



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



Université Amar Thelidji- Laghouat

FACULTE : TECHNOLOGIE

DEPARTEMENT : GÉNIE DES PROCÉDÉS

MEMOIRE DE MASTER

Présenté par :

MEDJDOUB Ouafaa

DOMAINE : Sciences et Technologie

FILIERE : Génie des Procédés

OPTION : Génie des Procédés Pharmaceutiques.

Thème

**Étude comparative entre médicament
générique PRAVASOR® 75 mg et son princeps
PLAVIX© 75 mg**

Jury de soutenance :

Nom et Prénom	Grade	Qualité
Prof. Dr. DJEDID Mebrouk	Professeur	Président
Dr. BOUKHALKHAL Sarah	MCA	Examinatrice
Prof. Dr. BENALIA Mokhtar	Professeur	Rapporteur
Dr. BOUZAR Nassira	Docteur	Co-rapportrice
Dr. BOUDAUD Asma	MCA	Invitée

Promotion : JUIN 2022

Dédicaces

Au nom de Dieu le clément et le miséricordieux.
Louange à dieu qui m'a aidé durant des années, éclairé et ouvert les portes du savoir.

C'est avec une profonde émotion que je dédie ce mémoire :

A mes chers parents à qui je dois tant et qui n'ont pas cessé de me témoigner affection, pour leur amour, soutien et leur encouragement, en espérant les rendre fières,

À mon cher frère pour ses conseils et orientations,

À toutes les personnes qui m'ont aidée de près ou de loin dans la réalisation de ce mémoire pour leurs multiples encouragements et leur patience. Qu'ils trouvent ici toute mon affection et tout mon amour.

MEDJDOUB Ouafaa

Remerciements

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné le privilège, la chance d'étudier et de m'avoir donné la force, le courage et la patience pour accomplir ce travail sans oublier mes parents qui ont veillé sur moi durant toute ma vie.

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination. Les années d'études ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple. Ce parcours, en effet, ne s'est pas réalisé sans défi et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses nécessitent de longues heures de travail.

Je remercie particulièrement Prof. Dr. BENALLIA Mokhtar pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce mémoire. Que ce travail soit pour vous la preuve de la gratitude et du respect que je vous porte.

Je tiens à remercier mon Co-encadreur Dr. BOUZAR Nassira car je vous suis reconnaissante de la spontanéité et de la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de me guider pendant la réalisation du stage pratique et de ce mémoire. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements au Prof. Dr. DJEDID Mebrouk, président, et Dr. BOUKHALKHAL Sarah, membre du jury, d'avoir accepté de juger ce travail.

Je voudrais aussi exprimer toute ma gratitude et mes remerciements à tout le personnel de l'entreprise de SAIDAL.

Je tiens aussi à exprimer mes remerciements au Prof. Dr. DJEDID Mebrouk, pour les éclaircissements qu'il m'a apportés.

Je voudrais aussi témoigner ma profonde reconnaissance à mon enseignante et chef d'option génie des procédés pharmaceutique Dr. BOUKHALKHAL Sarah pour son suivi constant, pour sa disponibilité et ses précieux conseils qui m'ont été d'un grand profit.

C'est avec une certaine émotion et beaucoup de sincérité que je voudrais remercier toutes les personnes ayant soutenues mon travail:

Sommaire

Dédicaces	
Remerciements	
Sommaire	
Liste des abréviations	
Liste des figures et des tableaux	

Introduction générale	01
------------------------------	----

Chapitre I : Généralités sur le médicament

I.1. Définition du médicament	03
I.2. Différence entre le princeps et générique	04
I.3. Qualité des génériques	04
I.3.1. Composition	04
I.3.2. Principe actif	05
I.3.3. Excipient	05
I.3.4. Récipient	05
I.4. L'industrie pharmaceutique	05
I.4.1. United States Pharmacopeia	05
I.4.2. International Conference of Harmonisation	06
I.4.3. Pharmacopée européenne	06
I.4.4. Le groupe SAIDAL	07
I.5. Présentation du médicament étudié	08
I.5.1. Présentation du médicament générique PRAVASOR® 75mg	08
I.5.2. Présentation du médicament princeps PLAVIX® 75 mg	09
I.6. Présentation du principe actif	09
I.6.1. Pharmacocinétique	11
I.6.2. Absorption	11
I.6.3. Distribution	11

Chapitre II : Contrôle et qualité du médicament

II.1. Qualité du médicament	12
II.1.1. Définition de la qualité	12
II.1.2. Médicaments de qualité	12
II.2. Contrôle de la qualité selon les BPF	13
II.3. Contrôle physicochimique	13
II.4. Contrôle microbiologique	14
II.5. Contrôle analytique par chromatographie	14
II.5.1. Classification des techniques chromatographiques	14
II.5.2. La chromatographie liquide à haute performance HPLC	15

Chapitre III: Matériel et méthodes

III.1. Introduction	20
III.2. Equipement	20
III.3. Contrôle du packaging	20
III.4. Contrôle physico-chimique	21
III.4.1. Aspect	21
III.4.2. Masse moyenne	21
III.4.3. Dureté	21
III.4.4. Friabilité	22
III.4.5. Délitement	22

Sommaire

III.5. Identification du principe actif par HPLC	23
III.5.1. Critère d'acceptation	23
III.5.2. Dosage du principe actif	23
III.5.3. Conditions opératoires	24
III.5.4. Calcul du dosage du principe actif	24
III.6. Test de dissolution par spectroscopie UV	25
III.6.1. Préparation et procédure	25
III.6.2. Conditions opératoires	26
III.6.3. Calcul du dosage par UV	27
III.6.4. Substances apparentées	27
III.7. Contrôle microbiologique	27
III.7.1. Appareillage et matériel utilisé pour contrôle microbiologique	27
III.7.2. Milieux de culture	28
III.7.3. Réactifs utilisés pour le contrôle microbiologique	28
III.7.4. Évaluation des germes aérobies viables totaux	28
III.7.5. Recherche des levures et moisissures	29
III.7.6. Evaluation des germes spécifiques	29
 Chapitre VI: Résultats et discussion	
IV.1. Contrôle du packaging du PRAVASOR® / PLAVIX©	31
IV.2. Contrôle technico réglementaire de l'étui PRAVASOR® / PLAVIX©	31
IV.3. Contrôle physico-chimique	32
IV.3.1. Aspect	32
IV.3.2. Masse moyenne	33
IV.3.3. La dureté	34
IV.3.4. Friabilité	34
IV.3.5. Délitement	35
IV.4. Identification du principe actif par HPLC:	35
IV.4.1. Calcul du dosage du principe actif du PRAVASOR® lot 001	35
IV.4.2. Calcul du dosage du principe actif du PRAVASOR® lot 002	36
IV.4.3. Calcul du dosage du principe actif du PLAVIX©- Lot BNN0303	37
IV.4.4. Récapitulatif du dosage par HPLC	38
IV.5. Test de dissolution	39
IV.6. Contrôle microbiologique du PRAVASOR®	41
 Conclusion générale	 42
Références bibliographiques	45
Résumé	

Liste des abréviations

Abréviation	Désignation
ADP	Academic Development Programme
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CLP	Clopidogrel
Cmax	Concentration maximale
CPG	Chromatographie en Phase Gazeuse
CPS	Chromatographie en Phase Supercritique
CPV	Chromatographie en Phase Vapeur
DCI	Dénomination Commune Internationale
EXP	Expiration
FAB	fabrication
H	Hauteur
HEPT	Hauteur Equivalente d'un Plateau Théorique
HPLC	Chromatographie Liquide à Haute Performance
ICH	International Conférence of Harmonisation
kp	kilo pound
max	maximum
moy	moyenne
N	Nombre de plateaux théoriques
NF	Norme Française
nm	nanomètre
Np	No problem
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PE	La Pharmacopée Européenne
pH	potentiel hydrogène
PI	Phase inverse
pKa	Force d'un acide
PhM	Phase Mobile
PhS	Phase stationnaire
PM	Poids moyen
PVC	Polychlorure de vinyle
RSD	Relative standard déviation
trs	tours
TSA	Tryptone Soy Agar
TSB	Tryptic Soja Broth
UFC	Unité Formatrice de Colonie
USP	United States Pharmacopeia
UV	Ultraviolet

Liste des figures

Figure	Désignation	Page
Figure I.1:	Cartographie des unités du groupe SAIDAL.	7
Figure I.2:	Présentation du PRAVASOR® 75mg (boîte de 30 CP).	8
Figure I.3:	Présentation du PLAVIX© 75mg (boîte de 28 CP).	9
Figure II.1:	Eléments composants d'un chromatographe liquide à haute performance	16

Liste des tableaux

Tableau	Désignation	Page
Tableau I.1:	Caractéristiques physico-chimiques du principe actif	10
Tableau I.2 :	La concentration maximale et le temps de demi-vie du CLP en Dose unique moyenne.	11
Tableau II.1 :	Type de chromatographie selon la nature de PM et PS.	15
Tableau III.1:	Nombre d'injections effectuées lors de l'analyse.	24
Tableau III.2:	Nombre de séquence effectuées lors de l'analyse.	26
Tableau IV.1 :	Résultats du contrôle du packaging.	31
Tableau IV.2:	Résultats du contrôle technico réglementaire de l'étui .	32
Tableau IV.3:	Résultats du contrôle de l'aspect des comprimés.	32
Tableau IV.4 :	Contrôle de l'uniformité de masse.	33
Tableau IV.5 :	Valeurs de dureté des échantillons.	34
Tableau IV.6 :	Résultats du contrôle de la friabilité.	34
Tableau IV.7 :	Résultats du contrôle du Délitement.	35
Tableau IV.8:	Résultat global de l'identification du principe actif par HPLC	37
Tableau IV.9:	Résultats du calcul de la concentration du principe actif libéré du lot 001T3	38
Tableau IV.10:	Résultats du calcul de la concentration du principe actif libéré du lot 002T3	39
Tableau IV.11:	Résultats du calcul de la concentration du principe actif libéré du PLAVIX© lot BNN0303	39
Tableau IV.12:	Résultats du contrôle microbiologique des produits finis	40

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication, de commercialisation et de contrôle des médicaments pour la médecine humaine et vétérinaire. C'est l'une des industries les plus encadrée réglementairement.

La plus grande rigueur a toujours été apportée à la fabrication des médicaments. En effet, ceux-ci doivent avoir une qualité définie en termes de sécurité d'emploi et de protection de la santé publique.

Selon le communiqué du ministère de l'industrie pharmaceutique du 16 mars 2022, le groupe public SAIDAL prévoit d'augmenter la quantité de sa production de 47% en 2022 par rapport à 2021.

