

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Saad Dahlab -Blida1 -
Faculté de médecine Département de pharmacie



Thèse D'exercice De Fin D'Etudes
Présentée en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session : 2021/2022.

***Suivi des étapes de fabrication et de contrôle d'un
médicament Neuroleptique Halopéridol GL® solution
buvable (2mg/ml)***

Présenté par :

BENKARA Rayane Nour El houda.

DJEBIL Chaymaa.

Encadré par:

Mme.Ayachi N :

MCA en pharmacie galénique.

Devant le jury:

Mme Bouchakhchoukh MAA en chimie minérale :

Présidente du jury.

Mme Hakem MAA en pharmacie galénique :

Examinatrice.

Remerciements

*En premier lieu Nous tenons à remercier Allah
Pour nous avoir donné la force, la patience et la volonté qui nous ont permis
de bien réaliser ce travail ;*

*Nous voudrions adresser toutes nos sincères gratitudees à
Nos familles aux efforts et sacrifices pour
Notre brillant avenir.*

*Notre promotrice de mémoire, docteur N. AYACHI.
On vous remercie pour nous avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse,
Pour le temps que vous nous avez consacré pour vos conseils et
Votre confiance ; profonds respects et reconnaissance.*

*Nous tenons à exprimer notre remerciement aux membres qui ont eu
La gentillesse d'accepter notre invitation
Et juger ce travail.*

*Nous adressons aussi nos sincères remerciements aux directeurs :
Messieurs Kadaoui , Azziz et Tarek*

Veillez trouver ici l'expression la plus sincère.

*On remercie également tous le personnel de Laboratoire
Génériclab où nous avons effectué notre stage,*

*Vous n'avez pas hésité à nous fournir l'aide nécessaire malgré vos charges
professionnelles.*

Pour nous avoir orienté, aidé et conseillé.

*On remercie 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.

DÉDICACE :

A ma **Maman** d'amour, Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. T'es le plus cher trésor de toute 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.

« Que Dieu t'accorde santé, bonheur et te préserve de tout mal. »

A mon **Papa**, ma source de noblesse et d'affection, que je ne cesse d'admirer merci de m'avoir conseillé et guidé à choisir mon chemin de vie, merci d'être mon papa parfait. 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. J'aurai tellement aimé te voir fière de moi aujourd'hui, repose en paix mon héro.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour mes chers parents. Je suis très chanceuse d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que vous avez tant espéré et attendu de moi.

A mes frères **Mohamed Farès, Abd raouf et Abdallah**, que Dieu accomplisse vos vœux, je vous aime si fort.

Mes grands parents jado **Akli** et manie **Doudja** qui ont toujours prié pour ma réussite, vous me manquez fort.

A ma superbe famille qui ont cru en moi et m'ont encouragé.

A ma binôme : **Chaymaa**, je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

A mes amies avec qui j'ai partagé des moments les plus agréables :

Amina et Soulef.

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.

RAYANE N.E.H.

DÉDICACE :

Cher père abî : Permettez-moi de vous exprimer mon grand amour Mon attachement et ma plus haute considération pour Votre personne. Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que vous avez tant espéré et attendu de moi. Vous n'avez jamais cessé de déployer tous vos efforts afin de subvenir à nos besoins, nous encourager et nous aider à choisir le chemin de la Réussite Votre patience, votre bonne volonté, vos conseils précieux ainsi Que votre confiance en moi ont été pour beaucoup dans ma réussite,

Ma Chère Maman omi : Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien. Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. 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. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Cher mon marie Hicham : Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles de ma vie, tu étais toujours à mes côtés, Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect

Chers frères Ismail, abde wahad, Okba, abde Kader aldjazai À tous les moments d'enfance que mes frères ont passés avec vous, en signe de ma profonde gratitude pour l'aide que vous m'avez apportée. Vous m'avez soutenu, consolé et encouragé. Nous espérons que nos liens fraternels se renforceront et se poursuivront d'avantages et les deux filles de ma sœur **jïnane ;aya**

Ma belle-sœur Mariem, Merci de m'aimer telle que je suis, avec mes défauts et mes qualités et de me prouver à quel point tu tiens à moi de mille et une façons; tes façons à toi, rien qu'à toi. Merci d'être là pour moi et d'être la grande sœur que tu es; sache que je te promets de toujours être là pour toi en retour et son marie **hicham**

Mémoire de mon grand père disparu. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu ma grand-mère C'est à la personne la plus idéale dans ce monde, que je le dédie. Toujours la plus présente.

Madame Ayachi qui je vous aimez Par la présente, je tenais vivement à vous demander pour l'encadrement et tous les conseils dont j'ai pu bénéficier au cours des stages que j'ai eu l'opportunité de passer à vos côtés Pr

Ma chère binôme rayane ma douce sœur qui a eu la patience de me supporter durant ce mémoire, et qui m'a soutenu et encouragé pendant tous les moments difficiles vécus, je t'aime beaucoup ma chère.

Chaymaa.

Table des matières

Remerciement.....	III
Dédicace.....	IV
Sommaire.....	VI
Liste des tableaux	XI
Liste des figures	XIII
Liste des abréviations	XV
Introduction générale.....	1

Partie théorique

Chapitre I:Les formes pharmaceutiques et les voies d'administrations

I.1. Introduction.....	4
I.2. Les différents voies d'administration.....	4
I.3. Les formes galéniques de la voie orale	5
I.3.1. Les formes solides.....	5
I.3.1.1. Les comprimés	5
I.3.1.2. Les gélules	6
I.3.1.3. Les poudres	6
I.3.1.4. Les granulés	6
I.3.1.5. Les capsules	7
I.3.2. Les formes liquides	7
I.3.2.1. Les sirops	7
I.3.2.2. Les solutions buvable	7
I.3.2.3. La suspension buvable	8
I.3.2.4. Les émulsions	8
I.4. Les différentes formes de Voie parentérale	8
I.4.1. Préparations injectables	9
I.4.1.1. Préparations à diluer pour perfusion	9
I.4.1.2. Poudres pour usage parentéral	9
I.4.2. Les implants	9
I.5. Voie rectale	9
I.5.1. Les suppositoires	9

I.5.2. Capsules rectales	9
I.5.3. Pommade rectale	10
I.6. Voie vaginale	10
I.6.1. Les ovules	10
I.6.2. Les capsules vaginales	10
I.6.3. Les comprimés vaginaux	10
I.7. Voie oculaire	10
I.7.1. les collyres	11
I.7.2. Les pommades ophtalmiques	11
I.7.3. Les solutions pour lavage oculaire	11
I.8. Les différents formes de Voie ORL (nasale, bucco pharyngée, auriculaire)	11
I.8.1. Voie nasale	11
I.8.2. Voie auriculaire	12
I.8.3. Voie bucco pharyngée	12
I.8.3.1. Les collutoires	12
I.9. Voie respiratoire	12
I.9.1. Les préparations pour inhalation	12
I.9.2. L'aérosol	13
I.10. La voie cutanée	13
I.10.1. Les pommades	13
I.10.2. Les crème	14
I.10.3. Les gels	14
I.11. La voie transcutanée	14
I.11.1. Les patchs (ou dispositif transdermique)	14

Chapitre II : Pharmacologie des Neuroleptiques

II.1. Introduction	15
II.2. Classification des psychotropes.....	15
II.3. Généralité sur les neuroleptiques.....	16
II.3.1. Définition des neuroleptiques	16
II.3.2. Les récepteurs dopaminergiques	16
II.3.3. Les voies dopaminergiques.....	17
II.3.4. Mode d'action des neuroleptiques	18

II.3.5. Classification des neuroleptiques	19
II.3.5.1. Classification historique (chronologique).....	19
II.3.5.2. Classification clinique	21
II.3.6. Pharmacocinétique des neuroleptiques.....	22
II.3.7. Indications des NL	23
II.3.8. Prévention iatrogénique	23
II.3.8.1. Contre-indications	23
II.3.8.2. Effets indésirable.....	24
II.3.8.3. Interaction médicamenteuse.....	24
II.3.9. Administration et surveillance.....	24

Chapitre 3 : Organisation de l'industrie pharmaceutique

III.1. Introduction.....	25
III.2. Évolution de concept de la qualité	25
III.3. Gestion de la qualité	26
III.4. Autorisation de mise sur le marché (AMM)	27
III.5.L'assurance qualité (AQ).....	27
III .5.1. La méthode des 5 M	28
III.5.2. Étude des flux	29
III.5.3. Personnel	29
III.5.4. Locaux et matériel	30
III.5.5. Documentation	30
III.5.6. Références à l'AQ dans les Principes de BPL de l'OCDE	31
III.5.7. Qualification du matériel et validation des procédés	31
III.6. Bonnes pratiques de fabrication (BPF)	33
III.6.1. Principe	33
III.6.2. Organisation des BPF.....	34
III.6.3. Les BPF des médicaments	35
III.6.4. Bonnes pratiques de fabrication industrielle	36
III.7. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)	36
III.7.1. Les principes des BPL	37
III.8. Gestion du risque qualité	37
III.9. Le Système de Management de la Qualité (SMQ)	37
III.9.1. L'intérêt de mettre en place un SMQ	38

III.9.2. Le PDCA (Plan-Do-Check-Act) base de démarche de SMQ	38
III.10. Autres bases réglementaires	39
III.10.1. Pharmacopée	39
III.10.2. Les Normes.....	40
III.10.3. Organisation règlementaire en Algérie	40

Partie Pratique

I. Introduction	43
II. Présentation de l'entreprise GENERICLAB.....	44
1. Historique et activités.....	44
2. Localisation et Organisation.....	46
3. Démarche qualité.....	47
4. Gamme des produits	48
III. Matériels et Méthodes.....	49
1. Matériel	49
1.1. Présentation du produit	49
1.2. Matières premières	50
1.2.1. Principe actif (Halopéridol)	50
1.2.2. Excipients	50
1.3. Equipement utilisé	51
1.3.1. Equipements utilisé dans la production	51
1.3.2. Equipement de contrôle	52
2. Méthodes	54
2.1. Réception des MPs	54
2.2. Nettoyage	54
2.3. Procédés de fabrication	55
2.3.1. Principe	55
2.3.2. Les étapes de fabrication	56
2.3.2.1. La pesée	56
2.3.2.2. Préparation de solution	57
2.3.2.3. Filtration	59
2.3.2.4. Remplissage	59
2.3.2.5. Conditionnement secondaire	60
2.4. Méthodes de contrôles qualités	60
2.4.1. Échantillonnage	61

2.4.2. Contrôle d'eau de rinçage	63
2.4.2.1. Contrôle physico-chimique	63
2.4.2.2. Contrôle microbiologique	65
2.4.3. Contrôle de matières premières	66
2.4.3.1. Contrôle physico-chimique	66
2.4.3.2. Contrôle microbiologique de PMs	69
2.4.3.3. Articles de conditionnements primaires	73
2.4.3.4. Articles de conditionnements secondaires	74
2.4.4. Contrôle in-process	76
2.4.5. Contrôle de produit semi-fini et fini	76
2.4.5.1. Contrôle physico-chimique de produit semi-fini et fini	76
2.4.5.2. Contrôle microbiologique de produit semi-fini et fini	80
IV. Résultats	81
1. Résultats de contrôle d'eau de rinçage	81
2. Résultats de Contrôle de matières premières	82
2.1. Résultats de contrôle physico-chimique de matières premières.....	82
2.1.1. Résultats de contrôle de PA.....	82
2.1.2. Résultats de contrôle des excipients	83
2.2. Résultats de contrôle microbiologique des MPs	87
2.3. Résultats de contrôle des articles de conditionnements primaires.....	88
2.4. Résultats de contrôle des articles de conditionnements secondaires	88
3. Résultats de contrôle in-process	89
4. Résultats de contrôle de produit semi-final et final	89
4.1. Résultats de contrôle physico-chimique de produit semi-fini et fini.....	89
4.2. Résultats de contrôle microbiologique de produit semi-fini et fini.....	90
5. Discussion générale	91
Conclusion.....	92
Références Bibliographie	
Annexe	
Résumé	

Liste des tableaux

Tableau 1 : Voies et formes d'administration des médicaments. ⁽⁴⁾

Tableau 2 : Les différents types de comprimés.

Tableau 3 : La classification des psychotropes ⁽²⁰⁾.

Tableau 4 : Les différents récepteurs dopaminergiques et leurs localisations ⁽²⁷⁾.

Tableau 5 : Etude d'affinité au récepteurs D1- liket D2-like pour des différents neuroleptiques revue par *Richtand et al.* en 2007 ⁽³⁰⁾.

Tableau 6 : Pharmacocinétique des neuroleptiques ⁽³⁶⁾.

Tableau 7 : Les indications néssicitent l'usage des neuroleptiques par services ⁽³⁶⁾.

Tableau 8 : Les contres indications des neuroleptiques observées ⁽³⁴⁾.

Tableau 9 : Les interactions médicamenteuses majeures des neuroleptiques ⁽³⁴⁾.

Tableau 10 : Les 7 principes du Système de Management Qualité (SMQ) ⁽⁴⁰⁾.

Tableau 11 : Les classes pharmacothérapeutiques des produits de GENERICLAB ⁽⁵⁵⁾.

Tableau 12 : Les propriétés de l' Haloperidol GL ® ⁽⁵⁶⁾.

Tableau 13 : Propriétés physicochimiques de l'Haloperidol GL ®. ⁽⁵⁶⁾

Tableau 14 : Propriétés physicochimiques des excipients⁽⁵⁶⁾.

Tableau 15 : Rôle des équipements utilisés dans la fabrication.

Tableau 16 : Les équipements de contrôle de qualité.

Tableau 17 : Liste de réception des MPs utilisés dans la production d'Halopéridol GL®

Tableau 18 : Les différents cas d'usage de méthode de nettoyage.

Tableau 19 : Les conditions environnementales en atelier de fabrication.

Tableau 20 : Instruction de préparation.

Tableau 21 : Quantité d'échantillon à conserver à l'échantillothèque par produit fabriqué.

Tableau 22 : Les conditions opératoire de la conductivité.

Tableau23 : Les conditions opératoires de pH pour les eaux pharmaceutique.

Tableau 24 : Les conditions opératoires pour les substances oxydables.

Tableau25: Les conditions opératoires pour détection Des traces de PA.

Tableau 26 : Les conditions opératoires pour détection de détergent.

Tableau27 : Norme d'observation sur tube d'essai.

Tableau 28 : Les différentes conditions des analyses microbiologiques.

Tableau29 : Les tests physico-chimiques de PA Halopéridol du lot utilisé.

Tableau 30 : Les tests physico-chimiques de l'eau purifié.

Tableau 31 : Les tests physico-chimiques de l'acide lactique.

Tableau 32 : Les tests physico-chimiques de Nipagine.

Tableau 33 : Les tests physico-chimiques de Nipasole.

Tableau 34 : Conditions d'incubation des boites pétris.

Tableau 35 : L'évaluation quantitative selon la méthode du nombre le plus probable.

Tableau 36 : Normes d'analyse microbiologique des eaux pharmaceutiques.

Tableau 37 : Conditions opératoire pour les solutions de rinçage.

Tableau38 : Condition opératoire de l'HPLC.

Tableau 39: Résultats de contrôle physico-chimique d'eau de rinçage.

Tableau 40 : Résultats de contrôle microbiologique d'eau de rinçage.

Tableau 41 : Résultats de contrôle physico-chimique de la substance actif Halopéridol.

Tableau 42 : Résultats de contrôle physico-chimique de l'eau purifiée.

Tableau 43 : Résultats de contrôle physico-chimique de l'acide lactique.

Tableau 44 : Résultats de contrôle physico-chimique de Nipagine.

Tableau 45: Résultats de contrôle physico-chimique de Nipasole.

Tableau 46 : Résultats de contrôle microbiologique les eaux pharmaceutiques.

Tableau 47 : Résultats de contrôle microbiologique des AC s primaires.

Tableau 48 : Résultats de contrôle physico-chimique des AC s secondaires.

Tableau 49 : Résultats de contrôle physico-chimique des Notices.

Tableau 50 : Résultats de contrôle physico-chimique des étiquettes flacons.

Tableau 51 : Résultats de contrôle in-process de volume des flacons.

Tableau 52 : Résultats de contrôle physico-chimique de produit semi-fini et fini.

Tableau 53 : Résultats de contrôle microbiologique de produit semi-fini et fini.

Liste des figures :

Figure 1: Les différentes voies d'administration ⁽⁴⁾.

Figure 2 : Les comprimés ⁽⁶⁾.

Figure 3 : Les solutions buvables ⁽⁷⁾.

Figure 4 : Les préparations injectables ⁽³⁾.

Figure 5 : Les suppositoires ⁽⁹⁾.

Figure 6 : Les ovules ⁽¹⁰⁾.

Figure 7 : Les collyres ⁽¹³⁾.

Figure 8 : Spray nasal ⁽⁶⁾.

Figure 9 : Goutte auriculaire ⁽¹⁴⁾.

Figure 10 : Les bains de bouche ⁽¹⁵⁾.

Figure 11 : Aérosol ⁽¹⁷⁾.

Figure 12 : Les crèmes ⁽¹⁸⁾.

Figure 13 : Les patchs ⁽¹⁹⁾.

Figure 14 : Représentation simplifiée d'un récepteur à 7 domaines transmembranaire ⁽²⁶⁾.

Figure15: Effet pharmacocinétique d'un agoniste sur le récepteur couplé à une protéine G ⁽²⁶⁾.

Figure 16: Les voies dopaminergiques d'après le circuit de récompense. ⁽³³⁾

Figure 17: Mécanisme d'action des neuroleptiques sur divers récepteurs nerveux. ⁽³⁴⁾

Figure 18: Schéma montrant la classification des NL selon leurs effets. ⁽³⁴⁾

Figure19 : Schéma du principe de l'assurance de qualité pharmaceutique.

Figure 20 : La méthode des 5 M. ⁽⁴¹⁾

Figure 21 : Le PDCA base Plan-Do-Check- de démarche de SMQ. ⁽⁴⁰⁾

Figure 22 : Organigramme de Ministère de l'Industrie Pharmaceutique. ⁽⁵²⁾

Figure 23 : Usine de GENERICLAB à ROUIBA.

Figure 24 : Schéma d'organigramme de l'entreprise GENERICLAB.

Figure25 : Schéma d'organigramme des unités de production à GENERICLAB.

Figure 26 : Schéma d'organigramme du LCQ de GENERICLAB.

Figure 27: HALOPERIDOL GL (0, 2%) SOL.BUV.FL. 50ml ⁽⁵⁵⁾.

Figure 28 : Aspect de l'Halopéridol matière première.

Figure 29 : Cuve mobile.

Figure 30 : Cuve de 1000L.

Figure 31 : Encartonneuse.

Figure 32 : Encaisseuse.

Figure 33 : Balance analytique.

Figure 34: Bain marie.

Figure 35: Etuve sous vide.

Figure 36 : Fusion mètre.

Figure 37: BAIN Ultrason.

Figure38: Spectrophotomètre UV.

Figure39 : pH-mètre.

Figure 40 : Spectrophotomètre Infrarouge.

Figure 41: HPLC Alliance Waters.

Figure 42 : Hotte laminaire.

Figure 43 : le détergent ASEP 500. ⁽⁵⁹⁾

Figure 44 : Etiquette de conformité des matières pesée.

Figure 45 : Les valeurs clé de chaque étape.

Figure 46 : Calcule de densité.

Figure 47 : Mesure de pH d'Halopéridol.

Figure 48 : Les workings standards (WS) utilisé en dosage par HPLC.

Liste des abréviations :

DT : Directeur technique.

DS : Directeur supply chain.

DP: Directeur de production.

DCQ: Directeur de contrôle qualité.

PA: Principe Actif.

SC : Sous-cutanée.

IM : Intramusculaire.

IV : Intraveineuse.

ID : Intradermique.

IR : Intrarachidienne.

IA : Intra-artérielle.

IC : Intracardiaque.

NL : Neuroleptiques.

LSD : Lysergide.

SNC : Le système nerveux central.

D : dopaminergique.

RCPG: Récepteurs couplés à une protéine G.

Ki : Constante d'inhibition.

ATC : Antidépresseurs tri-cyclique.

BHE : Barrière hémato-encéphalique.

ECG : Électrocardiogramme.

A.M.M: Autorisation de Mise sur le Marché.

ISO : Organization International for Standardization).

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

cGMPs: current Good Manufacturing Practices.

BPL : Bonne pratique de Laboratoire.

GEP : Good Engineering Practices.

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

CTD : Common Technical Document (document technique commun.)

AQ: Assurance Qualité.

AQP : Assurance de qualité pharmaceutique.

5M : Main-d'œuvre, matériel, milieu, méthode et matière ou digramme d'Ishikawa.

CQ : Control Qualité

DCI : Dénomination Commune Internationale.

FDA: Food and Drug Administration.

USP: United States Pharmacopoeia.

PDCA: Plan, Do, Check, Act.

SMQ: Système de Management Qualité.

DEQM : La Direction Européenne de la Qualité du Médicament.

JORA : Le journal officiel de république algérienne.

SGG : Secrétariat général du gouvernement.

ANPP : L'agence nationale des produits pharmaceutiques.

Ph Eur : Pharmacopée Européenne.

QC: Qualification de la Conception.

QI: Qualification de l'Installation.

QO: Qualification Opérationnelle.

QP: Qualification des Performances.

GL : Génériclab.

LCQ :Laboratoire de controle qualité.

DEA : Demande d'enregistrement d'analyse.

SOL.BUV: Solution buvable.

FL: Flacon.

pH : Potentiel en ion Hydrogène.

WS : Workings standards

MP : Matière Première.

EPPI: Eau pour préparation injectable

PSF : Produit semi-fini.

N° : Numéro.

PF : Produit fini.

AC : Articles de Conditionnement.

EDTA : Ethylène Diamine Tétra -Acétique.

UV/VIS : Ultra-Violet /Visible.

CCM : Chromatographie sur Couche Mince.

HPLC : Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance.

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse.

COT : Carbone Organique Total.

d: Diamètre.

E: Excipient.

M: molaire.

ppm : partie par million.

h : heure.

μS : micro siemens.

Mosm : milliosmole

EU: Endotoxin Units.

UFC: Unité Formant Colonie.

SCR : Substance chimique de référence.

STD : Standard.

nM : .nanomolaire

QNT : Quantité

Vt : Vitesse

tr/min : Tour/ minute

DGAVT : Dénombrement des germes aérobie viable totaux.

DLMT : Dénombrement des levures et moisissures.

G. TSA : Typticase-soja, agar.

G.Sab : Gélose Sabouraud Dextrosé.

TSB : Le bouillon peptones de caséine et de soja.

TSE : Solution tamponée peptonée au chlorure de sodium.

E.Coli : Echerichia coli.

S.aureus : Streptococcus aureus.

P.aeruginosa: Peudomonas aeruginosa.

Hrtz/min : Hertz/minute.

T° : Tempirature.

CF : Conforme.

RAS : Rien à Signaler.

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. Elle doit gérer la nécessité d'accélérer le processus de développement des médicaments et les exigences de concurrence mondiale. Les normes sont définies afin de s'assurer que les consommateurs reçoivent des produits sécurisés et efficaces ⁽¹⁾.

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis (médicaments). Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes (les Bonnes Pratiques de Fabrication) garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité dans le but d'assurer aux patients un standard de qualité très élevé.

Durant notre stage, nous avons effectué un suivi de l'ensemble des opérations de production pharmaceutique et de contrôle qualité d'un médicament neuroleptique antipsychotique *Haloperidol GL*® (2mg/ml) gouttes buvables, de la réception des matières premières jusqu'au produit fini dans l'une des entreprises privée qualifiée en Algérie par leur produits GENERICLAB. Nous avons Aussi procédé à la vérification de la conformité du matériel et des méthodes décrites dans le dossier pharmaceutique avec les monographies en vigueur qui répondent à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits. La zone de productions des psychotropes présente des exigences particulières et un suivi sécurisé sous la responsabilité direct du pharmacien directeur technique DT dont le personnel chargé présente une procuration signé par le DT et le directeur supply chain (DS). La responsabilité de toute opération appliquée : QUI FAIT QUOI, QUAND ET COMMENT ? Est ainsi assurée.

Notre manuscrit est divisé en 2 parties :

- ✚ Une partie théorique qui traite trois chapitres :
 - ✓ Le premier chapitre qui énumère les différentes formes galéniques des médicaments et les voies d'administration.
 - ✓ Le deuxième chapitre dans lequel on se spécialise dans l'étude de la classe pharmacologique des neuroleptiques.
 - ✓ Et le troisième chapitre nous abordons l'aspect réglementaire : bonne pratique de fabrication BPF et assurance qualité.
- ✚ Une partie pratique :

Divisée en deux parties :

- ✓ La première partie dédiée aux matériels et méthodes dans laquelle nous présentons le matériel utilisé et les méthodes suivies dans la fabrication industrielle de l'Halopéridol Solution buvable.
- ✓ La deuxième partie dédiée aux résultats et discussions de toutes les étapes de contrôle qualité des matières premières et des produits semi-finis ainsi des produits finis et ceux-ci sont accompagnés des commentaires et des explications précises.

Et enfin nous terminons notre mémoire par une conclusion.



La partie Théorique

Chapitre 1 : les formes pharmaceutiques et les voies d'administration.

I.1. Introduction :

Le médicament est défini par la loi de journal officiel de la republique algerienne N° 46 du 16 dhou el kaâda 1439 29 juillet 2018 ,Titre V : produits pharmaceutiques et dispositifs ,chapitre 2 : principes et définitions, 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. »⁽²⁾

La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque.

La forme pharmaceutique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant).

Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques. Les plus usuelles sont les formes :

- Orales administrées par la bouche,
- Injectables administrées par injection,
- Dermiques appliquées sur la peau,
- Inhalées administrées par aérosols,
- Rectales introduites.⁽³⁾

I.2. Les différentes voies d'administration :

Il existe plusieurs voies d'administration des médicaments qui, toutes, ont des avantages et des inconvénients (*figure 1*), Lorsqu'on recherche un effet général.⁽⁴⁾

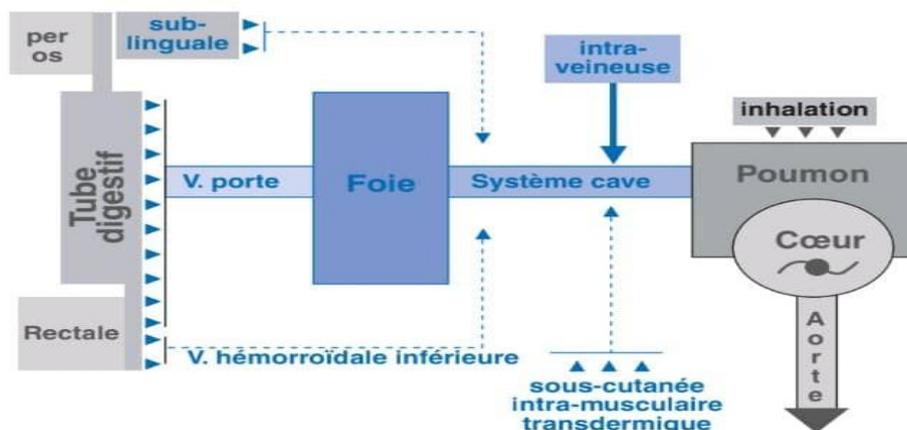


Figure 1 : Les différentes voies d'administration.⁽⁴⁾

Tableau 1 : Voies et formes d'administration des médicaments. ⁽⁴⁾

Voie	Formes principales
Orale	Comprimés, gélules, solution, suspension
Parentérale	Solution aqueuse
Rectale	Suppositoire
Vaginale	Capsule, comprimé
Percutanée	Pommades

I.3. Les formes galéniques de la voie orale :

Les formes orales sont les plus utilisées. Elles représentent 80 % des formes pharmaceutiques⁽¹⁾, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et là les organes pour son action thérapeutique. ⁽⁴⁾

I.3.1. Les formes solides :

I.3.1.1. Les comprimés :

Ce sont des préparations de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs, ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. ⁽⁵⁾

Ils sont obtenus par compression de poudre. Pour contribuer à sa bonne conservation, et éventuellement masquer un goût, le comprimé est le plus souvent entouré d'une pellicule ou d'un enrobage (comprimé pelliculé ou enrobé). ⁽³⁾



Figure 2 : Les comprimés. ⁽⁶⁾

Tableau 2 : Les différents types de comprimés. ⁽³⁾

Comprimé	Définition
Comprimé non enrobé	Plus simple et plus répandue.
Comprimé enrobé	Un enrobage ayant pour seul but de masquer une éventuelle saveur désagréable et ne changeant en rien leur libération du PA.
Comprimés effervescents	Sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration.
Comprimés gastro-résistants	Sont enrobés d'un film particulier, qui évite leur dissolution dans l'estomac et leur dégradation par les sucs gastriques acides. Le comprimé se dissout dans l'intestin : il doit être avalé intact, sans être coupé ou écrasé.
Comprimés à libération modifiée	Ont des excipients particuliers, qui permettent de libérer la substance active de façon progressive et de réduire ainsi le nombre de prises au cours de la journée.
Comprimé à sucre	Le comprimé sublingual (ou lyoc) qui doit être placé sous la langue, où il se dissout rapidement ; la substance active traverse la muqueuse buccale et passe directement dans le sang.

I.3.1.2. Les gélules :

Elles sont constituées de deux enveloppes de gélatine emboîtées qui renferment une poudre. Elle doit toujours être avalée avec de l'eau car elle risque sinon de se coller dans l'œsophage. Certaines gélules peuvent être ouvertes et leur contenu dissout dans un peu d'eau ou de nourriture (yaourt ou compote par exemple) pour les personnes qui ont du mal à les avaler. ⁽⁴⁾

I.3.1.3. Les poudres :

Ce sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Les poudres contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non de substances auxiliaires et, si nécessaire, de matières colorantes autorisées et d'aromatisants. ⁽⁵⁾

I.3.1.4. Les granulés :

Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs, formant chacun un agglomérat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre les diverses manipulations.

Les granulés sont destinés à la voie orale. Certains granulés sont avalés tels quels, d'autre sont croqués ou dissous ou désagrégés dans de l'eau ou d'autre liquides appropriés avant

l'administration. Les granulés contiennent un ou plusieurs principes actifs, additionnés ou non de substances auxiliaires et, si nécessaires, de matières colorantes autorisées et d'aromatisants. ⁽⁵⁾

I.3.1.5. Les capsules :

Elles comportent une enveloppe plus épaisse que celle des capsules à enveloppe dure. L'enveloppe ne comporte qu'une partie et affecte des formes variées.

➤ **Les liquides peuvent être inclus directement ; les solides sont normalement dissous ou dispersés dans une substance auxiliaire appropriée pour obtenir une solution ou une dispersion de consistance plus ou moins pâteuse.** ⁽⁵⁾

I.3.2. Les formes liquides :

Ce sont les formes les mieux adaptées pour les enfants, car elles sont plus faciles à avaler et peuvent permettre une adaptation des doses en fonction du poids. Elles peuvent être aromatisées pour être mieux acceptées. ⁽³⁾

I.3.2.1. Les sirops :

Est une préparation liquide contenant une forte teneur en sucre. Il existe également des sirops sans sucre, édulcorés avec des succédanés du sucre qui peuvent être pris par les diabétiques. Les sirops sont administrés purs. ⁽³⁾

I.3.2.2. Les solutions buvables :

Est à utiliser pure ou diluée dans un peu d'eau selon les cas. La quantité à prendre doit être mesurée avec la cuillère doseuse, la seringue doseuse ou la mesurette fournies, calibrées en fonction de la nature du liquide. Il faut toujours utiliser le dispositif de mesure présent dans le conditionnement. ⁽³⁾

La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide, le résultat de l'opération est appelé **solution** (phase unique homogène) qui est donc constituée par le soluté (ensemble des substances dissoutes) et par le solvant. ⁽⁵⁾

On distingue deux sortes de dissolutions : la dissolution simple ou complète et la dissolution extractive ou partielle qui laisse un résidu ou marc. ⁽⁵⁾

- **Les facteurs intervenant dans la dissolution :**

La solubilité c'est une fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant.

Vitesse de dissolution : peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney (1897).

$$dc/dt = KS (C_s - C_t)$$

Différents types d'agitateurs : pour faciliter la dissolution, on a recours à des mélangeurs. La dissolution peut aussi être réalisée dans des récipients clos, comme agitateurs plus précisément destinés à la dissolution, on peut citer :

- Les agitateurs à hélices.
- Les agitateurs électromagnétiques.
- Les agitateurs à palettes.
- Les turbines diverses. ⁽⁵⁾

La filtration est une opération qui a énormément évolué dans les dernières décennies du fait des progrès techniques et des découvertes de très nombreux matériaux filtrants. Elle a pour but de séparer les contaminants particulaires d'un liquide ou d'un gaz à l'aide d'un milieu filtrant poreux, le fluide filtré s'appelle filtrat.



Figure 3 : Les solutions buvables. ⁽⁷⁾

I.3.2.3. La suspension buvable :

Contient une substance active qui n'est pas soluble dans l'eau. La suspension doit toujours être agitée avant l'emploi. ⁽³⁾

I.3.2.4. Les émulsions :

Ce sont de préparations généralement liquides... constituées par la dispersion d'un liquide sous forme de globules dans un autre liquide non miscible. ⁽⁸⁾

I.4. Les différentes formes de Voie parentérale :

C'est la voie la plus directe, car elle met directement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels et évite le tractus digestif. Les médicaments administrés par voie parentérale sont les préparations injectables liquides (solutions, émulsions, suspensions) ou solides (les implants). ⁽⁵⁾

I.4.1. Préparations injectables :

Solution, émulsions ou suspensions stériles préparées de façon à permettre la dissolution, l'émulsion ou la dispersion des principes actifs ou des substances auxiliaires éventuelles, ajoutées dans l'eau pour préparations injectables, dans un liquide non aqueux approprié, ou dans un mélange de ces deux véhicules. ⁽⁵⁾

I.4.1.1. Préparations à diluer pour perfusion IV :

Solutions concentrées et stériles destinées à être injectées par perfusion après dilution. ⁽⁵⁾

I.4.1.2. Poudres pour usage parentéral :

Substances solides et stériles, réparties dans leurs récipients définitifs ; elles donnent rapidement, après agitation avec le volume prescrit d'un liquide approprié et stérile, soit une solution limpide et pratiquement exempte de particules, soit une suspension uniforme. ⁽⁵⁾



Figure 4 : **Les préparations injectables.**

I.4.2. Les implants :

Ce sont des préparations solides, stériles, d'une taille et d'une forme appropriée à l'implantation parentérale. Ils assurent la libération des substances actives sur une période étendue. Ils sont conditionnés individuellement dans des récipients stériles. ⁽⁵⁾

I.5. Voie rectale :

Cette voie permet en général d'améliorer la biodisponibilité de certaines substances en diminuant leur métabolisme hépatique. ⁽⁵⁾

I.5.1. Les suppositoires :

Préparation de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont administrés généralement en vue d'une action locale ou de l'absorption d'un principe actif dans la circulation générale. ⁽⁵⁾

I.5.2. Capsules rectales :

Les capsules rectales se présentent sur le plan général comme des capsules à enveloppe molle, mais elles peuvent être recouvertes d'un enrobage lubrifiant. ⁽⁵⁾

I.5.3. Pommade rectale :

Ce sont des préparations de consistance semi-solide destinées à être appliquées sur la muqueuse rectale en vue d'une action locale. ⁽⁵⁾



Figure 5 : Les suppositoires. ⁽⁹⁾

I.6. Voie vaginale :

Les médicaments employés par cette voie sont destinés à une action locale car la muqueuse vaginale est faiblement perméable. On utilise les ovules, les comprimés vaginaux, les crèmes et les capsules vaginales pour des traitements antibactériens, antiseptiques, antiparasitaires et antifongiques, ainsi que dans des indications hormonales. ⁽⁵⁾

I.6.1. Les ovules :

Préparations de consistance semi-solide contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. ⁽⁵⁾



Figure 6 : Les ovules.

I.6.2. Les capsules vaginales :

Les capsules vaginales se présentent sur le plan général comme des capsules à enveloppe molle ; elles en diffèrent simplement par la forme et la taille. ⁽⁵⁾

I.6.3. Les comprimés vaginaux :

Ces comprimés ont souvent la forme classiques : ronds et plats, mais fréquemment ils ont une forme allongée qui facilite l'administration. Ils sont aussi peu épais que possible pour rendre le délitement plus aisé. ⁽¹¹⁾

I.7. Voie oculaire :

La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles (collyres, pommades ophtalmiques) ⁽⁵⁾

I.7.1. les collyres :

Solutions ou suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses destinées à l'instillation oculaire. ⁽⁵⁾

Les collyres sont utilisés pour traiter les affections oculaires. Ils sont instillés dans une cavité que l'on forme en tirant vers le bas la paupière inférieure. Le produit est réparti uniformément en ouvrant et en fermant les yeux. Les collyres doivent être manipulés avec soin et conservés dans un endroit propre. Habituellement, le flacon ne doit pas être conservé plus de 1 mois après une première utilisation. ⁽³⁾

I.7.2. Les pommades ophtalmiques :

Préparation semi-solides, destinées à être appliquées sur les conjonctives. ⁽⁵⁾

I.7.3. Les solutions pour lavage oculaire :

Liquides aqueux stériles, destinés à rincer ou à baigner les yeux ou à imbiber des compresses oculaires. ⁽¹²⁾



Figure 7 : Les collyres. ⁽¹³⁾

I.8. Les différents formes de Voie ORL (nasale, bucco pharyngée, auriculaire) :

I.8.1. Voie nasale :

Les préparations nasales sont des préparations liquides, semi- solides ou solides, contenant un ou plusieurs principes actifs. Elles sont destinées à l'administration dans les cavités nasales en vue d'une action locale ou systémique. Les formes destinées à une action générale à partir de cette voie apparaissent pour l'administration de substances polypeptidiques telles qu'insuline, enképhalines, interféron, interleukines, somatostatines, endorphines, DHE. ⁽⁵⁾



Figure 8 : Spray nasal ⁽⁶⁾.

I.8.2. Voie auriculaire :

Ce sont des préparations liquides, semi-solides ou des poudres, contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié. Elles sont destinées à l'instillation, à la pulvérisation, à l'insufflation ou à l'application dans le conduit auditif ou au lavage auriculaire. ⁽⁵⁾



Figure 9 : Goutte auriculaire. ⁽¹⁴⁾

I.8.3. Voie bucco pharyngée :

I.8.3.1. Les collutoires :

Ce sont des préparations liquides destinées à être appliquées sur les muqueuses de la cavité buccale et de l'arrière-gorge, afin d'exercer une action locale. Ils sont conditionnés dans des récipients permettant l'administration en applications ou pulvérisations locales. ⁽⁸⁾

I.8.3.2. Les bains de bouche :

Ce sont des préparations liquides destinées au lavage de gorge. ⁽¹¹⁾



Figure 10 : Les bains de bouche ⁽¹⁵⁾.

I.9. Voie respiratoire :

Ce sont des préparations solides ou liquides destinées à être administrées sous forme de vapeur, d'aérosol ou de poudre dans la partie inférieure des voies respiratoires en vue d'une action locale ou systémique. ⁽⁵⁾

I.9.1. Les préparations pour inhalation :

Préparations liquides ou solides contenant un ou plusieurs principes actifs. Elles sont destinées à l'administration dans la partie inférieure du tractus respiratoire en vue d'une action locale ou systémique. ⁽⁵⁾ Les formes inhalées permettent d'administrer de fines particules de

médicament directement dans les bronches. Ils sont utilisés dans le traitement de l'asthme et de la bronchite chronique. ⁽³⁾

Les préparations pour inhalation qui doivent être mises sous forme d'aérosol, sont généralement administrées à l'aide de l'un des trois dispositifs suivants ⁽¹⁶⁾:

- ✓ Nébuliseurs.
- ✓ Inhalateurs-doseurs pressurisés (bombe aérosol).
- ✓ Inhalateurs à poudre sèche.

I.9.2. L'aérosol :

Muni d'une valve doseuse délivre une dose fixe de médicament lors d'une inspiration profonde. Certaines personnes, notamment les enfants et les personnes âgées, ont du mal à les utiliser. Pour faciliter leur utilisation, il est parfois recommandé d'utiliser une chambre d'inhalation. Il s'agit d'un réservoir en plastique, placé entre l'aérosol et la bouche. ⁽³⁾

- Il existe également des dispositifs à poudre. Ils sont adaptés aux personnes qui ont du mal à utiliser les aérosols doseurs. C'est l'inspiration qui déclenche la libération du produit. ⁽³⁾



Figure 11 : Aérosol ⁽¹⁷⁾.

I.10. La voie cutanée :

Ces formes permettent d'appliquer le médicament sur la peau. Il peut soit agir localement, soit pénétrer à travers la peau et passer dans le sang. Les principales formes pour application cutanée sont les pommades (préparations grasses), les crèmes (moins grasses), les gels (non gras, limpides), les solutions et les poudres. ⁽³⁾

I.10.1. Les pommades :

Ce sont des préparations de consistance semi-solide destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée de principes médicamenteux. Elles sont généralement utilisées en vue de leur action émolliente ou protectrice. Les pommades présentent un aspect homogène. ⁽⁵⁾

I.10.2. Les crème :

Pommades multi phases composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. ⁽⁵⁾

I.10.3. Les gels :

Constitués par des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés. ⁽⁵⁾



Figure 12 : Les crèmes ⁽¹⁸⁾ .

I.11. La voie transcutanée :

I.11.1. Les patchs (ou dispositif transdermique) :

Est un système grâce auquel la substance active traverse lentement et régulièrement la peau et puis passe dans le sang. Les patchs peuvent être gardés un ou plusieurs jours. Les dispositifs transdermiques utilisés dans le traitement de la ménopause ne doivent pas être appliqués sur les seins par exemple. Il faut changer de site d'application tous les jours pour éviter les irritations cutanées et veiller à ne pas laisser les patchs neufs à portée des enfants. Les patchs usagés doivent être soigneusement pliés en deux et placés hors de portée des enfants. ⁽¹⁹⁾



Figure 13 : Les patchs ⁽¹⁹⁾ .

Chapitre II : Pharmacologie des neuroleptiques.

II.1. Introduction :

Les psychotropes sont des médicaments ou drogues diverses qui ont la propriété de modifier le psychisme ⁽²⁰⁾ (l'activité mentale). Les psychotropes peuvent être ou non des substances médicamenteuses⁽²¹⁾, d'origine naturelle ou de synthèse dont l'action majeure s'exerce sur le psychisme et qui a deux fonctions principales :

- Fonction nooétique qui règle les fonctions intellectuelles (vigilance, conscience) située au niveau de cortex cérébrale.
- Fonction thymique qui règle les fonctions affectives (humeur, émotions, sentiments) située au niveau de thalamus et la zone réticulaire. ⁽²²⁾

II.2. Classification des psychotropes :

Selon Delay et Deniker (1952), les psychotropes sont classés en 4 grands groupes⁽²⁰⁾ présentés dans le tableau 3 suivant :

Tableau 3 : La classification des psychotropes ⁽²⁰⁾.

Psycho-analeptiques	psycholeptiques	Psychodysleptiques (psychotogènes)	Thymo-régulateurs
Stimulants psychiques (ana-lept= saisir et remonter)	Dépresseurs psychomoteurs	Toxicomanogène : substances qui perturbe dans l'ensemble de sens.	Régulateurs de l'humeur.
1. Noo-analeptiques : Psychotoniques,des stimulants de l'éveil, Exemple : Caféine, Amphétamines. 2.Thymo-analeptiques: Stimulants de l'humeur, comme : Antidépresseurs.	1.Neuroleptique: tranquillisants majeurs. 2. Anxiolytiques: tranquillisants mineurs.	1-Halucinogènes : LSD, Phencyclidine, Lysergide. 2-Enivrants : Ethanol, Cannabis. 3-Opiacés et dérivés : Morphine, Héroïne. 4-Excitants : Cocaine. 5-Somnifères et tranquillisants.	1- anti- psychotogènes : 2-Lithium, Carbamazépine.

II.3. Généralité sur les neuroleptiques(NL) :

II.3.1. Définition des neuroleptiques :

Neuroleptiques, antipsychotiques ou tranquillisants majeur sont des médicaments actifs sur le psychisme, utilisés plus particulièrement dans le traitement des psychoses, qui sont des troubles mentaux caractérisés par une désorganisation de la personnalité, perte du sens réel et de la transformation en délire de l'expérience vécue et ayant essentiellement des effets sur le système dopaminergique⁽²¹⁾. Ce dernier joue un rôle dans la régulation de la vie émotionnelle et le contrôle de la motivation, dans la modulation de la perception, ainsi que dans l'organisation des comportements adaptatifs⁽²³⁾. Les **NL** sont des médicaments réducteurs des symptômes psychotiques que l'on sépare aujourd'hui en deux grandes catégories:

- symptômes positifs ou productifs : hallucinations, délire, agitation, angoisse
- symptômes négatifs ou déficitaires : repli affectif, apragmatisme, autisme.⁽²⁴⁾

II.3.2. Les récepteurs dopaminergiques :

Cinq sous types de récepteurs à la dopamine sont retrouvés dans le système nerveux central (SNC) : D1, D2, D3, D4 et D5. Ce sont tous des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG) à 7 domaines transmembranaires⁽²⁵⁾ (Figure 14). La figure 15 ci-après illustre le fonctionnement de ces récepteurs.

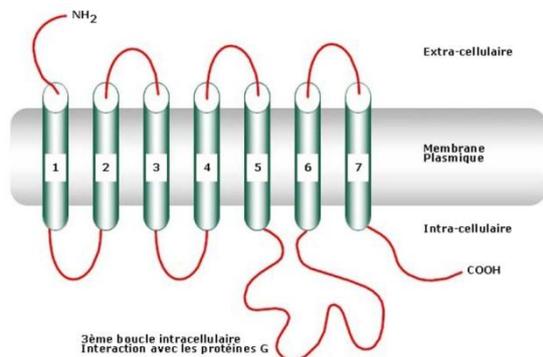


Figure 14 : Représentation simplifiée d'un récepteur à 7 domaines transmembranaires⁽²⁶⁾.

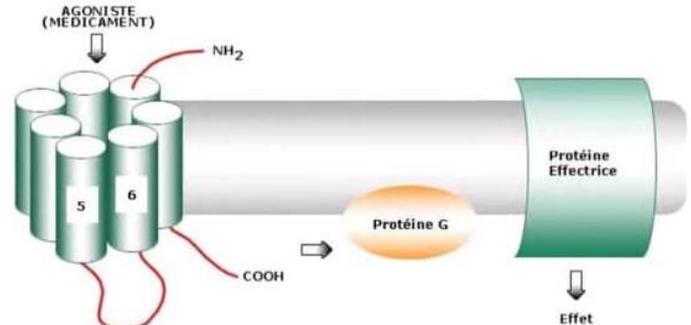


Figure 15: Effet pharmacocinétique d'un agoniste sur le récepteur couplé à une protéine G⁽²⁶⁾.

Les cinq récepteurs sont présents en aval de la synapse, c'est-à-dire sur le neurone postsynaptique. Cependant, nous retrouvons également le D2 en pré-synaptique sur le neurone dopaminergique que ce soit sur la terminaison axonale ou au niveau somato-dendritique. Nous parlons alors d'autorécepteur. Ce récepteur peut moduler la concentration de dopamine dans la fente synaptique⁽²⁷⁾. En termes de proportion, les récepteurs D1 et D2 sont les plus largement distribués dans le SNC, tandis que les trois autres sont retrouvés dans le système limbique en faible quantité^(25,28).

On distingue cependant deux familles qui sont codées par différents gènes démontrées dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4: Les différents récepteurs dopaminergiques et leurs localisations⁽²⁷⁾.

Les récepteurs dopaminergiques				
Activation de l'Adénylate cyclase : G _s		Inhibition de l'Adénylate cyclase : G ₀ ou G _i		
D1	D5	D2	D3	D4
<ul style="list-style-type: none"> • Noyau caudé/putamen • Noyau accumbens • Tubercule olfactif 	<ul style="list-style-type: none"> • Hippocampe hypothalamus 	<ul style="list-style-type: none"> • Noyau caudé/putamen • Noyau accumbens • Tubercule olfactif 	<ul style="list-style-type: none"> • Striatum • Noyau accumbens • Septum Tubercule Olfactif 	<ul style="list-style-type: none"> • Cortex préfrontal • Amygdale • Médulla

L'affinité des différents médicaments pour les récepteurs indiqués dans le tableau 5, est mesurée par la valeur du K_i ou constante d'inhibition. Cette constante est corrélée à la concentration d'une molécule qui permet d'occuper 50% des récepteurs ou IC₅₀⁽²⁹⁾. Plus l'affinité du ligand pour le récepteur est forte, plus la valeur du K_i est faible⁽²⁵⁾.

Tableau 5 : Etude d'affinité au récepteurs D1- like et D2-like pour des différents neuroleptiques revue par *Richtand et al.* en 2007⁽³⁰⁾.

	K _i (nM)				
	D ₁ -like		D ₂ -like		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Chlorpromazine	112	133	2	5	10,8
Halopéridol	83	147	2	12	3,88
Pimozide	>10000	-	2,51	2,84	1,8
Sulpiride	>10000	>10000	15	13	1000
Loxapine	54	75	10	30	10,9
Olanzapine	58	90	72	63	17,1
Rispéridone	60,6	16	4,9	12,2	7,12

II.3.3. Les voies dopaminergiques :

Les techniques permettant d'identifier les circuits utilisant la dopamine et de localiser leurs récepteurs ont permis de distinguer 8 voies dopaminergiques majeures dans le cerveau⁽³¹⁾, dont les plus importantes (*figure 16*) sont :

- **Voie mésolimbique :**

- Du tronc cérébral (tegmentum ventral) vers le système limbique (noyau accumbens).

– Hyperactivité mésolimbique responsable des symptômes positifs (délire, hallucinations) et agressifs, hostiles.

- **Voie mésocorticale :**

– Du tronc cérébral (tegmentum ventral) vers le cortex cérébral (surtout le cortex limbique)

– Hypoactivité mésocorticale (liée à soit à un processus dégénératif, soit à une déficience sérotoninergique en amont) serait responsable des symptômes négatifs (retrait social, anhédonie, apathie, indifférence) et cognitifs.

- **Voie nigrostriée :**

– Du tronc cérébral (substance noire) vers les ganglions de la base et le striatum.

– Contrôle de la motricité (déficit = rigidité) (hyperactivité = troubles hyperkinétiques).

- **Voie tubéro-infundibulaire :**

– De l'hypothalamus vers l'hypophyse antérieure.

– Contrôle inhibiteur de la production de prolactine (rôle endocrinien) ⁽³²⁾.

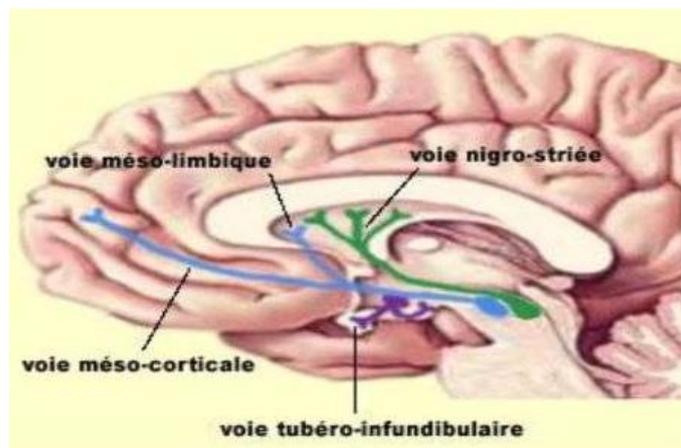


Figure 16: Les voies dopaminergiques d'après le circuit de récompense ⁽³³⁾.

II.3.4. Mode d'action des neuroleptiques :

Presque tous les neuroleptiques agissent en bloquant ou en modulant la dopamine (neurotransmetteur produit par le cerveau) et parfois en intervenant sur d'autres neuromédiateurs (sérotonine, noradrénaline) ⁽²¹⁾. De ce fait, les antipsychotiques sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ centraux, en diminuant les symptômes psychotiques par freine de la transmission dopaminergique dans la voie méso-limbique et méso-corticale mais aussi ils inhibent d'autres récepteurs :

- Récepteurs 5HT de la sérotonine (neuroleptiques atypiques ++).
- Récepteurs H₁ de l'histamine (sédation, somnolence).
- Récepteurs M de l'acétylcholine (effet atropiniques).
- Récepteurs α_1 adrénergiques (hypotension orthostatique) ⁽³⁴⁾.

La Figure 17 présente l'effet de médicament neuroleptique sur divers récepteurs :

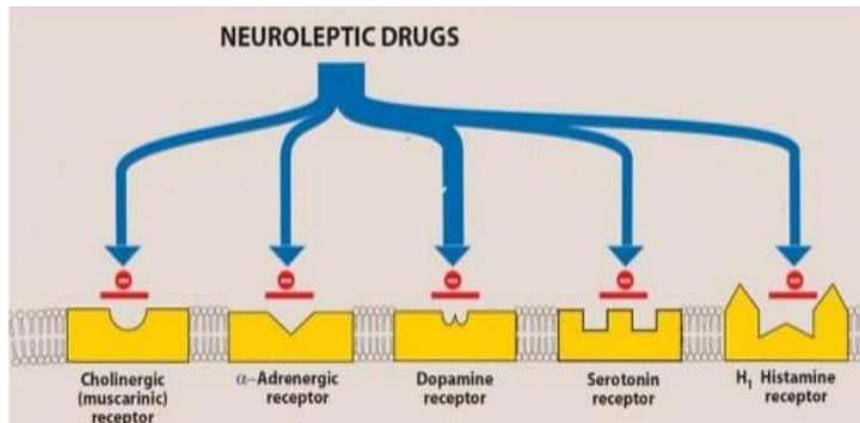


Figure 17: Mécanisme d'action des neuroleptiques sur divers récepteurs nerveux ⁽³⁴⁾.

