



Licence En Sciences et Techniques (LST)

TECHNIQUES D'ANALYSE ET CONTROLE DE QUALITE (TACQ)

PROJET DE FIN D'ETUDES

**Contrôle physico-chimique sur un ANTI-INFLAMATOIRE
en stabilité**

Présenté par :

- ◆ **GHRISSI Driss**

Encadré par :

- ◆ Mlle. ZOUBIR Samira (PROMOPHARM S.A)
- ◆ Pr. SKALLI Mohammed Khalid (FST – Fès)

Soutenu Le 09 Juin 2016 devant le jury composé de:

- Pr. **SKALLI Mohammed Khalid**
- Pr. **CHAOUQI Mohammed**
- Pr. **ASSOUIK Jamal**

Stage effectué à PROMOPHARM S.A

Année Universitaire 2015 / 2016



Remerciements

Au terme de ce travail, je tiens à remercier Dieu avant tout ;

Avec un esprit de respect, je tiens à exprimer mes vifs remerciements à la direction de la société PROMOPHARM S.A, pour m'avoir offert l'opportunité d'effectuer mon projet de fin d'études dans le service développement.

Je tiens à remercier tout d'abord mon encadrante **Mlle ZOUBIR Samira**, pharmacienne responsable du service, pour le sujet intéressant qu'elle m'a proposé et pour son aide permanente, sa patience et ses directives précieuses.

J'adresse mes sincères remerciements à Mr. BEN SIDI ALI Youssef, Mr. MATWAL Mohammed, Mr. KARAOUI Hafid et Mr. BELMOUDEN Abdelkrim pour leur aide durant la période de stage.

Mes chaleureux remerciements vont également à mon encadrant universitaire **Pr SKALLI Mohammed Khalid** pour sa collaboration, son aide, ses précieux conseils et pour l'intérêt qu'il porte à ma formation.

J'adresse mes remerciements aux membres de jury, le **Pr. CHAOUQI Mohammed**, et le **Pr. ASSOUIK Jamal** pour avoir eu l'amabilité d'avoir bien voulu juger ce travail.

Je remercie également le responsable de filière Technique d'analyse et contrôle de qualité **Pr. KANDRI RODI Youssef** ainsi que tous les professeurs qui nous ont dispensés des cours de qualité durant ces deux semestres.

Mes sentiments de respect vont, également à mes parents pour leurs sacrifices, leur amour et leur confiance ainsi que leurs efforts pour que tout cela soit réalisable.



Liste des abréviations

S.A : Société Anonyme

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

PA : Principe Actif

PF : Produit Fini

ICH : International Conference of Harmonisation

PDG : Produits de Dégénération

PH.EUR : Pharmacopée Européenne

SCR : Substance Chimique de Référence

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

HR: Humidité Relative

SLS : laurylsulfate de sodium



LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: ETAPES DE PRODUCTION A PROMOPHARM S.A	4
FIGURE 2 : CHAINE HPLC « WATERS »	11
FIGURE 3: SCHEMA DE PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT D'UNE CHAINE HPLC	12
FIGURE 4: DISSOLUTEST « ERWEKA »	13
FIGURE 5: TITRATEUR KARL FISCHER	14
FIGURE 6: APPAREIL DE DESAGREGATION « ERWEKA »	15
FIGURE 7 : SUPERPOSITION DES CHROMATOGRAMMES DE LA SOLUTION TEMOIN DU PA	19
FIGURE 8 : SUPERPOSITION DES CHROMATOGRAMMES DE LA SOLUTION ESSAI DU STADE REEL DES 2 LOTS	20
FIGURE 9 : SUPERPOSITION DES CHROMATOGRAMMES DE LA SOLUTION ESSAI DU STADE INTERMEDIAIRE DES 2 LOTS	20
FIGURE 10 : SUPERPOSITION DES CHROMATOGRAMMES DE LA SOLUTION TEMOIN DU PA (NIVEAU 1)	22
FIGURE 11 : SUPERPOSITION DES CHROMATOGRAMMES DE LA SOLUTION TEMOIN DU PA (NIVEAU 2)	22
FIGURE 12 : SUPERPOSITION DES CHROMATOGRAMMES DU NIVEAU 1 DE DISSOLUTION STADE REEL LOT 15001	23
FIGURE 14 : SUPERPOSITION DES CHROMATOGRAMMES DU NIVEAU 2 DE DISSOLUTION STADE REEL LOT 15001	25
FIGURE 13 : SUPERPOSITION DES CHROMATOGRAMMES DU NIVEAU 1 DE DISSOLUTION STADE INTERMEDIAIRE LOT 15001	24
FIGURE 15 : SUPERPOSITION DES CHROMATOGRAMMES DU NIVEAU 2 DE DISSOLUTION STADE INTER LOT 15001	25
FIGURE 16 : SUPERPOSITION DES CHROMATOGRAMMES DE DISSOLUTION STADE REEL LOT 15002	26
FIGURE 17 : SUPERPOSITION DES CHROMATOGRAMMES DE DISSOLUTION STADE INTER DU LOT 15002	27
FIGURE 19 : SUPERPOSITION DES CHROMATOGRAMMES DE DISSOLUTION STADE INTER DES 2 LOT 15001- 15002	30
FIGURE 18 : SUPERPOSITION DES CHROMATOGRAMMES DE DISSOLUTION STADE REEL DES 2 LOT 15001-15002	30
FIGURE 20 : BULLETIN D'ANALYSE DU LOT 15001	31
FIGURE 21 : BULLETIN D'ANALYSE DU LOT 15002	32



LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : DIFFERENTS STADES DE STABILITE	10
TABLEAU 2: LES TEMPS LIMITES ET MILIEUX DE DESAGREGATION DES DIFFERENTES FORMES SOLIDES	15
TABLEAU 3: RESULTATS RELATIFS A L'ASPECT	16
TABLEAU 4: RESULTATS RELATIFS A LA TENEUR EN EAU	16
TABLEAU 5: RESULTATS RELATIFS A LA MASSE MOYENNE	17
TABLEAU 6: RESULTATS RELATIFS AU TEMPS DE DESAGREGATION	17
TABLEAU 7: RESULTATS RELATIFS AU TEMPS DE RETENTION	18
TABLEAU 8 : TEMPS DE RETENTION ET SURFACES DES PICS DU TEMOIN	18
TABLEAU 9 : RESULTAT DU DOSAGE DU PA DANS LES 2 STADES DES 2 LOTS.....	19
TABLEAU 10 : RESULTATS RELATIFS A LA DISSOLUTION DU LOT 15001 STADE 9MOIS REEL (NIVEAU 1).....	23
TABLEAU 11 : RESULTATS RELATIFS A LA DISSOLUTION DU LOT 15001 STADE 9MOIS INTER (NIVEAU 1).....	24
TABLEAU 12 : RESULTATS RELATIFS A LA DISSOLUTION DU LOT 15001 STADE REEL NIVEAU 2.....	25
TABLEAU 13 : RESULTATS RELATIFS A LA DISSOLUTION DU LOT 15001 STADE 9MOIS INTER (NIVEAU 2).....	25
TABLEAU 14 : RESULTATS RELATIFS A LA DISSOLUTION SUR 12 GELULES DU LOT 15001 STADE REEL ET INTER.....	26
TABLEAU 15 : RESULTATS RELATIFS A LA DISSOLUTION DU LOT 15002 STADE 9MOIS REEL.....	26
TABLEAU 16 : RESULTATS RELATIFS A LA DISSOLUTION DU LOT 15002 STADE 9MOIS INTER.....	27
TABLEAU 17 : NORMES RELATIVES AU POURCENTAGE DES IMPURETES	29
TABLEAU 18 : RESULTATS RELATIFS AU DOSAGE DE L'IMPURETE A LOT 15001.....	29
TABLEAU 19 : RESULTATS RELATIFS AU DOSAGE DE L'IMPURETE A LOT 15002.....	29
TABLEAU 20 : RESULTATS RELATIF AU DOSAGE DE L'IMPURETE B LOT 15001.....	29
TABLEAU 21 : RESULTATS RELATIFS AU DOSAGE DE L'IMPURETE B LOT 15002.....	29
TABLEAU 22 : RESULTATS RELATIFS AU TOTAL DES IMPURETES DANS LES 2 STADES DES 2 LOTS.....	30



Table des matières

Introduction générale	1
Chapitre I : Présentation de la société PROMPHARM S.A et de ses activités	2
I. Présentation de la société PROMOPHARM S.A :	3
II. Description des activités du laboratoire de développement analytique :	3
III. Principales étapes de production à PROMOPHARM S.A :	4
IV. Les Différents Laboratoires au sein de PROMOPHARM S.A :	5
Chapitre II : Généralités sur les médicaments et l'étude de stabilité	4
A. Médicaments :	7
I. Contrôle qualité (CQ) :	7
II. Assurance qualité (AQ) :	8
III. La pharmacopée européenne (PH. EUR) :	8
B. Stabilité	9
I. Définition	9
II. Objectifs des études de stabilité:	9
1. Objectifs des études de stabilité sur principe actif:	9
2. Objectifs des études de stabilité sur le produit fini:	9
III. Conditions pour lesquelles des études de stabilité sont exigées :	9
IV. Différents stades de stabilité:	10
V. Fréquence des analyses:	10
Chapitre III : Présentation du médicament contrôlé et des équipements utilisés	12
A. Spécialité X 200mg :	11
B. Méthodes et équipements:	11
1. Chromatographie liquide a haute performance :	11
a. Principe de la chromatographie liquide a haute performance :	12
b. Constituants de la chaine HPLC	12
2. Dissolutest:	13
a. But de la dissolution	13
b. Composants du Dissolutest :	13
3. Titrateur Karl Fischer :	14
4. Appareil de désagrégation :	14
a. But de la désagrégation :	14



b. Composants de l'appareil :	14
Chapitre IV : Contrôle physico-chimique du médicament	15
A. Aspect :	16
B. La teneur en eau :	16
C. Masse moyenne :	16
D. Temps de désagrégation :	17
1. Conditions opératoires :	17
2. Résultats :	17
E. Dosage du principe actif :	17
1. Conditions opératoires :	17
2. Résultats :	18
F. Test de dissolution.....	20
1. Conditions opératoires :	20
2. Résultats :	23
G. Dosage des produits de dégradation :	27
1. Conditions opératoires :	27
2. Résultats :	28
CONCLUSION	33



Introduction générale

Depuis l'indépendance, la fabrication locale du médicament s'est développée au Maroc de manière efficace et conformément aux normes internationales en vigueur :

De 8 unités de fabrication en 1965 notre Pays bénéficie aujourd'hui d'une quarantaine de sites, propriétés de groupes internationaux, de sociétés mixtes avec des partenaires marocains ou d'opérateurs marocains à part entière.

