



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



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

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Appliquée

قسم : البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologies

Spécialité : Biotechnologie et contrôle qualité

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Contrôle qualité des matières premières et étude de la stabilité physico-chimique
et microbiologique de l'Ibuprofène CP PHYSIOPHARM 400 mg**

Présenté par : BADI Malika

Le : 13/06/2024

Jury d'évaluation

Président : Dr. HALMI Sihem

(MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri)

Encadrant : Dr. GHERBOUDJ Ouissem

(MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur : Dr. NEMOUCHI Sara

(MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Responsable de stage : Mme. FAROU Fatima Z

Responsable contrôle de qualité

PHYSIOPHARM.

**Année universitaire
2023 - 2024**

Remerciement

Je remercie Dieu le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes du savoir, et de nous avoir donné la volonté et le courage et la patience pour faire ce modeste travail.

Mes plus grands remerciements vont à mon professeur et mon encadrante **Dr. GHERBOUDJ Ouissem** pour son aide, ses judicieux conseils tout au long de notre parcours universitaire, ses orientations et sa disponibilité.

Profonde reconnaissance avec le remerciement les plus respectueux à ma Co- encadrant **Dr. FAROU Fatima Zohra** le responsable de contrôle physico-chimique et microbiologique à l'entreprise **PHYSIOPHARM** - Constantine, pour m' avoir suivi et consacré son temps précieux à l'élaboration de ce mémoire, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils.

Je tiens à remercier tout le personnel du groupe **PHYSIOPHARM** - Constantine : toute l'équipe de production, et toute l'équipe de laboratoire physico-chimique et microbiologique.

J'aimerais également remercier Madame **HALMI Sihem** docteur à l'Université de Constantine 1 pour avoir accepté de présider le jury d'évaluation ce travail.

Je suis très honorée de la présence en tant qu'examinatrice de Madame **NEMOUCHI Sara**, docteur à l'Université de Constantine 1, je la remercie sincèrement.

Enfin, Un profond respect à tous mes professeurs des deux années master et à mes collègues.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents pour leur patience, leur soutiens et leur sacrifices et leur soutien moral et matériel durant ma carrière qui m'ont poussé à aller jusqu'au bout de cette tâche, que dieu me les garde.

A mes adorables enfants ; Achraf seradj eddine, Imene, Jawad

A mes sœurs ; Hibet Arrahmen, Rania et Nardjes

Abstract

A marketed drug is a product that has undergone analyses at various stages of production to ensure its safety and compliance, thereby safeguarding patient safety. This study aims to evaluate the quality of Ibuprofen Physiopharm CP 400 mg tablets, batch 001, a generic anti-inflammatory, through quality control of raw materials and real-time stability studies. The tests, including physicochemical and microbiological analyses, were conducted at the Physiopharm unit under real conditions (25°C/60 % RH) over a period of 9 months, in accordance with the specifications of the 9th edition of the European Pharmacopoeia.

The identity of the raw materials and the finished product was confirmed using chromatographic and spectroscopic methods (HPLC and UV-Visible). The analyses verified the identity, quality, and purity of the raw materials before formulation.

The evaluation of the physicochemical and microbiological stability of Ibuprofen CP 400 mg showed satisfactory pharmaceutical quality: uniformity of mass, rapid dissolution in less than 30 minutes, absence of impurities, and compliance of the active ingredient content with the standards of the 9th edition of the European Pharmacopoeia. The dissolution percentage of the active ingredient was above 85% in 30 minutes (97.64%). Microbiological analysis confirmed the total absence of viable total germs (DGAT and DMLT) and *Escherichia coli*, demonstrating the product's stability after 9 months.

In conclusion, this study proved that Ibuprofen Physiopharm CP 400 mg batch 001 is stable under real conditions and meets international pharmaceutical standards.

Keywords: Ibuprofen 400 mg, 9th Edition of the European Pharmacopoeia, physicochemical controls, microbiological control, stability.

ملخص

دواء متداول في السوق هو منتج خضع لتحاليل في مختلف مراحل الإنتاج لضمان سلامته وامتثاله، وبالتالي ضمان أمان المرضى.

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم جودة أقراص إيبوبروفين فيزيوفارم CP 400 ملغ دفعة 001، وهو دواء مضاد للالتهابات، من خلال مراقبة جودة المواد الخام ودراسات الثباتية في الوقت الفعلي.

تم إجراء الاختبارات، التي شملت تحاليل فيزيو-كيميائية وميكروبيولوجية، ضمن وحدة فيزيوفارم في ظروف حقيقية (25 HR/60°C على مدى 9 أشهر، وفقاً لمواصفات دستور الأدوية الأوروبي الإصدار التاسع.

تم التأكد من هوية المواد الخام والمنتج النهائي باستخدام طرق التحليل الكروماتوغرافية والطيفية (HPLC و UV-Visible) حيث سمحت التحليلات بالتحقق من هوية وجودة ونقاء المواد الخام قبل التشكيل.

أظهرت تقييمات الثباتية الفيزيو-كيميائية والميكروبيولوجية لأقراص إيبوبروفين CP 400 ملغ جودة صيدلانية مرضية: تجانس الكتلة، الذوبان السريع في أقل من 30 دقيقة، عدم وجود شوائب، والامتثال

لتحديد الجرعة وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبي الإصدار التاسع؛ كانت نسبة ذوبان المادة الفعالة أعلى من 85% في 30 دقيقة (97.64%)؛ كما أكدت التحاليل الميكروبيولوجية عدم وجود أي جراثيم حية

(عد الكائنات الحية المجهرية و الحويبة الهوائية، تعداد الخمائر و العفن) و كذا غياب *Esherichia.Coli*، مما يثبت استقرار المنتج بعد 9 أشهر.

في الختام، أثبتت هذه الدراسة أن إيبوبروفين فيزيوفارم CP 400 ملغ دفعة 001 مستقر في الظروف الحقيقية ويتوافق مع المتطلبات الصيدلانية الدولية.

الكلمات المفتاحية: إيبوبروفين 400 ملغ، دستور الأدوية الأوروبي الطبعة التاسعة، الفحوصات الفيزيو-كيميائية، الفحص الميكروبيولوجي، الاستقرار.

Tables des matières

Abstract

ملخص

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION..... 1

Chapitre 1: Synthèse bibliographique

1	INTRODUCTION.....	3
2	MEDICAMENTS.....	3
2.1	Définition.....	3
2.2	Composition des médicaments	3
2.3	Origine des médicaments.....	5
2.4	Dénomination du médicament	6
2.5	Différents types des médicaments.....	6
2.6	Les différentes formes des médicaments.....	7
2.7	Les différentes voies d'administration des médicaments.....	8
2.8	Mécanismes d'action des médicaments.....	11
2.9	Le devenir du médicament dans l'organisme (La Pharmacocinétique).....	12
2.10	Les effets secondaires des médicaments	15
2.11	Les comprimés.....	16
3	L'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUE	3
3.1	Introduction	3
3.2	Définition de l'eau	3
3.3	Définition de l'eau à usage pharmaceutique.....	3
3.4	Les types d'eau à usage pharmaceutique inscrite dans la pharmacopée européenne	3
3.5	Contrôle qualité d'eau à usage pharmaceutique.....	4
4	LA QUALITE PHARMACEUTIQUE	5
4.1	Concepts de la qualité pharmaceutique	5
4.2	Le contrôle de qualité.....	10

5	IBUPROFENE 400MG	25
5.1	Généralité sur les anti-inflammatoires	25
5.2	Le mode d'action des anti-inflammatoire	25
5.3	Mode d'action pharmacologique	26
5.4	Les effets indésirables de l'Ibuprofène.....	27
5.5	Présentation, composition, formulation et conditionnement (Dossier technique Ibuprofène Physiopharm).....	27

Chapitre 1: Matériel et méthodes

1	INTRODUCTION.....	31
2	PRESENTATION DE LIEU DE STAGE PHYSIOPHARM.....	31
3	CONTROLE QUALITE DES MATIERES PREMIERE.....	33
3.1	Les différents tests réalisés sur les matières premières	33
3.2	Le contrôle qualité de l'eau purifiée.....	37
4	L'ETUDE DE LA STABILITE DU PRODUIT FINI.....	39
4.1	Le contrôle physico-chimique du produit fini Ibuprofène 400 mg.....	40
4.2	Le contrôle microbiologique de l'ibuprofène physiopharm 400 mg (PF)	49

Chapitre 1: Résultats et discussion

1	INTRODUCTION.....	52
2	CONTROLE QUALITE DES MATIERES PREMIERES	52
2.1	Contrôle physico-chimique du principe actif.....	52
2.2	Contrôle physico-chimique des excipients	53
2.3	Le contrôle qualité de l'eau purifiée.....	57
3	L'ETUDE DE LA STABILITE DU PRODUIT FINI.....	58
3.1	Contrôle physico-chimique du produit fini.....	58
3.2	Contrôle microbiologique du produit fini.....	72
	CONCLUSION.....	76
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	76

Liste des tableaux

Chapitre 1

Tableau 1 : Différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux.....	7
Tableau 2: Types des médicaments génériques.....	7
Tableau 3: Les différentes formes de médicament.....	8
Tableau 4: Les différentes formes des médicaments.....	10
Tableau 5: Avantages et Inconvénients des comprimés	17
Tableau 6: Les différents essais physicochimique exigés par la pharmacopée pour contrôler la qualité des matières première.....	11
Tableau 7: Les différents essais physicochimique exigés par la pharmacopée pour le contrôle au cours de fabrication	12
Tableau 8: Les différents essais physicochimique exigés par la pharmacopée pour contrôler la qualité de produit fini.....	13
Tableau 9: Fréquences d'étude cas produit fini conserver dans des conditions générale dans la zone n=2.....	14
Tableau10: Fréquences d'étude cas produit fini conserver dans des conditions générale dans la zone n=2.....	21
Tableau 11: : Fréquences des épreuves d'un produit fini dans les conditions générales zone 4a.....	23
Tableau 12: Caractéristiques des différentes zones climatiques de l'OMS	24
Tableau 13: Présentation de l'Ibuprofène	30

Chapitre 2

Tableau 14: Conditions chromatographique pour le test de l'uniformité de teneur en PA	42
Tableau 15: Conditions chromatographique pour le test de dissolution.	44
Tableau 16: Conditions chromatographique pour le test Dosage des impuretés C et J (USP 41).....	46
Tableau 17: Les temps de rétention et les normes des pourcentages de l'ibuprofène et ses impuretés.....	48
Tableau 18: Matériel et consommable utilisés dans le contrôle microbiologique de l'ibuprofène 400 mg.....	49

Tableau 19: Solution et milieux de culture utilisés dans le contrôle microbiologique de l'Ibuprofène 400 mg	49
Tableau 20: Résultats et interprétation du test microbiologique	50

Chapitre 3

Tableau 21: Tests physicochimiques de l'Ibuprofène	52
Tableau 22: Tests physicochimiques de Lactose Monohydrate	53
Tableau 23: Tests physicochimiques du Cellulose microcristalline	53
Tableau 24: Tests physicochimiques de la croscarméllose sodique	54
Tableau 25: Tests physicochimiques de Stéarate de Magnésium	55
Tableau 26: Tests physicochimiques de Silice colloïdale anhydre	56
Tableau 27: Tests physicochimiques de l'OPADRAY II 31F58914 BLANC	56
Tableau 28 : Tests physicochimiques de l'eau purifiée	57
Tableau 29: résultats du contrôle microbiologique de l'eau purifiée	58
Tableau 30 : Aspect du comprimé Ibuprofène 400 mg	58
Tableau 31 : Résultats du test des masses moyennes en (mg)	59
Tableau 32: Norme d'évaluation du test d'uniformité de masse des comprimés d'Ibuprofène 400 mg	60
Tableau 33 : Résultats des tests de désagrégation en (mn)	60
Tableau 34: Les temps de rétention du standard et les trois essais pour l'identification de l'Ibuprofène Physiopharm	63
Tableau 35 : Les densités optiques de la solution standard et d'échantillon utilisés	64
Tableau 36 : Les teneurs des essais pour le dosage de l'Ibuprofène dans le produit fini 65	
Tableau 37: Résultats du test de dissolution	67
Tableau 38: Résultats du test de dissolution	67
Tableau 39: Résultats du dosage de la solution de la solution sensibilité	70
Tableau 40 : pourcentage des impuretés dans l'Ibuprofène 400 mg	71
Tableau 41: Résultats de dosage de la solution de suitability	71
Tableau 42: Résultats du dosage de l'échantillon 01	71
Tableau 43: Aire des pics de l'Ibuprofène et des impuretés C et J dans les solutions standards	71
Tableau 44: Temps de rétention et l'aires des pics des impuretés dans la solution essai 71	
Tableau 45: Pourcentage des autres impuretés dans l'Ibuprofène 400 mg	72
Tableau 46 : Résultats de DGAT	72

Tableau 47 : Résultats de DLMT	73
Tableau 48 : Résultats d'<i>Escherichia. Coli</i>.....	73
Tableau 49: Les résultats des tests microbiologiques de l'ibuprofène Physiopharm CP 400 mg.....	74

Liste des figures

Chapitre 1

Figure 1: Mise en forme d'un médicament.	5
Figure 2: Voies d'administration des médicaments	11
Figure 3: L'administration du médicament par voie locale	12
Figure 4: L'administration du médicament par voie générale	13
Figure 5: Schéma générale de la pharmacocinétique du médicament	14
Figure 6: Représentation schématique des divers aspects de la mise à disposition (phase biopharmaceutique), du devenir d'un principe actif dans l'organisme (phase pharmacocinétique) et de la réponse pharmacologique (phase pharmacodynamique)...	15
Figure 7: La forme comprimé	16
Figure 8: Les différents catégories des comprimés.	18
Figure 9: Les 10 principes des BPL	7
Figure 10: Pharmacopée européenne la 9^{ème} édition	7
Figure 11: Le diagramme d'Ishikawa	8
Figure 12: L'arbre Ishikawa	10
Figure 13: Contrôle des matières premières.	11
Figure 15: Catégories des anti-inflammatoires (Anonyme12)	25
Figure 16: Enzyme Cox1 en complexe avec l'ibuprofène, modèle épuré	26
Figure 17: La composition de l'IBUPROFENE 400MG CP	28

Chapitre 2

Figure 18: L'industrie pharmaceutique PHYSIOPHARM située à la zone industrielle PALMA Constantine.	32
Figure 19 : Fusiomètre	33
Figure 20: Principe de fonctionnement de l'HPLC (Anonyme13)	34
Figure 21: Appareil UV	35
Figure 22: Dessiccateur en verre	35
Figure 23: pH mètre	36
Figure 24 : Conductimètre.	37
Figure 25 : La rampe de filtration et la membrane filtrante	38

Figure 26: Photographie d'une balance analytique	40
Figure 27: Photographie de l'appareil de test désagrégation.....	41
Figure 28: Appareil de dissolution in vitro	44

Chapitre 3

Figure 29: La matière première d'IBUPROFÈNE	52
Figure 30: Comprimés Ibuprofène Physiopharm CP 400 mg.....	59
Figure 31 : Chromatogramme du standard 1 d'Ibuprofène	61
Figure 32 : Chromatogramme du standard 2 d'Ibuprofène	61
Figure 33: Chromatogramme standard 3 d'Ibuprofène.....	61
Figure 34: Chromatogramme standard 4 d'Ibuprofène.....	61
Figure 35: Chromatogramme standard 5 d'Ibuprofène.....	62
Figure 36: Chromatogramme essai 1 d'Ibuprofène Physiopharm 400 mg.....	62
Figure 37 : Chromatogramme essai 2 d'Ibuprofène 400 mg.....	62
Figure 38: Chromatogramme essai 3 d'Ibuprofène 400 mg.....	62
Figure 39: Spectres de l'Identification Pa Ibuprofène par UV-VIS d'échantillon et du standard en ordre	64
Figure 40: Spectre UV-VIS de dissolution du PA (standard Ibuprofène)	66
Figure 41: Spectre UV-VIS de dissolution du PA (échantillon) (Cuve 1 ; 2 ; 3).....	66
Figure 42: Spectre UV-VIS de dissolution du PA (échantillon) (Cuve 4 ; 5 ; 6).....	66
Figure 43: Chromatogramme de la solution std1 d'Ibuprofène	68
Figure 44: Chromatogramme de la solution std2 d'Ibuprofène	68
Figure 45 : Chromatogramme de la solution std3 d'Ibuprofène	68
Figure 46: Chromatogramme de la solution std4 d'Ibuprofène	68
Figure 47 : Chromatogramme de la solution std5 d'Ibuprofène	69
Figure 48: Chromatogramme de la phase mobile	69
Figure 49: Chromatogramme de l'impureté C	69
Figure 50: Chromatogramme de l'impureté J.....	69
Figure 51 : Chromatogramme de la solution de sensibilité	70
Figure 52 : Chromatogramme de la solution de suitability	70
Figure 53 : Chromatogramme de l'Ibuprofène lot 001 à 9 mois.....	70
Figure 54: Résultats obtenu de la recherche des différents germes pour l'Ibuprofène 400mg CP (Etude de stabilité à 9 mois).....	73

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur Marché.

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire.

°C : Degré Celsius.

CP : Comprimé.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux.

DMLT : Diplôme en Technologie de Laboratoire Médical.

DGAT : Direction Générale de l'Administration Territoriale.

G : Gramme.

E : essai.

EHP : Eau Hautement Purifiée.

EP : Eau Purifiée.

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable.

FDA: Food and Drug Administration.

g : Gramme.

h : heures.

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance.

ICH : Conférence Internationale de l'Harmonisation.

ISO : International Standard Organisation.

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutique.

MCA: Mac Conkey Agar.

MCB: Mac Conkey Broth.

MM: masse moyenne.

MP : Matière première.

N : Newton.

N° : Nombre

OCDE : Organisation de Coopération du Développement Economique.

OMS : Organisation Mondiale de Santé.

O.R.L : Oto- Rhino-Larygologie.

PA : Principe Actif.

PH : Potentiel Hydrogène

Ph. Eur : Pharmacopée Européenne.

PM : Poids moyen.

Rpm : Tour par minute.

R2A : Reasoner's 2A Agar.

SARL : Société à Responsabilité Limitée.

SDA : Milieu Sabouraud Dextrosé gélosé.

STD : Standard.

TSA : Tryptic. Soy Agar : Milieu gélosé aux peptones de caséine de Soja.

TSB : Tryptic. Soy Broth : Milieu liquide aux peptones de caséine de Soja.

t : Temps.

T° : Température

UFC/mg : Unite Formant Colonies par gramme de produit.

USP : United States Pharmacopia.

UV : Rayon Ultra-violet.

VA : Variation de masse.

WHO: World Health Organization

XLD :Xylose-Lysine-Désoxycholate.

µl: Microlitre.

µm: Micromètre

Introduction

Introduction

L'industrie pharmaceutique joue un rôle crucial dans les systèmes de santé du monde entier ; elle englobe un vaste éventail d'acteurs publics et privés qui s'impliquent dans la découverte, le développement, la fabrication et la commercialisation de médicaments destinés à la santé humaine et animale. Ces produits pharmaceutiques doivent répondre à des critères stricts de sécurité, d'efficacité et de qualité, et leur utilisation doit se faire de manière rationnelle (Gennaro, 1990).

Autrefois, la plupart des médicaments dérivait de sources naturelles. Cependant, les progrès scientifiques fulgurants des deux derniers siècles ont permis l'élaboration de médicaments chimiques, de substances biologiques et de thérapies géniques d'origine humaine, élargissant considérablement l'arsenal thérapeutique.

Les médicaments, bien que produits industriels, revêtent une dimension éthique particulière qui exige une conformité stricte aux normes avant leur mise sur le marché. Cette assurance qualité repose sur des contrôles physicochimiques et microbiologiques rigoureux, outils indispensables pour garantir la conformité du produit.

La qualité des médicaments doit être surveillée tout au long de leur durée de conservation pour garantir la sécurité des consommateurs. Pour valider cette durée de péremption, des études de stabilité sont menées sur le principe actif ainsi que sur les produits finis, en prenant en compte les conditions climatiques du pays de commercialisation. Ces études évaluent la capacité du produit à maintenir ses caractéristiques d'identité, de concentration et de pureté durant une période déterminée. En constante évolution, elles s'appuient sur les avancées scientifiques et techniques et utilisent des méthodes analytiques toujours plus performantes.

Les études de stabilité permettent d'approfondir la connaissance du principe actif, d'orienter les choix du formulateur lors du développement pharmaceutique, de justifier la stabilité du produit lors de l'enregistrement et de garantir le maintien de sa qualité après commercialisation pendant toute sa durée d'utilisation par le patient. La date de péremption est établie par le fabricant à partir d'études de stabilité en temps réel ou par extrapolation des résultats d'études de dégradation accélérée, mais elle doit être confrontée aux données obtenues dans des conditions normales de conservation

Étant donné qu'un médicament générique est une copie légale du médicament d'origine, il est crucial d'évaluer sa cinétique de dissolution afin de la comparer à celle du produit de référence. Le test de dissolution joue un rôle essentiel dans le contrôle qualité et l'évaluation des performances des médicaments. Son importance réside dans le fait qu'un médicament doit d'abord se libérer de sa forme galénique avant d'être absorbé et de devenir disponible dans la circulation systémique (Benet et Hoener, 2002).

Ce mémoire se concentre sur le contrôle qualité des matières premières et l'étude de la stabilité physico-chimique et microbiologique d'un comprimé anti-inflammatoire "Ibuprofène Physiopharm CP 400 mg" à 9 mois dans des conditions réelles. Réalisé au sein de l'entreprise "PHYSIOPHARM" à Constantine, ce travail vise à évaluer la qualité du médicament et à garantir sa stabilité dans le temps.

Le mémoire est structuré en trois chapitres :

- **Chapitre 1 : Synthèse bibliographique**

Ce chapitre présente une revue de la littérature sur les thèmes clés du mémoire, notamment l'industrie pharmaceutique, le contrôle qualité des médicaments, les études de stabilité et les médicaments génériques.

- **Chapitre 2 : Matériel et méthodes**

Ce chapitre décrit en détail les méthodologies et les résultats du contrôle qualité des matières premières et les études de stabilité réalisées sur le comprimé anti-inflammatoire "Ibuprofène Physiopharm CP 400 mg".

- **Chapitre 3 : Discussion des résultats**

Ce chapitre analyse et interprète les résultats obtenus dans le chapitre précédent, en les mettant en relation avec la littérature existante.

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

Chapitre 1 : Synthèse bibliographique

1 Introduction

La pharmacologie est la discipline scientifique qui explore les mécanismes d'interaction entre une substance active et l'organisme dans lequel elle est censée agir dans un but thérapeutique. Les études pharmacologiques servent à élaborer de nouveaux médicaments et à améliorer ceux dont on dispose déjà (**Anonyme1**).

2 Médicaments

2.1 Définition

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

Les médicaments sont l'arme la plus fréquemment utilisée en médecine, d'où l'importance de la connaissance de la pharmacologie pour le médecin.

2.2 Composition des médicaments

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme : le principe actif et le plus souvent une partie inactive faite d'un ou de plusieurs excipients. Ces matières occupent une place prépondérante dans les formulations pharmaceutiques et doivent présenter des caractéristiques parfaitement maîtrisées et contrôlées afin de garantir la reproductibilité du médicament (Aulton, 2002).

2.2.1 Principe actif

Une substance active ou principe actif est une molécule minérale ou organique, naturelle ou synthétique, de structure chimique le plus souvent connue, qui grâce aux Propriétés pharmacologique qu'elle possède, confère au médicament son activité thérapeutique. Les principes actifs sont toujours indiqués sur les notices des médicaments. On compte à peu près 1700 principes actifs actuellement (Katzung, 2006).

Les principes actifs préparés par synthèse chimique ou issus des biotechnologies, se présentent sous forme de poudre ou liquide. Les principales formes traditionnelles sont les poudres, les extraits, les hydrolés, les sirops, les teintures et les essences.

On utilise rarement les espèces et farines, les nébulisats et atomisats, les hydrolats, les alcoolats et alcoolatures et les huiles médicinales.

2.2.2 Excipient

Un excipient est une substance associée au principe actif d'un médicament, et dont le rôle est de faciliter l'action de ce principe actif dans les différentes phases d'utilisation du médicament : administration, conservation et transport du principe actif jusqu'au site où il agira. Sans excipient, pas de médicament.

