

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT**  
**SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –**



**FACULTE DE MÉDECINE**  
**DÉPARTEMENT DE PHARMACIE**

**Mémoire de fin d'études**

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

**Sous le thème :**

***Procédé de fabrication d'un médicament injectable : cas  
de l'Amiocardone 150mg/3ml***

**Présenté par :**

- GUESMI Kaouther
- YAHIAOUI Rania Fatma Zohra

**Encadré par**

- Docteur AZZOUZ.L

**Devant le jury :**

**Président :** Dr. BELAIDI.F Maître assistante en chimie analytique.

**Université BLIDA -1-**

**Examineur :** Dr. BOUCHEKHCHOUKH.A Maître assistante en chimie minérale. **Université BLIDA -1-**

**Session : Juillet 2023**

## **Remerciements**

*Nous tenons d'abord à remercier Allah le tout puissant qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadrante Mme. **AZZOUZ Leila**, pour ses conseils, sa confiance, sa patience, car elle a toujours été à notre écoute et très disponible tout au long de la période de réalisation de ce mémoire.*

*Je désire aussi remercier les professeurs de SAIDAL, qui n'ont fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires, ainsi que tout le personnel du département de chimie industrielle.*

*Nous remercions également tous les travailleurs de l'unité SAIDAL (MEDEA) et particulièrement : Monsieur **BENAISSA Mustapha** , chef service de département de production .*

*Enfin, nous remercions l'ensemble des employés et des chimistes et techniciens de laboratoire des matières et d'analyse spécial et tout travailleur de laboratoire SAIDAL pour les conseils et l'information qu'ils ont pu nous prodiguer au cours de ce stage. Nous tenons grand merci à tous les personnels de l'entreprise*

*Nous exprimons aussi nos remerciements aux membres du jury d'avoir accepté d'examiner notre travail. Nous tenons à exprimer notre grand respect à eux.*

*Merci également aux différents professeurs qui nous ont formées durant nos six années en pharmacie et dont leur enseignement est resté précieux tout au long de notre cursus universitaire.*

*Finalement, merci à toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.*

**Merci à tous**



# *Dédicace*

*Louange à ALLAH tout puissant , qui m'a permis de voir ce jour tant attendu . avec l'expression de ma reconnaissance et un profond amour, je dédie le fruit de mes longues années d'études .*

*Mon cher père **ABDELKADER**,*

*A l'homme , mon précieux offre d'ALLAH qui doit ma vie , ma réussite et tous mon respect , quoi que je fasse ou que je dise je ne saurais point te remercier comme il se doit ton affection me couvre tu as bienveillance le guide et ta présence à mes côtés a toujours et tu es ma source de force pour affronter les différentes obstacles que ce travail traduis ma gratitude et mon affection.*

*Ma chère mère **FAIZA**,*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction ma compagne toujours Que ce modeste travaille soit l'exaucement de vos vœux tant formuler le fruit de vous innombrable sacrifice puisse Allah le très Haut vous accorder santé bonheur et longue vie .*

*A mon frère **MOHAMED AMINE** , à ma sœur **HANAA** et son marie , qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mon parcours. Qu 'ALLAH les protège et leurs offre la chance et le bonheur. A mon adorable petite sœur **HIBA** qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille .*

*A ma grand-mère , mes oncles **MOHAMED YAHIA YUCEF**, mes tantes **ZAHIRA** , **HINDA** et ma chère **AMINA** ,**RATIBA** ,**SOUAD**, **Hadjira**, **FATMA** et **DJOHER** qui reste toujours à la mémoire , à tous mes cousins et cousines spécialement mes chères **RACHA**,**NADA** et **SAFO**.*

*Sans oublier ma chère amie **IKRAM** qui est une sœur d'âme , mon binôme **RANIA** pour son soutien , sa patiente et sa compréhension tout au long ce projet .*

*Zaouther*



## *Dédicace*

Avec tous ces sentiments mitigés à l'intérieur de moi la peur, la fatigue, le bonheur et la fierté je dédie ma remise de diplôme et ma joie à , ceux qui ont cru en moi dès le premier jour et m'ont soutenu dans les décisions que j'ai prises et m'ont toujours accordé leur confiance qui m'ont poussé tout le long de mon chemin.

