



Master Sciences et Techniques : CMBA

Chimie des Molécules Bio Actives



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

Titre

**Contrôle de l'uniformité de masse et de teneur en principe actif Etude de la
sécabilité dans quelques spécialités pharmaceutiques**

Présenté par:

EL BAKRI YOUNESS

Encadré par:

- **Pr.A. KANDRI RODI** Professeur à la faculté des Sciences et Technique –Fès
-**Pr.RAMLI YOUSSEF** Docteur Pharmacochimiste au LNCM

Soutenu Le 17 Juillet 2013 devant le jury composé de:

- **Mm.A.KANDRI RODI** Professeur à la faculté des Sciences et Technique –Fès
- **Mr. RAMLI Youssef** Docteur Pharmacochimiste au LNCM
- **Mm. H.MISBAHI** Professeur à INPMA - Taounate
- **Mr.A.BOUAYAD** Professeur à la faculté des Sciences et Technique –Fès

Stage effectué au Laboratoire Nationale de contrôle des médicaments à Rabat.

Année universitaire 2012-2013

Faculté des Sciences et Techniques - Fès

☒ B.P. 2202 – Route d'Imouzer – FES

☎ 212 (0) 5 35 60 29 53 Fax : 212 (0) 5 35 60 82 14

Remerciement

C'est avec un grand plaisir que je réserve ces lignes en signe de gratitude et de reconnaissance à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Je tiens à remercier dans un premier temps, l'ensemble du corps enseignant du département de chimie, pour avoir porté un vif intérêt à ma formation, et pour avoir accordé la plus claire de leur temps, leur attention et leur énergie, dans un cadre très agréable de complicité et de respect.

*Je tiens à remercier mes encadrants **Mr. Youssef RAMLI** et **Mme Adiba RODI KANDRI** pour l'aide et les conseils concernant les missions évoquées dans ce rapport qu'ils m'ont apportés lors des différents suivis, et pour leur orientations, leur disponibilités tout au long de la période de stage et durant la rédaction du rapport.*

*Je tiens à remercier vivement **Pr. OUZZANI CHAHDI Fouad** le responsable de Master Chimie des Molécules Bio Actives.*

*Mes sincères remerciements s'adressent également au **Dr. Mohamed AZOUGAGH** le chef de service physico-chimie.*

Je tiens à remercier et à témoigner toute ma reconnaissance à l'ensemble de l'équipe du service physicochimie, pour l'expérience enrichissante et pleine d'intérêt qu'ils m'ont fait vivre durant cette période de stage au sein du LNCM.

A ma mère et à toute ma famille au Maroc et à l'étranger qui ont tout fait pour que je puisse terminer ce travail.

Enfin, merci à tous.

Dédicace

A Ceux que j'aime le plus au monde,

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur,

La profonde affection et admiration que j'éprouve pour vous. En reconnaissance des sacrifices que vous avez toujours consentis pour moi, de vos encouragements, votre soutien et votre aide morale et matérielle permanente. Que ce modeste travail soit pour vous un témoignage de mon infini respect et mon profond amour.

A la mémoire de mon père,

J'aurais tant aimé que tu sois à mes côtés ce jour,

Ce travail est pour moi le fruit de tes prières,

J'espère qu'il te rendra fière de moi,

Que ton âme repose en paix.

A ma chère mère,

A mes frères et mes sœurs

En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservée,

Que vous trouvez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que dieu vous protège et vous offre un avenir plein de succès, bonheur, et de

Santé.

A mes amis

En témoignage de notre éternelle amitié et en souvenir des années merveilleuses passés ensemble avec toute mon affection, mon estime et mon dévouement. Je vous souhaite beaucoup de succès dans votre vie familiale et professionnelle.

A tous ceux qui me sont chers.

Liste des abréviations

LNCM	: Laboratoire National de contrôle des médicaments
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ISO	: Internationale Standard Organisation
PA	: Principe Actif
MP	: Matière Première
PF	: Produit Fini
STD	: Standard
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
USP	: United State Pharmacopée
SCR	: Substance Chimique de Référence
CCP	: Les certificats complémentaires de protection
HPLC	: Chromatographie Liquide à Haute Performance
UV	: Ultra Violet

Liste des figures

Figure 1 : schémas de processus analytique	18
Figure 2 : Schéma illustrant l'appareillage de « HPLC»	19
Figure 3 : force éluante.....	20
Figure 4 : détecteur UV visible.....	22
Figure 5 : détecteur fluorescence.....	22
Figure 6 : détecteur réfractomètre	22
Figure 7: détecteur électrochimie	23
Figure 8 : structure chimique du paracétamol	28
Figure 9 : synthèse chimique du paracétamol.....	29
Figure 10 : Courbes de variation des masses des demi-comprimés vérifiées par le test de l'uniformité de la masse.	31
Figure 11: Chromatogramme du blanc	33
Figure 12 : Chromatogramme type du STD	33
Figure 13 : Chromatogramme type des essais	33
Figure 14 : la structure chimique de Ramipril	34
Figure 15 : la synthèse de Ramipril	35
Figure 16: structure chimique de l'hydrochlorothiazide	36
Figure 17: structure chimique de Carvédilol	37
Figure 18 : Structure chimique d'amlodipine.....	38
Figure 19 : structure chimique de l'Isoniazide	41
Figure 20: la synthèse chimique de l'Isoniazide.....	41
Figure 21: structure chimique de Rifampicine	43
Figure 22 : diagramme de l'uniformité de masse des spécialités à un seul principe actif	45
Figure 23 : uniformité de teneur de spécialité à deux principes actifs.....	48

Liste des tableaux

Tableau 1 : caractéristiques de différents détecteurs	23
Tableaux 2: Avantages et inconvénients liés à la fragmentation d'un comprimé	27
Tableaux 3 : uniformité de masse des demi-comprimés du paracétamol.	31
Tableaux 4 : uniformité de teneur des demi-comprimés du paracétamol	32
Tableaux 5 : Mode gradient utilisé dans le dosage de l'isoniazide.	42
Tableaux 6 : uniformité de masse de spécialités à deux principes actifs	44
Tableaux 7: Spécialités à un seul principe actif.....	45
Tableaux 8 : uniformité de masse de spécialités à deux principes actifs.....	47
Tableaux 9 : uniformité de teneur de spécialités à deux principes actifs.....	47

Sommaire

<i>Remerciement</i>	2
Liste des abréviations	4
Liste des figures.....	5
Liste des tableaux	6
Introduction générale.....	9
Partie 1 :.....	11
Chapitre 1 : Généralités sur les médicaments	11
I. Définition	12
I.1. Principe actif	13
I.2. Excipients.....	13
I.3. Les médicaments génériques.....	13
I.4. Différence entre le médicament original et le générique.....	14
I.5. Formulation	14
I.6. Transport dans l'organisme	14
I.7. Lieu d'action	15
I.8. Biotransformation.....	15
I.9. Excrétion	16
Chapitre 2 :.....	17
Chromatographie à haute performance	17
Introduction	18
1. Phase mobile : propriétés des solvants	19
2. Phases stationnaires	20
3. Pompe.....	21
4. Détecteur.....	21
1. Détection UV	21
2. Fluorimétrie	22
3. Réfractométrie	22
4. Electrochimie.....	23
5. Chromatogramme	23
Partie expérimentale	25

Chapitre 3 : Etude de sécabilité et analyses physicochimique de quelques spécialités pharmaceutiques.....	25
Introduction.....	26
I. Présentation des spécialités pharmaceutiques à contrôler	27
I.1. Description du Paracétamol	28
Résultats et discussion :.....	30
II.2. Présentation des spécialités pharmaceutiques à un seul principe actif	34
II.2.1. Ramipril	34
a. Historique :	34
b. Identification et propriétés chimiques	34
II.2.2. Hydrochlorothiazide	36
a. Historique	36
b. Identification et propriétés chimiques	36
II.2.3. Carvedilol.....	36
a. Historique	36
b. Identification et propriétés chimiques :	36
Figure 17: structure chimique de Carvédilol	37
II.2.4. Amlodipine	38
a. Historique	38
b. Identification et propriétés chimiques	38
II.5. Isoniazide.....	40
a. Historique :	40
b. Identification et propriétés chimiques :	40
II.2.6. Rifampicine.....	42
a. Historique	42
b. Identification et propriétés chimiques	42
Résultats et discussion des quatre principes actifs : Isoniazide, Amlodipine, Carvedilol et Paracetamol.	43
II.3. Spécialités pharmaceutiques à deux principes actifs	46
Résultats et discussion des spécialités à deux principes actifs	46
Conclusion général	49
Bibliographie	50
Annexe :	51

Introduction générale

Un médicament est le résultat de nombreuses années de recherche en chimie; en passant par les essais chimiques sur les animaux puis l'homme; le processus qui permet de parvenir à la commercialisation d'un nouveau traitement est long et difficile. Le parcours est également semé d'embûches réglementaires pour tout savoir sur le cycle de vie d'un médicament.

Il existe sous formes de suspension buvable; suppositoires, comprimés; sachet ou des gélules. Il est prescrit par le médecin traitant.

Très tôt l'homme a utilisé les produits de la nature pour traiter différentes maladies auxquelles il était confronté.

Les premiers traités de la chimie thérapeutique moderne, décrivant la relation entre un composé chimique et une activité thérapeutique datent maintenant de plusieurs siècles. Toutefois, c'est au tournant du 19ème et du 20ème siècle avec le développement de la chimie moléculaire et de la microbiologie que la chimie thérapeutique prend son essor. L'évolution rapide de ces deux disciplines a conduit aux premiers antibiotiques. Sait-on encore que la production à grande échelle de la pénicilline a mobilisé aux Etats-Unis entre 1943 et 1945 plusieurs centaines de scientifiques, autant que pour la mise au point des premières bombes atomiques? Tout au long du 20ème siècle, l'application stricte des règles d'hygiène pasteurienne et la mise au point de nombreux médicaments font régresser les maladies et la durée de vie augmente. Beaucoup reste à faire, mais la création de nouveaux médicaments élaborés par synthèse chimique semble marquer le pas à partir des années 1980-1990. Les apports récents de la génomique et la protéomique donnent l'espoir d'accéder à de nouvelles méthodes de découvertes de médicaments. L'innovation thérapeutique demande la mise en place des synergies fortes entre chercheurs de quatre à cinq disciplines différentes; comment favoriser ces synergies; Les jeux de l'innovation thérapeutique concernent non seulement le domaine de la santé, mais aussi celui de l'économie.

Le stage est un champ d'application des acquis théoriques qui permet d'acquérir des connaissances, des expériences pratiques et des compétences professionnelles mais aussi d'approfondir les connaissances dans les sciences et techniques. Ainsi, c'est une occasion de confronter et de se familiariser avec le domaine professionnel. Pour cela j'ai eu l'occasion d'effectuer un stage au sein de Laboratoire National de Contrôle des Médicaments à Rabat.

Le LNCM, étant le seul organisme qui s'occupe de la qualité du médicament au Maroc, est chargé d'effectuer des contrôles de qualité des produits pharmaceutiques fabriqués localement ou importés, pour qu'il assure et met à la disposition du malade un médicament sûr, de bonne qualité et présentant une innocuité et une efficacité acceptable conforme aux normes internationales.

Le présent rapport vise à donner une perception complète des points importants qu'une étude sur les médicaments peut contenir en vue de sensibiliser les consommateurs et de contribuer à améliorer l'utilisation rationnelle des médicaments.

Le plan de notre travail comporte deux parties :

La partie théorique qui est constituée de deux chapitres qui concernent des généralités sur les médicaments et la présentation de la chromatographie à haute performance.

La partie expérimentale étudié le contrôle de l'uniformité de masse et de la teneur en principe actif, et l'étude de la sécabilité dans quelques spécialités pharmaceutiques.

Partie 1 :

Chapitre 1 : Généralités sur les médicaments

I. Définition

Un médicament est une substance ou une composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.

- **Définition légale**

On entend par médicament :

- toute substance ou composé présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'hôpital ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic ou restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

- toute substance ou composition pouvant être utilisée... en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques...»

- **Définition technologique**

La définition technologique intègre 2 principales notions:

- les composants = matières premières

- l'aspect physique

Le médicament est présenté sous la forme galénique

Les formes galéniques sont généralement regroupées sous trois principales présentations physiques : solide, liquide et semi-solide.