Concernant le volet recherche et développement, le groupe ambitionne la mise sur le marché de 21 nouveaux produits développés en interne par le centre de recherche (CRD), avec une capacité de production de 4 millions d'unités, une valeur de 600 million de dinars et un taux d'évolution de part du marché de 5% en 2022 et 10% en 2023.

Qualité, sécurité, efficacité : de ces 03 propriétés découlent toute la spécialité ainsi que toute la singularité des produits de santé.

Cette qualité est assurée par le respect des procédures de contrôles présentées dans le dossier d'AMM déposé en vue de la commercialisation du médicament.

Ces contrôles sont prescrits par les Pharmacopées : Européenne, Américaine, ouvrages de référence servant à définir les spécifications légalement requises.

C'est une opération rendue plus sensible du fait du développement de l'industrie pharmaceutique, du médicament générique, et du phénomène de contrefaçon qui prend de l'ampleur, tous ces facteurs obligent à être très vigilants sur la qualité et la sécurité du médicament.

Pour mieux comprendre le rôle de l'industrie pharmaceutique dans la fabrication des médicaments conformes. Nous nous sommes intéressées dans ce travail au contrôle qualité d'un comprimé pelliculé PRAVASOR 75 mg générique fabriqué par SAIDAL, ce

Introduction générale

médicament sera mis sur le marché durant l'année 2022, appartenant aux antis agrégeant plaquettaire de la classe des Thienopyridines, nous allons répondre à la question suivante : est ce que PRAVASOR 75 mg est conforme aux normes de qualité prescrites par les pharmacopées ?

Le choix de PRAVASOR est justifié par la disponibilité de ce dernier pendant la période de notre stage au sein du laboratoire au niveau de l'unité SAIDAL, site de production El Harrach.

Pour répondre à cette question, nous avons divisé ce travail en quatre chapitres :

Le premier chapitre porte sur des généralités sur le médicament et une présentation générale de SAIDAL.

Le deuxième chapitre présente la qualité et le contrôle du médicament.

Le troisième chapitre est consacré à la description du matériel et méthodes.

Le quatrième chapitre regroupe tous les résultats et leur discussion.

On termine par une conclusion générale.

CHAPITRE I

Généralités sur le médicament

I.1. Définition du médicament

- ❖ Selon la Loi n° 18-11 du 2 juillet 2018 relative à la santé ; le médicament est défini comme suit :

« Art. 208. Le médicament, au sens de la présente loi, est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques » [1].

❖ Définition du médicament princeps:

Un médicament princeps est le médicament de référence, la version d'origine d'un médicament. Il est protégé par un brevet, généralement pendant 20 ans. Après l'expiration de ce brevet, des médicaments génériques peuvent être mis sur le marché. Le nom d'un médicament princeps peut être différent de sa dénomination commune internationale (DCI) [2].

On appelle princeps ou spécialité de référence le médicament d'origine qui sert de modèle aux médicaments génériques [3].

❖ Définition du médicament générique:

Selon l'article 210 du titre V de la Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé, la spécialité générique d'une spécialité de référence est :

« Tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation » [1].

Un médicament générique est la stricte copie d'un médicament original dont le brevet de commercialisation exclusive par un laboratoire pharmaceutique (20 ans) a expiré et appartient au domaine public. Le médicament générique d'une spécialité de référence a la même composition qualitative et quantitative en principe actif et la même forme pharmaceutique. Sa bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études de biodisponibilité « appropriées » (directive européenne 2004/27) [4].

En effet, le médicament générique permet une économie du coût du traitement médical, sans qu'il ait de préjudice pour le patient, puisqu'il possède la même composition en principe actif, la même forme pharmaceutique, la même qualité de fabrication et la même efficacité que le médicament original [5].

I.2. Différence entre le princeps et générique:

Le générique d'une spécialité de référence (princeps) a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, une bioéquivalence démontrée par des études de biodisponibilité. Les génériques sont soumis à autorisation de mise sur le marché (AMM), qui nécessite la démonstration de la qualité pharmaceutique et de la bioéquivalence, c'est-à-dire une équivalence de la biodisponibilité, celle-ci étant la vitesse et l'intensité de l'absorption par l'organisme (pharmacodynamie, pharmacocinétique) de la substance active au niveau des sites d'action du médicament.

Les études de bioéquivalence sont strictement encadrées par la ligne directrice européenne sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence [6].

I.3. Qualité des génériques

Tous les contrôles qualités effectués par les agences montrent qu'il n'y a aucune perte de qualité avec les médicaments génériques [7].

I.3.1. Composition

Il est constitué de substances actives combinées à des excipients, qui sont formulés et mis en forme pharmaceutique de façon à être adaptés à l'usage qui en est prévu et qui sont présentés dans un récipient approprié, convenablement étiqueté [8].

I.3.2. Principe actif

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme.

C'est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique [9].

I.3.3. Excipient

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication [10].

I.3.4. Récipient

Le récipient est destiné au conditionnement, le protégeant ainsi de l'environnement extérieur. L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative [9].

I.4. L'industrie pharmaceutique

I.4.1. United States Pharmacopeia

United States Pharmacopeia « **USP** » est une pharmacopée pour les États-Unis publiée annuellement par la United States Pharmacopeial Convention. Elle a pour mission l'amélioration de la santé mondiale au moyen de normes publiques et de programmes qui aident à assurer la qualité, la sécurité et les avantages des médicaments et des aliments.

L'USP envisage un monde dans lequel tous ont accès à des médicaments et à des aliments de haute qualité, sûrs et bénéfiques [11].

I.4.2. International Conference of Harmonisation

L'International Conference of Harmonisation « ICH » est un comité créé à l'initiative de la CEE et fonctionnant sous forme de conférences en vue d'harmoniser les exigences en matière d'AMM entre les États-Unis, le Japon et l'Union européenne. Des délégués de l'industrie et des autorités nationales y participent. Si les documents de l'ICH traitent initialement des exigences requises au niveau des nouveaux médicaments, ils ont également une conséquence au niveau des produits génériques.

Les guidelines ICH sont très utiles, voire indispensables, dans le domaine du développement pharmaceutique. Ils peuvent être opposables (stabilité, validation, techniques d'analyse.)

Le rôle des ICH est de travailler à l'harmonisation des principes de qualité, sécurité, et efficacité des médicaments [12].

I.4.3. Pharmacopée européenne

La Pharmacopée Européenne « PE » est la référence juridique et scientifique en matière de normes de pharmacopée en Europe. Elle contribue à assurer l'accès à des médicaments de qualité sur l'ensemble du continent, et au-delà [13, 14] son rôle est de participer à la protection de la santé publique par le biais de l'élaboration de spécifications communes reconnues relatives à la qualité du médicament et de ses composants. Ces spécifications doivent être appropriées puisqu'elles constituent, pour le patient, l'une des garanties fondamentales en matière de sécurité d'emploi des médicaments.

En outre, leur existence facilite la libre circulation des médicaments au sein de l'Europe et au-delà.

La Pharmacopée Européenne est largement utilisée à l'échelle internationale ; Il est important de noter que le référentiel du contrôle de la qualité des médicaments du laboratoire SAIDAL où nous avons effectué notre pratique est la pharmacopée européenne 9ème édition pour le produit fini.

I.4.4. Le groupe SAIDAL

SAIDAL est l'une des plus grandes sociétés algériennes par action avec un capital de 2.500.000 Da, sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Les différentes unités de ce groupe sont distribuées selon la carte présentée par la figure I.1.

Sa vision réside dans sa capacité de se projeter dans le futur et assurer la position d'un laboratoire leader au niveau régional, national tout en perçant le marché international.

L'entreprise nationale de production pharmaceutique avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs ainsi d'approvisionner des quantités suffisantes pour la couverture du marché algérien [15].

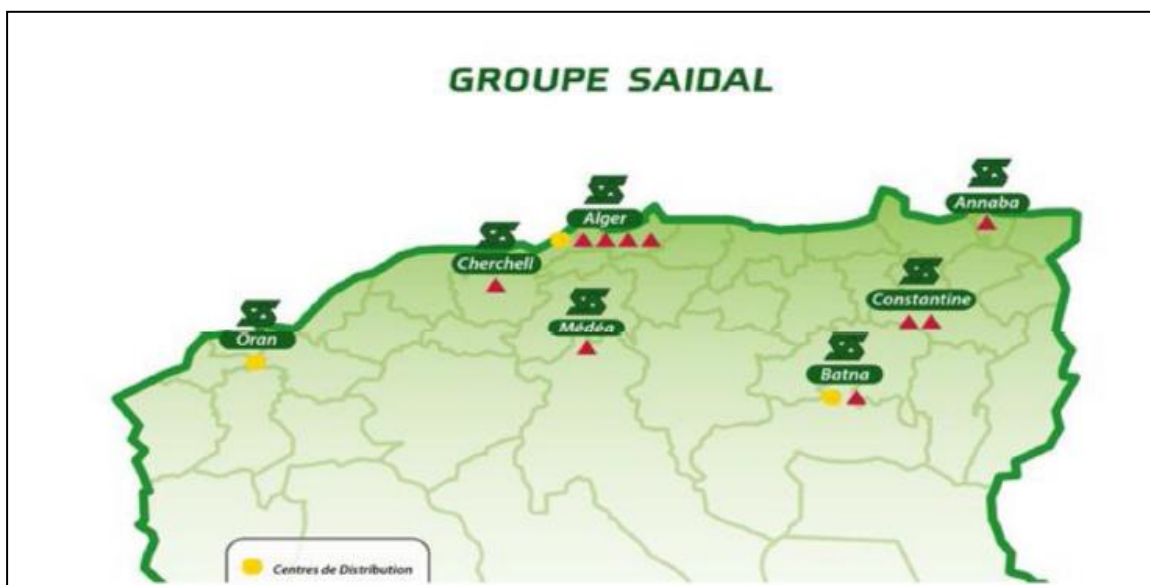


Figure I.1: Cartographie des unités du groupe SAIDAL [16].

L'usine de production d'El Harrach [16]:

La nouvelle usine d'El Harrach du Groupe SAIDAL est entrée en production en 2019. Elle est la première réceptionnée dans le cadre du plan de développement 2010-2014.

Ce site qui s'étend sur une superficie de 39 000 mètres carrés est spécialisé dans la production des formes sèches (comprimés et cellules).

Conçue entièrement en normes BPF, cette usine est dotée de quatre lignes de conditionnement avec une capacité de production de 40 millions d'unités vente par an et aussi dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse Physico-chimique et microbiologique et d'une surface de stockage.

Le site emploie actuellement 200 agents et devra atteindre un chiffre d'affaires de 2460 millions de DA d'ici 2024.