*Ma reine maman « Hadda »*

Mon paradis ; la prunelle de mes yeux ; la source de ma joie et mon bonheur.

*Mon héros papa « Mohamed »*

Ma source de vie, d'amour, et d'affection, celui qui a fait de moi une femme, qui a été toujours à mes côtés pour m'encourager.

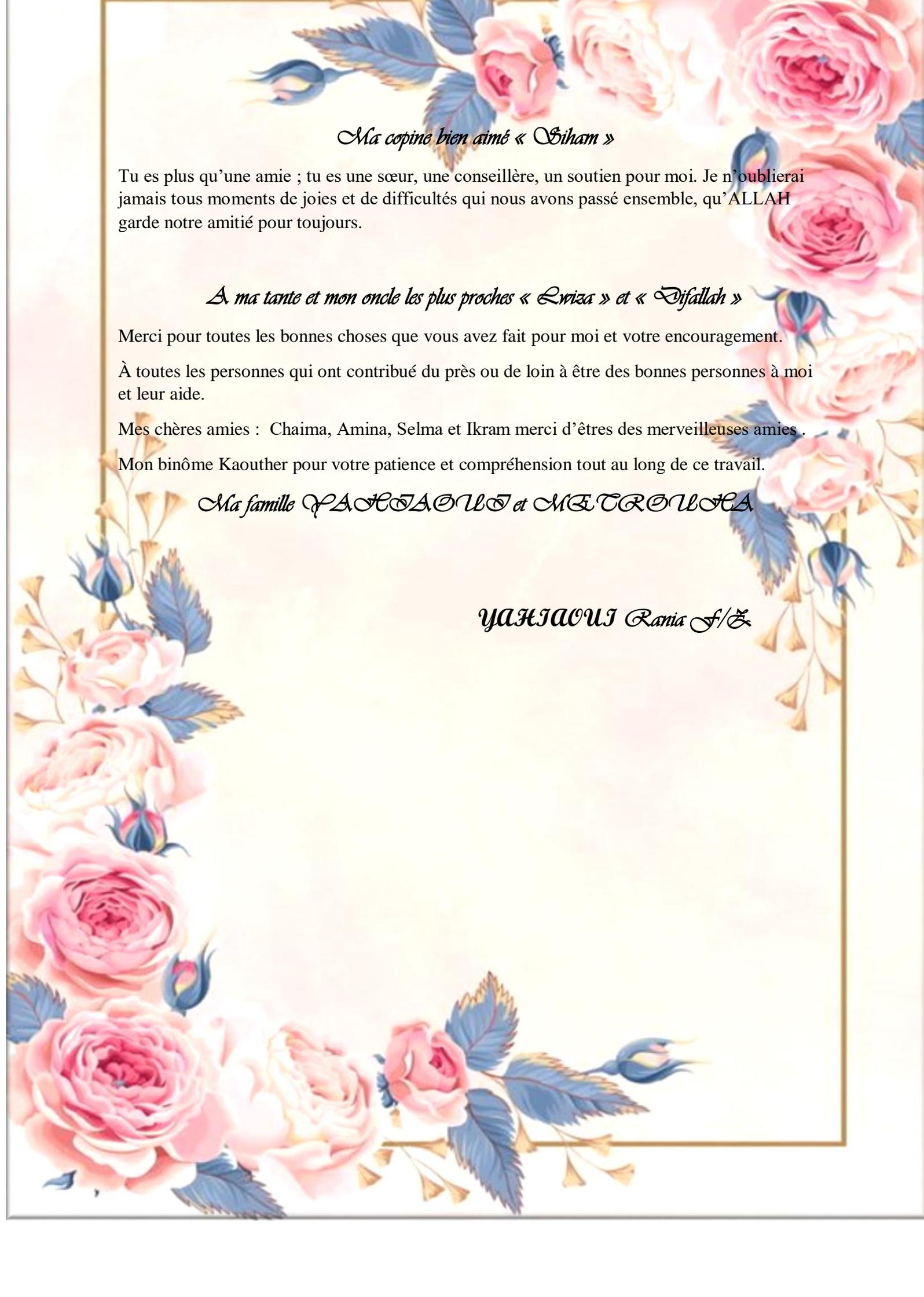
Que ce travail symbolise le fruit de longues années de sacrifice consenti pour mes études, mon éducation et que ma soutenance soit le témoignage de ma reconnaissance et mon amour sincère et fidèle pour vous rendre fière, si je suis là en ce moment c'est grâce à vos prières qu'ALLAH vous procure une bonne santé et une longue vie.