II.3.5. Classification des neuroleptiques :

Les neuroleptiques font l'objet d'une première classification d'après leur structure chimique. Une deuxième classification est fondée sur le type d'effet psychique prédominant (traitement symptomatique).

Cependant pour certains produits, l'effet psychique passe au second plan au profit d'un autre effet, par exemple un effet antitussif (contre la toux) ou l'induction d'anesthésie en réanimation (coma provoqué).⁽²²⁾ Dans la classe des neuroleptiques, la classification chimique a un intérêt car certains effets indésirables, qui sont liés à la classe chimique. Toutefois pour un bon maniement des neuroleptiques, la classification clinique est plus utile⁽³⁵⁾.

II.3.5.1. Classification historique (chronologique):

On distingue :

✿ Neuroleptiques de 1^{ère} génération (Classiques ou Typiques) :

Les neuroleptiques de cette classe possèdent une action antipsychotique avec des effets secondaires neurologiques (syndrome extrapyramidal)⁽³⁶⁾, ils sont répartis en :

- **Phénothiazines :**

Le chef de file de ces molécules est la chlorpromazine (LARGACTIL®), antipsychotique.

Cyamémazine(TERCIAN)

- **Butyrophénones :**

- **Butyrophénones pipéridinées :**

Le chef de file **halopéridol (HALDOL®)**⁽³⁷⁾, qui a été développé par Paul Janssen. L'observation de stéréotypies motrices chez les coureurs cyclistes qui abusaient d'amphétamines a mené Paul Janssen à rechercher une substance qui antagonise ces effets,

puis à découvrir et à commercialiser dès 1962 le premier antipsychotique incisif, l'halopéridol (Haldol®).

🔗 Indications:

- Agitation psychotique
- Angoisse liée à une psychose, voire angoisse sévère
- Troubles du sommeil liés à des troubles psychotiques
- Troubles psychotiques aigus et traitement d'entretien
- Agitation psychotique.
- Episode maniaque aiguë.
- État confusionnel, état d'agitation lors de troubles mentaux organiques (ou de sevrage alcoolique ne répondant pas aux benzodiazépines)
- Hyperkinésies (tics nerveux, chorée de Huntington ou de Sydenham, syndrome de Gilles de la Tourette)

Les antipsychotiques typiques incisifs ne sont plus guère prescrits lors de nausées et vomissements graves, ni comme adjuvant aux analgésiques en cas de douleurs.

🔗 Mode d'action :

Les antipsychotiques typiques incisifs sont des antagonistes puissants des récepteurs D avec, pour la plupart d'entre eux, peu d'autres actions pharmacologiques.

🔗 Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus importants sont les syndromes extrapyramidaux, l'anhédonie (ou symptômes négatifs secondaires), les dysfonctions et l'augmentation de la prolactinémie. Le risque élevé de dyskinésies tardives limite ces prescriptions⁽³⁸⁾.

➤ **Dérivés apparentés aux butyrophénones** : l'exemple type de cette famille est le pimozide (ORAP®).

- **Benzamides :**

Le sulpiride (DOGMATIL®) est le chef de file de cette classe d'antipsychotiques.

- **Thioxanthènes :**

Il s'agit du flupenthixol (FLUANXOL®) et du zuclopenthixol (CLOPIXOL)⁽³⁷⁾.

✿ Neuroleptiques de 2ème génération (Atypiques) :

Correspond simplement à l'apparition récente de nouveaux neuroleptiques mieux tolérés (à partir des années 1991)⁽³⁶⁾ et généralement mieux tolérés que les médicaments de 1^{ère} génération.⁽³⁷⁾

- **Dibenzo-oxazépines :**

Le chef de file de cette classe est la loxapine (LOXAPAC®).

- **Dibenzoazépines :**

Le principal représentant antipsychotique de cette classe est la carpipramine (PRAZINIL®).

- **Dibenzodiazépines :**

Les principaux représentants de cette classe sont :

- La clozapine (LÉPONEX)
- L'olanzapine (ZYPREXA®) et la quétiapine (XÉROQUEL®).

- **Benzisoxazoles :**

Le représentant de cette classe est la rispéridone (RISPERDAL®).

- **Dérivés de la quinolinone :**

Dont le seul représentant antipsychotique est l'aripiprazole (ABILIFY®)⁽³⁷⁾.

II.3.5.2. Classification clinique:

Établie en 1975, les neuroleptiques (NL) sont répartis selon un axe vertical en opposant l'effet sédatif (avec effets secondaires d'ordre végétatifs) à l'effet anti-déficitaires (ou Désinhibiteur) dont les effets secondaires sont d'ordre neurologique (extrapyramidaux)⁽³⁶⁾. Comme présenter dans la figure 18.

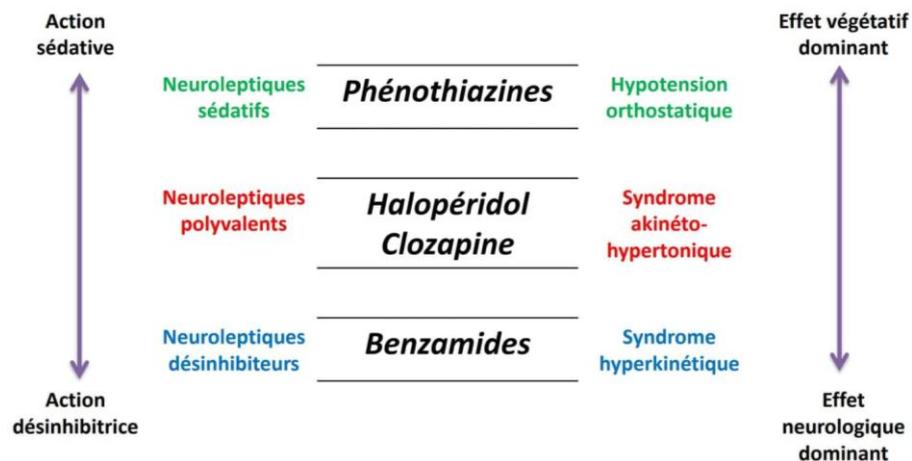


Figure 18: Schéma montrant la classification des NL selon leurs effets⁽³⁴⁾.

II.3.6. Pharmacocinétique des neuroleptiques :

Le tableau suivant cite la pharmacocinétique des neuroleptiques.

Tableau 6: Pharmacocinétique des neuroleptiques ⁽³⁶⁾.

Étapes	Caractères
Absorption	La résorption digestive des NL (forme per os) ainsi que leur diffusion dans tout l'organisme y compris SNC sont rapides (résorption : 2 - 4 h en moyenne), mais leur biodisponibilité est faible, il existe un effet de premier passage important expliquant la grande variabilité des taux sanguins.
Distribution	Volume de Diffusion important. Les neuroleptiques sont liposolubles et passent bien la BHE et la BFP
Métabolisme	Le métabolisme est hépatique avec une grande variabilité selon les médicaments et les patients.
Élimination	L'élimination des nombreux métabolites est urinaire. Élimination lente : demi-vie variable et assez longue : - Butyrophénones : 15-30h. / Diphénylpipéridines 30-50 h. /Benzamides 3 - 10h

- Il existe des formes (chimiques et non galéniques) de neuroleptiques retard (dépôts musculaires), permettant une seule administration tous les 15 à 30 jours.
 - Décanoate de zuclopenthixol (thioxanthène).
 - Palmitate de pipotiazine (phénothiazine).
 - Décanoate d'halopéridol (butyrophénone).
 - Décanoate de brompéridol (butyrophénone) ⁽³²⁾.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques du chef de file des différents groupes (voir *Annexe II*) ⁽³⁹⁾.

II.3.7. Indications des NL :

Le tableau suivant cite les indications nécessitant l'usage des neuroleptiques par services :

Tableau 7: les indications nécessitant l'usage des neuroleptiques par services ⁽³⁶⁾.

Service	indication
En Psychiatrie	<ul style="list-style-type: none">– Psychoses Aiguës et Chroniques.– Agitation psychotique; état d'agitation majeure.– Schizophrénies, états délirants avec ou sans hallucinations.– Syndrome psychotique de type déficitaire.– Traitement symptomatique de l'anxiété, des troubles du sommeil, et des troubles du comportement.
En médecine générale	<ul style="list-style-type: none">– Anxiété, Insomnie.– Nausées, Vomissements.– Algies intenses (algies des cancéreux, du zona).
En chirurgie	<ul style="list-style-type: none">– Prémédication à l'acte chirurgical: Neuroleptanalgésie (Anesthésie).

II.3.8. Prévention iatrogénique :

II.3.8.1. Contre-indications :

Les neuroleptiques sont contre-indiqués en cas d'allergie au produit actif. Il est dangereux de les associer à l'alcool, parfois à d'autres psychotropes et certains médicaments destinés à traiter des maladies physiques ⁽²¹⁾. Comme illustrer dans le tableau 8 :

Tableau 8 : Les contres indications des neuroleptiques observées ⁽³⁴⁾.

Absolues	Relatives
<ul style="list-style-type: none">• Hypersensibilité	<ul style="list-style-type: none">• Atteintes neurologiques, épilepsie.• Maladies cardio-vasculaires.• Myasthénie.• Glaucome, adénome prostatique.• ATC d'agranulocytose toxique.• Déshydratation, dénutrition.• Grossesse (1^{er} trimestre) sauf métoclopramide.

II.3.8.2. Effets indésirables :

Ils sont d'ordre neuropsychique (sommolence, incoordination des mouvements, syndrome parkinsonien), neurovégétatif (hypotension artérielle, sècheresse de la bouche, constipation, rétention urinaire) ou hormonal (prise de poids, impuissance, frigidité, arrêt des règles). La prescription s'accompagne de l'évaluation des risques, de leur possible prévention (en particulier du syndrome métabolique et du diabète) et d'une information au patient et à son entourage ⁽²¹⁾.

II.3.8.3. Interactions médicamenteuses :

Le tableau suivant indique les interactions médicamenteuses majeures à prévenir.

Tableau 9 : Les interactions médicamenteuses majeures des neuroleptiques ⁽³⁴⁾.

Interaction	Effet
Neuroleptique / dépresseurs du SNC (alcool, opiacées)	Potentialisation de l'effet dépresseur du SNC.
Phénothiazines / antidépresseurs tricycliques	Potentialisation des effets indésirables atropiniques.
Phénothiazines / inducteurs enzymatiques (Barbituriques, phénytoïne)	↘ Effet neuroleptique.
Phénotiazine / antiacides, sels bivalents et trivalents	Complexation → ↘ absorption des phénothiazines.
Neuroleptiques / Lévodopa	Annulation des effets (antagoniste / agoniste).

II.3.9. Administration et surveillance :

Un ECG est à faire en début de traitement avec surveillance du pouls, tension artérielle, fréquence respiratoire, température et conscience avec pesée hebdomadaire et respect de la bonne prise du traitement et signaler toute apparition des effets secondaires ⁽³⁹⁾.

Chapitre III :Réglementation de l'industrie pharmaceutique.

III.1. Introduction :

La production pharmaceutique doit répondre à des normes élevées afin d'assurer la pureté, la qualité de ses produits finaux et la force des ingrédients actifs du produit. ⁽²⁾ Tous produits de qualité définie, sont des lots de médicaments identiques entre eux; homogènes et rigoureusement conformes aux exigences du dossier d'AMM. Pour garantir la conformité au dossier d'AMM de chaque unité fabriquée, l'entreprise dispose : d'un système d'assurance de la qualité bien conçu correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé, des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels(les 5M). ⁽¹⁴⁾Afin de s'assurer que les consommateurs reçoivent des produits sécurisés et efficaces. ⁽²⁾

III.2. Évolution de concept de la qualité :

En 1950, la qualité était associée à la notion des contrôles a posteriori en induisant des coûts importants de main d'œuvre et de temps passé, sans noter le fait que la production de produits non-conformes se poursuit durant le contrôle. En 1960, les premiers contrôles tout au long la chaîne de production sont apparus. C'est entre 1970 à 1980 q' une organisation mise en place les notions de prévention des non-conformités et d'amélioration continue (formation du personnel, process définis...) et d'avantage chercher la cause de ces dysfonctionnements pour éviter toute récurrence.

Les premières certifications de type ISO 9001 apparaissent dans les années 1990, en même temps que la notion d'assurance qualité qui arrive en complément dans le but de garantir la maîtrise globale de la qualité. En effet, l'entreprise (mais également ses fournisseurs/prestataires) doit présenter à ses clients des documents (manuel qualité, procédures, enregistrements, rapports d'audits...) prouvant le respect des règles de qualité tout au long de la chaîne de production. Le contrôle qualité permettait jusqu'alors de déterminer si un produit/service répondait aux différentes exigences (du client, du marché, de la législation ou encore de la certification).

Durant les années 2000, le principe d'assurance qualité bascule vers celui de management qualité, la procédure ne garantit plus la maîtrise, il s'agit de prouver que les objectifs définis en amont dans la politique qualité ont été atteints et que des plans d'action ont été déployés. Des pilotes de processus sont désignés afin de veiller à l'atteinte de ces objectifs. Aujourd'hui, l'organisation du management de la qualité est recentrée sur les besoins et

attentes du client, ainsi que sur sa satisfaction. Les entreprises et organisations misent davantage sur la prévention des éventuels dysfonctionnements. ⁽⁴⁰⁾

III.3. Gestion de la qualité :

Le mot « qualité » n'étant pas défini dans les BPF, on peut se référer à la définition donnée par l'ISO (International Standard Organisation) : « Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. »

Dans l'esprit des directives européennes, il va de soi que lorsqu'on parle dans les BPF de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire à la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM. Cette description sert de référence pour la fabrication car elle a été établie en fonction des données scientifiques de l'étude des paramètres de la qualité pouvant intervenir dans l'efficacité, l'innocuité et la stabilité du médicament.

La gestion de la qualité figure des concepts de base ; l'assurance de la qualité et les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ; pour reproduire la qualité du produit telle qu'elle est décrite dans le dossier d'AMM mais, en dehors de cette exigence des autorités, une entreprise pharmaceutique a d'autres préoccupations de qualité dont :

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

Pour ces autres aspects de la qualité, il existe des normes ISO dont surtout les normes ISO 9000. Plus récemment ont paru les normes ISO 14 000 pour la préservation de l'environnement extérieur.

Dans une entreprise, il est toujours important de préciser de quelle qualité on parle. Le « contrôle de la qualité » des médicaments concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante. Après ces définitions figurent :

- La liste des garanties que doit donner un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments ;
- La liste des exigences de base des BPF ;
- La liste des exigences fondamentales du contrôle de la qualité. ⁽¹¹⁾

III.4. Autorisation de mise sur le marché (AMM) :

Le dossier complet de demande d'AMM comprend quatre parties: pharmaceutiques (galéniques et analytiques) ; toxicologique ; pharmacologique et clinique.

Il doit être présenté au format européen « CTD » (common technical development).

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

Il comprend, par conséquent, les éléments suivants :

- Composition qualitative et quantitative.
- Description du procédé de fabrication.
- Contrôles des matières premières et des articles de conditionnement.
- Contrôles effectués sur les produits semi-finis.
- Contrôles des produits finis.
- description des conditions de conservation et du mode d'administration.

Du fait que chaque médicament est un cas particulier, des explications doivent être données pour justifier les choix qui ont conduit à l'établissement de chacun de ces éléments. Toutes ces justifications reposent essentiellement sur les données des recherches antérieures faites sur le produit, dont en particulier les études galéniques et analytiques approfondies dites de préformulation, réalisées au cours de la période de conception. Au cours de ces études, il est tenu compte des recherches faites pour l'établissement des autres parties du dossier d'AMM (pharmacocinétique, biodisponibilité et marge thérapeutique) ainsi que des contraintes réglementaires, technologiques et économiques. ⁽¹¹⁾

III.5.L'assurance qualité (AQ) :

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage

auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide. ⁽¹¹⁾

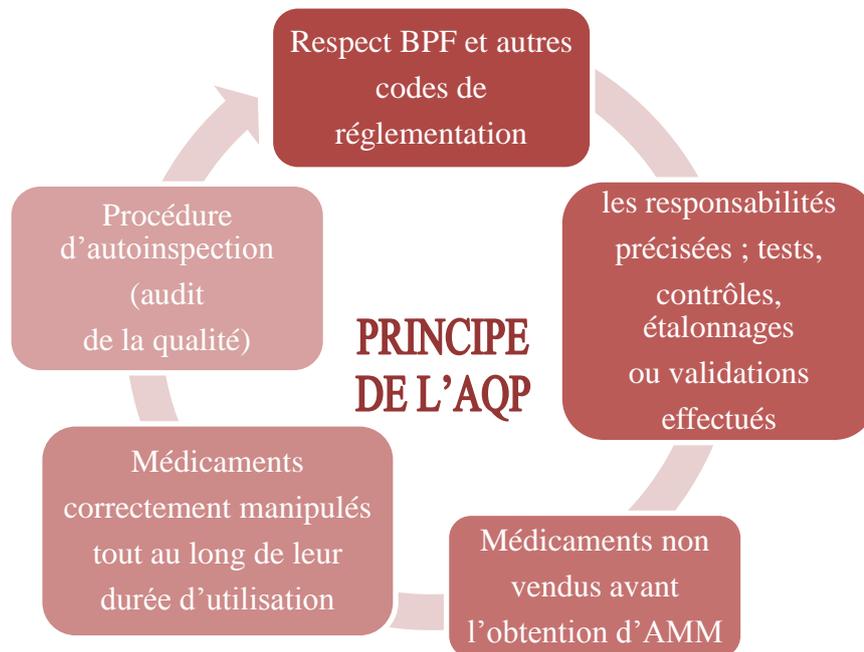


Figure19 : Schéma du principe de l'assurance de qualité pharmaceutique.

III .5.1. La méthode des 5 M :

Le principe de mise en œuvre de la méthode 5M ou digramme d'Ishikawa est de classer les différentes causes d'un problème en 5 grandes familles. Ces « 5M » interviennent dans l'assurance de la qualité du produit médicament (figure) :

- Main-d'œuvre (ensemble du personnel : direction, encadrement et exécution) ; les ressources humaines, la qualification attendues.
- Matériel (locaux et équipements) ;
- Milieu (environnement intérieur et extérieur) ;
- Méthode (procédés et procédures) ; il s'agit de flux d'information ou règles d'art ou règles du métier.
- Matière : les consommables utilisés (matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures). ⁽¹¹⁾

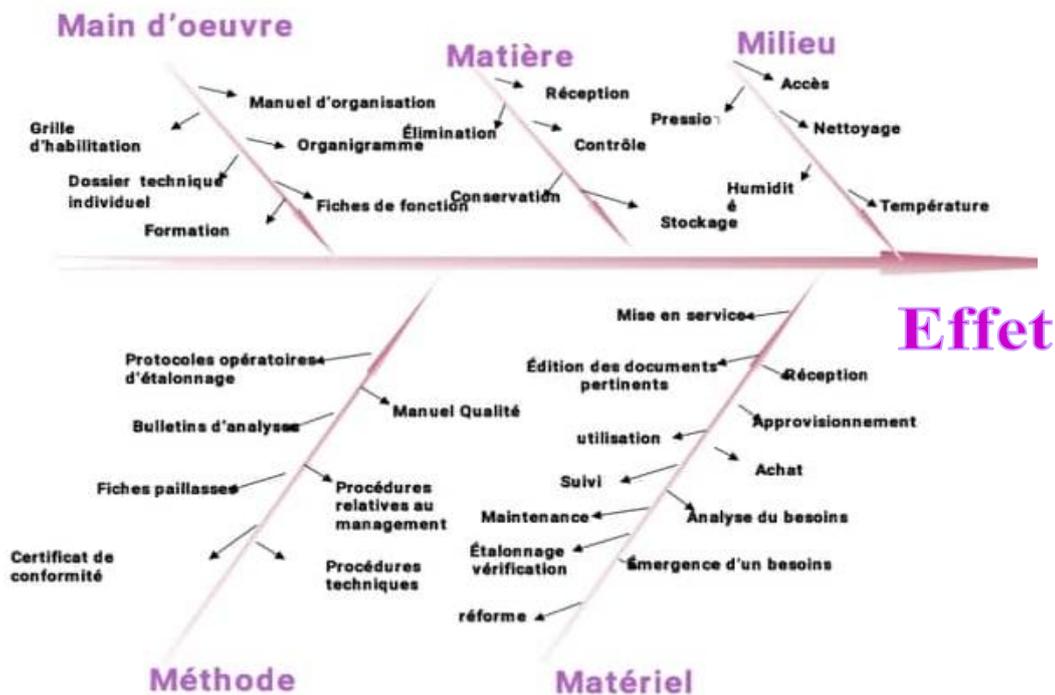


Figure 20 : La méthode des 5 M. ⁽⁴¹⁾

III.5.2. Étude des flux :

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

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

La fixation définitive des circuits est revue avec l'agencement de l'ensemble. ⁽¹¹⁾

III.5.3. Personnel :

Dans un système d'assurance de la qualité, toute repose sur la compétence et la disponibilité du personnel. ⁽¹¹⁾ Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des BPF qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée ⁽⁴²⁾ et enfin une motivation entretenue par l'information et la communication dans l'entreprise. ⁽¹¹⁾

✓ **Formation :**

La maîtrise de la qualité, est devenue une obligation légale. En plus de la formation de base, théorique et pratique, appropriée à chaque poste, il est exigé que le personnel reçoive une formation sur le concept d'assurance de la qualité et sur les BPF. Pour chacun, l'efficacité pratique de cette formation doit être périodiquement évaluée. L'entreprise a toute liberté pour l'organisation de la formation de son personnel ; elle peut pour cela avoir recours soit à l'encadrement, qui a l'avantage de connaître exactement les besoins de chacun, soit à des spécialistes de la formation appartenant ou non à l'entreprise. Une attention toute particulière doit être portée à la formation spéciale des personnes travaillant dans des zones à risque, pour les produits ou pour eux-mêmes. Un système de certification d'aptitude au travail en zone à risque est alors à envisager. Pour ce qui est de l'hygiène, les programmes de formation qui lui sont consacrés, doivent être adaptés aux exigences de prévention de chaque service : santé, habillement, comportements, etc. ⁽¹¹⁾

III.5.4. Locaux et matériel :

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits⁽⁴⁴⁾. Pour répondre à ces deux préoccupations, l'adaptation aux objectifs de productivité et la prévention des atteintes à la qualité des produits, les moyens sont :

- Une conception des locaux telle qu'elle permette une maîtrise aisée du flux matière.
- La qualification des équipements, préalable indispensable à la validation des procédés.
- Un nettoyage et un entretien du matériel parfaitement maîtrisés. ⁽¹¹⁾

III.5.5. Documentation :

Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF.

Les différents types de documents et supports (papiers, électroniques ou photographiques) doivent tous être définis au sein du système de gestion de la qualité du fabricant.

L'objectif principal du système documentaire est d'établir, contrôler, surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent directement ou indirectement sur tous les aspects de la qualité des médicaments. Les instructions suffisamment détaillées facilitent la compréhension des exigences en complément d'un enregistrement suffisant des différents processus et l'évaluation de toute observation.

Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et enregistrer la conformité aux BPF : les instructions et les enregistrements / rapports. L'application de bonnes pratiques documentaires doit être en fonction du type de document. Ces instructions ne doivent pas comporter d'erreur, et doivent être disponibles par écrit sur un support à partir duquel les données peuvent être restituées sous une forme directement lisible. Des contrôles appropriés doivent être mis en œuvre pour garantir la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents. ⁽⁴²⁾

III.5.6. Références à l'AQ dans les Principes de BPL de l'OCDE :

Un programme d'assurance qualité est défini dans les Principes révisés de **BPL** de l'OCDE comme "un système précis, englobant le personnel correspondant, qui est indépendant de la conduite de l'étude et vise à donner à la direction de l'installation d'essai l'assurance que les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire sont bien respectés". Parmi les responsabilités liées à la direction d'une installation d'essai figure celle de "veiller à l'existence d'un programme d'assurance qualité doté d'un personnel spécifiquement affecté et vérifier que la responsabilité de l'assurance qualité est assumée conformément aux présents Principes de bonnes pratiques de laboratoire". En outre, la direction de l'installation d'essai doit "vérifier que le directeur de l'étude a mis le plan de l'étude approuvé à la disposition du personnel chargé de l'assurance qualité" et le directeur de l'étude doit avoir, entre autres responsabilités, celle de "veiller à ce que le personnel chargé de l'assurance qualité dispose en temps utile d'une copie du plan de l'étude et de tout amendement éventuel et communiquer de façon efficace avec le personnel chargé de l'assurance qualité en fonction des besoins du déroulement de l'étude". La direction de l'installation d'essai doit également "vérifier, dans le cas d'une étude multi-sites, qu'il existe un système transparente de communication entre le directeur de l'étude, le ou les responsable(s) principal(aux) des essais, les responsables du ou des programme(s) d'assurance qualité et le personnel de l'étude". ⁽⁴⁴⁾

III.5.7. Qualification du matériel et validation des procédés :

Qualification : « opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus ».

Validation : « Établissement de la preuve, en conformité avec les principes de BPF, 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 ». ⁽¹¹⁾

Le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Tout changement planifié relatif aux installations,

aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué. Les systèmes informatisés utilisés pour la fabrication de médicaments doivent également être validés. ⁽⁴⁵⁾ On peut dire que la qualification consiste à vérifier qu'un appareil (ou un équipement) fonctionne correctement en vue de son utilisation pour effectuer un type d'opération donné. Dans la pratique, cette vérification se fait au moment de la réception d'un nouveau appareil : on vérifie alors la conformité à la commande, établie en fonction du cahier des charges sur lequel s'étaient mis d'accord au préalable le client et le fournisseur ; tandis que la validation consiste à vérifier qu'une opération, menée selon une procédure écrite donnée, conduit automatiquement au résultat attendu. ⁽¹¹⁾

- **Validation :**

La politique globale de la société, son approche et ses intentions en matière de validation doivent être documentées. Ceci inclut la validation des procédés de production, des méthodes de nettoyage, des méthodes analytiques, des méthodes de contrôle en cours de procédé et des systèmes informatisés, ainsi que les personnes responsables de la conception, de la revue, de l'approbation et de la documentation de chaque étape de validation.

Les paramètres / caractéristiques critiques doivent normalement être identifiés au stade du développement ou à partir de données historiques, et les limites nécessaires à la reproductibilité des opérations doivent être définies. Ceci doit inclure :

- La définition des caractéristiques critiques de la substance active ;
- L'identification des paramètres du procédé qui peuvent affecter les caractéristiques critiques de la substance active.
- La détermination des limites de chaque paramètre critique à utiliser en routine lors de la fabrication et du contrôle du procédé.

La validation doit s'étendre aux opérations jugées critiques pour la qualité et la pureté de la substance active. ⁽⁴⁵⁾

- **Qualification :**

Avant de débiter les opérations de validation d'un procédé, une qualification appropriée des équipements critiques et des systèmes auxiliaires doit être réalisée par les opérations suivantes, de manière individuelle ou combinée :

- La qualification de conception (QC) : preuve documentée que la conception projetée des locaux, des équipements ou des systèmes, est bien adaptée à l'utilisation prévue.

- La qualification d'installation (QI) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception initialement approuvée et / ou aux exigences des utilisateurs.
- La qualification opérationnelle (QO) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'intérieur des limites opératoires préétablies.