I.5. Présentation du médicament étudié

I.5.1. Présentation du médicament générique PRAVASOR® 75mg

PRAVASOR est un comprimé pelliculé à 75mg qui est fabriqué par le laboratoire pharmaceutique SAIDAL (installé en Algérie). Il est constitué de [17]:

- API: clopidogrel bisulfate (matière première).
- Excipients: Amidon de maïs, Sodium starch Glycolate, Povidone k30, Cellulose microcristalline pH 102, Lauryl sulfate de sodium, Stéarate de magnésium, Silice colloïdal, Alcool isopropylique, Opadry rose.
- Conditionnement primaire et secondaire: une boîte en carton contenant trois blisters (PVC / aluminium) de 10 comprimés chacun.



Figure I.2: Présentation du PRAVASOR® 75mg (boîte de 30 CP).

I.5.2. Présentation du médicament princeps PLAVIX® 75 mg

PLAVIX est un comprimé pelliculé à 75mg; fabriqué par le groupe pharmaceutique Français Sanofi Aventis. Il est constitué de [18]:

- API: clopidogrel bisulfate (matière première)
- Excipients: (mannitol (E421), macrogol 6000, cellulose microcristalline, huile de ricin hydrogénée, hydropropyl cellulose faiblement substituée.), hypromellose (E464), lactose, triacétine (E1518), dioxyde de titane (E171), oxyde ferrique rouge (E172), cire carnauba.
- Conditionnement primaire et secondaire: une boîte en carton contenant deux blisters (PVC /aluminium) comportant 14comprimés chacun.



Figure I.5: Présentation du PLAVIX® 75mg (boîte de 28 CP).

I.6. Présentation du principe actif

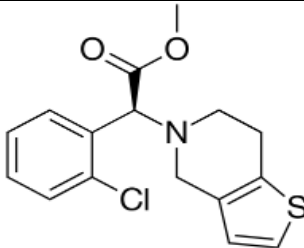
Le CLP est une molécule qui a été découverte en 1986 par Alain Badorc et Daniel Frehel. Le brevet a été déposé l'année suivante et il a fallût attendre dix ans pour la commercialisation du produit, d'abord sur le marché américain, puis en Europe, puis en France, où la mise sur le marché nécessite des négociations sur le prix avec l'état.

Le CLP est un médicament anti agrégeant plaquettaire de la classe des thienopyridine. Son rôle consiste à inhibé sélectivement et de manière irréversible l'activité plaquettaire induite

Chapitre I: Généralités sur le médicament

par L'ADP. Il est formulé en un comprimé de 75mg ou 300mg et il est administré par voie orale [19].

Tableau I.1: Caractéristiques physico-chimiques du principe actif [20, 21].

Caractère	Principe actif bisulfate de clopidogrel
Structure chimique	
Formule brute	$C_{16}H_{16}ClNO_2S$
Nom chimique	(+)-(S)-2-(2-chlorophényl)-2-(6,7-dihydrothiéno [3,2-c]pyridin-5(4H)-yl)ethanoate de méthyle
Masse moléculaire	$321,822 \pm 0,022$ g/mol C 59,71 %, H 5,01 %, Cl 11,02 %, N 4,35 %, O 9,94 %, S 9,96 %,
Aspect	poudre blanche à blanc cassé.
Solubilité	pratiquement insoluble dans l'eau à pH neutre, mais facilement soluble dans l'eau à pH 1. Il est facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans le chlorure de méthylène et il est pratiquement insoluble dans l'éther éthylique.
Pouvoir rotatoire	+56 degrés environ.
pKa	4,55
pH et effet sur l'absorption des UV	À pH 2 Absorbance UV max. = 271 et 278 nm. Absorbance UV min. = 259 et 275 nm. À pH 7 Absorbance UV max. = 269 et 276 nm. Absorbance UV min. = 266 et 274 nm. À pH 9 Absorbance UV max. = 269 et 276 nm. Absorbance UV min. = 266 et 274 nm.
Point de fusion	Environ 176,8 °C par calorimétrie différentielle à balayage.

I.6.1. Pharmacocinétique

Les principaux paramètres pharmacocinétiques du CLP sont présentés au tableau suivant :

Tableau I.2 : La concentration maximale et le temps de demi-vie du CLP en Dose unique moyenne [20, 22].

	C_{max}	t_{1/2} (h)
Dose unique moyenne	2,2 à 2,5 mg/mL	6h à 8h

I.6.2. Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique ou de doses répétées de 75 mg par jour, le CLP est rapidement absorbé dans l'organisme. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne du CLP sous forme inchangée (qui est d'environ **2,2 à 2,5 mg/ml** après l'administration orale d'une dose unique de 75 mg) est atteinte dans les **45 min** suivant la prise du médicament [22].

L'absorption atteint **50 %** au moins, comme en témoigne l'excrétion urinaire des métabolites du CLP. L'administration de **PLAVIX®** avec les repas ne modifie pas la biodisponibilité du CLP de façon significative, comme l'indique la pharmacocinétique du principal métabolite circulant [20, 22].

I.6.3. Distribution

In vivo, le CLP et son principal métabolite circulant (inactif) se lient de manière réversible aux protéines plasmatiques humaines (à **98 %** et à **94 %**, respectivement). In vivo, la liaison n'est pas saturable jusqu'à une concentration de 100 µg/ml [22].

CHAPITRE II

Contrôle et qualité du médicament

II.1. Qualité du médicament

II.1.1. Définition de la qualité

Le terme qualité a toujours été empreint d'une connotation positive pour les entreprises et les consommateurs.

Sa définition a toutefois varié, et varie encore, en fonction des auteurs et selon les entreprises qui la recherchent [12].

La qualité étant une activité, une manière d'être qui touche tous les domaines et tous les êtres humains, il n'est pas possible d'en donner une et une seule définition. La qualité est un terme beaucoup plus compliqué qu'il n'y paraît. Par exemple, le dictionnaire Larousse donne plusieurs définitions de celle-ci [23]:

« Aspect, manière d'être de quelque chose, ensemble des modalités sous lesquelles quelque chose se présente. »

« Ensemble des caractères, des propriétés qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature, à ce qu'on en attend. »

« Ce qui rend quelque chose supérieur à la moyenne. »

« Chacun des aspects positifs de quelque chose qui font qu'il correspond au mieux à ce qu'on en attend. »

La direction du centre Food and Drug Administration a défini une haute qualité produit pharmaceutique en tant que produit exempt de contamination et produisant de manière reproductible le bénéfice thérapeutique promis dans l'étiquette au consommateur [24].

II.1.2. Médicaments de qualité

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les médicaments de qualité inférieure sont « des produits dont la composition et les principes ne répondent pas aux normes scientifiques et qui sont, par conséquent, inefficaces et souvent dangereux pour le patient. La qualité inférieure peut être le résultat d'une négligence, d'une erreur

humaine, de ressources humaines et financières insuffisantes ou d'une contrefaçon » (OMS, 2003) [25].

L'usage de médicaments de faible qualité peut notamment mener à des échecs thérapeutiques dus à des sous-dosages, des réactions indésirables et augmenter la morbidité et la mortalité [26] c'est la qualité qui garantit la sécurité et l'efficacité du médicament.

II.2. Contrôle de la qualité selon les BPFs

Le mot contrôle peut-être vérifié dans le sens de la vérification ou dans celui de maîtrise. Pour éviter toute ambiguïté, il est préférable de ne l'utiliser que dans le premier sens et de parler de maîtrise dans le second.

On peut alors dire que le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies [27, 28].

Pour les produits il s'agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences figurant dans le dossier d'AMM ou à une pharmacopée, la vérification étant généralement suivie d'un tri entre entités conformes et non conformes [29].

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante [30].

II.3. Contrôle physicochimique

Les paramètres à maîtriser dans l'industrie pharmaceutique [29, 30] :

- Caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, Couleur...) ;

- Identité du ou des principes actifs ;
- Dosage du ou des principes actifs ;
- Détermination de la présence d'impuretés éventuelles et leur quantification ;
- Principaux caractères pharmacotechniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, séccabilité, taille des particules...).

II.4. Contrôle microbiologique

- Essais de stérilité.
- Contamination microbiologique.
- Recherche et quantification des endotoxines bactériennes [31].

II.5. Contrôle analytique par chromatographie

La chromatographie, terme d'origine grec : Khromatos (couleur) et graphos (écrire), est une technique d'analyse qualitative et quantitative utilisée pour la séparation, l'identification et le dosage des constituants dans des mélanges complexes, basée sur les différences d'affinité des constituants à l'égard de deux phases : l'une stationnaire fixe « PhS » (solide ou liquide) et l'autre mobile « PhM » (liquide ou gazeuse).

Les constituants du mélange sont entraînés à travers la PhS par le flux de la PhM. Ils sont séparés grâce à leurs vitesses de migration à travers la PS.

II.5.1. Classification des techniques chromatographiques

a-Selon la nature de la phase mobile:

- La PhM est un gaz : chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou vapeur (CPV).
- La PhM est un liquide : chromatographie en phase liquide (CPL) (chromatographie liquide à haute performance HPLC).
- La PhM est un fluide supercritique : chromatographie en phase supercritique (CPS).

b-Selon la nature des deux phases mobile et stationnaire:

Tableau II.1 : Type de chromatographie selon la nature de PhM et PhS.

Type de chromatographie	Phase Mobile	Phase stationnaire
Chromatographie liquide/solide (adsorption, exclusion ou échange d'ions)	liquide	solide
Chromatographie liquide/liquide (partage)	liquide	liquide
Chromatographie gaz/liquide (partage)	gaz	liquide
Chromatographie gaz/solide	gaz	solide

II.5.2. La chromatographie liquide à haute performance HPLC

La chromatographie liquide à haute performance est une forme moderne des méthodes chromatographiques [32].

Cette technique est utilisée pour pallier aux inconvénients de la (CPL), elle permet d'obtenir des vitesses d'élution élevées (ordre de grandeur des durées 5 min à 1 h pour une HPLC et 1 h à 20 h pour une CPL « ancienne » [32], et ce par la mise en œuvre d'une pression élevée grâce à une pompe qui maintient le débit du liquide constant et par l'amélioration de l'efficacité des colonnes en uniformisant la granulométrie du support et en réduisant la grosseur des grains [33].

a-Appareillage de l'HPLC:

Les éléments composants d'un appareil chromatographe liquide à haute performance sont présentés dans la Figure II.1 [34].