L'addition d'un excipient confère au produit fini des propriétés physiques (notamment la consistance) et gustatives.

- Il donne aux médicaments leur forme (identifiable) : comprimé, poudre, sirop.... ;
- Il donne un goût tolérable au médicament et faciliter la consommation de drogues ;
- Permettre le stockage des médicaments ;
- Égaliser la libération de la substance active du support ;
- Réglementer la libération et la distribution de la substance active du support

(Djewe, 2012).

Mais un excipient, quoique dépourvu d'action pharmacologique, peut être allergisant pour certaines personnes.

Ces matières occupent une place prépondérante dans les formulations pharmaceutiques et doivent présenter des caractéristiques parfaitement maîtrisées et contrôlées afin de garantir la reproductibilité du médicament (Aulton, 2002)

Ils sont classés selon leur fonction en :

- **Agrégeant**

Excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.

- **Diluants ou Véhicules Phase continue**

Qui permet la dissolution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.

- **Intermédiaires**

Substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, **émulsionnant**).

- **Colorants**

Substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.

- **Edulcorants ou correctifs**

Modificateurs de goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.

➤ Conservateurs

Substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament. Ce sont des antibactériens, des antioxydants ou des agents chélateurs, qui sont nécessaires dans le cas de formulations galéniques contenant une phase aqueuse et donc risquent une contamination microbienne ex : parabènes, tocophérols... (Louvel, 2020).

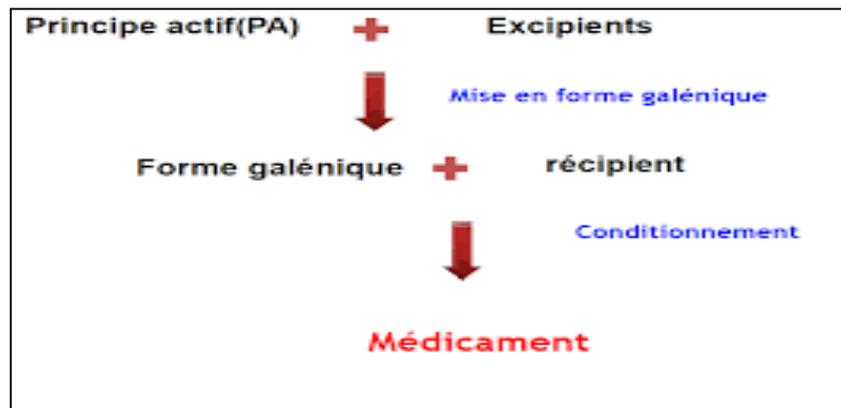


Figure 1: Mise en forme d'un médicament.

2.3 Origine des médicaments

Selon leurs origines les médicaments sont regroupés en six catégories :

2.3.1 Médicaments d'origine végétale

Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle *la phytothérapie*. Ce type de médicament peut s'agir de plantes entières ou parties de plantes. Dans la phytothérapie, la matière première active pour la préparation des médicaments est la drogue telle que la morphine.

2.3.2 Médicaments d'origine animale

L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales, tel que le foie pour traiter les anémies, la moelle osseuse fraîche pour les asthénies et même les testicules de taureau pour l'insuffisance masculine (Fatmi, 2016).

Les produits opothérapeutiques peuvent provenir de toutes sortes d'animaux, mais il est aussi noté que la provenance d'un très grand nombre de produits opothérapeutiques est humaine.

2.3.3 Médicaments d'origine microbiologique

Il s'agit essentiellement de vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués, conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes et certains antibiotiques par exemples : la pénicilline (découverte par Fleming en 1929).

2.3.4 Médicaments d'origine minérale

Ce sont des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments. On compte l'eau, l'argile, le bicarbonate de sodium comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique, le silicate d'aluminium et de magnésium comme pansement gastro-intestinal et le sulfate de sodium et de magnésium comme purgatifs.

2.3.5 Médicaments d'origine synthétique

C'est la principale source de production des médicaments modernes. Ce sont généralement des molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique.

2.3.6 Médicaments d'origine biotechnologique

Ce sont des produits élaborés pour l'essentiel par des techniques de génie-génétique tel que l'insuline (Djewe, 2012).

2.4 Dénomination du médicament

Un médicament a un nom chimique, une dénomination internationale commune (DCA) et un nom commercial :

2.4.1 Nom chimique

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique du principe actif. Il qui est souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique (Anonyme2).

2.4.2 Dénomination Commune Internationale (DCI)

La DCI ou le nom générique est attribué par l'OMS. Cette dénomination est composé à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit qui rappelle leur formule et présente un suffixe commun pour les produits apparentés. Exemple : Aspirine (Bourouba, 2020).

2.5 Différents types des médicaments

Les médicaments peuvent être classés en deux types :

2.5.1 Princeps

Un médicament princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou bien synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Donc il peut être défini comme "un médicament original" dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active de ce médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention d'autorisation de la mise sur le marché (AMM) (Aiache et al., 2008).

2.5.2 Médicament générique

Un générique peut être défini comme la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet couvrant le principe actif original (Abelli et al., 2001).

Tableau 1 : Différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux

	Differences	Similarités
Nom	Le nom de laboratoire pour le générique	Le DCI, Dénomination Commune Internationale la même dans les deux
Composition	Les excipients	Le principe actif est le même dans les deux
Coût	Le générique est moins cher 30% (économique) que le princeps	Aucune similarité
La fabrication et le contrôle	Aucune différence	Les autorités de santé française ou européenne doivent s'assurer que la réglementation est appliquée dans tous les sites de production.

Source : (Leclerc et al., 2016)

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

Tableau 2: Types des médicaments génériques.

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

2.6 Les différentes formes des médicaments

On appelle forme galénique ou forme pharmaceutique, l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité. Elle est obtenue en choisissant les excipients adaptés

La forme pharmaceutique est en générale choisie d'une manière à ce que les principes actifs atteignent le plus facilement et le plus rapidement les organes ou les zones du corps

auxquelles ils sont destinés et selon les excipients adaptés. Comme elle permet aussi d'adapter un médicament aux contraintes particulières d'un patient. (**Anonyme 4**).

2.6.1 Les formes solides

La conservation du principe actif est la meilleure possible dans les formes sèches. Les formes solides constitue 55 % des médicaments, on site :

- ✓ Poudres orales.
- ✓ Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppés (Les sachets ; Les gélules ou capsules dures).
- ✓ Formes obtenues par traitement des poudres (Comprimés ; Granulés).
- ✓ Capsules molles.

2.6.2 Les formes liquides

- ✓ Formes multi doses (Sirops ; Liquides pour admission orale ; Pommades ; Crèmes).
- ✓ Formes unitaires (Ampoules buvables).

2.6.3 Autres

- **Les volatils : ex : Aérosols doseur comme la ventoline (SALBUTAMOL)**

Tableau 3: Les différentes formes de médicament

Les solides Ex. Comprimés. Gélules.	Les liquides Ex: Sirop	Les semi- solides Ex: pommades- crèmes	Les volatils Ex: Aérosols
			

2.7 Les différentes voies d'administration des médicaments

2.7.1 La voie orale

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

2.7.2 Nom commercial

C'est les médicaments identifiés par le nom scientifique de la ou des substances actives qu'ils contiennent suivi du nom du laboratoire producteur. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre. Par exemples : Ampicilline DAKOTA® (Bourouba, 2020).

2.7.3 La voie parentérale

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

2.7.4 Voie intraveineuse(IV)

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

2.7.5 Voie sous-cutanée(SC)

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

2.7.6 Voie intramusculaire(IM)

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

2.7.7 Les voies transmuqueuses

C'est une voie d'administration facile, pratique et rapide permettant une pénétration directe du médicament dans la circulation générale, sans passer par le foie, ce qui évite l'effet de premier passage hépatique.

2.7.8 La Voie perlinguale

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

2.7.9 La Voie rectale

Les médicaments utilisés par cette voie sont les suppositoires, les lavements et les pommades rectales. Les suppositoires sont utilisés pour obtenir un effet local ou une action

générale. Cette voie est commode chez l'enfant et le nourrisson, chez le malade nauséux, inconscient ou incapable d'avaler.

2.7.10 La voie vaginale

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

2.7.11 La voie nasale

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

2.7.12 La voie oculaire

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

2.7.13 La voie pulmonaire

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

2.7.14 Voies cutanée et percutanée

Il s'agit de l'application directe d'un médicament sur la peau par différents moyens. L'action est locale si les composants ne peuvent pas pénétrer la peau ; Elle est générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée.

Les médicaments utilisés par voie percutanée sont les pommades, les gels, les lotions, les timbres, les patches. L'inconvénient principal de la voie cutanée est une réaction d'hypersensibilité lors de l'utilisation de patches, due à l'adhésif (Anonyme3).

Tableau 4: Les différentes formes des médicaments.

Voie orale	Solide : *comprimé *gélules *granulé * poudres
	Liquide : *Sirops *Ampoules *Suspensions et solutions buvables * Huiles
Voie parentérale (IV, IM, SC)	*Solutions et suspensions injectables : -en ampoules -en flacons *Implants *Poudres à reconstituer avec un solvant

Voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> *Suppositoires *Capsules rectales *Pommades rectales *Lavements
Voie vaginale	<ul style="list-style-type: none"> *Ovules *Capsules vaginales *Comprimés vaginaux *Solutés *Crèmes et gelées vaginales
Voie ophtalmique	<ul style="list-style-type: none"> *Collyres *Pommades ophtalmiques *Bains oculaires *Solutés d'irrigation
Voie ORL (nasale, buccopharyngée, auriculaire)	<ul style="list-style-type: none"> *Bains de bouches *Collutoires *Pommades *Aérosols *Gouttes nasales
Voie respiratoire	<ul style="list-style-type: none"> *Inhalations *Aérosols
Voie cutanée	<ul style="list-style-type: none"> *Pommades *Crèmes *Lotions *Liniments
Voie transdermique	<ul style="list-style-type: none"> *Patchs transdermiques

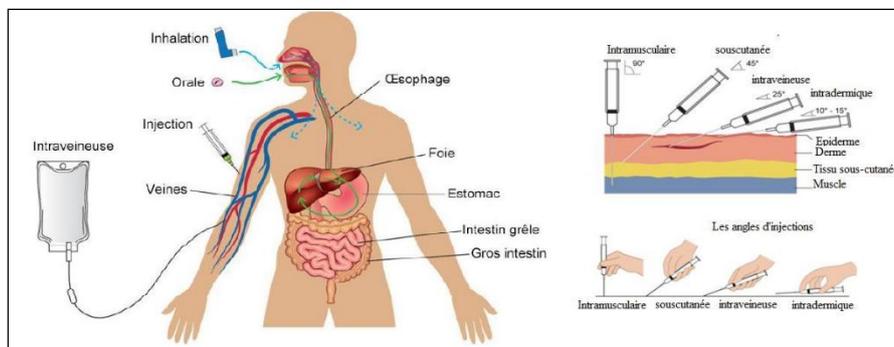


Figure 2: Voies d'administration des médicaments

2.8 Mécanismes d'action des médicaments

L'action d'un médicament est conditionnée par le degré d'attraction (affinité) entre le médicament et son récepteur sur la surface cellulaire. Elle est également conditionnée par sa capacité à produire un effet (activité intrinsèque) une fois qu'il est lié au récepteur. Chaque médicament possède une affinité et une activité intrinsèque déterminées par sa structure chimique.

Les médicaments qui stimulent les récepteurs (**agonistes**) doivent avoir une haute affinité et posséder une importante activité intrinsèque. Ils doivent se lier efficacement à leurs récepteurs et le complexe médicament-récepteur doit être capable de produire l'effet recherché

au niveau de la cible. En revanche, les agents qui bloquent les récepteurs (**antagonistes**) doivent se fixer efficacement, mais possèdent une activité intrinsèque faible ou inexistante, car leur fonction consiste à éviter la liaison d'un agoniste sur ses récepteurs (Anonyme5).

2.9 Le devenir du médicament dans l'organisme (La Pharmacocinétique)

La pharmacocinétique vise à suivre le devenir d'un produit ou d'un médicament dans l'organisme .Ainsi, c'est souvent à l'aide de données pharmacocinétiques que sur le plan pharmaceutique on fabriquera un comprimé plutôt qu'une gélule ou un suppositoire. En pharmacologie expérimentale, l'analyse pharmacocinétique pourra souvent contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes, de la durée d'action, des interactions (Diquet et Soubrie, 2006).

On distingue trois étapes qui caractérisent La Pharmacocinétique :

- Absorption ;
- Distribution ;
- Elimination (métabolisme + excrétion)

Le devenir du médicament est largement dépendant de son mode d'administration. Schématiquement, on distingue deux grandes façons de prendre un médicament :

➤ Par voie locale

Il s'agit des pommades, des crèmes, des collyres, des ovules et comprimés vaginaux et de tous les médicaments destinés à traiter les maladies sans pénétrer dans la circulation sanguine. Dans ce cas, le devenir du médicament est simple puisque, le plus souvent, il reste sur le lieu de l'application (peau, œil, etc.) et s'élimine de lui-même avec le temps ou le lavage (Anonyme 6).



Figure 3: L'administration du médicament par voie locale.

➤ Par voie générale

Il s'agit de tous les médicaments destinés à avoir une action sur tout l'organisme en passant par la circulation sanguine. Par cette voie, le devenir du médicament, ou plutôt de son principe

actif est communément divisé en quatre grandes étapes : l'absorption, la distribution dans l'organisme, le métabolisme et l'élimination (Anonyme 6).

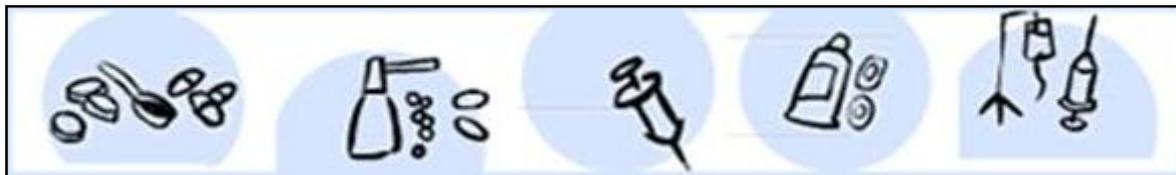


Figure 4: L'administration du médicament par voie générale.

Ces étapes ne sont pas toujours strictement chronologiques et peuvent être concomitantes.

2.9.1 L'absorption

Cette étape correspond au passage du médicament dans le sang. Elle détermine la quantité de substance qui va pénétrer dans l'organisme. Elle dépend principalement du mode d'administration et du type de médicament. De nombreux facteurs affectent le niveau d'absorption (la motilité gastro intestinale, la formulation du médicament,...), pour cela la voie orale peut donner lieu à une absorption incomplète et il sera donc essentiel de déterminer la biodisponibilité de chaque médicament (Foissac, 2014).

Pour simplifier, il y a deux grandes voies d'administration :

➤ La voie digestive ou entérale

Lorsqu'on avale un comprimé, il arrive dans l'estomac et sa digestion va commencer : le comprimé se délite, se désagrège et se dissout. Une partie du principe actif peut commencer à passer à travers la paroi de l'estomac pour rejoindre la circulation sanguine, une autre continue sa route dans l'intestin avant d'être absorbé pour rejoindre la circulation sanguine.

Avant que le principe actif ne se répartisse dans tout le corps pour y exercer son action, il va passer par le foie et y être en partie transformé voire éliminé : Il s'agit de l'effet de "premier passage hépatique".

➤ La voie parentérale

Regroupe toutes les autres voies : les injections, la voie transcutanée, la voie perlinguale, la voie rectale, etc. Par ces voies, le principe actif atteint la circulation sanguine, se répartit directement dans la circulation sans subir l'effet de premier passage hépatique. On dit que le principe actif est plus bio disponible que par voie orale : la vitesse d'action ou la quantité de médicament qui agit est plus importante.

2.9.2 La distribution

Une fois passé dans le sang, le médicament va se répartir de manière uniforme dans tout l'organisme comme du sirop se répartit dans un verre d'eau.

Le médicament touche ainsi les différentes parties du corps mais pas toujours de manière uniforme. La cible une fois atteinte, il y exerce son action. La cible peut être un type particulier de cellule, le foyer d'une infection, etc.

2.9.3 Le métabolisme

Il s'agit de l'étape d'épuration de l'organisme c'est-à-dire les phases durant lesquelles le médicament est dégradé afin d'être éliminé plus facilement. Certains principes actifs naturellement éliminables ne nécessitent pas cette dernière étape. Elle a lieu principalement au niveau du foie mais parfois aussi dans les reins ou les poumons.

2.9.4 L'élimination

Le principe actif et/ou ses métabolites sont éliminés par voie urinaire, par voie biliaire (on les retrouve alors dans les selles s'ils ne sont pas réabsorbés), ou même parfois par voie pulmonaire (dans l'air expiré lorsque la substance s'évapore facilement) (Loichot et Grima, 2004).

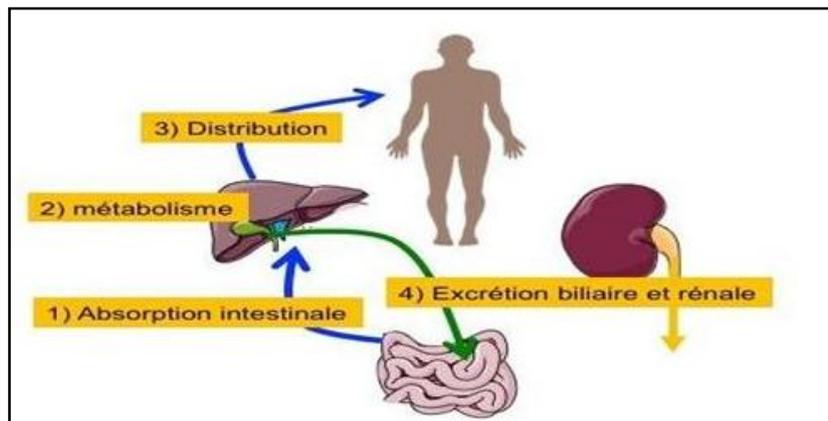


Figure 5: Schéma générale de la pharmacocinétique du médicament.

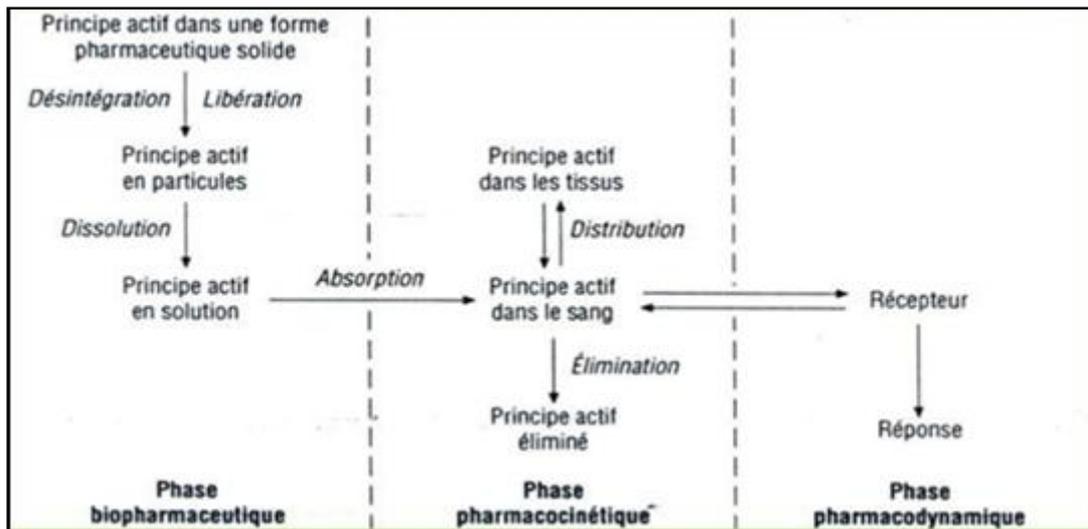


Figure 6: Représentation schématique des divers aspects de la mise à disposition (phase biopharmaceutique), du devenir d'un principe actif dans l'organisme (phase pharmacocinétique) et de la réponse pharmacologique (phase pharmacodynamique)

Source : (Leblanc et al., 1997)

2.10 Les effets secondaires des médicaments

Selon leur origine, on distingue différents effets secondaires. Ainsi que des effets dits latéraux, toxiques ou indésirables.

2.10.1 Les effets latéraux

Ce ne sont pas les effets thérapeutiques recherchés mais des effets inévitables qui surviennent aux doses normales chez tous les sujets. Par exemple, les antihistaminiques utilisés lors des allergies entraînent quasiment tous de la somnolence.

2.10.2 Les effets toxiques

Sont également inévitables mais ne surviennent que lors d'un surdosage.

2.10.3 Les effets indésirables

C'est des effets imprévisibles qui apparaissent aux doses normales chez certains patients. Leur survenue est plus fréquente lorsque plusieurs médicaments sont associés.

2.10.4 Effets indésirables neurologiques psychologiques et comportementaux

Vertiges, anorexie, somnolence, agitation, confusion, dépression, irritabilité, insomnie, convulsions, troubles de la vision...etc.

2.10.5 Effets indésirables cutanés et muqueux

Sécheresse cutanée ou muqueuse, alopécie, sueurs, flush, éruptions, prurit, œdème, gynécomastie, photosensibilisation...etc.

2.10.6 Effets indésirables digestifs

Ils sont variés et concernent quasiment tous les médicaments : diarrhée, nausées, vomissements, constipation, ballonnements, douleurs abdominales...

2.10.7 Effets indésirables urinaires et sexuels

Rétention urinaire, coloration des urines, lithiase, gynécomastie, impuissance, troubles de la libido, troubles des règles...

2.10.8 Effets indésirables douloureux

Céphalée, arthralgie, myalgie, douleurs abdominales...etc.

2.10.9 Autres

Anomalies sanguines, hépatite, toux, fièvre, hypotension orthostatique.

Comme on la cité avant une forme médicamenteuse ou forme pharmaceutique désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament ; elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient comme : comprimés, gélules, ...etc.

2.11 Les comprimés

2.11.1 Définition

Selon la Pharmacopée Européenne 8ème édition, « Les comprimés sont des préparations solides contenant une dose unitaire d'une ou plusieurs substances actives. Procédé de fabrication tel que l'extrusion, le moulage ou la lyophilisation (lyophilisation) ». Les comprimés se présentent sous forme sèche et sont avantageusement conservés à l'état concentré et sec. En tant que formulation à dose unique, le comprimé garantit l'administration d'une dose précise de principe actif (PA) et les ajustements de dose dépendent des doses existantes (Vo, 2015).



Figure 7: La forme comprimé

Source : (Cordonnier, 2018).

2.11.2 Les différentes catégories de comprimés

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

- **Les comprimés non enrobés**

- **Les comprimés enrobés** (cela facilite la déglutition)
- **Comprimés effervescents** (se désintègrent suite à un dégagement de CO₂ au contact de l'eau)
- **Comprimés solubles** (ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une solution)
- **Comprimés à libération modifiée**
- **Comprimés dispersibles** (ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une suspension)
- **Comprimés orodispersibles** (placés dans la bouche directement, ils subissent une désintégration rapide dans la bouche avant d'être avalés)
- **Comprimés gastro-résistants** (comprimés à utiliser dans la cavité buccale lyophilisats oraux (Thibaut et Emmanuel, 2015 ; Ph. Eur., 2014).

2.11.3 Les avantages et les inconvénients des comprimés

Les avantages et les inconvénients sont présentés dans le tableau 5 :

Tableau 5: Avantages et Inconvénients des comprimés

Avantages	Inconvénient
-Emploi facile : solidité suffisante pour le transport et le conditionnement, faciles à avaler.	- Si le délitement n'est pas rapidement assuré, il y a un risque pour la muqueuse digestive.
	- Pas de principe actif liquide
- Dosage précis	- Nécessite d'utiliser nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaire.
- Forme sèche : bonne conservation	
-Possibilité de masquer complètement la saveur par l'enrobage	
- Possibilité de contrôler la libération du principe actif.	

Source : (Allo et al., 2005).

2.11.4 Les types des comprimés

➤ Les comprimés effervescents

Ils sont dissouts ou dispersés dans l'eau avant administration, l'effervescence est obtenue par action de l'eau sur un mélange d'acide citrique ou d'acide tartrique et un carbonate ou bicarbonate qui se traduit par un dégagement de Ca dans un milieu aqueux (humidité < 40% température < 20°C).

