

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. M. OULHADJ - Bouira
Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées
Département de Génie des Procédés



Mémoire

Présenté par

Yahiatene Djazia

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière: GENIE DES PROCEDES
Spécialité : GENIE PHARMACEUTIQUE

Mise au point et validation d'une méthode de dosage de la Méthylprédnisolone par spectrophotométrie UV/Visible

Soutenu le 22/06/ 2016

Devant le jury composé de :

Mme A. Chetouani	Maitre de conférences B	UAMO, Bouira	Présidente
Mer M. Merzouk	Maitre Assistant B	UAMO, Bouira	Examinateur
Mer M.Nabiev	Professeur à l'université de Boumerdes	UAMO, Bouira	Promoteur
Mer N.Slimani	Responsable de la validation	Galaxo Smith kline	encadreur

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mon respect et mon plus profond remerciement à tout le département génie des procédé en particulier madame la chef de département ; M^{me} BEN HEDDAD qui ma soutenu et encourager durant cette année.

Je citerais aussi mes professeurs qui nous accompagné, elles étaient d'un excellent guide, avec un apport inestimé. M^{me} Guedouari, M^{me} Soltani, Mme Azzi, M^{me} Gouzi.....

Puisse ce travail reflétait tous ce que m'avais appris.

Je tiens à exprimer ma gratitude et mes sincères remerciements à mon prometteur M^{er} Nabiev professeur à l'université de Boumerdes faculté des hydrocarbures et qui malgré la distance ma soutenu, guidé et apporter beaucoup d'orientation merci infiniment mon professeur.

Je remercie infiniment et chaleureusement toute l'équipe du laboratoire physico-chimique de la LPA Galoxo Smith Kline qui mon vraiment beaucoup aidé accompagné, orienté durant mon stage de fin d'études je citerais M^{er} Irbah, Melle Gherbi, M^{er} Slimani ,je oublierais pas M^{elle} Hasina.

DÉDICACES

Je dédie ce travail à mes parents qui m'ont beaucoup soutenus et encouragé, surtout durant cette année ; vous m'avez apporté beaucoup ; et si je suis arrivé à faire ce mémoire c'est grâce à vous, je vous remercie chaleureusement.

À mon oncle Djamel et sa famille Nacira, Médina, Islam vous étiez d'un grand encouragement appuis et soulagement ; merci infiniment ; spécialement Médina

À mes sœurs et complices ;

Amina Badache , Nadjla Alliane, merci à vous, merci à vous encouragement et votre soutien.

À mon groupe ;

Je citerais en particulier Asma laifaoui, barkahoum chalabi, Samia , merci infiniment j'ai passé avec vous une année extraordinaire.

Sommaire.

Introduction.

Partie théorique.

Chapitre Iles comprimés

Introduction	1
I-1.Définition d'un comprimé	1
I-2-1/ Avantages	1
I-2-2/ Inconvénients	2
I-3.Définition du principe actif	2
I-4.Définition des excipients	2
I-5. Les différentes étapes de fabrication des comprimés	3
I.5.1.1/Étape de mélange des poudre	5
I.5.1.2/Étape de la granulation (fabrication du grain)	6
I.6. Contrôle suivi lors de la fabrication du comprimé	7
I.6.1/Contrôle des matières premières	7
I.6.2/contrôle des granulés	7
I.6.4/ Contrôle en cour de fabrication	8
I.6.4/ Contrôle à la compression	9
I.6.5/Contrôle sur les comprimés fabriqués	9
I.6.6/Contrôle sur les comprimés conservés	10

Chapitre IIles anti-inflammatoires.

Introduction	11
--------------	----

II-4. Les médicaments anti-inflammatoires	12
II-4-1.Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	12
II-4-2.Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)	12
II-4-3.Propriétés des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)	13
II-4-4.Mode d'actions des anti-inflammatoires stéroïdiens	13
II-4-5.Les effets secondaires de l'administration des AIS	14

Chapitre IIILa Méthylprednisolone.

Introduction :	15
III-1. La méthylprednisolone	15
III-2.Identification de la substance	15
III-1-1.Formule chimique de la méthylprednisolone	15
III-1-1.Aspect de la méthylprednisolone	17
III-2.Classe chimique	17
III-4. La méthylprednisolone comprimés enrobés à 4mg	17
III-3.Mécanisme d'action	17
III-3.Propriétés pharmacologiques	18
III-4.Effets recherchés	18
III-4.1.Effets anti-inflammatoire	18
III-4.2.Effets anti-allergiques	19
III-4.2.Effets immunosuppresseur	19
III-5.Indications thérapeutiques	19
III-5.Effets secondaires	19

Chapitre IVMéthodes physico-chimiques.

IV-1. Les différentes méthodes d'analyses utilisées	21
IV-2. La spectrophotométrie d'infrarouge (IR)	22
IV-2-1. Définition générale	22
IV-2-2. But de l'infrarouge	23
IV-2-3. Principe de la spectrophotométrie infrarouge	23
IV-2-4. Application de l'infrarouge	23
IV-2-5. La fréquence fondamentale en infrarouge	24
IV-2-5. Principales parties d'un spectrophotomètre IR	24
IV-3. la spectrophotométrie ultra violet (UV-visible)	24
IV-3-1. Introduction	25
IV-3-2. Domaine spectral	25
IV-3-3. Principe de la spectrophotométrie UV-visible	26
IV-3-4. Les différents éléments de la spectrophotométrie UV-visible	26
IV-3-5. Les conditions d'utilisation de la spectrophotométrie UV-visible	31
IV-3-6. La loi de Lambert-beer	31
Loi de lambeer	31
Loi de Beer	31
IV-3-6. La validité de la loi Lambert-beer	31

Chapitre VAssurance qualité.

Introduction	32
V-1. Définition de la qualité	32
V-2. L'assurance qualité	32

V-3-1.Définition d'une norme	33
V-3-2.Les principales norme	33
V-3-2-1.La série ISO 9000-2000	33
V-3-2-2.L'international conférence harmonisation (ICH)	34
V-4.Les bonnes pratiques de fabrication d'un médicament	34
V-5.Les bonnes pratiques du laboratoire	34
V-6. Laboratoire et le contrôle qualité	35
V-7.Les appareils	35
V-8.Les procédures	35

Chapitre VIValidation.

Introduction	36
VI-1.Définition de la validation	36
VI-2.But de la validation	36
VI-3.Comment validé	37
VI-4.Les phases de développement d'une méthode analytique	37
VI-4-1.Première phase	37
VI-4-2.Deuxième phase	37
VI-4-3.Troisième phase	37
VI-5.Les différentes étapes de la validation	38
VI-6.Les différentes étapes de la validation	38
VI-6-1.la spécificité	38
VI-6-2.la linéarité	38
VI-6-3.l'exactitude	39

VI-7.Pourquoi validé	39
----------------------	----

Partie Pratique.

Chapitre VII.....Contrôle de la matière 1^{ERE.} .

Introduction	40
--------------	----

VII-1.Contrôle physico-chimique	40
---------------------------------	----

VII-1-1.Le principe actif	40
---------------------------	----

A-Caractères	40
--------------	----

A- 1/ Contrôle organoleptique	40
-------------------------------	----

A- 2/ Solubilité	40
------------------	----

B-Identification	41
------------------	----

B- 1/Spectre d'absorption dans l'IR	41
-------------------------------------	----

B- 2/PH de la solution	41
------------------------	----

B- 3/Point de fusion	41
----------------------	----

C-Essai	42
---------	----

C-1/Perte à la dessiccation	42
-----------------------------	----

C-2/Réactions des chlorures	42
-----------------------------	----

C- 3/Métaux lourds	42
--------------------	----

D/Dosage de la methyprednisolone	42
----------------------------------	----

VII-2.Résultats et discussion	43
-------------------------------	----

Contrôle organoleptique sur la methylprednisolone	43
---	----

Solubilité de la methylprednisolone	44
-------------------------------------	----

B/Identification	44
------------------	----

1- Spectre d'absorption dans l'IR	44
-----------------------------------	----

C/Essais	46
1- Perte à la dessiccation : (taux d'humidité)	46
2- Réactions des chlorures	46
3- Métaux lourds	47
4- Limpidité	47
D/Dosage de la Methylprédnisolone	47
VII-3.Les appareils utilisés	47
<i>Chapitre VIII.....Validation de la méthode.</i>	
Introduction	48
VIII-1.But du travail	48
VIII-2.Optimisation des conditions opératoires	49
VIII-2-2.Choix du solvant	49
VIII-2-3.Choix de la longueur d'onde	49
VIII-3.La validation de la méthode	50
VIII-3-1.La spécificité	50
VIII-3-2.La linéarité	51
VIII-3-2.Etude de la linéarité de la méthode d'analyse sur la matière	51
VIII-3-3.Étude de la linéarité de la méthode d'analyse sur la forme	53
VIII-4.La limite de détection	56
VIII-5.Étude de l'exactitude de la validation	58
VIII-5.Étude de la fidélité (répétabilité, et reproductibilité) sur la forme pharmaceutique	59
Conclusion	61

Listes des figures et schémas

Figure N°1 : Les Différentes étapes de fabrication des médicaments sous forme comprimés.	4
Figure N°2 : Formule chimique de la méthylprednisolone.	16
Figure N° 3 : Spectrophotomètre infrarouge	21
Schéma N°1 : les différentes parties d'un spectrophotomètre IR.	23
Schéma N°2 : Domaines d'absorption de l'UV/Visible .	24
Schéma N°4 : Principe de la spectrophotométrie UV-visible.	25
Figure N°4 : Lampe deutérium.	25
Figure N°5 : Lampe tungstène	26
Figure N°6 : Lampe à décharge xénon	26
Figure N°7 : Monochromateur à réseau.	27
Figure N°8 : une Photodiode.	28
Figure N°9 : une diode.	28
Figure N°10 : Photomultiplicateur.	29
Figure N°11: Le spectre d'absorption du principe actif	51
Figure N°12: Le spectre d'absorption du placebo.	51
Schéma N°5 : Procédé de détermination de la linéarité de la matière première	53
Schéma N°6 : Procédé de détermination de la linéarité de la forme reconstituée.	54
Figure N°13 : résultats de la linéarité du principe actif seul.	55
Figure N°14 : résultats de la linéarité de la forme reconstituée.	55
Schéma N°7 : Procédé de détermination de la limite de détection	57

Listes des tableaux

Tableau N1° : Résultats du contrôle organoleptique	43
Tableau N2° : Résultats du teste solubilité	44
Tableau N3° : Résultats du test Ph de la solution	44
Tableau N4° : Résultats du test du point de fusion	45
Tableau N°5 : Résultats trouvés pour la perte de dessiccation	45
Tableau N°6 : Résultats des réactions de chlorures	46
Tableau N°7 : Résultats du dosage trouvés de la méthylprednisolone.	47
Tableau N °8 : Composition unitaire du Médrol 4mg	49
Tableau N°9 : Résultats trouvés des densités optiques sur la matière première.	52
Tableau N°10 : Résultats trouvés des densités optiques pour la forme reconstituée	
Tableau N°11 : Résultats trouvés pour le test de l'exactitude	58
Tableau N°12 : Résultats trouvés pour le test de fidélité	60

Introduction.

À l'aire de la mondialisation, l'industrie pharmaceutique en Algérie, plus particulièrement la société Galaxo Smith Kline, est confronté à la nécessité de se mettre au diapason de l'évolution des exigences nationales et internationales en matière de recherche et développement.

Afin d'atteindre ce but l'entreprise Galaxo Smith Kline c'est doté du système assurance qualité bien conçu , correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé , système qui inclut le concept de bonnes pratiques de fabrication et de laboratoire donc le contrôle qualité.

L'un des principaux outils de l'assurance qualité qui permet de construire la qualité et de conserver les standards depuis la conception jusqu'à la fin de la commercialisation est la VALIDATION.

La validation étape incontournable, et nécessaire qui confère à la méthode analytique et au processus productif un rang élevé de confiance par la diminution de nombre de failles et l'optimisation de la méthode pour améliorer la pratique .

L'objectif principal de la validation sera de donner des résultats fiables et exactes reflétant au mieux les normes et les règles de bonne pratique de laboratoire et de fabrication, qui sont les lignes de base de l'industrie pharmaceutique et définissant la qualité du médicament décrite dans le dossier AMM.

Dans cette perspective j'ai effectué mon travail au niveau du laboratoire de l'entreprise Galaxo Smith Kline, je me suis intéressée principalement à la mise au point et validation d'une méthode de dosage de la Méthylprednisolone dans le comprimé MEDROL 4mg, médicament fabriqué par cette entreprise

Chapitre I



les comprimés
les comprimés

Introduction :

La forme pharmaceutique comprimée est assez récente, c'est en 1843 que l'Anglais Brockedon fit breveter la première presse à comprimer.

L'usage des comprimés n'a commencé à se généraliser qu'à la fin du 19^{em} siècle, c'est la pharmacopée européenne 3^e édition 1937 qui a fait mention de cette forme « Comprimés »

Actuellement environ la moitié des médicaments sont administrés par la forme comprimés.

I-1. Définition d'un comprimé:

Les comprimés sont des préparations de consistance solide, contenant chacune une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs (PA), obtenue en agglomérant par compression un volume constant de particules

Ils sont destinés à la voie orale, les comprimés peuvent être délivrés enrobés ou nus, et comme toute forme pharmaceutique, la forme comprimé possède des avantages et inconvénients.

I-2. Avantages et inconvénients de la forme des comprimés :**I-2-1/ Avantages**

L'importance de la forme pharmaceutique « comprimés » s'explique par les avantages qu'elle présente :

- Une facilité d'administration.
- Une facilité d'emploi : grâce au volume réduit des comprimés et à leur solidité.
- Une précision de dosage par unité de prise.
- Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation.
- Forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles
- La saveur désagréable est moins perceptible qu'en milieu liquide et peut être atténuée plus par l'enrobage.
- Un prix de revient peut être élevé, car la fabrication industrielle s'effectue à grande échelle. [01]

I-2-2/ Inconvénients :

Les inconvénients de la forme pharmaceutique « comprimés » sont moins nombreux :

- Une mise au point délicate du mode de fabrication car si il n'est pas bien étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif du malade qui peut être désagréable ou nocif pour ce dernier.
- Les comprimés peuvent parfois provoquer des irritations pour la muqueuse.

I-3.Définition du principe actif :

C'est la substance active dans le médicament responsable de l'effet thérapeutique.

I-4.Définition des excipients :

Les excipients ont un rôle galénique ; qui est celui de faciliter la fabrication du comprimé (la compression), et d'autre part un rôle dans la formulation pour garantir une meilleure libération du principe actif dans l'organisme du malade.

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qu'il lui manque, ils sont classés comme suit :

- **Diluant** : dans le but d'obtenir d'une masse suffisante lorsque la quantité du principe actif est faible ainsi permettre de constituer un comprimé d'une taille convenable.
- **Liants** : dans le but d'assurer une cohésion entre les particules lors de la compression.
- **Désintégrant** : dans le but d'assurer la déségrégation et le délitement du comprimé.
- **Glissants et Lubrifiants** : dans le but d'assurer un bon écoulement de la matière du comprimé dans les différentes parties de la machine.
- **Adjuvants** : se sont des substances inertes chimiquement, utilisés dans le but de compenser les propriétés trop hydrofuges, et aussi comme substances tampons et comme colorants pour les comprimés pour éviter la confusion.

I-5. Les différentes étapes de fabrication des comprimés :

Le principe de fabrication est simple mais la réalisation est en fait assez complexe ; il ne suffit pas de placer la dose de poudre destinée à faire un comprimé dans la machine et de la comprimer entre deux poinçons.

La fabrication se fait par compression d'un volume de particules ou d'agréats obtenus par granulation, elle s'effectue exclusivement en milieu industriel et de façon automatique.

