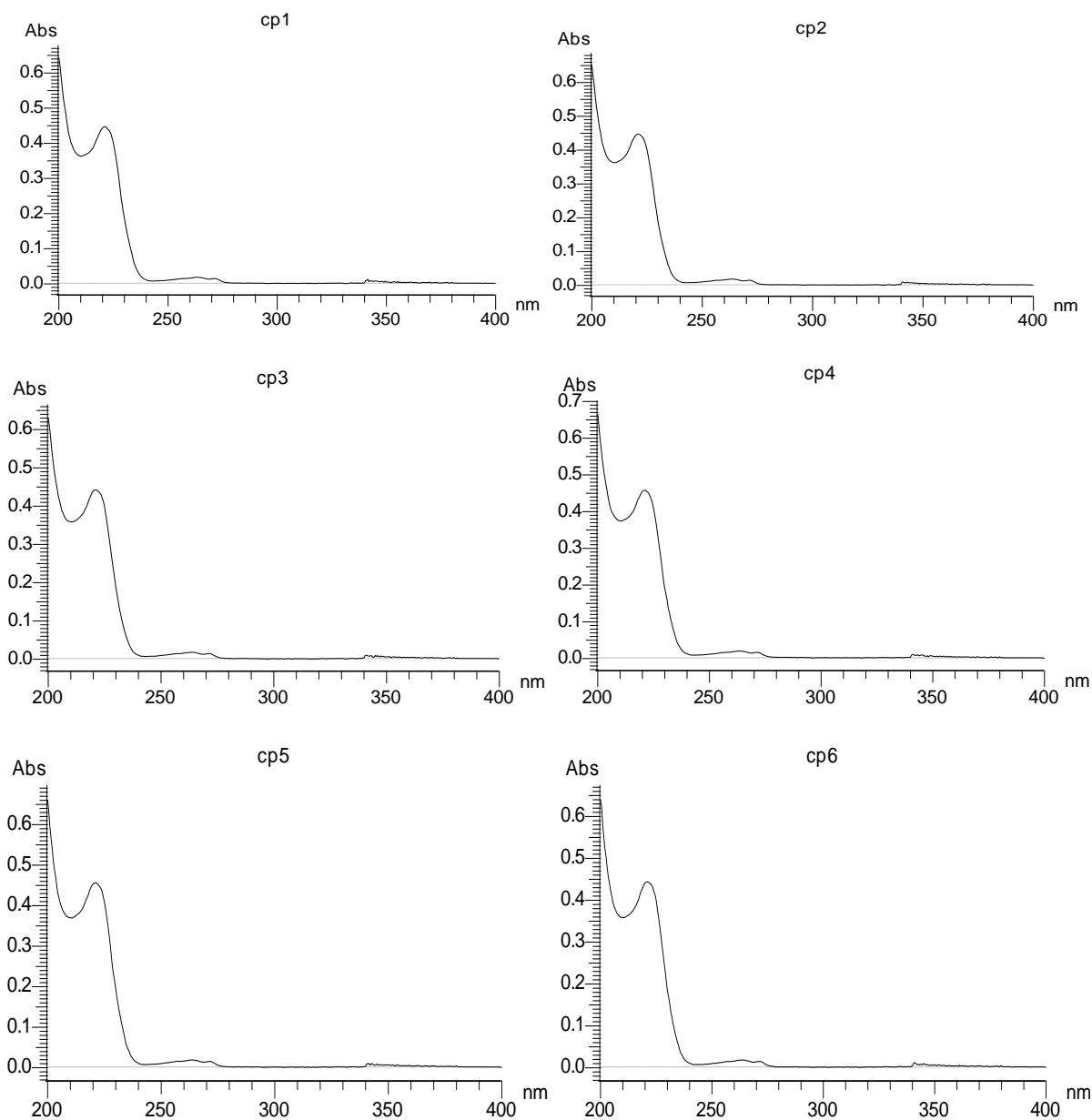


Figure 23 : Spectre d'absorbance Neupren 200mg

La table 10 présent les valeurs d'absorbance mesuré pour le témoin Ibuprofène

Tableau 10 : Résultats d'absorbance du témoin Ibuprofène (Neupren 200mg)

	Lecture 01	Lecture 02	Lecture 03	Moyenne
A_T : absorbance témoin.	0.456	0.454	0.452	0.454

Les résultats obtenus de la dissolution des 6 comprimés Neupren 200mg prélevés au hasard et analysés sont les suivant : 99.39 %, 99.39 %, 98.27 %, 101.83 %, 101.39 %, 98.72 %

Aucune unité n'est inférieure à 85% (Q+5%), on se référant à la PE 2017 et la monographie interne de la société le lot analysé de Neupren 200mg satisfait l'exigence du 1^{er} niveau S1 et donc **conforme** à la norme du test de dissolution.

Tableau 11 : Résultats d'absorbance de l'échantillon Neupren 200mg mesurée à 221 nm

Comprimé	A _E : absorbance essai.
01	0.447
02	0.447
03	0.442
04	0.458
05	0.456
06	0.444

1.2.4.1.1 Calcule

On se sert de l'équation 2 : $T = \frac{A_E}{A_T} \times \frac{P_T}{100} \times \frac{2}{50} \times \frac{V_M}{1} \times \frac{100}{4.5} \times \frac{100}{200} \times T_H$, pour calculer le % de la teneur en Ibuprofène, sachant que

A_E : absorbance essai.

A_T : absorbance témoin.

P_T : prise d'essai témoin=25.3mg

V_M : volume du milieu=900ml

T_H : titre matière hydraté = T_M(100-T_{eau})/100.=0.9975

T_M : titre matière anhydre.

T_{eau} : teneur en eau.

Tableau 12 : Pourcentage de la teneur en Ibuprofène (Neupren 200mg)

Comprimé	Pourcentage de la teneur en ibuprofène
01	99.39 %
02	99.39 %
03	98.27 %
04	101.83 %
05	101.39 %
06	98.72 %

Les résultats obtenus de la dissolution des 6 comprimés analysés et selon la PE 2017 aucune unité n'est inférieure à 85% (S1) donc notre lot analysé **est conforme à la norme**.

1.2.4.2 Neupren 400mg

Le test de dissolution a été réalisée pour le Neupren 400mg de la même manière que pour le Neupren 200mg.

L'absorbance du témoin et des échantillons est mesurée à 221 nm avec un spectrophotomètre UV / VIS à double faisceaux qu'il nous a donné les spectres d'absorbance présentés dans les figures suivantes (Fig. 24, Fig. 25).

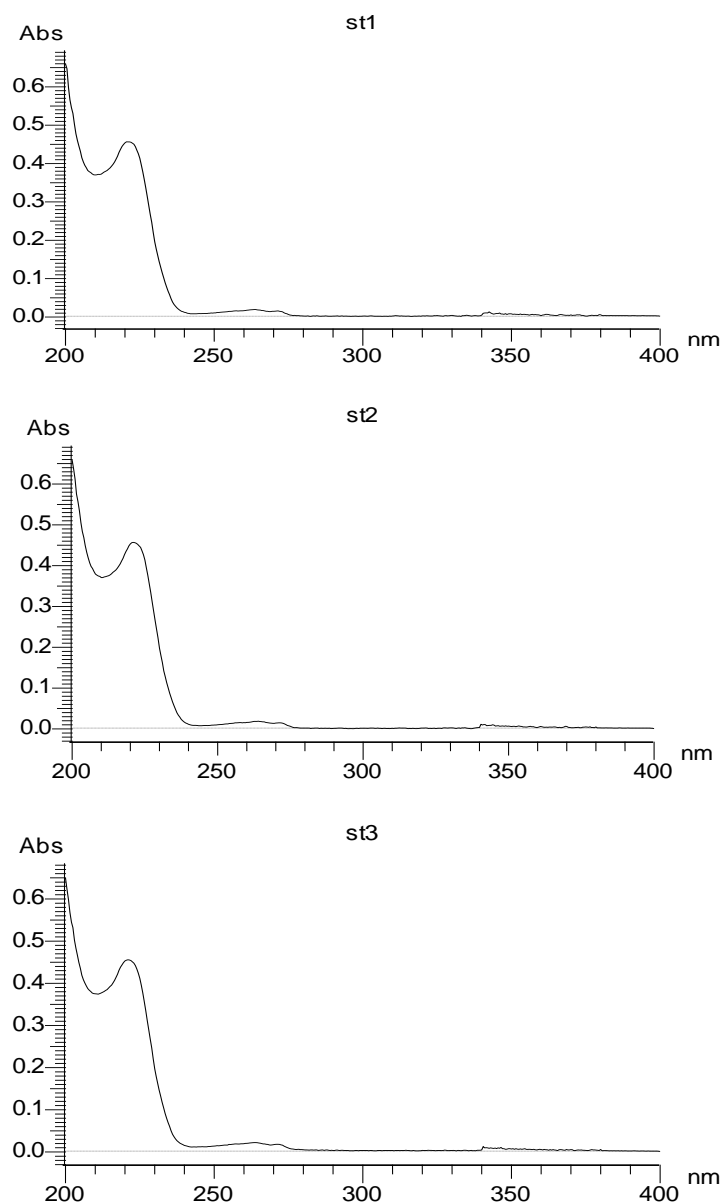


Figure 24 : Spectre d'absorbance d'Ibuprofène témoin

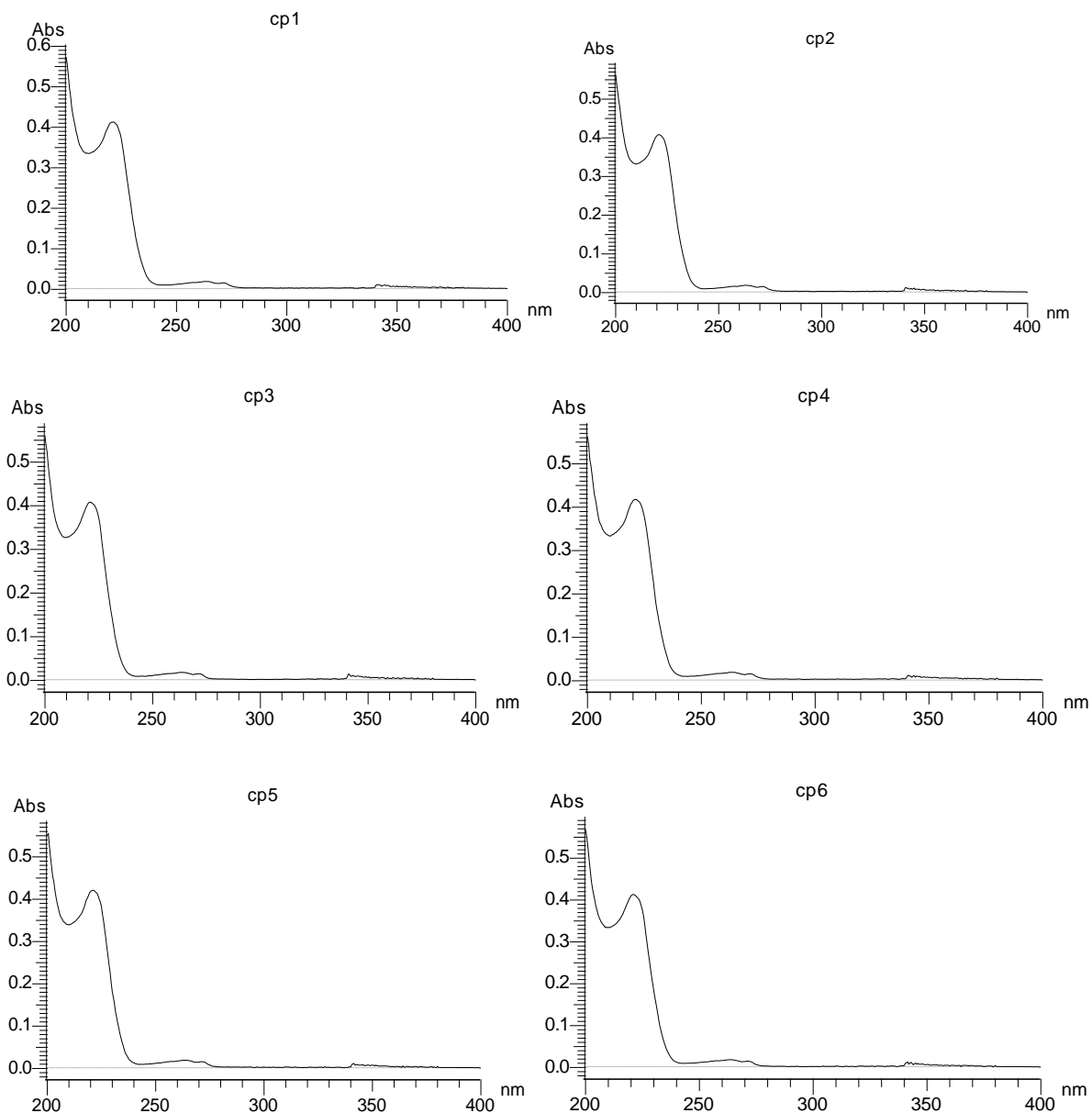


Figure 25 : Spectre d'absorbance Neupren 400mg

Tableau 13: Résultats absorbance témoin Ibuprofène mesuré à λ 221nm Neupren 400mg)

	Lecture 01	Lecture 02	Lecture 03	Moyenne
A_T : absorbance témoin.	0.457	0.457	0.456	0.4566

Tableau 14 : Résultats d'absorbance essai mesuré à λ 221nm (Neupren 400mg).

	A_E : absorbance essai.
Comprimé 01	0.413
Comprimé 02	0.408
Comprimé 03	0.408
Comprimé 04	0.418
Comprimé 05	0.421
Comprimé 06	0.413

1.2.4.2.1 Calcul

On applique l'équation 3, pour calculer le pourcentage de la teneur en Ibuprofène, sachant que

A_E : absorbance essai.

A_T : absorbance témoin.

P_T : prise d'essai témoin=25.3mg

V_M : volume du milieu=900ml

T_H : titre matière hydraté = $TM (100-Teau)/100.=0.9975$

T_M : titre matière anhydre.

Teau : teneur en eau.

Tableau 15 : Pourcentage de la teneur en Ibuprofène (Neupren 400mg)

Comprimé	Pourcentage de la teneur en Ibuprofène
01	102.72 %
02	101.47 %
03	101.47 %
04	103.96 %
05	104.71 %
06	102.72 %

Les résultats obtenus de la dissolution des 6 comprimés analysés et selon la PE 2017 aucune unité n'est inférieure à 85% (S1) donc notre lot analysé est conforme à la norme.

