

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA -1-



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Suivi de production et contrôle de la qualité d'un produit fini

« Lamotrigine 25 mg »

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

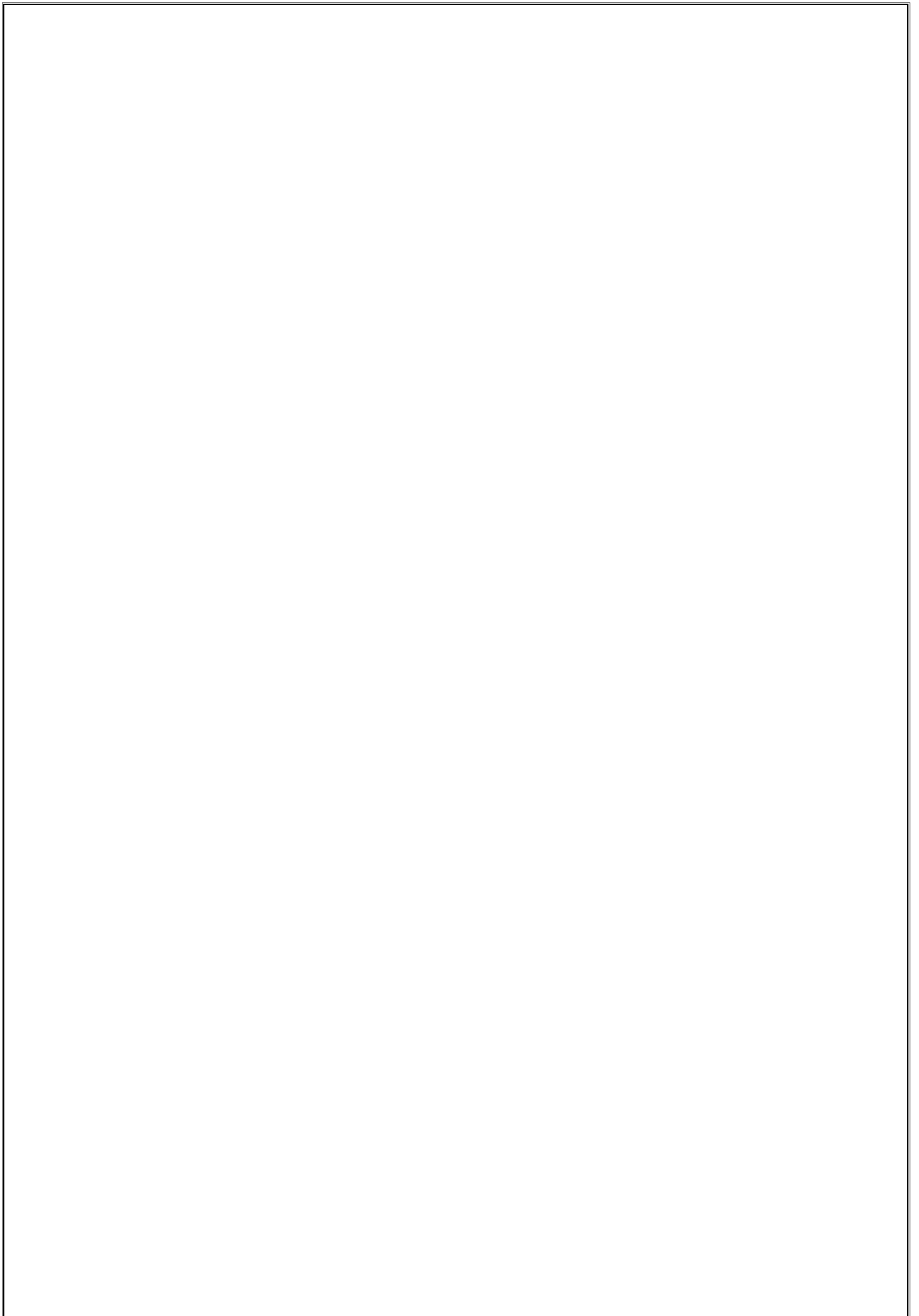
Session : Juillet 2019

Présenté par :

- DAREM Houda
- KENNOUCHE Meriem

Devant le jury :

- Président : Dr IMOUDACHE.H Maitre Assistant en Chimie Minérale
- Examinatrice : Dr AZZOUZ.L Maitre Assistante en Chimie Analytique
- Examinatrice : Dr BELAIDI.F Maitre Assistante en Chimie Analytique
- Promoteur : Dr AMZIANE.A Maitre Assistant en Chimie Analytique
- Co-promoteur : Dr REFFAÏM.A Assistant en Chimie Analytique



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA -1-



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Suivi de production et contrôle de la qualité d'un produit fini

« Lamotrigine 25 mg »

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juillet 2019

Présenté par :

- DAREM Houda
- KENNOUCHE Meriem

Devant le jury :

- Président : Dr IMOUDACHE.H Maitre Assistant en Chimie Minérale
- Examinatrice : Dr AZZOUZ.L Maitre Assistante en Chimie Analytique
- Examinatrice : Dr BELAIDI.F Maitre Assistante en Chimie Analytique
- Promoteur : Dr AMZIANE.A Maitre Assistant en Chimie Analytique
- Co-promoteur : Dr REFFAI.M.A Assistant en Chimie Analytique

Remerciements

En premier lieu Nous tenons à remercier Allah le tout puissant pour la grâce de la foi et pour nous avoir donné la force, la santé et la volonté qui nous ont permis de mener à bien ce travail ;

Nous voudrions adresser toutes nos gratitudees à notre promoteur de mémoire, docteur A. AMZIANE. On vous remercie pour nous avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse, pour le temps que vous nous avez consacré malgré votre lourde charge de travail, pour vos conseils, votre rigueur et votre confiance. Profonds respects et éternelle reconnaissance ;

Nous adressons aussi nos sincères remerciements à notre Co-encadreur de mémoire docteur M/A. Reffai, pour nous avoir orienté, aidé et conseillé. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude aux membres de jury :

Docteur H.IMOUDACHE qui nous fait l'honneur de présider ce jury,

Dr L.AZZOUZ et Dr F.BELAIDI qui ont eu la gentillesse d'accepter notre invitation à juger ce travail.

On remercie également tous le personnel des Laboratoires Beker où nous avons effectué notre stage, vous n'avez pas hésité à nous fournir l'aide nécessaire malgré vos charges professionnelles. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance la plus sincère.

On remercie également toute l'équipe pédagogique du département de pharmacie de la faculté de médecine, Université Saad Dahleb -BLIDA-

On conclut par remercier toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation et l'aboutissement de ce travail.

On vous remercie tous.

DÉDICACES

A ma tendre **Maman**, Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime

A mon **Papa**, ma source de noblesse et d'affection, que je ne cesse d'admirer merci de m'avoir guidé et conseillé dans ma vie, merci d'être ce que tu es mon papa. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir

« Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal. »

A mon frère **Housseem Eddine**, que Dieu accomplisse tes vœux.

A ma sœur **AYA**, je te souhaite tout le bonheur du monde.

A mes adorables amies de promotion : **Samira, Alhem, Houda, Abla, Yassmine.**

A mes amies avec qui j'ai partagé des moments les plus agréables : **Daouia, Hayat, Darine, Amina.**

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui me sont chers et proches de mon cœur, et à tous ceux qui m'aiment et aurait voulu partager ma joie.

Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur, affectueusement.

Meriem

DÉDICACES

*À la plus belle créature que dieu a créée sur cette terre
À cette source de tendresse, de patience, d'amour et de générosité
À la personne qui m'a donné la vie*

*À ma **Maman** d'amour,*

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À mon pilier, mon exemple, mon repère et mon guide, à celui qui a toujours été présent, qui m'a appris les vraies valeurs de la vie à celui qui m'a soutenu en toutes circonstances, mon père que j'aime. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

*À mon cher **Papa**,*

*Au plus merveilleux des grands-pères **BABA El Hadj**, à celui qui a toujours montré affection et compréhension à mon égard, à l'homme de courage et de force à celui qui a toujours été présent, ma fierté et mon bonheur tu me combles d'amour. Je t'aime cher **BABA**
Et à la plus merveilleuse de toutes les grand-mères **MAMA KHITI**,*

Que ce modeste travail soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Puisse Allah le tout puissant vous garde et vous procure santé et longue vie.

*À la mémoire de ma très chère grand-mère **MANI OUDDA** aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement que j'ai toujours eu pour toi. J'aurais tellement aimé te faire part de cette étape de ma vie et te voir fière de moi. Je ne t'ai jamais oubliée.*

*À la mémoire de ma très chère **grand-mère maternelle**, le symbole de la bonté par excellence.*

*À la mémoire de mon arrière grand-père le martyr **DAREM BEN YUCEF** et à tous les martyrs, sans leurs sacrifices pour la libération de l'Algérie on ne sera jamais là. Gloire à nos martyrs*

Qu'Allah vous accorde son vaste paradis

*À ceux qui m'ont donné joie et bonheur, amour et chaleur, mes chères sœurs **Khadija, IHCEN** et **Fatima**. Je vous aime*

*À mon cher petit frère **Mohamed** pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux. Je te souhaite un avenir plein de réussite.*

*À mes meilleures amies : **Feriel, Houda, Selma, Bouthaina Samira, Ahlem, Meriem, Abla, Yasmine** et **Faty**. Vous étiez là pour moi depuis le début, je n'oublierai jamais vos encouragements et votre présence. Je vous dédie ce travail en hommage à tous les moments agréables, inoubliables que nous avons vécu ensemble, Vous êtes tous très chers pour moi et vous dégagez tellement de qualités qui suscitent mon profond et éternel respect.*

*Une dédicace spéciale pour : **Rachid**, mon cher oncle et frère le chouchou de notre famille les mots ne suffisent guère pour exprimer l'amour que je porte pour toi.*

Enfin, à tous les membres de ma famille et mes amis.

HOUDA

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire

C : Concentration

CEE : Centre Commercial Européen

CL : Chromatographie liquide

cm : Centimetre

Cv : Coefficient de variation

D : Dilution

g : Gramme

GABA : Gamma-aminobutyrique

GMP : Good Manufacturing practices

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance

ICH : International Conference of Harmonisation

IPC : In Process Control

IR : Infrarouge

ISO : International Standard Organization

LAF : Lit d'air fluidisé

LOD : Loss on dry

LQ : Limite de quantification

MAE : Médicaments antiépileptiques

min : Minute

ml : Millilitre

NMDA : N-méthyl-D-Aspartate

OMS : Organisation mondiale de la santé

P : Pureté du standard

P_e : Prise d'essai

PE : Pharmacopée Européenne

P_m : Poids moyen

RSD : Relative standard deviation

SCR : Substance chimique de référence

STD : Standard

µl : Microlitre

USP : United States Pharmacopeia

Liste des tableaux

Tableau 1 : Présentation des excipients	- 38 -
Tableau 2 : Contrôles effectués	- 55 -
Tableau 3 : Conditions de dissolution	- 59 -
Tableau 4 : Conditions chromatographiques (essai de dissolution)	- 61 -
Tableau 5 : Conditions chromatographiques (essai d'identification dosage et uniformité de teneur)	- 67 -
Tableau 6 : Caractères de la substance active Lamotrigine	- 76 -
Tableau 7 : Coefficient de variation des 02 solutions de référence b01 et b02	- 78 -
Tableau 8 : Teneur des impuretés connues	- 80 -
Tableau 9 : Teneur des impuretés inconnues	- 81 -
Tableau 10 : Résultats de la perte à la dessiccation de Lamotrigine	- 82 -
Tableau 11 : Résultats des cendres sulfuriques de Lamotrigine	- 83 -
Tableau 12 : Résultats du dosage de Lamotrigine	- 85 -
Tableau 13 : Résultats de l'humidité résiduelle du granulé	- 86 -
Tableau 14 : Résultats du contrôle macroscopique des 10 comprimés de Lamotrigine	- 87 -
Tableau 15 : Résultats des dimensions des comprimés de Lamotrigine	- 88 -
Tableau 16 : Résultats de la pesée des comprimés de Lamotrigine 25 mg	- 89 -
Tableau 17 : Résultats de dureté des 10 comprimés de Lamotrigine	- 90 -
Tableau 18 : Masse totale des 20 comprimés de Lamotrigine avant et après le test de friabilité	- 91 -
Tableau 19 : Perte de masse des 20 comprimés de Lamotrigine	- 91 -
Tableau 20 : Vérification de la température	- 94 -
Tableau 21 : Aires des cinq injections, moyenne, Ecart type du standard A(essai de dissolution)	- 94 -
Tableau 22 : Aires des trois injections, moyenne du standard B (essai de dissolution)	- 94 -
Tableau 23 : Résultats d'essai de dissolution de Lamotrigine 25 mg	- 97 -
Tableau 24 : Réponse du standard A (essai du dosage)	- 100 -
Tableau 25 : Réponse du standard B (essai du dosage)	- 100 -
Tableau 26 : Résultats des pourcentages (%) du dosage des 02 échantillons	- 103 -
Tableau 27 : Réponse du standard A (uniformité de teneur)	- 105 -
Tableau 28 : Réponse du standard B (uniformité de teneur)	- 105 -
Tableau 29 : Aires et teneurs des 10 échantillons obtenus de l'essai de l'uniformité de teneur	- 108 -
Tableau 30 : Résultats du contrôle microbiologique relatif à Lamotrigine	- 109 -
Tableau 31 : Résumé des résultats des tests effectués sur le produit fini	- 110 -

Liste des figures

Figure 1 : Mécanismes d'action des nouveaux antiépileptiques d'utilisation courante.	- 6 -
Figure 2 : Schéma de principe d'une chaîne HPLC	- 30 -
Figure 3 : Schéma de principe d'un spectromètre infrarouge	- 31 -
Figure 4 : Les quatre états du granulé au cours d'une opération de granulation humide	- 33 -
Figure 5 : Aspect de la Lamotrigine matière première	- 46 -
Figure 6 : Spectrophotomètre Shimadzu model IR SPIRIT-T	- 47 -
Figure 7 : Appareil de chromatographie liquide à haute performance HPLC AGILENT TECHNOLOGIES	- 49 -
Figure 8 : Etuve NÜVE 018	- 51 -
Figure 9 : Four à moufle YAMADADENKI YF-120	- 52 -
Figure 10 : Potentiomètre Metrohm 848 Titrino plus	- 53 -
Figure 11 : Appareils utilisés pour les contrôles in Process	- 55 -
Figure 12 : Appareil de dissolution : PTWS 1220	- 60 -
Figure 13 : Spectre IR de la substance de référence SCR Lamotrigine.	- 76 -
Figure 14 : Spectre IR de l'échantillon Lot A02618004 contenant 01.	- 77 -
Figure 15 : Chromatogramme de la solution blanc (identification des substances apparentées)	- 79 -
Figure 16 : Chromatogramme de la solution échantillon (substances apparentées de Lamotrigine) LotA02618004.	- 79 -
Figure 17 : Résultats du titrage potentiométrique	- 84 -
Figure 18 : Chromatogramme de la solution blanc-dissolution-	- 95 -
Figure 19 : Chromatogramme de la solution standard A-dissolution-	- 95 -
Figure 20 : Chromatogramme de la solution standard B-dissolution-	- 96 -
Figure 21 : Chromatogramme de la solution Echantillon01-dissolution- Lot 006019.	- 96 -
Figure 22 : Chromatogramme du STD A Donepezil	- 101 -
Figure 23 : Chromatogramme du STD B Donepezil	- 101 -
Figure 24 : Chromatogramme de Lamotrigine Echantillon (début)	- 102 -
Figure 25 : Chromatogramme de la solution blanc-dosage-	- 102 -
Figure 26 : Chromatogramme de la solution standard A-dosage-	- 106 -
Figure 27 : Chromatogramme de la solution standard B-dosage-	- 106 -

Figure 28 : Chromatogramme de la solution échantillon-dosage- Lot 006019	- 107 -
Figure 29 : Chromatogramme de la solution blanc-uniformité de teneur-	- 107 -
Figure 30 : Chromatogramme de la solution standard A-uniformité de teneur-	- 98 -
Figure 31 : Chromatogramme de la solution standard B-uniformité de teneur-	- 98 -
Figure 32 : Chromatogramme de la solution échantillon-uniformité de teneur-	- 98 -

Sommaire

Remerciements.....	II
Dédicaces	V
Liste des figures.....	IX
Liste des tableaux.....	XI
Liste des abréviations.....	IXII
Introduction.....	- 1 -
Partie théorique.....	- 3 -
Chapitre 1 : Epilepsie.....	- 4 -
1.1 Généralités sur l'épilepsie.....	- 4 -
1.2 Définition.....	- 5 -
1.3 Médicaments antiépileptiques (MAE).....	- 5 -
1.3.1 Mécanismes d'action.....	- 6 -
Chapitre 2 : Généralités sur les médicaments.....	- 7 -
2.1 Histoire des médicaments.....	- 7 -
2.2 Définition du médicament.....	- 7 -
2.2.1 Définition du médicament princeps.....	- 8 -
2.2.2 Un médicament générique.....	- 8 -
2.2.3 Différence entre le princeps et générique.....	- 9 -
2.2.4 Qualité des génériques.....	- 9 -
2.3 Composition.....	- 9 -
2.3.1 Principe actif.....	- 9 -
2.3.2 Excipient.....	- 10 -
2.4 Généralités sur les comprimés.....	- 11 -
2.4.1 Définition des comprimés.....	- 11 -
2.4.2 Types de comprimés.....	- 12 -
2.4.3 Avantages et inconvénients de la forme comprimés.....	- 14 -
Chapitre 3 : Généralités sur l'industrie pharmaceutique.....	- 15 -
3.1 Référentiels et organismes normatifs.....	- 15 -
3.1.1 United States Pharmacopeia USP.....	- 15 -
3.1.2 ICH : International Conference of Harmonisation.....	- 15 -
3.1.3 Pharmacopée européenne.....	- 15 -
3.2 Qualité d'un médicament.....	- 16 -

3.2.1	Définition de la qualité.....	- 16 -
3.2.2	Qualité en industrie pharmaceutique.....	- 17 -
3.2.3	Gestion de la qualité.....	- 18 -
3.2.3.1	Bonnes pratiques de fabrication.....	- 18 -
3.2.3.2	Bonnes pratiques de laboratoire BPL.....	- 20 -
3.2.3.3	Cinq M.....	- 21 -
3.3	Contrôle de la qualité.....	- 21 -
3.3.1	Contrôle de la qualité selon les BPF _s	- 21 -
3.3.2	Département de contrôle de la qualité.....	- 22 -
3.3.3	Système d'assurance qualité pharmaceutique.....	- 22 -
3.3.4	Qualification et validation.....	- 23 -
3.3.5	Système documentaire.....	- 24 -
Chapitre 4 : Paramètres à maîtriser dans l'industrie pharmaceutique.....		- 25 -
4.1	Contrôle physicochimique.....	- 25 -
4.2	Contrôle microbiologique.....	- 25 -
4.3	Contrôle de la substance active.....	- 26 -
4.4	Contrôle IPC.....	- 28 -
4.5	Contrôle du produit fini.....	- 29 -
4.6	Techniques de contrôle physico-chimiques les plus utilisées dans le contrôle de Lamotrigine.....	- 29 -
4.6.1	Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).....	- 29 -
4.6.1.1	Définition.....	- 29 -
4.6.1.2	Principe.....	- 29 -
4.6.1.3	Appareillage.....	- 30 -
4.6.2	Spectrophotométrie infrarouge.....	- 31 -
4.6.2.1	Appareillage.....	- 31 -
4.6.3	Titration potentiométrique.....	- 31 -
4.6.4	Processus de fabrication des comprimés.....	- 32 -
Chapitre 5 : Généralités sur Lamotrigine BEKER 25 mg.....		- 36 -
5.1	Présentation.....	- 36 -
5.2	Composition.....	- 37 -
5.2.1	Présentation des excipients.....	- 37 -
5.3	Classe thérapeutique et mode d'action.....	- 38 -
5.4	Effets secondaires.....	- 39 -
5.5	Contre-indications.....	- 39 -
Partie pratique.....		- 40 -
1.	Introduction.....	- 41 -
1.1	Présentation du Laboratoire BEKER.....	- 41 -

I. Matériels et méthodes	- 42 -
1. Matériels.....	- 42 -
1.2 Réactifs.....	- 42 -
1.3 Equipements.....	- 43 -
2. Méthodes.....	- 46 -
2.1 Contrôle physicochimique de la substance active.....	- 46 -
2.1.1 Caractères organoleptiques.....	- 46 -
2.1.2 Solubilité.....	- 46 -
2.1.3 Identification.....	- 47 -
2.1.4 Substances apparentées.....	- 47 -
2.1.5 Perte à la dessiccation.....	- 50 -
2.1.6 Cendres sulfuriques.....	- 51 -
2.1.7 Dosage.....	- 52 -
2.2 Fabrication.....	- 54 -
2.3 Contrôles en cours de fabrication(IPC).....	- 55 -
2.3.1 Humidité résiduelle.....	- 56 -
2.3.2 Contrôle macroscopique.....	- 56 -
2.3.3 Dimension des comprimés.....	- 56 -
2.3.4 Masse moyenne.....	- 56 -
2.3.5 Dureté.....	- 56 -
2.3.6 Friabilité.....	- 57 -
2.3.7 Délitement.....	- 58 -
2.3.8 Dispersion.....	- 58 -
2.4 Contrôle du produit fini.....	- 58 -
2.4.1 Test de dissolution.....	- 58 -
2.4.2 Identification Dosage et Uniformité de teneur.....	- 64 -
2.4.3 Contrôle microbiologique.....	- 72 -
II. Résultats et discussions	- 75 -
1. Contrôle physicochimique de la substance active.....	- 75 -
2. Contrôles In Process.....	- 86 -
3. Contrôle du produit fini.....	- 92 -
Discussion générale.....	- 109 -
Conclusion.....	- 111 -
Références bibliographiques	
Annexes	

Introduction

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 la Direction de la pharmacie au ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière durant les trois dernières années, l'Algérie a enregistré l'inscription de plus de 140 nouveaux projets d'investissements dans le domaine pharmaceutique avec une moyenne de trois à quatre unités de fabrication qui voient le jour annuellement.

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 suivi de production d'un comprimé dispersible Lamotrigine 25 mg MAE générique appartenant aux antiépileptiques de nouvelle génération et nous allons répondre à la question suivante : est ce que Lamotrigine est conforme aux normes de qualité prescrites par les pharmacopées ?

Le choix de Lamotrigine est justifié par la disponibilité de ce dernier pendant la période de notre stage au sein du laboratoire Beker.

Pour répondre à cette question, nous avons divisé ce travail en parties : une partie théorique (étude bibliographique) qui comporte quatre chapitres, le premier est consacré aux généralités sur l'épilepsie, le deuxième aux généralités sur deux des médicaments, le troisième traitera quelques généralités sur l'industrie pharmaceutique et le dernier, les paramètres à maîtriser au sein d'une industrie pharmaceutique.

La partie pratique quant à elle, est dédiée à la description des matériels et des méthodes avec lesquels nous avons mené notre étude ; les résultats sont présentés et discutés à la fin de cette partie.

Partie théorique

Chapitre 1 : Epilepsie

1.1 Généralités sur l'épilepsie

L'épilepsie est une maladie caractérisée par la survenue récurrente de crises reflétant une perturbation du fonctionnement cérébral. Les étiologies des épilepsies sont très variées (épilepsies partielles, généralisées ou de caractère non déterminé), un diagnostic précis étant indispensable dans le choix du médicament antiépileptique le mieux adapté^[1].

C'est aussi, l'une des affections les plus anciennement connues de l'humanité, mentionnée dans des documents écrits qui remontent à 4000 avant J.C^[2]. Dans le monde, environ 50 millions de personnes en sont atteintes, ce qui en fait l'une des affections neurologiques les plus fréquentes^[2].

Le but du traitement instauré est de rétablir l'équilibre pour permettre une diminution du nombre de crises par unité de temps, l'idéal étant bien évidemment une disparition de ces crises^[3].

Le choix de la médication reposera sur trois axes principaux : le contexte spécifique du patient (syndrome épileptique, âge, comorbidités), les propriétés pharmacologiques des médicaments, et l'expérience du soignant. Le traitement de l'épilepsie, en effet, doit toujours être entrepris comme une prise en charge la plus globale possible^[3].

Si le diagnostic syndromique est incertain, il est recommandé de prescrire un médicament actif sur toutes les formes de crises (on parle de molécule à large spectre). Le traitement est jugé sur deux paramètres principaux : l'efficacité (contrôle des crises) et la tolérance (manière dont le traitement est supporté)^[4].

Chez l'adulte, l'acide valproïque et la **Lamotrigine** sont les antiépileptiques de première intention des épilepsies généralisées idiopathiques ainsi que des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées^[1].

1.2 Définition

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'épilepsie « est une affection chronique du cerveau qui touche toutes les populations du monde ». Elle se caractérise par la survenue subite de crises récurrentes se manifestant par de brefs épisodes de tremblements involontaires touchant une partie du corps (crises partielles) ou l'ensemble du corps (crises généralisées). Elles s'accompagnent parfois d'une perte de conscience et du contrôle de la vessie et de l'évacuation intestinale. Ces crises résultent de décharges électriques excessives dans un groupe de cellules cérébrales^[5].

Ces crises sont le résultat de décharges électriques excessives. Ces décharges peuvent se produire dans différentes parties du cerveau. Les crises peuvent varier en intensité, allant de brèves pertes d'attention ou de petites secousses musculaires à des convulsions sévères et prolongées. Leur fréquence est également variable, de moins d'une fois par an à plusieurs fois par jour.

Une crise unique ne signe pas l'épilepsie (jusqu'à 10% de la population mondiale en a une au cours de la vie). La maladie se définit par la survenue d'au moins deux crises spontanées^[2].

1.3 Médicaments antiépileptiques (MAE)

Ce sont des médicaments capables de supprimer ou de diminuer la fréquence ou la sévérité des crises d'épilepsie chez l'homme, ou seulement capable de modifier l'allure de la crise ou les composantes psychiques qui peuvent accompagner la maladie épileptique^[7]. Ils n'agissent pas sur la cause de l'épilepsie.

L'utilisation des médicaments obéit à des règles bien codifiées^[5].

Avant les années 1970, le pronostic demeurait médiocre, puisque seulement 20% des patients pouvaient espérer une rémission contre plus de 80% aujourd'hui. Les nouvelles molécules plus récemment commercialisées ont renouvelé le champ de la thérapeutique : elles permettent de renforcer la neuro-inhibition GABAergique ou, inversement, de réduire la neuro-excitation^[7]. Le choix du traitement repose sur le type de crises convulsives présentées par le patient^[4].

1.3.1 Mécanismes d'action

Les antiépileptiques agissent schématiquement par **03** principaux mécanismes (figure1)^[8] :

• **Le renforcement de la transmission synaptique GABAergique inhibitrice :**

- En activant le récepteur post-synaptique GABA de type A (benzodiazépines et barbituriques),
- En prolongeant la présence du gamma- aminobutyrique (GABA) dans l'espace synaptique, soit par inhibition de sa recapture par les cellules (tiagabine), soit par inhibition de l'enzyme qui catabolise le GABA (vigabatrin).

Il faut noter cependant qu'un excès de stimulation de la voie GABAergique peut entraîner une somnolence, un ralentissement des processus cognitifs ;

• **L'atténuation de la transmission synaptique glutamatergique excitatrice :**

Le felbamate agit ainsi en bloquant certains récepteurs post-synaptiques du glutamate (de type NMDA : N-méthyl-D-aspartate) ;

• **L'atténuation de l'excitabilité neuronale, en bloquant certains canaux ioniques du neurone :**

- Bloqueurs du canal sodique dépendant du voltage, qui transmet le potentiel d'action le long des axones (phénytoïne, **Lamotrigine**, carbamazépine et oxcarbazépine),
- Bloqueurs de certains types de canaux calciques dépendant du voltage (éthosuximide).

Pour d'autres molécules, les mécanismes semblent multiples (valproate de sodium, topiramate, zonisamide), ce qui pourrait expliquer leur plus large spectre d'efficacité^[9].

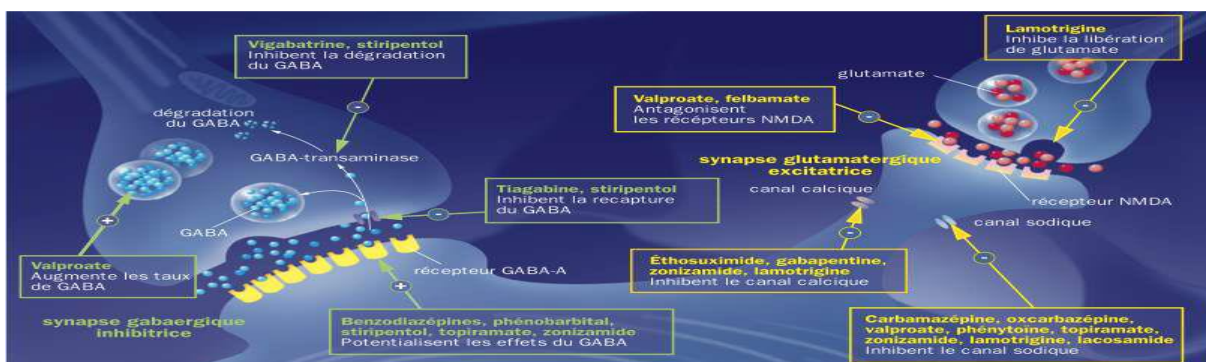


Figure 1: Mécanismes d'action des nouveaux antiépileptiques d'utilisation courante.

Chapitre 2 : Généralités sur les médicaments

2.1 Histoire des médicaments

Le médicament peut être défini comme une substance ou une association de substances qui permet de soigner des maladies ou d'éviter leur apparition.

Depuis toujours l'homme se soigne : dessins et écrits permettent de connaître les médications utilisés dans l'art de soigner et de la thérapeutique. Ainsi l'opium, résine qui coule de la capsule incisée du pavot, servait déjà autrefois à soulager les douleurs ; depuis, la substance qui, dans la résine produit cet effet a été isolée : c'est la morphine, médicament antidouleur de référence.

La digitale contient dans ses feuilles la digitaline, employée dans certaines maladies du cœur. D'autres exemples pourraient être cités : la belladone, la coca, le quinquina... Utilisés depuis toujours sous forme d'extraits végétaux.

De nos jours les plantes sont toujours utilisées comme médicaments ; en phytothérapie (phytos, en grec, signifie plante), des parties ou extrait de plantes sont employés, mais, plus généralement, le principe actif est isolé de la plante, purifié ou synthétisé afin d'être précisément dosé dans le médicament^[10].

2.2 Définition du médicament

Selon la Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 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»^[11].

2.2.1 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)^[12].

On appelle princeps ou spécialité de référence le médicament d'origine qui sert de modèle aux médicaments génériques^[13].

2.2.2 Un 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. »^[14].

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)^[15].

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^[16].

2.2.3 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^[17].

2.2.4 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^[18].

2.3 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^[19].

2.3.1 Principe actif

- ✓ Un composant d'un médicament doué d'un pouvoir thérapeutique^[20].
- ✓ Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou agir sur la structure les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs .Terme équivalent : substance active^[21].

2.3.2 Excipient

Dans la pratique courante, on utilise les 03 termes suivants :

- **Excipient** : tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication, la fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s) ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telle que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect, l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients.
- **Véhicule** : dans les préparations liquides, vecteur du (ou des) principe(s) actif(s). Il est composé d'un ou plusieurs excipients qui assurent la consistance liquide véhiculant les principes actifs.
- **Base** : dans les préparations solides et semi-solides, vecteur du (ou des) principe(s) actif(s), composé d'un ou de plusieurs excipients.

Ceux-ci sont de 03 sortes. Il leur est demandé :

- De faciliter l'administration des principes actifs.
- D'améliorer l'efficacité du principe actif.
- D'assurer la stabilité et par conséquent la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée.
- Inertie vis-à-vis du principe actif
- Inertie vis-à-vis du matériau de conditionnement.
- Inertie vis-à-vis de l'organisme.

Chaque excipient est défini :

- D'une part, par des caractères physicochimiques (ex : solubilité, pH, viscosité);
- D'autre part, par des caractères technologiques (ex : effet sur dureté, friabilité des comprimés).

En général, seuls les premiers sont décrits dans les monographies d'excipients d'une pharmacopée. Les exigences pour les seconds sont adaptées aux conditions particulières de chaque fabrication. Donc c'est au fabricant d'en fixer les limites d'acceptations^[22].

2.4 Généralités sur les comprimés

L'industrie pharmaceutique moderne dispose de différentes voies d'administration et formes pharmaceutiques dans le but de délivrer les principes actifs au site d'action. Parmi ces routes, la voie orale est la plus employée avec en particulier l'usage des formes comprimé et gélule^[23].

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dans les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures un sigle ou une autre marque. Ils peuvent être enrobés.

Ils offrent une solidité suffisante (dureté et friabilité) pour permettre les diverses manipulations auxquelles ils sont soumis, sans se n'effriter ni se briser tout en permettant leur désagrégation au moment de l'emploi.

Du fait de leur composition, de leur mode de fabrication et de leur utilisation, les comprimés destinés à la voie orale offrent en plus des caractères généraux énumérés ci-dessus, des propriétés particulières. De ce point de vue, plusieurs catégories peuvent être distinguées (présentées ci-après)^[24].

2.4.1 Définition des comprimés

Selon la pharmacopée européenne 9.0 : Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagregés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjournés dans la bouche pour y libérer la substance active.

Les particules sont constituées d'une ou plusieurs substances actives, additionnées ou non d'excipients tels que : diluants, liants, désagregant, agents d'écoulement, lubrifiants, composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif, colorants autorisés par l'autorité compétente et aromatisants^[25].

2.4.2 Types de comprimés

◆ Comprimés non enrobés

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compression successives, exercées sur des ensembles différents de particules.

◆ Comprimés enrobés

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couche(s) de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucre, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et, parfois aromatisants et substances actives. Les substances employées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé.

Le revêtement des comprimés enrobés est lisse, souvent colorés et il peut être poli ; examiné à la loupe, leur section présente un noyau entouré d'une ou de plusieurs couches continues de texture différente.

◆ Comprimés effervescents

Comprimés effervescents sont des comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence de l'eau en libérant du dioxyde de carbone.

◆ Comprimés solubles

Les comprimés solubles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans de l'eau avant administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés.

◆ **Comprimés dispersibles**

Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant l'administration, en donnant une dispersion homogène.

◆ **Comprimés orodispersibles**

Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés.

◆ **Comprimés à libération modifiée**

Les comprimés à libération modifiée sont des comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou les substance(s) active(s).

Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle.

◆ **Comprimés gastrorésistants**

Les comprimés gastrorésistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substance(s) active(s) dans le suc intestinal. Ils sont généralement préparés à partir de granulés ou de particules déjà recouverts d'un enrobage gastrorésistant ou dans certain cas en recouvrant les comprimés d'une enveloppe gastrorésistante. Les comprimés recouverts d'un enrobage gastrorésistant répondent à la définition des comprimés enrobés.

◆ **Comprimés à utiliser dans la cavité buccale**

Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale sont le plus souvent des comprimés non enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale de la ou des substance(s) active(s), où la libération et l'absorption de la ou des substance(s) active(s) dans une partie définie de la cavité buccale.