Près de 65 % des besoins nationaux en médicaments sont couverts par la fabrication locale, alors qu'elle n'était que de 15 % en 1965.

L'industrie Pharmaceutique assure aujourd'hui près de 40. 000 emplois directs et indirects. Le nombre de pharmacies d'officine est passé de 500 environ en 1976 à près de 11 000 aujourd'hui. Ces pharmacies emploient près de 30.000 personnes. Le nombre de grossistes de distribution est passé de 4 en 1979 à plus de 50 de nos jours.

Selon l'Association marocaine de l'industrie pharmaceutique (AMIP), le secteur génère un chiffre d'affaires de 900 000 000 €/an soit 9 milliards de Dhs/an, ce qui place le Maroc en deuxième rang dans le continent, juste après l'Afrique du sud

La certification par l'OMS du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments et sa qualification par l'Association Européenne de la Qualité du Médicament nous permet d'attester sans aucune hésitation que le Médicament au Maroc répond totalement à la qualité internationale qu'il s'agisse du médicament princeps ou du générique. Dans une récente étude de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le Maroc est classé « Zone Europe », par la qualité de la fabrication des médicaments.

Mon stage avait comme objectif le développement de mes connaissances en pratiques ainsi qu'une acquisition de connaissance approfondie du secteur d'activité de l'entreprise d'accueil ayant un lien avec mes études supérieures en faisant des analyses physico-chimiques.

Ce manuscrit est constitué de 4 chapitres, dont le premier est dédié à la présentation de la société, le 2eme et le 3eme pour donner des généralités sur l'étude de stabilité et les équipements utilisés et enfin le dernier pour la partie expérimentale.



*Chapitre I : Présentation de la
société PROMPHARM S.A et
de ses activités*



Dans cette partie , je vais présenter la société PROMOPHARM S.A le lieu de mon stage ainsi que le laboratoire de développement analytique où se réalisent toutes sortes d'études et de validation de procédés et méthodes analytiques ainsi que l'étude de stabilité des produits finis (Médicaments).

I. Présentation de la société PROMOPHARM S.A :

PROMOPHARM S.A est un établissement pharmaceutique industriel spécialisé dans la production, la commercialisation, la représentation, l'importation et l'exportation des spécialités pharmaceutiques.

L'activité de PROMOPHARM S.A repose à la fois sur :

- Des partenariats forts avec des laboratoires pharmaceutiques internationaux, grâce auxquels la société fabrique et distribue des produits sous licences, bénéficiant ainsi de leur maîtrise du métier, de leur potentiel technologique et de leur recherche et développement.
- Un savoir-faire et un outil industriel permettant à la société de produire et de commercialiser directement ses génériques.

II. Description des activités du laboratoire de développement analytique :

Le laboratoire de développement analytique fait partie du département affaires réglementaires et développement.

Les principales missions du laboratoire du développement analytique sont les suivantes :

- ✓ *Validation des procédés de fabrication.*
- ✓ *Validation des méthodes analytiques.*
- ✓ *L'étude de stabilité des médicaments.*

PROMOPHARM S.A. utilise, pour l'interprétation des différentes données analytiques, dans ce laboratoire, plusieurs logiciels informatiques, qui permettent de gérer, d'interpréter et d'archiver les résultats d'analyse garantissant ainsi la traçabilité.

Les contrôles des matières premières et des articles de conditionnement se font selon les spécifications figurant dans les dossiers d'enregistrement et dans les pharmacopées en vigueur. (Pharmacopée européenne/pharmacopée des états unis)

Les contrôles des produits finis se font conformément aux spécifications figurant dans les dossiers d'AMM déposés au ministère de la santé.



III. Principales étapes de production à PROMOPHARM S.A :

La production à PROMOPHARM S.A s'organise en 5 étapes comme suit :

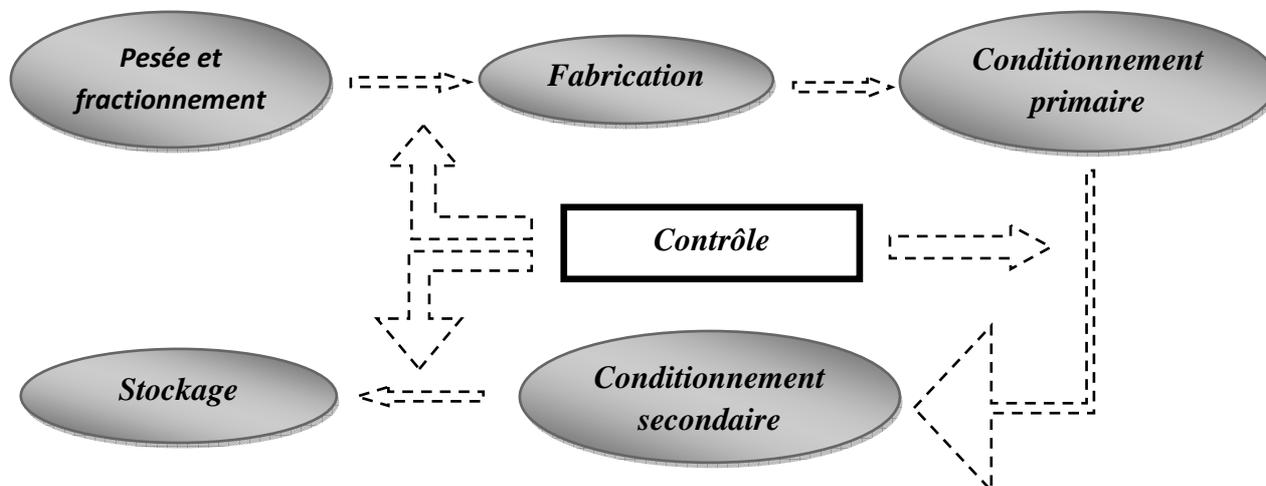


Figure 1: étapes de production à PROMOPHARM S.A

1) Pesée et fractionnement

Cette étape consiste à peser les matières premières et à fractionner les articles de Conditionnement qui vont être utilisés par la production. Ces produits sont ensuite livrés pour leur mise en œuvre.

2) Fabrication

Les matières premières subissent un traitement spécifique indiqué dans un protocole de fabrication précisant, non seulement, les différentes étapes du processus, mais également les conditions de température, de pression, de filtration d'air, de stérilisation, etc. à respecter.

3) Conditionnement primaire

Le produit obtenu lors de la fabrication est ensuite réparti dans son conditionnement primaire (en contact direct avec le produit) : Blisters ou piluliers pour les comprimés et gélules, flacons pour les sirops, tubes pour les pommades et ampoules pour les injectables et buvables.

4) Conditionnement secondaire

Le produit obtenu précédemment est emballé dans son conditionnement secondaire (sans contact avec le produit). Le produit est ainsi mis en étui, Celui-ci doit laisser apparaître clairement le nom du produit, son dosage et sa présentation, son prix, son numéro de lot et sa date de péremption. Et enfin le produit est mis en carton (conditionnement tertiaire) pour être stocké.

5) Stockage



Les lots de produits finis sont ensuite transférés en quarantaine au magasin de distribution, en attente de libération par le pharmacien responsable ou son délégué.

IV. Les Différents Laboratoires au sein de PROMOPHARM S.A :

- 1) **Laboratoire de développement :** La où se fait le contrôle de toute nouvelle matière première ou nouveau produit avant qu'il ait son AMM, le suivi des médicaments mis en stabilité et aussi la validation des procédés de fabrication ainsi que les méthodes analytiques
- 2) **Laboratoires Des β -lactamines :** Lieu où se fait le contrôle des matières premières, et produits finis considérés comme des β -lactamines (pénicillines et céphalosporines), afin d'éviter les contaminations avec les autres produits (contamination croisée)
- 3) **Laboratoire physico- chimie :** Lieu de contrôles des matières premières, articles de conditionnement, produits semi-ouvrés, produits semi finis, produits finis
- 4) **Laboratoire de microbiologie :** Lieu des contrôles bactériologiques des matières premières, produits semi-finis et contrôle de l'environnement.



*Chapitre II : Généralités sur
les médicaments et l'étude de
stabilité*



Dans ce chapitre je vais parler des médicaments, leur composition, contrôle de qualité, ainsi que l'étude de stabilité sa définition, ses objectifs, ses conditions ainsi que ses différents stade...

A. Médicaments :

1) *Définition* :

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

2) *Composition* :

Chaque médicament contient :

-**un principe actif** : Substance douée de propriétés pharmacologiques et à la base de l'effet thérapeutique.