Dans la pratique la grande majorité des principes actifs nécessitent à la fois la présence d'adjuvants et un traitement spécial, la granulation pour obtenir les deux qualités essentielles des comprimés, qui sont :

- Une cohésion suffisante entre les grains.
- Un délitement facile.

Différentes méthodes de préparation sont possibles en fonction des caractères du mélange (la poudre à comprimé), telle que présentée sur le schéma de la figure N°1.

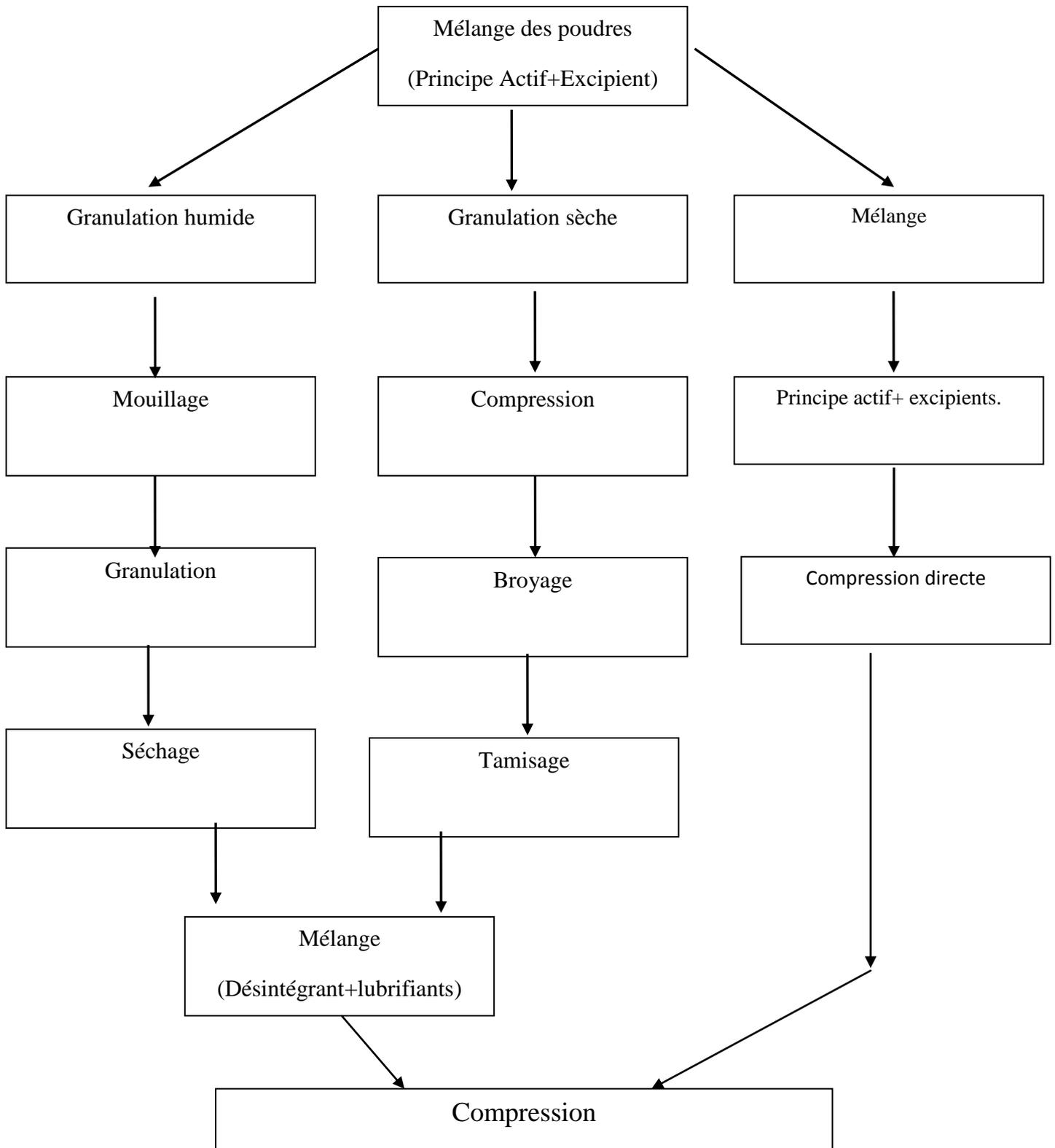


Figure N°1 : Les Différentes étapes de fabrication des médicaments sous forme comprimés.

I-5-1. Définitions des étapes**I-5-1-1.Étape de mélange des poudres :**

Première étape dans la fabrication des comprimés, c'est le mélange du principe actif avec les excipients sous forme de poudres , l'objectif de cette étape est de rendre aussi homogène que possible l'association de plusieurs produits qui forment le comprimé.

I-5-1-2.Étape de la granulation (fabrication du grain) :

Elle à pour but de transformer des particules de poudre cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus au moins résistants et poreux appelés granules ou grains.

Elle s'effectue par deux procédés :

✓ Granulation par voie sèche :

Utilisée pour les poudres des faibles densités et des principes actifs qui ne supportent ni chaleur ni humidité elle est obtenue par briquetage ou compaction.

✓ Granulation par voie humide :

Qui consiste en l'agglomération des poudres à l'aide d'un liquide par mouillage opération longue mais très couramment utilisée qui comporte 4 phases successive ;

A/ L'humidification ou le mouillage :

Opération réalisée dans des pétrins, planétaires, mélangeurs à vis hélicoïdale avec mouvement planétaire et mélangeurs à projection ...

B/Granulation proprement dite :

Opération réalisée par le moyen de granulateurs dans le rôle est de soumettre la masse humidifiée à une pression mécanique.

C/Séchage :

Le granulé humide subit un séchage, les appareils les plus utilisés sont :

- Les étuves à lits fluidisés.
- Les séchoirs à lits fluidisés.

D/Broyage :

Opération nécessaire à fin d'assurer la finesse du mélange préparer des matières premières utilisés pour la réalisation du comprimé.

C/tamissage :

Pour avoir des grains de dimensions bien déterminées, il est nécessaire d'effectuer un tamissage qui permet en même temps de séparer les grains qui se sont collé entre eux.

I-6. Contrôle suivi lors de la fabrication du comprimé :**I-6-1 .Contrôle des matières premières :**

En plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des excipients, il est important pour le comprimé de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques de ces matières en particulier la forme cristalline et la ténuité des poudres répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré.

I-6-2. Contrôle des granulés :**✓ La Granulométrie :**

Les particules doivent êtres de dimensions homogènes mais dans celui des grains pour le comprimé, une certaine proportion de « fine » peut être souhaitable pour un meilleur remplissage de la matrice, le plus souvent on à recours au tamis pour faire ce contrôle, en plus des différents techniques d'analyse granulométriques utilisables.

✓ La forme :

La forme des particules est importante car elle influence sur la plupart des autres propriétés du granulé.

✓ Densité apparente et volume apparent :

Pour un granulé comme une poudre de comprimé, il faut distinguer :

1-la densité vraie :

Qui correspond au volume occupé par le solide à l'exclusion de toute porosité. Ce volume réel est égale au volume total ou apparent du granulé moins celui des pores.

2-la densité apparente :

Qui correspond au volume apparent du granulé. la mesure du volume apparente se fait à l'aide d'un pycnomètre.

3-la porosité :

Elle est définie comme étant le pourcentage des espaces vides d'une poudre ou d'un granulé :

Porosité = (volume des pores *100)/volume apparent.

Celle si doit être comprise dans l'intervalle fixé au départ.

4-la surface spécifique :

C'est la surface totale d'une poudre par unité de masse.

Surface spécifique =surface totale/masse (m²/g).

5-la friabilité :

Les grains doivent être suffisamment résistants pour ne pas retourner à l'état de poudre en cour de manipulations et de transport, la friabilité peut être déterminée par agitation pendant un temps donné dans une enceinte close suivie d'un nouveau contrôle de la granulométrie par tamisage.

6-la fluidité :

La facilité d'écoulement d'un granulé à une influence importante pour leur répartition volumétrique surtout lorsque celle-ci doit être rapide.

7-l'humidité :

Elle à une grande influence sur les propriétés et la conservation du principe actif, il existe des balances à humidité conçues de telle sorte que le séchage se fasse sur le plateau par infrarouge.

8- Dissolution et mouillabilité :

Le comportement dans l'eau des granulés est important car il conditionne leur efficacité, dans l'eau ou dans le tube digestif les comprimés doivent se désagréger et libérer rapidement le principe actif.

9-l'aptitude à la compression :

Pour ce qui est des granulés destinés à la fabrication des comprimés, leurs qualité seront appréciées d'après les propriétés des comprimés obtenus : dureté, délitement, poids,...ect

I-6-3. Contrôle lors de la fabrication :

Des contrôles sont effectués régulièrement lors du processus de fabrication sur le grain puis sur le comprimé:

✓ Contrôle sur le grain :

Tous les essais décrits à propos de la granulation sont faisables en période de développement mais en cours de fabrication on adopte que les trois essais suivants :

1-Vérification de l'homogénéité :

Du mélange par dosage du principe actif sur une prise d'essai.

2-Dosage de l'humidité résiduelle :

Après granulation par voie humide ;

- Si elle est trop élevée : l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le comprimé collera à la matrice (grippage) et aux poinçons (collage).
- Si elle trop faible : la cohésion des comprimés sera insuffisante, ils seront plus friables et se glisseront facilement.

3-Contrôle de la fluidité du grain :

Celle si est essentielle pour le remplissage précis et rapide de la chambre de compression, pour chaque fabrication il faut se fixer des limites à ne pas dépasser.

✓ **Contrôle sur le comprimé :**

Il est important de faire des prélèvements périodiques de comprimés sur les échantillons en cour de fabrication pour vérifier que ni la dureté ni la masse ne varient.

1-La dureté :

Vérifié que les comprimés se cassent bien entre les doigts mais qu'ils résistent à une chute d'un mètre environ sur le sol.

2 La masse :

Vérifié que le poids moyen d'un échantillon de quelques comprimés environ 10, soit compris dans l'intervalle ou les limites fixées au départ.

I-6-4. Contrôle à la compression :

Avant de réaliser cette opération, le grain obtenu dans la phase de granulation est additionné de lubrifiants et de délitant. Puis le mélange est introduit dans le sabot distributeur d'une machine à comprimer et sera divisé volumétriquement pour permettre l'obtention des comprimés.

Il existe deux types de machines à comprimer :

- ✓ Les machines alternatives.
- ✓ Les machines rotatives.

I-6-5. Contrôle sur les comprimés fabriqués :

Les essais suivants sont effectués au laboratoire contrôle qualité sur des échantillons prélevés au hasard de lots différents de comprimés terminés et finis.

1-Uniformité de masse : cet essai est réalisé que sur les comprimés non enrobés et sauf exception autorisée pour les comprimés pelliculés.

2-Temps de désagrégation ou de délitement : cet essai se fait sur six comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication.

3-Vitesse de dissolution : pour cet essai la pharmacopée propose trois procédés : l'appareil à palette ; l'appareil à panier et la méthode à cellule à flux continu.

4-Dimension : on vérifie l'épaisseur et le diamètre du comprimé à l'aide du Pied à coulis.

5-Dureté ou résistance à la rupture : l'essai consiste à faire subir au comprimé une pression constante jusqu'à écrasement à l'aide d'un appareil constitué de deux mâchoires se faisant face. On note au moment de la rupture la force exercée en newton.

6-Sécabilité : cet essai doit être réalisé sur des comprimés comportant un ou deux barres de cassure, il faut vérifier sur un certain nombre de comprimé que les fractions sont de masses à peu près égales.

7-friabilité : les comprimés sont placés dans un appareil qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant un temps déterminer, la friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale.

8-l'identité : avant de libérer un lot de comprimé il faut s'assurer que le dosage, le numéro de lot, la date de fabrication et péremption et que son appellation ainsi que du laboratoire ou le comprimé est fabriqué sont bien écrits et lisibles sur la boîte.

I-6-6. Contrôle sur les comprimés conservés :

Les différents essais précédents sont recommencés après conservation des comprimés dans différents conditions de températures d'humidité et d'éclairage.[03]

Chapitre II



les anti-inflammatoires
les anti-inflammatoires

Introduction :

C'est depuis 1948 que les propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes sont utilisées en thérapeutique, qui a constitué une révolution dans la prise en charge de nombreuses maladies.[02]

II-1.Définition de l'inflammation :

L'inflammation est un ensemble de réactions générées par l'organisme en réponse à une agression subie. Celle-ci peut être d'origine extérieure comme une blessure, une infection, un traumatisme, ou provenir de l'intérieur de l'organisme lui-même comme dans des pathologies auto-immunes.

II-2.Les causes d'inflammation : L'inflammation peut être causé par :

- Agression physique (chaud, froid).
- Agression chimique (acide ou base, des toxines bactérienne).
- Une infection présente dans l'organisme vivant.
- Une réaction immunitaire secondaire à la réintroduction dans l'organisme d'un antigène (allergie).
- Conséquence d'une nécrose tissulaire.

II-3.Phénomène d'inflammation :

Les réactions inflammatoires sont déclenchées dans le seul but de défendre l'organisme. Lorsqu'elles sont visibles, elles se manifestent classiquement par 4 signes cliniques : une rougeur, une douleur, une tuméfaction et une augmentation de la chaleur à leur niveau.

➤ Au niveau cellulaire :

Ce sont les globules blancs qui ont un rôle dans ces mécanismes avec différentes cellules aux fonctions bien organisées. La réponse inflammatoire est un phénomène complexe, qui peut parfois être aidé par l'utilisation de molécules dites anti-inflammatoires comme les corticoïdes ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

➤ **Au niveau biologique :**

L'inflammation est suspectée principalement devant une augmentation de la protéine réactive, et devant l'augmentation de la quantité de globules blancs qui traduit la mise en place des mécanismes de lutte contre elle.

II-4. Les médicaments anti-inflammatoires :

Les médicaments anti-inflammatoires permettent de suspendre ou de ralentir le processus inflammatoire, d'en effacer, d'en atténuer les manifestations chimiques, il est possible de classer ces médicaments en deux classes :

- Anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

II-4-1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):

Ils sont utilisés principalement dans le traitement des douleurs articulaires ou osseuses et comme antipyrétique, et comme antalgique.

Les AINS sont des inhibiteurs de l'enzyme cyclo-oxygénase. Ils produisent leurs actions en inhibant la formation de prostaglandines et de thromboxane.

Ces derniers sont des messagers intercellulaires responsables du processus d'inflammation.

II-4-2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :

Les corticoïdes sont des hormones naturelles synthétisées dans la zone corticale (externe) des glandes surrénales à partir du cholestérol. Ils sont également appelés corticostéroïdes. On en distingue plusieurs types ayant chacun des fonctions variées.

- Cortisol /hydrocortisone.
- Prédnisone.
- Prédnisolone.
- Méthyle prednisolone. (sujet développé de notre mémoire de fin d'études).

II-4-3. Propriétés des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :**1- Une propriété anti-inflammatoire**

Le terme corticoïde désigne communément les glucocorticoïdes, un certain type de corticostéroïdes. Ces derniers tirent leur nom du fait qu'ils exercent un effet prépondérant sur le métabolisme du glucose au niveau du foie. Mais c'est leur propriété anti-inflammatoire plus ou moins marquée, qui est la principale utilisée en médecine. Les autres actions participent aux effets secondaires. Aujourd'hui, "corticoïde" signifie donc anti-inflammatoire stéroïdien dans le langage courant, par opposition aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène.[07]

2- Des molécules proches des hormones naturelles

Les corticoïdes sont proches des hormones naturelles mais plus puissantes et plus spécifiques. Isolés à la fin des années 1930, les corticoïdes ont été utilisés pour la première fois avec succès pour traiter une femme atteinte d'une maladie rhumatismale grave, à la fin des années 1940. Depuis, la recherche a fait de gros progrès et les laboratoires ont développé, à partir d'une version de synthèse, une multitude de produits, à action générale ou locale : comprimés, injectables, infiltrations articulaires, crèmes, pommades, aérosols (asthme), collyres, etc

II-4-4. Mode d'actions des anti-inflammatoires stéroïdiens :

Le mode d'action de ces médicaments est assez complexe. Leurs effets sont perceptibles au niveau de presque tous les organes. Pour simplifier, après avoir pénétré dans les cellules, les corticoïdes vont entrer dans le noyau pour se fixer directement sur l'ADN. Au niveau de cette molécule géante contenant notre patrimoine génétique, leurs actions sont très diverses. Globalement, ils réduisent la production des facteurs inflammatoires et immunitaires.

