



Licence Es-Sciences et Techniques (LST)

TECHNIQUES D'ANALYSE CHIMIQUE ET CONTROLE DE QUALITE (TACCQ)

PROJET DE FIN D'ETUDES

**Etude de stabilité d'un produit pharmaceutique dont
le principe actif est la BENFOTIAMINE**

Présenté par :

◆ **KHAOULA EL RHOBARI**

Encadré par :

- ◆ Pr A.HARDAN (SYNTHEMEDIC)
- ◆ Pr MK.SKALLI (FST FES)

Soutenu Le 11 Juin 2014 devant le jury composé de:

- Pr. MOHAMMED KHALID SKALLI
- Pr. JAMAL ASSOUIK
- Pr. MOHAMED CHAOUQI

Stage effectué à :



Année Universitaire 2013 / 2014

Sommaire

Introduction	1
Partie 1 : Etude bibliographique	
1-Présentation de laboratoire SYNTHEMEDIC :	2
2-L'industrie pharmaceutique	4
3-Les médicaments	5
4-La pharmacopée européenne	6
5-Qualité des produits pharmaceutiques	8
6-Evaluation et contrôle de la qualité pharmaceutique	8
7-Bonne pratiques de fabrication	9
8-Autorisation de mise sur le marché	10
Partie 2 : Études de stabilité des produits pharmaceutiques	
1-Stabilité d'un médicament	13
2- Objectifs des études de stabilité	1414
3- Conditions de stabilité	1415
4- conditions de conservation	15
Partie 3 : Etude de la stabilité de BENFOTIAMINE dans une forme pharmaceutique	
1-Présentation du principe actif	18
2-Les résultats de stabilité	18
Conclusions	Erreur ! Signet non défini. 28
Référence bibliographique	Erreur ! Signet non défini.

Introduction

L'industrie pharmaceutique marocaine est connue par son efficacité et sa performance dans l'économie nationale, il compte quelque 38 laboratoires pharmaceutiques avec 4,6 milliards de dirhams de chiffre d'affaire en 2005, Le Maroc avec l'Afrique du sud sont les deux seuls pays à avoir une industrie pharmaceutique au point et d'un certain niveau.

Le contexte industriel actuel impose à de nombreuses entreprises de démontrer que l'ensemble des procédés et des méthodes utilisées dans l'évaluation d'un produit manufacturé conduisent effectivement au résultat recherché, l'industrie pharmaceutique n'échappe pas à cette règle et les laboratoires sont tenus de prouver que les méthodes d'analyses employées sont parfaitement validées et fiables.

Dans ce contexte, ce stage réalisé au sein du laboratoire SYNTHEMEDIC vise à étudier la stabilité d'un produit fini dont le principe actif est le BENFOTIAMINE.

Le présent travail sera subdivisé en trois parties, la première est consacrée à une présentation générale du laboratoire SYNTHEMEDIC, puis à un aperçu sur l'industrie pharmaceutique.

La deuxième partie est consacrée à l'étude de stabilité d'un produit pharmaceutique.

Finissant par l'étude de la stabilité réelle et la stabilité accélérée du notre produit fini dont le principe actif est la BENFOTIAMINE.

1- Présentation de laboratoire SYNTHEMEDIC :

SYNTHEMEDIC était une ex-filiale du groupe SYNTHELABO France, aujourd'hui, elle est une société entièrement marocaine. Il est Fondé en 1989, c'est un laboratoire pharmaceutique marocain spécialisé dans la fabrication, l'importation et la distribution de spécialités couvrant des pathologies d'importance majeure dans le pays. Sa stratégie est d'être en adéquation avec la politique des pouvoirs publics visant l'optimisation des soins et les dépenses de santé tout en exploitant ses propres gammes de produits en bâtissant des partenariats réussis et performants avec des firmes pharmaceutiques de renommée

internationale. La gamme proposée couvre la majorité des spécialités soumises à ordonnance ainsi que des produits de conseil en pharmacie.

Structure de l'usine

Cette usine s'étale sur une superficie de 4000m², Elle est constituée de quatre étages :

❖ *Réze de chaussé :*

- Le magasin de stockage
- L'accueil
- Atelier de production des formes sèches

❖ *Premier étage :*

- Bureaux de la direction technique et de l'assurance de la qualité
- Atelier de conditionnement des formes sèches et certaines formes liquides.

❖ *Deuxième étage :*

- Atelier de production des formes liquides et pâteuses ;
- Laboratoire de contrôle de la qualité.

❖ *Troisième étage :*

- Bureaux (La direction générale, logistique, comptabilité et achat) ;
- Un air de restauration.

❖ *Quatrième étage :* -Une zone de service technique (préparation de l'eau déminéralisée, de l'eau glacée ...

La figure 1 ci-dessous représente l'organigramme de l'entreprise :