Les résultats obtenus de la dissolution des 6 comprimés Neupren 400mg prélevés au hasard et analysés sont les suivant : 102.72 %, 101.47 %, 101.47 %, 103.96 %, 104.71 %, 102.72 %

Aucune unité n'est inférieure à 85% (Q+5%), on se référant à la PE 2017 et la monographie interne de la société le lot analysé de Neupren 400 mg satisfait l'exigence du 1^{er} niveau S1 et donc conforme à la norme du test de dissolution.

1.2.4.3 Neupren 600mg

Comme pour le Neupren 200 et 400mg, le Neupren 600mg a subi le même protocole d'analyse, les figures 26 et 27 ainsi que les tableaux 16 et 17 présentent les résultats obtenus de cette analyse.

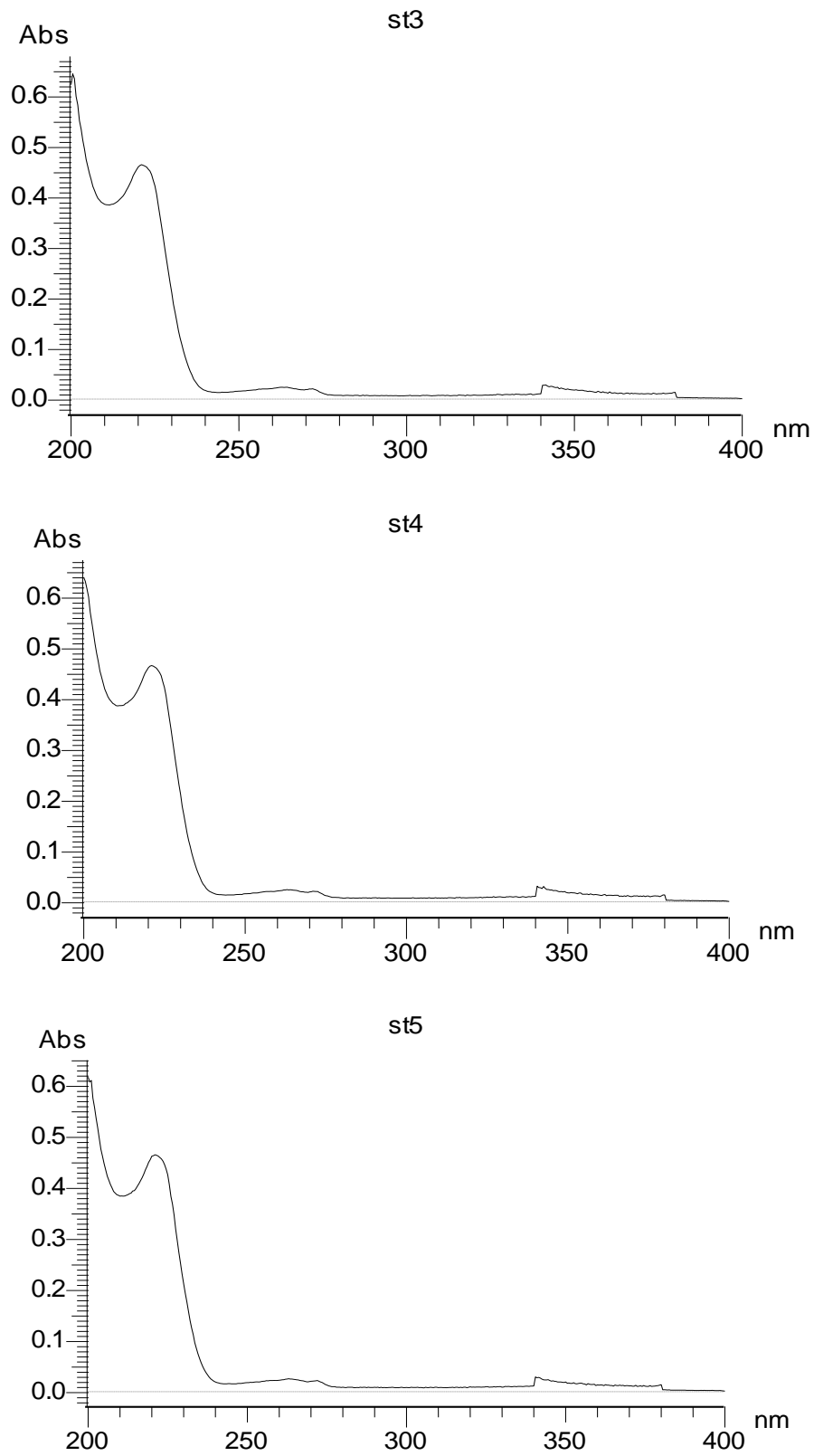


Figure 26 : Spectre d'absorbance d'Ibuprofène témoin

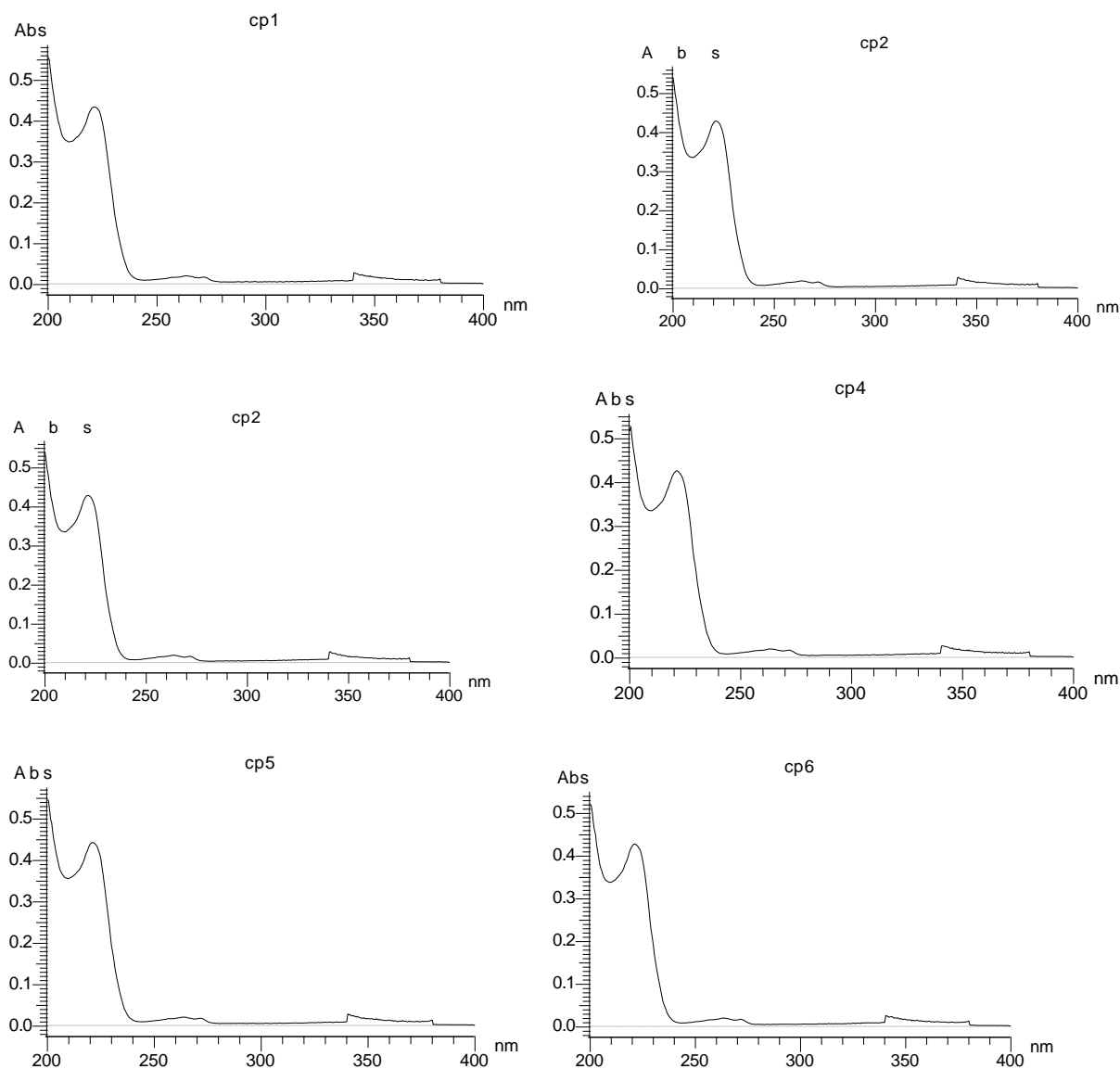


Figure 27 : Spectre d'absorbance du Neupren 600mg

Tableau 16 : Résultats d'absorbance du témoin mesuré à λ 221nm (Neupren 600mg)

	Lecture 01	Lecture 02	Lecture 03	Moyenne
A_T : absorbance témoin.	0.466	0.467	0.466	0.4663

Tableau 17 : Absorbance essai mesuré à λ 221nm (Neupren 600mg)

	A_E : absorbance essai.
Comprimé 01	0.435
Comprimé 02	0.430
Comprimé 03	0.446
Comprimé 04	0.427
Comprimé 05	0.444
Comprimé 06	0.428

1.2.4.3.1 Calcule

On applique l'équation 9, sachant que :

A_E : absorbance essai.

A_T : absorbance témoin.

P_T : prise d'essai témoin=25.3mg

V_M : volume du milieu=900ml

T_H : titre matière hydraté = $TM (100-T_{eau})/100.=0.9975$

T_M : titre matière anhydre.

T_{eau} : teneur en eau.

Les résultats obtenus de la dissolution des 6 comprimés Neupren 600mg prélevés au hasard et analysés sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 18 : Pourcentage de la teneur en ibuprofène (Neupren 600mg)

Comprimé	Pourcentage de la teneur en ibuprofène
01	93.79 %
02	92.72 %
03	96.17 %
04	92.07 %
05	95.74 %
06	92.24%

Aucune unité n'est inférieure à 85% (Q+5%), on se référant à la PE 2017 et la monographie interne de la société le lot analysé de Neupren 600mg satisfait l'exigence du 1^{er} niveau S1 et donc conforme à la norme du test de dissolution.

1.3 Dosage et identification

1.3.1 Neupren 200mg

1.3.1.1 Témoin Ibuprofène. (Neupren 200mg) lot36

L'analyse du standard Ibuprofène Neupren 200 mg (lot36) par HPLC a abouti aux chromatogrammes présentés dans les figures 28, 29, 30.

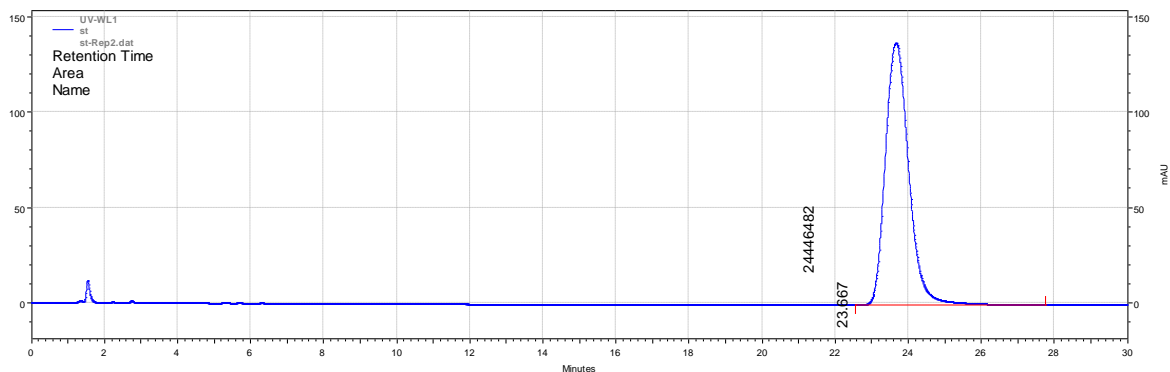


Figure 28 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Neupren 200mg) (St1, Lecture 01)

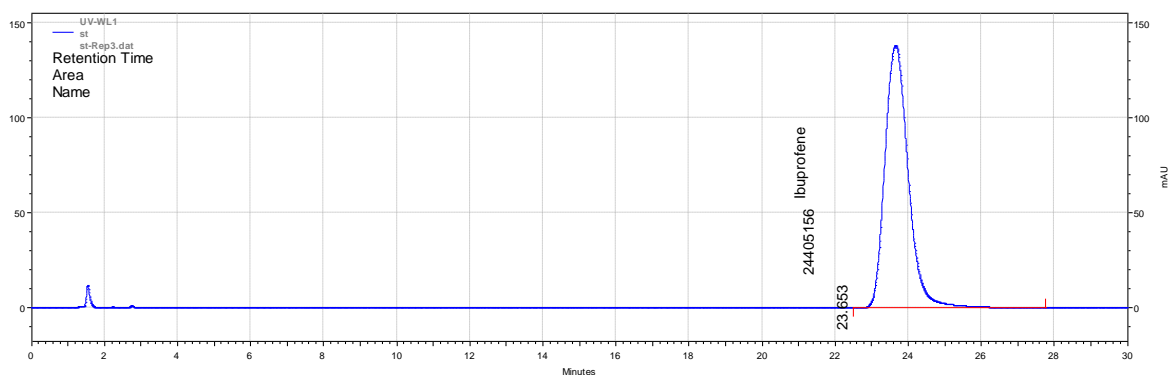


Figure 29 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Neupren 200mg) (St2, Lecture 02)

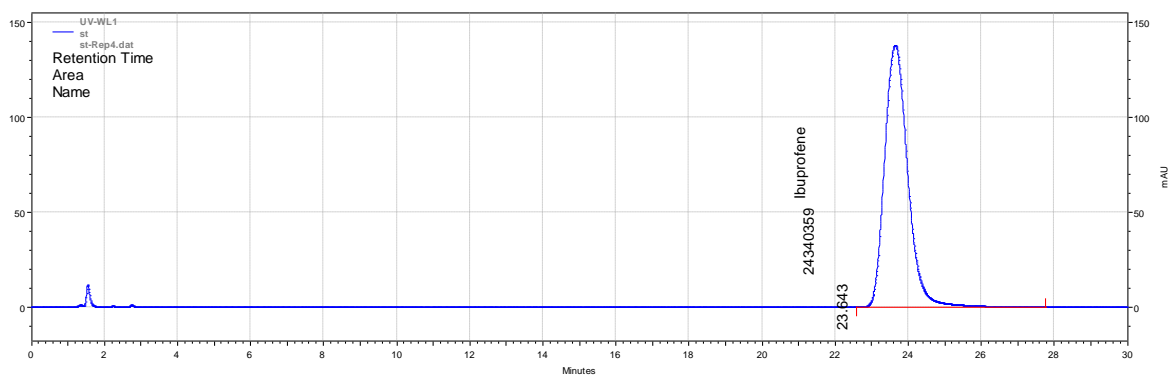


Figure 30 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Neupren 200mg) (St3, Lecture 03)