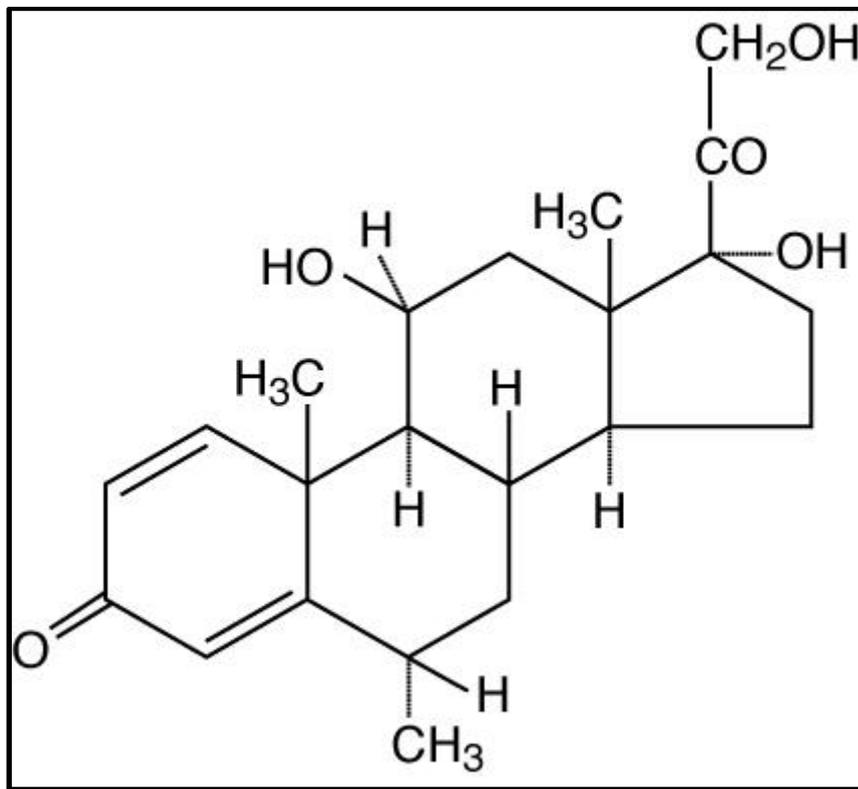
Dans notre corps, la production de corticoïdes est régulée par d'autres hormones d'origine cérébrale : l'ACTH (adénocorticotrophine) et la CRH (hormone de libération de la corticotrophine). Ces dernières stimulent sa production face à une baisse de la concentration. En retour, les corticoïdes freinent la sécrétion d'ACTH et de CRH pour ne pas excéder certains seuils. [05]

II-4-5. Les effets secondaires de l'administration des AIS

Ces médicaments sont rarement à l'origine de problèmes lorsqu'ils sont pris en traitement court. Par contre, en traitement au long cours, des effets secondaires se manifestent systématiquement. Les conséquences peuvent être variées : agressivité vis-à-vis de l'estomac, amincissement de la peau, régression des défenses immunitaires, répartition anormale des graisses, fragilisation des os ainsi que certains phénomènes de cortico-dépendance...

Ces produits ne doivent jamais être pris en automédication. Dès la prescription initiale, le médecin doit ainsi prévoir l'arrêt du traitement.[07]

Chapitre III



la méthylprédnisolone
la méthylprédnisolone

Introduction :

Plusieurs anti-inflammatoires sont actuellement disponibles, le plus étudié semble être le médrol 4mg qui est très utilisé pour son effet anti-inflammatoire puissant. Il présente, à efficacité égale, moins d'effets indésirables que la cortisone naturelle. Ces propriétés sont utiles dans le traitement de nombreuses infections comportant une composante inflammatoire ou allergique, mais aussi de certains cancers où ce médicament permet de lutter contre la prolifération cellulaire. Il diminue les réactions immunitaires et est donc utilisé pour prévenir le rejet des greffes d'organes.

Il est utilisé dans le traitement de certaines maladies graves (cancer, sclérose en plaques, rhumatisme articulaire aigu par exemple), mais également de maladies plus bénignes (allergie, crise d'asthme, sinusite aiguë, otite).

III-1. La méthylprednisolone :**III-2. Identification de la substance:**

La méthylprednisolone, aussi appelée 6-alpha-méthylprednisolone, est un corticoïde de la famille des glucocorticoïdes (comme la prednisolone ou le cortisol). Elle est utilisée dans les traitements anti-inflammatoires (allergies...) et dans les dérèglements du sang. La méthylprednisolone est la substance active du Médrol, du Solumédrol.

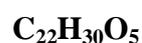
Elle fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (liste mise à jour en avril 2013)²

III-1-1. Formule chimique de la méthylprednisolone :

Sa formule chimique est :

11beta, 17alpha, 21-trihydroxy-6 alpha méthyl prégn-1,4-diène-3,20 dione

Sa formule générale est :



Avec une masse molaire égale $M=374.5\text{g/mole}$.

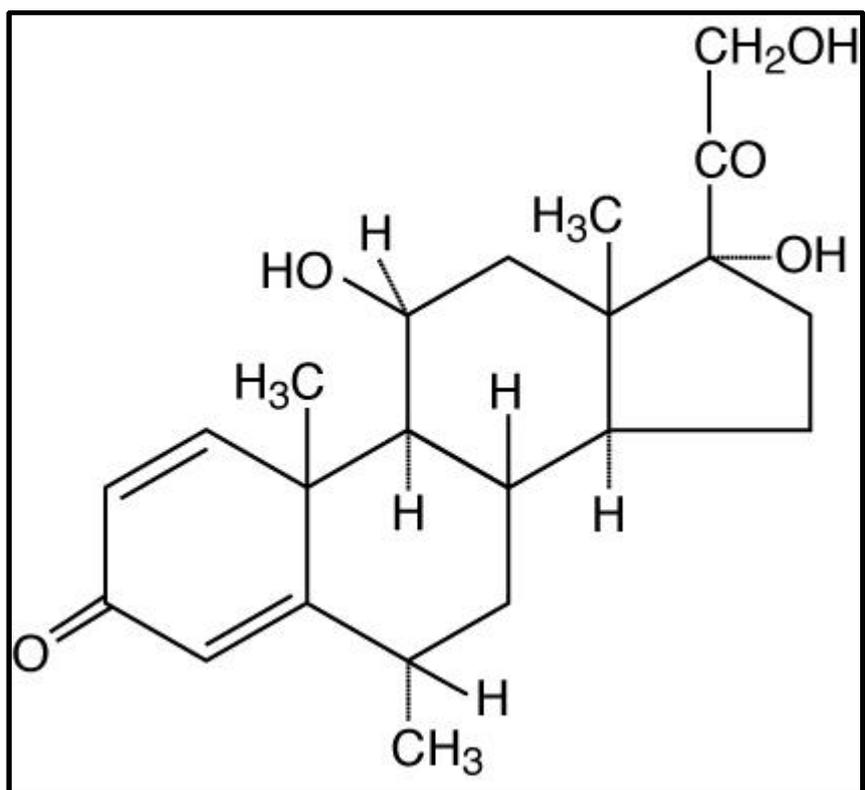


Figure N°2 : Formule chimique de la méthylprednisolone.

III-1-1.Aspect de la méthylprednisolone :

La méthylprednisolone est une poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, et peu soluble dans l'éther

III-2.Classe chimique

La méthylprednisolone fait partie de

- STEROÏDE.

III-4. La méthylprednisolone comprimés enrobés à 4mg :**➤ Forme et présentation :**

- ✓ Comprimé enrobé sécable (blanc).
- ✓ Boite de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées.

➤ Voie d'administration :

- ✓ Voie orale.

➤ Composition chimiques :**✓ Principe actif :**

La méthylprednisolone.

✓ Excipients :

Lactose.

Saccharose.

Calcium stéarate.

Amidon de maïs.

III-3.Mécanisme d'action :

Les glucocorticoïdes se retrouvent dans la circulation sanguine soit sous forme libre, soit liés à une protéine plasmatique. Environ 80% de la méthylprédnisolone est sous forme liée dans la circulation sanguine. Elle se fixe sur deux types de protéines de transport : l'albumine, possédant une forte capacité mais une faible affinité, ou la transcortine ou « Cortisol Binding Globulin » (CBG), possédant une faible capacité mais une forte affinité. Seule la forme libre de méthylprédnisolone peut traverser la membrane par diffusion simple pour ensuite aller se fixer sur son récepteur à glucocorticoïde.

La méthylprédnisolone est un anti-inflammatoire mixte agissant sur l'inflammation primaire et secondaire au stade aiguë, elle stabilise la membrane lysosomale pendant la phase catabolique protéolytique et augmente le tonus capillaire pendant la phase réactionnelle vasculaire. En produisant la lipocortine-1 qui inhibe la phospholipase A2, on comprend alors comment la méthylprédnisolone contribue à faire diminuer l'inflammation.

III-3.Propriétés pharmacologiques:

- Anti inflammatoire.
- Anti inflammatoire stéroïdien.
- Immunosuppresseur.
- Glucocorticoïde.
- Dermocorticoïde

III-4.Effets recherchés :**III-4.1.Effets anti-inflammatoire :**

La méthylprédnisolone permet de réduire les symptômes chimiques (douleur, œdème, rougeur, chaleur...) et les symptômes biologiques tels que (la vitesse de sédimentation, fibrinogène).

Elle agit à la fois sur la phase initiale, vasculaire, mais aussi sur la phase tardive cellulaire, elle est très utilisée dans le traitement de diverses maladies rhumatismales.

III-4.2.Effets anti-allergiques :

La méthylprédnisolone inhibe la dégranulation des mastocytes et des basophiles (augmentation du taux d'AMP cyclique intracellulaire). Utilisée dans le traitement de l'asthme, certaines urticaires aiguës, formes graves de dermatoses neutrophiliques.

III-4.2.Effets immunosuppresseur :

Par son effet anti-inflammatoire la méthylprednisolone diminue la réaction de rejet des organes greffés ainsi que les symptômes de diverses maladies à composante immunologique.

III-5.Indications thérapeutiques :

La methylprednisolone est indiquée dans plusieurs traitements telle que :

- ✓ Polyarthrite Rhumatoïde.
- ✓ Asthme.
- ✓ Insuffisance respiratoire aigue.
- ✓ Hépatite virale.
- ✓ Réactions allergiques.
- ✓ Leucémie.
- ✓ Hémopathie maline.
- ✓ Cancer métastase.
- ✓ Œdème cérébrale.
- ✓ Syndrome néphrotique.

Etc.

III-5.Effets secondaires :

- ✓ Ulcère gastroduodéal.
- ✓ Atrophie musculaire.
- ✓ Retard de croissance.
- ✓ Augmentation de la glycémie.
- ✓ Hoquet.
- ✓ Insuffisance rénale.
- ✓ Hypertension artérielle.

III-6.La pharmaco-dépendance :

Non.

III-7.Posologie et mode d'administration :

Par voie orale

Doses usuelles, chez les adultes : deux comprimés deux fois par jour.

Chez l'enfant peut recommander : moitié de la dose chez l'adulte.

III-8.Le surdosage :

En cas de surdosage les expérimentations animales laissent prévoir une hypersensibilité du système nerveux centrale.

Chapitre IV



Méthodes physico-chimiques
Méthodes physico-chimiques

IV-1. Les différentes méthodes d'analyses utilisées :

- La spectrophotométrie d'infrarouge (IR).
- La spectrophotométrie ultra violet visible (UV/VIS).

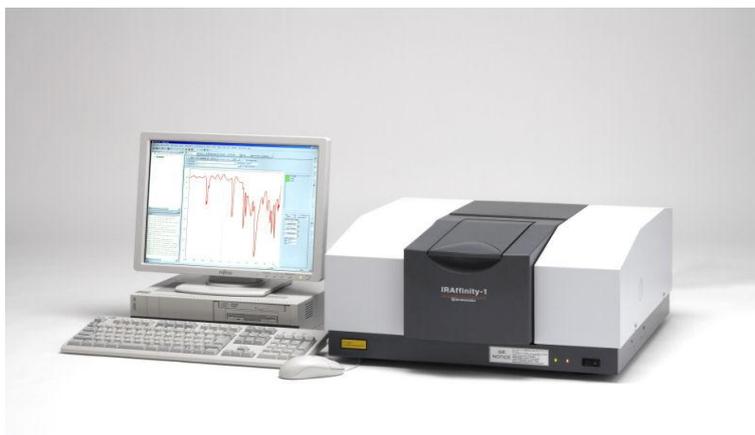
IV-2. La spectrophotométrie d'infrarouge (IR) :

Figure N° 3 : Spectrophotomètre infrarouge

IV-2-1. Définition générale :

Tout problème technique fait appel à une méthode analytique pour sa résolution, la spectrophotométrie d'infra rouge (IR), méthode utilisée pour notre sujet de mémoire celle si est utilisée principalement pour l'analyse qualitative d'une molécule chimique.

Quand on soumet une molécule à une radiation infrarouge, la structure moléculaire se met à vibrer. Ceci à pour effet de modifier les distances inter atomiques, le nombre de vibrations possibles d'une molécule poly-atomique dissymétrique étant trop grand pour permettre une étude mathématique complète, la détermination par infrarouge des structures des composés organiques reste surtout empiriques.[10]

La région du spectre infrarouge s'étend de 0.75 à 300 μm , mais la majorité des applications se situent entre 2.5 et 15 μm soit en nombre d'ondes de 4000cm^{-1} .

L'absorption du rayonnement IR par les composés organiques correspond à deux types principaux de vibrations atomiques :

- Vibration de valence ou d'élongation.

- Vibration de déformation angulaire.

IV-2-2. But de l'infrarouge :

Grace à l'IR on peut détecter les impuretés dans le produit analysé ou contrôlé en comparaison avec le spectre de référence, la sensibilité de ce dernier aux structures moléculaires nous confère la possibilité de caractériser de nouveaux produits.

IV-2-3. Principe de la spectrophotométrie infrarouge :

En spectrophotométrie IR on soumet un échantillon du composé à étudier à une radiation comprise entre 400 cm^{-1} et 625 cm^{-1} . Lorsque la fréquence de cette radiation incidente est égale à la fréquence de résonance de l'oscillateur harmonique, il y a absorption de l'énergie lumineuse et amplification des vibrations. Cet état excité ne dure qu'une fraction de seconde, le retour à l'état fondamental libère l'énergie absorbée sous forme de chaleur.

IV-2-4. Application de l'infrarouge :

- **En analyse qualitative :**

Elle permet une identification des matières premières beaucoup plus sûre que les réactions colorées ou que la préparation de produits caractéristiques dont on mesure le point de fusion.

- **En analyses quantitative :**

L'infrarouge est une méthode beaucoup plus laborieuse et parfois c'est la seule utilisable.

IV-2-5. La fréquence fondamentale en infrarouge :

$$\vartheta = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

La formule permet de déterminer la zone d'absorption correspondant à la vibration d'une espèce atomique.

ϑ : correspond à la d'élongation fondamentale de la liaison.

K : constante de la force de la liaison.