Les solides :

ex. Comprimés, Gélules



Les liquides :

ex. Sirop



Les semi-solides :

ex. Pommade



I.1. Principe actif

Un médicament contient au moins une substance active (ou principe actif). Dans un médicament la substance active est celle qui possède un effet thérapeutique.

Exemples: L'aspirine (acide acétylsalicylique), le paracétamol, l'ibuprofène sont des principes actifs

I.2. Excipients

Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament. Son addition est destinée à conférer au médicament certaines caractéristiques particulières (physiques, gustatives, etc...). Les excipients doivent éviter toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif.

Exemples: l'eau, l'amidon, le saccharose sont des excipients.

I.3. Les médicaments génériques.

Au regard du droit des brevets, le terme 'médicament générique' désigne la copie d'un médicament princeps (princeps signifiant « le premier » en latin) dont le brevet et le CCP sont tombés dans le domaine public. La première définition juridique en France du médicament générique fut donnée par la Commission de la Concurrence à l'occasion de la décision du 21 mai 1981 : « *on entend par médicament générique, toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par la chute du brevet dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection. Peuvent être considérés comme des génériques aussi bien des médicaments vendus sous nom de marque ou appellation de fantaisie que des médicaments sous*

dénomination commune internationale ou des principes actifs qu'ils renferment, dénomination qui doit être assortie d'une marque ou du nom du fabricant ». [1]

Il s'est secondairement avéré nécessaire de définir précisément le contenu et la qualité de ces produits. L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 a introduit la première définition technique légale du médicament générique : « *on entend par spécialité générique d'une autre spécialité une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées* ».

I.4. Différence entre le médicament original et le générique.

Les médicaments génériques sont donc équivalents à un médicament de marque (princeps). Leur nom est différents car ils sont souvent produits et vendus sous le nom chimique de la molécule active.

Les composants actifs, les indications et contre indication, les effets secondaires et les garanties de sécurité des générique sont les mêmes que ceux du princeps. La différence essentielle se situe au niveau des excipients. Cette différence peut toutefois modifier les effets, par exemple en modifiant la vitesse du passage du principe actif dans l'organisme, et il peut aussi entraîner de nouveaux effets secondaires ou certaines contre-indications, comme les allergies. [2]

La fabrication répond aux mêmes normes d'exigence que tous les autres médicaments, du point de vue des contrôles effectués par le Laboratoire National de contrôle des Médicaments, et de la délivrance d'une autorisation de la mise sur le marché. L'avantage majeur est qu'un médicament générique est vendu à un prix moindre qu'un princeps.

I.5. Formulation

La formulation permet de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée pour la voie d'administration souhaitée. Le cas échéant, elle permet de moduler la vitesse de libération de la substance active vers l'organisme.

Exemple: le paracétamol est disponible sous forme de comprimés sec, de comprimés effervescents ou de poudre en sachets.

I.6. Transport dans l'organisme

Par un liquide circulant (sang ou lymph), assuré par la perméabilité des vaisseaux.

Chaque principe actif agit sur une protéine. Le traitement est alors **non actif** mais circulant.

On sature l'organisme en médicaments, on a ainsi des PA libres, non liés (**Dose d'attaque**).

A un moment donné, la molécule libère le PA qui est alors en réserve.

Une fois atteint la dose d'attaque, on diminue le traitement pour avoir une **dose d'entretien** suffisante pour préserver le traitement thérapeutique.

Interactions médicamenteuses : 2 médicaments se fixent sur la même protéine.

Si un des médicaments est plus fort, l'autre se libère, ce qui peut avoir des conséquences (ex. si c'est un coagulant qui se libère, il y a un risque d'hémorragie)

Les organes cibles sont plus (foie) ou moins irrigués (tendon). Le traitement est alors plus ou moins rapide car les médicaments circulent dans les vaisseaux.

Des médicaments en forme libre vont se fixer et être stockés (ex. cellules adipeuses) mais cette fixation est réversible.

Chronothérapie

Importance du moment où on prend le médicament en rapport à son efficacité :

- après les repas car plus de protéines
- avant le repas car si, par exemple, le glucose se fixe sur la protéine, le médicament ne pourra plus s'y fixer elle prend également en compte les cycles circadiens.

I.7. Lieu d'action

Chaque PA libéré se fixera sur un organe de préférence par sa sensibilité .ex : l'iode se fixe sur la thyroïde, un anti-inflammatoire se fixe sur des zones d'inflammation.

Les médicaments doivent franchir des barrières (ex : méninges)

I.8. Biotransformation

Le médicament arrive à l'organe cible : le PA est transformé chimiquement en **métabolite** (actif) .Ce PA peut être transformé en un autre PA mais aussi en un PA inactivé (ex. au niveau du foie où la plupart des médicaments sont dégradés) pouvant être réactivé.

Facteurs intrinsèques

Sensibilité différente suivant :

- âge (jeune enfant : immaturité enzymatique)
- sexe
 - Poids
- carence enzymatique génétique
- suivant l'état pathologique (diarrhée entraîne un transit plus rapide)
- accoutumance (somnifères chez certaines personnes âgées n'ont plus d'effet)
- hypersensibilité à certains médicaments (**idiosyncrasie**) : intolérance congénitale
- sensibilité négative : réaction virulente de l'organisme à l'encontre d'un médicament (allergie)

- grossesse

Facteurs extrinsèques

- médicaments volatiles (aérosols, etc..) : beaucoup de pertes
- concentration en médicaments
- liés au mode d'admission
- dus aux associations médicamenteuses
- dus aux interactions médicamenteuses

I.9. Excrétion

Le médicament est éliminé par plusieurs voies :

- voie respiratoire
- urine
- selles
- lait maternel
- salive
- peau (sudation, respiration cutanée)
- larmes

Chapitre 2 :

Chromatographie à haute performance

Introduction

La chromatographie, est une technique analytique à la fois quantitative et qualitative, qui permet la séparation d'un ou de plusieurs composés d'un mélange même très complexe pour leur identification et leur quantification. C'est une méthode physico-chimique basée sur des différences d'interactions. Les molécules à séparer (**solutés**) sont mises 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 contenue dans un tube appelé **colonne** chromatographique. Ces interactions provoquent des échanges qui aboutissent à la séparation désirée.

Si la phase stationnaire a été bien choisie, les constituants du mélange, appelés généralement les solutés, sont inégalement retenus lors de la traversée de la colonne.

De ce phénomène appelé rétention il résulte que les constituants du mélange injecté se déplacent tous moins vite que la phase mobile et que leurs vitesses de déplacement sont différentes. Ils sont ainsi élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés.

Un détecteur placé à la sortie de la colonne couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme. En effet, il dirige sur un enregistreur un signal constant appelé ligne de base en présence du fluide porteur seul ; au passage de chaque soluté séparé il conduit dans le temps à l'enregistrement d'un pic.

Dans des conditions chromatographiques données, le "temps de rétention" (temps au bout du laquelle un composé est élué de la colonne et détecté), caractérise qualitativement une substance. L'amplitude de ces pics, ou encore l'aire limitée par ces pics et la prolongation de la ligne de base permet de mesurer la concentration de chaque soluté dans le mélange injecté.

L'analyse de composé dans des matrices complexes nécessite une préparation de l'échantillon, une séparation, une détection et un traitement des données.

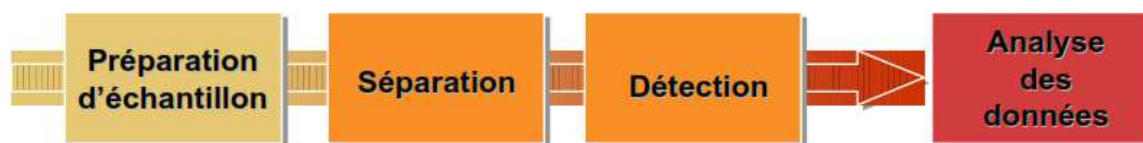


Figure 1 : schémas de processus analytique

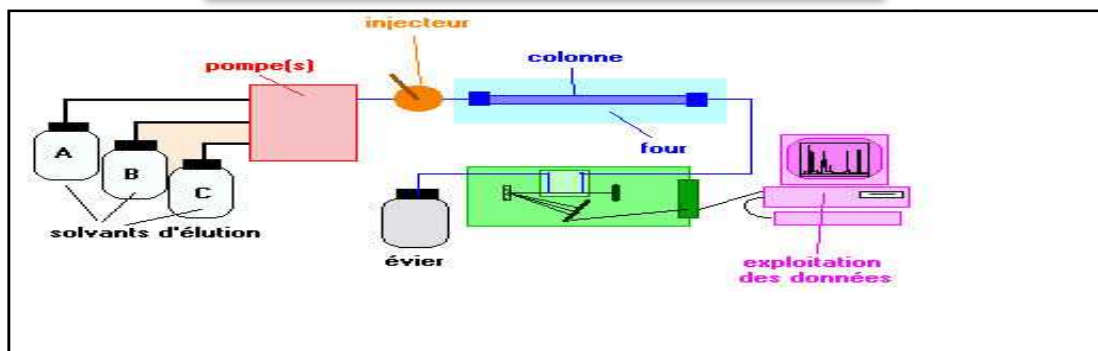


Figure 2 : Schéma illustrant l'appareillage de « HPLC »

Suivant la nature des analytes à séparer, diverses phases stationnaires solides peuvent être utilisées :

- **Chromatographie par échange d'ions**
- **Chromatographie d'exclusion**
- **Chromatographie de partage**
- **Chromatographie d'affinité**

Chromatographie par échange d'ions : la phase stationnaire est ionique, l'analyte ionique (ionisable) interagit avec les groupes de charges opposées de la phase stationnaire et une solution de force ionique donnée.

Chromatographie d'exclusion : la phase stationnaire est un tamis moléculaire, les analytes sont séparés en fonction de leur taille (masse moléculaire $> 10\ 000\ \text{g/mol}$).

Chromatographie de partage :

- La phase stationnaire est polaire (mode normale) et la phase mobile est un solvant non polaire.
- La phase stationnaire est apolaire (mode inversé) et la phase mobile est un solvant polaire.

Chromatographie d'affinité : la phase stationnaire contient un groupement pour lequel l'analyte a une affinité très prononcés. La phase mobile est une solution aqueuse.

1. Phase mobile : propriétés des solvants

L'équilibre en adsorption est un phénomène de compétition. Les molécules de la phase mobile entrent en compétition avec les molécules de solutés pour les sites polaires d'adsorption (séparation liquide – solides). Plus l'interaction entre la phase mobile et la phase stationnaire est forte, moins l'adsorption

du produit en solution sera importante et vice versa. les solvants sont donc classés selon leur force qui va dans le même sens que leur polarité.

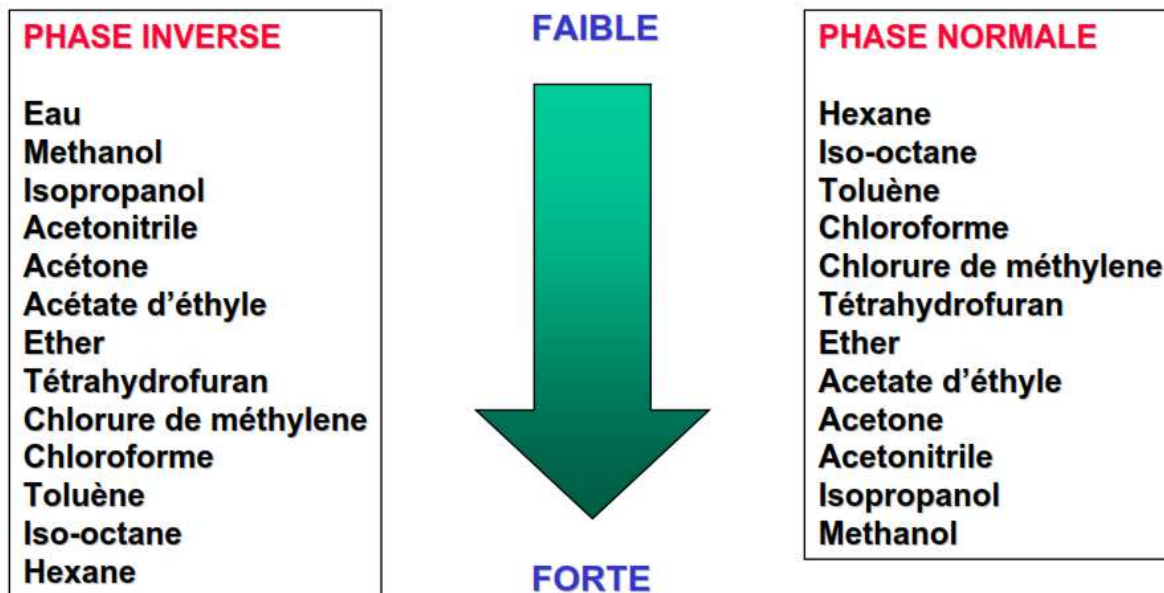


Figure 3 : force éluante

Gradient d'éluant

Il existe deux modes d'éluant :

- Isocratique où l'éluant est de composition fixe.
- Par gradient où l'éluant est de composition variable. Cet éluant peut provenir d'un mélange de 2 à 4 solvants dont les proportions peuvent changer pendant la séparation. Le changement dans les proportions des solvants peut être linéaire, concave ou convexe et même comporter des régions isocratiques.