*Mes sœurs « Bouchra » et « Amina »*

Mes sources d'inspiration et du courage rien au monde ne vaut mieux que vos efforts et votre soutien pour moi, c'est grâce à vous que j'ai pu surmonter de nombreuses difficultés, aucun remerciement ne peut exprimer mon amour et mon dévouement pour vous, je remercie ALLAH de m'avoir donné ces adorables sœurs.

*Mes frères « Amine » « Abd el Malek » « Abd el ghani » et mon beau-frère  
« Hakim »*

Pour votre soutien moral et vos encouragements je ne peux m'exprimer ma gratitude pour vous, puisse ALLAH nous garder à jamais unis.



*Ma copine bien aimé « Siham »*

Tu es plus qu'une amie ; tu es une sœur, une conseillère, un soutien pour moi. Je n'oublierai jamais tous moments de joies et de difficultés qui nous avons passé ensemble, qu'ALLAH garde notre amitié pour toujours.

*A ma tante et mon oncle les plus proches « Lwiza » et « Djfallah »*

Merci pour toutes les bonnes choses que vous avez fait pour moi et votre encouragement.

À toutes les personnes qui ont contribué du près ou de loin à être des bonnes personnes à moi et leur aide.

Mes chères amies : Chaima, Amina, Selma et Ikram merci d'être des merveilleuses amies .

Mon binôme Kaouther pour votre patience et compréhension tout au long de ce travail.

*Ma famille PAHJAOUBI et METROUBA*

*YAHJAOUBI Rania F/È*

# Sommaire

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>I</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>II</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>IV</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Partie théorique</b>	
<b>Chapitre I : Présentation du terrain de stage</b>	
1. Présentation du groupe SAIDAL .....	5
2. Historique du groupe SAIDAL .....	7
3. Organisation du groupe SAIDAL .....	8
3.1. Direction générale du groupe .....	8
3.2. Sites de production .....	9
3.2.1. Site de production MEDEA .....	10
3.3. Centres de distribution .....	10
3.4. Filiales et participations .....	11
3.4.1. Filiales .....	11
3.4.2. Participations .....	13
 <b>Chapitre II : Généralité sur le médicament et son contexte réglementaire</b>	
I. Le médicament : produit de l'industrie pharmaceutique .....	17
1. Définition du médicament .....	17
2. Composition du médicament .....	17
2.1. Principe actif .....	17
2.2. Excipient .....	18
2.2.1. Différents types d'excipients .....	18
2.3. Conditionnement .....	19
2.3.1. Types de conditionnement .....	19
3. Formes galéniques .....	20
4. Médicament princeps versus médicament générique .....	22
4.1. Médicaments princeps .....	22
4.2. Médicament générique .....	23
4.3. Différences entre un princeps et un générique .....	24
4.4. Notion de bioéquivalence .....	25
5. Devenir des médicaments dans l'organisme .....	26
5.1. Absorption .....	27
5.2. Distribution .....	27
5.3. Métabolisme .....	29
5.4. Elimination .....	29
II. Contexte réglementaire en industrie pharmaceutique .....	29
1. Institutions en charge de l'activité pharmaceutique .....	29
1.1. Organisation mondiale de la santé .....	29
1.2. Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux .....	