➤ Les comprimés solubles

Ils sont nus ou pelliculés, dissouts dans l'eau avant administration agit plus vite que le comprimé effervescent.

➤ Les comprimés dispersibles

Nus ou pelliculés dispersés dans l'eau avant l'administration.

➤ **Les comprimés gastro résistants**

Ou **entérosolubles**, comprimés à libération modifiée destinés à résister à l'acidité du suc gastrique et à libérer le ou les PA dans l'intestin (lorsqu'il est irritant ou gastro sensible). Ils sont obtenus en enveloppant le comprimé nus ou les granulés qui les composent qui les composent d'un enrobage gastro résistant qui est le plus souvent l'acétophtalate de cellulose en milieu organique.

➤ **Les comprimés utilisés dans la cavité buccale**

Comme les tablettes à sucer, comprimés sublinguaux, comprimés muco-adhésifs et les comprimés à croquer (Bensakhria, 2017).



Figure 8: Les différents catégories des comprimés.

3 L'eau à usage pharmaceutique

3.1 Introduction

Les eaux pharmaceutiques entrent directement ou indirectement en contact avec le produit qui sera administré au patient. Leur production et leur distribution sont donc régies par des normes strictes, propres à chaque pays, visant à garantir leurs propriétés physico-chimiques et microbiologiques. Le point sur les référentiels réglementaires en vigueur en Europe et aux États-Unis (Anonyme 8).

3.2 Définition de l'eau

L'eau est un liquide très stable qui est souvent perçue comme une substance assez ordinaire car elle est transparente, inodore, insipide et se présente sur terre en grande quantité (Rodriguez, 2004).

3.3 Définition de l'eau à usage pharmaceutique

L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement lors de la préparation de la grande majorité des médicaments ; Elle est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du PA ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires (Farshad, introduction à la formulation pharmaceutique).

3.4 Les types d'eau à usage pharmaceutique inscrite dans la pharmacopée européenne

3.4.1 Eau purifiée (EP)

L'eau purifiée est « destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée ». Elle est préparée soit par distillation, soit à l'aide d'un échangeur d'ions, soit par tout autre procédé approprié, à partir de l'eau potable destinée à la consommation humaine et stockée dans des conditions limitant la croissance des micro-organismes et les contaminations (Ph. Eu, 2008).

3.4.1.1 Eau purifié en VRAC

L'EP est utilisée comme un excipient pour la préparation de produits non stériles et comme une matière première pour la préparation d'eau pour injection et pour la vapeur pure à usage pharmaceutique. Elle est aussi utilisée à des fins de rinçage (nettoyage des conteneurs) et pour la préparation de solutions de nettoyage (Anonyme 9).

3.4.1.2 Eau purifiée conditionnée en récipients

Eau purifiée en vrac répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'eau purifiée conditionnée en récipients est exempte de tout additif (Ph. Eu, 2009) ; Elle doit satisfaire aux essais prescrits dans la section EP vrac ainsi qu'aux essais complémentaires suivants : Acidité ou alcalinité, substances oxydables, NH_4^+ , SO_4^{2-} , Cl^- , Ca^{+2} , Mg^{+2} , résidus secs : $\leq 0.001\%$ (sur 100 ml), contamination microbienne (Le Hir et al., 2009).

3.4.2 Eau hautement purifié (EHP)

L'EHP est utilisée pour la préparation de médicaments dans lesquels le taux d'endotoxines bactériennes doit être maîtrisé. Les méthodes actuelles de préparation incluent l'osmose inverse par double passage, l'osmose inverse associée à de l'ultrafiltration et la distillation (Anonyme 9).

3.4.3 Eau pour préparation injectable (EPPI)

3.4.3.1 Eau stérilisée pour injection L'EPPI

Elle est utilisée pour dissoudre ou diluer des substances ou des préparations dont le mode d'administration se fait par voie parentérale (Anonyme 9).

3.4.3.2 Eau pour injection en vrac

L'eau pour injection en vrac est utilisée dans la fabrication de produits parentéraux et ophtalmiques. Elle est aussi utilisée dans le rinçage final des conteneurs (ex. conditionnement primaire) et dans la fabrication de ces produits (Anonyme 9).

3.5 Contrôle qualité d'eau à usage pharmaceutique

3.5.1 Contrôle physico-chimique de l'EP et de l'EPPI

Le contrôle physico-chimique consiste à examiner plusieurs paramètres tels que l'aspect de la solution et ses propriétés organoleptiques, la conductivité électrique, les substances oxydables, les nitrates et les métaux lourds (Anonyme 10).

3.5.2 Contrôle microbiologique de l'EP et de l'EPPI

La qualité microbienne du PE et de l'EPPI a été confirmée par la présence de bactéries aérobies totales : *Pseudomonas aeruginosa* et *Bacillus* (Anonyme 10).

4 La qualité pharmaceutique

4.1 Concepts de la qualité pharmaceutique

4.1.1 La qualité

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

4.1.2 L'assurance qualité

Selon la norme ISO 9000:2005, l'assurance qualité est la "Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites" (ISO, 2005). C'est un grand concept qui couvre tout ce qui peut individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés (Le Hir, 2001).

C'est une discipline qui a pour but la prévention de la non-qualité plutôt que la détection :

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

4.1.3 Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements autorisés doivent produire des médicaments selon les BPF.

Mises en place en France en 1978, les BPF sont la traduction de leur équivalent américain, les Good Manufacturing Practice (GMP). Elles sont rattachées au code de la santé publique et constituent un des éléments importants de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai

clinique ou selon le dossier interne du produit. Les BPF ont pour but premier de diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique et s'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits (WHO, 2014).

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

Constitué de 9 chapitres applicables aux formes sèches, ce texte rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries pharmaceutiques :

- Gestion de la qualité ;
- Personnel ;
- Locaux et matériels ;
- Documentation ;
- Production ;
- Contrôle de la qualité ;
- Fabrication et analyse en sous-traitance ;
- Réclamations et rappels de médicaments ;
- Auto-inspection (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2011).

4.1.4 Les bonnes pratiques du laboratoire (BPL)

Les Bonne Pratiques de Laboratoire furent élaborées par l'OCDE (Organisation de Coopération du Développement ment Economique) en 1981. C'est un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées (Organisation de Coopération et de Développement Economiques, 1998).

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

- **Les principes des BPL révisées en 1997 comprennent 10 chapitres**

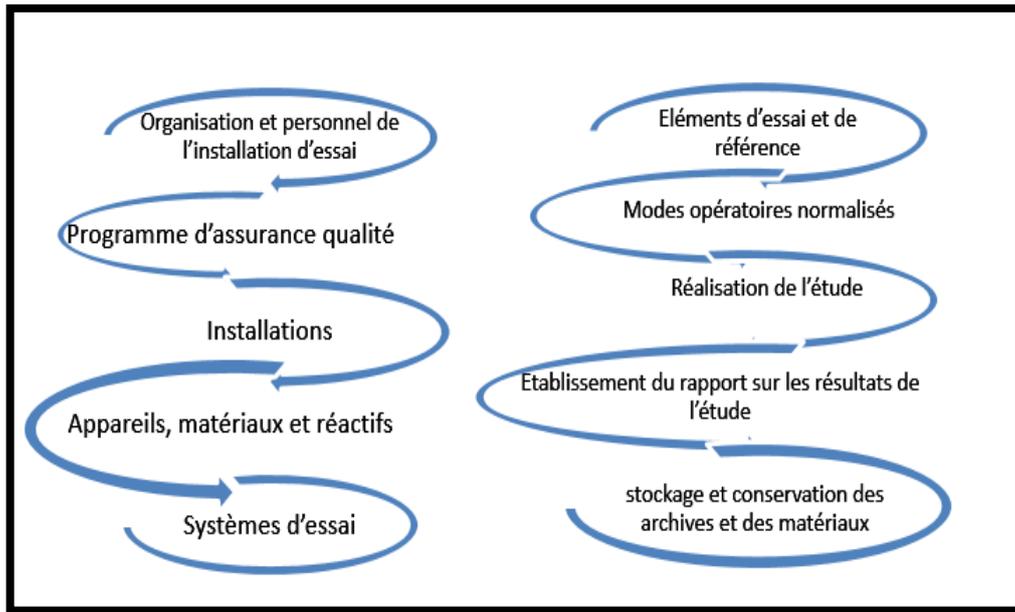


Figure 9: Les 10 principes des BPL

Source : (Organisation de Coopération et de Développement Economiques, 1998).

4.1.5 La pharmacopée

La Pharmacopée définit : des critères de pureté pour la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) : des matières premières ; des préparations ; des contenants ; des produits finis ; des méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer le 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.

La Pharmacopée comprend les textes de la Pharmacopée européenne, et ceux de la Pharmacopée française, y compris ceux relevant de la Pharmacopée des outre-mer qui remplissent les conditions de la réglementation en vigueur dans le domaine (Ansm, 2020).



Figure 10: Pharmacopée européenne la 9^{ème} édition

4.1.6 Autorisation de mise sur le marché

Ce document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique

est destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit (Vadeville, 1983) ; L'AMM donne des renseignements permettant de contrôler la qualité, l'efficacité et l'innocuité d'un produit. Elle informe sur : la composition et la formulation détaillée du produit, l'identification de ses principes actifs, l'interchangeabilité chimique, le conditionnement, la durée de conservation et l'étiquetage (Komguez, 2005).

4.1.7 Validation et qualification

La validation, l'étalonnage et la qualification sont essentiels dans le processus pharmaceutique. Une installation pharmaceutique se compose d'une variété de processus, dont chacun doit être précis pour assurer la haute qualité du produit final. Bien que la vérification soit principalement liée au processus, lorsque la même méthode est appliquée à une machine ou à un appareil plutôt qu'à un processus, on parle de validation (Simpson, 2016).

C'est une opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement utilisé pour la fabrication, le conditionnement ou le contrôle fonctionne correctement et donne des résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné (WHO, 2006).

4.1.8 Approche DES 5M

La méthode 5M (Diagramme d'Ishikawa) est une méthode d'analyse qui a pour objectif de rechercher les différentes causes possibles d'un problème. Enfin elle permet d'identifier la cause radine d'un dysfonctionnement ou d'un effet indésirable. Elle fut créée par le professeur Kaoru Ishikawa ce qui lui vaut aussi son appellation « diagramme d'Ishikawa



Figure 11: Le diagramme d'Ishikawa

Le principe de mise en œuvre de la méthode 5M ou digramme d'Ishikawa est de classer les différentes causes d'un problème en 5 grandes familles : chacune d'elle commence par un M d'où les 5M.

- Matière : les consommables utilisés comme les matières premières ;
- Milieu : le lieu de travail ou l'espace au sein duquel se déroule l'activité, son aspect, son organisation physique. Il peut s'agir d'un périmètre défini si l'activité se déroule à l'extérieur ;
- Méthodes : les méthodes ou procédures suivies pour réaliser l'activité, il peut s'agir de flux d'information ou règles d'art ou règles du métier ;
- Matériel : les équipements, machines, outillages, ... ;
- Main d'œuvre : les ressources humaines, la qualification attendue (ISO 9001).

Cette méthode vise à faciliter l'identification des causes profondes d'un problème et à guider la recherche de solutions appropriées.

Le principe du diagramme d'Ishikawa est de faire une représentation graphique en forme de poisson pour indiquer le problème à résoudre ou l'effet à analyser ; La tête du poisson représente le problème ou l'effet, tandis que les différentes arêtes, généralement au nombre de 5, représentent chacune une catégorie de causes potentielles pouvant être à l'origine du problème.

A partir de l'analyse des causes primordiales ou primaires, découlent des causes secondaires ou causes racines, on parle alors de l'arbre Ishikawa ou du diagramme de causes à effets.

Ci-après les 5 étapes pour présenter le schéma d'Ishikawa :

- 1. À droite de la tête du poisson** : on marque l'effet observé, le problème à résoudre ou la situation à changer
- 2. À gauche de la tête du poisson** : on marque l'effet observé, le problème à résoudre ou la situation à changer
- 3. Sur les arêtes ou branches du poisson** : on indique les 5 grandes catégories de causes majeures à l'origine de l'effet, problème ou situation
- 4. Sur chacune des branches du poisson** : on exprime les causes primordiales de l'effet, problème ou situation
- 5. Par rapport à chaque cause primordiale** : on révèle les causes secondaires qui en sont responsables.

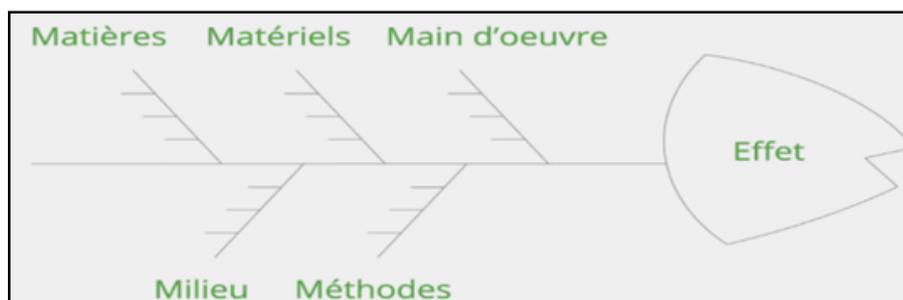


Figure 12: L'arbre Ishikawa

4.1.9 International Conference of Harmonization (ICH)

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

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

4.1.10 Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP)

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

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

4.2 Le contrôle de qualité

4.2.1 Définition

Le contrôle de qualité est l'ensemble d'opérations qui permettent de vérifier qu'un lot fabriqué répond aux critères auparavant selon des monographies appropriés et que les résultats trouvés sont conformes par rapport aux normes autorisées par la monographie. Le contrôle de la qualité regroupe les activités de contrôle physiques, Chimiques et microbiologiques. Ainsi que le contrôle du dossier de lot de médicament (Le Hir, 2001).

4.2.2 Contrôle physicochimique

Il aura pour rôle de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il a pour but ainsi de vérifier de la substance annoncée (analyses qualitatives,

réaction d'identification les plus sélectives possibles) et s'assurer de son bon usage (Albert et al., 1974).

4.2.2.1 Les tests utilisés dans le contrôle physicochimique d'un médicament

➤ Contrôle des matières premières (MP)

En plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des excipients, il est important pour les comprimés de vérifier quelques propriétés physiques et mécaniques des matières premières, en particulier la forme cristalline et la granulométrie des poudres, répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré.



Figure 13: Contrôle des matières premières.

Tableau 6: Les différents essais physicochimique exigés par la pharmacopée pour contrôler la qualité des matières première

Méthodes pharmacopée	Objectifs	Appareil et méthodes analytiques utilisées
Caractères organoleptiques	Pour détecter les défauts de leurs aspects (forme ; couleur ; texture)	Aspect Solubilité
Identification	Pour confirmer l'identité de ma matière	-Spectrométrie d'absorption IR - Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) - Chromatographie en phase liquide - Chromatographie en phase gazeuse - Point de fusion - Pouvoir rotatoire - Réaction de coloration -Réaction de précipitation. -Chromatographie sur couche mince.
Essai	Pour éliminer les impuretés dans les substances chimiques	- Essai du dosage de l'eau (teneur en eau par la méthode de karl Fisher) - Essai des métaux lourds -Essais des substances apparentées - Essai des solvants résiduels

		- Essai de la perte la dessiccation
Dosage	Pour vérifier la teneur en substance dans la matière première.	-Dosage par infrarouge -Réaction acido-basique -Réaction d'oxydo-réduction -Réaction de précipitation -Réaction de complexation

Source : (Le Hir et al., 2001; Ph. Eur, 2016).

➤ Contrôle in-process des produits semi-finis

Des contrôles sont effectués sur le grain puis sur les comprimés au cours de la compression pour la vérification de l'homogénéité du mélange par dosage du principe actif ; et pour vérifier que la machine de la compression ne se dérègle pas au cours de la fabrication

Tableau 7: Les différents essais physicochimique exigés par la pharmacopée pour le contrôle au cours de fabrication

Méthodes pharmacopée	Objectifs	Appareil et méthodes analytiques utilisées
La teneur en humidité	Pour mesurer l'humidité de la substance et pour vérifier le séchage si elle est conforme ou non	-Mesure de la perte à la dessiccation à l'aide d'un dessiccateur IR
Friabilité	Pour vérifier que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées	-mesure de la friabilité à l'aide d'un friabilimètre
Dureté	Pour vérifier la résistance à la rupture des comprimés	- Mesure de la dureté à l'aide de duromètre
Désagrégation	Pour déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger en milieu liquide dans le temps présent.	- Mesure de la désagrégation avec un Appareil de test de désagrégation
Sécabilité	pour s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue après fractionnement du comprimé.	-mesurer la masse de compriimer après fractionnement à l'aide d'une balance
Test d'épaisseur	Pour s'assurer que l'épaisseur de CP si elle est conforme ou non	-mesurer l'épaisseur à l'aide d'une jauge d'épaisseur
Uniformité de masse et masse moyenne	Pour déterminer la masse unitaire des solides divisés ; et de garantir l'uniformité du pourcentage du principe actif dans chaque comprimé.	-la peser à l'aide d'une balance analytique et le calcul de la masse moyenne

Source : (Le Hir et al., 2001; Ph. Eur, 2016).

➤ Contrôle du produit fini (médicament)

Les essais suivants sont effectués au laboratoire de contrôle sur des échantillons prélevés au hasard sur les lots de comprimés terminés.

Tableau 8: Les différents essais physicochimique exigés par la pharmacopée pour contrôler la qualité de produit fini

Méthodes pharmacopée	Objectifs	Appareil et méthodes analytiques utilisées
Aspect	pour révéler des défauts de leurs aspects qui peuvent être des indicateurs d'un défaut de production ou de conservation.	- Examen à l'œil nu
Désagrégation	Pour déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger en milieu liquide dans le temps présent.	- Mesure de la désagrégation avec un Appareil de test de désagrégation
Dissolution	Pour assurer, qu'une fois les Cp sont administrés, ces derniers libèreront le PA pour le mettre à la disposition de l'organisme, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré.	-Détermination de la vitesse de la diffusion de la substance active dans l'organisme a l'aide de dissolutest.
Scécabilité	pour s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue après fractionnement du comprimé.	-mesurer la masse de compriemer après fractionnement à l'aide d'une balance
Identification	Pour confirmer l'identité du principe actif	-Spectrométrie d'absorption IR - Chromatographie en phase liquide - Chromatographie sur couche mince.
Dosage	Pour assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur Cp d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration exigées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique escompté	-dosage par UV -La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)
Uniformité de teneur	Permet s'assurer que les teneurs en substances apparentées et produits de dégradation dans les Cp, se situent dans les normes de concentrations tolérées par les pharmacopées	- La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)
Uniformité de masse et masse moyenne	Pour déterminer la masse unitaire des solides divisés ; et de garantir l'uniformité du pourcentage du principe actif dans chaque comprieme.	- la peser à l'aide d'une balance analytique et le calcul de la masse moyenne
Dureté	Pour vérifier la résistance à la rupture des comprimés	- Mesure de la dureté à l'aide de duromètre

Source : (Le Hir et al., 2001; Ph. Eur, 2016).

4.2.3 Contrôle microbiologique

4.2.3.1 Définition

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (Scriban, 1999).

Il est un élément primordial de leur aptitude à satisfaire le consommateur (en matière de sécurité), quel que soit le produit concerné, les conditions de sa production et celles de sa transformation ou de sa distribution ont un effet sur l'assurance de la qualité (Aiche et al., 2001)

4.2.3.2 Préparation de l'échantillon

La méthode de préparation de l'échantillon dépend des propriétés physiques du produit à examiner. En règle générale, les échantillons sont préparés en ajoutant des diluants avec des neutralisants tamponnés pour arrêter l'action des antimicrobiens (si le produit a une capacité antimicrobienne) et en ajoutant des tensioactifs. Insoluble dans l'eau (Ph. Eur, 2016).

➤ Méthodes utilisées pour l'examen des échantillons « Méthodes de dénombrement

La Pharmacopée Européenne décrit plusieurs techniques de référence pour le dénombrement de germes : la filtration sur membrane, le dénombrement sur plaque et la méthode du nombre le plus probable. Le choix de la méthode doit se faire en fonction de la nature du produit et de la limite microbienne spécifiée. Pour chaque analyse, il faut s'assurer que la méthode choisie est adaptée et que la prise d'essai sur l'échantillon est suffisante pour permettre l'évaluation de la conformité aux spécifications (Ph. Eur, 2016).

4.2.3.3 Caractéristiques des germes recherchés

Tableau 9: Fréquences d'étude cas produit fini conserver dans des conditions générale dans la zone n=2

Genre	Caractéristiques	Milieu sélectif	Aspect des colonies	Température d'incubation
Les Salmonelles	Bacille Gram -	Xylose-lysinedésoxycholate (XLD)	Colonies rouge bien développées avec ou sans centre noir	35°C
Escherichia coli	Bacille Gram	Mac Conkey	colonies rouges entourées d'un halo opaque de la même couleur	43°C
Staphylococcus aureus	Coque Gram +	Chapman	Colonies pigmentées en jaunes entourées d'une auréole jaune	35°C

Pseudomonas aerogenosa	Bacille Gram -	Cétrimide	Colonies verdâtre et fluorescente	35°C
Les Entérobactéries	Bacille Gram -	Bile-violet-rouge	Colonies rouges avec halo rougeâtre résistantes aux sels biliaires	35°C

4.2.4 Contrôle de Stabilité

Selon la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH) la stabilité est définie comme suit «C'est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux (température, humidité relative et la lumière), d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement» (Chavass et al., 2001).

Un médicament est considéré comme pratiquement stable lorsque, dans un laps de temps déterminé ses propriétés essentielles ne changent pas ou changent au plus dans des proportions tolérables jusqu'à sa date de péremption; pour cela la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème relative à la formulation du produit dans son conditionnement final. de plus il est nécessaire de choisir une formulation et un conditionnement adaptés.

L'industrie de la pharmacie ne peut mettre sur le marché qu'un médicament ayant une autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ; L'AMM est octroyé sur la base d'un dossier comportant des données attestant :

- la sécurité ;
- l'efficacité ;
- la qualité.

La stabilité découle de l'ensemble des données physiques et chimiques acquises tout au long du développement du médicament depuis la matière première jusqu'au produit fini.

Les paramètres de stabilité des médicaments sont :

- Chimique (teneur en principe actif) ;
- Physique (aspect, gout) ;
- Microbiologique (contamination ou prolifération bactérienne) ;

- Thérapeutique (effet thérapeutique inchangé) ;
- Toxicologique (pas d'augmentation de la toxicité « produit de dégradation »).

4.2.4.1 Objectif des études de stabilité

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits.

➤ Sur le produit fini

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

4.2.4.2 Conditions pour lesquelles des études de stabilité sont exigées

- Médicament nouveau ;
- Modifications qualitatives ou quantitatives de la composition ;
- Modification du conditionnement primaire ;
- Changement de site de fabrication ;
- Confirmation de la durée de validité et des conditions de stockage annoncées ;
- Prolongation de la durée de validité du produit (Scodellaro, 2013).

4.2.5 Facteurs influençant la stabilité des médicaments

4.2.5.1 Facteurs extrinsèques

4.2.5.1.1 La température

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

- **La chaleur peut :**

- ✓ Entraîner des modifications de l'état physique (dureté, viscosité, fusion des suppositoires, inversion de phase des émulsions....)
- ✓ Catalyser les réactions chimiques ;
- ✓ Entraîner le développement des micro-organismes.
- **Le froid peut :**
- ✓ Augmenter la viscosité ;
- ✓ Sursaturation (précipitation du PA, croissance des cristaux des suspensions) (Chikh, 2010).

4.2.5.1.2 L'humidité

- **Elle peut agir par :**
- ✓ Hydrolyse : pénicillines ;
- ✓ Modification des caractères physiques : dureté, friabilité...
- ✓ Hydratation : en atmosphère ambiante humide, certains composés s'hydratent par reprise d'eau (glycérine) ;
- ✓ Effervescence lente ;
- ✓ Développement de micro-organismes (bactéries et moisissures).
- **Humidité relative faible :**
- ✓ Perte en eau pour les formes liquides en conditionnement plastiques semi-perméable ;
- ✓ Efflorescence (Chikh, 2010).