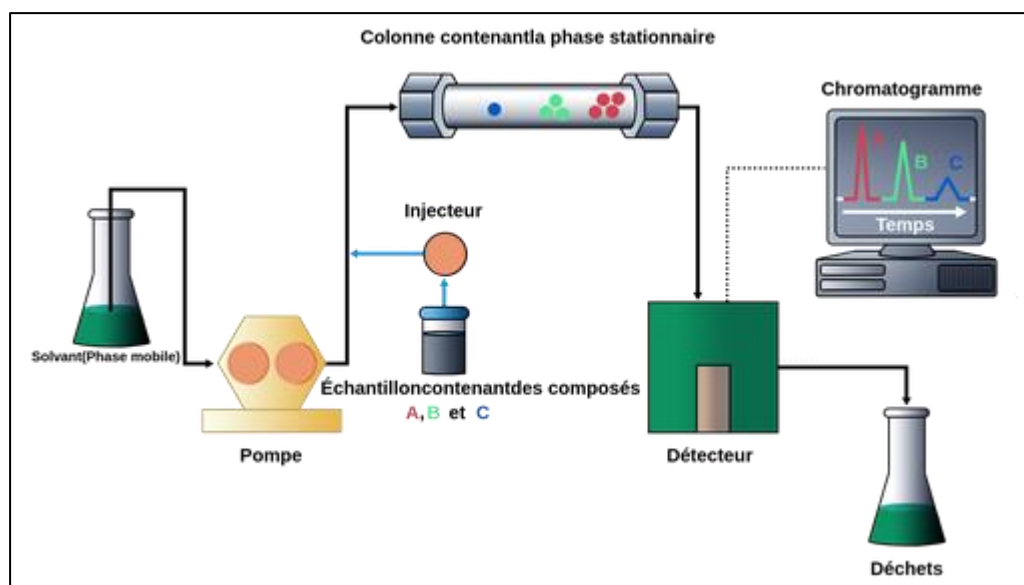


Figure II.1: Eléments composants d'un chromatographe liquide à haute performance [34].

b-Réservoirs de phase mobile:

On utilise des réservoirs en verre ou en acier inoxydable contenant chacun au moins 500 ml de solvant [33].

Des gaz ambiants comme l'oxygène, peuvent être dissous dans les solvants, former des bulles dans la colonne et créer des perturbations dans la détection (élargissement des pics). De même des poussières en suspension peuvent perturber les séparations et gêner le bon fonctionnement des pompes et des détecteurs. Il est donc souhaitable de dégazer et de filtrer les solvants [35].

c-Phase mobile [35]:

Les solvants recommandés pour HPLC doivent être dégazés et filtrés avant usage. Le dégazage est effectué par ultrasons ou par barbotage d'un gaz inerte chimiquement par exemple azote, argon, hélium. Malgré la haute qualité des solvants, la filtration sur filtre spécial (0,4 μm) est recommandée pour empêcher l'obstruction éventuelle des orifices par les particules. Le choix du solvant constitue habituellement la partie la plus difficile car il dépend du type de chromatographie à appliquer. Il faut utiliser en priorité les mélanges suivants: - méthanol – eau, acétonitrile – eau, tétrahydrofurane – eau.

On fait d'abord les essais avec une forte proportion d'eau, puis on augmente progressivement la proportion en solvant organique jusqu'à obtention d'une bonne séparation. Avec un mélange de solvants de composition constante, il n'est pas toujours possible d'obtenir une bonne résolution et une durée d'analyse raisonnable.

Pour concilier les deux, on peut opérer par élution graduée, c'est à dire par augmentation graduelle du pourcentage de solvant ayant la force d'élution la plus élevée. Il existe sur le marché des appareils programmés permettant d'obtenir des gradients d'élution.

d-Pompe:

Elle constitue la partie la plus délicate car elle doit maintenir une pression élevée jusqu'à 420 bars [36]. Elle doit permettre d'obtenir un débit suffisant jusqu'à 10 ml/min pour les chromatographies à grandes vitesses avec des bonnes exactitudes et reproductibilité.

Les pompes les plus utilisées, actuellement, sont :

- **Les pompes dites « seringues »** où la PM est poussée par piston qui se déplace à une vitesse constante grâce à l'action d'une vis sans fin.
- **Les pompes à piston** à mouvement alternatif [32], comprennent une petite chambre cylindrique qui se vide et se remplit en fonction du mouvement de va-et-vient du piston [33].

La pompe est munie d'un système de gradient permettant d'effectuer une programmation de la nature du solvant. Elle permet de travailler:

- en mode isocratique, c'est-à-dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse.
- en mode gradient, c'est-à-dire avec une variation de la concentration des constituants du mélange d'éluant [27].

e-Injecteur:

On peut distinguer :

- **Injecteur à dépôt direct** [32]: l'échantillon est injecté à l'aide d'une seringue à travers un septum en élastomère. Cette procédure n'est pas très reproductible, actuellement, elle n'est plus utilisée.

- **Injecteur à boucle externe** [23]: c'est la procédure la plus utilisée actuellement, car elle permet de choisir les volumes d'échantillon à injecter compris entre 10 et 100 μl . Ce système est très reproductible.

f-Colonne:

C'est la partie active du système. La colonne est un cylindre calibré généralement en acier inoxydable parfois doublé d'un matériau inerte (verre ou plastique spéciaux). La PS est maintenue entre deux disques frittés [37].

La plupart des colonnes ont une longueur de 10 à 30 cm et un diamètre intérieur de 4 à 10 μm . Il existe des micros colonnes à haute performance qui ont un diamètre de 1 à 4,6 mm et une longueur de 3 à 7,5 cm.

Ces colonnes qui sont remplies de particules de 3 à 5 μm , présentent les avantages de la rapidité et d'une consommation minimale de solvant. Cette dernière propriété est d'une importance considérable car les solvants de haute pureté pour la HPLC sont très coûteux [33].

La colonne est souvent précédée, pour augmenter sa durée de vie, d'une précolonne dite colonne de garde, courte de 1cm, qui retient les composés indésirables. On change périodiquement cette précolonne, bien qu'il soit par ailleurs conseillé de faire passer les échantillons avant l'analyse à travers un filtre de porosité inférieure à 0,5 μm [36].

L'efficacité d'une colonne chromatographique s'évalue à partir de l'un des termes suivants H ; Hauteur Equivalente d'un Plateau Théorique (HEPT) et N : Nombre de plateaux théoriques.

g-Phase stationnaire [36]:

Les PSs en HPLC sont très variées: On peut travailler par échange d'ions ou par perméation sur gel d'où les nombreuses possibilités d'application de la méthode. La silice est l'absorbant choisi lorsqu'on désire effectuer une chromatographie solide-liquide. Elle s'applique bien aux composés organiques de masse inférieure à 2000 et à la séparation de composants renfermant des groupements fonctionnels différents. Par contre la séparation est difficile si les composés à dissocier sont peu polaires et elle requiert une grande quantité de solvant organique. La chromatographie de partage est beaucoup plus usuelle, d'autant

que le développement de PhS greffées peu polaires autorise l'emploi de PhM aqueuses dans lesquelles le solvant organique est en faible proportion. Ces phases sont formées par salinisation des groupements hydroxyle de la silice. Dans ce cas la chromatographie est dite à polarité de phase inversée (PI) car plus le solvant est polaire (proportion élevée en eau), moins il entraîne les substances organiques peu polaires: Ces dernières sont davantage retenues par la phase stationnaire faiblement polaire.

h-Détecteur:

Le détecteur est élément essentiel d'un système chromatographique HPLC puisqu'il permet de suivre continuellement la séparation et de mesurer la concentration instantanée des solutés. Il doit être fidèle, sensible, stables, linéaires. Toutefois, il n'existe pas de détecteur universel comme en CPG mais seulement des détecteurs spécifiques à l'exception du spectromètre de masse [32].

On rencontre :

- Spectrophotomètre UV-Visible [32]
- Détecteur à fluorescence
- Détecteur réfractométrique
- Détecteurs d'absorption dans l'infrarouge [35]
- Détecteurs électrochimiques [32]
- Détecteurs par spectrométrie de masse [35]

CHAPITRE III

Matériel et méthodes

III.1. Introduction

Le contrôle physico-chimique du produit fini PRAVASOR® 75 mg permet de vérifier la conformité du produit par rapport aux spécifications préétablies.

Le médicament objet d'étude PRAVASOR 75 mg est fabriqué au niveau du site SAIDAL de production EL HARRACH.

Les documents de référence utilisés sont :

- Méthode interne (ANWITA) [38].
- Pharmacopée européenne [14].

III.2. Equipement

- Balance de précision,
- Bain ultrason,
- Agitateur,
- Friabilimètre,
- Duromètre,
- Un pH mètre,
- Spectrophotomètre UV visible,
- Dissolutest à palette,
- Centrifugeuse,
- Appareil HPLC [28].

III.3. Contrôle du packaging

➤ Etui:

Vérifier la présence de:

- 3 blisters/étui.
- 01 notice/étui.
- 01 vignette/étui.

➤ Le compostage de:

- N de lot.
- Date de FAB.

- Date d'EXP.

➤ **Contrôle technico-réglementaire de l'étui:**

Conformément au BAT, on doit vérifier:

- Aspect du formage (les alvéoles) et du scellage.
- Qualité de la découpe.
- Lisibilité et conformité du compostage des blisters : N de lot date d'EXP.
- Les comprimés sous blister: nombre de comprimés par blister (10).
- Absence de particules étrangères à la surface ou autres anomalies.
- Absence de signes d'abrasion ou de cassure à la surface.

➤ **Vignette et Notice:**

Vérifier les mentions imprimées.

III.4. Contrôle physico-chimique

Le contrôle physico-chimique est effectué selon le test de pharmacotechnie qui porte sur les paramètres suivants :

- 1- Aspect:
- 2- Masse moyenne:
- 3- Dureté
- 4- Friabilité:
- 5- Délitement (temps de désagrégation)

III.4.1. Aspect

Comprimé rond, bombé, pelliculé, de couleur rose.

III.4.2. Masse moyenne

Peser individuellement 20 comprimés, calculer la masse moyenne.

Norme : 154.5 ± 11 mg soit : 143.5 mg à 165.5 mg.

III.4.3. Dureté

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions bien définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

10 Cp ont été mis dans un duromètre qui exerce une pression. Les valeurs ont été données par duromètre, exprimées en kp.

Norme [2-5kp].

III.4.4. Friabilité

Le test de friabilité permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation.

Le test de friabilité appliqué à un certain nombre de comprimés, consiste à apprécier la perte de masse de ces comprimés, sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions.

- 20 comprimés ont été pesés et mis dans un friabilimètre, après 4min une 2ème pesée a été effectuée.
- Le calcul en pourcentage de la masse des comprimés est égal à la Masse initiale moins la masse après rotation sur la masse initiale.

Norme: la masse des chutes doit être $\leq 1\%$.