μ : la masse réduite du système (kg).

$$\mu = \frac{m_A m_B}{m_A + m_B}$$

IV-2-5. Principales parties d'un spectrophotomètre IR :

Il est composé des éléments suivants :

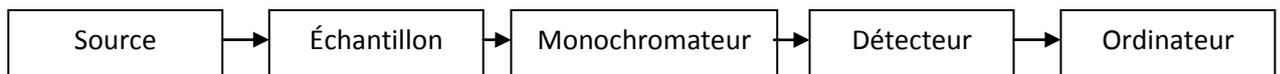
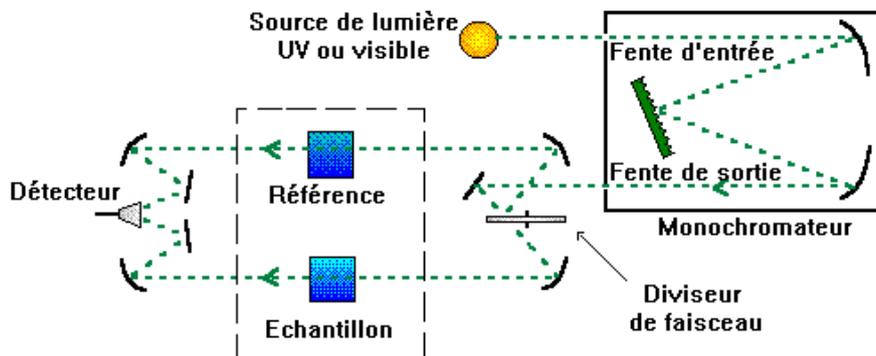


Schéma N°1 : les différentes parties d'un spectrophotomètre IR.



Tous les spectrophotomètres IR sont contrôlés par quatre paramètres :

- **SLIT-WITCH** : Contrôle de la résolution de l'instrument et l'admission de la radiation en monochromateur ainsi que le détecteur.
- **PERIODE** : C'est le temps de réponse en seconde au moins à 98% de groupe de signaux.
- **GAINS** : C'est un thermocouple, pour l'amplification des signaux.
- **SCANNING SPEED** : C'est la vitesse nécessaire pour l'enregistrement du spectre.

IV-3.la spectrophotométrie ultra violet (UV-visible) :

IV-3-1.Introduction :

La spectroscopie d'absorption dans l'UV - visible est une méthode très commune dans les laboratoires.

Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée [10]

IV-3-2. Domaine spectral :

La région de l'ultra violet s'étend de 10 à 380 nm, le domaine du proche ultraviolet accessible aux appareils munis d'une optique en quartz s'étend de 200 à 380 nm et celui de l'UV lointain au dessus de 200 nm.

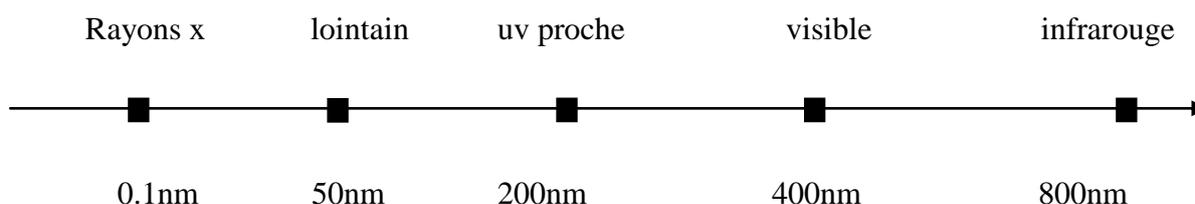


Schéma N°2: Domaines d'absorption de l'UV-visible

IV-3-3. Principe de la spectrophotométrie UV-visible :

L'UV-visible s'applique à des produits contenant un groupement chromophore, surtout les molécules contenant au moins noyau aromatique ou un radical, aussi sur les composés hétérocyclique.

Lorsqu'un faisceau de radiation monochromatique parallèle traverse sous incidence normale un milieu absorbant homogène et constitué d'une solution de N composés dissous ne réagissent pas les uns sur les autres, l'absorbance de l'ensemble est égale à la somme des absorbances spécifiques.

Lors de ce processus, la molécule passe de l'état fondamentale à l'état excité.

La spectrophotométrie UV-visible s'occupe des électrons de valence, les transitions possibles seront les électrons des orbitales moléculaires liante ou non liante et orbitale moléculaire anti-liante.

IV-3-4. Les différents éléments de la spectrophotométrie UV-visible :

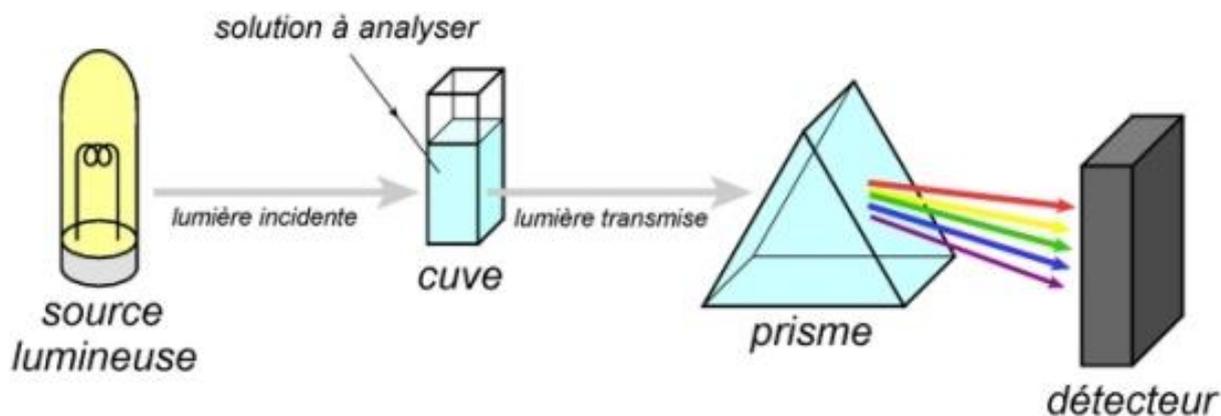


Schéma N°4 : Principe de la spectrophotométrie UV-visible.

La spectrophotométrie UV-visible comprend quatre parties essentielles :

➤ **Source lumineuse :**

Elle est toujours constituée par soit :

1-Une lampe à décharge au deutérium :

Utilisée dans le domaine de l'UV-visible allant de 190 à 400 nm avec un maximum d'émission de 652.1 nm.



Figure N°4 : Lampe deutérium.

2- Une lampe à filament tungstène :

Utilisée dans le domaine de l'UV-visible allant de 350 à 800 nm.



Figure N°5 : Lampe tungstène

3- Une lampe à décharge xénon :

Ce type de lampe est très énergétique, utilisée dans la spectrophotométrie UV-visible sous forme de flash.



Figure N°6 : Lampe à décharge xénon.

➤ **Monochromateur :**

L'élément de base est un prisme, un réseau ou un filtre coloré, le rôle du monochromateur est d'isoler le rayonnement sur lequel on fait la mesure.

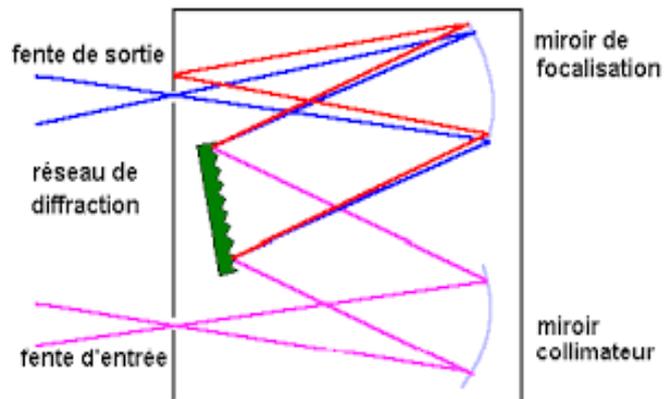


Figure N°7 : Monochromateur à réseau.

➤ **La cuve :**

Elle contient soit la référence soit l'échantillon, la longueur de la cuve est définie allant de 1-5 cm, elle doit être transparente aux radiations d'études, elle est faite de quartz elle ne peut être ni en plastique ni en verre.[10]

➤ **Détecteur :**

Il peut être :

1-une photodiode (semi conducteur) :

Lorsqu'un photon rencontre un semi-conducteur, il peut transférer un électron de la bande en valence vers la bande de conduction (d'un niveau plus bas vers un niveau plus haut).

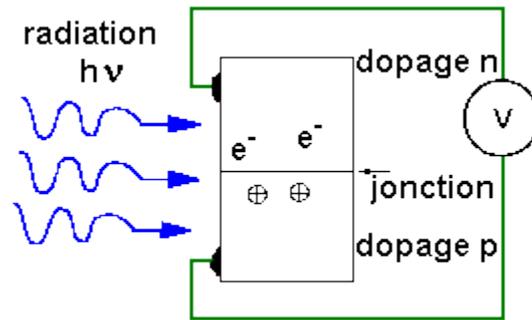


Figure N°8 : une Photodiode.

2-Barrette de diode :

L'emploi d'une barrette de diode permet une mesure simultanée sur toute l'étendue du spectre.

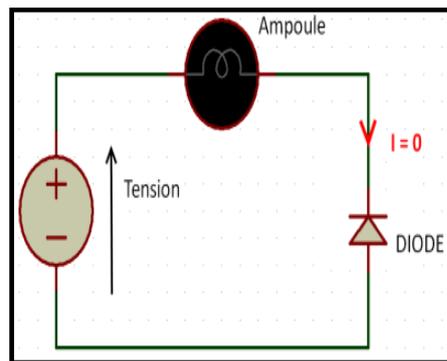


Figure N°9 : une diode.

3-Un photomultiplicateur :

Plusieurs autres électrons et ainsi de suite, d'où l'effet multiplicatif. Pour un électron arraché sur la cathode on peut récupérer jusqu'à 10^6 électrons sur l'anode. une radiation incidente arrache un électron de la cathode par effet photoélectrique, cet électron est alors accéléré vers une seconde électrode avec un potentiel élevé, l'énergie alors de l'électron incident est suffisante pour arracher d'autres électrons et ainsi de suite d'où l'effet multiplicatif.

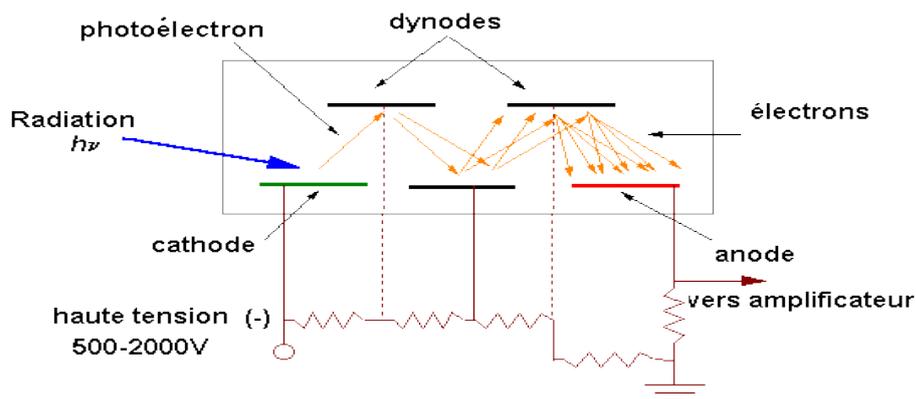


Figure N°10 : Photomultiplicateur.

IV-3-5. Les conditions d'utilisation de la spectrophotométrie UV-visible :

- La substance à analysée doit être dissoute dans un solvant convenablement choisi, ce dernier ne doit pas absorber dans la même région étudiée.
- La solution doit être placée dans une cellule convenable, transparente à la lumière dans la bande de fréquences étudiées.

IV-3-6. La loi de Lambert-beer :

La loi de Lambert-Béer exprime la fraction d'énergie qui est absorbée lorsqu'un rayonnement traverse une substance dans une solution en fonction d'une part :

- 1- D'une part de l'épaisseur traversée (L).
- 2- D'autre part de la concentration (C).

➤ Loi de Lambert :

Cette loi affirme que l'intensité de la lumière transmise traversant un milieu homogène décroît géométriquement quand l'épaisseur traversée augmente arithmétiquement.

➤ Loi de Beer :

La loi de Beer affirme que dans un milieu non absorbant, chaque molécule de produit dissout absorbe la même quantité de lumière, et cela quelque soit la concentration.

- Les lois de Lambert Beer peuvent se résumer par la formule :

$$I=I_0 (-K*C*L).$$

Avec :

I : l'intensité du faisceau émergent.

I₀ : l'intensité du faisceau incident.

K : coefficient d'absorption molaire (c'est une constante de proportionnalité de la substance absorbante qui dépend de la longueur de l'indice).

C : concentration de la substance à analyser (mol/l).

L : l'épaisseur traversée (cm).

- La relation fondamentale utilisée en spectrophotométrie est présentée sous la forme :

$$A = DO = \log \left(\frac{I_0}{I} \right) = \epsilon * c * l$$

Avec:

A: l'absorbance ou la densité optique.

ε: caractéristique de la molécule, plus ce dernier est grand plus la solution absorbe plus, cette relation est utilisée pour réaliser des dosages ou des suivis cinétiques.

Lorsque l'absorbance et concentration sont proportionnelles le rapport de l'intensité transmise et l'intensité incidente est traduit par

$$T = \left[\frac{I}{I_0} \right] \text{ tel que ; } \text{Log } T = -A.$$

IV-3-6. La validité de la loi Lambert-beer :

Cette relation de proportionnalité n'est confirmée que dans certaines conditions

$$A = DO = \text{Log} \left[\frac{I_0}{I} \right] = \epsilon * C * L.$$

Parmi ces conditions:

- ✓ La lumière doit être monochromatique.
- ✓ Elle est valable que pour les concentrations peut élevées.
- ✓ Elle est valable que pour les solutions limpides.
- ✓ La substance à analysée ne doit pas donner lieu à des réactions chimiques sous l'effet du rayonnement incident.

- ✓ La substance à analysée ne doit pas donner lieu à des associations variables avec le solvant.
- ✓ L'influence de la température car son augmentation déplace généralement les bandes d'absorption vers des longueurs d'ondes plus élevées.[10]

Chapitre V



Assurance qualité
Assurance qualité

Introduction :

Le titulaire d'une autorisation de fabrication d'un médicament doit présenter des médicaments adaptés à l'emploi, répondent surtout aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché, assurant ainsi la santé des patients en évitant tout risque lié à des carences en matières de sécurité, de qualité et d'efficacité.

A fin d'atteindre cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept de bonnes pratiques de fabrication et de laboratoire donc de contrôle de qualité.[08]

V-1.Définition de la qualité :

Dans l'industrie pharmaceutique, la qualité à un sens large, le mot d'ordre est

« La qualité = La conformité requise »

L'international standardisation organisation « ISO », défini la qualité par la norme 8402, reprise par l'association « AFNOR », la qualité est l'ensemble des propriétés et caractéristique d'un produit ou d'un service qu'il lui confère l'aptitude à satisfaire les besoins implicites d'un client.

V-2. L'assurance qualité :

Celle-ci remonte à bien longtemps, les analystes savaient déjà faire des mesures de qualité avant même que la qualité s'impose.

Elle présente une formulation nouvelle des méthodes de travail sans modifier les fondements eux même.[13]

V-2-1.Le rôle de l'assurance qualité :

Elle regroupe les actions préétablies et systématiques pour donner la confiance appropriée, en ce qu'un produit ou un service satisfera aux exigences donnée relative à la qualité pour que le système d'assurance qualité remplisse son rôle, il doit présenter les caractéristiques suivantes :

- Il doit être bien conçu pour assurer le but au quel il est assigné.
- Il doit être correctement mis en œuvre.

- Il doit être bien contrôlé.

V-3.Les normes:

V-3-1.Définition d'une norme:

Une norme est un ensemble d'éléments formant un système de référence, c'est un texte énonçant un ensemble d'exigences auxquelles un système d'assurance qualité doit répondre à la demande d'un client en vue d'une certification.