1.3.1.2 Neupren 200mg échantillon (lot36)

De même, l'analyse de l'échantillon Neupren 200 mg (lot36) par HPLC à abouti aux chromatogrammes présentés dans les **figures 31, 32, 33.**

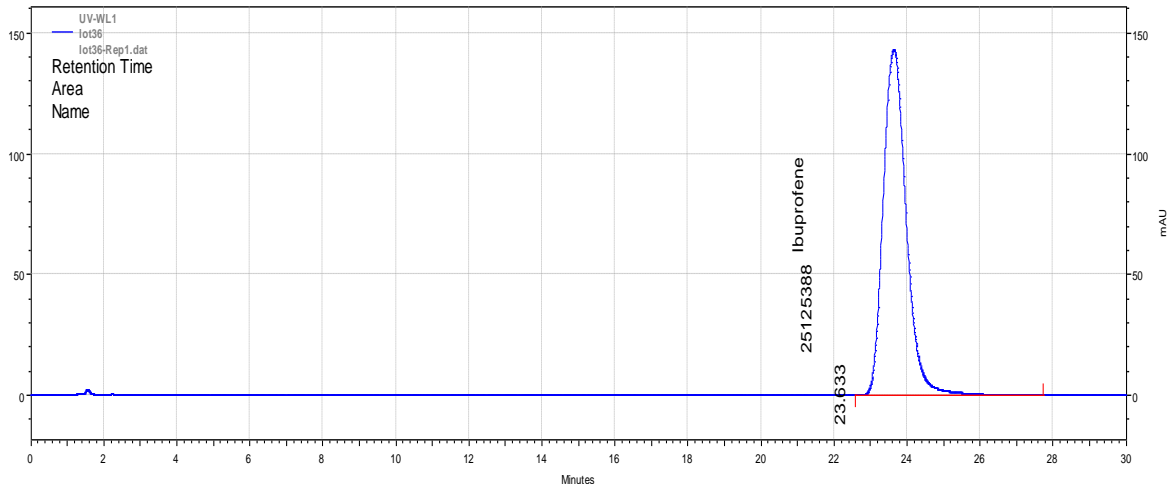


Figure 31 : Profil HPLC de l'échantillon Ibuprofène. (Neupren 200mg) (Essai1)

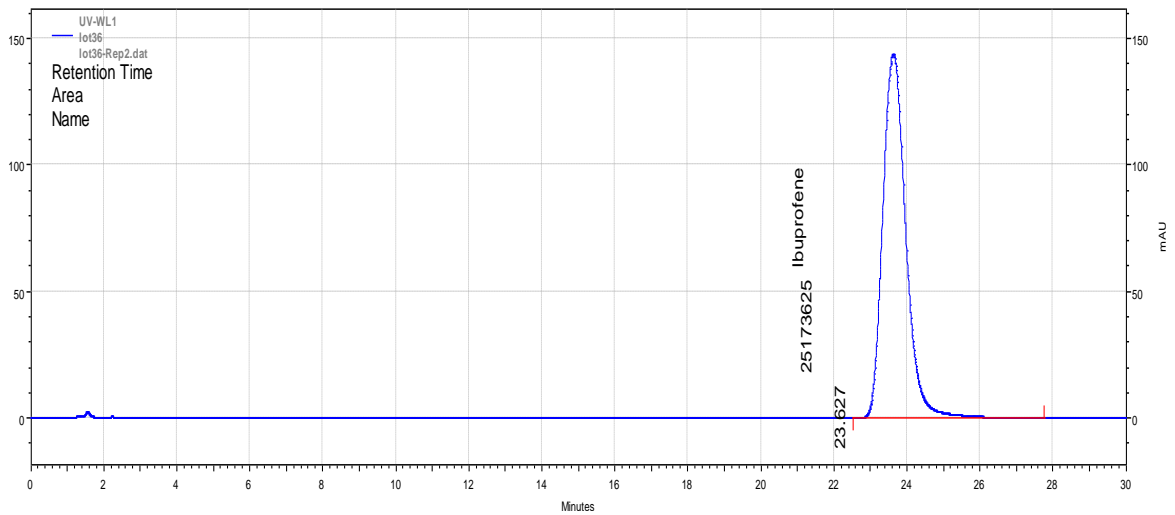


Figure 32 : Profil HPLC de l'échantillon Ibuprofène. (Neupren 200mg) (Essai2)

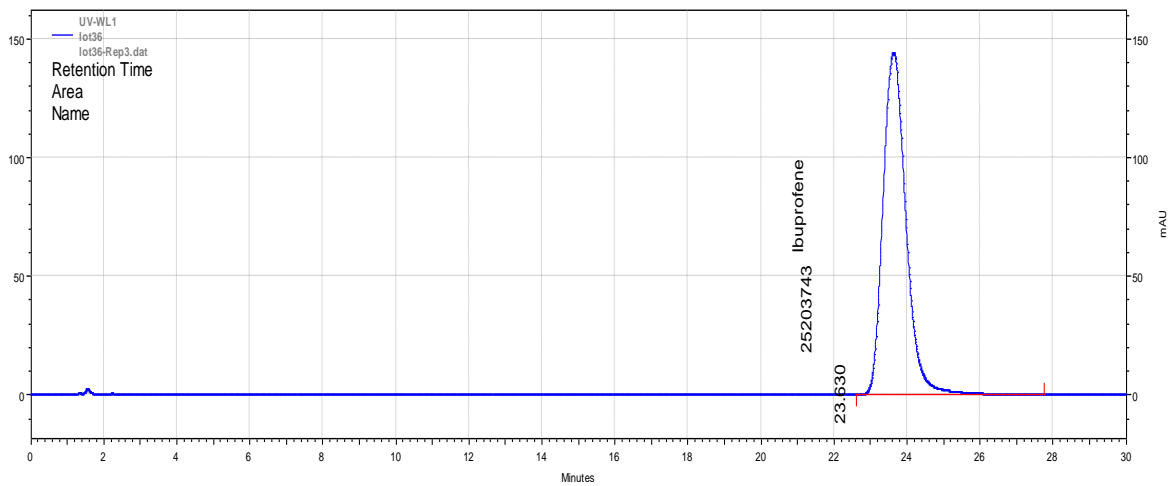


Figure 33 : Profil HPLC de l'échantillon Ibuprofène. (Neupren 200mg) (Essai3)

Le tableau qui suit (**Tab.19**) regroupe les temps de rétention et les airs des pics obtenus lors de cette analyse.

Tableau 19 : Résultats du profil HPLC du Neupren 200mg

	témoin		échantillon	
	Air de pic	t _R (min)	Air de pic	t _R (min)
1	24446482	23.667	25125388	23.633
2	24405156	23.653	25173625	23.627
3	24340359	23.643	25203743	23.630

1.3.1.3 Dosage

$$SE = (25125388) + (25173625) + (25203743)/3 = 75502756/3 = 25167585.33$$

$$PT : 222 \text{ mg}$$

$$PE : 252.8 \text{ mg}$$

$$ST = (24340359) + (24405156) + (24446482)/3 = 73191997/3 = 24397332.33$$

$$MM : 255.86 \text{ mg}$$

$$T : 88.46\%$$

$$\Rightarrow C = \frac{25167585.33 \cdot 222 \cdot 255.86}{24397332.33 \cdot 252.8} * 88.46\%$$

Le résultat de ce calcul est **C= 205.033 mg/cp**

D'après la norme du test d'identification, cette valeur calculée appartient à l'intervalle $200 \pm 5\%$ (190 à 210 mg/cp).

Donc le résultat du dosage de Neupren 200 mg (LOT0036) est conforme

1.3.1.4 Identification

Témoin :

$$t_R (\text{témoin}) = (23.667 + 23.653 + 23.643)/3 = 23.654 \text{ min}$$

Échantillon :

$$t_R (\text{échantillon}) = (23.633 + 23.627 + 23.630)/3 = 23.63 \text{ min}$$

$$t_R (\text{témoin}) 23.654 \approx t_R (\text{échantillon}) 23.63$$

Le temps de rétention du chromatogramme obtenu avec la solution essai de Neupren 200 est semblable au temps de rétention de la solution témoin du standard Ibuprofène.

Selon la PE 2017 et la monographie interne de la société le résultat de Neupren 200 mg (LOT0016) est conforme à la norme du test d'identification.

1.3.2 Neupren 400mg

1.3.2.1 Témoin Ibuprofène. (Neupren 400mg)

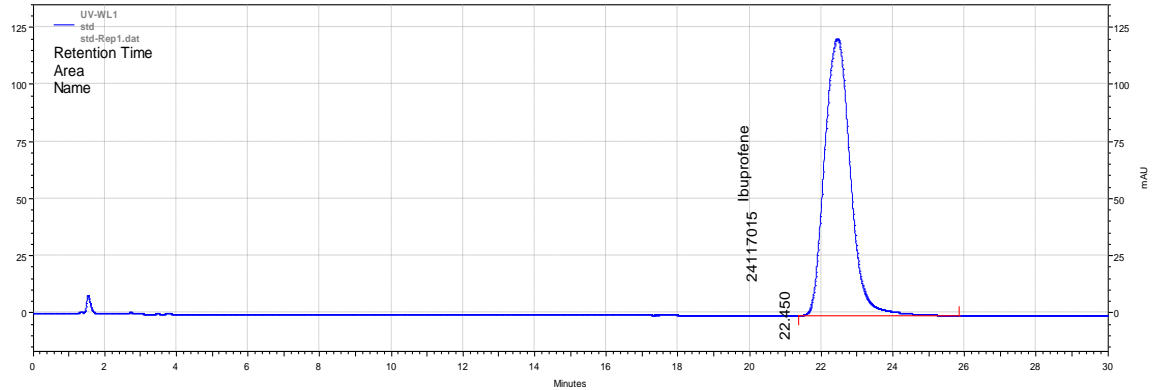


Figure 34 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Neupren 400mg) (Lecture 01)

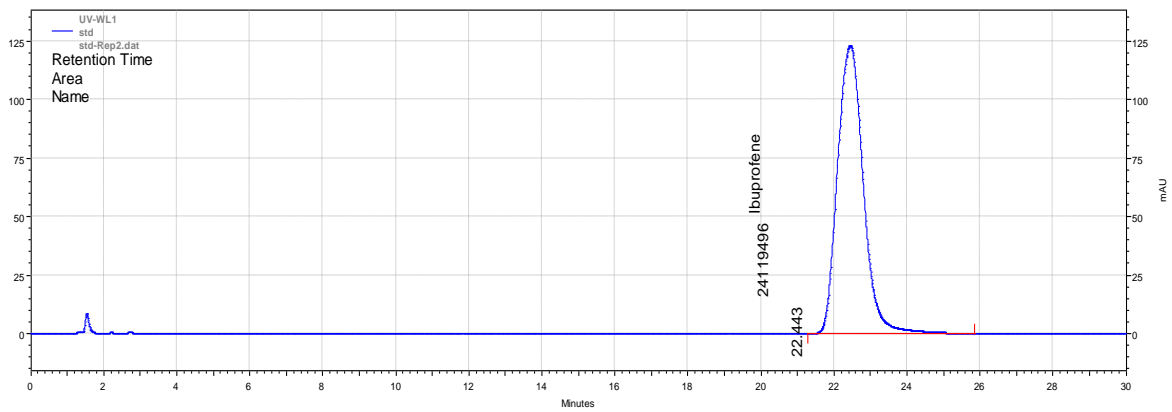


Figure 35 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène (Neupren 400mg) (Lecture 02)

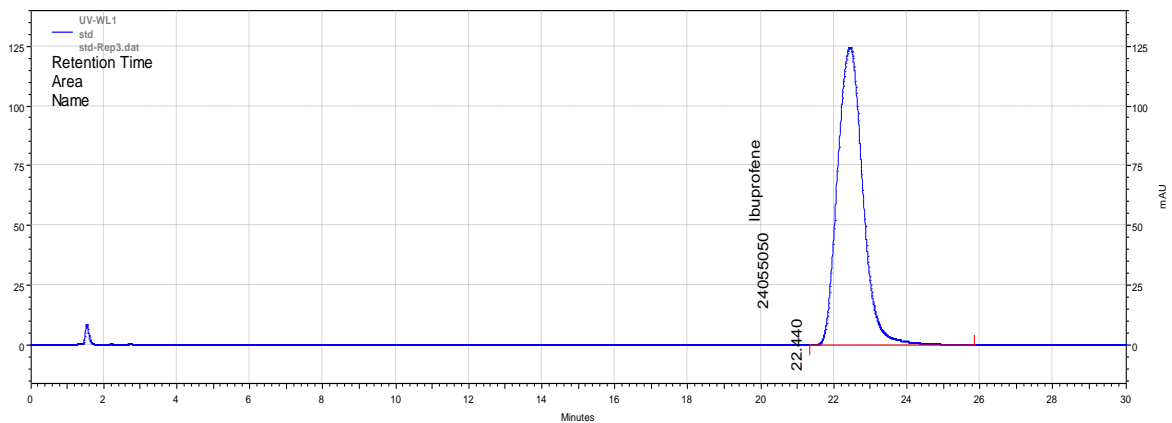


Figure 36 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Neupren 400mg) (Lecture 03)

1.3.2.2 Neupren 400mg (lot16)

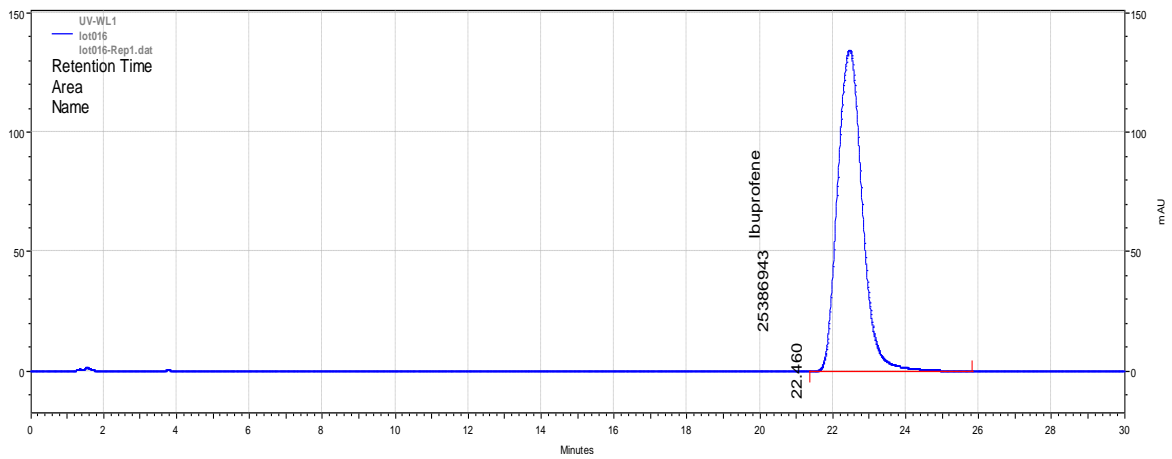


Figure 37 : Profil HPLC de l'échantillon Ibuprofène. (Neupren 400mg) (Essai1)