III.4.5. Délitement

Le Délitement c'est le temps de désagrégation. Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales bien définies.

Le test de désagrégation des comprimés fait partie des essais pour contrôler la «biodisponibilité in vitro » du principe actif qu'ils contiennent.

- Placer un comprimé dans chacun des tubes soit 6 comprimés.
- Faire fonctionner l'appareil en utilisant comme liquide d'immersion (eau purifier) à $37^{\circ}\text{C} \pm 2$.
- Au temps indique remonter le porte tube hors du liquide et examiner l'état des compriimer soumis à l'essai.

Norme: la désagrégation de tout comprimé doit être ≤ 30 min.

Np : si un ou deux d'entre elles ne sont pas désagrégés, répéter l'essai sur 12 comprimés supplémentaires.

Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 comprimés sont désagrégés.

III.5. Identification du principe actif par HPLC

Ce test est effectué afin de déterminer la teneur du comprimé en principe actif clopidogrel.

III.5.1. Critère d'acceptation

Le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui obtenu avec la solution standard; obtenue lors du dosage.

III.5.2. Dosage du principe actif

Le dosage est effectué par chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

- Préparation de la solution tampon:

Peser exactement 2.74 g de phosphate de potassium monobasique, les transférer dans une fiole contenant 1000 ml d'eau purifiée, dissoudre puis ajuster le pH à 3,0 avec de l'acide ortho phosphorique, puis filtrer la solution obtenue.

- Préparation de la phase mobile :

Prendre 430 ml de tampon et ajouter 500 ml d'acétonitrile et 70 ml de méthanol, puis agiter dans un bain à ultrasons pendant 5 min.

- Préparation de la solution standard :

Dans une fiole de 100 ml, introduire une prise d'essai exactement pesée de 50 mg de clopidogrel bisulfate WS; la dissoudre dans 50 ml de phase mobile, agiter dans un bain à ultrasons pendant 10 min et compléter au volume avec la phase mobile.

- Préparation de la solution essai 1:

Peser et déterminer la masse moyenne des 20 comprimés.

Broyer les 20 comprimés dans un mortier jusqu'à obtention d'une fine poudre, peser une quantité de poudre équivalente à 50 mg de clopidogrel; la transférer dans une fiole de 100 ml, ajouter 50ml de phase mobile, agiter la solution dans un bain à ultrasons pendant 15 minutes et compléter au trait de jauge avec la phase mobile. Filtrer.

- Préparation de la solution essai 2:

Peser et déterminer la masse moyenne des 20 comprimés.

Broyer les 20 comprimés dans un mortier jusqu'à obtention d'une poudre, peser une quantité de poudre équivalente à 50 mg de clopidogrel; la transférer dans une fiole de 100 ml, ajouter 50ml de phase mobile, agiter la solution dans un bain à ultrasons pendant 15 minutes puis compléter au trait de jauge avec la phase mobile. Filtrer.

Après que le système se stabilise, injecter les solutions comme indiqué au tableau III.1.

Tableau III.1 : Nombre d'injections effectuées lors de l'analyse.

Nom de la solution	Nombre d'injections
Blanc (phase mobile)	02 injections
Solution standard	05 injections
Solution essai-1	01 injection
Solution essai-2	01 injection
Solution standard	01 injection

III.5.3. Conditions opératoires

Colonne: C18 (25 cm ×4,6 mm;5µm).

Mode: isocratique.

Débit: 1,0 ml/min.

Longueur d'onde de détection: 240 nm.

Volume d'injection: 25µl

Température de la colonne: ambiante.

Temps d'exécution: 30 min.

III.5.4. Calcul du dosage du principe actif

Le calcul du dosage du principe actif par la technique HPLC étant calculé par la formule suivante :

$$\text{Dosage\%} = \frac{S_E}{S_T} \times \frac{Pe_T}{Pe_E} \times \frac{Mm}{75} \times \frac{321.82}{419.90} \times \text{pureté}$$

S_E : Surface du pic obtenu avec la solution essai

S_T : Surface du pic obtenu avec la solution standard

Pe_T : Prise d'essai de la solution standard.

Pe_E : Prise d'essai de la solution essai (échantillon).

321,82: masse moléculaire de clopidogrel.

419,90: masse moléculaire du clopidogrel bisulfate.

Pureté: titre du working standard en %.

Mm: masse moyenne des 20 comprimés pesées.

- Conformité du système:

L'écart type relatif (RSD%) de 5 injections de la solution standard est $\leq 2,0\%$

-Norme : 90% à 110%.

III.6. Test de dissolution par spectroscopie UV

Le test de dissolution est effectué par spectroscopie d'absorption dans l'ultraviolet (UV). Ce test est effectué afin de déterminer la concentration du principe actif libéré à des moments précis (lorsque le médicament a une libération prolongée), dans un milieu de dissolution qui ressemble au milieu aqueux de l'organisme.

III.6.1. Préparation et procédure

- Préparation du tampon:

Solution KCl 0,2M : 14.91 g/l de chlorure de potassium dans l'eau.

Prendre 50ml de KCl 0,2 M dans une fiole de 200ml et ajouter 13 ml d'HCl 0,2M.

Compléter au volume avec de l'eau purifié.

- Préparation de la solution standard mère :

La solution standard clopidogrel bisulfate WS :

Dans une fiole de 50 ml, introduire une prise d'essai exactement pesée 37,5 mg de clopidogrel bisulfate WS. Introduire 20 ml de méthanol et agiter dans un bain à ultrasons jusqu'à dissolution, puis compléter au trait de jauge avec du méthanol et mélanger.

- Préparation de la solution standard:

Pipeter 1 ml de solution standard mère dans une fiole de 10 ml, diluer et compléter au volume avec le diluant et bien mélanger.

- Préparation de la solution essai :

Peser et mettre dans chacun des 6 vases de dissolution 1 comprimé selon les conditions de dissolution citées ci-dessus. Prendre soin de retirer les bulles d'air contenues dans les vases puis démarrer l'appareillage immédiatement.

Après 30 min, prélever 10 ml de chaque vase à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le dessus de la palette rotative et pas moins de 1 cm de distance de la paroi du récipient, puis filtrer avec un filtre à seringue de 0,45µm.

Créez la séquence comme c'est indiqué au tableau III.2 et injectez la solution en fonction de la séquence:

Tableau III.2 : Nombre de séquence effectuées lors de l'analyse.

Numéro	Solution	Nombre de séquence
01	Blanc	1
02	Solution standard	6
03	Solution essai (vase 1)	1
04	Solution essai (vase 2)	1
05	Solution essai (vase 3)	1
06	Solution essai (vase 4)	1
07	Solution essai (vase 5)	1
08	Solution essai (vase 6)	1
09	Solution standard	1

III.6.2. Conditions opératoires

Système: palette.

Milieu de dissolution: tampon d'acide chlorhydrique (pH 2;0; 1000 ml).

Volume du vase : 1000 ml.

Température: 37 °C ± 0,5.

Temps d'agitation : 30 min.

Vitesse de rotation: 50 trs/min.

Diluant: utiliser le milieu de dissolution comme diluant.

Mode: spectre.

Plage de balayage: 200 nm à 400 nm.

Longueur des cellules: 1 cm.

Blanc: diluant.

Longueur d'onde de détection: 240 nm.

III.6.3. Calcul du dosage par UV

Le calcul du dosage par la technique UV étant calculé par la formule suivante :

$$Q\% = \frac{Abs_E}{Abs_T} \times \frac{Pe_T}{500} \times 1000 \times \frac{1}{D(75mg)} \times \frac{321.82}{419.90} \times \text{pureté}$$

Abs_E: Absorbance de la solution essai.

Abs_T: Absorbance de la solution standard.

Pe_T: Prise d'essai de la solution standard (37.5 mg).

1000: volume du milieu de dissolution (1000 ml).

D: dosage théorique par comprimé: 75 mg.

321,82: poids moléculaire de clopidogrel.

419.90: poids moléculaire du clopidogrel bisulfate.

Pureté: titre du clopidogrel bisulfate working standard en %.

-Conformité du système:

L'écart type relatif (RSD%) de 6 injections de la solution standard est $\leq 2,0\%$

III.6.4. Substances apparentées

Procéder de la même manière que pour le dosage.

-Critère d'acceptation:

Impureté individuelle : $\leq 0,5\%$

Totale des impuretés : $\leq 2,5\%$.

III.7. Contrôle microbiologique

III.7.1. Appareillage et matériel utilisé pour le contrôle microbiologique

- Autoclave vertical
- Bain marie
- Balance
- Bec bunsen
- Hotte à flux laminaire
- Étuves à températures (22.5±2.5°C), (32.5±2.5°C), (43 ±1°C)
- Verrerie du laboratoire [28].

III.7.2. Milieux de culture

- Milieux gélose TSA (liquéfié à base de peptones de caséine de soja).
- Milieux gélose liquéfié Sabouraud.
- Milieu TSB (milieu liquide aux peptones de caséine et soja).
- Milieu liquide Mac Conkey
- Milieu Gélose Mac Conkey.

III.7.3. Réactifs utilisés pour le contrôle microbiologique

- Produits de désinfection : alcool éthylique diluer à 70°, eau de javel.
- Solution tampon peptonée à pH 7.
- Milieux de culture.

III.7.4. Évaluation des germes aérobies viables totaux

a- Préparation de l'échantillon à analyser « solution mère »

- Essuyer le côté aluminium imprimé du blister avec du coton imbibé d'eau javellisée.
- Afin d'arriver au 10 g, broyer le comprimé qui est dans le blister à l'aide d'un pilon.
- Dissoudre 10 g du mélange à contrôler dans 100 ml de la solution tampon peptone au (la solution mère) puis agiter.

b- Recherche des bactéries aérobies viables

- Agiter le flacon contenant la solution mère.
- Transférer 1 ml de la solution mère dans deux boîtes de pétri de 90 mm de diamètre.
- Couler environ 15 à 20 ml de milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfiée et maintenue à 45°C.
- Faire des mouvements rotatoires pour bien homogénéiser l'échantillon avec le milieu de culture.
- Laisser les boîtes se solidifier.
- Incuber ces boîtes en position inversée à température 32.5 ± 2.5 °C pendant 05 jours avec observations des boîtes au 3ème jour.
- Préparer une boîte témoin contenant uniquement le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja pour test de stérilité.

Compter le nombre de colonies apparues dans les boites après incubation ce dernier est multiplier par le facteur de dilution (=10 ou plus) pour exprimer le résultat en urf/g ou ml.

