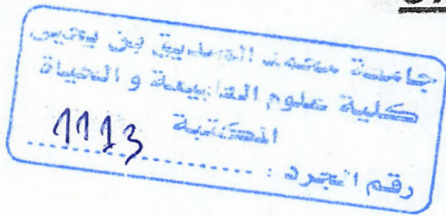


République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université de Jijel



CQ. 1862

Faculté des Sciences
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire

De fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme d'Ingénieur d'Etat en
Biologie moléculaire et cellulaire
Option : Contrôle de Qualité et Analyses

Thème

Le contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques

Membres du jury

- ❖ Président : M^{elle} BENGUEDOUAR Lamia
- ❖ Examineur : Mr LAIB Said
- ❖ Encadreur : Dr LAHOUEL Mesbah

Présenté par

- BENYAHIA Sabrina
- BOUMALA Ahlem

Promotion : Juillet 2007

Remerciement

Tous d'abord, nous tenons à remercier Allah, notre créateur, qui nous adonné la volonté, l'aide, la patience et le courage pour accomplir ce modeste travail. Ce dernier n'aurait pas vu le jour sans la contribution de plusieurs personnes, tout avec leurs conseils qu'avec leurs critiques.

Puis nous adressons les plus chaleureux remerciements en particulier à notre encadreur Dr Lahouel Mesbah qui nous a guidé durant toute la durée de notre travail.

Sans oublier chacun des membres de jury Mr Laib Said et M^{elle} Benguedouar Lamia qui nous ont fait l'honneur d'évaluer ce travail.

Nos plus vifs remerciements à tout qui ont contribué à l'enrichissement de ce travail, plus particulièrement :

Mr Zaouani Rachid, directeur général de la filial Biotic « Groupe Saidal », de nous avoir accueilli au sein de la filial Biotic.

Tout le personnel de l'unité Gué De Constantine « GDC », filial Biotic en particulier :

Mr NAMOUN directeur de l'unité ; Mme Termoule Nabila directrice du système de management de la qualité ; M^{elle} Ait Kassi Mila directrice technique ; Mr Doum ; Mr Aitar ; M^{me} Dahmani ; M^{elle} Zilate.

Le personnel de service de l'assurance de la qualité : Nawal, Nacira, Jamila, Latra, Amel, Soumia, Dounia et M^{me} Saïb.

Le personnel de laboratoire de contrôle de la qualité : Wafa, Salim, Hayet, Yasmina, Souhila, Sabrina, M^{me} Benchamam,.....

Tous les chefs de production de différents ateliers pour leur orientation durant notre stage, ainsi que tous les ingénieurs, les techniciens et les opérateurs pour l'aide qu'ils nous ont apportés.

A la fin, nous remercions tous les enseignants du département de Biologie Moléculaire et Cellulaire sans oublier les inspecteurs principaux : Mr Brihmouche Mohamed et M^{elle} Dechemi Fadia et enfin nos collègues de la promotion « Contrôle de la Qualité et Analyses ».

LISTE DES ABREVIATIONS

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AFNOR	Association Française de Normalisation
Al	Aluminium
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BAT	Bon Attiré
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonne Pratique de Laboratoire
BPLS-Agar	Agar Lactosé et Saccharosé au vert Brillant et rouge de Phénol
CBT	Charge Bactérienne Totale
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CE	Commission Européenne
CEN	Comité européen de normalisation
CHMP	Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique
Cm	Centimètre
Cp	Comprimé
CRD	Centre de Recherche et de Développement
CS	Caséine-soja
CSE	L'Endotoxine Standard de Contrôle
CT	Coliformes Totaux
DCI	Dénomination Commune Internationale
DE	Décret Exécutif
EP	Ensemencement en profondeur
EPPI	Eau Pour Préparations Injectables
ES	Ensemencement en surface
g	gramme
GDC	Gué De Constantine
GM	Gélose Mac Conkey
GSG	Gélosé Sabouraud-Glucosé
HMF	Hydroxyméthyl Furfural
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
IF	Infra rouge
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
J-B	Jaune- brun
LAL	Lysat d'Amoébocytes de Limule
LEEM	Les entreprises du médicament
M	Molaire
Max	Maximum
mg	Milligramme
Min	Minimum
ml	Millilitre
mm	Millimètre
N	Normale
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
Pb	Plomb
pe	Prise d'essai
P.EX	Par Exemple
PF	Produit Fini

pm	Poids moyen
ppm	Partie par million
PVC	Polyvinyl Chlorum
Rf	Rapport frontal
SCR	Substance Chimique de Référence
SMP	Soluté Massif Poche
t	Temps
TBG	Bouillon au Thioglycolate
UFC	Unité Formant Colonie
USP	United States Pharmacopeia
XLD-Agar	Agar au Xylose, à la Lysine et au Désoxycholate
µm	Micromètre

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Profil plasmatique de deux médicaments bioéquivalents	11
Figure 2	Les étapes de la vie du médicament	17
Figure 3	Diagramme des causes et des effets	18
Figure 4	Place du contrôle qualité dans les phases de fabrication d'un médicament	20
Figure 5	Processus de fabrication	33
Figure 6	Cycle de gestion	35
Figure 7	Les règles de l'assurance qualité	38
Figure 8	Structure de l'assurance qualité des médicaments	39
Figure 9	Image de la gestion de la maintenance de la qualité et des médicaments	40
Figure 10	Recherche et dénombrement des germes viables totaux et <i>E.coli</i>	51
Figure 11	Recherche des microorganismes spécifiques	62
Figure 12	Les différentes étapes de l'essai de la résistance mécanique	74
Figure 13	Figure 14 : Introduction du suppositoire dans le tube de guidage	75
Figure 14	Principe global du test LAL	85
Figure 15	a, b, c les différentes étapes du contrôle microbiologique « Filtration sur membrane »	93
Figure 16	a, b, c et d représentent les pics du dosage des principes actifs dans le produit fini des trois lots étudiés avec le pic de la solution témoin	97
Figure 17	La courbe de cinétique de dissolution du princeps et du générique	98
Figure 18	Modification de la biodisponibilité induite par les excipients	122

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Classification des médicaments selon la voie d'administration	6
Tableau 2	Caractéristiques de la qualité	36
Tableau 3	Les principes actifs utilisés à la préparation de Rhumédrine	43
Tableau 4	La nature des principes actifs utilisés à la préparation de Rhumédrine	43
Tableau 5	Les excipients utilisés à la préparation de Rhumédrine	46
Tableau 6	La nature des excipients utilisés à la préparation de Rhumédrine	47
Tableau 7	Articles utilisés pour le conditionnement du Rhumédrine	52
Tableau 8	Les paramètres à contrôler des articles de conditionnement	54
Tableau 9	vérification du conditionnement sous blistères	56
Tableau 10	Les produits utilisés pour le contrôle des produits finis	58
Tableau 11	Le contrôle toxicologique du Rhumédrine	61
Tableau 12	Interprétation des résultats du contrôle toxicologique du Rhumédrine	61
Tableau 13	Les matières premières utilisées pour la préparation des suppositoires	63
Tableau 14	Les articles utilisés pour le conditionnement des suppositoires Clofénal	70
Tableau 15	Le produit fini contrôlé des suppositoires Clofénal 100 mg	70
Tableau 16	Matières premières utilisées pour la préparation des SMP glucosé 5%	78
Tableau 17	Récapitulatif du test de LAL	84
Tableau 18	Les articles utilisés pour le conditionnement des SMP	86
Tableau 19	Le produit fini contrôlé des SMP glucosé 5%	94
Tableau 20	Résultats de contrôle du principe actif Pseudoéphédrine	99
Tableau 21	Résultats de contrôle du principe actif Paracétamol DC90%	100
Tableau 22	Résultats de contrôle physico-chimique de l'excipient stéarate de magnésium	100
Tableau 23	Résultats de contrôle physico-chimique de l'excipient Silice colloïdale anhydre	101

Tableau 24	Résultats de contrôle physico-chimique de l'excipient Carbomères	102
Tableau 25	Résultats de contrôle physico-chimique des comprimés en cours de fabrication	103
Tableau 26	Résultats de contrôle physico-chimique des produits fini comprimés	104
Tableau 27	Résultats de contrôle de la pureté microbienne et toxicologique des comprimés	105
Tableau 28	Résultats de contrôle physico-chimique du diclofénac sodique	108
Tableau 29	Résultats de contrôle physico-chimique des Glycérides hémi synthétiques solides	109
Tableau 30	Résultats de contrôle physico-chimique des suppositoires en cours de fabrication	110
Tableau 31	Résultats de contrôle physico-chimique de produit fini (suppositoires)	110
Tableau 32	Résultats de contrôle physico-chimique de la matière première glucose monohydraté	113
Tableau 33	Résultats de contrôle physico-chimique d'eau pour préparation injectable	114
Tableau 34	Résultats de contrôle physico-chimique en cours de fabrication	115
Tableau 35	Résultats de contrôle physico-chimique du produit fini SMP glucosé 5% poche de 500 ml	116
Tableau 36	Résultats de contrôle du film AL/PE pour suppositoires	117
Tableau 37	Résultats de contrôle du film aluminium pour comprimé	117
Tableau 38	Résultats de contrôle du film polyvinylchlorure	118
Tableau 39	Résultats de contrôle du film clear-flex	118
Tableau 40	Résultats de contrôle du film fond	119
Tableau 41	Résultats de contrôle du film couvercle	119
Tableau 42	Résultats de contrôle des valves clear-flex	119

Sommaire

I. Introduction	1
II. Etude bibliographique	
Donnée générale	
II.1. Historique	2
II.2 les acteurs de la mise en place de la qualité	3
II.2.1 La Pharmacopée Européenne	3
II.2.2. Organisation Internationale de la normalisation (ISO)	4
Chapitre 1 : Le médicament	
II.1.1. Composition des médicaments	5
a) Principe actif	5
b) Excipient	5
c) Additifs	5
II.1.2. Origine des médicaments	5
a) Origine végétal	5
b) Origine animal	5
c) Origine synthétique	5
d) Origine biogénétique	5
II.1.3. Classification des médicaments	6
II.1.4. Les différentes formes pharmaceutiques de médicament	6
a. Les formes solides	6
b. Les formes liquides	6
c. Les formes semi-solides	7
II.1.5. Dénomination des médicaments	7
II.1.5.1. Un nom chimique	7
II.1.5.2. Une dénomination commune internationale ou DCI	7
II.1.5.3. Un nom de spécialité ou nom de marque	7
II.1.6. Evaluation de la qualité des différents types de médicaments	8
II.1.6.1. Médicament contenant un principe actif chimique	8
II.1.6.2. Médicament contenant un principe actif d'origine biologique	8
II.1.6.3. Médicament contenant un principe actif à base de plante	8
II.1.7. Le groupe générique	9
II.1.7.1. Définition	9
II.1.7.2. Les types de générique	9
II.1.7.3. Intérêt du médicament	9
II.1.8. Le médicament princeps	10
II.1.8.1. Définition de l'OMS	10
II.1.8.2. Les avantages de la spécialité pharmaceutiques	10
II.1.9. La biodisponibilité et la bioéquivalence	10
II.1.9.1. Biodisponibilité	10
II.1.9.2. La bioéquivalence	10
II.1.9.3. Cas où les études de bioéquivalence ne sont pas	11

nécessaires	
II.1.9.4. Cas où des études de bioéquivalence sont nécessaires et type d'étude requis	12
a) Etude in vivo	12
b) Etude in vitro	12
Chapitre 2 : Les éléments de l'évaluation et de la garantie de la qualité	
II.2.1. Eléments juridiques	14
II.2.2. Eléments normatifs	14
II.2.2.1. Organismes gouvernementaux de contrôle de la qualité	14
II.2.2.2. Service d'inspection	15
II.2.2.3. Laboratoire de contrôle de la qualité	15
II.2.3. Eléments techniques	15
II.2.3.1. Monographie ou les normes de qualité	15
II.2.3.2. L'autorisation de mise sur le marché(AMM) du médicament	16
II.2.3.3. La validation analytique	17
II.2.3.4. Les Bonnes Pratiques de Fabrication	18
II.2.3.5. Les Bonne Pratiques de Laboratoire	19
II.2.3.6. Les tests simplifiés	19
Chapitre 3 : Les niveaux de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques	
II.3.1. Echantillonnage	20
II.3.2. Le contrôle des matières premières et les articles de conditionnements	21
II.3.3. Contrôle en cours de process pendant la phase de production	22
II.3.3.1. Locaux et matériels	23
a) Conception des locaux	23
b) Qualification du matériel et validation des procédés	25
c) Nettoyage et entretien du matériel	25
II.3.3.2. Personnel	26
II.3.3.3. Contrôle des procédés	27
a) Atelier de production	27
b) Atelier de conditionnement	28
II.3.3.4. Documentation	29
II.3.4. Produit finis	29
II.3.5. Conservation	30
II.3.6. Distribution	32
Chapitre 4 : La politique de management de la qualité	
II.4.1. Principe de système de management de la qualité	33
II.4.2. Démarche « système de management de la qualité »	34
II.4.2.1. Etablissement d'une politique qualité et des objectives qualités	34
II.4.2.1.1. Politique qualité	34
II.2.1.2. Objectifs qualité	34

II.4.2.2. Gestion de la qualité	35
II.4.2.2.1. La planification de la qualité	37
II.4.2.2.2. La maîtrise de la qualité	37
II.4.2.2.3. L'assurance qualité	38
II.4.2.2.4. L'amélioration de la qualité	40
a) Amélioration et gestion de la qualité	40
b) Ce qui nuit aux améliorations	41
c) Procédure de résolution des thèmes d'amélioration	41
II.4.3. Manuel qualité	41
III. Matériel et Méthodes	
III.1. Contrôle de la qualité des formes sèches Rhumédrine 530mg	
III.1.1. Zone de stockage des matières premières	43
III.1.2. Contrôle des comprimés : Rhumédrine 530mg	43
III.1.2.1. Contrôle des matières premières utilisées dans la fabrication du Rhumédrine 530mg	43
III.1.2.1.1. Contrôle physico-chimique	43
a) Contrôle des principes actifs	43
b) Contrôle des excipients	46
1) Contrôle du Stéarate de magnésium	47
2) Contrôle de la Silice Colloïdale	48
3) Contrôle de Carbomère	49
III.1.2.1.2. Contrôle de la pureté microbienne des matières premières	50
III.1.2.2. Contrôle des articles de conditionnement	52
III.1.2.3. Contrôle en cours de fabrication des comprimés « Rhumédrine »	54
III.1.2.4. Contrôle du produit fini	58
a. Contrôle physico-chimique	58
b. Contrôle microbiologique	61
c. Contrôle toxicologique	61
III.2. Contrôle de la qualité des formes semi-solides Clofénal 100mg	
III.2.1. Contrôle des matières premières	63
III.2.1.1. Contrôle physico-chimique	63
a. Principe actif : Diclofénac sodique	63
b. Contrôle d'excipient	66
III.2.1.2. Contrôle microbiologique	69
III.2.1.3. Contrôle toxicologique	69
III.2.2. Contrôle des articles de conditionnement	70
III.2.3. Contrôle en cours de fabrication	71
III.2.4. Contrôle de produit fini	73
III.2.4.1. Contrôle physico-chimique	73
III.2.4.2. Contrôle microbiologique	76
III.3. Contrôle de la qualité des formes liquides Solutés massifs glucosés 5% poche de 500ml	
III.3.1. Contrôle des matières premières	78

III.3.1.1. Contrôle physico-chimique	78
a. Contrôle de l'eau distillée	78
b. Contrôle du glucose	79
III.3.1.2. Contrôle microbiologique	82
III.3.1.3. Contrôle toxicologique	83
III.3.2. Articles de conditionnement	86
III.3.2.1. Film Clear-Flex	86
III.3.2.2. Film fond	89
III.3.2.3. Film couvercle	89
III.3.2.4. Valve Clear- Flex	89
III.3.2.5. Notice Clear-flex	89
III.3.3. Contrôle en cours de fabrication	89
III.3.3.1. Contrôle physico-chimique	90
a. L'eau distillée de fabrication	90
b. Contrôle de la cuve de préparation : soluté cuve	90
c. Contrôle au remplissage : soluté poche	90
III.3.3.2. Contrôle microbiologique	91
a. Contrôle microbiologique de l'air des zones à atmosphère contrôlé	91
b. Filtration sur membrane	92
III.3.3.3. Contrôle toxicologique	94
III.3.4. Contrôle de produit fini	94
III.3.4.1. Contrôle physico-chimique	94
III.3.4.3 Contrôle toxicologique	95
IV. Résultats et interprétation	
IV. Résultat et interprétation du comprimé Rhumédrine530mg	96
IV.1.1. Résultats et interprétation des matières premières	96
IV.1.1.1. Analyse microbiologique	96
IV.1.2. Résultat et interprétation en cours de fabrication	96
IV.1.3. Résultats et interprétation du produit fini	96
IV.1.3.1. Contrôle physico-chimique	97
a. Dosage du principe actif	97
b. Le test de la bioéquivalence	98
IV.1.3.2. Analyse microbiologique	99
IV.2. Résultat et interprétation pour les suppositoires Cloféral 100mg	106
IV.2.1. Les matières premières	106
IV.2.2. Les produits en cours de fabrication	107
IV.2.3. Le produit fini	107
IV.3. Résultat et interprétation pour les solutés massifs glucosé 5 % (Poche 500ml)	111
IV.3.1. Les matières premières	111
IV.3.1.1. Résultat d'analyse physico-chimique	111
IV.3.1.2. Résultats microbiologique	111
IV.3.1.3. Résultats toxicologiques	111
IV.3.2. Résultats et interprétation des produits en cours de fabrication	112

IV.3.2.1. Résultats de contrôle physico-chimique	112
IV.3.2.2. Résultats de contrôle microbiologique	112
IV.3.2.3. Résultat de contrôle toxicologique	112
IV.3.3. Résultats et interprétation de produit fini	113
IV.3.3.1. Résultats d'analyse physico-chimique	113
IV.3.3.2. Résultats d'analyse microbiologique	113
IV.3.3.3. Résultats d'analyses toxicologique	113
V. Discussion et Conclusion	
V.1. Discussion	120
V.2. Conclusion	123
VI. Bibliographie	
Annexes	

I. INTRODUCTION

La recherche de la qualité au sens large est actuellement une préoccupation fondamentale pour les entreprises.

L'industrie pharmaceutique fait partie de ces secteurs où la qualité des produits et de toutes les activités qui entourent ces produits est primordiale. C'est pourquoi cette industrie a développé bien avant la mise en place des normes AFNOR, CEN et ISO des normes bien à elle. Ce sont les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les Bonne Pratique de Laboratoire (BPL).

Ces normes ont été mises en place petit à petit par les pharmacopées de différents pays, conjointement avec les progrès des méthodes d'analyses des produits pharmaceutiques.

Les substances et les préparations pharmaceutiques à usage humain décrites dans les différentes pharmacopées doivent être fabriquées conformément aux BPF selon lesquelles, les procédés, les locaux et les installations doivent être conformes aux normes aux dispositions de l'autorisation de fabrication ou de commercialisation, à la réglementation applicable et, dans le cas des produits destinés à l'exportation, à toute norme internationale obligatoire.

La mise en œuvre de ces mesures nécessite une stratégie volontaire de l'entreprise, la sensibilisation, la motivation et l'implication de tout le personnel.

En fin, les médicaments ne sont pas des produits comme les autres, on distingue deux catégories ; Le médicament de référence « princeps » et les génériques fabriqués à partir des premiers dont la formule est tombée dans le domaine public. Ces derniers ont la même composition quantitative et qualitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence est démontrée par des études appropriées.

Alors, comment peut-on juger la conformité d'un médicament et avoir une bioéquivalence entre un médicament princeps et ses génériques ?

A partir de cette étude, nous voulons :

- En premier lieu, décrire les moyens de l'évaluation de la qualité des médicaments génériques en général et ceux fabriqués par l'entreprise Saïdal (Algérie) en particulier, à partir de la mise en application des normes internationaux par l'entreprise pharmaceutique et la mise en œuvre du système de management de la qualité, afin d'améliorer son image de marque et la qualité de ses produits.

- Ensuite, maîtriser ces moyens pour fournir un médicament générique répondant aux exigences du consommateur sur le plan sécurité- efficacité- qualité.

**II. ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE**

DONNEES GENERALES
L'EVOLUTION DE L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE

II.1. Historique

Les médicaments actuellement disponibles possèdent de deux origines : d'un côté, l'héritage de l'empirisme, et d'autre part l'application des connaissances scientifiques les plus récentes.

Bien avant 1^{ère} année chrétienne, les Sumériens, les Assyriens et les Egyptiens utilisent déjà de nombreuses plantes dont certaines sont toujours d'actualité.

Hippocrate (460 av. j_c), reconnu aux plantes des propriétés laxatives, diurétiques et narcotiques. Avec lui apparaissent, en Grèce, les premières formes ultérieurement dénommées « galéniques » : infusion, gargarisme, suppositoires, pilules, cataplasmes, onguents et pessaires. C'est en effet un médecin grec, Galien qui entre 160 et 180 avant J_C, codifiée l'emploi des plantes et invente pratiquement toutes les formules utilisées, à peine complétées et modifiées au cours de 18 siècles suivants. Il avait inventé « la pharmacie galéniques » qui, au début, était essentiellement végétale. Ce n'est que plus tard que les parties minérales et animales se développèrent à leur tour (Juès, 1998).

Les Arabes, sont aussi joués un rôle important dans l'évolution médicinale et l'utilisation des remèdes. Ibn Sîna (Avicenne, 980-1037 ap.jc) en est le meilleur représentant. Il écrivait 16 livres consacrés à la médecine, sans oublier sa description pharmaceutique pour la préparation d'un certain nombre de remèdes (El Ghrari, 2003). Sa majeure contribution à la médecine fut son livre « Al Qânûn fil-Tibb » (encyclopédie composée de 5 livres) qui joua un rôle considérable dans la médecine et qui resta l'ouvrage de référence en Europe jusqu'au XVII^e siècle (Monzur 1990), début de la Renaissance. Le volume II de ce livre est présenté la classification des médicaments simples par ordre alphabétique, avec description des propriétés thérapeutiques de chacun, et le volume V est une énumération de 760 médicaments composés. Avicenne écrit également « Al Adwiyat-al-Qalbiya » qui est un "Traité des Cordiaux"(El Ghrari, 2003).

A partir de la Renaissance, la pharmacopée bénéfice de l'apparition des végétaux du nouveau monde, on utilise la teinture de gaiac (arbuste d'Amérique centrale) pour traiter les syphilis, les racines d'ipéca (plante brésilienne) comme vomitif et de quinquina comme remède universel contre « les fièvres » de toutes natures.

L'étape majeure, celle de l'isolement du « principe actif » à partir des plantes, n'est franchis qu'au début du XIX^e siècle, grâce aux progrès de la chimie, particulièrement celle des acides organiques et les alcaloïdes.

L'officine de pharmacien ne suffit plus à la préparation des remèdes. On en vient à préparer les médicaments dans les laboratoires de plus en plus spécialisés. Ces derniers se détachent peu à peu des pharmacies traditionnelles et deviennent des véritables entreprises industrielles (Juès, 1998), déploient des efforts considérables sur le plan administratif et technique pour faire en sorte que les médicaments administrés aux patients soient de bonne qualité (OMS, 1998).

L'industrie pharmaceutique est donc jeune, née dans la deuxième moitié de XIXe siècle, avec le développement de la chimie extractive et de synthèse. Son véritable essor, à la fin de la deuxième guerre mondiale, est lié à la découverte des antibiotiques.

La première usine de pénicilline est ouverte en 1941 aux Etats-Unis. La fabrication par fermentation des antibiotiques et leurs manipulation en milieu stérile nécessitant des installations industrielles totalement nouvelles. Les grandes firmes françaises, au lendemain de la guerre, s'adaptent et renouvellement leurs équipements. Depuis, les progrès de la médecine et de la recherche, combiné à des exigences technique des plus rigoureuses, ont conduit, progressivement, à l'industrie de pointe, hyperspécialisée que nous connaissons aujourd'hui (Juès, 1998).

II.2. Les acteurs de la mise en place de la qualité

II.2.1 La Pharmacopée Européenne

La pharmacopée européenne a été créée en 1964 à travers la Convention Européenne qui porte le n°50 de la série des accords européens du conseil ainsi que de la part de la Communauté Européenne. Il est admis aux observateurs d'état non signataires et d'organisations internationales d'assister aux sessions de la Commission, conformément au Règlement Intérieur (Pharmacopée Européenne, 2002).

La Pharmacopée Européenne est actuellement publiée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament du Conseil de l'Europe à Strasbourg, Secrétariat technique de la Commission Européenne de Pharmacopée. Sa première édition date de 1969.

La 4^e est publiée le 1er janvier 2002 avec une mise en application ce même jour pour tous les pays signataires de la Convention (Dumont et Gawlik, 2002).

Mission et rôle de la Pharmacopée Européenne

Son rôle est de participer à la protection de la santé publique par le biais de l'élaboration de spécification communes reconnues, destinées à être utilisées par le professionnels de la santé et de façon générale, par tous ceux que concerne la qualité du médicament. Ces spécifications doivent être de qualité appropriée puisqu'elles constituent pour le patient et le consommateur, l'une des garanties fondamentales en matière de sécurité d'emploi des médicaments. Leur existence :

- facilite la libre circulation des médicaments au sein de l'espace européen ;
- constitue une garantie de qualité pour les médicaments exportés hors d'Europe.

Les monographies et autres textes de la Pharmacopée Européenne sont élaborés de façon à répondre aux besoins :

- des autorités réglementaires ;

- des services chargés des contrôles de qualité ;
- des fabricants de matières premières et de médicament (Pharmacopée Européenne, 2002).

II.2.2 Organisation Internationale de la normalisation (ISO)

L'ISO est un réseau d'instituts nationaux de normalisation de 157 pays, selon le principe d'un membre par pays, dont le Secrétariat central, situé à Genève (Suisse), assure la coordination d'ensemble.

L'ISO est une organisation non gouvernementale: ses membres ne sont pas, comme dans le système des Nations Unies, des délégations des gouvernements nationaux. Elle occupe néanmoins une position privilégiée entre les secteurs public et privé. La raison tient à ce que l'ISO compte dans ses membres de nombreux instituts faisant partie de la structure gouvernementale de leur pays ou mandatés par leur gouvernement et d'autres organismes issus exclusivement du secteur privé, établis par des partenariats d'associations industrielles au niveau national.

-L'ISO peut donc agir en tant qu'organisation de liaison permettant d'établir un consensus sur des solutions répondant aux exigences du monde économique et aux besoins de la société, notamment ceux de parties prenantes comme les consommateurs et les utilisateurs (ISO, 2006).

Mission et rôle de l'ISO

-L'ISO a pour activité principale l'élaboration de normes techniques, mais ces dernières ont aussi d'importants aspects économiques et sociaux. Les normes ISO ont une influence positive, non seulement pour les ingénieurs et les fabricants, auxquels elles apportent des solutions à des problèmes fondamentaux de production et de distribution, mais pour la société dans son ensemble.

Les normes internationales que l'ISO élabore sont très utiles. Elles sont utiles aux organisations industrielles et économiques de tout type, aux gouvernements et aux instances de réglementation, aux dirigeants de l'économie, aux professionnels de l'évaluation de la conformité, aux fournisseurs et aux acheteurs de produits et de services, dans les secteurs tant public que privé et, en fin de compte, elles servent les intérêts du public en général lorsque celui-ci agit en qualité de consommateur et d'utilisateur.

Les normes ISO contribuent à un développement, à une production et à une livraison des produits et des services plus efficaces, sûrs et respectueux de l'environnement, ainsi qu'à des échanges facilités et plus équitables entre les pays. Elles fournissent aux gouvernements une base technique pour la législation en matière de la santé, de sûreté et d'environnement. Elles facilitent le transfert de technologies aux pays en voie de développement. Les normes ISO servent également à protéger les consommateurs, et les utilisateurs en général, de produits et service, ainsi qu'à leur simplifier la vie (G.A.L, 2004).

CHAPITRE 1
LE MEDICAMENT

II.1.1. Composition des médicaments

Selon l'OMS, on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives à l'égard des maladies humaines ou animales aussi que toute produit pouvait être administré à l'homme en vue d'établir un diagnostic médicale ou de restaurer, corriger ou de modifier des fonctions organiques (Gassier et Haziz., 2001).

a) Principe actif

Le principe actif est la molécule biologique, minérale ou organique, naturelle ou synthétique, qui confère au médicament son activité thérapeutique (Moulin, 1998).

b) Excipient

C'est une substance inactive qui facilite l'administration, la diffusion et la conservation du principe actif médicamenteux (Le Hir, 2001).

c) Additifs

Toute substance qui n'est pas normalement consommée et dont l'addition a un but technologique ou organoleptique à une quelconque étape de la fabrication (D.E N° 5 / 484, 2005).

II.1.2. Origine des médicaments

Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses

a) Origine végétale

C'est la source la plus ancienne mais qui reste d'actualité (on recherche toujours des « principes actifs » dans les recettes de « médecine traditionnelle » ou de façon systématique, dans des extraits végétaux) (Moulin et al., 2002)

b) Origine animale

Ce sont des extraits de sang humain (fibrinogènes) les hormones polypeptidique extractif (insuline, gonadotrophines,...) les enzymes,... (Moulin et al., 2002)

c) Origine synthétique

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétiques, obtenus par : synthèse totale ou héli-synthèse (Moulin et al., 2002)

d) Origine biogénétique

Les méthodes de « génie génétique » sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtentions de médicaments. La production de masse protéique parfaitement définies à permis d'obtenir de nouveaux médicaments (Moulin et al., 2002)

II.1.3. Classification des médicaments : (Albert et al., 1949)

Les médicaments sont classés d'après :

- Leur mode d'emploi..... médicament interne ou externe
 Leur constitution médicament simple ou composé
 Leur préparation médicament magistraux ou officinaux
 Leur nature médicament chimiques ou galénique
 Leur mode de prescription..... médicament homéopathie ou allopathique

Ils peuvent aussi être classé selon leur voie d'administration voir tableau ci-après :

Tableau 1 : Classification des médicaments selon la voie d'administration (Le Hir, 2001).

Voie	Forme principale
Orale	Comprimés, gélules, solutions ou suspensions aqueuses.
Parentéral	Solutions aqueuses
Rectal	Suppositoires
vaginal	Comprimés, solution aqueuse
ophtalmique	Solutions aqueuses
ORL	Solutions aqueuses pulvérisées ou non
percutané	Pommades et solution

II.1.4. Les différentes formes pharmaceutiques de médicament

Les médicaments sont présentés sous différent forme parmi les quels on peut cites :

a. Les formes solides

Ces formes sont réalisées à partir de poudres qui peuvent être non divisées, divisées ou agglomérées (Charpentier et al., 2004).

Exemple : comprimés, capsules, cachets, pastilles, granules,...etc.

Les comprimés sont des préparations de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Ils sont destinés à la voie orale (Charpentier et al., 2004).

b. les formes liquides

Les formes liquides sont homogènes et de concentration déterminée.

Exemple : sirop, potions, collutoires, gargarismes, lotions, préparations injectables, etc.

Les préparations injectables sont constituées par des solutions, des suspensions ou des émulsions stériles présentes dans des récipients clos, transparents et destinée à être introduites dans l'organisme en général par voie transcutanée (Charpentier et al., 2004).

c. Les formes semi-solides

Ces formes sont réalisées à partir des poudres, exemples : suppositoires, ovules, pattes, etc. Parmi toutes les formes galéniques utilisées par les voies rectales, les suppositoires sont de loin les plus utilisés. Ce sont des préparations en forme de cône ou d'ovoïde allongé destiné à être introduites dans le rectum et à s'y liquéfier à la température du corps (Charpentier et al, 2004).

II.1.5. Dénomination des médicaments

On reconnaît depuis longtemps la nécessité d'identifier chaque produit pharmaceutique par une dénomination commune, unique et universelle. Lorsqu'un nouveau médicament est commercialisé, dans un pays, les principes actifs doivent en être correctement identifiés sur l'étiquette par leur dénomination commune internationale ou à défaut, par d'autre dénomination reconnues (OMS, 1998). Chaque médicament possède au moins trois noms :

II.1.5.1. Un nom chimique

Cette dénomination chimique est élaborée à l'aide de règle de nomenclatures très strictes édictées par l'IUPAC (International union of Pure and Applied Chemistry) : elle est la traduction littérale de la formule développée (Moulin et al., 2002). Exemple du phényléthylpropylpropanediol.

II.1.5.2. Une dénomination commune internationale ou « DCI »

C'est la dénomination recommander par l'organisation mondiale de la santé "OMS", permettant d'exclure toute influence commerciale pour le choix du nom, et permettant de regrouper, selon des assonances voisines, des produits appartenant à la même classe pharmacologique (Moulin et al., 2002) .Ainsi les DCI sont généralement construites à partir d'un segment clé, qui permet de répéter à simple lecture ou audition, l'activité principale du produit.

II.1.5.3. Un nom de spécialité ou nom de marque

Exemple : gardénal ou GARDENAL

équanyl ou EQUANIL.

D'autre dénominations sont parfois utilisées, elles n'ont pas l'intérêt des trois précédentes ; ce sont :

1. soit des dénominations communes nationales.
2. soit des numéros de code (attribués par le centre de recherche d'une firme. (Moulin et al., 2002)
3. soit un nom usuel :

Il est choisi librement par le laboratoire fabricant ou exploitant et déposé dans certains pays. Exemple : Aspirine.

4. soit des noms de fantaisie :

Il s'agit du nom d'une spécialité qui n'a de correspondance ni avec la formule, ni avec son action. C'est une appellation commerciale dont la recherche est faite en vue de la facilité de mémorisation de ce nom par les praticiens et donc, indirectement, de la facilité de prescription (Charpentier et al., 2004).

II.1.6. Evaluation de la qualité des différents types de médicaments

Bien que la démarche d'évaluation de la qualité pharmaceutique reste identique quelque soit la nature du médicament, il convient de distinguer trois types de médicaments ceux contenant :

- ✓ principe actif chimique
- ✓ principe actif d'origine biologique
- ✓ principe actif à base de plante.

En effet, certaines spécificités doivent être respectées dans l'analyse de leur qualité.

II.1.6.1. Médicament contenant un principe actif chimique

Les médicaments issus de la chimie présentent un principe actif ayant une structure chimique bien définie. L'évaluation de leur qualité passe en premier lieu par l'analyse de la conformité des matières premières aux monographies de la pharmacopée puis toutes les étapes du procédé de fabrication doivent être suivies afin d'aboutir régulièrement à un produit de la qualité désirée (Dumont et Gawlib, 2002).

II.1.6.2. Médicament contenant un principe actif d'origine biologique

Les médicaments d'origine biologique proviennent de systèmes de production auxquels participent des organismes vivants. L'évaluation de la qualité passe ici par différentes étapes : analyse de la matière première, procédé de production en se basant sur le contrôle physico-chimique et d'activité biologique. Il faut aussi vérifier le risque viral résiduel et la pureté du produit (Dumont et Gawlib, 2002).

II.1.6.3. Médicament contenant un principe actif à base de plante

Ces médicaments utilisent un principe actif issu de la plante à l'état brut ou de préparations à base de plantes. Ici, l'évaluation de la qualité passe par une autre voie : il s'agit d'avoir la plus grande maîtrise de la production, d'identifier les drogues végétales, de tester la pureté et de doser les traceurs. Une part importante est réservée à la validation du procédé de fabrication. Les constances de la qualité sont évaluées par le suivi des profils chromatographiques (Dumont et Gawlib, 2002).

II.1.7. Le groupe générique

Le médicament générique bénéficie de toutes les garanties de qualité. En effet, les exigences en matière de qualité sont identiques pour tous les médicaments génériques ou princeps qu'il s'agisse des matières premières (principe actif et excipient), des bonnes pratiques de fabrication des contrôles, de la stabilité, du conditionnement et de l'étiquetage (Toumi, 2000).

II.1.7.1. Définition

Selon l'OMS, « les génériques sont des copies de médicament princeps tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présentés sous la même forme pharmaceutique. Ces médicaments doivent être des équivalents thérapeutiques aux produits princeps et sont de ce fait interchangeable. Ils doivent en outre présenter un avantage économique » (Toumi, 2000).

II.1.7.2. Les types de génériques : Selon Akondja (2004), on distingue :

➤ Les génériques vrais

Ce sont des médicaments génériques qui portent un nom commercial « générique vrai » qui sont une appellation en dénomination commune internationale (DCI) accolés éventuellement au nom du laboratoire fabricant. C'est le cas de Amoxicilline - RPG, générique de la spécialité Clamoxyl dont le DCI est Amoxicilline.

➤ Les génériques de marque

C'est des génériques qui sont des nouveaux noms de marques. C'est le cas des génériques comme Agram, Amodex, ... etc. copie de spécialité Clamoxyl.

➤ Les génériques plus :

C'est des génériques qui ont subi certaines améliorations qui leur confèrent surtout des avantages de Marketing par rapport à un produit initial.

➤ Les génériques intégraux

Ce sont des copies intégrales des médicaments originaux.

➤ Les génériques thérapeutiques

C'est des médicaments ayant la même activité générique que le produit original grâce au même principe actif et au même dosage.

II.1.7.3. Intérêt du médicament générique

Le médicament générique permet aux populations les plus démunies et les plus exposées aux infections de tout genre d'avoir accès aux médicaments de meilleures qualités et moins cher que les spécialités pharmaceutiques.

La production de ces médicaments génériques libre à faible revenu. Raison pour laquelle aujourd'hui, ils sont très en vogue dans nos pays (Akondja, 2004)

II.1.8. Le médicament princeps

II.1.8.1. Définition de l'OMS

Un médicament de référence est un médicament avec lequel le nouveau produit est censé être interchangeable dans la pratique chimique (Sawaya, 2000).

II.1.8.2. Les avantages de la spécialité pharmaceutique :

Les spécialités pharmaceutiques présentent de nombreux avantages, elles offrent en effet :

1. des formes pharmaceutiques irréalisables à l'officine : comprimés, dragées ;
2. une garantie de conservation grâce à des conditionnements que seule une installation industrielle peut assurer ;
3. un contrôle analytique rigoureux (Bourin et al., 1999).

II.1.9. La biodisponibilité et la bioéquivalence :

La qualité des médicaments génériques s'articule autour des trois critères :

- ✓ la qualité des matières premières.
- ✓ la stabilité des produits
- ✓ les études de bioéquivalence.

Les problèmes de matière première ou de stabilité sont les plus souvent soulevés. Il est en effet facile de les mettre en évidence au moyen de contrôle physico-chimique, il est en revanche beaucoup plus difficile de s'en affranchir.

La bioéquivalence est le troisième critère de qualité au sens large du terme mais qui, selon les recommandations ICH (International Conference on Harmonisation), se rapporte indirectement à la notion d'efficacité.

II.1.9.1. Biodisponibilité

Elle est définie par la vitesse et le taux de libération du principe actif d'une préparation pharmaceutique, déterminé par sa courbe de concentration dans la circulation générale en fonction du temps ou par excrétion dans les urines (Toumi, 2000).