La qualification de performance (QP) : preuve documentée que les équipements et les systèmes auxiliaires, une fois raccordés ensemble peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opératoire et des spécifications approuvées. ⁽⁴⁵⁾

III.6. Bonnes pratiques de fabrication (BPF):

Selon l'OMS, Les BPF constituent "un des éléments de l'assurance de la qualité; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme, cohérente et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et requises par l'AMM". ⁽¹¹⁾

III.6.1. Principe :

Pour l'industrie pharmaceutique, le premier texte officiel français a été celui des « pratiques de bonne fabrication » objet de l'instruction ministérielle du 3 octobre 1978. Il a été élaboré pour répondre à un vœu de l'Organisation mondiale de la santé adressé à tous les pays industriels afin de garantir la qualité des médicaments entrant dans le commerce international. Il tient compte à la fois du guide proposé par l'OMS et des textes législatifs et réglementaires existant déjà dans notre code de la santé publique.

La mise en application des principes fondamentaux de ce premier document a fait apparaître très vite la nécessité de les préciser, de les actualiser et de les compléter pour conduire à une meilleure efficacité de la gestion de la qualité dans les établissements pharmaceutiques, d'où son remplacement (arrêté du 1er octobre 1985) par une deuxième instruction ministérielle intitulée Bonnes Pratiques de Fabrication et de production pharmaceutiques.

Lignes directrices particulières qui apportent des précisions complémentaires pour l'application des BPF dans des domaines d'activités qui ne concernent qu'une partie des fabricants de médicaments.

Les exigences de chaque dossier d'AMM sont à prendre en compte dans l'application des BPF et il est précisé : « Il est admis que d'autres méthodes que celles qui sont décrites dans ce guide sont en mesure de répondre aux principes d'assurance de la qualité ; ce guide ne devrait, en aucune façon, freiner l'évolution de nouvelles technologies ou de nouveaux concepts, à condition qu'ils aient été validés et qu'ils procurent un niveau de garantie au moins équivalent à celui prévu par ce guide. » .C'est donc l'esprit du guide qui est primordial et c'est pour cela

que les objectifs sont indiqués au début de chaque chapitre. L'évolution et la variété des problèmes posés par chaque fabrication sont telles qu'il n'est pas possible d'établir des règles générales trop rigides ou trop absolues.

Les BPF sont à considérer comme un ensemble de directives ou recommandations à utiliser au mieux dans chaque situation particulière. Il n'est pas question ici de les reproduire en totalité mais d'en présenter les grandes lignes selon l'ordre suivant : gestion de la qualité ; personnel ; locaux et matériel ; documentation ; production ; contrôle de la qualité ; fabrication et analyse en sous-traitance ; réclamations et rappel de médicaments et auto-inspection.⁽¹¹⁾

III.6.2. Organisation des BPF :

Les BPF présentent **10 principes fondamentaux** permettant leur mise en application :

- Définition des **modes opératoires et instructions** afin de fournir une "feuille de route".
- Suivi des **procédures et instructions** pour prévenir tout risque d'erreur ou de contamination.
- Traçabilité du **travail en cours**.
- Preuves du bon fonctionnement des systèmes en place en assurant des **circuits de validation**.
- Intégration de la notion de qualité dès la **phase de conception**.
- Garantie d'une **maintenance** régulière.
- Développement des **compétences** au poste de travail.
- Procédés stricts **d'hygiène** pour éviter le risque de contamination.
- Garantie de la qualité des **matières premières**, des **processus de fabrication**, d'emballage, d'étiquetage, etc...
- Programmation régulière des **audits** qualité afin garantir la conformité avec les BPF.

Le contenu des BPF s'organise en **4 grandes parties** :

- Les Bonnes Pratiques de Fabrication des **médicaments à usage humain** (9 chapitres).
- Les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les **substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments** (20 chapitres).
- Les documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication.
- Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante.⁽⁴⁶⁾

III.6.3. Les BPF des médicaments :

Les BPF des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :

- 1) 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.
- 2) Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées.
- 3) Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF 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.
- 4) Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations.
- 5) Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.

- 9) La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution.
- 10) Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit.
- 11) 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.⁽⁴⁵⁾

III.6.4. Bonnes pratiques de fabrication industrielle :

Dans un établissement pharmaceutique, la qualité des fabrications relève d'une « personne qualifiée » qui, en France, doit-être un pharmacien : le pharmacien responsable dont l'objectif est de reproduire à des milliers, des centaines de milliers ou même des millions d'exemplaires, le prototype. Ce problème est apparemment semblable à celui de tout industriel. En réalité, il est d'une complexité rencontrée nulle part ailleurs en raison de la destination du produit-médicament et de l'infinie variété des facteurs qui interviennent dans l'activité de celui-ci. Un pharmacien responsable doit pouvoir assurer que dans une boîte de médicament, prise au hasard à la sortie de son entreprise, le contenu correspond bien à la composition figurant sur l'étiquette, alors qu'il ne l'a jamais vue. Pour pouvoir le faire, pour pouvoir assumer une telle responsabilité, il lui est devenu nécessaire d'avoir recours aux méthodes modernes de la gestion de la qualité qui ont conduit aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments.⁽¹¹⁾

III.7. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) :

Le texte des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) a été élaboré en 1978 par un groupe d'experts de l'OCDE, sur la base de la réglementation publiée en 1976 par la Food and Drug Administration (FDA, USA), après le scandale de la thalidomide (lacunes des études toxicologiques). L'application des BPL aux données issues des essais sur les produits chimiques a été recommandée de l'OCDE en 1981.

Ces principes ont par la suite été réexaminés, et leur version modifiée a été adoptée par le Conseil de l'OCDE en 1997.

ANSM est l'autorité réglementaire en charge de la vérification de la conformité des études BPL et des installations où elles sont réalisées, en fonction de la nature du produit chimique évalué pour médicaments à usage humain.⁽⁴⁷⁾

Les BPL forment un système de garantie de qualité portant sur le mode de fonctionnement des laboratoires (dénommés "installations d'essai") et d'organisation des études de sécurité non cliniques sur les produits chimiques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées. ⁽⁴⁸⁾

III.7.1. Les principes des BPL :

La finalité des principes de BPL est d'assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées à des fins réglementaires. Ainsi reconnues au niveau international elles permettent de limiter la reproduction d'études équivalentes et de réduire l'utilisation des animaux de laboratoire. Les activités de l'installation pouvant entrer dans le champ d'application des BPL sont :

- Les essais destinés à évaluer la **sécurité** d'un élément d'essai du champ de compétence de l'ANSM.
- Les essais **non cliniques**.
- Les essais destinés à faire partie d'un **dossier réglementaire** (dossier de demande d'AMM d'un médicament). ⁽⁴⁹⁾

III.8. Gestion du risque qualité :

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.

Le système de gestion du risque qualité doit garantir que:

- L'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection du patient ;
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré. ⁽⁴²⁾

III.9. Le Système de Management de la Qualité (SMQ) :

Un SMQ définit l'ensemble des activités que doit mettre en œuvre une organisation pour atteindre ses objectifs qualité, tout en respectant la politique qualité établie en amont. Il permet d'assurer une maîtrise des processus, basée sur des principes d'amélioration continue des résultats et des performances. Le SMQ répond aux normes ISO 9000.

Le management de la qualité est une fonction transversale qui concerne tous les services de l'entreprise : communication, marketing, production, achats/ventes, ressources humaines, logistique, maintenance.

III.9.1. L'intérêt de mettre en place un SMQ :

Les objectifs des dirigeants/chefs d'entreprises sont divers et variés : il s'agit de satisfaire et fidéliser les clients par maîtrise de qualité des produits et services afin d'assurer un niveau de compétitivité optimal, tout en diminuant les coûts de revient (tableau).⁽⁴⁰⁾

Tableau 10 : Les 7 principes du Système de Management Qualité (SMQ).⁽⁴⁰⁾

	Principe	Objectifs
1	Orientation client	Le principal objectif du SMQ est de satisfaire aux exigences des clients et de s'efforcer d'aller au devant de leurs attentes.
2	Responsabilité de la Direction	A tous les niveaux, les dirigeants établissent la finalité et les orientations et créent des conditions dans lesquelles le personnel est impliqué dans l'atteinte des objectives qualités de l'organisme.
3	Implication du personnel	Il est essentiel que l'ensemble du personnel soit compétent, habilité et impliqué pour fournir de la valeur.
4	Approche processus	Des résultats cohérents et prévisibles sont obtenus de manière plus efficace et efficiente lorsque les activités sont comprises et gérées comme des processus corrélés fonctionnant comme un système cohérent.
5	Amélioration	L'amélioration, basée sur un système de type PDCA, est essentielle pour qu'un organisme maintienne ses niveaux de performance tout en créant de nouvelles opportunités.
6	Prise de décision fondée sur des preuves	Les décisions fondées sur l'analyse et l'évaluation de données et d'informations sont plus susceptibles de produire les résultats attendus.
7	Gestion des relations	Pour obtenir des performances durables, les organismes gèrent leurs relations avec les parties intéressées (fournisseurs, prestataires).

III.9.2. Le PDCA (Plan-Do-Check-Act) base de démarche de SMQ :

Le PDCA est un concept théorique, fondé sur la notion de cycle, qui a été élaboré par William Edwards Deming (1900-1993). Cet outil a vu le jour dans les années 1950, puis a été renouvelé dans le cadre de la certification ISO 9001 v2008.

Ainsi, la roue de Deming est basée sur un cycle en quatre temps (*figure 21*) : **Plan** (“Planifier”), **Do** (“Faire”), **Check** (“Vérifier”), et **Act** (“Améliorer”). La méthode, à travers ses quatre étapes, vise la performance et l’excellence opérationnelle.

Le cycle de Deming s’appliquant de façon répétée, ce dernier permet d’assurer une démarche d’amélioration continue des systèmes de management qualité.

La pente représente le progrès, et pour éviter tout retour en arrière, on représente la roue avec une cale qui l’empêche de redescendre. ⁽⁴⁰⁾



Figure 21 : Le PDCA base Plan-Do-Check- de démarche de SMQ. ⁽⁴⁰⁾

III.10. Autres bases réglementaires :

III.10.1. Pharmacopée :

Ensemble de textes précisant le mode de préparation et les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments. ⁽⁵⁰⁾

- **Pharmacopée européenne :**

La pharmacopée est une norme pharmaceutique qui uniformise la composition qualitative et quantitative des médicaments grâce à un recueil de monographies. La conformité d’un produit à une monographie définit un niveau de qualité. Ce recueil comprend, selon l’article R5001 du Code de la Santé Publique :

- La nomenclature des drogues et des médicaments.
- Une liste des dénominations communes des médicaments.
- Les caractères des médicaments, les moyens d’identification.
- Les méthodes d’essai et d’analyse à utiliser pour assurer leur contrôle.

La pharmacopée européenne est élaborée par la Commission Européenne de Pharmacopée composée de délégations nationales sous l’égide de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM). La Ph Eur. est largement utilisée à l’échelle internationale. ⁽⁴³⁾

III.10.2. Les Normes :

Les Normes internationales sont des rouages indispensables. Elles établissent des spécifications de premier ordre pour les produits, les services et les systèmes dans une optique de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elles jouent un rôle prépondérant pour faciliter le commerce international. C'est une formule qui décrirait la meilleure façon de faire.

- **Les normes ISO :**

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, dont les 161 membres sont les organismes nationaux de normalisation. Par ses membres, l'Organisation est convenues à l'échelon international par des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des Normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux . Que ce soit pour la fabrication d'un produit, la gestion d'un processus, la prestation d'un service ou la fourniture de matériel, les normes couvrent un large éventail d'activités. L'ISO 9000 est établi pour répondre à divers aspects du management de la qualité. C'est une famille qui inclut plusieurs normes dont :

- ISO 9001 définit les critères applicables à un SMQ. C'est la seule à pouvoir être utiliser pour la certification ; utiliser pour donner l'assurance que les clients obtiennent des produits et services uniformes et de bonne qualité. Ce référentiel concerne l'entreprise dans sa globalité, y compris sa fonction de conception et de développement de nouveaux produits. La conformité du système qualité d'une entreprise à ce référentiel atteste de sa capacité à concevoir de nouveaux produits et à les fabriquer.

L'entreprise, par sa fonction de développement et de recherche, a en quelque sorte, le potentiel pour s'adapter à de nouvelles situations.

En général, la norme ISO 9001 s'applique plutôt aux entreprises de produits complexes conçus et adaptés à chaque besoin ou de produits susceptibles d'être nocifs. ⁽⁵¹⁾

III.10.3. Organisation règlementaire en Algérie :

- **Le ministère de l'industrie pharmaceutique :**

Le secteur de l'industrie pharmaceutique, fort de son potentiel et de son caractère stratégique, a été identifié comme un secteur clé, pouvant être transformé d'un secteur budgétivore à un secteur créateur de richesses. Témoignant l'importance et l'intérêt qu'accorde l'Etat à ce secteur la création du Ministère de l'Industrie Pharmaceutique

(figure22), créé en juin 2020, visant à impulser le renouveau économique prôné par le gouvernement et ce par la mise en place d'une politique pharmaceutique et industrielle cohérente sur les plans réglementaire et économique, que nous mettons en œuvre sur terrain grâce des cadre jeunes, dynamiques et dévoués pour le service de la nation. ⁽⁵²⁾

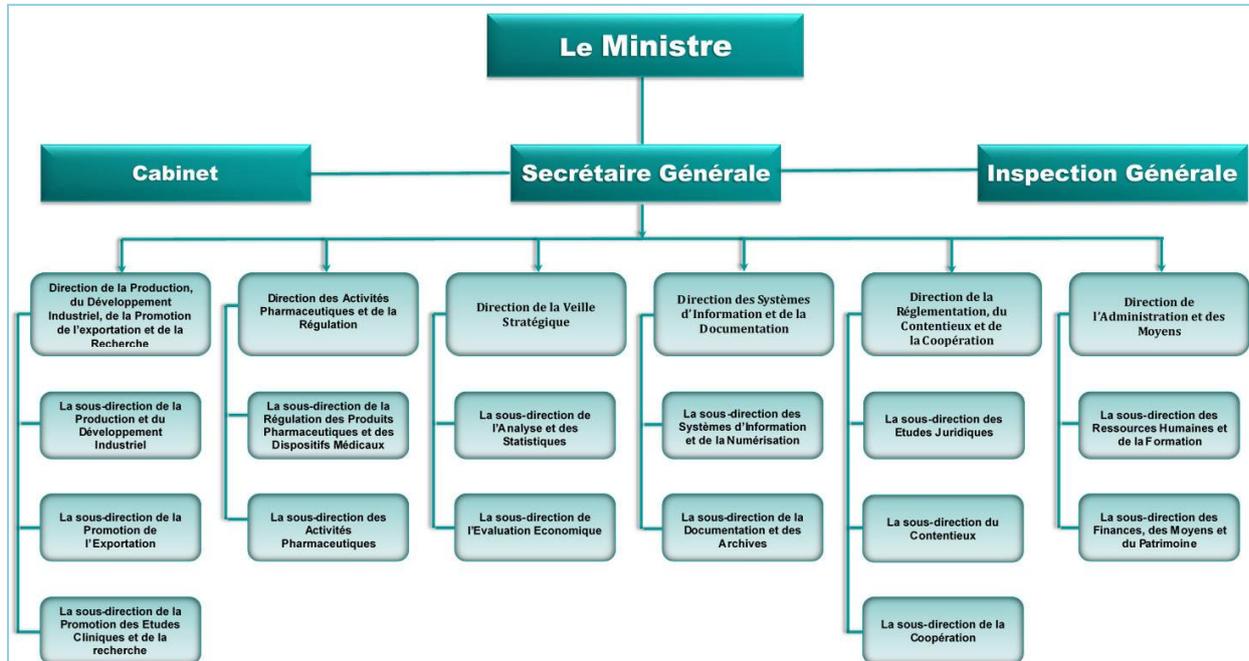


Figure 22 : Organigramme de Ministère de l'Industrie Pharmaceutique. ⁽⁵²⁾

- **Journal Officiel National :**

Le journal officiel de république algérienne (JORA) est le journal qui publie juridiques tous les textes algériens(conventions et accords internationaux,lois, décrets et ordonnances, arrêtés, décisions,..)élaborés par les services du secrétariat général du gouvernement(SGG). ⁽⁵³⁾

- **L'agence nationale des produits pharmaceutiques(ANPP) :**

L'agence est chargée d'assurer la mission de l'enregistrement, de l'homologation et du contrôle des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux. Elle participe, également, à la mise en œuvre de la politique nationale des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine. ⁽⁵⁴⁾



La partie pratique

I. Introduction :

Notre étude a été réalisée à l'entreprise GENERICLAB à ROUIBA, entre le mois de Décembre et Janvier (2021-2022).

Cette entreprise spécialisée dans la fabrication et le contrôle des produits pharmaceutique sous différentes formes tel que gélules, comprimés, sirops, solutions buvables, collyres, etc.

A travers notre travail, nous visons à approfondir l'étude des différentes étapes de fabrication d'une forme liquide à base d'un médicament neuroleptique : Halopéridol solution buvable et son contrôle qualité, en respectant les exigences réglementaires (BPF, ISO, etc.)

- Cette étude s'articule autour des points suivants:
 - la présentation générale de groupe GENERICLAB.
 - Les procédés de fabrication du médicament étudié à savoir **Halopéridol GL®** (2mg/ml) gouttes buvables.
 - Les différentes étapes de contrôle de qualité sur les MP produits, intermédiaires et produit fini.
 - Les résultats des contrôles réalisés.



Figure 23 : Usine de GENERICLAB à ROUIBA.

II. Présentation de l'entreprise :

30Ans d'expérience

GENERICLAB est l'un des premiers laboratoires pharmaceutiques privés algériens. Fondé en 1992 et implanté à Rouïba, Algérie, GENERICLAB s'est donné pour mission de répondre aux besoins spécifiques de développement du médicament générique dans le pays. D'importants investissements ont été déployés depuis la création de GENERICLAB, notamment grâce à divers partenariats conclus avec des laboratoires internationaux, permettant ainsi à l'entreprise de se doter d'une base technologique solide en matière de bonnes pratiques de Fabrication « BPF », afin de mettre à la disposition du patient Algérien des produits de qualité et faciliter l'accès aux soins.

L'ensemble des équipes de GENERICLAB adoptent une stratégie de développement commune, consistant à s'attaquer aux différents segments du marché pour se diversifier, tout en respectant les valeurs de l'entreprise définies par la Direction Générale. Près de 300 personnes hautement qualifiées travaillent activement et dans le strict respect des procédures de fabrication. ⁽⁵⁵⁾

1. Historique et activités ⁽⁵⁵⁾ :

1992

Autrefois nommé PHDH, SARL Genericlab était un établissement spécialisé dans la fabrication de désinfectants et de décontaminants hospitaliers (instruments chirurgicaux et des salles blanches) sous une licence des laboratoires Peters (Produits destinés à la lutte contre les infections nosocomiales).

2002

GENERICLAB voit le jour avec une nouvelle vision et de nouveaux objectifs. Avec le changement d'activité, en s'attaquant à l'importation et à la fabrication de médicaments génériques, elle ambitionne d'être la référence du médicament générique en Algérie.

2003

Cette année caractérise le lancement du 1er médicament façonné (en sous-traitance chez SAIDAL GROUPE), ainsi que la création d'un département marketing et d'un réseau de visiteurs médicaux en partenariat avec le laboratoire Suisse MEPHA.

2004

GENERICLAB entame la réalisation d'une unité de fabrication de gouttes en partenariat avec un laboratoire Italien COPHITAL. Ce projet fut baptisé GENCOPHARM, société mixte de droit Algérien.

2010

Démarrage des ateliers de formes sèches en Mars 2010. Et fabrication

2014

Démarrage des ateliers de formes liquides en Février 2014.

2016

GENERICLAB fait un grand pas et investit dans la fabrication d'une grande unité dédiée à la production de collyres, faisant d'elle le premier laboratoire à produire localement les collyres en Algérie. Ce nouveau positionnement lui a valu après uniquement trois années, la deuxième place dans le marché de l'ophtalmologie.

2019

GENERICLAB étend son savoir-faire en se lançant dans la production de compléments alimentaires, en mettant sur le marché une gamme de produits DOLPINA pour l'enfant et l'adulte.

2020

GENERICLAB, s'est associée au laboratoire MYLAN pour la fabrication locale de produits hospitaliers de spécialité.

2. Localisation et organisation:

GENERICLAB est une société pharmaceutique algérienne qui se situe dans la plus grande Zone Industrielle de ROUIBA voie C >>BP73 ROUIBA wilaya d'ALGER, en Algérie. Elle se compose de :

- Un bloc administratif qui contient des bureaux, une échantillon-thèque et un laboratoire de control qualité annexé d'un laboratoire de développement pharmaceutique.
- Trois sites de production ; un site pour formes sèches, un pour les formes liquides, et le dernier les formes stériles GENCOPHARM.
- Deux station de traitements un pour l'eau et l'autre pour l'air
- Un magasin central qui reçoit les matières premières les articles de conditionnement et stockage et expédie les produits finis.

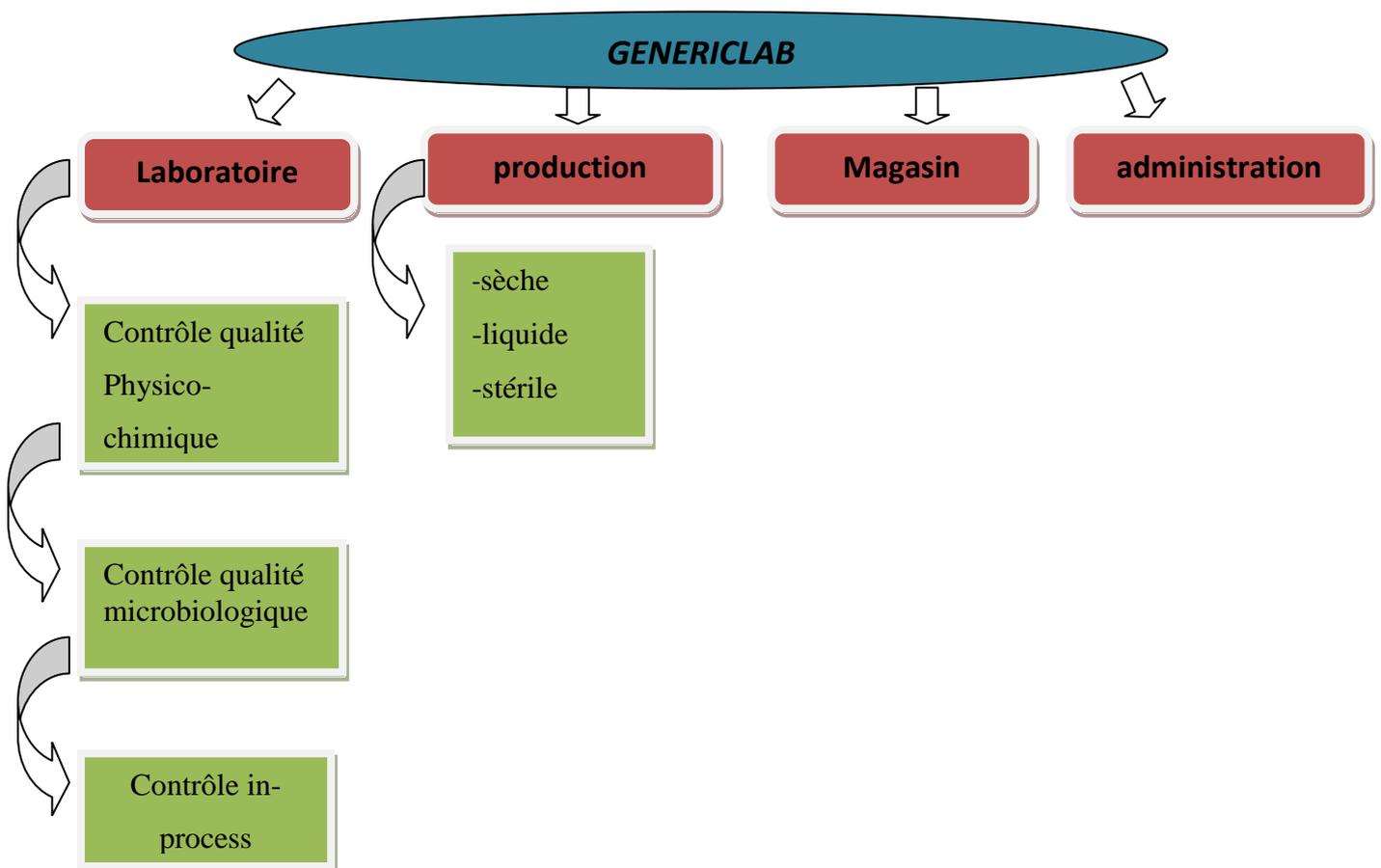


Figure 24 : Schéma d'organigramme de l'entreprise GENERICLAB.

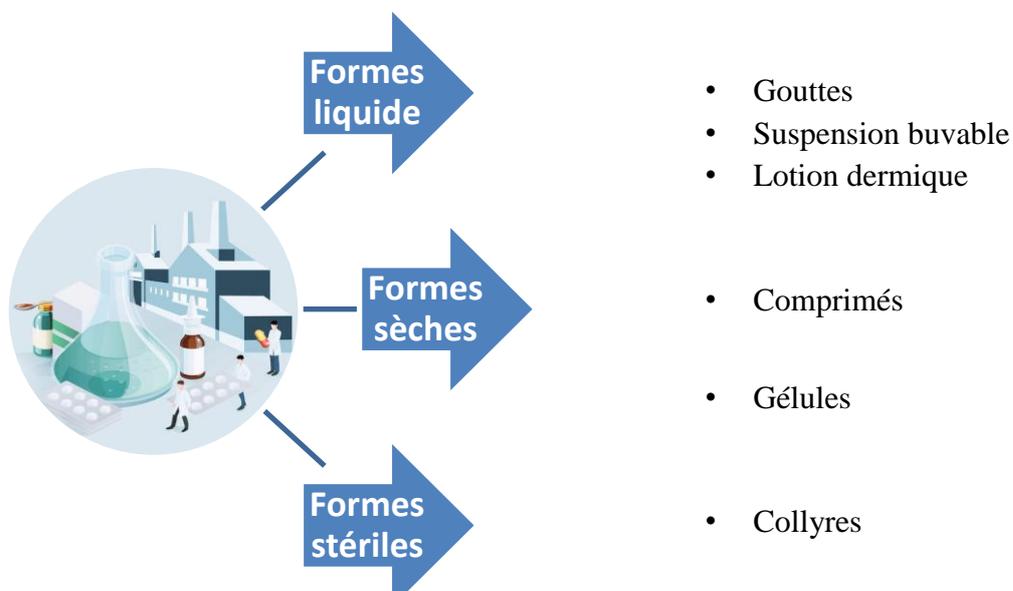


Figure 25 : Schéma d'organigramme des unités de production à GENERICLAB.