V-3-2.Les principales norme:

V-3-2-1.La série ISO 9000-2000:

Elle concerne l'application volontaire pour la mise en place de l'assurance qualité dans les entreprises, les services et les laboratoires.

En effet elle définit la qualité par rapport aux produits ou aux services qu'une entreprise fournit :

- Elle clarifie les distinctions et les relations entre les principaux concepts relatifs à la qualité.
- Elle fournit les lignes directrices pour la sélection et l'utilisation d'une série de normes internationales sur le système qualité à utiliser.

V-3-2-2.L'international conférence harmonisation (ICH):

Les normes (ICH) définissent la mise en application des bonnes pratiques de fabrication (BPF), pour l'industrie pharmaceutique ces normes concernent l'ensemble des fabrications, les matières premières, les études de développement.[08-09]

V-4.Les bonnes pratiques de fabrication d'un médicament:

Les bonnes pratiques de fabrication garantissent que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon des normes de qualité adaptées à leurs emplois et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Elles s'appliquent à la production et au contrôle qualité des médicaments, leurs exigences sont :

- Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis.
- Un personnel qualifié et formé de façon appropriée.
- Des locaux convenables et suffisamment spacieux
- Des services et du matériel adéquat.
- Des produits, récipients et étiquettes correctes.
- Des procédures et instructions approuvées.
- Un stockage et des moyens de transport appropriés.

V-5. Les bonnes pratiques du laboratoire :

Les principes de BPL s'appliquent pour la réalisation d'un produit pharmaceutique, pour cela différentes étapes sont exécutées à fin d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament en vers le malade.

L'assurance qualité est une forme de contrôle collectif et individuel ou la responsabilité partagée du simple employé au cadre supérieur, le médicament est sanctionné par l'établissement d'un dossier de lot identifiant toutes les étapes de contrôle et de fabrication d'un médicament.[09]

V-6. Laboratoire et le contrôle qualité :

- Le laboratoire doit être conçu de manière à éviter tout accident ou risque de contamination du personnel.
- Il doit être espacé et aéré pour mener bien les analyses.
- Il doit être nettement séparé des ateliers de production.
- Les déchets organiques sont regroupés puis incinérés par les services spécialisés alors que les déchets minéraux sont préalablement neutralisés puis détruits par les mêmes services.

V-7. Les appareils :

Tout équipement au niveau du laboratoire doit être calibré, un programme de contrôle qualité périodique des équipements est arrêté par le service calibrage et étalonnage.

Chaque appareil doit être précis selon les exigences de la procédure du travail, une procédure d'utilisation doit être établie d'une manière claire et compréhensible à partir d'un manuel fourni par le constructeur.

V-8. Les procédures :

Toutes procédures est mise par l'assurance qualité doit être validées et établies, d'une manière claire.

Elle doit être :

- Répétabilité, plusieurs essais doivent être effectués le même jour.
- Reproductibilité, les essais doivent être refaits sous les mêmes conditions plusieurs jours après sa réalisation.
- Linéarité, l'expression mathématique à concentrations différentes.
- Exactitude, doit être dans l'intervalle des limites fixées.
- La validité, l'intervalle de validité linéaire doit être fidèle et juste.
- Spécifique, pas d'interférences en cas de mesure d'un permittivité spécifique de l'échantillon.
- Sensible, enregistrement d'une faible variation de la concentration.
- Robuste, reproductibilité des résultats par différents laboratoires. [08]

Chapitre VI

VALIDATION



Validation
Validation

Introduction :

La validation des procédés de fabrication fait partie des bonnes pratiques de fabrication, son importance a conduit nombreux industriels Européens à développer de vastes programmes de validation, mais la validation n'est pas seulement un exercice réglementaire, c'est aussi un des principaux outils de l'assurance qualité qui permet de construire la qualité et d'en conserver les standards depuis la conception jusqu'à la fin de commercialisation.[10]

VI-1.Définition de la validation:

La validation est un processus établi pour l'obtention d'une documentation convenable démontrant qu'un processus de fabrication ou une méthode de contrôle est suffisamment fiable pour donner les résultats exactes

Elle recouvre plusieurs critères de qualité, qui peuvent être des critères fonctionnels tels que la spécificité, et des critères statistiques :(linéarité, reproductibilité, fidélité, limite de détection.).

Ces paramètres garantissent l'aptitude de la méthode à donner des résultats justes, la validation doit respecter les normes de bonnes pratiques de fabrication et du laboratoire.

VI-2.But de la validation:

La validation est nécessaire parce qu'elle lui confère à la méthode analytique et au processus productif un rang élevé de la confiance et de sécurité ainsi qu'une qualité de résultats supérieurs, cela se traduit par la diminution du nombre de failles et l'optimisation de la méthode pour améliorer la pratique avec une possibilité d'automatisation.

Donc l'objectif principal de la validation analytique sélectionné sera de donner des résultats fiables et exacts reflétant ainsi au mieux le but fixé.

VI-3.Comment validé:

Pour valider une méthode analytique, on exige une référence qui peut garantir la qualité des résultats et pour cela il faut suivre des procédures adéquates que l'on définit comme suit :

- Une bonne organisation du personnel.
- Un personnel suffisant et adéquat.
- Une installation adéquate.

- La disponibilité des méthodes rédigées, actualisées et validées.
- Un équipement qualifié et en bon état de fonctionnement.
- Des procédures adéquates pour l'échantillonnage.
- Une utilisation contrôlée des réactifs et des solutions.
- Un bon contrôle et enregistrement des résultats.
- Hygiène et sécurité.
- Une auto-inspection continue.[10]

VI-4.Les phases de développement d'une méthode analytique :

VI-4-1.Première phase :

Correspond à la définition des caractéristiques et exigences aux quelles doit satisfaire une méthode analytique :

1-Précision.

2-Spécificité.

3-Le cout de matériel utilisé.

VI-4-2.Deuxième phase :

Cette phase correspond à la mise au point et standardisation de la technique.

VI-4-3.Troisième phase :

C'est la validation de la méthode sur le plan de la fiabilité et du rendement en pratique de routine.

VI-5.Les différentes étapes de la validation :

- Protocole de la validation.
- Réalisation de la validation.
- Évolution des résultats de la validation.
- Informations techniques.
- Certificat de la validation.

VI-6. Les différentes étapes de la validation :

Généralement la validation complète d'une méthode analytique doit recouvrir les critères suivants :

- Spécificité.
- Limites de détection.
- Linéarité et exactitude.
- Fidélité :
 - a) Répétabilité.
 - b) Reproductibilité.

VI-6-1. la spécificité :

Une procédure d'analyse est dite spécifique lorsqu'elle permet de mesurer quantitativement un paramètre physico-chimique ou un groupement fonctionnel d'une ou de plusieurs substances dans l'échantillon.

Pour un dosage, la procédure analytique sera dite spécifique lorsqu'on aura la garantie que le signal mesuré provient seulement de la substance analysée, en d'autres termes il n'existe pas d'interférences provenant des excipients et ou des dégradations.

Dans ce cas, la spécificité est vérifiée par l'étude dans les conditions identiques d'une solution contenant tous les composés sauf la substance à doser.

VI-6-2. la linéarité :

La linéarité d'une méthode analytique est sa capacité à fournir des résultats directement proportionnels à la concentration de la substance à doser, la linéarité exprime le fait que les points expérimentaux se répartissent au voisinage d'une droite.

Dans ce cas, le signal mesuré s'exprime en fonction de la grandeur à mesurer (X) définie par la relation :

$$Y = aX + b.$$

VI-6-3.l'exactitude:

Elle exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur qui est acceptée, soit comme une valeur conventionnellement vraie (standard) et la valeur trouvée (valeur moyenne) obtenue en appliquant la procédure d'analyse un certain nombre de fois.

VI-6-4.la limite de détection:

C'est la plus petite quantité qui peut être détectée dans un échantillon, mais non quantifiée comme valeur exacte.

La limite de détection est déterminée par analyse d'échantillons contenant la substance à des concentrations connues, puis de la concentration minimale à laquelle une détection fiable de la substance est possible.

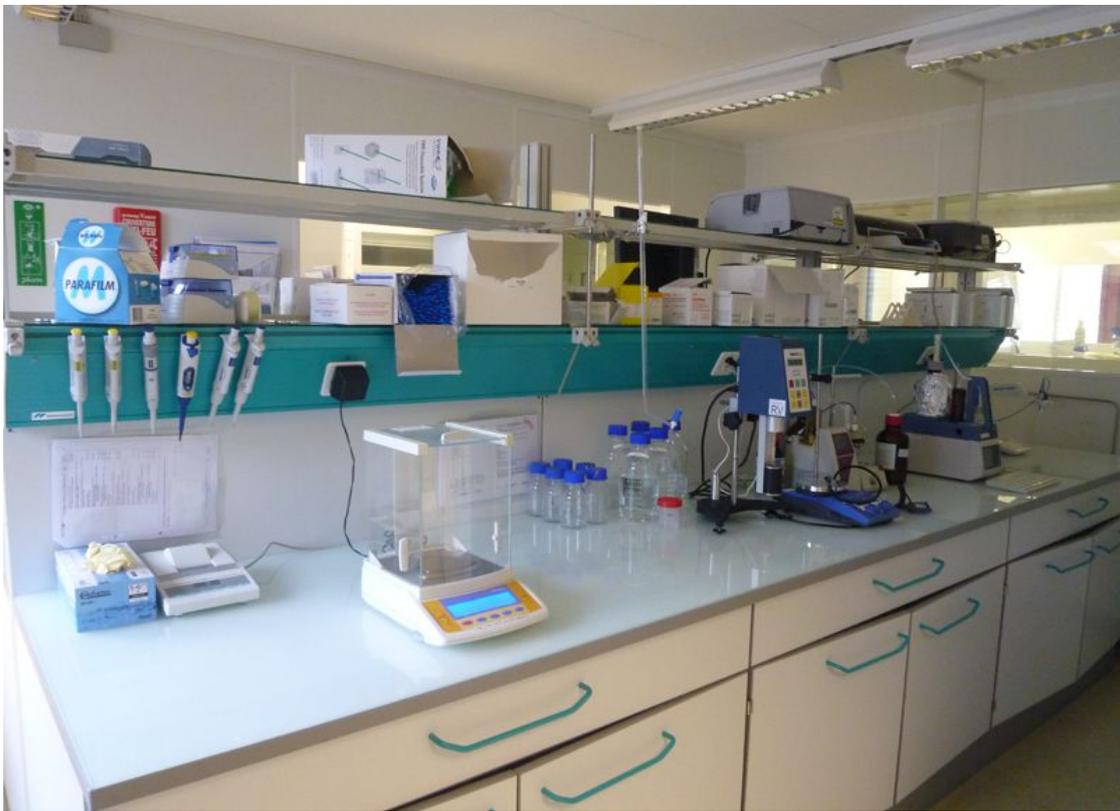
VI-6-5.la fidélité:

La fidélité de la procédure d'analyse exprime l'étroitesse de l'accord (degré de dispersion) entre une série de mesures provenant de multiples prises d'un échantillon homogène dans des conditions prescrites ; elle se subdivise en répétabilité et reproductibilité.

VI-7.Pourquoi validé :

- Elle permet d'avoir confiance dans la qualité des produits fabriqués.
- Elle permet de conserver les standards de qualité depuis la conception du produit jusqu'à la fin de sa commercialisation.
- La validation permet le contrôle du produit finis à des limites.
- La validation permet de construire la qualité et le développement des services techniques de la production.
- C'est l'un des outils principaux de l'assurance qualité.
- Grâce à la validation les couts financiers son réduit.

Chapitre VII



Controle de la matiere premier
Controle de la matiere premiere

Introduction :

Le principe dans un médicament représente la partie la plus importante, c'est la molécule active destinée à guérir la maladie pour la quelle le médicament est prescrit, donc tout défaut de pureté en excès de ce dernier peut provoquer un grand danger pour le patient.

Pour assurer l'efficacité de la matière première (principe actif), celle-ci doit subir un contrôle physico-chimique selon la pharmacopée ou le dossier pharmaceutique de la substance en question.[15]

VII-1. Contrôle physico-chimique :**VII-1-1. Le principe actif :**

La méthylprednisolone contient au minimum **97%** et maximum **103%** de

11 β , 17.21-trihydroxy-6 α -methylprégn-1.4-diène-3.20-dione.

Calculer par rapport à la substance desséchée.

A- Caractères :**➤ 1/ Contrôle organoleptique :**

Ce teste renferme l'aspect et le gout, il est effectué par une simple analyse visuelle.

➤ 2/ Solubilité :

La solubilité est la quantité du composé que l'on cherche à dissoudre dans un solvant donné.

Mode opératoire : voire l'annexe N°1

B- Identification :**➤ 1/ Spectre d'absorption dans l'IR :**

Principe :

L'absorption d'un rayonnement IR correspond à une interaction des photons avec la molécule ou avec un groupement fonctionnel, ce qui provoque une transition entre les états de vibration de la molécule, l'énergie observée en fonction de la longueur d'onde donne un spectre de bandes étroites caractéristique de la substance analysée.

Mode opératoire : voire l'annexe N°1.

➤ **2/PH de la solution :**

Principe :

Il est basé sur la détermination en unité de la différence du potentiel existant entre deux électrodes plongées dans le à analysé à l'aide d'un pH mètre.

Mode opératoire : voire l'annexe N°1.

➤ **3/Point de fusion :**

Principe :

C'est la température à laquelle, une substance passe de l'état solide à l'état liquide déterminé par un fusiomètre.

Mode opératoire : voire l'annexe N°1

C-Essais:

➤ **1/Perte à la dessiccation :**

Principe :

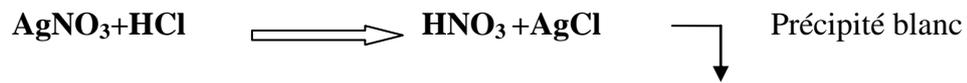
La perte à la dessiccation est la perte de masse à chaud exprimée en « % » en d'autres termes c'est la perte d'eau libre contenue dans le produit après évaporation

Mode opératoire : voire l'annexe N°1.

➤ **2/Réactions des chlorures**

Principe :

En présence d'une solution de nitrate d'argent AgNO_3 , apparaît un précipité blanc à l'abri de la lumière.



Mode opératoire : voir l'annexe N°1.

➤ **3/Métaux lourds :**

Principe :

Les métaux lourds se précipitent sous forme de sulfates noirs par addition d'une solution d'acide sulfurique H_2SO_4 .

Mode opératoire : voir l'annexe N°1.

D/Dosage de la méthyprednisolone :

Principe :

Le dosage est effectué par la technique de spectrophotométrie d'absorption UV.

➤ **Expression des résultats :**

$$T = \frac{\text{DOE}}{\text{DOT}} * \frac{\text{PE}_T}{\text{PE}_E} * \frac{100}{100 - \text{Pd}} * 100$$

Avec

T : Titre de la méthyprednisolone.

DO_E : densité optique de l'essai.

DO_T : densité optique du témoin.

PE_T : la prise d'essai du témoin. (mg)

PE : la prise d'essai de l'essai. (mg)

PD : la perte à la dessiccation. (%)

Mode opératoire : voir l'annexe N°1.

VII-2. Résultats et discussion :

➤ Contrôle organoleptique sur la méthylprédnisolone :

Tableau N1° : Résultats du contrôle organoleptique :

Caractères organoleptiques	Normes	Résultats
Aspect	poudre cristalline.	Idem
Couleur	blanche ou sensiblement blanche.	Idem
Saveur	amère.	idem

Interprétation :

Le contrôle organoleptique effectué sur 4 lots différents (00248, 00249, 00250, 00251) de la Méthylprédnisolone est conforme aux normes du dossier pharmaceutique de celle dernière.