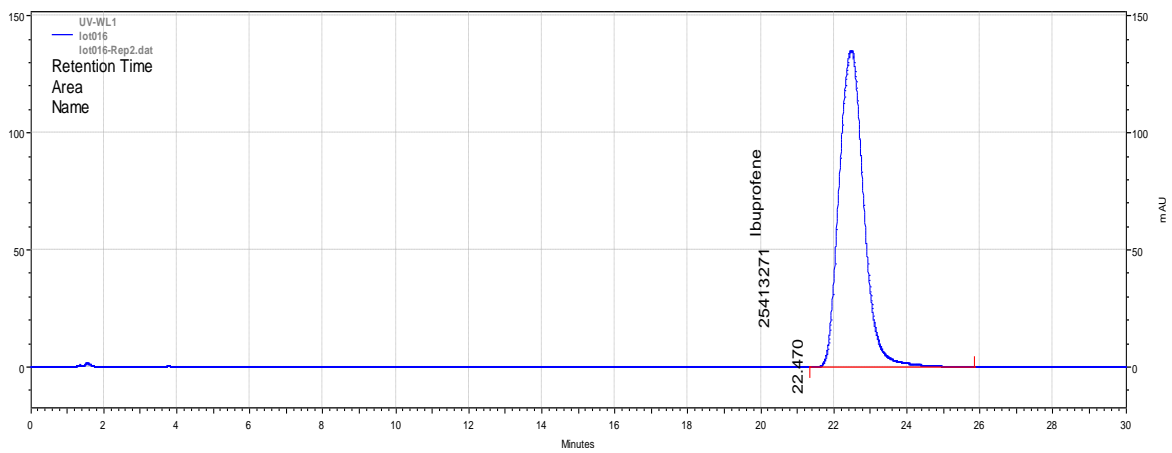


Figure 38 : Profil HPLC de l'échantillon Ibuprofène (Neupren 400mg) (Essai2)

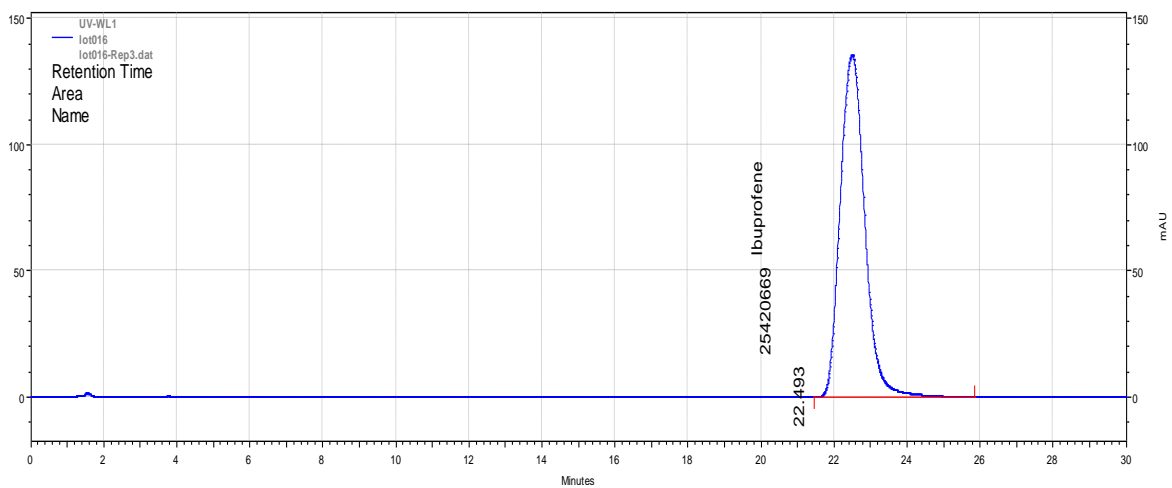


Figure 39 : Profil HPLC de l'échantillon Ibuprofène. Neupren 400mg) (Essai3)

Ainsi, le tableau suivant (**Tab. 20**) montre les résultats obtenus au cours de cette analyse.

Tableau 20 : Résultats du profil HPLC du Neupren 400mg

	témoin		Echantillon	
	Air de pic	t _R (min)	Air de pic	t _R (min)
1	24117015	22.450	25386943	22.460
2	24119486	22.443	25413271	22.470
3	24055050	22.440	25420669	22.493

1.3.2.3 Dosage

$$SE (25386943) + (25413271) + (25420669)/3 = 76220883 / 3 = 25406961$$

$$PT: 222.2 \text{ mg}$$

$$PE: 252.3 \text{ mg}$$

$$ST = (24117015) + (24119496) + (24055050) / 3 = 72291561 / 3 = 24097187$$

$$MM = 503.59 \text{ mg}$$

$$T: 88.46\%$$

$$C = \frac{25406961 * 222.2 * 503.59}{24097187 * 253.3} * 88.46\%$$

$$C = 412.02 \text{ mg/cp}$$

Selon la norme, la valeur de C appartient à l'intervalle $400 \pm 5\%$ (380 à 420 mg/cp),
Donc le résultat du dosage de Neupren 400 mg (LOT0016) est conforme.

1.3.2.4 Identification

La valeur moyenne du temps de rétention du témoin est calculée comme suit :

$$t_R (\text{témoin}) = (22.450 + 22.443 + 22.440) / 3 = \mathbf{22.444 \text{ min}}$$

Aussi la valeur moyenne du temps de rétention de l'échantillon :

$$t_R (\text{échantillon}) = (22.460 + 22.470 + 22.493) / 3 = \mathbf{22.474 \text{ min}}$$

On remarque que : $t_R (\text{témoin}) \mathbf{22.444 \text{ min}} \approx t_R (\text{échantillon}) \mathbf{22.474 \text{ min}}$

Vu que la valeur du temps de rétention issu du chromatogramme obtenu avec la solution essai de Neupren 400 est analogue à celle de la solution témoin du standard Ibuprofène, et selon la **PE 2017** et la **monographie interne de la société** le résultat de Neupren 600 mg (LOT0036) est conforme à la norme du test d'identification.

1.3.3 Neupren 600 mg

1.3.3.1 Témoin Ibuprofène. (Neupren 600mg)

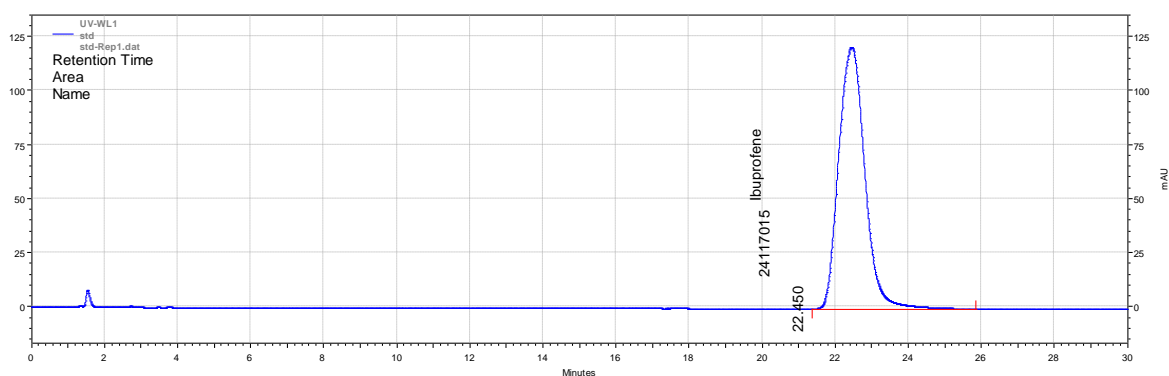


Figure 40 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Neupren 600mg) (Lecture 01)

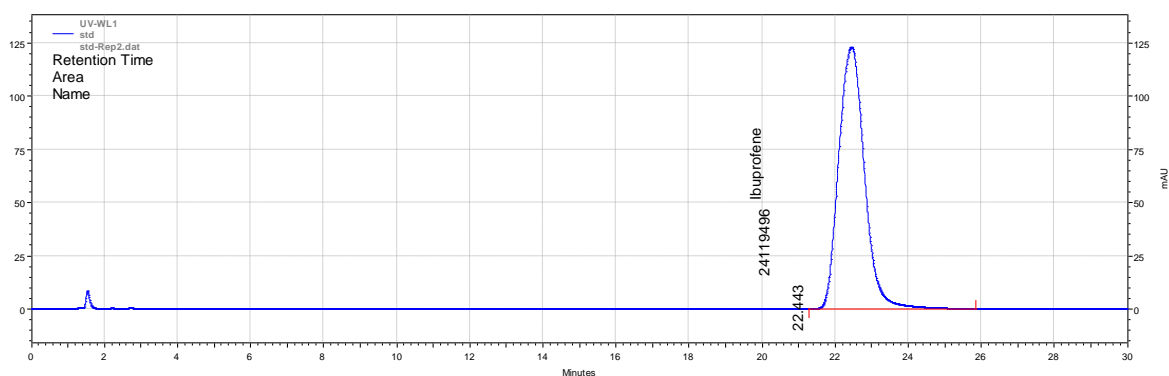


Figure 41 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Neupren 600mg) (Lecture 02)

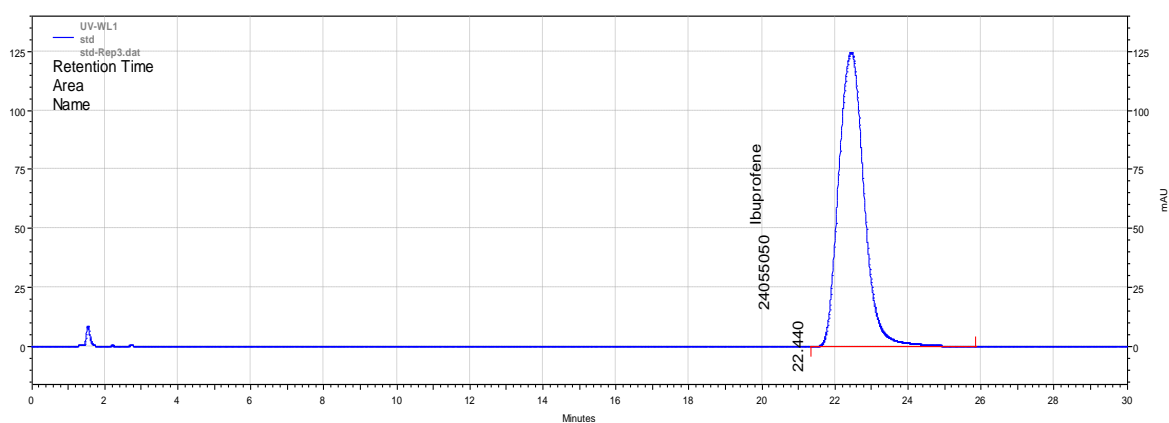


Figure 42 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Neupren 600mg) (Lecture 03)

1.3.3.2 Neupren 600mg (lot48)

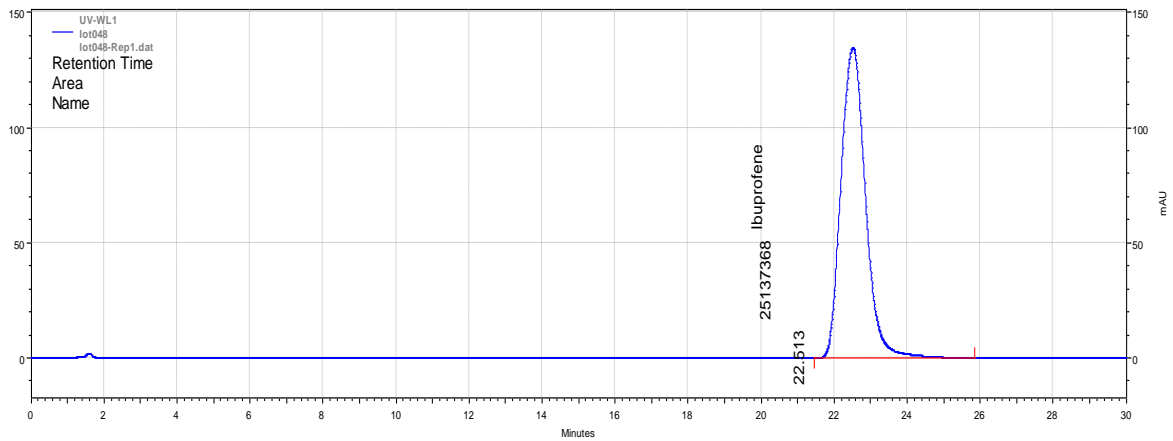


Figure 43 : Profil HPLC de l'Echantillon Ibuprofène. (Neupren 600mg) (Essai 1)

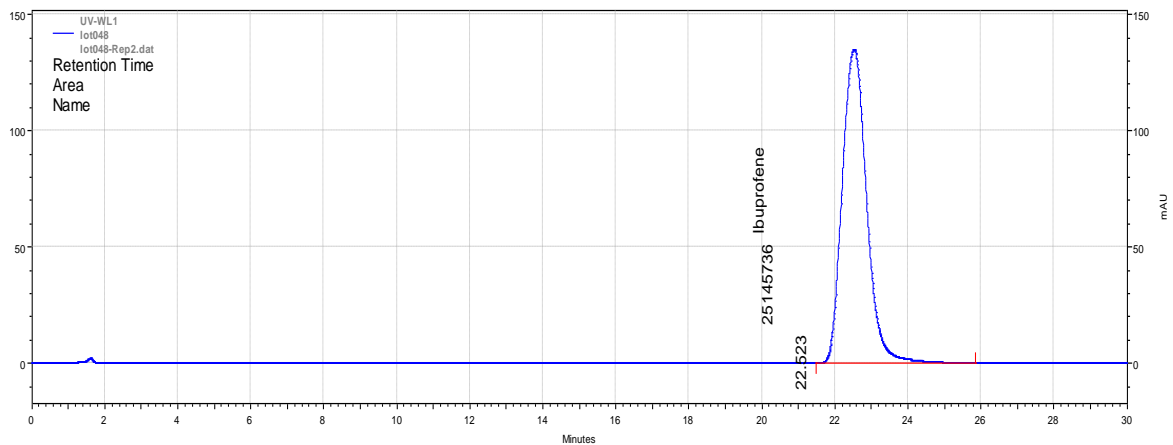


Figure 44 : Profil HPLC de l'Echantillon Ibuprofène. (Neupren 600mg) (Essai2)

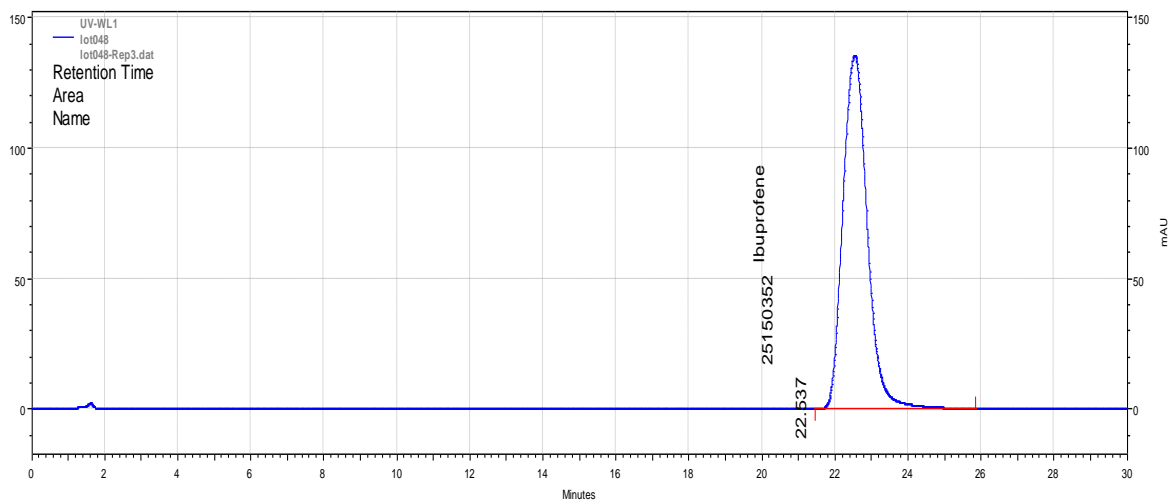


Figure 45 : Profil HPLC de l'échantillon Ibuprofène. (Neupren 600mg) (Essai3)

Le tableau ci-dessous (**Tab. 21**) montre les résultats obtenus au cours de cette analyse.