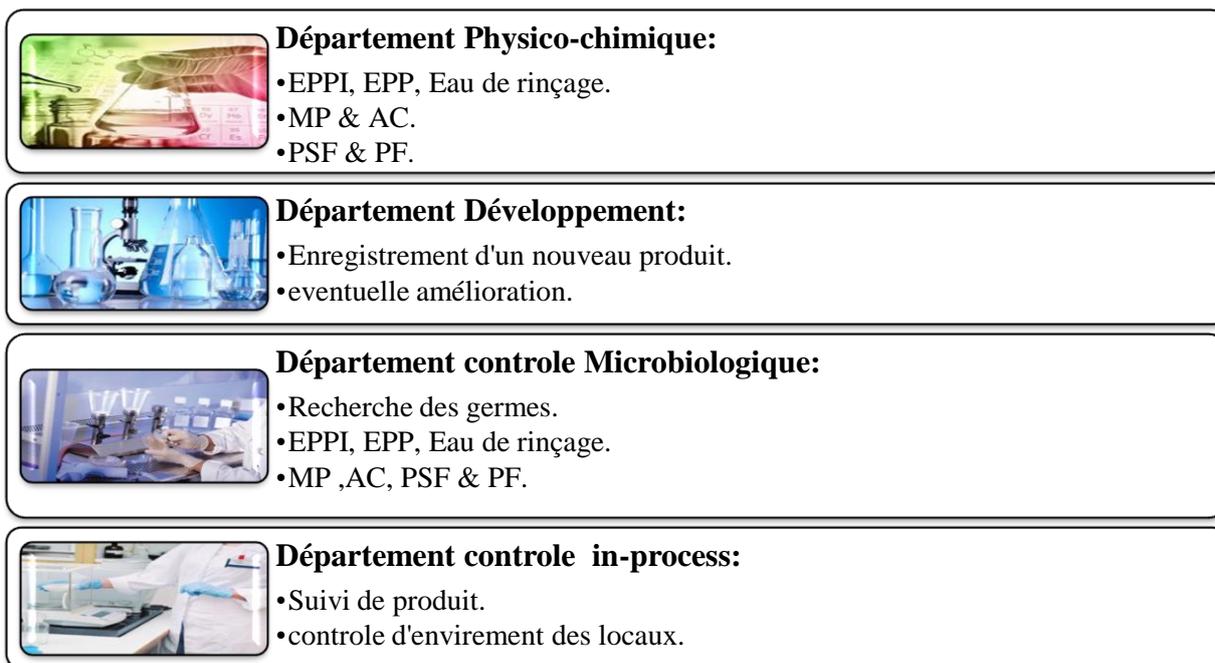


Figure 26 : Schéma d'organigramme du LCQ de GENERICLAB.

3. La Démarche qualité :

L'entreprise a fait objet d'un accompagnement pour la mise en place des:

- Certification ISO 9001 en 2019.
- Bonnes pratique de fabrication (Good Manufacturing Practice) ou BPF.
- Bonnes pratiques d'ingénierie (Good Engineering Practices).

Implantation du système :

- Formation continue
- Amélioration continue

Infrastructure de production à la fine pointe de la technologie en concordance avec les recommandations de la Food and Drugs Administration (FDA).⁽⁵⁵⁾

4. Gamme de produits :

GENERICLAB offre une large gamme de produits de classe pharmacothérapeutiques divers (*tableau 11*) répondants aux besoins des patients algériens afin de préserver leur capitale santé.

Tableau 11: Les classes pharmacothérapeutiques des produits de GENERICLAB.⁽⁵⁵⁾

Spécialités	N° de produit	Classes Pharmacothérapeutiques
Neuropsychiatrie	7	Anxiolitiques / Antipsychotiques/ Antidépresseurs tricycliques / Antipsychotiques neuroleptiques/ Psycholeptiques/ Dérivés de butyrophénone / Hypnotiques et sédatifs / Psychostimulants et nootropes.
Ophthalmologie	13	Cicatrisants/ Anti-Glaucomateux et myotiques/ Analogues des prostaglandines/ Association corticoïdes locaux et antibactériens locaux / Antibiotiques de la famille des quinolones / Bêta-bloquants et IAC en association/ Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique / Substitut lacrymal / Mydriatiques et cycloplégique anticholinergiques.
Allergologie	3	Glucocorticoïde nasal / Antihistaminique.
Cardiologie	5	Diurétiques thiazidiques associés/ Glucoside cardiotonique/ Inhibiteurs calciques/ Antihypertenseur.
Pédiatrie	4	Anti-inflammatoires stéroïdiens/ Analgésiques- Antipyrétiques/ Antibactériens.
Commun		Antiémétiques/ Stimulants de la motricité intestinale.
Gastro-entérologie	5	Antispasmodiques à visée digestive/ Inhibiteurs de la pompe à protons.
Endocrino-Diabétologie	2	Antidiabétiques oraux / Antithyroïdiens.
Compléments Alimentaires	11	DOLPINA gamme à base de plantes médicinales.
Autres	4	Antirhumatismaux non stéroïdiens/ Antismasmodiques urinaires/ Antiviraux à action directe/ Dermocorticoïdes/ Anti-inflammatoires.

III. Matériels et Méthodes :

1. Matériels :

1.1. Présentation du produit :

Haloperidol GL® (Nom commercial) présenté sous forme de goutte buvable administré par voie orale. C'est un neuroleptique polyvalent de 1^{ère} génération (butyrophénones). La dose unitaire (2mg/ml) c'est à dire chaque 1 ml (20 gouttes) contient 2 mg d'Halopéridol conditionner dans des flacons soit de 15ml, 30ml ou 50ml (nouvel). La posologie efficace selon l'état clinique du patient par instauration de faible dose, puis augmenter progressivement par paliers. Traitement des états psychotiques aigue et chronique (schizophrénies, délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chronique), chez l'enfant, trouble grave du comportement (agitation, automutilation, stéréotypies) à faible dose. Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles. Le tableau ci-dessous montre les propriétés pharmacocinétiques de l' **Haloperidol GL**®.



Figure 27: HALOPERIDOL GL (0,2%) SOL.BUV.FL. 50ml. ⁽⁵⁵⁾

Tableau 12 : Les propriétés de **Haloperidol GL**®. ⁽⁵⁶⁾

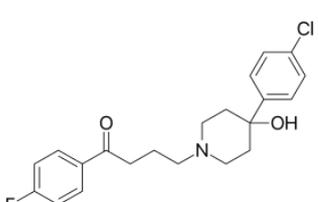
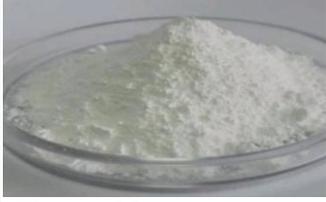
Donnés pharmacocinétiques	
Biodisponibilité	60 à 70 % (oral)
Liaison protéique	~90% ⁵
Métabolisme	hépatique
Demi-vie d'élimination	, Oral : 14–37 heures, I.V. : 14 à 26 heures, I.M. : 20,7 heures.
Excrétion	bile (fèces), urine
Considérations thérapeutiques	
Classe thérapeutique	Neuroleptique; antiémétique
Voie d'administration	Oral, I.V., I.M.
Caractère psychotrope	
Catégorie	Neuroleptique
Mode de consommation	Gouttes ou intramusculaire (retard: Haldol descanoas)

1.2. Matières premières :

1.2.1. Principe actif (PA) :

C'est une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études ⁽¹¹⁾. Les caractéristiques du PA sont présentées dans le tableau 13 suivant :

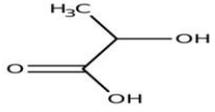
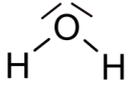
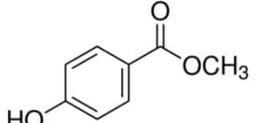
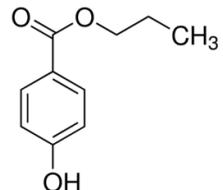
Tableau 13 : Propriétés physicochimiques de l'**Halopéridol GL**®. ⁽⁵⁶⁾

DCI	Structure chimique	Masse molaire	Nom UICPA	pKa	Figure
Halopéridol		375,864 g/mol ±0,021 g/mol C 67,11 %, H 6,17 %, Cl 9,43 %, F 5,05 %, N 3,73 %, O 8,51 %.	(R,S)-4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxy-1-pipéridyl]-1-(4-fluorophényl)-butan-1-one	8,66	 Figure 28 : Aspect de l'Halopéridol matière première.

1.2.2. Excipients :

Le choix judicieux d'excipients aux caractères bien définis permet de régler la vitesse de libération du principe actif. On s'intéresse particulièrement à l'influence des excipients sur la biodisponibilité ⁽¹¹⁾. Les propriétés physicochimiques des excipients sont présentées dans le tableau 14 suivant :

Tableau 14 : Propriétés physicochimiques des excipients. ⁽⁵⁶⁾

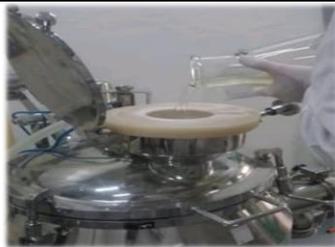
DCI	Structure chimique	Masse molaire	Nom UICPA	Rôle
Acide lactique		90,077 9 g/mol ± 0,0037 g/mol C 40 %, H 6,71 %, O 53,29 %.	acide 2-hydroxypropanoïque	additif
Eau purifié		18,015 3 g/mol ± 0,000 4 g/mol H 11,19 %, O 88,81 %.	Eau	véhicule
Parabène de méthyle		152,1473 g/mol ± 0,0079 g/mol C63,15 %, H5,3 %, O31,55 %.	4-hydroxy-benzoate de méthyle	conservateur
Parabène de propyle		180,200 5 g/mol ± 0,009 7 g/mol C 66,65 %, H 6,71 %, O 26,64 %.	4-hydroxybenzoate de propyle	conservateur

1.3. Equipements utilisés :

1.3.1. Equipements utilisé dans la production :

Le tableau 15 représente les équipements ayant servi à notre étude durant la production d'Halopéridol.

Tableau 15: Rôle des équipements utilisés dans la fabrication.

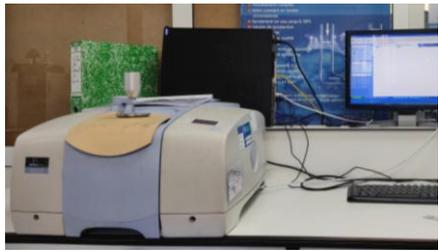
Nom	Rôle	Figure
Cuve mobile inox de 50 L	Mélanger des solutions liquides par un système d'agitation fonctionne par pression d'air.	 Figure 29 : Cuve mobile.
Cuve de 1000 L	Mélanger les substances par vitesse de rotation de 20 à 80 tr/min	 Figure 30 : Cuve de 1000L
Remplisseuse à goutte	Remplir les flacons par système à 4 injections et les fermer par des bouchons cirés	Schéma de remplisseuse à gouttes (fig 5 en <i>Annexe IV</i>)
Etiqueteuse	Centrer la mise des étiquettes flacons	Schéma d'étiqueteuse (fig 6 en <i>Annexe IV</i>)
Encartonneuse	Mettre en position les étuis pour introduire les notices. l'encartonneuse est liée à une vignetteuse qui dispose la vignette autocollante sur l'étui	 Figure 31 : Encartonneuse.
Encaisseuse	Regrouper les étuis en caisse marqué et les scotcher	 Figure 32 : Encaisseuse.

1.3.2. Equipements de contrôle :

On a effectué des contrôles garant de qualité du produit par les équipements présentés dans le tableau 16 ci-après :

Tableau 16 : Les équipements de contrôle de qualité.

Nom	Marque	Rôle	Figure
Balance analytique	 SHIMADZU Excellence in Science	Peser de toute matière contrôlée à LCQ	 Figure 33 : Balance analytique.
Bain marie		Chauffer des solutions dans l'eau bouillon.	 Figure 34 : Bain marie.
Etuve sous vide	 BINDER Best conditions for your success	Séchage des substances par température de 100 à 300°C.	 Figure35 : Etuve sous vide.
Fusion mètre Melting Point B-540		Donner le point de fusion des matières premières.	 Figure 36 : Fusion mètre.
ULTRASON IC CLEANER BAIN Ultrason		Chauffer et dégazer les solutions.	 Figure 37 : BAIN Ultrason.

<p>Spectrophotomètre UV</p>		<p>Détection de la présence de trace des substances ou détergents par passage de lumière selon l'intensité. (fig 3 en Annexe III)</p>	 <p>Figure38: Spectrophotomètre UV.</p>
<p><i>Starter 5000</i> pH-mètre de paillasse</p>		<p>Effectuer des mesures de pH.</p>	 <p>Figure39 : pH-mètre.</p>
<p>Spectrophotomètre Infrarouge</p>		<p>Mesurer la pureté d'échantillon par rapport à la substance de référence par passage de lumière selon l'intensité.</p>	 <p>Figure 40: Spectrophotomètre Infrarouge.</p>
<p>HPLC Alliance Waters UV Et Détecteur UV/Vis 2489</p>		<p>Dosage, identification et séparation des constituants chimique dans un mélange complexe. (fig 4 en Annexe III)</p>	 <p>Figure 41:HPLC Alliance Waters</p>
<p>Bio II Advance Poste de Sécurité Microbiologique Type II</p>		<p>Augmenter la commodité, le confort et la sécurité de l'utilisateur, l'échantillon et l'environnement, avec des dimensions réduites.</p>	 <p>Figure 42 : Hotte laminaire.</p>

2. Méthodes :

2.1. Réception des MPs :

Les fournitures sont réceptionnées sur un quai de débarquement où le bon état des emballages est vérifié. ⁽¹¹⁾ Le tableau 17 présente des données concernant de la réception des matières premières utilisées dans notre suivi de la production d'**Halopéridol GL®** (2mg/ml), avec l'exigence particulière et suivi sécurisé de la substance active *Halopéridol* mise en zone des produits psychotropes.

Tableau 17 : Liste de réception des MPs utilisés dans la production d'Halopéridol GL®.

Produit	Halopéridol	Nipagine	Nipasole	Acide lactique99%
Date de prélèvement	24/05/2021	09/07/2020	30/08/2021	20/09/2021
Date de fabrication	02/2021	01/2019	15/11/2020	04/2021
Date d'expédition	01/2024	12/2021	14/11/2023	03/2023
N° DEA	0301/21	0363/20	0481/21	0514/21
Fournisseur	Poly Pharma	PolyPharma	PolyPharma	Poly Pharma
N° de Lot	HP-0030221	BA3825	FK1551	2104002229
N° de contrôle	21E0689	20G0849	21H1089	21J1188

2.2. Nettoyage :

Les opérations de nettoyage ont pour objectif d'éliminer toutes traces de souillures ou de contaminants afin de maîtriser du mieux possible le risque de contamination croisée. ⁽⁵⁷⁾

Une méthode de nettoyage doit satisfaire à 3 exigences :

- Eliminer les souillures.
- Ne pas altérer la surface.
- Ne pas être ni un facteur de contamination, ni un vecteur de transfert de contamination ⁽⁵⁸⁾

Le nettoyage se fait de l'extérieur vers l'intérieur en respectant les procédures d'hygiène de sécurité et environnement (HSE). Avant tout préparation on procède à un rinçage d'équipements, détaillé dans le tableau 18, selon deux méthodes :

- **Méthode I** : Rinçage à EP ou EPPI avec détergent (ASEP 500).
- **Méthode II** : Rinçage à EP ou EPPI.

ASEP 500 ⁽⁵⁹⁾:

Détergent non moussant bactéricide fongicide désinfecte et nettoie les équipements en milieu industriel (*figure 43*).



Figure 43 : le détergent ASEP 500. ⁽⁵⁹⁾

Tableau 18 : Les différents cas d'usage de méthode de nettoyage.

Premier cas	Deuxième cas
<ul style="list-style-type: none">• Préparation d'un produit différent.• utilisation pour plus de 5 Lot pour sirops/10 Lot pour solutions.• Après 72h de non utilisation.	<ul style="list-style-type: none">• Entre deux préparations de même produit et Lot différent.• Avant initiation de préparation.

Les prélèvements des eaux de rinçage et contrôle qualité physico-chimique et microbiologique pour s'assurer de l'absence de tout microorganismes, trace de PA ou détergent.

2.3. Procédés de fabrication :

Les procédés de fabrication doivent être choisis en fonction des objectifs à atteindre mais aussi du matériel utilisable. À chaque étape, les paramètres critiques, c'est-à-dire ceux dont les variations peuvent avoir une influence sur la qualité du médicament terminé, doivent être contrôlés par des moyens appropriés.

Chaque option dans les procédés de fabrication et de contrôle est à fixer en tenant compte des répercussions éventuelles sur l'homogénéité des lots, sur la stabilité du médicament et sur la biodisponibilité du principe actif. ⁽¹¹⁾

2.3.1. Principe :

La production d'un produit pharmaceutique est systématiquement menée d'un dossier de lot dont toutes les étapes sont prescrites et réparties selon des flux : pesé, préparation, remplissage et

conditionnement. Dans l'intention de poursuivre la chaîne de vie du produit de la réception de matière première jusqu'à l'obtention de produit fini et sa délivrance.

2.3.2. Etapes de fabrication :

2.3.2.1. La pesée :

Pour chaque lot à fabriquer, les quantités de matières premières nécessaires sont mesurées ou comptées dans un local proche du magasin central : la salle de pesée. C'est un lieu à hauts risques car les produits s'y succèdent en grand nombre et y sont manipulés à l'air libre.

Cette opération est effectuée par une personne qualifiée qui doit veiller à : ne rien oublier ; ne rien confondre ; ne rien contaminer et bien se protéger.

Des précautions sont à prendre avant, pendant et après la pesée, les mots clés étant à tous les stades : ordre, méthode et propreté. ⁽¹¹⁾

- **Application opératoire :**

- ✓ Initialement, on obtient une feuille de route au niveau de la pesée également une copie au magasin. Sur laquelle est mentionné les données suivantes :
 - Nom de produit : **Haloperidol GL**® (2mg/ml) GOUTTE
 - Numéro de Lot : **0020**
 - Date de fabrication : 12/12/2022.
 - Matières premières avec leurs quantités précises.
- ✓ L'opérateur chargé de peser fournit un bon de commande signé.
- ✓ Entrée des matières munies par un bon de réception des quantités fournis par le magasin.
- ✓ L'opérateur vérifie la norme BPF des matières :
 - Etiquette conforme.
 - Date de fabrication.
 - Nom des matières.

Conforme
Produit :.....
N° de Lot :.....
Matière :.....
N° de contrôle :.....
Quantité :.....
Date :.....
Visa :.....

Figure 44 : Etiquette de conformité des matières pesées.

- ✓ Pesé les matières dans des sacs transparents étiqueté en vers(conforme) et fermé.

On doit préciser: la matière, N° de contrôle, N° de bon de réception, quantité et date. Avec VISA d'opérateur,(figure 44).

- ✓ on remet les MP au magasin avec un bon de retour dont on mentionne :
 - Nom de matière première.
 - Quantité fournis.
 - Quantité prise.
 - Quantité restante.

Note: En cas d'anomalie, on a recours à une fiche de déviation.

- ✓ Envoie des MP vers le flux de réconciliation.

2.3.2.2. Préparation de solution :

Les précautions à prendre avant, pendant et après chaque fabrication d'un lot, doivent suffire pour éviter toutes les confusions et les contaminations entre lots successifs. Les procédures de fabrication ont été, en principe, rédigées pour éviter toute dérive par rapport aux exigences des dossiers d'AMM et aux conclusions des rapports de validation qui ont fixé les limites des paramètres critiques. Correctement suivies, elles doivent conduire automatiquement à des lots homogènes.⁽¹¹⁾

- **Application :**

- ✓ Tout d'abord, l'opérateur vérifie les conditions environnementales présentées dans le tableau 19 ci-après :

Tableau 19 : Les conditions environnementales en atelier de fabrication.

Pa >= 10 PA.	T° :016-24 C°	Humidité : 30-65%
Pa :.....	T° :.....%

- ✓ Vérifié la présence : d'attestation d'opération, fiches d'identification d'opération appliquer, Tenus, propreté de matériel et équipements utilisé.
- ✓ Fonctionnalité des pompes et agitateurs de cuves.
- ✓ Confirmation de vide de ligne d'autre dossier hors le produit encours et noter le produit précédent.

Produit précédent : Betacrovis	N° de Lot :174.
Produit encours : Halopéridol	N° de lot: 0020.

- ✓ La pesé des MP avec N° de contrôle, leurs date de fabrication et durée de validité doit correspondre au produit fabriquer : **Haloperidol GL** ® (2mg/ml) GOUTTE.
- ✓ Enregistrement de la réception des MP à l’atelier de fabrication avec N° de contrôle, date fab/exp, quantité de chaque matière et visa d’opérateur.
- ✓ Instruction de préparation dans le tableau 20 :

Tableau 20 : Instruction de préparation.

Produit fabriqué	N° de LOT	Date	Heure
Haloperidol GL ® (2mg/ml)	0020	12/12/2021	09:15

- ✓ **Etape 1 : Préparation de la solution mère:**
 - Mettre en marche par pression d’air la cuve mobile de 50L.
 - On mélange progressivement l’EP et l’acide lactique pour quelque minute.
 - On ajout le PA halopéridol et agiter
- ✓ **Etape 2 : Préparation de solution des conservateurs :**
 - On remplit 1/3 de la cuve 01 de l’EP et chauffage à T° élevé.
 - On ouvre le hublot de la cuve et on verse le 1^{ier} conservateur.
 - Après agitation, on rajoute le 2^{ème} conservateur et agiter
 - On ajuste jusqu’à la quantité d’eau X et mettre à refroidir.
- ✓ **Etape 3 : Mélange des deux solutions :**
 - On procède par transfert sous vide (X Bar) de la solution mère vers la cuve 01.
 - On ajoute l’EP jusqu’au QSP final et mélanger un bon moment.
 - On mentionne l’heure de fin d’opération.

Pour chaque étape, on mentionne les valeurs clé comme illustré dans la figure 45 ci-après :

○ QNT :.....Kg
○ Volume :L
○ Vt de tr/min :...Hrtz/min
○ Min :.....
○ T° :.....C°

Figure45 : Les valeurs clé de chaque étape.

Note: Tout renseignement de valeurs au cours des étapes doit être précisé. On mentionne toute les étapes appliqué sur le Log-Book de solutions préparé non corticoïdes.

- ✓ Prélèvement de produit semi-fini pour le contrôle qualité.

2.3.2.3. Filtration :

- Après conformité de produit semi- fini et l'atteint du OK.
- On filtre une quantité de la solution préparée dans une cuve mobile inox 180L par un filtre clarifiant de 0.5 µm. Puis le transporter au flux de remplissage.
- Cette étape est appliquée 6 à 7 fois jusqu'à épuisement de toute la quantité de la cuve 01.

2.3.2.4. Remplissage :

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

- Des articles de conditionnement.
- Des médicaments à conditionner.
- Les documents de suivi du lot.

Dans cet atelier, le risque dominant est celui de mélange ou de substitution du fait de la similitude entre les produits à conditionner d'une part et entre les articles de conditionnement d'autre part. ⁽¹¹⁾

- **Application :**

- On lie la cuve mobile inox 180L à la pompe sous vide de remplisseuse goutte.
- On règle le volume des 4 injecteurs :
N°1/N°3, N°2/N°4
- On suit le volume de remplissage selon les normes : (50,07 - 51,0) g.

Pour 50ml on a $d=1,011$ alors le volume cherché est de 50.55 m par flacon.

- Durant tout l'opération on vérifie le volume de 2 flacon chaque 30min pour assurer une bonne précision de volume rempli.
- On doit visualiser le cercle de remplissage et s'assurer que les flacons sont bien fermé et le refermé manuellement si ça nécessite.

2.3.2.5. Conditionnement secondaire :

Le conditionnement lui-même se décompose en une succession d'opérations effectuées par des machines placées en ligne, entre lesquelles les transferts se font automatiquement à très hautes cadences. ⁽¹¹⁾

- **Application :**

- La remplisseuse est liée à une étiqueteuse flacon, ou le passage des flacons fermés sur le tapis et mise des étiquettes flacons.
- Une fois étiquetés ils sont mis automatiquement dans des cartons et transmis à l'encartonneuse.
- Cette dernière se dispose d'un magasin à étuis et à notices pour la mise en position et l'introduction de notice dans l'étui.
- On met les flacons manuellement puis le tapis poursuit sa mène pour insérer la pipette à goutte graduée manuellement.
- La fin de l'encartonneuse est liée à une vignetteuse qui dispose la vignette autocollante sur l'étui.
- En dernier, la mise en caisse des étuis et scotcher ce dernier par l'encaisseuse.
- On pèse chaque caisse avant son palettisage selon la configuration demandée.
- On transmet les palettes filmées vers la zone de quarantaine spécifique au psychotropes du magasin jusqu'à confirmation de sa conformité.

2.4. Méthodes de contrôles qualités :

Le contrôle de la qualité CQ 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. ⁽⁴⁰⁾

Le CQ repose sur la vérification de la conformité d'un produit par rapport à des spécifications et des normes bien exigées. Comme dans l'industrie pharmaceutique, ces produits doivent atteindre un très haut niveau de pureté et donc qu'ils soient conformes, ceci est réalisé sur :

- les matières premières.
- les produits semi finis et finis.
- les articles de conditionnements.

- **Le but du contrôle de qualité :**

Le contrôle de qualité consiste à déceler les différents types d'erreurs, dépassant les limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou les prévenir. En général, dans tous les laboratoires d'analyse, le contrôle de qualité permet de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique, afin d'éviter qu'un résultat faux ne soit rendu, ce qui porte atteinte à la santé des patients et la renommée du laboratoire. ⁽⁶⁰⁾

2.4.1. Échantillonnage :

Les laboratoires de contrôle des fabricants sont chargés d'analyser afin d'autoriser ou de rejeter chaque arrivage de matières premières utilisées dans la fabrication d'un médicament. Pour cela ils doivent avoir des échantillons de chaque médicament ou d'excipient. Ces échantillons peuvent être ensuite regroupés avant d'être soumis à une analyse complète.

- **Définition :**

L'échantillonnage est une suite d'opérations destinées à sélectionner une fraction d'une substance pharmaceutique dans un but précis.

- La méthode d'échantillonnage doit être adaptée aux types de contrôles à pratiquer sur les échantillons et à la substance à échantillonner.

-La méthode d'échantillonnage devra être décrite sur un protocole écrit.

Cette méthode doit toujours être observée pour les PA, mais elle peut sembler superflue ou peu pratique pour certains excipients.

- **But de l'échantillonnage :**

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

- **Types d'échantillons:**

Les échantillons se répartissent en deux catégories :

➤ échantillons de référence : échantillons d'un lot de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produit fini, conservés pour être analysés autant que besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné.

➤ échantillons modèles : échantillons d'unités dans leur conditionnement final issues d'un lot de produit fini. Ils sont conservés pour réaliser des contrôles d'identification

(présentation du conditionnement, de la notice, de l'étiquetage, du numéro de lot ou de la date de péremption) autant que besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné.

- **Mode de prélèvement des MPs :**

Le prélèvement s'effectue sur un nombre suffisant de futs représentant le lot de la matière et cela dans des conditions qui permettent d'éviter tout risque de contamination accidentelle au cours du prélèvement.