- Food and Drug administration .....	30
1.3. Agence européenne de médicament .....	30
1.4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé .....	30
1.5. Agence nationale des produits pharmaceutiques.....	31
2. Bases réglementaires .....	31
2.1. Bonnes pratiques de fabrications .....	32
2.2. Bonnes pratiques de laboratoires .....	32
2.3. Pharmacopées .....	32
2.3.1. Pharmacopée Européenne .....	33
2.3.2. Pharmacopée américaine .....	34
2.3.3. Pharmacopée Britannique .....	34
2.4. Normes du conseil International d'harmonisation.....	35
3. Enregistrement d'un médicament.....	36
3.1. Format CTD du dossier d'enregistrement .....	36
3.1.1. Définition .....	36
3.1.2. Présentation du format CTD .....	36
3.2. Autorisation de mise sur le marché .....	37
3.3. Décision d'enregistrement .....	37
3.4. Autorisation temporaire d'utilisation.....	38

### **Chapitre III : Présentation du la substance sélectionné dans l'étude L'Amiodarone**

I. Généralité sur le cœur .....	41
1. Anatomie et physiologie cardiaque .....	41
1.1. Anatomie cardiaque .....	41
1.2. Electrophysiologie cardiaque .....	43
1.3. Cycle cardiaque .....	43
2. Arythmies et antiarythmiques .....	44
2.1. Les arythmies .....	45
2.2. Les anti-arythmiques .....	47
3. l'Amiodarone .....	48
3.1. Historique .....	49
3.2. Pharmacocinétique .....	49
3.3. Effets cardio-vasculaires .....	50
3.4. Actions électro-physiologiques .....	50
3.5. Indications thérapeutiques .....	51
3.6. Contre-indications .....	51
3.7. Effets indésirables .....	52
3.8. Interactions médicamenteuses .....	53

### **Chapitre IV : Processus de FABRICATION de l'Amiocardone 150mg/3ml**

I. Procédé de fabrication du médicament Amiocardone 150mg/3ml	
1. Définitions .....	55
1.1. Fabrication pharmaceutique .....	55
1.2. Procédé de fabrication .....	56

1.3. Préparation injectables .....	56
1.3.1. Propriétés des préparations injectables .....	57
2. Prerequis du procédé de fabrication d'un produit injectable .....	57
2.1. Documentation .....	58
2.2. Locaux .....	59
2.2.1. Définition des zones à atmosphère contrôlée .....	59
2.2.2. Classification des zones d'atmosphères .....	60
2.3. Personnel .....	61
2.4. Matières .....	64
2.4.1. Conditionnement des préparations injectables .....	65
2.4.1.1. Matériaux de conditionnement .....	65
2.4.1.2. Contenants .....	66
2.4.1.2.1. Répartition en ampoules et flacons .....	67
2.5. Equipements de fabrication des solutions injectables .....	70
2.5.1. Qualification des équipements de production .....	70
2.5.1.1. Définition .....	70
2.5.1.2. Différents types d'opération .....	70
2.6. Méthode de fabrication .....	73
2.6.1. Validation du procédé .....	73
2.7. Procédé de fabrication .....	74
2.8. Etape de stérilisation .....	75
2.8.1. Définition .....	75
2.8.2. Méthodes de stérilisation .....	76
<b>V : Contrôle qualité du médicament</b>	
Définitions .....	77
1. Qualité .....	77
2. Qualité pharmaceutique .....	77
2.1. But de la qualité pharmaceutique .....	77
3. Contrôle qualité .....	78
3.1. But de contrôle qualité .....	78
3.2. Types de contrôle qualité .....	78
3.2.1. Contrôle physicochimique .....	78
3.2.2. Contrôle microbiologique .....	78
3.2.3. Contrôle toxicologique .....	79
<b>Partie pratique</b>	
<b>Chapitre I : Matériels et Méthodes</b>	
1. Fiche technique du produit .....	82
1.1. Présentation de l'Amiocardone 150mg/3ml .....	82
1.2. Composition .....	82
1.2.1. Présentation du principe actif « Amiodarone » .....	83
1.2.2. L'eau à usage pharmaceutique .....	84
1.2.2.1. Eau pour préparation injectable (EPPI) .....	84