-**des excipients** : Sans action pharmacologique destiné à faciliter la fabrication, l'administration, et la conservation du médicament (Liants, lubrifiants, délitant, colorants, édulcorants, conservateurs,.....)

3) *Qualité des médicaments* :

Le système de gestion de la qualité des médicaments est basé sur deux grands principes :

-le contrôle de la qualité.

-l'assurance de la qualité.

Ces 2 principes sont à appliquer à tous les stades depuis l'achat des intrants pharmaceutiques jusqu'à la distribution du PF.

I. Contrôle qualité (CQ) :

Action de contrôle qui permet de vérifier que les caractéristiques d'un produit sont conformes aux spécifications définies préalablement dans le dossier d'enregistrement du médicament. Pour garantir la qualité irréprochable du médicament, les équipes industrielles effectuent de nombreux contrôles qui portent sur les matières premières, les produits semi finis, les produits finis ou encore les articles de conditionnement :

1) *Le contrôle Matières Premières*:

Tout produit entrant dans la composition et la fabrication d'un médicament passe au laboratoire de contrôle qui vérifiera que les caractéristiques du produit correspondent bien aux spécifications qui ont été définies préalablement.



2) *Le contrôle des Articles de Conditionnement :*

Tous les éléments entrant dans le conditionnement subissent des tests qui permettent de vérifier que leurs caractéristiques correspondent aux spécifications qui ont été définies préalablement.

3) *Le contrôle après Conditionnement :*

Après conditionnement, des échantillons sont prélevés pour subir deux types de contrôles :

- Contrôle physico-chimique : permet de vérifier le respect des spécifications à travers différents tests HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance), UV (Ultra-violet), ou autres
- Recherche des bactéries : permet de s'assurer de la conformité microbiologique du médicament.

II. Assurance qualité (AQ) :

L'assurance qualité 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 respect des règles et des procédures concerne l'ensemble des processus de l'entreprise : production, conditionnement, logistique, achat, approvisionnement, gestion de production, systèmes d'information, formation.

-Acteurs Responsables de la Qualité :

La réalisation de l'objectif de qualité requiert une implication humaine majeure qui passe par

- la responsabilité clairement définie de la direction de l'entreprise et de son pharmacien responsable.
- la participation et l'engagement du personnel de tous les services de l'entreprise, mais aussi de ceux des fournisseurs et des distributeurs. Ceci implique une formation poussée aux BPF et aux procédures.

III. La pharmacopée européenne (PH. EUR) :

La Pharmacopée européenne (PH. EUR) définit les exigences relatives à la composition qualitative et quantitative des médicaments, les essais à effectuer sur les médicaments et sur les substances et matériaux utilisés pour leur fabrication. Elle participe à la protection de la santé publique en élaborant des monographies générales et spécifiques, ainsi que d'autres textes réglementaires. Ces derniers permettent de réglementer la fabrication des produits de santé et d'assurer leur contrôle de qualité. Ils sont applicables sur le territoire des pays membres. Ils répondent aux besoins des autorités réglementaires, des fabricants de matières premières et demédicaments, et des services chargés des contrôles de qualité des médicaments et de leurs constituants.



B. Stabilité

I. Définition

« Aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité » Définition selon ICH

II. Objectifs 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 et l'humidité, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits.

1. *Objectifs des études de stabilité sur principe actif:*

- ◆ Définir la stabilité intrinsèque de la molécule.
- ◆ Identifier ses produits de dégradation.
- ◆ Établir une cinétique d'apparition des produits de dégradation.
- ◆ Mettre en place des techniques analytiques adaptées à leur détection et à leur quantification.
- ◆ Prévenir certaines incompatibilités.
- ◆ Orienter le choix des méthodes de contrôle sur le produit fini.
- ◆ Orienter les conditions d'études de stabilité du produit fini.
- ◆ Déterminer la durée de validité et définir les conditions de stockage.

2. *Objectifs des études de stabilité sur le produit fini:*

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

III. Conditions pour lesquelles des études de stabilité sont exigées :

➤ *Cas du principe actif :*

- Nouveaux Principes actifs
- Principe actif connu, obtenu par un nouveau procédé de synthèse.
- Modifications des spécifications du conditionnement primaire.
- Commercialisation sur une nouvelle zone climatique.



➤ Cas du produit fini :

- Nouveau médicament.
- Modifications qualitatives ou quantitatives de la composition.
- Modification du conditionnement primaire.
- Changement du site de fabrication.
- Confirmation de la durée de validité et des conditions de stockage annoncées,
- Prolongation de la durée de validité du produit

IV. Différents stades de stabilité:

- Etude dans des conditions Réels (Long terme)
- Etude dans des conditions Intermédiaires.
- Etude dans des conditions accélères.

Les conditions de stockage ainsi que les durées minimales de stabilité sont indiquées dans le tableau suivant :

Etudes	Conditions de stockage	Durée
Long terme (REEL)	$T^{\circ}=25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ Et $60\pm 5\%$ RH Ou $T^{\circ}=30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ Et $65\pm 5\%$ RH	Durée de validité du médicament
Intermédiaire	$T^{\circ}=30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ Et $65\pm 5\%$ RH	Durée de validité du médicament
Accélérée	$T^{\circ}=40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ Et $75\pm 5\%$ RH	6 Mois

Tableau 1 : différents stades de stabilité

V. Fréquence des analyses:

- **Etudes à long terme :** tous les 3 mois la 1ère année, tous les 6 mois la 2ème année et tous les ans après.
- **Etudes intermédiaires :** 4 points minimum.
- **Etudes accélérées :** 3 points minimum (1,3 et 6 mois).



*Chapitre III : Présentation du
médicament contrôlé et des
équipements utilisés*



Dans ce chapitre, je vais présenter les caractéristiques du médicament analysé durant la période du stage, à savoir la Spécialité X 200 mg gélules LOT 15001 et LOT 15002 en stabilité pendant 9mois. L'instrumentation employée pour effectuer l'analyse de ce médicament sera également présentée dans ce chapitre.

Pour des raisons de confidentialité et compte tenu du fait que le médicament n'est pas encore sur le marché, certains éléments (formules chimiques noms d'excipients,...) seront volontairement omis et remplacés par des lettres (X pour le médicament, PA pour le principe actif)

A. Spécialité X 200mg :

Spécialité X est un anti-inflammatoire non stéroïdien, également appelé AINS. Chaque gélule de la Spécialité X contient 200mg du PA en tant que principe actif ainsi que les excipients suivants : Contenu des gélules : 1-diluant (excipient de remplissage), 2-solubilisant (tensioactif), 3-Liant, 4-désintégrant, 5-lubrifiant Enveloppe de la gélule: Gélatine, Oxyde de Titane, Sodium Laurylsulfate, Sorbitane Lonolaurate.

B. Méthodes et équipements:

Pour effectuer les analyses sur le médicament plusieurs instrument et appareils ont été utilisés au laboratoire :

1. *Chromatographie liquide a hauteperformance :*

Cette méthode est utilisée dans la société pour déterminer la teneur des médicaments en principe actif, et en impuretés, l'appareil utilisé est le suivant :



Figure 2 : Chaîne HPLC « Waters »

a. Principe de la chromatographie liquide à haute performance :

La chromatographie liquide à haute performance (CLHP) ou HPLC (High Performance Liquid Chromatography) permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

Le principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC est détaillé dans le schéma suivant :

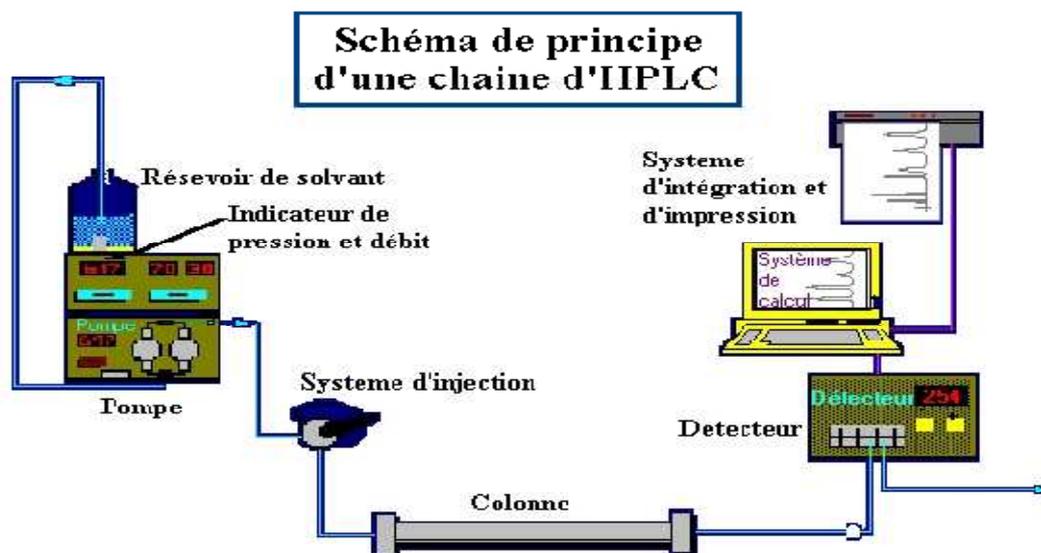


Figure 3: Schéma de principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC

b. Constituants de la chaîne HPLC

Réservoir de la phase mobile (solvant) : Le plus souvent ce réservoir est une bouteille en verre dans lequel plonge un tube avec une extrémité filtrante en téflon.

Pompe : Elle délivre en continu la phase mobile. Elle est définie par la pression qu'elle permet d'atteindre dans la colonne, son débit, et la stabilité du flux.

Injecteur : Le type d'injecteur le plus couramment utilisé comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe (10, 20, 50 μL ...). Cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans modifier la pression dans la colonne.