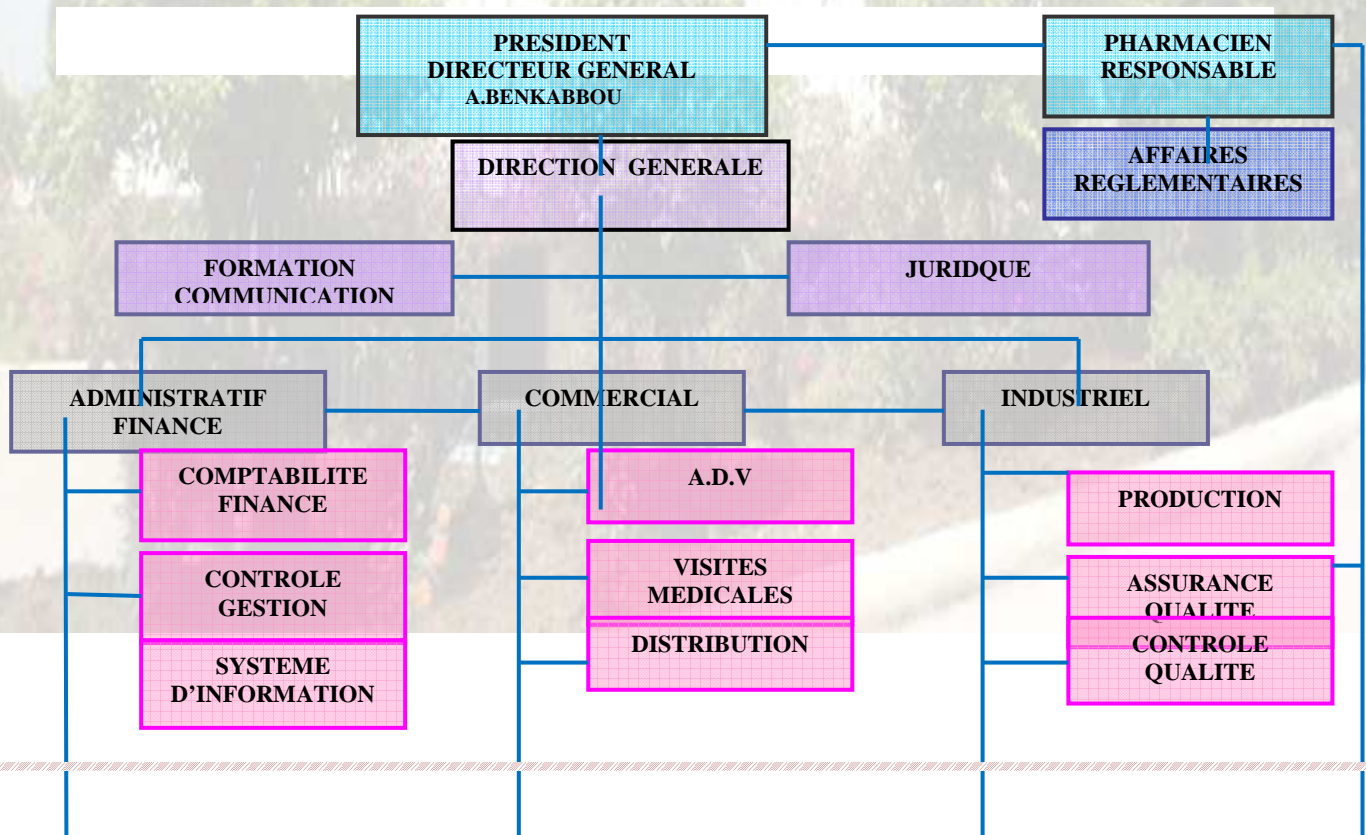




Figure 1 : Organigramme de l'entreprise

2- L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de Recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale. Cette industrie vacille plus que jamais vers un nouveau modèle économique, dans lequel les pays émergents et en voie de développement pourraient bien jouer un rôle majeur. L'industrie pharmaceutique est principalement caractérisée par l'important potentiel de croissance. C'est un marché en expansion en raison de :

- Besoin croissant de vivre mieux
- Augmentation de l'accès aux soins
- Apparition de nouvelles maladies plus complexes
- Augmentation de l'espérance de vie qui fait apparaître de nouveaux besoins médicaux

Avant qu'un médicament soit mis sur le marché, son développement peut prendre 15 années, organisé en une série d'étapes, de la recherche fondamentale en passant par des tests cliniques, la demande d'agrément du médicament, et sa commercialisation finale. Chaque étape peut coûter à l'entreprise des centaines de millions Md\$. Une fois commercialisé, le médicament doit se situer parmi les cinq leaders existant sur le marché, si l'entreprise veut rentabiliser ses investissements, La figure 2 ci-dessous montre les phases de développement d'une molécule.

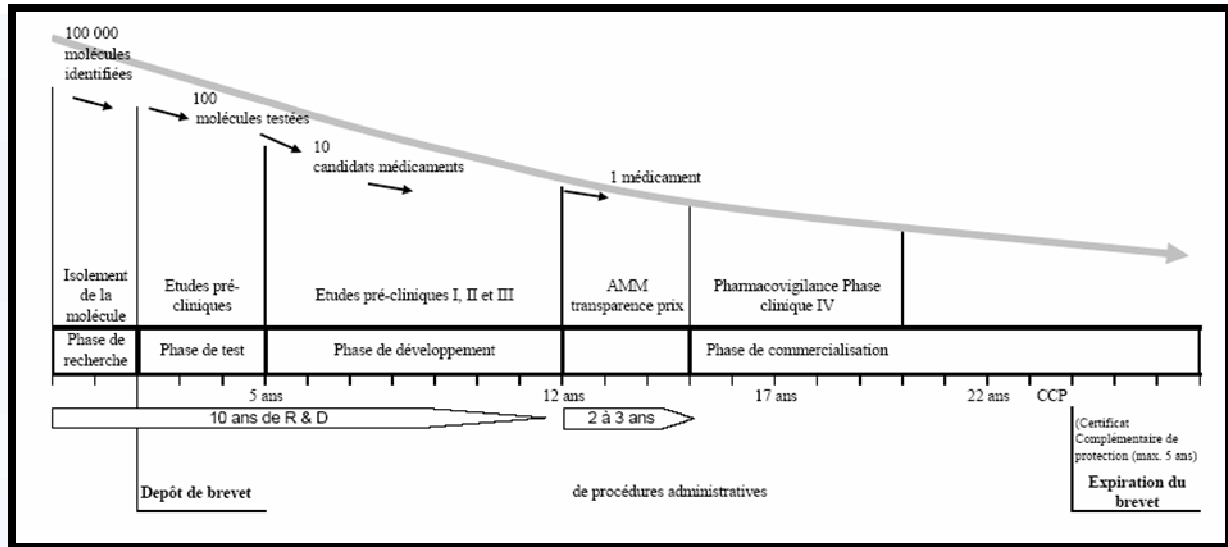


Figure 2 : Phases de recherche et développement d'une molécule

L'industrie pharmaceutique marocaine a connu au cours des 20 dernières années un développement sans conteste satisfaisant. Son niveau de performance et de savoir faire est reconnue aujourd'hui par l'OMS (l'organisation mondiale de la santé) qui la classe dans la zone Europe, l'industrie pharmaceutique marocaine contribue de manière significative aux exportations marocaines. Elle permet par ailleurs, grâce à l'engagement des laboratoires pharmaceutiques représentés par l'AMIP (l'Association Marocaine de l'Industrie Pharmaceutique), de rendre disponible les traitements indispensables et d'assurer l'autonomie du Maroc en matière de médicament ce qui fait d'elle un pôle industriel stratégique pour le Royaume.

Le secteur pharmaceutique est fortement réglementé dans tous ses aspects notamment, la Création, le fonctionnement et le contrôle des établissements pharmaceutiques industriels, Les mises sur le marché et les prix des médicaments.

3- Les médicaments

Un médicament comprend toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques.