1.2.2.2.	Eau pour préparation injectable en rac (EPPI) .....	85
1.2.2.3.	Eau stérilisée pour préparation injectables(ESPPI) .....	85
2.	Procédé de fabrication proprement dit du médicament étudié .....	86
2.1.	Réception des matières premières .....	87
2.2.	Pesée des matières premières .....	89
2.3.	Etapas de fabrication .....	90
2.3.1.	Equipements et matières utilisés .....	90
2.3.2.	Documents de référence .....	90
3.	Contrôle qualité du médicament étudié « Amiocardone 150mg/3ml » .....	97
3.1.	Contrôle qualité de la matière première (Amiodarone chlorhydrate) .....	97
3.1.1.	Aspect .....	98
3.1.2.	Solubilité .....	98
3.1.3.	Identification .....	99
3.1.3.1.	Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge .....	99
3.1.3.2.	Réaction (b) des chlorures .....	99
3.1.4.	Aspect de la solution (procédé II) .....	90
3.1.5.	Ph .....	90
3.1.6.	Recherche de l'impureté H par CCM .....	91
3.1.7.	Recherche des iodures par spectrophotomètre UV-Visible.....	93
3.1.8.	Perte à la dessiccation .....	95
3.1.9.	Cendres sulfuriques .....	97
3.1.10.	Recherche des substances apparentées par HPLC .....	98
3.1.11.	Dosage par potentiométrie .....	100
3.2.	Contrôle de l'eau (EPPI).....	104
3.2.1.	Analyses physico-chimiques de l'EPPI .....	104
3.2.2.	Caractères organoleptiques .....	104
3.2.3.	Conductivité .....	105
3.2.4.	Nitrate (test semi-quantitatif) .....	105
3.2.5.	Carbone organique total.....	107
3.2.6.	Contrôle des endotoxines .....	108
3.2.6.1.	Recherche des endotoxines bactériennes par la méthode Gel caillot-Test LAL.....	108
3.3.	Contrôle qualité du produit semi-fini (in procès) du médicament étudié .....	112
3.3.1.	Ph.....	112
3.3.2.	Dosage de l'Amiodarone (PA) et l'alcool benzylique .....	114
3.3.3.	Test d'étanchéité .....	115
3.3.4.	Mirage .....	116
3.4.	Contrôle qualité du produit fini du médicament étudié .....	118
3.4.1.	Contrôle organoleptique .....	118
3.4.1.1.	Aspect .....	118
3.4.1.2.	Volume extractible .....	119

3.4.2.	Contrôle physicochimique .....	120
3.4.2.1.	Ph .....	120
3.4.2.2.	Identification par HPLC .....	121
3.4.3.	Contrôle microbiologique .....	121
3.4.3.1.	Contrôle de stérilité .....	121
3.4.3.2.	Contaminations particulaire .....	123
<b>Chapitre II : Résultats et discussions</b>		
1.	Résultats d'analyses qualitatives pour l'identification des matières premières.....	126
1.1.	Résultats d'analyses physicochimiques et microbiologique pour EPPI .....	126
1.2.	Résultats d'analyses physicochimiques du principe actif .....	127
1.3.	Résultats d'analyses physicochimiques du produit semi-fini .....	128
1.4.	Résultats d'analyses physicochimiques du produit fini .....	129
<b>Conclusion</b> .....		130
<b>Références bibliographiques</b> .....		131
<b>Résumé</b> .....		139

## Liste des abréviations

- AMM:** Autorisation de mise sur le marché
- ANPP:** Agence nationale des produits pharmaceutiques
- ANSM:** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- AV:** Auriculo-ventriculaire
- BPF:** Bonnes pratiques de fabrications
- BPL:** Bonnes pratiques de laboratoires
- CE :** Conductivité électrique
- COT :** Carbone organique total
- CTD:** Commun technical document
- EEE:** Espace économique européen
- EPPI:** Eau pour préparation injectable
- HEPA:** High Efficiency Particulate Air
- ICH:** Normes du conseil International d'harmonisation
- ISO:** Organisation internationale de normalisation
- MP:** Matière première
- OCDE:** Organisation de coopération et développement
- OMS:** Organisation mondiale de la santé
- PH:** Potentiel hydrogène
- Ph.Eur :** Pharmacopée européenne
- SPA:** Société par action
- USP-NF:** Pharmacopée américaine
- ZAC:** Zones à atmosphère contrôlé