Tableau 21 : Résultats du profil HPLC du Neupren 600mg

	témoin		échantillon	
	Air de pic	t _R (min)	Air de pic	t _R (min)
1	24117015	22.450	25137368	22.513
2	24119486	22.443	25145736	22.523
3	24055050	22.440	25150352	22.537

1.3.3.3 Dosage

$$SE = (25137368) + (25145736) + (25150352) / 3 = 75433456/3 = 25144485.33$$

$$PT: 222.2 \text{ mg}$$

$$PE: 252.1 \text{ mg}$$

$$ST = (24117015) + (24119496) + (24055050)/3 = 72291561/3 = 24097187$$

$$MM = 752.84 \text{ mg}$$

$$T = 88.46\%$$

$$C = \frac{25144485.33 * 222.2 * 752.84}{24097187 * 252.1} * 88.46\%$$

$$C = 612.48 \text{ mg/cp}$$

Selon la NORME, la valeur de C appartient à l'intervalle $600 \pm 5\%$ (570 à 630 mg/cp), ceci nous a permis de dire que le résultat du dosage de Neupren 600 mg (LOT0048) est conforme.

1.3.3.4 Identification

$$\text{Témoin: } t_R (\text{témoin}) = (22.450 + 22.443 + 22.440) / 3 = 22.444 \text{ min}$$

$$\text{Échantillon: } t_R (\text{échantillon}) = (22.513 + 22.523 + 22.537) / 3 = 22.524 \text{ min}$$

On remarque que le temps de rétention du chromatogramme obtenu avec la solution essai de Neupren 600 est semblable au temps de rétention de la solution témoin du standard Ibuprofène.

$$t_R (\text{témoin}) 22.444 \text{ min} \approx t_R (\text{échantillon}) 22.524 \text{ min}$$

Selon la PE 2017 et la **monographie interne de la société** le résultat de Neupren 600 mg (LOT0048) est conforme à la norme du test d'identification.

2 Suspension

2.1 Caractère

2.1.1 Aspect

Les prélèvements des flacons analysés sur un tube à essai montre que notre suspension est homogène de couleur blanche et odeur arôme orange donc conforme aux exigences de la monographie interne de la société et à la PE 2017.



Figure 46 : Aspect de la suspension Neupren 20mg/ml

2.2 Essai

2.2.1 Volume moyen

La mesure de volume de chaque flacon, des cinq flacons analysés, nous donne les valeurs suivantes: $V_1=200\text{ml}$; $V_2=200\text{ml}$; $V_3=200\text{ml}$; $V_4=200\text{ml}$; $V_5=200\text{ml}$.

Ces valeurs ont permis de calculer une valeur moyenne du volume des 5 flacons analysés, et qui vaut **200 ml**

Selon la monographie interne de la société et la PE 2017, la valeur de ce volume moyen appartient à l'intervalle d'exigence (**200ml** et **210ml**) donc le lot analysé de Neupren suspension 20mg/ml est conforme à la norme du test du volume moyen.

2.2.2 Densité

Calculer selon l'équation mentionnée précédemment : $d = \frac{\text{poids essai}}{\text{poids eau}} = \frac{5.676}{5.084} = 1.116$

La valeur de la densité obtenue de l'équation (**d=1.116**) appartient à l'intervalle d'exigence **1.07** et **1.13** figurant sur la PE 2017 et la monographie interne de la société.

Donc le lot analysé de Neupren suspension 20mg/ml est conforme à la norme du test de densité.

2.2.3 pH

Le pH mesuré de notre échantillon Neupren suspension 20mg/ml est de **4.09**.

Selon la monographie interne de la société et la PE 2017, la valeur du pH mesuré appartient à l'intervalle d'exigence **3.6** et **4.6**. ⇒ Donc le lot analysé est conforme aux normes d'exigence du test de pH.

2.2.4 Uniformité de masse de la dose délivrée

Les masses individuelles obtenues des 20 doses de l'échantillon Neupren suspension 20mg/ml présentés dans le tableau suivant (**Tab.22**):

Tableau 22 : Résultats d'uniformité de masse de la dose délivrée

échantillon	La masse M (mg)
1	4058
2	4080
3	4103
4	4095
5	4197
6	4121
7	4110
8	4153
9	4090
10	4092
11	4064
12	4088
13	4145
14	4151
15	4160
16	4070
17	4145
18	4067
19	4092
20	4090

Les résultats appartiennent à l'intervalle d'exigence : **3697.92 mg** à **4519.68 mg** demandé par la monographie interne. Donc le lot analysé est conforme à la norme du test de l'uniformité de masse de la dose délivrée.

2.3 Identification et dosage

2.3.1 Neupren suspension buvable 20mg/ml (dosage).

Le teste est réalisé par la méthode HPLC , les chromatogrammes obtenus de cet analyse sont présentés dans les **figures 46-51** aussi bien pour le standard que pour l'échantillon.

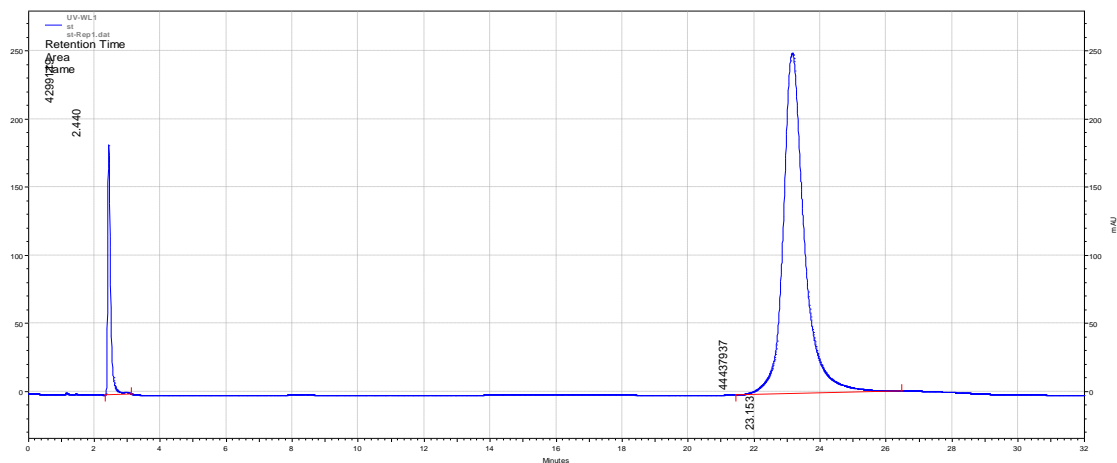


Figure 47 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Standard) (Lecture 01)

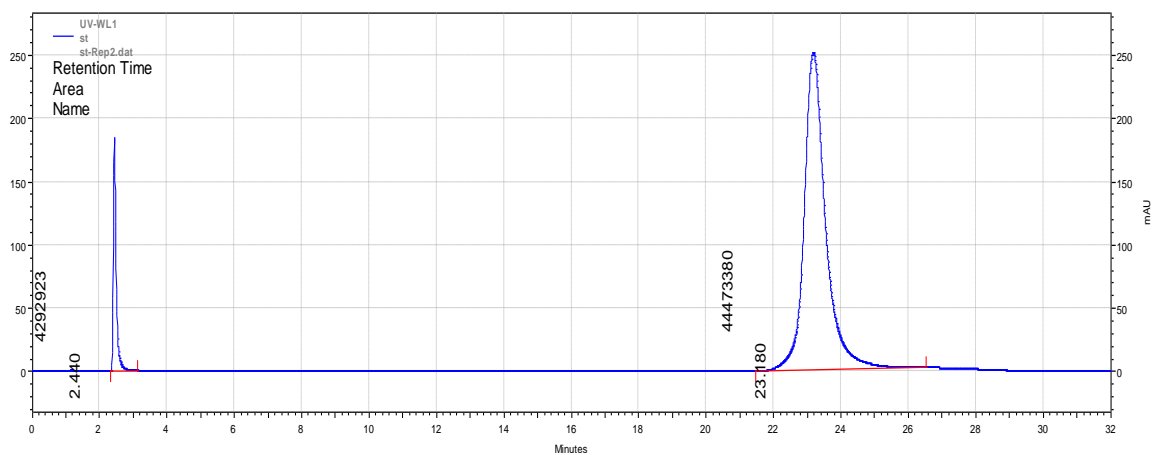


Figure 48 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Standard) (Lecture 02)

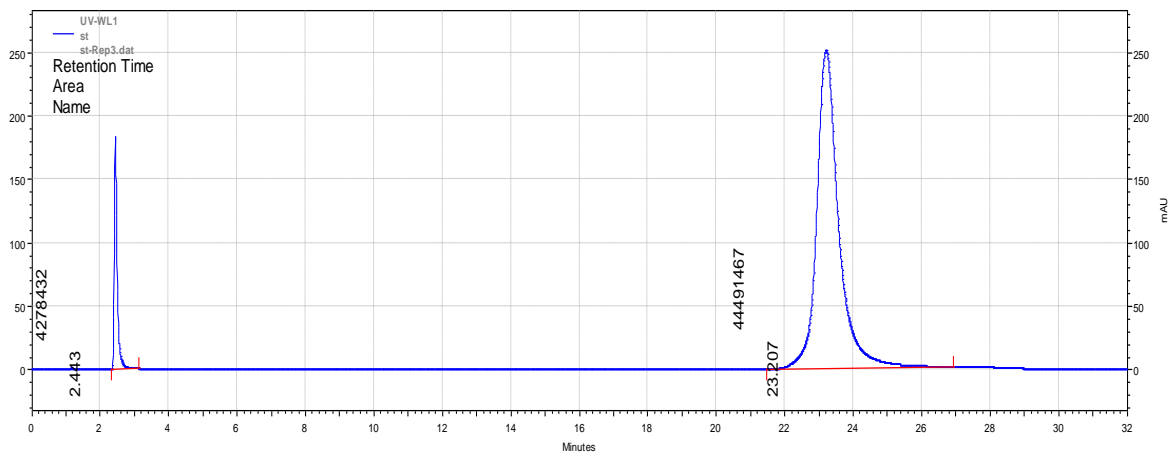


Figure 49 : Profil HPLC du témoin Ibuprofène. (Standard) (Lecture 02)

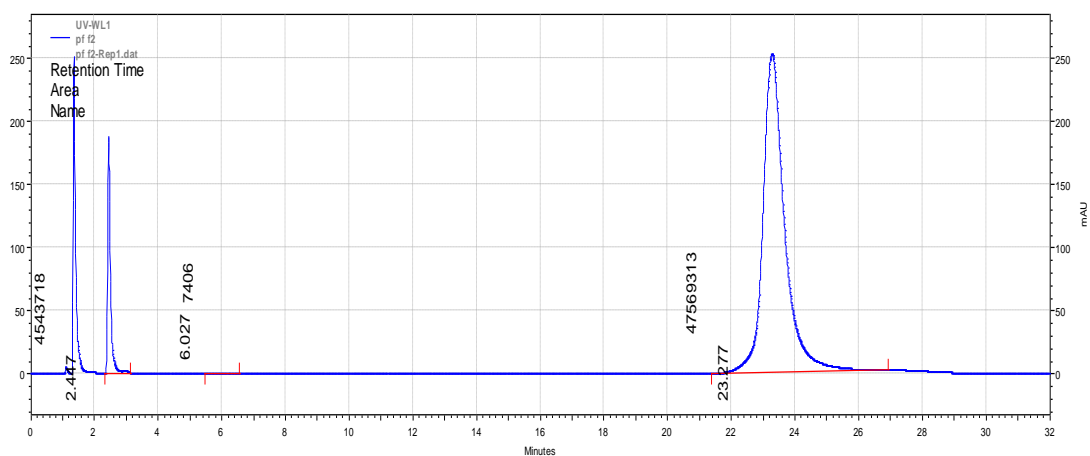


Figure 50 : Profil HPLC de l'échantillon ibuprofène. (Neupren suspension) (Essai 1)

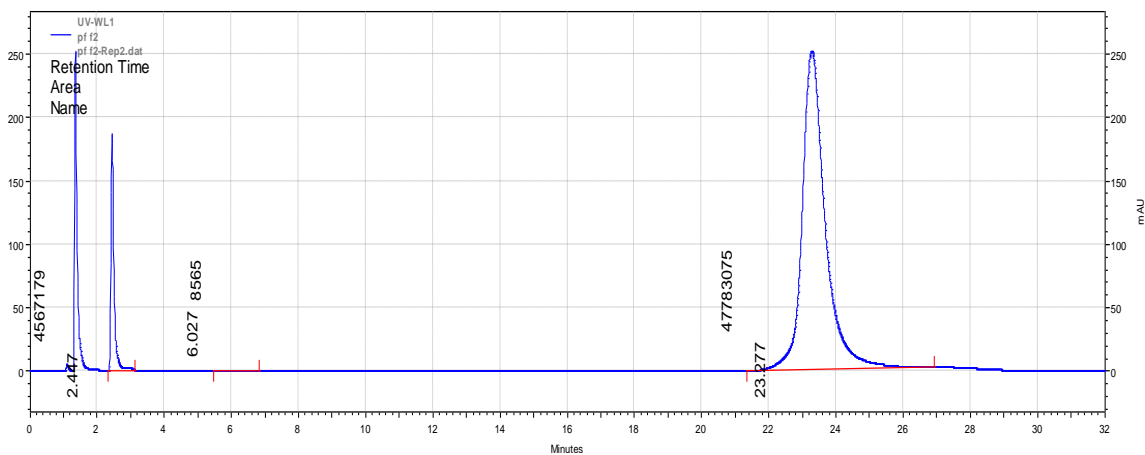


Figure 51 : Profil HPLC de l'échantillon ibuprofène. (Neupren suspension) (Essai 2)