III.7.5. Recherche des levures et moisissures

- Agiter puis transférer 1 ml de la solution mère dans deux boites de pétri de 90 mm de diamètre.
- Couler environ 15 à 20 ml de SABOURAUD dextrose-gélose liquéfiée et maintenue à 45°C.
- Faire des mouvements rotatoires pour bien homogénéiser l'échantillon avec le milieu de culture.
- Laisser les boites se solidifier.
- Incuber les boites en position inversée à température $22.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ /7 jours avec observation des boites au 3ème et 5ème jour.
- Préparer une boite témoin contenant uniquement le milieu SABOURAUD dextrose gélose pour test de stérilité.
- Compter le nombre de colonies apparues dans les boites après incubation ce dernier est multiplier par le facteur de dilution (=10 ou plus) pour exprimer le résultat en urf/g ou ml.

III.7.6. Evaluation des germes spécifiques

La croissance de colonies indique la présence possible d'Escherichia Coli ou de Staphylococcus aureus à confirmer par des essais d'identification.

Si le produit satisfait à l'essai, on doit observer la présence d'aucune colonie.

a-Recherche d'Escherichia coli:

- Verser 10 ml de la solution mère dans 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja à l'aide de la micropipette.
- Homogénéiser et incuber à $32.2 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ / 18 à 24h.
- Agiter le récipient puis transférer 1 ml de son contenu dans 100 ml de milieu liquide Mac Conkey à l'aide de la micropipette.
- Incuber à $43 \pm 1^{\circ}\text{C}$ /24 h.

- S'il y'a absence de trouble ou de changement de couleur le test est négatif. Un virage de couleur avec trouble de la solution indique la présence possible d'Escherichia Coli.

Pour les deux cas (absence ou présence de trouble) effectuer un repiquage (Ensemencement) sur milieu gélosé de Mac Conkey, préalablement coulée en boites de pétri Incuber à 32.5 ± 2.5 °C / 18 à 72 h.

b-Recherche de Staphylococcus aureus:

- Verser 10 ml de la solution mère dans 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja à l'aide de la micropipette.
- Homogénéiser puis incuber 32.5 ± 2.5 °C / 18-24 h.
- Repiquer sur du milieu gélosé mannitol-sel et incuber à 32.5 ± 2.5 °C / 18-72 h.

CHAPITRE IV

Résultats et discussion

IV.1. Contrôle du packaging du PRAVASOR® / PLAVIX©

Les résultats du contrôle du packaging des deux médicaments sont présentés dans le tableau IV.1.

Tableau IV.1 : Résultats du contrôle du packaging.

Paramètres	PLAVIX©	PRAVASOR®	PRAVASOR®
Lot	BNN0303	001T3	007T3
Blisters/étui	02	03	03
Notice/étui	01	01	01
Vignette/étui	01	01	01
Cp / étui	28	30	30
Cp /blister	14	10	10
Date de FAB.	10-20	Produit non fini.	Produit non fini.
Date d'EXP.	09-23	Produit non fini.	Produit non fini.

Il ressort de ce contrôle (tableau IV.1) que le médicament générique PRAVASOR de SAIDAL contient 03 Blisters/étui au lieu de 02 pour PLAVIX qui fait qu'il y a 02 Cp en plus. Les deux date FAB et EXP ne figurent pas encore lors du contrôle du packaging du générique PRAVASOR puisque le produit n'est pas encore commercialisé.

IV.2. Contrôle technico-réglementaire de l'étui PRAVASOR® / PLAVIX©

Les résultats du Contrôle technico réglementaire de l'étui des deux médicaments sont présentés dans le tableau IV.2.

Tableau IV.2: Résultats du contrôle technico-réglementaire de l'étui.

Paramètres	PLAVIX® BNN0303	PRAVASOR® Lot 001	PRAVASOR® Lot 002
Aspect du formage (les alvéoles) et du scellage.	Uniforme	Uniforme	Uniforme
Qualité de la découpe	Parfaite	Parfaite	Parfaite
Lisibilité et conformité du compostage des blisters : N de lot date d'EXP	Lisible/conforme	Lisible/conforme	Lisible/conforme
nombre de comprimés par blister	conforme	conforme	conforme
Absence de particules étrangères à la surface ou autres anomalies	conforme	conforme	conforme
Absence de signes d'abrasion ou de cassure a la surface	conforme	conforme	conforme
Vignette	conforme au BAT	conforme au BAT	conforme au BAT
Notice	conforme au BAT	conforme au BAT	conforme au BAT

Ce type de contrôle (tableau IV.2) effectué sur les deux médicaments générique PRAVASOR de SAIDAL et le princeps **PLAVIX** de SANOFI, montre pour les trois lots identifiés qu'il est réglementaire.

IV.3. Contrôle physico-chimique

IV.3.1. Aspect

Les résultats de ce contrôle des deux médicaments sont présentés dans le tableau IV.3.

Tableau IV.3: Résultats du contrôle de l'aspect des comprimés.

Paramètres	PLAVIX® BNN0303	PRAVASOR® Lot 001	PRAVASOR® Lot 002
Aspect	Comprimé rond Bombé Pelliculé Couleur: rose	Comprimé rond Bombé Pelliculé Couleur: rose	Comprimé rond Bombé Pelliculé Couleur: rose
Conformité	Conforme	Conforme	Conforme

Les résultats du contrôle (tableau IV.3) de l'aspect de présentation des comprimés des trois lots testés est identique d'où la conformité de ce produit.

IV.3.2. Masse moyenne

Les résultats du Contrôle de l'uniformité de masse des deux médicaments sont présentés dans le tableau IV.4.

Tableau IV.4 : Contrôle de l'uniformité de masse.

N° Comprimé N° lot	PLAVIX© mg	PRAVASOR® mg	PRAVASOR® mg
	BNN0303	001T3	002T3
1	262,6	155,40	158,80
2	272,3	156,50	154,40
3	266,5	154,60	156,50
4	261,4	156,30	155,10
5	260	162,10	156,40
6	268,6	153,10	155,30
7	255,2	154,30	160,10
8	257,3	166,80	159,60
9	271,2	158,40	148,80
10	258,9	156,10	157,60
MIN	255.2	153.1	148.8
MAX	272.3	166.8	160.1
MOY	263.4	157.36	156.26

- Les comprimés de PLAVIX© 75mg (tableau IV.4) ont presque une même masse et donc une même teneur en Principe actif du lot testé, donc les résultats sont dans les normes.
- Les comprimés de PRAVASOR®75mg (tableau IV.4) ont presque une même masse et donc une même teneur en Principe actif des lots testés, donc les résultats sont dans les normes.
- En comparant les deux médicaments (tableau IV.4); on remarque que la masse du princeps est supérieure à celle du générique.

IV.3.3. La dureté

Les résultats du contrôle de la dureté du PRAVASOR® sont présentés dans le tableau IV.5.

Tableau IV.5 : Valeurs de dureté des échantillons.

Nombre de comprimés	Dureté des comprimés PRAVASOR®75mg (kp)	Dureté des comprimés PLAVIX©75mg (kp)
Comprimé 01	3	5.5
Comprimé 02	3.75	5.91
Comprimé 03	2.5	6.2
Comprimé 04	3.5	4.6
Comprimé 05	4.75	6.33
Comprimé 06	2.9	7.11
Comprimé 07	3.01	4.09
Comprimé 08	3	5.8
Comprimé 09	3.5	7.3
Comprimé 10	2.7	5.3
Dureté moyenne	3,261	5.814

D'après les résultats du tableau IV.5, la valeur de la dureté du PRAVASOR® est comprise entre 2kp et 5kp et la valeur de la dureté du PLAVIX© qui est comprise entre 5kp et 9kp, ce qui permet de dire que ces résultats sont conformes.

La différence de dureté entre le princeps et son générique revient à la différence de masse.

IV.3.4. Friabilité

Le tableau IV.6 présente les résultats du contrôle de la friabilité du PRAVASOR® et PLAVIX©.

Tableau IV.6 : Résultats du contrôle de la friabilité.

	Pesée 1	Pesée 2	La masse des chutes
PRAVASOR®	3136,2	3068,3	0.01% conforme
PLAVIX©	5308,6	5234,8	0.02% conforme

La norme de friabilité dicte que la masse des chutes doit être $\leq 1\%$ d'où il ressort des résultats du tableau IV.6 que le test de friabilité est conforme.

IV.3.5. Délitement

Le tableau IV.7 présente les résultats du contrôle du délitement du PRAVASOR® et PLAVIX©.

Tableau IV.7 : Résultats du contrôle du Délitement.

Test de délitement	PRAVASOR®		PLAVIX©.	Conformité
	Lot 001	Lot 002	BNN0303	
Résultats	20 min	20 min	17 min	Conforme

Etant donné qu'au bout de 20 minutes (tableau IV.7) de fonctionnement de l'appareil de désagréation, on ne retrouve plus de résidus de comprimé de PRAVASOR® et PLAVIX© sur la grille.

La norme de désagréation de tout comprimé doit être ≤ 30 min selon la Pharmacopée Européenne [14].

On peut conclure qu'en se référant à la norme du test de désagréation des comprimés, que le délitement des deux médicaments PRAVASOR® et PLAVIX© est conforme.

IV.4. Identification du principe actif par HPLC

IV.4.1. Calcul du dosage du principe actif du PRAVASOR® lot 001

a-Calcul du poids moyen PRAVASOR®

Le poids moyen (PM) se calcule sur la somme des masses des dix (10) comprimés selon la relation suivante:

$$PM = M/10$$

M : la somme des masses (m) des dix comprimés

$$PM = 0.15736g \text{ (lot001).}$$

b-Calcul de la masse équivalente à 50 mg en principe actif PRAVASOR® lot 001

Pour un comprimé de PRAVASOR®, on a trouvé un PM=0.15736g. Mais pour l'essai de HPLC on a besoin d'une masse équivalente de 50 mg de clopidogrel qui donne une masse m=0.1049 g.

Masse moyenne: 157.36

c- Dosage du principe actif :

Le calcul du dosage par HPLC devient :

$$\text{Dosage\%} = \frac{1502729.5}{11618036} \times \frac{50}{104.9} \times \frac{157.36}{75} \times \frac{321.82}{419.90} \times 100$$

$$\text{Dosage\%} = 100.75 \%$$

Norme du dosage: entre (90 et 110) %.

Par rapport à cette norme, notre dosage calculé par HPLC est de 100,75% est conforme.