2. Phases stationnaires

EXCLUSION STERIQUE

Gels organique (polymère) ou supports rigides poreux (pores de taille comparable à la taille des espèces à séparer).

ADSORPTION

Silice avec silanols à la surface : interactions dipôle – dipôle ou liaison hydrogènes

Ordre d'affinité pour les supports adsorbant : hydrocarbures saturés < hydrocarbures aromatiques < éthers < cétones < alcools < amides < acides carboxyliques

ECHANGE D'IONS

Résine ou silice greffées avec groupements fonctionnels chargés (cations sulfonates $-SO_3^-$ anions ammonium quaternaire $-NR_3^+$)

Le mécanisme principal est un échange d'ions par des liaisons électrostatique.

PHASE NORMALE

Silice greffées avec groupements polaires : silica, amino, nitrile, diol, cyano.

L'échange est basé sur des interactions type dipôle- dipôle, liaison hydrogène,...

3. Pompe

- Matériaux de fabrication chimiquement résistants aux phases mobiles employées.
- Capacité de travailler à haute pression
- Pas / peu de pulsation (amortisseur de pulsation)
- Débit de 0 à 3 ml/min
- Reproductibilité <<1%
- Faible volume mort (jusqu'à la colonne)
- Possibilité de faire des gradients, du recyclage de solvants
- Petit débit de l'ordre du μl de plus en plus utilisé (HPLC capillaire)

4. Détecteur

1. Détection UV

C'est la détection le plus utilisé en HPLC. Il est équipé d'une micro-cuve de circulation de quelques μl dont le trajet optique est généralement de 1 cm. Les cuvettes doivent être construites de façon à empêcher la production de faisceaux parasites et d'éviter la formation de bulles d'air.

La réponse est directement proportionnelle à la concentration du soluté élué selon la loi de Beer-Lambert : $A = \epsilon.l.c$

Mesure l'absorbance absolue d'un solvant + soluté ou la différence d'absorbance entre le solvant et le solvant + soluté (en présence d'une cellule de référence).

La sensibilité de ce détecteur est de l'ordre de 10^{-8}M . Trois modules existent sur le marché :

- Longueur d'onde fixe
- Longueur d'onde variable à l'aide de prisme ou réseau ($\lambda=190$ à 800 nm).ils sont alors appelés spectrophotomètres.
- Spectrophotomètres à barrettes de diodes pouvant travailler entre 190 et 800 nm et dans le même temps mesurer l'absorbance à λ donnée.

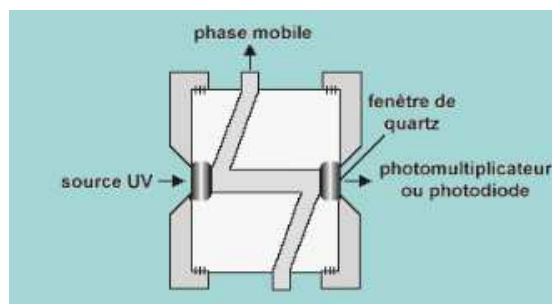


Figure 4 : détecteur UV visible

2. Fluorimétrie

- ❖ Mesure l'énergie de fluorescence d'un soluté excité par une radiation ultraviolette.
- ❖ L'émission de lumière est mesurée à l'angle droit du faisceau d'excitation.
- ❖ Ce mode de détection est plus sélectif et plus sensible que l'absorbance UV visible (env. 10^{-10} M). L'intensité de fluorescence mesurée est directement proportionnelle à la concentration de l'analyte en solution.
- ❖ Peu de composés sont fluorescents par eux-mêmes, il est donc souvent nécessaire de les dériver.

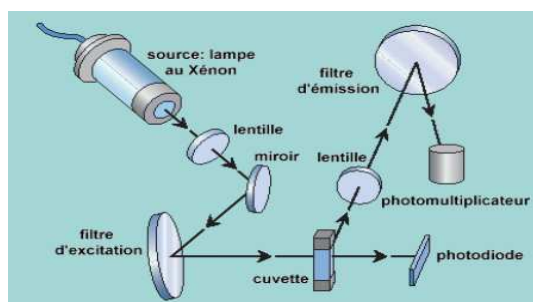


Figure 5 : détecteur fluorescence

3. Réfractométrie

- ❖ Mesure de manière continue la différence d'indice de réfraction entre la phase mobile contenant le soluté et la phase mobile pure correspondant à la référence.
- ❖ Ce détecteur permet une mesure universelle mais peu sensible (env. 10^{-5} M).
- ❖ De plus, il est peu pratique car il est très sensible aux fluctuations extérieures (température) et intérieures (densité de la phase mobile). Ainsi, il est impossible de travailler en mode gradient de solvant.

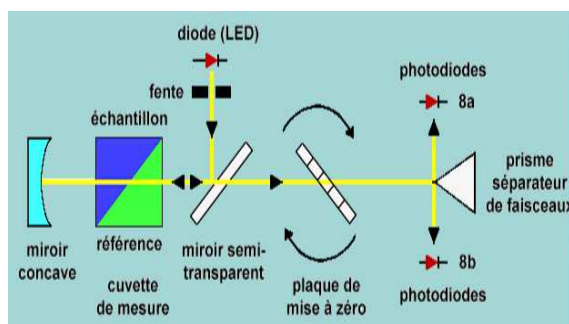


Figure 6 : détecteur réfractomètre

4. Electrochimie

- ❖ Permet la détection de substance oxydable ou réductible (ions métalliques, anions inorganiques, composés nitrés, acides aminés et alcaloïdes) par la mesure le changement de courant entre deux électrodes (électrode à goutte de mercure ou électrode à fil de platine).
- ❖ Généralement, on effectue la mesure par ampèremètre, c'est-à-dire que l'on mesure la variation de courant à un potentiel donné.
- ❖ La sensibilité de la méthode est très importante (env. 10^{-10} M).
- ❖ Il est possible de travailler en mode réducteur ($E < 0V$) ou oxydant ($E > 0V$). En mode réducteur, l'oxygène dissous dans la phase mobile perturbe la détection. Il est alors nécessaire de dégazer la solution lors de la mesure.
- ❖ Le système est composé de trois électrodes prolongées dans une micro-cellule de volume aussi faible que possible.
- ❖ L'échantillon est modifié au cours de la mesure.

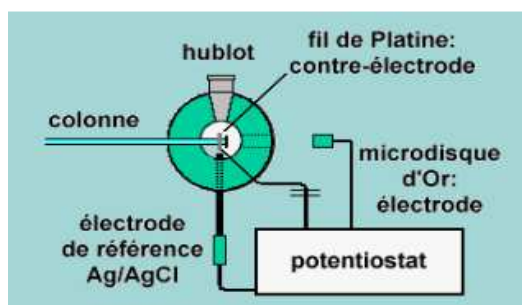


Figure 7: détecteur électrochimie

DETECTEUR	REMARQUES
UV	Le plus couramment utilisé. Quantitatif
Réfractométrie différentielle	Mesure universelle. peu sensible et peu pratique
Fluorimétrie	Sélectif et sensible. Quantitatif
Electrochimie	Détection des substances oxydables et réductible. Très sensible. Quantitatif

Tableau 1 : caractéristiques de différents détecteurs

5. Chromatogramme

Le chromatogramme est une représentation graphique ou autre de la réponse d'un détecteur, de la concentration d'un effluent ou d'une autre grandeur utilisée comme mesure de la concentration d'un effluent en fonction de temps, du volume ou de la distance. Il se représente comme une séquence de pics gaussiens au dessus d'une ligne de base.

Le temps de rétention et volume de rétention

En chromatographie d'élution, les mesures de rétention peuvent être exprimées en termes de temps de rétention t_R directement défini par la position du maximum du pic dans le chromatogramme.

Le t_R peut être déduit par le calcul de volume de rétention V_R

$$V_R = V \times t_R$$

t_R : temps de rétention

V : débit de la phase mobile

Partie expérimentale

Chapitre 3 : Etude de sécabilité et analyses physicochimique de quelques spécialités pharmaceutiques

Introduction

Selon le type de patient et de comprimé, le fait de partager les comprimés en 2 moitiés peut valoir la peine. Cela peut ne pas être très précis, mais pour des médicaments à longue durée d'action ou pour ceux qui ont une grande marge de sécurité et une courbe de dose-réponse plate, la précision peut ne pas être critique. Certains systèmes de soins médicaux ont utilisé cette pratique afin de gagner sur les coûts des médicaments. **Cela n'est pas forcément une mauvaise idée, surtout si les 2 moitiés sont prises en doses consécutives.**

Le fait de partager les comprimés en deux moitiés est une pratique courante. Dans certains cas, une dose de médicament plus faible peut être aussi efficace qu'une dose plus élevée, avec moins d'effets indésirables. Quelque fois les comprimés sont partagés pour obtenir une dose intermédiaire par rapport aux dosages commercialisés. Si les deux moitiés d'un médicament coûtent la même chose, comme c'est souvent le cas, le fait de partager le dosage plus élevé, permet de gagner de l'argent. Est-ce une pratique raisonnable ?

UNIFORMITÉ DU DOSAGE : La distribution du principe actif dans le comprimé entier, ou sa capacité de s'effriter ou de se casser inégalement, sont liées aux adjuvants.

ÉTUDES : Dans trois études qui comprenaient plus de 22 comprimés sécables et non sécables, fabriqués aux États-Unis, les comprimés partagés étaient considérés comme contenant la moitié de la dose s'ils pesaient 85-115% de la moitié du poids moyen du comprimé entier. Il était assumé que la distribution du médicament était homogène dans tous les comprimés. Les exigences d'uniformité de poids étaient remplies par 7 (32%) des 22, 3 (27%) des 11, 3 et 8 (67%) des 12 médicaments testés. Même certains comprimés sécables ne se partageaient pas régulièrement. [5]

Dans une autre étude menée par un pharmacien diplômé et deux étudiants en pharmacie partageaient des comprimés génériques non sécables de 10 mg de cyclobenzaprine. L'étude était financée par le fabricant de l'équivalent original qu'est le Flexeril qui est disponible en comprimés de 5 mg (ce qui n'est pas le cas pour le générique). Après avoir partagé les comprimés avec un coupeur à pilule, les poids des moitiés de comprimés se situaient entre 69% et 130% du poids attendu, ce qui correspond à un contenu en médicament de 3.5-6.5 mg par moitié de comprimé, en assumant qu'il y ait une distribution uniforme de l'ingrédient actif dans le comprimé. L'utilisation d'un couteau de cuisine donnait des moitiés de comprimé qui pesaient 50-150% du poids attendu, avec une estimation du contenu en médicament de 2.5-7.5 mg par moitié de comprimé.

Avantages et inconvénients liés à la fragmentation d'un comprimé

Il est généralement admis que la division d'un comprimé donne deux fragments égaux. Cependant parfois, une rainure de fragmentation n'est pas destinée à couper le comprimé, mais à le différencier d'un autre, à le stabiliser, à faciliter sa séparation du poinçon lors du procédé de fabrication ou sert simplement de «rainure décorative». [6]

Avantages	Inconvénients
Flexibilité de la posologie (p. ex. lors de dosage inexistant, de dosage progressif ascendant ou descendant, chez l'enfant)	Difficulté lors de la fragmentation (p. ex. pour les personnes âgées)
Facilitation de la prise (p. ex. lors de troubles de la déglutition, de comprimés volumineux, chez l'enfant)	Inégalité des fragments
Baisse des coûts (p. ex. lorsqu'un dosage plus fort est proportionnellement moins cher que plusieurs comprimés d'un dosage plus faible)	Perte de masse
	Incertitude des effets pharmacologiques (p. ex. «dose dumping», perte de l'effet)

Tableaux 2: Avantages et inconvénients liés à la fragmentation d'un comprimé

I. Présentation des spécialités pharmaceutiques à contrôler

Notre étude se base sur un ensemble de contrôles physico-chimiques, qui va permettre de voir et déceler la différence entre un médicament générique Marocain et un autre Congolais.