Un médicament est composé de deux sortes de substances :

- **Principe actif :**

Le principe actif, d'un médicament est chacun des composants de ce médicament qui possède un effet thérapeutique. Cette substance est souvent en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients. Cela peut être une substance pure chimiquement définie ou un mélange de plusieurs substances chimiquement proches ou encore une substance définie par son mode d'obtention, est responsable de l'efficacité du produit.

➤ **Excipient :**

Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament. Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques, au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif. Il n'est donc pas défini par une composition chimique particulière mais par son utilisation, qui découle de ses propriétés physico-chimiques, son rôle et d'accélérer la diffusion du principe actif dans notre épiderme, ils peuvent être d'origine naturelle ou synthétique.

On distingue trois formes juridiques de médicaments, il peut s'agir des catégories de produits suivants:

- 1. Produits éthiques:** Ces molécules sont protégées par un brevet, dont la durée est de 15ans, Durant cette période, aucune autre entreprise ne peut les copier, leur prix est élevé.
- 2. Génériques:** La formulation des médicaments éthiques est tombée dans le domaine public, la Concurrence s'en empare, les prix chutent.
- 3. OTC (Over The Counter):** Ces molécules ne nécessitent pas d'être prescrites par le médecin, elles Peuvent être achetées directement en pharmacie, leurs prix Sont élevés mais leur marché reste restreint.

4- La pharmacopée européenne

➤ **Historique**

La pharmacopée européenne a été créée en 1964 a travers la convention européenne de pharmacopée. C'est un traité international qui porte numéro 50 de la série des accords européens du conseil de l'Europe.

La pharmacopée européenne est actuellement publiée par la direction européenne de la qualité du médicament du conseil de l'Europe, sa première édition date de 1969. Aujourd'hui, nous

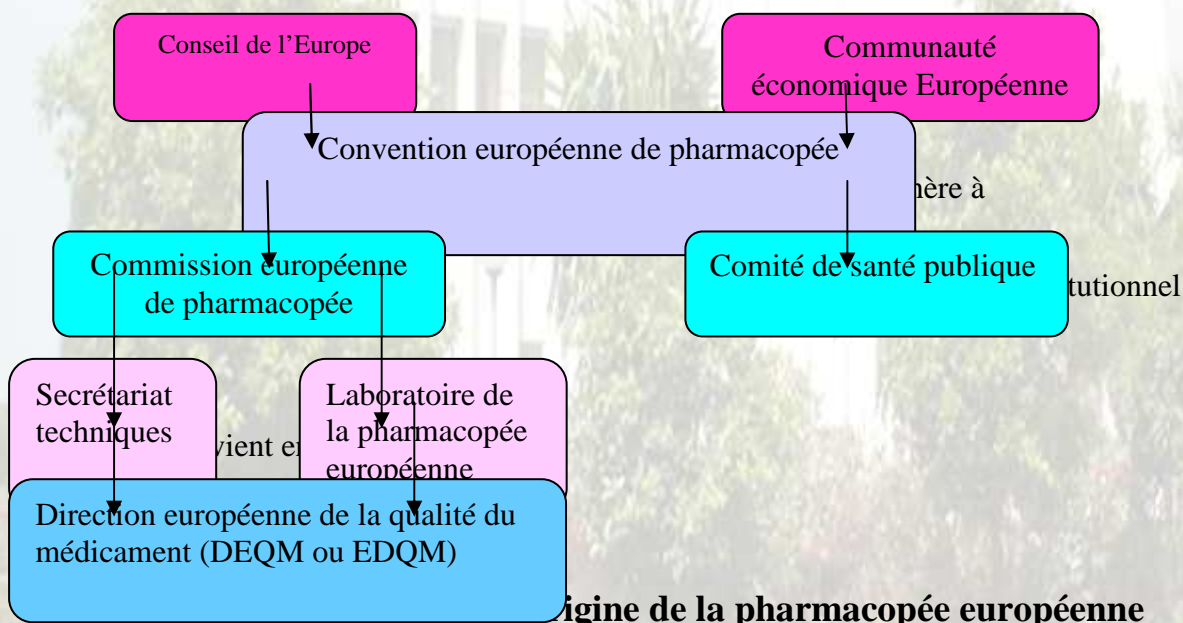
sommes à la 8^{ème} édition qui se compose d'environ 1700 monographies, 285 méthodes générales détaillées et illustrées par les chromatogrammes et la description de 1585 réactifs.

➤ Mission et rôle de la pharmacopée européenne

La direction européenne de la qualité du médicament (DEQM) du conseil de l'Europe a pour missions :

- Assurer le secrétariat technique de la commission européenne de pharmacopée
- Veiller à l'élaboration des textes inscrits au programme de travail y compris aux programmes de la standardisation biologique européenne
- Délivrer les certificats de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne
- Développer et assurer le secrétariat du réseau européen des laboratoires officiels des médicaments (OMCL)

La figure 3 ci-dessous représente l'origine de la pharmacopée européenne :



5- Qualité des produits pharmaceutiques

La qualité des médicaments de façon générale qu'ils soient fabriqués ou importés, a toujours été un élément prioritaire de la politique pharmaceutique du ministère de la santé qui a mis en

place des outils performants permettant d'assurer la qualité exigée par les standards internationaux et la sécurité des médicaments mis sur le marché marocain.

La production du médicament connaît les niveaux de contrôle suivants :

- Par laboratoire national de contrôle du médicament (LNCM) qui soumet l'octroi de L'AMM à de multiples conditions de contrôle
- Par le laboratoire fabricant directement sur chacun des lots fabriqués
- Par le ministère de la santé qui peut à tout moment procéder à un contrôle par l'inspection de la pharmacie

D'une manière générale, l'ensemble des laboratoires investit une moyenne de 300 millions de dirhams chaque année exclusivement dans les outils de qualité.