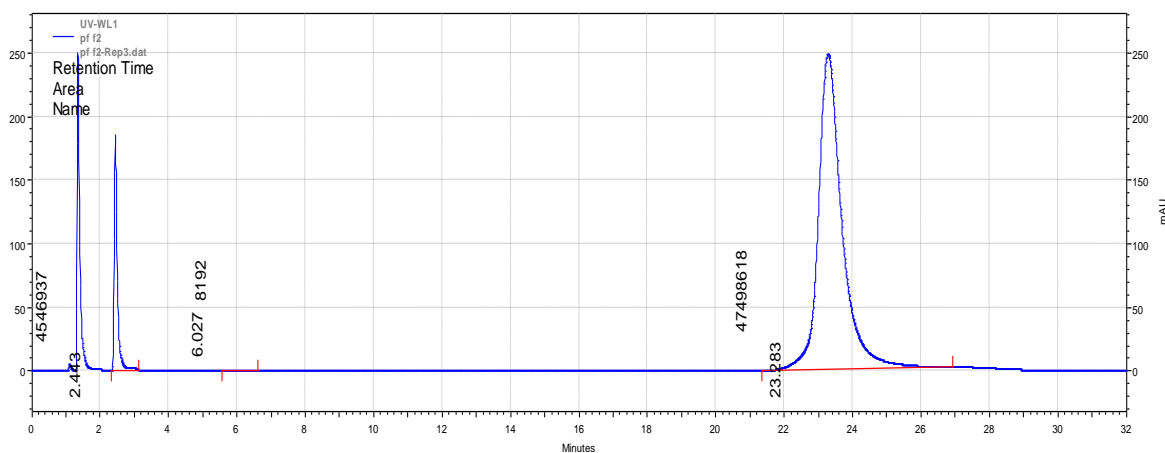


Figure 52 : Profil HPLC de l'échantillon ibuprofène. (Neupren suspension) (Essai3)

Les tables 23 et 24 regroupes les résultats de obtenues au cours de cette analyse.

Tableau 23 : Résultats du profil HPLC de l'Ibuprofène (PA)

	témoin		échantillon	
	Air de pic	t _R (min)	Air de pic	t _R (min)
1	44437937	23.153	47569313	23.277
2	44473380	23.180	47783075	23.277
3	44491467	23.207	47498618	23.283

Tableau 24 : Résultats du profil HPLC du Benzoate de sodium

	témoin		échantillon	
	Air de pic	t _R (min)	Air de pic	t _R (min)
1	4299119	2.440	4543718	2.447
2	4292923	2.440	4567179	2.447
3	4278432	2.443	4546937	2.443

2.3.2 Dosage

2.3.2.1 Ibuprofène

On peut calculer la valeur de la teneur en Ibuprofène en ce référent à la formule de calcul suivante:

$$T = \frac{Ae}{Ast} * \frac{Pst}{Pe} * 1000 * d * Tm$$

D'où :

- T_m : titre matière=99.75%
- Ae : 47617002

- Ast : 44467594.67
- Pst : 25 mg
- Pe : 1506.4 mg
- d : 1.116

$$T = 19.66 \text{ mg/ml}$$

Selon la norme : la valeur calculée de T appartient à l'intervalle $20\text{mg/ml} \pm 10\%$ (18 à 22) mg/ml

La moyenne de l'aire de pic des 3 essais Neupren suspension et la moyenne des 3 standards nous ont permis de calculé la teneur en principe actif ibuprofène en utilisant l'équation 2 déjà expliqué.

D'après la **PE 2017 et la monographie interne de la société**, le résultat obtenu $T = 19.66 \text{ mg/ml}$ appartient à l'intervalle d'exigences $20\text{mg/ml} \pm 10\%$ (18 à 22 mg/ml) donc notre échantillon Neupren suspension est conforme à la norme du test de dosage du principe actif.

2.3.2.2 Benzoate de sodium

D'après la formule citée par la suite, on peut calculer la valeur de la teneur en conservateur benzoate de sodium:

$$T = \frac{Ae}{Ast} * \frac{Pst}{25 Pe} * 1000 * d * Tm$$

D'où :

- Tm :titre matière=99.7%
- Ae : 4552611.33
- Ast : 4290158
- Pst : 43 mg
- Pe : 1506.4 mg
- d : 1.116

Le résultat de notre calcul est : **T = 1.348 mg/ml**

D'après la norme du test de dosage du conservateur : ce résultat ($T= 1.348\text{mg/ml}$) appartient à l'intervalle **$1.36 \text{ mg/ml} \pm 10\%$ (1.224 à 1.496) mg/ml**

La moyenne de l'aire de pic des 3 essais Neupren suspension et la moyenne des 3 standards nous ont permis de calculer la teneur en conservateur benzoate de sodium en utilisant l'équation 3 déjà expliquée.

Selon PE 2017 et la monographie interne de la société le résultat obtenu $T = 19.66$ mg/ml appartient à l'intervalle d'exigences $1.36\text{mg/ml} \pm 10\%$ (1.224 à 1.496 mg/ml) donc notre échantillon Neupren suspension est conforme à la norme du test de dosage du conservateur.

2.3.3 Identification

2.3.3.1 Ibuprofène

Le temps de rétention du chromatogramme obtenu avec la solution essai de Neupren suspension 20mg/ml est semblable au temps de rétention de la solution témoin du principe actif Ibuprofène.

$$t_R (\text{témoin}) = 23.17 \text{ Min} \approx t_R (\text{échantillon}) = 23.27 \text{ Min}$$

Selon la PE 2017 et la monographie interne de la société le résultat de Neupren suspension est conforme à la norme du test d'identification du principe actif.

2.3.3.2 Benzoate de sodium

Le temps de rétention du chromatogramme obtenu avec la solution essai de Neupren suspension 20mg/ml est semblable au temps de rétention de la solution témoin du conservateur benzoate de sodium.

$$t_R (\text{témoin}) = 2.441 \text{ min} \approx t_R (\text{échantillon}) = 2.445 \text{ min}$$

Selon la PE 2017 et la monographie interne de la société le résultat de Neupren suspension est conforme à la norme du test d'identification du conservateur.

Conclusion générale et perspectives

Dans l'industrie pharmaceutique le contrôle qualité est une tâche très importante pour assurer aux consommateurs des produits d'une meilleure qualité ainsi que l'augmentation de rendement de la société.

Dans ce travail nous avons entamé les différentes analyses physicochimiques tels que les essais de : aspect, odeur, densité, masse moyenne / volume moyen, uniformité de masse, désagrégation, dissolution, ainsi que l'identification et le dosage par HPLC, réalisées au sein du laboratoire d'analyse physico-chimique au SARL BIOGALENIC pour vérifier les critères de conformité de produit fini « Ibuprofène », sous sa forme comprimés (200mg, 400mg et 600mg) et sous sa forme suspension buvable (20mg/ml) en se référant principalement à la pharmacopée européenne 9.2^{ème} édition et à la monographie interne de la société.

Les résultats des essais qui se résument essentiellement aux essais physicochimiques obtenus se concordent également et donnent des résultats cohérents. Aussi le dosage par HPLC a montré que ce générique est de qualité satisfaisante, et répond aux normes décrites dans les fiches de spécifications et répond aux exigences pharmaceutiques internationales.

La réalisation de ce stage professionnel nous donne une idée assez claire, sur le contrôle qualité d'un produit pharmaceutique ainsi nous permis de développer une vision nécessaire sur la vie professionnelle et d'acquérir une expérience pour l'entrer dans le monde des industries.

Plusieurs d'autres médicaments produits en Algérie dans de différents formes pharmaceutiques doivent être contrôlés et conduire à des analyses statistiques. Il serait intéressant d'assurer et de contrôler la qualité physicochimique et microbiologique des matières premières en utilisant plusieurs méthodes analytiques.

Ainsi, l'étude statistique a montré les difficultés que trouve le médicament produit localement pour s'imposer dans le marché national. Pour ce fait, on propose comme perspectives de ce modeste travail, la recherche de :

- ✚ Mécanismes d'amélioration de la qualité des études de nos étudiants, futurs cadres de cette industrie dynamique.
- ✚ Stratégie de perfectionnement de Recherche & Développement dans l'industrie pharmaceutique.
- ✚ Procédures convenables pour le marketing de nos produits.

Stratégies de coordination entre : médecins, pharmaciens, caisses d'assurance sociale dans le but d'encourager la consommation de nos produits.

Références bibliographiques

- AFSSPS** - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé- (2007), «Bonnes pratiques de fabrication» ; Bulletin officiel N°2007/1bis- fascicule spécial.
- Aiache J.M., Aiache S. et Renoux R.**, « Initiation à la connaissance des médicaments » Masson, Paris ,2e édition, 1995 p.24.
- ANSM** - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé-, Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques (2012), <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61902232&typedoc=R&ref=R0208445.htm>, (mis à jour le 25/05/2018)
- Article 170** «loi 90-17 du 31 juillet 1990 modifiant et complétant la loi 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la sante » Algérie p17.
- BPF**- ANNEXE à la décision n° 2015-03-076 du 11 mars 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires / Partie 1/Chapitre 6 : Contrôle de la qualité, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c06be319a8cd6d04669d4e9a411bcd0.pdf.
- BPL** - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé- Ministère de la santé et des solidarités Bulletin officiel No 2015/12 bis Fascicule spécial <https://www.lachimie.fr/securite/BPL.php> (consulté le 22.06.2018 à 00h.13)
- Boughrara S.**, (2009), « Analyse du cycle de vie environnemental des médicaments », université de M'hamed Bougara-Boumerdes, mémoires du Magister.
- Boukli-Hacene N.**, (2011), « Le positionnement stratégique du médicament générique Etude de cas : Analyse du positionnement du générique auprès du consommateur algérien », université Abou-Bekr Belkaid- Tlemcen, mémoire du Magister.
- Bourin M.**, M. Lèvre, A. Hervé, (1993) ; Cours de pharmacologie. Ellipses, 3^{ème} édition, Paris, 351.
- Denine R.**, « Cours de pharmacie galénique », OPU, Alger, (2008).
- Dr Monassier**, (2005), « Les anti-inflammatoires non stéroïdiens », Module de Pharmacologie Générale, Faculté de Médecine de Strasbourg, DCEM1.
- Fattorusso W., Ritter O.**, (2001), Vademecum cliniques, Du diagnostic au traitement. 16ème édition Masson, Italie, 1915.
- Girardeau A.**, (2014), Évaluation du ressenti des médecins généralistes sur l'automédication par anti-inflammatoires non stéroïdiens de leurs patients, Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine, UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS, Faculté de médecine de Nice.
- Guide technique pour l'élaboration des Monographies**, (2015), https://medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module1/sous_module4/001_Principes_demarche_O'assurance_qualite.pdf (consulté le 08.05.2018 à 22h.29)
- Kerrar A.**, PRÉSIDENT DE L'UNOP <https://www.liberte-algerie.com/actualite/le-developpement-de-lindustrie-pharmaceutique-handicape-par-la-bureaucratie-241296> (consulté le 03.04.2018 à 20h.31)
- Le Hir A.**, (2009), Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, Masson, pp: 4-8.
- Mars A.**, (2005), « Les panels, outils incontournables des études de marché dans l'industrie pharmaceutique », Édition HEURES, Paris.
- Ministère de l'Industrie**, (2011), de la Petite et Moyenne, Rapports sectoriels, « L'industrie pharmaceutique, Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes dans le monde et en Algérie ».
- Monographie interne de la société.**
- Notice Neupren:** <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61902232&typedoc=R&ref=R0208445.htm>. (Consulté le 14.04.2018 à 11h.20)

- Orphee Z., (2008),** « Contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée-cas de la ville de Conakry », thèse de doctorat, Université de Ghuinia, p13.
- PE- Pharmacopée Européenne. (2017),** 9^{ème} Edition, Version électronique (CD-ROM).
- Resplandy F., (2015),** Docteur en Pharmacie, http://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4093_ains.htm (consulté le 06.04.2018 à 17h.19)
- SCF - Société Chimique de France – (2017),** Ibuprofène. <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/ibuprofene.html> (consulté le 14.04.2018 à 01h.05)
- USP - Pharmacopée Américaine. (2009),** 27^{ème} Edition.
- Vidal, (2017),** https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-g_f710011-IBUPROFENE-BIOGARAN-200-mg.html#dibmHGMOV3XAcftf.99 (consulté le 06.04.2018 à 23h.57)

Autres site Web utile

- Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_multicritere.php (consulté le 14.05.2018)
- Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SAC&id=1848> (consulté le 14.05.2018)
- Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Monographie spécialité ADVIL 400MG CPR ENR®. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=22675> (consulté le 14.05.2018)
- Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Monographie spécialité ADVIL 400mg cpr enr®. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=22675&info=GROSSESSE> (consulté le 14.05.2018)
- Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Ibuprofène. http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=402 (consulté le 14.05.2018)
- Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Monographie spécialité ADVILMED ENF ET NR 20MG/ML SUSP BUV®. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=8564> (Consulté le 14.05.2018)
- Sortie Robertson. Toxicologie d'Ibuprofène. [http://www.news-medical.net/health/Ibuprofen-Toxicology-\(French\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Ibuprofen-Toxicology-(French).aspx) (Consulté le 16.05.2018)
- Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. BRUFEN- Résumé des caractéristiques du Produit. <http://bijsluiters.fagg-afmps.be> (Consulté le 16.05.2018)
- Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Ibuprofène. <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3> (Consulté le 14.05.2018)