4.2.5.1.3 L'oxygène

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

4.2.5.1.4 La lumière

- Une modification des caractères physiques et organoleptiques (coloration des solutions d'iodures par libération d'iode) ;
- Photo oxydation (réactions d'oxydo-réduction, réarrangement des cycles, ou dépolymérisation) ;

- Formation de radicaux libres qui vont amorcer les réactions de dégradation (Chikh, 2010).

4.2.5.1.5 Autres facteurs

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

4.2.5.2 Facteurs intrinsèques

4.2.5.2.1 Système médicamenteux et état physique du milieu

- Les systèmes médicamenteux à entropie élevée sont moins stables. (Émulsions, suspensions).
- Les formes sèches sont le plus souvent stables par rapport aux formes liquides (Chikh, 2010).

4.2.5.2.2 Interaction PA-excipients

Elles peuvent être de deux sortes :

- Interactions sans réactions chimiques directes avec les excipients mais qui peuvent être favorisées par ceux-ci. Il s'agit essentiellement de réactions d'hydrolyse, d'oxydation du PA ;
- Interactions correspondant à des réactions chimiques covalentes entre PA-excipients prévisibles par rapport à la structure chimique du PA (Chikh, 2010).

4.2.5.2.3 Interaction contenu-contenant

- Adsorption du PA.
- Absorption.
- La perméation.

- Migration des composés de bas poids moléculaire du contenant vers le contenu (Chikh, 2010).

4.2.5.2.4 pH et stabilité

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

4.2.5.2.5 Chiralité ou épimérisation

- Due à la présence dans sa structure d'au moins un carbone asymétrique (énantiomères).
- La chiralité peut entraîner une conversion d'un énantiomère à un autre suite à :
 - ✓ L'interaction de la molécule avec l'un des composants de la forme (solvant, impuretés du PA).
 - ✓ Lors de la fabrication (température, force de compression...).
- Sur le plan pharmacologique, on peut avoir une diminution de l'activité pharmacologique (Chikh, 2010).

4.2.5.2.6 Polymorphisme

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

4.2.5.3 Un Médicament devient instable dans les cas suivants

- Perte en PA > 5% ;
- Produits de dégradation > limites spécifiées. ;
- Changement des caractères organoleptiques ;
- Changement du pH ;
- Test de dissolution non conforme ;
- Altération de la qualité microbiologique.

4.2.5.4 Date limite d'utilisation (péremption)

- Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule ;

- Déterminer la durée de validité ;
- Déterminer les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation ;
- Elle doit obligatoirement figurer sur les emballages (ex : 04/ 2018), en conservant 90 % du principe actif et en respectant les prescriptions de stockage du fabricant (ICH guide line (Q1A (R1))).

4.2.5.5 Type de stabilité

Il y a quatre types de stabilité chacun a des paramètres spécifiques :

4.2.5.5.1 Stabilité des lots de validation

Sur 03 lots successifs 01V, 02V, 03V avec (V : Validation) pour chaque nouveau produit Pour l'enregistrement des produits et l'accord de mise sur le marché par la LNCCP.

Les fréquences sont :

- ✓ T₀, A₁, A₃, A₆ avec (A : Accélééré, T : Temps).
- ✓ R₃, R₆, R₉, R₁₂, R₁₈, R₂₄, R₃₆ avec (R : Réel).

➤ Les conditions

Les conditions d'étude stabilité de validations sont données selon les zones climatiques.

4.2.5.5.2 Stabilité des lots de routine (on going)

Elle se fait selon les paramètres suivants :

- Au moins un lot par ans ou plus selon la demande par le service assurance qualité ;
- Les lots choisis doivent être différents des lots d'études de la stabilité de type Validation ;
- Respecter les lois de partenaire ;
- Si la notice mentionne que la conservation du médicament après conditionnement secondaire doit se faire dans une température de 25C° alors l'étude de stabilité s'effectuera dans la zone 2 avec (H=60C°±5) (T=25C°±2) avec (H : Humidité,

- T : Température) dans les enceintes climatiques ;
- Si la notice mentionne que la conservation du médicament après conditionnement secondaire doit se faire dans une température de 30C° alors l'étude de stabilité s'effectuera dans la zone 4a avec (H=65C°±5) (T=30C°±2) dans les enceintes climatiques ;
- les fréquences : T₀, R₆, R₁₂, R₂₄ et R₃₆ ;
- T₀ ne dépasse pas 30 jours de la date de production.

Tableau10: Fréquences d'étude cas produit fini conserver dans des conditions générale dans la zone n=2

Etude	Conditions de conservation	Fréquence de prélèvement(cas générale)
Réel	25°C/60%HR	T ₀ , T ₃ , T ₆ , T ₉ , T ₁₂ , T ₁₈ , T ₂₄ et T ₃₆ mois
Intermédiaire	30°C/65%HR	T ₀ , T ₃ , T ₆ , T ₉ et T ₁₂ mois
Etude	Conditions de conservation	T ₀ , T ₃ et T ₆ mois

4.2.5.5.3 Stabilité holding time

Se fait sur les produits intermédiaire ou semi-fini pour garantir l'intégrité du mélange ces produits doivent être inclus dans le programme de stabilité, lorsqu'ils sont stockés ou transportés d'un site à un autre avant de subir le reste des étapes de fabrication afin d'évaluer l'impact de leur conditionnement sur la stabilité du produit, les conditions sont les même pour la fabrication et les fréquences sont selon le service demandeur.

4.2.5.5.4 Stabilité en cas d'investigation/retraitement

Se fait selon le service demandeur, le service réglementaire ou l'assurance qualité, les conditions sont les même pour la fabrication et les fréquences sont selon le service demandeur.

4.2.6 Types de l'étude de stabilité

Il existe deux types :

4.2.6.1 Etude en terme accélérée

Etude durant laquelle le produit subit des conditions (difficiles) par rapport aux conditions habituelles de stockage. Ces conditions permettent :

- D'accélérer la vitesse de dégradation chimique ou de changements physiques d'un produit pendant une période de 6 mois évalué chaque mois ;
- Réduire la durée des études de stabilité permettant un gain de temps et d'argent.

Ces études accélérées sont exigées par la réglementation mais doivent être complétées par un deuxième type d'études (en temps réel) pour confirmer la stabilité du produit.

4.2.6.2 Etude en terme réel (longue durée)

Etudes expérimentales des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au-delà, réalisées dans des conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné (de commercialisation) pendant une période minimale de 12 mois, renouvelable. (Videau, 2006).

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

4.2.7 Méthodologie d'étude de stabilité

Avant d'entreprendre toute étude de stabilité d'un médicament, il est impératif de consulter la littérature spécialisée traitant du ou des principes actifs entrant dans la composition du médicament. L'étude de stabilité démarre lors de la mise en point du médicament et se termine une fois la date de péremption ou date limite d'utilisation et les conditions de stockage précisées et ce pour chaque lot industriel. Le nombre de lots nécessaires aux essais de stabilité est de trois. La taille du lot pilote est d'environ 10% de celle du lot industriel destiné à la commercialisation.

- Documents de stabilité ;
- Procédure de stabilité « Etude de stabilité de produit Physiopharm » ;
- Protocole de stabilité plus la fiche de spécifications d'étude de stabilité ;
- Protocole de contrôle produit fini (physicochimique et microbiologique) ;
- Rapport de stabilité.

4.2.7.1 Durée et conditions de conservation du produit fini

Elle dépend de :

- Conditions de stabilité de la substance active ;
- Propriétés du principe actif ;
- Nature de la forme pharmaceutique, matériaux de conditionnement primaire ;
- Type d'étude à réaliser ;
- Conditions climatiques de la zone de commercialisation.

L'ICH donne les différentes conditions de stockage pour le produit fini :

- Conditions générales ;
- Au réfrigérateur ;

- Au congélateur ;
- A T < (20°C) ;
- Contenants imperméables ;
- Contenants semi-perméables.

4.2.7.2 Recommandations et Etiquetage

- **Durée de validité :(mois/année) par Exemple : 04/2024**
 - ✓ « A consommer avant le : ».
 - ✓ « Se périmé le : ».
- **Conditions de stockage, par Exemple :**
 - ✓ « Conserver à une température inférieure à 30°C ».
 - ✓ « Conserver au réfrigérateur (entre 2-8°C) ».
 - ✓ « Conserver au congélateur (entre -15 et -25°C) ».
 - ✓ « Ne pas réfrigérer ou congeler ».
 - ✓ « Eviter à conserver à température ambiante ».

4.2.7.3 Cas de produit finis à conserver dans des conditions générales

Tableau 11: : Fréquences des épreuves d'un produit fini dans les conditions générales zone 4a.

Etudes	Conditions de conservation	Durée minimale de l'étude de l'enregistrement	
Temps reel	25C°±2°C 60%±5%HR	La 1 ^{er} année	Chaque 03 mois.
		La 2 ^{ème} année	Chaque 06 mois.
		Au- delà:	Annuellement.

4.2.8 Classification de l'Algérie dans les zones climatiques selon l'OMS

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

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

Tableau 12: Caractéristiques des différentes zones climatiques de l'OMS

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

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

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

5 Ibuprofène 400mg

Ce médicament présent sous forme comprimé pelliculé .Il contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : **l'ibuprofène**, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. Il est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (soit environ 11-12 ans) :

- dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses ;
- dans le traitement de la crise de migraine légère ou modérée, avec ou sans aura.

5.1 Généralité sur les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoire sont une classe très vaste de médicament destiné à combattre une inflammation. On distingue les anti-inflammatoires stéroïdiens, appelés aussi corticoïdes (comme la cortisone), et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, abrégés en AINS (comme l'aspirine et l'ibuprofène). Les AINS ont la particularité d'agir aussi contre la douleur et la fièvre. Ils 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 (Anonyme 11).

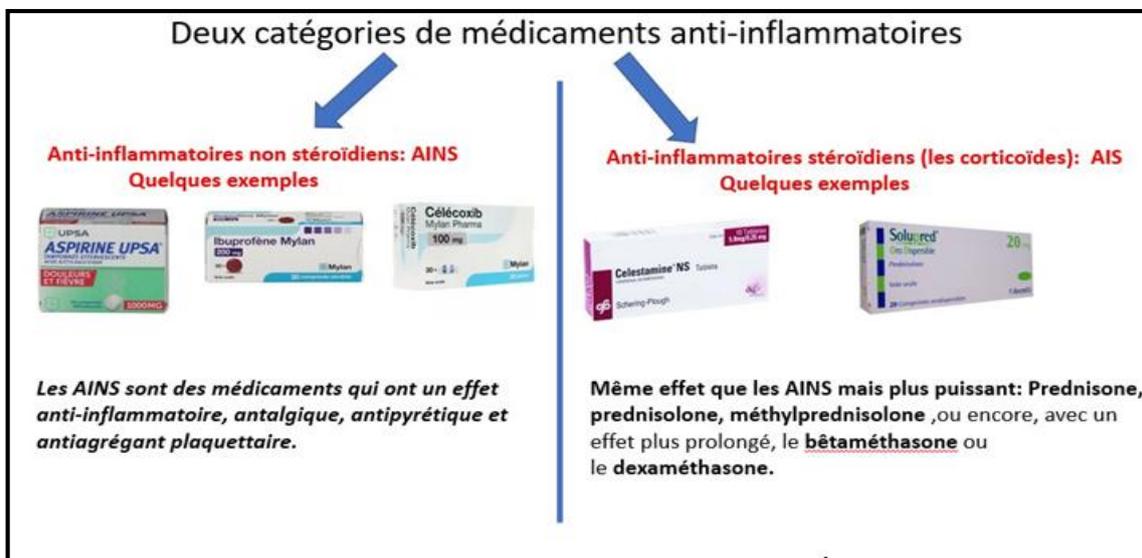


Figure 14: Catégories des antis -inflammatoires (Anonyme12)

5.2 Le mode d'action des anti-inflammatoire

La **cyclooxygénase-1 (COX1)**, ou prostaglandine G/H synthase, est une enzyme qui intervient au sommet d'une cascade de réactions aboutissant à la synthèse de médiateurs chimiques : **les prostaglandines** de l'inflammation (rougeur, douleur, etc.), fièvre,l'agrégation des plaquettes sanguines, et la protection de la muqueuse de l'estomac à partir d'un substrat :

l'acide arachidonique. Cette COX existe sous plusieurs formes. Elle est inhibée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'aspirine ou l'ibuprofène. Ces anti-inflammatoires agissent donc en bloquant la formation des prostaglandines.

Ils ont :

- des propriétés antalgiques (contre la douleur)
- antipyrétiques (contre la fièvre)
- anti-inflammatoires à doses plus élevées

L'ensemble des effets pharmacologiques des AINS sont donc la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et vont donc à l'inverse des actions de ces substances.

Dépit d'un mode d'action commun, certains AINS ont moins d'effets indésirables que d'autres. Ces différences pourraient s'expliquer par des différences d'affinité pour les deux principales iso formes de cyclo-oxygénases : la COX1 et la COX2. La COX1 est constitutive et participe à la formation physiologique des prostaglandines et de leurs dérivés. Au contraire, la COX2 est essentiellement une enzyme inductible, en dehors de rares tissus comme l'ovaire et certaines zones cérébrales où elle est constitutive, apparaissant en particulier lors de processus inflammatoires. Il serait donc théoriquement idéal, pour traiter un phénomène inflammatoire, de bloquer sélectivement la COX2, en évitant le blocage de la COX1 responsable en particulier de la gastrotoxicité des AINS.

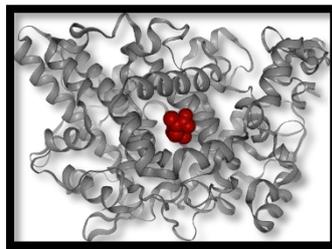


Figure 15: Enzyme Cox1 en complexe avec l'ibuprofène, modèle épuré

5.3 Mode d'action pharmacologique

L'ibuprofène est un inhibiteur non sélectif de la prostaglandine synthase, également appelée cyclooxygénase (COX). 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 cyclooxygénase.

5.4 Les effets indésirables de l'Ibuprofène

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après l'utilisation d'**ibuprofène** : nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, plaintes digestives, douleur abdominale, selles goudronneuses, vomissements de sang, stomatite ulcéreuse (ulcérations dans la bouche et la gorge), aggravation d'une colite ou d'une maladie de Crohn (inflammation intestinale s'accompagnant d'ulcères).

Moins fréquemment, une inflammation de la muqueuse de l'estomac a été observée. En particulier, le risque de survenue d'une hémorragie gastro-intestinale dépend de la dose et de la durée du traitement.

Un œdème (accumulation de liquide dans les tissus), une hypertension et une insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé peut être associé à un risque légèrement accru de crise cardiaque (« infarctus du myocarde ») ou d'accident vasculaire cérébral. (notice Ibuprofène 400 mg),

5.5 Présentation, composition, formulation et conditionnement (Dossier technique Ibuprofène Physiopharm)

- Des comprimés pelliculés sont mises dans une boîte de 10 comprimés /blisères
- BT=20 CP

5.5.1 Dans un comprimé pelliculé

5.5.1.1 Le principe actif

- Ibuprofène.....400,00mg
- Sous forme de lysinate d'ibuprofène..... 684,00 mg

5.5.1.2 Les autres composants (les excipients)

- **Noyau** : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, Lactose Monohydrate, Le croscarmellose sodique.
- **Pelliculage** : OPADRY II31F58914 Blanc- Eau purifiée.



Figure 16: La composition de l'IBUPROFENE 400MG CP

5.5.1.2.1 Lactose Monohydrate

Poudre blanche cristalline ou sensiblement blanche. Elle est utilisée dans les produits ménagers tels que les dentifrices, champoings, mousses à raser, cet excipient joue un rôle dans l'effervescence.

5.5.1.2.2 Cellulose microcristalline

C'est une poudre blanche, insoluble dans l'eau, mais qui s'y disperse en donnant un gel stable. Elle est utilisée dans la fabrication des comprimés comme liant, adjuvant de lubrification et délitant ; les celluloses microcristallines provoquent l'éclatement des comprimés en gonflant au contact de l'eau, ceci d'autant mieux que leur structure fibreuse facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé. La poudre de cellulose est également employée comme dispersant et stabilisant dans les émulsions et les suspensions ainsi que comme absorbant.

5.5.1.2.3 Le croscarmellose sodique

C'est un super désintégrant très efficace qui sert également d'aide à la dissolution. L'action mécanique est une dilatation radiale due à une grande capacité d'absorption d'eau, permettant une désintégration complète et efficace. Le croscarmellose est une poudre blanche ou presque blanche, Dérivé de cellulose qui est un polymère de Beta $-(1 \rightarrow 4)$ -D-glucopyranose constitué d'un support neutre hydrosoluble recouvert d'une couche de croscarmellose largement utilisé dans les formules pharmaceutiques solides administrées par voie orale, même à faible dose et a la capacité de se régénérer après avoir été humidifié. Il est

indiqué une utilisation dans les comprimés, gélules et granulés, soit dans des formules fabriquées par compression directe, granulation sèche ou humide, soit avec une utilisation intra ou extra-granulaire avec une Concentration recommandée : 0,5 à 5,0%, il peut être augmenté ou diminué selon le besoin de formule. Les désintégrant facilitent la dissolution d'un comprimé dans le tractus intestinal après administration orale. (**Anonyme 13**)

5.5.1.2.4 Stéarate de Magnésium

Le stéarate de magnésium est une fine poudre blanche sa fonction principale est de fournir un lubrifiant pour les gélules et les comprimés. il augmente la fluidité en assurant une efficacité durant le procès de fabrication, il est inerte et peut rendre le procès de fabrication beaucoup plus simple.

5.5.1.2.5 Silice colloïdale anhydre

Silices pyrogénées : SiO₂ ou oxyde de silicium : est très utilisée dans l'industrie du médicament comme **excipient** pour stabiliser les principes actif.- lubrifiant d'écoulement des poudres et granulés

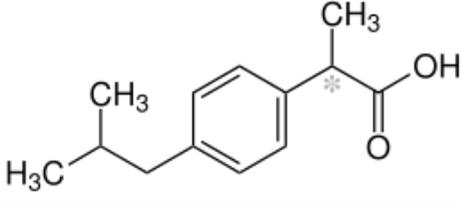
5.5.1.2.6 Eau purifiée (Aqua purificata)

Liquide limpide, incolore, inodore, insipide, stériles et exempts de pyrogènes... Cette eau est préparée par distillation, par échange d'ions, à partir d'une eau destinée à la consommation humaine.

5.5.1.2.7 Opadry II31F58914 BLANC

C'est est le système de pelliculage original et personnalisé en une étape de Colorcon qui combine un polymère, un plastifiant et un pigment, selon les besoins, dans un concentré sec. L'utilisation d'un pelliculage Opadry permettra d'obtenir des revêtements attrayants et élégants sur une variété de noyaux de comprimés. Les systèmes Opadry peuvent être facilement dispersés dans des solutions aqueuses ou de solvants organiques.

Tableau 13: Présentation de l'Ibuprofène

Nom proper	Ibuprofene 400
Nom chimiques	acide (2RS)-2-(4-(3-methylpropyl)phényl)propanoïque
Poids moléculaire	206,280 8 ± 0,012 3 g/mol; C 75,69 %, H 8,8 %, o 15,51 %
Formule moléculaire	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Structure moléculaire	
Description	une poudre cristalline blanche ou presque blanche, ou cristaux incolores.
Le point de fusion	(75°C-78°C)
Solubilité	-Pratiquement insoluble dans l'eau 0,043 mg·ml ⁻¹ eau à 37 °C -Librement soluble dans l'Acétone, méthanol et le Chlorure de methylene.il se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins
pKa	4,54 à 25 °C

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

1 Introduction

Ce travail implique le contrôle qualité des matières premières, suivi de l'étude de la stabilité physico-chimique et microbiologique du produit fini de l'ibuprofène 400 mg.

Le développement de ces recherches s'effectue au sein des différents laboratoires des unités Physio pharma, à savoir le laboratoire de contrôle qualité physico-chimique et le laboratoire de microbiologie.

Remarque : notre étude sera portée sur un seul lot 001. Tous les tests ont été réalisés par rapport à la pharmacopée européenne 9 ; dossier technique ; ICH.

2 Présentation de lieu de stage

PHYSIOPHARM

PHYSIOPHARM Laboratoires est une unité de production de médicaments à usage humain, elle fait partie du groupe Zedpharm, leader national dans la distribution des médicaments destinés à préserver la santé, et améliorer le bien-être. Son objectif est de découvrir, développer et de commercialiser avec succès des produits innovants pour soigner les patients, et améliorer la qualité de la vie.



Présente depuis sa création en 1997, Le Groupe Zedpharm est présent sur tout le territoire national, avec un total de Cinq (05) sociétés de distributions et trois (03) unités de productions donnant naissance à un autre groupe ; le GIP (Groupe Industriel PHYSIOPHARM) ; PHYSIOPHARM Laboratoires, THERAPLOS dédiée à la fabrication des anticancéreux oraux et GF CARE pour la production de Bandelettes réactives d'auto surveillance glycémique. Et la construction actuelle d'un complexe pharmaceutique : IRAMA (sis à la zone industrielle le Rhumel n° 59, Constantine) qui comprend cinq autres usines pour l'export avec une capacité de production de 130 millions d'unités/an.

Le site de production de PHYSIOPHARM Laboratoires : Basé à Constantine, Zone industrielle Le Rhumel n° 32A, construit en 2008, a franchi l'étape de la fabrication des médicaments

Parmi les sociétés du groupe. Le site a une capacité de fabrication et conditionnement de 22 millions d'unités/an de médicaments sous formes sèches, liquides et pâteuses avec un nombre de 282 employés.

L'unité a commencé son activité avec les employés la fabrication des formes sèches ;

(comprimés, gélules et poudres) et des formes liquides (sirop, solution et suspension buvable), et elle a entamé les formes pâteuses en 2018 (pommade, crème et gel) et l'injectables dans un future proche.

Les Laboratoires PHYSIOPHARM procèdent un laboratoire de contrôle qualité physicochimique et microbiologique bien équipés en matériel d'analyse moderne, permettant d'assurer une meilleure qualité de produits. Additionnement les Laboratoires PHYSIOPHARM est doté un Département de Recherche et Développement, ce qui permet d'avoir ses propres formulations pour de nouveaux produits génériques. Ce Département travaille en étroite collaboration avec le Département de Contrôle de Qualité selon des procédures rigoureuses d'une superficie 2003.4 m².

Grâce au dynamisme et au professionnalisme de sa jeune équipe dirigeante, constitué de pharmaciens, pharmacologues, biologistes et ingénieurs, qui suivent régulièrement des formations en vue de l'obtention des certifications requises.

L'activité de l'entreprise a connu une croissance et une notoriété, ce qui permet de garantir la qualité et la sécurité de sa spécialité. Parmi ses produits, les médicaments en vente libre(OTC) comme les analgésiques, exemple : l'Ibuprofène.

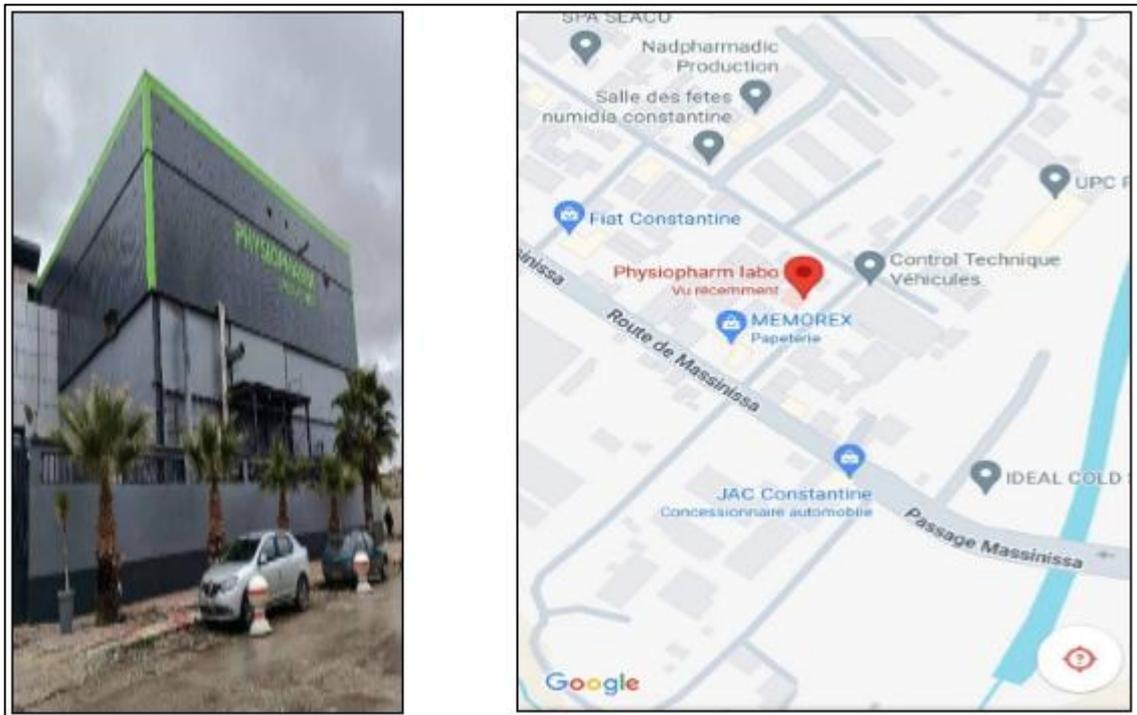


Figure 17: L'industrie pharmaceutique PHYSIOPHARM située à la zone industrielle PALMA Constantine.