Colonne : En mode analytique, les colonnes en inox ont généralement un diamètre interne de 4,6mm. La longueur est de 5, 10, 15, ou 25cm. Le remplissage (en silice, silice greffée ou particules polymériques) a une granulométrie de 3, 5, ou 10 μm . Le diamètre interne d'une colonne est usuellement de 4 à 4,6 mm

Détecteur : Généralement, on compare le signal obtenu pour la phase mobile et le soluté à celui de la phase mobile seule (Blanc). Le détecteur le plus utilisé à PROMOPHARM est le détecteur UV à barrette de diodes

Intégrateur : Une intégration consiste à mesurer la surface sous un pic. La détection d'un pic chromatographique par l'intégrateur, dépend de 2 paramètres :



- * la largeur attendue des pics
- * le seuil d'intégration (sensibilité)

2. *Dissolutest:*

Pour les formes orales solides il existe 4 types d'appareils : dissolutest à panier, à palette, à cylindre réciproque et à flux continu.

Dans le laboratoire de développement l'appareil utilisé pour déterminer le taux de libération des principes actifs dans les gélules est le suivant : Dissolutest a palettes avec des sinkers(cage) pour éviter le flottement des gélules



Figure 4: Dissolutest « ERWEKA »

a. *But de la dissolution*

- Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides (telles que les comprimés, les gélules) en utilisant l'appareil ci-dessus et dans des conditions opératoires bien définies.
- Estimation de la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif.

b. *Composants du Dissolutest :*

- Récipient cylindrique muni d'un couvercle.
- Un agitateur constitué d'une tige qui se termine par le mobile tournant.
- Bain d'eau avec thermostat ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)

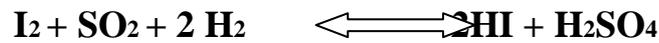
L'analyse de la solution de dissolution se fait par 2 méthodes soit par spectrophotométrie ou par HPLC.



3. *Titrateur Karl Fischer :*

Ce titrage utilise le principe de l'oxydation du dioxyde de soufre par l'iode en présence d'eau.

La réaction peut être écrite comme suit :



Cette méthode a plusieurs avantages tels que :

Une précision élevée, la concentration à analyser peut aller de quelque ppm à 100% en eau, et aussi une réponse rapide.



Figure 5: Titrateur Karl Fischer

«METTLER TOLEDO»

4. *Appareil de désagrégation :*

a. *But de la désagrégation :*

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

b. *Composants de l'appareil :*

-Paniers porte- tubes, une cuve pour le milieu de désagrégation, Système thermostatique, un Dispositif assurant un mouvement vertical alternatif de montée-descente.

*Un Ensemble mobile:

-Râtelier porte 6 tubes maintenus en position verticale par deux plaques percées.

-Une grille métallique est fixée sous la plaque inférieure.



Figure 6: Appareil de désagrégation « ERWEKA »

Les milieux utilisés lors de désagrégation de différentes formes galéniques solides ainsi que les temps limites de désagrégation sont indiqués dans le tableau suivant :

Formes galéniques	Milieu	Temps limites (minutes)
Comprimés conventionnels	Eau à $37\pm 2^{\circ}\text{C}$	<15
Comprimés recouverts d'un enrobage ordinaire	Eau à $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ sinon HCl à $37\pm 2^{\circ}\text{C}$	<60 Mais <30
gélules, capsules molles	Eau à $37\pm 2^{\circ}\text{C}$	<30
Comprimés solubles, dispersibles, orodispersibles	Eau $15 - 25^{\circ}\text{C}$	<3

Tableau 2: Les temps limites et milieux de désagrégation des différentes formes solides



Chapitre IV : Contrôle physico-chimique du médicament



Dans ce chapitre je vais traiter la partie pratique et aussi interpréter les résultats obtenus après manipulation sur 2 lots différents et sur 2 stades de stabilité à savoir le temps réel et l'intermédiaire, les essais effectués sur le médicament sont les suivants : Aspect ; la teneur en eau, temps de désagrégation, la masse moyenne, dosage du principe actif, le taux de dissolution ainsi que le dosage des impuretés.

A. Aspect :

L'observation de l'aspect se fait par l'œil nu.

La norme : Gélule de taille 1 (volume 0.5ml, longueur fermée 19.4mm, diamètre extérieur 6.91mm), remplie d'un granulé blanc.

Résultats :

Les résultats de l'aspect sont regroupés dans le tableau 3

	N° de lot : 15001	N° de lot : 15002
REEL	Satisfaisant	Satisfaisant
Intermédiaire	Satisfaisant	Satisfaisant

Tableau 3: Résultats relatifs à l'aspect

B. La teneur en eau :

Vider le contenu de 20 gélules, Introduire 100mg de poudre dans le titrateur puis lancer la titration.

La teneur en eau est déterminée par le titrateur Karl Fischer selon la pharmacopée européenne, édition 8.7

La Norme : $\leq 8\%$

Résultats :

Les résultats de la teneur en eau sont regroupés dans le tableau 4

	N° de lot : 15001	N° de lot : 15002
REEL	1.59%	1.86%
Intermédiaire	1.69%	1.68%

Tableau 4: Résultats relatifs à la teneur en eau

Les valeurs obtenues par l'appareil sont tous inférieurs à 8% alors le résultat est conforme.

C. Masse moyenne :

Vider soigneusement le contenu de 20 gélules, les introduire dans une balance analytique, puis noter la masse et la diviser sur 20 pour avoir la masse moyenne d'une seule gélule.

Norme : $270,00\text{mg} \pm 5\%$ soit 256,50mg à 283,50mg



Résultat :

Les résultats de la masse moyenne sont regroupés dans le tableau 5

	N° de lot : 15001	N° de lot : 15002
REEL	271.83mg	269.97mg
Intermédiaire	269.61mg	273.54mg

Tableau 5: Résultats relatifs à la masse moyenne

Aucune valeur n'est hors norme donc le résultat est conforme

D. Temps de désagrégation :

1. Conditions opératoires :

Milieu : Acide chlorhydrique 0,5% V/V

Température : 37°C ± 0,5°C

Norme : Les gélules doivent se désagréger en 30 minutes au maximum.

2. Résultats :

Les résultats du temps de désagrégation sont regroupés dans le tableau 5

	N° de lot : 15001	N° de lot : 15002
REEL	7min	6min
Intermédiaire	7min	6min

Tableau 6: Résultats relatifs au temps de désagrégation

Les valeurs obtenues sont inférieures à 30min, ce qui prouve que les résultats sont conformes

E. Dosage du principe actif :

1. Conditions opératoires :

- Débit : 1,3ml/minute
- Volume injecté : 20µl
- Détection : UV à 265nm
- Durée de l'injection : 15min
- Phase mobile : Eau purifiée + Acétonitrile + Acide phosphorique + Triéthylamine
(40V + 60V + 0.1V + 0.1V)

Solution témoin du principe actif :

Dissoudre 20mg du PA étalon dans 10ml de la phase mobile dans une fiole de 10ml, puis prélever 5ml de cette solution et les introduire dans une fiole de 50ml et compléter au trait de jauge avec la phase mobile.



Solution Essai :

Vider le contenu de 20 gélules de chaque stade de chaque lot et peser 270mg de poudre, (l'équivalent d'une seule gélule soit 200mg de PA) les introduire dans une fiole de 100ml puis compléter au volume avec la phase mobile. Faire une dilution de 5ml de cette solution dans une fiole de 50ml et compléter au volume avec la phase mobile.

Identification :

Norme : le pic du PA du chromatogramme essai présente le même temps de rétention que celui du témoin.

2. **Résultats :**

Les résultats du dosage du PA sont regroupés dans les tableaux 7,8 et 9

	Temps de rétention témoin	Temps de rétention essai	Résultat (C/NC)
N Lot 15001	5.517	REEL : 5.518 INT : 5.517	REEL : C INT : C
N Lot 15002	5.517	REEL : 5.518 INT : 5.519	REEL : C INT : C

Tableau 7: Résultats relatifs au temps de rétention

La teneur moyenne en PA par gélule de masse moyenne est donnée par la formule suivante :

$$\text{Teneur en PA} = \frac{Se}{St} * \frac{Pt}{Pe} * 10 * MME$$

Se : Surface du pic de l'essai

St : Surface du pic du Témoin

Pe : prise d'essai de l'échantillon

Pt : prise d'essai du témoin

MME : Masse moyenne expérimentale des gélules

10 : Facteur de calcul

Norme : 200 mg/gélule

Limites : 190.00 à 210.00mg

	t_r	St	Pt
Témoin 1	5,517	7170532	19,9
Témoin 2	5,519	7178181	
Témoin 3	5,518	7166173	
Moyenne	5,518	7171628,67	

Tableau 8 : temps de rétention et surfaces des pics du témoin

N.B : Tous les chromatogrammes de couleurs différentes sont décalés vers le haut et la droite, pour pouvoir les repérer.