II.1.9.2. La bioéquivalence

D'après Toumi (2000), deux médicaments sont bioéquivalents s'ils sont équivalents du point de vue pharmaceutique et si leur biodisponibilité (Vitesse et taux de libération), après administration de la même dose molaire, est suffisamment voisine pour que l'on puisse s'attendre à des effets essentiellement identiques.

Administré sous des formes légèrement différentes (autres excipients, consistance différente du comprimé ...), une même dose d'un produit actif peut avoir un effet

chimique différent chez un même sujet. Chaque forme pharmaceutique doit donc faire l'objet d'une étude de biodisponibilité.

Une spécialité générique présente donc la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et doit démontrer, dans des études adéquates, la même biodisponibilité voir figure 1.

L'évaluation de la bioéquivalence devra normalement s'appuyer sur une étude *in vivo* à moins qu'il ne soit démontré qu'une telle étude n'est pas nécessaire pour le médicament en question (OMS, 1998).

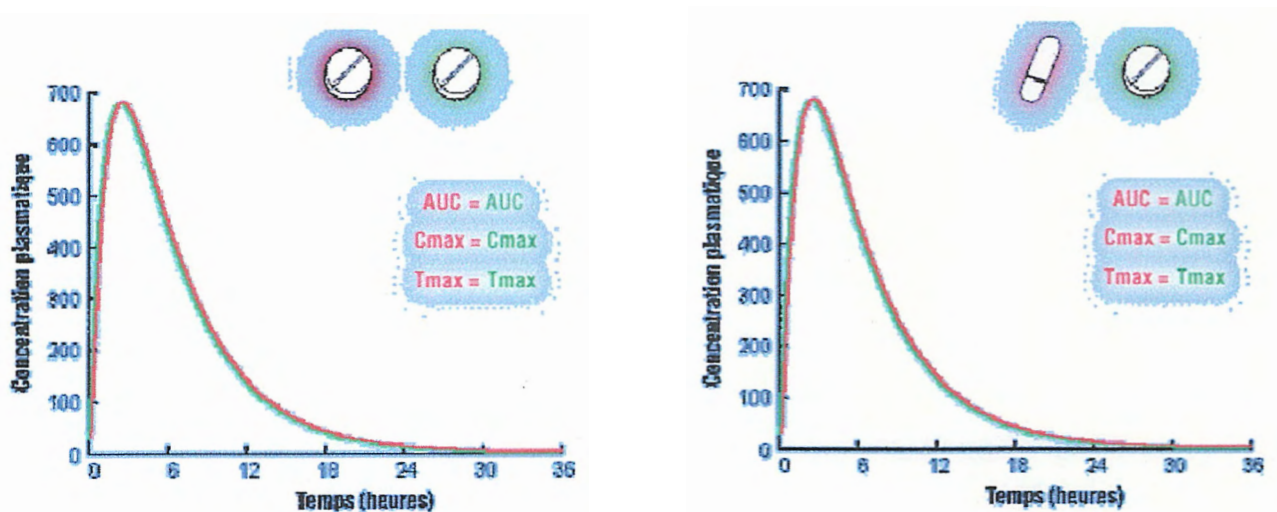


Figure 1 : profil plasmatique de deux médicaments bioéquivalents (Balant et Mayer, 2005).

II.1.9.3. Cas où les études de bioéquivalence ne sont pas nécessaires

Selon l'OMS (1998), aucune documentation particulière n'est nécessaire pour démontrer la bioéquivalence de médicament générique appartenant aux catégories suivantes :

a. Médicament destiné à être administré par voie parentérale (intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée,...etc.) sous forme de solutions aqueuses contenant le ou les mêmes principes actifs à la même concentration et les mêmes excipients à des concentrations comparables.

b. Médicaments en solution pour administration par voie orale, contenant le même principe actif à la même concentration et ne contenant aucun excipient ayant ou pouvant avoir un effet sur le transit gastro-intestinal ou l'absorption du principe actif.

c. Gaz médicaux

d. Produit en poudre devant servir à reconstituer une solution répondant aux critères (a) ou (b) ci-dessus.

e. Médicaments auriculaires ou ophtalmiques en solution aqueuse contenant le ou les mêmes principes actifs à la même concentration comparables.

f. Médicament à usage topique en solution aqueuse contenant le ou les mêmes principes actifs à la même concentration et essentiellement les mêmes excipients à des concentrations comparables.

g. Médicament pour inhalation ou pulvérisation nasale en solution aqueuse, conçus pour être administrés sans dispositif particulier ou avec un dispositif essentiellement identique, et contenant le ou les mêmes principes actifs à la même concentration et essentiellement les mêmes excipients à des concentrations comparables. Des épreuves *in vitro* spéciale prouvent être exigées pour démontrer que les dispositifs employés pour l'administration de ces médicaments ont des performances comparables.

II.1.9.4. Cas où des études de bioéquivalence est nécessaires et type d'étude requise

Selon l'OMS (1998), il est recommandé que les autorités d'homologation exigent une preuve de bioéquivalence consistant à comparer le produit faisant l'objet de la demande au médicament de référence.

a) Etude *in vivo*

Pour certains médicaments et forme galéniques, les preuves de bioéquivalence *in vivo* sont considérées comme particulièrement importantes. On peut citer comme exemples (OMS, 1998):

a. les produits à libération immédiate administrées par voie orale dotés d'une action systémique.

b. Les produits à action systémique destinés à être administrés par une voie autre que la voie orale ou la voie parentérale (dispositifs transdermiques, suppositoires, etc.) ;

c. Les produits à libération continue et autre types de produits à libération modifiée destinés à agir par absorption systémique ;

d. Les associations en proportion fixes, ayant une action systémique ;

e. Les produits à action non systémique ne se présentant pas sous forme de solution ;

b) Etude *in vitro*

Pour certains médicaments et certaines formes galéniques, la bioéquivalence peut être démontrée par une épreuve de dissolution *in vitro* (OMS, 1998).

Cette méthode peut être considérée acceptable dans les cas suivants :

a. médicaments pour lesquels des études *in vivo* ne sont pas exigée ;

b. différent dosage d'une même formulation produite par le même fabricant dans le même établissement, lorsque :

➤ la composition qualitative des différents dosages est essentiellement la même ;

➤ le rapport entre principes actifs et excipients est essentiellement le même pour tous les dosages ou, dans le cas des faibles dosages, lorsque le rapport entre les quantités des différents excipients est le même ;

➤ une étude de bioéquivalence appropriée a été effectuée sur au moins un dosage de la formulation (en général le dosage le plus élevé, à moins qu'un dosage plus faible n'ait été choisi pour des raisons de sécurité) ;

➤ dans les cas de médicaments à action systémique, des études ont montré que la pharmacocinétique était linéaire sur toute la plage thérapeutique.

CHAPITRE 2

LES ELEMENTS DE L'EVALUATION

ET

DE LA GARANTIE DE LA QUALITE

L'évaluation et la garantie de la qualité comportent des éléments juridiques, des éléments normatifs et des éléments techniques.

II.2.1. Eléments juridiques

L'évaluation et la garantie de la qualité des médicaments doivent reposer sur une base juridique appropriée faisant partie intégrante de la législation générale sur les médicaments. Tous les éléments techniques et normatifs concernant l'évaluation et la garantie de la qualité doivent s'appuyer sur des textes législatifs habilitant l'autorité à se changer de ces activités et à prescrire des normes. La loi devra autoriser l'autorité concernée à établir une réglementation particulière relative aux garanties de qualité au cours de la fabrication, de l'importation, de la distribution et concernant parfois les matières premières pharmaceutiques. Est également visée ici, la réglementation complémentaire régissant la pratique de la pharmacie et qui fait partie de la législation sanitaire.

C'est à l'organisme de contrôle des médicaments qu'il incombe fréquemment d'établir des directives, des normes et des règlements administratifs. Le système juridique est très différent selon que le pays a une structure administrative centralisée ou décentralisée (OMS, 1998).

II.2.2. Eléments normatifs

Les éléments normatifs d'un système d'évaluation de la qualité des médicaments comprennent un centre administratif, des services d'inspection et des laboratoires de contrôle de la qualité.

La mise en œuvre réglementaire du contrôle de la qualité doit se faire sur une base législative, comme il a été indiqué à la section 1, autorisant un organisme désigné à cet effet à établir et à faire respecter des normes de qualité au stade de la fabrication et de distribution.

Au niveau de la production, il s'agit de faire en sorte que tous les fabricants, qu'ils soient locaux ou étrangers, observent de bonnes pratiques de fabrication. Au niveau de la distribution, il s'agit de veiller à ce que la qualité de tous les produits pharmaceutiques, en particulier ceux qui sont importés, a été dûment vérifiée et qu'un contrôle suffisant s'exerce sur le transport, le dosage et la rotation des stocks, notamment en ce qui concerne les locaux de douane, les entrepôts et autre lieux où les produits sont stockés avant d'être livrés à l'utilisateur. La réglementation comporte également des procédures de retrait applicables le cas échéant aux produits non satisfaisants (OMS, 1998).

II.2.2.1. Organismes gouvernementaux de contrôle de la qualité

Pour faciliter l'établissement d'un contrôle national adéquat des systèmes d'approvisionnement en produits pharmaceutiques, il convient de conférer au ministère responsable des questions de santé l'autorité dont il aura besoin dans ce domaine. Cela permettrait la création d'un organisme de contrôle des médicaments ainsi que l'élaboration de procédures administratives et réglementaires concernant le contrôle des

produits pharmaceutiques tels que déclaration, autorisation ou l'homologation des médicaments, ainsi que la mise en place d'une surveillance effective de la qualité.

Les procédures administratives réglementaires reposant sur la notification, l'autorisation et l'homologation doivent conduire à une définition ou à des normes appropriées pour chaque médicament.

Pour surveiller la qualité des médicaments, l'organisme responsable devra être doté d'un personnel qualifié dont la formation soit à la hauteur des responsables des responsabilités qui sont les siennes, un service d'inspection et un laboratoire de contrôle de la qualité (OMS, 1998).

II.2.2.2. Service d'inspection :

Le service d'inspection complète sur le terrain l'action de l'organisme de contrôle en vérifiant que tous les éléments du système d'approvisionnement pharmaceutique satisfont à la réglementation et que les données présentées sont authentiques. La vérification porte sur les firmes qui fabriquent et distribuent les produits ainsi que sur les points de vente au détail ou de délivrance des médicaments tels que pharmacies, hôpitaux, etc....

II.2.2.3 Laboratoire de contrôle de la qualité

un laboratoire gouvernementaux de contrôle des médicaments effectue des essais et des dosages sur des échantillons de médicaments afin de vérifier que les produits examinés sont conformes aux normes qu'ils sont supposés respecter. Ce laboratoire peut également se livrer à des recherches en vue d'améliorer des méthodes d'analyse ou d'en mettre au point de nouvelles. Son type et sa taille dépendront d'un certain nombre de facteurs, dont la nature du système d'approvisionnement en produits pharmaceutiques, l'importance de la production locale et la proportion des médicaments importés, ainsi que l'appui éventuel d'autres laboratoires intervenant dans le contrôle de la qualité (OMS, 1998).

II.2.3. Eléments techniques

II.2.3.1. Monographie ou les normes de qualité

Pour assurer l'uniformité de tous les lots d'un médicament présenté sous une ou plusieurs formes pharmaceutiques, il est nécessaire d'établir une norme appropriée pour l'identité, la pureté, la teneur, le comportement et d'autres caractéristiques. C'est le strict respect de ces normes qui permet d'obtenir la qualité souhaitée.

Lors de l'expertise des médicaments en vue de leur homologation, on prépare, dans la mesure où les études cliniques sont suffisamment avancées pour permettre de juger si la forme pharmaceutique proposée est acceptable, des normes provisoires applicables à cette forme. Ces normes sont ensuite réexaminées à la lumière de l'expérience acquise lors de la fabrication des produits.

Les normes de qualité peuvent être soit publiées soit confidentielles. Les normes publiées sont en général présentées sous forme d'une monographie et sont énoncées en des termes permettant non seulement aux fabricants mais aussi aux autres parties intéressées de procéder à l'évaluation objective du produit (OMS, 1998).

Les monographies établies par la Pharmacopée Européenne sont donc des normes officielles applicables sur les territoires signataires de la Pharmacopée Européenne. Sauf indication contraire, les spécifications de ces monographies constituent des exigences obligatoires.

Les monographies concernent les préparations pharmaceutiques, les excipients, les solvants, les acidifiants, les liants pour comprimés et capsules, les diluants, les agents de suspension, les épaississants, les stabilisants et les surfactants. Chacune se décompose sous plusieurs rubriques (Dumont et Gawlik, 2002).

II.2.3.2. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est prise après une demande officielle du laboratoire, par un organisme public (en Allemagne, la commission pour la santé). Le demandeur doit justifier, à l'aide de ses résultats expérimentaux, que les critères d'efficacité et d'innocuité sont remplis et que les formes galéniques répondent aux normes de qualité (Lullman, Mohr et Ziegler, 1990).

Le dossier complet de demande d'AMM comprend quatre parties :

- Pharmaceutique (galénique et analytique) ;
- Toxicologique ;
- Pharmacologique ;
- Chimique.

Le premier, le dossier pharmaceutique, à pour objectif de définir le médicament de façon aussi précise et indiscutable que possible, à la fois par les conditions de fabrication et par les contrôles effectués sur les matières premières, en cours de production et sur le produits fini (Le Hir, 2001).

Après la mise sur le marché, la nouvelle substance reçoit un nom commercial et il reste aux médecins à la prescrire et aux pharmaciens à la délivrer à leurs maladies. Durant l'ensemble de la vie de médicament (Figure 2), on continuera à examiner s'il fait ses preuves (Phase IV de l'étude clinique ou la pharmacovigilance).

L'expérience de plusieurs années de prescription permet d'abord d'évaluer les indicateurs et les risques et ensuite de définir la valeur thérapeutique de nouveau médicament (Lullman, Mohr et Ziegler, 1990).

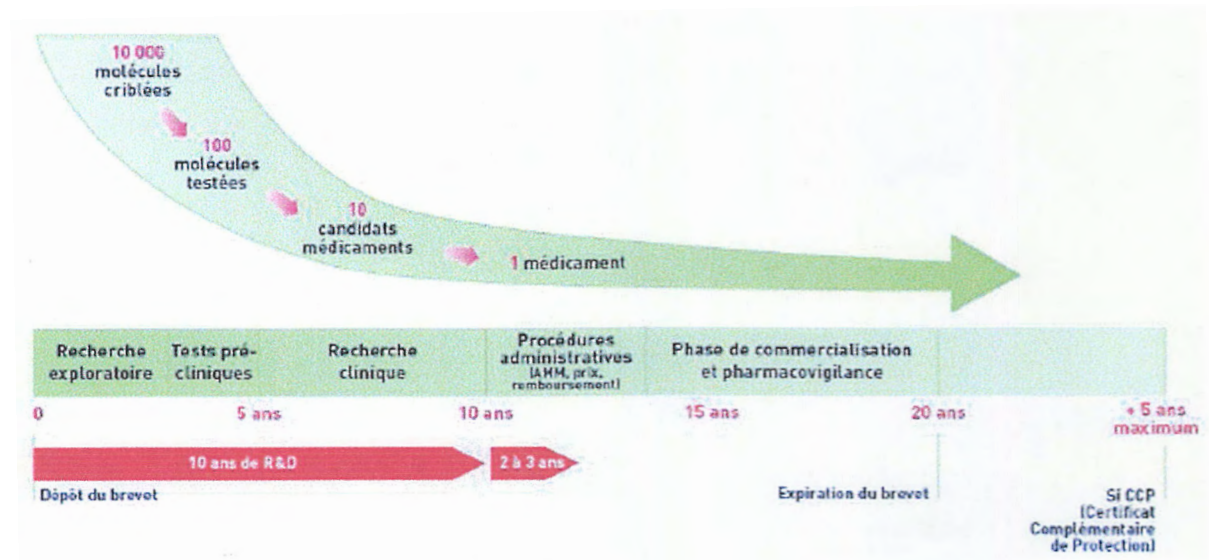


Figure 2 : Les étapes de la vie du médicament (LEEM, 2004).

II.2.3.3. La validation analytique

La validation se définit comme une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude et preuves à l'appui, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue. On réalise des études de validation pour les essais analytiques, le matériel, les systèmes de ventilation, d'adduction d'eau et de vapeur dans les établissements et pour des méthodes, comme les procédés de fabrication, le nettoyage, la stérilisation, le remplissage stérile ou la lyophilisation (OMS, 1997).

Ces principes s'appliquent à toutes les méthodes utilisées par un fabricant de produits pharmaceutiques, qu'elles soient ou non décrites dans une pharmacopée (OMS, 1998).

D'ailleurs les référentiels, utilisés dans les laboratoires affirment que « toute méthode doit être validée avant d'être utilisée » (Feinberg, 1996).

II.2.3.4. les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les BPF sont des mesures qui assurent une approche globale efficace sur le plan du contrôle de la qualité des produits et de la gestion des risques. Pour ce faire, elles établissent des normes et des pratiques appropriées relativement aux spécifications du produit, à la fabrication, à l'entreposage, à la manipulation et à la distribution d'un produit (Ministère fédéral de Canada, 2006).

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme étant « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » (OMS, 1997).

Les BPF couvrent l'ensemble du procédé de fabrication: définition de celui-ci ; validation des étapes critiques de la fabrication; locaux, stockage, transport; qualification et formation appropriées du personnel pour la production et le contrôle de la qualité ; services de laboratoires suffisants ; relevés établissant que toutes les étapes requises pour les procédures et les instructions ont bien été suivies; dossiers de fabrication et de

distribution des lots permettant de retracer l'historique complet des produits ; systèmes de rappel des lots et enquêtes sur les réclamations.

Le principe directeur des BPF, c'est que la qualité doit être un élément intrinsèque du produit et non une simple caractéristique révélée par des tests. Il en résulte que le produit doit non seulement répondre aux spécifications finales, mais également être fabriqué dans les mêmes conditions et en suivant les mêmes procédures à chaque fois. (OMS, 1997).

Objectif de BPF

Le seul objectif de BPF est donc de reproduire la qualité du produit telle qu'elle est décrite dans le dossier d'AMM, mais, en dehors de cette exigence des autorités, une entreprise pharmaceutique a d'autres préoccupations de qualité dont :

- les aspects de la qualité du produit non décrits dans le dossier d'AMM ;
- la qualité des services liés au produit ;
- la qualité de vie dans l'entreprise ;
- la qualité de l'environnement.

Pour ces autres aspects de la qualité, il existe des normes ISO dont surtout les normes ISO 9000. Récemment ont paru les normes ISO 14000 pour la préservation de l'environnement.

- Le guide de BPF en vigueur en France est celui de la communauté européenne. Il comprend 9 chapitres qui constituent la base du document :

1) Gestion de la qualité, 2) Personnel, 3) Locaux et équipements, 4) Documentations, 5) Production, 6) Contrôle de la qualité, 7) fabrication et analyse en sous-traitance, 8) Réclamation et rappels de médicaments et 9) Auto-inspection.

La découpe correspond à l'ordre des priorités pharmaceutiques mais regroupe bien les « 5M » qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament :

- Main-d'œuvre (ensemble du personnel : direction, encadrement et exécution) ;
- Matériel (locaux et équipements) ;
- Méthode (procédés et procédures) ;
- Matière (matières premières, articles de conditionnement et autres fourniture) (figure 3).

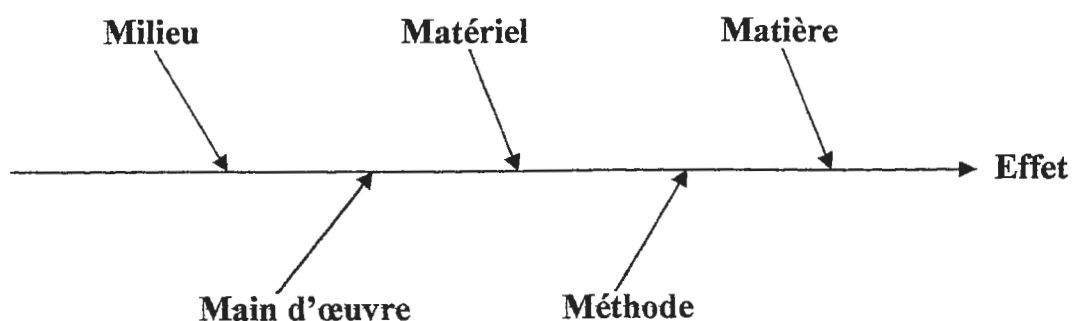


Figure 3 : Diagramme des causes et des effets (Le Hir, 2001)

II.2.3.5. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire

Les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent un mode d'organisation couvrant l'ensemble des aspects organisationnels et opérationnels liés à la réalisation des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques. Ils ont pour but de garantir la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées à des fins réglementaires, afin que celles-ci puissent être reconnues au niveau international sans qu'il soit nécessaire de reproduire les études (afssaps, 2007).

II.2.3.6. Les tests simplifiés

Les tests simplifiés peuvent servir dans certain cas précis à établir l'identité d'un médicament et à vérifier l'absence de dégradation ou de contamination importantes. Lorsqu'un produit ne satisfait pas aux tests simplifiés, il doit être retiré jusqu'à ce que sa qualité soit confirmée par une analyse complète.

Les objectifs fondamentaux des tests simplifiés (ou de base) destinés aux produits pharmaceutiques sont :

- constituer des méthodes simples et facilement applicables de vérification de l'identité des principes actifs en utilisant une gamme limitée de réactifs facilement disponibles ;
- fournir un moyen pratique de confirmer l'identité du médicament lorsqu'il n'existe pas de laboratoires entièrement équipés ;
- fournir un moyen de vérification rapide de l'identité dans les cas où il faut identifier chaque récipient d'un lot important (l'évaluation totale de la qualité d'un tel lot est généralement réalisée sur un échantillon constitué d'un mélange de prélèvements des divers récipients) ;
- indiquer si une altération importante s'est produite dans certaines substances dont on sait qu'elles se décomposent facilement dans des conditions défavorables.

Cependant, il faut bien noter que les tests simplifiés ne sont en aucun cas destinés à remplacer les normes qui figurent dans les monographies de la pharmacopée. Celles-ci donnent une garantie de la qualité alors que les tests simplifiés ne servent qu'à confirmer l'identité (OMS, 1998).

CHAPITRE 3

LES NIVEAUX DE CONTROLE

DE LA

QUALITE DES PRODUITS

PHARMACEUTIQUES

Dans la fabrication de médicaments, le contrôle qualité occupe une place très importante pour des raisons évidentes de santé publique. Les contrôles -appelés analyses dans l'industrie pharmaceutique- sont donc incontournables et sont soumis à une réglementation très stricte. Plusieurs types d'analyses sont effectués à différents stades de fabrication du médicament : analyses physiques, chimiques et biologiques sur des prélèvements de matières premières, de produits semi-finis ou de produits finis. La figure 4 illustre la place du contrôle qualité entre les principales phases de fabrication d'un médicament (Dupuy et al., 2006).

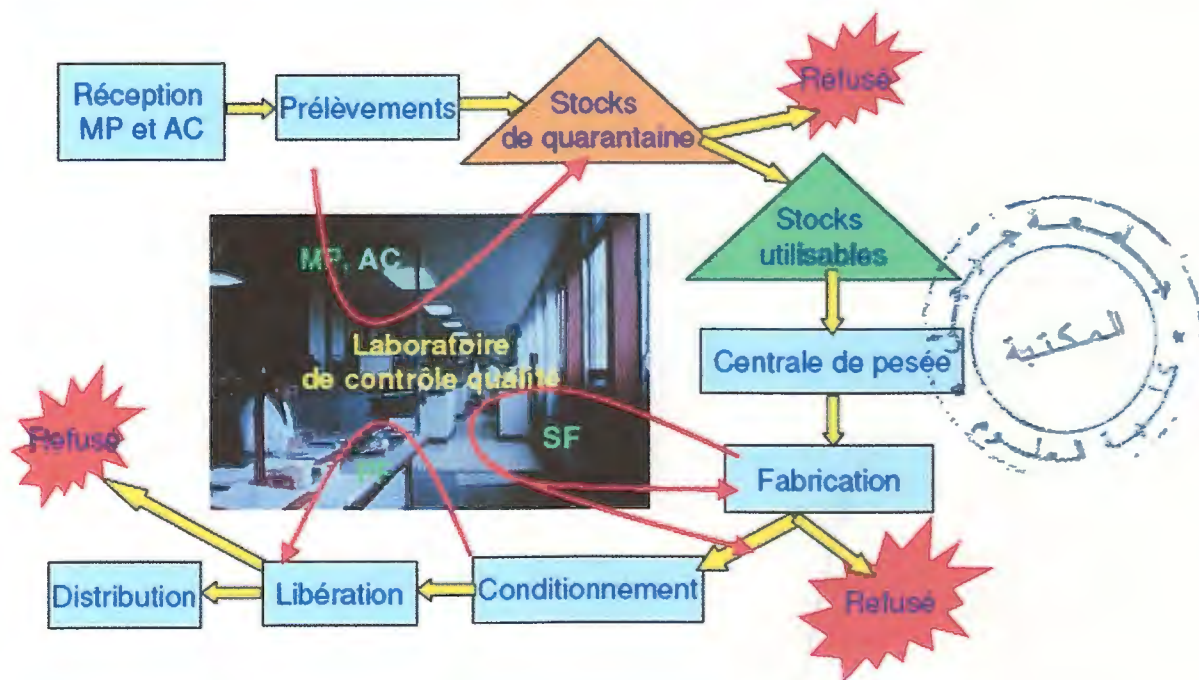


Figure 4: Place du contrôle qualité dans les phases de fabrication d'un médicament (Dupuy et al., 2006).

II.3.1. Echantillonnage

La méthode d'échantillonnage doit être adaptée au but recherché, aux types de contrôles à pratiquer sur les échantillons et à la substance à échantillonner. La méthode d'échantillonnage devra être décrite sur un protocole écrit.

L'échantillonnage peut être nécessaire à diverses fins, par exemple : acceptation d'arrivages ; autorisation de mise en circulation de lots ; contrôle en cours de fabrication ; inspection pour le dédouanement, pour la recherche d'une détérioration, d'une adulation, etc. ; obtention d'un échantillon de dépôts.

Les contrôles que l'on prévoit de pratiquer sur l'échantillon peuvent être de trois types :

- a) vérification de l'identité d'une substance ;
- b) essai complet selon les indications de la pharmacopée ou d'un manuel analogue ;

c) exécution d'essais spéciaux.

Les substances à échantillonner peuvent appartenir aux catégories suivantes :

a. substances en vrac, représentées par :

- Les matières premières (substances pharmaceutiques et excipients) sous forme solide, liquide, ou pâteuse ;
- Les médicaments d'origine végétales, tels que feuilles, herbes, fleurs, grains, fruit, racines, rhizomes et écorces, entiers ou en morceaux.

Un soin particulier doit être apporté à certaines substances en vrac, par exemple les substances très actives, toxiques, hygroscopiques, sensibles à la lumière ou qui exigent des précautions microbiologiques particulières.

- Intermédiaires dans le processus de fabrication.

b. Médicaments (encours de fabrication, avant conditionnement, après conditionnement). Pour les médicaments finis, la méthode d'échantillonnage doit tenir compte des essais officiels et non officiels requis pour la forme pharmaceutique en cause (par exemple comprimé, préparations pour usage parentéral).

c. Récipients, matériaux d'emballage, étiquettes.

La méthode d'échantillonnage doit tenir de l'homogénéité et de l'uniformité du matériel.

Les échantillons doivent être conservés conformément aux instructions de stockage pour le médicament en question ; la fermeture et l'étiquette du récipient doivent être d'un modèle qui permette de déceler toute ouverture non autorisée.

Les échantillons de réserve sont des échantillons suffisamment de chaque lot des médicaments utilisés pour l'étude, avec leurs caractéristiques et le résultat des analyses effectuées, doivent être conservés pour référence dans les conditions appropriées conformément à la réglementation nationale. Les autorités compétentes peuvent demander que ces échantillons de réserve leurs soient remis pour une nouvelle vérification des produits (OMS, 1998).

II.3.2. Le contrôle des matières premières et les articles de conditionnements

Toute matière première active ou inactive qui entre dans la fabrication du médicament (avant le lancement de la production), doit subir un contrôle de pureté et identification :

- les substances actives d'origines minérales ou organiques,
- les substances additives : conservateurs, aromatisants, colorant,...
- les matériaux de conditionnement : emballages, substances assimilable,...
- le contrôle doit tenir compte l'étiquetage, la documentation,...

Ce contrôle facilite le choix des fournisseurs des matières premières (Lahouel, 2002) qui doivent être agréées, cités dans les spécifications correspondantes (CE, 1999).

Pour contrôler les matières et les articles de conditionnement il doit :

- Établir et suivre les procédures écrites à l'égard du transport, de la réception, de l'identification, de l'évaluation, de la manutention, de l'échantillonnage, de l'analyse et de l'approbation ou le rejet de la matière première et/ou du matériel d'emballage. Le cas échéant, procéder à la mise à jour des procédures.
- Identifier chaque lot de matière première et/ou de matériel d'emballage avec un numéro de lot distinctif.
- Inspecter, dès la réception, les contenants de matière première et/ou de matériel d'emballage pour vérifier l'intégrité de la fermeture et l'intégrité physique.
- Évaluer chaque lot de matière première et/ou du matériel d'emballage en fonction des spécifications (contrôle documentaire).
- Analyser de nouveau la matière première et/ou le matériel d'emballage en cas d'exposition à des conditions susceptibles de porter atteinte à la pureté, à la qualité ou à la composition.
- Identifier et contrôler chaque lot de la matière première et/ou le matériel d'emballage conformément à son état en termes de qualité (p. ex. mise en quarantaine, approbation ou rejet).
- Entreposer la matière première, la matière en cours de fabrication et retraitée dans des conditions convenables (y compris de température et d'humidité) pour en prévenir l'adulteration et en réduire la détérioration.
- Établir une date limite au-delà de laquelle les matières premières susceptibles de se détériorer ne pourront être utilisées sans faire l'objet d'analyses supplémentaires. Le cas échéant, utiliser d'abord la matière première et/ou le matériel d'emballage le plus ancien (suivez le système de premier entré, premier sorti, PEPS).
- Veiller à ce qu'un préposé à l'assurance de la qualité approuve et mette en circulation la matière avant son utilisation.
- Établir des systèmes et des contrôles appropriés pour faire en sorte que l'eau utilisée dans la fabrication des produits soit une eau potable de qualité et qu'elle réponde aux exigences des monographies internes .
- Détruire tout matériel d'emballage imprimé, périmé, ou hors d'usage et en consigner la disposition dans un registre (Ministère fédéral de canada, 2006).

II.3.3. Contrôle en cours de process pendant la phase de production

Ce contrôle peut être réalisé à deux niveaux :

- **Avant le lancement de la production à l'échelle industrielle** : les prélèvements devront se faire en des points précis, de préférence au cours des transferts, en un points où il serait capable de rectifier une erreur avant que le produit n'arrive à un stade irrécupérable (solution pour sirop ou injectables, les granulés pour comprimés, les mélanges pour les gélules, les produits de fermentation...) par des déterminations simples et rapides comme le pH, l'humidité, densité, friabilité, quelque titrations, mesures de poids.

- Ensuite, un second contrôle **en cours de fabrication** (contrôle en ligne ou en cours de chaîne) sur la base duquel nous pouvons décider de la continuation ou de l'arrêt de la production (Lahouel, 2002).

II.3.3.1. Locaux et matériels

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

Pour répondre à ces préoccupations, l'adaptation aux objectifs de productivité et la prévention des atteintes à la qualité des produits, les moyens sont :

- une conception des locaux telle qu'elle permette une maîtrise aisée du flux matière ;
- la qualification des équipements, préalable indispensable à la validation des procédés ;
- un nettoyage et entretien du matériel parfaitement maîtrisés (OMS, 1998).

a) Conceptions des locaux

Le site d'implantation d'une usine pharmaceutique et l'orientation des bâtiments doivent être choisis de manière à limiter dans la mesure du possible les pollutions. L'agencement des locaux doit être rationnel et être conçu pour éviter les confusions, les omissions et les contaminations, l'importance des risques variant avec la destination du produit et la nature de contaminant.

Parmi les contaminations particulièrement dangereux on peut citer : les cytotoxiques, certaines hormones, les produits biologiques contenant des organismes vivants et les produits allergisants.

Parmi les produits craignant le plus les contaminations, il y a les préparations injectables et les médicaments administrés pendant une longue période.

D'où l'importance de l'étude préalable :

- des circuits des produits, les fluides et du personnel ;
- des zones d'atmosphère contrôlée nécessaires ;
- et des exigences de nettoyage et d'entretien.

On appelle « zone d'atmosphère contrôlée » une zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.

La **démarche à suivre** pour la construction (ou la modification) d'une installation pharmaceutique est la suivante :

➤ **Recueil des données de base :**

- exigences dues aux produits : les risques d'altération et de pollution varient en fonction des médicaments à la fabrication selon qu'il s'agit de formes sèches, liquides ou pâteux, de produits stériles, fragiles ou à risques pour le personnel ;
- particularités du site, surface et volumes prévus, réglementation, critères économiques, aspects humains, sécurité, procédés de nettoyage et d'entretien, etc.

➤ **Inventaire des contaminations possibles**

- source : particulières, chimiques et biologiques
- vecteurs ; personnel, air extérieur et intérieur, fluide, emballages, matériel mobile, surface, déchets, effluents ;
- obstacle à prévoir : filtre, joints d'étanchéité, sas, vestiaires, vêtements, surpression, emballages doubles, nettoyage, décontamination, barrières aux insectes et autres animaux nuisibles, etc.

A ce stade, deux possibilités sont à envisager : soit la production en zones séparées et éventuellement dans de bâtiments différentes, soit le travail par campagnes suivi d'un nettoyage approprié à l'importance des risques de contaminations croisées. La première solution s'impose pour des produits comme les pénicillines, les vaccins et certains autres produits biologiques.

➤ **Etude des flux**

Le circuit de chaque flux est étudié d'abord séparément pour éviter les croisements à risques et retours en arrière :

- **flux de matières :** principe actifs, excipients, articles de conditionnements, produits en cours, produits finis, déchets, vêtements, fluides (air, gaz, eaux, etc.), matériel, etc. ;
- **Flux du personnel de :** direction, production, contrôle, entretien, nettoyage, décontamination, sécurité, visiteurs, etc.
- **Flux de documents.**

La fixation définitive des circuits est revue avec l'agencement de l'ensemble.

➤ **Agencement de l'ensemble et plans**

Il s'agit de la disposition des postes de travail dans les ateliers (ordre logique de fabrication), de la répartition des ateliers en zones à accès limité (classe d'atmosphère et niveaux de propreté appropriés), de la fixation des circuits et des aires de stockage intermédiaires, des trajets des canalisations pour les fluides de fabrication et de climatisation, etc.

L'unité de production sera finalement constituée d'une juxtaposition de zones d'atmosphère contrôlée séparées par des sas, pour la circulation des produits et du personnel, et distribués de telle sorte que en allant de l'extérieur vers les ateliers où sont manipulés les produits les plus fragiles, on traverse des zones de moins en moins contaminées.

Dans tous les cas, les locaux doivent être spéciaux dotés d'un éclairage approprié pour l'observation des produits et pour la lecture des mentions écrites. Des possibilités d'extensions sont toujours à prévoir. Des dispositions doivent être prises pour empêcher les interventions malveillantes.

b) Qualification du matériel et validation des procédés

- Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.
- Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.
- Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.
- Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.
- Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.
- Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle.
- Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés.
- Les tuyaux et les robinets inamovibles doivent être clairement étiquetés pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant.
- Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à des procédures écrites ; celles-ci doivent préciser les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.
- Le matériel défectueux doit être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

c) Nettoyage et entretien du matériel

Le matériel doit être conçu de façon à être facilement nettoyé, désinfecté et, si nécessaire, stérilisé et de telle sorte qu'aucun produit utilisé pour l'entretien ou le fonctionnement (un lubrifiant par exemple) ne puisse souiller le médicament ou ses composants. Les procédures de nettoyage doivent aussi être validées. Après application de la procédure adoptée, des prélèvements par des moyens appropriés sont effectués aux plus difficilement accessibles afin de vérifier par dosage l'absence de traces du produit précédent et aussi de traces des agents de nettoyage utilisés.

Aucune des surfaces en contact avec les médicaments, à l'une des étapes de sa fabrication, ne doit modifier sa qualité (Le Hir, 2001).

II.3.3.2. Personnel

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer, sur chaque site de fabrication, d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment de donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée (afssaps, 2007).

Les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs, les importateurs et les distributeurs respecteront les exigences suivantes :

- veiller à ce que les personnes préposées à la fabrication et de l'assurance de la qualité possèdent le niveau d'instruction, la formation et/ou l'expérience pratique pertinentes pour contrôler et superviser les activités; et
- veiller à ce que tous les membres du personnel possèdent le niveau d'instruction appropriée (y compris la formation relative aux BPF ou d'autres types de formation permanente) et/ou l'expérience pratique nécessaire à l'exécution des tâches assignées; conserver des registres écrits de tous les renseignements relatifs aux études et à la formation (Ministère fédéral de Canada, 2006).

Hygiène du personnel :

- Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les procédures doivent être comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle. Les programmes d'hygiène doivent être promus par la direction et discutés de façon approfondie au cours de séances de formation.
- Tout membre du personnel doit subir une visite médicale lors de l'embauche. Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions qui garantissent que toute affection pouvant avoir de l'importance lui soit signalée. Après cette première visite, d'autres devront être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel.
- Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication de médicaments.
- Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.
- Dans les zones de production et de stockage, il doit être interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique doit être prohibée dans les zones de fabrication et dans toute zone où les produits pourraient en être affectés.

- Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.
- Le personnel doit être invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition (afssaps, 2007).

II.3.3.3. Contrôle des procédés

a) Atelier de production

Les précautions à prendre avant, pendant et après chaque fabrication d'un lot, énumérées ci-dessus, doivent suffire pour éviter toutes les confusions et les contaminations entre lots successifs. Les procédures de fabrication ont été, en principe, rédigées pour éviter toute dérive par rapport aux exigences des dossiers d'AMM et aux conclusions des rapports de validation qui ont fixé les limites des paramètres critiques. Correctement suivies, elles doivent conduire automatiquement à des lots homogènes.

➤ Avant toute opération, il faut impérativement vérifier

- Le vide de d'atelier, c'est-à-dire l'absence de toute trace du lot précédent (produits ou documents), en suivant une procédure préétablie ;
- L'inspection à l'entrée de l'atelier et éventuellement sur les machines du non médicament et du numéro de lot à fabriquer ;
- La présence des procédures à suivre :
 - a) formule de produit pour assurer la conformité aux exigences réglementaires et aux allégations inscrites sur l'étiquette.
 - b) Document type de production servant à la fabrication de chacune des produits lequel sera évalué et, le cas échant, approuvé par un préposé à l'assurance de la qualité.