3 Contrôle qualité des matières première

La qualité des médicaments repose avant tout sur un contrôle rigoureux des matières premières, une étape cruciale avant le début du processus de fabrication ; Ce contrôle s'applique généralement aux principes actifs et aux excipients, deux composantes essentielles des médicaments.

Dans le cadre de notre travail, nous nous sommes concentrés sur le contrôle qualité du principe actif «Ibuprofène », les différents excipients de ce médicament et sur l'eau purifiée.

3.1 Les différents tests réalisés sur les matières premières

3.1.1 Caractères organoleptiques

➤ Aspect

Le contrôle visuel nous permet de déterminer à première vue les critères de produit tel que : la forme, la taille, la couleur et le contenu du médicament.

➤ Solubilité

Le but est de vérifier la solubilité de la poudre dans plusieurs solvants ; On prend plusieurs tubes contenant déjà une quantité de cette poudre et on introduit dans chacun un type de solvant et on agite les tubes pendant 2 à 3 minutes.

3.1.2 Identification

➤ Identification par point de fusion

Le point de fusion d'un élément, défini comme la température à laquelle il passe de l'état solide à l'état liquide. Pour déterminer cette température précise, des appareils spécialisés s'appuient sur le principe du gradient de température. Dans notre cas, l'analyse a été réalisée à l'aide d'un fusiomètre, un instrument conçu pour mesurer le point de fusion des substances avec une grande précision.



Figure 18 : Fusiomètre

On remplit un tube capillaire à hauteur de 2-3 mm par la substance à analyser à l'état solide, puis on introduit le tube dans le fusiomètre et la température est augmentée progressivement.

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

La chromatographie en phase liquide (CPL) est devenue la technique analytique de référence dans de nombreux domaines requérant la séparation et la quantification de composés présents dans différentes matrices (environnementales, biologiques, chimiques, etc.). Cette technique est basée sur la différence de distribution des composés entre deux phases non miscibles : une phase mobile constituée d'un solvant et une phase stationnaire contenue dans une colonne (Jean, 2020).

Le principe de cette technique que Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme (Académie de Rouen, 2010).

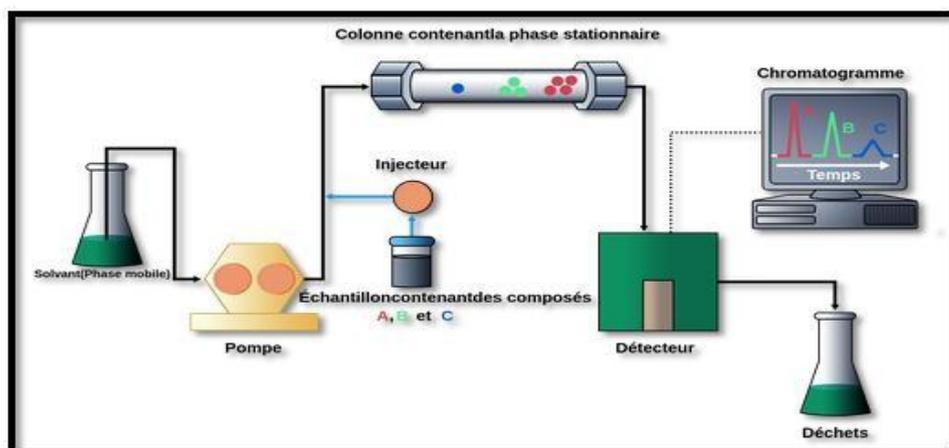


Figure 19: Principe de fonctionnement de l'HPLC (Anobyme13)

➤ **Identification par spectrophotométrie UV visible**

Spectroscopie ultraviolet-visible (UV-Vis) est une des techniques analytiques plus populaires, car il est très polyvalent et capable de détecter presque chaque molécule.

Avec la spectroscopie **UV-Vis**, la lumière UV-Vis est passée à travers un échantillon et la transmission de la lumière par un échantillon est mesurée. De la transmission (T), l'absorption peut être calculée comme une $-\log(T)$. Un spectre d'absorbance qui montre l'absorbance d'un composé à différentes longueurs d'onde est obtenu. Le montant de l'absorbance à une longueur d'onde est dû à la structure chimique de la molécule (Anonyme14).

L'échantillon à analyser est traversé par un rayonnement lumineux de longueur d'onde allant de 100-800 nm. Les photons issus du rayonnement transfèrent aux composés analysés une énergie qui excite les molécules, atomes ou ions traversés. Ainsi une partie du rayonnement incident est absorbé. L'étude du rayonnement après passage à travers la substance analysée permet d'obtenir des informations sur sa nature (Yann, 2018).



Figure 20: Appareil UV

3.1.3 Les essais

➤ Perte à la dessiccation

Ce test est réalisé dans un dessiccateur (Figure 22) pour but de déterminer la teneur en humidité HT ou la teneur en matière sèche. Un dessiccateur également appelé balance dessiccatrice ou thermo balance, est une balance permettant l'analyse d'humidité (Figure22) ; repose sur le principe de la pesée d'un échantillon lors de son séchage. La pesée différentielle mesure la teneur en humidité.



Figure 21: Dessiccateur en verre

✓ Mode opératoire

Dans un dessiccateur une capsule vide en verre a été mise pour éliminer l'humidité puis pesée. La même capsule a été remplie par 1g de substance à analyser puis séchée dans l'étuve à 105°C pendant 5 heures, après, la capsule a été refroidit dans le dessiccateur pendant 15 à 20 min ; et pesée à nouveau.

✓ Le Calcule

$$P (\%) = \frac{(P_v + P_e) - P_f}{P_e} \times 100$$

Où :

P(%) : Perte à la dessiccation.

PV : Poids de la capsule vide (g).

Pe: Prise d'essai (g).

Pf: Poids final de la capsule (g).

➤ Détermination de pH

Le but de ce teste est de déterminer si une substance est acide ou basique ou neutre. La mesure du pH s'effectue grâce à un pH-mètre qui contient un boîtier électronique qui affiche la valeur du pH sur écran et une électrode qui mesure cette valeur (Figure 27). Le fonctionnement du pH-mètre est basé sur le rapport entre la concentration en ions H_3O^+ et la différence de potentiel électrochimique qui s'établit dans l'électrode de verre.



Figure 22: pH mètre

Une électrode du pH rincée avec de l'eau purifiée a été plongée dans un bécher de 100 ml contient la substance à analyser. La valeur du pH a été relevée par un pH mètre.

➤ Conductivité

La conductivité électrique c'est l'aptitude d'un matériau ou d'une solution à laisser les charges électriques se déplacer librement et donc permettre le passage d'un courant électrique ;

elle permet d'évaluer rapidement la minéralisation de l'eau. Ce teste est réalisé grâce à un conductimètre qui contient une électrode pour mesurer la valeur et un boîtier électrique pour l'affichage de la valeur (Figure 24).



Figure 23 : Conductimètre.

➤ **Test de Nitrate**

L'ion nitrate est la forme stable de l'azote, formé par l'association d'un atome d'azote avec trois atomes d'oxygène. Sa formule chimique est NO_3^- . Ce teste a pour but de vérifier la présence très limitée ou l'absence de nitrate dans l'eau purifier par une méthode colorimétrique. Deux solutions doivent être préparées :

✓ **Solution essai**

0.4ml d'une solution de chlorure de potassium R à 100g/l, et 0.1 ml de solution de diphénylamine R ont été introduit goutte à goutte dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée contenant déjà 5 ml d'eau purifiée. Après l'agitation 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote R ont été ajoutés. Ensuite le tube a été placé dans un Bain-marie à 50 C°.

✓ **Solution témoin**

Le témoin a été préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4.5 ml d'eau exempt de Nitrate R et de 0.5 ml de solution à 2 ppm de nitrate (NO_3) R

✓ **Préparation de solution chlorure de potassium**

10 g de chlorure de potassium ont été dissous dans 100 ml d'eau purifiée.

3.2 Le contrôle qualité de l'eau purifiée

3.2.1 Contrôle physico-chimique

3.2.1.1 Le prélèvement de l'eau purifié pour l'analyse physicochimique

Le prélèvement a été effectué d'une façon périodique sur le point6 chaque jour ; il est réalisé dans des flacons muni d'un bouchon. D'abord, rincer les mains avec l'alcool ; puis laisser l'eau s'écouler pendant au moins 60 seconde et remplir le flacon destiné au prélèvement puis le fermer par un bouchon. Mentionner tous les informations concernant l'eau prélevée sur le flacon (la date de prélèvement et la quantité prélevée ; type d'échantillon ; destination : contrôle

physicochimique ; visa de prélèvement)

Remarque : le délai entre le prélèvement et l'analyse ne dépasse pas 8 heures.

3.2.2 Contrôle microbiologique de l'eau purifiée

3.2.2.1 La méthode d'analyse par filtration

Le but de ce teste est la recherche de toute les types de germe viable totaux est champignon. La méthode utilisé c'est la filtration sur membrane dans une rampe de filtration : c'est un simple système de filtration de marque « Sortius » fonctionnant sous pression réduite (pompe à vide), il contient un support à filtre qui reçoit la membrane de filtration et un flacon pour récupérer l'eau filtrée.

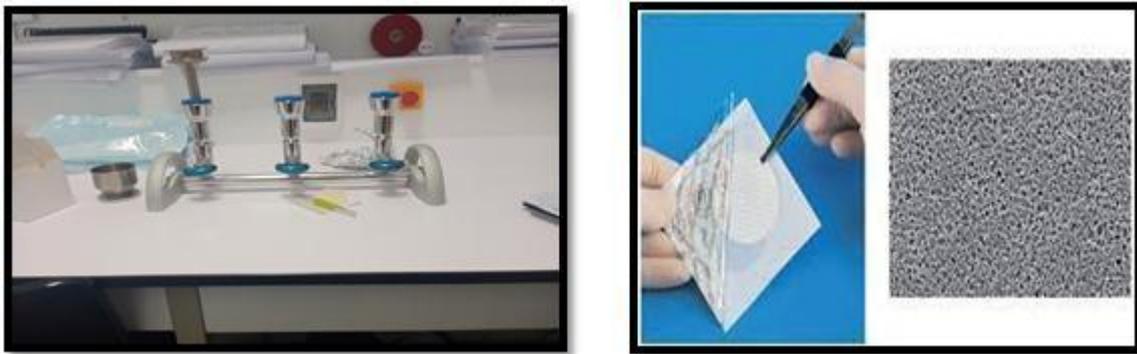


Figure 24 : La rampe de filtration et la membrane filtrante

L'analyse de l'échantillon d'eau se fait chaque jour avant la mise en production d'un lot de produit de plus en cas d'une éventuelle contamination.

3.2.2.2 Équipement

Dispositifs de filtration (rampe de filtration), bec benzène, incubateur à 30-35°C, étuve stérilisante à 180°C, compteur colonies-pompe

3.2.2.3 Consommables

Boîte de Pétri préalablement gélosée, membrane filtrante à 0.45, papier Aluminium, pinces Brucelles stériles, Allumette, coton cardé, torchon, Alcool 70°, Flacon en verre stérile, gants, bavette, charlotte-valise pour transporter le matériel de prélèvement, étiquettes.

3.2.2.4 Solution et milieux de culture

Milieu gélosé R2A

3.2.2.5 Protocole du l'essai (documents physiopharm)

Après l'installation du dispositif de filtration stérile et le prélèvement, le flacon d'eau a été secoué vigoureusement. Ensuite, 10 ml du prélèvement ont été versés et filtrés immédiatement.

La membrane a ensuite été récupérée à l'aide d'une pince stérile et déposée délicatement à la surface du milieu gélosé R2A.

Simultanément, une boîte de témoin a été préparée. Une membrane stérile a été déposée à la surface du milieu gélosé R2A à l'aide d'une pince stérile. Cette étape permet de contrôler la stérilité des conditions de travail.

3.2.2.6 Incubation

Les boîtes gélosées ont été incubées à 30-35°C pendant 5 jours. Une lecture intermédiaire a été effectuée après 3 jours d'incubation pour compter le nombre de colonies obtenues à la surface du filtre. Le résultat final, obtenu après 5 jours d'incubation, doit être exprimé en unités formant colonies par millilitre (UFC/ml).

Remarque :

- Le prélèvement doit être conservé directement au réfrigérateur ;
- L'échantillon doit être analysé dans les 4 heures qui suivent le prélèvement ;
- La limite de conservation d'échantillon est moins de 8 heures au réfrigérateur.

Norme : Nombre des colonies doit être <100 UFC/ml.

4 L'étude de la stabilité du produit fini

Conformément aux normes de la pharmacopée européenne et au dossier technique, neuf tests de contrôle de stabilité du produit fini dans des conditions accélérées et réelles ont été effectués pour le produit pharmaceutique IBUPROFENE 400 mg. Ces tests sont essentiels pour garantir la qualité du produit et, par conséquent, la santé des patients. Les 09 tests de contrôle de stabilité de produit **Ibuprofene 400 mg** sont citées ci- dessous :

- Aspect ;
- Masse moyenne ;
- Uniformité de masse ;
- Identification (Par UV et HPLC) ;
- Dosage par HPLC ;
- Uniformité de la teneur ;
- Dissolution ;
- Substances apparentées ;
- Tests microbiologiques.

4.1 Le contrôle physico-chimique du produit fini Ibuprofène 400 mg

4.1.1 Aspect

On contrôle visuellement l'aspect de vingt comprimés qui doivent avoir les spécifications décrites dans le protocole de validation.

20 comprimés ont été placés sur un fond blanc ; leur forme et leur couleur ont été décrites.

➤ Critère d'acceptation

Comprimés oblong, blancs, pelliculés

4.1.2 Contrôle de la masse individuelle

Afin de déterminer la masse moyenne, vingt comprimés ont été sélectionnés aléatoirement et pesés individuellement à l'aide d'une balance de précision. Le prélèvement est effectué lors des réglages et toutes les 30 minutes. Les spécifications de ce contrôle sont :

- ✓ 0/20 comprimés hors limites $\pm 10\%$ de la masse moyenne.
- ✓ 2/20 comprimés au maximum hors limites $\pm 5\%$ de la masse moyenne.

➤ Critère d'acceptation

Il doit être dans l'intervalle soit [497,6mg-528,4mg].



Figure 25: Photographie d'une balance analytique

4.1.3 Uniformité de masse

20 comprimés ont été pesés individuellement et leur poids unitaire a été contrôlé.

➤ Critère d'acceptation

- ✓ Deux comprimés au maximum peuvent s'écarter de l'intervalle $PM \text{ Cal} \pm 5\%$ et aucun comprimé ne peut s'écarter de l'intervalle $PM \text{ Cal} \pm 10\%$.

4.1.4 Contrôle du temps de délitement (désagrégation)

Cet essai se fait lors du réglage puis au démarrage et à la fin de la compression sur chaque lot de fabrication.

L'appareil utilisé est la désagrégation testeur. Il est constitué par six tubes en verre. Les tubes sont maintenus verticaux par deux tubes percés de 6 trous. Une tige métallique met le tout en relation avec un système mécanique qui lui assure un mouvement alternatif vertical (montée

et descente). L'ensemble est plongé dans un bécher rempli avec 800 ml d'eau distillée à 37 °C. Chaque tube est muni d'un disque mobile de matière plastique.

Ce test permet de mesurer le temps que met le comprimé à se désintégrer afin de savoir si le principe actif se libère au bon moment et au bon endroit dans le corps humain.



Figure 26: Photographie de l'appareil de test désagrégation

Pour cela, six comprimés ont été plongés dans des tubes de désagrégation remplis d'eau purifiée maintenue à une température de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ pendant une durée déterminée.

➤ **Critère d'acceptation**

Les comprimés de l'Ibuprofène physiopharm 400 mg doivent se désagréger au bout de 30 minutes au maximum, il ne doit rester aucune masse palpable sur les grilles. S'il reste une masse molle, on vérifie que celle-ci ne comporte pas de noyau dur.

4.1.5 Identification de la substance active dans le produit fini(USP41)

4.1.5.1 Identification Par HPLC

Les chromatogrammes des solutions test et standard obtenues dans le dosage ont été comparés. Le pic principal du principe actif Ibuprofène du chromatogramme obtenu avec la solution essai lors du dosage du principe actif par HPLC est semblable quand à son temps de rétention, au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

➤ **Critère d'acceptation**

Le temps de rétention de Ibuprofène CP 400 mg dans le chromatogramme de la solution essai doit correspondre à celui de la solution standard.

4.1.5.2 Identification par UV

Le spectre UV de la solution essai présente les mêmes longueurs d'ondes des maximums et des minimums que celui de la solution témoin.

4.1.6 Test de l'uniformité de teneur en PA

Les solutions témoin et essai sont celle préparées dans le test de la teneur en Ibuprofène).

4.1.6.1 Appareillage

-HPLC (Shimadzu,Prominence) , UV-Visible, balance de précision, bain ultrasons, agitateur magnétique, pH mètre.

4.1.6.2 Réactifs

-Eau purifiée, Acétonitrile R pour HPLC, Ac Chloroacétique, Hydroxide d'ammonium, Phosphate disodique, Acide citrique.

4.1.6.3 Conditions chromatographiques

Tableau 14: Conditions chromatographique pour le test de l'uniformité de teneur en PA

Colonne	ZORBAX C18 (250mm*4.6mm), 5μMou équivalente
Débit	2.0 ml/min
Longueur d'onde	254 nm
Température	Ambiante
Volume d'injection	10 μl.

4.1.6.4 Préparation des solutions

➤ Tampon

À l'aide d'une éprouvette de 1 L, 8 g d'acide chloroacétique ont été dissous dans 800 ml d'eau purifiée. Si besoin, le pH peut être ajusté à 3 avec de l'hydroxyde d'ammonium à l'aide d'une seringue. La solution obtenue est agitée à l'aide d'un agitateur magnétique puis filtrée à travers un papier filtre de 0,45 μm.

➤ phase mobile

Une solution composée de 600 ml de l'Acetonitrile et 400 ml du tampon filtré a été préparée dans un flacon 2000 ml, puis dégazée pendant 5min en utilisant le bain ultrasons.

➤ témoin

Dans une fiole jaugée de 10 ml, 100 mg d'ibuprofène standard à 400 mg ont été dissous dans la phase mobile et agités dans un bain à ultrasons. Le volume a été complété avec le même solvant jusqu'au trait de jauge.

➤ Préparation de la solution à examiner

Dans une fiole de 20 ml, 267,05 mg de poudre broyée des comprimés d'ibuprofène 400 mg, lot 001, ont été dissous dans 50 % du volume final de la phase

mobile et agités pendant 60 minutes jusqu'à dissolution complète, puis complétés avec le même solvant. La solution obtenue a été centrifugée pendant 10 minutes à 3000 tours/min. Le surnageant filtré à travers un filtre de 0,45 µm est utilisé.

➤ **Procédure**

À l'aide d'une seringue de 10 ml, la phase mobile est introduite dans les deux fioles (standard et solution à examiner). Celles-ci sont ensuite fermées avec leurs bouchons et agitées : la fiole de 10 ml de la solution témoin dans un bain à ultrasons et la fiole de la solution à examiner par agitation magnétique, les vials sont remplis en utilisant des filtres seringues.

➤ **Séquence d'injection**

Injecter séparément : une fois le blanc, 5 fois la solution standard et trois fois la solution essais (échantillon).

➤ **Calcul des résultats**

Selon la formule :

$$T(\%) = \frac{\text{Aire}_{ech}}{\text{Aire}_{std}} \times \frac{M_{std}}{10} \times \frac{20}{M_{ech}} \times \frac{T}{100} \times \frac{(100-t)}{100} \times M_m$$

Sachant que :

Aire ech : Aire de pic d'Ibuprofène dans la S. essai

Aire std : Aire de pic d'Ibuprofène dans la S. témoin

M std : prise d'essai d'Ibuprofène STANDARD de travail de S. témoin

Pe : prise d'essai de broyé Ibuprofène de la S. essai

T : titre Ibuprofène en pourcent

t : la teneur en eau d'Ibuprofène en pourcent

Mm : masse moyenne des comprimés d'Ibuprofène

➤ **Critère d'acceptation**

Limite : la quantité de substance active = 400 mg/CP ± 10%

4.1.7 Test de dissolution

4.1.7.1 Conditions opératoires

Tableau 15: Conditions chromatographique pour le test de dissolution.

Agitateur	Palette basquette physiopharm
Milieu de dissolution	Tampon phosphate pH =7.2
Volume de milieu de dissolution	900 ml
Température	37°C±0.5 °C
Vitesse d'agitation	50 tours/min
Durée d'agitation	60 Min

**Figure 27: Appareil de dissolution in vitro**

4.1.7.2 Préparation des solutions

➤ Préparation du milieu de dissolution

87.0 ml de solution phosphate disodique R à 71.5 g/l ont été mélangés avec 13 ml d'une solution d'Acide citrique R à 21 g/l.

Pour cela on prépare les deux solutions

✓ La solution de phosphate disodique

429 g de poudre de phosphate disodique, pesés avec une balance analytique, ont été introduits dans un bécher de 1 L et dissous dans 6 L d'eau purifiée, puis agités avec un agitateur magnétique jusqu'à dissolution complète de la poudre.

✓ La solution d'acide citrique

Dans une éprouvette d'1L, 16.38 g d'acide citrique ont été dissouts dans 780 ml d'eau purifiée. Agiter bien pour une dissolution complète.

Les 2 solutions sont bien Mélangées, puis 900 ml de ce milieu ont été répartis dans les six jars de dissolution- mètre.

➤ Solution témoin

Dans une fiole de 100 ml, 44,44 mg d'ibuprofène standard de travail ont été dissous avec le milieu de dissolution jusqu'au trait de jauge. Ensuite, 1 ml de cette solution a été prélevé avec une micropipette et introduit dans une fiole de 25 ml. Le volume a été complété jusqu'au trait de jauge avec le milieu de dissolution.

➤ **Solution à examiner**

Un comprimé d'ibuprofène a été introduit simultanément dans chacun des six vases contenant le milieu de dissolution, puis la dissolution a été lancée. Après le temps prescrit (60 minutes), 10 ml de ces solutions ont été prélevés et filtrés à travers un filtre papier. Ensuite, avec une micropipette, 1 ml de cette solution a été prélevé séparément et introduit dans des fioles de 25 ml. Le volume a été complété avec le milieu de dissolution jusqu'au trait de jauge.

➤ **Procédure**

Après avoir allumé le spectrophotomètre et réglé la longueur d'onde sur 221 nm, celui-ci a été calibré avec le milieu de dissolution. Trois lectures de l'absorbance ont été effectuées pour la solution standard sans changer la cuve ou le prélèvement. Ensuite, l'absorbance des 6 cuves a été lue successivement une seule fois pour chacune, en rinçant la cuve avec le milieu de dissolution entre les lectures des essais.

➤ **Critère d'acceptation**

Le spectre de l'Ibuprofène appartient de l'intervalle [220nm-230nm].

4.1.7.3 Calcul des Résultats

Les calculs sont donnés directement en utilisant logiciel : **UV prob**

Selon la formule :

$$D\% = \frac{DO_{ech} \times M_{std} \times 900}{DO_{std} \times 100 \times 400} \times T \times \frac{(100-t)}{100}$$

Sachant que :

DO ech : Absorbance Ibuprofène 400 mg dans la solution essai.