Certains comprimés à utiliser dans la cavité buccale sont formulés comme : les tablettes, les comprimés sublinguaux, les comprimés à sucer, les comprimés muco-adhésifs et les comprimés à croquer.

◆ **Lyophilisats oraux**

Les lyophilisats oraux sont des préparations solides destinées soit à être placées dans la bouche, soit à être dispersées (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration.

Les lyophilisats oraux sont obtenus par cryodessiccation (lyophilisation).

2.4.3 Avantages et inconvénients de la forme comprimés

➤ **Avantages**

- Le dosage par unité de prise est précis.
- Les substances actives sont dans un milieu sec et condensé, ce qui est favorable à leur conservation.
- L'administration de substances peu ou pas solubles dans l'eau est ainsi rendue possible.
- L'administration d'une grande quantité de principes actifs est réalisée dans un volume très restreint.
- L'emploi est facile.
- La fabrication industrielle peut se faire à une très grande échelle d'où un prix de revient peu élevé (exception faite des lyophilisats oraux).
- Ils peuvent être enrobés pour masquer une saveur désagréable.

➤ **Inconvénients**

- Ils peuvent parfois être irritants pour la muqueuse du tractus gastro-intestinal.
- Les liquides ne peuvent être mis sous forme de comprimés sauf s'ils sont en très faible quantité et adsorbés sur une poudre hygroscopique.
- La mise au point est quelquefois très délicate^[26].

Chapitre3 : Généralités sur l'industrie pharmaceutique

3.1 Référentiels et organismes normatifs

3.1.1 United States Pharmacopeia USP

United States Pharmacopeia 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^[27].

3.1.2 ICH : International Conference of Harmonisation

L'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^[28].

3.1.3 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^[29].

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 BEKER où nous avons effectué notre pratique est la **pharmacopée européenne 9^{ème} édition** pour le principe actif et **la pharmacopée américaine** pour le produit fini.

3.2 Qualité d'un médicament

3.2.1 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^[30].

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. Pour exemple, le dictionnaire Larousse donne plusieurs définitions de celle-ci ^[31][Larousse, 2016]:

« 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 qualité au sein des entreprises de services aux entreprises est définie comme toute démarche visant à l'amélioration continue de la relation de l'entreprise avec l'entreprise cliente et de l'amélioration de sa performance^[32].

Depuis une dizaine d'années, le problème des médicaments humains de faible qualité fait l'objet d'une prise de conscience et d'une mobilisation internationale croissantes^[33].

La norme ICH Q8 définit la qualité comme suit : " L'adéquation d'une substance médicamenteuse ou produit médicamenteux pour l'usage auquel il est destiné. Ce terme comprend des attributs tels que l'identité, la force et la pureté. "

La norme ICH Q6A insiste sur le rôle du cahier des charges énonçant que «les spécifications sont des normes de qualité critiques proposé et justifié par le fabricant et approuvé par le les autorités de réglementation."

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^[34].

3.2.2 Qualité en industrie pharmaceutique

Les règles à suivre dans le domaine pharmaceutique pour obtenir un produit de qualité, en l'occurrence le médicament, sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF_s) ou Good Manufacturing practices (GMP). Les BPF_s décrivent les moyens, l'organisation et les contrôles à mettre en place.

Le but de l'industrie pharmaceutique est de produire un médicament de qualité, et cela passe par des études cliniques et précliniques poussées, une production maîtrisée, dans le but d'obtenir une balance bénéfice/risque suffisante pour satisfaire le patient. Il est possible de décrire un médicament de qualité quand il est :

- Efficace: effet thérapeutique requis et suffisant
- Sûr: la santé du patient ne doit pas être mise en jeu.
- Contrôlé par un système qualité: qui garantit sa reproductibilité.

Tous ces aspects sont renseignés dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), qui est en quelque sorte la carte d'identité du produit, car il regroupe l'efficacité et la sureté du médicament (via les essais cliniques et précliniques), et la qualité (via les contrôles mis en place par le fabricant). Eléments qui nous assurent que le médicament est reproductible et de qualité, et que le fabricant a un système qualité efficace^[35].

Globalement, la qualité s'organise autour d'un ensemble cohérent d'actions qu'une entreprise va mettre en place pour atteindre ses objectifs de satisfaction du client.

La qualité doit être intégrée à un médicament dès les phases de conception et de production. Le fabricant constitue donc le premier garant de la qualité des médicaments qu'il produit au travers des pratiques mises en œuvre^[36].

- **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)^[37].

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^[36]. C'est la qualité qui garantit la sécurité et l'efficacité du médicament.

3.2.3 Gestion de la qualité

La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit.

C'est l'aspect de la fonction de management qui détermine et implante la politique qualité^[38].

Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication^[39].

3.2.3.1 Bonnes pratiques de fabrication

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF_s) du médicament comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » (OMS, 1992)^[36].

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes :

- Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;
- Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;
- Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF_s sont fournis, y compris :
 - Un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
 - Des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
 - Du matériel et des services adéquats ;
 - Des produits, récipients et étiquettes corrects ;
 - Des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
 - Un stockage et des moyens de transport appropriés.
- Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;
- Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;
- Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;
- Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ;
- Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;
- La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;
- Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;

- Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts^[39].

3.2.3.2 Bonnes pratiques de laboratoire BPL

Les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL_s) constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires (dénommés "installations d'essai") qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques.

- Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures agréées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement
- Des échantillons des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés, selon des méthodes approuvées, par le personnel du contrôle de la qualité ;
- Les méthodes de contrôle sont validées ;
- Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement ; ils prouvent que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Des relevés sont établis à partir :
 - Des résultats des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis en vue d'être comparés aux spécifications.
 - L'évaluation du produit comporte un examen et une revue critique des documents de fabrication, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures établies ;
- Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées. Toute modification ou erreur doit être justifiée, datée et visée ;
- Les produits finis contiennent les principes actifs prévus dans la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché, ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés ;
- Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant que le pharmacien directeur technique n'ait certifié qu'il répond aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ;

- Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Le produit est conservé dans son emballage final^[40].

3.2.3.3 Cinq M

Pour éviter les risques de non qualité qui peuvent survenir en cours de fabrication et de conditionnement et ainsi maîtriser la qualité, il est mis en place selon les BPF la règle des 5M dont la qualification fait partie intégrante. L'observance de cette règle vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

- **Matières** : elles doivent être définies, analysées et conformes aux normes.
- **Milieu** : les locaux doivent être adaptés. L'environnement doit être maîtrisé selon sa criticité.
- **Main d'œuvre** : le personnel doit être qualifié, motivé et formé.
- **Méthodes** : elles doivent être décrites avec précision d'où l'importance d'un système documentaire adéquat.
- **Matériel** : les moyens matériels doivent être adaptés, réglés, étalonnés et listés afin de convenir à l'usage prévu. La maintenance et le nettoyage de tous les appareils sont très importants et la qualification va prouver et démontrer que l'équipement a été bien installé, fonctionne correctement et conduit aux résultats attendus^[41].

3.3 Contrôle de la qualité

3.3.1 Contrôle de la qualité selon les BPF_s

Le mot contrôle peut-être vérifié dans le sens de la vérification ou dans celui de maîtrise. Pour éviter toute ambiguïté, il est préférable 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.

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.

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.

En résumé :

Tous ce qui a trait à la rigueur, la fiabilité et la traçabilité et qu'on retrouve maintenant dans les bonnes pratiques de laboratoire.

En dehors de cette exigence ; l'entreprise pharmaceutique a d'autres préoccupations de qualité dont :

- Les aspects de la qualité non décrits dans le dossier d'AMM ;
- La qualité des services liés au produit ;
- La qualité du management de l'entreprise ;
- La qualité de vie dans l'entreprise ;
- La qualité de l'environnement extérieur^[42].

3.3.2 Département de contrôle de la qualité

Dans une entreprise pharmaceutique, le département de contrôle de la qualité est placé sous l'autorité d'une personne qui, évidemment, doit posséder une qualification et une expérience suffisante et disposer d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle suffisamment équipés.

Ce service doit suivre des règles générales de gestion de la qualité adaptées à ses objectifs.

L'indépendance de ce dernier par rapport à celui de la production est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité^[43].

3.3.3 Système d'assurance qualité pharmaceutique

L'assurance de la qualité est définie comme la probabilité d'obtenir des produits correspondant au niveau de qualité requis.

La confiance que l'on peut avoir dans un projet ou dans une fabrication augmente lorsque les précautions sont accrues et les risques limités. Elle s'appuie sur une organisation matérialisée par un manuel qui a pour but de prouver l'obtention de la qualité que l'on est en droit d'attendre^[44].

Le terme assurance inclus le terme « investissement préventif » destiné à garantir le succès de l'opération. Il appartient au client de vérifier que le référentiel et organisation d'assurance qualité proposés par le fabricant sont compatibles avec ses besoins^[45].

Selon ISO 8402 « Assurance de la qualité : ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité »^[46]

3.3.4 Qualification et validation

Selon les BPF_s :

Qualification

C'est une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus.

Validation

Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tous processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement, ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

La démarche de validation varie avec les situations, mais elle est toujours précédée d'un inventaire des facteurs qui peuvent intervenir sur les caractéristiques du produit à fabriquer.

Toute validation se termine par un rapport écrit comprenant la rédaction de la procédure de validation^[22].

3.3.5 Système documentaire

La documentation constitue la clé de voute de tout système d'assurance de la qualité. En effet, traçabilité, historique, preuve sont des mots clés tant en ce qui concerne les BPF, que l'ISO^[35].

Les principaux documents nécessaires :

- Ceux qui indiquent ce qu'il faut faire :
 - Les spécifications, fiches descriptives des matières premières, articles de conditionnement, produits en vrac et intermédiaires, produit finis.
 - Les formules de fabrication, les instructions de fabrication et les instructions de conditionnement (issues du dossier d'AMM).
 - Les procédures, les protocoles.
- Ceux qui enregistrent ce qui a été fait :
 - Les dossiers de fabrication de lot et de conditionnement de lot :
 - Les enregistrements, compte rendus, rapports, cahiers de laboratoire^[44].

Chapitre 4 : Paramètres à maîtriser dans l'industrie pharmaceutique

4.1 Contrôle physicochimique

- 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...).

4.2 Contrôle microbiologique

- Essais de stérilité.
- Contamination microbiologique.
- Recherche et quantification des endotoxines bactériennes^[45].

❖ Stratégie de contrôle

Le contrôle est fondé sur les principes suivant :

- Les matières premières, articles de conditionnement, et médicaments sont fabriqués par lots. Un lot est une quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou une série d'opérations telle que cette quantité puisse être considérée comme homogène. Chaque lot est caractérisé par un numéro de lot ;
- Le contrôle doit être effectué sur un échantillon représentatif d'un lot de matière première, de produit fini, ou d'articles de conditionnement ;
- Le contrôle s'exerce à tous les stades :
 - Sur matières premières et articles de conditionnement,
 - sur le produit en cours de fabrication à différents stades de la fabrication,
 - sur le produit fini par rapport à des spécifications déclarées dans le dossier d'AMM.

- Tant qu'un lot d'une matière première, d'un lot d'articles de conditionnement ou d'un produit fini n'a pas été contrôlé et avéré conforme, il est en « quarantaine et ne peut pas être ni utilisé en fabrication (matière première, article de conditionnement), ni distribué et vendu en officine (produit fini). Si :
 - Un lot d'une matière ou d'un article de conditionnement est conforme :
 - ⇒ Il peut alors être **libéré** par le pharmacien responsable et être utilisé en production.
 - Un lot n'est pas conforme :
 - ⇒ Il sera **rejeté**^[46].

4.3 Contrôle de la substance active

✚ Identification

Dans une monographie, l'objectif de la section IDENTIFICATION est de confirmer l'identité de la substance. La tâche d'identifier une substance ne doit pas être confondue avec l'évaluation de sa pureté ou la détermination de sa concentration même si, ces trois aspects sont complémentaires. L'identification doit être suffisamment spécifique pour permettre de distinguer les uns des autres les excipients ou substances actives possédant des structures voisines.

Il existe plusieurs méthodes d'identification : Analyse spectrophotométrique, par exemple enregistrement de spectres infrarouges (IR) ou de spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN), détermination de constantes physiques telles que le point de fusion, le point de solidification, le point d'ébullition, le pouvoir rotatoire spécifique..^[47].

✚ Perte à la dessiccation

Cet essai mesure l'eau mais aussi les autres substances volatiles. Il est réalisé à une température de 105°C. La prise d'essai est choisie de telle sorte à ce que la différence des masses avant/après dessiccation soit comprise entre 5 et 50 mg.

La dessiccation est effectuée jusqu'à masse constante sauf si une durée de dessiccation est spécifiée dans la monographie, auquel cas il convient de fournir des données de validation adéquates. Lorsque la température de dessiccation est indiquée sous forme d'une valeur unique, une tolérance de ± 2 °C est implicite. Pour les températures supérieures à 105 °C, il convient si nécessaire d'indiquer une tolérance plus large dans la monographie^[47].

Cendres sulfuriques

Cet essai est généralement destiné au dosage global des cations étrangers présents dans les substances organiques, et dans les substances inorganiques se volatilisant dans les conditions de l'essai. Pour la majorité des sels inorganiques de substances organiques, il présente donc un intérêt limité en tant qu'essai de pureté, en raison de l'erreur résultante.

Sauf exception justifiée, la limite de l'essai des cendres sulfuriques est habituellement établie à 0,1 %^[47].

Substances apparentés

Les substances apparentées sont les impuretés organiques qui ont pour origine : Les intermédiaires ou sous-produits de synthèse, les substances co-extraites dans les produits d'origine naturelle, les produits de dégradation.

Les techniques analytiques utilisées pour l'essai des substances apparentées sont des techniques séparatives.

Les impuretés ou les substances apparentées sont classées en :

- Impuretés spécifiées : Ceux sont celles qui sont présentes dans les lots actuels de substances utilisées dans les médicaments autorisés et auxquelles est associé un critère d'acceptation individuel.

- Impuretés non spécifiées : Pour ces impuretés est généralement appliqué un critère d'acceptation correspondant au seuil d'identification.^[48]

Dosage

Le test du dosage a pour objectif le contrôle de la teneur en substance dans la matière première.

Les techniques analytiques les plus redondantes sont :

- Les titrages volumétriques mettent en jeu des réactions acido-basiques, de précipitations, de complexations ou d'oxydoréductions. Le point de fin de titrage est déterminé par un indicateur coloré ou par potentiométrie.
- La chromatographie en phase liquide ou chromatographie en phase gazeuse spectrométrie d'absorption moléculaire dans l'ultraviolet et le visible^[48].

4.4 Contrôle IPC

+ Humidité résiduelle

Ce contrôle est effectué pour déterminer l'humidité de la substance et de savoir si le séchage du granulé est conforme ou non^[49].

+ Dimensions des comprimés

Cet essai permet de vérifier la conformité de l'épaisseur des comprimés, aux normes fixées. L'instrument de mesure des dimensions des comprimés est le pied à coulisse.

Cet essai permet en partie de vérifier la conformité du produit avec les lots précédents (reproductibilité inter lot), traduisant ainsi une maîtrise du procédé de fabrication des comprimés d'une même spécialité pharmaceutique.

Les pharmacopées n'exigent pas le contrôle de dimensions des comprimés. Les dimensions de comprimé étant des paramètres spécifiques à chaque spécialité pharmaceutique, leur contrôle se fait en vérifiant la conformité des valeurs de dimensions mesurées aux normes de dimensions (spécifications internes) fixées par le laboratoire fabricant (BEKER) dans le dossier d'AMM^[50].

+ Dureté

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement^[51].

+ 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^[52].

+ Délitement

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.^[53]

4.5 Contrôle du produit fini

+ Dissolution

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides telles que les comprimés.

On mesure le pourcentage de principe actif dissout en fonction du temps, dans un liquide maintenu à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ^[54].

+ Uniformité de teneur

C'est la détermination de la teneur individuelle en principe actif des unités. Cet essai permet de vérifier que les teneurs individuelles en principe actif se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon^[55].

4.6 Techniques de contrôle physico-chimiques les plus utilisées dans le contrôle de Lamotrigine

Parmi les techniques de contrôles physicochimiques, la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), spectrophotométrie infrarouge et le titrage par potentiométrie qui sont les plus préconisées par les pharmacopées.

4.6.1 Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)

4.6.1.1 Définition

La chromatographie liquide (CL) est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire^[56]. Souvent désignée par son abréviation CLHP – HPLC en anglais, constitue une technique analytique très générale d'emploi^[57]. La chromatographie en phase liquide a permis de réaliser des analyses qui n'étaient auparavant pas possible avec les techniques sur couche mince ou en phase gazeuse^[58].

4.6.1.2 Principe

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme^[58].

Une bonne séparation en chromatographie en phase liquide implique :

- Que les divers constituants du mélange soient retenus dans la colonne, donc présentent une affinité pour la phase stationnaire suffisante pour qu'ils apparaissent dans l'effluent après un volume supérieur au volume de phase mobile contenu dans la colonne ;
- Que les différents pics soient bien séparés, ce qui, pour deux pics consécutifs, implique que les bandes de solutés se séparent entre elles (sélectivité) plus vite qu'elles ne s'étalent (efficacité) ;
- Que l'analyse soit aussi rapide que possible^[59].

4.6.1.3 Appareillage

L'appareillage se compose d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermostatée), d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (ou d'un intégrateur ou enregistreur). La phase mobile, délivrée à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, puis passe à travers le détecteur^[56].

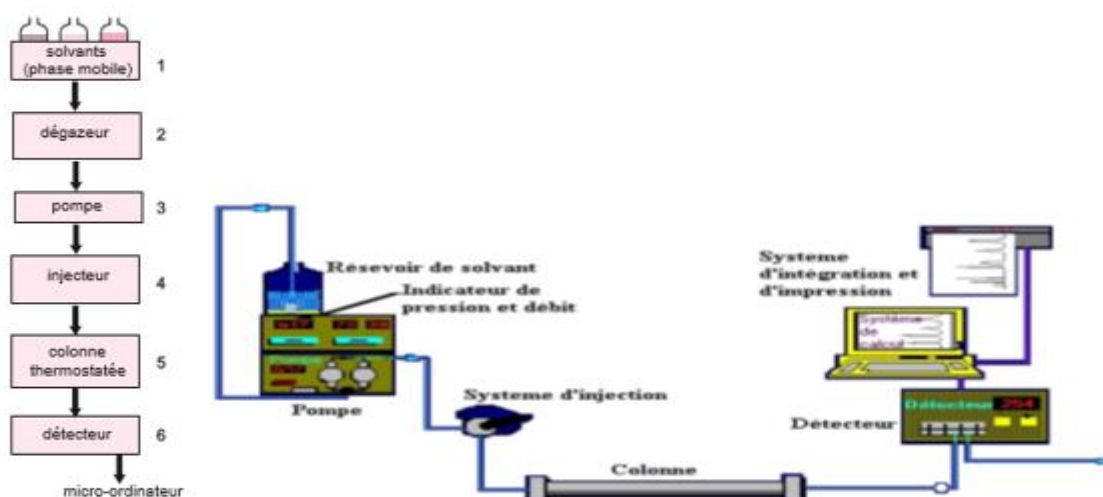


Figure 2 : schéma de principe d'une chaîne HPLC

4.6.2 Spectrophotométrie infrarouge

Les spectrophotomètres infrarouges sont adaptés aux mesures de spectres dans la région de $4000\text{-}650\text{ cm}^{-1}$ ($2,5\text{-}15,4\text{ }\mu\text{m}$) ou éventuellement jusqu'à 200 cm^{-1} ($50\text{ }\mu\text{m}$)^[60].

4.6.2.1 Appareillage

La plupart des instruments spectroscopiques des régions IR sont constitués de 5 composants : une source stable d'énergie radiante ; un sélecteur de longueur d'onde pour isoler une région limitée du spectre pour la mesure; un ou plusieurs contenants d'échantillons; un détecteur de rayonnement, pour convertir l'énergie radiante en un signal électrique mesurable; et une unité de traitement et de lecture des signaux composée de matériel électronique et d'un ordinateur dans des instruments modernes.

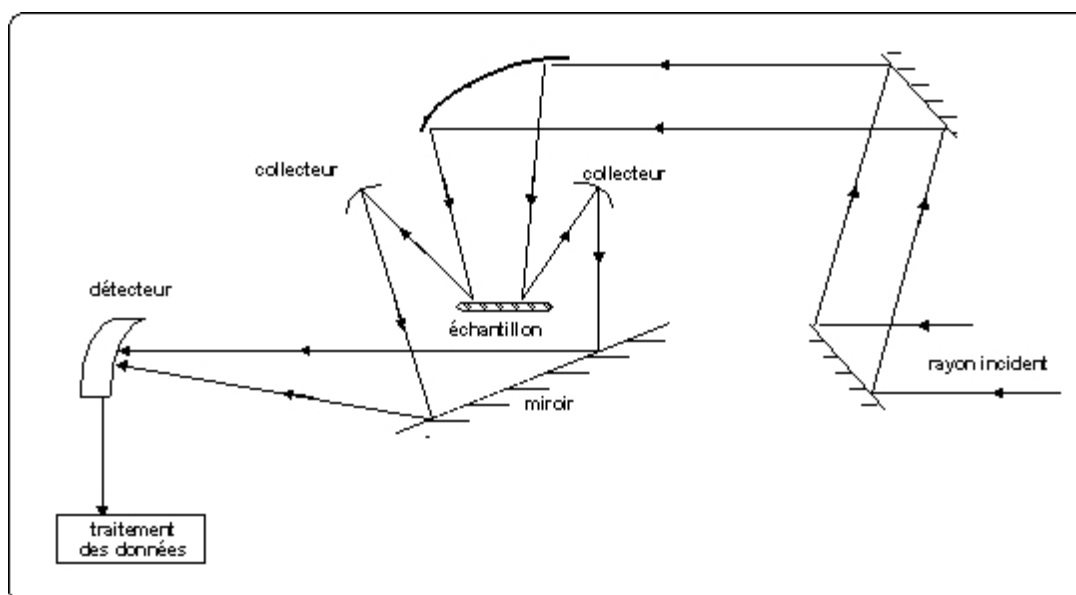


Figure 3 : Schéma de principe d'un spectromètre infrarouge

4.6.3 Titration potentiométrique

La potentiométrie est une méthode analytique qui permet de relier une mesure de potentiel d'électrode à une activité d'espèce en solution. L'électrode correspondante est appelée électrode indicatrice^[61].

Au cours d'un titrage potentiométrique (titrage volumétrique avec détermination potentiométrique du point de fin de titrage), le point de fin de titrage est déterminé par enregistrement de la variation de la différence de potentiel mesurée entre 2 électrodes (une électrode indicatrice et une électrode de référence ou 2 électrodes indicatrices) immergées dans la solution à examiner, en fonction de la quantité de réactif titrant ajouté^[62].

L'électrode de référence idéale a un potentiel connu avec précision, constant et complètement insensible à la composition de la solution d'analyse. En outre, cette électrode devrait être robuste, facile à assembler et devrait maintenir un potentiel constant tout en passant des courants minimaux^[63].

L'électrode indicatrice quant à elle ; réagit rapidement et de façon reproductible aux changements de concentration d'un ion d'analyse (ou d'un groupe d'ions d'analyse). Bien qu'aucune électrode d'indicateur ne soit absolument spécifique dans sa réponse, quelques-unes sont maintenant disponibles qui sont remarquablement sélectives^[64].

4.6.4 Processus de fabrication des comprimés

✓ **Pesée**

Anciennement les pesées étaient effectuées en zone de production, mais pour limiter les risques, l'idée d'isoler l'opération de pesée et d'utiliser les équipements adaptés est née avec le concept des centrales de pesées.

Elle consiste à délivrer aux ateliers de production les produits et matières nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique^[65].

✓ **Mélange et granulation**

« Le terme 'granulation' inclut tout procédé dans lequel des fines particules solides sont assemblées pour former des particules de plus grosses tailles »^[66]. Dans le monde pharmaceutique, la granulation est une opération largement utilisée qui a pour but de « transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains »^[67].

L'état granulé présente de nombreux avantages :

- Il assure un meilleur maintien de l'homogénéité d'un mélange pulvérulent.
- Il assure un bon écoulement, rapide et régulier.
- Il réduit l'émanation de poussières dues à la dissémination de poudres finement divisées.
- Il améliore la porosité, l'aptitude à la compression (selon la nature des excipients utilisés).

On rencontre principalement deux méthodes de granulation : la granulation sèche et la granulation humide.

Granulation humide

La granulation humide est la technique utilisée pour la fabrication de Lamotrigine. Toute technique de granulation humide repose sur la mise en mouvement et l'agitation des particules, suivies de l'introduction du liquide liant entre les particules de poudre des mélanges de produits agglutinants, dissous dans un solvant, ce qui confère au mélange obtenu une bonne plasticité et une cohésion du grain après séchage souvent de meilleure qualité^[68].

Le liquide va créer des liaisons entre les particules, que l'on appelle des ponts liquides, formant un véritable ciment interparticulaire ; on distingue quatre états du granulé au cours de cette étape [Figure 4 ^[66]] :

- **L'état pendulaire** : en début de granulation, des ponts liquides se forment et occupent progressivement de plus en plus d'espace
- **L'état funiculaire**: ces ponts liquides commencent à coalescer
- **L'état capillaire** : tous les ponts liquides se réunissent, le liquide forme une phase continue
- **L'état dispersé** : le liquide est présent en quantité trop importante, les particules forment une suspension liquide, elles ne sont plus maintenues ensemble ; cette situation n'est jamais désirée dans une granulation humide. La quantité de liquide de mouillage à ajouter doit donc être définie avec soin.

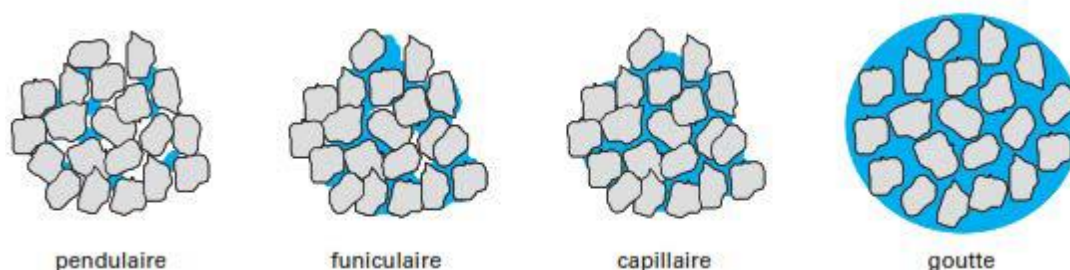


Figure 4 : Les quatre états du granulé au cours d'une opération de granulation humide

Il existe quatre grands types d'appareillage permettant de réaliser une granulation humide :

- Le mélangeur – granulateur à fort taux de cisaillement.
- Le granulateur à lit d'air fluidisé.
- Le granulateur en tambour rotatif.
- L'assiette granulatrice.

✓ Séchage

Enfin, les grains sont séchés (les ponts liquides deviennent des ponts solides) puis tamisés.

Cette opération consiste à éliminer partiellement le solvant, généralement l'eau, contenue dans un granulé afin de l'amener à un taux d'humidité résiduelle convenant le mieux à son passage en compression. Pour chaque type de granulé, un taux optimal d'humidité est défini.

La masse humide est transférée dans la cuve du sécheur en lit fluidisé (LAF). Afin d'obtenir des conditions de séchage homogène, il faut régler les conditions opératoires suivant :

- Débit d'air de fluidisation
- Humidité d'air de fluidisation
- Température de l'air
- Température du produit^[67].

Cette technique présente plusieurs avantages :

- Temps de séchage court
- Séchage homogène
- Pas de manipulation de produits (protection vis-à-vis du personnel et de l'environnement)^[68].

✓ Compression

Avant de réaliser cette opération, le grain ainsi obtenu est additionné de lubrifiants et de délitants^[69].

Le principe de la compression est le suivant : une matrice (chambre à poudre) dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, continuant sa course, comprime le granulé jusqu'à obtenir un comprimé^[70].

L'appareil utilisé est la machine à comprimer rotative. Elle comporte de nombreux poinçons et qui ont un rythme de production supérieur par rapport à la machine à comprimer alternative. Dans les machines rotatives, le système de distribution de la poudre est fixe. Par contre, c'est l'ensemble matrice-poinçons qui, placé sur trois disques concentriques et parallèles, tourne autour d'un axe vertical et passe sous le sabot distributeur de poudre à chaque rotation.

Les matrices sont ainsi remplies et la compression s'effectue après arasage, progressivement, par rapprochement des poinçons supérieurs et inférieurs, ce qui réduit les pressions de compression et permet d'obtenir de meilleurs comprimés^[69].

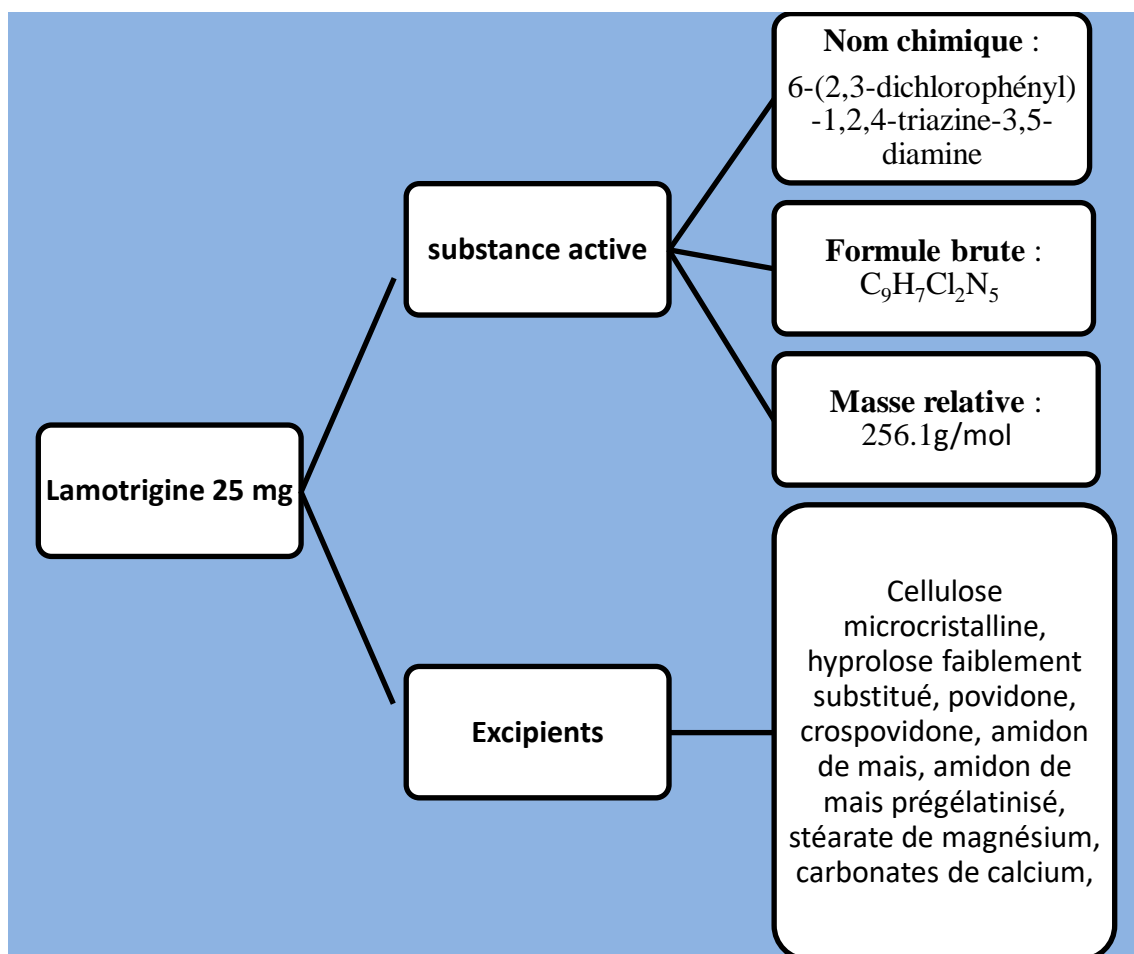
Chapitre 5 : Généralités sur Lamotrigine BEKER 25 mg

5.1 Présentation



Lamotrigine BEKER 25 mg, est un générique qui appartient à la classe des médicaments antiépileptiques ; se présente sous forme de comprimés dispersibles

5.2 Composition



5.2.1 Présentation des excipients

Les différents excipients utilisés dans la formulation de Lamotrigine sont présentés dans le tableau suivant (tableau 1) :

Tableau 1: Présentation des excipients

Excipients	Forme brute	Rôle	Exemples d'application
Povidone	$(C_6H_9NO)_n$ n=2500-3000000	Liant, stabilisant, agent de revêtement, agent de suspension, agent de stabilisation	Suspensions topiques et orales
Crospovidone	$(C_6H_9NO)_n$ n > 1000000	Désintégrant	désintégrant de comprimés insolubles à l'eau et agent de dissolution
Amidon de maïs	$C_6H_{10}O_5$	Lubrifiant	Gants chirurgicales
Amidon pré-gélatinisé	$(C_6H_{10}O_5)_n$ n= 300-1000	Liant, désintégrant, diluant	Comprimés oraux, gélules
Cellulose microcristalline	$(C_6H_{10}O_5)_n$ n=220-36000	Liant, diluant, lubrifiant, désintégrant	Produits cosmétiques, produits alimentaires
Stéarate de magnésium	$C_{36}H_{70}MgO_4$	Lubrifiant	Produits cosmétiques, produits pharmaceutiques (comprimés et capsules)

5.3 Classe thérapeutique et mode d'action

Classe pharmaco thérapeutique : antiépileptiques

La Lamotrigine bloque de manière voltage-dépendante les canaux à sodium voltage-dépendants. Elle inhibe les décharges répétées prolongées des neurones et inhibe la libération de glutamate (le neurotransmetteur jouant un rôle-clé dans la genèse des crises d'épilepsie) [71].

Cette classe de MAE permet donc d'inhiber les décharges épileptiques en réduisant l'excitabilité neuronale sans affecter le fonctionnement normal.

La Lamotrigine est utilisée dans la prise en charge des :

- Epilepsies.
- Episodes dépressifs dans le trouble bipolaire.
- Syndromes de Lennox-Gastaut^[72].

5.4 Effets secondaires

L'utilisation de la Lamotrigine est associée au risque de survenue d'effets indésirables cutanés graves. Ces effets incluent le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Ils surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement.

Le risque global d'éruption cutanée avec ce médicament semble être fortement lié :

- A des posologies initiales de Lamotrigine élevées,
- Au non-respect du schéma d'escalade de dose, recommandé lors de l'instauration d'un traitement par la Lamotrigine,
- A l'utilisation concomitante de valproate ou de divalproate de sodium, ou valpromide qui doublent la demi-vie de la Lamotrigine^[73].

5.5 Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

-En cas d'allergie connue à ce médicament ou à l'un de ces constituants.

-Enfants de moins de 2 ans.

-Allaitement ; ou en association avec le millepertuis.

-En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre indiqué chez les patients souffrant de phénylcétonurie.