Préparation et suivi les dossiers des lots pour chacun des lots de fabrication des produits. Ces dossiers sont une présentation exacte du document-type de production et comportent des renseignements concernant l'achèvement de chacune des étapes importantes du process de fabrication. (Ministère fédéral de Canada, 2006).

L'efficacité du nettoyage ;

- Le réglage de la ventilation et des conditions d'ambiance ;
- Le bon état du matériel ;
- La présence de toutes les matières premières ainsi que la concordance des dénominations et des quantités avec les documents de fabrication du lot à fabriquer.

➤ Pendant les opérations elles-mêmes

Le personnel doit veiller à la mise en œuvre et au bon déroulement de chaque opération, en remplissant au fur et à mesure les cases correspondantes du dossier de fabrication du lot. Il effectue les vérifications selon une périodicité définie et en note les résultats. Il veille à ce que les enregistrements automatiques fonctionnent correctement et

que les paramètres critiques restent bien dans les limites prévues. Il consigne par écrit toutes les anomalies observées.

➤ **A la fin des opérations**

- Le rendement global est enregistré ;
- Les produits en vrac sont placés dans des récipients adaptés, convenablement étiquetés et acheminés, avec le dossier de lot vers un lieu de stockage ou l'atelier de conditionnement ;
- Les produits défectueux sont réunis pour être, selon les cas, détruits ou retraités ;
- Le vide d'atelier et le nettoyage sont vérifiés ;

Pour certains médicaments à risque ne suffit pas à éliminer tous les dangers d'une contamination croisée infirme. Deux possibilités sont alors envisageables : soit travailler par campagnes, de plusieurs semaines ou de plusieurs mois, séparées de nettoyage très poussés comprenant le démontage des machines, soit réserver un atelier ou même un bâtiment séparé à la fabrication d'un seul produit.

Remarque : Pour certaines formes pharmaceutiques, le début ou la totalité du conditionnement se fait dans le même atelier que la fabrication. C'est par exemple le cas des liquides, pour lesquels la répartition et le conditionnement peuvent même se faire en ligne complètement automatisée.

b) Atelier de conditionnement

L'atelier de conditionnement est, avant nouvelle opération, un local vide dans lequel vont être introduit selon des règles préétablies :

- des articles de conditionnement ;
- des médicaments à conditionner ;
- les documents de suivi du lot.

Dans cet atelier, le risque dominant est celui de mélange ou de substitution du fait de la similitude entre les produits à conditionner d'une part et entre les articles de conditionnement d'autre part. ce risque est d'autant plus grand que dans les entreprises on tend à standardiser les récipients, les étiquettes, les étuis et les notices pour qu'ils passent sur les mêmes machines à des cadences de plus en plus rapides.

Tous les articles de conditionnement, préalablement acceptés par le laboratoire de contrôle, sont introduits dans l'atelier en quantité vérifiées, et parfaitement identifiés. Les articles imprimés proviennent d'un magasin spécial dont l'accès est strictement interdit à toute personne étrangère et dans lequel ils ont mis dans une boîte scellée et étiquetée, en nombre correspondant au conditionnement d'un lot.

Les lots médicaments à conditionner se présentent soit en vrac, soit dans leur conditionnement primaire. Dans les deux cas, ils arrivent de l'atelier de fabrication dans des récipients, généralement des fûts, clos et étiquetés, accompagnés des documents qui doivent suivre le lot. Dans le premier cas, ils vont se trouver momentanément à l'air libre à l'ouverture des fûts et il faudra prendre les mêmes mesures que dans les articles de fabrication pour éviter les contaminations croisées.

Avant le lancement d'une opération, il faut vérifier et consigner par écrit :

- que les machines sont en état de fonctionnement et, en particulier, que les détecteurs d'anomalies sont bien réglés ;
- qu'il ne reste rien du lot précédemment ni produit non conditionné, ni aucun élément de conditionnement, ni aucun document. Le vide d'atelier est ici primordial ;
- qu'il y a constance entre le lot de médicament à conditionner et les articles de conditionnement, en conformité avec les instructions écrites.

Le conditionnement lui-même se décompose en une succession d'opérations effectuées par des machines placées en ligne, entre lesquelles les transferts se font automatiquement à très hautes cadences.

A tous les niveaux, des palpeurs ou de systèmes optiques détectent les anomalies et déclenchent l'élimination automatique des unités défectueuses. Les articles imprimés sont identifiés un à un par lecture de leur code barre (Le Hir, 2001).

II.3.3.4. Documentation

De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot. Les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, comptes rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication ne doivent pas contenir d'erreur et doivent être disponibles par écrit et tenus à jour. La lisibilité des documents est d'importance capitale.

Le fabricant doit disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers concernant la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué et des modifications apportées au cours de la mise au point d'un médicament expérimental. Les documents relatifs à un lot de médicaments doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après la libération du lot (afssps, 2007).

II.3.4. Produits finis

L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des données nécessaires, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen des documentations de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécification du produits fini et l'examen du conditionnement.

Le produit fini doit être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant (CE, 1999).

Pour assurer une parfaite qualité de l'industrie pharmaceutique, le laboratoire de contrôle de la qualité doit procéder à l'examen du produit fini (en vrac et déjà

conditionné) ; produit sur lequel le praticien comme le patient porteront leur jugement (Lahouel, 2002). Il doit :

- Établir et mettre en application les spécifications écrites qui s'appliquent à tous les produits finis.

- S'assurer que les spécifications sont conservées et que tout changement est approuvé par le PAQ avant son utilisation (Ministère fédéral de Canada, 2006).

- S'assurer que les prélèvements doivent s'effectuer à intervalle durant le conditionnement et doit porter sur chaque lot de production ou d'importation (Lahouel, 2002).

- Établir et suivre les procédures écrites qui énoncent les protocoles des différentes analyses pour assurer l'identité, la pureté et la quantité des produits finis. Le cas échéant, de telles procédures comporteront une analyse de l'activité (Ministère fédéral de Canada, 2006).

Ce contrôle porte essentiellement (selon les limites fixées par la pharmacopée) sur :

- la dénomination des poids moyen
- essais mécaniques et physiques
- caractères organoleptique : limpidité, couleur, saveur,...
- Caractères physiques : densité, pH, indice de réfraction,...
- Contrôle toxicologique : test de l'innocuité, test de L.A.L.,... (Lahouel, 2002).

- Confirmer l'exactitude et l'uniformité des résultats de toutes les méthodes d'analyse.

II.3.5. La conservation

La conservation, c'est à dire la stabilité du médicament, doit se prolonger pendant tout le temps prévu par le fabricant pour son utilisation. Les causes d'altération des médicaments sont essentiellement dues à:

➤ Des agents physiques

Il s'agit surtout de la chaleur et de la lumière qui provoque des transformations des molécules. Pour y faire face, le médicament est conditionné dans un système opaque (verre coloré pour les liquides, gélules ou comprimés enrobés pour les poudres).

➤ Agents chimiques

Il s'agit essentiellement de facteurs environnementaux. L'air, par exemple, oxyde le médicament. La vapeur d'eau favorise les phénomènes de déliquescence. Pour empêcher ces effets, les solutions sont protégées de l'air grâce à des flacons entièrement remplis ou remplis sous gaz inerte et les comprimés effervescents sont conservés dans des tubes aluminium renfermant un gel de silice qui absorbe l'humidité.

Des germes, champignons, algues peuvent aussi se développer dans certains médicaments (Touitou, 2000).

➤ Agents biologiques

Ces agents sont d'origines diverses :

- les bactéries, les moisissures, les algues qui se développent dans les médicaments ;
- les débris d'insecte sur les plantes,
- les enzymes, etc....

Tous ces agents responsables sont étudiés lors de la réalisation du médicament. Dans le dossier d'AMM, le principe actif seul ou intégré dans la forme pharmaceutique a été testé afin de déterminer sa stabilité et sa conservation.

Des tests mettent en évidence la stabilité du principe actif au sein du médicament pendant plusieurs années, sous différentes températures avec des taux hygrométrique variables.

A la fin de tous ces essais, le médicament peut recevoir une date limite d'utilisation ou une date de péremption, date à laquelle le produit ne plus être utilisé (Charpentier et al. 2004).

Les responsables de contrôle de la qualité doivent vérifier les exigences suivantes :

- Déterminer la première date limite d'utilisation du produit à partir des données des études de stabilité en temps réel ou en temps accéléré ou de formulations de produits semblables.

- Présenter les données et les motifs qui permettent d'assurer, dans une mesure raisonnable, que chaque produit fini est conforme aux allégations indiquées sur l'étiquette, lesquelles sont valides jusqu'à la date limite d'utilisation du produit.

- Le cas échéant, confirmer et modifier la date limite d'utilisation; une telle décision s'appuiera sur des études en temps réel réalisées sur le produit entreposé dans les conditions précisées sur l'étiquette et pour la période indiquée par la date limite d'utilisation.

- Afficher la date limite d'utilisation du lot sur l'étiquette de chaque produit fini.

- Vérifier la conformité aux exigences d'emballage et d'étiquetage et protéger le produit de toute contamination jusqu'à sa date limite d'utilisation (p. ex. la détérioration du matériel d'emballage et d'étiquetage).

- Établir la durée de conservation du produit à partir de la date de fabrication.

- Réévaluer la durée de conservation du produit lorsqu'on apporte des modifications importantes à sa formulation, au processus de fabrication ou à son emballage lesquels sont susceptibles de porter atteinte à la stabilité du produit.

- Faire les analyses pertinentes à chaque produit.

- Évaluer la conformité de chaque lot, en fonction des spécifications, avant la mise en circulation du produit (Ministère fédéral de Canada, 2006).

II.3.6. Distribution

Après libération, les produits finis constituant le stock courant doivent être conservés selon les conditions établies par le fabricant (Commission Européenne, 1999).

La surveillance de la qualité au stade de la distribution s'exercera en veillant tout particulièrement à la qualification du personnel, aux moyens de stockage et aux conditions de transport.

Tous les produits pharmaceutiques ont une durée de validité limitée, pendant laquelle on peut s'attendre à ce que leur qualité demeure dans des limites acceptables. De mauvaises conditions de stockage peuvent réduire considérablement cette durée. Il est donc nécessaire de faire en sorte qu'à tous les stades de la distribution et plus particulièrement sous les climats extrêmes, des conditions correctes de stockage soient assurées.

Pour les médicaments dont la durée de validité est limitée, la date de péremption devra être exprimée en clair (codage exclu) sur toutes les étiquettes des médicaments. L'indication des dates de péremption sur l'étiquette permet d'indiquer de façon uniforme la durée de validité dans des conditions spécifiées de stockage. En outre, l'indication de la date de fabrication faciliterait la surveillance de la qualité des produits pharmaceutiques au stade de la distribution (OMS, 1998).

CHAPITRE 4

LA POLITIQUE DE

MANAGEMENT DE LA QUALITE

Dans une entreprise, les ateliers de fabrication s'occupent de l'activité fondamentale de cette dernière et le travail effectué dans ces ateliers détermine le sort de l'entreprise, mais ce travail d'ateliers, bien accompli, ne suffit pas. Dans tous les domaines d'activité, le travail consiste toujours à gérer et à améliorer le personnel, les équipements, les matériaux et la méthode de travail.

C'est à l'atelier que l'homme, l'outil et les méthodes opératoires font fonctionner le processus de fabrication de produit en transformant les matières premières (Ishihara, 1986).

Ces procédés de transformation ne sont pas suffisants pour la production industrielle : c'est l'homme qui réalise, avec sa créativité, la qualité et les performances du produit. La figure 5 montre un enchaînement d'activité pour la réalisation d'un produit qui répond aux standards.

Cette qualité doit être maintenue par la mise au point d'un système de management de la qualité au plus juste nécessite une réflexion de la part de l'entreprise sur des véritables modes de fonctionnement et sur ses pratiques réelles. Il s'agit donc de se faire d'abord une représentation aussi fidèle que possible des points forts et des lacunes vis-à-vis de l'attente client (Ishihara, 1986).

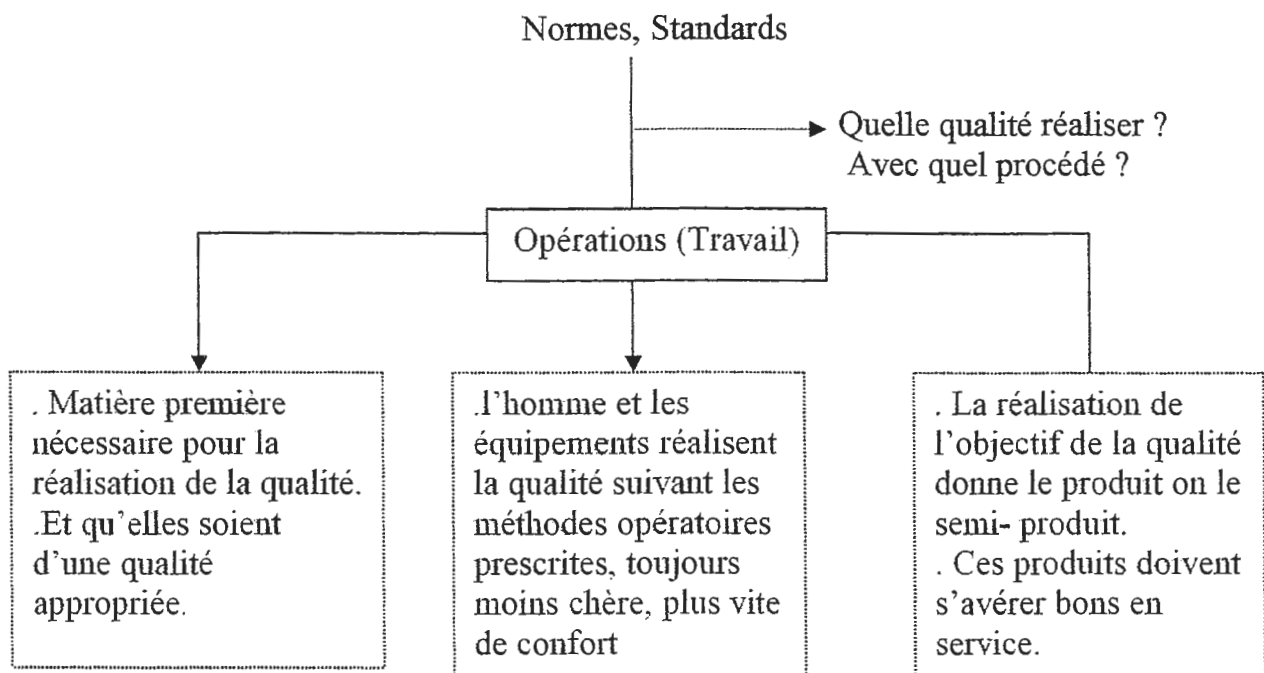


Figure 5 : Processus de Fabrication

II.4.1. Principe de système de management de la qualité

Toute entreprise pharmaceutique doit mettre en œuvre une politique de la qualité afin de garantir, dans l'intérêt de la santé publique, que les médicaments délivrés soient conforme à la qualité dans le dossier d'AMM. Pour maîtriser cette qualité, l'entreprise pharmaceutique doit concevoir et mettre en application un système d'assurance qualité qui est un ensemble organisé de disposition préétablies, actualisées et systématiquement

appliquées et vérifiées, destinées à garantir que chaque unité médicamenteuse aura la qualité requise de la fabrication à la dispersion au patient (Piriou, 1996).

Selon la norme ISO 9000 :2000, le management de la qualité : « activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme au plus haut niveau ».

II.4.2. Démarche « système de management de la qualité »

Une démarche permettant de développer et mettre en œuvre un système de management de la qualité comporte plusieurs étapes parmi les quelles on cite :

- l'établissement d'une politique qualité et des objectifs qualités ;
- gérer la qualité en s'appuyant sur la réalisation effective de la politique qualité et des objectifs qualités par la mise en œuvre de :
 - la planification la qualité,
 - a maîtrise de la qualité,
 - l'assurance de la qualité,
 - l'amélioration de la qualité (Saizy-Callaert, 2003).

II.4.2.1. Etablissement d'une politique qualité et des objectifs qualité

II.4.2.1.1. Politique qualité

À partir des attentes et des besoins des clients, la direction de l'entreprise définit une politique orientée sur le développement d'un système de management de la qualité et l'amélioration continue de son efficacité. Cette politique détermine des objectifs stratégiques déployés en objectifs opérationnels communiqués à tous les niveaux de l'entreprise (Bellaïche et al., 2005).

Selon ISO 9001(2000), la direction doit assurer que la politique qualité :

- a) est adaptée à la finalité de l'organisme;
- b) comprend l'engagement à satisfaire aux exigences et à améliorer en permanence l'efficacité du système de management de la qualité;
- c) fournit un cadre pour établir et revoir les objectifs qualités;
- d) est communiquée et comprise au sein de l'organisme;
- e) est revue quant à son adéquation permanente.

II.4.2.1.2. Objectifs qualité

La direction doit assurer que les objectifs qualité, y compris ceux nécessaires pour satisfaire aux exigences relatives au produit, sont établis aux fonctions et aux niveaux appropriés au sein de l'organisme. Chaque personne doit être sensibilisée sur sa contribution individuelle à l'atteinte des objectifs collectifs.

Les objectifs qualité doivent être mesurables et cohérents avec la politique qualité (ISO 9000, 2000).

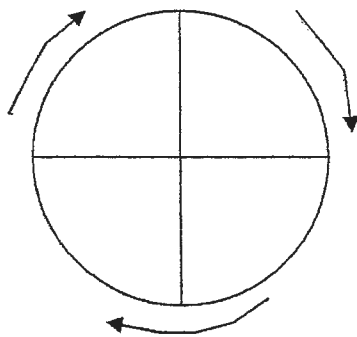
II.4.2.2. Gestion de la qualité

On parle souvent de gérer non seulement la qualité mais aussi le personnel, les équipements, la sous-traitance, la sécurité ... quand on entreprend une activité, on est obligé de la gérer.

Gérer signifie « définir des objectifs et des standards, les mettre en œuvre, vérifier les résultats, et s'il y a écarts, prendre des mesures correctives.

Autrement dit, c'est atteindre l'objectif en utilisant certaines méthodes et les moyens nécessaires, et maintenir le résultat .C'est faire tourner la roue de gestion en suivant les étapes indiquées sur la figure 6 (roue Deming).

Le cycle de gestion appliqué à la production se présente d'après le Dr. Deming comme sur la figure 6. Celle-ci montre que la roue Deming roulant sur le sol de « la conscience de la qualité » et du « sens de la responsabilité d'assurer la qualité » amène la gestion de la qualité à un niveau toujours plus élevé. Ce schéma est devenu si célèbre et élémentaire que l'on parle de « faire tourner la roue Deming » au lieu de « gérer la qualité » (Ishihara, 1986).



1. planification (Plan)
2. Exécution (Do)
3. Evaluation (Check)
4. Action corrective (Action).

Figure 6 : Cycle de gestion.

➤ Objectif de la gestion qualité

La gestion de la qualité a pour but le plus direct de fabriquer des produits parfaitement conformes aux standards de qualité conçus par la division conception des produits. La qualité à réaliser étant ainsi claire, il s'agit de mettre en œuvre les conditions de fabrication nécessaires telles que les hommes, les outils, ... qui sont des facteurs de la qualité ou « causes » dans le diagramme de causes et effet.

Pour refaire, les standards de la qualité et les standards opératoires, doivent être décomposés pour chaque opération et pour chaque étape opératoire sous forme de guide opératoire.

Au niveau le plus concret de l'exécution, on perlera :

- D'avoir une conscience aiguë de la qualité ;
- D'effectuer une opération parfaitement conforme ;
- De ne pas créer de produit défectueux ;
- D'assurer la qualité par ses actions ;
- D'améliorer la qualité du travail et la fiabilité des produits.

➤ **Notion que l'on doit connaître pour bien gérer la qualité**

Comme on le dit souvent la qualité se concrétise dans l'atelier. C'est à l'atelier que la qualité conçue par la division conception prend forme grâce à mains expertes de ceux qui y travaillent en suivant strictement le standard.

Pour ce faire on doit connaître ce qui est la bonne qualité et ce qu'on doit faire pour réaliser (Ishihara, 1986).

La réalisation exacte de la qualité conçue d'après le point de vue des utilisateurs (clients) et conforme aux performances attendues lors de l'utilisation. Celle-ci demande à ceux qui travaillent à l'atelier de savoir ce qui suit :

a) Bonne qualité :

Quand nous achetons une marchandise nous choisissons ce qui nous convient. Ce la veut dire que la qualité des produits que nous fabriquant est définie par nos clients, c'est une grosse erreur de penser que les produits de bonne qualité sont ceux qui sont les plus luxueux (Ishihara, 1986).

Il faut garder à l'esprit que bonne qualité signifie la plus appropriées aux buts et aux conditions d'utilisation des clients.

La qualité doit comprendre en plus de la qualité dans le sens étroit du terme, les notions de qualité, de coût, de service. Le tableau ci-après fait état des caractéristiques qui participent à la notion de qualité (Ishihara, 1986).

Tableau 2 : Caractéristiques de la qualité (Ishihara, 1986).

Facteurs	Caractéristique
a. Qualité dans le sens étroit du terme	Performance, pureté, dimensions, poids, aspect, fiabilité, durée de vie, taux de non conformité, sécurité.
b. Facteur coût prix bénéfice	Rendement, perte de matière, coût des matières premières, coût de production, taux de non conformité, prix de vente, prix de revient
c. Facteur qualité	Production, perte de changement de procédé, quantité consommée, modification dans le projet de production, délais.
d. Suivie des produits expédiés	Notice d'utilisation, procédure de vérification, précautions pour stockage, durée de vie, précautions pour le transport, enquêtes et traitement des réclamations insatisfaction et besoins des consommateurs,...

b) la conscience de la qualité

La bonne qualité n'est jamais réalisée par hasard. Il faut que les opérateurs soient conscient de l'importance de la qualité pour que les produits soient de bonne qualité .Il faut qu'ils soient formés pour avoir cette conscience de la qualité et le sens de leur responsabilité vis-à-vis de la qualité.

La conscience de la qualité permet de garder constamment à l'esprit que la qualité n'est réalisée qu'en suivant strictement les standards et que lorsque les conditions de la qualité sont satisfaites (Ishihara, 1986).

c) faire respecter le standard opératoire

La fabrication de bons produits n'est possible que si les opérateurs respectent avec rigueur le standard opératoire. Ce dernier est un document indiquant la façon dont on opère pour réaliser la qualité. (Ishihara, 1986).

d) Supprimer les produits défectueux

Les produits fabriqués suivant le standard opératoire présentent toujours quelques dispersions de la qualité des matières premières utilisées pour la préparation des produits finaux, des machines et des erreurs de manipulation.

Ces produits doivent être absolument écartés de l'expédition. L'élimination sûre des circuits de ces produits défectueux et la prévention des mêmes défauts sont indispensables (Ishihara, 1986).

II.4.2.2.1. La planification de la qualité

Selon ISO 9000 (2000), «la planification de la qualité est la partie du management axée sur la définition des objectifs qualité et la spécification des processus opérationnels et des ressources afférentes, nécessaires pour atteindre les objectifs qualité ».

La mise en œuvre d'un Plan Qualité consiste à :

- Définir des **objectifs qualité**,
- Déterminer quelles sont les **actions** à entreprendre pour atteindre les objectifs,
- Définir quels sont les **moyens** nécessaires :
 - moyens en personnels (compétence, formation),
 - moyens en équipement, matériels...,
 - moyen en locaux.
- **Planifier la réalisation** des actions dans le temps,
- **Suivi** de la réalisation (indicateurs) (Saizy-Callaert, 2003).

II.4.2.2.2. La maîtrise de la qualité :

La maîtrise de la qualité est définie comme la « partie du management de la qualité axée sur la satisfaction des exigences pour la qualité » (ISO 9000, 2000).

Son but est l'**Obtention de la Qualité** selon les règles suivantes :

- Prévoir ce que l'on va faire,
- Ecrire ce qui a été prévu (→système documentaire),
- Faire ce qui a été écrit,
- En conserver la trace (→enregistrements relatifs à la qualité) (Saizy-Callaert, 2003).

La figure 7 ci-après illustre ces règles :

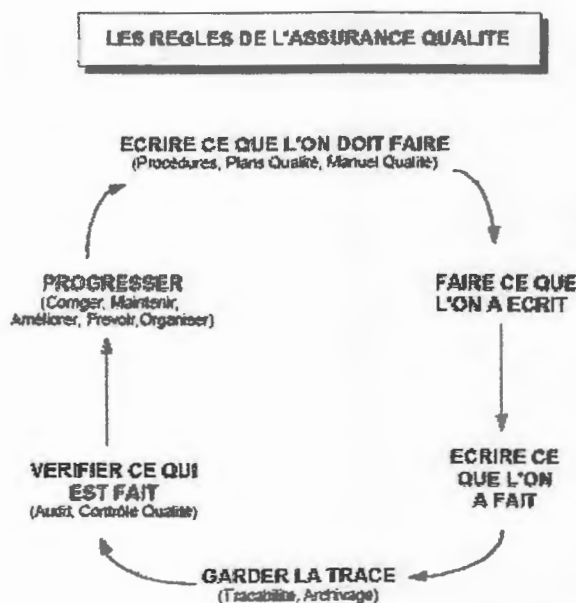


Figure 7 : Les règles de l'assurance qualité (Piriou, 1996)

II.4.2.2.3. L'assurance qualité :

Pour obtenir durablement la qualité, il est nécessaire de mettre en œuvre un système d'assurance qualité qui est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit (Cohen et al., 1992).

Selon ISO 9000 :2000, l'assurance de la qualité est l'ensemble des activités préétablis et systématiques mise en œuvre dans le cadre d'un système qualité et démontrées entant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qui entité satisfera aux exigences pour la qualité.

L'assurance de la qualité des médicaments, regroupe toute les mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr efficace, de bonne qualité et acceptable pour le patient (depuis l'étape de sa mise au point jusqu'à son utilisation par le patient) (figure8) (OMS, 1997).

Son but principal est de donner confiance en l'obtention de la qualité :

- Démontrer que l'on maîtrise la qualité,
- Vérifier par des audits que le système est adéquat et que tout se déroule comme prévu (→audit interne),
- Corriger les écarts (→actions correctives) (Saizy-Callaert, 2003).

✕ L'assurance qualité s'appuie sur l'autoévaluation et les audits internes.

➤ **Autoévaluation**

L'autoévaluation est une évaluation minutieusement étudiée résultant en une opinion ou un jugement sur l'efficacité et l'efficience de l'organisme et la maturité du système de management de la qualité. L'autoévaluation est habituellement effectuée par la direction de l'organisme. L'objectif de l'autoévaluation est de fournir à l'organisme des conseils fondés sur des faits lui indiquant dans quel domaine investir des ressources lui permettant de s'améliorer.

Il peut également être utile dans la mesure des progrès par rapport aux objectifs et pour réévaluer le maintien de la pertinence de ces objectifs (ISO 9004, 2000).

➤ **Audit interne**

Le processus d'audit interne agit comme un outil de gestion permettant l'évaluation indépendante de tout processus ou activité désignée. Etant donné que l'audit interne évalue l'efficacité et l'efficience de l'organisme, le processus d'audit interne fournit un outil indépendant utilisé pour obtenir des preuves tangibles de la satisfaction des exigences. La planification des audits internes est flexible afin de permettre des changements de priorité sur la base des constatations et des preuves tangibles obtenues lors de l'audit (ISO 9000, 2000).

Le choix des auditeurs et la réalisation des audits doivent assurer l'objectivité et l'impartialité du processus d'audit. Les auditeurs ne doivent pas auditer leur propre travail (ISO 9000, 2000).

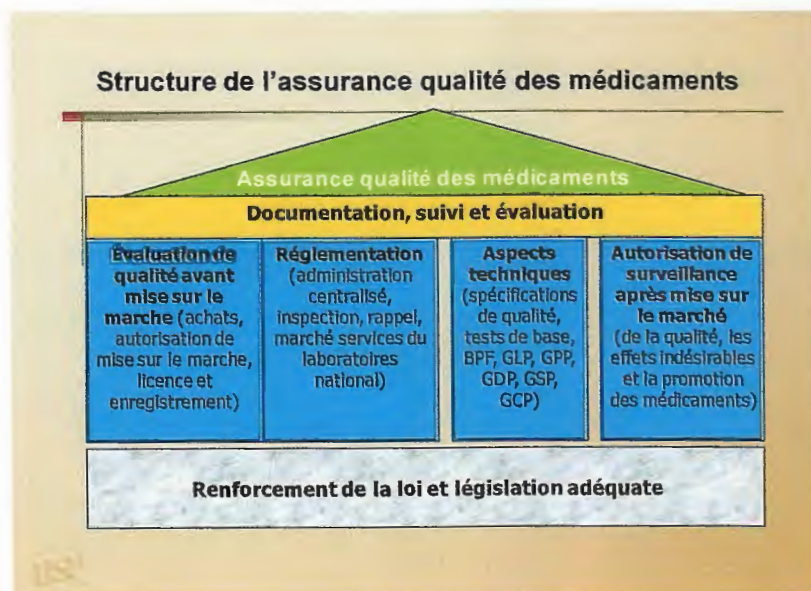


Figure 8: structure de l'assurance qualité des médicaments (USP, 2004).

II.4.2.2.4. L'amélioration de la qualité

L'amélioration, signifie rendre meilleur et selon ISO 9000 :2000, c'est une partie de management de la qualité axée sur l'accroissement de la capacité à satisfaire aux exigences de la qualité.

L'amélioration s'accompagne nécessairement d'actes de correction et de modification.

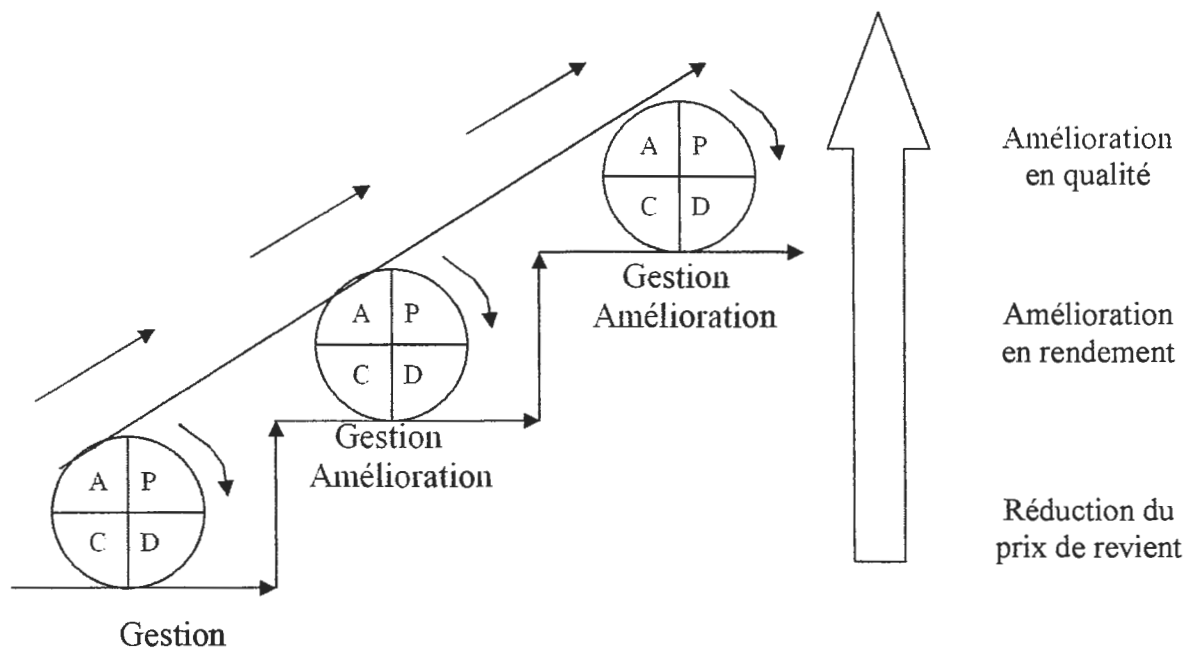
La réputation d'une entreprise dans un environnement peu stable ne peut provenir que des efforts constants d'amélioration menés au sein de l'entreprise.

a. Améliorations et gestion de la qualité

Les activités du cercle de la qualité sont des cycles répétés de la gestion de maintenance de la qualité et des améliorations permettant de fabriquer des produits toujours conformes à leur conception, le moins cher possible et dans les délais.

On informe que le mot gestion signifie observation correcte des règles préétablies et maintien du niveau acquis, et qu'amélioration veut dire révision de la manière de faire actuelle et élévation du niveau de qualité.

On pourrait comparer la gestion (de maintenance de la qualité) à une progression sur un plan horizontal sans déviation indésirable, et les améliorations à la montée à des niveaux supérieurs (figure 10).



Programmation : P (Plan) ; Exécution : D (Do) ; Vérification : C (Check) ; Actions connectives : A (Action).

Figure 9 : Image de la gestion de maintenance de la qualité et des améliorations

b. Ce qui nuit aux améliorations :

Pour que le développement de l'entreprise se poursuive, on a à résoudre une multitude de problèmes. Les améliorations, si préconisées, ne sont pas toujours promues de façon idéale. La cause de la stagnation de ce mouvement se trouve souvent dans la mentalité du responsable ou de l'entourage du cercle de qualité car le problème le plus difficile à résoudre est l'indifférence du personnel qui ferme les yeux et qui préfère rester dans l'immobilisme. Dans ce cas, ce à quoi il faut remédier c'est l'état d'esprit du personnel et non l'existence des problèmes (Ishihara, 1986).

c. Procédure de résolution des thèmes d'amélioration :

Il est très important de commencer par s'intéresser à la qualité d'abord et de connaître à fond le problème à traiter pour bien saisir la signification des améliorations (Ishihara, 1986).

Pour qu'une entreprise améliore la qualité de ces produits il est nécessaire de mettre en œuvre une procédure qui facilitera cette tâche. Pour améliorer il y a plusieurs étapes à suivre qui sont citées ci-après :

1. recherche de problèmes ;
2. définition de l'objectif ;
3. planification ;
4. études des problèmes ;
5. trouver les idées d'amélioration ;
6. mise en œuvre des propositions d'amélioration ;
7. vérifier l'effet.

d. Amélioration continue

L'entreprise surveille en permanence ses activités d'amélioration des performances et enregistre leur mise en œuvre dans la mesure où cela peut fournir des données pour d'autre amélioration.

II.4.3. Manuel qualité :

C'est un document spécifiant le système de management de la qualité d'un organisme (ISO 9000, 2000).

L'entreprise doit établir et tenir à jour un manuel qualité qui comprend :

- le domaine d'application du système de management de la qualité, y compris le détail et la justification des exclusions ;
- les procédures documentées établies pour le système de management de la qualité ou la référence à celles-ci;
- une description des interactions entre les processus du système de management de la qualité.

III. MATERIEL ET METHODES

Notre présente étude a été effectuée au niveau de l'usine GDC, filiale Biotic de l'entreprise Saïdal. Entreprise qui englobe divers services : Système de management de la qualité, les ateliers de production de médicaments et le laboratoire de contrôle de la qualité ...

Cette étude a pour but :

- D'apprendre et maîtriser les méthodes du contrôle de la qualité à travers l'application des règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) dans le domaine pharmaceutique.

- Et de contrôler la conformité et l'innocuité des trois formes pharmaceutiques:

- * les formes sèches (comprimés) : Rhumedrine 530mg ;
- * les formes pâteux (suppositoires) : Clofenal 100mg ;
- * les formes injectables (solutés massifs) : Soluté glucosé 5%.

Le contrôle de la qualité a été effectué selon la pharmacopée européenne 2002, 4^e édition et les monographies internes du laboratoire de contrôle de la qualité.

**III.1. Contrôle de la qualité
des formes sèches
Rhumédrine 530 mg**

6

III.1.1. Zone de stockage des matières premières

La réglementation exige que les matières premières doivent être conservées dans leurs emballages originaux. Elles doivent être correctement étiquetées portant au moins les informations suivantes :

- Le nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, le cas échéant, le code interne;
- Un numéro de lot attribué lors de la réception;
- Le statut de contenu (par exemple en quarantaine , en cours d'analyse accepté, refusé);
- Le cas échéant, la date de péremption ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose .

La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend à la fois des conditions de leurs stockage : température, humidité, la lumière et des caractères intrinsèque de produit.

III.1.2. Contrôle des comprimés: Rhumédrine 530mg

III.1.2.1. Contrôle des matières premières utilisées dans la fabrication du Rhumédrine 530mg

III.1.2.1.1. Contrôle physico-chimique

a. Contrôle des principes actifs

Rhumédrine contient deux principes actifs: le paracétamol et la pseudoéphédrine.

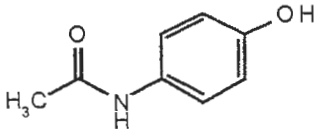
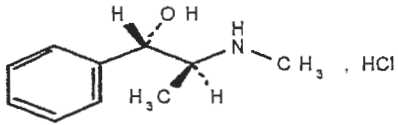
Tableau 3 : Les principes actifs utilisés à la préparation de Rhumédrine

Principe actif	Numéro de lot	Fournisseur	Prélèvement
Paracétamol DC 90% 30mg	2006060134	Poly pharma	Echantillon de réserve
Pseudoéphédrine 500mg	206605	Poly pharma	Echantillon de réserve

➤ Nature des principes actifs du Rhumédrine

La nature de deux principes actifs du Rhumédrine est démontrée dans le tableau suivant

Tableau 4 : La nature des principes actifs utilisés dans la préparation du Rhumédrine

Paracétamol DC 90%	Chlorhydrate de Pseudoéphédrine
 <p>$C_8H_9NO_2$ M_r 151,2 Il contient au min 87.5% et au max 92.5% de N. hydroxyphényl acétamide calculé par rapport à la substance desséché.</p>	 <p>$C_{10}H_{16}ClNO$ M_r 201, 7 Il contient au min 99% et au max 101.0% de chlorhydrique de (1S,2S)-2-(méthylamino)-1- phényl propan-1-ol, calculé par rapport à la substance desséché.</p>

➤ **Caractères organoleptiques**

L'étude des caractères organoleptiques est l'étape consistant à vérifier la couleur, l'uniformité du Paracétamol DC90% et la solubilité de la Pseudoéphédrine dans l'eau, l'éthanol et le dichlorométhane en se basant sur les degrés de turbidité de chaque milieu.

➤ **Identification de Pseudoéphédrine**

Diverses méthodes ont été utilisées pour l'identification de Pseudoéphédrine: pouvoir rotatoire spécifique, spectrophotométrie d'absorption l'IR, la réaction (a) des chlorures.

Pour réaliser ces méthodes, nous avons préparé la solution S à partir de 1.25g de chlorhydrate de Pseudoéphédrine dans 25.0ml de l'eau distillée.