D0 std : Absorbance Ibuprofène dans la solution témoin.

Mstd : Prise d'essai Ibuprofène standard de la solution témoin.

T : Titre d'Ibuprofène en pourcent.

t : la teneur en eau d'Ibuprofène en pourcent.

900 : Volume du milieu de dissolution.

400 : Teneur théorique en Ibuprofène par comprimé.

➤ **Critère d'acceptation**

La quantité d'Ibuprofène dissoute doit être $\geq Q+5$ à 30 minutes.

$$Q=80 \%$$

4.1.8 Recherche et Dosage des impuretés C et J (USP 41)

4.1.8.1 Conditions chromatographiques

Tableau 16: Conditions chromatographique pour le test Dosage des impuretés C et J (USP 41)

Colonne	ZORBAX C18 (250mm*4.6mm), 5 μ Mou équivalente
Débit	2.0 ml/min
Longueur d'onde	254 nm
Température	Ambiante
Volume d'injection	10 μ l.

4.1.8.2 Préparation des solutions

➤ **Tampon**

Dans un bécher de 500 ml, 4 g d'acide chloroacétique ont été dissous dans 400 ml d'eau purifiée en agitant avec un agitateur magnétique. Le pH a été ajusté à 3 avec une solution d'hydroxyde d'ammonium à l'aide d'une seringue de 10 ml, puis la solution a été filtrée sur un papier filtre de 0,45 μ m.

➤ **La phase mobile**

600ml de l'Acétonitrile ont été mélangés avec 400 ml de solution Tampon. Le pH a été ajusté à 3 avec une solution d'hydroxyde d'ammonium à l'aide d'une seringue de 10 ml, puis le mélange a été agité bien au bain ultrason.

➤ **Solution de sensibilité**

Dans une fiole de 100 ml, 5 mg d'ibuprofène standard de travail ont été dissous dans la phase mobile, puis agités dans un bain à ultrasons, en complétant le volume avec le même solvant jusqu'au trait de jauge. Dans une fiole de 10 ml, 1 ml de la solution de sensibilité a été prélevé à l'aide d'une pipette graduée, puis le volume a été complété à 10 ml avec la phase mobile.

➤ **Solution de système de suitability**

✓ **Ibuprofène standard de travail**

Dans une fiole jaugée de 10 ml, 100 mg Ibuprofène standard ont été dissous dans la phase mobile puis agités au bain ultrason, en complétant avec le même solvant.

La solution d'Ibuprofène standard a été diluée de solution de système de suitability 2 fois :

1^{ère} dilution : 1 ml de la solution d'Ibuprofène standard a été introduit dans une fiole 50 ml, en complétant le volume avec la phase mobile jusqu'au trait de jauge.

2^{ème} dilution : 1 ml de la solution diluée a été introduit dans une fiole 10 ml, en complétant le volume avec la phase mobile jusqu'au trait de jauge.

➤ **Impureté C**

Dans une fiole jaugée de 20 ml, 0.2 ml de l'impureté C d'ibuprofène ont été dissout dans la phase mobile puis agités au bain ultrason, en complétant avec le même solvant jusqu'au trait de jauge.

➤ **Impureté J**

Dans une fiole jaugée de 10 ml, 1 mg de l'impureté J de l'ibuprofène a été dissous dans la phase mobile, puis agité dans un bain à ultrasons, en complétant avec le même solvant jusqu'au trait de jauge. Ensuite, 1 ml de chaque solution (1 ml de solution impureté C + 1 ml de solution impureté J + 1 ml de solution standard deuxième dilution) a été mélangé dans un tube à essai.

➤ **Solution à examiner**

Dans une fiole jaugée de 20 ml, environ 267,05 mg de poudre broyée de l'ibuprofène CP 400 mg ont été dissous dans 50 % du volume final de la phase mobile. Ensuite, ils ont été agités magnétiquement pendant 60 minutes ou jusqu'à ce que la dissolution soit complète à 3000 trs/min, puis le volume a été complété avec le même solvant. Le surnageant obtenu après filtration sur un filtre de 0,45 µm a été utilisé.

➤ **Séquence d'injection**

Injecter séparément : une 5 fois le standard, une fois la phase mobile, une fois la solution de l'impureté C, une fois la solution de l'impureté J, une fois la solution de sensibilité, une fois la solution de suitability et une fois la solution essai.

Remarque : L'injection de la phase mobile a pour but d'éliminer les pics de tout produit présent dans cette solution.

➤ **Conformité de système**

- La résolution entre le pic d'ibuprofène et celui de **l'impureté C** d'ibuprofène dans le chromatogramme obtenu avec la solution pour conformité de système est égale ou supérieure à **2.5**.
- La résolution entre le pic d'ibuprofène et celui de **l'impureté J** d'ibuprofène dans le chromatogramme obtenu avec la solution pour conformité de système est égale ou supérieure à **2.5**.

- Rapport signal /bruit : au minimum 10 dans le chromatogramme obtenu avec la solution de sensibilité.
- Écartype relatif au maximum 6 pour le pic Ibuprofène, Impureté C, Impureté J dans le chromatogramme obtenu avec la solution standard final.

Tableau 17: Les temps de rétention et les normes des pourcentages de l'ibuprofène et ses impuretés

	Temps de rétention	Norme (%)
Impureté J d'ibuprofène	0.47	≤ 0.2
Ibuprofène	1.00	-
Impureté C d'ibuprofène	1.62	≤ 0.25
Impuretés non spécifiques	-	≤ 0.2
Total impuretés	-	≤ 1.5

4.1.8.3 Calcul des impuretés C et J d'Ibuprofène

Selon la formule :

$$\text{IMP}(\%) = \frac{r_u}{r_s} \times \frac{C_s}{C_u} \times 100$$

Sachant que :

r_u : Air de pic d'Impureté C ou J dans la solution essai D'Ibuprofène.

r_s : Air de pic d'Impureté C ou J dans la solution témoin.

C_s : Concentration de de Impureté Cou J dans la solution témoin.

C_u : Concentration de de Impureté Cou J dans la solution essai.

4.1.8.4 Calcul des impuretés non spécifiques

Selon la formule :

$$\text{IMP}_{\text{ind}} = \frac{r_u}{r_s} \times \frac{C_s}{C_u} \times 100$$

Sachant que :

r_u : Air de pic de tout produit de dégradation individuel non spécifiée de la solution essai.

r_s : Air de pic d'Ibuprofène dans la solution témoin.

C_s : Concentration d'Ibuprofène dans la solution témoin en (mg/ml).

C_u : Concentration nominale d'Ibuprofène dans la solution essai en (mg/ml).

Le pourcentage des impuretés total est l'ensemble des impuretés spécifique et Non spécifiques donc :

$$IMP_{TOT} = \Sigma \% (IMP_{spécifiques} + IMP_{non\ spécifiques})$$

4.2 Le contrôle microbiologique de l'ibuprofène physiopharm 400 mg (PF)

4.2.1 Matériel et consommable utilisés

Tableau 18: Matériel et consommable utilisés dans le contrôle microbiologique de l'ibuprofène 400 mg

Matériel	Consommable
-Incubateur : 30-35°C ; 20-25°C ; 42-44°C -Bain marie -Balance de précision -Bec benzène -Agitateur Vortex	-Boîtes de pétri stériles de 90 mm de diamètre -Pipettes graduées de 1ml ; 10 ml ; -pipette pasteur ; micropipette -Flacons stériles ; tubes stériles -Eau de javel 12% ; alcool 70% -Compresse stérile

4.2.2 Solution et milieux de culture utilisés

Tableau 19: Solution et milieux de culture utilisés dans le contrôle microbiologique de l'Ibuprofène 400 mg

Solution	Milieux de culture
-Solution tampon peptonée au chlorure de sodium Ph 7.0 «TSE» -TSE+ polysorbate 80 (à raison de 1% ; 10 ml/l)	-Milieu gélosé aux peptones caséine et de soja «TSA» -Milieu gélosé sabouraud dextrosé-gélosé «SAB» -Milieu peptones de caséine et de soja bouillon «TSB» -Milieu de Mac Conkey bouillon -Milieu gélosé de Mac Conkey Milieu R2A

4.2.3 Echantillonnage

Dans un flacon stérile de 250 ml, une solution d'ibuprofène physiopharm 400 mg (10 g/10 ml) a été préparée dans la solution tampon peptone chlorure de sodium TSE à pH 7,0, en complétant à 100 ml avec le même liquide pour obtenir un rapport de dilution de 1/10. La solution a été agitée à l'aide d'un agitateur vortex pendant 20 minutes.

4.2.4 Dénombrement des germes aérobies viables totaux

4.2.4.1 Bactéries

À l'aide d'une micropipette 1000 µl, 1 ml de l'échantillon préparé précédemment a étéensemencé en profondeur dans deux boîtes de Pétri contenant le milieu gélosé (TSA). Une boîte témoin a été préparée avec 15 ml à 20 ml du milieu TSA pour contrôler sa stérilité. L'incubation a été réalisée à 30°C pendant 3 à 5 jours. Après la période d'incubation, les colonies ont été comptées (ph.Eur.2.6.12).

4.2.4.2 Levures et moisissures

À l'aide d'une micropipette 1000 µl, 1 ml de l'échantillon préparé précédemment a étéensemencé en profondeur dans deux boîtes de pétri contenant 15-20 ml de milieu Sabouraud, Une boîte témoin a été préparée avec 15 ml à 20 ml du milieu Sabouraud pour contrôler sa stérilité. L'incubation a été réalisée à 20-25 °C pendant 5 à 7 jours. Après la période d'incubation, les colonies ont été comptées (Ph.Eur.2.6.12).

4.2.4.3 Recherche de germes spécifiques Recherche d'Escherichia coli

➤ Préparation de l'échantillon et pré-incubation

À l'aide d'une pipette graduée de 10ml, une quantité appropriée de milieu TSB (100ml) a étéensemencée avec 10ml d'échantillon, puis homogénéisée et incubée à 30-35 °C pendant 18-24h.

➤ Sélection et subculture

En agitant le flacon du milieu TSB, 1 ml de celui-ci a été ajouté à 100 ml de milieu liquide de Mac Conkey et incubé à une température comprise entre 42 et 44 °C pendant 24 à 48 heures. Ensuite, la surface du milieu a été aseptiquement étalée avec 0,1 ml d'échantillon préparé (milieu liquide de Mac Conkey + 1 ml de milieu TSB). Une boîte témoin a été préparée en inoculant 15 ml à 20 ml du milieu pour contrôler sa stérilité. Les boîtes ont été incubées à une température de 30-35°C pendant 18 à 72 heures (Ph.Eur.2.6.12).

Tableau 20: Résultats et interprétation du test microbiologique

Germe recherché	Norme	Témoin	Résultats
DGAT	$\leq 10^3$ UFC/g	-Témoin négatif pas de croissance : Le test est considéré comme valide. -La croissance dans le témoin négatif indique une contamination dans le milieu de culture, de l'équipement ou autre : Le test est considéré non valide.	Le nombre de germes aérobies totaux DGAT est considéré comme égale au nombre d'UFC obtenues avec le milieu gélosé aux peptones de caséines et de soja. Si des colonies de moisissures ou levures sont détectées sur le

			milieu, elles sont comptabilisées dans le DGAT
DMLT	$\leq 10^2$ UFC/g	<p>-Témoin négatif pas de croissance : Le test est considéré comme valide.</p> <p>-La croissance dans le témoin négatif indique une contamination dans le milieu de culture, de l'équipement ou autre : Le test est considéré non valide.</p>	<p>-Le nombre total de moisissures et levures DMLT est considéré comme égale au nombre d'UFC obtenues avec le milieu SABOURAUD.</p>
E. coli	Absence/g	<p>-Témoin négatif pas de croissance : Le test est considéré comme valide.</p> <p>-La croissance dans le témoin négatif indique une contamination dans le milieu de culture, de l'équipement ou autre : Le test est considéré non valide.</p>	<p>-La croissance de colonies rouges indique la présence possible d'Escherichia coli qui est confirmée par des tests biochimiques appropriés.</p> <p>-Le produit satisfait à l'essai s'il n'est pas observé de colonies du type décrit ou si les tests biochimiques de confirmation sont négatifs</p>

Chapitre 3 : Résultats et Discussion

1 Introduction

Cette partie présente les résultats des contrôles de qualité effectués sur les matières premières et le produit fini Ibuprofène 400 mg. L'objectif est de démontrer la conformité du médicament aux exigences de qualité de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

2 Contrôle qualité des matières premières

2.1 Contrôle physico-chimique du principe actif



Figure 28: La matière première d'IBUPROFÈNE

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur l'Ibuprofène :

Tableau 21: Tests physicochimiques de l'Ibuprofène

Analyses	Spécification	Résultats
Caractères		
-Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche avec une légère odeur caractéristique.	Conforme
-Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, le méthanol, acétone et dans le Chloroforme et légèrement soluble dans l'acétone d'éthyle.	Conforme
Essai		
Point de fusion	75°C-78°C	76.3°C

Source : (documents physiopharm)

2.1.1 Caractères organoleptiques

D'après les résultats du tableau 20, le principe actif se présente sous forme d'une Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche avec une légère odeur caractéristique, Pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, le méthanol, acétone et dans le Chloroforme et légèrement soluble dans l'acétone d'éthyle.

Le principe actif présente un aspect et caractère de solubilité conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition. Ce qui confirme la bonne qualité du principe actif.

2.1.2 Point de fusion

L'Ibuprofène passe de l'état solide à l'état liquide à une température de 77°C, confirmant ainsi sa conformité à la Pharmacopée Européenne, 9^{ème} édition.

2.2 Contrôle physico-chimique des excipients

2.2.1 Lactose monohydrate

➤ Caractères

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur le lactose monohydrate :

Tableau 22: Tests physicochimiques de Lactose Monohydrate

Analyses	Spécification	Résultats
Caractères		
-Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
-Solubilité	Facilement mais lentement soluble dans l'eau. d'éthyle.	Conforme

Source : (documents physiopharm)

Le contrôle visuel montre que Lactose monohydrate est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, facilement mais lentement soluble dans l'eau et l'éthyle.

Le lactose monohydrate présente un aspect et caractère de solubilité conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

2.2.2 Cellulose microcristalline

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur la cellulose microcristalline :

Tableau 23: Tests physicochimiques du Cellulose microcristalline

Analyses	Spécification	Résultats
Caractères		
-Aspect	Poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse.	Conforme
-Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, l'acétone, l'éthanol, toluène, les acides dilués et dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50g/l.	Conforme
Essai		
-Perte à la dessiccation	≤ 7.0%	2.06%
-Détermination du Ph	5.0 à 7.5	6.64
-Conductivité	n'exède pas la conductivité de l'eau de plus de 75 µS cm ⁻¹	74.9 µS cm ⁻¹

Source : (documents physiopharm)

2.2.2.1 Caractères

Le contrôle visuel montre que la cellulose microcristalline est une Poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, l'acétone, l'éthanol, toluène, les acides diluée et dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50g/l.

Donc l'aspect et la solubilité de la cellulose microcristalline est conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

2.2.2.2 Essais

➤ Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation a été calculée et s'élève à 2,06 %. Ce résultat est inférieur aux spécifications, qui sont de $\leq 7,0$ %. Par conséquent, selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, l'essai de la perte à la dessiccation est conforme aux normes.

➤ Détermination du pH

Le pH a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre et a été déterminé à 6,64. Par conséquent, selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, ce résultat est conforme aux normes, qui spécifient un pH compris entre 5,0 et 7,5.

➤ La Conductivité

La conductivité a été mesurée et a donné 74,9 $\mu\text{S}/\text{cm}$, ce qui est inférieur aux normes établies par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition (supérieures à 75 $\mu\text{S}/\text{cm}$). Donc l'essai de la conductivité est conforme.

2.2.3 Croscarmellose sodique

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur la croscarméllose sodique :

Tableau 24: Tests physicochimiques de la croscarméllose sodique

Analyses	Spécification	Résultats
Caractères		
-Aspect	Poudre blanche ou presque blanche	Conforme
-Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, acide dilué et la plupart des solvants organiques, légèrement soluble dans une solution diluée de NaOH	Conforme
Essai		
-Détermination du pH	5.0-7.0	6.09
-Perte à la dessiccation	$\leq 10.0\%$	3.83%

Source : (documents physiopharm)

2.2.3.1 Caractères

Le contrôle visuel de la croscarmellose sodique révèle qu'il s'agit d'une poudre blanche pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éther de pétrole, et légèrement soluble dans une solution diluée de NaOH. Ces caractéristiques organoleptiques sont conformes aux spécifications de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

2.2.3.2 Essais

➤ Détermination du pH

Le pH a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre : pH = 6,09. Selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, ce résultat est conforme aux normes, soit un pH compris entre 5,0 et 7,0.

➤ Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation a été calculée et est de 3,83 %. Ce résultat est inférieur aux spécifications $\leq 10,0$ %. Par conséquent, selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, l'essai de la perte à la dessiccation est conforme aux normes.

2.2.4 Stéarate de magnésium

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur le stéarate de magnésium :

Tableau 25: Tests physicochimiques de Stéarate de Magnésium

Analyses	Spécification	Résultats
Caractères		
-Aspect	Poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher	Conforme
-Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.	Conforme
Essais		
-Perte à la dessiccation	≤ 6.0 □	2.04

Source : (documents physiopharm)

2.2.4.1 Caractères

Le contrôle visuel du stéarate de magnésium montre qu'il s'agit d'une poudre blanche, très fine, légère et onctueuse au toucher, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre. Cela rend le test conforme aux spécifications selon la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

2.2.4.2 Essais

➤ Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation a été calculée et est de 2,07 %. Ce résultat est inférieur aux spécifications ($\leq 6,0$ %). Ainsi, selon la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, l'essai de la perte à la dessiccation est conforme aux normes.

2.2.5 Silice colloïdale anhydre

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur la silice colloïdale :

Tableau 26: Tests physicochimiques de Silice colloïdale anhydre

Analyses	Spécification	Résultats
Caractères		
-Aspect	Poudre amorphe légère, fine, blanche ou sensiblement blanche,	Conforme
-Solubilité	Non mouillable par l'eau. Pratiquement insoluble dans l'eau	Conforme
Essai		
Détermination du Ph	3.5 à 5.5	4.64

Source : (documents physiopharm)

2.2.5.1 Caractères

Le contrôle visuel de la silice colloïdale montre qu'il s'agit d'une poudre amorphe, légère, fine et blanche, pratiquement insoluble dans l'eau. Ce résultat est conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

2.2.5.2 Essai

➤ Détermination du pH

Le pH a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre et a donné une valeur de 4,64. Selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, ce résultat est conforme aux normes, le pH devant se situer entre 3,5 et 5,5.

2.2.6 Opadry II 31F58914 BLANC

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur l'opadry II 31F58914 BLANC :

Tableau 27: Tests physicochimiques de l'OPADRAY II 31F58914 BLANC

Analyses	Spécification	Résultats
Caractères		
-Aspect	Poudre blanche	Conforme
-Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, le méthanol, acétone et dans le Chloroforme et légèrement soluble dans l'acétone d'éthyle.	Conforme
Essai		
-Détermination du pH	4.0 à 9.0	6.20
-Perte à la dessiccation	≤ 20%	2.5 %

Source : (documents physiopharm)

2.2.6.1.1 Caractères

L'examen visuel de l'Opadry blanc révèle qu'il s'agit d'une poudre blanche. Cette poudre est pratiquement insoluble dans l'eau mais très soluble dans l'alcool, le

méthanol, l'acétone et le chloroforme, et légèrement soluble dans l'acétone d'éthyle. Ces caractéristiques sont conformes aux exigences de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

➤ Détermination du pH

Le pH a été évalué à l'aide d'un pH-mètre et a été mesuré à 6,2. Ainsi, conformément aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, ce résultat est conforme aux valeurs acceptables pour le pH, qui se situent dans la plage de 4 à 9.

➤ Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation a été évaluée et s'élève à 2,5 %. Ce résultat est inférieur aux spécifications établies à $\leq 20,0$ %. Par conséquent, selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, le test de perte à la dessiccation est conforme aux normes requises.

2.3 Le contrôle qualité de l'eau purifiée

2.3.1 Contrôle physico-chimique

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur l'eau purifiée

Tableau 28 : Tests physicochimiques de l'eau purifiée

Analyses	Spécification	Résultats
Caractères		
-Aspect	Liquide, limpide et incolore.	Conforme
Essais		
- Test Nitrate	Il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé.	Conforme
-Détermination du pH	5.0-7.0	6.24
-Conductivité	$\leq 4.3 \mu\text{s}$	4.22 μs

Source : (documents physiopharm)

2.3.1.1 Caractères

➤ Aspect

L'eau purifiée présente un aspect limpide et incolore, sans impuretés ni particules détectables, ce qui confirme sa conformité aux normes établies par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

2.3.1.2 Essais

➤ Test Nitrate

Dans ce test, une coloration bleue apparaît après 15 minutes, mais elle est moins intense que celle du témoin. En d'autres termes, l'eau traitée ne contient pas de

taux élevé de nitrate. Ainsi, ce test est conforme aux normes établies par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

➤ Détermination du pH

Le pH a été mesuré à l'aide d'un pH mètre et est égal à 6,24. Par conséquent, selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, ce résultat est conforme aux normes, avec un pH compris dans l'intervalle [5,0-7,0].

➤ Conductivité

La conductivité a été mesurée à l'aide d'un conductimètre et est égale à 4,22 μ S. Ce résultat est conforme aux normes spécifiées ($\leq 4,3 \mu$ S).

2.3.2 Contrôle microbiologique

Les résultats du contrôle microbiologique de l'eau purifiée sont présentés dans le tableau ci-dessus :

Tableau 29: résultats du contrôle microbiologique de l'eau purifiée

Spécifications	Résultats	Normes
-DGAT	04 UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
-DMLT	00 UFC/g	$\leq 10^2$ UFC/g
Microorganismes spécifiques E.coli	Absence/g	Absence/g

En comparant les résultats obtenus avec les normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, nous concluons que notre échantillon d'eau purifiée est conforme.

3 L'étude de la stabilité du produit fini

3.1 Contrôle physico-chimique du produit fini

3.1.1 Aspect

Le résultat de l'analyse visuelle de l'ibuprofène 400 mg portant sur les critères et la couleur est présenté dans le tableau 29.

Tableau 30 : Aspect du comprimé Ibuprofène 400 mg.

Analyse	Spécifications	Résultat
Aspect	Comprimés blancs, oblongs, pelliculés de diamètre (4.5-10 mm)	Conforme

Source : (documents physiopharm)

Le contrôle visuel montre que les comprimés sont oblongs, pelliculés de couleur blanche, donc l'aspect est conforme selon la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.



Figure 29: Comprimés Ibuprofène Physiopharm CP 400 mg

3.1.2 La masse moyenne

La masse de 20 comprimés pesés séparément est présentée dans le **tableau (30)**

Tableau 31 : Résultats du test des masses moyennes en (mg)

Résultats des masses moyennes en (mg/Comprimé)	poids	Comprimé	poids	Comprimé	Poids	Comprimé	poids
CP1	528.2	CP6	520.1	CP11	516.6	CP16	525.8
CP2	509.2	CP7	520.8	CP12	516.8	CP17	518.1
CP3	514	CP8	527.5	CP13	512.9	CP18	517.8
CP4	521	CP9	512.2	CP14	513.1	CP19	527
CP5	522.3	CP10	506.7	CP15	503.3	CP20	516.1
						Masse Moy	517.5
						Masse Min	503.3
						Masse Max	528.2

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessus montrent que la masse moyenne des 20 comprimés du lot 001 est de 517,5 mg. Les variations de masse du produit Ibuprofène Physiopharm CP 400 mg, indiquées dans le tableau 30, révèlent que la masse moyenne durant la période de stockage reste très proche de la norme exigée par la société (masse moyenne ciblée de 517,5 mg \pm 10 %). Il est ainsi constaté que le médicament est conforme aux spécifications de l'ICH, avec une norme se situant dans l'intervalle [503.3-528.2mg].