Partie pratique

1. Introduction

Le présent travail ayant pour objectif, le suivi de production et contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique de Lamotrigine 25 mg, à partir de la matière première jusqu'au produit fini afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition et de la pharmacopée américaine USP 34 NF 29. La partie expérimentale a été réalisée aux différents laboratoires de l'unité BEKER (Dar el Beida Alger) durant une période de deux mois.

À savoir, le laboratoire de contrôle de qualité physico-chimique, le laboratoire de microbiologie, ainsi que le laboratoire disponible au sein de la production (*In Process*) et ce, dans le but de contrôler la qualité du médicament testé et aussi de maîtriser le bon fonctionnement des appareils et leur fiabilité.

Afin d'atteindre cet objectif, plusieurs appareils, logiciels, matières premières et méthodes ont été employés. Ce chapitre décrit chacun de ces éléments.

1.1 Présentation du Laboratoire BEKER

Les Laboratoires BEKER® ont été créés en 2004 par l'émergence du premier site à Dar el Beida Alger - Algérie. Entité de droit algérien, ils répondent à la volonté politique du gouvernement qui s'est fixé pour priorité la production locale de produits pharmaceutiques afin de réduire les dépenses de santé, en assurant la disponibilité de médicaments de qualité pour tous.

Ils sont spécialisés dans le développement, fabrication et commercialisation de produits pharmaceutiques génériques de qualité sous **forme sèches** (Comprimés, Gélules, Poudres) de classes thérapeutiques diverses.

Le succès des laboratoires BEKER®, malgré leur jeune âge, repose sur l'expertise d'une ressource humaine qualifiée et un contexte économique et réglementaire favorable au développement du secteur pharmaceutique.

Parallèlement aux produits génériques, les Laboratoires BEKER®, développent des gammes de produits naturels et d'autres projets issues des dernières technologies d'usages.

- Raison sociale : Laboratoire BEKER®
- Forme juridique : société à responsabilité limitée

- Adresse : Zone D'Activité « Extension Dar-EL-Beida » 16100 Alger
- Tél : Hotline BekerHepC : +213 (0) 561 91 21 74
- Fax : +213(0)23 83 36 39
- Site internet : www.bekerlaboratoires.com
- Email : sales.int@bekerlaboratoires.com, contact.hepc@bekerlaboratoires.com
- Logo :



I. Matériels et méthodes

1. Matériels

1.2 Réactifs

- ✓ **Réactifs utilisés pour l'essai de solubilité**
 - Ethanol anhydre : Lab-Honeywell Riedel de Haën
- ✓ **Réactifs utilisés pour l'essai des substances apparentées**
 - Acetonitrile : Lab-Honeywell Riedel de Haën
 - Acide phosphorique : Lab-Honeywell Riedel de Haën
 - Méthanol : Lab-Honeywell Riedel de Haën
 - Triméthylamines : Lab-Honeywell Riedel de Haën
 - Potassium dihydrogène phosphate
 - Acide hydrochlorique (37%) : Lab-Honeywell Riedel de Haën
- ✓ **Réactifs nécessaire pour les cendres sulfuriques**
 - Acide sulfurique
- ✓ **Réactifs nécessaire pour le dosage**
 - Acide perchlorique 0.1N : Lab-Honeywell Riedel de Haën
- ✓ **Réactifs d'essai de dissolution**
 - Acide acétique glacial : Lab-Honeywell Riedel de Haën
 - Acétate d'ammonium : Lab-Honeywell Riedel de Haën
 - Méthanol : Lab-Honeywell Riedel de Haën
 - Acide perchlorique à 37°C: Lab-Honeywell Riedel de Haën

✓ **Réactifs utilisés pour le test du dosage et le test d'uniformité de teneur**

- Acétate d'ammonium : Lab-Honeywell Riedel de Haën
- Acide acétique glacial : Lab-Honeywell Riedel de Haën
- Méthanol : Lab-Honeywell Riedel de Haën

✓ **Réactifs utilisés pour le contrôle microbiologique**

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

1.3 Equipements

✓ **Matériel nécessaire pour l'essai de solubilité**

- Fioles jaugées
- Pipettes graduées
- Tubes à essai.

✓ **Matériel nécessaire pour l'identification**

- Spectrophotomètre : Shimadzu model IR SPIRIT-T, portant les références suivantes :
 - Gamme spectrale : 7,800 to 350 cm^{-1}
 - Résolution : 0.9, 2, 4, 8, 16 cm^{-1} détecteur DLATGS avec contrôle de température.
 - Logiciel : LabSolutions IR

✓ **Matériel nécessaire pour le test des substances apparentées**

- Appareil de chromatographie liquide à haute performance HPLC : AGILENT TECHNOLOGIES

✓ **Matériel nécessaire pour le test de la perte à la dessiccation**

- Dessiccateur en verre DURAN (voir annexe1)
- Etuve NÜVE 018
- Verre de montre

✓ **Matériel nécessaire pour le test des cendres sulfuriques**

- Four à moufle YAMADADENKI YF-120
- Creuset en quartz CRUCIBLE.
- Dessiccateur en verre DURAN

- ✓ **Matériel nécessaire pour le dosage**
 - Potentiomètre Metrohm 848 Titrino plus
- ✓ **Matériel de granulation**
 - Mélangeur-granulateur à pales GEA Pharma Systems
- ✓ **Matériel de séchage**
 - Lit d'air fluidisé L.A.F GEA Pharma Systems Aeromatic-Fielder (voir annexe 1)
- ✓ **Matériel du mélange final (lubrification)**
 - Mélangeur SERVOLIFT type à tambour rotatif
- ✓ **Matériel de compression**
 - Fette compacting 2200i (voir annexe 1)
- ✓ **Matériel utilisé pour la mesure de l'humidité résiduelle**
 - Dessiccateur / Humidimètre : Dessiccateur à IR METTLER TOLEDO LP 16
- ✓ **Matériel utilisé pour la mesure de l'épaisseur des comprimés**
 - Pied à coulisse
- ✓ **Matériel utilisé pour la mesure de la masse moyenne**
 - Balance METTLER TOLEDO
- ✓ **Matériel utilisé pour le test de la dureté**
 - Duromètre : PTB-M
- ✓ **Matériel utilisé pour le test de friabilité**
 - Friabilimètre : ERWEKA TA 40
- ✓ **Matériel utilisé pour le test de délitement**
 - Appareil de délitement ERWEKA ZT 31 à un poste
- ✓ **Matériel nécessaire pour l'essai de dissolution**
 - Appareil de dissolution : PTWS 1220

 - Appareil de chromatographie liquide à haute performance HPLC : AGILENT

TECHNOLOGIES

- Balance Analytique : OHAUS PIONEER (voir annexe 1)
- Bain à ultrason.
- Barreaux magnétiques.
- Dispositif de filtration sous vide.
- Verrerie du laboratoire.
- Filtre en nylon (0.45 mm)
- pH-mètre.

✓ **Matériel nécessaire pour le dosage du principe actif et pour l'uniformité de teneur**

- Appareil de chromatographie liquide à haute performance HPLC : AGILENT TECHNOLOGIES
- Balance Analytique : OHAUS PIONEER
- Bain à ultrason.
- Barreaux magnétiques.
- Dispositif de filtration sous vide.
- Verrerie du laboratoire

✓ **Matériel nécessaire pour le contrôle microbiologique**

- Autoclave vertical
- Bain marie
- Balance
- Bec bunsen
- Hotte à flux laminaire
- Étuves à températures ($22.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$), ($32.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$), ($43 \pm 1^\circ\text{C}$)
- Verrerie du laboratoire.

2. Méthodes

2.1 Contrôle physicochimique de la substance active

2.1.1 Caractères organoleptiques

Par une appréciation visuelle nous avons examiné l'aspect et la couleur de la matière première dans une boîte pétrie déposée sur un support blanc.

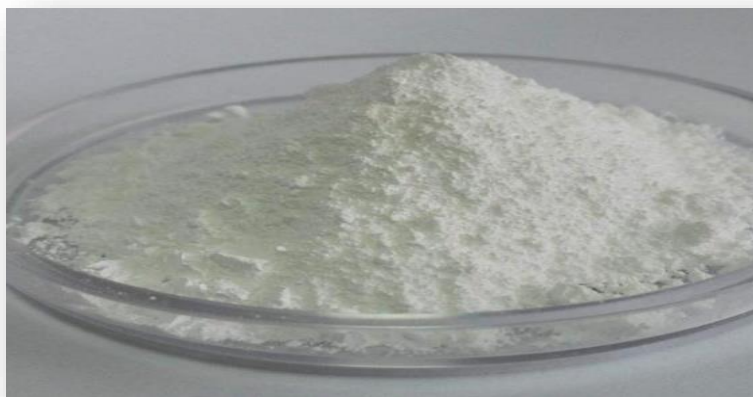


Figure 5 : Aspect de la Lamotrigine matière première

2.1.2 Solubilité

Nous avons testé la solubilité de notre échantillon de Lamotrigine dans l'éthanol anhydre et l'eau distillée.

1. Solubilité dans l'eau distillée :

- Nous avons pesé 0.0104 g de Lamotrigine à l'aide d'une balance électrique de précision dans une fiole jaugée de 100 ml.
- Nous avons complété par l'eau distillé jusqu'au trait de jauge.

2. Solubilité dans l'éthanol anhydre :

- Nous avons pesé 0.0107 g de Lamotrigine à l'aide d'une balance électrique de précision dans un tube à essai.
- Nous avons ensuite ajouté à l'aide d'une pipette 10 ml d'éthanol anhydre sous hotte.

2.1.3 Identification

Lorsqu'on reçoit l'échantillon de Lamotrigine principe actif on doit le soumettre à une identification par IR.

D'abord on nettoie le cristal par de l'éthanol anhydre afin d'éliminer toutes impuretés on lance le blanc (back grounds) puis on dépose à l'aide d'une spatule un peu de notre matière première sur le cristal, on presse en utilisant le bras UATR à pression, enfin on lance l'analyse de façon est ce que la jauge d'effort ne dépasse pas 100%.

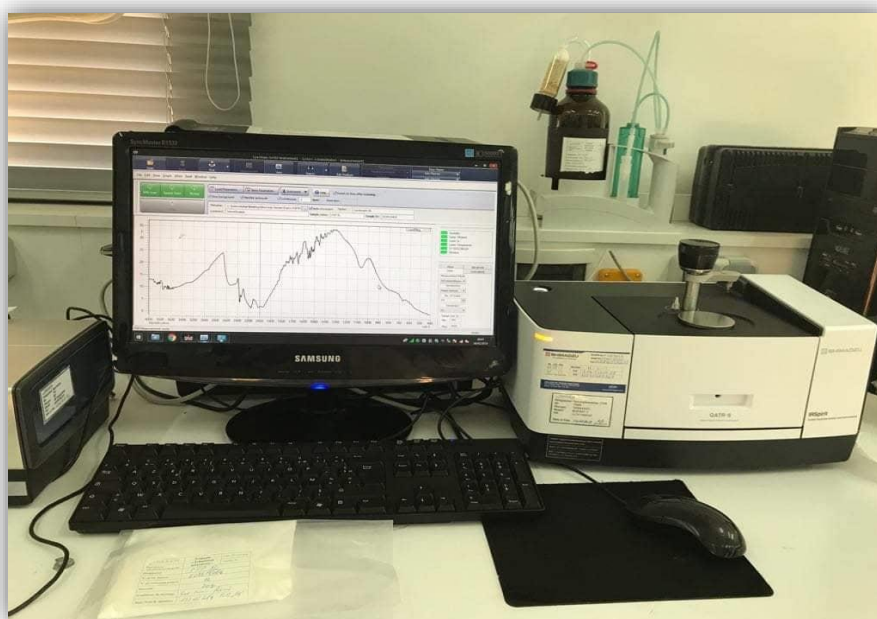


Figure 6 : Spectrophotomètre Shimadzu model IR SPIRIT-T

2.1.4 Substances apparentées

La recherche des impuretés a été réalisée par la Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC). Toutes les impuretés contenues dans le principe actif ont été recherchées et identifiées quantitativement, dans le but d'assurer que les teneurs en substances apparentées se situent dans les normes de concentrations acceptées par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Ci-dessous la procédure à suivre lors de la préparation des solutions :

- **Solution à examiner**

Dissolvez 20 mg de Lamotrigine dans 5 ml de méthanol et complétez à 100.0 ml avec une solution d'acide chlorhydrique à 10.3 g/l.

- **Solution témoin a**

Dissolvez 5 mg de Lamotrigine pour conformité du système SCR (contenant l'impureté G) dans 2.5 ml de méthanol et complétez 25.0 ml avec une solution d'acide chlorhydrique à 10.3 g/l.

- **Solution témoin b**

Prélevez 1.0 ml de solution à examiner et complétez à 100.0 ml avec une solution d'acide chlorhydrique à 10.3 g/l.

Prélevez 2.0 ml de cette solution et complétez à 10.0 ml avec une solution d'acide chlorhydrique à 10.3 g/l

- **Solution témoin c**

Dissolvez 5.0 mg d'impureté E de Lamotrigine SCR dans un mélange de 0.25 ml d'acide chlorhydrique et de 45 ml de méthanol R et complétez à 50.0 ml avec du méthanol.

Prélevez 5.0 ml de solution et complétez à 100.0 ml avec une solution d'acide chlorhydrique à 10.3 g/l.

À 4.0 ml de cette solution, ajoutez 5 ml de méthanol et complétez à 100.0 ml avec une solution d'acide chlorhydrique à 10.3 g/l.

- **Solution témoin d**

Dissolvez 10 mg de Lamotrigine pour identification des pics SCR (contenant l'impureté A, E et F) dans 2.5 ml de méthanol et complétez à 50.0 ml avec une solution d'acide chlorhydrique à 10.3 g/l.

- **Solution à blanc**

Mélangez 5 volumes de méthanol et 95 volumes d'une solution d'acide chlorhydrique à 10.3 g/l.

Colonne :

-**Dimensions** : l = 0.15 m, Ø = 4.6 mm,

- **Phase stationnaire** :

Gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R (5µm).

- **Température** : 35 °C

- **Phase mobile** :

-Phase mobile **A** : mélangez 1 volume de triméthylamine et 150 volumes d'une solution de phosphate mono potassique à 2.7 g/l ; ajustez à pH 2.0 avec de l'acide phosphorique ;

-Phase mobile **B** : Acetonitrile.



Figure 7 : Appareil de chromatographie liquide à haute performance HPLC AGILENT TECHNOLOGIES

- **Identification des impuretés**

Utiliser le chromatogramme fourni avec la Lamotrigine pour identification des pics SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dûs aux impuretés A, E et F et celui fourni avec la Lamotrigine pour conformité du système SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté G. (voir annexe 2)

Rétention relative par rapport à la Lamotrigine (temps de rétention = environ 7 min) :

- Impureté G= environ 1,1
- Impureté A= environ 1,3
- Impureté E = environ 1,7
- Impureté F = environ 1,8

- **Limites**

Facteur de correction : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté F par 1,3.

Impureté F : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0.2 pour cent).

Impuretés A, G : pour chaque impureté, au maximum 0.5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0.1 pour cent).

Impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum 0.5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0.10 pour cent).

Total : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0.2 pour cent).

Limite d'exclusion : 0.25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0.05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'impureté E.

Impureté E :

Ce test n'a pas été appliqué : manque du kit (principe actif + impuretés A, E, F) pour la vérification du système ainsi que l'impureté E pour la quantification on se contente des résultats du fournisseur.

2.1.5 Perte à la dessiccation

Un verre de montre a été séché dans l'étuve (105°C) pendant 5 min, ensuite, 2 g de Lamotrigine (**M**) a été introduit dans le verre de montre et pesé (**M1**) puis transféré dans l'étuve (105°C) pendant 3h, après cette période le verre de montre a été refroidit dans un dessiccateur sur du gel de silice et pesé de nouveau pour enregistrer sa masse (**M2**). Le pourcentage de la perte à la dessiccation (LOD) est calculé selon la formule suivante :

$$LOD \text{ (\%)} = \frac{M_1 - M_2}{M} \times 100$$

M₁ : masse du (verre de montre + substance)

M₂ : masse du (verre de montre + substance) après 3 heures dans l'étuve à (T=105 °C/P≤0.7KPa)

M : masse de la substance



Figure 8 : Etuve N ÜVE 018

2.1.6 Cendres sulfuriques

Un creuset vide a été séché dans un four à moufle (600°C) pendant 10 min, après le refroidissement, le creuset a été pesé (P_i), ensuite 2.0059 g de Lamotrigine (M) a été introduite dans le creuset, la substance a été humectée par 1 ml d'acide sulfurique, le creuset a été transféré sur plaque chauffante jusqu'à calcination, puis a été transféré dans le four à moufle pendant 2h, après ce temps le creuset a été refroidit dans un dessiccateur sur du gel de silice et pesé pour la deuxième fois (P_f).

Le calcul des Cendres Sulfuriques (Cs) est fait selon la formule suivante :

$$C_s (\%) = \left[\frac{(P_f - P_i)}{M} \right] \times 100$$

P_f : Masse Creuset avec matière après calcination

P_i : Masse Creuset vide

M : Masse du principe actif



Figure 9 : Four à moufle YAMADADENKI YF-120

2.1.7 Dosage

C'est un titrage acido-basique en milieu anhydre avec détermination potentiométrique du point de fin titrage.

Protocole

Dissolvez M= 200.05 mg de Lamotrigine dans 60 ml d'acide acétique anhydre

Ajoutez progressivement des volumes appropriés du réactif titrant (l'acide perchlorique 0.1M).

Le point de fin titrage est atteint lorsque la variation du potentiel en fonction du volume d'acide perchlorique 0.1M est maximale, et il est exprimé par le volume du réactif titrant correspondant.

Ce test est effectué 03 fois avec :

$M_1=200.05 \text{ mg} \times (1 - \text{LOD})$

$M_2=200.7 \text{ mg} \times (1 - \text{LOD})$

$M_3=200.7 \text{ mg} \times (1 - \text{LOD})$

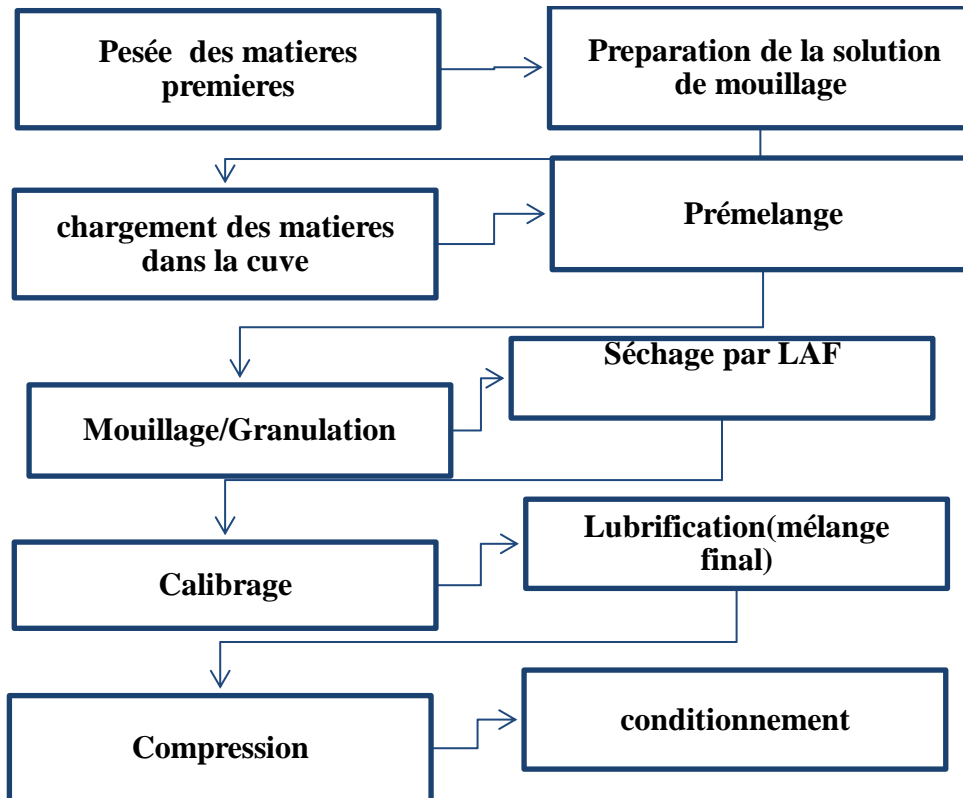
Selon la pharmacopée européenne 9^{ème} Edition :

1 ml de l'acide perchlorique à 0.1M correspond à 25.61 mg de Lamotrigine



Figure 10 : Potentiomètre Metrohm 848 Titrino plus

2.2 Fabrication



🛠️ Appareils utilisés

Matériel de pesée

- Balance électronique METTLER TOLEDO

Matériel de granulation

- Mélangeur-granulateur à pales GEA Pharma Systems

Matériel de séchage

- Lit d'air fluidisé L.A.F GEA Pharma Systems Aeromatic-Fielder

Matériel de mélange final (lubrification)

- Mélangeur SERVOLIFT type à tambour rotatif

Matériel de compression

- Fette compacting 2200i

Tableau 2 : Contrôles effectués

	Critères
Contrôles In Process (IPC)	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle de l'humidité résiduelle - Contrôle macroscopique - Dimension des comprimés - Masse moyenne - Dureté (résistance mécanique) - Friabilité - Désagrégation (délitement)
Contrôle du produit fini	<ul style="list-style-type: none"> - Poids moyen - Essai de dissolution - Dosage du principe actif par HPLC - Uniformité de teneur en principe actif -Contrôle microbiologique

2.3 Contrôles en cours de fabrication(IPC)

**Figure 11** : Appareils utilisé pour les contrôles in Process

2.3.1 Humidité résiduelle

- Sur un échantillon de 5 g :

L'appareil est constitué d'une balance, d'un système de chauffage par lampe infra-rouge et d'une imprimante.

La poudre à analyser est mise sur un plateau en aluminium avec lequel on a précédemment taré la balance. On détermine la proportion de l'eau dans les grains qui susceptible d'être éliminée par la chaleur.

On dépose les 5 g de l'échantillon dans le dessiccateur.

Le pourcentage de la perte à la dessiccation (LOD) est affiché sur l'écran du dessiccateur

2.3.2 Contrôle macroscopique

Nous avons prélevé au hasard 10 comprimés du lot et nous avons procédé à un examen visuel de :

- La forme de chaque comprimé
- La présence ou l'absence de gravure
- La présence ou l'absence de cassure provoquée par un choc sur chaque comprimé

(Intégrité)

- La texture de la surface de chaque Comprimé (rugueuse ou lisse)
- La couleur en surface de chaque comprimé

2.3.3 Dimension des comprimés

Nous avons prélevé 6 comprimés du lot à analyser et nous avons fait la mesure à l'aide d'un pied à coulisse l'épaisseur de chaque comprimé.

2.3.4 Masse moyenne

À l'aide d'une balance de précision, nous avons pesé individuellement vingt comprimés prélevés au hasard sur le lot de notre produit à examiner Lamotrigine comprimés à 25 mg, ensuite, nous avons déterminé la masse moyenne de ces 20 comprimés à laquelle nous avons comparé la masse individuelle de chaque comprimé.

2.3.5 Dureté

Cette qualité s'avère importante puisqu'après la compression, les comprimés sont soumis à diverses forces d'écrasement dans les récipients de stockage, lors du conditionnement, et enfin au cours du circuit commercial.

Prélever 10 comprimés du lot de Lamotrigine. Placer ensuite un comprimé entre les 2 mâchoires de l'appareil de dureté. Par la suite, introduire la valeur du diamètre du comprimé dans la mémoire de l'appareil et lancer la mesure de la force nécessaire pour provoquer la rupture du comprimé. Effectuer cette mesure sur chacun des 10 comprimés prélevés en prenant soin d'orienter chaque comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force, et d'éliminer tout débris de comprimé entre les mâchoires de l'appareil avant chaque nouvelle détermination.

2.3.6 Friabilité

Selon la PE 9^{ème} Edition :

- Pour les comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 650 mg, prélevez un échantillon de 20 comprimés.
- Pour les comprimés de masse unitaire supérieure à 650 mg, prélevez un échantillon de 10 comprimés entiers.
- Les comprimés doivent être soigneusement dépoussiérés avant l'essai.

Pour Lamotrigine 25 mg :

Prélever un échantillon de 20 comprimés. Placer les comprimés prélevés sur un tamis n° 1000 et éliminer les poussières libres au moyen d'une brosse douce. Peser ensuite avec précision l'ensemble des 20 comprimés prélevés et les placer dans le tambour propre de l'appareil du test de friabilité. Procéder à 100 rotations (pendant 4 min), puis faire sortir les comprimés du tambour. Éliminer par la suite les poussières libres comme indiqué précédemment et peser les comprimés au milligramme et vérifier après si aucun d'eux n'est fêlé, fissuré ou cassé.

La friabilité est exprimée par un pourcentage (%) de perte par rapport à la masse.

$$\% = \left[\frac{W_i - W_f}{W_i} \right] \times 100$$

W_i : Masse totale des comprimés avant l'essai

W_f : Masse totale des comprimés après l'essai

La fréquence du contrôle : chaque heure

2.3.7 Délitement

En fonction des dimensions des comprimés, deux types d'appareils sont utilisés A et B. On a utilisé pour notre étude l'appareil A.

Dans chacun des 6 tubes de l'appareil A, introduisez un comprimé puis un disque ; placez l'assemblage dans le vase cylindrique contenant de l'eau distillée à 37 ± 2 °C. Faites fonctionner l'appareil pendant 15 minutes. Ce temps écoulé, retirez l'assemblage et examinez l'état des 6 comprimés.

2.3.8 Dispersion

Les comprimés dispersibles sont destinés à être dissous dans de l'eau avant l'administration. En donnant une dispersion homogène. Pour vérifier la finesse de la dispersion :

Nous avons placé 2 comprimés dans 100 ml d'eau et on agite jusqu'à dispersion totale. Ensuite, nous le faisons passer à travers un tamis d'une ouverture de maille de 710 μm .

2.4 Contrôle du produit fini

2.4.1 Test de dissolution

✓ Méthodes

• *Préparation des solutions :*

○ **Solution de dilution :**

-Milieu de dissolution

○ **Milieu de dissolution : (Milieu HCL 0.1 N) :**

-Prélever et introduire 8.3 ml d'acide chlorhydrique à 37 dans une fiole de 1L contenant 800 ml d'eau purifiée. (Un seul vase)

-Compléter au volume avec de l'eau purifiée et bien mélanger.

-On doit remplir les 6 vases de l'appareil de dissolution.

○ **Tampon d'acétate d'ammonium :**

-Peser et transférer 0.8 g d'acétate d'ammonium dans une fiole de 1000 ml.

-Compléter au volume avec de l'eau purifiée et bien mélanger.

-Ajuster le pH à 4.5 ± 0.05 avec de l'acide acétique glacial.

○ **Phase mobile :**

-Mélanger dans un flacon de 1L.

-600 ml de méthanol et 400 ml du tampon d'acétate d'ammonium.

-Filtrer.

-Dégazer.

○ **Préparation des standards : (à préparer 2 fois) :**

-Peser et transférer 50 mg de Lamotrigine (voir annexe 3) dans une fiole de 100 ml.

-Ajouter 15 ml de méthanol.

-Soniquer pendant 10 minutes.

-Laisser la solution refroidir.

-Compléter au volume avec la solution de dilution et bien mélanger.

-Faire les dilutions selon le tableau suivant :

Force des Comprimés	Volume à diluer (ml)	Fiole (ml)	Concentration final mg/ml
25	5	100	0.025

-Compléter au volume avec la solution de dilution et bien mélanger.

Tableau 3 : Conditions de dissolution

Types d'appareils	Palettes
Vitesse	50 rpm
Volume	900ml
Temps	30 min

○ **Préparation des échantillons :**

- Mettre un comprimé dans chaque vase.
- Prélever 5 ml de chaque vase après 30 min.
- Mettre dans un tube à essai.
- Centrifuger à 2500 tr/minutes pendant 5 minutes.
- Mettre dans un Vial HPLC.
- Il faut noter que :

Le nombre de comprimé prélevés est 6 comprimés par lot. Ce nombre de comprimé prélevé est d'abord augmenté de 6 si les résultats du test ne sont pas conformes pour les 6 premiers comprimés, puis de 12 si les résultats du test restent non conformes pour les 12 comprimés prélevés antérieurement.

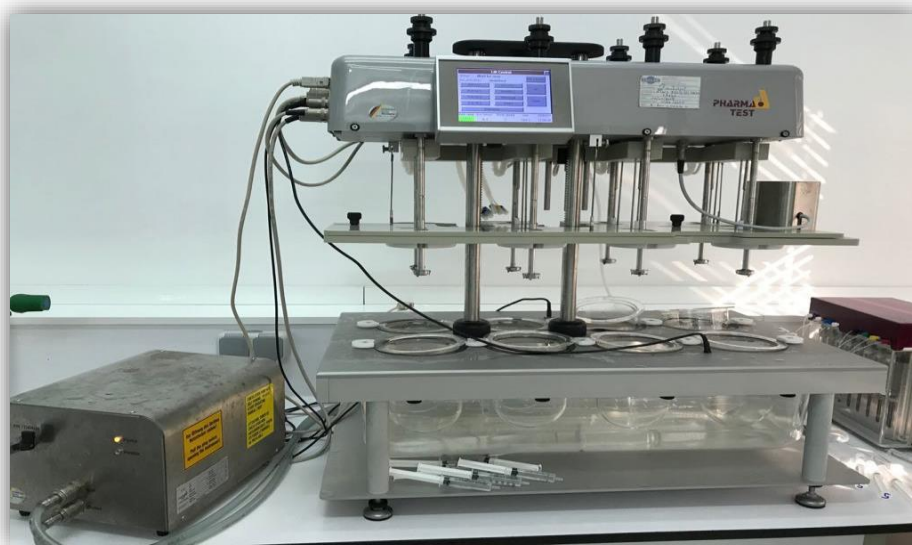


Figure 12 : Appareil de dissolution : PTWS 1220

- **Préparation de l'équipement :**

Tableau 4 : Conditions chromatographiques (essai de dissolution)

Système HPLC	Paramètres
Colonne	C18 :150 µm x 4.6 mm, 5µl (voir annexe 4)
Température	Ambiante
Phase mobile	Méthanol : tampon acétate
Débit	1ml/min
Longueur d'onde	310 nm
Volume injecté	50 µl
Temps de rétention	02 minutes
Run time	05 minutes
Solution de rinçage	Méthanol : eau pendant 30 minutes

- **Analyse :**

Séquences d'injections : il faut terminer la séquence en injectant un standard

Solution	Nombre d'injection
Blanc	1×
Standard A	5×
Standard B	3×
Echantillon 01	1×
Echantillon 02	1×
Echantillon 03	1×
Echantillon 04	1×
Echantillon 05	1×
Echantillon 06	1×
Standard A	1×

- **Calculs**

- **Vérification du système**

Appliquer les conditions chromatographiques et effectuer la vérification du système en veillant à ce que les critères ci-dessous soient satisfaits :

	Cv (%)	T
Lamotrigine	≤2.0	≤2.0

Note : T : Facteur de trainée calculée selon USP 34 NF 29

Cv : Coefficient de variation

Où

$$Cv = \frac{100 \times s}{\bar{X}}$$

S : écart type

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

\bar{X} : Moyenne de Xi

X_i : Aires individuelles des pics majoritaires obtenus dans le chromatogramme des différentes injections du standard

n : Nombre d'injections

- **Concentration du standard**

$$C_{std} = \frac{Pe}{V_{fiolle}} \times D \times \frac{P}{100} \times \left(1 - \frac{T_{eau}}{100}\right)$$

Où :

C_{std} : concentration du standard (mg/ml)

V_{fiolle} : volume de la fiole (ml)

D : dilution

P_e : prise d'essai (mg)

P : pureté du standard (%)

T_{eau} : teneur en eau du standard (%)

- **Vérification du standard**

- **Calcul du pourcentage de recouvrement :**

$$\% = \frac{C_{stdB}}{C_{stdA}} \times \frac{\overline{S_{stdA}}}{\overline{S_{stdB}}} \times 100$$

$\overline{S_{stdA}}$: Moyennes des surfaces du pic du standard A

$\overline{S_{stdB}}$: Moyenne des surfaces du pic du standard B

C_{stdA} : Concentration du standard A (mg/ml)

C_{stdB} : Concentration du standard B (mg/ml)

- **Concentration de l'échantillon**

$$C_{ech} = \frac{F_{cp}}{V} \times D$$

C_{ech} : concentration de l'échantillon (mg/ml)

F_{cp} : force du comprimé (mg)

V : volume du milieu de dissolution dans chaque vase (ml)

D : dilution

✚ Pourcentage de dissolution

$$\% = \frac{S_{ech}}{S_{stdA}} \times \frac{C_{stdA}}{C_{ech}} \times 100$$

\overline{S}_{stdA} : Moyenne des aires des pics majoritaires des différentes injections du standard A

S_{ech} : Aire du pic majoritaire de l'échantillon

C_{stdA} : Concentration du standard A (mg/ml)

C_{ech} : Concentration théorique de l'échantillon (mg/ml)

✓ Normes

Selon l'USP 34 NF 29 Les 6 valeurs individuelles sont $\geq 80\%$ après 45 min. Sinon répéter le test sur 6 autres comprimés. Le test est conforme si la moyenne des 12 unités est $\geq 74\%$ et aucune unité n'est $< 60\%$.

Si le test est non-conforme, répéter l'opération sur les 12 autres comprimés, le test est conforme si la moyenne des 24 valeurs est $\geq 75\%$, au maximum 2 unités sont $\leq 60\%$ et aucune unité n'est $< 50\%$.

2.4.2 Identification Dosage et Uniformité de teneur

✓ Méthodes

• Préparation des solutions

○ Solution de dilution

-La phase mobile (PM)

○ Tampon d'acétate d'ammonium

- Peser et transférer 0.8 g d'acétate d'ammonium dans une fiole de 1000 ml.

- Compléter au volume avec de l'eau purifiée et bien mélanger.

- Ajuster le pH à 4.5 ± 0.05 avec de l'acide acétique glacial.

○ **Phase mobile**

-Mélanger dans un flacon de 1L : 400 ml du tampon d'acétate d'ammonium et 600 ml de méthanol.

-Bien mélanger.

○ **Préparation des standards : C= 0.05 mg /ml : (à préparer 2 fois)**

-Peser et transférer 50 mg de Lamotrigine (étalon de travail) dans une fiole de 100 ml.

-Remplir au $\frac{3}{4}$ du volume avec la solution de dilution.

-Soniquer pendant 10 minutes.

-Laisser refroidir.

-Compléter au volume avec la solution de dilution et bien mélanger.

-Transférer 5 ml de cette solution avec une pipette dans une fiole de 50 ml.

-Compléter au volume avec la solution de dilution et bien mélanger.

○ **Préparation des échantillons : C=0.05 mg/ml**

2.4.2.1 Test d'identification

- Peser 5 comprimés du début, milieu et fin puis les broyer les mettre dans des piluliers.

- Verser le contenu de chacun des piluliers dans des fioles de 100 ml

- Remplir avec la solution de dilution.

- Mettre dans les vial d'HPLC

2.4.2.2 Dosage

- Peser 20 comprimés, puis les broyer.

- Peser l'équivalent de 100 mg en Lamotrigine dans une fiole de 100 ml.