Annexe

I. Notices Neupren:

<p>NEUPREN 200 & 400 & 600 mg <i>Ibuprofène Comprimé pelliculé</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Une cardiopathie ischémique ; - Un artériopathie périphérique ; - Et / ou une maladie vasculaire cérébrale.
<p>COMPOSITION</p> <p>Ibuprofène 200 mg Ibuprofène 400 mg Ibuprofène 600 mg</p>	<p>En outre, les traitements au long cours à base d'ibuprofène, particulièrement aux fortes doses, ne doivent être instaurés par le prescripteur qu'après évaluation chez les patients présentant des facteurs de risque d'évènement</p>
<p>Excipients communs : QSP un comprimé pelliculé.</p>	<p>cardio-vasculaire (HTA, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme).</p>
<p>PRESENTATION</p>	<p>Grossesse : toute prise d'AINS est absolument contre-indiquée pendant le 3ème trimestre.</p>
<p>NEUPREN 200 & 400 mg : Boite de 20 comprimés pelliculés.</p>	<p>Allaitement : l'ibuprofène passe dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'administrer chez la femme qui allaite.</p>
<p>NEUPREN 600 mg : Boite de 30 comprimés pelliculés.</p>	<p>INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES</p>
<p>CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE</p>	<p>Association déconseillée :</p>
<p>Ce médicament est un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS). Il a une activité analgésique et antipyrétique puissante. Il inhibe la synthèse des prostaglandines.</p>	<p>L'ibuprofène peut augmenter les effets des anticoagulants oraux et de l'héparine (augmentation du risque hémorragique). L'ibuprofène peut entraîner une augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides, L'ibuprofène est un facteur d'élévation de la lithiémie jusqu'à un seuil toxique, une augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate a été rapportée lors de l'association avec AINS, L'ibuprofène peut diminuer l'activité des diurétiques et des antihypertenseurs, L'ibuprofène peut présenter un effet additif avec la ticlopidine (majoration de l'activité antiagrégante plaquettaire); en cas d'association, surveillance du temps de saignement L'ibuprofène entraîne une augmentation importante des taux plasmatiques de digoxine, surveillance en cas d'association.</p>
<p>INDICATIONS</p>	<p>EFFETS INDESIRABLES</p>
<p>NEUPREN est utilisé, pour ses effets anti-inflammatoires et analgésique, dans le traitement des rhumatismes tels que : arthrites rhumatoïdes, ostéoarthrites, spondylarthrites ankylosantes, juvéniles et les syndromes apparentés, traumatisme des tissus mous et rhumatismes non articulaires.</p>	<p>L'ibuprofène est bien toléré, quelques effets indésirables ont été rapportés. Des incidents gastro-intestinaux de types : ulcère, hémorragie gastro-intestinal, rash cutané, nervosité, céphalées et acouphène, des troubles de la vue et de rare cas de thrombocytopénie, D'amblyopies toxiques, d'oligurie et d'insuffisance rénale fonctionnelle ont été également rapportés, mais qui disparaissent dès l'arrêt du traitement.</p>
<p>NEUPREN est aussi utilisé pour ses effets analgésiques pour soulager les douleurs des dysménorrhées, douleurs dentaires et postopératoires. Il baisse également la fièvre.</p>	<p>POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</p>
<p>CONTRE-INDICATIONS</p>	<p>Adultes : la posologie initiale est de 1200 mg à 1800 mg par jour, par dose fractionnée.</p>
<p>Femme enceinte à partir du 6ème mois de grossesse, insuffisance hépatocellulaire sévère, insuffisance rénale sévère, L. E. D., insuffisance cardiaque non contrôlée.</p>	<p>Le traitement d'entretien est de 600 mg à 1200 mg par jour, sans dépasser la dose de 2400mg/jour.</p>
<p>PRECAUTIONS D'EMPLOI</p>	<p>CONSERVATION</p>
<p>Ne pas utiliser la forme comprimé chez l'enfant de moins de 15 ans. Antécédents d'ulcères gastroduodénaux des hernies hiatales ou d'hémorragies digestives, les sujets devront faire l'objet d'une surveillance attentive au cours du traitement.</p>	<p>Conserver en dessous de 30°C. Date de révision de la notice: Décembre 2015</p>
<p>Surveillance de la formule sanguine, de la fonction rénale et de la fonction hépatique dans le cas d'un traitement de longue durée.</p>	<p>Fabriqué par : BIOGALENIC ZI Zighoud Youcef 25200 Constantine - ALGERIE</p>
<p>Possibilité de diminution d'efficacité chez les femmes porteuses de dispositif intra-utérin. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS.</p>	
<p>Surveillance attentive chez les patients sous anticoagulants et ceux qui ont des troubles de coagulation. En cas de troubles de la vue, quoi qu'ils soient, un examen ophtalmologique complet doit être effectué</p>	
<p>Ainsi les fortes doses d'ibuprofène à partir de 2400 mg par jour doivent être évitées chez les patients ayant :</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Une hypertension artérielle non contrôlée ; - Une insuffisance cardiaque congestive (stade II - III de la classification NYHA) ; 	

NEUPREN

Comprimés pelliculés

200 mg
Ibuprofène

- La substance active est l'ibuprofène.

Excipients : Q.a.p un comprimé pelliculé.

1. QU'EST-CE QUE NEUPREN 200 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Comprimé pelliculé, AUTRE ANALGÉSIQUE ET ANTIPYRÉTIQUE.

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'ibuprofène. Il est indiqué, chez l'adulte (plus de 15 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses.

2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT DE PRENDRE NEUPREN 200 mg, comprimé pelliculé

NEUPREN 200mg, comprimé pelliculé NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les cas suivants:

- à partir du 6^e mois de grossesse,
- d'antécédents d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou d'un médicament apparenté, notamment autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine,
- ulcère de l'estomac ou de duodénum en évolution,
- maladie grave du foie,
- maladie grave des reins,
- lupus érythémateux disséminé.

Prendre des précautions particulières avec NEUPREN 200 mg, comprimé pelliculé:

A forte dose, supérieure à 1200 mg/jour, ce médicament possède des propriétés anti-inflammatoires et peut provoquer des inconvénients parfois graves qui sont ceux observés avec les médicaments anti-inflammatoires.

* AVANT D'UTILISER CE MÉDICAMENT, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN EN CAS :

- d'antécédent d'asthme associé à une rhinite chronique, une sinusite chronique ou des polypes dans le nez. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf. Contre-indications).
- de prise d'un traitement anticoagulant. Ce médicament peut entraîner des manifestations gastro-intestinales graves.
- d'antécédents digestifs (hémie biliaire, hémorragie digestive, ulcère de l'estomac ou de duodénum anciens).
- de maladie du cœur, du foie ou du rein.

* AU COURS DU TRAITEMENT, EN CAS :

- de troubles de la vue, **PRÉVENEZ VOTRE MÉDECIN.**
- d'hémorragie gastro-intestinale (rejet de sang par la bouche, présence de sang dans les selles ou coloration des selles en noir), **ARRÊTEZ LE TRAITEMENT ET CONTACTEZ IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN OU UN SERVICE MÉDICAL D'URGENCE.**

- de signes évocateurs d'allergie à ce médicament, notamment crise d'asthme ou brusque gonflement du visage et du cou, **ARRÊTEZ LE TRAITEMENT ET CONTACTEZ IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN OU UN SERVICE MÉDICAL D'URGENCE.**

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène.

Vous ne devez pas prendre en même temps que ce médicament d'autres médicaments contenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou de l'aspirine.

Lisez attentivement les notices des autres médicaments que vous prenez afin de vous assurer de l'absence d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou d'aspirine.

3. Grossesse - Allaitement : Au cours des 5 PREMIERS MOIS de votre grossesse, votre médecin peut être amené, si nécessaire, à vous prescrire ce médicament. **A PARTIR DU 6^e MOIS DE GROSSESSE, vous ne devez EN AUCUN CAS prendre DE VOUS-MÊME ce médicament, car ses effets sur votre enfant peuvent avoir des conséquences graves, notamment sur un plan cardio-pulmonaire et rénal et cela même avec une seule prise. Il peut arriver toutefois, dans des cas très particuliers, que votre gynécologue vous prescrive ce médicament. Dans ce cas respectez STRICTEMENT l'ordonnance de votre médecin.**

Ce médicament passe dans le lait maternel. Par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'utiliser pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Dans de rares cas, la prise de ce médicament peut entraîner des vertiges et des troubles de la vue.

Prise ou utilisation d'autres médicaments

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment un autre médicament, notamment des anticoagulants oraux, d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris l'aspirine et ses dérivés à fortes doses), de l'héparine injectable du lithium, du méthotrexate (à dose supérieures à 15mg par semaine) et de la scopolamine, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

4. COMMENT PRENDRE NEUPREN 200 mg, comprimé pelliculé ?

* posologie

RÉSERVÉ A L'ADULTE (plus de 15 ans). Voie orale.

Avaler le comprimé sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas.

La posologie usuelle est de 1 comprimé à 200 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures.

En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, prendre d'emblée 2 comprimés à 200 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 6 comprimés par jour (soit 1200 mg par jour).

* Durée du traitement

Si la douleur persiste **plus de 5 jours** ou la fièvre **plus de 3 jours**, ou si elles s'aggravent ou en cas de survenue d'un autre trouble, en informer votre médecin.

* Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les pics de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Si vous avez l'impression que l'effet de NEUPREN 200 mg, comprimé pelliculé, n'agit pas comme vous l'attendiez : consultez votre médecin ou votre pharmacien. **Si vous avez pris plus de NEUPREN 200 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :** (surdosage accidentel ou intoxication):

ARRÊTEZ LE TRAITEMENT ET CONSULTEZ RAPIDEMENT VOTRE MÉDECIN.

Si vous oubliez de prendre NEUPREN 200 mg, comprimé pelliculé : Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, NEUPREN 200 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'entraîner des effets indésirables.

*Peuvent survenir des réactions allergiques :

- cutanées : éruption sur la peau, démangeaisons, oedème, aggravation d'urticaire chronique.

- respiratoires de type crise d'asthme.

- générales : brusque gonflement du visage et du cou (Oedème de Quincke).

* Dans certains cas rares, il est possible que survienne une hémorragie gastro-intestinale (cf. Rubrique "Prendre des précautions particulières"). Celle-ci est d'autant plus fréquente que la posologie utilisée est élevée.

* Il peut exceptionnellement être observé des maux de tête accompagnés de nausées de vomissements et de raideur de la nuque.

Dans tous ces cas, il faut immédiatement arrêter le traitement et avertir votre médecin

* Au cours du traitement, il est possible que surviennent :

- des troubles digestifs : maux d'estomac, vomissements, nausées, diarrhée, constipation,

- exceptionnels vertiges ou maux de tête, rares troubles de la vue, diminution importante des urines, insuffisance rénale.

Dans tous ces cas, il faut en avertir votre médecin.

- Ont été observées des modifications du bilan hépatique ou de la formule sanguine (baisse des globules blancs ou des globules rouges) pouvant être graves.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER NEUPREN 200 mg, comprimé pelliculé ?

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

Demière révision de la notice :

Fabrique par :

LABORATOIRE BIO-GALENIC

ZI Zighoud Youcef 25200 CONSTANTINE - Algérie

NEUPREN 400 & 600 mg

Ibuprofène Comprimé pelliculé

COMPOSITION

Ibuprofène 400 mg

Ibuprofène 600 mg

Excipients communs : QSP un comprimé pelliculé.

PRESENTATION

NEUPREN 400 mg : Boite de 20 comprimés pelliculés.

NEUPREN 600 mg : Boite de 30 comprimés pelliculés.

CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

Ce médicament est un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS). Il a une activité analgésique et antipyrétique puissante. Il inhibe la synthèse des prostaglandines.

INDICATIONS

NEUPREN est utilisé, pour ses effets anti-inflammatoires et analgésique, dans le traitement des rhumatismes tels que : arthrites rhumatoïdes, ostéoarthrites, spondylarthrites ankylosantes, juvéniles et les syndromes apparentés, traumatisme des tissus mous et rhumatismes non articulaires.

NEUPREN est aussi utilisé pour ses effets analgésiques pour soulager les douleurs des dysménorrhées, douleurs dentaires et postopératoires. Il baisse également la fièvre.

CONTRE-INDICATIONS

Femme enceinte à partir du 6ème mois de grossesse, insuffisance hépatocellulaire sévère, insuffisance rénale sévère, L. E. D., insuffisance cardiaque non contrôlée.

EFFETS INDESIRABLES

L'ibuprofène est bien toléré, quelques effets indésirables ont été rapportés.

Des incidents gastro-intestinaux de types : ulcère, hémorragie gastro-intestinal, rash cutané, nervosité, céphalées et acouphène, des troubles de la vue et de rare cas de thrombocytopénie, D'amblyopies toxiques, d'oligurie et d'insuffisance rénale fonctionnelle ont été également rapportés, mais qui disparaissent dès l'arrêt du traitement.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser la forme comprimé chez l'enfant de moins de 15 ans. Antécédents d'ulcères gastroduodénaux des hernies hiatales

ou d'hémorragies digestives, les sujets devront faire l'objet d'une surveillance attentive au cours du traitement.

Surveillance de la formule sanguine, de la fonction rénale et de la fonction hépatique dans le cas d'un traitement de longue durée.

Possibilité de diminution d'efficacité chez les femmes porteuses de dispositif intra-utérin. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS.

Surveillance attentive chez les patients sous anticoagulants et ceux qui ont des troubles de coagulation. En cas de troubles de la vue, quoi qu'ils soient, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

Grossesse : toute prise d'AINS est absolument contre-indiquée pendant le 3ème trimestre.

Allaitement : l'ibuprofène passe dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'administrer chez la femme qui allaite.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Association déconseillée :

L'ibuprofène peut augmenter les effets des anticoagulants oraux et de l'héparine (augmentation du risque hémorragique).

L'ibuprofène peut entraîner une augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides, L'ibuprofène est un facteur d'élévation de la lithémie jusqu'à un seuil toxique, une augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate a été rapportée lors de l'association avec AINS, L'ibuprofène peut diminuer l'activité des diurétiques et des antihypertenseurs, L'ibuprofène peut présenter un effet additif avec la triclopidine (majoration de l'activité antiagrégante plaquettaire) ; en cas d'association, surveillance du temps de saignement L'ibuprofène entraîne une augmentation importante des taux plasmatiques de digoxine, surveillance en cas d'association.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Adultes : la posologie initiale est de 1200 mg à 1800 mg par jour, par dose fractionnée.

Le traitement d'entretien est de 600 mg à 1200 mg par jour, sans dépasser la dose de 2400mg/jour.

CONSERVATION

Conserver en dessous de 30°C.

Fabriqué par :

BIOGALENIC ZI Zighoud Youcef 25200 Constantine - ALGERIE

Résumé

L'objectif de ce stage professionnel a donc été de faire le point sur les différents essais physicochimiques existants pour le contrôle de la qualité de Neupren (l'ibuprofène) dans deux formulations pharmaceutiques : un « comprimé » 200, 400 et 600mg et la forme pharmaceutique « suspension buvable » 20mg/ml.