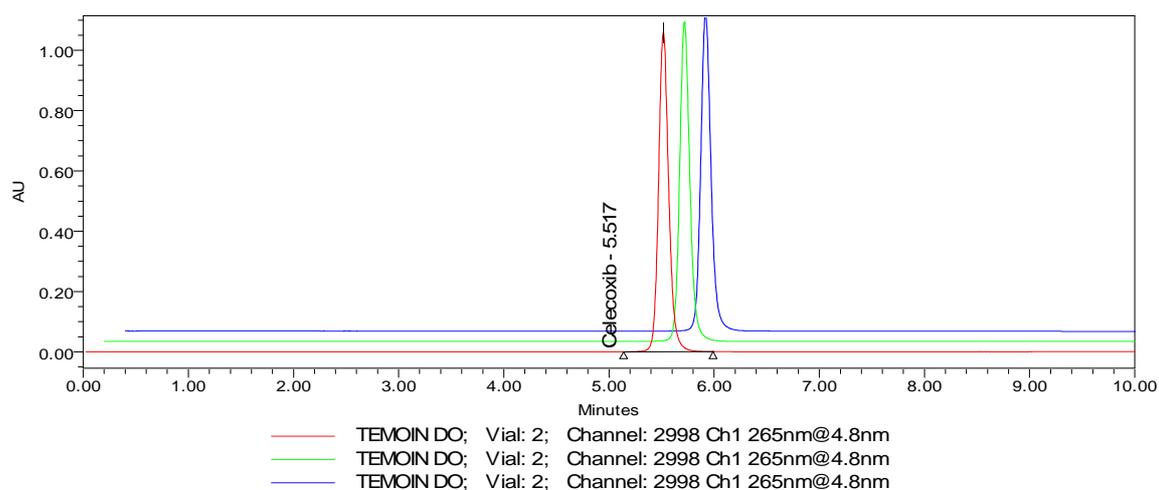


Figure 7 : superposition des chromatogrammes de la solution témoin du PA

	t_r	Se	Pe	MME	Teneur
9MR 15001	5,517	7137000	270,5	270	197,67
9MI 15001	5.517	7150782	270,3	271,47	199,28
9MR 15002	5,518	7159696	270	271,73	199,94
9MI 15002	5,517	7114197	270,2	270,43	197,57

Tableau 9 :Résultat du dosage du PA dans les 2 stades des 2 lots

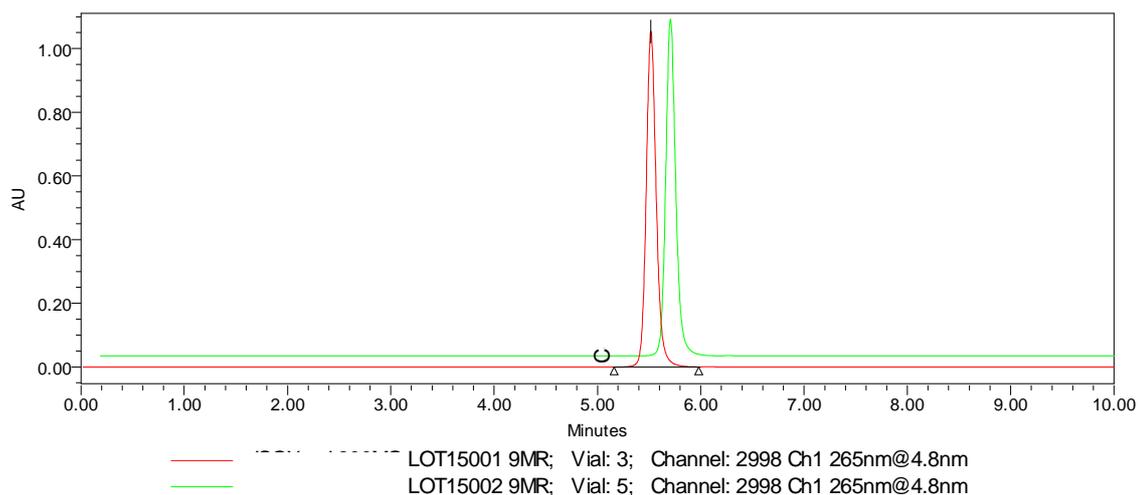


Figure 8 : superposition des chromatogrammes de la solution essai du stade Réel des 2 Lots

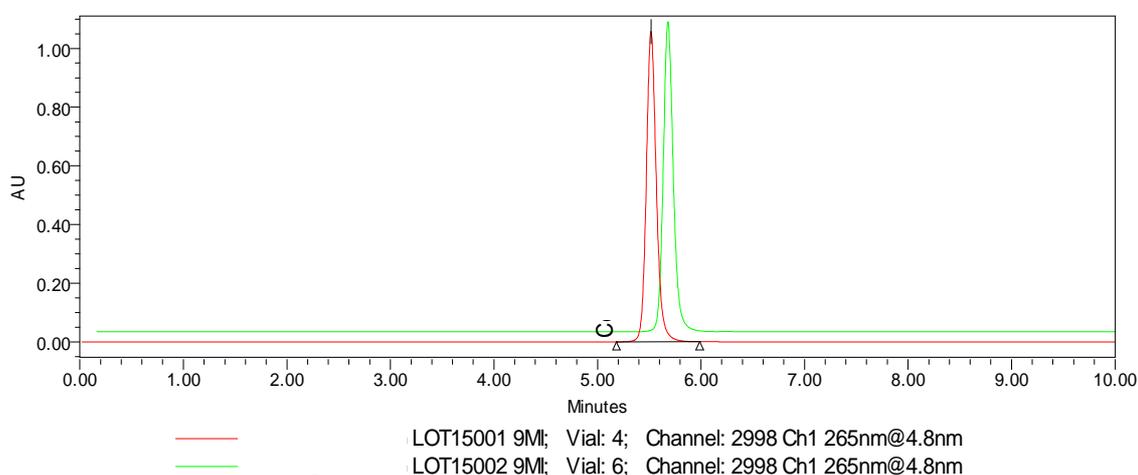


Figure 9 : superposition des chromatogrammes de la solution essai du stade Intermédiaire des 2 Lots

Toutes les valeurs obtenues sont dans l'intervalle [190.00mg-210.00mg] ce qui implique un résultat conforme aux exigences.

F. Test de dissolution

1. Conditions opératoires :

Conditions de dissolution :

- Appareil : Dissolutest a palettes
- Milieu de dissolution : Tampon phosphatetrisodique 0,04M pH 12 + SLS 1%
- Volume : 1000ML
- Température : 37°C ± 0,5°C



- Vitesse : 50 rpm
- Temps : 45min

Conditions chromatographiques :

- Débit : 1,3ml/minute
- Détection U.V : 265nm
- Volume : 20 μ l
- Durée d'analyse : 10 minutes
- Température de la colonne : 30°C
- Phase mobile : Eau purifiée 40V Acide phosphorique 0.1V
Acetonitrile 60V Triethylamine 0.1V

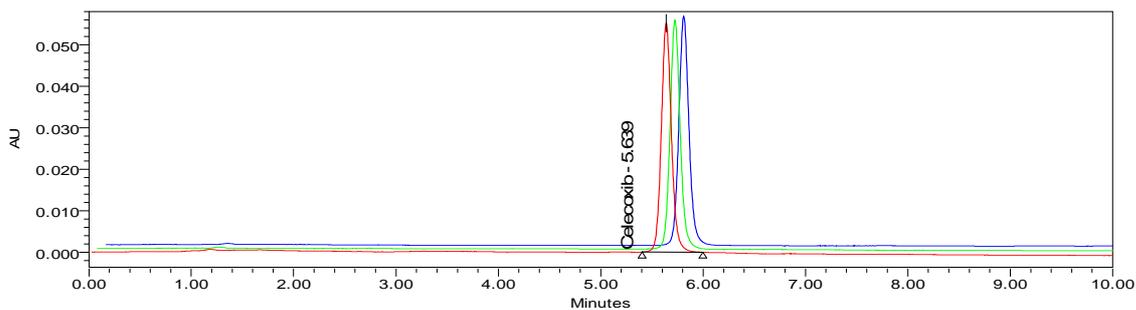
Préparation du tampon phosphate trisodique (Na_3PO_4) 0,04M :

Peser 15,2048g de Na_3PO_4 les introduire dans une fiole de 1000ml et compléter au volume avec l'eau purifiée, vérifier le pH, et l'ajuster à 12 avec HCL 1M. *Vu la nécessité d'un volume supérieur à celui mentionné, on a préparé 14l.*

Préparation du milieu de dissolution :

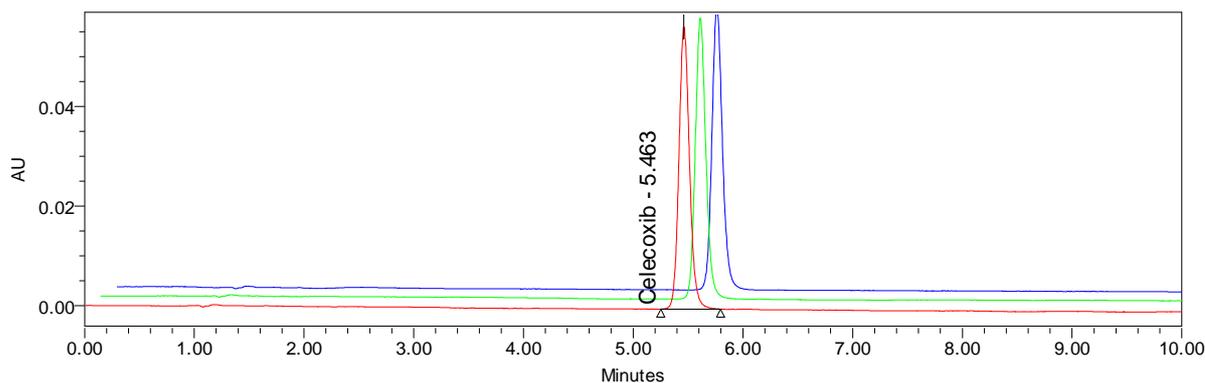
Introduire 10g de sodium laurylsulfate dans une fiole jaugée de 1000ml et compléter au volume avec le tampon phosphate trisodique 0,04 M pH 12. *Vu la nécessité d'un volume supérieur à celui mentionné, on a préparé 14l.*

Préparation de la solution témoin S1 : Introduire 20 mg de PA étalon dans une fiole jaugée de 100ml, ajouter 50ml du milieu de dissolution, passer la solution au ultrasons pendant 1min, puis agiter magnétiquement jusqu'à dissolution totale. Compléter au volume avec le milieu de dissolution.