- Remplir au $\frac{3}{4}$ du volume avec la solution de dilution.

- Soniquer pendant 20 minutes.

- Laisser refroidir.

- Compléter au volume avec la solution de dilution et bien mélanger.

- Centrifuger à 2500 tr/min pendant 05 min.
- Transférer 5 ml de cette solution avec une pipette dans une fiole de 100 ml.
- Compléter au volume avec la solution de dilution et bien mélanger.

2.4.2.3 Uniformité de la teneur

A reproduire sur 10 comprimés

- Introduire 1 comprimé dans une fiole jaugée de 50 ml.
- Remplir au $\frac{3}{4}$ du volume avec la solution de dilution.
- Soniquer pendant 20 minutes.
- Laisser la solution refroidir.
- Compléter au volume avec la solution de dilution et bien mélanger.
- Centrifuger à 2500 tr/min pendant 05 min.
- Faire les dilutions selon le tableau suivant :

Force du comprimé (mg/Cp)	Volume à diluer (ml)	Fiole (ml)	Concentration finale (mg/ml)
25	5	50	0.05

- Compléter au volume avec la solution de dilution et bien mélanger.
- Mettre dans un vial pour HPLC, puis injecter.

- **Préparation de l'équipement**

Tableau 5 : Conditions chromatographiques (essai d'identification dosage et uniformité de teneur)

Système HPLC	Paramètres
Colonne	C18 :150 mm x 4.6 mm, 5µl
Température	Ambiante
Phase mobile	Méthanol : tampon acétate
Débit	1ml/min
Longueur d'onde	210 nm
Volume injecté	10 µl
Temps de rétention	03 minutes
Run time	05 minutes
Solution de rinçage	Méthanol : eau pendant 30 minutes

- **Analyse**

Séquence d'injections : Il faut terminer la séquence en injectant un standard.

Solution	Nombre d'injections
Blanc	1 x
Standard A	5 x
Standard B	3 x
Echantillon dosage	1 x
Standard A	1 x

- **Calcul**

- **Vérification du système**

Appliquer les conditions chromatographiques et effectuer la vérification du système en veillant à ce que les critères ci-dessous soient satisfaits :

	C.V (%)	T
Lamotrigine	≤ 2.0	≤ 2.0

$$Cv = \frac{100 \times s}{\bar{X}}$$

Où :

CV : Coefficient de variation

S : Ecart type

$$s = \sqrt{\frac{\sum (xi - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

$$\bar{X} = \frac{\sum Xi}{n}$$

\bar{X} : Moyenne des Xi

Xi : Aires individuelles du pic de Lamotrigine obtenues dans les chromatogrammes des différentes injections du standard.

n : Nombre d'injections.

▪ Concentration du standard :

La concentration des standards est calculée en considérant la teneur en eau et la pureté selon la formule suivante :

$$C_{std} = \frac{P_e}{V_{fiolle}} \times D \times \frac{P}{100} \times \left(1 - \frac{T_{eau}}{100}\right)$$

Où :

C_{std} : Concentration du standard (mg/ml).

V_{fiolle} : Volume de la fiole (ml).

D : Dilution.

P_e : Prise d'essai (mg).

P : Pureté du standard (%).

T_{eau} : Teneur en eau du standard (%)

- **Vérification du standard :**
- **Calcul du pourcentage de recouvrement :**

$$\% = \frac{C_{stdB}}{C_{stdA}} \times \frac{\overline{S_{stdA}}}{\overline{S_{stdB}}} \times 100$$

Où :

$\overline{S_{stdA}}$: Moyenne des surfaces du pic du standard A.

$\overline{S_{stdB}}$: Moyenne des surfaces du pic du standard B.

C_{stdB} : Concentration du standard B (mg/ml).

C_{stdA} : Concentration du standard A (mg/ml).

- **Concentration de l'échantillon**

Dosage

$$C_{ech} = \frac{P_e}{P_m} \times \frac{F_{Cp}}{V_{fiolle}} \times D$$

Où :

C_{ech} : Concentration de l'échantillon (mg/ml).

P_e : Pesée de l'échantillon (mg).

P_m : Poids moyen des 20 comprimés (mg).

F_{Cp} : Force du comprimé (mg).

V_{fiolle} : Volume du milieu de dissolution dans chaque vase (ml).

D : Dilution

Uniformité de la teneur

$$C_{ech} = \frac{F_{Cp}}{V_{fiolle}} \times D$$

C_{ech} : Concentration de l'échantillon (mg/ml).

F_{Cp} : Force du comprimé (mg).

V_{fiolle} : Volume du milieu de dissolution dans chaque vase (ml).

D : Dilution.

 **Pourcentage de dosage**

$$\% = \frac{\overline{S_{stdA}}}{S_{ech}} \times \frac{C_{stdA}}{C_{ech}} \times 100$$

$\overline{S_{stdA}}$: Moyenne des aires des pics majoritaires des différentes injections du standard A.

S_{ech} : Aire du pic majoritaire de l'échantillon.

C_{stdA} : Concentration du standard A (mg/ml).

C_{ech} : Concentration théorique de l'échantillon (mg/ml)

✚ Calcul de la valeur d'acceptation VA

$$VA = |M - \bar{X}| + K \times S$$

VA: Valeur d'acceptation.

M: Valeur de référence (à prendre en fonction de la moyenne des teneurs individuelles trouvées).

\bar{X} : Moyenne des teneurs individuelles des unités (Uniformité de teneur).

K: Constante en fonction du nombre des comprimés (pour 10 Cp K=2.4).

S: Ecart type des teneurs individuelles.

2.4.3 Contrôle microbiologique

2.4.3.1 Évaluation des germes aérobies viables totaux

✚ 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 chlorure de sodium (la solution mère) puis agiter.

✚ 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 3^{ème} 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.

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 3^{ème} et 5^{ème} 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.

2.4.3.2 Evaluation des germes spécifiques

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 coulé en boîtes de pétri Incuber à 32.5 ± 2.5 °C / 18 à 72 h.

❖ **Interprétation**

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

Le produit satisfait à l'essai si l'on observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

✚ **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 heures.
- Repiquer sur du milieu gélosé mannitol-sel et incuber à 32.5 ± 2.5 °C / 18-72.

II. Résultats et discussions

1. Contrôle physicochimique de la substance active

- **Caractères organoleptiques et solubilité**

- **Spécifications**

- La substance active de Lamotrigine se présente sous forme une poudre blanche.
- La substance active de Lamotrigine est très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

- **Résultats et interprétations**

- La poudre utilisée pour notre étude est blanche

 **Conforme**

 **Non conforme**

- Très peu soluble dans l'eau : 0.0104 g dans 100 ml d'eau

 **Conforme**

 **Non conforme**

- Peu soluble dans l'éthanol anhydre : 0.0107 g dans 10 ml d'éthanol anhydre

 **Conforme**

 **Non conforme**

Les différents caractères du principe actif Lamotrigine du lot testé répondent aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, ce qui confirme que le principe actif testé est conforme concernant son aspect et sa solubilité. Les résultats de l'aspect de l'échantillon ainsi que sa solubilité sont résumés dans le tableau suivant :

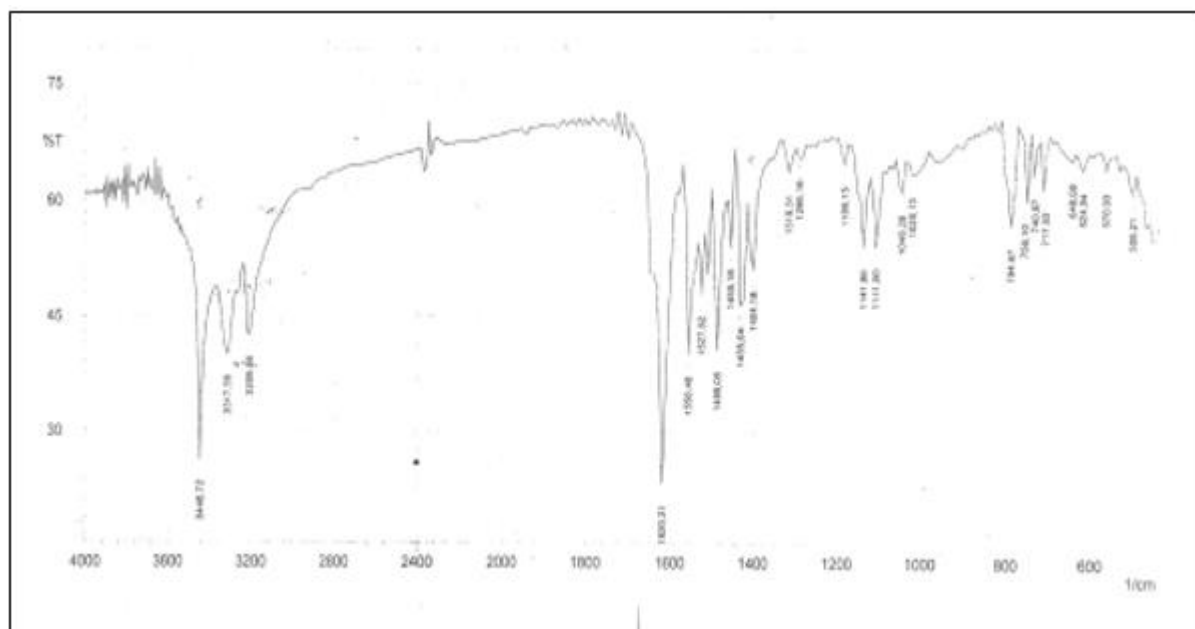
Tableau 6 : Caractères de la substance active Lamotrigine

Principe Actif	Aspect	Solubilité	Conformité
Echantillon de Lamotrigine	Poudre fine blanche	La poudre est très peu soluble dans l'eau et peu soluble dans l'éthanol anhydre	Conforme

- **Identification**

- **Spécifications**

- Le spectre infrarouge de l'échantillon doit correspondre au spectre de la substance de référence SCR de Lamotrigine.

**Figure 13** : Spectre IR de la substance de référence SCR Lamotrigine.

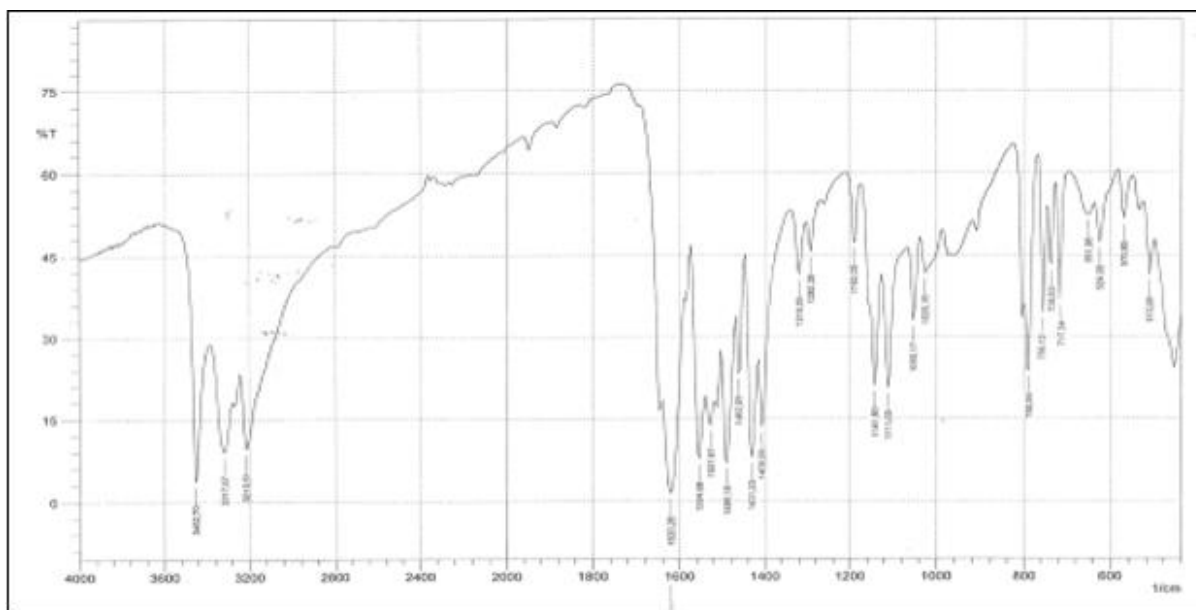


Figure 14 : Spectre IR de l'échantillon Lot A02618004 contenant 01.

- **Résultats et interprétations**

Le spectre de Lamotrigine identifié par infrarouge (figure 14) a été comparé avec le spectre de la Substance de Référence SCR (figure 13). Les résultats obtenus montrent que le spectre est superposable au spectre de la substance de référence, ce qui a permis de confirmer l'identité du principe actif Lamotrigine.

Conforme

Non conforme

- **Substances apparentées**

- **Spécifications**

- Le CV doit être ≤ 5.0 % pour vérification du système.

Formule de calcul :

$$Cv = \frac{100 \times s}{\bar{X}}$$

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

Où

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

- Le pourcentage de recouvrement doit être compris entre [95.0 - 105.0 %] pour la vérification du standard

Formule de calcul

$$\% = \frac{\text{Moyennesurfacesdelaréf}(b)1}{\text{Moyennesurfacesdelaréf}(b)2} \times \left(\frac{C_{\text{solutionréf}(b)2}}{C_{\text{solutionréf}(b)1}} \right) \times 100$$

- Impureté F : pas plus de 0.2%
- Impureté A : pas plus de 0.1%
- Impureté G : pas plus de 0.1%
- Impuretés inconnues : pas plus de 0.10%
- Total des impuretés : pas plus de 0.2%
 - o Le standard utilisé est d'une pureté de 99.70 %

- **Résultats et interprétations**

Tableau 7 : Coefficient de variation des 02 solutions de référence b01 et b02

N° d'injections	Référence b01			Référence b02		
	Surface (X_i)	Moyenne (\bar{X})	Ecart type (S)	Surface (X_i)	Moyenne (\bar{X})	Ecart type (S)
1	6.3					
2	6.3			6.5		
3	6.2	6.3	0.1	6.5	6.4	0.1
4	6.5			6.3		
5	6.4					
6	6.5					
	CV = 1.5			CV = 1.5		

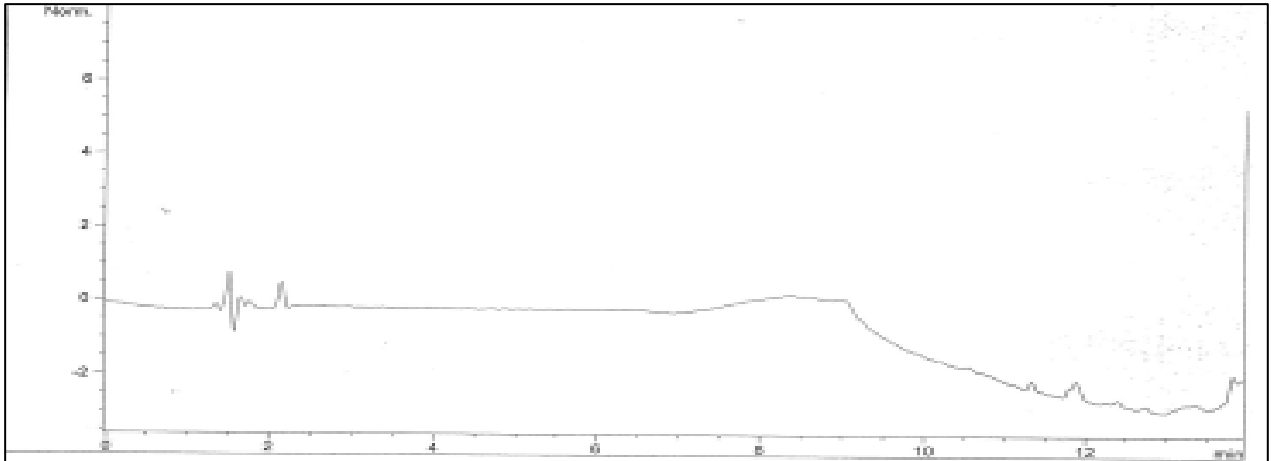


Figure 15 : Chromatogramme de la solution blanc (identification des substances apparentées)

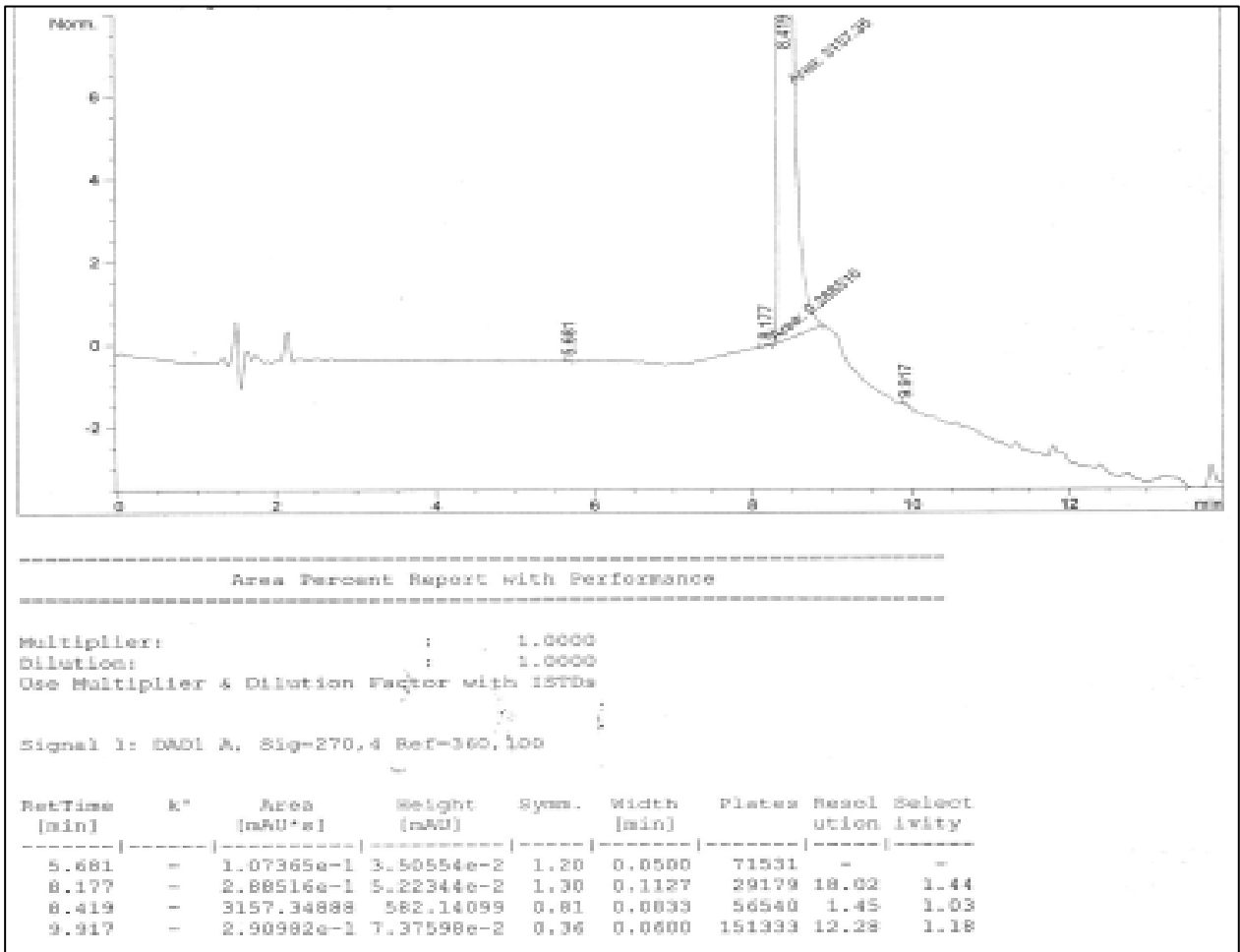


Figure 16 : Chromatogramme de la solution échantillon (substances apparentées de Lamotrigine) LotA02618004.

Recouvrement entre 95.0% et 105.0% :

$$C_{réf(b)} = \left(\frac{M_{test}}{V} \right) \times \frac{1}{100} \times \frac{2}{10}$$

$$C_{solution\ réf(b)1} = \frac{20.4}{100} \times \frac{1}{100} \times \frac{2}{10} = 0.000408 \text{ mg/ml}$$

$$C_{solution\ réf(b)2} = \frac{20.5}{100} \times \frac{1}{100} \times \frac{2}{10} = 0.000410 \text{ mg/ml}$$

$$\% = \frac{\text{Moy des surfaces de la réf (b)1}}{\text{Moy des surfaces de la réf (b)2}} \times \left(\frac{C_{solution\ réf (b)2}}{C_{solution\ réf (b)1}} \right) \times 100$$

$$\% = \left(\frac{6.3}{6.4} \right) \times \left(\frac{0.000410}{0.000408} \right) \times 100$$

$$\% = 99.1 \%$$

Le pourcentage du recouvrement est de 99.1 %.

Calcul du % des impuretés connues :

$$\% = \frac{S_{imp}}{S_{réf}} \times \frac{C_{réf}}{C_{test}} \times 100$$

$$C_{test} = \frac{M_{test}}{V} = \frac{20.7}{100}$$

$$C_{test} = 0.2070 \text{ mg/ml}$$

Tr de l'actif dans la solution test = 8.419 min.

Tableau 8 : Teneur des impuretés connues

Impuretés	RRT théorique	LQ(%)	%
Impureté G	1.1	0.05	< LQ
Impureté A	1.3		
Impureté F	1.8		

Tableau 9 : Teneur des impuretés inconnues

Impuretés	Tr (min)	LQ (%)	%
01	< LQ	0.05 %	< LQ
02			
03			
04			
05			
06			
07			
08			
09			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

Impuretés inconnues = < LQ %

Total des impuretés = < LQ %

Le chromatogramme de la solution à examiner (figure 16) présente un pic principal à un temps de rétention de 8.419 minutes identique à celui de la solution standard, ce qui confirme l'identité de Lamotrigine.

La teneur des impuretés inconnues ainsi que des impuretés connues est inférieure à la limite de quantification qui est de **0.05 %** donc absence d'impuretés ce qui confirme que le principe actif est conforme.

 **Conforme**

 **Non conforme**

- **Perte à la dessiccation**
 - **Spécifications**
 - Le résultat de la perte à la dessiccation doit être $\leq 0.5 \%$
 - **Résultats et interprétations**

$$LOD \% = \frac{M_1 - M_2}{M} \times 100$$

$$\% = \frac{66.8219 - 66.8204}{2.0102} \times 100$$

$$\% = 0.07 \%$$

M₁ : masse du (verre de montre + substance) = 66.8219 g

M₂ : masse du (verre de montre + substance) après 3 heures dans l'étuve à (T=105 °C/P≤0.7KPa) =66.8204 g

M : masse de la substance = 2.0102 g

La valeur LOD obtenu du lot étudié appartient à l'intervalle de confiance ($\leq 0.5\%$), donc le test du lot est conforme. Le résultat est illustré dans le tableau ci-dessous

Tableau 10 : Résultats de la perte à la dessiccation de Lamotrigine

Masse du PA	Masse Creuset avec matière	Masse Creuset avec matière après 3h dans l'étuve	Teneur (%)	Normes	Conformité
2.0102 g	66.8219 g	66.8204 g	0.07 %	$\leq 0.5 \%$	Conforme

 **Conforme**

 **Non conforme**

- **Cendres sulfuriques**

- **Spécifications**

- Le résultat des cendres sulfuriques doit être $\leq 0.1 \%$

$$C_s \% = \left[\frac{(P_f - P_i)}{M} \right] \times 100$$

$$C_s \% = \left[\frac{(69.3912 - 69.3909)}{2.0059} \right] \times 100$$

$$C_s \% = 0.0149 \%$$

Le résultat des cendres sulfuriques obtenu du lot étudié appartient à l'intervalle de confiance ($\leq 0.1\%$), donc le test du lot est conforme. Le résultat est illustré dans le tableau ci-dessous

Tableau 11 : Résultats des cendres sulfuriques de Lamotrigine

Masse du PA	Masse Creuset vide	Masse Creuset avec matière après calcination	Teneur (%)	Normes	Conformité
2.0059 g	69.3909 g	69.3912 g	0.0149 %	$\leq 0.1 \%$	Conforme

 **Conforme**

 **Non conforme**

- Dosage
 - Spécifications
 - La valeur du dosage doit être comprise [99.0 % - 101.0%]
 - Résultats et interprétations

Le volume de HClPO_4 en ml obtenu dans les trois essais :

Essai 01 : 7.8012 ml

Essai 02 : 7.8526 ml

Essai 03 : 7.8738 ml

Le pourcentage du dosage des trois essais

Essai 01 : 99.92 %

Essai 02 : 100.27%

Essai 03 : 100.27 %

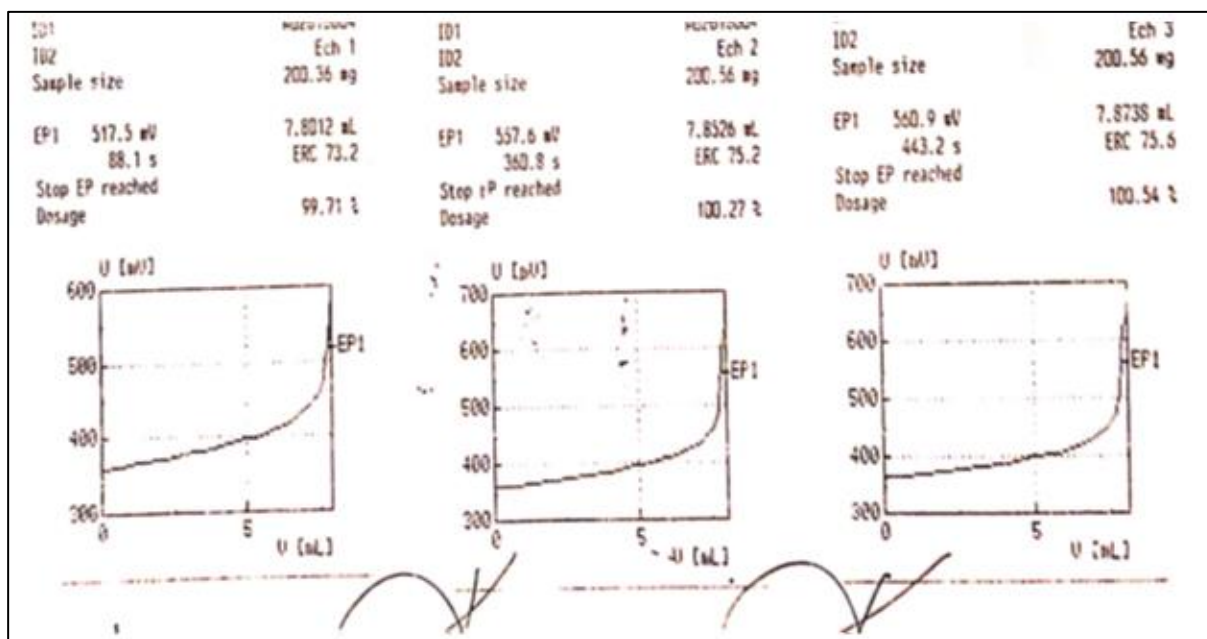


Figure 17 : Résultats du titrage potentiométrique

Les résultats du dosage des trois essais de la matière première de Lamotrigine sont respectivement : 99.71 % ; 100.7% ; 100.27%. Ce résultat répond aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} Edition qui se situent entre [99.0%-101.0 %]. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 12 : Résultats du dosage de Lamotrigine

Essais	La masse du Principe actif à introduire	Volume du HClPO ₄	Normes	Conformité
Essai 01	200.36 mg	7.8012 ml	[99.0 – 101.0 %]	Conforme
Essai 02	200.56 mg	7.8526 ml		Conforme
Essai 03	200.56 mg	7.8738 ml		Conforme

 **Conforme**

 **Non conforme**

2. Contrôles In Process

- **Humidité résiduelle**

- **Spécifications**

- La valeur du LOD doit être comprise [2 - 3] %

- **Résultats et interprétations**

- Le dessiccateur affiche la valeur du LOD suivante : 2.008 %

Les résultats concernant l'humidité résiduelle de Lamotrigine sont conformes car ils répondent aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Le résultat est résumé dans le tableau

Tableau 13 : Résultats de l'humidité résiduelle du granulé

Echantillon	La valeur du LOD affiché	Normes	Conformité
5 g de Lamotrigine	2.008 %	[2-3] %	Conforme

 **Conforme**

 **Non conforme**

- **Contrôle macroscopique**

- **Spécifications**

- C'est un comprimé :
 - Rond
 - Bombé
 - Gravé BK
 - De couleur blanchâtre

- **Résultats et interprétations**

Tableau 14 : Résultats du contrôle macroscopique des 10 comprimés de Lamotrigine

Aspect Comprimé	Forme arrondie avec 2 faces bombées	Barres de cassure	Gravure : "BK" gravée sur une face du comprimé	Cassures de choc	Texture lisse à la surface du Comprimé	Couleur blanchâtre
Comprimé 01	+	-	+	-	+	+
Comprimé 02	+	-	+	-	+	+
Comprimé 03	+	-	+	-	+	+
Comprimé 04	+	-	+	-	+	+
Comprimé 05	+	-	+	-	+	+
Comprimé 06	+	-	+	-	+	+
Comprimé 07	+	-	+	-	+	+
Comprimé 08	+	-	+	-	+	+
Comprimé 09	+	-	+	-	+	+
Comprimé 10	+	-	+	-	+	+

NB : Les signes + et - dans le tableau indiquent respectivement la présence et l'absence des différents aspects observés sur les comprimés contrôlés.

Dans l'ensemble, les 10 comprimés de Lamotrigine observés au cours du contrôle macroscopique présentent une uniformité d'aspects (couleur, forme, texture) et ne révèlent pas d'anomalies. On peut donc conclure que les 10 comprimés de Lamotrigine contrôlés ne présentent pas de défauts de fabrication ou de conservation visibles à l'œil nu.

 **Conforme**

 **Non conforme**

- **Dimension des comprimés**
 - **Spécifications**
 - L'épaisseur du comprimé doit être comprise [3.5-3.9] mm
 - **Résultats et interprétations**

Tableau 15 : Résultats des dimensions des comprimés de Lamotrigine

Dimensions	Epaisseur en mm	Normes	Conformité
Comprimé			
Comprimé01	3.70	[3.5-3.9] mm	Conforme
Comprimé 02	3.70		
Comprimé03	3.60		
Comprimé04	3.77		
Comprimé05	3.80		
Comprimé 06	3.77		

Les résultats des dimensions des comprimés entrent dans l'intervalle de spécification [3.5-3.9 mm], ce qui confirme que le lot étudié est conforme.

 **Conforme**

 **Non conforme**

- **Masse moyenne**
 - **Spécifications**
 - La masse moyenne du comprimé doit être comprise entre [102-118 mg]
- **Résultats et discussions**

Tableau 16 : Résultats de la pesée des comprimés de Lamotrigine 25 mg

Nombres de comprimés	Masse en (mg)
Comprimé 01	108.75
Comprimé 02	110.89
Comprimé 03	109.37
Comprimé 04	110.98
Comprimé 05	109.63
Comprimé 06	109.90
Comprimé 07	108.95
Comprimé 08	110.63
Comprimé 09	111.50
Comprimé 10	110.11
Comprimé 11	109.82
Comprimé 12	111.78
Comprimé 13	109.65
Comprimé 14	108.90
Comprimé 15	112.01
Comprimé 16	110.49
Comprimé 17	108.98
Comprimé 18	108.73
Comprimé 19	109.55
Comprimé 20	111.75
Somme	2203.37
Masse moyenne	110.1685
Norme	[102-118]

Les résultats de la masse moyenne des comprimés entrent dans l'intervalle de spécification [102-118 mg], ce qui confirme que le lot étudié est conforme.

 **Conforme**

 **Non conforme**

- **Dureté**
 - **Spécifications**
 - La valeur de la dureté doit être comprise entre : [2-4] Kp
 - **Résultats et discussions**

Le test est fait sur 10 comprimés. Les valeurs de la dureté affichées sur le duromètre sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 17 : Résultats de dureté des 10 comprimés de Lamotrigine

Nombre de comprimés	Dureté des comprimés Lamotrigine 25 mg (Kp)
Comprimé 01	3
Comprimé 02	2.75
Comprimé 03	3.75
Comprimé 04	3.5
Comprimé 05	2
Comprimé 06	3
Comprimé 07	2.7
Comprimé 08	2.9
Comprimé 09	3
Comprimé 10	3.5
Moyenne	3.01

En se référant au tableau ci-dessus, on note que les comprimés de Lamotrigine ont une dureté moyenne de **3.01Kp**. Cette dernière fait partie de l'intervalle de confiance de la dureté moyenne des comprimés de Lamotrigine ; soit **[2-4] Kp** ; ceci confirme la conformité du lot étudié.

- Conforme**
- Non conforme**

- **Friabilité**
- ✓ **Spécifications**
- La perte de masse des 20 comprimés de Lamotrigine 25 mg prélevés doit être inférieure à 1%.
- ✓ **Résultats et discussions**

$$\% = \left[\frac{W_i - W_f}{W_i} \right] \times 100$$

$$\% = \left[\frac{2.171 - 2.170}{2.171} \right] \times 100$$

$$\% = 0.04 \%$$

Tableau 18 : Masse totale des 20 comprimés de Lamotrigine avant et après le test de friabilité

Produit	Masse totale des comprimés avant l'essai en (g)	Masse totale des comprimés après l'essai en (g)
Lamotrigine 25 mg	2.171 g	2.170 g

Tableau 19 : Perte de masse des 20 comprimés de Lamotrigine

Produit	Perte de masse des comprimés exprimées en %	Norme	Conformité
Lamotrigine 25 mg	0.04 %	≤ 1 %	Conforme

- La perte de masse des 20 comprimés du lot de Lamotrigine contrôlé (0,04%) est inférieure à 1%, on conclut en se référant à la pharmacopée européenne 9^{ème} édition que l'essai de friabilité des comprimés de Lamotrigine est conforme.

☑ **Conforme** ☒

☒ **Non conforme** ☑

- **Délitement**

- ✓ **Spécifications**

- Le temps de désagrégation des comprimés ne doit pas dépasser 15 min (≤ 15 minutes).

- ✓ **Résultats et discussions**

Etant donné qu'au bout de 1 minute et 02 secondes de fonctionnement de l'appareil de désagrégation, on ne retrouve plus de résidus de comprimé de Lamotrigine sur la grille, on conclut en se référant aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition que le test de désagrégation des comprimés de Lamotrigine est conforme.

 **Conforme**

 **Non conforme**

- **Dispersion**

- ✓ **Spécifications**

- Dispersion complète a l'œil nu.
- Le mélange traverse un tamis d'une ouverture de maille nominale de 710 μm .

- ✓ **Résultats et discussions**

En moins de 03 minutes, on ne voit plus de résidus de comprimé de Lamotrigine au fond de la fiole et traverse la maille du tamis sans se coller à ses parois. On conclut en se référant aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition que le test de dispersion des comprimés de Lamotrigine est conforme.

 **Conforme**

 **Non conforme**

3. Contrôle du produit fini

- **Essai de dissolution**

- ✓ **Spécifications**

- Vérifier que la température du milieu de dissolution est maintenue à 37 °C $\pm 5^\circ\text{C}$
- Le RSD ou CV des 5 injections doit être $\leq 2.0\%$ pour vérification du système.