## Liste des figures

Figure 01 : Signe de SAIDAL .....	9
Figure 02: Répartition géographique des unités SAIDAL .....	10
Figure 03: Historique Du groupe SAIDAL (1969-2016) .....	11
Figure 04: Organisation du groupe SAIDAL .....	18
Figure 05: Différents formes de médicament .....	20
Figure 06: Exemple du conditionnement primaire .....	22
Figure 07 : Schéma représentant les voies d'administration avec les formes galéniques correspondantes .....	24
Figure 08 : L'accès précoce dans le parcours du médicament.....	25
Figure 09 : Pharmacocinétique du médicament dans l'organisme .....	29
Figure 10: Format CTD .....	38
Figure 11: Anatomie de cœur .....	42
Figure 12 : Schéma du cycle cardiaque. ....	44
Figure 13: La fabrication pharmaceutique .....	55
Figure 14 : Pyramides du système documentaire.....	58
Figure 15 : Zone à atmosphère contrôlée .....	59
Figure 16 : Présentation du personnel de l'atelier de fabrication des solutions injectables ....	61
Figure 17 : Tenue vestimentaire en zone stérile.[66].....	62
Figure 18 : Présentation de deux formes d'ampoule.....	66
Figure 19 : Machine à remplissage d'ampoule.....	68
Figure 20 : Produits stérilisés dans leur récipient final: exemple des solutions injectables. ....	73
Figure 21 : Amiocardone 150mg/3ml .....	80
Figure 22 : Le flux de l'AMIODARONE dans l'industrie pharmaceutique .....	84
Figure 23 : Etiquette en instance d'analyse.....	85
Figure 24 : Etiquette conforme.....	85
Figure 25 : Etiquette non conforme.....	86
Figure 26 : L'étiquetage de l'entrée de l'atelier et des appareils .....	88
Figure 27 : Etiquette en instance d'analyse.....	89
Figure 28 : Flacon de mélange final de l'Amiocardone à contrôler.....	90
Figure 29 : Ampoules d'Amiocardone après remplissage .....	91
Figure 30 : L'étiquetage de l'Amiocardone 150mg/3ml.....	91
Figure 31 : Ampoules d'Amiocardone étiquetées .....	92
Figure 32 : Etuis d'Amiocardone 150mg/3ml .....	93
Figure 33 : Notice d'Amiocardone 150mg/3ml .....	93
Figure 34 : Conditionnement final de l'Amiocardone 150mg/3ml .....	94
Figure 35 : PH-mètre-SAIDAL-Médéa .....	97
Figure 36 : Spectrophotomètre UV-visible –SAIDAL- Médéa .....	101
Figure 37 : Etuve - SAIDAL- Médéa.....	102
Figure 38 : HPLC- SAIDAL – Médéa .....	105
Figure 39 : Polarimètre – SAIDAL – Médéa.....	108
Figure 40 : Conductimètre.....	111
Figure 41 : Test de nitrate de l'EPPI.....	112
Figure 42 : COT-mètre de laboratoire –SAIDAL.....	113

<b>Figure 43 : Echantillon de l'eau intermédiaire (EPPI) .....</b>	<b>115</b>
<b>Figure 44 : Standard du test pyrogène .....</b>	<b>115</b>
<b>Figure 45 : Réactif LAL .....</b>	<b>116</b>
<b>Figure 46 : Les résultats de test LAL .....</b>	<b>117</b>
<b>Figure 47 : L'autoclave – SAIDAL- Médéa.....</b>	<b>120</b>
<b>Figure 48 : Ligne de mirage –SAIDAL- Médéa .....</b>	<b>122</b>
<b>Figure 49 : Produit fini (Amiocardone 150mg/3ml).....</b>	<b>123</b>
<b>Figure 50 : Mesure de volume de contenant de 5 ampoules.....</b>	<b>124</b>
<b>Figure 51 : Prélèvements automatiquement par l'appareil de comptage.....</b>	<b>128</b>