Le contrôle est réalisé par pool qui se compose de 10 futs au maximum.

On réalise la dilution $1/10^e$ ($1/100^e$ ou $1/1000^e$ si c'est nécessaire) de l'échantillon en introduisant 10ml (équivalent de 10g) de MP, dans 90 mL du TSE en évitant la contamination au cours d'analyse entre les pools.

Le POLYSORBATE 80 (tween 80) peut être ajouté au TSE pour faciliter la mise en suspension des matières difficilement mouillables.

Note : Se référer à la Pharmacopée Européenne (Ph Eur) pour déterminer les paramètres à chercher.

- **Mode de prélèvement des eaux à usage pharmaceutique et l'aspect des échantillons :**

On remplit un récipient transparent et stérile d'un volume de 250 mL ou 500mL avec précision :

- Date et heure de prélèvement.
- Point de puisage.
- Initiale du préleveur.

On achemine les flacons à LCQ dans une glacière. On vérifie à la réception l'aspect qui doit être limpides, claires et incolore.

L'analyse de ces derniers se fait dans les deux heures qui suivent leur réception, sinon on les conserve au réfrigérateur entre 02°C et 08°C pendant maximum 24 h.

- **Mode de prélèvement de produit semi-fini(PSF) et produit fini (PF) :**

L'échantillon est un mélange de plusieurs prélèvements de même Lot effectué au hasard sur un nombre suffisant de contenants prélevés à partir des différents stades de fabrication : début, milieu et en fin de conditionnement et conformément au tableau 21 suivant :

Tableau21 : Quantité d'échantillon à conserver à l'échantillothèque par produit fabriqué.

Produit	Dosage	Forme	Quantité				Total
			Contrôle laboratoire		LNCPP	Echantillothèque	
			Physico	microbiologie			
Haloperidol	2mg/ml	Sol bv	02	06	01	24	33

2.4.2. Contrôle d'eau de rinçage :

2.4.2.1. Contrôle physico-chimique:

☀ Caractère et aspect:

Remplir un flacon de 250 ml avec de l'eau de rinçage :

- Observation sur fond blanc puis à la lumière.
- Sentir l'odeur puis goûter l'eau.

☀ Conductivité :

➤ Pré requis :

Le tableau 22 présente les conditions opératoires de la conductivité.

Tableau 22 : Les conditions opératoire de la conductivité.

Equipement et accessoires :	Réactifs et standards :
-conductimètre -bêcher de 100ml en eau -pissette eau distillée. -bêcher de rejet	solution étalons conductivité 84 $\mu\text{s} / \text{cm}$

- **Conclusion** : la conductivité est inférieure à 1.3 uS/cm à 25°C pour EPPI et inférieure à 5.1 uS/cm à 25° C pour EP.

☀ pH :

➤ Pré requis :

Les conditions opératoires pour la mesure de pH pour les eaux pharmaceutique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau23 : Les conditions opératoires de pH pour les eaux pharmaceutique.

Equipement et accessoires :	Réactifs et standards :
Ph-mètre -bêcher de 100 ml en eau -pissette eau distillée - bêcher de rejet	-solution étalons ph 4 - solution étalons ph 7 -solution étalons ph 10

➤ **Conclusion :** Valeur entre (5.00- 7.00) à 20°C

✿ **Substance oxydable :**

➤ **Pré requis :**

Les conditions opératoires pour les substances oxydables sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 24 : Les conditions opératoires pour les substances oxydables.

Equipement et accessoires :	Réactifs et standards :
-02 Erlenmeyer de 250ml -plaque chauffante -Pipette 10 ml	-acide sulfurique dilué -permanganate de potassium R

➤ **Mode Opérateur :**

100 ml d'eau dans un Erlenmeyer +10 ml acide sulfurique dilué R + 0.1 ml permanganate de potassium 0.02 M ⇒ chauffez à ébullition pendant 5 minutes.

➤ **Conclusion :** La solution reste légèrement colorée en rose.

✿ **Traces du principe actif :**

➤ **Pré requis :**

Le tableau 25 présente les conditions opératoires pour détecter les traces de PA.

Tableau25: Les conditions opératoires pour détection des traces de PA.

Equipement et accessoires	Réactifs et standards
-cuve en quartz - UV/ visible	-eau PPI -eau purifiée

➤ **Mode opératoire :**

Faire un balayage des eaux de rinçage sur l'UV/Visible de 400 nm à 200 nm avec un témoin (eau PPI, eau purifiée), aucune absorbance détectée à la longueur d'onde spécifique du principe actif.

➤ **Conclusion :** Aucune absorbance détectée à la longueur d'onde spécifique du principe actif.

✿ **Traces de détergent d'ANIOSTERIL DAC II :**

➤ **Réparation du Réactif N°8 :** solution de bleu de BROMOPHENOL tamponnée à pH=5,6

- Peser : 2350 g d'eau distillé.
- 245.5g d'acétate de sodium.
- 0,05g de bleu de bromophénol.
- 21g d'acide acétique glacial.

-Mélanger jusqu'à totale dissolution et vérifier que le ph est égal à 5,6

- **Mode opératoire :** ajuster le ph à 7+_0.5 chaque échantillon à analyser.

Le tableau 26 présente les différents volumes par tube d'essai.

Tableau 26 : Les conditions opératoires pour détection de détergent.

Tubes	A : témoin	B : échantillon
Chloroforme	2ml	2ml
Réactif N°8	1ml	1ml
Eau (PPI/purifié) de dilution	10ml	0ml
Eau de rinçage	0ml	10ml

Agiter bien les tubes et laisser reposer.

- **Conclusion:** L'observation des tubes doit être faite immédiatement, sur un fond blanc par rapport au témoin en comparant la coloration des deux phases et en observant les tubes par-dessus (*tableau 27*).

Tableau27 : Norme d'observation sur tube d'essai.

Tubes	Phase supérieur	Phase inferieur	Anneau d'émulsion
Coloration	Violette	Aucune	Aucun

2.4.2.2. Contrôle microbiologique:

L'analyse consiste à évaluer l'efficacité de rinçage entre les différents lots, l'absence de détergents et des produits qui pourront influencer les résultats des lots suivants. On se base sur le dénombrement des germes par méthode de **filtration sur membrane** (*décrite dans contrôle microbiologique des MPs*).

Aussi on effectue des tests supplémentaires des germes pathogènes recommandés en interne afin de garantir la qualité des eaux.

Le tableau 28 présente les différentes conditions de ces analyses microbiologiques.

Tableau 28 : Les différentes conditions des analyses microbiologiques.

Désignation	Quantité du filtrat	Milieux utilisés	Conditions et durée d'incubation
DGAVT (dénombrement des germes aérobies viables totaux)	100ml	Gélose R2A	30°-35°C pendant 5 jours avec première lecture après 48 h d'incubation.
DLMT (dénombrement des levures et moisissures)	100ml	Gélose SABOURAUD	20°-25°C pendant 5 jours avec première lecture après 48 h d'incubation
E. coli	100ml	Gélose MAC CONCKEY	30°-35°C pendant 72h.
P. aeruginosa	100ml	Gélose CETREMIDE	
S. aureus	100ml	Gélose Mannitol Sel Agar ou gélose Chapman	
Salmonelle	100ml	Xylose lysine désoxycholate agar	

On effectue un dénombrement des colonies développées sur le filtre déposé sur les milieux après incubation. On calcule le nombre d'UFC/ml par la formule suivante :

$$\text{Nombre d'UFC/ml} = \frac{\text{Nombre de colonies obtenus sur la membrane}}{\text{volume d'eau filtré}}$$

2.4.3. Contrôle de matières premières :

2.4.3.1. Contrôle physico-chimique :

L'identification des MPs a pour but de s'assurer qu'ils conviennent aux caractères spécifiés par le fabricant. Il est possible de déceler des médicaments contrefaits par substitution du PA. Les tests appliqués sur notre PA Halopéridol du lot utilisé selon la Ph Eur (*Monographie en Annexe Vet VI*) sont présentés sur le tableau suivant :

Tableau29 : Les tests physico-chimiques de PA Halopéridol du lot utilisé.

Paramètres		Normes
Teneur		99.0 – 101.0
Aspect		Poudre blanche
Solubilité		Insoluble dans l'eau et peu soluble dans l'éthanol 196%, méthanol, chlorure et méthylène.
Point de fusion		150°C – 153°C
<i>Première identification</i> <i>Ph Eur</i>	B : Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	≥ 95%
	E : identification des ions	Réaction (a) des chlorures
Essai	Aspect de solution	Limpide
	Perte à la dessiccation	Maximum 0.5% pour 1g à 105°C.
Dosage		1mL d'HClO ₄ pour 37.5 mg

Le tableau 30, 31,32 et 33 présentent les tests à appliquer sur nos excipients : l'eau purifié, l'acide lactique, nipagine et nipasole en ordre.

Tableau 30 : Les tests physico-chimiques de l'eau purifié.

Paramètres		Normes
Aspect		Limpide incolore inodore
pH		5 - 7
Conductivité		<5.1 uS/cm à 25°C(EP)
Essai	Acidité ou alcalinité	Solution non colorée en bleu
	Substance oxydable	Légèrement rose
	Chlorures	Aucun changement
	Résidu à l'évaporation	Maximum 1 mg de résidu

Tableau 31 : Les tests physico-chimiques de l'acide lactique.

Paramètres		Normes
Teneur		88.0% - 92.0%
caractères	Aspect	liquide sirupeux, incolore ou légèrement jaune
	Solubilité	miscible à l'eau et l'éthanol à 96 pour cent.
identification	Acidité	Fortement acide
	Densité	1.20 - 1.21
	Réaction des Lactates	Selon la pharmacopée européenne
Essai		plus fortement coloré que la solution témoin J_6
Substances insolubles dans l'éther		solution n'est pas plus fortement opalescente
Sucres et autres substances réductrices		Il ne se forme pas de précipité rouge ou verdâtre.
Cendres sulfuriques		0.1% pour 1g
Dosage		disparition de la coloration rose

Tableau 32 : Les tests physico-chimiques de Nipagine.

Paramètres		Normes
Teneur		98% - 120%
Caractères	Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.
	Solubilité	-Très peu soluble dans l'eau. -Facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol
Identification	Point de fusion	125°C à 128°C
	Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	≥95%
ESSAI	Aspect de la solution	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (2.2.2, Procédé II, Ph Eur)
	Acidité	Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'hydroxyde de sodium 0,1M.
	Centres sulfurique	0.1% pour 1g

Tableau 33 : Les tests physico-chimiques de Nipasole.

Paramètres		Normes
Teneur		98% - 102%
Caractères	Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.
	Solubilité	-Très peu soluble dans l'eau. -Facilement soluble dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol.
Identification	Point de fusion	96°C à 99°C
	Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	≥95%
ESSAI	Aspect de la solution	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB ₆ (2.2.2, <i>Procédé II, Ph Eur</i>)
	Acidité	Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 mL d' <i>hydroxyde de sodium 0,1M</i> .
	Centres sulfurique	0.1% pour 1g
Dosage		U de teneur par rapport à nipasole SCR

C'est des analyses qualitatives par des méthodes physicochimiques spécifiques à la substance active et ses excipients à identifier selon la pharmacopée Européenne et SMQ.

Monographie de la substance actif Halopéridol (*voir l'annexe IV*)

2.4.3.2. Contrôle microbiologique de PMs :

 **Dénombrement des germes aérobies viables totaux et levures et moisissures :**

 **Principe de dénombrement sur plaque gélose :**

On doit déposer pour chaque dilution des MPs deux boîtes de pétri de 90 mm de diamètre par milieu en changeant de pipettes pour chaque dilution.

On introduit dans chacune d'elles 1 mL de la solution préparée MP+ TSE.

Pour dénombrement **des bactéries**, on verse sur deux boîtes de pétri 15 à 20 mL du Typticase-soja, agar (G. TSA) dans la température ne dépasse pas 45°C.

Pour dénombrement **des levures et moisissures**, on verse sur deux boites de pétri 15 à 20 mL du milieu gélose Sabouraud Dextrosé (G.Sab) dont la température ne dépasse pas 45°C.

On doit sur chaque boite de pétri mentionné les informations suivantes :

- Le nom de milieu de culture.
- La date d'analyse.
- Le nom de MP analysé et son numéro de lot.
- Le degré de dilution.
- L'initiative de l'analyste (VISA).

On les incube selon le tableau suivant :

Tableau 34 : Conditions d'incubation des boites pétris.

Milieu de culture	Germe chercher	Température	Durée
Milieu TSA	Bactéries	30 - 35°C	3 - 5 jours
Milieu Gélose Sabouraud Dexrosé	Levures et moisissures	20 - 25°C	5 - 7 jours

Note : Pour éviter tout risque de contamination chaque matière est analysée séparément avec stérilisation et décontamination avec l'alcool 90° sous hotte à flux laminaire.

Filtration sur membrane :

- *Utilisé principalement pour les eaux pharmaceutiques.*

On monte aseptiquement le dispositif de filtration sous hotte à flux laminaire, puis on place la membrane filtrante stérile de 0,45 µm sur le disque inox en face quadrillée vers le haut.

On introduite 10 mL de l'échantillon préparé correspondant à 1 g du produit analyser.

On filtre immédiatement puis on rince chaque filtre avec un volume approprié (100 mL) de même diluant initial si nécessaire. On l'applique à 4 FILTRE SUCCISIVEMENT.

On transfère respectivement une membrane dans une boite pré-coulée de G.TSA puis on incube à 30- 35°C pendant 5 jours et une autre dans une boite pré-coulée de G.Sab puis on incube à 20-25°C pendant 5-7 jours.

Recherches des germes spécifiques :

- **Recherche des entérobactéries et certaines autres bactéries à gram négatif :**

On prépare notre échantillon selon le mode de prélèvement des MPs de même méthode en utilisant *le bouillon peptones de caséine et de soja(TSB)*.

On homogénéise puis on incube à 20 - 25°C pendant un temps suffisant pour assurer la revivification de bactérie et non pas leur multiplication (*généralement 2h et pas plus de 5 h*)=*homogénéisât*.

On agite puis on prélève un volume d'inoculum correspondant à 1g (ou 1 mL) de l'homogénéisât A pour ensemer 100 mL du *milieu d'enrichissement pour les entérobactéries bouillon Mossel*.

On incube à 30 - 35°C pendant 24 - 48h.

- **Recherche d'ECHEIRICHIA COLI :**

On prépare l'échantillon selon le mode de prélèvement de PMs puis on ensemence 100mL du milieu aux peptone de caséine et de soja avec 10mL de l'échantillon (quantité correspondant à 1mL de produit).

On homogénéise et on incube à 30 - 35°C pendant 18 - 24h.

On agite le récipient puis on transfère **1mL** de son contenu pour ensemer 100 mL du bouillon Mac Conkey et on incube à 42 - 44°C pendant 24 - 48h.

On effectue de subculture sur le milieu gélosé de Mac Conkey, faite incubé à 30 - 35°C pendant 18 - 24h.

- **Recherche de Salmonelles :**

On prépare le produit selon le mode de prélèvements des MPs mais on utilise *le bouillon peptone de caséine et de soja TSB* au lieu de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7.0(TSE) avec quantité d'échantillon correspondant à 10 g ou 10 mL du produit.

On homogénéise et incube à 30 – 35°C pendant 18 - 24h.

On agite le récipient puis transfère 0,1 mL de son contenu dans 10 mL de milieu liquide d'enrichissement pour les Salmonelles Rappaport-Vassiliadis puis on incube à 30 - 35°C pendant 18 - 24h.

Enfin, on repique sur du milieu gélosé Xylose-Lysine-Désoxycolate et on incube 30 - 35°C pendant 18 - 72h.

- **Recherche de Pseudomonas aeruginosa :**

On prépare le produit à examiner comme précédent et on ensemence 100mL du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja avec 10 mL correspondant à 1g ou 1 mL de MP. Et puis incubé à 30 – 35°C pendant 18 - 24 h.

On agite le récipient et effectue des subcultures sur milieu gélosé cetremide. On incube à 30 - 35°C pendant 18 - 72h.

- **Recherche de S.aureus :**

On prépare le produit à examiner selon la méthode générale.

On ensemence 100mL de milieu liquide aux peptone de caséine et de soja avec 10mL de l'échantillon (quantité d'environ 1g ou 1 mL de produit) puis on homogénéise et incube à 30 - 35°C pendant 18 - 24h.

On effectue des subcultures sur milieu gélosé Mannitol-Sel Agar(MSA) ensuite on incube à 30 - 35°C pendant 18 - 72h.

- ✚ **Mode d'emploi :**

On effectue l'analyse microbiologique de chaque matière première selon la méthode de dénombrement sur plaque gélose, avec la recherche des germes spécifique décrite auparavant. Si le produit est positif, on fait une évaluation quantitative selon la méthode du nombre le plus probable (*tableau 35*).

Tableau 35: L'évaluation quantitative selon la méthode du nombre le plus probable.

Résultat obtenu avec une quantité de produit de :			Nombre probable de bactéries par g ou ml de produit
0.1ml	0.01ml	0.001ml	
+	+	+	Plus de 10 ³
+	-	-	Moins de 10 ³ et plus de 10 ²
+	-	-	Moins de 10 ² et plus de 10
-	-	-	Moins de 10

On effectue l'analyse microbiologique des eaux pharmaceutiques par méthode de filtration de la membrane. Dont les normes sont présentées dans le tableau 36 ci-après.

Tableau36 : Normes d'analyse microbiologique des eaux pharmaceutiques.

Germe recherchés	Eau purifiée	Eau PPI
DGAVT	≤ 100UFC/100ml	≤ 10UFC/100ml
E.coli	Absence/100ml	Absence/100ml
P.aeruginosa	Absence/100ml	Absence/100ml

2.4.3.3. Articles de conditionnements primaires :

Les articles de conditionnement jouent plusieurs rôles dont il y a à tenir compte dans la mise au point d'un médicament. Le facteur le plus important pour la formulation est évidemment la nature du matériau qui sera au contact direct du médicament, c'est-à-dire celle de l'article de conditionnement primaire. Le choix s'oriente, ici encore, de préférence vers les matériaux dont une monographie existe à la pharmacopée.⁽¹¹⁾

- **Principe :**

Dans l'intention de recherche des contaminations bactériennes et fongiques des articles de conditionnement primaire non obligatoirement stériles. On a recours au contrôle microbiologique ci-dessus :

- **☀ Contrôle des flacons :**

Sous hotte à flux laminaire, on prélève aseptiquement 20 flacons puis on remplit chacun avec 12,5 ml de TSE et on le couvre à un carré d'aluminium préalablement stérilisé. On ne laisse pas plus 30 min comme temps de contact.

On doit bien agiter le flacon pour toucher toutes ses surfaces internes puis on verse le contenu des 20 flacons dans un flacon stérile.

Le volume obtenu est l'équivalent de 250 ml.

- **☀ Contrôle de bouchons et comptes gouttes :**

Sous hotte laminaire, on prélève à l'aide d'une pince stérile 20 bouchons ou comptes gouttes puis on les immerge dans un flacon stérile qui contient 250 ml de TSE.

On referme le flacon puis on l'agite bien de telle façon que la solution TSE touchera tous les échantillons contrôlés puis on laisse 30 min de contact.

- **☀ Contrôle des pipettes graduées :**

Sous hotte laminaire, on prélève par une pince stérile 20 pipettes, on aspire tout le volume nominal des 20 pipettes avec le milieu TSE.

On transfère les volumes aspirés dans un flacon stérile afin d'obtenir un volume de 250 ml puis on le ferme et bien homogénéiser.

- **Mode opératoire :**

Pour chaque dénombrement et on prépare les prises d'essais de la méthode suivante :

-On monte système de filtration sur membrane(entonnoirs, supports et disques préalablement stérile.

-Avec une pince stérile on place la membrane filtrante de porosité 0,45µm stérile face quadrillé vers le haut sur le disques inox.

-On filtre 100 ml de la solution de rinçage puis on retire le filtre avec la pince stérile et on le place face quadrillé vers le haut sur une boîte de pétri en respectant les données citées sur le tableau ci-après :

Tableau 37 : Conditions opératoire pour les solutions de rinçage.

a. Dénombrement des GAVT :	b. Dénombrement DLMT
- Gélose TSA.	-Gélose Sabouraud
- Incubation est de 30à35 °C pendant 5 jours.	-Incubation de 20 à 25 °C pendant 5 jours.

-On applique les mêmes étapes pour le contrôle des 3 solutions de rinçage des ACs I^{aire} (flacons, bouchons et pipette graduée).

2.4.3.4. Articles de conditionnements secondaires :

Pour les AC II^{aire}, on procède le CQ physico-chimique afin de garantir une bonne présentation du médicament aux patients, bonne conditions de stockage et de transport.

✓ Matériels utilisés pour l'analyse :

Règle graduée, balance au mg, pantone et BAT.

✿ Contrôle des étuis :

• Contrôle visuel :

On doit vérifier l'aspect extérieur de l'étui, les légendes doivent être claires lisibles et l'encre parfaitement desséchée, le texte doit être exact et complet, collage parfait et les couleurs correspondant au BAT.

• Dimension :

On s'assure qu'il correspond au BAT sachant que chaque étui a ses propres dimensions avec +/- 5 %.

• Grammage :

On pèse 10 étuis après avoir découpé les parties supplémentaires d'un rectangle de longueur L et de largeur l puis on calcule le grammage(GR) exprimé en gr/m² par la formule suivante :

$$GR = \frac{P}{10 \times L \times l} \quad (\text{gr/m}^2) \text{ +/-5\%}$$

$$GR = \frac{14.9031}{10 \times 0.12 \times 0.045} = 275.98 \text{ g/m}^2$$

➤ **Norme : 275 –300 g/m²**

✿ **Contrôle des Notices :**

- **Contrôle visuel :**

On vérifie l'aspect, la couleur d'impression, tonalité des couleurs et le texte des deux langues arabe & français selon le BAT.

- **Dimensions (L × l) mm:**

On contrôle les dimensions de chaque notice selon son BAT avec tolérance de 1mm de longueur et de largeur.

- **Grammage :**

On pèse 20 Notices et on note le poids(P) en gramme puis on calcule GR selon la même précédente.

$$GR = \frac{P}{20 \times L \times l} \quad (\text{gr/m}^2) \text{ +/-8\%}$$

$$GR = \frac{50.027}{20 \times 0.13 \times 0.32} = 60.128 \text{ g/ m}^2$$

➤ **Norme :60 g/ m² [55,2 – 64,8] g/ m² .**

✿ **Contrôle des étiquettes flacons :**

- **Contrôle visuel :**

On vérifie l'aspect, la couleur d'impression, tonalité des couleurs et le texte des deux langues arabe & français selon le BAT.

➤ **Norme selon BAT : 130×320 ±1mm.**

- **Dimension :**

On s'assure du respect des dimensions envisagé selon le BAT avec +/- 1mm.

2.4.4. Contrôle in-process :

Selon les BPF : « contrôles effectués au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications ». ⁽¹¹⁾

- Ces contrôles en cours permettent ainsi de s'assurer que la ligne sur laquelle se fait la production (peu importe le stade de production), ne subit aucune dérive ayant un impact sur la qualité du produit.
- Au cours de fabrication et à chaque étape le personnel veille au bon déroulement de préparation et cela par l'aspect des matières premières et équipements, à la moindre anomalie on doit arrêter l'opération pour régler la lacune et cela doit être accompagné par une fiche de déviation déclarer par l'opérateur qui à sanctionner le déclique.

Exemple : au pesé si y'a un aspect de matière inhabituel, on arrête la pesé puis on informe le chef de ligne qui à son tours met le DP et DCQ au courant afin de prendre les démarche approprié.

- Après la fin de préparation de produit semi-fini, l'opérateur vérifie l'aspect du produit : couleur, odeur puis vient le rôle d'analyste de LCQ qui contrôle la densité et le pH du prélèvement et qui doivent être dans les intervalles déterminé au préalable.
- Au cours du remplissage, l'opérateur veille à contrôler tout les 10 – 15 minutes le volume injecter par la remplisseuse en calibrant deux(2) flacons qui doivent être comprise entre [50.7 mL – 51.7 mL].
- De même, il veille que les flacons sont bien fermé par l'appareil.
- Au final, vérification de poids(P) de solution fabriqué par la ration de Q_p sur Q_i qui doit être inférieur ou égal à 1 et entre l'intervalle de : 97%-100%.
- Compte de Nombre de flacons produits qui est environ 18000 boites de produit fini pour 950 kg d'Halopéridol préparé. A savoir qu'une caisse contient 154 boites.

2.4.5. Contrôle de produit semi-fini et fini :

2.4.5.1. Contrôle physico-chimique de produit semi-fini et fini :

Notre objectif est de définir les modalités opératoires de contrôle d'**HALOPERIDOL** à la réception selon la USP 41(*Monographie de produit semi-fini et fini Halopéridol GL en Annexe VII*) par les paramètres suivants :

- **Caractères organoleptiques :**

On remplit un tube à essai à fond plat du contenu de flacon puis on l'observe sur fond blanc et à la lumière ensuite sentir son odeur.

Observation : Le liquide est limpide incolore et inodore.

- **Volume:**

On utilise une éprouvette de 50ml pour vérifier le volume contenu dans un flacon pris anarchiquement durant le remplissage.

Observation : le volume de la solution doit être égale ou légèrement supérieur à 15 ; 30 ou 50 ml pour des flacons de 15 ; 30 ou 50 ml.

- **Densité:**

- On pèse une fiole bouchée à vide de 10 ml puis tarer.
- On remplit cette dernière avec l'eau purifié, fermer et la calibrée.
- On la vide puis remplir de solution d'Halopéridol fermer et calibrée.
- On applique la formule de densité.

Expression de la densité

La densité s'exprime de la sorte :
$$d = \frac{\rho_{\text{corps}}}{\rho_{\text{ref}}}$$

Où ρ_{corps} est la masse volumique du corps considéré, et ρ_{ref} est la masse volumique du corps de référence.

S'agissant d'un rapport entre deux mesures par un ratio et donc n'a pas d'unité.

ρ est déterminée par le rapport : $\rho = \frac{m}{V}$, où m est la masse de la substance homogène occupant un volume V.

➤ **Norme :** densité comprise entre 1.001 et 1.002.

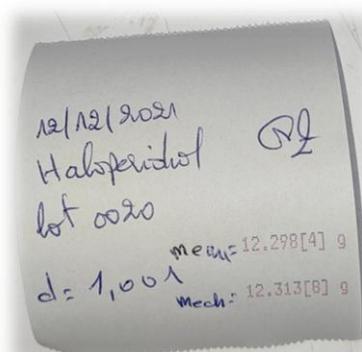


Figure 46 : Calcul de densité

- **Ph :**

- **Pré-requis :**

Equipement : ph-mètre

Réactifs et standards : -Solution tampon pH 7. Solution tampon pH4.

- **Norme :** $2.75 < \text{pH} < 3.75$ à 20 °C.



Figure 47 : Mesure de pH d'Halopéridol.

- **Dosage du principe actif et des conservateurs par HPLC :**

L'identification du PA et de chaque conservateur est réalisée lors de dosage par HPLC selon l'SMQ.

Le temps de retentions des solutions d'essais et solution témoin sont identiques.