Formule de calcul :

$$Cv = \frac{100 \times s}{\bar{X}}$$

Où :

$$S = \sqrt{\frac{\sum (Xi - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

- Le facteur de symétrie du pic doit être $\leq 2.0\%$.
- Le pourcentage de recouvrement doit être compris entre [98.0-102.0%] pour la vérification du standard.

Formule de calcul :

$$\% = \frac{CstdB}{CstdA} \times \frac{\overline{SstdA}}{\overline{SstdB}} \times 100$$

- $Q \geq 80\%$ en 30 minutes selon USP 34 NF 29

Formule de calcul :

$$\% = \frac{Sech}{\overline{SstdA}} \times \frac{CstdA}{\overline{Cech}} \times 100$$

✓ **Résultats et discussions****Tableau 20** : Vérification de la température

Température du début	Température de la fin
36.9 °C	36.9 °C

- En appliquant la loi on a obtenu la valeur du coefficient de variation suivant :
 - $C_v = 0.7601 \%$ Avec :
 - $\bar{X}_i = 1591.08$
 - $S = 12.0938$

Le tableau (21) illustre les aires des 5 injections du STD A, la moyenne, l'Ecart type de ce dernier

Tableau 21 : Aires des cinq injections, moyenne, Ecart type du standard A(essai de dissolution)

N°	Réponses du STD A
1	1585.81812
2	1583.13147
3	1604.0902
4	1609.01355
5	1585.94666
Moyenne	1591.08
Ecart type	12.0938
Cv %	0.7601
Pesée (mg)	50.0
Titre	100.4

Le tableau ci-dessous montre les aires obtenues des 03 injections du STDB

Tableau 22 : Aires des trois injections, moyenne du standard B (essai de dissolution)

N°	Réponses du STD B
1	1610.71753
2	1580.69104
3	1591.04028
Moyenne	1594.1
Pesée (mg)	50.1
Titre	100.2

- D'après les chromatogrammes obtenus par HPLC des 05 injections du STD_A on a :
 - Le facteur de trainée $T = 0.8$

Le chromatogramme de la solution blanc, STDA, STDB Echantillon01 sont présentés ci-dessous ; les autres chromatogrammes seront présentés en (annexe 5):

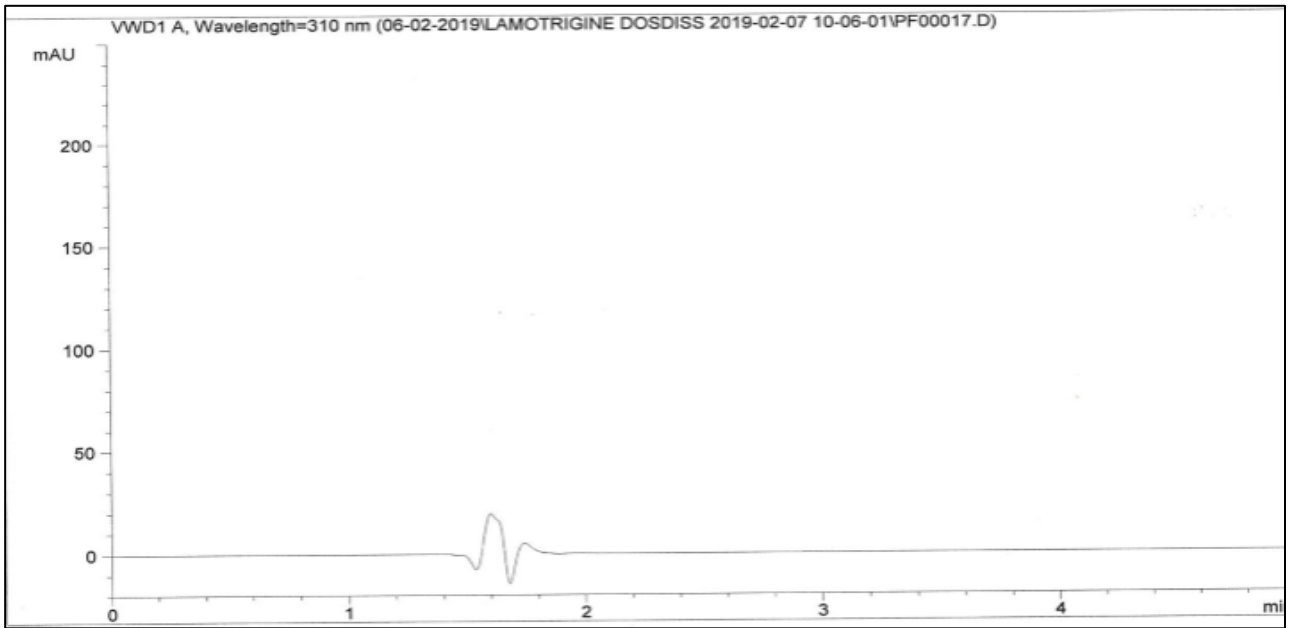


Figure 18 : Chromatogramme de la solution blanc-dissolution-

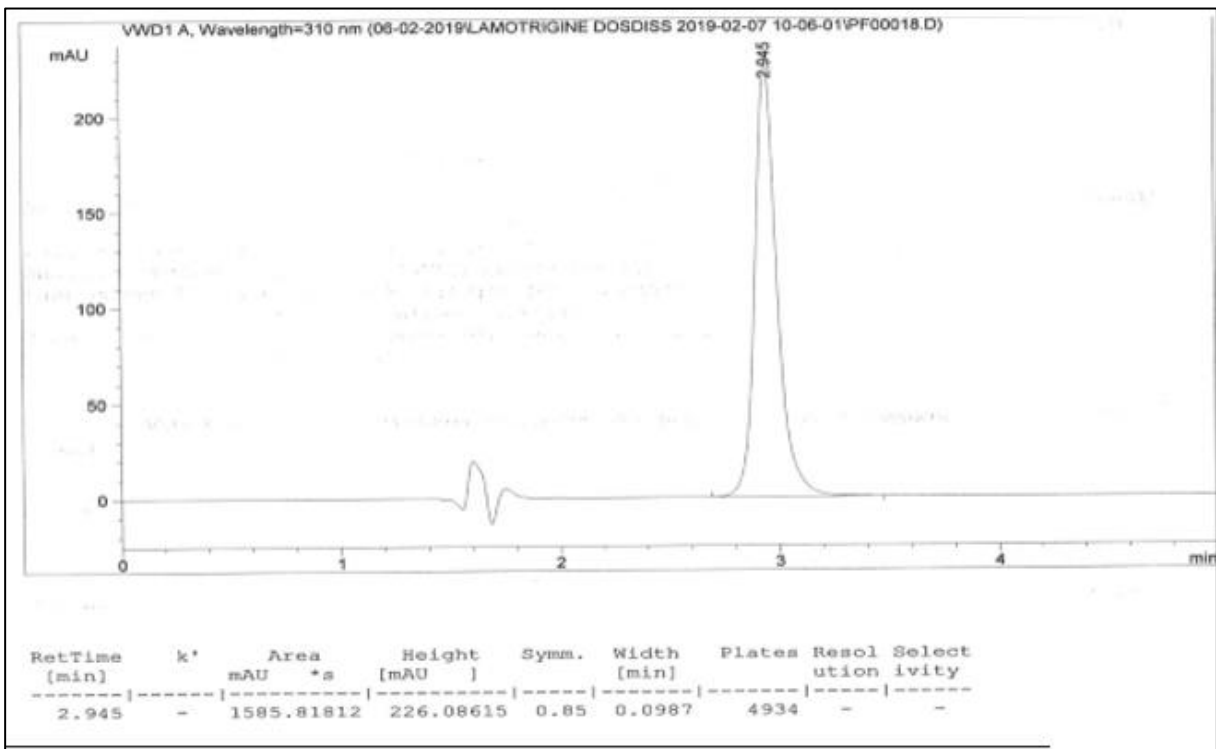


Figure 19 : Chromatogramme de la solution standard A-dissolution-

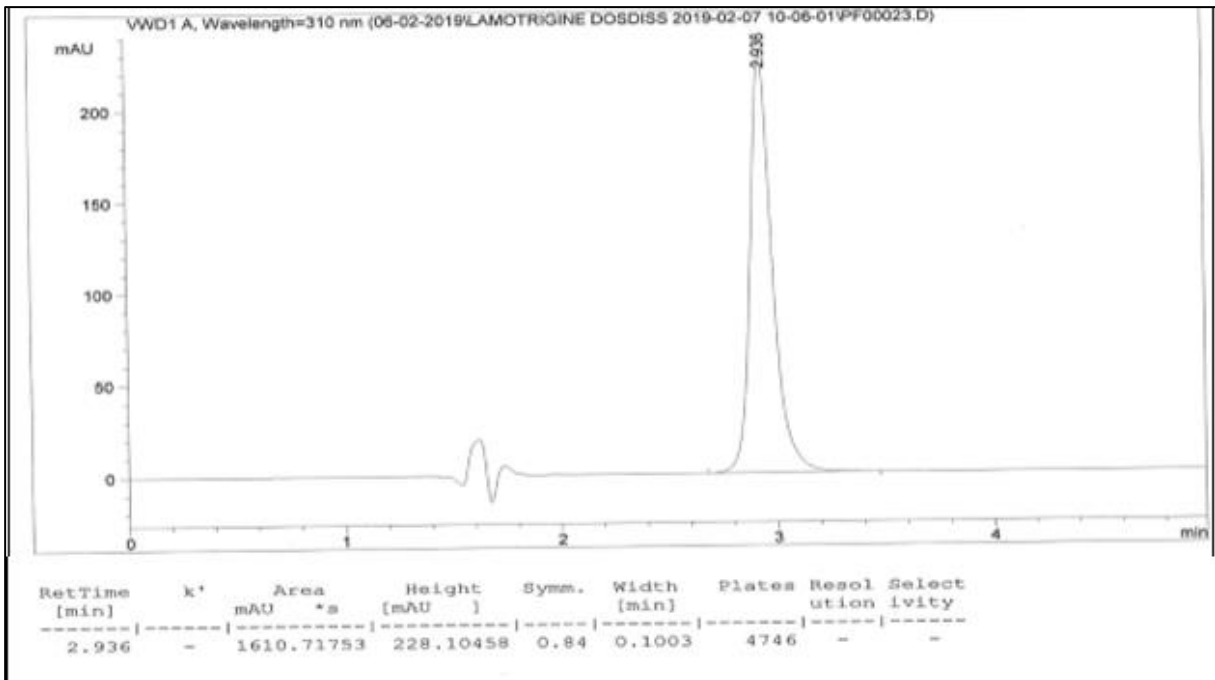


Figure 20 : Chromatogramme de la solution standard B-dissolution-

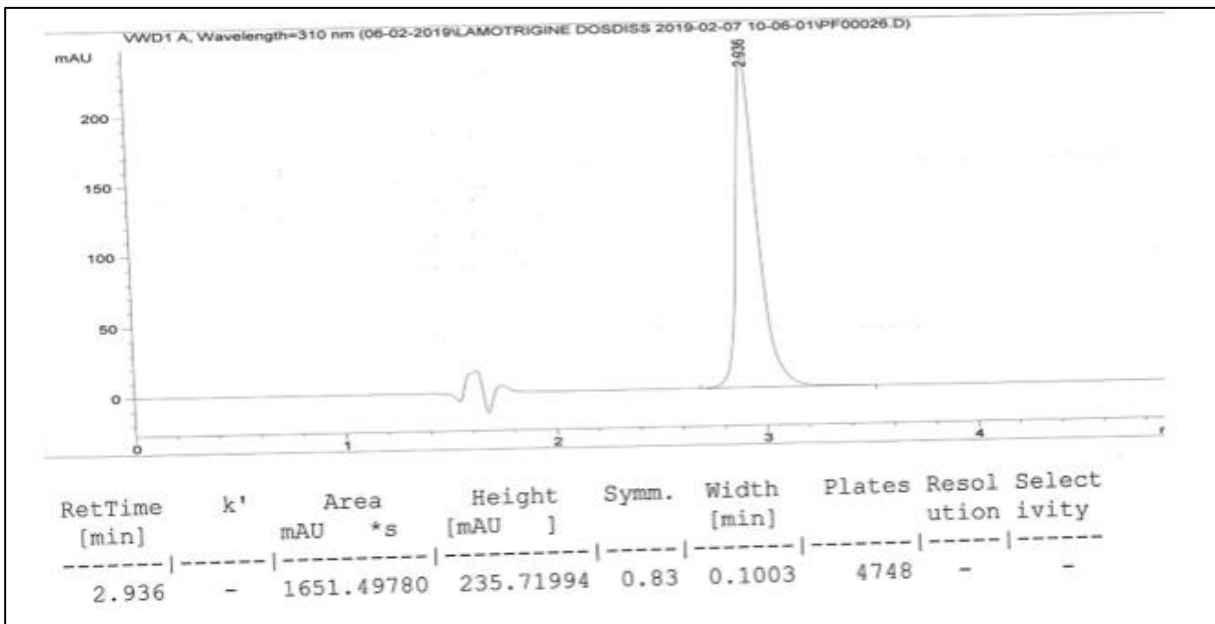


Figure 21 : Chromatogramme de la solution Echantillon01-dissolution- Lot 006019.

- En appliquant la loi du pourcentage de recouvrement R on a obtenu :
 - $R = 99.832\%$
- Le pourcentage de dissolution des 06 échantillons est calculé par la loi suivante :

$$\% = \frac{\text{Sech}}{\text{SstdA}} \times \frac{\text{CstdA}}{\text{Cech}} \times 100$$

Tableau 23 : Résultats d'essai de dissolution de Lamotrigine 25 mg

Comprimés	Réponses des échantillons	Dissolution %
1	1651.49780	94
2	1826.12390	104
3	1763.61523	100
4	1760.53687	100
5	1818.56396	103
6	1763.27991	100
	Moyenne	100.1
	Min	94

La quantité de la Lamotrigine libérée est $> 80\%$ donc les résultats obtenus témoignent que la vitesse de dissolution du principe actif (Lamotrigine) permet une libération adéquate de ce dernier dans le tractus digestif. On conclut en se référant aux normes [$Q \geq 80\%$] de l'USP 34 NF 29 que les comprimés de Lamotrigine satisfont au test de dissolution.

 **Conforme**

 **Non conforme**

- **Identification**

- ✓ **Spécifications**

- Le temps de rétention du pic majoritaire dans le chromatogramme de l'échantillon ne doit pas correspondre à celui du standard Donepezil.
 - Produit ayant un aspect identique à Donepezil BEKER 5 mg (méthode de confirmation de l'identité de Donepezil BEKER 5 mg) qui a un temps de rétention = 10 min

- ✓ **Résultats et discussions**

- Le chromatogramme de la solution Blanc, STD A, STD B, ECH début, sont présentés ci-dessous ; les autres chromatogrammes seront présentés en (annexe8)

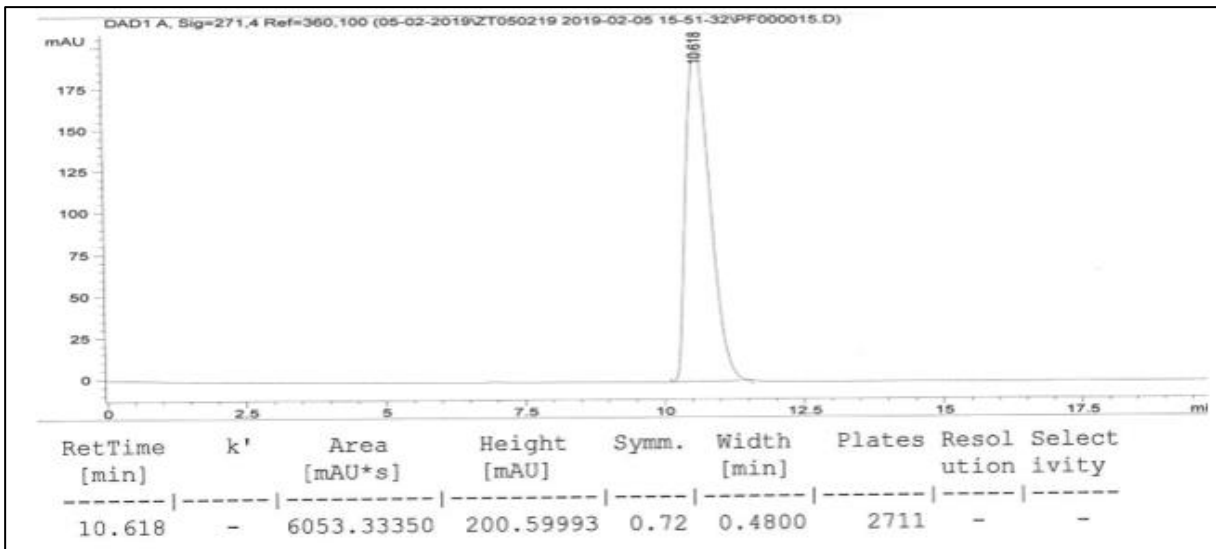


Figure 22 : Chromatogramme du STD A Donepezil

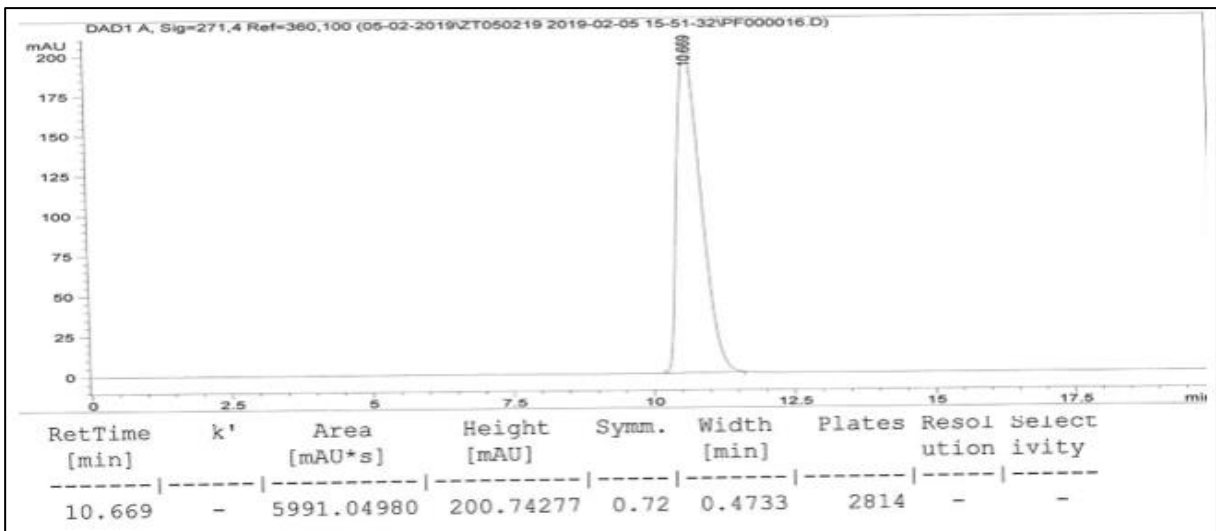


Figure 22 : Chromatogramme du STD B Donepezil

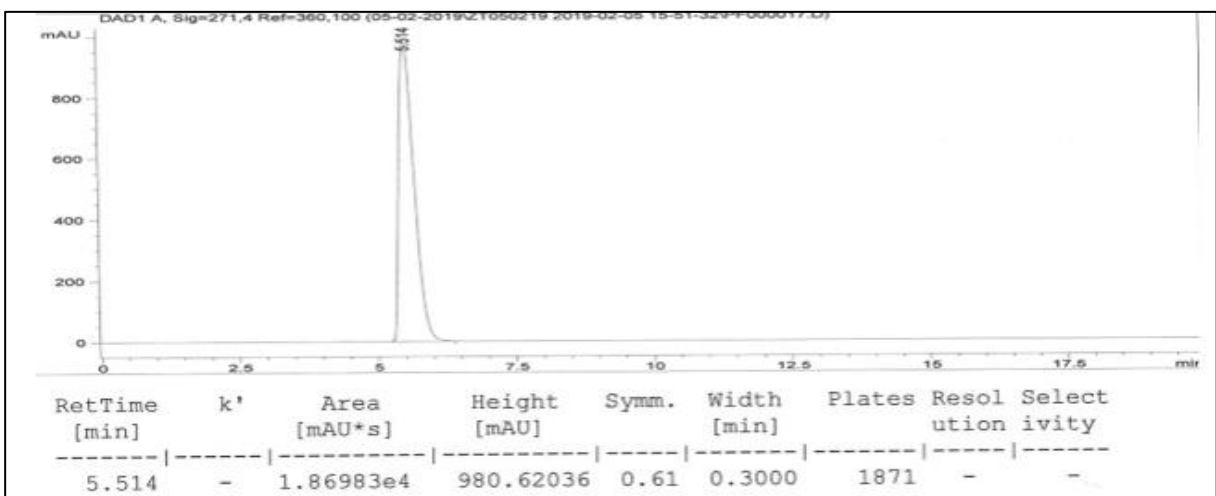


Figure 234 : Chromatogramme de Lamotrigine Echantillon (début)

D'après les chromatogrammes, les temps de rétention obtenus du STD A, STD B et l'échantillon début sont respectivement : 10.618 min, 10.669 min et 5.514 min. On conclut que l'échantillon s'agit bel et bien de Lamotrigine BEKER 25 mg.

 **Conforme**

 **Non conforme**

- **Dosage**

- ✓ **Spécifications**

- Le RSD ou CV des 5 injections doit être $\leq 2.0\%$ pour vérification du système.

Formule de calcul :

$$Cv = \frac{100 \times s}{\bar{X}}$$

Où

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

- Le facteur de symétrie du pic doit être $\leq 2.0\%$
- Le pourcentage de recouvrement doit être compris entre [98.0-102.0%] pour la vérification du standard

Formule de calcul :

$$\% = \frac{C_{stdB}}{C_{stdA}} \times \frac{\overline{S_{stdA}}}{\overline{S_{stdB}}} \times 100$$

- Le pourcentage du dosage doit être compris entre [90.0 et 110.0%] selon USP 34 NF

29

Formule de calcul :

$$\% = \frac{S_{ech}}{S_{stdA}} \times \frac{C_{stdA}}{C_{ech}} \times 100$$

✓ **Résultats et discussions**

- En appliquant la loi on a obtenu la valeur du coefficient de variation suivant :

$$Cv = 0.33\%$$

Avec :

- $\bar{X}_i = 4215.32$
- $S = 14.0370$

Le tableau (24) illustre les aires des 5 injections du STD A, la moyenne, l'écart type de ce dernier .

Tableau 24 : Réponse du standard A (essai du dosage)

N°	Réponses du STD A
1	4198,09619
2	4235,48486
3	4215,25732
4	4205,55908
5	4210,54395
Moyenne	4215.32
Ecart type	14.0370
Cv %	0.33
Pesée (mg)	50.5
Titre	100.4

Tableau 25 : Réponse du standard B (essai du dosage)

N°	Réponses du STD B
1	4229.73584
2	4199.10205
3	4194,10205
Moyenne	4207.6
Pesée (mg)	50.2
Titre	99.5

- D'après les chromatogrammes obtenus par HPLC des 05 injections du STD_A on a :
 - Le facteur de trainée T = 0.8

Le chromatogramme de la solution blanc, STD A, STD B, Échantillon 01 sont présentés ci-dessous ; les autres chromatogrammes seront présentés en (annexe6)



Figure 24 : Chromatogramme de la solution blanc-dosage-

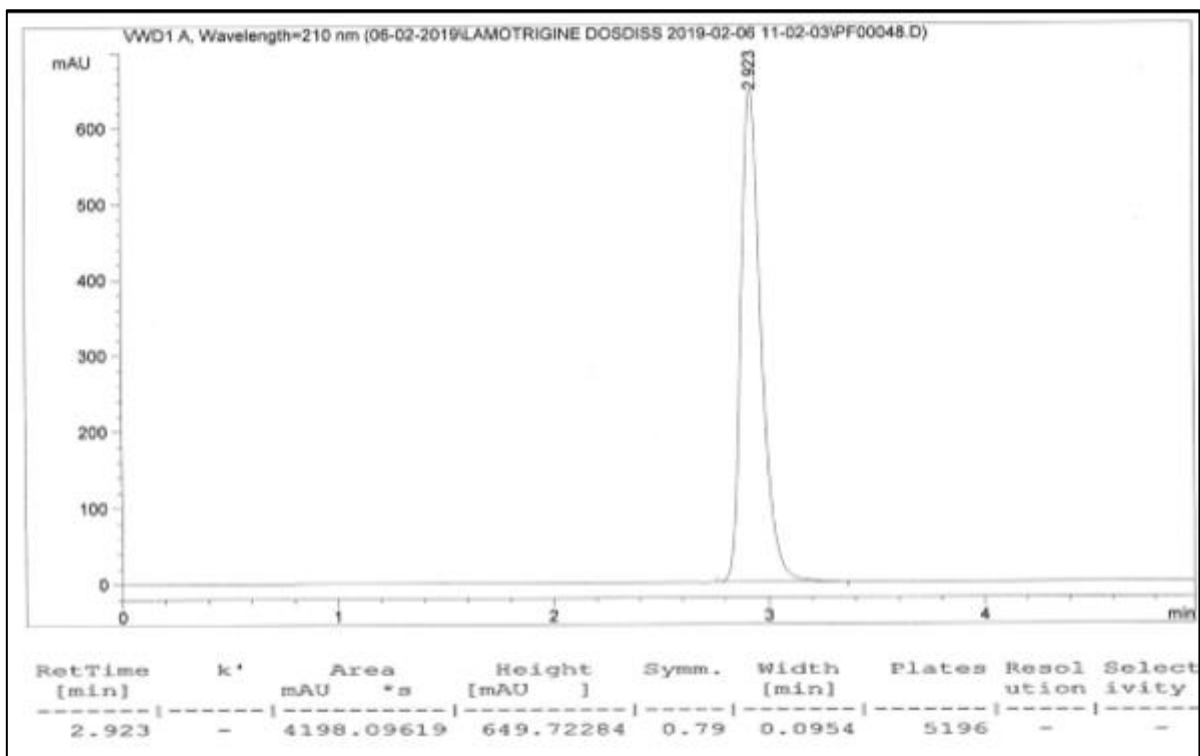


Figure 25 : Chromatogramme de la solution standard A-dosage-

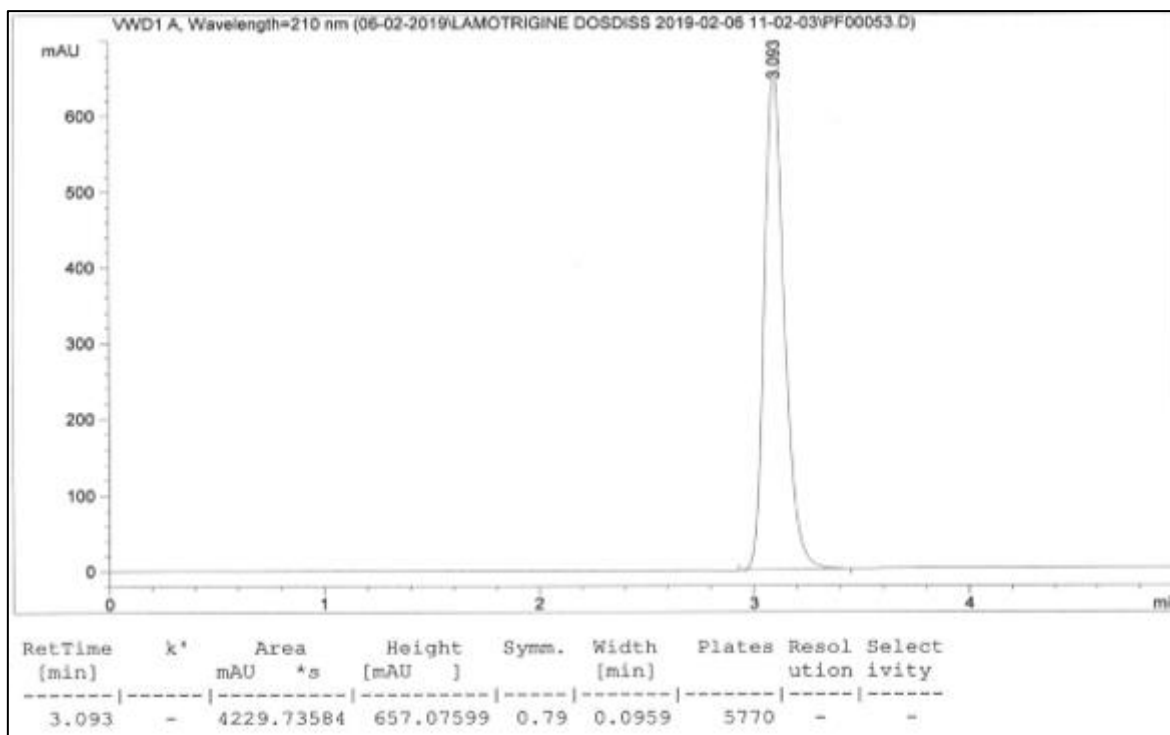


Figure 26 : Chromatogramme de la solution standard B-dosage-

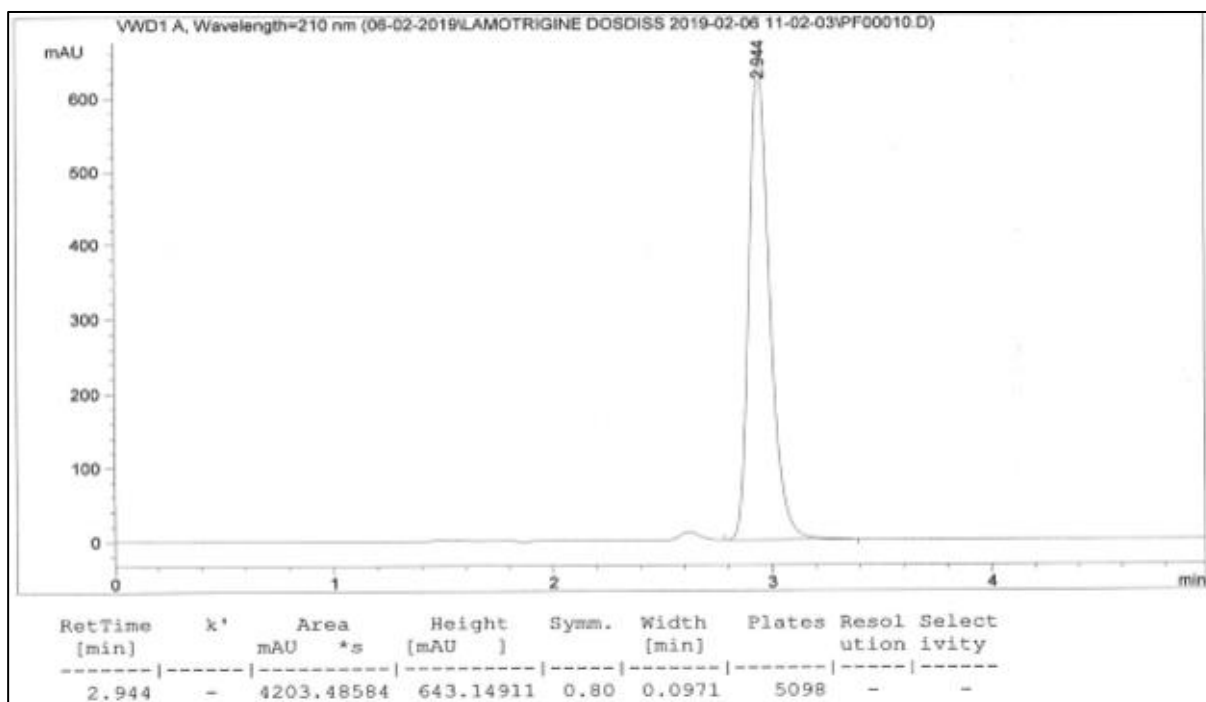


Figure 27 : Chromatogramme de la solution échantillon-dosage- Lot 006019.

- En appliquant la loi du pourcentage de recouvrement R on a obtenu :
 - $R = 100.324\%$
- Le tableau suivant résume les pourcentages du dosage des 02 échantillons obtenus :

Tableau 26 : Résultats des pourcentages (%) du dosage des 02 échantillons

	Réponses	Pesée (mg)	Pm	Dosage(%)	Moyenne globale %
Echantillon -01	4203.48584	438.2	110.5	102.1	101.4
Echantillon -02	4173.46582	440.6		100.8	

Le pourcentage du dosage des 02 échantillons obtenus est de **101.4 %** on conclut en se référant aux normes [**90.0 et 110.0%**] de la pharmacopée américaine USP 34 NF 29 que les comprimés de Lamotrigine satisfont au test du dosage.

 **Conforme**

 **Non conforme**

- **Uniformité de teneur**

- ✓ **Spécifications**

- Le RSD ou CV des 5 injections doit être $\leq 2.0\%$ pour vérification du système

Formule de calcul :

$$Cv = \frac{100 \times s}{\bar{X}}$$

Où

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

- Le facteur de symétrie du pic doit être $\leq 2.0\%$
- Le pourcentage de recouvrement doit être compris entre [98.0-102.0%] pour la vérification du standard

Formule de calcul :

$$\% = \frac{CstdB}{CstdA} \times \frac{\overline{SstdA}}{\overline{SstdB}} \times 100$$

- Pour l'uniformité de la teneur : **VA ≤ 15.0**

Formule de calcul

$$VA = |M - \bar{X}| + K \times S$$

✓ **Résultats et discussions**

- En appliquant la loi on a obtenu la valeur du coefficient de variation suivant :

$$Cv = 0.33 \%$$

Avec :

- $\bar{X}_i = 4215.32$
- $S = 14.0370$

Le tableau (27) illustre les aires des 5 injections du STD A, la moyenne et l'Ecart type de ce dernier .