➤ Solubilité de la méthylprédnisolone :

On introduit la méthylprédnisolone, dans différents solvants à volume égale (volume à volume), les résultats de la solubilité de celle-ci sont portés sur le tableau N°2

Tableau N2° : Résultats du teste solubilité

Solvant	Solubilité	lots	Résultats
Eau	Très soluble	00248	Idem
Alcool	Assez soluble	00249	Idem
Acétone	Peu soluble	00250	Idem
Éther	Insoluble		Idem

Interprétation :

Le teste de la solubilité effectué sur 4 lots différents (00248, 00249, 00250) de la Methylprédnisolone est conforme aux normes du dossier pharmaceutique de celle dernière.

B/Identification :➤ **Spectre d'absorption dans l'IR :**

Le spectre obtenu est semblable au spectre de la Methylprédnisolne SCR.

Voir l'annexe N2.

➤ **pH de la solution :**

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau N3°.

Tableau N3° : Résultats du test Ph de la solution

Lots	Normes	Résultats
00248		5.30
00249	4.5 à 6.50	5.87
00250		6.21

Interprétation :

Les résultats du pH portés sur 03 lots différents (00248, 00249, 00250) de la Methylprédnisolone sont conforme aux normes du dossier pharmaceutique de celle dernière.

➤ **Point de fusion de la Méthylprédnisolone :**

Les résultats obtenus sont portés sur le tableau suivant ;

Tableau N4° : Résultats du test du point de fusion

Lots	Normes	Résultats
00248	131°C à 136°C	132.3°
00249		131°.1
00250		134°.7

Interprétation :

Les résultats du Point de fusion sur les 03 lots différents (00248, 00249, 00250) de la Methylprédnisolone sont compris dans l'intervalle de la norme du dossier pharmaceutique de celle dernière.

C/Essais:

➤ **Perte à la dessiccation : (taux d'humidité) ;**

Les résultats trouvés sont présentés sur le tableau N°5 ;

Tableau N°5 : Résultats trouvés pour la perte de dessiccation

Lots	Normes	Résultats
00248	≤ 0.5	0.44
00249		0.49
00250		0.37

Interprétation :

Les résultats de la perte à la dessiccation sur les 03 lots différents (00248, 00249, 00250) de la Methylprédnisolone sont inférieurs à 0.5 donc conformes à la norme du dossier pharmaceutique de celle dernière.

➤ **Réactions des chlorures :**

Les résultats trouvés sont présentés sur le tableau N°6 ;

Tableau N°6 : Résultats des réactions de chlorures

Lots	Normes	Résultats
00248	Apparition d'un précipité blanc en présence d'une solution de nitrate d'argent.	Idem
00249		
00250		

➤ **Interprétation :**

Les réactions des chlorures sont positives pour les 3 lots du principe actif sont conformes à la norme du dossier pharmaceutique.

➤ **Métaux lourds:**

Les 03 solutions à examiner du principe actif présentent une coloration brune moins intense que celle du témoin.

➤ **Limpidité :**

Les 03 solutions de la Methylprédnisolone dans l'alcool ne présentent aucune coloration, les trois solutions sont parfaitement limpides.

D/Dosage de la Methylprédnisolone :

Les résultats obtenus sont comme présentés sur le tableau suivant ;

Tableau N°7 : Résultats du dosage trouvés de la méthylprednisolone.

Lots	Normes %	Prise d'essai de l'essai(PE _E)	Prise d'essais témoin(PE _T)	Densité optique essai(DO _E)	Densité optique témoin(DO _T)	T (titre) %
00248		0.1001		0.2660		98.95
00249	98 à 102	0.1009	0.100	0.2690	0.2673	99.24
00250		0.1023		0.2700		98.36

➤ **Interprétation :**

On constate des résultats que tous les titres des lots examinés sont inclus dans l'intervalle de la norme donc les trois lots sont conformes au dossier pharmaceutique.

VII-3. Les appareils utilisés :

- Spectrophotomètre infrarouge.
- Spectrophotomètre UV/visible
- Cuves de quartz de 1 cm de trajet optique.
- Fioles jaugées à 100 ml
- Fioles jaugées à 50 ml.
- Pipete de 5 ml.

Chapitre VIII

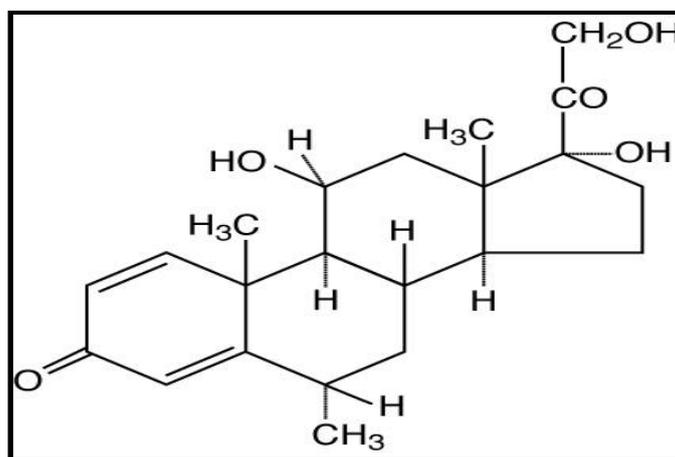


Validation de la méthode
Validation de la méthode

Introduction :

En ayant un aperçu sur la structure de la molécule de la méthyprednisolone, on peut dire :

- La Méthyprednisolone est dosable par spectrophotométrie UV visible est possible puisqu'elle renferme des groupements chromophores



Le noyau benzénique : C=O.

- La Méthyprednisolone est dosable par HPLC.

Entre les deux méthodes, nous avons opté pour la spectrophotométrie UV/visible en raison de :

- La disponibilité de l'appareil.
- La précision de la méthode.
- Pour les raisons économiques moins coûteuses pour la société que le HPLC qui demande des substances chimiques de référence très chères et non disponibles au porteur des stagiaires.

VIII-1. But du travail :

Le but de ce travail consiste à mettre au point une méthode de dosage de la Méthyprednisolone par spectrophotométrie UV/VISIBLE dans le comprimé « Médrol 4 mg » et de prouver sa fiabilité.

La composition unitaire du **Médrol 4mg** est la suivante :

Tableau N8 ° : Composition unitaire du Médrol 4mg

Principe actif	Méthylprédnisolone	4mg de medrole correspond à 3.80 mg de Méthylprédnisolone
Excipients	Lactose.	0.092
	Saccharose.	0.078
	Calcium stéarate.	0.010
	Amidon de maïs.	0.020

VIII-2.Optimisation des conditions opératoires :**VIII-2-2.Choix du solvant :**

Le solvant choisi doit être inerte chimiquement ; c'est-à-dire que le solvant ne doit pas rentrer en réactions avec le Principe actif ou la molécule à doser il doit la solubiliser.

Selon le dossier pharmaceutique de la Méthylprédnisolne, celle-ci est soluble dans l'alcool blanc et ce n'est qu'après vérification que le choix à été confirmé.

VIII-2-3.Choix de la longueur d'onde :

1/ Pour déterminer la longueur d'onde maximale qui donne un maximum d'absorption de la Méthylprédnisolone, les solutions sont préparées suivant les procédures du dossier pharmaceutique de cette molécule.

- la prise d'essais est fixée à **100 mg** de la Méthylprédnisolone, qui sera dissoute dans le méthanol, dans une fiole jaugée de **100 ml** (solution N°1).
- un prélèvement de **1 ml** de la solution N° 1, est effectué et transvaser dans une fiole de **100 ml** qu'on complète avec de l'acide chlorhydrique (HCl) jusqu'au trait de gauge.

Dans la suite de notre travail cette solution sera nommée solution (A).

- Pour le comprimé après avoir pesé et broyer 10 comprimés de Médrol 4mg, on a pris une quantité de la poudre obtenue égale à 225 mg comme prise d'essai. On la dissoute en suite

dans le Méthanol et ajuster le volume jusqu'au trait de jauge dans une fiole de 100 ml , une filtration sera nécessaire fin d'éliminer tout les excipients insolubles, suivi d'un prélèvement de 1 ml du filtra qui sera compléter avec l'acide chlore hydrique à 0.01N jusqu'au trait de jauge dans une fiole de 100 ml.

Dans la suite de ce travail cette solution sera nommée solution (B).

VIII-3.La validation de la méthode :

VIII-3-1.La spécificité :

La détermination de la spécificité permet de s'assurer que le résultat obtenu dans les conditions opératoires retenues, provient seulement de la substance à dosée (le principe actif), c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'interférences provenant les excipients et/ou des produits de dégradation ou bien des impuretés.

La spécificité est vérifiée par l'étude dans les conditions opératoires identiques d'une solution contenant tous les composés : excipients sauf la substance à dosée (le principe actif), cette solution est appelée « **placébo** ».

➤ **Mode opératoire de la spécificité :**

Il à été préparée une solution, contenant le placebo (excipients+matières de pelliculage), on prenant le deuxième des quantités théoriques moyenne contenues dans un comprimé et en suivant la procédure de dilution.

Il a été ensuite été procédé à un balayage autour de la longueur d'onde maximale

$\lambda_{\max}=262 \text{ nm}$.

Nous avons tiré un spectre UV/visible correspondant à l'essai effectué, figure N°2

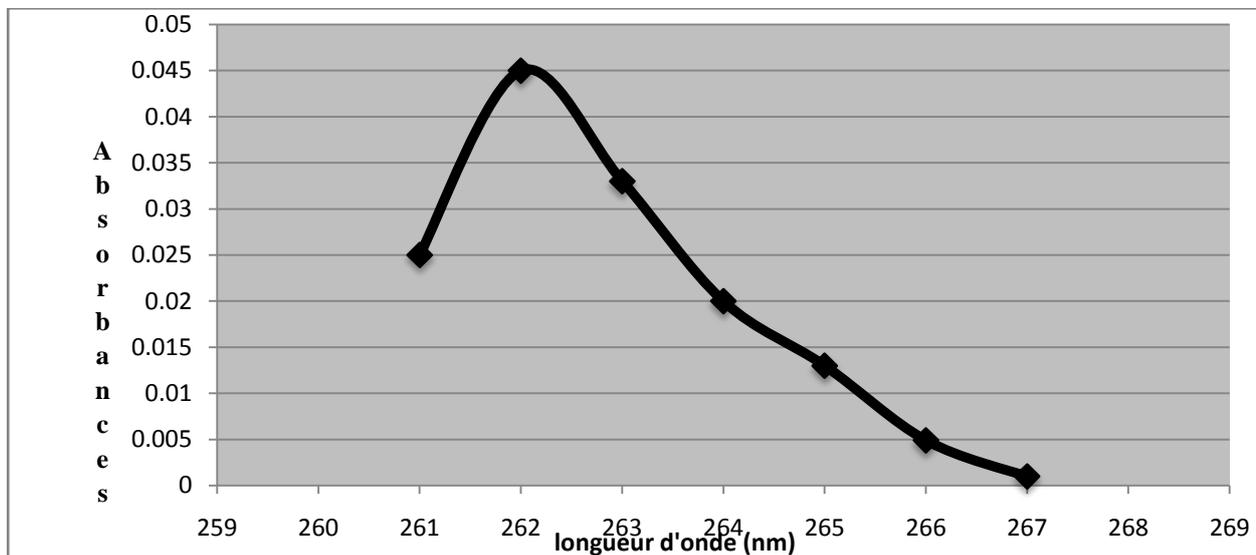


Figure N°1. Le spectre d'absorption du principe actif

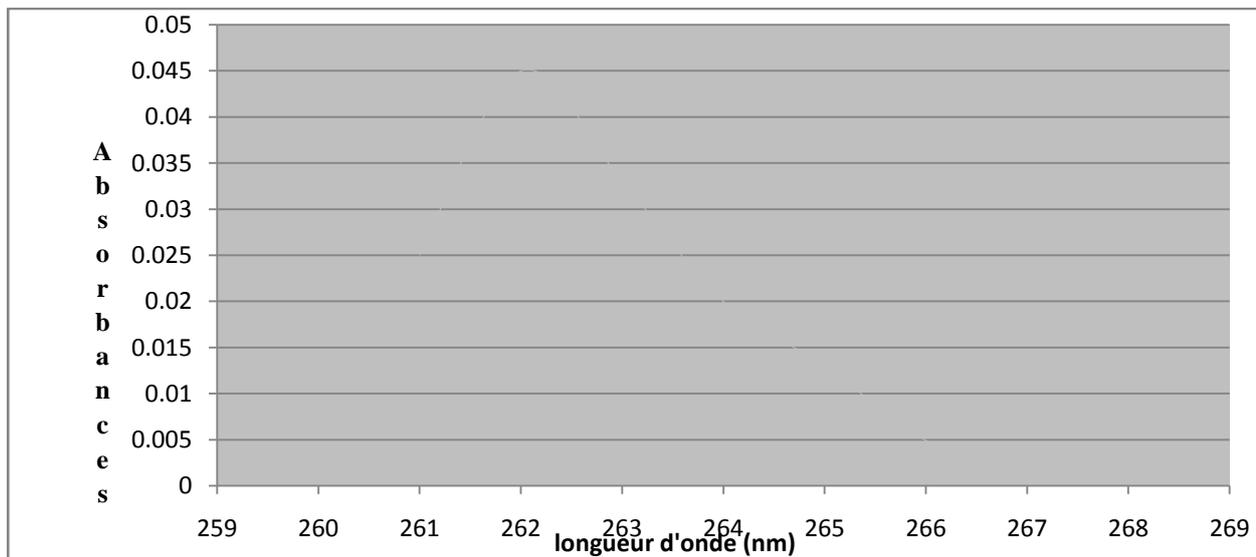


Figure N°2. Le spectre d'absorption du placebo.

VIII-3-2.La linéarité :**VIII-3-2.Etude de la linéarité de la méthode d'analyse sur la matière première :**

Elle consiste à étudier la linéarité du principe actif seul : **la Méthylprédnisolone**, afin de réaliser cette étude nous avons suivi le procédé suivant :

➤ Procédé :

Nous avons préparé une gamme de cinq « 05 » solutions de différentes concentrations comme suit :

Pour chaque solution nous avons dissout une prise la Méthylprédnisolone qui correspond à un prélèvement précis de la solution « A », dans 100ml de l'acide chlore hydrique à 0.01N.

La détermination des absorbances correspondantes à été effectuée par spectrophotométrie UV/visible, pour une longueur d'onde de 262 nm.

Ce procédé est schématisé dans le schéma N°1.

Soit : $Y=a_1X+b_1$, La droite de régression linéaire correspondante à cette étude est présenté dans la schéma N°5.

Les résultats expérimentaux obtenus sont présentés dans le tableau suivant

Tableau N°9 : Résultats trouvés des densités optiques sur la matière première.