Aspect: NF, changement de couleur (rien à signaler)

De cet essai, on obtient la teneur des impuretés (substances apparentes) comme suit:

$$\text{Impureté 1} = \frac{502835}{11618036} \times \frac{50}{75} \times \frac{321.82}{419.90} \times 100 = 2.21\%$$

$$\text{Impureté 2} = \frac{581022}{11618036} \times \frac{50}{75} \times \frac{321.82}{419.90} \times 100 = 2.55\%.$$

IV.4.2. Calcul du dosage du principe actif du PRAVASOR® lot 002

a-Calcul du poids moyen

Le poids moyen (PM) se calcule sur la somme des masses des dix (10) comprimés selon la relation suivante:

$$\text{PM} = M/10$$

M : la somme des masses (m) des dix comprimés

$$\text{PM} = 0,15626 \text{ g (lot002)}$$

b- Calcul de la masse équivalente à 50 mg en principe actif PRAVASOR-lot 002

De même pour le lot 002, ayant un PM de 0.15626g, la masse calculée étant $m = 0.10417$ g et une Masse moyenne de 156.26 mg.

c- Dosage du principe actif :

Le calcul du dosage par HPLC devient :

$$\text{Dosage\%} = \frac{14875671.9}{11618036} \times \frac{50}{104.17} \times \frac{156.26}{75} \times \frac{321.82}{419.90} \times 100$$

$$\text{Dosage\%} = 98.13\%$$

Aspect: NF, changement de couleur (rien à signaler)

Dosage norme: entre (90 et 110) %. Par rapport à cette norme notre dosage calculé par HPLC est de 98,13% est conforme.

De cet essai on obtient la teneur des impuretés du lot 002 (substances apparentes) comme suit:

$$\text{Impureté 1} = \frac{504875}{11618036} \times \frac{50}{75} \times \frac{321.82}{419.90} \times 100 = 2.22\%$$

$$\text{Impureté 2} = \frac{559994}{11618036} \times \frac{50}{75} \times \frac{321.82}{419.90} \times 100 = 2.46\%.$$

IV.4.3. Calcul du dosage du principe actif du PLAVIX©- Lot BNN0303

a-Calcul du poids moyen

$$\text{PM} = 0.2634\text{g}$$

b-Calcul de la masse équivalente à 50 mg en principe actif PLAVIX©- LotBNN0303

Pour un comprimé de PLAVIX©, on a trouvé un PM=0.2634g. Mais pour l'essai de HPLC on a besoin d'une masse équivalente de 50 mg de clopidogrel qui donne une masse $m=0.1756$ g.

Masse moyenne: 263.4

c- Dosage du principe actif :

Le calcul du dosage par HPLC devient :

$$\text{Dosage\%} = \frac{2101993.6}{1613045} \times \frac{50}{175.9} \times \frac{263.4}{75} \times \frac{321.82}{419.90} \times 100$$

$$\text{Dosage\%} = 99.7 \%$$

Norme du dosage: entre (90 et 110) %.

Par rapport à cette norme notre dosage calculé par HPLC est de 99.7 % est conforme

Aspect: NF, changement de couleur (rien à signaler)

De cet essai on obtient la teneur des impuretés (substances apparentes) comme suit:

$$\text{Impureté 1} = \frac{45363}{117163} \times \frac{50}{75} \times \frac{321.82}{419.90} \times 100 = 1.44\%$$

$$\text{Impureté 2} = \frac{39965}{117163} \times \frac{50}{75} \times \frac{321.82}{419.90} \times 100 = 1.26\%.$$

IV.4.4. Récapitulatif du dosage par HPLC

Les résultats de l'identification du dosage par HPLC des deux produits PRAVASOR et PLAVIX© sont résumés dans le Tableau IV.8.

Tableau IV.8: Résultat global de l'identification du principe actif par HPLC.

Médicament Paramètres	PLAVIX© Lot BNN0303	PRAVASOR©	
		Lot 001	Lot 002
Dosage %	99.7 %	100.75 %	98.13%
Impureté 1	1.44%	2.21%	2.22%
Impureté 2	1.26%.	2.55%.	2.46%.

La norme du dosage dicte que la valeur du dosage doit être comprise entre 90 et 110 % et selon le critère d'acceptation l'impureté individuelle $\leq 0,5\%$ et le totale des impuretés $\leq 2,5\%$, et d'après les résultats du Tableau IV.8, on peut conclure que le dosage calculé par

le technique HPLC des trois lots testés des deux produits PRAVASOR et PLAVIX© est conforme.

IV.5. Test de dissolution

Le calcul de la concentration du principe actif libérée des comprimés est exprimée par :

$$Q\% = \frac{Abs_E}{Abs_T} \times \frac{Pe_T}{500} \times 1000 \times \frac{1}{D(75mg)} \times \frac{321.82}{419.90} \times \text{pureté}$$

Les Tableaux IV.9, IV.10 et IV.11 regroupent les résultats du test de dissolution des trois lots testés des deux produits PRAVASOR et PLAVIX© respectivement.

Tableau IV.9: Résultats du calcul de la concentration du principe actif libérée du lot 001T3.

PE TEMOIN	37,6					
DOSAGE TEMOIN	1ère lecture	2ème lecture	3ème lecture	4ème lecture	5ème lecture	6ème lecture
	0,606	0,606	0,606	0,606	0,606	0,606
DOSAGE ESSAI	1ère lecture	2ème lecture	3ème lecture	4ème lecture	5ème lecture	6ème lecture
	0.7432	0.7832	0.7797	0.7837	0.7873	0.7945
Q%	Q6	Q5	Q4	Q3	Q2	Q1
	92,49	97,47	97,04	97,53	96,92	98,88
DOSAGE TOTALE MOY	0,606					
Q MIN %	92,49					
Q MAX %	98,88					
Q MOY %	96,72					

Tableau IV.10: Résultats du calcul de la concentration du principe actif libéré du lot 002T3.

PE TEMOIN	37,6					
DOSAGE TEMOIN	1ère lecture	2ème lecture	3ème lecture	4ème lecture	5ème lecture	6ème lecture
	0,6142	0,6142	0,6142	0,6142	0,6142	0,6142
DOSAGE ESSAI	1ère lecture	2ème lecture	3ème lecture	4ème lecture	5ème lecture	6ème lecture
	0,7071	0,7875	0,7905	0,7259	0,785	0,7862
Q%	Q6	Q5	Q4	Q3	Q2	Q1
	88,00	98,01	98,38	90,34	97,70	97,85
DOSAGE TOTALE MOY	0.6142					
Q MIN %	88,00					
Q MAX %	98,38					
Q MOY %	93,19					

Tableau IV.11: Résultats du calcul de la concentration du principe actif libéré du PLAVIX® lot BNN0303.

PE TEMOIN	37,6					
DOSAGE TEMOIN	1ère lecture	2ème lecture	3ème lecture	4ème lecture	5ème lecture	6ème lecture
	0,6111	0,6111	0,6111	0,6111	0,6111	0,6111
DOSAGE ESSAI	1ère lecture	2ème lecture	3ème lecture	4ème lecture	5ème lecture	6ème lecture
	0,7899	0,7653	0,7905	0,7745	0,7841	0,7862
Q%	Q6	Q5	Q4	Q3	Q2	Q1
	98,85	95,77	98,38	96,92	98,12	94,72
DOSAGE TOTALE MOY	0,6111					
Q MIN %	94,72					
Q MAX %	98,85					
Q MOY %	97,12					

Les résultats obtenus montrent que la concentration du principe actif libérée pendant 30 min est comprise entre 88,00 % et 98,88 % et selon la norme citée par la pharmacopée européenne [14], le dosage calculé par UV des deux lots 001 et 002 du PRAVASOR® et du lot BNN0303 du PLAVIX© sont conformes.

IV.6. Contrôle microbiologique du PRAVASOR®

Les résultats du contrôle microbiologique de produit fini PRAVASOR® 75 mg sont récapitulés dans le tableau IV.12.

Tableau IV.12: Résultats du contrôle microbiologique des produits finis.

Paramètre	Norme	PLAVIX© LotBNN0303	PRAVASOR® Lot 001 Lot002
Dénombrement de germes aérobies mésophiles viables totaux	$\leq 10^3$ UFC / g	00 UFC / g	00 UFC / g
Dénombrement des levures et moisissures totales	$\leq 10^2$ UFC / g	00 UFC / g	00 UFC / g
Escherichia coli	Absence /g	Absence /g	Absence /g
Staphylococcus aureus	Absence /g	Absence /g	Absence /g

Selon les normes de la PE [14], le produit fini PRAVASOR® 75 mg et PLAVIX© 75 mg sont satisfait à l'essai, dont il y'a une absence totale de germes aérobies mésophile viables totaux, des levures et moisissures, ainsi que les germes spécifiques d'Escherichia coli et de Staphylococcus aureus, ce qui permet de dire que le produit fini est de qualité.

Conclusion générale

Conclusion générale

Tout au long de ce mémoire, l'objectif a été de montrer que le respect des recommandations de la PE au sein de l'industrie pharmaceutique contribuera à l'amélioration de la maîtrise des actes diagnostiques et thérapeutiques en terme de qualité.

Nous avons suivi le processus d'analyse et de contrôle physico-chimique et microbiologique au niveau des laboratoires de contrôle qualité et au niveau de la production (In Process).

Cette étude nous a permis de comprendre que l'essentiel des efforts pour mener à bien, une fabrication et un contrôle qualité d'un médicament, doit être axé sur la réalisation de procédures simples et compréhensibles et sur la formation et l'encadrement du personnel intervenant sur le terrain pour les différents essais ainsi qu'une bonne collaboration des différents services impliqués.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressées, au contrôle qualité de PRAVASOR® 75 mg, comprimé pelliculé, dont le but d'établir sa conformité avec les normes de la pharmacopée européenne et le comparer à son princeps.

Les résultats de cette étude permettent de conclure que:

- Le contrôle packaging ayant rapport avec le nombre de comprimés par blister, la vignette, la notice du PRAVASOR c'est révélé conforme au BAT.
- L'aspect de présentation des comprimés Bombé, Pelliculé et la couleur des lots testés est identique d'où la conformité de ce produit.
- La masse moyenne qui était uniforme d'une même teneur en Principe actif des lots testés.
- Une dureté moyenne conforme de 3.26 kp du PRAVASOR®, comprise entre 2kp et 5kp.
- Le test de friabilité est conforme car la masse des chutes est $\leq 1\%$.

Conclusion générale

- Le délitement trouvé du médicament PRAVASOR® de 20 min et celui du PLAVIX© de 17 min est conforme puisque la norme de désagréation de tout comprimé doit être ≤ 30 min selon la Pharmacopée Européenne.
- Les paramètres du test pharmaco-technique à savoir la masse moyenne, la dureté, la friabilité et le délitement, ont montré une conformité aux normes PE.
- Le test analytique de la technique HPLC donne un dosage de 100.75 % et 98.13 % respectivement pour les deux lots testes du générique PRAVASOR est conforme puisque la norme est située dans la plage de 90 à 110 %.
- De même pour le princeps PLAVIX, le dosage obtenu par HPLC est de 99.7 % qui est conforme puisque la norme est située dans la plage de 90 à 110 %.
- La concentration du principe actif libérée pendant 30 min est comprise entre 88,00 % et 98,88 % et selon la norme citée par la pharmacopée européenne, le dosage du test de dissolution calculé par UV des deux lots 001 et 002 du PRAVASOR® et du lot BNN0303 du PLAVIX© sont conformes.
- Les tests analytiques de la technique HPLC et de la technique UV ont permis de vérifier l'identité, la quantité, la qualité et la similarité du générique PRAVASOR au princeps PLAVIX.