Tableau 27 : Réponse du standard A (uniformité de teneur)

N°	Réponses du STD A
1	4198,09619
2	4235,48486
3	4215,25732
4	4205,55908
5	4210,54395
Moyenne	4215.32
Ecart type	14.0370
Cv %	0.33
Pesée (mg)	50.5
Titre	100.4

Tableau 28 : Réponse du standard B (uniformité de teneur)

N°	Réponses du STD B
1	4229.73584
2	4199.10205
3	4194,10205
Moyenne	4207.6
Pesée (mg)	50.2
Titre	99.5

- D'après les chromatogrammes obtenus par HPLC des 05 injections du STD_A on a :
 - Le facteur de trainée T = 0.8

Le chromatogramme de la solution blanc, STDA, STDB, Echantillon01 sont présentés ci-dessous ; les autres chromatogrammes seront présentés en (annexe7)

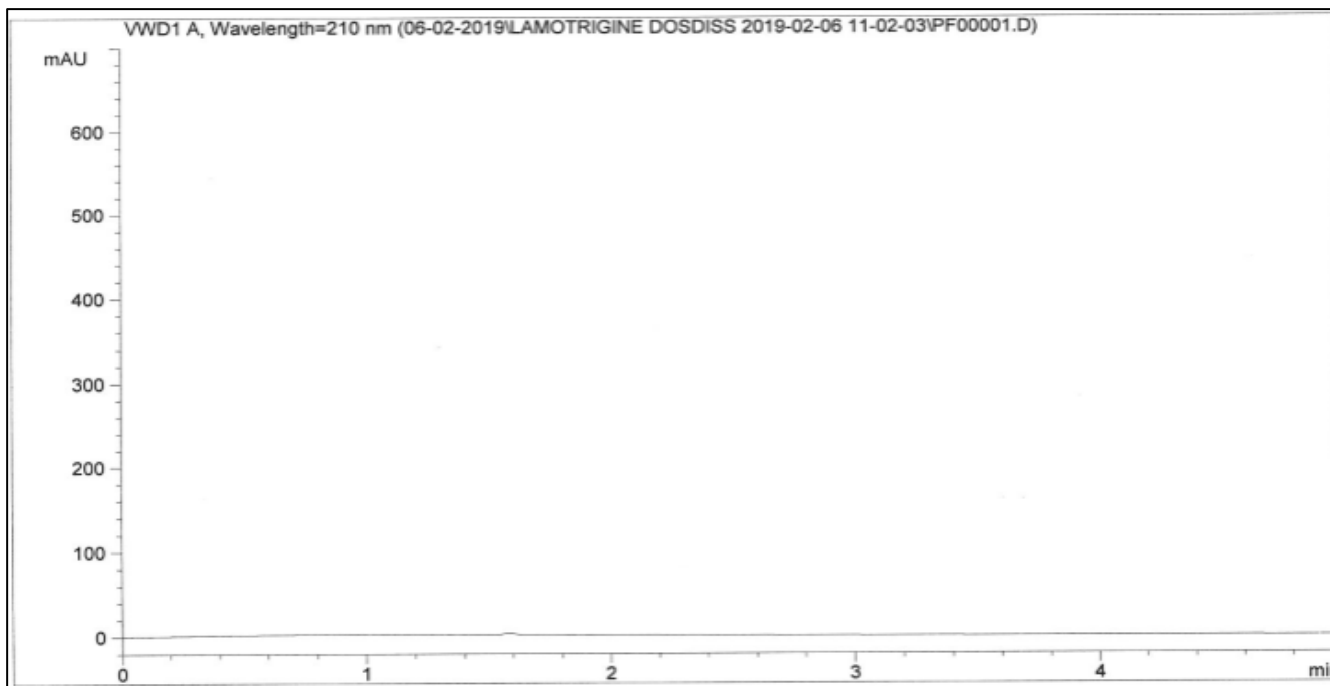


Figure 28 : Chromatogramme de la solution blanc-uniformité de teneur-

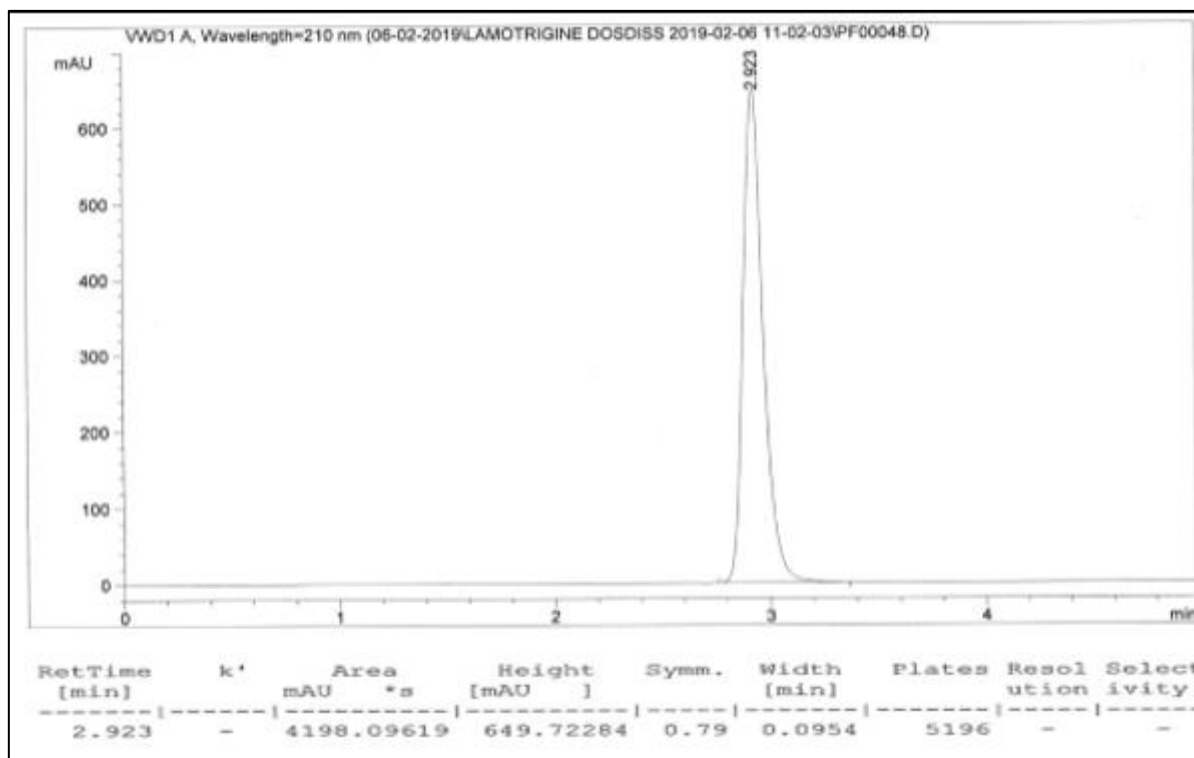


Figure 30 : Chromatogramme de la solution standard A-uniformité de teneur-

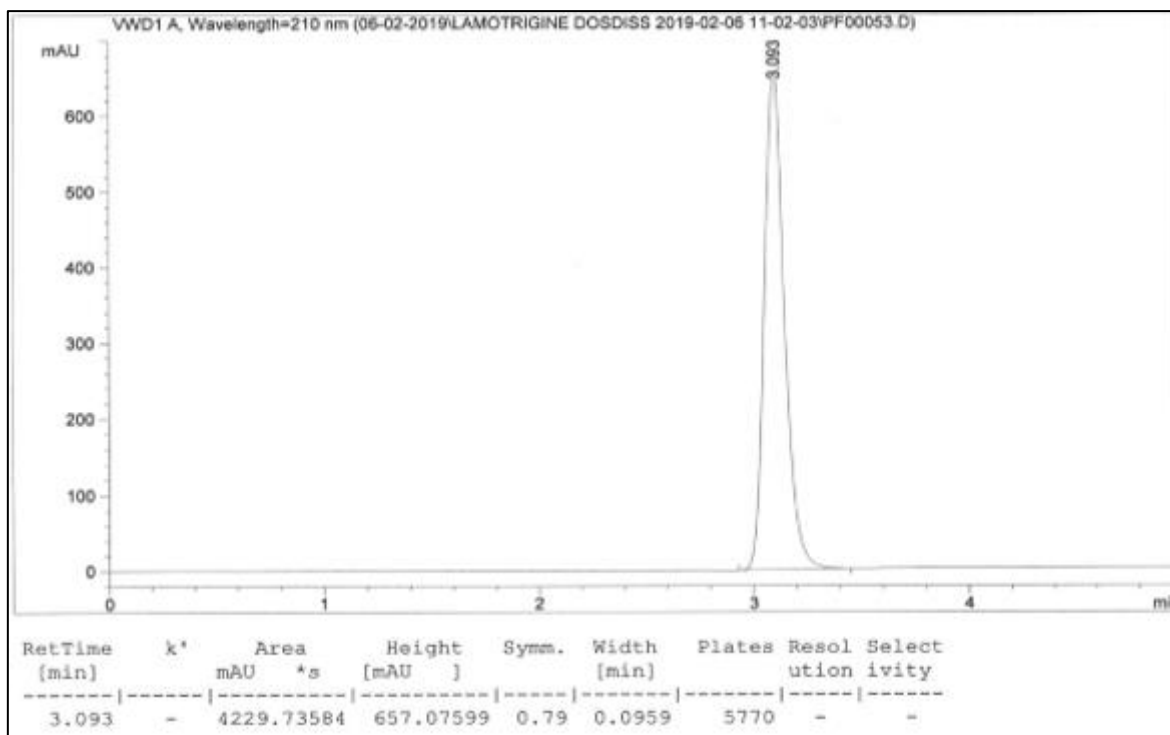


Figure 31 : Chromatogramme de la solution standard B-uniformité de teneur-

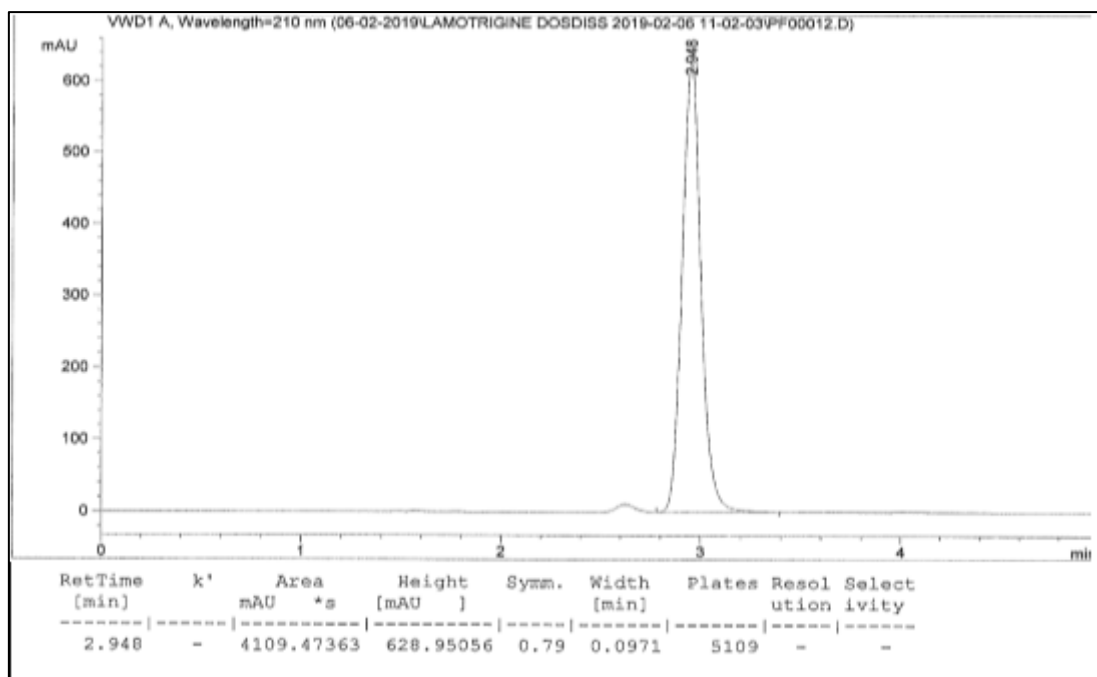


Figure 32 : Chromatogramme de la solution échantillon-uniformité de teneur-

- En appliquant la loi du pourcentage de recouvrement R on a obtenu :
 - $R = 100.334\%$
- Le tableau (29) suivant résume les aires des 10 échantillons obtenus de l'essai de l'uniformité de teneur :

Tableau 29 : Aires et teneurs des 10 échantillons obtenus de l'essai de l'uniformité de teneur

Comprimés	Réponses	Teneur (%)
1	4109.47363	98.9
2	4068.39209	97.9
3	4127.52832	99.3
4	4154.62305	100.0
5	4156.13525	100.0
6	4115.78955	99.1
7	4079.48511	98.2
8	4250.01514	102.3
9	4117.96826	99.1
10	4074.58325	98.1

\bar{X} : Moyenne des teneurs individuelles des unités (Uniformité de teneur) =99.3%

K : Constante en fonction du nombre des comprimés (pour 10 Cp $K=2.4$).

S : Ecart type des teneurs individuelles = 1.3

En appliquant la loi on obtient : $VA = 3.1$

La valeur d'acceptation obtenue est de **3.1** Selon l'USP 34 NF 29 elle doit être ≤ 15.0 ce qui prouve que la teneur de principe actif est uniforme et donc le test est conforme.

Conforme

Non conforme

- **Contrôle microbiologique** **Contrôle microbiologique de Lamotrigine**
BEKER 25 mg (produit fini)

Les résultats du contrôle microbiologique de produit fini Lamotrigine BEKER 25 mg sont récapitulés dans le tableau.

Tableau 30 : Résultats du contrôle microbiologique relatif à Lamotrigine

Paramètres	Normes	Résultats
Dénombrement de germes aérobies mésophiles viables totaux	$\leq 10^3$ UFC / g	00 UFC / g
Dénombrement des levures et moisissures totales	$\leq 10^2$ UFC / g	00 UFC / g
Recherche d'Escherichia coli	Absence /g	Absence /g

Selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, le produit fini (Lamotrigine BEKER 25 mg) est satisfait à l'essai, dont il y'a une absence totale de germes aérobies mésophile viable totaux, des levures et moisissures, Ainsi pour les germes spécifiques d'Escherichia coli, et ce indique que le produit fini est conforme.

-  **Conforme**
-  **Non conforme**

Discussion générale

Ces résultats, nous donne une idée assez claire, sur la qualité de la substance active et des comprimés d'un générique LAMOTRIGINE BEKER 25 mg. En se référant principalement à la pharmacopée européenne 9^{ème} Edition et partiellement à la pharmacopée américaine USP 34 NF 29.

Les essais effectués sur la matière première ont montré que la substance active LAMOTRIGINE est de qualité satisfaisante et ce selon les normes de la pharmacopée 9^{ème} Edition.

Ainsi, les essais de contrôle de la qualité des comprimés, qui se résument essentiellement aux essais pharmaco-techniques (IPC) effectués au sein du laboratoire de production (dureté, friabilité, délitement,) nous ont permis, de contrôler la qualité des comprimés et en conclure leurs conformités aux normes établies.

En dernier lieu, on conclut que les différents tests réalisés sur le produit fini LAMOTRIGINE BEKER 25 mg sont conformes aux normes de l'USP 34 NF 29 et sont illustrés dans tableau ci-dessous :

Tableau 31 : Résumé des résultats des tests effectués sur le produit fini

Tests	Spécifications	Résultats
Aspect	Comprimé rond, bombé, gravé BK de couleur blanchâtre	Conforme
Poids moyen	102mg à 118mg	Conforme
Identification	Le temps de rétention du pic majoritaire dans le chromatogramme de l'échantillon correspond à celui de l'étalon	Conforme
Dosage (par HPLC)	90.0% à 110%	101.4%
Dissolution	$Q \geq 80\%$ en 30 min	100.1%
Uniformité de teneur	$VA \leq 15$	3.1
Germes aérobies viables totaux	10^3 UFC par g	Conforme
Moisissures & levures	10^2 UFC par g	Conforme
Escherichia coli	Absence	Absence

Conclusion

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 termes de qualité.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressées, au suivi de production et contrôle qualité de Lamotrigine Beker 25 mg, comprimé orodispersible, partant de sa matière première jusqu'au produit fini dans le but d'établir sa conformité avec les normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

Cela a pu être démontré :

Nous avons suivi le processus de fabrication qui pour des raisons de confidentialité, ses différentes étapes n'ont pas été dévoilées, et une analyse de contrôle physico-chimique et microbiologique au niveau des laboratoires de contrôle qualité et au niveau de la production (In Process).

Cette expérience de stage a permis de se rendre compte 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.

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

Références bibliographiques

- [¹] Marc Talbert, Gérard Willoquet, Roselyne Gervais. Guide de pharmaco clinique. 5^e éd. France : Moniteurs des pharmacies ; 2017 : p. 789.
- [²] Organisation mondiale de la santé OMS [En ligne]. [Consulté le 02 février 2019]. Disponible : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- [³] Andrea O. Rossetti, Margitta Seeck. Traitement médicamenteux actuel de l'épilepsie. Rev Med Suisse. 2010 ; volume 6. 901-6 Disponible : <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-247/Traitement-medicamenteux-actuel-de-l-epilepsie>
- [⁴] Ronan Bouër, Sylvie Saivin, Georges Houin. Adaptation posologie des antiépileptiques. Revue française des laboratoires. Juin 1998 ; n°304.
- [⁵] La fondation française pour la recherche sur l'épilepsie [en ligne]. 2010 [mis à jour le 4 Mars 2019 ; consulté le 4 Mars 2019]. Disponible: <http://www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/traitements/medicaments/>
- [⁶] FAURE Sébastien. Médicaments antiépileptiques (1/2). Actualités pharmaceutiques. 2014 [Consulté le 25 Février 2019]; n° 541 : 57-0. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2014.10.012>
- [⁷] Marc Talbert, Gérard Willoquet, Roselyne Gervais. Guide de pharmaco clinique. 5^e éd. France : Moniteurs des pharmacies ; 2017 : p.790
- [⁸] Durand L. Les antiépileptiques. Le moniteur de pharmacies. 2009 [Consulté le 25 Février 2019] ; N° 2810
- [⁹] Vincent Navarro. Nouveaux médicaments antiépileptiques. Presse Med[En ligne]. 2007; 36: 1228–35. doi: 10.1016/j.lpm.2007.03.003
- [¹⁰] Vidal de la famille: le dictionnaire des médicaments. 15e éd. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2009. p.29.
- [¹¹] Art 208 de la Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé.
- [¹²] Ministère des solidarités et de la santé [en ligne]. France : Médicament de référence ; [mis à jour le 12 Février 2019 ; consulté le 12 Février 2019]. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/medicament-de-reference>
- [¹³] Vidal Eureka santé [en ligne]. Paris: Vidal Eureka santé ; 2009. Médicaments génériques [consulté le 11 Février 2019]. Disponible :

<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/medicaments-generiques/medicaments-generiques-c-est-quoi.html>

[14] Art 210 de la Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé.

[15] 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. RevNeurol (Paris) 2007 ; 163 : 4, 455-61.

[16] Daburon C. Le médicament générique : un parcours semé d'obstacles. Méd et droit 2000 ; n°43 : 17-

[17] Claire Le Jeune. Les médicaments génériques. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES 2013 ; N°457.

[18] Bonnefonda G, Bruyèreb F. La situation du générique en France. Progrès en urologie[en ligne]. 2013 [consulté le 12 Février 2019]; N°457. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2013.09.016>

[19] HOPFER DEGLIN J, HAZARD A, VALLERAND. Guide des médicaments. 3^e éd. MALOINE ; 2008.

[20] Larousse médicale [en ligne]. France : Larousse médicale; 2008 [consulté le 02 Février 2019]. Disponible: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/principe/63971/locution?q=principe+actif#130918>

[21] Art 1-1 bis de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments united nations office of drugs and crime

[22] Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D. Pharmacie galénique bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9^e éd. Issy-les-Moulineaux : ELSEVIER MASSON éd ; 2009. P.36.

[23] JANNIN V, RODIER J-D. Formulation et fabrication des suppositoires. Techniques de l'Ingénieur [en ligne]. 2013[Consulté le 12 Février 2019] ; PHA2 020-1 : 77-0.

[24] Aiache J-M, Beyssac E, Cardot J-M, Hoffart V, Renoux R. Initiation à la connaissance du médicament. 5^e éd. France : Elsevier Masson; 2008. P.185-189.

[25] Pharmacopée européenne 9.0.

[26] DENINE R. Cours de pharmacie galénique. Office des publications universitaires. p. 88.

[27] Official site of United States Pharmacopeia. A propos de l'USP [En ligne]. Les États-Unis ; 2019 [mis à jour le 09 Février 2019 ; consulter le 09 Février 2019]. Disponible : <https://www.usp.org/about>

[28] WEHRLÉ P. Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique. 2^e éd. Paris : MALOINE éd ; 2012. p.8.

[29] Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé. Pharmacopée européenne [En ligne]. France ; 2018 [mis à jour le 09 Février 2019 ; consulter le 09 Février 2019]. Disponible : <https://www.edqm.eu/fr/9e-edition-de-pharmacopée-européenne>

[30] Liekendael J-C. La qualité de service à la STIB, facteur de mobilisation et de progrès. Pyramides [En ligne]. 2002 [Mis en ligne le 16 février 2012 ; consulté le 06 Mars 2019]. Disponible : <https://journals.openedition.org/pyramides/828>

[31] Larousse [en ligne]. France: Dictionnaire de français Larousse ; 2016 [consulté le 16 Février 2019]. Qualité. Disponible: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualit%C3%A9/65477>

[32] Portail de l'industrie [en ligne]. France ; 2012 [mis à jour le 13 Février 2019 ; consulter le 13 Février 2019]. Disponible : <https://archives.entreprises.gouv.fr/2012/www.industrie.gouv.fr/portail/pratique/qualite/dgcis-qualite.html>

[33] Laos, Viêt Nam. Qualité et usage du médicament vétérinaire au Cambodge. OpenEdition Books [En ligne]. 2011 [Mis en ligne le 16 février 2012 ; consulté le 06 Mars 2019]. Disponible : <https://books.openedition.org/irasec/1163>

[34] Lawrence X. Yu. Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. Pharmaceutical Research. 2008 [Consulté le 11 mars 2019] ; 25 : 781-791. DOI : 10.1007/s11095-007-9511-1

[35] Buisine L. La qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons ?. Thèse d'exercice : Pharmacie : Lorraine : 2016.

[36] Laos, Viêt Nam. Qualité et usage du médicament vétérinaire au Cambodge. OpenEdition Books [En ligne]. 2011 [Mis en ligne le 16 février 2012 ; consulté le 06 Mars 2019]. Disponible : <https://books.openedition.org/irasec/1163>

[37] Organisation mondiale de la santé OMS [En ligne]. Les médicaments de qualité inférieure [Consulté le 02 février 2019]. Disponible : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>

[38] Ozeki K, Asaka T, Sperry M. Les outils de la qualité. Paris : Afnor gestion ; 1992.

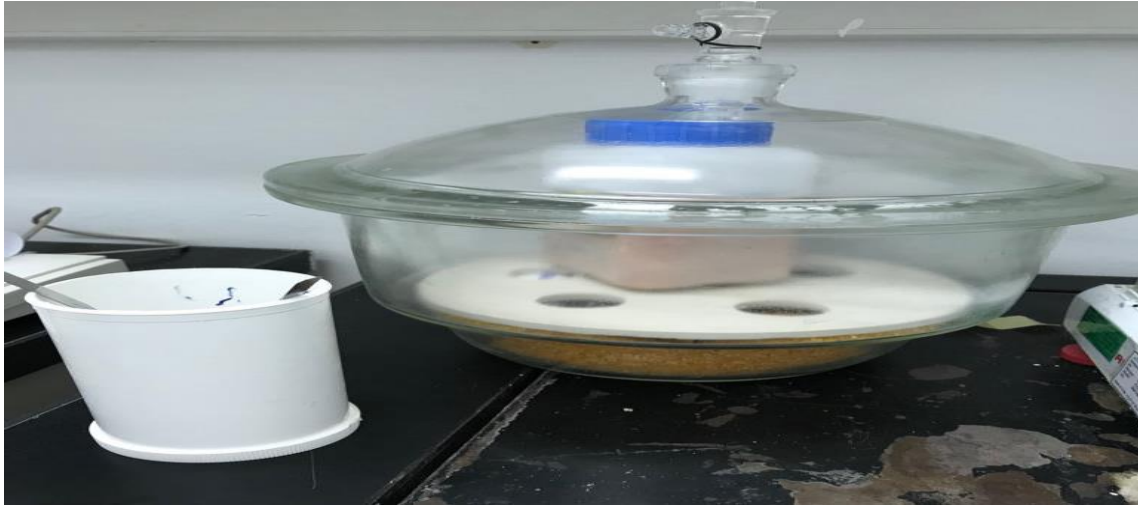
[39] Guide des bonnes pratiques des fabrications. ANSM [en ligne]. 2016. Disponible : <https://ansm.sante.fr/>

- [40] Guide des bonnes pratiques des laboratoires. ANSM [en ligne]. 2016. Disponible : <https://ansm.sante.fr/>
- [41] Ernoul R. Le grand livre de la qualité - Management de la qualité dans l'industrie. 2^e éd. La Plaine Saint-Denis Cedex : Afnor ; 2013.
- [42] Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D. Pharmacie galénique bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9^e éd. Issy-les-Moulineaux :ELSEVIER MASSON éd ; 2009. P10-11.
- [43] Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D. Pharmacie galénique bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9^e éd. Issy-les-Moulineaux :ELSEVIER MASSON éd ; 2009. P21.
- [44] WEHRLÉ P. Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique. 2^e éd. Paris : MALOINE éd ; 2012. p.12.
- [45] Duret D, Pillet M. Qualité en production De l'ISO 9000 à Six Sigma. 3^e éd. France : Editions d'Organisation ; 2005.
- [46] Ooreka entreprise. Ooreka entreprise [en ligne]. 2007. Consulté le 25 mars 2019. Disponible : <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/assurance-qualite>
- [47] Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé. Guide technique pour L'ÉLABORATION DES MONOGRAPHIES. 7^e éd. France. 2015. p.39.
- [48] Dr OUNAS . Methodes pharmacopées.2016.p.4-5.
- [49] Rosetto Y. Pharmacotechnie industrielle PHI 41. 2^e éd. Lieu : IMT éditions ; 1998. p.223.
- [50] KOISSI J-F. Contrôle de la qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps doxycycline. Thèse d'exercice : Pharmacie : Rabat : 2008.
- [51] Pharmacopée européenne 9.0 [2.9.8.]
- [52] KOISSI J-F. Contrôle de la qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps doxycycline. Thèse d'exercice : Pharmacie : Rabat : 2008.
- [53] Pharmacopée européenne 9.0 [2.9.1.]
- [54] Rosetto Y. Pharmacotechnie industrielle PHI 41. 2^e éd. Lieu : IMT éditions ; 1998. P346.
- [55] Rosetto Y. Pharmacotechnie industrielle PHI 41. 2^e éd. Lieu : IMT éditions ; 1998. P345.
- [56] Pharmacopée européenne 9.0 [2.2.49.]
- [57] Rouessac F, Rouessac A, Cruché D. Analyse chimique, Méthodes et techniques instrumentales modernes. 6^e éd. France : Dunod ; 2004. p.36.
- [58] Colomb F.HPLC Principe et appareillage [en ligne]. France : Académies de Caen et Rouen ; 2010 [consulté le 03 Avril 2019]. Disponible : <https://sms-bse-bgb.discip.ac-caen.fr/spip.php?article475>

- [59] CAUDE M et JARDY A. Chromatographie en phase liquide Théorie et méthodes de séparation. Techniques de l'Ingénieur ; 1994. P1455
- [60] Pharmacopée européenne 9.0 [2.2.40]
- [61] DURAND G. Potentiométrie Définitions et principes généraux. Techniques de l'Ingénieur. 2010. P2115.
- [62] Pharmacopée européenne 9.0 [2.2.20]
- [63] Skoog D-A, West D-M, Holler F-J, Crouch S-R. Fundamentals of Analytical Chemistry. 9^eéd. Kindle Edition ; 2013. p.573.
- [64] Skoog D-A, West D-M, Holler F-J, Crouch S-R. Fundamentals of Analytical Chemistry. 9^eéd. Kindle Edition ; 2013. p.540.
- [65] Rosetto Y. Pharmacotechnie industrielle PHI 41. 2^e éd. Lieu : IMT éditions ; 1998. p.202.
- [66] SALEH K, GUIGON P. Mise en œuvre des poudres – granulation humide : bases et théorie. Techniques de l'Ingénieur. 2009a, Réf. J2253 v1.
- [67] Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D. Pharmacie galénique bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9^e éd. Issy-les-Moulineaux : ELSEVIER MASSON éd ; 2009. P186.
- [68] Rosetto Y. Pharmacotechnie industrielle PHI 41. 2^e éd. Lieu : IMT éditions ; 1998. p.248.
- [69] Aiache J-M, Beyssac E, Cardot J-M, Hoffart V, Renoux R. Initiation à la connaissance du médicament. 5^e éd. Paris : France : Elsevier Masson ; 2008. p.196.
- [70] Rosetto Y. Pharmacotechnie industrielle PHI 41. 2^e éd. Lieu : IMT éditions ; 1998. p.249.
- [71] Résumé des caractéristiques du médicament. Lamotrigine.
- [72] VIDAL 2019. Paris: Vidal ; année. Lamotrigine [consulté le 26 Février 2019].
Disponible : <https://www.vidal.fr/substances/12097/lamotriginelamotrigine/>
- [73] MARIMBERT J. Rappel du bon usage de la lamotrigine [lettre]. AFSSAPS. 2010 JANVIER ; 143/147 : 1-3.

Annexes

Annexe 1 : Les appareils utilisés



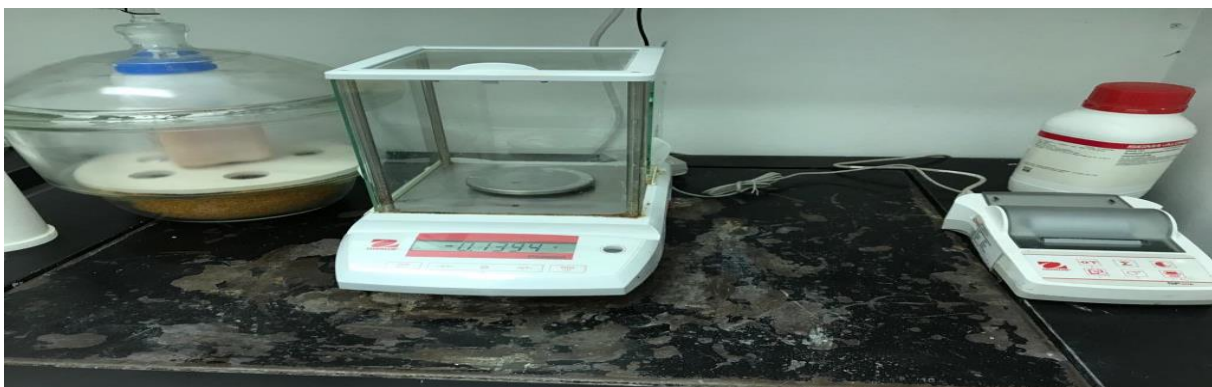
1.1. Dessiccateur en verre DURAN



1.2. Lit d'air fluidisé L.A.F GEA Pharma Systems Aeromatic-Fielder



1.3. Comprimeuse Fette compacting 2200i

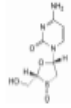


1.4. Balance Analytique : OHAUS PIONEER

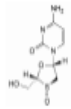
Annexe 2 : Monographie de Lamotrigine PE 9^{ème} Edition

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 9.0

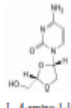
Lamotrigine



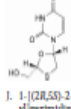
G. 4-amino-1-[(2R,3R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiazol-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one 5-oxide



H. 4-amino-1-[(2R,3R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiazol-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one 5-oxide



I. 4-amino-1-[(2S,4S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrimidin-2(1H)-one



J. 1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiazol-5-yl]pyrimidin-2,6(1H,3H)-dione



01/2017:1756

LAMOTRIGINE

Lamotriginum



C₁₁H₁₂Cl₂N₂
[84067-94-1]

DEFINITION

6-(2,3-Dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine.
Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERISTICS

Appearance: white or almost white powder.

Solubility: very slightly soluble in water, slightly soluble in anhydrous ethanol.

IDENTIFICATION

Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: lamotrigine CRS.

TESTS

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. Dissolve 20 mg of the substance to be examined in 5 mL of methanol R and dilute to 100.0 mL with a 10.3 g/L solution of hydrochloric acid R.

Reference solution (a). Dissolve 5 mg of lamotrigine for system suitability CRS (containing impurity G) in 2.5 mL of methanol R and dilute to 25.0 mL with a 10.3 g/L solution of hydrochloric acid R.

Reference solution (b). Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with a 10.3 g/L solution of hydrochloric acid R. Dilute 2.0 mL of this solution to 10.0 mL with a 10.3 g/L solution of hydrochloric acid R.

Reference solution (c). Dissolve 5.0 mg of lamotrigine impurity E CRS in a mixture of 0.25 mL of hydrochloric acid R and 45 mL of methanol R and dilute to 50.0 mL with methanol R. Dilute 5.0 mL of the solution to 100.0 mL with a 10.3 g/L solution of hydrochloric acid R. To 4.0 mL of this solution add 5 mL of methanol R and dilute to 100.0 mL with a 10.3 g/L solution of hydrochloric acid R.

Reference solution (d). Dissolve 10 mg of lamotrigine for peak identification CRS (containing impurities A, E and F) in 2.5 mL of methanol R and dilute to 50.0 mL with a 10.3 g/L solution of hydrochloric acid R.

Blank solution. Mix 5 volumes of methanol R and 95 volumes of a 10.3 g/L solution of hydrochloric acid R.

Column:

- size: $l = 0.15$ m, $\phi = 4.6$ mm;
- stationary phase: base deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 μ m);
- temperature: 35 °C.

Mobile phase:

- mobile phase A: mix 1 volume of triethylamine R and 150 volumes of a 2.7 g/L solution of potassium dihydrogen phosphate R; adjust to pH 2.0 with phosphoric acid R;
- mobile phase B: acetonitrile R;

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 4	80	15
4 - 14	85 + 20	15 + 80

Flow rate: 1.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 270 nm.

Injection: 10 μ L of the test solution, reference solutions (a), (b) and (d) and the blank solution.

Identification of impurities: use the chromatogram supplied with lamotrigine for peak identification CRS and the chromatogram obtained with reference solution (d) to identify the peaks due to impurities A, E and F; use the chromatogram supplied with lamotrigine for system suitability CRS and the chromatogram obtained with reference solution (a) to identify the peak due to impurity G.

Relative retention with reference to lamotrigine (retention time = about 7 min): impurity G = about 1.1; impurity A = about 1.3; impurity E = about 1.7; impurity F = about 1.8.

System suitability: reference solution (a):

- peak-to-valley ratio: minimum 1.2, where H_v = height above the baseline due to impurity G and H_b = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to lamotrigine.

General Notices (1) apply to all monographs and other texts

2873

Lansoprazole

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 9.0

Limits:

- correction factor: for the calculation of content, multiply the peak area of impurity F by 1.3;
- impurity F: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.2 per cent);

- impurities A, G: for each impurity, not more than 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.1 per cent);
- unspecified impurities: for each impurity, not more than 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.10 per cent);

- total: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.2 per cent);
- abnormal limit: 0.25 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent); disregard any peak due to impurity E.

Impurity E. Liquid chromatography (2.2.29) as described in the test for related substances with the following modifications.

Mobile phase: acetonitrile for chromatography R, mobile phase A (35:65 V/V).

Detection: spectrophotometer at 210 nm.

Injection: test solution and reference solutions (d) and (e).

Run time: 10 min.

Retention time: impurity E = about 5.5 min; impurity F = about 4.5 min.

System suitability: reference solution (d):

- the chromatogram obtained is similar to the chromatogram supplied with lamotrigine for peak identification CRS.

Limit:

- impurity E: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (d) (0.1 per cent).

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 2.000 g by drying in an oven at 105 °C at a pressure not exceeding 0.7 kPa for 3 h.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 2.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.200 g in 60 mL of anhydrous acetic acid R. Titrate with 0.1 M perchloric acid, determining the end-point potentiometrically (2.2.20). Carry out a blank titration.

1 mL of 0.1 M perchloric acid is equivalent to 25.61 mg of C₁₁H₁₂Cl₂N₂.