- ❖ **Condition chromatographique :**

Ce tableau présente les conditions opératoires de dosage d'Halopéridol par HPLC.

Tableau38 : Condition opératoire de l'HPLC.

Conditions opératoires	valeurs
Colonne	C 18, 25 cm × 4,6 mm , 5 µm
Longueur d'onde	254 nm
Débit	1ml /mn
Volume d'injection	10µl
Température de colonne	25 ° C

❖ **Mode opératoire :**

1- **Phase mobile :** Méthanol HPLC et Sulfate tétrabutyl d'ammonium d'hydrogène 1.62g dans 1L(55 :45).

-On prépare 2L de la phase mobile ; et donc :

- 55% → 100%
- X → 2000ml
- $X = (55 * 2000) / 100 = 1100\text{ml}$.
- 45 → 100%
- X → 2000ml
- $X = (45 * 2000) / 100 = 900\text{ml}$

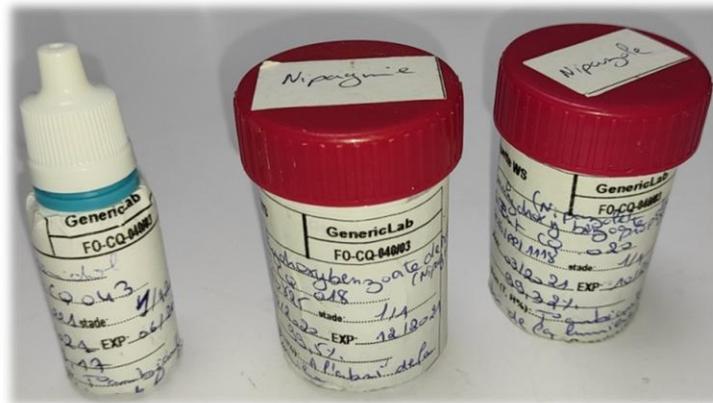


Figure 48 : Les workings standards(WS) utilisé en dosage par HPLC.

2- **Préparation des solutions:**

➤ Solution standard:

1. SOLUTION a : Peser 200mg d'Halopéridol WS dans une fiole de 100ml et compléter avec la phase mobile, prélever 5 ml dans une fiole de 20ml et compléter au trait de jauge avec la phase mobile.
2. SOLUTION b : Peser 50mg de méthyl de parabène WS dans une fiole de 100ml et compléter avec la phase mobile, prélever 5ml dans une fiole de 20ml et compléter au trait de jauge avec la hase mobile.
3. SOLUTION c : Peser 10mg de propyl parabène WS dans une fiole de 200ml et compléter avec la phase mobile, prélever 5ml dans une fiole de 20ml et compléter au trait de jauge avec la phase mobile.
4. Prélever 2 ml de chaque solution (a, b, c) et les mélanger dans une fiole de 10ml puis compléter au trait de jauge avec la phase mobile
5. Filtrer le mélange avec un filtre de 0.45 µm.

3- Préparation de la solution d'échantillon :

1. Prélever 5ml de la solution d'**Haloperidol GL**® (SF/PF) qui est l'équivalent de 10mg d'halopéridol dans une fiole de 20ml et compléter avec la phase mobile
2. Faire une dilution de 1/5^{ème} de la solution.
3. Filtrer ce dernier avec un filtre de 0.45 µm.

4- Préparation d'HPLLC waters alliance UV :

Préparer 4 kits flacons HPLC certifiés de 1.5ml et les rincer avec la phase mobile puis les remplir selon l'ordre suivant : Phase mobile ; Standard 1 ; Standard 2 et l'échantillon.

➤ **NOTE :** préciser le nombre d'injections comme ci-dessus :

- Injecter la phase mobile : 1 fois.
- Injecter la solution Standard 1 : 5 fois.
- Injecter le Standard 2 : 2 fois.
- Injecter l'échantillon : 2 fois.

❖ Calcul :

- [Halopéridol]=(AE /AS)*(Cs/Cu)*TS
- [Conservateur]= (AE /AS)*(Cs/Cu)*T
- AE : Aire de pic dans la solution d'essai
- AS : Aire de pic dans la solution standard
- Cs : Concentration dans le standard (mg/ml)
- Cu : Concentration dans l'échantillon (mg/ml)
- TS : Titre du standard %.

2.4.5.2. Contrôle microbiologique de produit semi-fini et fini :

Le contrôle microbiologique de produit fini est considéré comme la dernière étape pour confirmer que notre chaîne de travail et nos procédures étaient bien appliquées et respectées, afin de le transférer à sa zone de stockage final et permettre sa délivrance.

Pour ces analyses on effectue par la méthode de dénombrement sur plaque de gélose décrite auparavant et aussi la recherche des germes pathogènes.

IV. Résultats :

1. Résultats de contrôle d'eau de rinçage :

Les deux tableaux suivants (39 et 40) résument les résultats de contrôle d'eau de rinçage.

Tableau 39 : Résultats de contrôle physico-chimique d'eau de rinçage.

Paramètre	Normes	observation	Résultat
aspect	Liquide, limpide et incolore	Oui	Conforme (CF)
Ph	5.0 – 7.0 à 20°C	5,05	CF
Conductivité	<1.3 uS/cm à 25°C(PPI) <5.1 uS/cm à 25° C(EP)	0,276 uS/cm /	CF
Substance oxydables	Coloration légèrement rose	Rose claire.	CF
trace du principe actif	Aucune absorbance	Annexe VIII	CF
Traces de détergent d'ANIOSTERIL DAC II	Coloration du tube A est identique à celle du tube B	Témoin et échantillon identique	CF

Tableau 40 : Résultats de contrôle microbiologique d'eau de rinçage.

Désignation	Normes	Observation	Résultats
DGAVT	≤100UFC/ml	RAS	CF
DLMT	≤100UFC/ml	RAS	CF
E.coli	Absence/100ml	RAS	CF
P.aeruginosa	Absence/100ml	RAS	CF
S.aureus	Absence/100ml	RAS	CF
Salmonelle	Absence/100ml	RAS	CF

- **Commentaire** : D'après les résultats physico-chimique et microbiologique obtenus pour les eaux de rinçage on constate de notre équipements, par exemple : **Cuve 1**(Résultat dans l'annexe) de production son conformes pour préparer notre solution.

Note : Chaque équipement en contact direct avec le produit fabriquer doit être mené de même résultat de contrôle avant tout opération.

2. Résultats de Contrôle de matières premières :

Ces résultats de contrôles comprennent à ceux de PA, excipients et ACs.

2.1. Résultats de contrôle physico-chimique de matières premières :

2.1.1. Résultats de contrôle de PA :

Le tableau suivant résume les résultats de contrôle physico-chimique d'Halopéridol.

Tableau 41 : Résultats de contrôle physico-chimique de la substance actif Halopéridol.

Paramètres		Normes	Observation	Résultats
Teneur		99.0 – 101.0	99,6	CF
Aspect		Poudre blanche	Oui	CF
Solubilité		Insoluble dans l'eau Peu soluble dans l'éthanol96%,méthanol, chlorure et méthylène.	-2 phase -Solution trouble en présence de particules	CF
Point de fusion		150°C – 153°C	151°C	CF
<i>Eur</i> <i>Première identificationPh</i>	B : Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	≥ 95%	Halopéridol =98,6 HalopéridolWS= 97,6	CF
	E : identification des ions	Réaction (a) des chlorures	Dissolution immédiate du précipité	CF
Essai	Aspect de solution	Limpide	Limpide	CF
	Perte à la dessiccation			CF
Dosage		1mL d'HClO ₄ pour 37.5 mg	8 Ml d' HClO ₄ pour 0.3 g	CF

- **Commentaire** : Les différents résultats de contrôle physico-chimique de la substance actif Halopéridol du lot testé observés, répondent aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, ce qui confirme que le principe actif testé est conforme.

2.1.2. Résultats de contrôle des excipients :

Eau purifiée :

Le tableau 42 résume les résultats de contrôle physico-chimique d'eau purifiée.

Note : Le contrôle physico-chimique d'eau purifiée se fait quotidiennement.

Tableau 42 : Résultats de contrôle physico-chimique de l'eau purifiée.

Paramètres	Normes	Observation	Résultats	
Aspect	Limpide incolore inodore	Oui	CF	
Ph	5 - 7	5.67	CF	
Conductivité	<5.1 uS/cm à 25°C(EP)	1,331 uS/cm	CF	
Essai	Acidité ou alcalinité	Solution non colorée en bleu	Oui	CF
	Substance oxydable	Légèrement rose	Rose claire	CF
	Chlorures	Aucun changement	Oui	CF
	Résidu à l'évaporation	Maximum 1 mg de résidu	0.989mg	CF

- **Commentaire :** En se référant à la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, les résultats de contrôle physico-chimique d'eau purifiée observés, sont conformes.

✚ Acide Lactique :

Le tableau suivant résume les résultats de contrôle physico-chimique de l'additif.

Tableau 43: Résultats de contrôle physico-chimique de l'acide lactique.

Paramètres		Normes	Observation	Résultats
Teneur		88.0% - 92.0%	90%	CF
caractères	Aspect	liquide sirupeux, incolore ou légèrement jaune	Oui	CF
	Solubilité	miscible à l'eau et l'éthanol à 96 pour cent.	Oui	CF
identification	Acidité	Fortement acide	Oui	CF
	Densité	1.20 - 1.21	$\frac{7.5742}{6.2511} = 1.21$	CF
	Réaction des Lactates	Selon la pharmacopée européenne.	Oui	CF
Essai		plus fortement coloré que la solution témoin J_6	Oui	CF
Substances insolubles dans l'éther		solution n'est pas plus fortement opalescente	Oui	CF
Sucres et autres substances réductrices		Il ne se forme pas de précipité rouge ou verdâtre.	Oui	CF
Cendres sulfuriques		0.1% pour 1g	Oui	CF
Dosage		disparition de la coloration rose	Oui	CF

➤ **Commentaire :** En se référant à la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, les résultats de contrôle physico-chimique de l'acide lactique, sont conformes.

✚ Nipagine $C_8H_8O_3$:

Le tableau 44 résume les résultats de contrôle physico-chimique de conservateur $C_8H_8O_3$.

Tableau 44 : Résultats de contrôle physico-chimique de Nipagine.

Paramètres		Normes	Observation	Résultats
Teneur		98% - 120%	108%	CF
caractères	Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.	Poudre cristalline, blanche	CF
	Solubilité	-Très peu soluble dans l'eau. -Facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.	Oui	CF
			Oui	CF
identification	Point de fusion	125°C à 128°C	119°C	CF
	Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	≥95%	101%	CF
ESSAI	Aspect de la solution	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB ₆ (2.2.2, <i>Procédé II, Ph Eur</i>)	Oui	CF
	Acidité	Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 mL d' <i>hydroxyde de sodium 0,1M</i> .	Virage au bleu	CF
	Centres sulfurique	0.1% pour 1g	Oui	CF

- **Commentaire** : En se référant à la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, les résultats de contrôle physico-chimique de Nipagine, sont conformes.

✚ Nipasole :

Le tableau suivant résume les résultats de contrôle physico-chimique de conservateur $C_{10}H_{12}O_3$.

Tableau 45 : Résultats de contrôle physico-chimique de Nipasole.

Paramètres		Normes	Observation	Résultats
Teneur		98% - 102%	100%	CF
caractères	Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.	Poudre cristalline, blanche	CF
	Solubilité	-Très peu soluble dans l'eau. -Facilement soluble dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol.	Oui	CF
			Oui	CF
identification	Point de fusion	96°C à 99°C	98°C	CF
	Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	≥95%	97%	CF
ESSAI	Aspect de la solution	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB ₆ (2.2.2, Procédé II, Ph Eur)	Oui	CF
	Acidité	Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'hydroxyde de sodium 0,1M.	Virage au bleu	CF
	Centres sulfurique	0.1% pour 1g	Oui	CF
dosage		UV/VIS de teneur par rapport à nipasole SCR	99%	CF

➤ **Commentaire** : En se référant à la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, les résultats de contrôle physico-chimique de Nipasole, sont conformes.

2.2. Résultats de contrôle microbiologique des MPs :

✿ Recherche des entérobactéries et certaines autres bactéries à gram négatif :

Le produit satisfait à l'essai si aucune croissance de bactéries Gram Négatif n'est constatée. Si un trouble se développe accompagné d'un virage de couleur, on effectue de subculture sur milieu gélosé VRBG et puis on incube 30 - 35°C.

✚ E.COLI

La croissance de colonies rouges, non mucoïdes, de bactérie gram négatives en bâtonnets indique la présence d'E.COLI, à confirmer par des tests appropriés.

Dans ce cas on a recours à une identification biochimique

Le produit satisfait à l'essai si telles colonies ne sont pas observées ou si les tests biochimiques sont négatifs.

✚ Salmonelle :

La croissance de colonies rouges bien développées, avec ou sans centre noir, indique la présence possible de Salmonelles, à confirmer par des essais d'identification biochimique.

Le produit satisfait à l'essai si on n'observe pas les colonies de type décrit ou bien résultats d'identification négatifs.

✚ Pseudomonas aeruginosa :

La croissance de colonies en bâtonnets Gram négatif indique la présence possible de P.aeruginosa, à confirmer par l'identification biochimique.

Le produit satisfait à l'essai si l'on n'observe la présence d'aucune colonie ou si l'identification biochimique est négative.

✚ S. aureus :

La croissance des colonies jaune/blanche entourée d'une zone jaune indique la possibilité de présence de S.aureus, à confirmer par l'identification biochimique.

Le produit satisfait à l'essai si l'on n'observe aucune colonie décrite et si les essais biochimiques sont négatifs. 100mL.

- **Observation :** pour les matières premières : Halopéridol, nipagine, nipasole et acide lactique, il n'y avait pas d'analyse positive.
- **Commentaire :** Tous les essais microbiologiques des trois MPs des lots testés n'ont pas présenté l'apparition de colonies d'où on constate que ces analyses sont négatives donc les résultats généraux conformes.

Tableau46 : Résultats de contrôle microbiologique les eaux pharmaceutiques.

	Eau purifiée	Eau PPI		
Germe recherchés	Normes		Observation	
DGAVT	≤ 100UFC/100ml	≤ 10UFC/100ml	RAS	RAS
E.coli	Absence/100ml	Absence/100ml	RAS	RAS
P.aeruginosa	Absence/100ml	Absence/100ml	RAS	RAS

- **Commentaire** : La notion **rien à signaler (RAS)**, observé pour les3, signifie l'absence de germes pathogènes et donc le résultat global de nos essais est conforme.

2.3. Résultats de contrôle des articles de conditionnements primaires :

Les résultats de contrôle microbiologique des ACs primaires sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 47 : Résultats de contrôle microbiologique des ACs primaires.

AC	GAVT	DLMT	Résultats	
Flacons	RAS	RAS	CF	CF
Bouchons	RAS	RAS	CF	CF
Pipettes gradées	RAS	RAS	CF	CF

2.4. Résultats de contrôle des articles de conditionnements secondaires :

Les résultats de contrôle physico-chimique des AC s secondaires : étuis, notices et flacons sont résumés dans les tableaux 43,44 et 45 respectivement.

✿ Contrôle des étuis :

Tableau 48 : Résultats de contrôle physico-chimique des AC s secondaires.

Paramètres	Normes	Observation	Résultats
Visuel	Bonne aspect	Oui	CF
Dimension	Correspondre au BAT avec ±5%	120×45	CF
Grammage	275 – 300 g/m ²	275.98g/m ²	CF

✿ Contrôle des Notices :

Tableau 49 : Résultats de contrôle physico-chimique des Notices.

Paramètres	Normes	Observation	Résultats
Visuel	Texte selon BAT	Bon aspect	CF
Dimension	130×320 ±1mm	Oui	CF
Grammage	[55,2– 64,8] g/ m ²	60.128 g/ m ²	CF

✿ Contrôle des étiquettes flacons :

Tableau 50 : Résultats de contrôle physico-chimique des étiquettes flacons.

Paramètres	Normes	Observation	Résultats
Visuel	Bonne aspect	Oui	CF
Dimension	Correspondre au BAT avec ± 1 mm	Oui	CF

3. Résultats de contrôle in-process :

Durant la chaine de la production tout opérateur veille à appliquer les BPF et surveille l'aspects et poids du produit à chaque étape.

- **Remplissage :**

Calcul : volume de flacon $\times d$; $50\text{mL} \times 1.001 = 50.05\text{mL}$

Norme de moyenne : $50.7\text{g} \pm 1$. 50.701g : CF

Tableau 51 : Résultats de contrôle in-process de volume des flacons.

Heure	10:09	10 :40	11 :08	11:41	13:11	13:33	13:58	14:29	15:00	15:31
Observation	50.42	50.37	50.40	51.04	50.81	51.03	50.60	50.89	51.02	50.43
Résultats	CF	CF	CF	CF	CF	CF	CF	CF	CF	CF

- **Résultats de rendement :**

Norme : 97% - 100%

$$Q_p / Q_i = 949 \text{ kg} / 950 \text{ kg} = 0.998 \quad (99.8\%) : \text{CF}$$

- **Rendement des étuis:**

Norme : ≈ 18500 flacons. 18698.8807

Quantité obtenu : 120 caisses de 154 étuis de produit fini et 2 caisses de boites.

Résultats : $120 \times 154 = 18480 + 80 = 18560$ Flacons.

➤ **Commentaire :** D'après les résultats obtenus de contrôle in-process (IPC) selon les BPF et le SMQ sont conformes.

4. Résultats de contrôle de produit semi-final et final :

4.1. Résultats de contrôle physico-chimique de produit semi-fini et fini :

Les résultats du contrôle physico-chimique de produit fini **Haloperidol GL**® (2mg/ml) sont Récapitulés dans le tableau 52.

Tableau 52 : Résultats de contrôle physico-chimique de produit semi-fini et fini.

Paramètres	Normes	Observations	Résultats
Organoleptique	Liquide limpide, incolore et inodore.	Aspect attendu	CF
Volume	≥ 50mL	50.43	CF
Densité	1.00 - 1.02	d=1.001	CF
Ph	2.75 < pH < 3.75 à 20 °C.	pH=3.35	CF
Dosage par HPLC	[Halopéridol%]=90.0-110%	99.17	CF
	[Conservateur%]=90.0-110%	Nipagine:99.5	CF
	[Conservateur%]=90.0-110%	Nipasole:99.32	CF

- **Commentaire** : D'après les résultats obtenus de contrôle physico-chimique de produit semi-final et final d'Haloperidol GL ®, en se référant aux normes de la pharmacopée américaine USP 41 . SMQ et selon les BPL, sont conformes.

4.2. Résultats de contrôle microbiologique de produit semi-fini et fini :

Les résultats du contrôle microbiologique de produit fini **Haloperidol GL** ® (2mg/ml) sont Récapitulés dans le tableau 53.

Tableau 53 : Résultats de contrôle microbiologique de produit semi-fini et fini.

	Norme	Observation	Résultat
DGAVT	<10 ² UFC/ml	Absence	CF
DLMT	<10UFC/ml	Absence	CF
E.coli	Absence	Absence	CF
Salmonelle	Absence	Absence	CF
S.aureus	Absence	Absence	CF
P.aeruginosa	Absence	Absence	CF
Entérobactérie	Absence	Absence	CF

- **Commentaire** : Selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, SMQ et selon les BPL, le produit semi-fini et fini est satisfait à l'essai, dont il y'a une absence totale de germes aérobies viable totaux, des levures et moisissures, Ainsi pour les germes spécifiques d'Escherichia coli principalement, ce qu'indique que notre produit est conforme.

5. Discussion générale :

Ces résultats, nous donne une idée assez claire, sur la qualité de la substance active et des solutions buvables (gouttes) d'un générique **Haloperidol GL** ® (2mg/ml). En se référant principalement à la pharmacopée européenne 9^{ème} Edition et partiellement à la pharmacopée américaine USP 41, dont l'ensemble des procédures applicables du processus de SMQ et dossier technique.

Les essais effectués sur les matières premières ont montré que la substance active Halopéridol et ces excipients sont de qualité satisfaisante et ce selon les normes de la pharmacopée 9^{ème} Edition.

Ainsi, les essais de contrôle de la qualité du produit fini **Haloperidol GL** ® gouttes buvables, qui se résument essentiellement aux essais pharmaco-techniques (aspect, densité et pH) (IPC) et microbiologiques effectués au sein du laboratoire de contrôle qualité nous ont permis, d'en conclure leurs conformités aux normes établies.

En dernier lieu, on conclue que les différents tests réalisés sur le produit fini **Haloperidol GL** ® (2mg/ml) sont conformes aux normes de l'USP 41 et SMQ.

Conclusion

Tout au long de ce mémoire, l'objectif a été de montrer l'importance accordé à la production des médicaments génériques, particulièrement les psychotropes, dans l'industrie pharmaceutique, afin d'améliorer la maîtrise des actes thérapeutiques en termes de qualité et sécurité.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressées, au suivi de production et contrôle qualité d'**Haloperidol GL**® (2mg/ml), solution buvable en gouttes, partant des matières premières jusqu'au produit fini dans le but d'établir sa conformité avec les normes réglementaires (La pharmacopée européenne 9ème édition et le système de management de qualité).

Nous avons suivi le processus de fabrication de ce produit particulier puisqu'il s'agit d'un médicament psychotrope, et donc la confidentialité et la sécurité sont mises, et des analyses physico-chimique et microbiologique au niveau des laboratoires de contrôle qualité. Il est néanmoins capital de garder à l'esprit que le contrôle de la qualité 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 non appropriées.

D'ou cette expérience de stage qui nous a permis de se rendre compte des efforts pour mener à bien, une fabrication et un contrôle qualité d'un médicament, axé sur le respect des 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 et le respect des exigences national et international, qui sont respectivement les garants de leur sécurité et de leur efficacité.

Au terme de notre travail nous avons obtenus principalement les résultats suivants:

Le contrôle physico-chimique par HPLC exprimé en pourcentage du PA **Halopéridol** est compris entre **[90.0 et 110.0 %]**, en se référant aux normes de la pharmacopée européenne et la pharmacopée américaine USP 41.

Le contrôle microbiologique a révélé une absence totale de germes viables, des levures et moisissures, ainsi pour les germes spécifiques d'*Escherichia Coli* précisément. Donc le produit est de conformité garantie, en qualité mais aussi en sécurité.

Références bibliographiques :

1. <https://www.copadata.com/fr/industries/industrie-pharmaceutique/life-sciences-pharmaceutical-insights/reglementations-industrie-pharmaceutique/>
2. JORA N° 46 loi du 16 dhou el kaâda 1439 29 juillet 2018 ,Titre V : produits pharmaceutiques et dispositifs ,chapitre 2 : principes et définitions, « Art. 208 »
3. L'intelligence médicale au service du soin Fréquentation certifiée par l'ACPM/OJD| Copyright 2022 Vidal. Site web : <https://www.vidal.fr/>
4. Pharmacologie et thérapeutiques 2013 Elsevier Masson SAS.
5. Pharmacopée européenne II ed. Sainte- Ruffine, Maisonneuve, 1995.
6. Top Santé.
7. Pharm'Net.
8. Pharmacopée française. X ed.Moulins-les-metz, adrapharm, maisonneuve, 1982.
9. destination santé
10. Laboratoires Iprad.
11. Abrégés de pharmacie : Pharmacie galénique. Bonnes pratique de fabrication/Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard .Elsevier Masson 9e édition ,2009 –Paris. Site web : www.elsevier-masson.fr
12. Aiache J.M.,Aiache S ., Renoux R. Initiation à la connaissance du médicament. Paris, Masson, 1995.
13. Chirurgie ophtalmologie paris.
14. Soins-infirmiers.com
15. sports et santé
16. Buri P., Puisieux F., Doelker E. et benoit J.P. Les formes pharmaceutiques nouvelles- aspects technologique, Biopharmaceutique et médical. Paris, Lavoisier, technique et documentation, 1985.
17. Minimi.be
18. France Lymphome Espoir.
19. Le Quotidien du pharmacien.
20. Cour de pharmacie clinique 5^{ème} Année pharmacie 2020-2021/BLIDA : les psychotropes par Dr Djellouli.S, Maitre assistant en pharmacologie.
21. Dictionnaire d'encyclopédie médicale, LE LAROUSSE MEDICAL édition 2012 sous direction du Pr Jean-Pierre Wainsten/Dépôt légal : Février 2012. WEB : www.larousse.fr
22. Cour de toxicologie 5^{ème} Année pharmacie 2020-2021 : Les psychotropes- généralités par Dr Mammeri K.

23. EMC - Psychiatrie/Volume 2, Issue 4, auteur : N.Franck et F.Thibaut, November2005, Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. SITE WEB : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1762571805000027>
24. Cour de pharmacologie générale 3^{ème} année pharmacie par Dr Talbi de Anaaba, source WEB/ http://univ.ency-education.com/pharmacie_3an-lessons.html#google_vignette.
25. Pierre Sokoloff, Marie-Pascale Martres, Jean-Charles Schwartz. La famille des récepteurs de la dopamine. Médecine/Sciences. janv1993;9(1):12-20.
26. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacologie-medicale-vue-d-ensemble/32-differents-types-de-structure-sur-lesquelles-agissent-les-medicaments/58-recepteurs-couples-aux-proteines-g>.
27. Stephen M. Stahl. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques 4^{ème} édition. Lavoisier médecine sciences. 2015.
28. Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, et al. AE Bennett research Award : prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 49: 473-86
29. Diane M. McIntosh, Ayal Schaffer, Ric Procyshyn. Implications cliniques de la pharmacologie antipsychotique. Le clinicien. avr 2011.
30. Livre cours pharmacologie des cibles à la thérapeutique 3^e édition par Prs Yves Landry et Jean-Pierre Gies /chapitre 17 : Transmissions dopaminergiques/ page :338/Dépôt légale :juin 2014. WEB : dudnod.com
31. https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_que/a_03_cl_que.html.
32. PDF: Pharmacologie du système nerveux Chapitre 5 : Les antipsychotiques (neuroleptiques), *source des illustrations* : Psychopharmacologie essentielle, Stephen M. Stahl. Flammarion 2002.
33. Garnier-Delamare. Dictionnaire des termes techniques de médecine 21^e édition.
34. Cour de pharmacie clinique 5^{ème} Année pharmacie 2020-2021/BLIDA : Pharmacie clinique en neuropsychiatrie « Psychose » par Dr Djellouli.S, Maître assistant en pharmacologie.
35. LES NEUROLEPTIQUES ET LEURS CORRECTEURS (PDF), COURS IFSI DECEMBRE 2014, Martine MINEUR, Pharmacien.
36. Cours de Pharmacologie : Les neuroleptiques (tranquillisants majeurs) en 2017 par Dr. A. DOUAOUI, Maître-assistant en pharmacologie. E-MAIL : douaoui-pharmaco@gmail.com –WEB:<http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharmaco3an-neuroleptiques2018douaoui.pdf>
37. <https://www.revmed.ch/livres/psychotropes-d-usage-courant/medicaments/antipsychotiques>. Revue Médicale Suisse.

38. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>.mis à jour le 13 mai 2022.
39. <https://www.fiches-ide.fr/medicaments/neuroleptiques/>Mis à jour le 31/01/2022.
40. Le guide ultime pour mettre en place un système de management qualité (SMQ) efficace BlueKanGo 2020. Pdf
41. Gestion de la qualité , BPL et BPF Lncpp/cecomed 2010. pdf
42. AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ/ Bonnes pratiques de fabrication/ Bulletin officiel.No 2015/12 bis.
43. Pharmacopée européenne. 9ème édition. Publiée en 2016.
44. Série OCDE : principes de bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces principes N°4 (version révisée)/ Document de consensus sur les BPL/Assurance qualité et BPL/Direction de l'environnement : ORGANISATION DE COOPERATION ET DE DEVELOPPEMENT ECONOMIQUES/Paris 1999.
45. Guide des bonnes pratiques de fabrication/ Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par les décisions des 30 décembre 2016, 6 mai 2019 et 26 novembre 2020. Site web : ansm.sante.fr
46. <https://www.blog-qhse.com/assurance-qualite-le-role-des-bpf-dans-lindustrie-pharmaceutique>.
47. <https://ansm.sante.fr/documents/referance/les-principes-de-bpl>.
48. Publications de l'OCDE sur l'Hygiène et la Sécurité de l'Environnement Série sur les Principes de Bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces Principes, N° 1 : Les Principes de L'OCDE de Bonnes pratiques de laboratoire (tels que révisés en 1997) Direction de l'Environnement Organisation de Coopération et de Développement Economiques/Paris 1998.
49. <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-laboratoire>.
50. Yves L. 2010. Initiation à la connaissance du médicament. 2ème édition. Paris. Edisciences Dunod DL.
51. <https://www.iso.org/fr/iso--quality-managemet.html>
52. <https://www.miph.gov.dz>
53. <https://fr.m.wikipedia.org>
54. JORA N° 78 12 / Décret exécutif n° 20-391 du 4 Joumada El Oula 1442 correspondant au 19 décembre 2020 modifiant et complétant le décret exécutif n° 19-190 fixant les missions, l'organisation et le fonctionnement de l'agence nationale des produits pharmaceutiques « Art. 5»
55. <https://genericlab.com/>

56. <https://go.drugbank.com/>
57. D. Kluger, Pochard, Mrozek, Schlusser, Vogele, Bousser et al, Hygiène en industrie alimentaire, Henkel France SA, 1981.
58. LABAN.F, CAUWET.M, CHAMPAULT.V et all. Validation des procédés de nettoyage, Rapport de la commission SFSTP STP Pharma Pratiques 6 (1) 5-40,1996.
59. <https://skd-hygiene.com/detergent-desinfectant/135-asep-500-desinfectant-methode-cip.html>
60. VANDEVILLE., (1985), « Gestion et contrôle de la qualité ». Edition Fnor, PP.410-435.

Annexe

Tableau I : les principales caractéristiques pharmacocinétiques du chef de file des différents groupes des neuroleptiques⁽²⁾.

Molécule	Biodisponibilité (%)	Temps de demi-vie (h)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Métabolisation	Élimination
Chlorpromazine	10-69	30 (métabolites 4 semaines)	95-98	Hépatique +++	Urinaire et biliaire
Halopéridol	60	24	90	Hépatique +++	Urinaire et biliaire
Sulpiride	25-35	7	40	Faible	Urinaire, filtration glomérulaire
Zuclopenthixol	40	20		CYP 2D6	Fécale
Loxapine		8		Hépatique	Urinaire
Pimozide	60	50-100		CYP 3A4	Urinaire et fécale
Clozapine	55	16	94	CYP 1A2	Urinaire (50) et fécale
Olanzapine	60	30	93	CYP 1A2 et CYP 2D6	Urinaire (60)
Risperidone	70	3-20 polymorphisme	88	CYP 2D6	Urinaire (70)
Quétiapine		7 (quétiapine) 12 (norquétiapine)	83	CYP 3A4	Urines (70%)
Aripiprazole	87	75 - 146	> 99	CYP 3A4 et 2D6	Fécale (60%)
Palipéridone (métabolite actif de la rispéridone)	100	25-49 jours	74	Très peu métabolisé	Urines (80%)

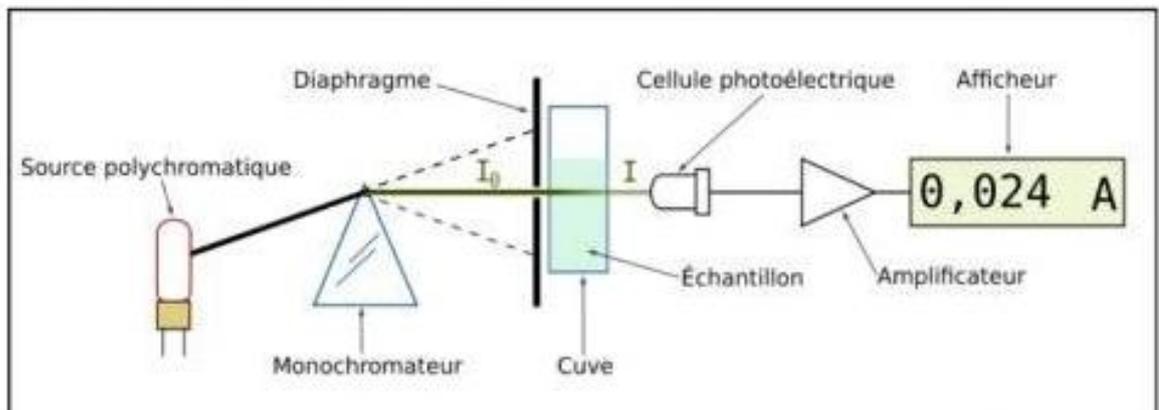


Figure 3 : Schéma de principe de spectrophotomètre.

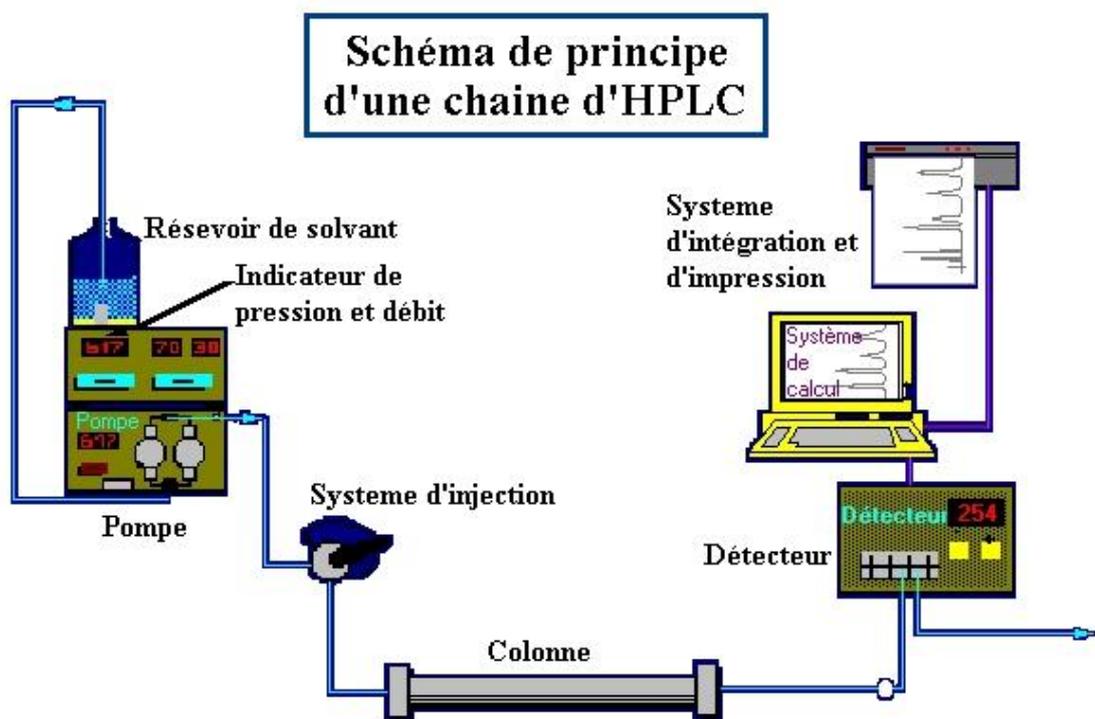


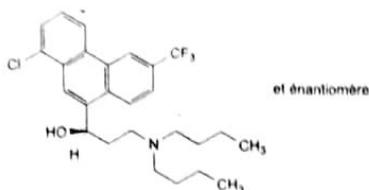
Figure 4 : Schéma de principe d'une chaîne d' HPLC.



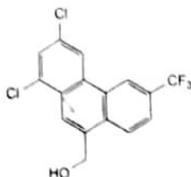
Figure 5 : Remplisseuse.



Figure 6 : Etiqueteuse.



B. (1R,3S)-1-[1-chloro-6-(trifluorométhyl)phénanthrén-9-yl]-3-(dibutylamino)propan-1-ol (3-déchlorohalofantrine),



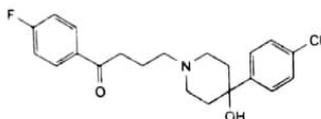
C. [1,3-dichloro-6-(trifluorométhyl)phénanthrén-9-yl]-méthanol.



01/2013:0616

HALOPÉRIDOL

Haloperidolum



C₂₁H₂₃ClFNO₂
[52-86-8]

M, 375,9

DÉFINITION

4-[4-(4-Chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(4-fluorophényl)butan-1-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (2.2.14) : 150 °C à 153 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : halopéridol SCR.

C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'halopéridol dans du méthanol R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'halopéridol SCR dans du méthanol R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'halopéridol SCR et 10 mg de brompéridol SCR dans du méthanol R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R.

Phase mobile : tétrahydrofurane R, méthanol R, solution de chlorure de sodium R à 58 g/L (10:45:45 V/V/V).

Dépôt : 1 µL.

Développement : dans une cuve non saturée, sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- le chromatogramme présente 2 taches qui peuvent toutefois ne pas être totalement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a)

D. Dissolvez environ 10 mg d'halopéridol dans 5 mL d'éthanol anhydre R. Ajoutez 0,5 mL de solution de dinitrobenzène R et 0,5 mL de solution alcoolique d'hydroxyde de potassium 2 M R. Il apparaît une coloration violette qui vire au rouge-brun après 20 min.

E. Dans un creuset de platine, introduisez 0,1 g d'halopéridol et ajoutez 0,5 g de carbonate de sodium anhydre R. Chauffez sur une flamme nue pendant 10 min. Laissez refroidir et reprenez le résidu avec 5 mL d'acide nitrique dilué R. Filtrez. A 1 mL du filtrat, ajoutez 1 mL d'eau R. La solution donne la réaction (a) des chlorures (2.3.1).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin I, (2.2.2, Procédé II).

Dissolvez 0,2 g d'halopéridol dans 20 mL d'une solution d'acide lactique R à 1 pour cent V/V.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29). Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et protégez-les de la lumière.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'halopéridol dans du méthanol R et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'halopéridol pour conformité du système SCR (contenant les impuretés B et D) dans 1,0 mL de méthanol R.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du méthanol R. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du méthanol R.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d'halopéridol pour identification des pics SCR (contenant les impuretés G et H) dans 1,0 mL de méthanol R.

Colonne :

- dimensions : l = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R (3 µm).

Phase mobile :

- phase mobile A : solution d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R1 à 17 g/L,
- phase mobile B : acétonitrile R,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 2	90	10
2 - 17	90 → 50	10 → 50
17 - 22	50	50

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'halopéridol pour conformité du système SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés B et D. Utilisez le

Chromatogramme fourni avec l'halopéridol pour identification des pics SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés G et H. Attention relative par rapport à l'halopéridol (temps de rétention = environ 8 min) : impureté B = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,6 ; impureté G = environ 1,8 ; impureté H = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- résolution : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'halopéridol.

Limites :

- facteur de correction : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 0,7,

- impureté D : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

- impureté B : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),

- impuretés G, H : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),

- impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),

- total : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),

- limite d'exclusion : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (2,2.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'halopéridol.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'halopéridol dans un creuset de platine.

DOSSAGE

Dissolvez 0,300 g d'halopéridol dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'acide acétique anhydre R et de 7 volumes de méthyléthylcétone R. Titrez par l'acide perchlorique 0,1 M en présence de 0,2 mL de solution de naphтолbenzène R.

1 mL d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 37,59 mg de C₂₁H₂₃ClFNO₂.

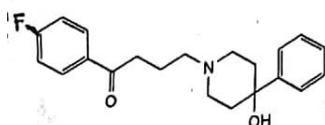
CONSERVATION

À l'abri de la lumière.

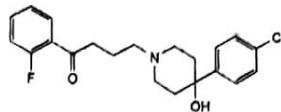
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, D, G, H.

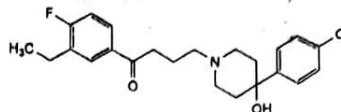
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale Substances pour usage pharmaceutique (2.0.34). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique) : A, C, E, F.



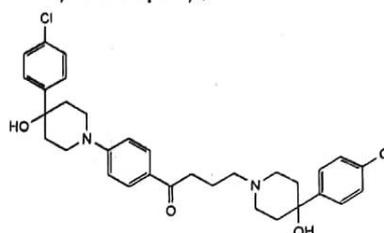
A. 1-(4-fluorophényl)-4-(4-hydroxy-4-phényl)pipéridin-1-yl)butan-1-one,



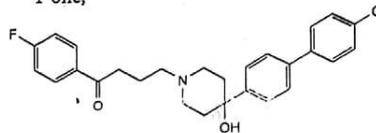
B. 4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(2-fluorophényl)butan-1-one,



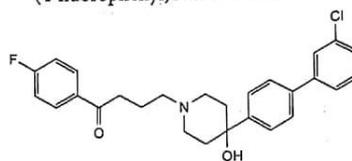
C. 4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(3-éthyl-4-fluorophényl)butan-1-one.



D. 4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]phényl]butan-1-one,



E. 4-[4-(3'-chlorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(4-fluorophényl)butan-1-one,



F. 4-[4-(4'-chlorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(4-fluorophényl)butan-1-one,

G. structure inconnue,

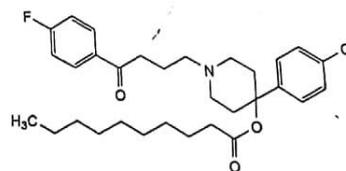
H. structure inconnue.

07/2011:1431



HALOPÉRIDOL (DÉCANOATE D')

Haloperidoli decanoas



C₃₁H₄₁ClFNO₃
[74050-97-8]

M_r 530,1

Monographies H

Monographie de produit semi-fini et fini Halopéridol GL.

USP 41

Official Monographs / Haloperidol 2021

Chromatographic system
(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)
Mode: LC
Detector: UV 247 nm
Column: 4.6-mm × 15-cm; 5-μm packing L1
Flow rate: 0.8 mL/min
Injection size: 10 μL
Run time: 2.5 times the retention time of haloperidol

System suitability
Sample: *Standard solution*
Suitability requirements
Tailing factor: NMT 2.0
Relative standard deviation: NMT 2.0%

Analysis
Samples: *Standard solution* and *Sample solution*
Calculate the percentage of the labeled amount of haloperidol (C₂₁H₂₃ClFNO₂) in the portion of Injection taken:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = peak response from the *Sample solution*
 r_S = peak response from the *Standard solution*
 C_S = concentration of USP Haloperidol RS in the *Standard solution* (mg/mL)
 C_U = nominal concentration of haloperidol in the *Sample solution* (mg/mL)
Acceptance criteria: 90.0%–110.0%

SPECIFIC TESTS

- **BACTERIAL ENDOTOXINS TEST (85):** It contains NMT 71.4 USP Endotoxin Units/mg of haloperidol.
- **PH (791):** 3.0–3.8
- **OTHER REQUIREMENTS:** It meets the requirements under *Injections and Implanted Drug Products* (1).

ADDITIONAL REQUIREMENTS

- **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in single-dose or in multiple-dose containers, preferably of Type I glass, protected from light. Store at controlled room temperature.

Change to read:

• USP REFERENCE STANDARDS (11)

- (CN 1-May-2018)
USP Haloperidol RS

Haloperidol Oral Solution

DEFINITION

Haloperidol Oral Solution is a solution of Haloperidol in Water, prepared with the aid of Lactic Acid. It contains NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of haloperidol (C₂₁H₂₃ClFNO₂).

IDENTIFICATION

- **A.** The retention time of the major peak of the *Sample solution* corresponds to that of the *Standard solution*, as obtained in the *Assay*.

ASSAY

• PROCEDURE

Buffer solution: 6.8 g/L of monobasic potassium phosphate in water. Adjust with phosphoric acid to a pH of 4.0.
Mobile phase: Methanol and *Buffer solution* (55:45)
Standard stock solution: 1 mg/mL of USP Haloperidol RS in methanol. Sonicate to aid in dissolution.
Standard solution: 0.2 mg/mL of USP Haloperidol RS in *Mobile phase* from the *Standard stock solution*

Sample solution: Nominally, 0.2 mg/mL of haloperidol in *Mobile phase* from a volume of Haloperidol Oral Solution. Filter a portion to use in the analysis.

Chromatographic system

(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)
Mode: LC
Detector: UV 247 nm
Column: 4.6-mm × 15-cm; 5-μm packing L1
Flow rate: 0.8 mL/min
Injection size: 10 μL
Run time: 2.5 times the retention time of haloperidol

System suitability

Sample: *Standard solution*

Suitability requirements

Tailing factor: NMT 2.0
Relative standard deviation: NMT 2.0%

Analysis

Samples: *Standard solution* and *Sample solution*
Calculate the percentage of the labeled amount of haloperidol (C₂₁H₂₃ClFNO₂) in the portion of Oral Solution taken:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = peak response from the *Sample solution*
 r_S = peak response from the *Standard solution*
 C_S = concentration of USP Haloperidol RS in the *Standard solution* (mg/mL)
 C_U = nominal concentration of haloperidol in the *Sample solution* (mg/mL)
Acceptance criteria: 90.0%–110.0%

PERFORMANCE TESTS

- **DELIVERABLE VOLUME (698):** Meets the requirements for oral solution packaged in multiple-unit containers
- **UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS (905):** Meets the requirements for oral solution packaged in single-unit containers

SPECIFIC TESTS

- **PH (791):** 2.75–3.75

ADDITIONAL REQUIREMENTS

- **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in tight, light-resistant containers. Store at controlled room temperature.
- **USP REFERENCE STANDARDS (11)**
USP Haloperidol RS

Haloperidol Tablets

DEFINITION

Haloperidol Tablets contain NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of haloperidol (C₂₁H₂₃ClFNO₂).

IDENTIFICATION

- **A.** The retention time of the major peak of the *Sample solution* corresponds to that of the *Standard solution*, as obtained in the *Assay*.

ASSAY

• PROCEDURE

Mobile phase: Methanol and 0.05 M monobasic potassium phosphate buffer (60:40). Adjust with 1 N sodium hydroxide or phosphoric acid to a pH of 4.0.
Standard solution: 0.1 mg/mL of USP Haloperidol RS in *Mobile phase*
Sample solution: Nominally 0.1 mg/mL of Haloperidol prepared as follows. Transfer an equivalent of about 10 mg of haloperidol from NLT 20 finely powdered Tablets to a 100-mL volumetric flask. Add 60 mL of *Mobile phase*, sonicate for 10 min, and shake by mechanical means for about 1 h. Dilute with *Mobile phase* to volume, mix, and filter, discarding the first 20 mL of the filtrate.

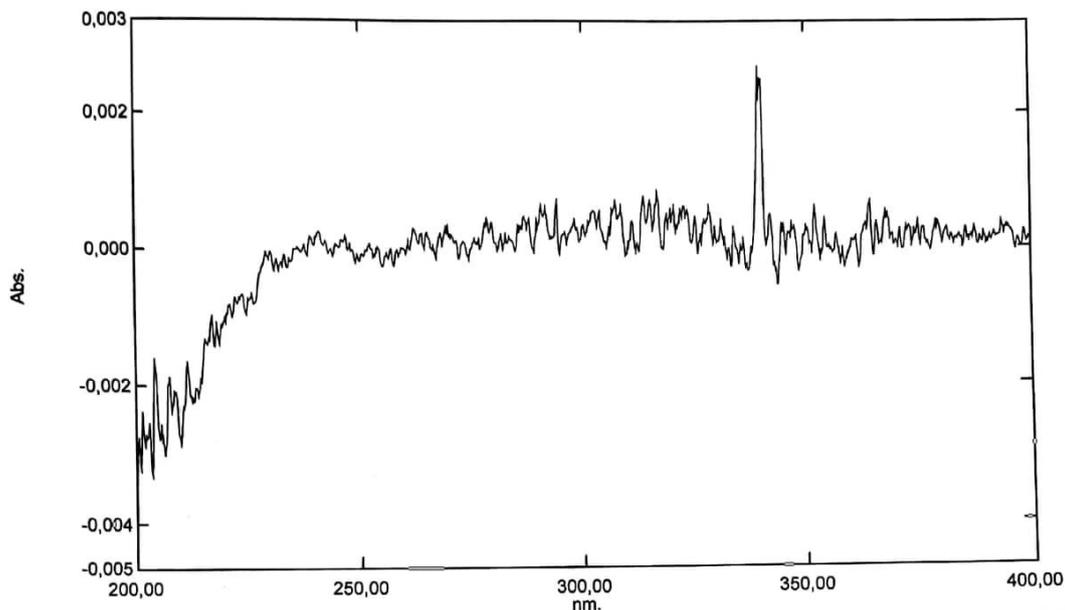
USP Monographs

Résultat de contrôle physico-chimique d'eau de rinçage de la cuve 01.

spectrum Peak Pick Report

14/03/2012 10:59:40

Data Set: cuve01 KAD 230122 - RawData



[Measurement Properties]
 Wavelength Range (nm.): 200.00 to 400.00
 Scan Speed: Fast
 Sampling Interval: 0,2
 Auto Sampling Interval: Enabled
 Scan Mode: Single

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	Ⓢ	339.60	0.003	
2	Ⓢ	341.40	0.000	
3	Ⓢ	337.40	-0.000	
4	Ⓢ	206.40	-0.003	

[Instrument Properties]
 Instrument Type: UV-1800 Series
 Measuring Mode: Absorbance
 Slit Width: 1,0 nm
 Light Source Change Wavelength: 340,0 nm
 S/R Exchange: Normal

[Attachment Properties]
 Attachment: None

[Operation]
 Threshold: 0,0010000
 Points: 4
 InterPolate: Disabled
 Average: Disabled

[Sample Preparation Properties]
 Weight:
 Volume:
 Dilution:
 Path Length:
 Additional Information:

Nom et prénom :	BENKARA Rayane Nour El Houda	DJEBIL Chaymaa
Adresse e-mail :	rayanenourelhoudabenkara95@gmail.com	djebilchayma@gmail.com

Résumé :

L'industrie pharmaceutique en Algérie a connu un progrès en termes de qualité et de méthodologie pour la fabrication des médicaments génériques de haute qualité assurant sécurité efficacité, afin d'obtenir une action thérapeutique toujours identique avec des caractéristiques constantes et parfaitement définies. L'objectif de notre étude est de suivre les procédés de fabrication de formes galéniques liquides : solution buvable (gouttes) dont la famille pharmaco-thérapeutique est celle des neuroleptiques. Le choix d'**Haloperidol GL** ® (2mg/ml) solution buvable, produite par l'unité de production de médicament GENERICLAB(Rouïba) est justifié : d'une part par les avantages de cette forme multi-doses homogènes, action rapide et bonne tolérance en raison de sa dilution et facilité d'administration, et aussi par l'importance des contrôles qualité physicochimique et microbiologique pour établir la conformité de toutes les substances testées (principe actif, produit semi fini et produit fini), d'autre part. En effet un tel choix repose essentiellement sur la sensibilité aux conditions et exigences de fabrication et l'utilité d'assurer leur qualité vu leur impact sur la santé des patients. Les résultats obtenus ont permis de conclure que notre médicament générique est conforme, aux normes exigées, donc considéré de bonne qualité pharmaceutique.

Mots clés :

Médicament générique (s), goutte buvable (s), neuroleptique(s), fabrication, contrôle qualité, exigences.

Abstract:

The pharmaceutical industry in Algeria has progressed in terms of quality and methodology for the manufacture of high quality generic drugs ensuring safety and efficacy, in order to obtain a therapeutic action always identical with constant and perfectly defined characteristics. The objective of our study is to follow the manufacturing processes of liquid galenic forms: drinkable solution (drops) whose pharmaco-therapeutic family is that of neuroleptics. The choice of Haloperidol GL ® (2mg/ml) oral solution, produced by the drug production unit GENERICLAB (Rouïba) is justified: on the one hand by the advantages of this homogeneous multi-dose form, rapid action and good tolerance due to its dilution and ease of administration, and also by the importance of physicochemical and microbiological quality controls to establish the conformity of all tested substances (active ingredient, semi-

finished product and finished product), on the other hand. Indeed, such a choice is essentially based on the sensitivity to manufacturing conditions and requirements and the usefulness of ensuring their quality given their impact on patient health. The results obtained allowed us to conclude that our generic drug is in conformity with the required standards, thus considered of good pharmaceutical quality.

Key words:

Generic drug(s), drinkable drop(s), neuroleptic(s), manufacturing, quality control, requirements.

ملخص:

شهدت صناعة المستحضرات الصيدلانية في الجزائر تقدما من حيث الجودة والمنهجية لتصنيع الأدوية الجنية عالية الجودة لضمان فعالية السلامة ، من أجل الحصول على عمل علاجي متطابق دائما مع خصائص ثابتة ومحددة تماما. الهدف من دراستنا هو اتباع عمليات تصنيع أشكال الجرعة السائلة : محلول عن طريق الفم (قطرات) التي تكون عائلتها الدوائية العلاجية هي عائلة مضادات الذهان. ان اختيار هالوبيريدول ج.ل. (2 ملغ / مل) التي تنتجها وحدة إنتاج الأدوية في جينيريك لاب (الروبية) لها ما يبررها: من ناحية من خلال مزايا هذا الشكل متعدد (2 ملغم / مل) محلول عن طريق الفم ، تنتجها وحدة إنتاج الأدوية في جينيريك لاب (الروبية) له ما يبرره: من ناحية من خلال مزايا هذا الشكل متعدد الجرعات المتجانس ، والعمل السريع والتسامح الجيد بسبب تخفيفه وسهولة تناوله ، وكذلك من خلال أهمية ضوابط الجودة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية لتحديد مطابقة جميع المواد المختبرة (العنصر النشط ، المنتج شبه النهائي والمنتج النهائي) ، من ناحية أخرى. والواقع أن هذا الاختيار يستند أساسا إلى الحساسية لظروف ومتطلبات التصنيع وفائدة ضمان جودتها نظرا لتأثيرها على صحة المرضى. أدت النتائج التي تم الحصول عليها إلى استنتاج مفاده أن عقارنا الجنيس يتوافق مع المعايير المطلوبة وبالتالي يعتبر ذا جودة صيدلانية جيدة.

الكلمات الرئيسية:

الأدوية الجنية ، قطرة (قطرات) الفم ، مضادات الذهان ، التصنيع ، مراقبة الجودة ، المتطلبات.