Pouvoir rotatoire spécifique : La mesure du pouvoir rotatoire spécifique est effectué à l'aide d'un Polarimètre de type « P.I. Bicasa » qui permet de déterminer la déviation (α) de la lumière d'une substance par rapport à celle du sodium.

$$[\alpha]^{20} = V \cdot \alpha / l \cdot c$$

$$[\alpha]^{20} = 100 \cdot \alpha / l \cdot c$$

α : angle de rotation en degrés lu à $20 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

l : longueur en décimètre du tube polarimétrique.

c : concentration de la substance en g/l.

Identification par spectrophotométrie d'absorption d'IR : Nous avons utilisé la méthode d'identification par comparaison de spectres d'IR de la substance à analyser et de la substance de référence. L'appareil d'IR utilisée est de type « Philips ». Nous avons utilisé 100mg de Pseudoéphédrine et 300mg de KBr pour préparer la pastille qui est par la suite posée dans l'appareil devant le faisceau infrarouge.

Chlorure : La solution S donne la réaction (a) des chlorures. Pour réaliser cette réaction, nous avons acidifié 2 ml de la solution S par l'acide nitrique dilué, puis nous avons ajouté 0.4ml de solution de nitrate d'argent. Après l'agitation et un temps de repos, il se forme un précipité blanc cailleboté. Puis nous avons lavé 3 fois le précipité avec 1ml d'eau en le mettant en suspension dans 2ml d'eau et 1.5ml d'ammoniaque. Le précipité blanc se dissout facilement à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement.

➤ **Essai**

Aspect de la solution : La solution S est limpide et incolore.

Acidité ou alcalinité : Cette réaction est réalisée sur la solution S diluée (2ml de la solution /10ml de l'eau distillée), qui donne une couleur jaune avec l'ajout de 0.1ml de solution de rouge de méthyle et 0.1ml d'hydroxyde de sodium 0.01M et une couleur rouge avec 0.2ml d'acide chlorhydrique 0.01M.

Perte à la dessiccation : la détermination à la perte à la dessiccation consiste à sécher la prise d'essai dans une étuve à 100-105°C jusqu'à l'obtention d'un poids constant.

Pour chacun des deux principes actifs, nous avons préparé la capsule (la laver, la sécher à l'étuve et la refroidir au dessiccateur), et la peser :

- Vide (Pv),
- Après l'ajout de 1g (Pe) de principe actif (Pv + Pe) et,
- Enfin après la mise à l'étuve pendant 3 heures à 100°C (Pf).

La perte à la dessiccation T est mesurée selon la formule suivante :

$$T (\%) = (Pv + Pe) - Pf \times 100 / Pe$$

Cendre sulfurique : Nous avons pesé un creuset de platine qui est déjà chauffé à 600 ± 50 °C pendant 30 minutes dans un four à moufle « Nabertherm » contenant 1g de chlorhydrate de Pseudoéphédrine. Puis nous avons effectué une carbonisation complète de l'échantillon par l'ajout de l'acide sulfurique et un chauffage doux. Après le refroidissement nous avons répété la même étape jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumée blanche. A la fin, nous avons effectué une calcination à 600 ± 50 °C jusqu'à incération complète du résidu que nous avons pesé après refroidissement pour calculer sa masse selon la formule suivante :

$$Pf - Pi / Pe \times 100$$

Avec :

Pf : poids du résidu obtenu

Pi : poids de prise d'essai et le creuset

Pe : la prise d'essai.

Dosage de la Pseudoéphédrine : Le dosage a été réalisé en titrimétrie de 0.170g de chlorhydrate de Pseudoéphédrine dissout dans 30 ml d'alcool et 5.0ml d'acide chlorhydrique par l'hydroxyde de sodium 0.1M. 1 ml d'hydroxyde de sodium 0.1M correspond à 20.17 mg de C₁₀H₁₆ClNO.

$$D (\%) = V \times \theta \times 20.17 \times 100 / Pe (100 - T)$$

Avec :

V : le volume d'hydroxyde de sodium versé

θ : le titre de la solution d'hydroxyde de sodium

T : la perte à la dessiccation

Pe : la prise d'essai

Dosage du Paracétamol DC 90% : Pour réaliser ce dosage nous avons chauffé pendant 1h 0.300g de Paracétamol DC90% dissout dans un mélange de 10ml d'eau distillée et 30 ml d'acide sulfurique dilué. Après le refroidissement, nous avons complété à 100 ml avec l'eau distillée. Le dosage a été réalisé en titrimétrie de 20ml de la solution préparée ajoutée de 40g de glace, 15ml d'acide chlorhydrique diluée, 0.1ml de ferroïne par la solution de sulfate d'ammonium et de cérium 0.1M jusqu'à coloration jaune. 1 ml de sulfate d'ammonium et de cérium 0.1M correspond à 7.56 mg de C₈H₉NO₂.

Le dosage D de paracétamol est mesuré selon la formule suivante :

$$D (\%) = V \times \theta \times 7.56 \times 100 / Pe (100 - T)$$

Avec :

V : le volume la solution de sulfate d'ammonium et de cérium 0.1M versé

θ : le titre de la solution de sulfate d'ammonium et de cérium 0.1M

T : la perte à la dessiccation

Pe : la prise d'essai

4- Aminophénol : Nous avons préparé une solution de 0.50g de Paracétamol DC 90% dans 100ml d'un mélange à volumes égaux de méthanol, puis nous avons ajouté 0.2ml d'une solution récemment préparée contenant 10g/l de nitroprussiate de sodium et 10g/l de carbonate de sodium anhydre, nous avons la mélangé et la laissé reposer 30 minutes.

Dans les mêmes conditions, nous avons préparé une solution témoin avec 10.0ml d'un mélange à volumes égaux de méthanol et d'eau contenant 0.50g de Paracétamol exempt de 4- Aminophénol et 0.5ml d'une solution de 4 -Aminophénol à 0.005g/l dans un mélange à volumes égaux de méthanol et d'eau.

S'il apparaît une coloration bleue dans la solution à examiner, elle n'est pas intense que celle de la solution témoin (50ppm).

Métaux lourds : Pour la préparation de l'essai, nous avons dissout 1.0g de Paracétamol DC90% dans un mélange de 15 volumes d'eau et de 85 volumes d'acétone, en complétant à 20 ml avec le même mélange de solvant. A 12ml de cette solution préparée, nous avons ajouté 2 ml de la solution tampon pH3.5 et 1.2ml de réactif au thioacétamide en mélangeant immédiatement.

Pour la préparation du témoin, nous avons dilué la solution à 100ppm de plomb (Pb) avec un mélange d'acétone et d'eau. Le témoin comparé à l'essai doit montrer une légère coloration brune.

Après 2 minutes, la coloration brune éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.

b. Contrôle des Excipients

Rhumédrine contient trois excipients :

Tableau 5 : Les excipients utilisés à la préparation de Rhumédrine

Excipient	Numéro de lot	Fournisseur	Prélèvement
Carbomère	1506 B6	Axo pharma	Echantillon de réserve
Silice colloïdale anhydre	061APO16	Antibiotical MEDEA	Echantillon de réserve
Stéarate de magnésium	101481	Polypharma	Echantillon de réserve

➤ **Nature des excipients du Rhumédrine**

La nature des excipients de Rhumédrine est démontrée dans le tableau suivant

Tableau 6 : La nature des excipients utilisés à la préparation de Rhumédrine

Stéarate de magnésium	Silice colloïdale anhydre	Carbomère
[(C ₁₇ H ₃₅ COO) 2Mg ; Mr 591.3] Peut contenir en proportions variable du palmitate de magnésium [(C ₁₇ H ₃₃ COO) 2Mg ; Mr 535.1] ; il contient au min 3.8 % et au max 5% de Mg, calculé par rapport à la substance desséchée.	SiO ₂ ; Mr 60.1 Contient au min 99.0% et au max l'équivalent de 100.5% de SiO ₂ , déterminé sur la substance calcinée.	Ils sont des polymères d'acide acrylique de masse élevée, réticulés avec les éthers polyalcényliques de sucre ou de polyalcool. Ils contiennent au min 56.0% et au max 68.0% de groupes carboxyliques (-COOH), calculés par rapport à la substance desséchée.

1) **Contrôle du Stéarate de magnésium** : les paramètres à contrôler sont les suivantes :

➤ **Caractères organoleptiques :**

Le contrôle consiste à vérifier l'aspect et la solubilité de Stéarate de magnésium dans l'eau, l'éther et d'éthanol

➤ **Identification :** La méthode utilisée pour l'identification du Stéarate de magnésium est la réaction de magnésium.

Pour réaliser cette réaction, nous avons ajouté 1ml d'ammoniaque diluée à une solution préparée à partir de 15mg de Stéarate de magnésium dans 2ml d'eau distillée. Il se forme un précipité blanc qui se dissout par addition de 1ml de solution de chlorure d'ammonium. Après l'ajout de 1ml de la solution de phosphate disodique, il se forme un précipité cristallin blanc.

➤ **Essai :** à cette étape d'analyse, nous avons réalisé deux tests : la perte à la dessiccation et le dosage de Stéarate de magnésium.

Perte à la dessiccation : nous avons suivi la même méthode réalisée pour l'identification de pseudoéphédrine.

Dosage : Dans une fiole conique de 250ml, nous avons préparé une solution à partir de 0.750g de stéarate de magnésium, 50ml d'un mélange à volume égaux de butanol et d'éthanol, 5ml d'ammoniaque concentré, 3ml de solution tampon chlorure d'ammoniaque pH10, 30ml d'édétate de sodium 0.1M et 15mg de mélange composé au mordant noir 11. Après un chauffage à 45 – 50 °c de la solution obtenue, nous avons effectué une titration par le sulfate de zinc 0.1M jusqu'à virage du bleu au violet. 1ml d'édétate de sodium 0.1M correspond à 2.431mg de Mg.

Le dosage D est mesuré selon la formule suivante :

$$D (\%) = V \times \theta \times 2.431 \times 100 / Pe (100 - T)$$

Avec :

V : le volume de sulfate de zinc 0.1M versé

θ : le titre de sulfate de zinc 0.1M

T : la perte à la dessiccation

Pe : la prise d'essai

1) Contrôle de la Silice colloïdale

➤ Caractères organoleptiques

Nous avons vérifié son aspect et sa solubilité dans l'eau, les acides minéraux et dans les solutions chaudes d'hydroxydes alcalins.

➤ Identification

Nous avons réalisé la réaction de silicate pour identifier la silice colloïdale.

Réaction de silicate : Dans un creuset de platine nous avons mélangé à l'aide d'un fil de cuivre 20g de Silice colloïdale anhydre avec 10mg de fluorure de sodium et quelques gouttes d'acide sulfurique pour former un empois fluide. Le creuset utilisé à la préparation de cet empois est fermé avec une lame mince en matière plastique transparente dont la face inférieure retient la gouttelette d'eau. Après un chauffage doux, il se forme rapidement un anneau blanc autour de la gouttelette d'eau.

➤ Essai

Dans cet étape, les méthodes réalisées sont : la détermination du pH, la réaction de chlorure, les métaux lourds, la perte à la dessiccation et enfin le dosage de Silice colloïdale anhydre.

Détermination du pH : Nous avons examiné le pH d'une suspension de 1.0g de silice colloïdale anhydre dans 30ml d'eau distillée à l'aide d'un pH mètre.

Chlorure : Pour réaliser cette réaction, nous avons chauffé pendant 15 minutes une solution contient 1.0g de silice colloïdale anhydre, 20ml d'acide nitrique dilué et de 30ml d'eau. A 10ml de son filtrat refroidi complété par 15ml de l'eau distillée, et 1ml d'acide nitrique dilué, nous avons ajouté 1ml de solution de nitrate d'argent.

Le témoin est préparé dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 10ml de solution à 5ppm de chlorure (Cl) et de 5ml d'eau. Nous avons examiné latéralement les tubes à essai sur fond noir.

Après 5 minutes à l'abri de la lumière, si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle du témoin.

Métaux lourds : Dans ce test, nous avons desséché à 140°C une pâte semi fluide préparée à partir de 2.5g de silice colloïdale et une quantité d'eau distillée. Lorsque la masse dessécher est blanche, nous avons la divisée avec une baguette de verre. Puis, nous avons ajouté 25ml d'acide chlorhydrique 1M, en bouillant doucement et en agitant fréquemment avec la baguette de verre pendant 5 minutes.

Le mélange obtenu est centrifugé pendant 20min et filtré. Au culot de centrifugation obtenu, nous avons ajouté 3ml d'acide chlorhydrique dilué et 9ml d'eau, puis le culot est chauffé à l'ébullition, centrifugé pendant 20 min, filtré et lavé encore une fois, et enfin complété avec 50ml avec de l'eau distillée.

Nous avons réalisé une neutralisation par l'ammoniaque diluée de 20ml de cette solution additionnée de 50 mg d'acide ascorbique et 1ml d'ammoniaque concentrée, à la fin en complétant avec 25ml de l'eau distillée.

A 12 ml de la solution obtenue, nous avons ajouté 2 ml de la solution tampon pH3.5 et 1.2ml de réactif au thioacétamide en mélangeant immédiatement.

Le témoin est préparé dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 10ml de la solution à 1ppm de plomb (Pb), et 2 ml de la solution à examiner.

Le témoin, comparé à l'essai, doit montrer une légère coloration brune.

Perte à la calcination : Elle est déterminée à 900°C sur 0.200g de silice colloïdale anhydre pendant 2 heures, en opérant dans une capsule en platine et en laissant refroidir au dessiccateur avant de peser.

Dosage : Au résidu obtenu dans l'essai à la perte à la calcination, nous avons ajouté 0.2ml d'acide sulfurique et une quantité suffisante d'alcool pour humecter complètement le résidu. Après l'ajoute de 6 ml d'acide fluorhydrique, nous avons effectué une évaporation à siccité, après une calcination à 900°C et en fin un refroidissement au dessiccateur avant la pesé.

La différence entre la masse du résidu final et la masse du résidu obtenu dans l'essai de perte à la calcination correspond à la masse de SiO₂ dans la prise d'essai.

2) Contrôle de Carbomère

➤ Aspect

➤ **Identification :** pour l'identification de Carbomère, nous avons réalisé les méthodes suivantes :

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge : Nous avons suivi la même méthode réalisée pour l'identification de Pseudoéphédrine.

Réaction à la dispersion : Nous avons ajusté une dispersion de carbomère à 10g/l à un pH d'environ 7.5 avec de l'hydroxyde de sodium 1M. Il se forme un gel très visqueux.

Réaction de précipitation : Nous avons ajouté en maintenant sous agitation constante, 2ml d'une solution de chlorure de calcium à 100 g/l à 10ml du gel obtenu lors de l'identification B. un précipité blanc se forme immédiatement.

Réaction colorimétrique : Nous avons ajouté 0.5ml de bleu de thymol à 10 ml d'une dispersion de carbomère à 10g/l. Il se développe une coloration orange. Puis, nous avons ajouté 0.5ml de solution de rouge de crésol à 10ml d'une dispersion de carbomère à 10g/l. Il se développe une coloration jaune.

➤ Essai

Pour réaliser ce test, nous avons utilisé un creuset de silice contient 1g de Carbone et 4ml de solution de sulfate de magnésium à 250g/l dans l'acide sulfurique dilué en mélangeant à l'aide d'une fine baguette de verre et en chauffant avec précaution. En suite, nous avons réalisé une évaporation douce de liquide obtenu au bain marie jusqu'à l'obtention d'un résidu sec. A une température ne dépasse pas 800°C, nous avons effectué une carbonisation jusqu'à l'obtention des cendres pratiquement blanche ou au plus grisâtre. Après refroidissement, le résidu est humecté avec quelques gouttes d'acide sulfurique puis évaporé et calciné pendant un temps ne dépasse pas 2h. Après le refroidissement, nous avons repris le résidu à 2 reprises par 5ml de l'acide chlorhydrique dilué, en ajoutant ensuite 0.1ml de solution de phénophtaléine, puis de l'ammoniaque concentré jusqu'à coloration rose et à la fin de l'acide acétique

Perte à la dessiccation : Déterminée sous vide à 80°C pendant 60 min sur 1,000g de carbone.

Cendres sulfuriques : Déterminé sur 1,0g de carbone en suivant le même protocole utilisé pour le contrôle de Pseudoéphédrine.

Dosage : le dosage est réalisé par une titrimétrie d'une solution de 0.120g de carbone dans 400 ml d'eau par l'hydroxyde de sodium 0,2M jusqu'à pH 10,0.

1 ml d'hydroxyde de sodium 0,2M correspond à 9,0 mg de groupes carboxyliques (-COOH).

Le dosage est mesuré selon la formule suivante :

$$D (\%) = V \times \theta \times 9.0 \times 100 / P_e (100 - T)$$

Avec :

V : le volume d'hydroxyde de sodium 0,2M versé

θ : le titre de la solution d'hydroxyde de sodium 0,2M

T : la perte à la dessiccation

P_e : la prise d'essai

III.1.2.1.2. Contrôle de la pureté microbienne des matières premières

Selon les exigences de la pharmacopée européenne, nous avons réalisé seulement le contrôle bactériologique du Stéarate de magnésium.

Ce contrôle a pour objet de s'assurer que la matière première est conforme aux normes sur le plan microbiologique. Le contrôle microbiologique est basé sur :

- **Le dénombrement des germes aérobies viables totaux** : est effectué par deux méthodes : l'ensemencement en profondeur pour le dénombrement des bactéries et l'étalement en surface pour le dénombrement des levures et moisissures (figure 10).

- **La recherche de micro-organismes spécifiés** : *Escherichia coli* (figure 10).

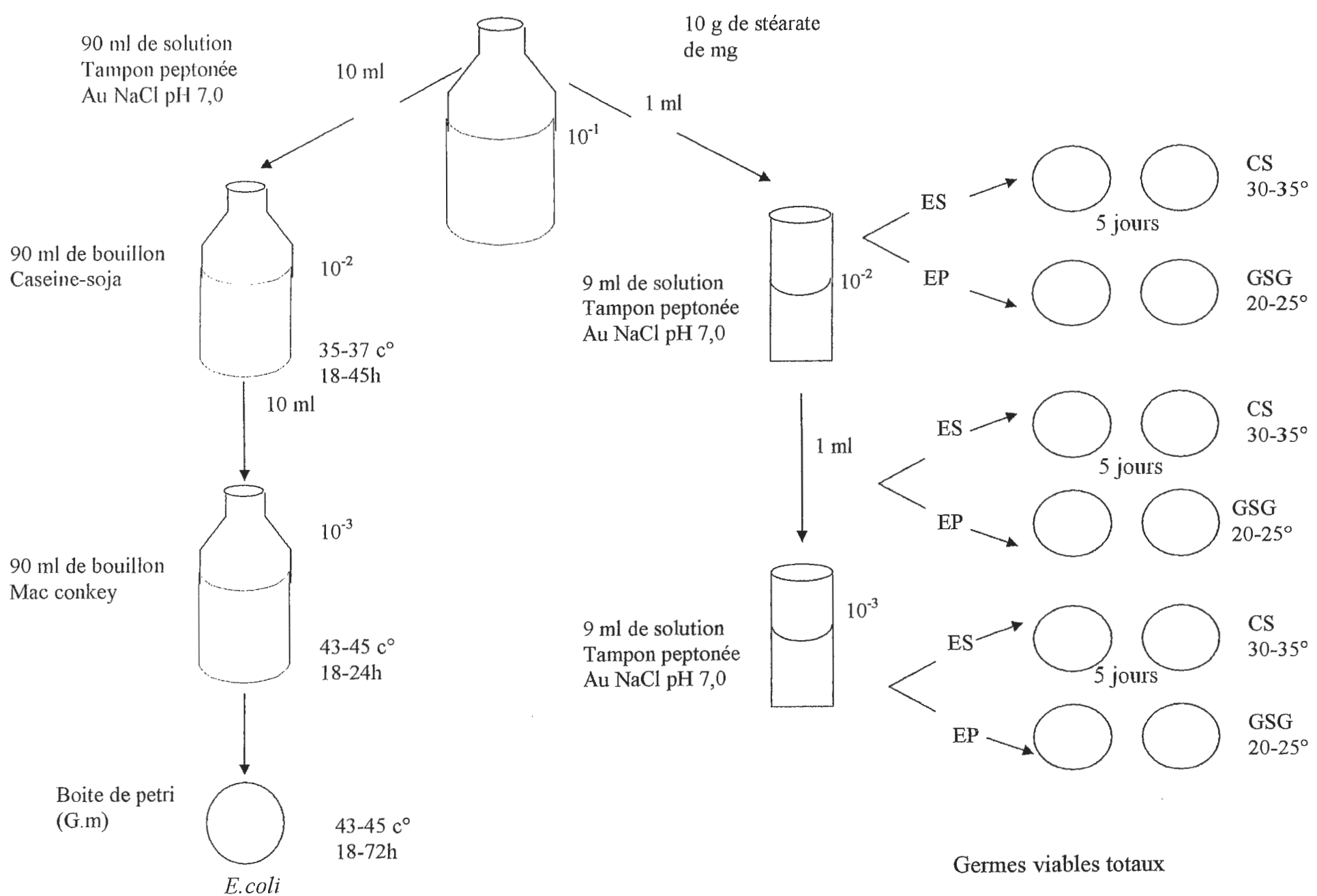


Figure 10 : Recherche et dénombrement des germes viables totaux et *E.coli*

III.1.2.2. Contrôle des articles de conditionnement

Ce contrôle a pour objet d'assurer de l'efficacité des opérations de conditionnements afin de protéger l'intégrité des vertus thérapeutique, il est s'effectué sur les produits suivantes :

Tableau 7 : Articles de conditionnement utilisés à la préparation du Rhumédrine

Article de conditionnement	de	Numéro d'enregistrement	Fournisseur	Prélèvement
Film Aluminium		1177	Associated capsules	Echantillon de réserve
Etuis		1382	El Walid	Echantillon de réserve
Film PVC		777	Klockner (Saidal) Pharmal)	Echantillon de réserve
Notice		1282	ICPC	Echantillon de réserve

- **Conditionnement primaire**

Le conditionnement des comprimés se compose de deux films :

a) Feuille en Aluminium

➤ **Aspect**

Feuille en aluminium à usage pharmaceutique, présentant une face interne plastifiée en laque pour fixation à chaud.

➤ **Identification de l'aluminium**

La feuille en aluminium dissout dans 2ml d'eau, 0.5ml d'acide chlorhydrique dilué et 0.5ml de réactif au thioacétamide, ne se forme pas un précipité ; après l'ajout goutte à goutte de solution diluée d'hydroxyde de sodium, il se forme un précipité blanc gélatineux. Ce dernier dissout par l'addition de solution diluée d'hydroxyde de sodium et réapparaît par l'ajout de la solution de chlorure d'ammonium.

➤ **Contrôle dimensionnel**

Grammage : est le rapport entre le poids et la surface de l'échantillon, donne le grammage exprimé en g/m².

Nous avons effectuée une découpe des échantillon du film en plusieurs endroits ensuite nous avons procédé à la pesée.

Laize : est largeur d'une étoffe entre deux lisières.

Essai sur machine

a) Film PVC (Polyvinyle Chlorure)**➤ Identification**

Pour identifier le film PVC, nous avons basé sur son aspect, sa couleur, ces dimensions (Grammage et laize), sa solubilité dans l'eau, l'éthanol, le tétrahydrofurane et le chlorure de méthylène et en fin, l'aspect des fumées au cour de son incinération à une flamme jaune- orange bordée de ver.

➤ Essai

Préparation de la solution S1 : à partir de 25mg de film à examiner et 500ml d'eau distillée en chauffant à 121 ± 2 °c pendant 20 minutes.

Préparation de la solution S2 : à partir de 5g de film PVC et 100ml de tétrahydrofurane. A 20ml de la solution, nous avons ajouté goutte à goutte et en agitant doucement 70ml d'alcool, puis nous avons la refroidir dans la glace pendant 1 heure. A prés la filtration, nous avons effectué un lavage du résidu avec de l'alcool.

Préparation de la solution S3 : à partir de 5g de film à examine et 100ml d'acide chlorhydrique 0.1M en chauffant jusqu'à l'ébullition pendant 1 heure.

Aspect de la solution S1 : La solution S1 est incolore.

Absorbance de la solution S1 et S2 : nous avons effectué une évaporation de 100ml de chaque solution, et nous avons dissout chaque résidu dans 5ml d'hexane. Puis nous avons examiné la solution S1 de 250nm à 310nm et la solution S2 de 250nm à 330nm.

Métaux lourds extractibles : A 20ml de la solution S3, nous avons ajouté 2ml de solution tampon pH3.5 en mélangeant, puis nous avons ajouté 1.2ml de réactif anthioacétamide et en mélangeant immédiatement. Le témoin est préparé dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 10ml de solution à 1ppm de plomb (Pb) et 2ml de la solution S3.

Le témoin comparé à l'essai doit montrer une légère coloration brune.

Cendre sulfurique : Nous avons effectué le même protocole précédant en utilisant 1g de film.

• Conditionnement secondaire

Les articles de conditionnement utilisés comme conditionnement secondaire sont : les étuis blisters, les notices, les étiquettes carton pré-découpées.

Tableau 8 : Les paramètres à contrôler des articles de conditionnement

Etuis blisters	Notice	Etiquettes carton pré-découpées	Vignette vierge
Qualité du papier Grammage (g/m ²) Dimensions (mm) Pattes Essai sur machine	Qualité du papier Epaisseur Grammage (g/m ²) Dimension (cm x cm) Impression du couleur : conforme au BAT	Qualité du papier Epaisseur (µm) Grammage (g/m ²) Dimension (cm x cm) Diamètre interne de la machine (mm)	Dimensions (cm x cm) Languette (mm) Distance entre vignette (mm) Diamètre mandrin (mm) Sens de languette : gauche droite Support de silicone (cm) Couleur conforme au BAT.

Les paramètres de contrôle des articles de conditionnement tertiaire (carton simple ondulation) sont : le grammage et les dimensions interne.

III.1.2.3. Contrôle en cours de fabrication des comprimés « Rhumédrine 530mg »

Les étapes de contrôle sont les suivantes :

➤ **Vérification d'hygiène:**

Instruction de nettoyage : alcool et l'air comprimé.

➤ **Vérification des équipements :**

Récipient, spatule, décalitre, bassine.

Balance de précision (Sartorius).

Mélangeur (vitesse, température, nombre de tours).

Machine comprimeuse rotative : diamètre du poinçon.

Equipement pour le contrôle en cours de compression :

- Balance de précision (Sartorius).
- Appareil de délitement (Erweka).
- Friabilimètre (Erkawa).
- Duromètre (Erkawa).
- Dessiccation (Mettler).

➤ **Contrôle visuel des matières premières**

Aspect physique.

Etiquetage : numéro d'entrée, numéro d'enregistrement.

Date de validation.

➤ **Pesée des matières premières**

Quantité /lot.

➤ **Contrôle visuel des articles de conditionnement**

Aspect physique.

Quantité/lot.

Etiquetage : numéro d'entrée, code.

➤ **Contrôle en cours de la chaîne de fabrication**

1^o mélange : temps de mélange 5minutes.

2^o mélange : temps de mélange 5minutes.

3^o mélange : vitesse de 10 tours /minutes pendant 15 minutes.

- Compression

Nous avons vérifié le diamètre du poinçon, la dureté.

-Temps de délitement : Le temps de délitement ou de désagrégation est la phase qui précède en général la dissolution du principe actif contenu dans la forme solide. Le test de délitement mesure le temps mis par la forme solide pharmaceutique à se désagréger dans le milieu donné (ici nous avons utilisé l'eau distillée).

L'appareil utilisé est de type « Erweka ».

-Epaisseur des comprimés :

-Friabilité : Le test est effectué à l'aide d'un friabilimètre (Erweka TA) composé d'un tambour. Les 20comprimés pesés préalablement, sont placés dans ce moteur, qu'en mettant en marche. Les mouvements du tambour vont leurs faire subir des frottements et des chutes pendant 4 min. Ensuite, nous avons récupéré les comprimés pour les peser à nouveau. La perte de masse maximale considérée comme limite selon les normes est de 1%, le taux de fiabilité est exprimés par la relation suivante :

$$Tf (\%) = (PM1 - PM2) \times 100 / PM1$$

Avec :

PM1 : poids moyen des 20 comprimés avant agitation

PM2 : poids moyen des 20 comprimés après agitation

-Poids moyen : Nous avons pesé 20 comprimés séparément, puis nous avons déterminé leur poids moyens (PMo).

-Stockage dans les fûts et étiquetage

- Mesure de rendement de fabrication : Quantité fabriquée/quantité théorique x100.

➤ **Vérification des équipements de conditionnement**

Remplisseuse (Iwka).

Moule de thermoformage.

Insertion des notices.

Encartonnage (mise en étuis).

Vignetteuse.

Cellule photoélectrique.

Fin de chaîne : mise en carton et la mise en palette

➤ **Vérification de conditionnement des comprimés sous blistères**

Tableau 9 : vérification du conditionnement sous blistères

Opérations	Paramètres
Alimenter la blistereuse en : PVC-Aluminium	Identité du produit
Faire fonctionner la machine vide	Durant 10 mn
Alimenter manuellement la trémie en comprimés	Identité des comprimés
Réaliser les blistères thermoformés PVC/ALU	Nom du produit, Dosage, N° de lot, Date de péremption
Mise en étuis	Identité du produit
Insertion des notices	Identité du produit
Apposition des vignettes	Nom du produit Dosage N de lot Date de péremption
Mise en cartons	Nombre de Boites /cartons
Etiquetage des cartons	Identification de produit, Dosage, Date de péremption, Boites /cartons
Mise en palette	Nombre de cartons/palettes
Identification du PF et mise en quarantaine	Apposition de l'étiquette en attente
Livraison au magasin PF	

➤ **Contrôle in process**

Le contrôle est effectué au laboratoire in process et le dosage de principe actif se fait au laboratoire de physico-chimie.

Prélèvement des échantillons en cours de conditionnement :

Début : 6 blistères.

Milieu : 6 blistères.

Fin : 6 blistères.

Paramètres à contrôler :

-caractères organoleptiques : comprimés blancs, sécables.
-uniformité de masse.

-Dosage de principe actif.

Calcul de la quantité conditionnée/lot :

Nombre de boîte/carton, nombre de carton/palette, nombre de palettes, totale des boîtes.

Calcul de rendement de conditionnement :

quantité conditionnée /quantité fabriquée x 100.

Remarque .

Toutes les étapes de contrôle en cours de fabrication sont enregistrées sur des fiches spécifiques. L'ensemble de ces fiches est mentionnés sur le **CHECK LIST** constituant le **dossier de lot** qui est contrôlé par la direction de système de management de la qualité (SMQ).

Ce contrôle est fait partie de **contrôle documentaire** de cette direction.

CHECK LIST forme comprimés :

Direction de production SP

Produit :	Date de fabrication :
Lot N° :	Date de péremption :
Nbre de comprimés/ boîte :	Date de conditionnement :

Vérification et Contrôle des Annexes

Ordre de travail Fabrication

Ordre de travail conditionnement

Fiche de pesée des matières premières

Fiche d'identification de la ligne de fabrication des comprimés nus

Attestation de propreté ligne de production : compression

Fiche de contrôle en cours de fabrication des comprimés

Fiche de transfert de fabrication/conditionnement

Fiche de contrôle visuel des articles de conditionnements

Fiche d'identification de la ligne de conditionnement

Attestation de propreté ligne de production : conditionnement

Fiche de vide ligne de conditionnement

Fiche de conditionnement

Etiquette pilulier/Vignette/Etiquette carton

Feuille de transfert

Bulletin d'analyse du produit

Calcul Statistique

Quantité préparée

Nombre de boîtes théoriques

Nombre de boîtes fabriquées

Nombre de boîtes conditionnées

Rendement %

Remarques

III.1.2.4. Contrôle du produit fini

Ces matières premières ont été utilisées pour la fabrication de trois lots de comprimés Rhumédrine 530mg. La substance de référence utilisée est « Dolirhume 530 mg »

Tableau 10 : les produits utilisés pour le contrôle des produits finis

	Numéro de lot	Fournisseur
Rhumédrine 530mg	743, 744, 745	Saidal Biotic GDC Algérie
Dolirhume 530 mg	0669	AVENTIS PHARMA SPECIALITES, France

a. Contrôle physico-chimique

Les paramètres à contrôlés sont les suivantes :

- **Caractères organoleptiques :** Comprimés blancs, sécables.
- **Poids moyen :** Effectuer sur 20 comprimés.
- **L'uniformité de masse :** nous avons calculé tout d'abord les pourcentages suivantes :

$$X = \frac{PP - PM_i}{PM_i} \times 100$$

$$Y = \frac{GP - PM_i}{PM_i} \times 100$$
Avec :
PP : la plus petite pesée des 20 comprimés
GP : la plus grande pesée des 20 comprimés
PM_i : le poids moyen des 20 comprimés
les deux pourcentage X et Y nous avons les comparé par rapport à deux intervalles [-10, +10 %] et [-20, +20 %].

- **Friabilité de masse :** le même test est réalisé en cours de fabrication.
- **Temps de désagrégation**

Le test est effectué à 37°C sur 6 comprimés en milieu aqueux. Les comprimés sont soumis à un mouvement d'agitation régulier. L'appareil préconisé pour cet essai est de type « ERWEKA ZT3 ».

- **Test de dissolution (Chromatographie liquide à haute)**

Ce test est réalisé pour le générique « Rhumédrine » et le princeps « Dolirhume ».

Le test de dissolution a été effectuée sur un appareil à « Dissolu test ERWEKA DT 70/PHILIPS» et thermostaté à $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$ avec une vitesse d'agitation de 50 trs/min.

Le milieu de dissolution : tampon phosphate à pH 5.8 (0.1 M) (KH_2PO_4 , NaOH), d'un volume de 900ml.

Echantillon à analyser : 5 comprimés.

Des prélèvements de 20ml à 10, 20, 30, 40 et 45minutes ont été filtrés puis dosés par chromatographie liquide haute performance (HPLC) selon la Pharmacopée Américaine USP 2004. L'appareil utilisé est de type : « waters ».

Solution témoin : nous avons préparé une solution dans le milieu de dissolution ayant une concentration d'environ L/900 mg de chlorhydrate de Pseudoéphédrine et LJ/900 mg de paracétamol DC 90% par ml ; L est la quantité indiquée de Pseudoéphédrine dans chaque comprimé et J le ratio de la quantité indiquée en mg de paracétamol et en mg de Pseudoéphédrine dans chaque comprimé.

Conditions chromatographiques:

Colonne : remplie de la phase octadecylsilylée (C18) 25 cmx 4,6 mm, 5 μm

Débit : 1,5 ml/min

Détecteur : UV

Longueur d'onde : 214 nm

Volume d'injection 20 μl

Phase mobile : nous avons préparé une solution d'acide éthanesulfonique 0,005 M (environ 430 μl) et une solution de phosphate de potassium monobasique 0,05 M (6,8 g de KH_2PO_4 dans 850 ml d'eau distillée), après la filtration du mélange des deux solutions nous avons préparé une mixture de 900 ml de la solution précédente et 100 ml d'acétonitrile puis en réalisant un dégazage.

Nous avons ajusté le pH de la phase mobile à 4,6 avec soit de l'hydroxyde de sodium 5 N ou bien de l'acide chlorhydrique 1 N.

A la fin nous avons injecté 20 μl chaque filtrat à l'appareil pour obtenir des pics correspondre à la concentration des principes actif à chaque 10 minutes.

Le calcul de pourcentage de principes actif dissout de chaque médicament est effectué selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Surface Paracétamol DC90\% du l'essai}}{\text{Surface Paracétamol DC90\% du témoin}} \times \frac{122.5}{200} \times \frac{900}{\text{Pe}} \times \text{PM} \times 0.91 = X$$

$$\frac{\text{Surface Pseudoéphédrine du l'essai}}{\text{Surface Pseudoéphédrine témoin}} \times \frac{6.7}{200} \times \frac{900}{\text{Pe}} \times \text{PM} = Y$$

$(X + Y) / 530 \times 100 =$ la quantité de libération du principe actif en (%).

Avec :

Pe : le poids d'un comprimé ;

PM : poids moyen de 5 comprimés utilisés ;

A la fin nous avons tracé la courbe de la cinétique de dissolution du princeps et son générique.

➤ Dosage des principes actifs .

Solution témoin : Nous avons préparé une solution à partir de 30 mg de pseudoéphédrine et 500 mg de paracétamol exactement pesé dans une fiole de 500 ml et 10 ml d'HCl 1N et environ 10 ml de diluant. Le dégazage est réalisé pendant 30 minutes.

Après refroidissement, nous avons ajusté au volume avec le diluant, filtrer une partie de cette solution en utilisant le filtrat comme solution témoin.

Solution échantillon : Nous avons effectué un broyage fin de 20 comprimés, et nous avons transféré une quantité équivalente de 30 mg de pseudoéphédrine soit environ 615 mg de broyat dans une fiole de 500 ml en ajoutant 10 ml d'HCl 1N et environ 10 ml de diluant. Le dégazage est réalisé pendant 30 minutes.

Après refroidissement, nous avons ajusté au volume avec le diluant, puis nous avons filtré une partie de cette solution à en utilisant le filtrat comme préparation de dosage.

Conditions chromatographiques : Nous avons réalisé ce test dans les mêmes conditions que le test de dissolution

Sauf que le volume d'injection : 10 µl

Phase mobile : Nous avons préparé la même phase mobile que le test de dissolution

➤ Le calcul de la quantité de paracétamol DC90%(en mg) et pseudoéphédrine

Le calcul de la quantité de paracétamol (en mg) et pseudoéphédrine dans le comprimé par la formule suivante :

$$T = \frac{A_E \times P_{et} \times PM}{A_T \times P_e}$$

A_E : Valeur de l'air du pic de la solution échantillon

A_T : Valeur de l'air du pic de la solution témoin

P_{et} : Prise d'essai du témoin en mg

P_e : Prise d'essai de produit à analyser en mg

PM : Poids moyen des comprimés en mg

b. Contrôle bactériologique

Ce contrôle s'assure que le produit fini comprimés est conforme aux normes sur le plan microbiologique.