Un élément clef de La qualité du médicament est le profil de stabilité qui constitue une rubrique particulière du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché

6- Evaluation et contrôle de qualité pharmaceutique

Bien que la démarche d'Evaluation de la qualité pharmaceutiques reste identiques quelque soit la nature du médicament, il convient de distinguer trois types de médicaments :

- ✓ Les médicaments contenant un principe actif chimique
- ✓ Les médicaments contenant un principe actif d'origine biologique
- ✓ Les médicaments contenant un principe actif à base de plante

Les médicaments issus de la chimie présentent un principe actif ayant une structure chimique bien définie. L'Evaluation de leur qualité passe en premier lieu par l'analyse de la conformité des matières premières aux monographies de la pharmacopée européenne. Le développement galénique (forme pharmaceutiques, formulation et mode de préparation du médicament) est ensuite examiné permettant une reproductibilité des lots. Toutes les étapes du procédé de préparation doivent être détaillées, faisant chacune l'objet d'une validation afin de vérifier que le procédé permet d'aboutir régulièrement à un produit de la qualité désirée

L'ensemble des contrôles effectués (matières premières, procédé de fabrication et produit fini) Permet de s'assurer de la qualité des matières utilisées, de la régularité de la fabrication et de la conformité du produit aux spécifications. Les contrôles sont réalisés par le laboratoire de contrôle qualité est ceci est sous la présidence de l'assurance qualité

La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par :

- ✓ Le développement
- ✓ La fabrication
- ✓ Le contrôle
- ✓ Le système AMM

7- Bonnes pratiques de fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché ils s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité

Les points clés des BPF :

- Un personnel compétent, motivé et formé
- Le respect des règles d'hygiène et de la propreté
- Des locaux et équipements appropriés
- Une documentation à jour
- Des procédés de fabrication validés
- Un contrôle et un enregistrement de chaque opération
- Un stockage rigoureux
- La conformité de chaque lot expédié

la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème de stabilité par exemple tout changement du taux des impuretés (produit de dégradation) ou du profil de dissolution, relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final, L'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage .

Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité doit s'appliquer à toute la durée de validité du produit et doit inclure notamment les paramètres suivants :

- Le nombre de lots par dosage
- Les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques
- Les critères d'acceptation
- Les références aux méthodes de contrôle
- La description des conditionnements primaire et extérieur
- Les intervalles de fréquence des contrôles
- La description des conditions de stockage
- Tout autre paramètre spécifique du médicament

8- Autorisation de mise sur le marché

Pour qu'un produit pharmaceutique soit commercialisé, il doit obtenir préalablement une autorisation de mise sur le marché, L'AMM est demandée par un laboratoire pharmaceutique, pour sa spécialité, sur la base d'un dossier comportant des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, dans l'indication revendiquée.

L'AMM est accompagné :

- **Résumé des caractéristiques du produit (RCP)** qui précise notamment : la dénomination du médicament, la composition qualitative et quantitative, la forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques validées, les contre-indications, les précautions d'emploi, les effets indésirables...
- **Notice** pour le patient qui présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible
- **Etiquetage** qui comprend notamment des informations nécessaires pour identifier le médicament (nom du médicament et de la substance active, dosage, forme pharmaceutique, d'autres informations concernant son utilisation (date de péremption, conditions de conservation ...))

Le médicament « candidat » à l'obtention d'une AMM est examiné à partir d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Aujourd'hui ce dossier est rédigé dans un format standardisé :

A- La partie séparée

Cette partie contient :

- 1- Le contrôle du produit fini dans un classeur
- 2- Les documents de validation analytique à savoir :
 - Protocole, dossier analytique et résultats de validation des méthodes d'analyse au niveau du produit fini
 - Protocole, dossier analytique et résultats de validation du dosage du principe actif et des impuretés

B- Copie du dossier de lot de fabrication, de contrôle et de conditionnement des deux premiers lots industriels

C- Dossier de contrôle de la matière

- 1- Bulletin d'analyse du principe actif contrôlé localement
- 2- Bulletin d'analyse du principe actif du fabricant
- 3- Bulletin d'analyse des matières premières

D- Dossier de contrôle du produit fini

- 1- Protocole détaillé des analyses, spécifications et normes
- 2- Bulletin d'analyse du produit fini
- 3- Protocole, dossier analytique et résultats du test de dissolution pour les formes orales sèches
- 4- Profil de dissolution comparatif avec la spécialité de référence pour les génériques

E- Protocole de validation du procédé de fabrication du produit fini

- 1- Protocole de validation du procédé de fabrication
- 2- Rapport et résultats de validation obtenus sur les lots industriels

F- Etude de stabilité locale de confirmation

- 1- Protocole d'étude locale selon les conditions ICH précisant :
 - Le lieu de l'étude, la taille des lots, le conditionnement primaire
 - Les spécifications et les méthodes de contrôle validées
- 2- Résultats d'étude de stabilité sur au moins 3 mois en temps réel
- 3- Résultats d'étude de stabilité sur au moins 3 mois dans les conditions accélérées

1- Stabilité d'un médicament

➤ Définition selon les ICH (international conférence d'Harmonisation)

La définition de la stabilité des médicaments selon les ICH c'est l'Aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physique, microbiologique et biopharmaceutique dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité.

Les ICH parle de la stabilité dans les différentes guideline :

- ✓ **Q1 A (2R)**: les études de stabilité pour les nouveaux principes actifs et les nouveaux produits formulés
- ✓ **Q1 B**: les études de photo stabilité
- ✓ **Q1C**: les nouvelles formes galéniques
- ✓ **Q1D**: les plans d'études réduites
- ✓ **Q1E**: l'évaluation des études de stabilité
- ✓ **Q1F**: l'ensemble des études pour les zones climatiques III & IV

La stabilité des produits pharmaceutiques contient quatre types :

- **La stabilité en temps réel** : se fait dans les conditions de $T=25^{\circ}\text{C}$ et 60% HR, Il se fait a T_0 et a 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois, jusqu'à péremption avec une périodicité de un an
- **La stabilité intermédiaire** : se fait dans les conditions de $T=30^{\circ}\text{C}$ et 65% HR, Il se fait a T_0 et a 3 mois, 6mois, 9 mois, 12 mois
- **La stabilité en temps accéléré** : se fait dans les conditions de $T=40^{\circ}\text{C}$ et 75%, Il se fait a T_0 et a 3mois, 6 mois
- **La stabilité commerciale** : se fait dans les conditions de $T=25$ et 60% HR, Il se fait a jusqu'à péremption avec une périodicité de un an

➤ L'intérêt de l'étude de la stabilité :

Le but de l'étude de la stabilité d'un produit pharmaceutique c'est d'Assurer efficacité et la sureté du médicament durant toute sa durée d'utilisation. Il doit être efficace quel que soit le moment d'administration (de l'achat à la péremption).

2- Objectifs des études de stabilité

On peut étudier la stabilité du principe actif comme la stabilité du produit fini, qui ont pour objectifs :

a-Objectif des études de stabilité sur principes 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.

b-Objectif 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
- Définir les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.