	SampleName	Vial	Injection	Celecoxib ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)
1	TEMOIN Dissolution	2	1	380640
2	TEMOIN Dissolution	2	2	380675
3	TEMOIN Dissolution	2	3	380357
% RSD				0.05
Mean				380557.3

Figure 10 : superposition des chromatogrammes de la solution témoin du PA



	SampleName	Vial	Injection	Celecoxib ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)
1	TEMOIN Dissolution	2	1	379776
2	TEMOIN Dissolution	2	2	378072
3	TEMOIN Dissolution	2	3	378338
% RSD				0.24
Mean				378728.6

Figure 11 : superposition des chromatogrammes de la solution témoin du PA (Niveau 2)

Préparation de la solution essai : S2

Introduire 1ml de la solution S1 dans une fiole jaugée de 20ml, compléter au volume avec la phase mobile, puis filtrer

Quand la T° du milieu atteint 37°C, on place 1 gélule dans chaque cuve du dissolutest.



Après 45min de dissolution, prélever 1ml de chaque cuve l'introduire dans une fiole de 20ml, compléter au volume avec la phase mobile. Filtrer

Norme : $\geq 80\%$ en 45min

2. Résultats :

Les résultats de la dissolution sont regroupés dans les tableaux 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16

Le pourcentage (P) de PA dissous est donné par la formule suivante :

$$\%PA = \frac{Se}{St} * Pt * \frac{V}{T}$$

Se : Surface du pic de l'essai

St : Surface du pic du Témoin

V : volume de dissolution (en ml)

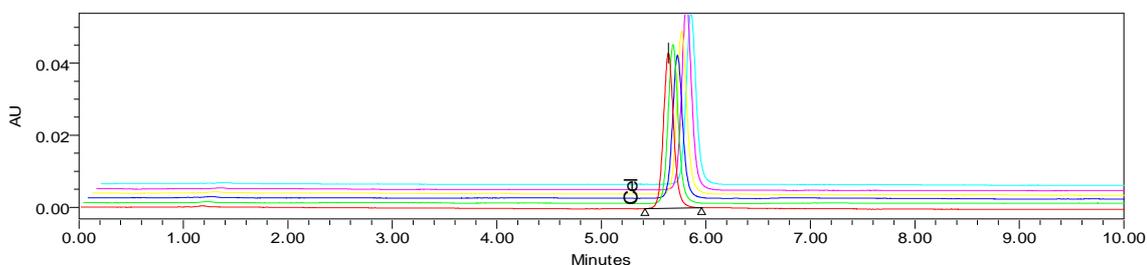
Pt : prise d'essai du témoin

T : Teneur théorique en PA par gélule

V : Volume de dissolution (en ml)

NIVEAU 1		Se	%Dissolution	Pt(mg)	V(ml)	T(mg)	St
	G1	296747	78,60	20,16	1000	200	380557,3
	G2	303907	80,50				
	G3	272496	72,18				
	G4	311210	82,43				
	G5	356941	94,54				
	G6	327003	86,61				
	Moyenne	82					
	Norme	≥ 80					

Tableau 10 : Résultats relatifs à la dissolution du Lot 15001 Stade 9mois Réel (niveau 1)



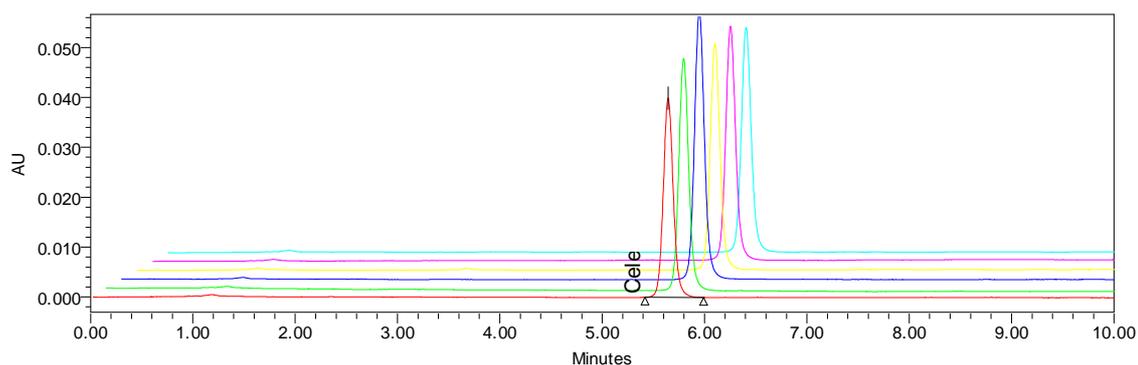
	SampleName	Vial	Injection	Surface
1	ISOX 5001 9M R G1	3	1	296747
2	ISOX 5001 9M R G2	4	1	303907
3	ISOX 5001 9M R G3	5	1	272496
4	ISOX 5001 9M R G4	6	1	311210
5	ISOX 5001 9M R G5	7	1	356941
6	ISOX 5001 9M R G6	8	1	327003

Figure 12 : superposition des chromatogrammes du niveau 1 de dissolution Stade Réel Lot 15001



NIVEAU 1		Se	%Dissolution	Pt(mg)	V(ml)	T(mg)	St
	G1	275117	72,87%	20,16	1000	200	380557,3
	G2	320466	84,88%				
	G3	371329	98,36%				
	G4	311361	82,47%				
	G5	322449	85,41%				
	G6	308376	81,68%				
Moyenne		84%					
Norme		≥ 80%					

Tableau 11 : Résultats relatifs à la dissolution du Lot 15001 Stade 9mois Inter (niveau 1)



	SampleName	Vial	Injection	Surface
1	ISOX 5001 9M I G1	9	1	275117
2	ISOX 15001 9M I G2	10	1	320466
3	ISOX 15001 9M I G3	11	1	371329
4	ISOX 5001 9M I G4	12	1	311361
5	ISOX 15001 9M I G5	13	1	322449
6	ISOX 5001 9M I G6	14	1	308376

Figure 13 : superposition des chromatogrammes du niveau 1 de dissolution Stade intermédiaire Lot 15001

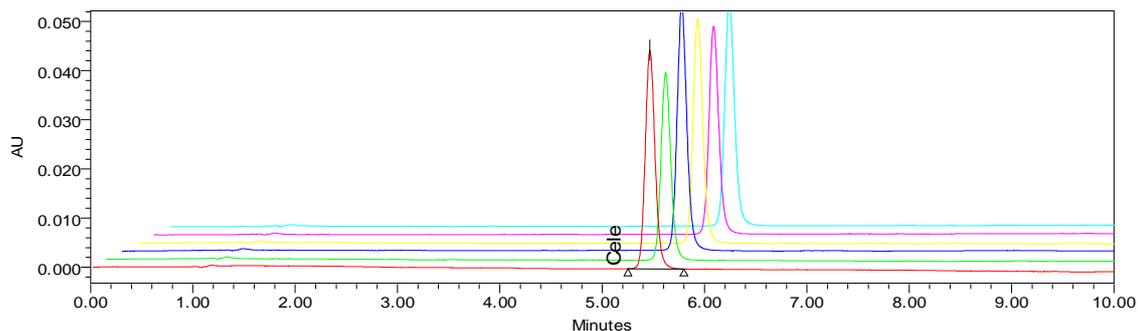
Remarque : Dans le cas où une ou plusieurs seule gélule est inférieure à la norme on passe au niveau 2, on fait l'essai sur 12 gélules ; ce sont des consignes de la pharmacopée européenne

N.B : Lors du passage au niveau 2 les normes deviennent ≥75% pour la moyenne et ≥60% pour chaque gélule.

NIVEAU 2		Se	%Dissolution	Pt (mg)	V (ml)	T (mg)	St
	G7	299621	79,55%	20,11	1000	200	378728,6
	G8	255886	67,94%				
	G9	335506	89,07%				
	G10	308009	81,77%				
	G11	285486	75,79%				
	G12	311574	82,72%				
Moyenne		79%					
Norme		≥ 80%					



Tableau 12 : Résultats relatifs à la dissolution du Lot 15001 stade réel niveau 2

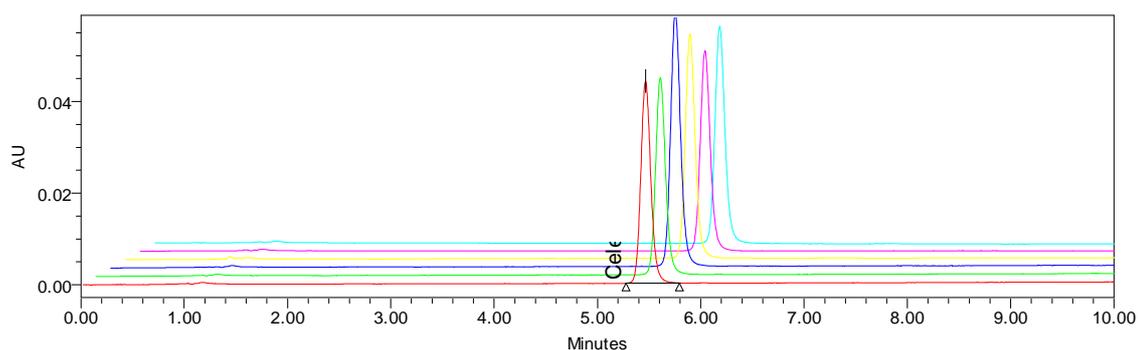


	SampleName	Vial	Injection	Surface
1	ISOX 15001 9M R G1	3	1	299621
2	ISOX 15001 9M R G2	4	1	255886
3	ISOX 15001 9M R G3	5	1	335506
4	ISOX 15001 9M R G4	6	1	308009
5	ISOX 15001 9M R G5	7	1	285486
6	ISOX 15001 9M R G6	8	1	311574