Nous avons réalisé le contrôle de pureté microbienne des comprimés, par :

- le dénombrement des germes aérobies viables totaux
- la recherche de micro-organismes spécifiés : Entérobactéries, *Escherichia coli*, Salmonelles, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Selon la technique suivante :

- **Dénombrement des germes viables totaux :** nous avons réalisé la même méthode suivie pour le contrôle microbiologique du Stéarate de Magnésium (figure 10)
- **Recherche de micro-organismes spécifiés**

Nous avons effectué la méthode de l'évaluation quantitative démontée à la figure 11

c. Contrôle toxicologique

Le contrôle toxicologique du produit fini est réalisé selon le tableau suivant :

Tableau 11 : le contrôle toxicologique du Rhumédrine

Produit	Dosage du produit	LES ETAPES DU TEST			
		Broyage	Ajout du solvant	Dose administrée	Observation
Paracétamol DC 90% Pseudo éphédrine (Rhumédrine)	530 mg	1 comprimé	10 Na Cl 0.9%stérile+ quelques gouttes de la tween 80	05 ml/ souris	48 h

L'interprétation des résultats de ce test est s'effectuée comme suit :

Tableau 12 : interprétation des résultats du contrôle toxicologique du Rhumédrine

Nombre d'essai	Nombre de souris	Satisfait à l'essai	Ne satisfait pas à l'essai
1 ^{er} essai	5 souris	Aucune mortalité	Au moins une mortalité
2 ^{ème} essai	10 souris	Aucune mortalité	Au moins une mortalité
3 ^{ème} essai	15 souris	Aucune mortalité	Au moins une mortalité

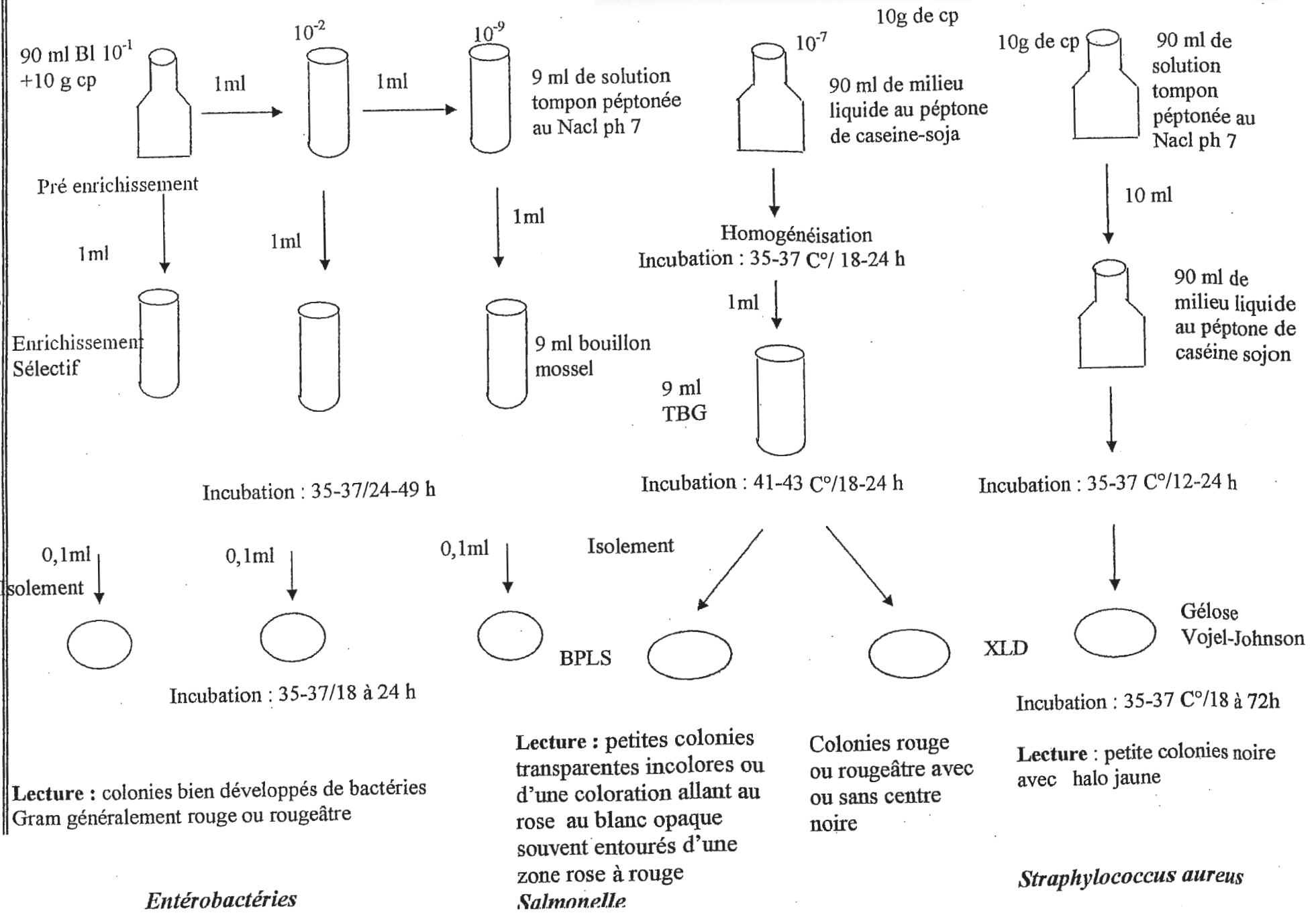
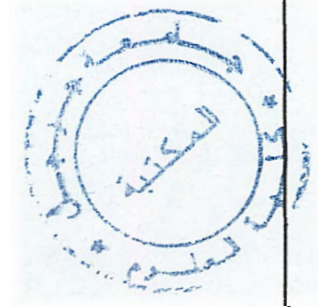


Figure 11: Recherche des microorganismes spécifiés

III.2. Contrôle de la qualité des formes semi-solides Clofenal

100 mg



Le contrôle de la qualité du Cloféнал 100 mg suppositoire a été effectué à différents stades de sa fabrication ; sur les matières premières, en cours de process et sur le produit fini.

III.2.1. Contrôle des matières premières

Les suppositoires Clofenal 100 mg sont fabriqués à partir de deux matières premières à savoir : le diclofenac sodique comme principe actif et les glycérides hémi-synthétiques (suppocire) comme excipients. Ces derniers sont soumis à un contrôle physico-chimique et toxicologique.

Tableau 13 : Les matières premières utilisées pour la préparation des suppositoires Clofenal 100 mg

Matières premières	Numéro de lot	Fournisseur	Prélèvement
Dicloféнал sodique	20050518-1	polypharma	Echantillon de réserve
Suppocire	6 ^E 4608-2	Gatte fosse	Echantillon de réserve

III.2.1.1. Contrôle physico-chimique

a. Principe actif : Dicloféнал sodique

Le dicloféнал sodique « *Diclofenacum natricum* » contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent du 2-(2,6-dichlorophényl) amino) phynyl) acétate de sodium, calculé par rapport à la substance desséchée. Sa formule chimique est : C₁₄ H₁₀ Cl₂ NNa O₂ et Mr 318, 1.

➤ Caractères organoleptiques

Le diclofenac sodique utilisé doit avoir les caractéristiques suivantes :

Poudre cristalline, blanche à faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique, assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'alcool et peu soluble dans l'acétone. Il fond en se décomposant vers 280°C (voir II.1.1.b point de fusion).

➤ Identification

A. chromatographie sur couche mince

Solution à examiner : nous avons dissous 25mg de dicloféнал sodique dans du méthanol et nous avons complété à 5 ml avec le même solvant.

Solution témoin (a) : nous avons dissous 25mg du dicloféнал sodique scr dans du méthanol et nous avons complété à 5ml avec le même solvant.

Solution témoin (b) : nous avons dissous 10mg d'indométacine dans la solution témoin (a) et nous avons complété à 2ml avec la même solution.

Nous avons déposé sur une plaque de CCM (20cm x 20 cm) 5 μ l de chaque solution.

La phase mobile

Nous avons un mélange de 10volumes d'ammoniaque concentrée, 10volumes de méthanol et de 80 volumes d'acétate d'éthyle.

Nous avons laissé sécher la plaque à l'air, puis examiné en lumière ultraviolette à 254nm.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

Nous avons trituré 2mg du diclofénac avec 400mg de bromure de potassium finement pulvérisé et desséché. Le mélange est broyé, étendus sur matrice et soumis à une pression (800MPa).

La pastille portée sur une pastilleuse est placée dans sa place devant le faisceau IR, après avoir chauffé l'appareille pendant 30 min.

C. Réaction au ferricyanure

Nous avons dissous environ 10mg de diclofénac sodique dans 10ml d'alcool .à 1ml de solution nous avons ajouté 0,2ml d'un mélange à volumes égaux d'une solution de ferricyanure de potassium à 6 g/l et d'une solution de chlorure ferrique à 10g/l. nous avons laissé reposer à l'abri de la lumière pendant 5min.

Nous avons ajouté 3 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 g/l puis nous avons laissé reposer à l'abri de la lumière 15 min et procédé à des observations par rapport à la modification de la couleur et l'aspect de la solution.

D. Réaction d'identité du sodium

Nous avons dissous 60 mg de diclofénac sodique dans 0,5 ml de méthanol, 0,5ml d'eau, 1,5 ml de réactif méthoxyphénylacétique et nous avons refroidit dans l'eau glacée pendant 3à min .il s'y formé un volumineux précipité cristallin blanc. Nous l'avons maintenu dans l'eau à 20°C pendant 5min en agitant ; disparition du précipité ; nous avons ajouté 1ml d'ammoniaque diluée ; dissolution complète du précipité ; nous avons ajouté 1ml de solution carbonate d'ammonium.

> Essai

A. Aspect de la solution : « Limpidité et degrés d'opalescence »

- **Réactifs :** (Pharmacopée Européenne ,2002)

Solution de sulfate d'hydrazine

Nous avons dissous 1g de sulfate d'hydrazine dans de l'eau et nous avons complété à 100,0ml avec le même solvant, puis nous avons laissé reposer pendent 4h.

Solution d'hexaméthylènetétramine

Dans une fiole de 100ml, nous avons dissous 2,5g d'hexaméthylènetétramine dans 25ml d'eau.

Suspension-mère d'opalescence

Nous avons prélevé 25ml de solution de sulfate d'hydrazine. Nous les avons introduits dans la fiole contenant la solution d'hexaméthylènetétramine. Nous avons laissé reposer pendant 24h.

Etalon d'opalescence

Nous avons Prélevé 15 ml de suspension –mère d'opalescence et nous avons complété à 1000 ml avec de l'eau.

• Préparation des suspensions témoins et de la solution à examiner

Suspension témoin 1

Nous avons mis 5 ml d'étalon d'opalescence avec 95ml d'eau.

Suspension témoin 2

Nous avons mis 10ml d'étalon d'opalescence avec 90ml d'eau.

Solution à examiner

Nous avons dissous 1,25g du diclofénac sodique dans du méthanol et nous avons complété à 25ml avec le même solvant. La solution est limpide mesurée à 440 nm.

B. métaux lourds

Dans un creuset de quartz, nous avons introduit 2g de diclofénac sodique, 4ml de solution de sulfate de magnésium R à 250g/l dans l'acide sulfurique puis nous avons mélangé à l'aide d'une fine baguette en verre. Nous avons Chauffé progressivement jusqu'à carbonisation, puis obtention de cendres blanches. Après refroidissement, nous avons Humecté le résidu avec de l'acide sulfurique dilué. Nous avons évaporé et calciné de nouveau, puis refroidissement. Nous avons repris le résidu à deux reprises par 5 ml d'HCl dilué.

Après addition de 0.1 ml de la phénolphthaléine, de l'ammoniaque concentrée jusqu'à coloration rose et refroidissement, nous avons ajouté de l'acide acétique glacial jusqu'à décoloration, puis filtré et complété à 20ml avec de l'eau. à 12 ml de la solution obtenu, nous avons ajouté ensuite 2ml de solution tampon pH 3,5. nous avons mélangé et ajouté à 1,2 ml de réactif au thioacitamide.

Le témoin a été préparé en utilisant 4ml de solution de sulfate de magnésium à 250g/l dans acide sulfurique diluée et 2 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) .nous avons traité le témoin dans les mêmes conditions que celle décrite pour l'essai.

Nous avons préparé également un essai à blanc, en utilisant un mélange de 10ml d'eau et de 2ml de la solution obtenu à partir de la substance à examiner. Le témoin, comparé à l'essai à blanc, doit montrer une légère coloration brune. Après 2min, la coloration brune éventuelle de la solution obtenue à partir de la substance à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.

D. Perte à la dessiccation

Nous avons placé 1g de diclofénac sodique dans un flacon à tare, La dessiccation de la substance est faite jusqu'à masse constante.

La dessiccation est effectuée à l'étuve dans un intervalle donnée de température.

➤ Dosage

Nous avons dissous 0,250g du diclofénac sodique dans 30 ml de l'acide acétique anhydre avant d'effectuer la titration au moyen de l'acide perchlorique 0,1M et déterminé le point de fin titrage potentiométrique.

b. Contrôle d'excipient « Glycérides hémi-synthétiques »

Les glycérides hémi-synthétiques solide sont des mélange de triglycérides, de di glycérides et des mono glycérides, obtenu soit par estérification d'acides naturelle avec du glycérol, soit par inter estérification de corps gras naturel. Chaque type de glycérides hémi-synthétiques est caractérisé par son point de fusion, son indice d'hydroxyle, et son indice de saponification .Les glycérides hémi-synthétiques n'est additionné d'aucune substance étrangère.

➤ Caractères organoleptiques

Ces derniers doivent avoir une masse cassante de consistance cireuse, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éther, peu soluble dans l'éthanol.

Chauffé à 50 °C, le glycéride hémi-synthétique solide fonde en donnant un liquide incolore ou faiblement jaunâtre.

➤ Identification

A. chromatographie sur couche mince

Solution à examiner

Nous avons dissous 10g de glycérides hémi-synthétiques dans du chlorure d'éthylène et complété à 100ml avec le même solvant .nous avons déposé sur la plaque

2 µl de solution à examiner puis développé par une phase mobile sur un parcours de 12cm.

La phase mobile est préparée d'un mélange de 10 volumes d'éther et de 90 volumes de chlorure d'éthylène.

La plaque est laissée sécher à l'air et nous l'avons exposé à des vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches avant de l'examiner à la lumière du jour.

➤ Essai

A. impuretés à réaction alcaline

Nous avons dissous 2 g de glycérides hémi-synthétiques dans un mélange de 1.5 ml d'alcool et de 3ml d'éther puis ajouté 0.05 ml de la solution de bleu de bromophynol et titré avec l'HCl jusqu'à virage au jaune.

B. point de fusion

Dans 5 tubes capillaires, nous avons introduit les glycérides hémi-synthétiques solide fondus, en quantité suffisante pour former dans chaque tube une colonne de 10mm de hauteur environ puis conservé à une température inférieure à 10 °C pendant 24h.

Nous avons fixé un des tubes à un thermomètre gradué en 0.2 °C de façon que la substance soit proche au réservoir à mercure.

Nous avons introduit le thermomètre et le tube capillaire dans un vase cylindrique large, de façon que la distance entre le fond du récipient et l'extrémité du réservoir soit de 1cm et l'eau dans la vase jusqu'à 5cm du fond. Nous avons enlevé progressivement la température de l'eau à raison de 1 °C par minute.

La température à laquelle la substance commence à s'élever dans le tube capillaire et considérée comme, le point de fusion.

Même chausse pour les 4 tubes restant. Nous avons calculé le résultat en prenant la moyenne des 5 lectures.

C. Indice d'acide

Nous avons dissous 0.5 g de glycérides hémi-synthétiques solides dans 50ml d'un mélange à volumes égaux d'alcool et d'éther .le solvant est neutralisé au préalable par l'hydrolyse de potassium 0.1 M en présence de 0.5 ml de solution de phénolphaléine. Après dissolution, nous avons titré par l'hydrolyse de potassium 0.1M. Le titrage est terminé lorsque la couleur rose persiste pendant 15 S au moins.

La formule utilisé pour le calcule est la suivante :

$$I A = 5,610 n / m$$

Sachant que:

n: le volume utilisé d'hydroxyle de potassium 0.1M

m: la prise d'essai.

D. Indice d'hydroxyle

Dans un ballon à acétylation de 150ml munie d'un réfrigérant à l'air, nous avons introduit 2g et ajouté 5ml de solution d'anhydride acétique puis chauffé au bain-marie pendant 1h. Après refroidissement, nous avons ajouté par l'extrémité supérieure du réfrigérant 5ml d'eau, en procédant à une agitation et un chauffage pendant 10min. nous l'avons retiré et refroidis puis rincé avec l'alcool. La titration est effectuée par l'hydroxyle de potassium alcoolique 0,5 M en présence de phénolphtaléine. Un essai à blanc a été préparé dans les mêmes conditions.

La formule utilisée pour le calcul est la suivante :

$$IOH = [28,05(n_2 - n_1)/m] + IA$$

Sachant que:

n1 : le volume utilisé d'hydroxyle de potassium alcoolique 0,5 M pour l'essai.

n2 : le volume d'hydroxyle de potassium alcoolique 0,5 M utilisé pour le témoin.

m : la prise d'essai

E. Indice d'iode

Nous avons introduit 1g de la suppocire ,15ml de chloroforme et 25 ml de solution de bromure d'iode, dans un récipient et placé à l'obscurité pendant 30 min, en agitant fréquemment. Après addition de 10 ml d'une solution d'iodure de potassium à 100g/l et de 100 ml d'eau, nous avons titré par le thiosulfate de sodium 0,1M en agitant énergiquement jusqu'à ce que la coloration jaune ait presque disparu. Après l'ajout de 5ml de solution d'amidon, nous avons continué le titrage en agitant et en ajoutant le thiosulfate de sodium 0,1M jusqu'à disparition de la coloration.

$$Ii = 1,269 (n_2 - n_1) / m$$

F. Indice de peroxyde

Dans une fiole conique de 250 ml, nous avons introduit 5 g de la suppocire et 30 ml d'un mélange de 2 volumes de chloroforme et de 3 volumes d'acide acétique glacial en agitant jusqu'à dissolution de la substance .nous avons ajouté 0.5 ml de solution saturés d'iodure de potassium en agitant pendant exactement 1 min , puis nous avons ajouté 30 ml d'eau .nous avons titré par thiosulfate de sodium 0.01M ajouté lentement, sans cesser d'agiter énergiquement , jusqu'à ce que la coloration jaune ait presque disparu. Nous avons ajouté 5 ml de solution d'amidon. Nous avons continué le

titrage en agitant énergiquement jusqu'à disparition de la coloration. Un essai à blanc est préparé dans les mêmes conditions.

$$I_p = 10(n_2 - n_1)/M$$

G. Indice de saponification

Dans une fiole de 250 ml de verre borosilicaté et munie d'un réfrigérant à reflux, nous avons introduit 2 g de la suppicore, 25 ml d'hydroxyle de potassium alcoolique 0.5 M et quelques billes de verre. après avoir adapté le réfrigérant et chauffé à reflux pendant 30 min, nous avons ajouté 1 ml de solution de phénolphthaléine en titrant immédiatement (alors que la solution est encore chaude) par l'acide chlorhydrique 0.5M. Un essai à blanc est préparé dans les mêmes conditions.

$$I_s = 28.05 (n_2 - n_1)/m$$

H. Métaux lourds : (précédemment décrite)

I. Cendre totale

Un creuset de silice est chauffé au rouge pendant 30 min. après refroidissement dans un dessiccateur, nous avons pesé 2 g de suppicore puis nous les avons distribués uniformément à l'intérieur du creuset. après 1h de dessiccation à 100-105°C, nous avons incinéré dans un four à moufle, à une température de 600± 25 °C. L'échantillon ne doit s'enflammer à aucun moment de l'opération. L'incinération est faite d'une manière continue jusqu'à masse constante. Après chaque incinération, nous avons refroidi le creuset au dessiccateur. Nous avons repris à l'eau chaude et filtré les cendres qui contiennent encore des particules noires puis les incinérées à nouveau avec le filtre. Nous avons réunis le filtrat et les cendres et évaporé prudemment à siccité en incinérant jusqu'à masse constante.

III.1.2. Contrôle microbiologique

Les matières premières de cette forme pharmaceutique ne sont pas soumises à un contrôle microbiologique.

III.1.3. Contrôle toxicologique

Le contrôle toxicologique de ces dernières est effectué au niveau du centre de recherche et de développement (CRD, Saïdal) de la filiale.

III.2. 2. Contrôle des articles de conditionnement

En matière de sécurité du contenu vis-à-vis du contenant, les articles de conditionnements sont eux même soumis à un contrôle avec rigueur car ils peuvent influencer sur la qualité du produit.

Au cours de cette études nous parleront que des articles de conditionnement primaire et secondaire ; celui à risque élevé est l'article de conditionnement qui est en contacte directe avec le contenu il s'agit des primaire articles de conditionnement.

Tableau14 : Les articles utilisés pour le conditionnement des suppositoires Clofenal

Article de conditionnement	Numéro d'enregistrement	Fournisseur	Prélèvement
Film Al/PE	1116	Allan	articles de conditionnement
Notice	1207	Saidal Médéa	articles de conditionnement
Etuis	1125	El Walid	articles de conditionnement

A. Film Aluminium / Polyéthylène

➤ Aspect

C'est un film d'aluminium recuit, type LEGA lisse, couplé avec de l'adhésif à un film

De polyéthylène sur l'autre coté. Il doit être de l'aluminium naturel, caractérisé d'une partie interne polie et l'autre partie externe opaque surface lisse

➤ Contrôle dimensionnel

Épaisseur : à l'aide d'un pied à coulisse dont la graduation permet la lecture avec une précision de 0.1 mm nous avons mesuré :

- ✓ Épaisseur totale
- ✓ Épaisseur du Film d'aluminium
- ✓ Épaisseur du Film PE

Grammage : nous avons coupé des échantillons du film en plusieurs endroits ensuite nous les avons pesées.

Laize : nous avons mesuré le laize à l'aide un pied à coulisse.

➤ Identification :

Identification de PE

La détermination est effectuée directement sur un fragment découpé.

Equipement pour le contrôle in process : une balance uniquement.

➤ **Contrôle en cours de la chaîne de fabrication**

Poids moyen : Nous avons pesé 10 suppositoires séparément, puis nous avons déterminé leur poids moyens (PMo).

Mesure de rendement de fabrication : Quantité fabriquée/quantité théorique x100.

➤ **Vérification des équipements de conditionnement**

➤ **Vérification de conditionnement des suppositoires**

➤ **Contrôle in process : (atelier)**

Le contrôle se fait au laboratoire de physico-chimie.

Prélèvement des échantillons en cours de conditionnement :

Début : 4 plaquettes

Milieu : 4 plaquettes.

Fin : 4 plaquettes.

Paramètres à contrôler

-Aspect : suppositoires blancs.

-Poids

-dureté (manuel)

-Etanchéité

-Impression : texte, N° lot et Exp

Remarque

Toutes les étapes de contrôle en cours de fabrication sont enregistrées sur des fiches spécifiques. L'ensemble de ces fiches est mentionné sur le **CHECK LIST**.

. Contrôle physico-chimique

Il faut s'assurer que le produit contrôlé en cours de fabrication est conforme aux spécifications requises.

A. Aspect : nous avons effectué un constat visuel sur l'aspect, couleur et forme des suppositoires.

B. Poids moyen : nous avons effectué la moyenne des pesées de 10 suppositoires.

C. Uniformité de masse : nous avons pesé 20 suppositoires, puis nous avons effectué des calculs selon les formules suivantes :

$$X = \frac{P1 - PM}{PM} \cdot 100$$

$$Y = \frac{P2 - PM}{PM} \cdot 100$$

Sachant que :

PM : c'est le poids moyen de 20 suppositoires.

P1 : est le poids le plus faible

P2 : est le poids le plus élevé

D. Dosage du principe actif

➤ **Principe** : Titrage volumétrique dans un milieu non aqueux.

Nous avons dissous 3 suppositoires, préalablement pesés, de poids " P " dans 50 ml d'acide acétique glacial, puis nous avons ajouté quelques gouttes d'indicateur (violet cristallisé) en titrant par l'acide perchlorique 0,1 N jusqu'au virage au vert franc .

Soit " V " le volume d'acide perchlorique versé.

Calcul : la teneur en diclofenac par suppositoire est donnée par la relation suivante :

$$\frac{V \cdot 318,13 \cdot 0,1 \cdot \theta \cdot PM}{P} = \text{mg / suppo.}$$

Avec :

V : Volume d'acide perchlorique 0,1 N versé.

θ : Facteur de correction de l'acide perchlorique.

PM : Poids moyen d'un suppositoire en gramme.

P : Poids des 3 suppositoires en gramme.

III.2.4. Contrôle de produit fini

Les produits soumis au contrôle sont les suivants:

Tableau15 : le produit fini contrôlé des suppositoires Clofenal 100 mg

Produit	Numéro de lot	Fournisseur	Prélèvement
Suppositoire Clofenal 100 mg	7020/7021/7022	Saïdal usine GDC	4 boites : début, milieu et fin

III.2.4.1. Contrôle physico-chimique

A. Aspect : (voir en cours de fabrication)

B. Poids moyen : (voir en cours de fabrication)

C. Uniformité de masse: (voir en cours de fabrication)

D. Résistance mécanique

Cet essai est destiné à déterminer, dans les conditions définies, mesurée par la masse nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

Elle est appliquée aux suppositoires à base d'excipients gras.

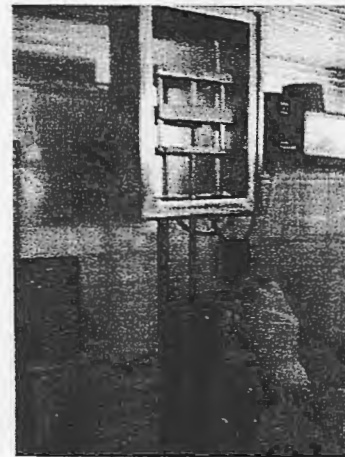
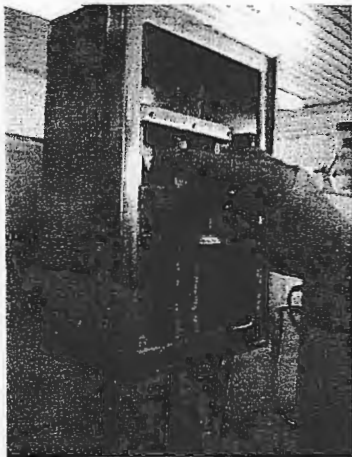
La résistance mécanique se mesure à l'aide d'un appareil destiné à cette fin.

Méthode

Après avoir vérifié l'aspect des suppositoires destinés à l'analyse, nous avons placé un premier suppositoire dans le réceptacle, en position verticale et pointe vers le haut. Nous avons positionné soigneusement le bloc de pression monté à l'extrémité supérieure de la tige de suspension, puis nous avons refermé la fenêtre de la chambre thermostatée. Le suppositoire est orienté de la même manière par rapport à la direction d'application de la force.

Après 1 min nous avons ajouté une première masse de 200 g puis nous avons continué ainsi jusqu'à rupture du suppositoire.

La masse requise pour provoquer la rupture du suppositoire est calculée, selon les principes suivants, par sommation des masses (y compris la masse initiale du dispositif) pesant sur le suppositoire au moment de sa rupture.



a) Suppositoire dans le réceptacle

b) L'ajout des masses pour provoquer le rupture

Figure12: a, b les différentes étapes de l'essai de la résistance mécanique

E. Temps de liquéfaction

Nous avons conservé les suppositoires destinés à cette analyse dans une étuve à 25 °C pendant 24h.

Après avoir mis l'appareil sous tension et s'être assuré que la température du bain-marie est de l'ordre de 37°C, nous avons commencé à mettre dans chaque tube de l'appareil 5 ml de l'eau à température du test de façon à ce que l'eau affleure la partie supérieure du rétrécissement.

Nous avons introduit dans chaque tube un suppositoire à contrôler (tête vers le bas) en les maintenant par un tube de guidage de façon à ce qu'il repose sans pression sur le rétrécissement inférieur du tube à essai.

Nous avons fait introduire avec précaution la tige de pénétration dans le tube de guidage, jusqu'à ce que sa pointe repose sur le suppositoire puis nous avons mis en marche le chronomètre.

Une fois que la tige de pénétration a traversé de part en part l'échantillon et sa pointe est visible dans l'étranglement inférieur du tube à essai, nous avons inscrit le temps de transpercions.

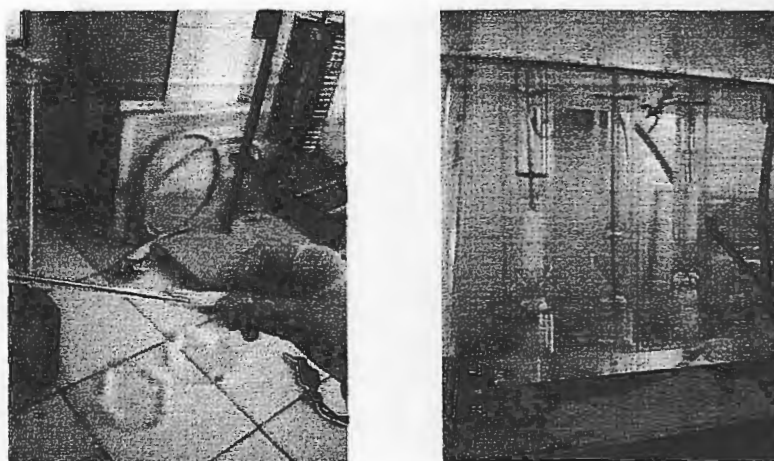


Figure 13 : Introduction du suppositoire dans le tube de guidage

F. Temps de désagrégation

Préparation avant mise en marche

Nous avons remplis le bain-marie et les 3 bechers avec de l'eau distillée en s'assurant que la température de l'essai est de 37 °C, puis nous avons réglé les conditions opératoires

Méthode

Nous avons déposé le suppositoire à analyser dans le récipient et nous l'avons coincé dans le cylindre.

Un dispositif de retournement de 180° des trois positions de test est mis en marche ; retournement toutes les 10min pendant la durée du test ; de la manière indiquée dans le montage de l'appareil.

I. Dosage du principe actif : (voir II.2.3.1.D)

III.2.4.2. Contrôle microbiologique

Il faut se rassurer que le produit fini soit conforme aux normes sur le plan microbiologique.

Nous avons réalisé un contrôle de pureté microbienne des suppositoires par :

- un dénombrement des germes aérobies viables totaux.
- la recherche de micro-organismes spécifiés : *Escherichia coli*,

Selon les techniques suivantes :

A. Dénombrement des germes viables totaux

➤ Préparation de l'échantillon

A partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, nous avons pesé 10g et les dilué dans 90 ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 contenant la tween 80.

Nous les avons homogénéisé et fondus au bain-marie, à une température ne dépassant pas 40°C pour une durée de 30 min au maximum pour obtenir l'homogénéisât A.

Nous avons effectué deux autres dilutions au 1/10, à partir de la première dilution, dans la même solution tampon.

➤ Dénombrement sur plaques

Nous avons introduit dans chacune des boites de Pétri 1 ml de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler. Nous avons ajouté 15 à 20 ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfié pour les bactéries (ensemencement en profondeur) et 15 à 20 ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé Sabouraud-glucosé avec antibiotiques liquéfié pour les levures et moisissures.

Nous avons utilisé deux boites de pétri par dilution et par milieu que nous avons incubé à 30-35° C pour les bactéries, et à 20-25°C pour les levures et moisissures, pendant 5 jours.

➤ Lecture

Nous avons sélectionné les boites correspondant à une dilution et présentant le plus grand nombre de colonies inférieur à 300 (100 pour les moisissures et levures)

Nous avons fait la moyenne arithmétique des dénombrements des deux boites de la dilution sélectionnée

Nous avons calculé le nombre d'unités formant colonie par gramme de produit en multipliant par l'inverse de la dilution sélectionnée.

B. Recherche de micro-organismes spécifiés, *Escherichia coli*

A partir de « l'homogénéisât A » nous avons prélevé 10ml d'échantillon qui correspond à 1g du produit etensemencé 100ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.

Nous avons procédé à une homogénéisation puis incubation à 35-37°C pendant 18 à 48 h. Nous avons agité le récipient, puis prélevé 1 ml etensemencé 100 ml du milieu liquide de MacConkey.

Incubation faite à 43-45 °C pendant 24 h.

Nous avons effectué des subcultures sur milieu gélosé de MacConkey

Incubation faite à 35-37 °C pendant 72 h.

**III.3. Contrôle de la qualité des formes
liquides Solutés massifs glucosés
5% poche de 500 ml**

Le contrôle comporte l'analyse avant la fabrication (des matières premières et des articles de conditionnement), en cours de procès et sur le produit fini. Durant chacune de ces étapes, nous procédons à des contrôles physico-chimiques, microbiologiques et toxicologiques.

III.3.1. Contrôle des matières premières

Les solutés massifs glucosés 5% poche de 500ml sont préparé à partir de l'eau PPI (eau distillée) et du glucose anhydre c'est deux matières premières sont soumis à un contrôle physico-chimique, microbiologique et toxicologique.

Tableau 16 : Matières premières utilisées pour la préparation des SMP glucosés 5%.

Matières premières	Numéro de lot	Fournisseur	Prélèvement
Glucose monohydrate	442124	Polypharma	Echantillon de réserve
Eau distillée	07 04 08 1/ 07 04 08 2/ 0704 08 3	Usine GDC	Cuve 3000

III.3.1.1. Contrôle physico-chimique

a. Contrôle de l'eau distillée

- **Caractères** : L'eau distillée utilisée dans la préparation du soluté massif glucosé à 5% doit être limpide, incolore, inodore et insipide.
- **Détermination du pH** : Le pH d'une solution d'eau distillée contenant 0.3 ml de chlorure de potassium saturé pour 100 ml est déterminé à l'aide d'un pH mètre.
- **Détermination de conductivité** : La conductivité est déterminée par la lecture directe sur le conductimètre par l'introduction de l'électrode de l'appareil dans un bêcher contenant de l'eau distillée à analyser.
- **Substances oxydables** : Nous avons porté à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 ml d'eau distillée, 10 ml d'acide sulfurique dilué et 0,1 ml de permanganate de potassium 0,02 M (KMnO_4 0,1 N) puis procédé à des observations de changement de coloration de la solution.
- **Nitrate** : Nous avons prélevé 5 ml d'échantillon d'eau distillée dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée. A l'échantillon sont ajoutés 0,4 ml d'une solution à (100 g/l) de chlorure de potassium, 0,1 ml de diphénylamine additionnée goutte à goutte sous agitation ainsi que 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote. Le tube

est ensuite placé dans un bain-marie à 50 °C. Un témoin est préparé simultanément dans les mêmes conditions, avec un mélange de 4,5 ml d'eau exempt de nitrate et de 0,5ml de solution à 2 ppm de nitrate (NO₃) puis après 15 min une comparaison de l'intensité de couleur est faite entre la solution témoin et la solution à examiner.

- **Métaux lourds :** Dans une capsule en verre, nous avons chauffé au bain marie 200 ml d'eau distillée jusqu'à réduction du volume à 20 ml. A 12ml de la solution concentrée, nous avons ajouté 2ml de solution tampon pH 3,5 .après avoir mélangé, nous avons ajouté à 1,2 ml de réactif au thioacétamide puis nous avons mélangé immédiatement. Le témoin dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 10 ml de solution à 1ppm ou 2 ppm de plomb (Pb) et de 2ml de la solution à examiner.

b. Contrôle du glucose :

Il consiste à une vérification d'aspect et une identification.

Le glucose monohydraté est le (+) D-glucopyranose monohydraté de formule : C₆H₁₂O₆ H₂O et de Mr 198.2. Il se présente sous forme de poudre cristalline blanche, de saveurs sucrées, facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool.

- **Identification du glucose :** Elle est effectuée par différents tests

a) pouvoir rotatoire spécifique : Nous avons dissous 10 g de glucose monohydraté dans 80 ml d'eau en ajoutant 0.2 ml d'ammoniaque diluée. Après avoir laissé reposer pendant 30 min, nous avons complété à 100 ml avec de l'eau puis nous avons calculé par rapport à la substance anhydre.

b) chromatographie sur couche mince

Solution à examiner : Nous avons dissous 10 mg de glucose monohydraté dans un mélange de 2 volumes d'eau et de 3 volumes méthanol en complétant à 20 ml avec le même mélange du solvant.

Solution témoin (a) : Nous avons dissous 10 mg de glucose scr dans un mélange de 2 volumes d'eau et de 3 volumes de méthanol en complétant à 20 ml avec le même mélange de solvant

Solution témoin (b) : Nous avons dissous 10 mg respectivement de glucose scr, de fructose scr, de lactose scr et de saccharose dans un mélange de 2 volumes d'eau et de 3 volumes de méthanol en complétant à 20 ml avec le même mélange de solvants.

Nous avons déposé séparément sur la plaque 2 µl de chaque solution puis nous avons séché soigneusement les dépôts.

Nous avons développé sur un parcours de 15cm avec la phase mobile adéquate.

Phase mobile

Nous avons préparé la phase mobile avec un mélange de 10 volumes d'eau, de 15 volumes de méthanol, de 25 volumes d'acide acétique anhydre et de 50 volumes de chlorure d'éthylène.

Nous avons séché la plaque dans un courant d'air chaud et nous avons répété le développement en renouvelant la phase mobile.

Nous avons refais le séchage de la plaque .nous l'avons pulvérisé uniformément par une solution de 0.5g de thymol dans un mélange de 5ml de l'acide sulfurique et de 95 ml d'alcool. Nous avons chauffé à 130°C pendant 10 min.

c) réaction chimique

Nous avons dissout 0.1g de glucose monohydraté dans 10 ml d'eau en ajoutant 3 ml de solution cupritartrique, puis nous avons chauffé.

➤ Essai

Préparation de la solution S : Nous avons dissous 10g de glucose monohydraté dans de l'eau distillée en complétant à 100 ml avec le même solvant.

a) Aspect de la solution

Solution à examiner : Nous avons dissous 10g de glucose monohydraté dans 15 ml de l'eau.

Solution étalon JB (jaune-brun) : Nous avons préparé un mélange de 2.4 ml de solution jaune, 1 ml de solution rouge ,0.4 ml de solution bleu et de 6.2 ml d'acide chlorhydrique (10 g/l).

(Voir préparation des solutions primaires dans l'annexe).

Solution témoin : Nous avons préparé la solution témoin JB1 avec uniquement 100 ml de la solution étalon JB.

La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB1.

b) Acidité ou alcalinité

Nous avons dissous 6 g de glucose monohydraté dans 25 ml d'eau distillée en ajoutant 0.3 ml de solution phénophtaléine. La solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.15 ml d'hydroxyle de sodium 0.1M.

c) Pouvoir rotatoire spécifique : voir identification.

d) Sucre étrangers, amidon soluble, dextrines

Nous avons dissous 1 g de glucose monohydraté dans 30 ml d'alcool à 90 pourcent v/v en chauffant jusqu'à ébullition. Après refroidissement ; l'aspect de la solution ne doit subir aucune modification.

e) Sulfites

Solution à examiner : Nous avons dissous 5 g de glucose monohydraté dans 40 ml d'eau distillée, nous avons ajouté 2 ml d'hydroxyde de sodium 0.1 M en complétant à 50 ml avec de l'eau distillée.

A 10 ml de cette solution, nous avons ajouté 1 ml d'une solution d'HCl à 310 g/l, puis 2 ml de solution fuchsine décolorée et 2 ml d'une solution formaldéhyde à 0.5 pourcent v/v. après avoir laissé reposer pendant 30 min, nous avons mesuré l'absorbance dans l'UV et le visible à l'aide d'un spectrophotomètre, au maximum à 583 nm.