IMPURITIES

Specific impurities: A, K, E, G.

Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph). They are limited by the general acceptance criteria for silica/unspecified impurities and/or by the general monograph Substances for pharmaceutical use (2.5.42). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use: B, C, D.



A. 3-amino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-5(4H)-one

2874



E. (2E)-2-(diaminomethylidene)diazanylidene(2,3-dichlorophenyl)acetamide



C. (2Z)-2-(diaminomethylidene)diazanylidene(2,3-dichlorophenyl)acetamide



D. 6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine-dione



E. 2,3-dichlorobenzoic acid



F. N-[5-amino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-2,3-dichlorobenzoate



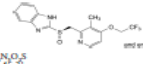
G. 6-(2,4-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine



01/2010:2219

LANSOPRAZOLE

Lansoprazolum



C₁₆H₁₄F₃N₂O₂S
[103077-45-3]

DEFINITION

2-[(5S)-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole.

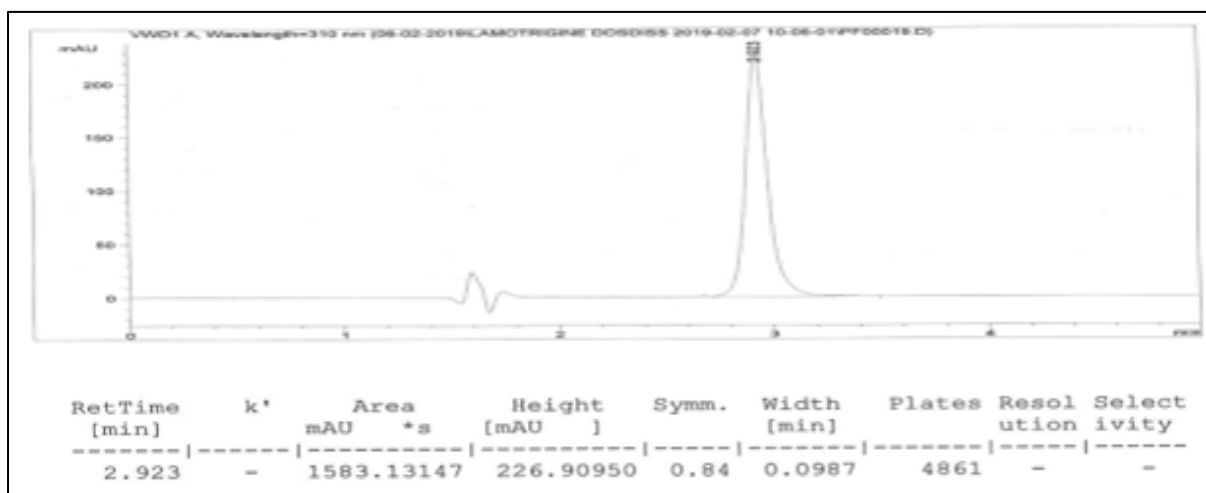
See the information section on general monographs (cover pages)

Annexe 3 : Standard de Lamotrigine

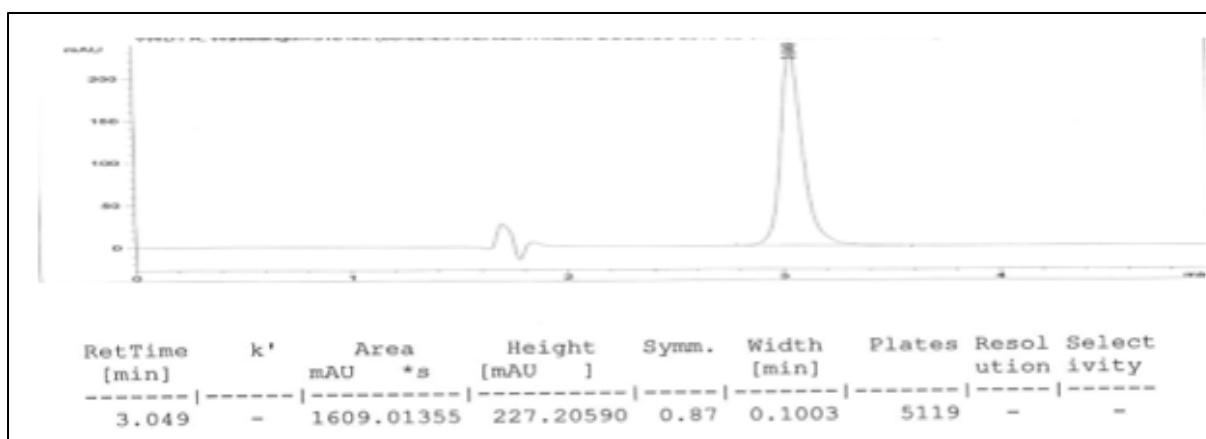


Annexe 4 : La colonne C18 d'HPLC

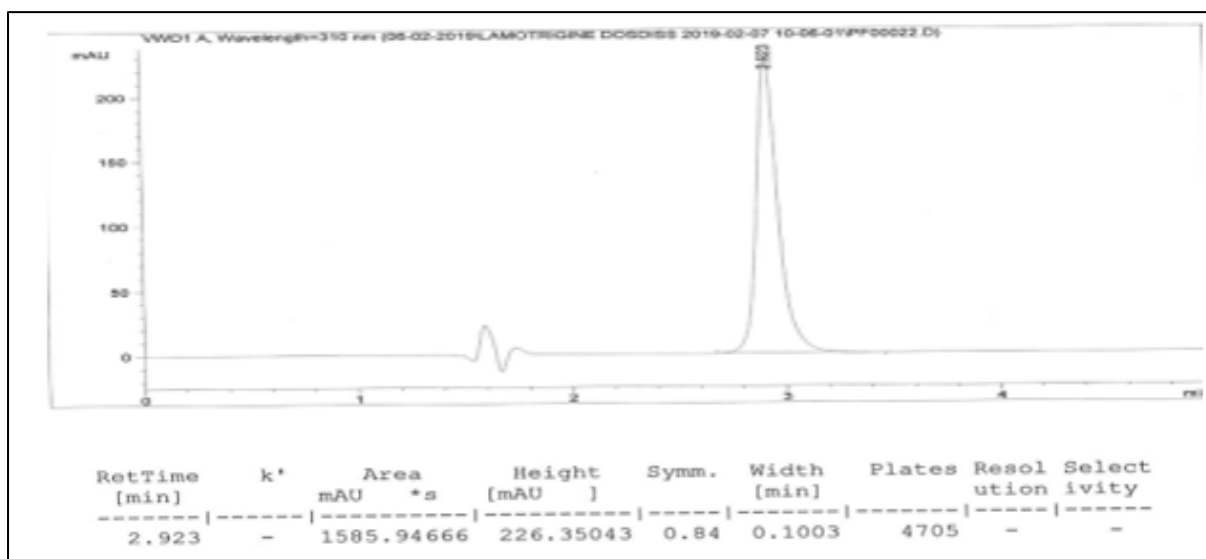


Annexe 5 : chromatogrammes de l'essai de dissolution

5.1. Chromatogramme du STD A injection 2

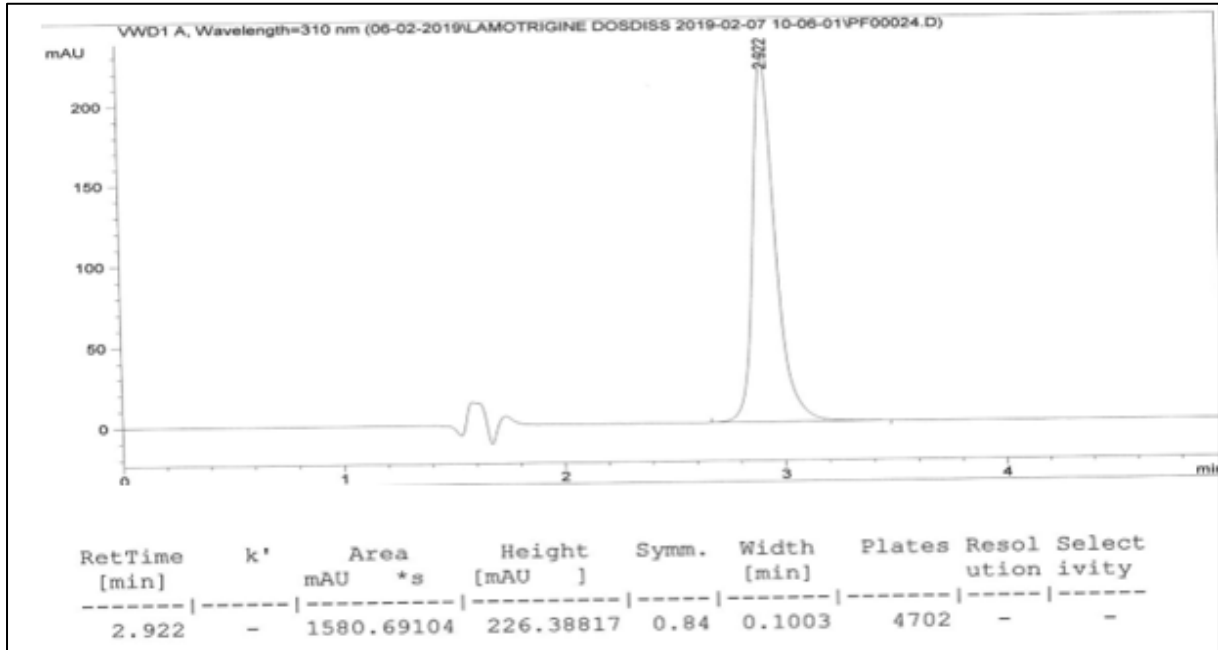


5.2. Chromatogramme du STD A injection 3

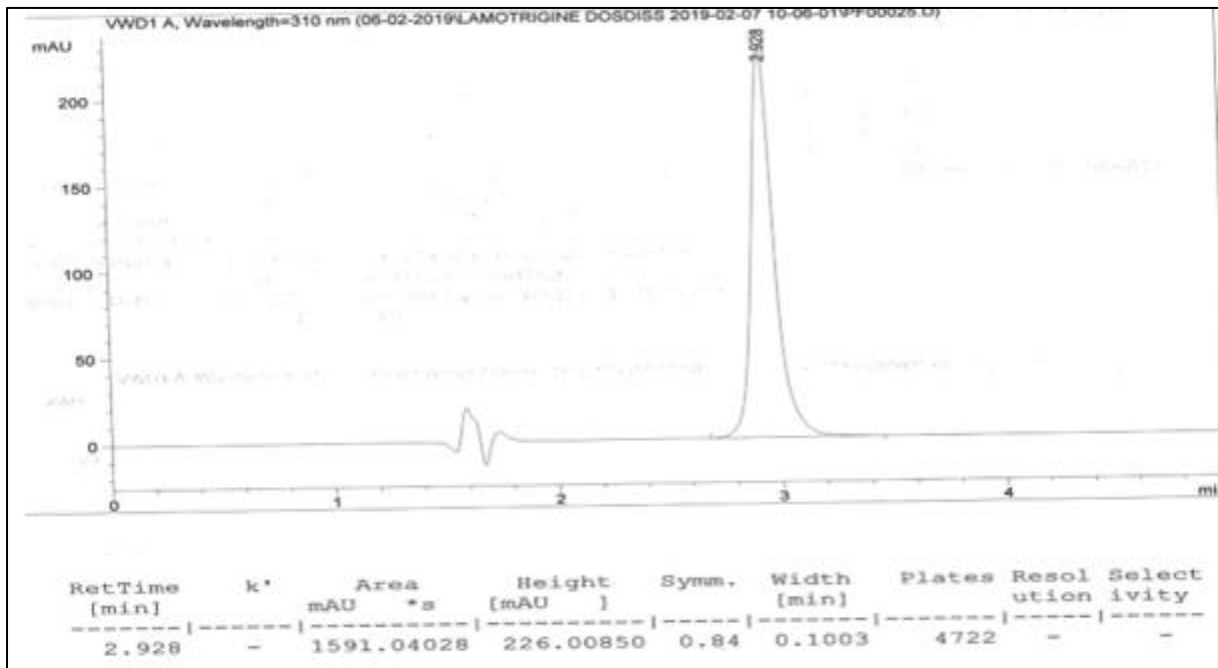


5.3. Chromatogramme du STD A injection 4

ANNEXES

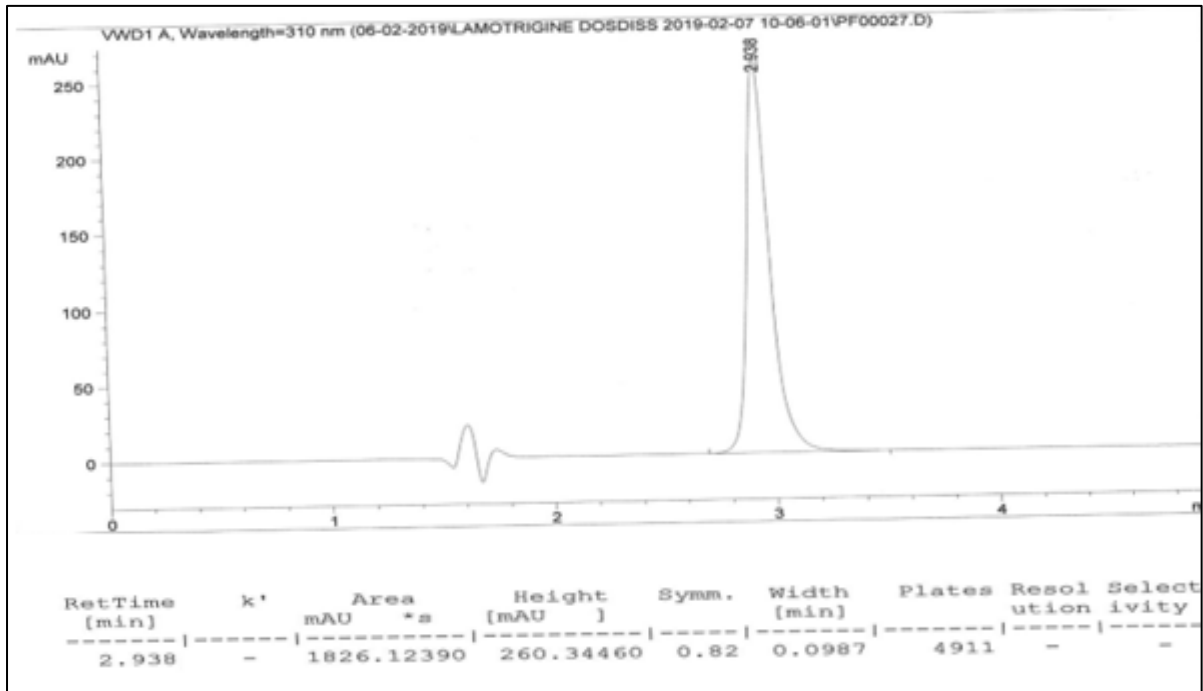


5.4. Chromatogramme du STD B injection 2

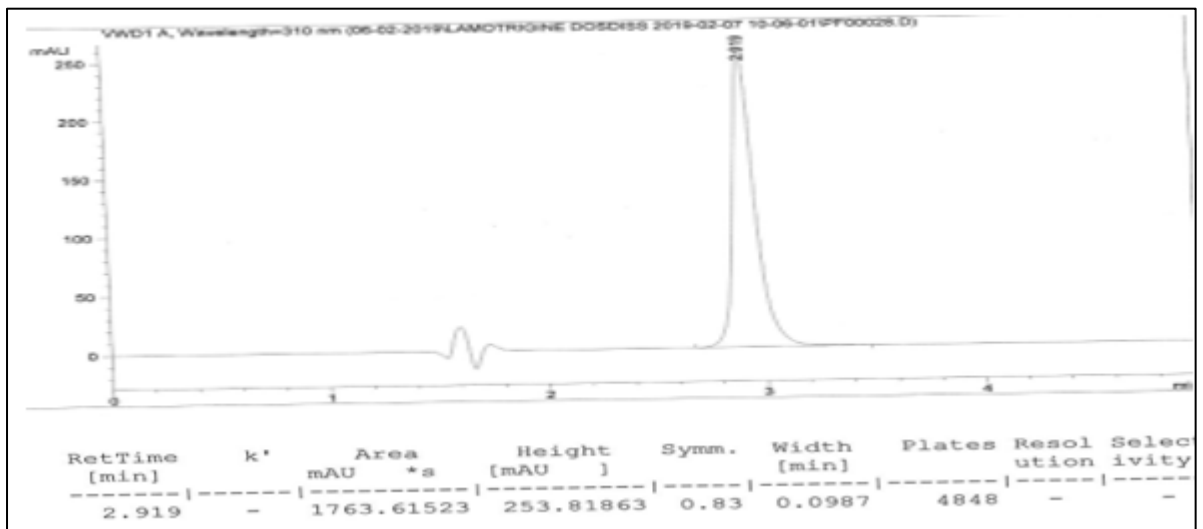


5.5. Chromatogramme du STD B injection 3

ANNEXES

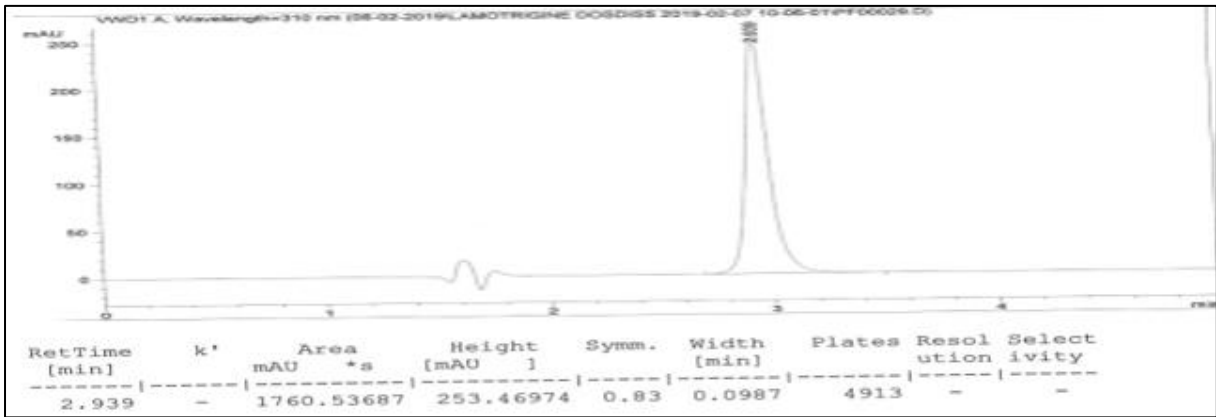


5.6. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 2

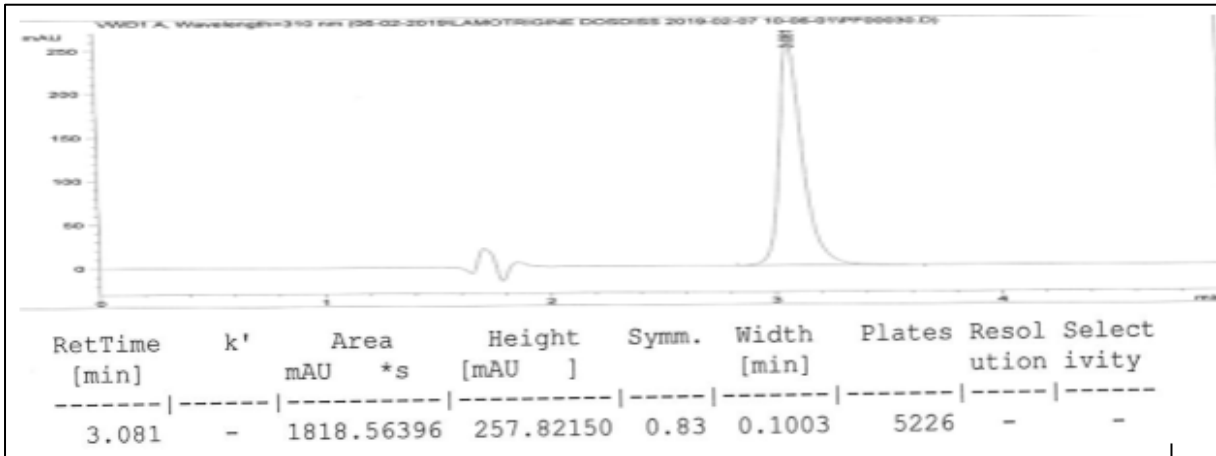


5.7. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 3

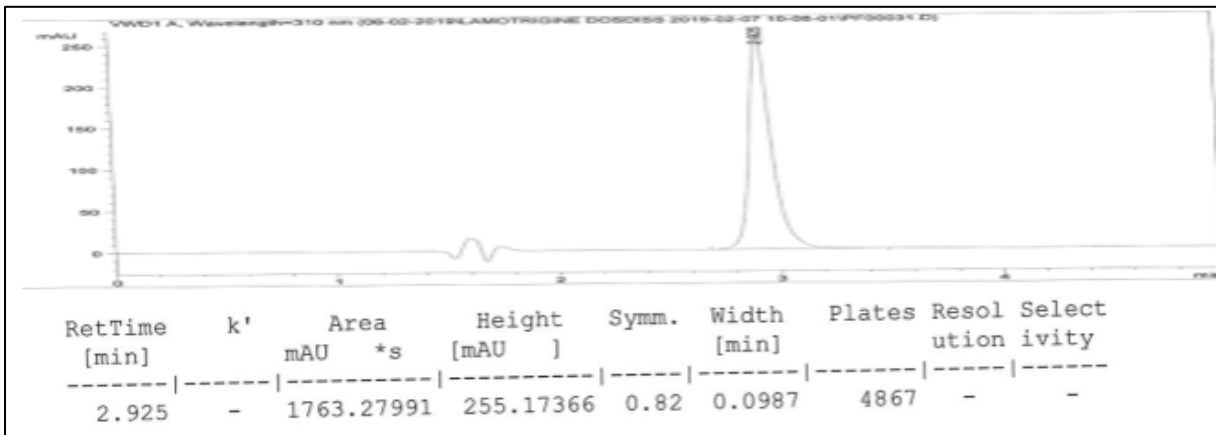
ANNEXES



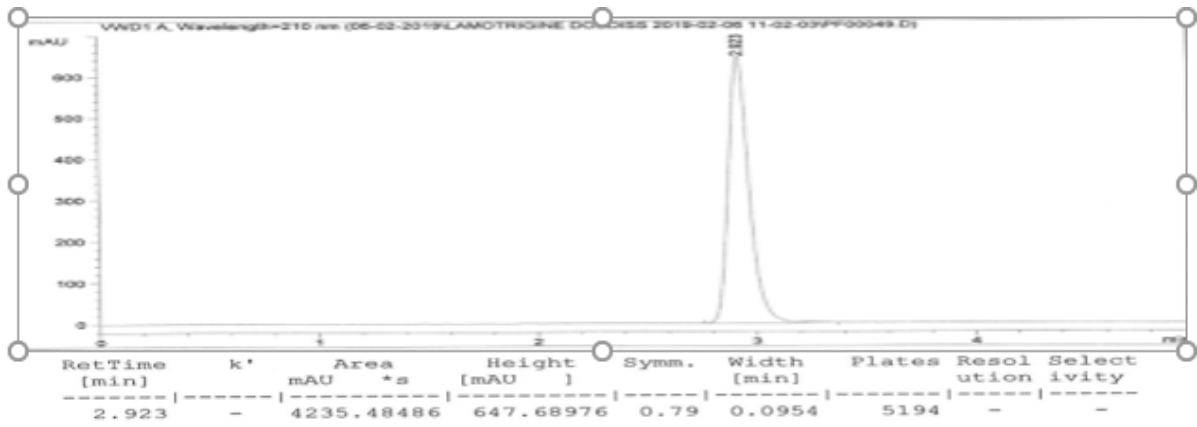
5.8. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 4



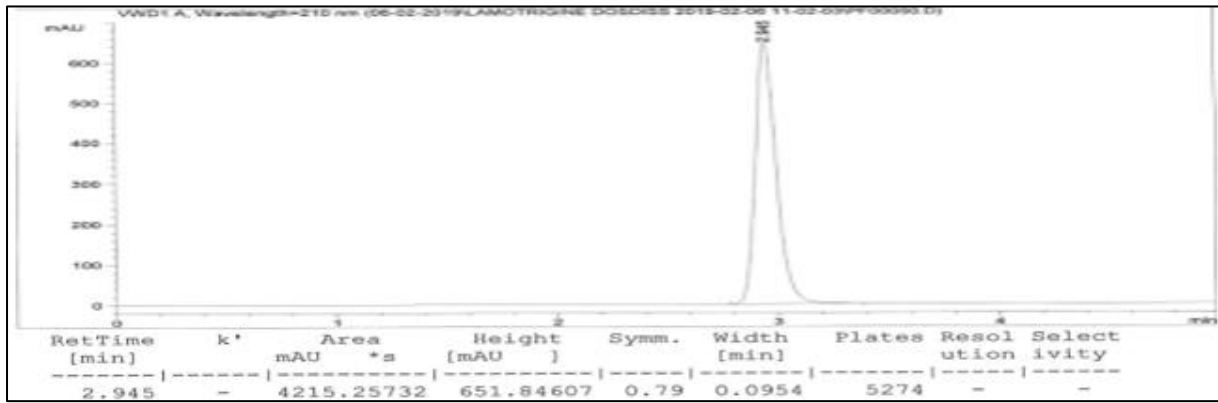
5.9. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 5



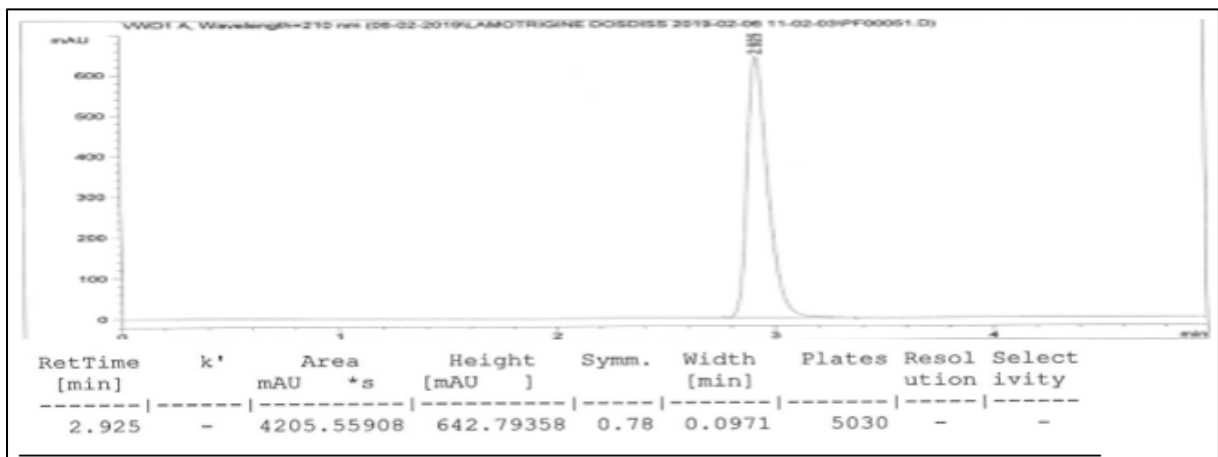
5.10. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 6

Annexe 6 : Chromatogrammes de l'essai du dosage

6.1. Chromatogramme STD A injection 2

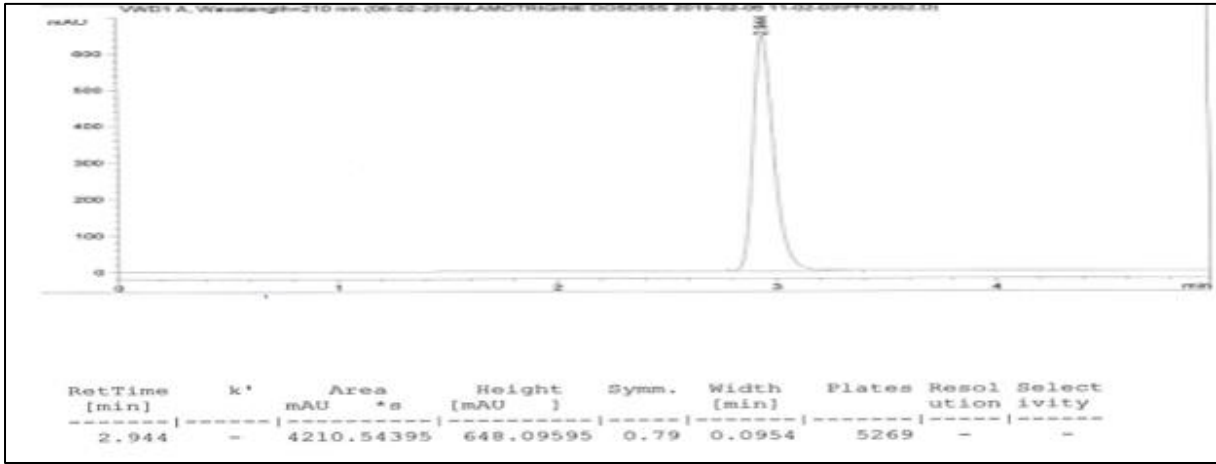


6.2. Chromatogramme du STD A injection 3

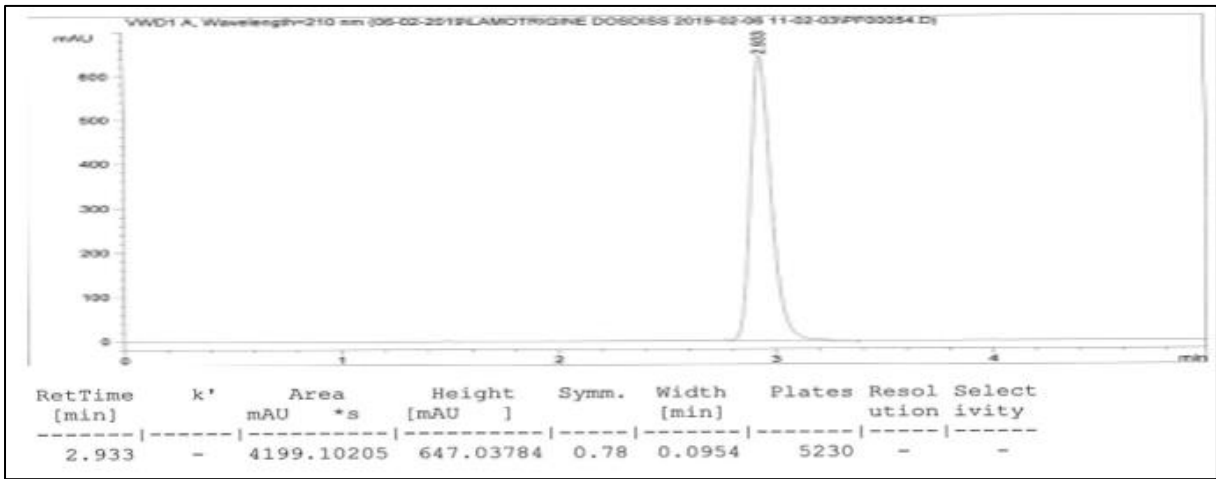


6.3. Chromatogramme du STD A injection 4

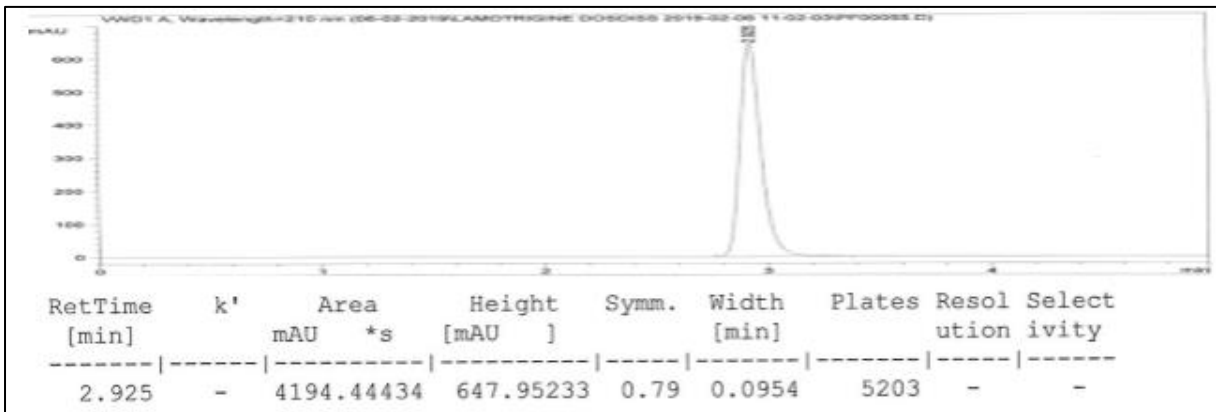
ANNEXES



6.4. Chromatogramme du STD A injection 5

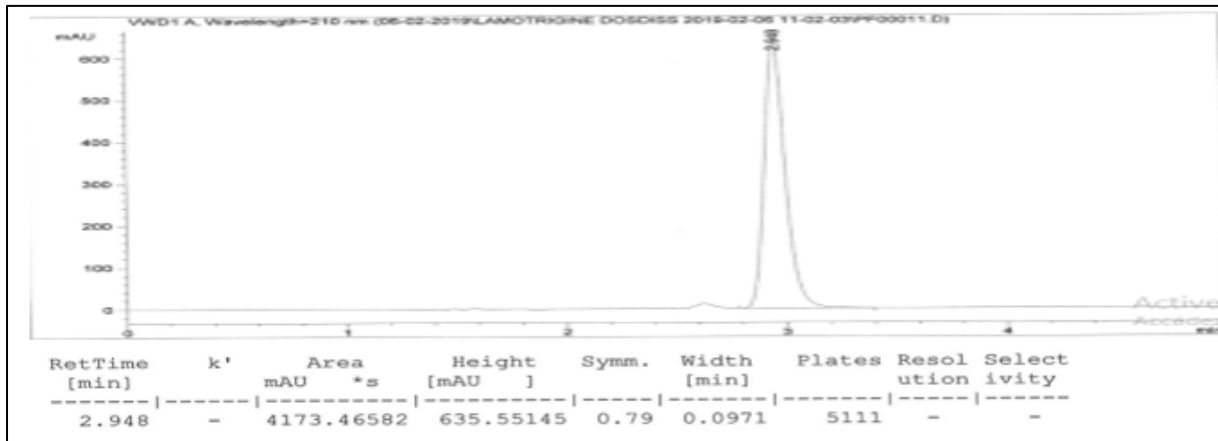


6.5. Chromatogramme du STD B injection 2

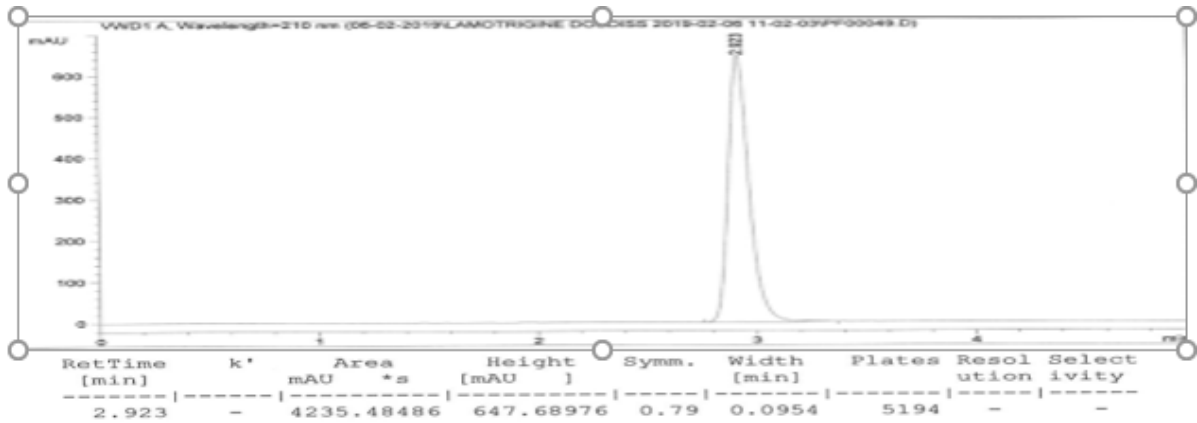


6.6. Chromatogramme du STD B injection 3

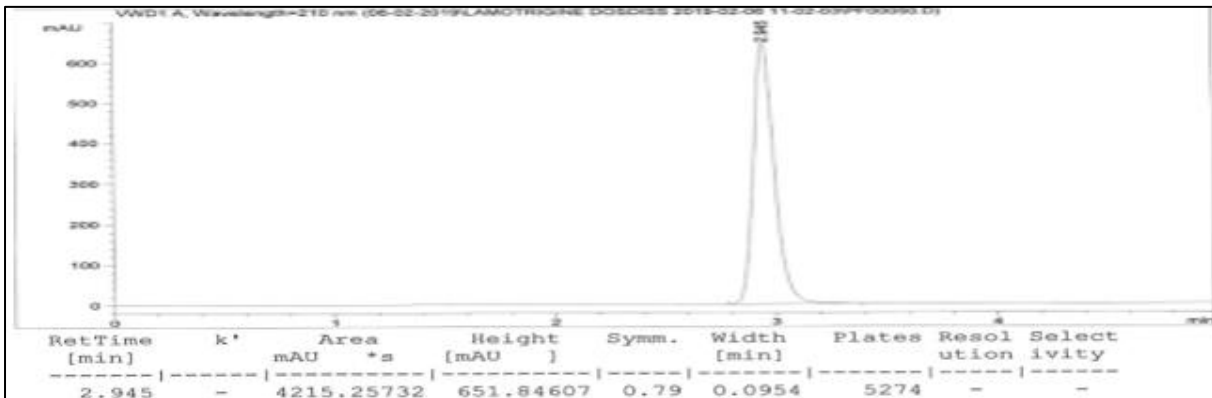
ANNEXES



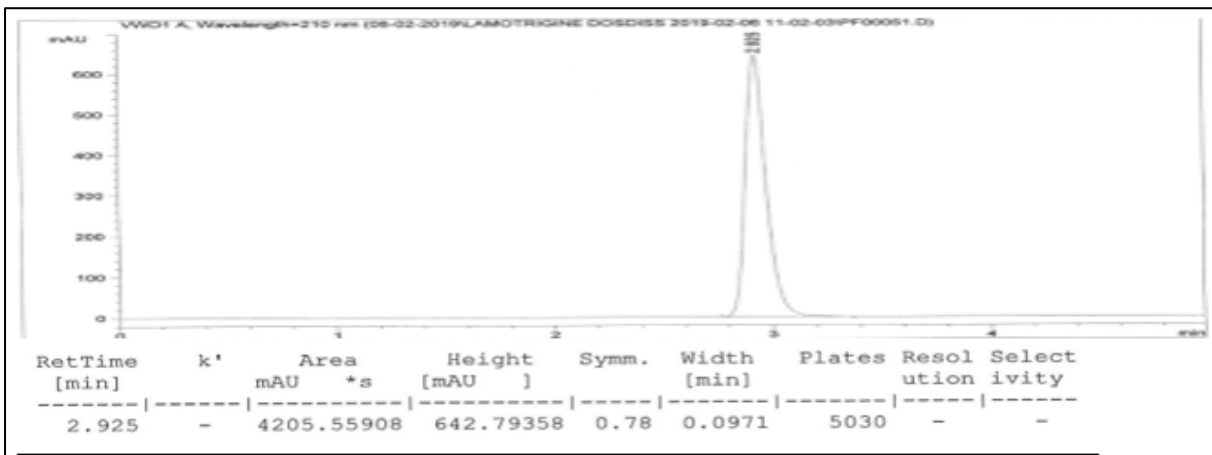
6.7. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 2