3- Conditions de stabilité

a- Cas du principe actif :

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

b-Cas du produit fini :

- Médicament nouveau
- 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

4- Conditions de conservation

a- Cas du principe actif

- Propriétés du principe actif
- Type d'étude à réaliser
- Conditions climatiques de la zone de commercialisation.

➤ Zones climatiques selon l'OMS

<u>Zones climatiques</u>	<u>Conditions d'étude en temps réel</u>	
	<u>Températures</u>	<u>Hygrométries</u>
<u>Zone I Climat tempéré</u>	21 °C	45 % HR
<u>Zone II Climat méditerrané</u>	25 °C	60 % HR
<u>Zone III Climat chaud et sec</u>	30° C	35 % HR
<u>Zone IV Climat chaud et humide</u>	30° C	65 % HR

➤ Cas des principes actifs à conserver dans des conditions générales:

<u>ETUDES</u>	<u>Conditions de Conservation</u>	<u>Durée minimale de l'étude à l'enregistrement</u>
<u>Long terme</u>	30 °C ± 2 °C 65 % ± 5% HR	12 mois
<u>Accélérées</u>	40 °C ± 2 °C 75 % ± 5% HR	6 mois

➤ **Cas des principes actifs à conserver au réfrigérateur:**

<u>ETUDES</u>	<u>Conditions de conservation</u>	<u>Durée minimale de l'étude à l'enregistrement</u>
<u>Long terme</u>	5 °C ± 3 °C	12 mois
<u>Accélérées</u>	30 °C ± 2 °C 65 % ± 5% HR	6 mois

➤ **Cas des principes actifs à conserver au Congélateur:**

<u>ETUDES</u>	<u>Conditions de conservation</u>	<u>Durée minimale de l'étude à l'enregistrement</u>
<u>Long terme</u>	- 20 °C ± 5 °C	12 mois

b- Cas du produit fini

➤ **Cas des produits médicamenteux destinés à être conservés dans des conditions générales:**

<u>Etudes</u>	<u>Conditions de stockage</u>	<u>Période minimale avant demande d'enregistrement</u>	
		Principe actif connu	Principe actif nouveau
<u>Temps réel</u>	25 °C ± 2 °C et 60 % ± 5 % HR	6 mois	12mois
<u>Conditions Accélérées</u>	40 °C ± 2 °C et 75 % ± 5 % HR	6mois	6mois

➤ Cas des produits médicamenteux destinés à être conservés au réfrigérateur

<u>Etudes</u>	<u>Conditions de stockage</u>	<u>Période minimale avant demande d'enregistrement</u>
<u>Temps réel</u>	5 °C ± 3 °C	12mois
<u>Conditions Accélérées</u>	30 °C ± 2 °C et 65 % ± 5 % HR	6mois

➤ Cas des produits médicamenteux destinés à être conservés au congélateur:

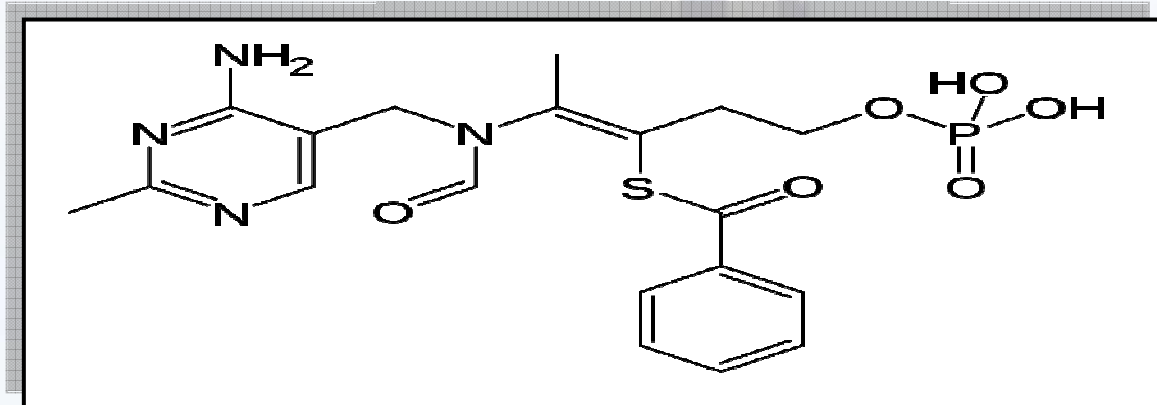
<u>ETUDES</u>	<u>Conditions de conservation</u>	<u>Durée minimale de l'étude à l'enregistrement</u>
<u>Long terme</u>	- 20 °C ± 5 °C	12 mois

1- Etude de stabilité du produit qui contient le BENFOTIAMINE comme principe actif

1-Présentation de principe actif (BENFOTIAMINE)

la BENFOTIAMINE contient au minimum 98,0 % de N-((amino-4 méthyl-2 pyrimidinyl-5) méthyl) N-(hydroxy-4 mercapto-2 méthyl-1 butényl -1) formamide, S-benzoate O-phosphate calculé par rapport a la surface desséché.

Le BENFOTIAMINE est une poudre cristalline, blanche à sensiblement blanche, de faible odeur caractéristique, très peu soluble dans l'eau, l'alcool et le méthanol, soluble dans l'hydroxyde de sodium 1N et dans l'acide chlorhydrique dilué



Pour l'étude de la stabilité les principales analyses sont:

- Temps de désagrégation
- Dosage de BENFOTIAMINE
- Produits de dégradation de la BENFOTIAMINE
- Dissolution : BENFOTIAMINE

A- Temps de désagrégation

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

✓ Appareillage :

L'appareillage se compose d'un panier porte-tubes, d'un vase cylindrique bas de 1L destiné à contenir le liquide d'immersion, d'un système thermostatique permettant de maintenir le liquide à une température de 37 degré, Le-port tubes suit un mouvement vertical suivant son axe, sans mouvement horizontal appréciable ni déviation significative par rapport a la verticale.

Chaque tube est alors pourvu d'un disque cylindrique ce dernier est constitué d'une matière plastique transparente.

On place 1 unité de la préparation a examiner dans chacun de ces tubes du râtelier, puis on ajoute un disque si l'emploi de disque est prescrit, on fait fonctionner l'appareil en utilisant

comme liquide d'immersion, le milieu spécifié maintenu à 37 ± 2 degré, au temps indiqué on remonte le porte-tubes hors du liquide et on examine l'état des unités soumises à l'essai. Toutes les unités sont complètement désagrégées, si 1 ou 2 d'entre elles ne sont pas désagrégées, on répète l'essai sur 12 unités supplémentaires. Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumise à l'essai sont désagrégées.