Concentration en %	Prise d'essais mg	Densité optique (absorbance)		
		Essai N°1	Essai N°2	Essai N°3
60	3	0.0379	0.0381	0.0378
80	4	0.0512	0.0515	0.0510
100	5	0.0640	0.0638	0.0642
110	6	0.0766	0.0766	0.0764
120	7	0.0890	0.0890	0.0892

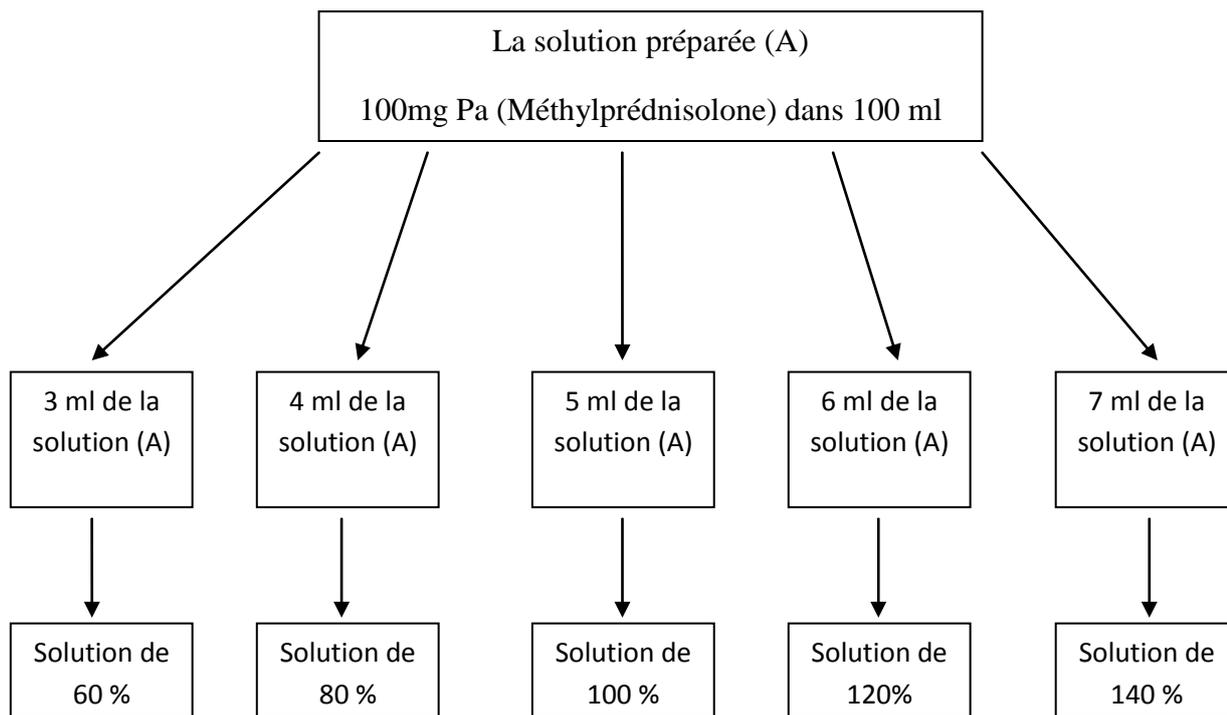


Schéma N°5 : Procédé de détermination de la linéarité de la matière première

VIII-3-3.Étude de la linéarité de la méthode d'analyse sur la forme reconstituée:

Elle consiste à étudier la linéarité du principe actif (Méthylprédnisolone) dans la forme reconstitué (comprimé), afin de réaliser cette étude nous avons suivi le procédé suivant :

➤ Procédé :

Nous avons préparé une gamme de cinq « 05 » solutions de différentes concentrations comme suit ;

Pour chaque solution nous avons dissout un prélèvement précis du filtrat de la solution (B), dans 100 ml de l'acide chlorhydrique (0.01N).

La détermination des absorbances correspondantes à été effectuée par spectrophotomètre UV/visible, pour une longueur d'onde de 262 nm.

Ce procédé est schématisé dans le schéma N°2.

Soit : $Y=a_2X+b_2$, La droite de régression linéaire correspondante à cette étude est présenté dans la schéma N°6.

Les résultats expérimentaux obtenus sont présentés dans le tableau suivant

Tableau N°10 : Résultats trouvés des densités optiques pour la forme reconstituée.

Concentration en %	Prise d'essais mg	Densité optique (absorbance)		
		Essai N°1	Essai N°2	Essai N°3
60	4.6390	0.0377	0.0379	0.0381
80	6.1854	0.0510	0.0514	0.0511
100	7.7317	0.0643	0.0638	0.0639
110	9.2781	0.0770	0.0766	0.0762
120	10.8244	0.0889	0.0891	0.0887

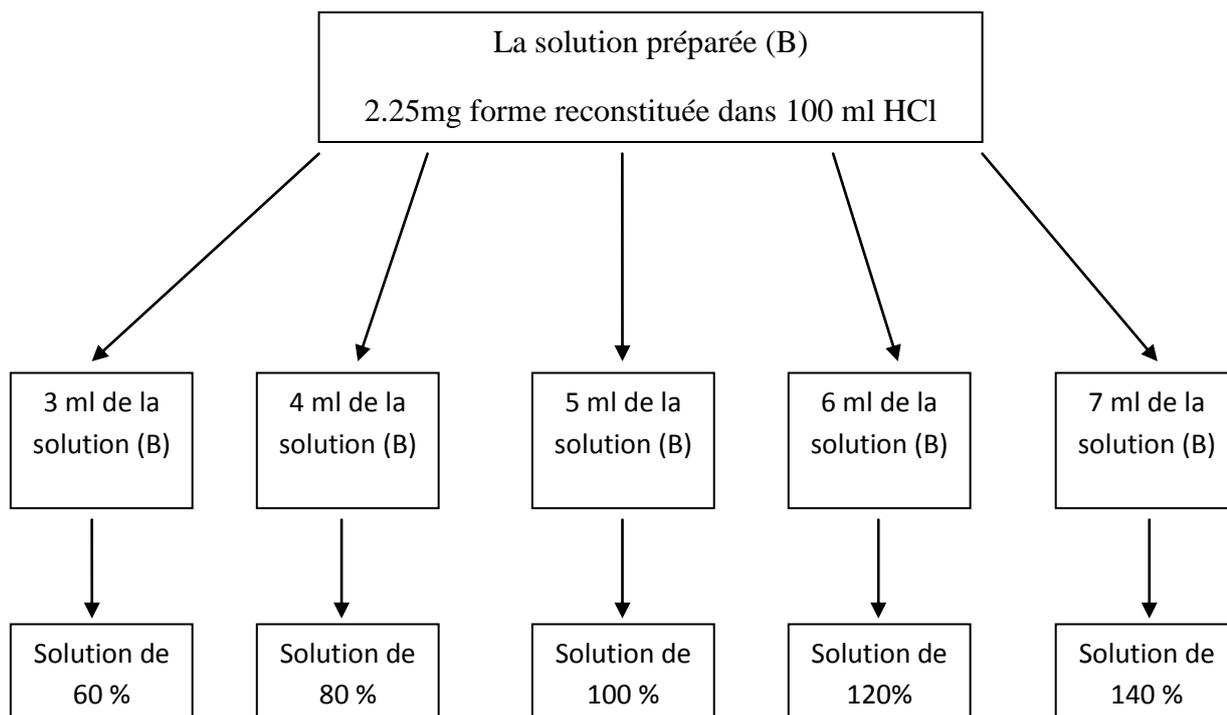


Schéma N°6 : Procédé de détermination de la linéarité de la forme reconstituée.

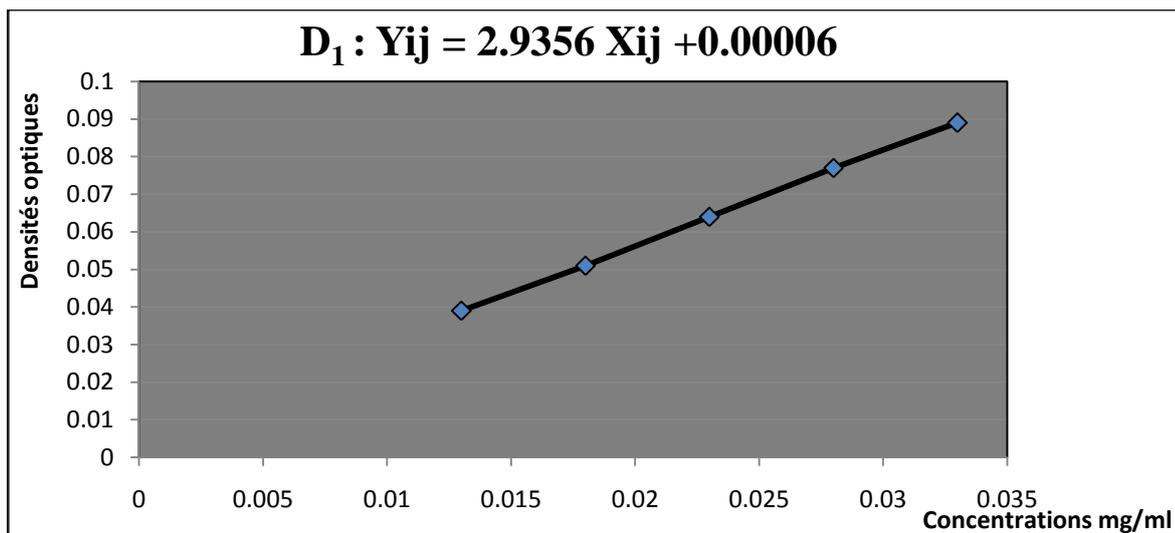


Figure N°13 : résultats de la linéarité du principe actif seul.

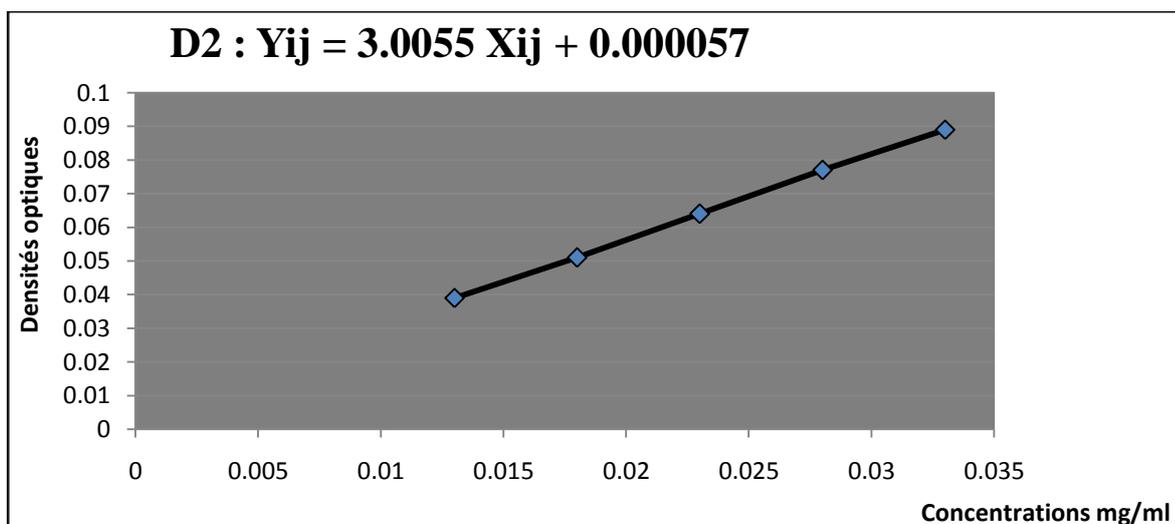


Figure N°14 : résultats de la linéarité de la forme reconstituée.

VIII-4. La limite de détection:

Afin de déterminer la plus petite concentration de la Méthylprédnisolone possible d'être détectée il a été procédé comme suit ;

➤ Procédé :

Nous avons préparé une gamme de « 05 » solutions de différentes concentrations comme suit :

A partir de la solution mère (A) nous avons préparé une solution à 60% appelée solution (A'), comme suit :

On a prélevé 3 ml de la solution (A) qu'on a dissout dans 100 ml de HCl 0.01 N, jusqu'au trait de jauge, de celle-ci on prépare 4 solutions à différents dilutions ;

Solution (1) : 3 ml de la solution (A') dans 100 ml de HCl à 0.01N.

Solution (2) : 2 ml de la solution (A') dans 100 ml de HCl à 0.01N.

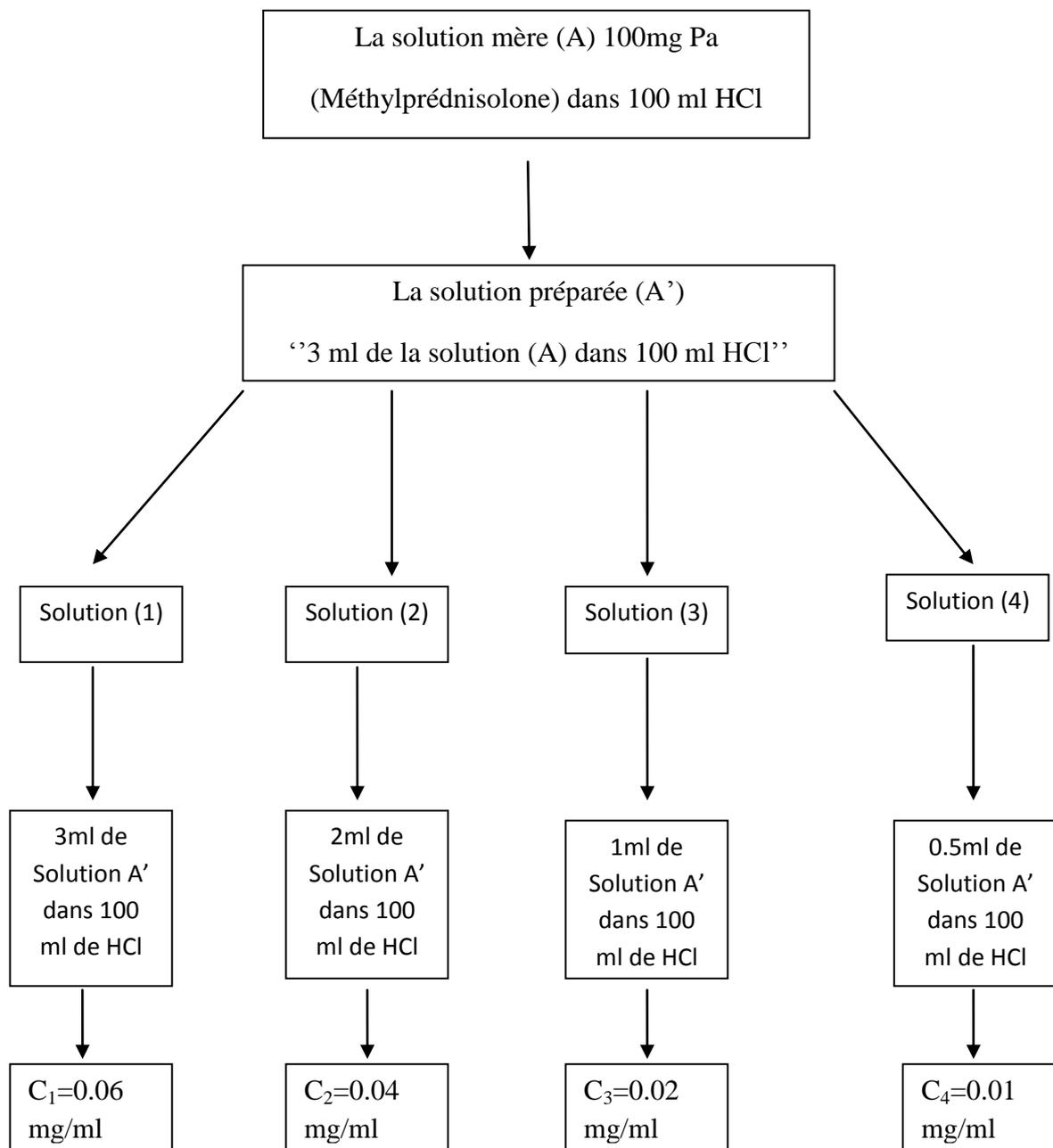
Solution (3) : 1 ml de la solution (A') dans 100 ml de HCl à 0.01N.

Solution (4) : 0.5 ml de la solution (A') dans 100 ml de HCl à 0.01N.

La détermination des absorbances correspondantes à chaque dilution à été effectuée par spectrophotomètre UV/visible, et cela jusqu'à ce qu'il n'est plus de signal, le résultat obtenu est représenté dans la figure N°3.

Après étude faite le résultat pour la limite de détection correspond à la solution N°4, donc la plus petite quantité de la Méthylprédnisolone possible d'être détectée par UV/visible est $C_4=0.01$ mg/ml

Le procédé est schématisé dans le schéma N°7.