La qualité microbiologique du produit PRAVASOR de SAIDAL s'avère être exempt de tout microorganisme pouvant nuire à la santé des consommateurs, ce qui permet de dire que le produit fini est de qualité.

Il est néanmoins capital de garder à l'esprit que le contrôle de la qualité, n'est pas une fin en soi et qu'il peut, s'il est utilisé seul, conduire à de fausses sécurités ou à des rejets irrationnels de médicaments en raison de l'utilisation de méthodes d'analyse non appropriées.

Il faudra donc s'intéresser aussi aux études de stabilité et de bioéquivalence des médicaments génériques qui sont respectivement les garants de leur sécurité et de leur efficacité. Rappelons à cet effet que la santé du patient qui doit être le principal souci du

Conclusion générale

pharmacien, passe non seulement par la qualité du médicament, mais aussi par sa sécurité et son efficacité.

Les résultats obtenus permettent de conclure que les deux produits de médicaments testés sont conformes par rapport aux normes exigées par la pharmacopée européenne.

Références bibliographiques

- [1] Art 208 de la Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet relatif à la santé **(2018)**.
- [2]-<https://solidariteessante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/medicament-de-reference>]. Ministère de la solidarité et de la santé, France : Médicament de référence, mis à jour le 12 Février **(2019)**.
- [3]-<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/medicaments-generiques/medicaments-generiques-cest-quoi.html>]. Vidal Eureka santé, Paris, **(2009)**, Médicaments génériques.
- [4] Biraben A., De Toffol B., Semah F., Rouaud T., « Utilisation des médicaments génériques des anti-épileptiques en France : résultats d’une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature », Rev. Neurol., 163 (4) **(2007)** 455-61.
- [5] Daburon C., « Le médicament générique : un parcours semé d’obstacles », Méd. et droit, 43 **(2000)**.
- [6] Claire Le Jeunne, « Les médicaments génériques », Revue Francophone des Laboratoires, 457 **(2013)**.
- [7] Bonnefonda G, Bruyèreb F., « La situation du générique en France. Progrès en urologie, 457 **(2013)**. <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2013.09.016>.
- [8] Hopfer Deglin J., Hazard A., Vallerand, “Guide des médicaments », 3e éd. Maloine **(2008)**.
- [9] Talbert, M., Willoquet, G., et Labayle, D. « Guide pharmaco », Edition Lamare. France **(2001)**.
- [10] Le Hir, « Pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments », 7ème Edition Masson, Paris **(2001)**.
- [11] <https://www.usp.org/about> Official site of United States Pharmacopeia. A propos de l’USP [En ligne]. Les États-Unis; mis à jour le 09 Février **(2019)**.
- [12] Liekendaal J-C., « La qualité de service à la STIB, facteur de mobilisation et de progrès », Pyramides, mis en ligne le 16 février 2012, <https://journals.openedition.org/pyramides/828>
- [13] <https://www.edqm.eu/fr/9e-edition-de-pharmacopee-europeenne> Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé. Pharmacopée européenne, France, mis à jour le 09 Février **(2019)**.
- [14] Pharmacopée européenne, 9ème édition, **(2017)**.
- [15] <https://www.saidalgroup.dz>

Références bibliographiques

- [16] <https://www.saidalgroup.dz/production/>
- [17] <https://pharmnet-dz.com/m-1514-pravator-75mg-comp-pelli-b-30>
- [18] <https://pharmnet-dz.com/m-6086-plavix-300-mg-cp-pellicule-b-30>
- [19] Vidal. plavix (2011)..
- [20] Sanofi aventis. Monographie clp. Québec (2013).
- [21] Ind.swift . Contrôle qualité (2010).
- [22] Wehrlé P., « Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique », Ed. Maloine, 2eme éd., Paris (2012).
- [23]-<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualit%C3%A9/65477>, Dictionnaire français Larousse (2016).
- [24] Lawrence X. Yu, « Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control », Pharmaceutical Research. 25 (2008) 781-791. DOI : 10.1007/s11095-007-9511-1.
- [25]-<https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products> ; les médicaments de qualité inférieure, OMS, mis en ligne le 31 janvier (2018).
- [26] Odile Le Minor, “Qualité et usage du médicament vétérinaire au Cambodge », Open Edition Books, Viêt Nam news, Laos. mis en ligne le 16 février 2012, <https://books.openedition.org/irasec/1163?lang=fr> (2010).
- [27] ANSM, « Guide des bonnes pratiques de fabrication », (2019).
- [28] OMS, Série de Rapports techniques, N° 957, (2010).
- [29] <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/AMM.pdf>
- [30]<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>.
- [31] Duret D., Pillet M., « Qualité en production de l'ISO 9000 à Six Sigma », 3e éd. Editions d'Organisation, France (2005).
- [32] Gwenola Burgot, J.-L.B., « Méthodes instrumentales d'analyses chimique et applications », éd. Lavoisier, (2011).
- [33] Skoog-West-holler, D.A., « Chimie analytique », éd. 7, De Boeck (2003).
- [34] <https://Theory.Labster.Com/Hplc-Principles-Fr/> « Le Principe De Fonctionnement De La CLHP », mis en ligne le 28 septembre (2021).
- [35] https://www.waters.com/waters/en_US/Empower-3-Chromatography-Data-Software/nav.htm?cid=513188&locale=en_US, «Empower 3 » Waters (2010).

Références bibliographiques

- [36]https://www.waters.com/waters/fr_FR/HPLC/nav.htm?cid=514251&locale=fr_FR,
« HPLC waters » Waters (2021).
- [37] El Kendi. (s.d.) plagrel 75mg (2016).
- [38] ANWITA biosciences, Dossier, San Francisco, California (2020).

عنوان المذكرة: دراسة مقارنة لمطابقة الدواء 75 PRAVAZOR مغ و منشئه 75 PLAVIX مغ.

اللقب و الاسم: مجدوب و فاء

المؤطر: أ.د. بن علي المختار - د. بوزار نصيرة

ملخص:

الأدوية هي منتج لا يشبه أي منتج آخر له خصائص علاجية ووقائية فيما يتعلق بالأمراض، ولا يمكن تداوله إلا بعد مراقبة الجودة التي تغطي سلسلة الإنتاج بأكملها.

الهدف من هذه الدراسة هو اتباع خطوات مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية لأقراص « 75 PRAVASOR مغ » المغلفة التي تصنعها مجمع صيدال الجزائر الحراش مقارنة بمنشئه 75 PLAVIX مغ.

وجميع التحليلات الفيزيائية - الكيميائية التي أجريت على المنتج النهائي تعطي قيما وفقا للمعايير المرجعية. أسفر فحص الأشعة فوق البنفسجية/المرئي للمكون النشط ومقايسة HPLC على المواد الحافظة عن نتائج متوافقة.

يُظهر تعداد الجراثيم الهوائية المتوسطة القابلة للحياة والخميرة والعفن أن المنتج متوافق. كشف التحليل الميكروبيولوجي عن عدم وجود العصيات القولونية والمكورات العنقودية الذهبية في المنتج النهائي.

لذلك يعتبر المنتج النهائي « 75 PRAVASOR مغ » ذا جودة صيدلانية جيدة.

كلمات مفتاحية: مراقبة الجودة، 75 PRAVASOR مغ® ، مجمع صيدال ، فيزيائي كيميائي، ميكروبيولوجي

Memory title: Comparative Study of the conformity of the generic drug PRAVAZOR 75 mg and its originator PLAVIX 75 mg.

Name & First name: MEDJDOUB Ouafaa

Directed by: Prof. Dr. BENALIA Mokhtar & Dr. BOUZAR Nassira

Abstract :

A medication is a product like no other, whose composition has curative and preventive properties with regard to diseases. It can only be put into circulation after quality control of the entire production chain. The objective of this study is to follow the physicochemical and microbiological quality control stages of the film-coated tablet "PRAVASOR 75 mg®", manufactured by the pharmaceutical company SAIDAL Algiers El Harrach compared to its originator PLAVIX 75 mg from SANOFI.

All the physico-chemical analyses carried out on each of the parameters of the raw materials and the finished product, gave values in conformity with the reference standards. The dosage by UV/Visible of the active principle and the dosage by HPLC on the preservatives gave results in conformity.

The count of viable mesophilic aerobic germs and the yeasts and moulds show that the product is in conformity. Microbiological analysis revealed the absence of Escherichia coli and Staphylococcus aureus in the finished product.

The finished product "PRAVASOR 75 mg®" is therefore considered of good pharmaceutical quality.

Key words: Quality control, pravazor 75 mg®, SAIDAL, Physicochemical, Microbiological.

Titre du mémoire : Etude comparative de la conformité du médicament générique PRAVAZOR 75 mg et son princeps PLAVIX 75 mg.

Nom & Prénom: MEDJDOUB Ouafaa

Encadreurs : Prof. Dr. BENALIA Mokhtar & Dr. BOUZAR Nassira

Résumé :

Un médicament est un produit pas comme les autres dont sa composition possède des propriétés curatives et préventives à l'égard des maladies, Il ne peut être mis en circulation qu'à l'issue du contrôle de la qualité portant sur toute la chaîne de production.

L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique du comprimé pelliculé «PRAVASOR 75 mg® », fabriqué par l'entreprise pharmaceutique SAIDAL Alger El Harrach comparé à son princeps PLAVIX 75 mg de SANOFI.

Toutes les analyses physico-chimiques effectuées sur chacun des paramètres des matières premières et du produit fini, ont donné des valeurs conformes aux normes de références. Le dosage par UV/Visible du principe actif et le dosage par HPLC sur les conservateurs a donné des résultats conformes.

Le dénombrement de germes aérobies mésophiles viables et les levures et moisissures montre que le produit est conforme. L'analyse microbiologique a révélé l'absence d'Escherichia coli et de Staphylococcus aureus dans le produit fini.

Le produit fini « PRAVASOR 75 mg® » est donc considéré de bonne qualité pharmaceutique.

Mots clés : Contrôle de la qualité, pravazor 75 mg®, SAIDAL, Physico-chimique, Microbiologique.

Le résumé doit être rédigé en deux langues différentes au moins