Ces contrôles physico-chimiques seront comme suit :

- L'identification des spécialités pharmaceutique ;
- Le dosage des principes actifs ;

Notre choix s'est posé sur le paracétamol vue que ce médicament est le plus courant et le plus utilisé parmi tous les autres, aussi son prix permet à tous les citoyens de s'en procurer facilement.

Avant cela je vais donner un bref aperçu sur l'uniformité de masse et de teneur :

Uniformité de masse :

Peser individuellement 20 unités, le contenu de 20 unités prélevés au hasard et déterminer la masse moyenne, la masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevés que celui est dans les normes de la pharmacopée, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Uniformité de teneur :

L'essai d'uniformité de teneur est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance active des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que la teneur individuelle se trouve dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

I.1. Description du Paracétamol

Identification

Le paracétamol, aussi appelé acétaminophène, est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée, seul ou en association à d'autres analgésiques. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et notamment à l'aspirine, il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires et n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire. [10]

Le nom selon IUPAC: N-(4-hydroxyphényl) éthanamide

Formule brute: C₈H₉NO₂

La structure chimique :

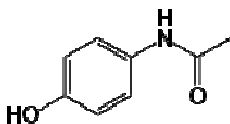


Figure 8 : structure chimique du paracétamol

Solubilité

Le paracétamol est assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et très soluble dans le chlorure de méthylène.

Propriétés pharmacologiques

Le paracétamol est un analgésique qui présente un léger goût amer. Il est utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de nombreux produits. Il inhibe la production des prostaglandines (substances qui déclenchent un signal de douleur transmis au cerveau) et donc bloc l'influx nerveux qui génère la sensation de douleur dans l'encéphale. Il est utilisé dans le traitement contre fièvre.

Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide : le maximum de concentration plasmatique est atteint entre 15 minutes (comprimé effervescent) et 30–60 minutes (comprimé et poudre) après ingestion.

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. Il est métabolisé essentiellement au niveau du foie.

Synthèse du paracétamol

Le paracétamol fut synthétisé pour la première fois en 1878 par Harmon Northrop Morse. La première étape est la réduction du para-nitrophénol en para-aminophénol en présence d'étain dans de l'acide acétique glacial. Le para-aminophénol obtenu est ensuite acylé par l'acide acétique pour obtenir du paracétamol.

Équation de la synthèse : $C_4H_6O_3 + C_6H_7NO \rightarrow C_8H_9NO_2 + CH_3COOH$

L'acylation du para-aminophénol avec l'anhydride acétique donne du paracétamol et de l'acide acétique.

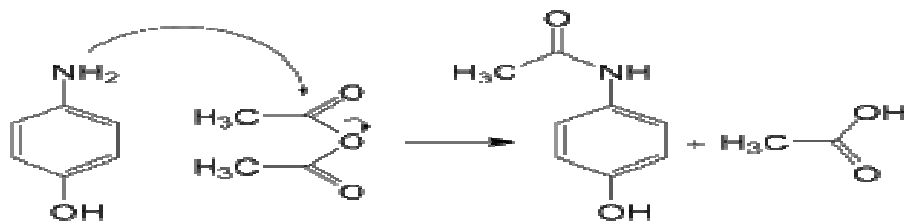


Figure 9 : synthèse chimique du paracétamol

Etude expérimentale

L'objectif principal de ce travail est de contrôler la sécabilité des comprimés PARACETAMOL 500 mg par deux tests de contrôle de qualité recommandés par la pharmacopée européenne, le premier test est l'uniformité de la masse des demi-comprimés, le deuxième test est l'uniformité de la teneur en principe actif des demi-comprimés.

Ces contrôles ont concerné des spécialités pharmaceutiques, de forme comprimés sécables, commercialisées au Maroc et d'autres spécialités commercialisées au RD Congo.

Matériels :

Echantillons : Pour cette étude nous avons analysé deux types de spécialités pharmaceutiques, un générique issu du Maroc et un autre issu du Congo.

Étalons : Paracétamol « étalon de travail » de titre : 100,5 %.

Réactifs :

Méthanol : CH_3OH

Eau distillé : H_2O

Préparation de la phase mobile :

- Mélanger 75% d'eau distillé avec 25% du méthanol, filtrer et dégazer.

- Préparation de la solution témoin :

- Dissoudre 20 mg de paracétamol de référence dans une fiole de 200 ml de la phase mobile.

- Prélever 5ml de la solution préparé et compléter à 50 ml avec le tampon.

Préparation des solutions essais principe actif :

Préparation de 10 essais des spécialités pharmaceutiques congolais et marocains dont le principe actif est le paracétamol :

- Fragmenter cinq comprimés en deux moitiés, peser les dix demi-comprimés obtenu, puis dissoudre chaque demi-comprimé dans une fiole de 200 ml avec la phase mobile, soumettre aux ultrasons pendant 10 min et compléter au trait avec la phase mobile.

- prélever 5 ml de la solution précédente et compléter à 50 ml avec la phase mobile.

-Après la préparation de nos essais, les échantillons sont menés pour les injections chromatographiques.

- Conditions Chromatographiques :

- Colonne de type Zorbax RX : C8 ; longueur = 0,25 m; diamètre intérieur = 4,6 mm ;

- Phase stationnaire : gel de silice octylsilylé (taille de particule est de 5 µm) ;

- Température : 35 °C ;

- Débit : 1,5 ml/min ;

- Longueur d'onde : 245 nm ;

- Volume d'Injection : 20 ml.

Résultats et discussion :

a. contrôle de l'uniformité de masse

Le contrôle de la sécabilité par le test de l'uniformité de la masse des demi-comprimés a révélé les résultats figurant dans le tableau suivant :

Série Demi-comprimé	Princeps	Générique	G1	G2	G3	G4	G5
		Maroc	RD Congo	RD Congo	RD Congo	RD Congo	RD Congo
1	278,20	277,77	277,00	261,98	232,91	249,80	288,80
2	316,80	320,15	357,50	267,05	319,63	274,50	283,20
3	264,20	300,77	320,00	255,62	239,24	242,20	297,00
4	299,30	304,31	327,30	290,57	307,08	274,50	269,80
5	275,20	313,22	315,50	260,52	259,05	257,40	257,90
6	327,00	289,18	312,60	283,10	288,07	273,70	300,20
7	306,30	303,23	347,00	254,32	225,49	225,20	255,20
8	289,60	303,19	295,60	254,65	302,48	296,60	318,50
9	306,10	323,64	292,90	246,42	226,58	297,20	302,60
10	294,50	288,00	332,30	295,96	288,79	228,00	267,10
11	275,90	309,00	335,57	241,50	266,22	266,50	267,30
12	318,80	294,80	290,89	280,00	268,00	251,70	294,50
13	294,40	304,10	310,15	291,70	266,43	314,30	283,80
14	313,60	309,60	328,81	237,10	273,90	208,70	291,90
15	295,40	307,20	331,85	296,50	261,92	274,20	281,60
16	301,40	304,20	305,42	233,40	286,44	231,40	283,40
17	302,20	299,00	329,64	237,20	261,14	234,20	336,00
18	300,70	316,30	309,79	296,60	268,92	293,70	235,30
19	302,00	314,40	322,81	303,60	246,65	297,80	265,40
20	301,00	298,50	305,21	241,00	304,05	221,10	320,40

Moyenne	298,13	304,03	317,39	266,44	269,65	260,64	285,00
Nb d'unité on acceptée selon la norme de la pharmacopée	8	4	7	13	11	15	12

Tableaux 3 : uniformité de masse des demi-comprimés du paracétamol.

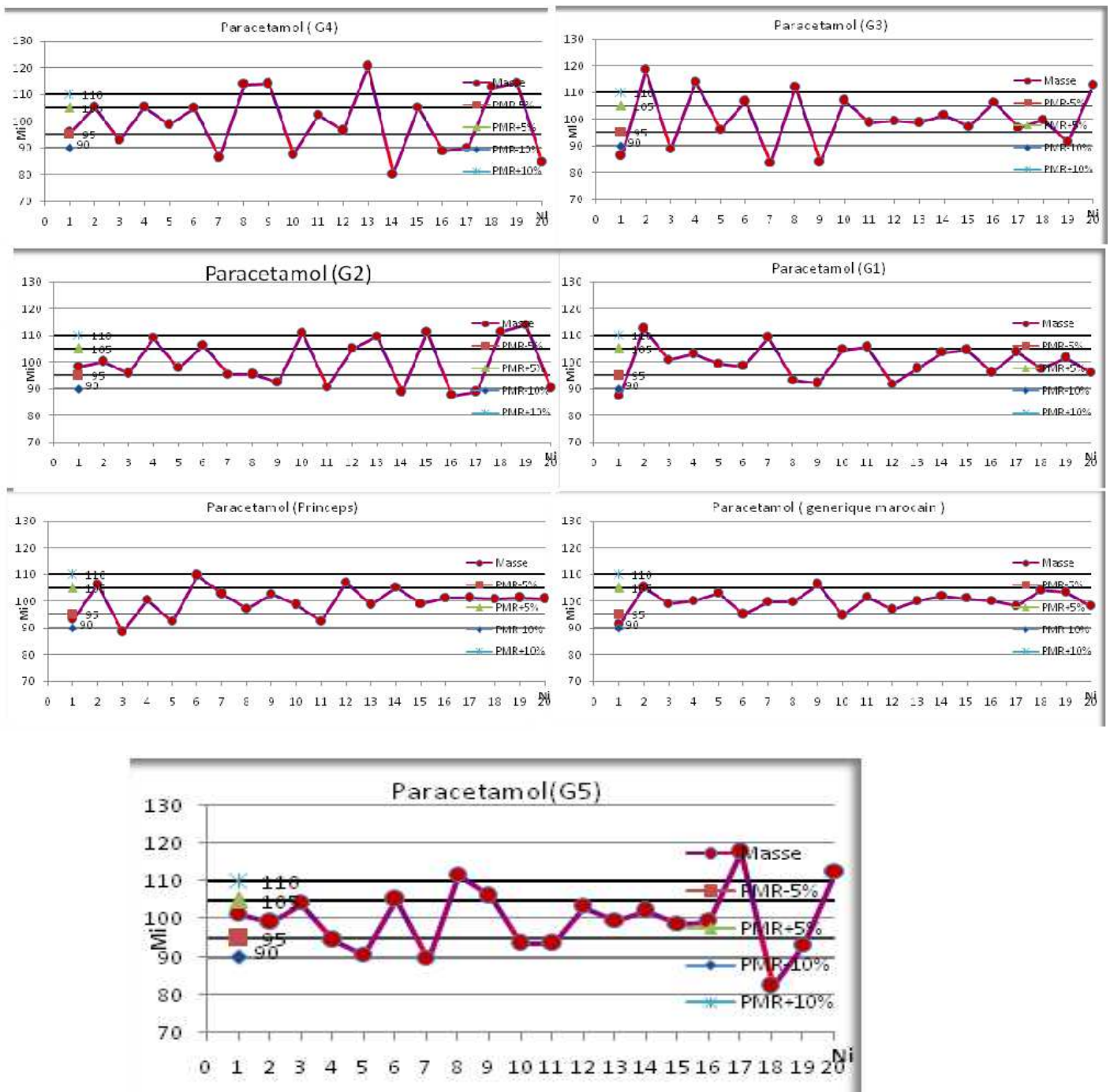


Figure 10 : Courbes de variation des masses des demi-comprimés vérifiées par le test de l'uniformité de la masse.

Les résultats trouvés pour le test de l'uniformité de masse pour les différentes spécialités base de paracétamol 500 prouvent la non conformité de ce test, par rapport aux exigences de la monographie en vigueur, avec un nombre d'unités non acceptée variable.

b. contrôle de l'uniformité de teneur

Par la suite nous avons examiné la sécabilité des comprimés par le test de l'uniformité de teneur.

Le contrôle de la sécabilité par le test de l'uniformité de la teneur des demi-comprimés a révélé les résultats figurant dans le tableau.