**Schéma N°7 : Procédé de détermination de la limite de détection**

VIII-5. Étude de l'exactitude de la validation:

L'étude s'effectue sur le recouvrement entre les pesés introduites et celles retrouvées, on prenant comme référence l'étalon à 100 % de régression du principe actif seul.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau N°11

Tableau N°11 : Résultats trouvés pour le test de l'exactitude

groupe	Essais i/j	Densité optique	Qtte introduite mg	Qtte retrouvée mg	Recouvrement Y_{IJ}
60%	1/1	0.064	3.0000	2.9900	99.6666
	2/1	0.063	3.0000	3.1200	104.0000
80%	1/2	0.065	4.0000	3.9399	98.4975
	2/2	0.060	4.0000	3.9888	99.7200
100%	1/3	0.063	5.0000	4.8957	97.9140
	2/3	0.061	5.0000	4.8978	97.9560
120%	1/4	0.060	6.0000	5.6589	94.3150
	2/4	0.061	6.0000	6.1033	101.7216
140%	1/5	0.064	7.0000	7.0059	100.0842
	2/5	0.060	7.0000	6.9221	98.8871

Avec :

Quantité retrouvée : densité optique / b.

$b = X_{100}/Y_{100}$. X_{100} et Y_{100} sont respectivement les densités optiques et les pesées de la Méthylprédnisolone.

Recouvrement « étroitesse » : (Quantité retrouvée / Quantité introduite) *100.

Selon le dossier pharmaceutique de la Méthylprédnisolone l'intervalle de confiance du recouvrement est (99.12-102.36). Et la moyenne du recouvrement calculé à partir du tableau N°9 est égale à

Moyenne recouvrement =99.2762.

- **Interprétation :** donc le recouvrement moyen égal à 99.2762 est bien compris dans l'intervalle de confiance, on peut dire que le résultat est satisfaisant.

VIII-5.Étude de la fidélité (répétabilité, et reproductibilité) sur la forme pharmaceutique reconstituée:

L'étude de la fidélité de la méthode consiste à déterminer la répétabilité ainsi que sa reproductibilité.

La fidélité a été vérifiée pendant trois jours successifs, en réalisant (03) séries de (07) pesées par jour.

La fidélité est réalisée sur la forme reconstituée dont les pesées sont faites sur la concentration qui correspond à l'étalon 100% (principe actif).

Le tableau N°10 indique les données trouvées en faisant un dosage pour chaque comprimé reconstitué pour déterminer la quantité du principe actif.

Avec :

Quantité retrouvée =densité optique / b.

$b = X_{100}/Y_{100}$. X_{100} et Y_{100} sont respectivement les densités optiques et les pesées de la Méthylprédnisolone correspondant à l'étalon 100 % du système.

$B = 0.0125$

Recouvrement « étroitesse » = (Quantité retrouvée / Quantité introduite) *100.

Intervalle de confiance du recouvrement de la fidélité est compris (97.21-102.13), selon le dossier pharmaceutique

Tableau N°12 : Résultats trouvés pour le test de fidélité

jours	Essais i/j	Densité optique	Qtte introduite mg	Qtte retrouvée mg	Recouvrement Y_{IJ}
1 er jr	1/1	0.064	5.0000	5.1200	102.40
	2/1	0.063	5.0000	5.0400	100.80
	3/1	0.065	5.0000	5.2000	104.00
2em jr	1/1	0.060	5.0000	4.8000	96.00
	2/1	0.063	5.0000	5.0400	100.80
	3/1	0.061	5.0000	4.8800	97.60
3em jr	1/1	0.060	5.0000	4.8000	96.00
	2/1	0.061	5.0000	4.8800	97.60
	3/1	0.064	5.0000	5.1200	102.40

➤ **Interprétation :**

D'après les résultats obtenus durant les trois jours successifs le recouvrement moyen égal au premier jour est égale à 102.40, au deuxième jour à 98.33, au troisième jour à 98.66 ces valeurs sont bien compris dans l'intervalle de confiance, est on peut dire que la méthode est fidèle

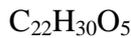
Conclusion :

Au terme de notre travail nous pouvons conclure que :

- Les résultats physicochimiques de la matière première ; la Méthylprédnisolone sont conformes aux normes du dossier pharmaceutique de celle-ci.
- La méthode de dosage par spectrophotométrie UV/visible de la Méthylprédnisolone dans le comprimé medrol 4mg c'est avérée bien efficace au vus des résultats obtenus comme démontrée au cour de ce mémoire

On peut dire alors que la méthode de dosage par UV/visible de la Méthylprédnisolone est spécifique, linéaire, fidele d'après les tests accomplis, donc le dosage de la Méthylprédnisolone par UV/visible est une méthode validée.

Annexes

Méthylprédnisolone

11beta, 17alpha, 21-trihydroxy-6 alpha méthyl prégnna-1,4-diène-3,20 dione

Caractères :

Aspect : La méthylprednisolone est une poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche,

Solubilité : pratiquement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, et peu soluble dans l'éther.

Identification :

pH : on plonge les électrodes de Ph dans une solution de Méthylprédnisolone à 2%, on lit directement la valeur du pH.

Point de fusion : mettre une certaine quantité de la Méthylprédnisolone dans un tube capillaire, introduire ce dernier dans un fusiometre après la fixation de la température maximale de fusion, lire et prendre la température la ou le produit devient liquide.

Spectre infrarouge : préparé la pastille ; broyer 2 mg de la Méthylprédnisolone avec une petite quantité de KBr (300mg environ), sous une forte pression le mélange forme une pastille dans l'appareil d'infrarouge, comparer le spectre obtenu avec le spectre de référence de la Méthylprédnisolone selon le dossier pharmaceutique.

Essais :**Réactions des chlorures :**

Dissoudre une quantité de la méthylprédnisolone dans l'eau, ajouter 2

ml de HNO₃ puis 0.4 ml de la AgNO₃ . Agiter et laisser reposer, il se forme un précipiter blanc ; effectuer cette opération à labrit de la lumière.

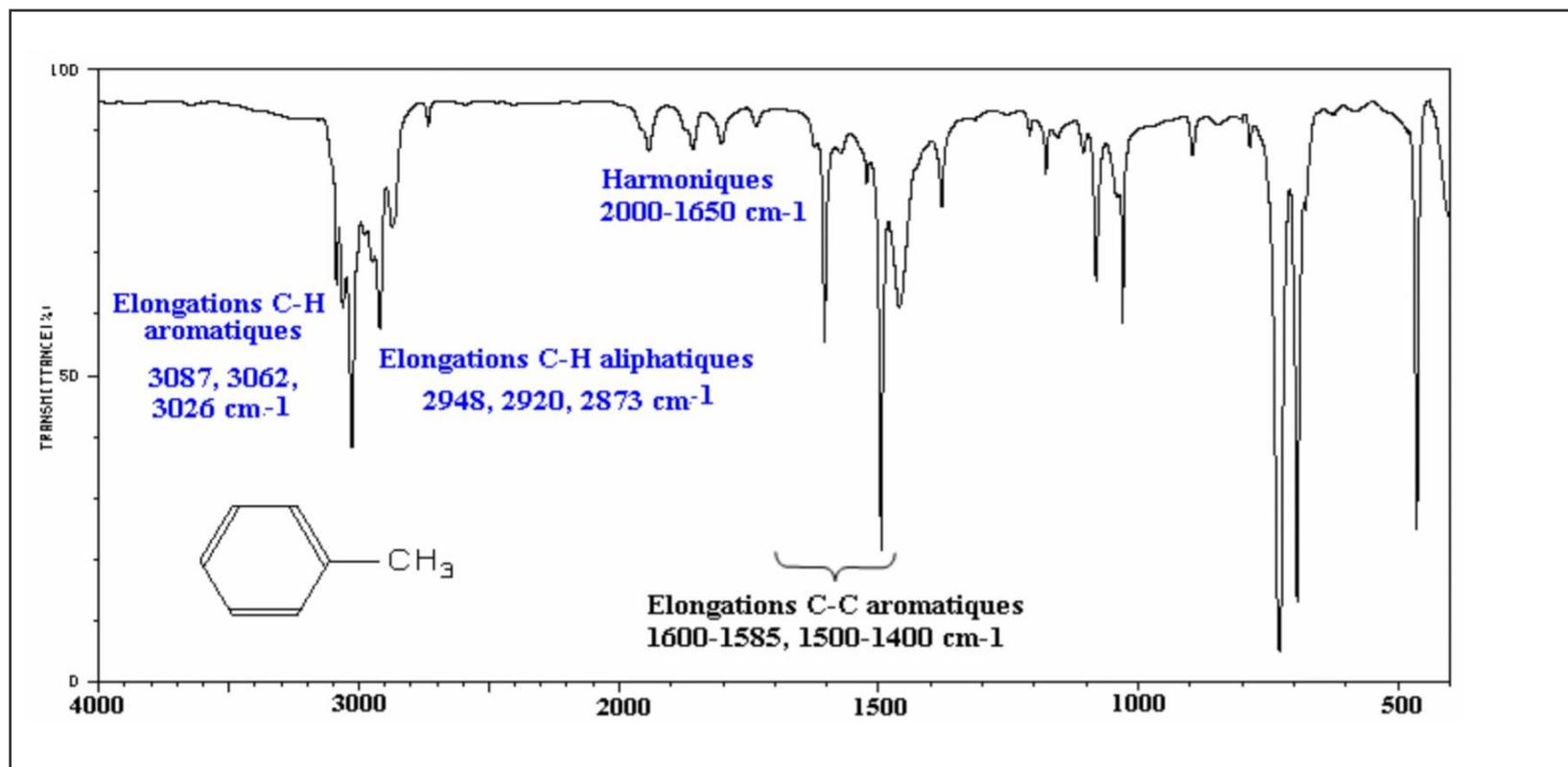
Perte à la dessiccation : Utiliser une balance à humidité, régler la temperature à 105°C à une durée de 30 min, tarez 1 gr de la Méthylprédnisolone puis après 30 min lire sur l'écran la valeur de taux d'humidité.

Métaux lourds : dans un creuset en porcelaine, mettre 1 gr de la Méthylprédnisolone et incinérer en présence de 5 gouttes de H₂SO₄ puis dans un four à moufle (500°C) jusqu'à obtention d'un résidu blanc, laisser refroidir et ajouter quelques gouttes de carbonates d'ammonium, évaporer le liquide, filtrer si nécessaire et compléter à 20 ml toujours avec de l'eau distillée.

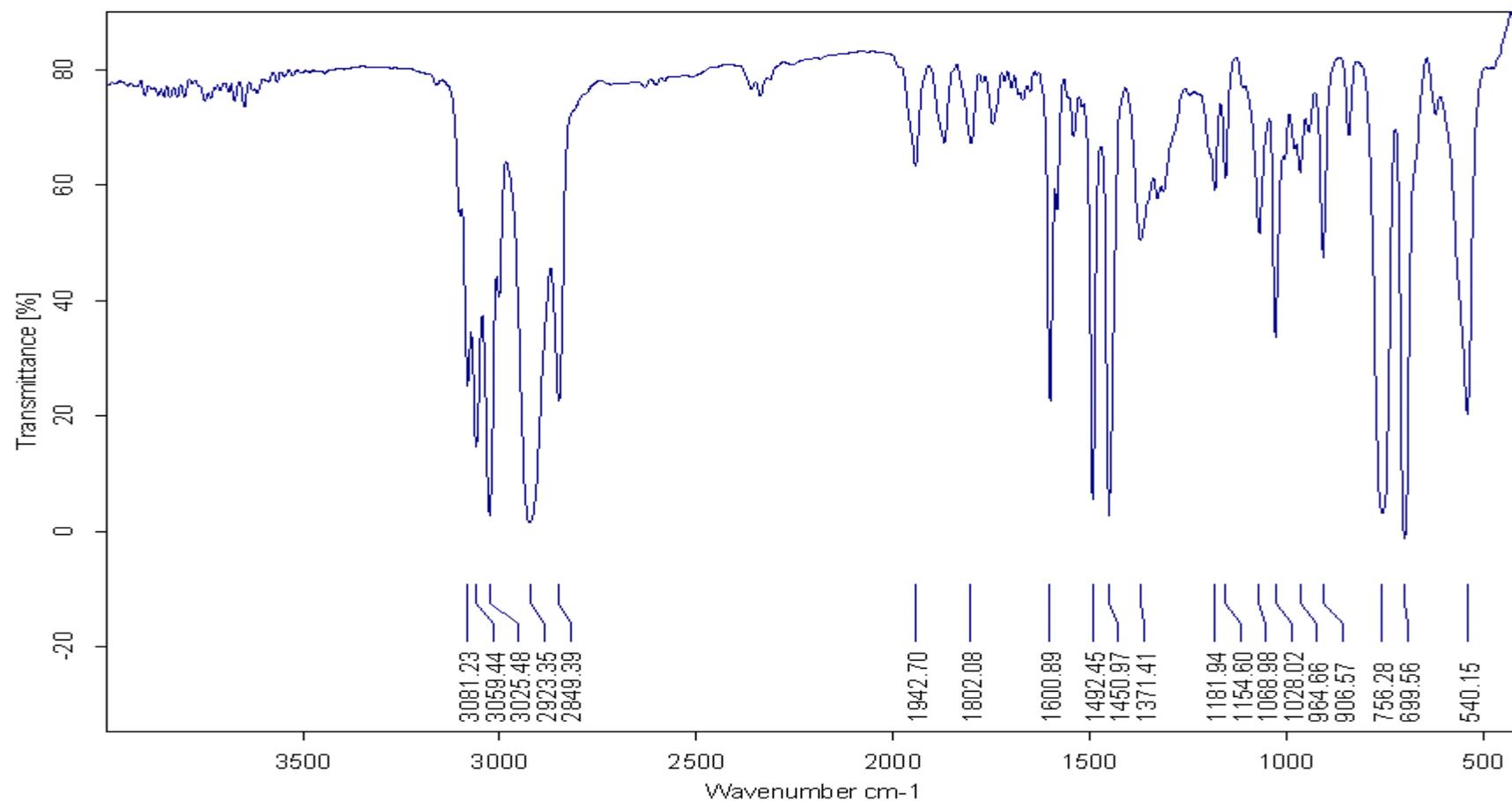
Limpidité : peser 2 g de la Méthylprédnisolone dans une fiole et complétait le volume jusqu'à 100ml par l'eau purifiée puis comparer avec une solution témoin préparée par la Méthylprédnisolone standard.

Dosage de la Méthylprédnisolone :

faire dissoudre 100 mg de Méthylprédnisolone dans le Méthanol, compléter à 100 ml avec le même solvant piper 1 ml de cette solution dans une fiole de 100 ml et compléter le volume avec du HCl 0.01 N, mesurer les densités optiques.



Spectre infrarouge de référence de la Méthylprédnisolone selon le dossier pharmaceutique



Spectre infrarouge de la Méthylprédnisolone .

Bibliographie

- [01]: D Kassa, R denine, N Benounisch. Cour de pharmacie galénique, Alger.
- [02] : A lehir,(pharmacie galénique).Bonne pratique de fabrication des médicaments, Paris 2001.
- [03] :R Denine, FGhanissi, initiation des medicaments/ 7^{eme} edition .
- [04] :Encarta 2012.
- [05] : WWW.Vidal.com.
- [06] : htm/www.pharmacorama.com.
- [07] :Bernier (j-j).biochimie dynamique edition Boek université 1997.
- [08]: Méthode techniques instrumentale modernes .paris 2001.
- [09]: Le guide de l'assurance qualité et de traçabilité 1^{ere} édition 1996.
- [10]: Validation des méthodes d'analyse /1996/INH.
- [11]: Techniques de l'ingénieur/ analyse chimiques et caractéristiques/ fondateurs :
Maurice Postel et Français Durieux juillet 1996.
- [12]: Spectrophotométrie moléculaire B.Wojikowiak, 1997.
- [13]: Guide de validation des méthodes d'essais physico-chimique, Manuel suisse 2004.
- [14]: Qualité contrôle coordannateur : S.Turian service formation contrôle dimensionnel et qualité (INGM).
- [15]: Document de la société Galaxo Smith Kline 20016.