C'est dans ce contexte que le développement de nouvelles méthodes analytiques plus efficaces et rapides est devenu un véritable challenge moderne pour les chimistes et les biologistes. Selon les données bibliographiques; parmi ces techniques, la chromatographie liquide à haute performance s'est avérée être un outil de choix dans le domaine du contrôle qualité des produits pharmaceutiques. Nous nous sommes intéressés dans le cadre de ce mémoire à l'ibuprofène, un anti inflammatoire non stéroïdien. Il est considéré comme l'une des molécules pharmaceutiques les plus consommées dans le monde au vu de ses effets analgésiques et antipyrétiques.

Durant notre stage professionnel effectué au sein d'une unité de production pharmaceutique « Biogalénic » on a fait partie de l'équipe responsable du control qualité physicochimique pour réaliser une analyse qualitative et quantitative d'un produit fini « Neupren (Ibuprofène) » avec ces deux formes comprimé et suspension.

Nos résultats expérimentaux montrent que le générique Neupren 200mg, 400mg et 600mg sont des comprimés pelliculés, rond de couleur blanche pour le comprimé 400mg et marron pour les deux autres et ne présente aucune cassure ou tache, la masse moyenne de ces différentes formes se trouve dans les limites de $[Mt \pm 5\%]$ de la masse théorique. Pour le test d'uniformité de masse, tous nos échantillons testés ne s'écartent pas de l'intervalle $\pm 5\%$ de la masse moyenne ni de $\pm 10\%$. D'un autre côté, tous nos échantillons Neupren 200, 400 et 600 mg ont totalement désagrégé (pas de résidu sur la grille) avant les 30 min exigée par la monographie interne de la société; les temps désagrégation sont successivement les suivants 6min45sec, 6min19sec et 9min06sec. Pour le contrôle du principe actif, on a trouvé que la Neupren doit se libérer à un temps inférieur à 60 min avec un pourcentage égal ou supérieur à $Q + 5\%$, dont Q est égale à 85% selon la monographie interne. Ainsi le dosage du principe actif par HPLC nous a permis de qualifier et de quantifier l'ibuprofène indiqué pour le comprimé et la suspension buvable, avec une erreur relative inférieure à 5%.

L'analyse de Neupren suspension 20mg/ml montre que c'est une suspension homogène de couleur blanche et odeur arôme d'orange avec un volume moyen de 200ml, un pH de 4.09 et une densité de 1.116. Pour l'uniformité de masse de la dose délivrée, aucune des masses individuelles ne s'écarte de l'intervalle d'exigences ($Mm \pm 10\%$) (3697.92 mg à 4519.68 mg). On a identifié et dosé notre suspension par HPLC pour le principe actif et le conservateur, en comparant leur temps de rétention avec un témoin pour l'identification et en calculant la concentration pour le dosage qui appartient à l'intervalle d'exigence.

En se référant principalement à la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, la Pharmacopée Américaine et la monographie interne de la société, les essais ont montré que l'ibuprofène dans ces deux formes pharmaceutiques (comprimés 200, 400 et 600mg, et suspension 20mg/ml) sont conformes.

Mots clés : Contrôle qualité physico-chimique, identification et dosage, HPLC, Ibuprofène comprimé, Ibuprofène suspension buvable, Pharmacopée Européenne 9.2^{ème} édition, monographie interne

Abstract

The aim of this internship was to review the different physicochemical tests for the quality control of Neupren (ibuprofen) in two pharmaceutical formulations: a "tablet" 200, 400 and 600mg and the form pharmaceutical "oral suspension" 20mg / ml.

During our professional internship in a pharmaceutical production unit "Biogalénic" we were part of the team responsible for physicochemical quality control to perform a qualitative and quantitative analysis of a finished product "Neupren (Ibuprofen)" with two forms tablet and suspension.

It is in this context that the development of new, more efficient and fast analytical methods has become a modern challenge for chemists and biologists. According to the bibliographic data; among these techniques, high performance liquid chromatography has proved to be a tool of choice in the field of quality control of pharmaceutical products. We were interested in this memory with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. It is considered one of the most consumed pharmaceutical molecules in the world due to its analgesic and antipyretic effects.

Our experimental results show that the generic Neupren 200mg, 400mg and 600mg are film-coated tablets, round white for the 400mg tablet and brown for the other two and shows no breakage or stain, the average mass of these different forms is in the limits of $[Mt \pm 5\%]$ of the theoretical mass. For the mass uniformity test, all our tested samples do not deviate from the $\pm 5\%$ of average mass range or $\pm 10\%$. On the other hand, all of our Neupren 200, 400 and 600 mg samples completely disintegrated (no residue on the grid) before the 30 min required by the company's internal monograph; the disintegration times are successively the following 6 min 45 sec, 6 min 19 sec and 9 min 06 sec. For the control of the active ingredient, it has been found that the Neupren must be released at a time less than 60 minutes with a percentage equal to or greater than $Q + 5\%$, of which Q is equal to 85% according to the internal monograph. Thus, the HPLC assay enabled us to qualify and quantify the ibuprofen indicated for the tablet and the oral suspension, with a relative error of less than 5%.

The analyze of Neupren suspension 20mg / ml shows that it is a homogeneous suspension of white color and orange aroma odor with an average volume of 200ml, a pH of 4.09 and a density of 1.116. For mass uniformity of the delivered dose, none of the individual masses deviate from the requirement range (average mass $\pm 10\%$) (3697.92 mg to 4519.68 mg). We have identified and assayed our suspension by HPLC for the active ingredient and the preservative, comparing their retention time with a control for identification and calculating the concentration for the assay that belongs to the requirement interval.

Referring mainly to the European Pharmacopoeia 9th edition, the American Pharmacopoeia and the company's internal monograph, the trials showed that ibuprofen in these two pharmaceutical forms (200, 400 and 600mg tablets, and 20mg / ml suspension) are of satisfactory quality.

Keywords: physical and chemical quality control, identification and dosage, HPLC, European Pharmacopoeia 9.2th edition, local monography, Ibuprofen tablet, ibuprofen oral suspension.

ملخص

كان الهدف من هذا الدراسة هو مراجعة الاختبارات الفيزيائية الكيميائية المختلفة لمراقبة جودة النوبرين (ايوبروفين) في مستحضرين صيدلانيين : شكل أقراص " 200 و 400 و 600 ملغ" وبالشكل الدوائي "معلق عن طريق الفم" mg / ml.20 وخلال التدريب الذي قمنا به في وحدة إنتاج الأدوية بيوجالنيك حيث كنا جزءا من الفريق المسئول عن مراقبة الجودة الفيزيائية و الكيميائية لإجراء تحليل نوعي وكمي على المنتج النهائي نوبرن (ايوبروفين) في شكلين صيدلانيين أقراص و معلق فموي.

و في هذا السياق، أصبح تطوير طرق تحليلية جديدة وأكثر كفاءة وسرعة تحديًا حديًا للكيميائيين. وفقا للبيانات البليوغرافية. ومن بين هذه التقنيات ، ثبت أن الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء هي أداة الاختيار الأكثر إنتشارا في مجال مراقبة جودة المنتجات الصيدلانية. و لهذا، و خلال هذه الدراسة، انصب اهتمامنا على الايوبروفين، و هو دواء مضاد للالتهابات غير ستيرويدي. ويعتبر واحدا من الأدوية الصيدلانية الأكثر استهلاكا في العالم بسبب آثاره فهو مسكن للألم وخافض للحرارة.

تظهر نتائجنا التجريبية أن أقراص النوبرين 200 ملغ ، 400 ملغ و 600 ملغ هي أقراص مغلفة بالفيلم، بيضاء مستديرة بالنسبة للأقراص 400 ملغ وبني للك من العينتين 200ملغ و 600ملغ ولا تظهر أي كسر أو لطخة . بالنسبة لإختبار تجانس الكتلة نتج عنه أن متوسط الكتلة لهذه العينات المختلفة ينتمي إلى المجال $[m \pm 5\%]$ من الكتلة النظرية، وعليه فإن كل العينات المختبرة لا تتحرف عن $\pm 5\%$ من متوسط المدى الشامل أو $\pm 10\%$. من ناحية أخرى، تفككت جميع العينات المدروسة 200 و 400 و 600 ملغ تمامًا (لا توجد بقايا على الشبكة) قبل 30 دقيقة المنصوص عليها حسب ما هو مذكور في الدراسة الداخلية للشركة حيث تم تحديد أوقات التفكك على التوالي 6 دقائق و 45 ثانية، 6 دقائق و 19 ثانية، و 9 دقائق و 06 ثانية. من أجل السيطرة على المكون النشط ، فقد وجد أن النوبرين يجب أن يتم إطلاقه في وقت أقل من 60 دقيقة مع نسبة تساوي أو تزيد عن $5\% + Q$ ، منها Q تساوي 85% و هذا وفقا للدراسة الداخلية للشركة. وهكذا، سمح لنا فحص الـ HPLC بتأهيل وقياس كمية الأيوبروفين في شكل أقراص ومعلق فموي ، مع وجود خطأ نسبي لا يزيد عن 5% .

تحليل معلق نوبرن 20ملغ/مل تبين أنه معلق متجانس ذو لون أبيض و برائحة البرتقال مع متوسط حجم 200مل ، بدرجة حموضة مساوية لـ 4.09 و بكثافة 1.116. بالنسبة لإختبار تجانس الكتلة للجرعة المسلمة، فقد وجد أن أي من الكتل الفردية لا يحدد عن المعايير المعمول بها والتي تنتمي إلى المحال متوسط الكتلة $\pm 10\%$. تم أيضا التعرف على العنصر النشط و المادة الحافظة من خلال كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء، ومقارنة زمن الاحتباس لكل منهما مع مراجع قياسية أين استنتج أنهما متشابهان و بنفس الطريقة تم فحص التركيز و وجد انه ينتمي إلى مجال المعايير المعمول بها.

بالاعتماد بشكل رئيسي على دستور الادوية الأوروبية الطبعة 9.2، دستور الأدوية الأمريكي والدراسة الداخلية للشركة ، أظهرت التجارب أن الأيوبروفين في هذين الشكلين الصيدلانيين (200 ، 400 و 600 ملغ) ، و معلق 20 ملجم / مل ذو جودة مطابقة للمواصفات المحددة مسبقا.

كلمات مفتاحية : مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية ،تحديد الهوية بواسطة HPLC، ايوبروفين(200ملغ ، 400ملغ و 600ملغ) ، ايوبروفين معلق فموي، دستور الادوية الأوروبية الطبعة 9.2، الدراسة الداخلية للشركة .إلخ...

Noms et Prénoms : Mr. SEKHARA Djamel Eddine Mr. AIB Boubaker	Date de soutenance : 27/06/2018
Thème : Analyse qualitative et quantitative de l'IBUPROFENE dans différentes formulations pharmaceutiques comprimées et suspension buvable	
Résumé : <p>L'objectif de ce stage professionnel a donc été de faire le point sur les différents essais physicochimiques existants pour le contrôle de la qualité de Neupren (l'ibuprofène) dans deux formulations pharmaceutiques : un «comprimé» 200, 400 et 600mg et la forme pharmaceutique « suspension buvable » 20mg/ml.</p> <p>C'est dans ce contexte que le développement de nouvelles méthodes analytiques plus efficaces et rapides est devenu un véritable challenge moderne pour les chimistes et les biologistes. Selon les données bibliographiques; parmi ces techniques, la chromatographie liquide à haute performance s'est avérée être un outil de choix dans le domaine du contrôle qualité des produits pharmaceutiques. Nous nous sommes intéressés dans le cadre de ce mémoire à l'ibuprofène, un anti inflammatoire non stéroïdien. Il est considéré comme l'une des molécules pharmaceutiques les plus consommées dans le monde au vu de ses effets analgésiques et antipyrétiques.</p> <p>Durant notre stage professionnel effectué au sein d'une unité de production pharmaceutique« Biogalénic » on a fait partie de l'équipe responsable du control qualité physicochimique pour réaliser une analyse qualitative et quantitative d'un produit fini « Neupren (Ibuprofène) »avec ces deux formes comprimé et suspension.</p> <p>Nos résultats expérimentaux montrent que le générique Neupren 200mg, 400mg et 600mg sont des comprimés pelliculés, rond de couleur blanche pour le comprimé 400mg et marron pour les deux autres et ne présente aucune cassure ou tache, la masse moyenne de ces différentes formes se trouve dans les limites de $[M_t \pm 5\%]$ de la masse théorique. Pour le test d'uniformité de masse, tous nos échantillons testés ne s'écartent pas de l'intervalle $\pm 5\%$ de la masse moyenne ni de $\pm 10\%$. D'un autre côté, tous nos échantillons Neupren 200, 400 et 600 mg ont totalement désagrégé (pas de résidu sur la grille) avant les 30 min exigée par la monographie interne de la société; les temps désagrégation sont successivement les suivants 6min45sec, 6min19sec et 9min06sec. Pour le contrôle du principe actif, on a trouvé que la Neupren doit se libérer à un temps inférieur à 60mn avec un pourcentage égal ou supérieur à $Q + 5\%$, dont Q est égale à 85% selon la monographie interne. Ainsi le dosage du principe actif par HPLC nous a permis de qualifier et de quantifier l'ibuprofène indiqué pour le comprimé et la suspension buvable, avec une erreur relative inférieure à 5%.</p> <p>L'analyse de Neupren suspension 20mg/ml montre que c'est une suspension homogène de couleur blanche et odeur arôme d'orange avec un volume moyen de 200ml, un pH de 4.09 et une densité de 1.116. Pour l'uniformité de masse de la dose délivrée, aucune des masses individuelles ne s'écarte de l'intervalle d'exigences ($M_m \pm 10\%$) (3697.92 mg à 4519.68 mg). On a identifié et dosé notre suspension par HPLC pour le principe actif et le conservateur, en comparant leur temps de rétention avec un témoin pour l'identification et en calculant la concentration pour le dosage qui appartient à l'intervalle d'exigence.</p> <p>En se référant principalement à la Pharmacopée Européenne 9ème édition, la Pharmacopée Américaine et la monographie interne de la société, les essais ont montré que l'Ibuprofène dans ces deux formes pharmaceutiques (comprimés 200, 400 et 600mg, et suspension 20mg/ml) sont conformes.</p>	
Mot clés : Contrôle qualité physico-chimique, dosage par HPLC, Ibuprofène comprimé (200mg, 400mg, 600mg), Ibuprofène suspension buvable	
Société BIOGALENIC, la zone industrielle Zighoud Youcef 25000 Constantine.	
Président de jury : Rapporteur : Examinatrice: Maitre de stage :	Mr. KACEM CHAUCHE Nouredine Mme. BELLOUM Zahia Mme. MOSBAH Asma Mme. BENLAHZIL Ilhem Prof. UFM. Constantine 1. MAA. UFM. Constantine 1. Dr. UFM. Constantine 1. Société BIOGALENIC