Série Demi-comprimé	Princeps	Générique	G1	G2	G3	G4	G5
		Maroc	RD Congo	RD Congo	RD Congo	RD Congo	RD Congo
1	101.62	93.99	93.81	87.78	80.74	96.23	100.27
2	103.63	96.55	73.37	87.62	88.65	96.28	103.69
3	105.23	94.75	81.02	85.74	90.39	97.3	102.57
4	104.39	95.76	75.77	85.85	89.57	93.61	95.72
5	105.1	95.36	76.69	87.02	91.28	98.68	101.3
6	102.8	96.05	53.40	85.15	88.59	95.85	102.55
7	103.99	95.06	93.25	87.38	91.13	98.28	92.15
8	104.13	94.92	94.37	86.41	87.30	93.76	102.14
9	103.33	96.29	96.97	86.53	90.59	101.31	103.33
10	103.14	96.27	92.88	80.29	87.72	93.71	102.6
Moyenne	103.7	95.5	83.15	85.97	88.6	96.5	100.6
Nb d'unité Non acceptée selon la norme de la pharmacopée	0	0	5	1	1	0	0

Tableaux 4 : uniformité de teneur des demi-comprimés du paracétamol

Si on considère la norme de la pharmacopée européenne concernant le test de l'uniformité de la masse appliqué aux demi-comprimés qui est de plus ou moins 10 % par rapport au poids moyen théorique de demi-comprimé (250 milligrammes), on peut dire que tous ces échantillons ne satisfont pas la norme de la pharmacopée.

Si on considère la norme de la pharmacopée européenne concernant le test de l'uniformité de la teneur qui est de plus ou moins 15 % par rapport à la teneur théorique moyenne de demi-comprimé (5 milligrammes), à l'exception de **G1 RD Congo, G2 RD Congo et G3 RD Congo** tous les résultats

trouvés pour ce test sont acceptables, c'est à dire les demi-comprimés contiennent la teneur exigée par la pharmacopée. Par conséquent la sécabilité est conforme.

Pour déterminer la dose existante de PA dans chaque demi-comprimé nous avons analysé nos échantillons par HPLC dont les conditions chromatographiques sont énumérées ci-dessous :

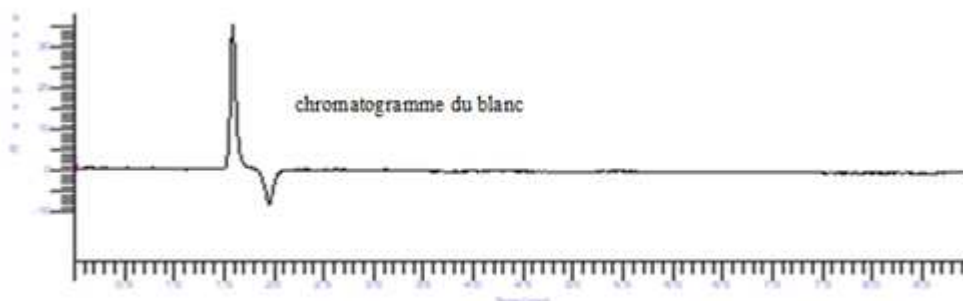


Figure 11: Chromatogramme du blanc

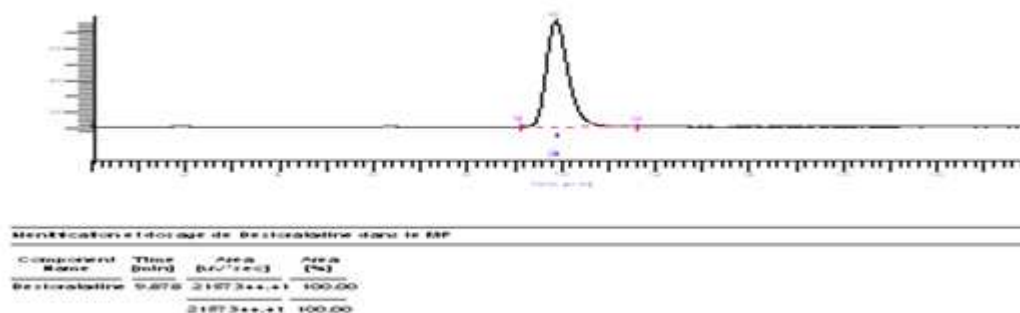


Figure 12 : Chromatogramme type du STD

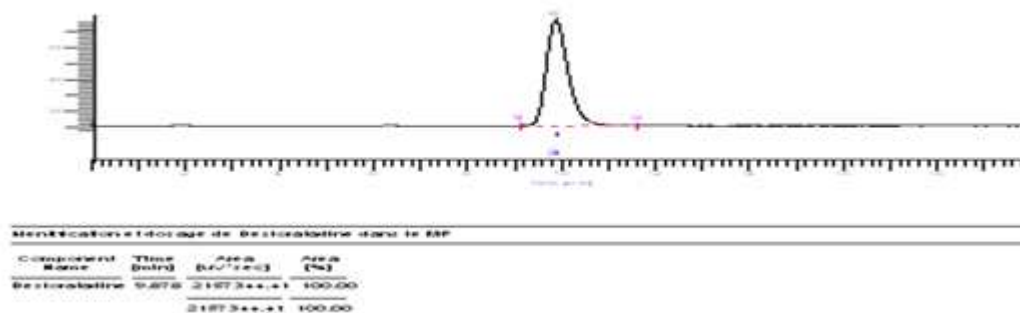


Figure 13 : Chromatogramme type des essais

Déduction

Les résultats de cette étude montrent que l'essai de l'uniformité de la teneur utilisé pour vérifier la sécabilité des demi-comprimés du Paracétamol est suffisant, car certains des demi-comprimés des spécialités testées contiennent la teneur en principe actif recommandée par la pharmacopée européenne qui est de plus ou moins 15 % par rapport à la teneur théorique quelque soit le procédé de fractionnement alors que le test de l'uniformité de la masse des demi-comprimés a révélé des résultats non acceptables par rapport à la norme de la pharmacopée européenne.

II.2. Présentation des spécialités pharmaceutiques à un seul principe actif

Cette étude porte quatre spécialités pharmaceutique (Isoniazide 50mg, Carvidelol 6.25mg, Amlodipine 5mg et Paracétamol 1000mg). L'objectif de ce travail est de vérifier la sécabilité de ces médicaments a partir de teste de l'uniformité de masse et de la teneur.

II.2.1. Ramipril

a. Historique :

Le Ramipril est une molécule de la famille des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est utilisé comme médicament chez l'homme pour traiter l'hypertension artérielle et permet d'améliorer la survie après un infarctus du myocarde ou un accident ischémique. Il est aussi utilisé en médecine vétérinaire notamment pour traiter l'insuffisance cardiaque canine et la cardiomyopathie hypertrophique féline.

b. Identification et propriétés chimiques

Le nom selon IUPAC : acide (2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[(2*S*)-2-[[*(2S*)-1-éthoxy-1-oxo-4-phénylbutan-2-yl]amino}propanoyl]-octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-2-carboxylique.

Solubilité :

Le Ramipril est assez soluble dans l'eau mais facilement soluble dans le méthanol.

Structure chimique :

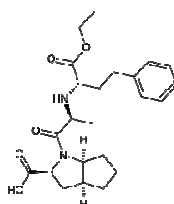


Figure 14 : la structure chimique de Ramipril

Propriétés Pharmacologiques :

Le Ramipril est une molécule de la famille des inhibiteurs de l'enzyme de conversion comme déjà cité précédemment. Il est utilisé seul ou en combinaison avec d'autres médicaments pour traiter l'hypertension artérielle et pour réduire le risque de crise cardiaque chez les patients à risque de ces problèmes ainsi d'améliorer la survie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque après une crise cardiaque. Le Ramipril agit en diminuant certains produits chimiques qui resserrent les vaisseaux sanguins, afin que le sang circule plus facilement et le cœur peut pomper le sang plus efficacement.

Propriétés Pharmacocinétiques :

Le Ramipril est une prodrogue qui fait l'objet d'une hydrolyse hépatique après sa résorption dans le tube digestif pour donner naissance au Ramiprilat qui est la forme active exerçant une inhibition puissante et prolongée de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans l'organisme.

Synthèse de la molécule :

La préparation du Ramipril comporte de nombreuses étapes de synthèse au cours de laquelle le chlorhydrate de l'ester benzylique est converti à l'ester benzylique, qui donne à son tour par réaction avec le Carboxyanhydride, l'ester benzylique de Ramipril qui est ensuite converti au Ramipril.

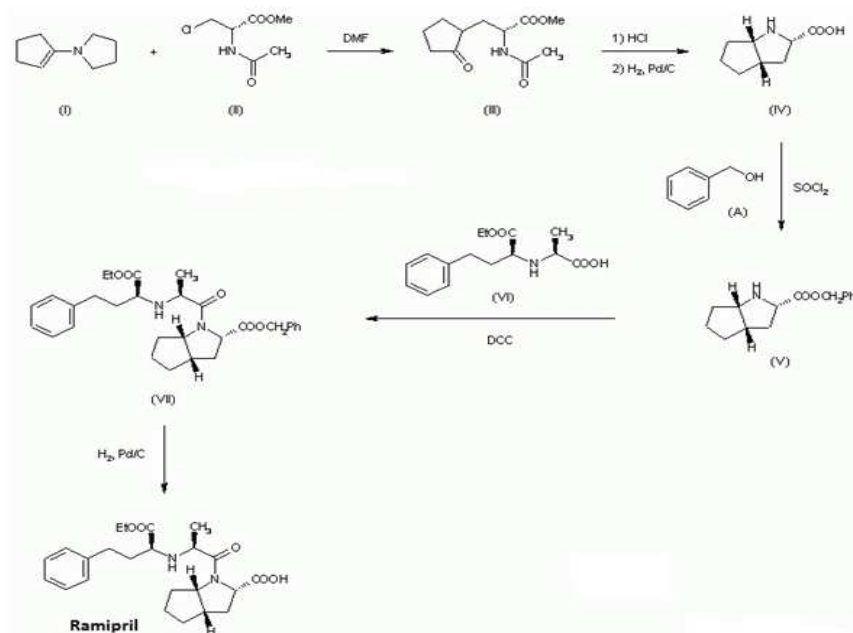


Figure 15 : la synthèse de Ramipril

II.2.2. Hydrochlorothiazide

a. Historique

Les **diurétiques thiazidiques** comme tous les diurétiques ont pour effet d'augmenter la diurèse c'est-à-dire l'élimination de l'eau *via* les urines.

Le produit de référence est l'hydrochlorothiazide (ESIDREX).

b. Identification et propriétés chimiques

La nomenclature selon IUPAC : 6-chloro-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide

La formule brute : $C_{24}H_{28}N_2O_5$

Structure chimique :

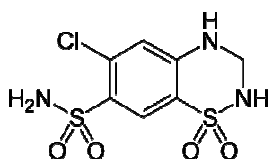


Figure 16: structure chimique de l'hydrochlorothiazide

Propriétés pharmacologique :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), pris soit sous forme de trois composants seuls soit sous forme d'un composant double et d'un composant seul. [3]

II.2.3. Carvedilol

a. Historique

Le **carvédilol** est un médicament bêta-bloquant avec des propriétés alpha-bloquante utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Les comprimés doivent être avalés avec un volume de liquide suffisant au moment des repas, pour ralentir la vitesse d'absorption et donc réduire la fréquence de survenue d'hypotension artérielle en particulier orthostatique, ou de décompensation.

b. Identification et propriétés chimiques :

Formule chimique : $C_{24}H_{26}N_2O_4$

Le nom selon IUPAC : 1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[2-(2-methoxyphenoxy)éthylamino]propan-2-ol

Point de fusion : 114-115 °C

Solubilité : le Carvédilol est soluble dans l'eau

Structure chimique :

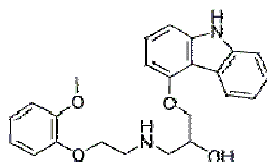


Figure 17: structure chimique de Carvédilol

Propriétés pharmacologique :

Le traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à posologie optimale (inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et le plus souvent digitalique) est indispensable avant d'initier le traitement par carvedilol.

L'état du patient doit être stable depuis au moins 4 semaines avant la première prise de carvedilol pour les patients en insuffisance cardiaque légère à modérée.