## Liste des tableaux

Tableau 01 : les différents sites de SAIDAL.....	13
Tableau 02 : Comparaison entre princeps et générique. ....	27
Tableau 3: Classification des arythmies. ....	46
Tableau 4 : Pharmacocinétique de l'Amiocardone. [51].....	49
Tableau 5 : Les interactions médicamenteuses de l'Amiocardone avec divers médicaments.[56, 57, 58] .....	53
Tableau 6 : Zones d'atmosphère contrôlée : nombre maximal de particules autorisé.[65] .....	60
Tableau 7: Les différentes matières de la préparation parentérale.....	63
Tableau 8 : Equipements utilisés dans la fabrication des solutions injectables.....	70
Tableau 9 : Différentes méthodes de stérilisation. ....	75
Tableau 10 : Les composants de l'Amiocardone 150mg/3ml. ....	80
Tableau 11 : Solubilité de chlorhydrate de l'amiodarone dans divers solvants à 25°C [50]...81	
Tableau 12 : Différents usages des eaux pharmaceutiques. [46].....	82
Tableau 13 : Paramètres de contrôle qualité de la substance médicamenteuse Chlorhydrate d'Amiodarone.....	109
Tableau 14 : Normes pour eau pour préparation injectable citées dans la pharmacopées européenne .....	110
Tableau 15 : Les analyses de médicament étudié « AMIOCARDONE150mg/3ml » .....	125
Tableau 16 : Résultats d'analyses physico-chimiques et microbiologiques d'EPPI.....	130
Tableau 17 : résultats d'analyses physico-chimiques du principe actif.....	131
Tableau 18: Résultats d'analyses de produit semi -fini.....	132
Tableau 19 : Résultats physico-chimiques du produit fini .....	133

## Introduction

Le cœur est le principal organe vital du corps humain, c'est un muscle essentiel à la circulation du sang dans l'organisme. Il est animé de contractions rythmiques régulières et agit comme une pompe automatique qui assure la distribution du sang vers tous les organes et qui batte normalement à une fréquence de 60 à 80 fois par minute.

Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires seraient la première cause de mortalité dans le monde ; avec plus de 17 millions de décès par an.

En Algérie, les troubles du rythme cardiaque et les pathologies qui y sont liées sont les premières causes de mortalité avec un pourcentage augmenté de décès annuels.

On parle d'arythmie lorsque la fréquence cardiaque change, et lorsque le rythme de chaque contraction devient irrégulier où le cœur bat à moins de 60 pulsations ou à plus de 100 pulsations par minute sans cause apparente qui peut dans certains cas nécessiter un traitement adapté.

Parmi les nombreux médicaments anti arythmiques connus et prouvés leurs efficacités sur le plan thérapeutique « l'AMIOCARDONE 150mg/3ml ».

Après un arrêt de production de 10 ans de l'AMIOCARDONE injectable par l'industrie pharmaceutique SAIDAL, cette dernière a décidé de relancer sa fabrication pour l'année 2023 et le mettre sur le marché encore une fois.

De ce fait, nous avons entrepris notre étude au niveau de l'industrie SAIDAL –MEDEA- afin de suivre son processus de fabrication mais aussi son contrôle qualité in procès.

Pour atteindre l'objectif de ce travail, Ce mémoire s'articule principalement sur deux parties, l'une théorique et l'autre pratique.

La partie théorique consiste à une étude bibliographique, elle comporte plusieurs chapitres :

- La réglementation applicable au médicament injectable
- Processus de fabrication d'un produit injectable précisément l'Amiocardone 150mg/3ml.
- Contrôle qualité des matières premières nécessaires à sa production ainsi le contrôle qui se fait en ligne.

La partie pratique consiste à une étude expérimentale subdivisée en deux chapitres :

**Chapitre I** : Présente une fiche technique sur le produit injectable « AMIOCARDONE 150mg/3ml », leur composition, le procédé de leur fabrication, et les différents matériels et méthodes nécessaires utilisées pour le contrôle de qualité.

**Chapitre II** : Discute les résultats obtenus dans cette étude.

Et nous terminons ce travail par une conclusion générale.