Solution témoin : Nous avons dissous 76 mg de métabisulfite de solution dans de l'eau distillée en complétant à 50 ml avec le même solvant .nous avons prélevé 5 ml de cette solution et complété à 100 ml avec de l'eau distillée ; à 3 ml de cette solution, nous avons ajouté 4 ml d'hydroxyde de sodium 0.1M en complétant à 100ml avec de l'eau distillée. Après avoir prélevé 10 ml de cette dernière solution, nous avons ajouté 1 ml d'une solution d'HCl à 310g/l, puis 2ml de solution de fuchsine décolorée et 2 ml d'une solution de formaldéhyde à 0.5 pourcent v/v. Après avoir laissé reposer pendant 30 min, nous avons mesuré l'absorbance au maximum à 583 nm.

Dans les deux mesures, nous avons utilisé comme liquide de compensation une solution préparée dans les mêmes conditions à partir de 10 ml d'eau distillée.

f) Chlorure

Nous avons prélevé 4 ml de la solution s en complétant à 15 ml avec de l'eau distillée. Après avoir ajouté 1 ml d'acide nitrique dilué, nous avons versé ce mélange en une seule fois dans un tube à essai contenant 1 ml de solution de nitrate d'argent.

Le témoin est préparé dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 10 ml de solution à 5ppm de chlorure et de 5 ml d'eau distillée.

Après 5 min à l'abri de la lumière, nous avons fais notre observation.

i) Sulfate

Nous avons prélevé 7.5 ml de solution s en complétant à 15 ml avec de l'eau distillée.

A 1.5 ml de solution à 200 ppm de sulfate nous avons ajouté 1 ml d'une solution de chlorure de baryum à 250g/l. Après agitation, nous avons laissé reposer pendant 1 min. nous avons ajouté 15 ml de la solution à examiner et 0.5 ml d'acide acétique.

Le témoin est préparé dans les mêmes conditions en utilisant 15 ml de solution à 10 ppm de sulfate au lieu de la solution à examiner.

j) Arsenic

Dans un tube à essai contenant 4 ml d'acide chlorhydrique et 5 mg d'iodure de potassium, nous avons introduit 1g de glucose monohydraté puis ajouté 3ml de réactif hypophosphoreux. Nous avons chauffé le mélange au bain-marie pendant 15 min en procédant à une agitation de temps en temps. Le témoin est préparé dans les mêmes conditions en utilisant 0.5 ml de solution à 10ppm d'arsenic. Nous avons vérifié s'il y a ou pas des modifications de couleur et comparé l'intensité entre la solution témoin et celle examinée.

k) Calcium

À 0.2 ml de solution alcoolique à 10 ppm de calcium nous avons ajouté 1 ml de solution d'oxalate d'ammonium. Après 1 min nous avons ajouté un mélange de 1 ml d'acide acétique dilué et de 15 ml d'une solution contenant 1 g puis agité. Le témoin est préparé dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 10 ml de solution aqueuse à 10 ppm de calcium, de 1 ml d'acide acétique et de 5 ml d'eau distillée. Après 15 min si la solution à examiner présente une opalescence celle-ci n'est pas plus prononcée que celle du témoin.

l) Teneur en eau

Dans la fiole de titrage, nous avons introduit 20 ml de méthanol anhydre puis ajouté le réactif iodosulfureux jusqu'à virage ampérométrique. Nous avons introduit rapidement dans la fiole 0.05 g puis agité pendant 1 min. La titration par le iodosulfureux est faite jusqu'à virage ampérométrique.

m) Cendre sulfurique

Nous avons dissous 5 g du glucose monohydraté dans 5 ml d'eau distillée et ajouté 2 ml d'acide sulfurique. Après évaporation au bain-marie à siccité, nous avons procédé à une calcination jusqu'à masse constante.

III.3.1.2. Contrôle microbiologique

a) L'eau distillée

Ce contrôle consiste à déterminer ; en utilisant la technique de filtration sur membrane (selon les indications du mode opératoire approprié) ; le paramètre suivant :

Dénombrement des germes aérobies viables totaux: Nous avons filtré 200 ml d'échantillon à analyser à travers une membrane filtrante stérile .puis la membrane est déposée sur le milieu gélosé R2A.

Incubation faite à 30-35°C pendant 5 jours.

Après 5 jours nous avons énuméré les colonies développées.

III.3.1.3. Contrôle toxicologique

➤ Recherche des endotoxines bactériennes « Test de LAL »

L'essai des endotoxines bactériennes (méthodes A technique de gélification : essai limite), permet la détection des endotoxines produites par des bactéries gram négative, grâce à la propriété que possède le lysat d'amoebocytes de limule (*Limulus polyphemus*) de coaguler en présence d'endotoxines.

Le test de LAL a été mis au point dans le but de minimiser les risques de choc pyrétique lors de l'injection de produits médicamenteux. Ces particularités ont tout naturellement conduit à une application dans divers domaines à savoir : le contrôle des liquides d'hémodialyse, les solutés massifs, ... (Varnis et al., 2004).

L'application du test de LAL ne se limite pas au produit fini (SMP glucosé 5%), mais se fait aussi sur plusieurs composants entrant dans la chaîne de fabrication du SMP glucosé 5%, en commençant par l'eau PPI (distillée) destinée à la dissolution de la matière première solide.

a. Reconstitution du réactif lysat

Elle se fait pour deux types de lysat à 0.125 EU/ml pour cela nous avons retiré le gaz présent à l'intérieur des flacons à l'aide d'un embout puis la reconstitution est fait avec 5.2 ml d'eau LAL.

Nous avons mélanger délicatement avec des mouvements rotatoires pendant 30 secondes, en évitant la formation de mousse puis distribué le lysat reconstitué dans des tubes apyrogènes (10x75mm) à raison de 0,1 ml.

b. Reconstitution de l'endotoxine standard de contrôle (C.S.E)

Elle se fait pour les deux types d'endotoxine, la 20EU/ml pour une sensibilité de 0.125EU/ml et la 40EU/ml pour une sensibilité de 0.06 EU/ml. La reconstitution est faite avec 5ml d'eau LAL (agitation au vortex pendant 10mn).

c. Préparation d'hydroxyde de sodium 0,1 N L.A.L.

Nous avons pesé 19,99 g de Na OH en pastille puis le contenu pesé est introduit dans un ballon de 500 ml et augmenté le volume avec de l'eau LAL; nous avons obtenu ainsi une solution de NaOH 1 N.

Pour diluer au 1/10 : nous avons met 25 ml de Na OH 1 N dans un ballon de 250 ml et augmenté le volume à 250 ml avec de l'eau LAL.

Stérilisation faite pendant 1 heure à 121°C.

d. Réalisation de la solution à 20 λ

Pour la réalisation des surcharges; nous avons ajouté 10 µl d'une solution d'endotoxines à 20 λ de manière à obtenir une surcharge a + 2λ, et cela dépend du ratio de l'endotoxine utilisée :

Chaque dosage d'échantillon devra comporter un tube contrôle négatif, un tube contrôle positif à 2 λ dans l'eau LAL, deux tubes échantillons et deux tubes contrôle positif produit (produit surchargé par 2λ) comme décrit dans le tableau ci-dessous

Un résultat est considéré positif, s'il y'a formation d'un gel solide qui ne se casse pas à angle de 180°C. Un résultat est considéré négatif s'il y'a absence de gélification.

Tableau 17 : Récapitulatif du test LAL

Tube	Eau LAL	Réactif lysat	Echantillon	Endotoxine 20 λ
Contrôle négatif	0,1	-	-	-
Contrôle positif	0,1	100 µl	-	10 µl
Dosage 1	-	100 µl	0,1 ml	-
Dosage 2	-	100 µl	0,1 ml	-
Contrôle produit positif 1	-	-	0,1 ml	10 µl
Contrôle produit positif 2	-	-	0,1 ml	10 µl

NB: Dans le cas du glucose nous avons préparé une solution (55mg de glucose dans 10 ml d'eau).

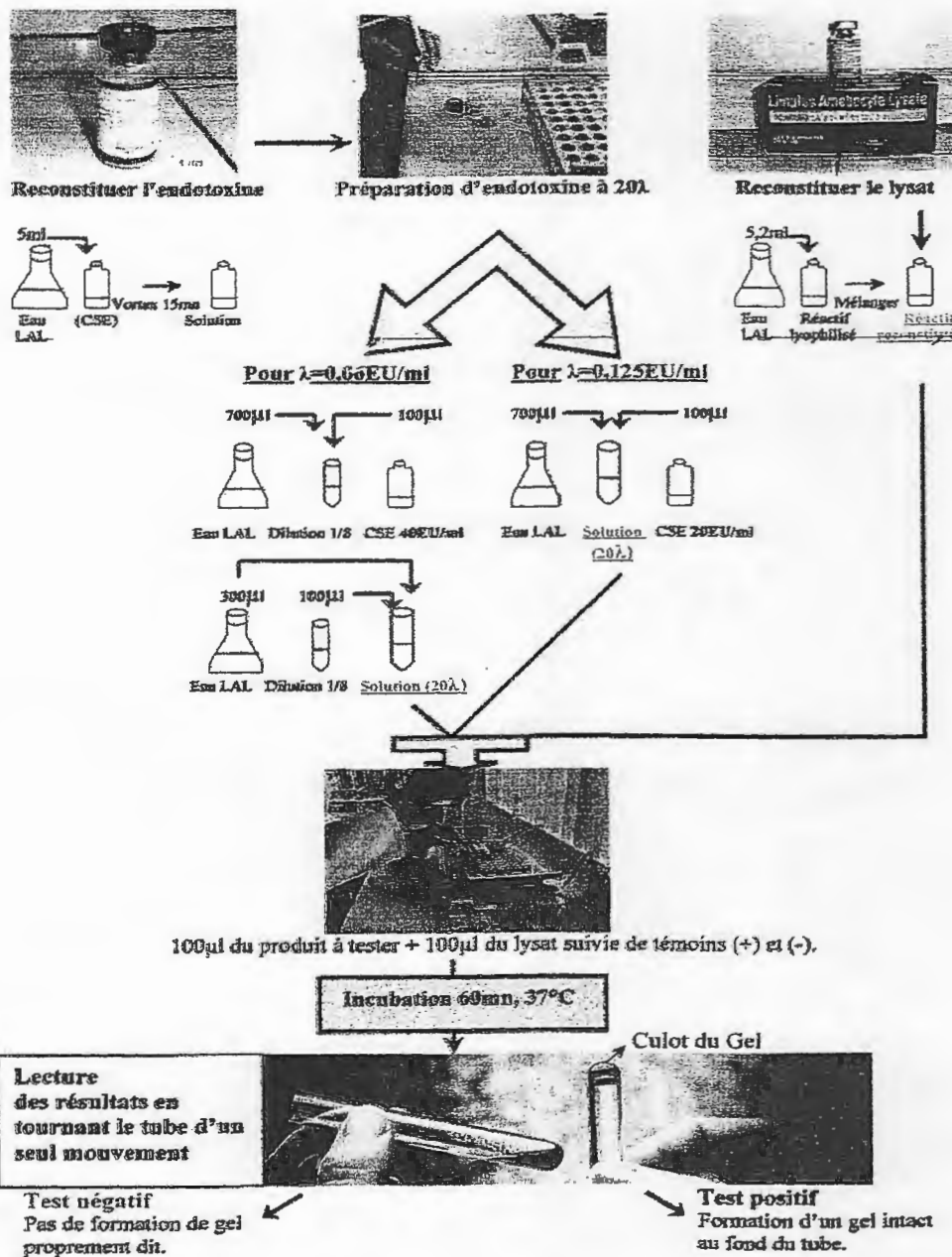


Figure 14 : Principe global du test LAL

III.3.2. Articles de conditionnement

Les articles de conditionnement utilisés pour les SMP et qui ont fait l'objet d'un contrôle de qualité sont celle mentionnée sur le tableau ci-après.

Tableau 18 : Les articles de conditionnement utilisés pour le conditionnement des SMP

Article de conditionnement	Numéro d'enregistrement	Fournisseur	Prélèvement
Film Clear-flex	1210	Baxter	Echantillon de réserve
Film Fond	1215	Baxter	Echantillon de réserve
Film couvercle	1212	Baxter	Echantillon de réserve
Film Clear-flex	1216	Baxter	Echantillon de réserve

III.3.2.1. Film Clear-Flex

Le film Clear -Flex est un matériel souple, flexible, transparent, compressible, ayant une très bonne résistance thermique et mécanique.

Il est composé de trois couches :

1. Couche interne : polyéthylène haute densité, en contact avec le soluté.
2. Couche intermédiaire : polyamide ou Nylon 6
3. Couche externe : polypropylène

L'ensemble s'adhère au moyen d'une colle « polyuréthane »

Séparation de la multicouche

Nous avons plongé dans un erlen, un échantillon de film clear-flex de surface totale d'environ 100 cm², dans 40 ml de tétrahydrofurane. Après avoir bouché l'erlen,

Nous avons laissé le film en contact du solvant pendant 30 minutes.

A l'aide d'une pince, nous avons retiré le film du solvant et procédé à la séparation des 3 couches par déchirure.

➤ Essais chimiques

1. Test sur l'éluât

Préparation de l'éluât

Nous avons découpé une feuille de film ayant une dimension de 25cm * 25cm soit 625 cm² (qui correspond à 1250 cm² de surface totale des deux côtés).après avoir lavé la pièce prélevée, nous les avons découpé en bandes d'environ 10 cm² (2*5) puis les introduire dans un ballon contenant 250 ml de H₂O distillée par la suite nous avons stérilisé à 120°C pendant 30min.

Solution de référence

Une solution de référence est préparée avec la même quantité d'eau apyrogène introduite dans un ballon similaire en verre neutre, et chauffé comme la précédente.

a) Caractères organoleptiques

L'éluât doit avoir une limpidité, une couleur, une odeur et une saveur analogues à celles de la solution de référence.

B) Substances oxydables

A 20 ml d'éluât et à 20ml de solution de référence, placées chacune dans un Erlen Meyer en verre neutre de 200ml, nous avons ajouté 20ml de permanganate de potassium 0.01N et 1ml d'acide sulfurique 2N. après avoir bouillir pendant 3 min et refroidir rapidement, nous avons ajouté 0.1g d'iodure de potassium et 5 gouttes de solution d'amidon puis un titrage est fait avec du thiosulfate de sodium 0.01 N.

C) Chlorure

15 ml d'éluât doivent satisfaire au test limite pour les chlorures (0.4 ppm)

A 15 ml de l'éluât, nous avons ajouté 1 ml d'acide nitrique dilué (125 g/l) puis ce mélange est versé en une seule fois dans un tube à essai contenant 1 ml de solution de nitrate d'argent. le témoin est préparé dans les mêmes conditions en utilisant 1.2 ml de solution de chlorures (Cl) à 5 ppm, dilués à 15 ml avec de l'eau. Après 5 min à l'abri de lumières, nous avons examiné latéralement les tubes à essai sur fond noir.

d) Sulfate

10 ml d'éluât dilués avec 5ml d'eau doivent satisfaire au test [Solution «b»].

A 15 ml de solution a 10 ppm de sulfate (SO_4), nous avons ajouté 1 ml d'une solution de chlorure de baryum a 25 % (m/v). nous avons agité et les laissé reposer pendant 1 min nous avons ajouté 15 ml de la solution à examiner [Solution «b»] et 0.5 ml d'acide acétique. Le témoin est préparé dans les mêmes conditions en utilisant 2.5 ml de solution de sulfates (SO_4) à 10 ppm, dilués à 15 ml avec de l'eau au lieu de la solution à examiner.

E) Métaux lourds

A 12 ml de l'éluât, nous avons ajouté 2 ml de tampon pH = 3.5 en mélange. Puis nous avons ajouté 1.2 ml de réactif au thioacétamide et Mélangé immédiatement. Le témoin est préparé dans les mêmes conditions en utilisant 10 ml de solution de plomb (Pb) à 5 ppm et 2 ml de l'éluât.

f) Amine primaire aromatique

A 2.5 ml de l'éluât nous avons ajouté 6ml d'eau et 4 ml d'HCl (0.1 N). Après avoir mélangé énergiquement, nous avons ajouté 0.4 ml d'une solution (10 g/l) de nitrite de sodium préparé extemporanément, nous avons mélangé et laissé reposer pendant 1 minute.

Après l'ajout 0.8 ml d'une solution (5 g/l) de sulfamate d'ammonium nous avons laissé reposer pendant 1 minute puis nous avons ajouté 2 ml d'une solution (5 g/l) de N-(1-naphtyl)-éthylènediamine bichlorhydrate. En même temps et dans les mêmes conditions, une solution de référence est préparé en substituant à la phase aqueuse un

mélange de 2.5 ml de solution (1 ppm) d'aniline, 6 ml d'eau et 4 ml d'HCl (0.1 N). Après 15 minutes, nous avons fait nos observations.

j) Acidité ou alcalinité

10 ml d'éluât ne doivent pas se colorer en rouge par adjonction de 2 gouttes de solution de phénolphthaléine, sauf après adjonction de moins de 0.4 ml d'hydroxyde de sodium (0.01N)

Par adjonction de 0.8 ml d'acide chlorhydrique (0.01N) la couleur disparaît et la solution doit se colorer ou en rouge ou en rouge-orange par l'adjonction de 5 gouttes de solution de rouge de méthyle.

2. Test sur le matériel plastique

a) Additifs polyéthylènes h.d : (Irganox-tetrakis-(méthylène-3.5-di-tert-butyl-4-hydroxy-hydrocinnamate)-méthane.

Solution a

2g de film finement découpé sont introduits avec 5 ml de chloroforme acidifié dans un ballon en verre neutre.

Après avoir chauffé au bain-marie pendant 2 heures à 85°C avec reflux, nous avons laissé refroidir puis séparé la solution de chloroforme claire.

Solution b : 8 mg de standard Irganox dans 10 ml de chloroforme.

Nous avons procédé à deux chromatographies sur couche mince en utilisant des plaques avec gel de silice G.

Nous avons déposé, 10µl de chaque solution (Solution a et la solution b) sur les plaques CCM puis nous les avons séché à l'air.

Le développement est fait sur un parcours de 13cm.

La phase mobile1 : formé de l'hexane.

La phase mobile2 : préparé avec 80 volumes de chlorure de méthylène et 20 volumes d'éther de pétrole.

Nous les avons vaporisés avec une solution d'acide phosphomolybdique (40g/l dans de l'alcool) et chauffés à 120°C.

➤ Essais physiques

1. Caractéristiques techniques de film

- a) Largeur de la bande:** (voir celle des suppositoires)
- b) Grammage total :** (voir celle des suppositoires)
- c) Epaisseur :** (voir celle des suppositoires)
- d) Largeur de coupe**

2. Contrôle à effectuer

- a) Texte d'impression : observation à l'œil nu.
- b) Qualité de l'impression : observation à l'œil nu

➤ Essai toxicologique

Préparation de l'éluât

L'éluât est préparé dans les mêmes conditions que celle décrite précédemment sauf que tous les matériels utilisés ainsi que l'eau utilisée sont apyrogène.

Préparation des solutions de références (témoins)

Nous avons préparé une solution de référence témoin dans un flacon apyrogène contenant 250 ml d'eau distillée apyrogène puis stérilisé à 120°C pendant 30 min.

Exécution du test

a) Recherche des endotoxines bactériennes :(voir celle des matières premières)

Nous avons testé

- la solution de référence à la sensibilité de 0,06 EU/ml.
- la solution de l'éluât à la sensibilité : 0,125 EU/ml.

III.3.2. 2.Film fond : (voir III.3.2.1)

Le film fond est un article de conditionnement secondaire et qui a fait l'objet des essais physiques uniquement.

III.3.2.3. Film couvercle : (voir III.3.2.1)

III.3.2.4. Valve clear-flex

1. Contrôle à effectuer

Aspect : nous avons effectué des observations et des vérifications de certain caractère.

- ✓ Propreté générale
- ✓ Couleur
- ✓ La partie à manier
- ✓ L'anneau de perforation

III.3.2.5. Notice clear-flex :(voir notice suppositoire)

III.3.3. Contrôle en cours de fabrication

Vérification de l'établissement avant le lancement de production voir contrôle en cours de fabrication Rhumédrine.

III.3.3.1. Contrôle physico-chimique

a. Eau distillée de fabrication

- **Mesure de pH :** (voir matière première)
- **Mesure de la conductivité :** (voir matière première)

b. Contrôles de la cuve de préparation : soluté cuve

- **Caractères :** voir l'aspect, la couleur et nous avons vérifié la présence ou l'absence des particules dans la suspension.
- **Mesure du pH :** (voir matière première)
- **Dosage :** Il est Effectue par polarimétrie :
Nous avons introduis dans un Erlen Meyer de 250 ml, 100 ml de soluté en ajoutant 2 à 3 gouttes d'une solution diluée d'ammoniaque 6M (10%) nous avons déterminé la déviation Polarimétrie α à la longueur d'onde de la raie D du sodium.

La teneur en **Glucose** pour 100 ml de soluté est donnée par la relation :

$$\frac{\alpha \times 100}{2 \times 52,75} = \text{g \%}$$

Avec : $[\alpha]_D^{20} = 52,75$: Pouvoir rotatoire spécifique du Glucose.

➤ **Contrôle particulaire**

Le contrôle s'effectue automatiquement par détermination des tailles des particules et leur dénombrement, en utilisant l'appareil **HIAC –ROYCO 9703** basant sur le principe de l'interception des rayons lumineuse auto- échantillonnage et impression.

Mode Opératoire : Nous avons fais tourner le récipient poche 5 tours successifs et lentement ; Coupé un angle (poche) ;

Pour permettre aux bulles d'air de sortir, nous avons laissé la solution reposer pendant 2 min. par la suite nous avons exécuté le comptage après le rinçage du circuit avec la solution à examiner 2 fois ;

Le comptage des particules pour les solutions perfusées est effectué sur 30 ml de la solution (3 x 10 ml) ; Les résultats à prendre sont celles de la moyenne.

c. Contrôles au remplissage : soluté 1 poche

- **Caractères :** (voir III.3.3.1. b)
- **Mesure du pH :** elle est effectuée selon la méthode décrite dans le paragraphe.
- **Dosage :** (voir III.3.3.1. b)

- **Volume** : Pour vérifier la conformité du contenu des poches de solutés massifs, nous déterminons le volume moyen de trois poches. Une poche dont le volume est inférieur à 500ml ou supérieur à 525 ml est considérée non-conforme.
- **Impression du N° lot** : nous l'avons vérifié.
- **La soudure** : nous l'avons vérifié.
- **Valve et l'œillet** : nous l'avons vérifié.
- **Étanchéité poche** : nous l'avons vérifié.
- **étanchéité enveloppe externe** : nous l'avons vérifié.

III.3.3.2. Contrôle microbiologique

a. Contrôle microbiologique de l'air ambiant des zones a atmosphère contrôlée

Ce mode opératoire a pour objet le contrôle microbiologique de l'air ambiant des zones à atmosphère contrôlée de l'atelier de fabrication, afin d'évaluer le degré de contamination microbienne.

Le contrôle microbiologique de l'air ambiant est réalisé par l'aspiration de l'air dans l'appareil SAS Super 100 à travers une tête percée de petits trous ; le flux d'air contenant les germes, arrive sur la surface d'une boîte de Pétri contenant un milieu de culture approprié, ainsi le nombre de colonies développées, après incubation indiquera le degré de Contaminations des zones à atmosphère contrôlée.

1. Préparation de l'appareil : Avant de commencer notre cycle de prélèvement nous avons désinfecté la tête de l'appareil avec de l'alcool à 70°ou du surfanios puis après avoir placé la boîte de Pétri de 55mm contenant le milieu Gélosée approprié en inscrivant le lieu, le type de milieu de culture et la date du prélèvement sur la boîte nous avons vissé la tête de l'appareil toute en prenant soin de ne pas toucher la face externe et interne stérile.

2. Exécution de test : Après avoir positionné l'appareil dans la zone à contrôler, nous avons prélevé un volume d'air de 500litres .le volume d'air à aspirer est sélectionné selon le degré de contamination des zones soumise au contrôle :

Air normale : 200 à 500 litres

Air stériles : 500 à 1000 litres

L'air est aspiré sur la gélose. À la fin de l'échantillonnage, nous avons ôté la tête puis remis le couvercle de la boîte sur celle – ci ;

- Incubation des boîtes de Pétri à 32° C pendant 96 heures.

Pour passer aux prélèvements suivants :

Nous avons dévissé la tête après la durée du prélèvement (5 minutes) puis essuyé la tête de l'appareil avec de l'alcool à 70° ou du surfanios.

Nous avons placé une boîte de Pétri et suivre les même indications suscitées pour réaliser les autres prélèvements.

b. Filtration sur membrane

Ce contrôle consiste à déterminer, en utilisant la technique de filtration sur membrane (selon les indications du mode opératoire approprié), les paramètres suivants :

- Dénombrement de la Charge bactérienne totale (CBT) ;
- Dénombrement des Coliformes totaux (C. T).

➤ **Préparation et stérilisation du matériel de filtration**

Le matériel de filtration (supports, disques en acier, pince et entonnoirs, et rampe de filtration) est nettoyé et stérilisé selon les indications respectives des Modes Opératoires appropriés.

➤ **Mise en marche**

Après avoir mis en marche et désinfecté la hotte, nous avons fait introduire le matériel de filtration stérilisé sous la hotte et le laissé refroidir.

Nous avons positionné aseptiquement les entonnoirs sur la rampe de filtration puis nous avons inséré soigneusement une membrane stérile de 0.45 µm.

Après le montage de la rampe, nous avons versé dans l'entonnoir 100ml de l'échantillon à contrôler, la pompe d'aspiration est enclenchée. Après que la solution à traverser la membrane nous avons refermé le robinet puis récupéré les membranes.

➤ **Dénombrement de la Charge bactérienne totale (C.B.T.)**

Nous avons déposé la membrane sur le milieu Count Agar, incubation faite à 37°C pendant 48 heures.

Nous avons énuméré les colonies développées.

➤ **Dénombrement des Coliformes totaux (C.T.)**

Nous avons déposé la membrane sur le milieu Mac Conkey Agar, incubation à 37°C pendant 48 heures.

Nous avons compté les colonies développées rouges.

Nous avons mentionné sur les boites toutes les informations nécessaires : Le nom du produit, le numéro de lot, le début ou la fin de remplissage et la date de contrôle.



a) Insertion des membranes stériles



b) Versement du contenu de la poche dans l'entonnoir de la rampe de filtration



c) Récupération des membranes

Figure 15 : a, b, c les différentes étapes du contrôle microbiologique « Filtration sur membrane »

III.3.3.3. Contrôle toxicologique

Il consiste à la recherche des endotoxines bactériennes avec le même mode opératoire utilisé pour les matières premières.

III.3.4. Contrôle de produit fini

Les produits finis soumis au contrôle sont celle mentionnée sur le tableau ci-après

Tableau 19 : le produit fini contrôlé des SMP glucosé 5%

Produit	Numéro de lot	Fournisseur	Prélèvement
SMP glucosé 5% poche de 500 ml	07 04 08 1/07 04 08 2/ 07 04 08 3	Saïdal usine GDC	6 poches : début, milieu et fin

III.3.4.1. Contrôle physico-chimique

- **Caractères** : (voir III.3.3.1. b).
- **Volume moyen**
- **Mesure du pH** : nous l'avons mesuré en ajoutant 0,3 ml d'une solution saturée de KCl.
- **Identification du glucose** : À 2 ml de soluté, nous avons ajouté 8 ml d'eau distillée, 3 ml de solution cupri-tartrique, puis chauffé.
- **Dosage de l'hydroxyméthylfurfural (H.M.F)** : Nous avons prélevé 8 ml de soluté dans une fiole de 100 ml et complété au trait de jauge avec de l'eau distillée, puis nous avons fait une lecture spectrométrique à la longueur d'onde 284 nm. En Réglant le zéro de l'appareil avec de l'eau distillée.
- **Dosage** : (voir III.3.3.1. b).

III.3.4.2. Contrôle microbiologique

➤ Filtration sur membrane Steritest

Ce mode opératoire a pour objet de définir les différentes étapes à suivre lors de la réalisation de l'essai de stérilité : par la technique de filtration sur membrane en système « clos » permettant d'éliminer tout risque de contamination exogène.

Méthode

Mise en marche du système : 'appareil Steritest Millipore Compact'

Nous avons mis en marche la ventilation de la hotte une heure avant de commencer l'essai. Puis après avoir ouvert le robinet de gaz et allumé le bec benzène, nous avons fait sortir 2 unités Steritest pour les placer dans les encoches correspondantes sur l'appareil.

Nous avons inséré la tubulure dans la tête de la pompe, puis nous avons mis en marche l'appareil Steritest Compact.

La vitesse de rotation de la pompe est programmée 15 pour les opérations de début de filtrage et l'adjonction des milieux de cultures et pour les opérations de filtrages des contrôles successifs elle est de 55.

III.3.4.3. Contrôle toxicologique

Il consiste à la recherche des endotoxines bactériennes avec le même mode opératoire utilisé pour les matières premières.

IV. RESULTATS ET INTERPRETATION

Notre étude pratique porte sur l'évaluation de la qualité de trois formes pharmaceutiques ou médicamenteuses à savoir : forme pâteuse (suppositoires : clonal 100 mg), forme sèche (les comprimé : Rhumédrine 530 mg) et les formes liquides (les injectables : soluté massif glucosé 5% poche de 500 ml). Chaque produit a été soumis à des contrôles physico-chimique, microbiologique et toxicologique. A partir de leur matières premières, passant par les produits en cours de fabrication et arrivent au produit finis

IV.1. Résultats et interprétation du contrôle le comprimé Rhumédrines 530 mg

Rhumédrine a fait l'objet d'un contrôle physico-chimique, microbiologique et toxicologiques à partir de la matière première, en cours de fabrication et le produit fini.

IV.1.1. Résultats et interprétation des matières premières

Les matières premières utilisées pour la préparation de Rhumidrine sont : paracétamol 90DC% et chlorhydrate de Pseudoéphedrine (les deux principes actifs) ; silices colloïdales anhydre, Carbomères et le stéarate de Mg (excipients) ces derniers ont été soumis à des analyses physico-chimiques et microbiologiques.

IV.1.1.1. Contrôle physico-chimique

Cette analyse comporte dans la plupart des cas une évaluation des caractères organoleptiques, identification, essais des réactions chimiques et le dosage .pour l'ensemble des résultats des matières premières sont dans la norme voir les tableaux 20, 21, 22,23 et 24.

IV.1.1.2. Contrôle microbiologique

Cette analyse concerne uniquement le stéarate de Mg .nous avons procédé à un dénombrement des germes aérobies viable totaux et la Recherche d' *E .coli* .aucun poussé n'a été détecté donc 0 ufc/g pour les aérobies viable totaux et absence d' *E. coli*.

IV.1.2. Résultats et interprétation en cours de fabrication

L'ensemble des échantillons des trois lots étudiés ont fait l'objet d'un contrôle physico-chimique uniquement et dont les tests sont : l'évaluation des caractères organoleptiques, l'uniformité de masse, le poids moyen et le dosage des deux principes actifs.

Comme il le montre le tableau 25 les résultats obtenus satisfait aux exigences des normes

IV.1.3. Résultats et interprétation du produit fini

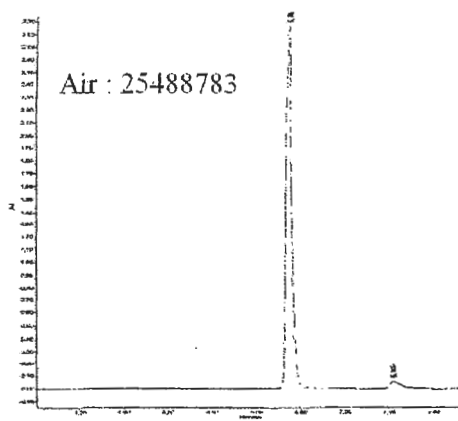
L'analyse du produit fini de Rhumédrine comporte une analyse physico-chimique, microbiologique et toxicologique.

IV.1.3.1. Contrôle physico-chimique

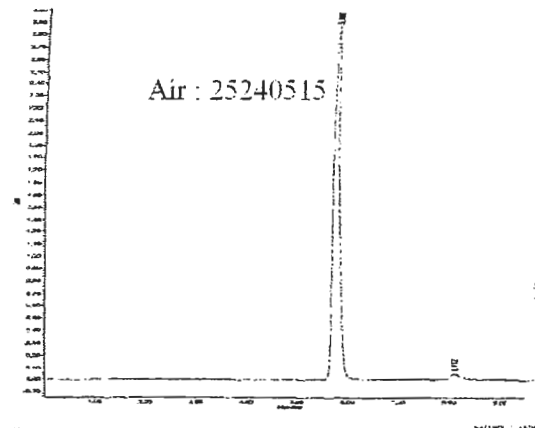
Les différents paramètres étudiés sont : le caractère organoleptique, poids moyen, uniformité de masse, temps de désagréation, taux de friabilité, test de dissolution et le dosage. Comme le tableau le montre les résultats sont dans les normes.

a. Dosage du principe actif

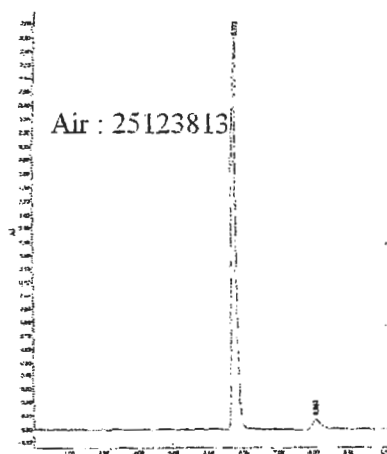
En ce qui concerne le dosage des principes actifs par HPLC (pour les trois lots étudiés) nous avons obtenu les pics suivants :



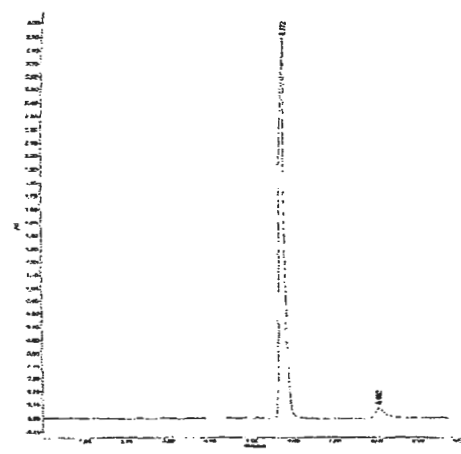
a) Pic du lot 743



b) Pic du lot 744



c) Pic du lot 745



d) Pic de la solution témoin

Figure 16: a, b, c et d représentent les pics du dosage des principes actifs dans le produit fini des trois lots étudiés avec le pic de la solution témoin

b. Le test de la bioéquivalence in vitro

En ce qui concerne le test de dissolution, le milieu de dissolution utilisé est un milieu acide ayant les mêmes caractères physiologiques du milieu digestif. Le résultats obtenu de la moyenne de la vitesse de dissolution de 5 comprimés est de 80.4% ce taux est supérieur à celui imposés par la norme.

La quantité moyenne des principes actifs libérés en fonction du temps (%)

Temps (min)	10	20	30	40	45
Générique	24.41 %	36.30 %	50.11 %	67 %	80.4 %
Princeps	96.31%	103.92%	105.16%	106.12%	107.64%

La quantité des principes actifs libérés après 45 min

	Vase 1	Vase 2	Vase 3	Vase 4	Vase 5
Générique	100.37 %	85.5%	69.33%	78.77%	71 %
Princeps	106,88%	106,35%	109,55%	108,42%	107%

La courbe de cinétique de dissolution

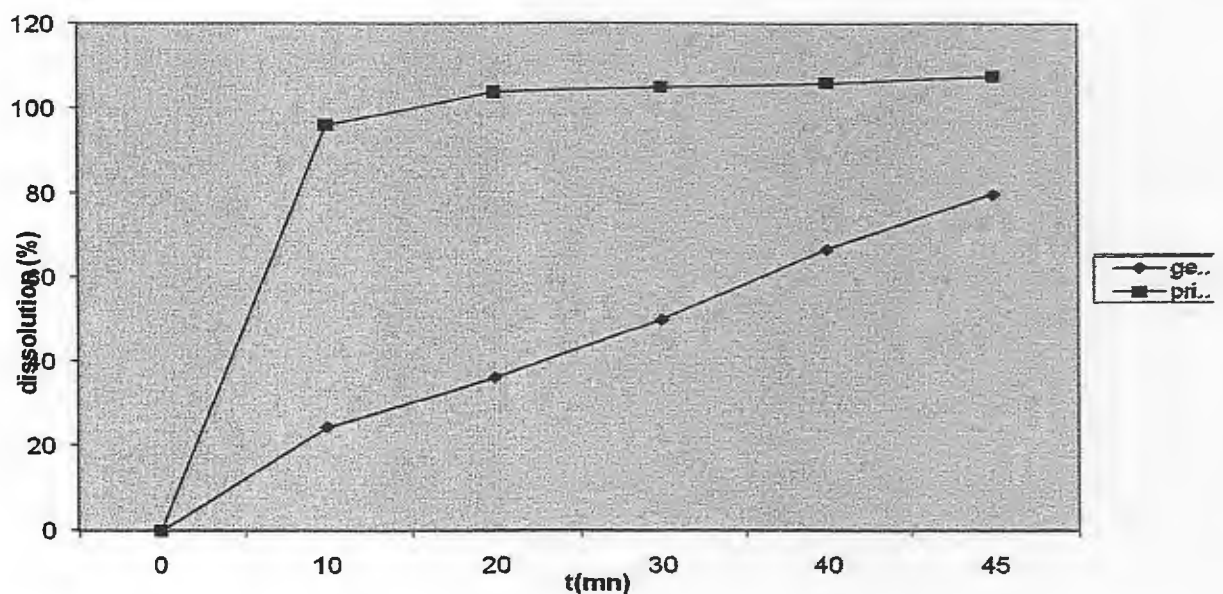


Figure17 : La courbe de cinétique du dissolution du princeps et du générique

IV.1.3.2. Contrôle microbiologique

Cette analyse consiste à un dénombrement des : bactéries, levures, moisissures et entérobactéries ainsi que la recherche des : *E. coli*, *Salmonelle* et *S. aureus* les résultats obtenues sont portés sur le tableau 27.