De même, pour les patients en insuffisance cardiaque sévère, en l'absence de données dans l'étude COPERNICUS sur le délai de stabilité requis avant l'instauration du traitement, il est recommandé par prudence de ne pas instaurer le traitement avant 4 semaines de stabilité. [4]

Propriétés pharmacocinétiques :

La biodisponibilité absolue du carvedilol chez l'homme est d'environ 25 %. La concentration maximale est observée environ 1 heure après administration orale. Il existe une relation linéaire entre la dose et la concentration sérique. La prise d'aliment n'affecte pas la biodisponibilité ou la concentration sérique maximale, bien que le temps nécessaire pour atteindre cette dernière soit allongé. [8]

Préparation de la phase mobile :

Pour la préparation de la solution tampon on dissout 0,7g de potassium phosphate monobasic (KH_2PO_4) dans 500 ml d'eau distillée, puis on a ajouté 10 ml de triéthylamine. Le PH est ensuite ajusté à $3,0 \pm 0,1$ avec l'acide phosphorique.

Pour la préparation de deux litres de la phase mobile on dissout 1,04g de dodecyl sulfate de sodium dans 150 ml du tampon, puis on ajoute 720 ml d'acétonitrile et on complète au volume avec l'eau distillé.

Préparation du standard :

Dans une fiole de 100 ml on dissout 25 mg du Carvédilol de référence dans 10 ml de l'eau distillée. Puis on complète le volume avec le diluant, ensuite on prélève 5 ml de cette solution et on complète à 100 ml avec la solution méthanol.

Le diluant est un mélange du CH₃OH et HCl (1M) en proportion 9/1, et la solution méthanol c'est le mélange de du méthanol et d'eau distillée 1/1.

Préparation des essais (PF) :

On pèse les dix demi-comprimés obtenus par fragmentation de cinq comprimés en deux moitiés, Puis on dissout chaque demi-comprimé de la même manière que dans la préparation du standard.

Analyse par chromatographie liquide à haute performance :

Pour l'analyse du carvédilol, on a utilisé une colonne C18, de longueur 50 mm, de diamètre 4,6 mm, et sous une température de 40 °C. L'analyse se fait par un débit de 1 ml/min, un volume d'injection de 25 µl, et avec une longueur d'onde de détection égale à 240 nm.

II.2.4. Amlodipine

a. Historique

Amlodipine besylate est une poudre cristalline blanche avec un poids moléculaire de 567.1g/mol. C'est légèrement soluble dans l'eau et sparingly soluble dans l'éthanol. Amlodipine Besylate Tablets est formulé comme les comprimés blancs équivalents à 2.5, 5 et 10 mg d'amlodipine pour l'administration orale. En plus de l'ingrédient actif, amlodipine besylate, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : le phosphate de calcium dibasique dihydrate, le magnésium stearate, la cellulose microcristalline, l'amidon de sodium glycolate.

b. Identification et propriétés chimiques

Formule chimique : C₂₀H₂₅ClN₂O₅

Le nom selon IUPAC : (R.S.) 3-éthyl-5-méthyl-2-(2-aminoéthoxyméthyl)-4-(2-chlorophényl)-1,4-dihydro-6-méthyl-3,5-pyridinedicarboxylate benzènesulfonate

Structure chimique :

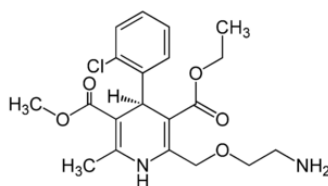


Figure 18 : Structure chimique d'amlodipine

Propriétés pharmacologiques :

- Amlodipine Besylate Tablets est indiqué pour le traitement d'hypertension. Il peut être utilisé seul ou dans la combinaison avec d'autres agents antihypertensive.
- Amlodipine Besylate Tablets est indiqué pour le traitement d'angine vasospastique ratifiée ou soupçonnée.
- Amlodipine Besylate Tablets peut être utilisé comme la monothérapie ou dans la combinaison avec d'autres agents antianginal.

Propriétés pharmacocinétiques :

L'amlodipine est bien résorbée après administration orale à doses thérapeutiques. Les pics plasmatiques sont atteints de 6 à 12 heures après administration orale. La biodisponibilité est évaluée à 64-80 %, non influencée par la prise alimentaire. Il existe un effet de premier passage hépatique. Le volume de distribution est de 21 l/kg environ. Des études in vitro ont montré que 97,5 % environ de la quantité circulante d'amlodipine est liée aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination plasmatique en phase terminale est de 35 à 50 heures environ et permet l'administration d'une dose quotidienne unique.

Identification de principe actif

Le temps de rétention de l'Amlodipine dans l'échantillon correspond au temps de rétention de pic principale obtenu avec la solution standard.

Matériel

HPLC laChrom

Réactif

- phosphate mono potassique KH_2PO_4
- Acétonitrile CH_3CN
- Acide phosphorique H_3PO_4
- Eau purifiée H_2O

Préparation de la phase mobile

Tampon phosphate 10mmol : dissoudre sous agitation 1.36g de phosphate mono potassique dans 1litre d'eau purifiée, ajuster le pH à 3.5 avec l'acide phosphorique

-filtrer à travers un filtre de 0.45 μm

-Tampon phosphate 10mmol 90V

-Acétonitrile 10V

Préparation de la solution standard Effectuer l'essai à l'abri de la lumière

Dans une fiole jaugée de 2.5mL , dissoudre 34.7g de bécilate d'amlodipine de référence exactement pesée dans la phase mobile , agiter puis compléter au volume avec le même solvant.

Prélever 1mL de la solution précédente et compléter à 20mL avec la phase mobile. Filtrer sur un filtre 0.45µm

Préparation de la solution échantillon

On pèse 10 comprimés, et les solubiliser dans une fiole jaugée de 100ml, soumettre à l'ultrason pendant 15 min.

Prélever 1ml de la solution précédente et compléter à 20ml avec la phase mobile. Filtrer sur un filtre 0.45µm.

Condition chromatographie

- Colonne : INERTSIL ODS-3v, l= 25mm, µ=4.6mm, 5µm
- Longueur d'onde : 225nm
- Débit : 1.5 ml/min
- Température : 30 °c
- Volume d'injection : 20µl

II.5. Isoniazide

Isoniazide

a. Historique :

Isoniazid (Laniazid, Nydrazid), aussi connu comme **isonicotinylhydrazine (INH)**, est un composé organique qui est la médication d'antituberculose de la première ligne dans la prévention et le traitement. Il a été d'abord découvert en 1912 et plus tard en 1951 on a constaté que c'était efficace contre la tuberculose. Isoniazid n'est jamais utilisé tout seul pour traiter la tuberculose active parce que la résistance se développe vite. Isoniazid a aussi un effet d'antidépresseur et c'était un des premiers antidépresseurs découverts.

b. Identification et propriétés chimiques :

La formule brute : C₆H₇N₃O

Structure chimique :

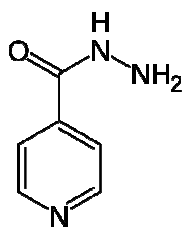


Figure 19 : structure chimique de l'Isoniazide

La synthèse chimique : Isoniazid peut être disposé par l'hydrolyse basée de 4-cyanopyridine à donner l'amide, suivi par le déplacement d'ammoniaque parhydrazine :

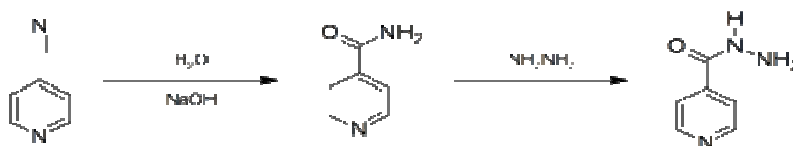


Figure 20: la synthèse chimique de l'Isoniazide

Propriétés pharmacologiques :

Le composé a été d'abord synthétisé au début du 20ème siècle, mais son activité contre la tuberculose a été d'abord annoncée au début des années 1950 et trois entreprises pharmaceutiques ont essayé sans succès de faire breveter le médicament (le plus en évidence, Roche, qui a lancé leur version, Rimifon, en 1952). Avec l'introduction d'isoniazid, une cure pour la tuberculose a été d'abord considérée raisonnable.

Propriétés pharmacocinétiques :

Isoniazid est un prodrug qui doit être activé par une enzyme catalase-peroxidase bactérienne appelée KatG. KatG couple l'isonicotinacyle avec NADH pour former l'isonicotinacyle-NADH le complexe. Ce complexe se lie fermement à la protéine de transporteur enoyl-acyl reductase connu comme InhA, en bloquant ainsi l'acyl-ACP naturel substrat et l'action d'acide gras synthase. Ce processus inhibe la synthèse d'acide mycolique, exigé pour le mur de cellule mycobactérien.

Préparation de la solution tampon :

Pour la préparation du tampon on a dissout 1,4g d'hydrogénophosphate de sodium (Na_2HPO_4) dans un litre d'eau distillé, Le pH de cette solution est ajusté à $6,8 \pm 0,2$ par l'acide phosphorique (H_3PO_4).

Préparation du standard :

Dans une fiole de 100 ml on a dissout 15 mg d'isoniazide de référence dans le tampon, et on complète au trait jaugée avec le même solvant. Puis on prélève 2 ml de la solution préparé et on complète à 20 ml avec le tampon.

Préparation des essais (PF) :

Les dix demi-comprimés obtenus par fragmentation, sont pesés et les transférés dans des fioles de 100 ml, pour les dissoudre dans 10 ml de l'acétonitrile et 20 ml du tampon. Puis on les soumis aux ultrasons jusqu'à la dissolution totale des demi-comprimés, et on complète le volume avec le tampon. Ensuite on prélève 2 ml de solution précédente pour la compléter à 20 ml avec le tampon.

Analyse par chromatographie liquide à haute performance :

Pour l'isoniazide, on a travaillé dans les mêmes conditions chromatographiques utilisés pour le dosage de l'amlodipine, la longueur d'onde de détection qui diffère, dans ce cas est égale à 238 nm.

Dans cette analyse, on a travaillé par un mode gradient en utilisant un mélange de deux solvants A et B de composition variable dans le temps.

Avec A : le tampon PH 6,8

B : l'acétonitrile

Temps (min)	A(%)	B(%)
0-8	97	3
8-10	60	40
10-20	60	40
20-23	97	3
23-25	97	3

Tableaux 5 : Mode gradient utilisé dans le dosage de l'isoniazide.

II.2.6. Rifampicine

a. Historique

La **rifampicine** est un antibiotique de la famille des rifamycines, utilisé habituellement dans le traitement de la tuberculose, ainsi que la prévention de la méningite bactérienne contagieuse. Elle ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique et, lorsque le germe a déjà atteint les méninges, elle n'altère donc pas le tableau clinique, permettant ainsi, sans retard diagnostique, de traiter la maladie par des antibiotiques tels que les céphalosporines de troisième génération, plus efficaces au niveau des méninges.

b. Identification et propriétés chimiques

La formule brute : $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

Structure chimique :

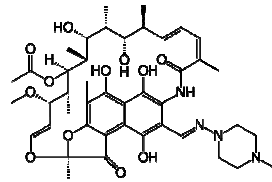


Figure 21: structure chimique de Rifampicine

Propriétés pharmacologiques :

La rifampicine est un antituberculeux bactéricides. Il est particulièrement actif sur les bacilles extracellulaires à croissance rapide et ont également une activité bactéricide intracellulaire. La rifampicine est active sur le Mycobacterium tuberculosis en croissance lente et intermittente. La rifampicine agit sur la RNA polymérase DNA dépendante des souches sensibles. Elle interagit avec la RNA polymérase bactérienne sans inhiber les systèmes enzymatiques de l'hôte.

Propriétés pharmacocinétiques :

La résorption digestive est rapide et pratiquement totale. La prise simultanée d'aliments réduit l'absorption de la rifampicine. Des concentrations plasmatiques maximales d'environ 10 µg/ml sont atteintes en 2-3 heures après l'administration d'une dose unique de 600 mg de rifampicine à jeun.

Résultats et discussion des quatre principes actifs : Isoniazide, Amlodipine, Carvedilol et Paracetamol.