B- Dosage

Le dosage de la BENFENOL par HPLC

✓ Description de HPLC

La chromatographie liquide haute performance est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscible, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase liquide qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire.

HPLC est principalement fondé sur les mécanismes d'adsorption, de distribution de masse, d'échange d'ions, d'exclusion ou d'interaction stéréochimique

✓ Appareillage

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

✓ Système de pompage

Les systèmes de pompes pour HPLC doivent fournir la phase mobile à un débit constant il convient de limiter autant que possible les fluctuations de pression, par exemple en faisant passer le solvant sous pressions développées par la pompe. Les pompes pour CL

peuvent être équipées d'un dispositif de purge et d'un dégazeur qui permettent de chasser les bulles d'air emprisonnées

✓ Injecteurs

La solution à examiner est introduite dans la phase mobile circulante en tête de colonne, ou à proximité de celle-ci, à l'aide d'un système d'injection conçu pour fonctionner à pression élevées. Les injecteurs peuvent être à boucle fixe ou à volume variable, à fonctionnement manuel ou pilotés par un échantillonneur automatique. Le remplissage partiel des boucles, manuellement, peut entraîner une moindre fidélité du volume injecté

✓ Phase stationnaire

De nombreux types de phases stationnaires sont utilisés en HPLC notamment :

De la silice, de l'alumine ou du graphite poreux, des résines ...

✓ Phase mobile

Les composants de la phase mobile sont généralement filtrés pour éliminer les particules de taille supérieure à 0,45 micromètre. Les phases mobiles à plusieurs composants sont préparées par mesure des volumes requis pour chaque composant puis mélange des différents composants

C- Dissolution : BENFOTIAMINE

Cet essai vise à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides telles que les comprimés en utilisant un appareil déterminé et dans des conditions opératoires bien définies.

✓ Appareillage :

L'appareil est composé des éléments suivants un récipient qui peut être couvert, en verre ou autre matériau transparent inerte, un moteur, un agitateur constitué d'une tige servant d'axe moteur et d'un panier cylindrique. Le récipient est partiellement immergé dans un bain d'eau ou le dispositif chauffant permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de 37 degré pendant l'essai et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution



Figure 6 : Appareil de dissolution

2-1- Stabilité en temps réel

La stabilité en temps réel se fait à T₀, 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois, 36 mois, 48 mois et 60 mois

→ On a fait plusieurs déterminations sur le produit fini :

- **Lot** : xxxxxx
- **Date de fabrication** : OCT-2012
- **Date de péremption** : OCT-2017
- **Validité** : 5 ans
- **Conditionnement primaire** : blister (pellicule PVC + pellicule aluminium)

→ Conditions de stockage :

- **Enceinte climatique ERATIS**
- **Température** : 25 degré ± 2 degré
- **Humidité relative** : 60% ± 5%

Le tableau ci-dessous résume les résultats des différentes déterminations qu'on a fais sur ce produit fini pour étudier la stabilité

Déterminations	Normes	To	To+3Mois (01-13)	To+6Mois (04-13)	To+9Mois (07-13)	To+12Mois (10-13)	To+18Mois (04-14)
Temps de désagrégation (min)	≤ 60 min	19	18	19	20	21	23
Dosage de BENFOTIAMINE (%)	95 à 105 mg / cpr	101	101,8	101,3	99,2	99,6	98,9
Impuretés de BENFOTIAMINE (Thiamine)	≤ 0,5 %	0	0	0	0	0	0
Dissolution : BENFOTIAMINE (%)	≥ 75 % ≤ 115%	min:99 max:101 moy: 100	min:99 max:101 moy : 100	min:97,6 max:101,6 moy: 99,8	min:96 max:102 moy : 99	min:98 max:99 moy :99	min:92 max:96 moy :94

Figure 7 : Tableau des résultats des analyses de stabilité en temps réel



Les

courbes des analyses effectuées sur le produit fini

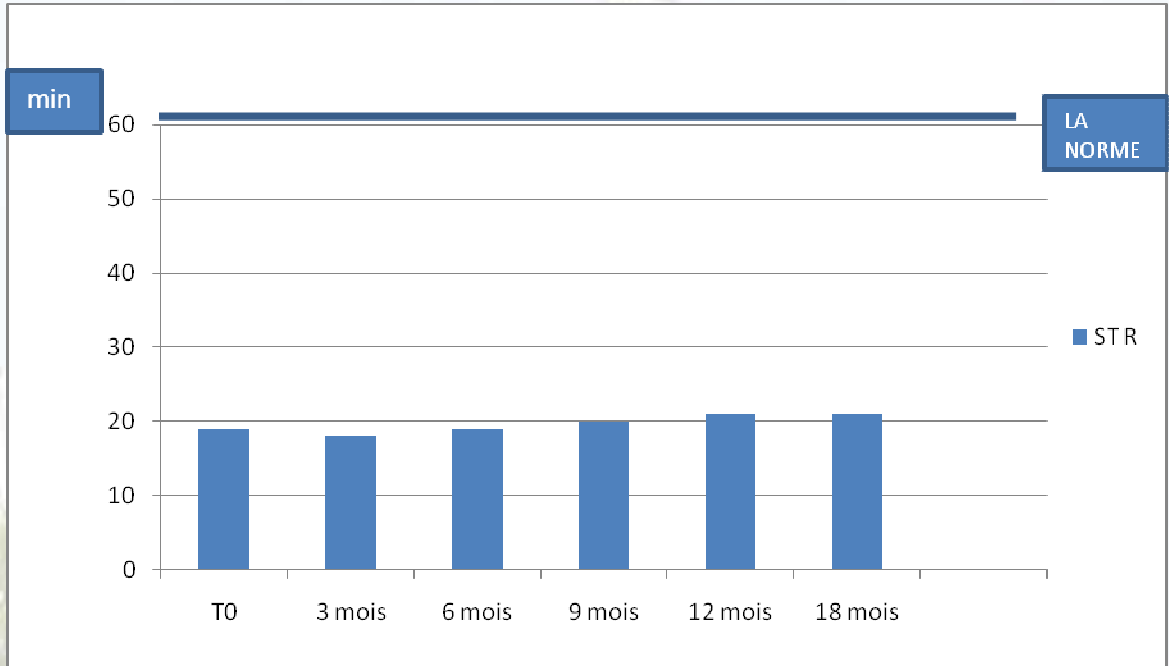


Figure 8 : Histogramme des résultats de la désagrégation

Interpretation :

Après les test de desagregation effectué sur le produit fini, on constate que les résultats ne dépassent pas la norme donc le produit reste conforme dans les conditions de ce type de stabilité .