Annexe 7 : Chromatogrammes de l'essai de l'uniformité de teneur

7.1. Chromatogramme du STD A injection 2

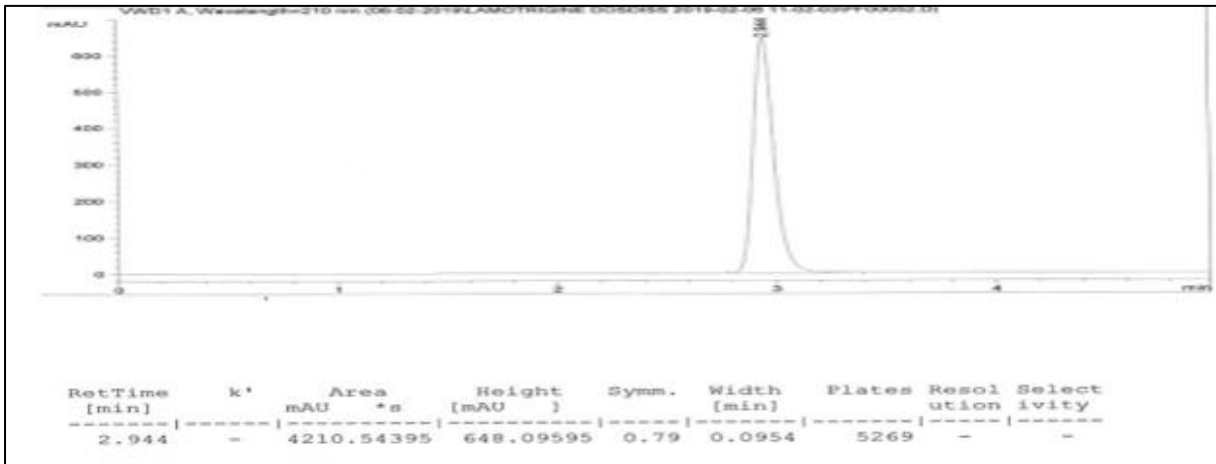


7.2. Chromatogramme du STD A injection 3

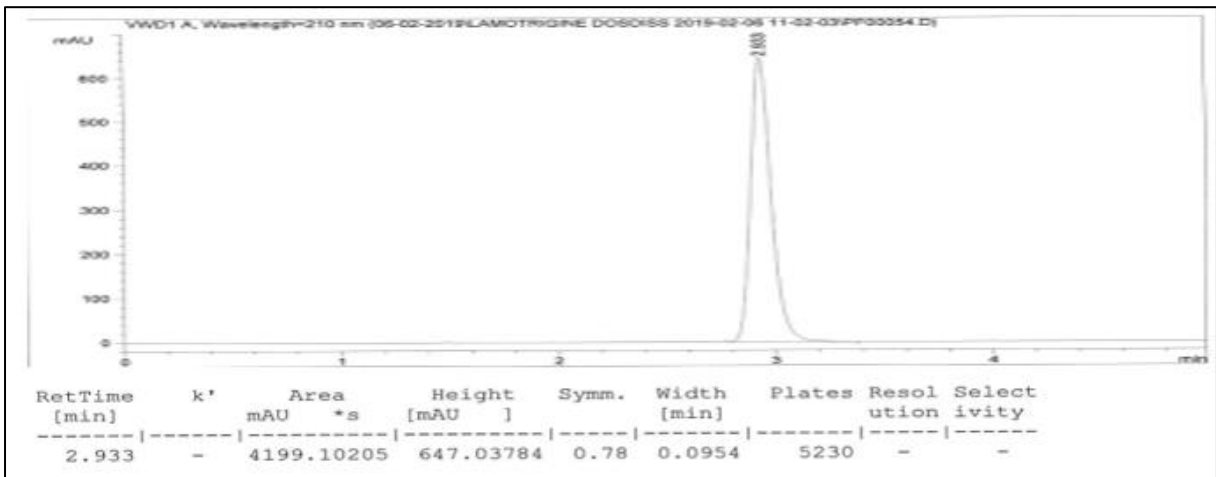


7.3. Chromatogramme du STD A injection 4

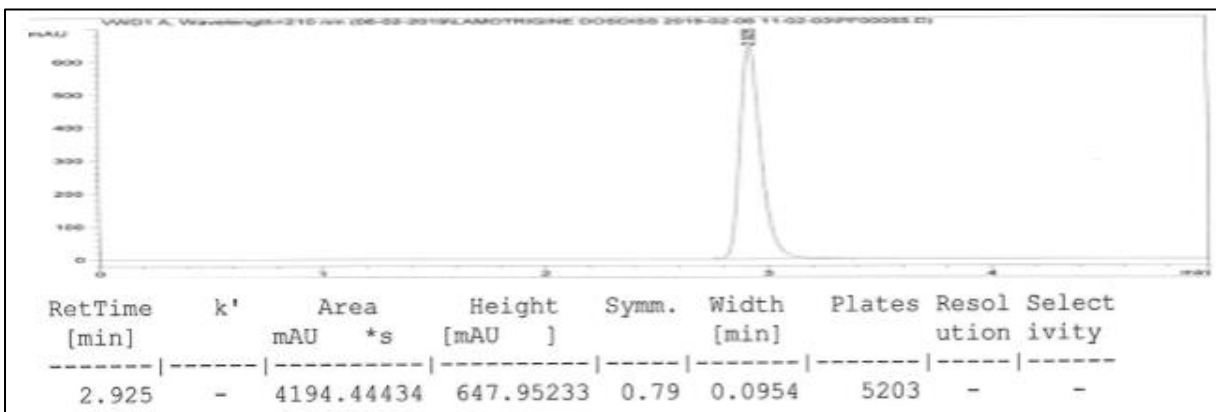
ANNEXES



7.4. Chromatogramme du STD A injection 5

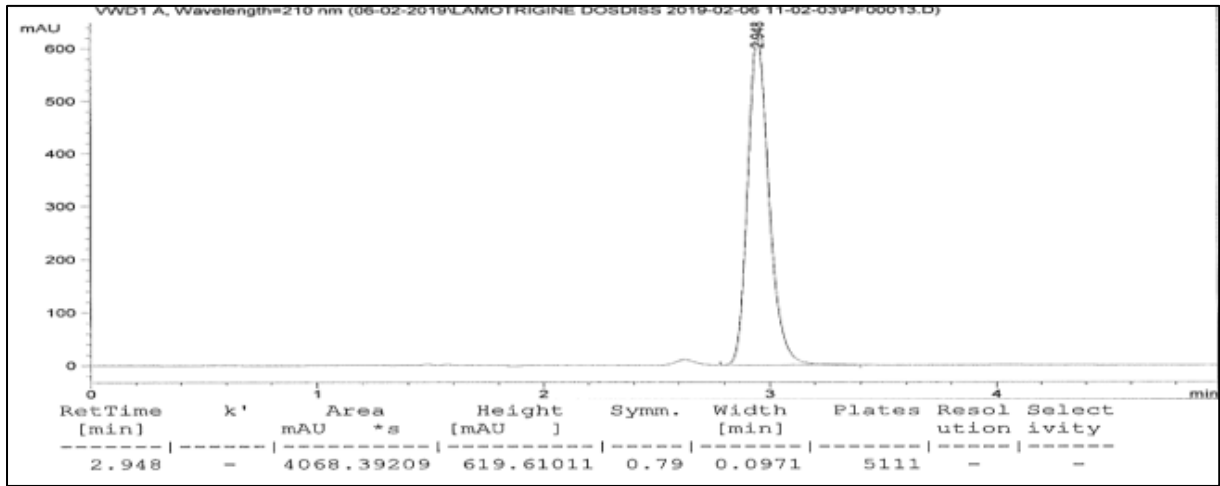


7.5. Chromatogramme du STD B injection 2

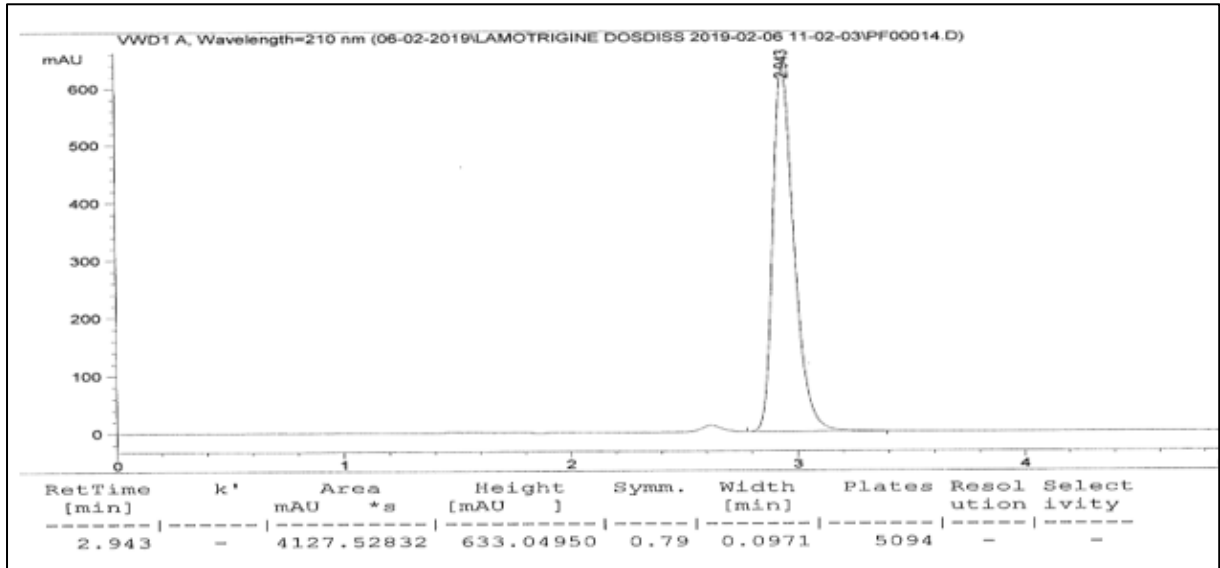


7.6. Chromatogramme du STD B injection 3

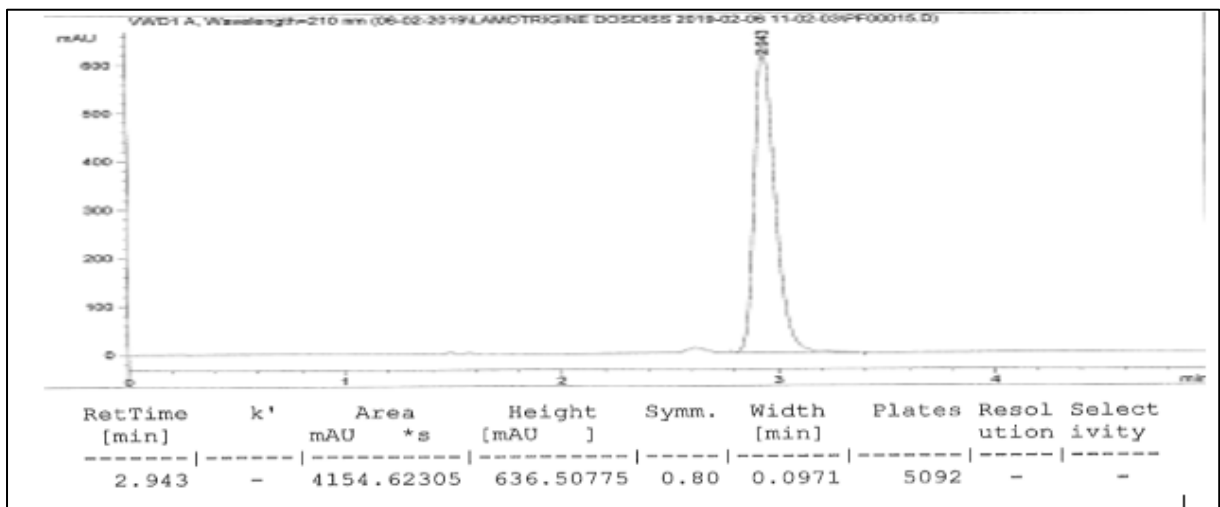
ANNEXES



7.7. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 2

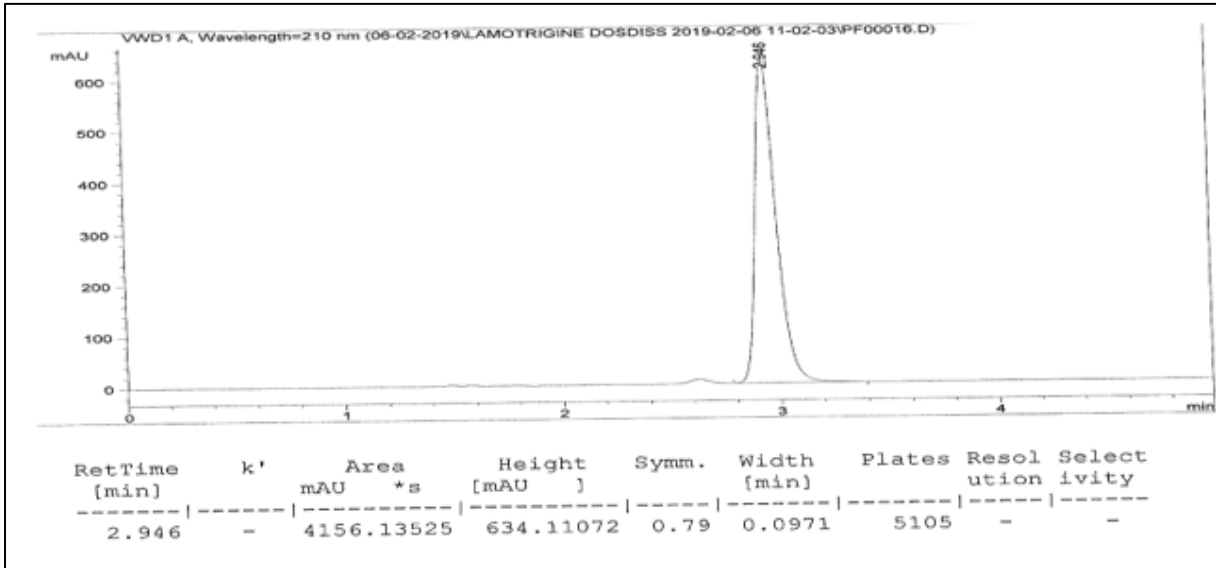


7.8. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 3

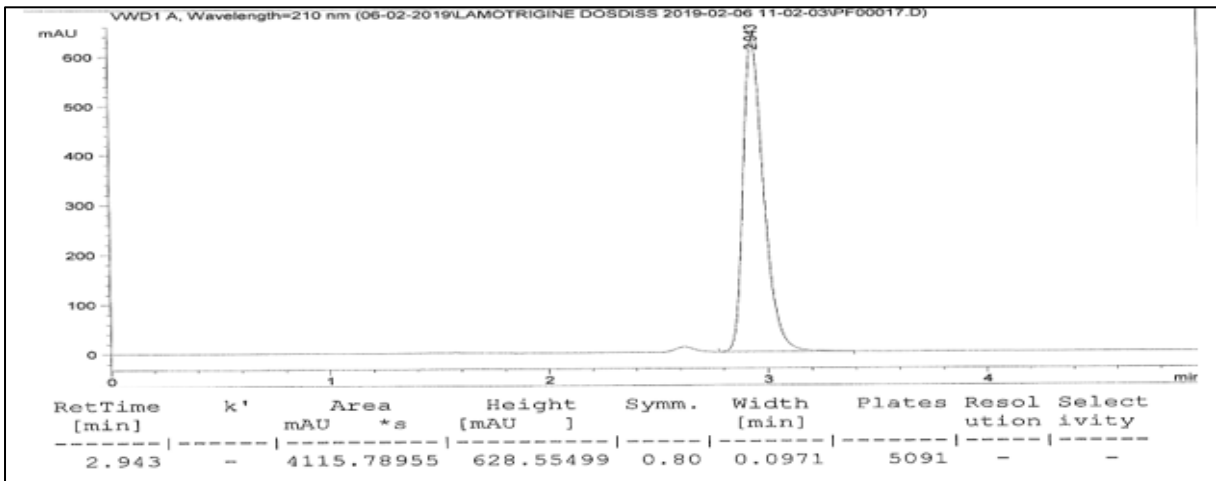


7.9. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 4

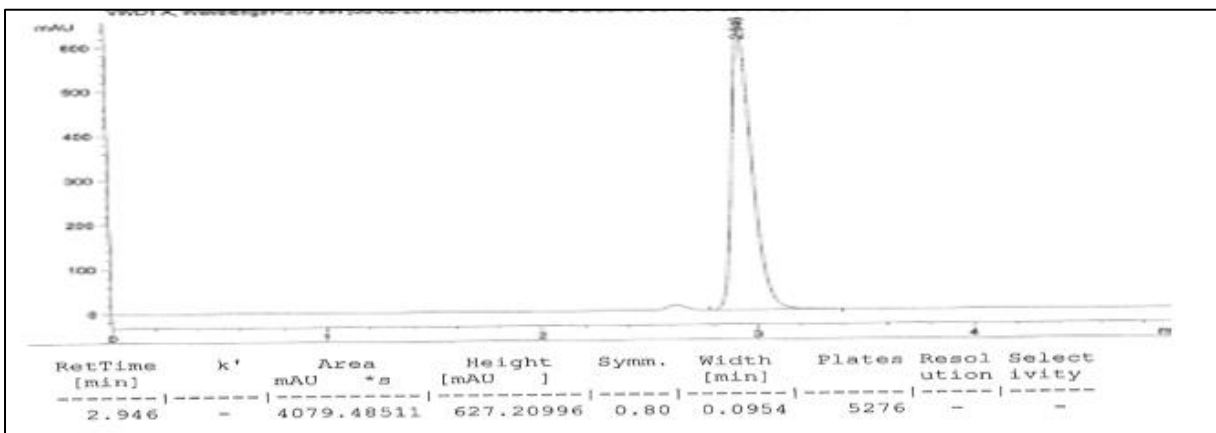
ANNEXES



7.10. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 5

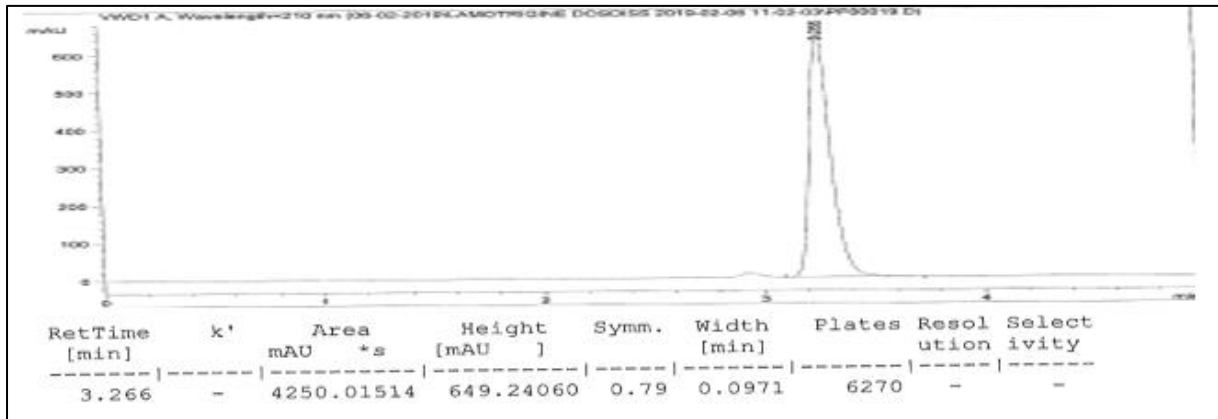


7.11. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 6

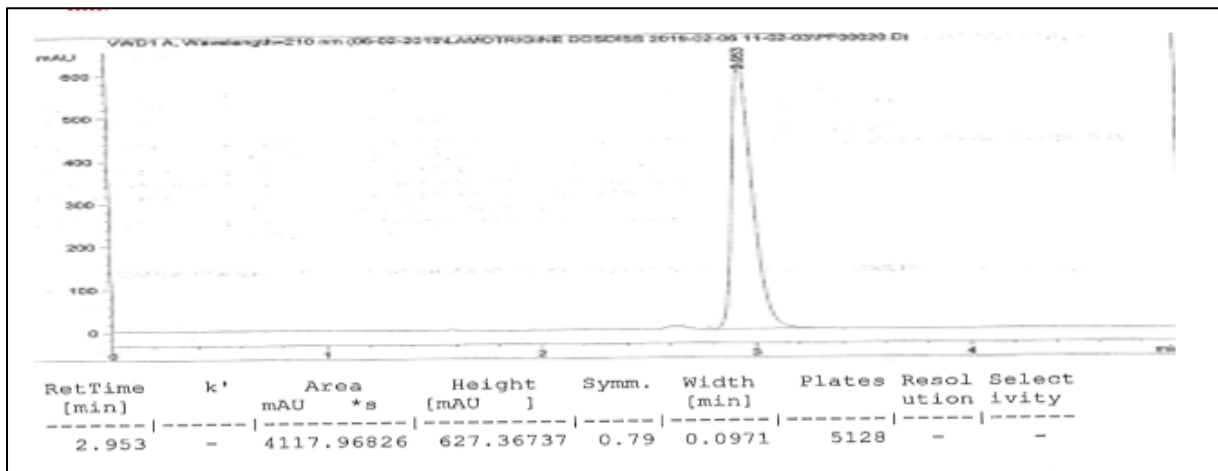


7.12. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 7

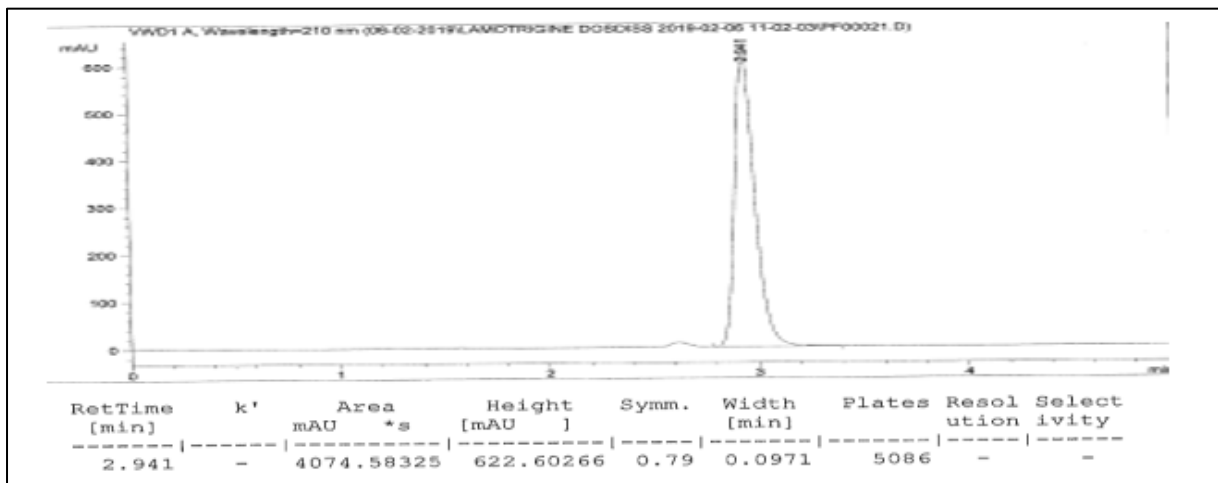
ANNEXES



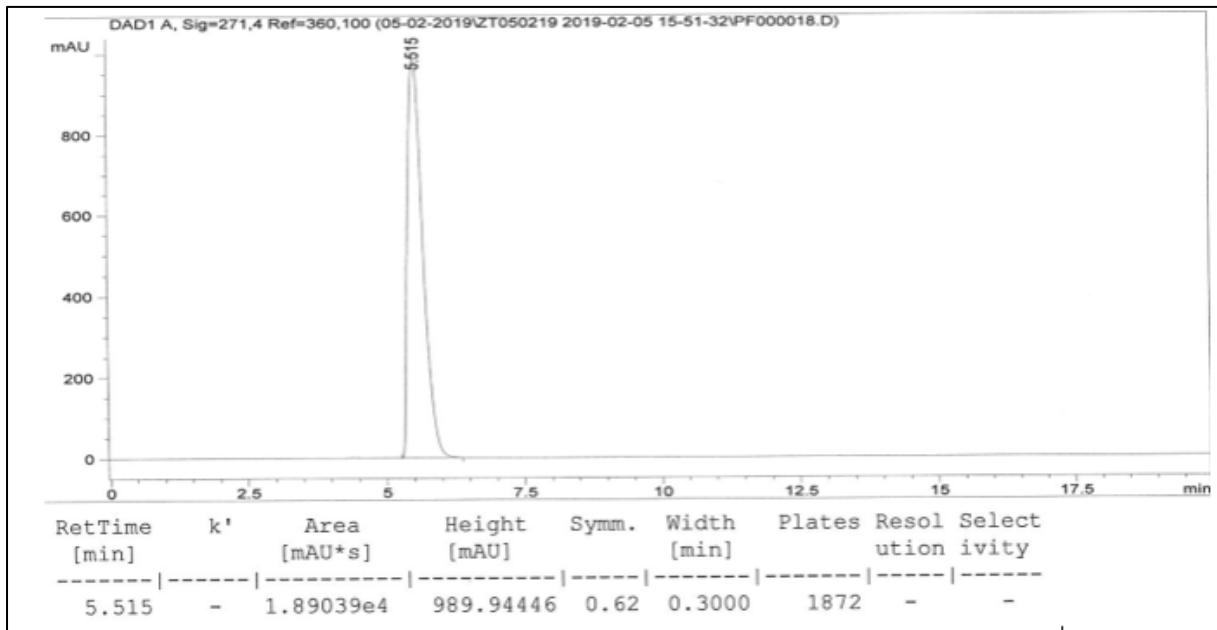
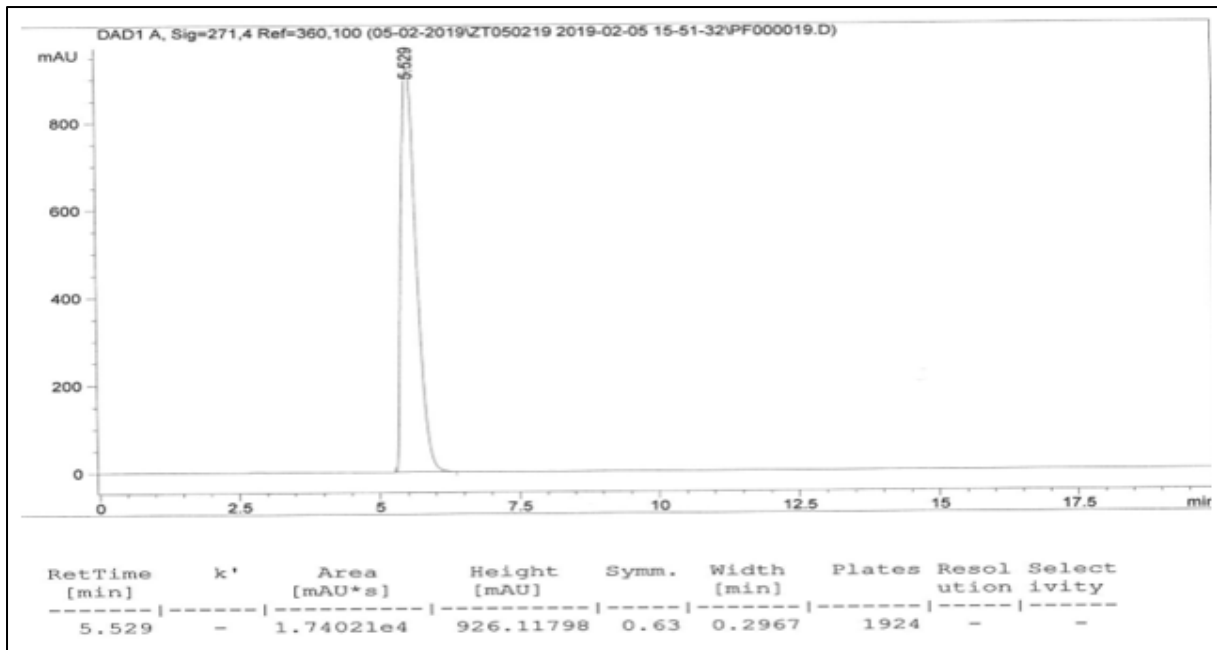
7.13. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 8



7.14. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 9



7.15. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon 10

Annexe 8 : Chromatogrammes de l'essai d'identification du produit fini**8.1. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon (Milieu)****8.2. Chromatogramme de Lamotrigine échantillon (Fin)**

Résumé

L'industrie pharmaceutique se doit, d'un point de vue à la fois éthique, réglementaire et commercial, de produire et de mettre sur le marché des médicaments possédant un haut degré de qualité. Afin d'obtenir une action thérapeutique toujours identique avec un même produit pharmaceutique, ce dernier doit présenter des caractéristiques constantes et parfaitement définies.

L'objectif de cette étude consiste en le suivi de production et le contrôle physico-chimique et microbiologique de la LAMOTRIGINE 25 mg produite par l'unité de production de médicament BEKER (Dar El Beida), et ce dans le but d'établir la conformité de toutes les substances testées (principe actif et produit fini) avec la pharmacopée européenne 9^{ème} édition et la pharmacopée américaine.

Différentes analyses de contrôle physico-chimiques et microbiologique ont été réalisées au niveau du laboratoire de contrôle et au niveau de la production (In Process) de l'unité Beker.

Les résultats obtenus, de ces tests, permettant de conclure que notre substance active ainsi que le produit semi fini et fini sont conformes par rapport aux normes exigées, donc le médicament générique LAMOTRIGINE 25 mg est considéré de bonne qualité pharmaceutique.

Mots clés Qualité, production, LAMOTRIGINE 25 mg, principe actif, contrôle physicochimique, contrôle microbiologique et conformité.

Abstract

The pharmaceutical industry must, from an ethical, regulatory and commercial point of view, produce and market drugs with a high degree of quality. In order to obtain an always identical therapeutic action with the same pharmaceutical product, the latter must have constant and perfectly defined characteristics.

The objective of this study is to monitor the production and physicochemical and microbiological control of LAMOTRIGINE 25 mg produced by BEKER (Dar El Beida) drug production unit, with the aim of establishing the conformity of all the tested substances (active ingredient and finished product) with the European pharmacopoeia 9th edition and the American pharmacopoeia.

Various physico-chemical and microbiological control analyzes were carried out at the Beker unit's control laboratory and production level (In Process).

The results obtained, from these tests, allowed to conclude that our active substance as well as the semi finished and finished product comply with the required standards, so the generic drug LAMOTRIGINE 25 mg is considered of a good pharmaceutical quality.

Keywords Quality, production, LAMOTRIGINE BEKER 25 mg, active ingredient, physico-chemical control, microbiological control and conformity.