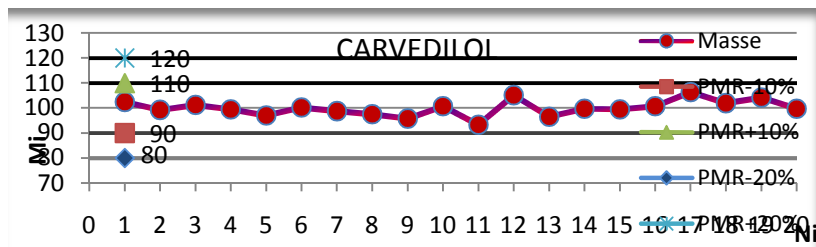
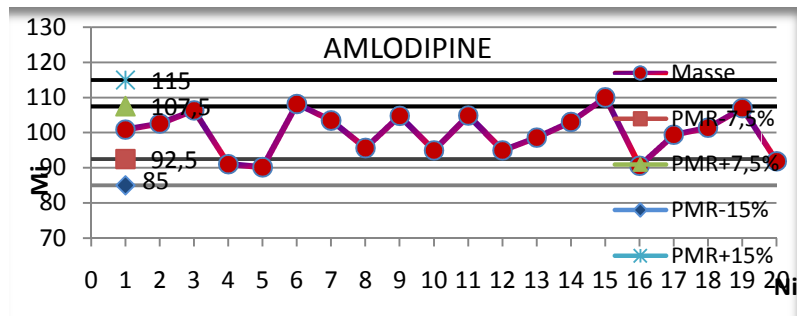
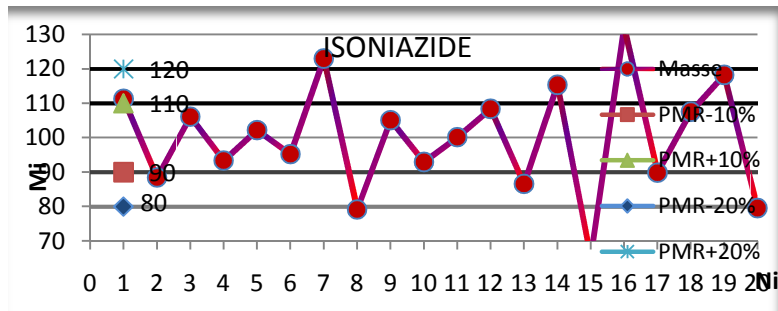
Uniformité de masse

Série	Isoniazide	Amlodipine	Carvedilol	Paracetamol
Demi-comprimé	(50mg)	(5mg)	(6.25mg)	(1000mg)
1	54,10	101,50	41,50	569,90
2	43,00	103,20	40,20	551,10
3	51,60	107,00	41,00	544,60
4	45,40	91,60	40,30	563,30
5	49,70	90,70	39,30	543,90
6	46,30	108,80	40,60	565,70
7	59,80	104,10	40,00	569,20
8	38,50	96,20	39,50	543,80
9	51,10	105,40	38,80	525,90
10	45,20	95,50	40,80	578,50
11	48,70	105,50	37,80	573,20
12	52,70	95,50	42,60	546,40
13	42,10	99,20	39,10	580,60
14	56,10	103,70	40,40	540,20
15	31,70	110,70	40,30	560,60
16	64,20	91,10	40,80	561,90

17	43,70	100,00	43,10	567,50
18	52,30	102,00	41,30	541,40
19	57,50	107,60	42,20	552,40
20	38,70	92,40	40,40	553,90
Moyenne	48,62	100,59	40,5	556,70
Nb d'unité Non acceptée selon la norme de la pharmacopée	11	6	0	0

Tableaux 6 : uniformité de masse de spécialités à deux principes actifs

Ces résultats est représenté su les cartes de contrôles suivantes :



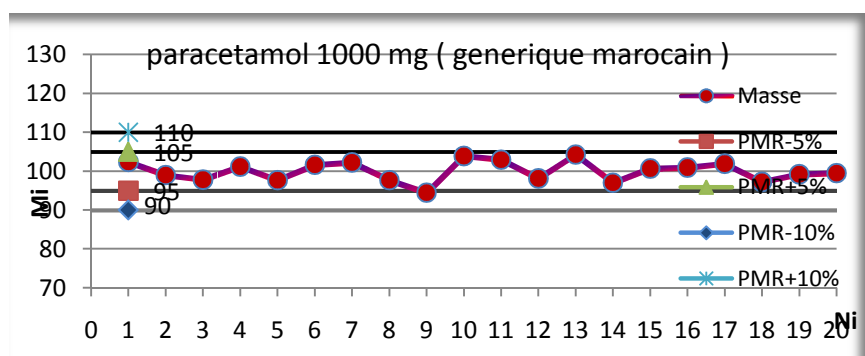


Figure 22 : diagramme de l'uniformité de masse des spécialités a un seul principe actif
 Le test de l'uniformité de masse pour les échantillons à un seul principe actif relève les résultats suivant : pour le paracétamol 1000 et le Carvedilol 6.25, toutes les unités (les demi-comprimés) sont acceptées et déclarés conformes à la norme de la pharmacopée européenne. Or pour l'isoniazide on a relevé 11 unités qui sortent de l'intervalle de conformité et 6 unités ne sont pas acceptées pour l'amlodipine 5 ce qui permet de déclarer ces deux dernières spécialisées comme étant non conforme selon les exigences de la monographie.

Uniformité de teneur

Série	Isoniazide	Amlodipine	Carvedilol	Paracetamol
Demi-comprimé	(50mg)	(5mg)	(6.25mg)	(1000mg)
1	94.42	97.24	88.00	100.07
2	93.58	95.48	94.86	106.07
3	96.50	97.07	95.55	106.11
4	91.88	99.73	98.42	104.83
5	94.01	96.38	95.93	105.35
6	103.75	96.26	100.63	105.39
7	95.56	96.26	98.91	105.60
8	86.87	96.75	99.66	104.39
9	93.52	96.93	101.05	105.43
10	85.70	97.99	101.63	106.36
Moyenne	93.58	97.01	97.46	105
Nb d'unité non acceptée selon la norme de la pharmacopée	0	0	0	0

Tableaux 7: Spécialités à un seul principe actif

D'après le test de l'uniformité de teneur réalisé sur les quatre spécialités pharmaceutiques à un PA, à savoir Isoniazide , Amlodipine, Carvedilol et Paracetamol ,aucune unité ne sort de l'intervalle de conformité fixé par la pharmacopée européenne. Le résultat est déclaré conforme pour les différentes spécialités contrôlées.

II.3. Spécialités pharmaceutiques à deux principes actifs

Rappel : Pour les modes opératoires en procède les mêmes étapes que les spécialités à un seul principe actif.

Résultats et discussion des spécialités à deux principes actifs : RAMIPRIL/HCTZ (5/25), ENALAPRIL/HCTZ (20/12.5), RIFAMPICINE /ISONIAZIDE (60/30)

Uniformité de masse :

Série	RAMIPRIL/HCTZ (5/25mg)	ENALAPRIL/HCTZ (20/12.5mg)	RIFAMPICINE /ISONIAZIDE (60/30mg)
Demi-comprimé			
1	76,10	101,20	146,70
2	92,10	116,60	151,50
3	77,10	110,60	149,60
4	91,10	109,60	147,30
5	85,50	95,80	139,40
6	83,40	124,10	154,30
7	73,30	117,80	148,40
8	92,20	103,80	149,70
9	67,70	110,90	161,40
10	100,40	107,90	153,10
11	70,80	95,90	151,30
12	96,40	125,40	147,10
13	71,80	107,60	151,60
14	95,30	113,80	160,30
15	76,00	101,00	161,60
16	92,00	117,00	151,60
17	72,20	130,00	136,10
18	95,30	88,10	167,60
19	75,70	109,50	136,40
20	91,40	108,80	158,20
Moyenne	83,79	109,77	151,16
Nb d'unité	17	8	4
Non acceptée			

Tableaux 8 : uniformité de masse de spécialités à deux principes actifs

Les résultats trouvés pour ces échantillons à un deux principes actifs montre la non-conformité du test de l'uniformité de masse avec un nombre important d'unités non acceptées.

Uniformité de teneur :

Série	RAMIPRIL/HCTZ (5/25mg)		ENALAPRIL/HCTZ (20/12.5mg)		RIFAMPICINE /ISONIAZIDE (60/30mg)	
	Rmipril	HCTZ	Enalapril	HCTZ	RIFAMPICINE	SONIAZIDE
1	97.75	98.33	101.21	98.53	95.16	89.11
2	83.17	102.66	98.11	98.65	113.58	97.23
3	89.67	106.84	104.05	102,05	112.18	102.56
4	89.19	100.97	103.41	98,13	112.01	99.13
5	82.40	96.94	116.36	98,08	111.25	102.66
6	88.91	101.93	104.48	98,62	110 .23	95.59
7	88.39	104.65	103.84	101,23	113.73	110.55
8	80.98	97.16	103.33	106,58	110.90	113.55
9	90.66	104.91	105.55	91,84	111.14	109.18
10	84.47	87.65	103.57	96,24	103.45	101.05
Moyenne	87.56	100.21	104.39	98.99	109.36	102.06
Nb d'unité	4	0	1	0	0	0
Non acceptée						

Tableaux 9 : uniformité de teneur de spécialités à deux principes actifs

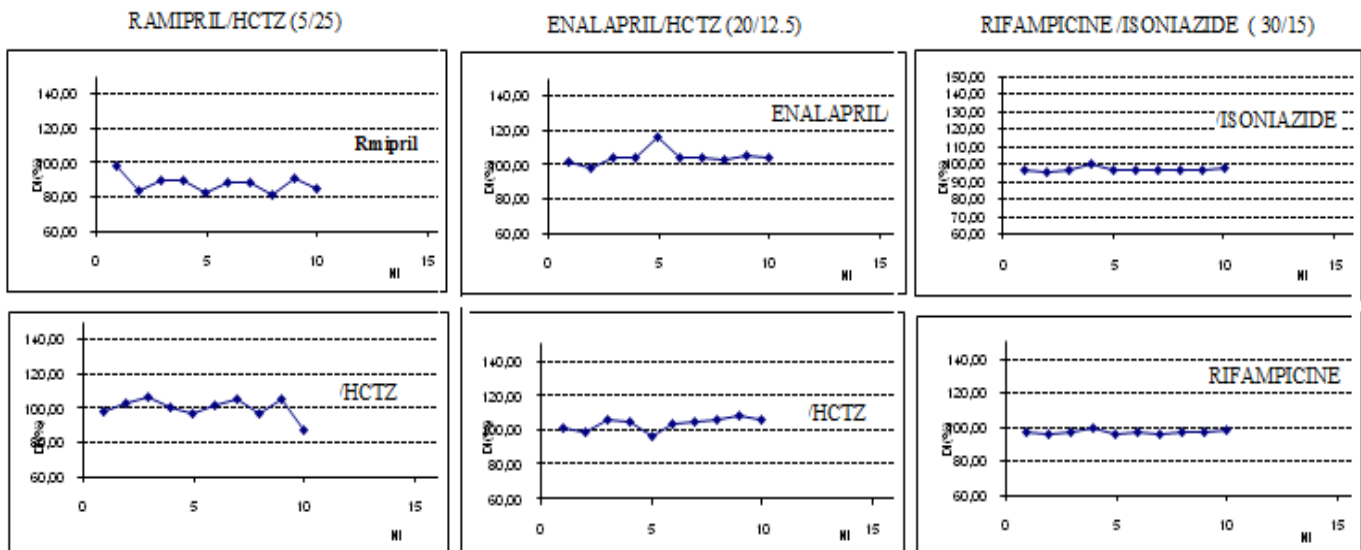


Figure 23 : uniformité de teneur de spécialité à deux principes actifs

Si on considère la norme de la pharmacopée européenne concernant le test de l'uniformité de la teneur qui est de plus ou moins 15 % par rapport à la teneur théorique moyenne de demi-comprimé, les résultats trouvés montrent, concernant la spécialité à base de « ramipril et HCTZ (5/25) », que ce test est non conforme, avec quatre unités non acceptées ; de même pour la spécialité à base de « l'enalapril/HCTZ(20/12.5) » est considérée non conforme, avec une seule unité qui n'est pas acceptée, alors que les résultats de ce test ,pour la spécialité « rifampicine/isoniazide(60/30)», sont dans les normes exigées par les monographies en vigueur.

Conclusion général

Depuis longtemps la démarche qualité est devenue une priorité dans tous les domaines d'activité, le domaine de la santé publique n'échappe pas à cette évolution. Le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments prend toutes les mesures de contrôle pour que l'efficacité et la sécurité des médicaments soient acceptables.