Tableau 20 : Résultats de contrôle du principe actif Pseudoéphédrine

Test	Normes	Résultats
Caractères organoleptiques		
Aspect	Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores	Conforme
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool. Assez soluble dans le chlorure de méthylène	Conforme
IDENTIFICATION :		
Pouvoir rotatoire spécifique (°)	+ 61,0 à + 62,5	+61.10
Spectrophotomètre IR	Le spectre obtenu avec la substance à examiner est identique à celui de la substance de référence.	Conforme
Réaction (a) des chlorures	Formation d'un précipité blanc caillebotté qui se dissout facilement, après centrifugation et addition d'eau R et d'ammoniaque R, à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement.	Conforme
ESSAI :		
Aspect de la solution S	La solution S est limpide et incolore.	Conforme
Acidité ou Alcalinité	Coloration en jaune par addition de 0,1ml de NaOH 0,01M et en rouge par addition de 0,2ml d'HCl 0,01M.	Conforme
Perte à la dessiccation (%)	≤ 0,5	0.13
Cendres sulfuriques (%)	≤ 0,1	0
DOSAGE (%)	99,0 à 101,0	100.83

Tableau 21 : Résultats de contrôle du principe actif Paracétamol DC 90%

Test	Normes	Résultats
Caractères organoleptiques		
Aspect	Poudre granuleuse blanche	Conforme
Essai		
4-Aminophénol (ppm)	La coloration bleue dans la solution à examiner n'est pas intense que celle de la solution témoin (≤ 50 ppm).	Conforme
Métaux lourds	La coloration brune éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin (≤ 100 ppm)	Conforme
Dosage (%)	87.5 à 92.5	91.32

Tableau 22 : Résultats de contrôle de l'excipient Stéarate de magnésium

Test	Normes	Résultats
Caractères organoleptiques		
Aspect	Poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher	Conforme
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, l'éthanol et l'éther	Conforme
Essai		
Perte à la dessiccation (%)	≤ 6	3.15
Dosage (%)	3.8 à 5	4.76

Tableau 23 : Résultats de contrôle de l'excipient Silice Colloïdale Anhydre

Test	Normes	Résultats
Caractères organoleptiques		
Aspect	Poudre amorphe, légère, fine, blanche, constituée de particules d'une taille voisine de 15 nm.	Conforme
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, Pratiquement insoluble dans les acides minéraux et soluble dans les solutions chaudes d'hydroxydes alcalins	Conforme
Identification		
Réaction des silicates	Il se forme rapidement un anneau blanc autour de la gouttelette d'eau.	Conforme
Essais		
Détermination du pH	3,5 à 5,5	4,86
Chlorures (ppm)	Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle du témoin (≤ 250).	Conforme
Métaux lourds (ppm)	La coloration brune éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin (≤ 25).	
Perte à la calcination (%)	$\leq 5,0$	3,0
Dosage (%)	99,0 à 100,5	100,0

Tableau 24 : Résultats de contrôle de l'excipient Carbomère

Test	Normes	Résultats
Caractères organoleptiques Aspect	Poudre hygroscopique blanche et aérée, gonflant au contact de l'eau et d'autres solvants polaires après dispersion et neutralisation avec du NaOH	Conforme
IDENTIFICATION : Spectrophotomètre d'absorption dans l'infra rouge	Le spectre obtenu avec la substance à examiner présente des bandes principales à (2960, 1720, 1455, 1415, 1250, 1175, 800) cm^{-1} et la plus intense celle situées à 1720 cm^{-1} .	Conforme
Réaction de dispersion	Formation d'un gel très visqueux.	Conforme
Réaction de précipitation	Formation immédiate d'un précipité blanc.	Conforme
Réaction colorimétrique	Il se développe une coloration jaune.	Conforme
Essai : Perte à la dessiccation (%)	$\leq 2,0$	1,90
Cendres sulfuriques (%)	$\leq 4,0$	0,079
Dosage (%)	56,0 à 68,	61,99

Tableau 25 : Résultats de contrôle physico-chimique des comprimés en cours de fabrication

Test	Norme	Résultats		
		N° lot 743	N° lot 744	N° lot 745
Caractères organoleptiques :	Comprimés blancs, sécables.	conforme	Conforme	Conforme
ESSAI : Poids moyen (mg)	560,50 à 619,50	574.7	574.6	571.5
Uniformité de masse	La masse individuelle de 2 au plus de 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne de 5% mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 10%.	Conforme	Conforme	Conforme
DOSAGE (mg/comprimés) Paracétamol	475,00 à 525,00	483.78	479.39	480.26
Pseudoéphédrine	28,50 à 31,50	29.87	30.08	30.08

Tableau 26 : Résultats de contrôle physico-chimie des produits fini comprimés

Test	Norme	Résultats		
		N° lot 743	N° lot 744	N° lot 745
CARACTERES ORGANOLEPTIQUES	Comprimés blancs, sécables.	conforme	conforme	conforme
ESSAI :				
Poids moyen (mg)	560,50 à 619,50	574.7	574.6	571.5
Uniformité de masse	La masse individuelle de 2 au plus de 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne de 5% mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 10%.	conforme	conforme	conforme
Temps de désagrégation (minutes)	≤ 15	7' 00''	5'07''	6'00''
Taux de friabilité (%)	≤ 1	0.50	0.49	0.55
TEST DE DISSOLUTION (%)	≥ 75 en 45 mn	conforme	conforme	conforme
DOSAGE (mg/comprimés)				
Paracétamol	475,00 à 525,00	483.78	479.39	480.26
Pseudoéphédrine	28,50 à 31,50	29.87	30.08	30.80

Tableau 27 : Résultats de contrôle de la pureté microbienne et toxicologique des comprimés

Test	Norme	Résultats		
		N° lot 743	N° lot 744	N° lot 745
- Bactéries aérobies viables totaux	≤ 50.000 u.f.c /g	00	00	00
- Germes fongiques	≤ 500 u.f.c /g	00	00	00
- Entérobactéries autre qu' <i>E. coli</i> et Salmonelles	≤ 500 u.f.c /g	<10	<10	<10
- Germes pathogènes :	Absence	Absence	Absence	Absence
<i>E coli</i>	Absence	Absence	Absence	Absence
Salmonelles	Absence	Absence	Absence	Absence
<i>P. aeruginosa</i>	Absence	Absence	Absence	Absence
<i>Staphylococcus aureus</i>				
Contrôle toxicologique : Test D'innocuité	Aucune mortalité.	conforme	conforme	conforme

IV.2. Résultats et interprétation pour les suppositoires « Clofenal 100 mg »

Les suppositoires Clofenal 100 mg ont été soumis à un contrôle physico-chimique pour les matières premières et les produits en cours de fabrication et un contrôle physico-chimique et microbiologique pour le produit fini.

IV.2.1. Les matières premières

Les matières premières utilisés pour la préparation des suppositoires Clofénal 100 mg sont : le diclofénac sodique (principe actif) et les glycérides hémi-synthétiques (excipient)

Le contrôle physico-chimique de ces derniers comporte une identification, dosage et l'évaluation des caractères organoleptique. Les résultats sont présentés sur les tableaux 28 et 29

A. Caractères organoleptiques

Le diclofénac sodique donne un aspect de poudre cristalline blanche et faiblement hygroscopique, son point de fusion est de 272.6 °C et il montre une solubilité meilleur dans l'eau, cette solubilité se décroît au fur et à mesure qu'on passe de l'alcool, acétone et méthanol. On se referant aux normes de la pharmacopée européenne le diclofenac sodique présente des caractères organoleptiques conformes aux exigences de la norme.

Il est de même pour les glycérides hémi-synthétiques ; ces caractères organoleptiques sont conformes à la norme.

B. Identification :

1. la CCM : pour les deux matières premières

➤ Le diclofénac sodique a permet le développement d'un chromatographie dont la tache principale obtenu avec la solution à examiner est semblable, compte à ses dimension et sa position, à la tache principale obtenu avec la solution témoin (a)

➤ Les glycérides hémi-synthétiques ont permet le développement d'un chromatogramme qui présente différent tache avec des Rst différent :

Rst=1, Rst= 0.5, Rst=0.3, Rst= 0.05 qui correspond respectivement aux triglycérides, 1-3-diglycérides, 1-2-diglycérides et 1-monoglycérides.

C. les essais :

➤ **Pour le diclofénal sodique :** l'aspect de la solution, les métaux lourds et la perte à la dessiccation sont conformes.

➤ **Pour les glycérides hémi-synthethetiques :** impureté à réaction alcaline, point de fusion et les différent indices étudiés sont dans la norme

D. le dosage :

C'est un paramètre utilisé uniquement pour les principes actif.

Le dosage du diclofenac sodique a donné un résultat de 100.70 % la limites est de 99 à 101.

III.2.2.les produits en cours

Le contrôle en cours de fabrication des trois lots étudiés 743,744 et 745 s'appuie sur 4 paramètres à savoir : les caractères, poids moyen, uniformité de masse et le dosage.

A. caractères

Les suppositoires soumis au contrôle présentent un aspect lisse, légèrement brillants avec une forme conique et une couleur blanche.

Pour les différents échantillons de chaque lot les caractères sont dans les normes

B. poids moyen et uniformité de masse

Les résultats du poids moyen sont entre 2.120 et 2.136 g.

Pour les différents échantillons des trois lots nous avons eu une masse individuelle de 2 au plus des 20 unités qui ne s'écarte pas de la masse moyenne de 5% mais la masse d'aucune unité n'a dépassé les 10%.

C. le dosage

Les résultats obtenus pour les échantillons des différents lots étudiés sont entre 100 et 102 g ils sont donc dans les limites qui sont 95 à 105 g voir tableau 30.

IV.2.3. Le produits fini

L'analyse de produit fini se base sur un contrôle physico-chimique et microbiologique.

Les paramètres physico-chimiques étudiés sont : les caractères, poids moyen, uniformité de masse, résistance mécanique, temps de liquéfaction, temps de désagrégation, dosage.

La microbiologie comporte un dénombrement des bactéries aérobies viables totales, dénombrement des levures et moisissures et la recherche des germes pathogènes *E. coli*

Les différents échantillons des trois lots étudiés donnent des résultats conformes.

Les résultats d'analyse physico-chimique répondent aux exigences de la norme (voir tableau 31).

L'analyse microbiologique a révélé une pureté microbiologique des suppositoires.

Tableau 28 : Résultats de contrôle physico-chimique du diclofénac sodique

Tests	Normes	Résultats
IDENTIFICATION : Chromatographie sur couche mince	Taches de solution examiner et tache du témoin sont semblable	Conforme
Spectrophotométrie l'IR	Le spectre de l'essai est semblable au spectre de référence.	Conforme
Réaction au ferricyanure de potassium	Il se développe une coloration bleue et il se forme un précipité.	Conforme
Réaction (b) du sodium	Il se forme un précipité blanc et dense.	Conforme
ESSAI : Aspect de la solution	La solution est limpide. L'absorbance à 440 nm $\leq 0,05$.	Conforme
Métaux lourds	L'éventuelle coloration brune de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin (≤ 10).	Conforme
Perte à la dessiccation (%)	$\leq 0,5$	45
DOSAGE (%)	99,0 à 101,0	100.70

Tableau 29 : Résultats de contrôle physico-chimique des Glycérides hémi synthétiques solides

TESTS	NORMES	RESULTATS
Caractères organoleptiques :		
Aspect	Masse cassante, de consistance cireuse, blanche ou sensiblement blanche.	conforme
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éther et peu soluble dans l'éthanol	conforme
IDENTIFICATION :		
Chromatographie sur couche mince	R_f de 0,6 ($R_{st}1$) correspondant aux triglycérides et correspondant respectivement aux 1,3-diglycérides ($R_{st} 0,5$) et aux 1,2-diglycérides ($R_{st}0,3$), 1-monoglycérides ($R_{st} 0,05$).	/
ESSAI :		
Impuretés à réaction alcaline (ml)	Le volume d' HCl 0,01M $\leq 0,15$.	0,03
Point de fusion (°C)	34 à 38	37,2
Indice d'acide	$\leq 0,5$	0,15
Indice d'hydroxyle	0 à 10	5,72
Indice d'iode	≤ 3	0,72
Indice de peroxyde	≤ 3	0,33
Indice de saponification	228 à 252	229,70
Insaponifiable (%)	$\leq 0,6$	0,22
Métaux lourds (ppm)	La coloration brune éventuelle de la solution à examiner, n'est pas plus intense que celle du témoin (≤ 10).	conforme
Cendres totales (%)	$\leq 0,05$	00

L'ensemble des résultats des matières premières répond aux exigences de la norme.

IV.3.2. Résultats et interprétation des produits en cours de fabrication

Les produits en cours de fabrication qui ont été soumis à un contrôle physico-chimique, microbiologique et toxicologique sont : l'eau distillée, la solution cuve, les poches de SM avant stérilisation ainsi que l'air de la salle blanche. Les résultats sont donnés sur le tableau 34.

IV.3.2.1. Résultats de contrôle physico-chimique

Le contrôle physico-chimique en cours de fabrication consiste à l'évaluation de quelques paramètres : caractères, mesure de PH, dosage, contrôle particulaire ainsi que différentes vérifications : impression du N° lot, la soudure, valves et l'ocillet et étanchéité de poche

- Les résultats issues pour la mesure de PH de l'eau distillée, de solution cuve et SMP glucosé 5% ont été entre 5.51 et 5.87 la norme est de 5 à 7.
- L'aspect de la solution cuve et les SMP glucosé 5% est limpide, incolore et sans particule en suspension.
- Les résultats de dosage, le volume et le contrôle particuliers ainsi que les différentes vérifications de la poche avant stérilisation répondent aux exigences de la pharmacopée européenne.

IV.3.2.2. Résultats de contrôle microbiologique

L'eau comme la poche de solution massive est d'après les résultats obtenus en se référant à la norme. Pour le contrôle microbiologique de l'air les résultats sont les suivants :

1. dans la salle des pesées P1, P2 le résultat a été respectivement 1,6 colonie/boîte ; la norme <100 colonie par boîte.
2. dans la salle des cuves C1, C2, C3, C4 les résultats ont été respectivement : 50, 24, 01 et 01 colonie /boîte et dont la norme est <50 colonie par boîte.
3. la salle de remplissages R1, R2, R3, R4 les résultats sont respectivement les suivants : 34, 37, 24 et 3 colonie /boîte.
4. sous les machines M1, M2, M3, M4 les résultats ont révélé l'absence de germes et donc ils sont dans la norme qui prévoit l'absence totale des germes dans cette zone de contrôle.

IV.3.2.3. Résultats du contrôle toxicologique

Nous avons remarqué l'absence de géification ce qui prouve l'absence des endotoxines dans les échantillons soumis à ce contrôle.

IV.3.3. Résultats et interprétations de produit fini

Les solutés massifs comme produit fini ont fait l'objet d'analyse physico-chimique, microbiologique et toxicologique

IV.3.3.1. Résultats du contrôle physico-chimique :

Les paramètres étudiés ont été le dosage, PH, identification de glucose, dosage de l'hydroxyméthylfurfural, le volume et le caractère. D'après le tableau x les résultats des différents paramètres sont dans les normes.

IV.3.3.2. Résultats du contrôle microbiologique

L'analyse microbiologique des SMP produit fini c'est contrôle de stérilité donc la norme prévoit l'absence totale des germes dans le produit adéquat et effectivement nous avons pas eu de germes dans les milieux de culture.

IV.3.3.3. Résultats du contrôle toxicologique

Aucune gélification n'a été signalée ce qui prouve l'absence des endotoxines bactérienne dans le produit et donc il est dans la norme.

Tableau 32 : Résultats de contrôle physico-chimique de la matière première glucose monohydraté

Test	Normes	Résultats
Caractères organoleptiques:		
Aspect	Poudre cristalline blanche, de saveur sucrée.	Conforme
Solubilité :	Facilement soluble dans l'eau et assez soluble dans l'alcool	Conforme
IDENTIFICATION :		
Pouvoir rotatoire spécifique (°)	+52,5 à + 53,3	+ 53.28
Chromatographie sur couche mince	La tache obtenue avec la solution à examiner est semblable à la tache obtenue avec la solution témoin (a).	/
Réaction chimique	Il se forme un précipité rouge.	Conforme
ESSAI :		
Aspect de la solution	Solution limpide et inodore, coloration < T JB ₇ .	Conforme
Acidité ou alcalinité (ml)	Le volume de NaOH 0,1 M ≤ 0,15.	0.06
Sucres étrangers, amidon soluble, dextrans	L'aspect de la solution ne subit aucune modification.	Conforme
Sulfites (ppm exprimés en SO ₂)	Absorbance essai ≤ Absorbance témoin (≤ 15).	Conforme

Chlorures (ppm)	Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle du témoin (≤ 125).	Conforme
Sulfates (ppm)	Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle du témoin (≤ 200).	Conforme
Arsenic (ppm)	L'éventuelle tache obtenue sur le disque de l'essai, n'est pas plus foncée que celle obtenue sur le disque du témoin (≤ 1).	Conforme
Baryum	Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle du témoin.	Conforme
Calcium (ppm)	Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle du témoin (≤ 200).	Conforme
Teneur en eau (%) :	7,0 à 9,5	9,36
cendres sulfuriques (%)	$\leq 0,1$	0,1

Tableau 33 : Résultats de contrôle physico-chimique d'eau pour préparation injectable

Test	Normes	Résultats
Caractères	Liquide limpide, incolore et insipide	Conforme
PH	5,0 à 7,0	5.63
Conductivité ($\mu\text{S} / \text{cm}$)	$< 2 \mu\text{S} / \text{cm}$	0.83
Substances oxydables	la solution reste légèrement colorée en rose	Conforme
Nitrates	La coloration de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin ($< 0,2 \text{ ppm}$)	Conforme
Métaux lourds	La coloration brune de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin ($< 0,1 \text{ ppm}$)	Conforme

Tableau 34 : Résultat de contrôle physico-chimique en cours de fabrication

TESTS	NORMES	RESULTATS											
		N° lot : 07 04 08 1				N° lot : 07 04 08 2				N° lot : 07 04 08 3			
<u>Eau distillée</u> pH	5 à 7 < 2 µS/cm	5.62 0.857				5.63 0.83				5.66 0.883			
Conductivité													
<u>Soluté (cuve)</u> pH	5 à 6 4,9 à 5,10	5.64 4.99				5.65 5.02				5.69 4.99			
Dosage g% Volume (ml)													
<u>Soluté (1^{ère} poche)</u> pH	5 à 6 4,9 à 5,10 500 à 525	2L	3L	4L	2L	3L	4L	2L	3L	4L	2L	3L	4L
Dosage g% Volume (ml)		5,59 4,99 505	5,51 4,99 510	5,63 4,99 500	5,87 501 503	5,86 501 510	5,74 500 510	5,76 4,98 500	5,71 4,98 503	5,75 4,99 500			

Tableau 35 : Résultat de contrôle physico-chimique du produit fini SMP glucosé 5% poche de 500 ml

TESTS	NORMES	RESULTATS											
		N° Lot : 07 04 08 1			N° Lot : 07 04 08 2			N° Lot : 07 04 08 3					
		2L	3L	4L	2L	3L	4L	2L	3L	4L			
Caractères	Solution limpide sans particules en suspension	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme			
Volume (ml)	500 à 525	500	500	500	500	506	504	500	506	500			
pH	3.5 à 6.5	4,1	4,4	4,2	4,1	4,1	4,2	4,3	4,1	4,3			
Identification :	Il se forme un précipité rouge	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
H.M.F	Abs ≤ 0.25	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03			
Dosage g%	4.75 à 5.25	4,90	4,90	4,95	4,92	4,90	4,95	4,92	4,91	4,93			
Contamination particulaire	5μ < 100 / ml 10 μ < 25 / ml 20 μ < 04 / ml 25 μ < 03 / ml	4.5	1.0	4.5	3.0	3.2	3.5	4.2	1.3	1.0			
		3.5	00	1.2	1.0	0.5	3.5	0.5	0.3	0.3	0.2		
		2.5	00	0.8	0.2	0.2	2.5	0.2	0.1	0.1	0.5		
		2.2	00	0.5	2.2	0.5	2.2	0.8	0.1	0.1	0.1		

Tableau 36 : Résultats de contrôle du film AL / PE pour suppositoires

TESTS	NORMES	RESULTAT
Identification du P.E : spectre infrarouge.	identique au spectre de l'étalon.	Conforme
contrôle dimensionnel :		
épaisseur totale. (μm)	(65 à 75)	75
épaisseur du film Al. (μm)	(50 à 56)	52
épaisseur du film P.E (μm).	(18 à 22)	22
poids (g/m^2)	(144.4 à 166.2)	155
laize (mm)	(58.5 à 59.5)	59

Tableau 37 : Résultats de contrôle du film aluminium pour comprimé

TESTS	NORMES	RESULTAT
Identification de l'aluminium	Le film donne la réaction positive de l'aluminium	conforme
Contrôle dimensionnel :		
Grammage (g/m^2)	65.96 à 77.43	73
Laize (mm)	165 à 167	167

Tableau 38 : Résultats de contrôle du film polyvinylchlorure

TESTS	NORMES	RESULTATS
Caractères :		
Aspect	Film rigide, partie interne et externe brillantes	Conforme
Solubilité	Insolubles Dans l'eau et l'éthanol, solubles dans le tétrahydrofurane et peu solubles dans le chlorure de méthylène	Conforme
- Essai		
Aspect de la solution S ₁	Incolore	Conforme
Absorbance de la solution S ₁ (250 à 310nm)	≤ 0,3	0.166
Absorbance de la solution S ₂ (250 à 330nm)	≤ 0,5	0.337
Métaux lourds extractibles (ppm)	La coloration brune éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin (≤ 20 ppm)	Conforme
Cendres sulfuriques (%)	≤ 1	0.55
Contrôle dimensionnel : Laize (mm)	105 à 107	106

Tableau 39 : Résultats de contrôle du film Clear-flex

TESTS	NORMES	RESULTAT
Caractéristiques techniques		
Largeur de la bande (mm)	558 à 562	562
Epaisseur total (µm)	110 à 134	120
Grammage total (g/m ²)	109 à 120	116
Largeur de la coupe (µm)	113,6 à 114	113.6

Tableau 40 : Résultats de contrôle du film fond

TESTS	NORMES	RESULTAT
Caractéristiques techniques		
Largeur de la bande (mm)	420 à 422	420
Epaisseur total (μm)	144 à 176	165
Grammage total (g/m ²)	138 à 168	152

Tableau 41 : Résultats de contrôle du film couvercle

TESTS	NORMES	RESULTAT
Caractéristiques techniques		
Largeur de la bande (mm)	400 à 401	400
Epaisseur total (μm)	82 à 106	96
Grammage total (g/m ²)	85.5 à 105.5	99

Tableau 42 : Résultats de contrôle des valves clear-flex

TESTS	NORMES	RESULTAT
Couleur	Blanche	Conforme
Aspect et contrôle	La partie à manier soit bien montée qu'elle ne se détache pas par une légère traction.	Conforme
	L'anneau de perforation est bien logé dans son siège.	Conforme
	Il n'y ait pas de saleté ou de traces d'huile	Conforme
	Il n'y ait pas de pièces incomplètes, déformées ou avec bavures.	Conforme

V. DISCUSSION ET CONCLUSION

V.1. Discussion

La qualité pharmaceutique des médicaments est appréciée au regard des caractéristiques des composants du produit notamment du degré de pureté de principe actif, les modalités de préparation et des caractéristiques de la forme pharmaceutique et enfin de la reproductibilité et de la stabilité des performances de la forme pharmaceutique produite.

Le contrôle englobe aussi les matières premières, le produit fini aussi que le conditionnement et le processus de fabrication.

Le contrôle réalisé sur les trois formes pharmaceutiques fabriquées par Saïdal et une forme pharmaceutique de même produit utilisé comme référence démontrent que les principes actifs présentent une solubilité et une couleur caractéristique, la vérification de leur identité par la spectrophotométrie d'IR et les réactions colorimétriques ainsi que leurs dosage est conforme aux normes (pharmacopée européenne, les monographie interne).

La révélation de la pureté a été montrée par l'aspect des solutions, l'absence de contamination par les métaux lourds. De même que l'absence d'impureté illustrer par la perte à la dessiccation.

Le contrôle physicochimique et bactériologique des excipients assure leur purification (l'absence de contamination par les impuretés et les germes spécifiques tels que *E. coli*, *Salmonelle*).

La conformité des articles de conditionnement aux normes assure ses principaux rôles : fonctionnel (facilitent l'emploi du médicament, augmentent la sécurité de son utilisation), de protection (assurent la conservation du médicament jusqu'au moment de l'utilisation) et enfin, d'identification et d'information (étiquetage, notices avec mode d'emploi, précaution à prendre, numéro de lot de fabrication, etc.)(Le Hir, 2001).

Le respect des règles des BPF au cours des processus de fabrication, et l'ensemble des vérifications au niveau des zones de production assurent également une protection de la qualité des produits finis.

En gros, les médicaments se présentent sous trois formes pharmaceutiques essentiellement (forme sèches, semi solides, et liquide). Ainsi pour couvrir l'ensemble de la gamme de contrôle des produits pharmaceutiques, nous avons choisi une forme sèche (le Rhumédrine 530mg comprimés), la forme semi solide (Clofénal 100mg suppositoire) et la forme liquide (soluté massif glucosé 5% poche de 500 ml).

Les produits finis de 3 formes pharmaceutiques étudiées issus de ces matières premières et ces excipients, présentent des propriétés physico-chimiques de bonne qualité : l'uniformité de masse, excellente résistance à la friabilité et bonne dissolution concernant les comprimés, ainsi que l'aspect, le poids moyen, la résistance mécanique, le temps de léquifaction et de désagrégation de suppositoires, ce qui permet la libération des principes actifs afin qu'ils soient absorbés.

L'absence de toxicité des formes sèches et les formes injectables évaluées par le test d'innocuité et le test de LAL et la conformité de ces trois formes aux normes bactériologiques rendent ces médicaments comme des produits de qualité répond aux exigences du consommateur et du praticien grâce à leur sécurité, efficacité et leur qualité.

La détermination de tous ces paramètres pour chaque composé permet de fournir les données nécessaires pour l'estimation de la qualité de ces médicaments.

Pour répondre à la meilleure qualité de médicament il y a des moyens multiples et complémentaires parmi lesquels : l'étude de la bioéquivalence in vitro et in vivo.

Plusieurs travaux (After et al (1970), Faglione et al (1985), le laboratoire de la CHMP (Who, 1996), Villiers et al (1998), les études de Bauer et al. (2002, 2005), etc.) montrent l'importance des renseignements apportés par le test in vitro. Il peut permettre de produire des informations sur la matière première, mais aussi et surtout sur la formulation et les caractéristiques pharmaceutiques de la forme

Les études réalisées par Bauer et al. (L'influence des caractéristiques physiques du furosémides sur la libération à partir des comprimés génériques (2002) et l'étude du comportement en dissolution de différents comprimés de Glibenclamide comparativement au produit princeps (2005)) démontrent que la cinétique de dissolution in vitro et in vivo va dépendre des caractéristiques physiques du principe actif et de la forme galénique (ou produit fini) :

- formes cristallins/ polymorphisme ;
- habitus cristallin ;
- granulométrie de particules individuelles/ état d'agglomération ;
- la nature des excipients et procédé de fabrication de la forme pharmaceutique.

De plus, une même molécule préparée avec les mêmes techniques de synthèse peut présenter pour des raisons souvent mal connues, des différences de cristallisation (polymorphisme) qui peuvent entraîner sur le produit fini des propriétés très différentes de celles recherchées (Giron, Bauer, 1998-1999).

En effet, After et al (1970) ont montré que pour le Phénytoïne, le choix des excipients (le diluant utilisé est le sulfate de calcium ou le lactose) a une influence sur la biodisponibilité et donc sur la libération de principe actif (figure 18).

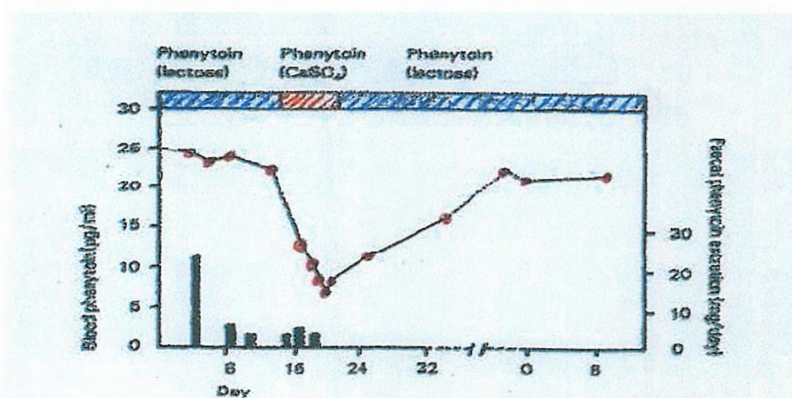


Figure 18: Modification de biodisponibilité induite par les excipients

Dans notre étude, nous avons montré que le générique « Rhumédrine » satisfait aux normes de l'USP 24 (> 75% après 45 min), en plus une forte libération du principe actif « Dolirhume » (100% après 10min).

Les excipients de chaque médicament sont différents. Stéarate de magnésium, Silice colloïdale anhydre et Crarbomère sont les excipients utilisés à la préparation du générique « Rhumédrine » et pour la préparation du princeps « Dolirhume », on utilise l'amidon de blé, amidon de pomme de terre, carboxyméthylamidon sodique, lactose et stéarate de magnésium (Vidal, 2006).

D'après la courbe de cinétique de dissolution tracée de ces deux médicaments, le générique montre une dissolution dont le profil est très nettement inférieur à la référence. Ce générique n'est donc pas équivalent en terme de dissolution in vitro au médicament de référence, mais équivalent au terme de la qualité et d'efficacité, comme l'a confirmé le contrôle effectué.

Une simple comparaison entre nos résultats obtenus et les résultats précédents permette de conclure que le choix des principes actifs et les excipients, la répartition granulométrique sont des paramètres qui influencent la cinétique de dissolution des formes sèches.

Le problème repose donc sur une éventuelle corrélation in vivo/in vitro qui le plus souvent n'est pas facile à démontrer.

A la fin, la qualité de générique est contrôlée avec la même rigueur que celle des autres médicaments princeps, en plus les moyens d'évaluation interne au sein de cette entreprise pharmaceutique tel que le suivi des anomalies, la validation, les auto-inspections et les audits de qualité sont conforme aux normes et répondent aux exigences des règles de BPF, donc le médicament issu de cette entreprise pharmaceutique est de bonne qualité.

Notre deuxième objectif était de suivre, valider et maîtriser les techniques de contrôle de la qualité selon les normes et l'aptitude de maîtriser et d'appliquer une politique de management de qualité afin de vérifier selon ces référentiels le niveau d'application des règles de contrôle et le niveau de la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués par l'entreprise algérienne Saïdal.

V.2. Conclusion

La production pharmaceutique est soumise à un haut niveau d'assurance de la qualité selon les règles de bonne pratique de fabrication (BPF) et de bonne pratique de distribution (BPD) afin de garantir une quantité suffisante et constante des médicaments depuis leur fabrication jusqu'à la dispersion (CEE, 1991, 1992).

Il revient à chaque entreprise pharmaceutique de se doter des moyens techniques et humains nécessaires pour s'assurer de l'application effective de ces référentiels (Cockburn et al., 2005). Ces moyens sont basés exclusivement sur l'implantation d'un système d'assurance de la qualité et la bonne volonté et le sérieux du personnel de l'entreprise.

L'objectif du travail que nous avons effectué était justement de vérifier selon les référentiels le niveau d'application des règles de contrôle et le niveau de la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués par l'entreprise algérienne Saïdal. En se rappelant un médicament n'est pas donc une simple mixture d'ingrédients chimiques, c'est un équilibre très complexe avec de nombreuses possibilités d'interactions et pour être bénéfique au patient, il doit impérativement répondre aux trois critères suivants :

Qualité - sécurité - efficacité (Videau J.Y., 2002).

La qualité dépend :

- des matières premières : principe actif, excipients,
- la fabrication,
- du conditionnement,
- de la validation de procédures analytiques,
- la stabilité.

La sécurité ou innocuité est déterminée par les études :

- de pharmacocinétique,
- de toxicocinétique et de toxicologie,
- de cancérogenèse,
- de tétratogénèse.

L'efficacité est démontrée par les essais cliniques en général, comme le test de la bioéquivalence *in vivo*.

Les résultats obtenus nous permettent d'attester la bonne qualité de l'entreprise et la rigueur dans l'application des BPF et BPL.

À la fin, la qualité ne s'improvise pas. De même la qualité ne peut se concevoir de nos jours sans formalisation. Ainsi, notre 2^{ème} objectif était de maîtriser les méthodes d'analyses afin de pouvoir les transposer dans les laboratoires d'analyses privés ou publics qui manquent de qualification en matière de contrôle des médicaments. Là aussi, notre objectif est atteint même s'il nécessite toujours des perfectionnements.

Enfin, il faut se rappeler qu'assurer la qualité de médicaments a un coût mais «la santé n'a pas de prix» car un médicament contrefait ou de qualité inférieure sera quelque soit son prix, toujours trop cher compte tenu du risque pour la santé publique (Videau, 2004).

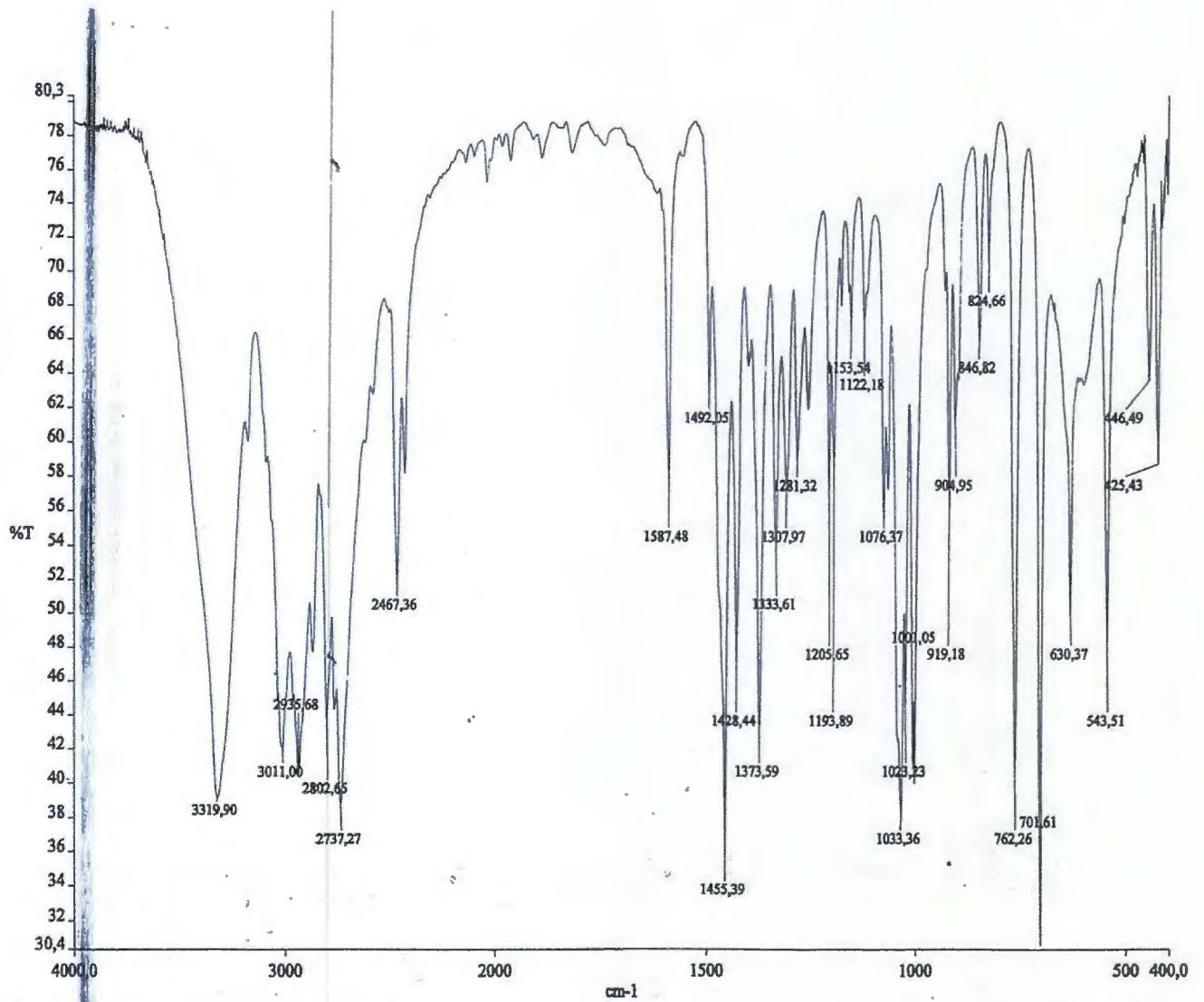
VI. BIBLIOGRAPHIE

References bibliographiques

1. After, Tyrer J.A. et al. –Phénytoïne concentrations in patients taking 400mg phenytoin per day with excipients respectively show. Brit. Med. J., 1970: 271.
2. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – Bonnes pratiques de fabrication. afssaps (Paris), 2007 : 21-23-25-26-27-28.
3. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – Bonnes pratiques de laboratoire. afssaps (Paris), 13 avril 2007.
4. Aiche J.M., Devissaguet J.P.H., Guyot-Hermann A.M. –Galenica biopharmacie. Tec et Doc, 2001.
5. Balant L. et Mayer J. –Le cube pharmacocinétique. ASTRAL (Genève), 2001.
6. Bauer M. –le polymorphisme, son origine, ses caractéristiques, ses conséquences dans le domaine pharmaceutique. STP Pharma Pratiques, 1999: 354-362.
7. Bauer M., Couteau A., Monjanel F., Pages M., Videau J.Y., Yameogo O. – L'influence des caractéristiques physiques du furosémide sur la libération du principe actif à partir des comprimés génériques. STP Pharma Pratiques, 2002.
8. Bauer M., Hamdani H., Videau J.Y., Yameogo O. –Etude du comportement en dissolution de différents comprimés génériques de Glibenclamide comparativement au produit princeps. STP Pharma Pratiques, volume 15, N°3, mai/juin, 2005.
9. Bellaiche M., Lagude D. Massot P., Nasiadka P. –Mode d'emploi pour les PME ISO 901. Afnor, 2005.
10. Charpentier B., Lorléach F., Harlay A., Huard A., Ridoux L. et Chansellé S. – Guide du préparateur en Pharmacie. Masson édition (Paris), 2004: 17-816-817.
11. Cockburn R., Newton P., kyeremateng E., Akunyilid D., White J. –The global threat of counterfeit drugs: why industry and governments must communicate the danger. Plos Medecine, 2005 :302-308.
12. Cohen Y., Pradeau D. –Analyse pratique des médicaments. Tec et Doc, 1992.
13. Commission Européenne –Bonnes Pratiques de Fabrication, 1999.D.E N°5/484 du 22 Décembre, 2005.
14. Dumont C. et Gawlik S. –Le contrôle de la qualité dans l'industrie pharmaceutique. Projet d'ingénieur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes E.N.C.R.P, 2002.
15. Distribution en gros des médicaments a usage humain. Direction 92/25/CEE.
16. Dupuy M., Nexon C., Fontanili F., Laothe J. –étude dynamique de l'ordonnancement d'un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique. 6^e conférence francophone MOSIM (Rabat, Maroc), 3au5 avril 2006.
17. El Ghrari Halima –Les promoteurs de l'esprit scientifique dans la civilisation islamique par Halima El Ghrari. Publications de l'Organisation Islamique pour l'Éducation, les Sciences et la Culture-ISESCO : 2003.
18. Faglioni P.L., Aïache J.M., Camacho R., Aïache S., Renoux R. –Estudio de biodisponibilidad de la furosemidad (correlation in vitro/in vivo). Ciencia Industria Farmaceutica, 1985 :311-319.