Figure 14 : superposition des chromatogrammes du niveau 2 de dissolution Stade Réel Lot 15001

NIVEAU 2	Se	%Dissolution	Pt (mg)	V (ml)	T (mg)	St	
	G7	298907	79,36%	20,11	1000	200	378728,6
	G8	291398	77,36%				
	G9	378350	100,45%				
	G10	332298	88,22%				
	G11	296498	78,72%				
	G12	322182	85,54%				
Moyenne	85%						
Norme	≥ 80%						

Tableau 13 : Résultats relatifs à la dissolution du Lot 15001 Stade 9mois Inter (niveau 2)



	SampleName	Vial	Injection	Celec (μV*ε)	Surface
1	ISOX 15001 9M I G1	9	1	298907	
2	ISOX 5001 9M I G2	10	1	291398	
3	ISOX 15001 9M I G3	11	1	378350	
4	ISOX 5001 9M I G4	12	1	332298	
5	ISOX 5001 9M I G5	13	1	296498	
6	ISOX 15001 9M I G6	14	1	322182	

Figure 15 : superposition des chromatogrammes du niveau 2 de dissolution Stade Inter Lot 15001



Réal		Inter	
Gélules	% Dissolution	Gélules	% Dissolution
G1	72,87%	G1	78,6%
G2	84,88%	G2	80,5%
G3	98,36%	G3	72,18%
G4	82,47%	G4	82,43%
G5	85,41%	G5	94,54%
G6	81,68%	G6	86,61%
G7	79,36%	G7	79,55%
G8	77,36%	G8	67,94%
G9	100,45%	G9	89,07%
G10	88,22%	G10	81,77%
G11	78,72%	G11	75,79%
G12	85,54%	G12	82,72%
Moyenne : 85%		Moyenne : 81%	
Norme individuelle : $\geq 60\%$			
Norme moyenne : $\geq 75\%$			

Tableau 14 : Résultats relatifs à la dissolution sur 12 gélules du Lot 15001 stade réel et inter

Les valeurs obtenues pour chaque gélules sont toutes supérieurs a 60%, et les valeurs moyennes sont aussi toutes supérieurs a 75%, ce qui justifie que toutes les résultats de la dissolution des 2 stades du Lot 15001 sont conformes aux exigences.

Gélules	Se	%Dissolution	Pt (mg)	V (ml)	T (mg)	St
G1	357312	94,81%	20,04	1000	200	377640,4
G2	303614	80,56%				
G3	304535	80,80%				
G4	308326	81,81%				
G5	324109	86,00%				
G6	338390	89,79%				
Moyenne		86%				
Norme		≥ 80				

Tableau 15 : Résultats relatifs à la dissolution du Lot 15002 Stade 9mois Réel

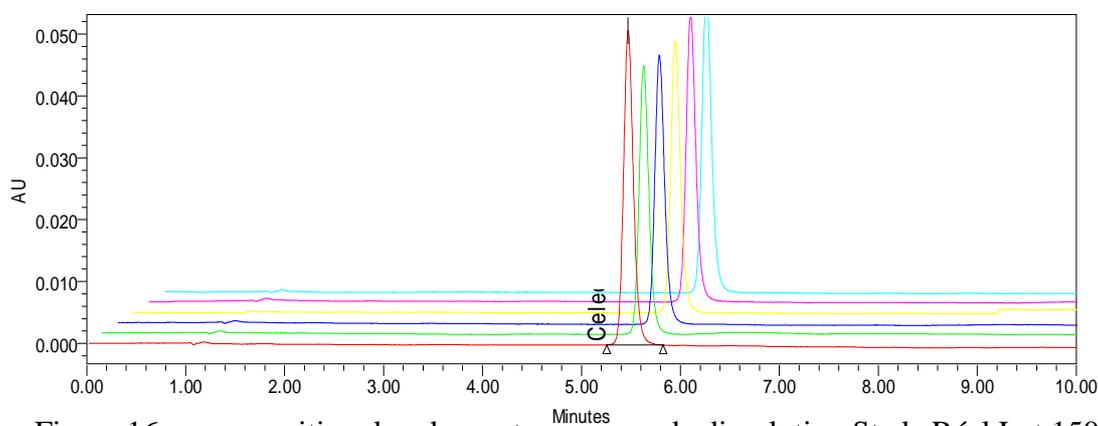


Figure 16 : superposition des chromatogrammes de dissolution Stade Réel Lot 15002



Gélules	Se	%Dissolution	Pt (mg)	V (ml)	T (mg)	St
G1	339289	90,02%	20,04	1000	200	377640,4
G2	335165	88,93%				
G3	362439	96,17%				
G4	330382	87,66%				
G5	358826	95,21%				
G6	331057	87,84%				
	Moyenne	91%				
	Norme	≥ 80%				

Tableau 16 : Résultats relatifs à la dissolution du Lot 15002 Stade 9mois Inter

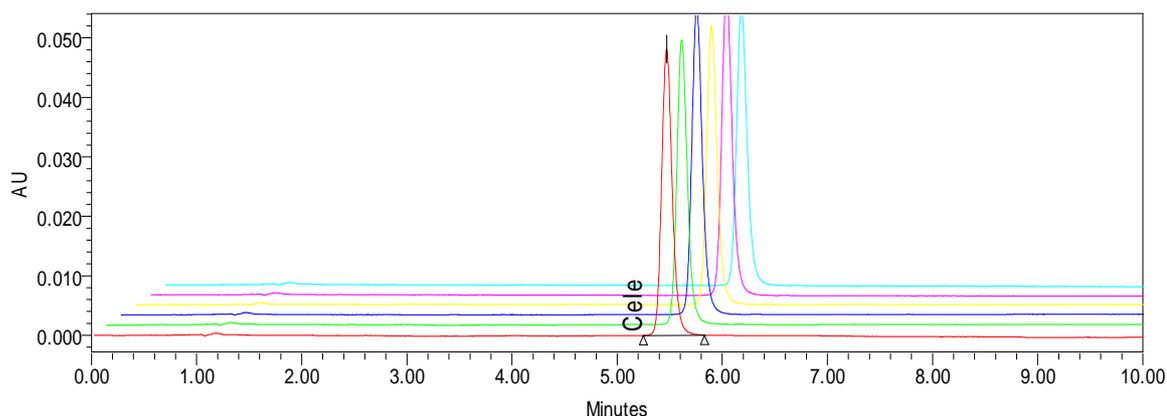


Figure 17 : superposition des chromatogrammes de dissolution Stade Inter du Lot 15002

Les valeurs obtenues lors de la dissolution des gélules des 2 stades (Réal et inter) du Lot 15002 sont supérieures à la Norme (80%), ce qui implique que les résultats sont conformes

G. Dosage des produits de dégradation :

1. Conditions opératoires :

Conditions chromatographiques :

Débit	: 1ml/min	
Volume injecté	: 10 μ l	
Détection	: UV à 255	
Température de la colonne	: 30°C	
Température de l'échantillon	: 15°C	
Phase mobile (en mode isocratique)	: Hexane	70V
	Isopropanol	30V



Préparation du solvant :

Hexane 40V + Isopropanol 40V + Acetonitrile 20V

Préparation de la solution témoin :

Introduire 10mg de PA étalon dans une fiole jaugée de 10 ml, compléter au volume avec le solvant puis agiter.

Préparation de la solution mère impureté A : SmA

Introduire 4mg d'impureté A substance de référence dans une fiole de 10ml, compléter au volume avec le solvant puis agiter.

Préparation de la solution mère impureté B : SmB

Introduire 4mg d'impureté A substance de référence dans une fiole de 20ml, compléter au volume avec le solvant puis agiter.

Préparation de la solution témoin impuretés (A+B) :

Introduire 1ml de SmA et 1ml de SmB dans une fiole de 100ml compléter avec le solvant, mélanger puis filtrer.

Préparation de la solution de suitability :

Introduire 1ml de SmA, 1ml de SmB et 1ml de la solution témoin PA dans une fiole de 100ml, compléter au volume avec le solvant, mélanger puis filtrer.

Préparation Solution essai :

Vider 20 gélules et peser exactement environ 135mg et les introduire dans une fiole de 100ml ajouter 50ml de solvant agiter 20min, compléter au volume avec le même solvant puis filtrer.