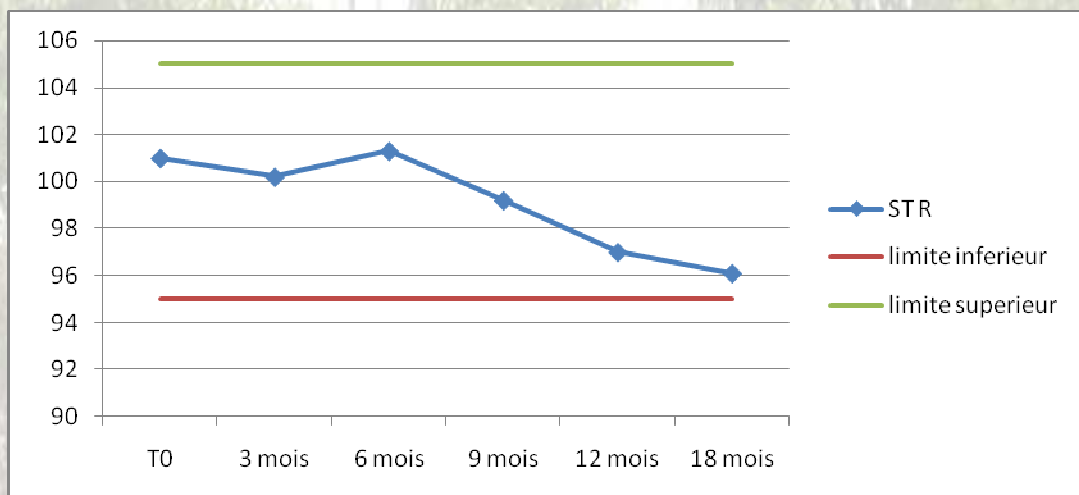


Figure 9 : Courbe des résultats du dosage

Interpretation :

Après le dosage par HPLC on constate que les résultats sont dans la norme donc le produit reste conforme dans les conditions de ce type de stabilité .

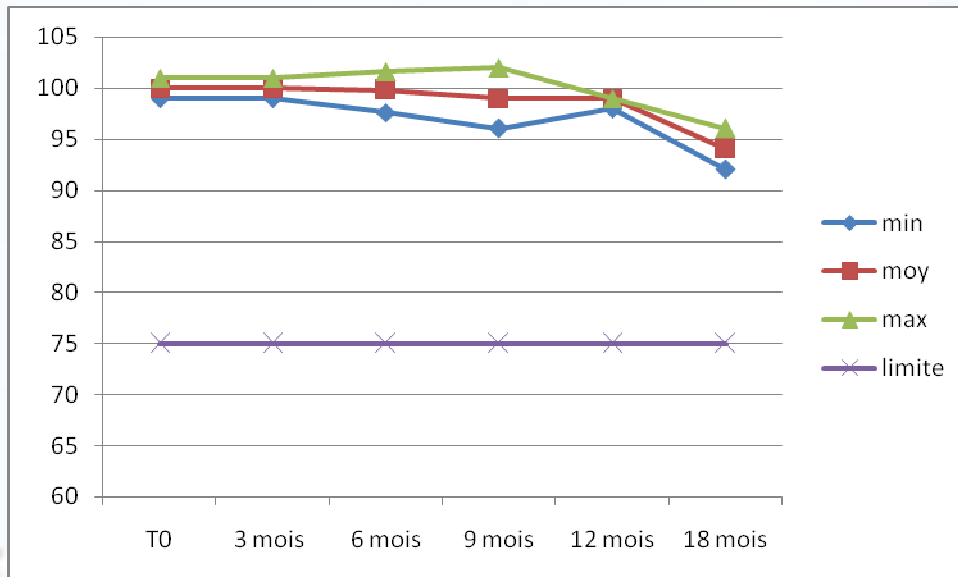


Figure 10 : Courbe des résultats de la dissolution

Interpretation :

Après avoir effectué les tests de dissolution on constate que les résultats sont dans les normes donc le produit reste conforme dans les conditions de ce type de stabilité .

Interpretation de la recherche des impuretés:

Après analyse des impuretés par HPLC on constate qu'il n'y a pas de produits dégradés donc le produit reste conforme dans les conditions de ce type de stabilité .

N.B : Dans ce cas on fait l'étude de stabilité réelle mais on a juste les résultats jusqu'au 18 mois. Le produit fini n'a pas encore terminé sa durée de stabilité réelle

2-2- Stabilité en temps accéléré

L'étude de stabilité accéléré se fait à T₀, 3 mois, 6 mois

- **Lot** : xxxxx
- **Date de fabrication** : OCT-2012
- **Date de péremption** : OCT-2017
- **Validité** : 5 ans
- **Conditionnement primaire** : blister (pellicule PVC + pellicule aluminium)

➡ Conditions de stockage :

- Enceinte climatique ERATIS
- Température : 40 degré ± 2 degré
- Humidité relative : 75% ± 5%

Déterminations	Normes	To	To+3Mois (01-13)	To+6Mois (04-13)
Temps de désagrégation (min)	≤ 60 min	22	20	22
Dosage de BENFOTIAMINE (%)	95 à 105 mg / cpr	101,0	100,8	99,5
Impuretés de BENFOTIAMINE : Thiamine (%)	≤ 0,5 %	0	0	0
Dissolution : BENFOTIAMINE (%)	≥ 75 %	min:96; max:102 moy : 99 %	min:98,7; max:100,7 moy : 99,7 %	min:98,9; max:101,8 moy : 100,3 %