3.1.3 L'uniformité de la masse

Le tableau représente le résultat du test :

Tableau 32: Norme d'évaluation du test d'uniformité de masse des comprimés d'Ibuprofène 400 mg

Masse moyenne	Ecart limite calculés par apport à 5% de la masse moyenne	Ecart limite calculés par apport à 10% de la masse moyenne
517.5	512.5 mg à 522.5 mg	507.5mg à 527.5mg

D'après les tableaux ci-dessus, la masse individuelle des 20 comprimés d'Ibuprofène Physiopharm 400 mg varie entre 512,5 mg et 522,5 mg pour une tolérance de $\pm 5\%$, et entre 507,5 mg et 527,5 mg pour une tolérance de $\pm 10\%$. Aucun comprimé contrôlé ne s'écarte de ces limites, que ce soit à 5 % ou à 10 % de la masse moyenne.

Ainsi, selon les normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, les comprimés d'Ibuprofène Physiopharm 400 mg contrôlés présentent une masse quasiment uniforme, ce qui implique une teneur homogène en principe actif pour l'ensemble des comprimés du lot testé. Par conséquent, les résultats satisfont aux critères d'uniformité de masse.

3.1.4 Contrôle du temps de délitement (désagrégation)

Tableau 33 : Résultats des tests de désagrégation en (mn)

JAR	Temps de délitement (mn)
JAR (A)	13 min 02 sec
JAR (B)	11 min 45 sec
JAR(C)	11 min 30 sec
JAR(D)	12 min 54 sec
JAR (E)	12 min 47 sec
JAR(F)	11 min 50 sec

Les résultats du test de désagrégation montrent que les comprimés se désagrègent complètement en moins de 30 minutes. Le test est donc conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

3.1.5 Identification de la substance active dans le produit fini

3.1.5.1 Identification par HPLC

Les figures 31 à 35 et 36 à 38 présentent respectivement les chromatogrammes d'identification de l'Ibuprofène dans la solution standard et essai. Le tableau 33 montre la moyenne des temps de rétention et leurs pourcentages.

Les chromatogrammes obtenus après dosage par HPLC sont représentés ci-dessous :

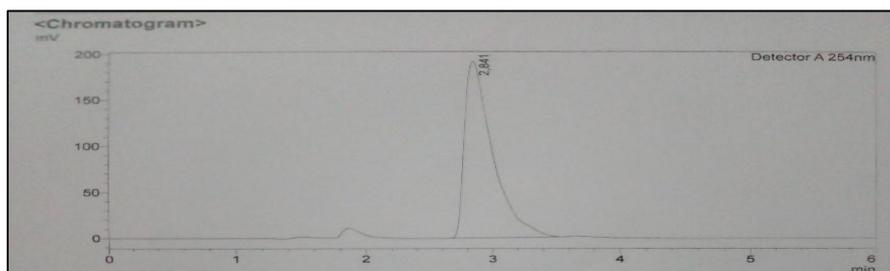


Figure 30 : Chromatogramme du standard 1 d'Ibuprofène

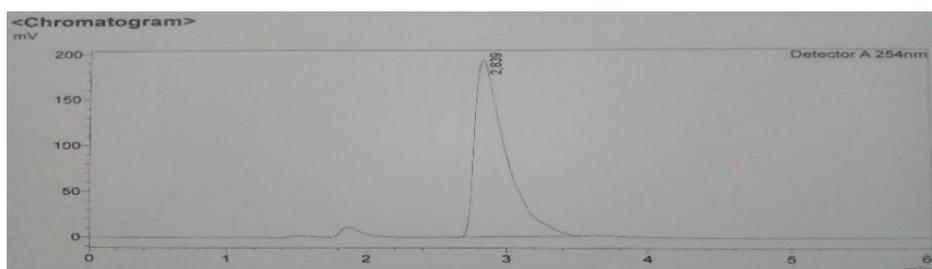


Figure 31 : Chromatogramme du standard 2 d'Ibuprofène

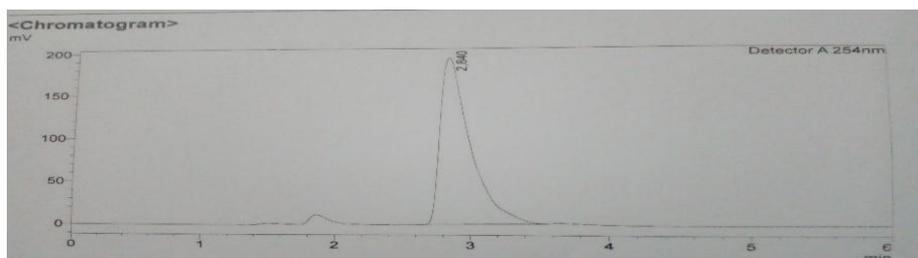


Figure 32: Chromatogramme standard 3 d'Ibuprofène

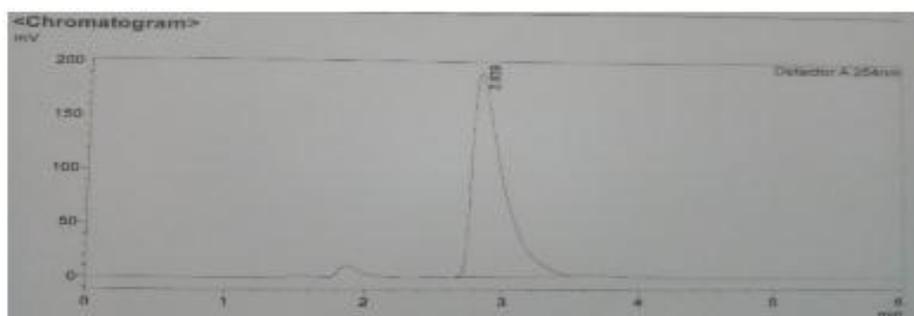


Figure 33: Chromatogramme standard 4 d'Ibuprofène

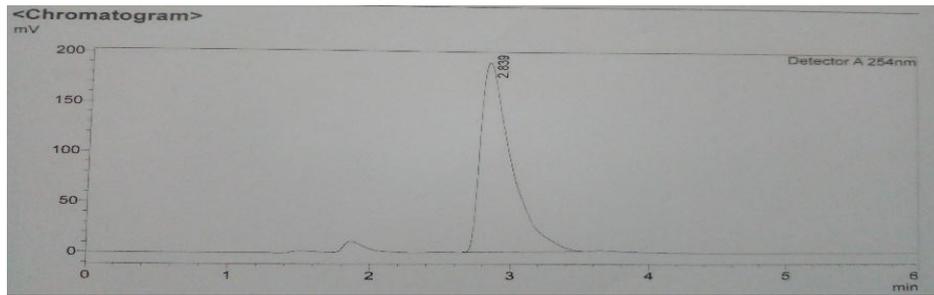


Figure 34: Chromatogramme standard 5 d'Ibuprofène

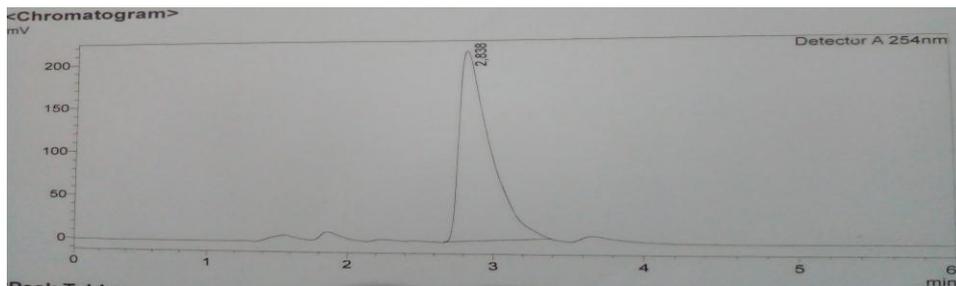


Figure 35: Chromatogramme essai 1 d'Ibuprofène Physiopharm 400 mg

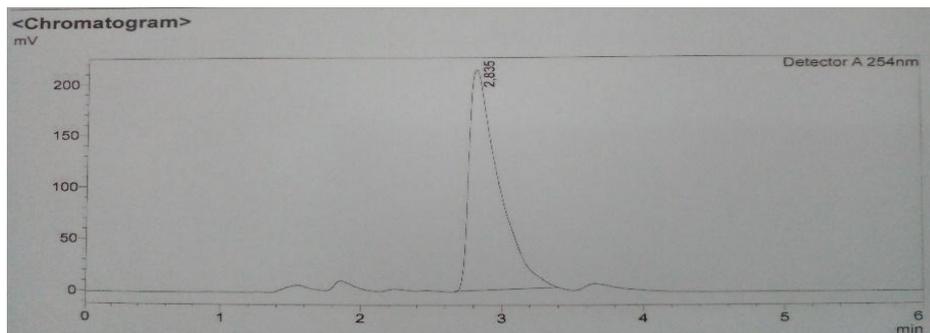


Figure 36 : Chromatogramme essai 2 d'Ibuprofène 400 mg

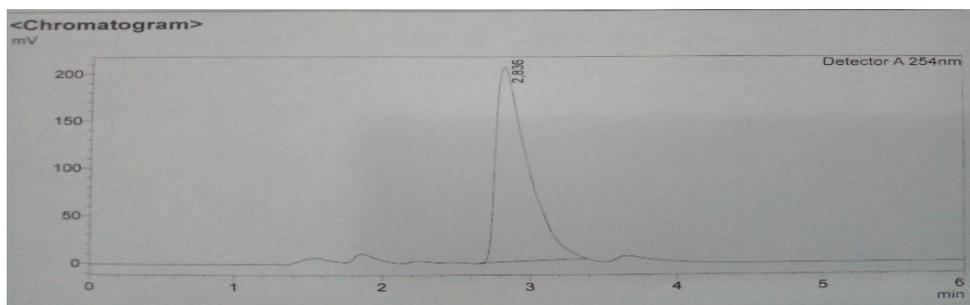


Figure 37: Chromatogramme essai 3 d'Ibuprofène 400 mg

Le dosage est réalisé en utilisant l'HPLC, les résultats obtenus figurent dans le tableau33 :

Tableau 34: Les temps de rétention du standard et les trois essais pour l'identification de l'Ibuprofène Physiopharm

Désignation	Temps de rétention (min)	CV
Standard 1	2.841	0.39 %
Standard2	2.839	
Standard3	2.840	
Standard4	2.840	
Standard5	2.839	
Essai1	2.838	0.35 %
Essai2	2.835	
Essai3	2.836	

Les spectres des solutions d'essai (figures 36 à 38) ont été comparés avec les spectres du standard (figures 31 à 35). D'après les résultats du tableau 33, les temps de rétention du pic principal dans les chromatogrammes des solutions d'essai de dosage sont respectivement de 2.838, 2.835 et 2.836 minutes. Ces résultats sont proches des temps de rétention des standards 1, 2, 3, 4 et 5, qui sont de 2.841, 2.839, 2.840, 2.840 et 2.839 minutes respectivement. Ces données montrent que le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution d'essai de dosage correspond à celui du pic principal dans le chromatogramme de la solution standard.

En se référant à la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, on peut conclure que le dosage de l'Ibuprofène 400 mg satisfait aux critères du test d'identification. La valeur minimale du coefficient de variance prouve que les résultats sont cohérents et que le système HPLC est en bon état de fonctionnement. Par conséquent, les résultats obtenus confirment l'identité du principe actif dans les comprimés.

3.1.5.2 Identification du PA Ibuprofène par UV-VISIBLE

L'identification d'Ibuprofène Physiopharm 400 mg a été faite avec un spectrophotomètre UV/VIS à double faisceaux, l'absorbance du standard et de l'échantillon a

été mesuré à 254nm, les résultats d'absorbance sont présentée dans la figure 39 et le tableau 34.

Suivant :

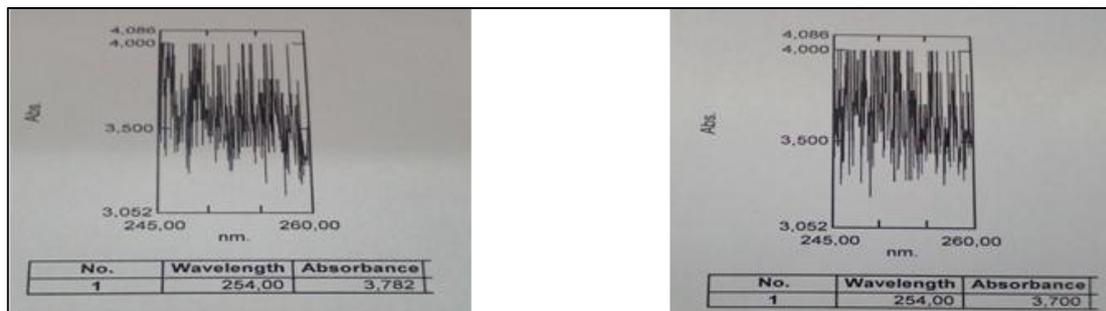


Figure 38: spectres de l'Identification Pa Ibuprofène par UV-VIS d'échantillon et du standard en ordre

Tableau 35 : Les densités optiques de la solution standard et d'échantillon utilisés

Solution	DO à 254.0nm
STD	3.700
Ibuprofène 400mg lot001	3.782

D'après les résultats, l'absorbance de la solution standard est compatible avec l'absorbance de la solution essai à 254 nm :

- ✓ STD : 254nm : 3.700
- ✓ Essai : 254nm :3.782

On conclut, en se référant à la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, que la densité de l'Ibuprofène 400 mg, satisfait au test d'identification.

3.1.6 Uniformité de teneur en PA dans la solution essai

Les résultats du test d'uniformité de teneur en PA dans la solution essai sont représentés dans les chromatogrammes des solutions standards et essais et le tableau suivant :

Tableau 36 : Les teneurs des essais pour le dosage de l'Ibuprofène dans le produit fini

Désignation	Aire	Aire moyenne	Teneur (%)	Teneur théorique (%)	Teneur Ibuprofène (mg/cp)	Teneur théorique Ibuprofène (mg/cp)	Conformité
Essai	3081476	3077504.67	99.90	[90-110]	399.61	[360-440]	Conforme
	3085687						
	3065351						
Standard	2969536	2978330.60					
	2973377						
	2977561						
	2998290						
	2972889						

D'après les résultats obtenus dans les chromatogrammes (figures 31 à 38) et le tableau 32, le pourcentage de dosage de l'Ibuprofène 400 mg (99.9%) se situe dans l'intervalle de spécification décrit par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition (90-110%). On peut conclure que ces résultats confirment l'identité du principe actif dans les comprimés.

Selon le tableau 32, la teneur moyenne en principe actif des unités de l'échantillon contrôlé est de 399.61 mg, ce qui correspond à 99.9% de la dose attendue. Cette valeur est comprise dans l'intervalle de la norme [360-440 mg]. En se référant aux spécifications de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, on peut conclure que les teneurs individuelles en substance active des unités de l'échantillon contrôlé se situent dans les limites établies, confirmant ainsi la conformité de l'uniformité de teneur en principe actif du lot contrôlé.

3.1.7 Résultats du test de dissolution

La comparaison entre la lecture spectrale du standard et notre échantillon se fait par UV-visible.

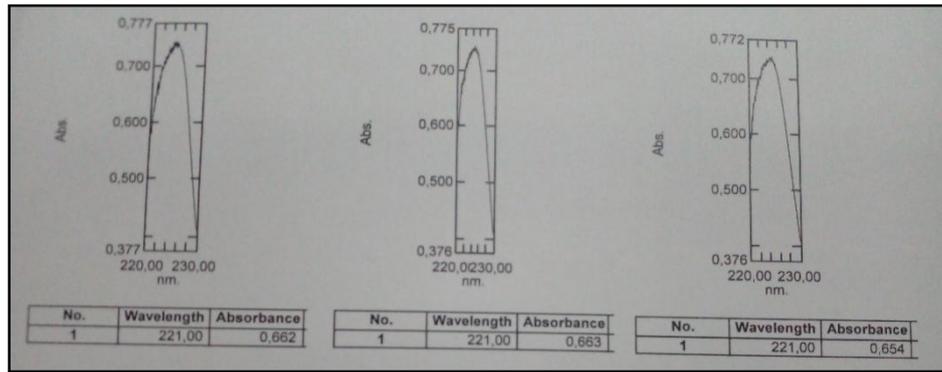


Figure 39: Spectre UV-VIS de dissolution du PA (standard Ibuprofène)

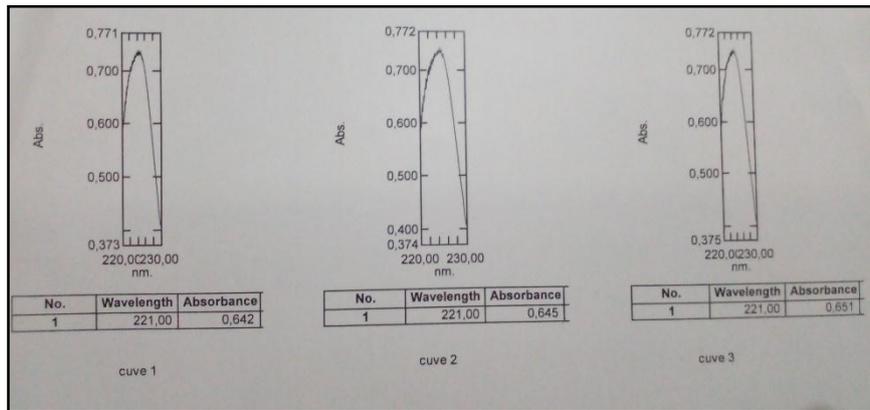


Figure 40: Spectre UV-VIS de dissolution du PA (échantillon) (Cuve 1 ; 2 ; 3)

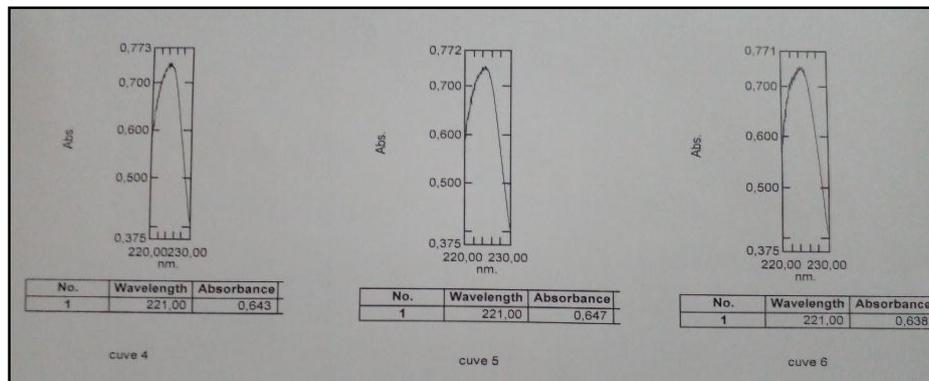


Figure 41: Spectre UV-VIS de dissolution du PA (échantillon) (Cuve 4 ; 5 ; 6)

Les tableaux ci-dessous démontrent les résultats du test de dissolution :

Tableau 37: Résultats du test de dissolution

Désignation	DO	Moyenne	% dissolution
Standard	0.662	0.660	NA
	0.663		
	0.654		
Cuve 1	0.642	NA	97.29 %
Cuve 2	0.645	NA	97.74 %
Cuve 3	0.651	NA	98.64 %
Cuve 4	0.643	NA	97.44 %
Cuve 5	0.647	NA	98.05 %
Cuve 6	0.638	NA	96.68 %

Tableau 38: Résultats du test de dissolution

% dissolution Moyenne	97.64 %	Norme	$\geq Q+5$ à 30 min
% dissolution Max	98.65 %	Résultat	Q=80 %
% dissolution Min	96.68 %	Conformité	Conforme

Le profil de dissolution décrit dans les tableaux 36 et 37, ainsi que les résultats des calculs, montrent que le pourcentage moyen du principe actif libéré à 30 minutes (Ibuprofène = 97.64%) et la valeur $Q+5=80$ sont restés conformes par rapport aux spécifications de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition ($Q+5 \geq 80\%$) pendant toute la période de l'étude de stabilité. Ces résultats confirment la satisfaction de l'essai de dissolution.

3.1.8 Recherche et dosage des impuretés

Les chromatogrammes obtenus après dosage des impuretés par HPLC sont représentés ci-dessous :