2. Résultats :

Les résultats du dosage des impuretés sont regroupés sur les tableaux 17-18-19-20-21-22

Teneur en impureté A est donnée par la formule suivante :

$$\text{Impureté A (\%par rapport à la teneur en PA)} = \frac{Sei}{Sti} * \frac{Pti}{Pe} * \frac{MME}{T} * 10$$

Teneur en impureté B est donnée par la formule suivante :

$$\text{Impureté B (\%par rapport à la teneur en PA)} = \frac{Sei}{Sti} * \frac{Pti}{Pe} * \frac{MME}{T} * 5$$



Sei : surface du pic de l'impureté dans l'essai

Pti : prise d'essai du témoin impureté en mg

Sti : surface du pic de l'impureté dans le témoin

Pe: prise d'essai de l'échantillon en mg

T : Titre des gélules en PA

10-5 : Facteur de calcul

MME : Masse moyennes expérimentale des gélules en mg

Teneur en impuretés inconnues est donnée par la formule suivante :

$$\text{Impureté inconnue} = \frac{Si}{SPA + \sum Si} * 100$$

Total des impuretés est donné par la formule suivante :

$$\text{Total des impuretés} = \text{Impureté A} + \text{Impureté B} + \sum \text{impuretés inconnues}$$

Normes :

Impureté A	Impureté B	Impureté inconnue	Total des impuretés
≤ 0,4%	≤ 0,2%	≤ 0,2%	≤ 1,0%

Tableau 17 : Normes relatives au pourcentage des impuretés

Stade	Sei	Sti	Pe	Pti	MME	T	% imp A
9mois Réel	6640	155305,2	135,4	4,16	271,83	210,1	0,02
9 Mois Inter	6565		135,17		269,61	199,73	0,02

Tableau 18 : Résultats relatifs au dosage de l'impureté A Lot 15001

Stade	Sei	Sti	Pe	Pti	MME	T	% imp A
9mois Réel	6243	155305,2	136,21	4,16	269,97	200,06	0,02
9 Mois Inter	6259		136,47		273,54	202,30	0,02

Tableau 19 : Résultats relatifs au dosage de l'impureté A Lot 15002

Stade	Sei	Sti	Pe	Pti	MME	T	% imp B
9mois Réel	17948	52346,5	135,40	4,18	271,83	210,1	0,07
9 Mois Inter	18285		135,17		269,61	199,73	0,07

Tableau 20 : Résultats relatif au dosage de l'impureté B Lot 15001

Stade	Sei	Sti	Pe	Pti	MME	T	% imp B
9mois Réel	17948	52346,5	136,21	4,18	269,97	200,06	0,07
9 Mois Inter	18285		136,47		273,54	202,30	0,07

Tableau 21 : Résultats relatifs au dosage de l'impureté B Lot 15002

Vu que nous n'avons pas trouvé d'impuretés inconnues, le total des impuretés est égale a la somme de l'impureté A et l'impureté B



Stade/N lot	Imp. A	Imp. B	Total des impuretés
9 Mois réel 15001	0.02	0.07	0.09
9 Mois inter 15001	0.02	0.07	0.09
9 Mois réel 15002	0.02	0.07	0.09
9 Mois inter 15002	0.02	0.07	0.09

Tableau 22 : Résultats relatifs au total des impuretés dans les 2 stades des 2 lots

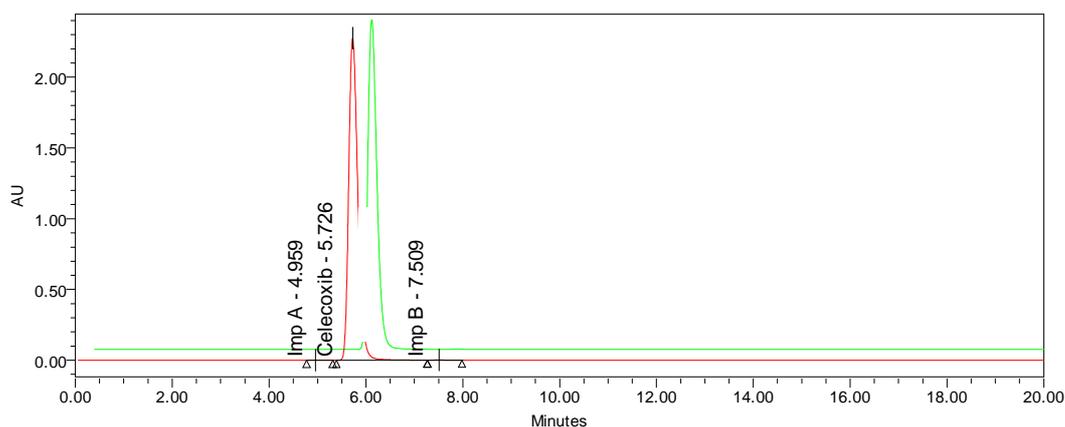
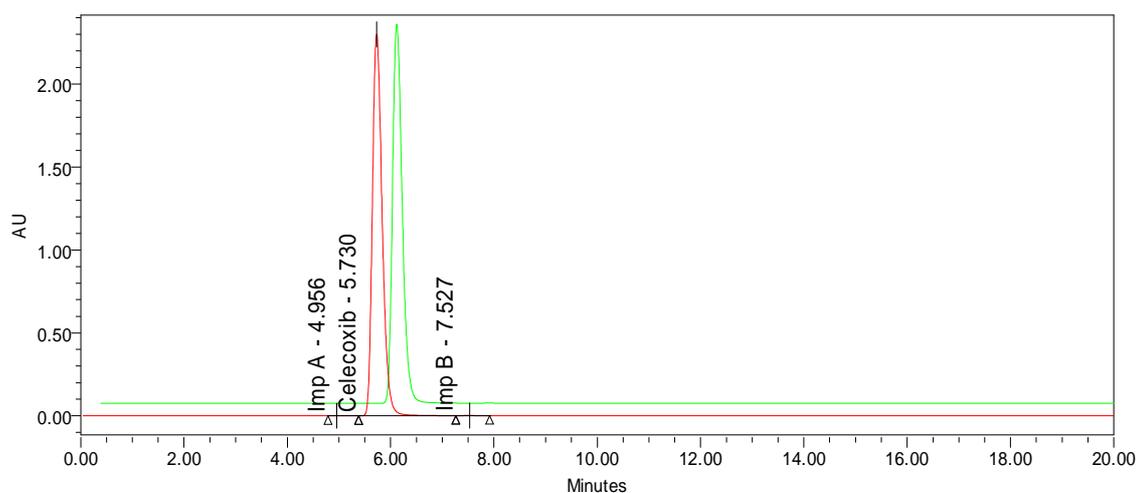


Figure 18 : superposition des chromatogrammes de dissolution Stade Réel des 2 Lot 15001-15002

Figure 19 : superposition des chromatogrammes de dissolution Stade Inter des 2 Lot 15001-15002

Les valeurs obtenues pour les 2 impuretés (Imp. A- Imp. B) sont dans les normes exigées par la Pharmacopée européenne, Donc les résultats correspondant au dosage des impuretés sont conformes.





BULLETIN D'ANALYSE				
Détermination	Norme	Résultats		
		Temps Réel	Temps intermédiaire	Temps accéléré
Aspect	Satisfaisant	Satisfaisant	Satisfaisant	
Teneur en eau	$\leq 8\%$	1,59%	1,69%	
Temps de désagrégation	30 minutes	7 min	7min	
Masse Moyenne	270mg \pm 5% Soit 256,50 à 283,50	271,83mg	269,61mg	
Dosage du PA	200mg/gll \pm 5% Soit 190 à 210 mg	197,67mg/gll	199,28mg/gll	
Test de dissolution	$\geq 80\%$ en 45min	85%	81%	
Dosage des produits de dégradation				
Impureté A	$\leq 0,4\%$	0,02%	0,02%	
Impureté B	$\leq 0,2\%$	0,07%	0,07%	
Impuretés inconnues	$\leq 0,2\%$	Non détectées	Non détectées	
Total des impuretés	$\leq 1\%$	0,09%	0,09%	

Figure 20 : Bulletin d'analyse du Lot 15001



BULLETIN D'ANALYSE				
Détermination	Norme	Résultats		
		Temps Réel	Temps intermédiaire	Temps accéléré
Aspect	Satisfaisant	Satisfaisant	Satisfaisant	
Teneur en eau	≤ 8%	1,86%	1,68%	
Temps de désagrégation	30 minutes	6min	6min	
Masse Moyenne	270mg± 5% Soit 256,50 à 283,50	269,97mg	273,57mg	
Dosage du PA	200mg/gll ± 5% Soit 190 à 210 mg	199,94mg/gll	197,57mg/gll	
Test de dissolution	≥ 80% en 45min	86%	91%	
Dosage des produits de dégradation				
Impureté A	≤0,4%	0,02%	0,02%	
Impureté B	≤0,2%	0,07%	0,07%	
Impuretés inconnues	≤0,2%	Non détectées	Non détectées	
Total des impuretés	≤1%	0,09%	0,09%	

Figure 21 : Bulletin d'analyse du Lot 15002



CONCLUSION

Ce stage a parfaitement répondu à mes attentes car je souhaitais découvrir le domaine de l'industrie pharmaceutique. Il m'a permis de découvrir un univers que je ne connaissais finalement que très peu mais pour lequel je porte un immense intérêt.

Le cours « méthodes instrumentales 1 et 2 » qui nous ont été enseignés cette année ont eu une importance capitale au bon déroulement du stage. En effet, sans ces notions de base, j'aurais sûrement été déboussolé et je n'aurais pas pu découvrir les nombreuses choses qui m'ont été enseignées. J'ai revu plusieurs notions abordées en cours mais de manière plus approfondie comme la séparation par HPLC.

Tous les contrôles effectués sur la Spécialité X 200mg ont montré une conformité aux normes imposées par la pharmacopée européenne, et par le dossier technique du médicament.

L'étude qualitative a l'aide de la chromatographie liquide a haute performance de la spécialité X 200mg a permis l'identification du principe actif, par comparaison du temps de rétention de la solution essai avec celui de la solution témoin.

L'étude quantitative par la même méthode a permis de déterminer la teneur moyenne en principe actif ainsi que les teneurs en impuretés dans le médicament.

La dissolution nous a permis de déterminer le taux de libération du principe actif dans milieu semblable au suc gastrique.

La titration par Karl Fischer nous a servi pour définir la teneur en eau de la poudre contenue dans les gélules.

L'appareil de désagrégation nous a permis de déterminer le temps exact qu'une gélule nécessite pour se désagréger.

Vu que le médicament contrôlé est conforme aux normes et il a dépassé le stade 6mois en temps accéléré, il aura son Autorisation de Mise sur le Marché, et on le verra très prochainement dans les pharmacies du royaume.