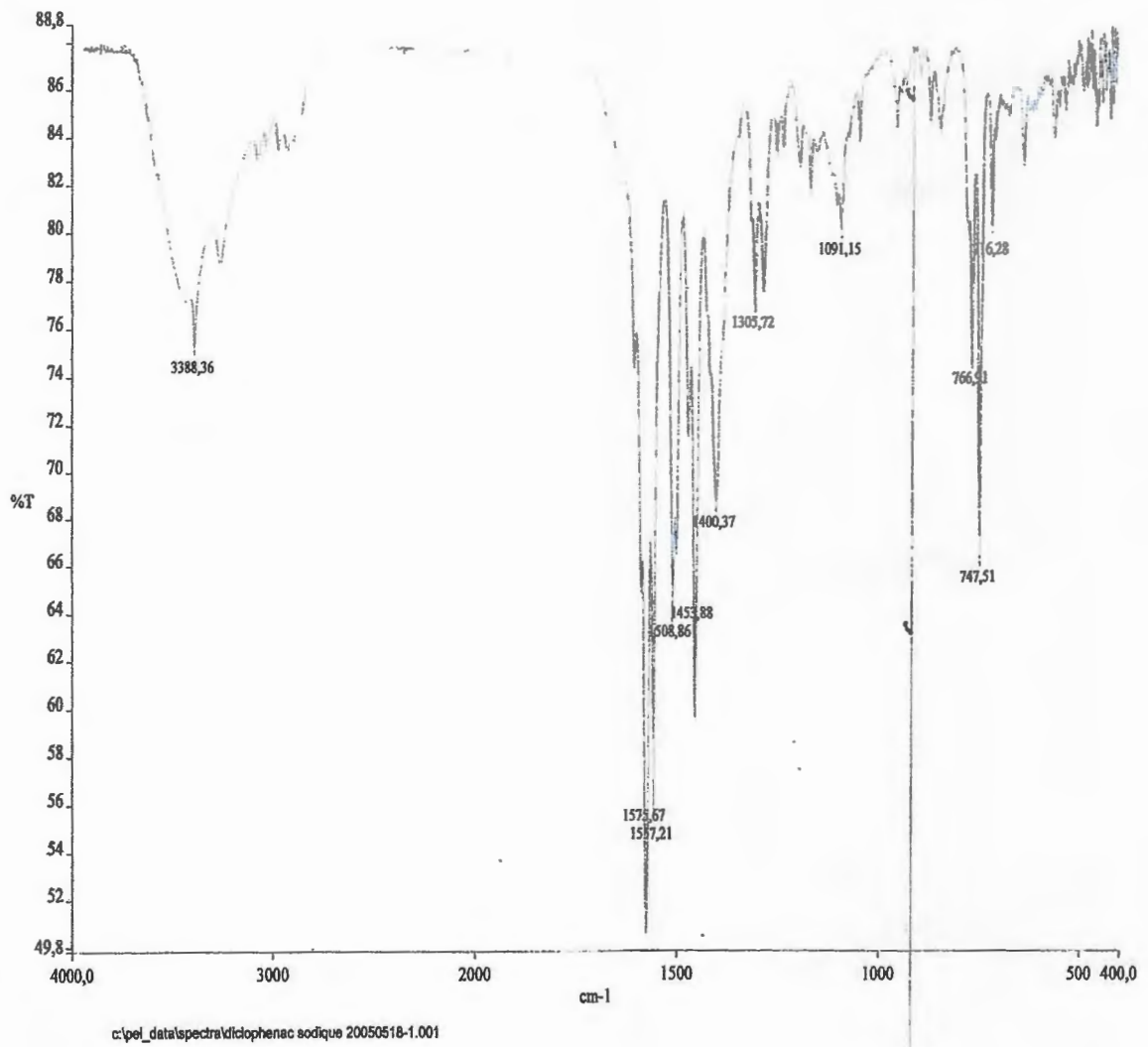
19. Feinberg M. – Validation des méthodes d'analyses une approche chimiométrique de l'assurance qualité au laboratoire. Masson édition (Paris), 1996 :15-33.
20. Gassier J., Haziz C.M. –Biologie, nutrition, alimentation science médico-social. Masson, 2000.
21. Giron D. –Influence de la qualité des matières premières sur la vitesse de dissolution et sur la biodisponibilité. STP Pharma Pratique, 1998 :330-340.
22. Goire A., Liot A., Janot M.M. –Pharmacie galénique, 1949.
23. Guide de la qualité, du contrôle de la qualité et de la normalisation. Edition G.A.L (Alger), 2004 : 15-16-27.
24. ISO 9000:2000, système de management de la qualité –principes essentiels et vocabulaire.
25. ISO 9001 :2000, système de management de la qualité –Exigences.
26. ISO 9004 :2000, système de management de la qualité –Les lignes directrices pour l'amélioration des performances.
27. ISO –ISO en bref, 2006.
28. Ishihara K. –Manuel pratique de gestion de la qualité. Afnor, 1986.
29. Juès J. –Industrie Pharmaceutique. Presse Universitaire de France édition, (Paris), 1998: 5-8.
30. Lahouel M. –Le contrôle de la qualité des médicaments. Communication représentative au laboratoire de contrôle des médicaments et Anti-Dopage de Tunisi, 2002.
31. LEEM –le rôle du médicament dans la santé et l'économie; publication du LEEM, 2004 : 16-17
32. Le Hir A. –Bonne Pratique de Fabrication. Masson édition (Paris), 2001: 9-10-13-14-15-16.
33. Lullman H, Mohr K., et Ziegler A. –Atlas de poche de pharmacologie. Flammarion édition (Paris), 1990: 6.
34. Ministère fédéral de Canada –Bonne pratique de fabrication. Santé Canada (Ottawa), 2006: 5-10-14.
35. Monzur Ahmed –Ibn Sina (Avicenna) -doctor of doctors. Muslim Technologist, 1990.
36. Moulin M. et Coquerel A. –Pharmacologie « connaissances et pratique de fabrication ». Masson, 2002.
37. Moulin M. –Abrégé en pharmacologie. Masson, 1998.
38. OMS –Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques.1998 :1-20-91-121-122- 123-124-125 -170- 200.
39. OMS –Bonnes pratiques de fabrication – Partie 2 : Validation, 1997: 2-3.
40. Pharmacopée Européenne. 4^e édition, 2002.
41. PIRIOU Y. –Assurance qualité de la centrale d'approvisionnement créée par pharmaciens sans frontières : application des normes iso 9002. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, 05-1996.

42. Principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain. Direction 91/356/CEE
43. Saizy-Callaert –la certification ISO 9000 version 2000. Centre hospitalier au intercommunal de Créteil, 2003.
- 44. Touitou Y. –Abrégé de pharmacologie. Edition Masson (Paris), 2000: 19.
45. Toumi A. –Actes du séminaire international sur les procédures scientifiques et techniques pour le développement des médicaments génériques. Groupe saidal, 2000.
46. United States Pharmacopeia (USP), 2004.
47. Vani, Macan V.M., Plavec J., Juresa D. –Endotoxin measurement in house dust using the end-point Limulus amoebocyte Lysate method. 2004.
48. Videau J.Y. –la qualité des produits de santé à destination du tiers-monde. AMIPS, 2004: 50-57
49. Videau J.Y. –Accès pour tous aux médicaments de qualité. Médicament tropical, 2002 : 396-397.
50. Vidal –Dictionnaire de médicament. 2006.
51. Villiers M. M., Vander Watt J.G., Lotter A.P., Liebenberg W., Dekker T.G.– Correlation between physicochemical properties and cohesive behavior of furosemide tablets from multinational markets. –Drug Dev. Int. Pharma., 1998: 995-1005.
52. WHO. –Technical Report Series, No. 863, 1996: 121-162.

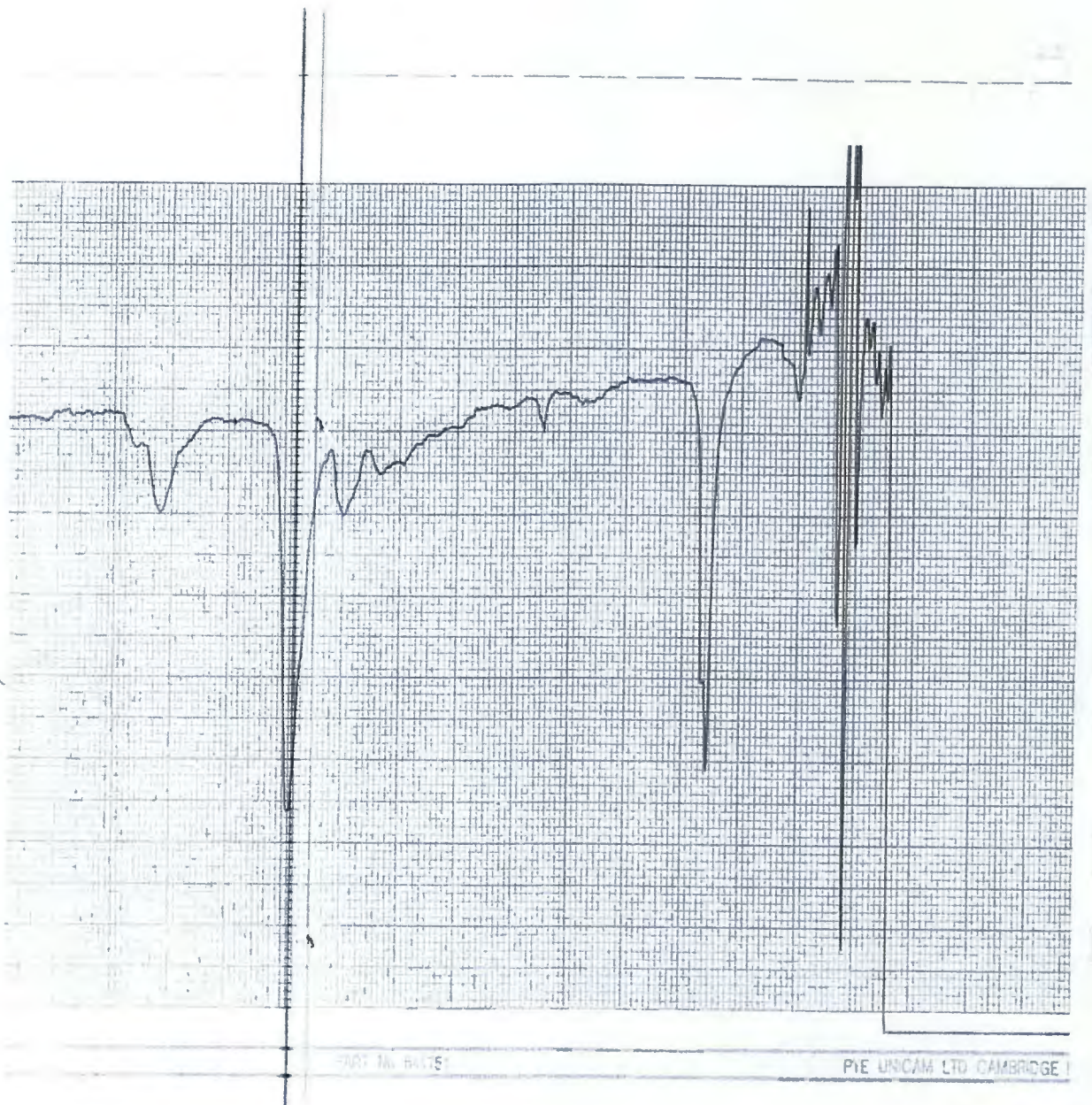


c:\pel_data\spectra\pseudoephedrine 208605.001

Annexe 1 : Spectre d'absorption dans l'IR du principe actif Pseudoéphédrine

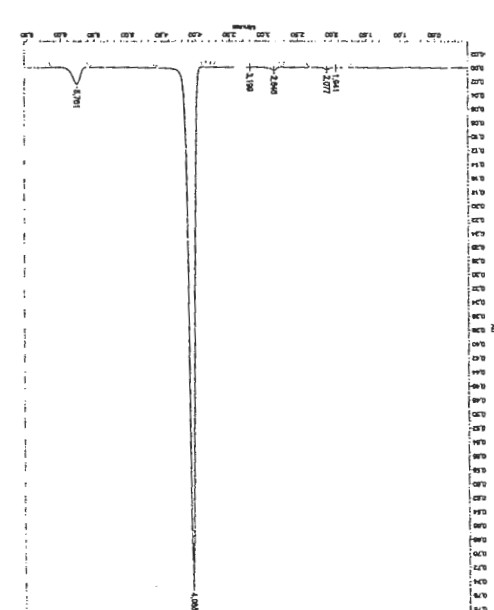
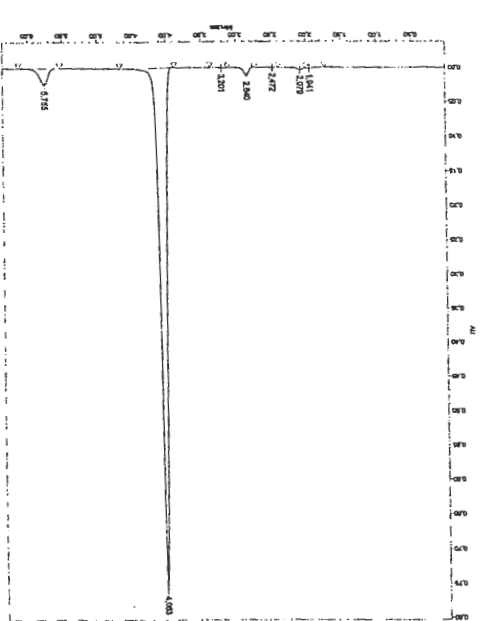
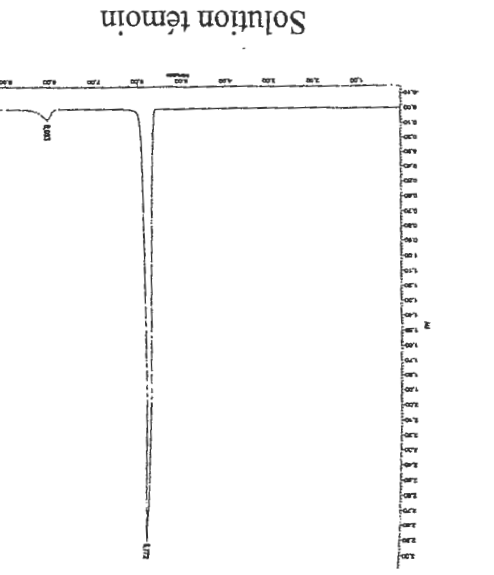
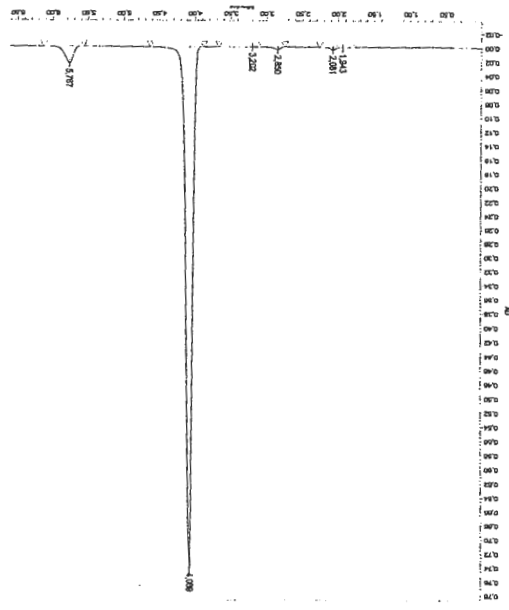
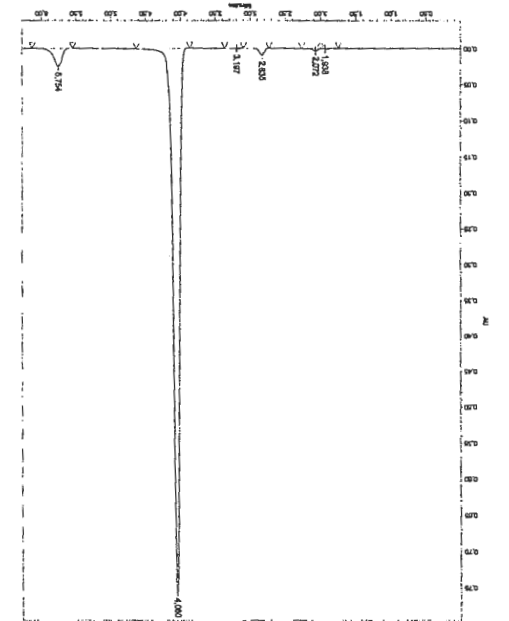
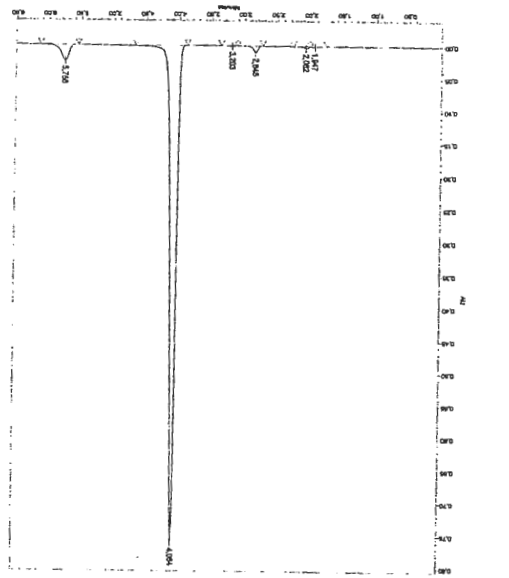


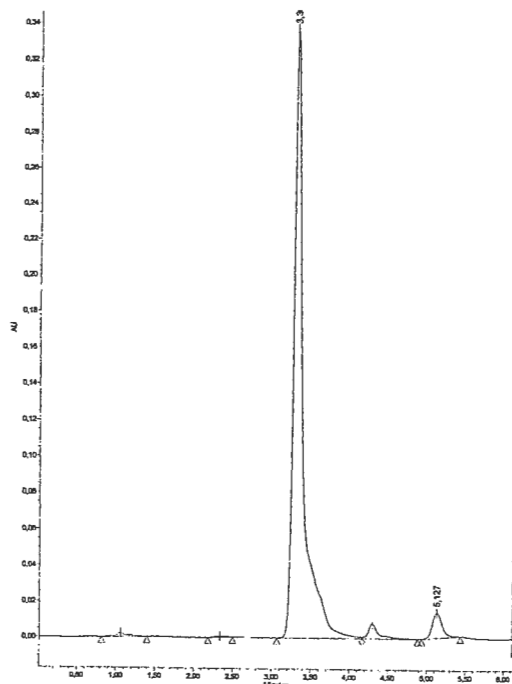
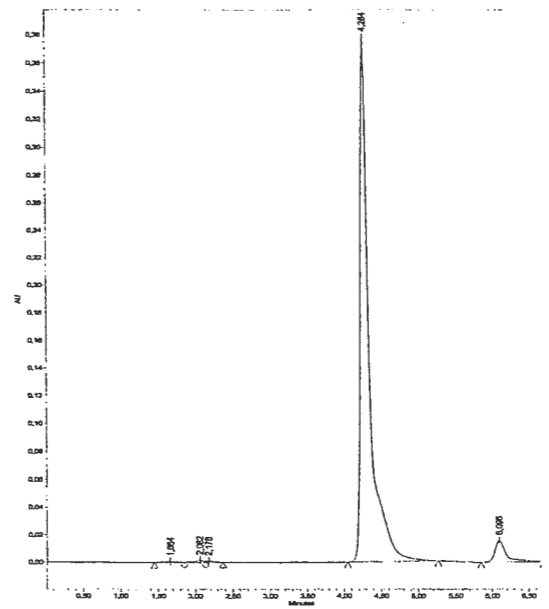
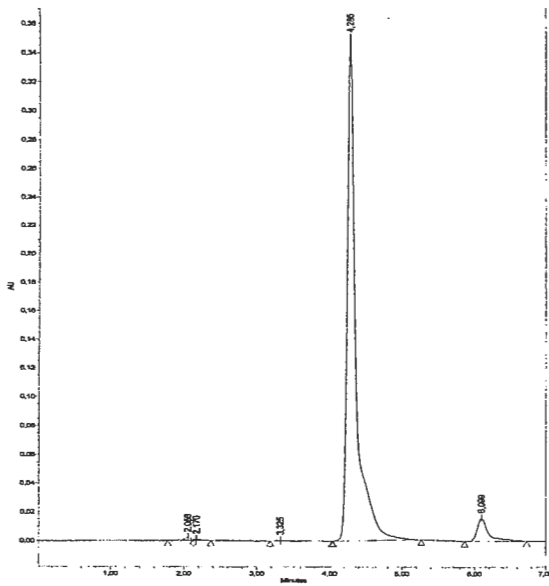
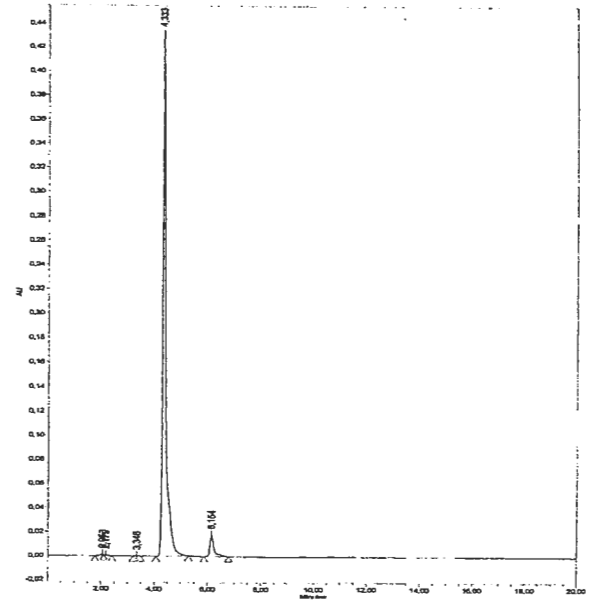
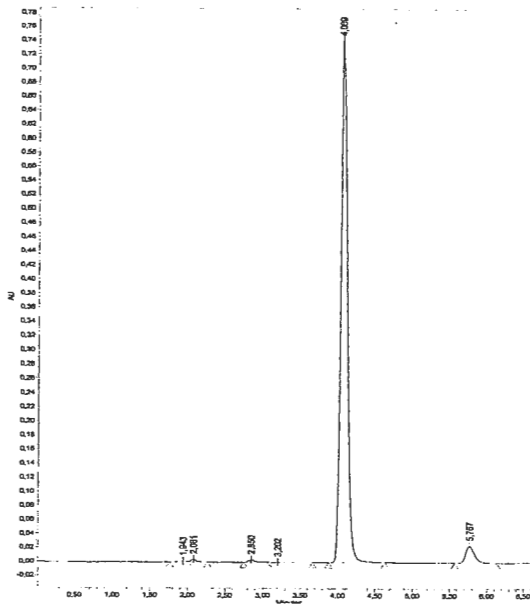
Annexe 2 : Spectre d'absorbance dans l'IR du Diclofénac sodique



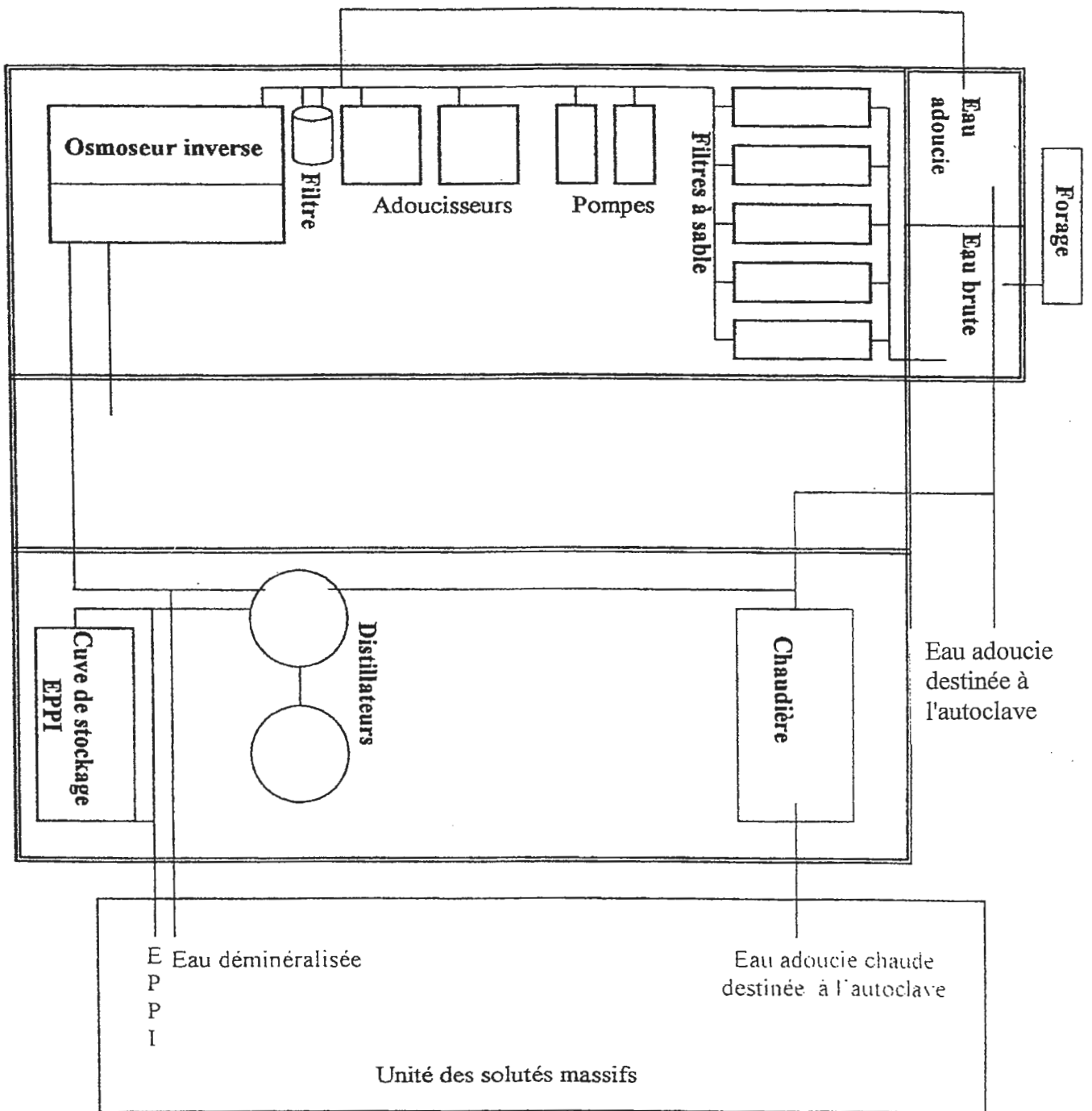
Annexe 3 : Spectre d'absorbance dans l'IR de film Al/PE

Annexe 4 : Chromatogramme de dosage du principe actif de 5 comprimés de DOLIRHUME après 45min



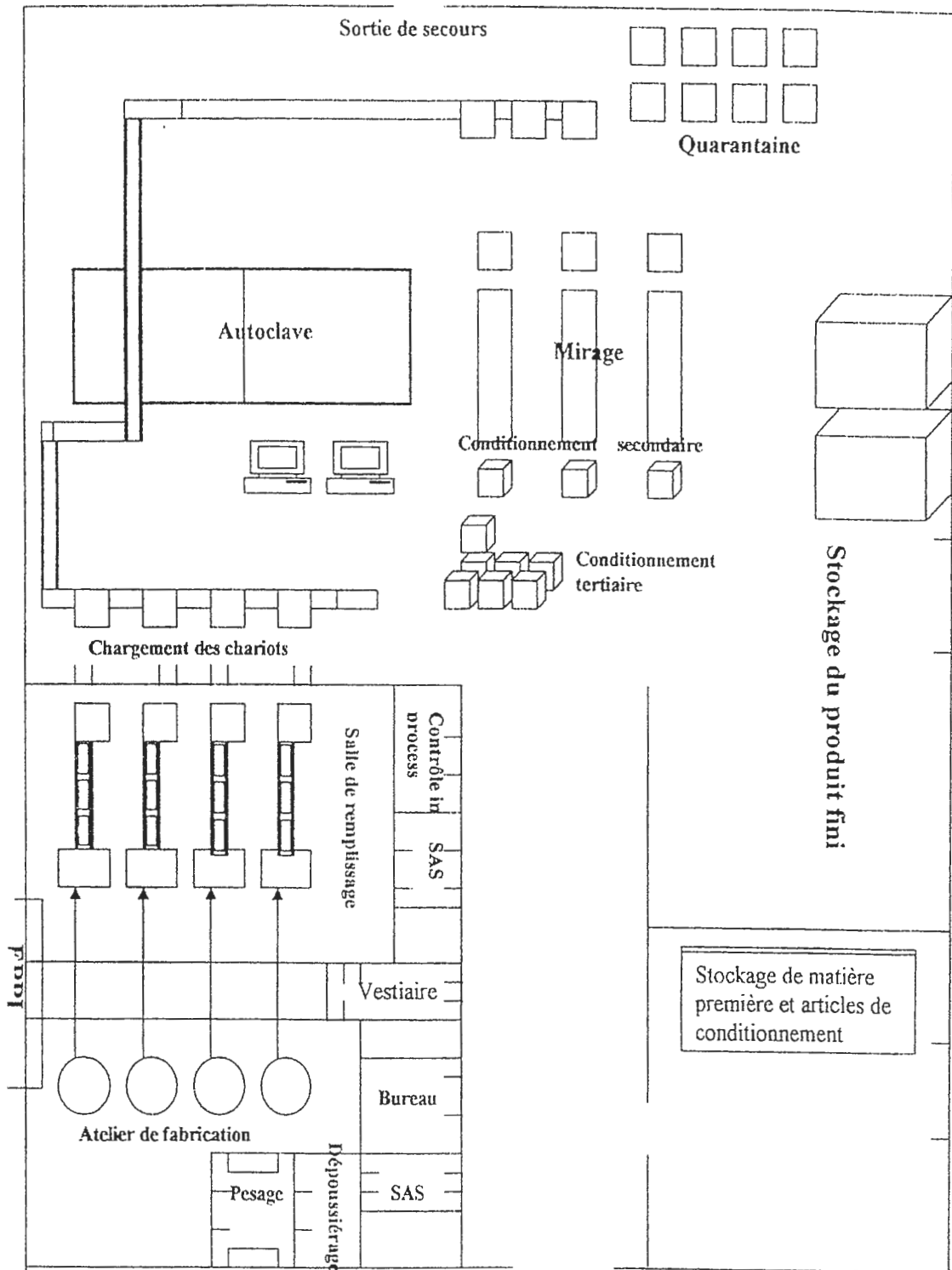


Annexe 5 : Chromatogramme de dosage des principes actifs du 5 comprimés de RHUMEDRINE après 45min

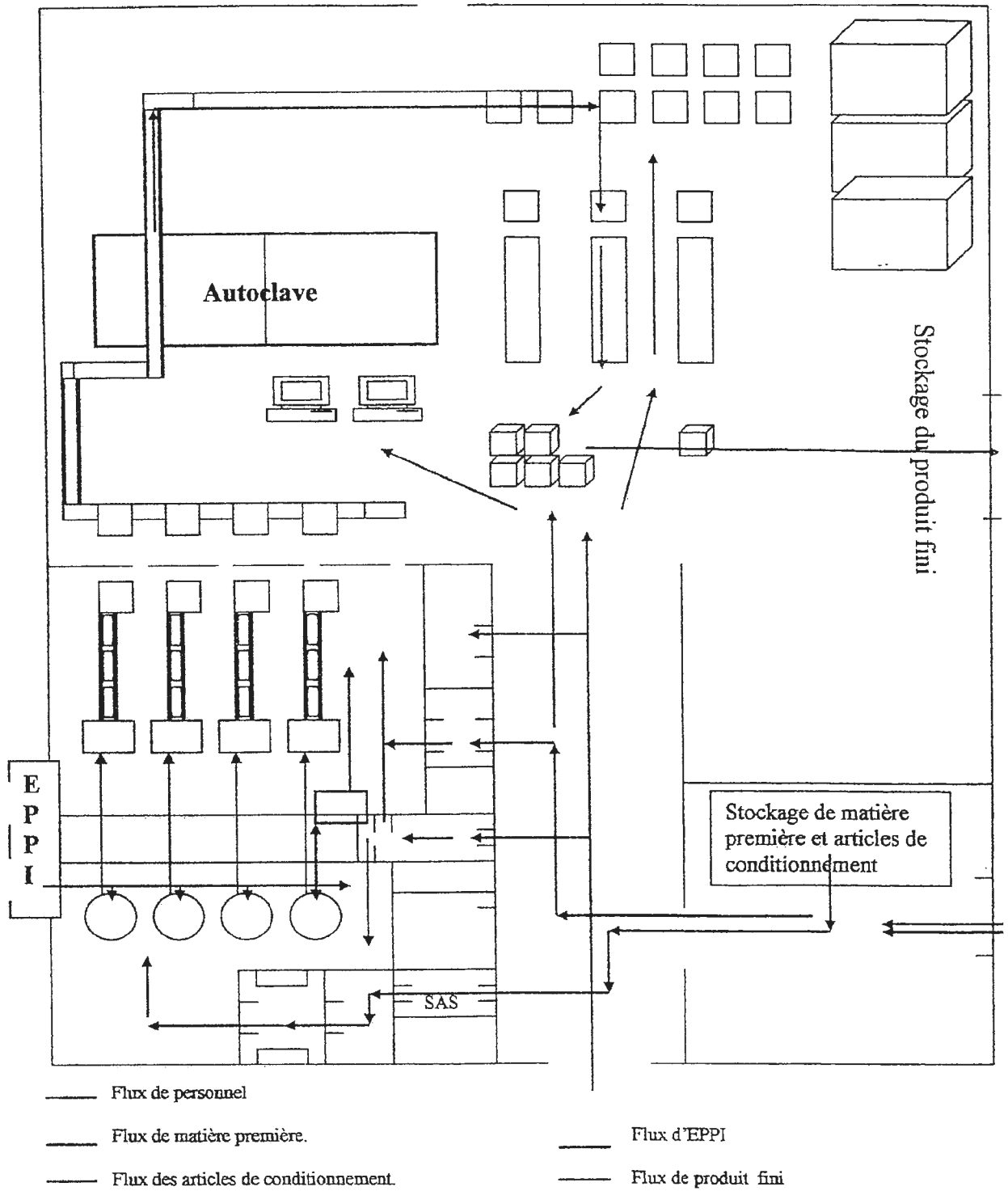


Centrale de traitement des eaux

Annexe 6: Centrale de traitement des eaux



Annexe 7: Plan de l'atelier de fabrication des solutés massifs poches



Annexe 8 : Plan des flux de matières et de personnel dans l'atelier SMP

Résumé

Le médicament est devenu un objectif industriel dans un système de protection sociale donnée au cours de 19^e siècle et sa mise sur le marché doit répondre à des impératifs de qualité et de sécurité. Par ailleurs, le médicament est un facteur de risque en terme de santé. Il nécessite un contrôle strict de sa fabrication, de ses effets thérapeutiques et de sa tolérance.

Pour garantir la qualité et la quantité de cet objectif depuis sa fabrication jusqu'à sa distribution, l'entreprise industrielle Sidal est soumise à un niveau élevé d'assurance de la qualité selon la mise en application des règles de bonnes pratiques de fabrication, de bonnes pratiques de laboratoire et de bonnes pratiques de distribution et ensuite la mise en œuvre d'une politique de management de qualité.

Dans notre travail, nous avons effectué le contrôle des matières premières, des produits semi-finis et des produits finis de trois formes pharmaceutiques. Le contrôle comporte un contrôle analytique, un contrôle galénique et un contrôle pharmaco-toxicologique ; et pour répondre à la meilleure qualité du médicament, il y a des moyens multiples et complémentaires parmi lesquels : l'étude de la bioéquivalence que nous avons déterminé in vitro.

Mots clés : médicament, quantité, assurance de la qualité, bonnes pratiques de fabrication, bonnes pratiques de laboratoire, bonnes pratiques de distribution, politique de management de qualité, contrôle des matières premières, contrôle produits semi-finis, contrôle des produits finis, bioéquivalence.

Summary

The drug became an industrial objective in a social system protection given during 19th century and its marketing must answer requirements of quality and safety. In addition, the drug is a factor of risk in term of health. It requires a strict control of its manufacture, its therapeutic effects and its tolerance.

To guarantee the quality and the quantity of this objective from its manufacture to its distribution, the industrial company Sidal is subjected to a high level of quality assurance according to application's of the rules good manufacturing practice, good laboratory practice and good practices of distribution and then the implementation of a policy of management of quality.

In our work, we carried out the control of the raw materials, the semi-finished products and the finished products of three dosage forms. Control comprises an analytical control, a control galenic and a pharmaco-toxicological control; and to answer best the quality of the drug, there are average multiples and complementary among which: the study of the bioequivalence which we determined in vitro.

Key words: drug, quality, quality assurance, good manufacturing practice, good laboratory practice, good practices of distribution, policy of management of quality, control of the raw materials, control of the semi-finished products, control of the finished products, bioequivalence.

ملخص

أصبح الدواء هدفا صناعيا في إطار الحماية الاجتماعية في القرن 19 ، و عملية عرضه في السوق يجب أن تحترم مجموعة من الشروط النوعية و الأمان ، من جهة أخرى الدواء يشكل خطورة في مجال الصحة ، و بالتالي فهو يتطلب مراقبة صارمة خلال عملية التصنيع ، من أجل التأكيد على خصائصه العلاجية.

من أجل ضمان النوعية و الكمية إبتداء من التصنيع و نهاية بعملية التوزيع . - مؤسسة صيدال تطبق سياسة صارمة و مستوى عال من ضمان النوعية و هذا حسب تطبيق قواعد حسن تطبيق التصنيع ، حسن تطبيق التحاليل و حسن تطبيق التوزيع و أخيرا تجسيد مخطط و سياسة إدارة النوعية.

خلال عملنا قمنا بإجراء عملية مراقبة على المواد الأولية ، المواد نصف مصنعة و المنتج النهائي لثلاث أشكال صيدلانية. تتضمن عملية المراقبة مراقبة تحليلية ، مراقبة غلينية و مراقبة صيدلانية سمية ، و من أجل تحقيق نوعية أحسن للأدوية ، توجد وسائل متعددة و إضافية من بينها دراسة التبادل الحيوي الذي قمنا بتوضيحه داخل المختبر.

كلمات المفتاح: الدواء، النوعية، ضمان النوعية، حسن تطبيق التصنيع ، حسن تطبيق التحاليل، حسن تطبيق التوزيع ، سياسة إدارة النوعية، مراقبة المواد الأولية ، مراقبة المواد نصف مصنعة، مراقبة المنتج النهائي ، التبادل الحيوي.