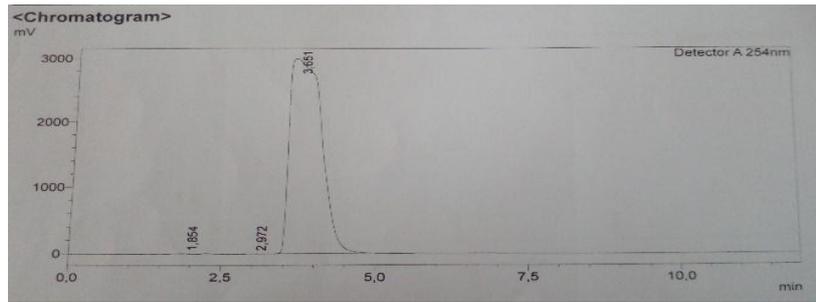


Figure 42: Chromatogramme de la solution std1 d'Ibuprofène

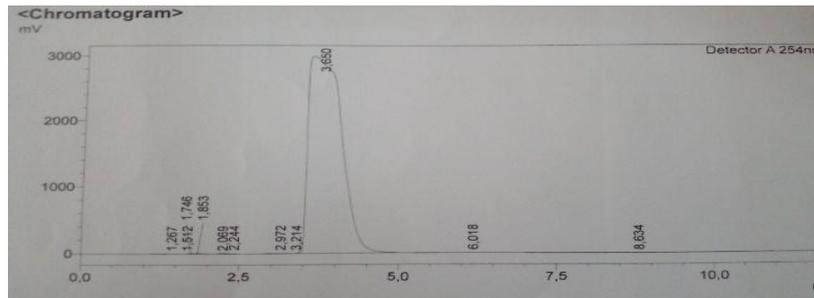


Figure 43: Chromatogramme de la solution std2 d'Ibuprofène

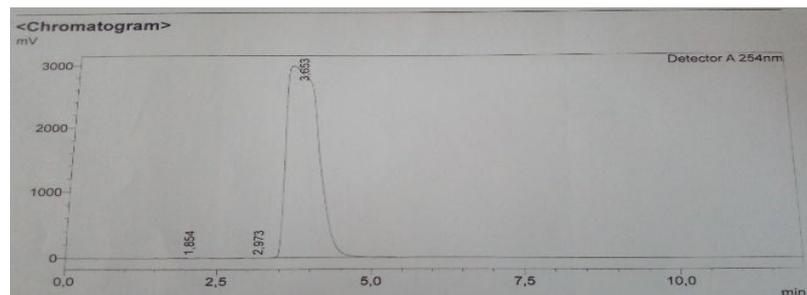


Figure 44 : Chromatogramme de la solution std3 d'Ibuprofène

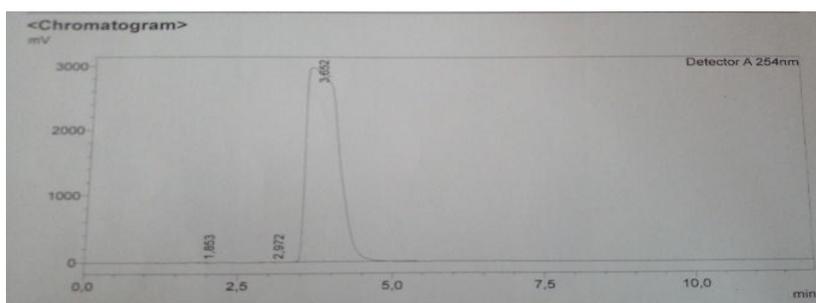


Figure 45: Chromatogramme de la solution std4 d'Ibuprofène

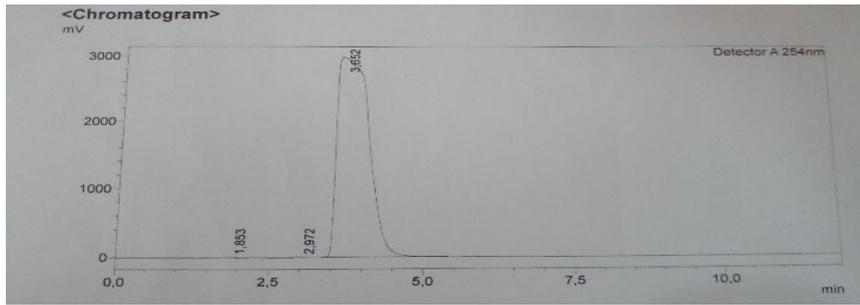


Figure 46 : Chromatogramme de la solution std5 d'Ibuprofène

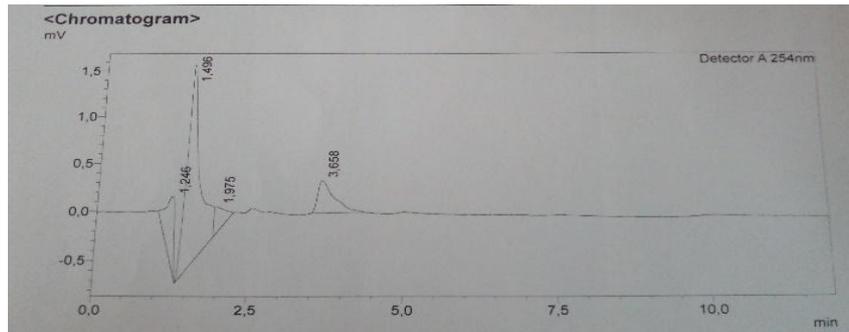


Figure 47: Chromatogramme de la phase mobile

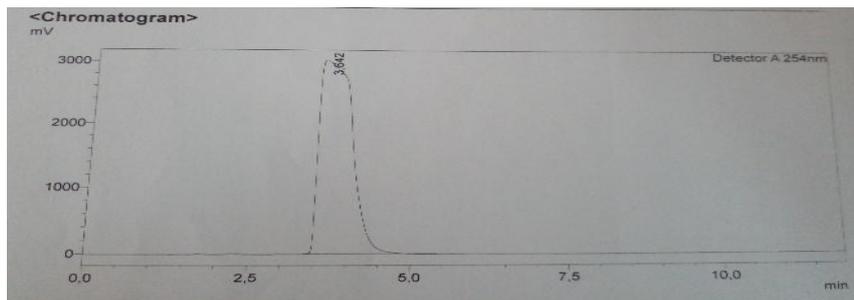


Figure 48: Chromatogramme de l'impureté C

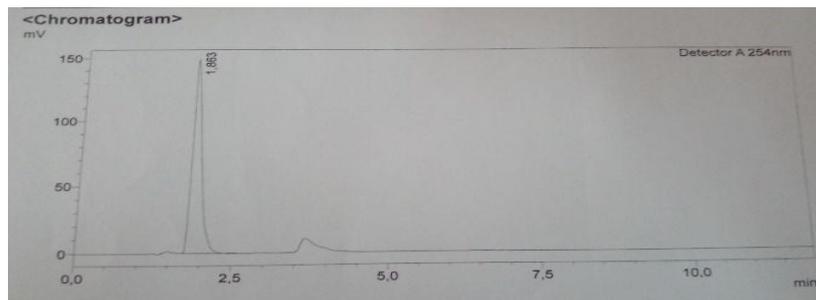


Figure 49: Chromatogramme de l'impureté J

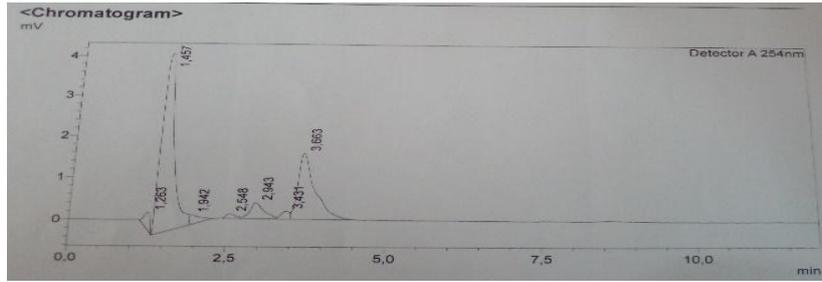


Figure 50 : Chromatogramme de la solution de sensibilité

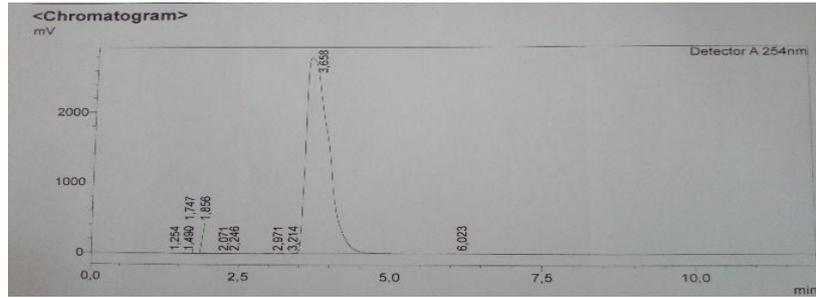


Figure 51 : Chromatogramme de la solution de suitability

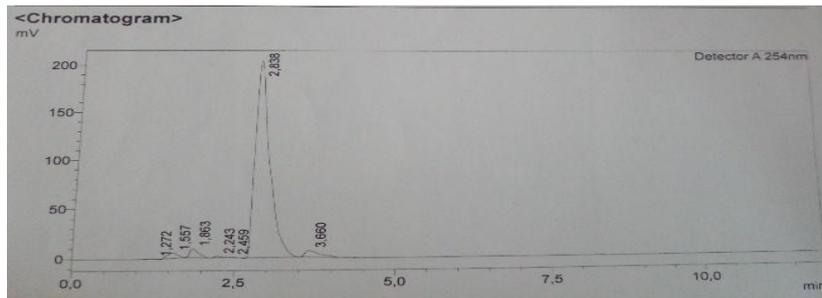


Figure 52 : Chromatogramme de l'Ibuprofène lot 001 à 9 mois

Les résultats obtenus après comparaison du chromatogramme de la solution essai **figures (41)** avec ceux de la solution Ibuprofène impurété C **figures (37)**, et impurété J **(38)**, **solution de sensibilité, solution de suitability, phase aqueuse**, sont représentés dans les tableaux suivants :

Tableau 39: Résultats du dosage de la solution de la solution sensibilité

Solution de sensibilité	Aire d'Ibuprofène	Temps de rétention	S/N d'Ibuprofène dans la s.sensibilité	Norme
Solution de sensibilité	5078	2.919	34.24	≥10

Tableau 40 : Pourcentage des impuretés dans l'Ibuprofène 400 mg

Impuretés	% de l'impureté	Norme
Imp C	0.0001	0.25 %
Imp J	0.1543	0.20%
Imp non spécifique1	0.0556	≤ 0.2%
Imp non spécifique 2	0.0144	≤ 0.2%

Tableau 41: Résultats de dosage de la solution de suitability

Solution de suitability	Aire d'Ibuprofène	Temps de rétention	Aire impureté C	Temps de rétention	Résolution	Aire impureté J	Temps de rétention	Résolution
Solution de suitability	18019	3.047	49415380	3.759	2.512	14176	1.894	7.103
							Norme	≥ 2.5

Tableau 42: Résultats du dosage de l'échantillon 01

Echantillon	Aire Ibuprofène	Temps de rétention	Aire Imp C	Temps de rétention	Aire Imp J	Temps de rétention
Ech 01	3142715	2.838	110178	3.66	82303	1.863

Tableau 43: Aire des pics de l'Ibuprofène et des impuretés C et J dans les solutions standards

Standard	Aire ibuprofène	Aire impureté C	Aire impureté J
Std 01	21304	107277744	26738
Std 02	21517	107480900	26714
Std 03	22049	107406700	26730
Std04	21362	107464090	26586
Moyenne	21607	1074318665.2	26669

Tableau 44: Temps de rétention et l'aires des pics des impuretés dans la solution essai

Aire de chaque impureté dans l'essai (Imp non spécifiques)	Temps de rétention
12015	2.243
3117	2.459

Tableau 45: Pourcentage des autres impuretés dans l'Ibuprofène 400 mg

Totale des impuretés	% des autres impuretés	Norme
15132.00	0.0700	≤ 1.5 %

L'analyse par chromatographie a confirmé la pureté du principe actif de l'Ibuprofène 400 mg, lot 001, à 9 mois. En effet, le chromatogramme présente un pic principal correspondant à l'Ibuprofène et l'absence totale de pics imputables à des contaminants spécifiques ou non spécifiques. Cette absence d'impuretés démontre la conformité du produit aux exigences de qualité de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

3.2 Contrôle microbiologique du produit fini

3.2.1 Dénombrement des germes aérobie mésophile viable totaux (DGAT)

Après la période d'incubation, procéder au comptage des colonies pour chacune des deux boîtes, effectuer le dénombrement en calculant le nombre d'UFC selon la formule suivante :

$$\text{Nombre d'UFC/g} = \frac{(N1 + N2)}{2}$$

Sachant que :

- **N1 : Nombre de colonies dénombrées sur la boîte 1 / dilution.**
- **N2 : Nombre de colonies dénombrées sur la boîte é / dilution.**

Tableau 46 : Résultats de DGAT

N° du Boîte	Lecture	Nombre d'UFC	Norme	Résultat
Boîte 1	00 colonies	00 UFC/g	≤ 103 UFC/g	Conforme
Boîte 2	00 colonies			
Témoin négatif	Absence de croissance	Absence de croissance		

3.2.2 Dénombrement des levures et moisissures (DLMT)

Après la période d'incubation, procéder au comptage des colonies pour chacune des deux boîtes, effectuer le dénombrement en calculant le nombre d'UFC selon la formule suivante :

$$\text{Nombre d'UFC/g} = \frac{(N1 + N2)}{2}$$

Sachant que :

- N1 : Nombre de colonies dénombrées sur la boîte 1 / dilution.
- N2 : Nombre de colonies dénombrées sur la boîte é / dilution.

Tableau 47 : Résultats de DLMT

N° du Boite	Lecture	Nombre d'UFC	Norme	Résultat
Boite 1	00 colonie	00 UFC/g	≤ 10 ² UFC/g	Conforme
Boite 2	00 colonie			
Témoin négatif	Absence de croissance		Absence de croissance	

3.2.3 Recherche *Escherichia. Coli*

La croissance de colonies indique la présence possible d'*Escherichia. Coli* qui est confirmée par des tests d'identification.

Tableau 48 : Résultats d'*Escherichia. Coli*

Boites	Lecture	Norme	Résultat
Éch lot001	Absence/g	Absence/g	Conforme
Témoin négatif	Absence de croissance	Absence de croissance	



Figure 53: Résultats obtenus de la recherche des différents germes pour l'Ibuprofène 400mg CP (Etude de stabilité à 9 mois)

Tableau 49: Les résultats des tests microbiologiques de l'ibuprofène Physiopharm CP 400 mg

Recherche des germes	Boite1	Boite2	Boite3
germes aérobies viables (≤ 1000 UFC/g)	<10 UFC	<10 UFC	<10 UFC
levures et moisissures (≤ 100 UFC/g)	<10 UFC	<10 UFC	<10 UFC
<i>E. coli</i> (absence)	absence	Absence	Absence

Les résultats sont caractérisés comme suit :

Selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, le produit Ibuprofène Physiopharm CP 400 mg lot 001 est satisfait aux exigences du contrôle microbiologique dans lequel il y'a :

- Absence totale de germes aérobie mésophile viable totaux et des levures et moisissures.
- La recherche d'*E.Coli* a marqué l'absence totale des colonies rouges non colloïdes et par conséquent l'absence d'*E.Coli*. Et ceci indique que le produit est conforme et stable.

Conclusion

Conclusion

Cette étude vise à évaluer la qualité d'une forme sèche de comprimés à travers le contrôle qualité des matières premières et des études de stabilité en temps réel, comprenant différents tests physicochimiques et microbiologiques.

Notre travail a été mené au sein de l'unité Physiopharm, portant sur l'évaluation d'un de ses produits, l'Ibuprofène Physiopharm CP 400 mg lot 001, un anti-inflammatoire générique. Cette étude de stabilité a été réalisée dans des conditions réelles (25°C/60% HR) sur une période de 9 mois, conformément aux spécifications de la Pharmacopée européenne 9^{ème} édition, au laboratoire de contrôle qualité physicochimique et microbiologique.

La confirmation de l'identité des matières premières et du produit fini a été vérifiée par des méthodes d'analyse chromatographiques et spectroscopiques (HPLC et UV-Visible pour l'identification, et dosage par HPLC).

Les analyses effectuées sur le principe actif, les excipients et l'eau purifiée ont permis de vérifier l'identité, la qualité et la pureté des matières premières avant la formulation.

L'évaluation des caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques de l'Ibuprofène CP 400 mg a montré une bonne qualité pharmaceutique : aspect macroscopique et organoleptique conforme, uniformité de masse, dissolution rapide (moins de 30 minutes), confirmant la libération immédiate du principe actif. De plus, le dosage du principe actif a confirmé la conformité aux normes de la Pharmacopée européenne 9^{ème} édition et l'absence d'impuretés.

L'analyse du pourcentage moyen de dissolution a montré une libération supérieure à 85% du principe actif en 30 minutes (97.64%).

L'analyse microbiologique a révélé l'absence de contamination du produit Ibuprofène CP 400 mg lot 001, démontrant sa stabilité à 9 mois.

En conclusion, l'étude de stabilité réalisée sur le médicament générique Ibuprofène Physiopharm CP 400 mg lot 001 à 9 mois a démontré sa stabilité dans des conditions réelles et répond aux exigences pharmaceutiques internationales.

Cette étude pourrait également être réalisée dans des conditions accélérées (40°C/75% HR) dans la même zone, sur une durée de 6 mois, fournissant des indications sur la conformité du médicament sur une période plus courte.

Ce stage professionnel a été une expérience enrichissante, me permettant de mettre en pratique mes connaissances théoriques et de découvrir le monde de l'industrie pharmaceutique.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

Abelli, C., Andriollo, O., Machuron, L., Videau, J.Y., Vennat, B., Pouget, M.P. (2001). Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques. *Stp pharma pratiques*. 11 (2) 89-101.

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

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

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. (2011). Bulletin Officiel N°2011/8 bis fascicule spécial .Bonnes Pratiques de Fabrication. Paris,,p15, 16,37, 130,134.

Albert, L., Cœur, A., Lespagnol, C., et Lesieur, D. (1974). *Chimie des médicaments*, Tome 1, Edition Maloine, Paris, page : 234-324-403.

Allo, O., Blanc, P. et Dalmasso, M.A. (2005). *Pharmacie Galénique BP* (2^{ème} Ed) Groupe liaisons SA page : 127.

Ansm. (2020). «Bonnes pratiques de laboratoire». Disponible en ligne sur le site : www.ansm.sante.fr Consulté le 11/05/2024.

Aulton, M.E. (2002). *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. Churchill Livingstone 2^{ème} édition.

B

Benet, L.Z., Hoener, B. (2002). Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 71(3):115-21.

Bensakhria, A. (2017). Types de comprimés en Pharmacie Galénique, *Science magazine*.

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

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

C

Chavass, D., Kolwicz, C., Smith, B. (2001). Liens d'accès. *Médicaments Essentiels : le Point*, 27(30) : 1-27.

Chikh. (2010). *Stabilité des médicaments*.

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

Cordonnier, C. (2018). On peut mourir d'une intoxication au paracétamol. Tope santé.

D

Diquet B, Soubrie C. (2002). Pharmacocinétique et métabolisme de médicaments. EMC - tratado de medicina. 6 (1) : 1-6

Djewe, D.W. (2012). UE6- Pharmacie galénique, Etape d'élaboration d'un médicament. Université Joseph Fourier de Grenoble.

F

Farshad, S. Cours 2^{ème} année master en pharmacie : introduction à la formulation pharmaceutique, école de pharmacie Genève Lausanne EGPL.

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

Foissac, F. (2014). Pharmacocinétique principe et pratique.

G

Gennaro, A., 1990: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^{ème} édition (Easton, Pennsylvanie, Mack Publishing Company).

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

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

I

ICH guide line (Q1A (R1)).

J

Jean, L. (2020). Chromatographie en phase liquide – Introduction, L'expertise technique et scientifique référence.

K

Katzung, B.G. (2006). Pharmacologie fondamentale et clinique. Piccin, 9^{ème} édition

Komguep, S.K. (2005). Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artemether, Artesunate, Dihydroartémisinine) au Laboratoire National de la Santé. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Bamako.

L

Leblanc, P.P., Aïache, J.M., Besner, J.G., Buri, P., Lesne, M. (1997). Traité de Biopharmacie et de Pharmacocinétique, 3^{ème} édition, Vigot.

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

Le Hir, A. Chaumeil, J.D., Brossard, D. (2009). Pharmacie Galénique : Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication. ELSEVIER/MASSON. 9^{ème} édition.

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

Le Hir., A.(2001). « Pharmacie galénique bonnes pratique de fabrication des médicaments ». Masson, 8^{ème} édition : PP.22

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

Lncpp/Cecomed, Stabilité des médicaments.2010.

Loichot, C., Grima, M. (2004). Mécanismes d'action des médicaments.

Louvel, L. (2020). Excipients controversés dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique : quelles alternatives possibles?. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Caen Normandie, Faculté Des Sciences Pharmaceutiques.

O

Ostan, I. (2009). Perception du médicament générique dix ans après le droit de substitution : enquête auprès de pharmaciens d'officine et de patients en haute-garonne. Toulouse.

P

Pharmacopée Européenne. (2008). p. 1907.

Pharmacopée Européenne. (2009). Monographie "Eau hautement purifiée" (01/2009 :1927).

Pharmacopée européenne. (2016). 9^{ème} édition.

Physiopharm, Document stabilité. (2010).

R

Rodriguez, G. (2004). Etude de la congélation comme technique de traitement des eaux : applications spécifiques, Thèse de doctorat. Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse.

S

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

Scriban R. (1999). Biotechnologie Tec & Doc. 5^{ème} Edition, Paris, pp : 927.

Simpson, S. (2016). Validation, calibration and qualification are extremely critical in pharmaceutical processes. Understanding the necessary in order to meet cGMP guidelines.

T

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

V

Vadeville, P. (1983), Gestion et contrôle de la qualité, Association Française de normalisation, Edition Masson, Paris, pp : 134.

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

Vo, M. (2015). Les comprimés, une forme d'avenir?. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université De Lorraine, Faculté De Pharmacie.

W

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

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

WHO. (2006). World Health Organization. Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices : Validation. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006.

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

Y

Yann. (2018). Le spectre ultraviolet-visible. Super-prof Ressources,

Site web

Anonyme1 : <https://www.ingenieurs.com/documents/exposes/pharmacologie-generale-122.php>. consulté le : 20/03/2024.

Anonyme 2 : «Médicament : quelle déférence entre le nom commercial et le nom générique ?[http://www.futura-sciences.com/sante/question-reponses/divers-medicament-difference-nom-commercial-nom-generique-3919/.](http://www.futura-sciences.com/sante/question-reponses/divers-medicament-difference-nom-commercial-nom-generique-3919/)» consulté le : 20/03/2024.

Anonyme3 : <https://www.decitre.fr/media/pdf/feuilleage/9/7/8/2/2/9/4/7/9782294738265.pdf> consulté le: 21/03/2024.

Anonyme 4 : Les formes pharmaceutiques. consulté le: 21/03/2024.

<https://promotion2016-2019.files.wordpress.com/2016/10/les-formes-pharmaceutiques.pdf>. (08.07.2017/21:00).

Anonyme5:

<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/pharmacodynamie/d%C3%A9finition-de-la-pharmacodynamie>. consulté le: 22/03/2024.

Anonyme 6 : Doctissimo Le devenir du médicament dans l'organisme disponible sur : https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4043_devenir.htm consulté le: 02/04/2024.

Anonyme7 : pharmacocinétique étape de devenir de médicament disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament> consulté le : 05/04/2024.

Anonyme8 : Sofise Quelles contraintes réglementaires sur la qualité de l'eau à usage pharmaceutique ?disponible sur: <https://blog.sofise-filtration.com/industries/pharmabiotech/quelles-contraintes-reglementaires-sur-la-qualite-de-l-eau-a-usage-pharmaceutique> consulté le :06/04/2024.

Anonyme9: Solutions pour la production d'eau purifiée, D'eau hautement purifiée et d'eau préparation injectable disponible sur : https://www.ovivowater.com/wp-content/uploads/sites/4/2018/11/Ovivo-Pharma-EU-Brochure-FR-1018_WEB.pdf consulté le : 04/04/2024.

Anonyme10: Solutions pour la production d'eau purifiée, D'eau hautement purifiée et d'eau préparation injectable disponible sur : <https://www.ovivowater.com/wp->

content/uploads/sites/4/2018/11/Ovivo-Pharma-EU-Brochure-FR-1018_WEB.pdf consulté le :05/04/2024.

Anonyme11 : <https://www.doctissimo.fr> › Médicaments › Production d'un médicament. consulté le: 07/04/2024.

Anonyme12 : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/anti-inflammatoire>. consulté le: 11/04/2024.

Anonyme13 : <https://fr.roquette.com>. consulté le: 11/04/2024.

Nom et Prénom : BADI MALIKA	Date de soutenance : 13/06/2024								
Thème : Contrôle qualité des matières premières et étude de la stabilité physico-chimique et microbiologique de l'Ibuprofène CP PHYSIOPHARM 400 mg									
<p>Résumé</p> <p>Un médicament commercialisé est un produit qui a subi des analyses aux différentes phases de production pour garantir son innocuité et sa conformité et donc mettre en sûreté la sécurité des patients.</p> <p>Cette étude a pour objectif d'évaluer la qualité des comprimés d'Ibuprofène Physiopharm CP 400 mg lot 001, un anti-inflammatoire générique, à travers le contrôle qualité des matières premières et des études de stabilité en temps réel. Les tests, comprenant des analyses physicochimiques et microbiologiques, ont été réalisés au sein de l'unité Physiopharm dans des conditions réelles (25°C/60% HR) sur une période de 9 mois, conformément aux spécifications de la Pharmacopée européenne 9^{ème} édition.</p> <p>La confirmation de l'identité des matières premières et du produit fini a été vérifiée par des méthodes chromatographiques et spectroscopiques (HPLC et UV-Visible). Les analyses ont permis de vérifier l'identité, la qualité et la pureté des matières premières avant la formulation.</p> <p>L'évaluation de la stabilité physicochimique et microbiologique de l'Ibuprofène CP 400 mg a montré une qualité pharmaceutique satisfaisante : uniformité de masse, dissolution rapide en moins de 30 minutes, absence d'impuretés, et conformité du dosage du principe actif aux normes de la Pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Le pourcentage de dissolution du principe actif a été supérieur à 85% en 30 minutes (97.64%).</p> <p>L'analyse microbiologique a confirmé l'absence totale de germes totaux viables (DGAT et DMLT) et d'<i>Escherichia coli</i>, démontrant la stabilité du produit après 9 mois.</p> <p>En conclusion, cette étude a prouvé que l'Ibuprofène Physiopharm CP 400 mg lot 001 est stable dans les conditions réelles et répond aux exigences pharmaceutiques internationales.</p>									
<p>Mots clés : Ibuprofène 400 mg, Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, contrôles physico-chimique, contrôle microbiologique, stabilité.</p>									
<p>Industrie pharmaceutique PHYSIOPHARM</p>									
<p>Jury d'évaluation :</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td data-bbox="113 1630 790 1666">Président : Dr. HALMI Sihem</td> <td data-bbox="821 1630 1465 1666">MCA. UFM. Constantine 1.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1671 790 1706">Encadrant : Dr. GHERBOUDJ Ouissem</td> <td data-bbox="821 1671 1465 1706">MCB. UFM. Constantine 1.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1711 790 1747">Examineur : Dr. NEMOUCHI Sara</td> <td data-bbox="821 1711 1465 1747">MCA. UFM. Constantine 1.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1751 790 1787">Responsable de stage : Mme.FAROU Fatima Zohra</td> <td data-bbox="821 1751 1465 1787">Responsable contrôle de qualité PHYSIOPHARM</td> </tr> </table>		Président : Dr. HALMI Sihem	MCA. UFM. Constantine 1.	Encadrant : Dr. GHERBOUDJ Ouissem	MCB. UFM. Constantine 1.	Examineur : Dr. NEMOUCHI Sara	MCA. UFM. Constantine 1.	Responsable de stage : Mme.FAROU Fatima Zohra	Responsable contrôle de qualité PHYSIOPHARM
Président : Dr. HALMI Sihem	MCA. UFM. Constantine 1.								
Encadrant : Dr. GHERBOUDJ Ouissem	MCB. UFM. Constantine 1.								
Examineur : Dr. NEMOUCHI Sara	MCA. UFM. Constantine 1.								
Responsable de stage : Mme.FAROU Fatima Zohra	Responsable contrôle de qualité PHYSIOPHARM								