C'est dans cet esprit que nous avons pu accomplir une étude intégrale dont les résultats comprennent trois volets :

- L'analyse de l'étude analytique comparative qu'on a fait entre deux spécialités pharmaceutiques : un générique issu d'un pays de l'Afrique (Congo) et un générique fabriqué au Maroc, montre que le produit circulant sur le marché africain est loin de respecter les normes ; il est considéré comme étant non-conforme à la norme internationale, ceci peut être expliqué par le fait qu'il est soit contrefait, soit soumis à des conditions de conservations qui ne sont pas optimales.
- D'après le test de l'uniformité de teneur réalisé sur les quatre spécialités pharmaceutiques à un seul principe actif, à savoir Isoniazide , Amlodipine, Carvedilol et Paracetamol ,aucune unité ne sort de l'intervalle de conformité fixé par la pharmacopée européenne. Le résultat est déclaré conforme pour les différentes spécialités contrôlées.
- Pour les spécialités à deux principes actifs, les résultats trouvés montrent, concernant la spécialité à base de « ramipril et HCTZ (5/25mg) »,que ce test est non conforme, avec quatre unités non acceptées ; la même étude a été porté pour la spécialité à base de « l'enalapril/HCTZ (20/12.5mg) » est considérée également non conforme, avec une seule unité qui n'est pas acceptée, alors que les résultats de ce test ,pour la spécialité « rifampicine/isoniazide(60/30mg)», sont bien dans les normes exigées par les monographies en vigueur.

Ce stage fut pour moi l'occasion qui m'a ouvert les portes au monde fascinant du médicament, qui m'a permis non seulement d'améliorer et d'enrichir mes connaissances dans ce domaine mais aussi de développer mes capacités d'initiative et d'autonomie et de s'adapter avec le milieu professionnel. En outre, il m'a permis de me familiariser avec les techniques d'analyses à intérêt majeur dans le domaine pharmaceutique.

Bibliographie

[1]: Milligan PE, Banet GA, Waterman AD, Gatchel SK, Gage BF. Substitution of generic warfarin for Coumadin in an HMO setting. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (5): 764-8.

[2]: Pereira JA, Holbrook AM, Dolovich L, et al. Are brand-name and generic warfarin interchangeable? *Ann Pharmacother* 2005; 39 (7-8): 1188-93.

[3]: Frank Skorpen, Bente Alm, Camilla Skjelbred, Per Arne Aas, Hans E. Krokan * UNIGEN Center for Molecular Biology, Norwegian University of Science and Technology, N-7005 Trondheim, Norway.(**carvédilol**)

[4]: John D. Franolic, Gary J. Lehr *, Thomas L. Barry, Glenn Petzinger Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Northeast Regional Laboratory, 158-15 Liberty Avenue, Jamaica, NY 11433, USA.(**HCT**)

[5]: LE PARTAGE DES COMPRIMÉS ,The Medical Letter - Vol. 26, No 25 (ML USA No 1195) - 3 décembre 2004

[6]: ISABELLE ARNET, KURT E. HERSBERGER, « Signification d'une rainure sur un comprimé », *pharma Journal* 14 ; 7/2010.

[7]: Chu- Peng Liu, Hunh-Ting Chiang, Chung-Ren Jan Received 19 July 2002; accepted 2 September 2002.(**carvedilol**)

[8]: Calsonw, Oberg K. Clinical pharmacology of carvedilol. *J Cardi; Ovasc Pharmacol Ther* 1999;4 : 205-18

[9]: D. W. CUSHAM, M. A. ONDETTI, History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. In: *Hypertension*. 17.1991, 589-592.

[10]: Hana Raouf, Prsemyslaw Mieczareck, Katarzyna A. Michalow, Mieczyslaw Rekas, Jerzy Silberring; Received 21 May 2012, accepted 28 october 2012 Availablee online 27 November 2012.(**paracetamol**)

Webliographie:

- ✓ www.theses.fr
- ✓ www.Sciencedirect.com
- ✓ www.freefullpdf.com
- ✓ www.dart-europe.eu
- ✓ www.scienceresearch.com

Annexe :
Présentation de Laboratoire Nationale de
Contrôle des Médicaments

I. Présentation de LNCM

La direction du médicament et de la pharmacie est créée en 1969 par Décret n°2172-373 du 24 avril 1974 qui fixe ses prérogatives.

Le laboratoire a obtenu l'accréditation, par le réseau Européen des Laboratoires Nationaux de Contrôle des Médicaments en février 2007, pour l'ensemble des analyses effectuées. Cette accréditation a été renouvelée en Mars 2011.

Depuis sa création, ce laboratoire connaît un essor permanent caractérisé par son inscription sur la liste des laboratoires officiels de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) et aussi :

- Laboratoire de référence de la ligue arabe
- Membre observateur de la Pharmacopée Européenne
- Membre du réseau des laboratoires nationaux européens de contrôle des médicaments.

La direction est composée de deux divisions :

- division de la pharmacie.
- division du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (L N C M).

I.1. Division de la pharmacie

- ✓ Elle fixe le cadre des prix des médicaments et des spécialités pharmaceutiques ;
- ✓ Assure le contrôle technique et de qualité dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur en se basant sur les résultats des expertises analytiques et documentaires fournis par le LNCM ;
- ✓ Etablie et met à jour la liste des médicaments essentiels et assure le contrôle de qualité, coordonne, anime, encadre, et évalue l'activité, veille à la formation continue des cadres et agents de la division, ainsi assure le suivi des relations de la division.

I.2. Division du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

- ✓ Le contrôle analytique des médicaments (matière première et produit fini), des dispositifs médicaux et de tout autre article destiné à l'usage de la médecine humaine ;
- ✓ Evaluation de la documentation chimique, biologique et pharmaceutique des produits pharmaceutiques.

Le laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM) contient quatre services :

- Service Assurance Qualité.
- Service des Essais Biologiques.
- Service de Normalisation et Dispositifs Médicaux.
- Service Physico-chimie.

Service Assurance Qualité.

Ce service se compose de plusieurs unités :

- ✓ Unité de réception : cette unité reçoit la matière première, le produit fini et tout ce qui est nécessaire pour le contrôle d'un médicament, ainsi qu'un dossier technique apporté par l'industrie pharmaceutique.

- ✓ Unité d'enregistrement : elle se fait par attribution d'un numéro au produit et inscription sur un registre et sur ordinateur des mentions suivantes : désignation, numéro de lot,...
- ✓ Unité d'évaluation des dossiers : cette unité est chargée d'étudier des dossiers techniques et des spécialités pharmaceutiques lors de demande de visa ou de réactualisation (faite par un pharmacien).
- ✓ Unité de réclamation: elle assure le traitement des réclamations et le suivi de l'ensemble des accidents (un accident est la présomption d'un défaut de qualité d'un médicament, lui-même de sa matière première ou son article de conditionnement par rapport d'AMM).

Service des essais biologiques

Ce service se charge du contrôle sur le plan biologique des médicaments et des spécialités pharmaceutiques, des produits biologiques dérivés du sang, des objets de pansement et de tout autre article destiné à l'usage de la médecine humaine ou vétérinaire ainsi que des sérums et vaccins. On peut résumer ses activités dans :

- l'exécution des essais microbiologique et pharmacodynamique et contrôle par rapport aux normes de qualité avec l'objectif de fournir une base scientifique à toute décision d'ordre technique, administratif ou juridique.
- La formalisation des résultats des tests dans des procès verbaux, analyse des anomalies constatées, et formulation de recommandation concernant les suites à donner.

Service de normalisation et de contrôle des dispositifs médicaux

Dans ce service il y a tout ce qui concerne les dispositifs médicaux. D'une part le assure la rédaction des projets de normes relatifs aux contrôles des dispositifs médicaux, d'autre part il est chargé de contrôler les préservatifs, les dispositifs médicaux et les articles de puériculture destinées à l'enfant de 1 âge.

Service physico-chimique

Ce service a pour rôle :

- ✓ le contrôle physico-chimique des médicaments : matière première, produit fini et conditionnement.
- ✓ la présentation des résultats des tests dans des procès verbaux, l'analyse des anomalies constatées et la rédaction de recommandations.
- ✓ Ce service utilise les différentes techniques d'analyse pour un contrôle stricte des médicaments : tests galéniques, les tests chimiques, les tests physico-chimiques ...etc.

Si tous les critères sont réunis, l'analyste démarre au sein de chaque service. Les analystes doivent saisir les résultats des tests au fur et à mesure de leur exécution. Une fois les analyses contenus dans les dossiers techniques des médicaments sont complétées, les analystes éditent les bulletins d'analyse puis les soumettent à leurs chefs pour la validation.

Organigramme de la division du Laboratoire National de Contrôle de Médicaments.

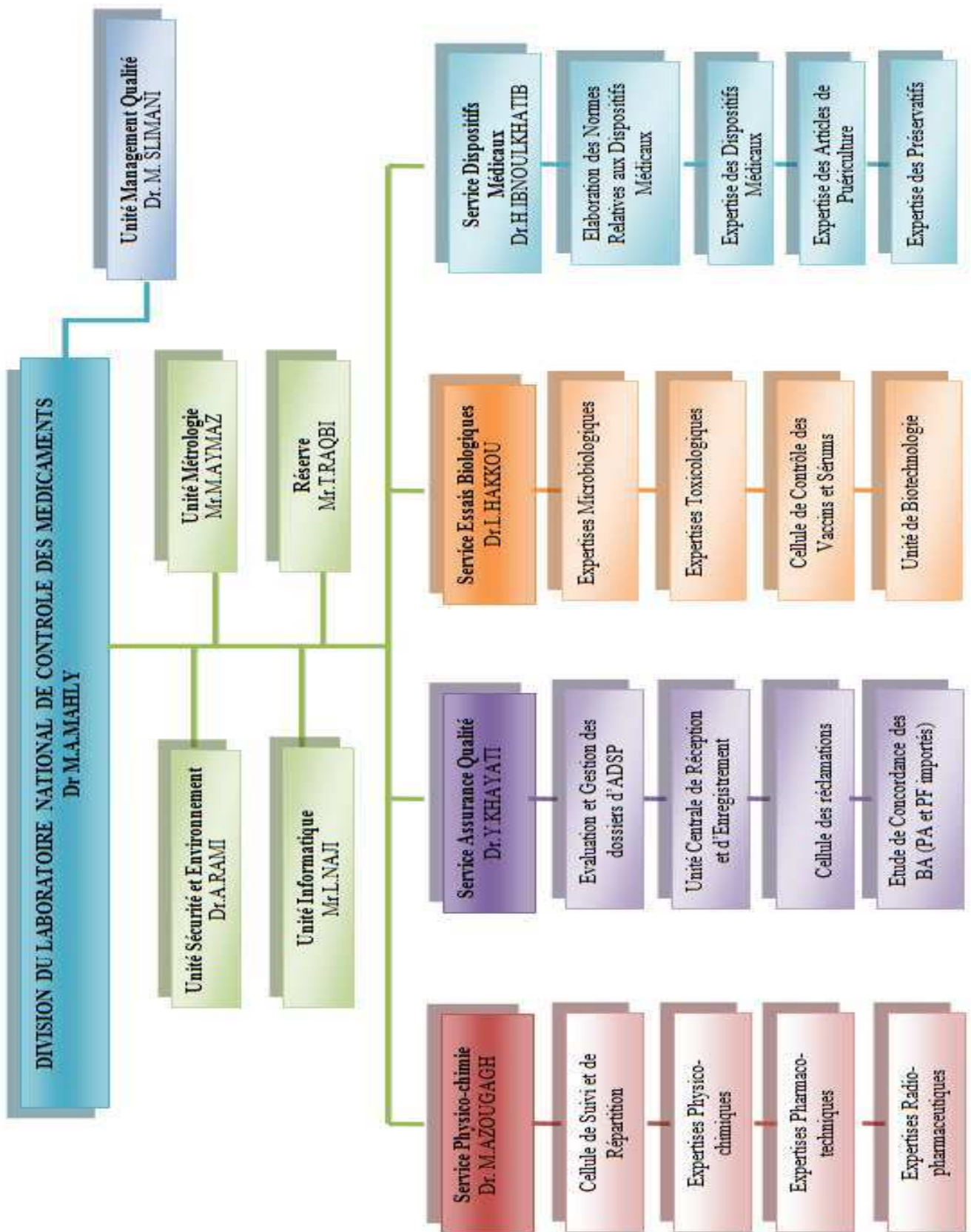


Figure : Schéma du circuit de médicament au sein du LNCM