Figure 11 : Tableau des résultats des analyses de stabilité en temps accéléré

✓ **Les courbes des analyses effectuées sur le produit fini**

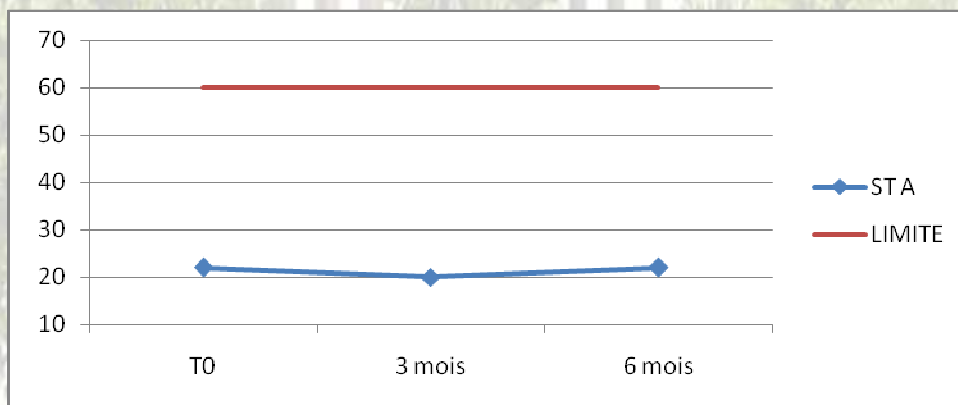


Figure 12 : Courbe des résultats de désagrégation

Interpretation :

Après les test de desagrregation faite sur le produit fini on constate que les resultats ne depasse pas la norme (inferieur a 60 min) donc le produit reste conforme dans les conditions de ce type de stabilité

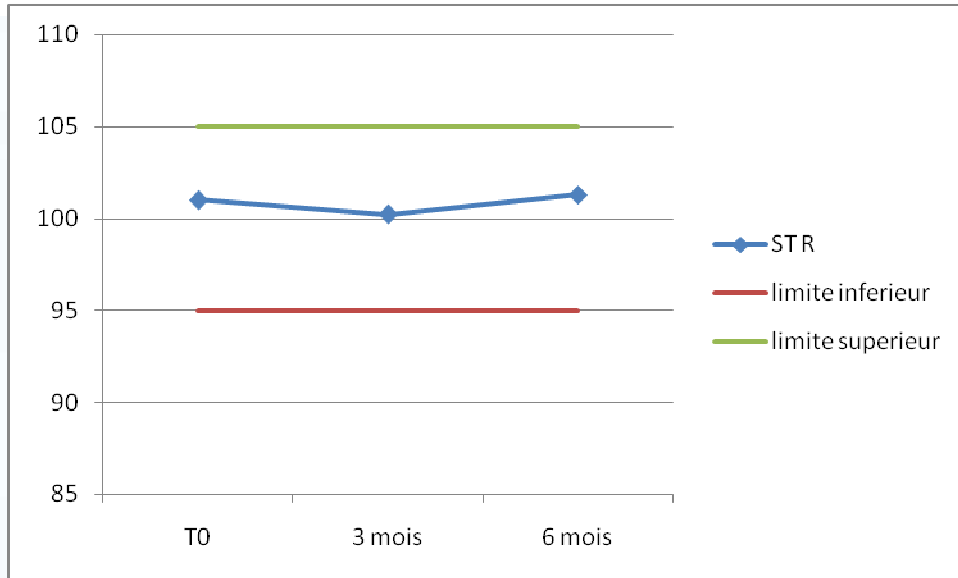


Figure 13 : Courbe des résultats du dosage

Interpretation :

Après le dosage fait par HPLC on constate que les résultats sont dans la norme donc le produit reste conforme dans les conditions de ce type de stabilité .

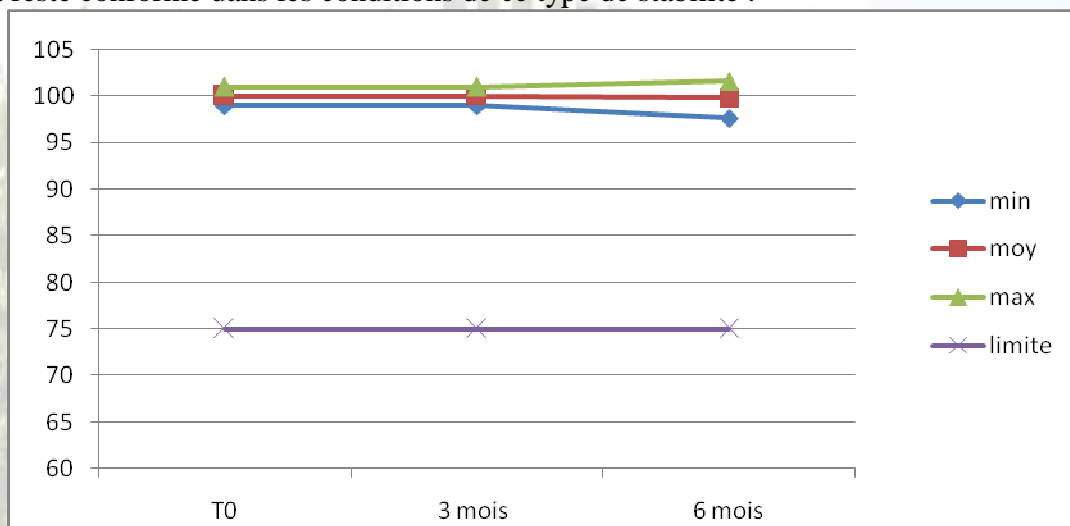


Figure 11 : Courbe des résultats du test de dissolution

Interpretation :

Après les tests de dissolution on constate que les résultats sont dans les normes donc le produit reste conforme dans les conditions de ce type de stabilité .

Interpretation de la recherche des impuretés:

Après la recherche des impuretés faite par HPLC on constate qu'il n'y a pas des produits dégradés donc le produit reste conforme dans les conditions de ce type de stabilité .

Conclusions

Les études de stabilité visent à apporter une preuve documentée sur le comportement du produit sous l'effet des paramètres environnementaux de stockage, ces études conduisent à établir les modalités de stockage et une date de péremption qui de manière pratique apparaissent explicitement sur chacune des boîtes délivrées aux patients

Dans notre cas le médicament dont le principe actif est la BENFOTIAMINE à conserver ses propriétés chimiques, physiques et biopharmaceutique dans les limites spécifiées pendant 18 mois de sa durée de validité, les essais de stabilités accélérées (T= 40 degré , H= 75%) ont permis de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité de la BENFOTIAMINE dans le produit fini comprimés ne varie pas en fonction du temps sous l'effets de la température, l'humidité et la lumière, pour cela les conditions de conservation c'est la température ambiante et dans le conditionnement primaire décrits ci-dessus.

Référence bibliographique

- pharmacopée européenne
- de SYNTHEMEDIC

Livre : la

Documents