# PARTIE THÉORIQUE

# **CHAPITRE I :**

# **Présentation du terrain**

# **de stage**

## Présentation générale de l'entreprise

L'industrie pharmaceutique regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments que ce soit pour la médecine humaine ou vétérinaire.



**Figure 01** : Signe de SAIDAL

Elle constitue l'une des industries les plus importantes économiquement au monde. Elle est organisée depuis longue date, pour recueillir des informations sur son marché et elle est réglementée car elle touche à l'univers de la santé. [01]

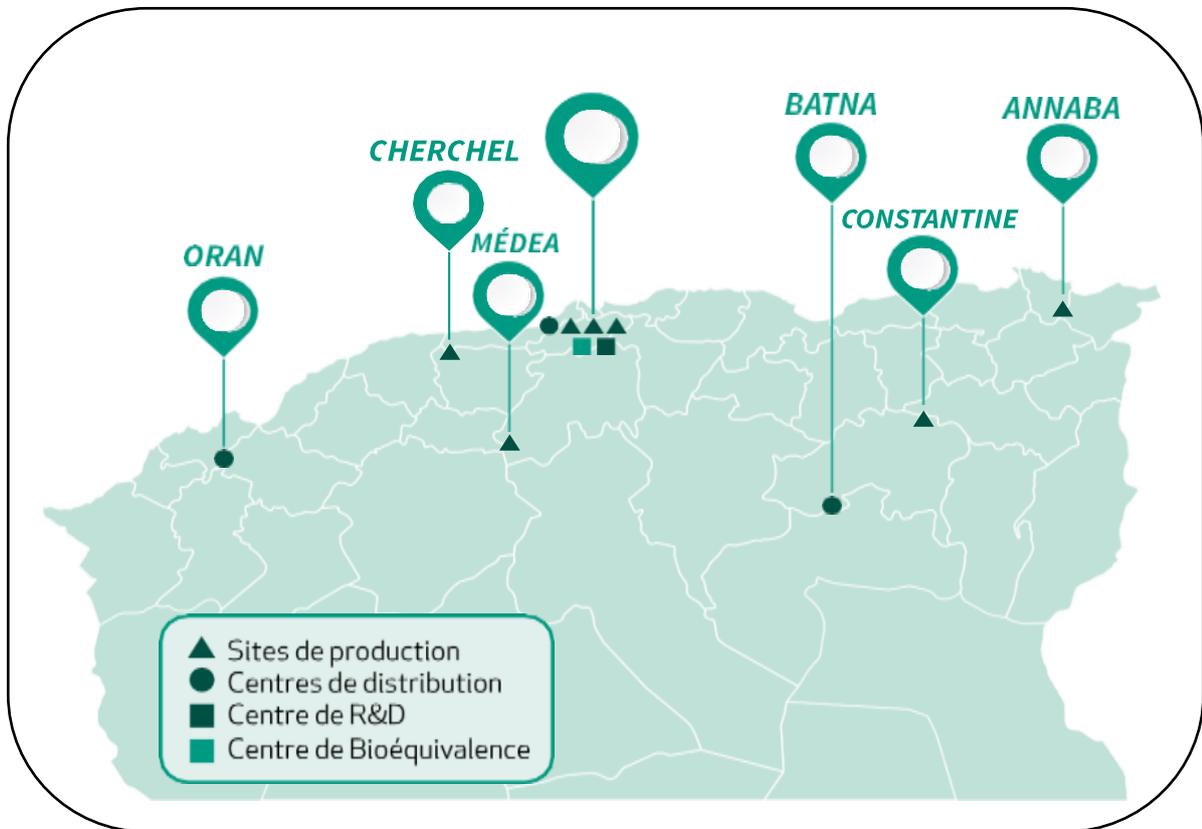
### 1. Présentation du groupe SAIDAL

Le groupe industriel SAIDAL est une société par action (SPA) au capital social de 2.500.000.000.00 dinars algériens dont la mission principale est de développer , produire et commercialiser les produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

La gamme de produit SAIDAL qui comporte plus de 200 médicaments répartis sur 20 classes thérapeutiques de différentes formes galéniques. (Comprimés, gélules, sirops, ampoules et injectables). [02]

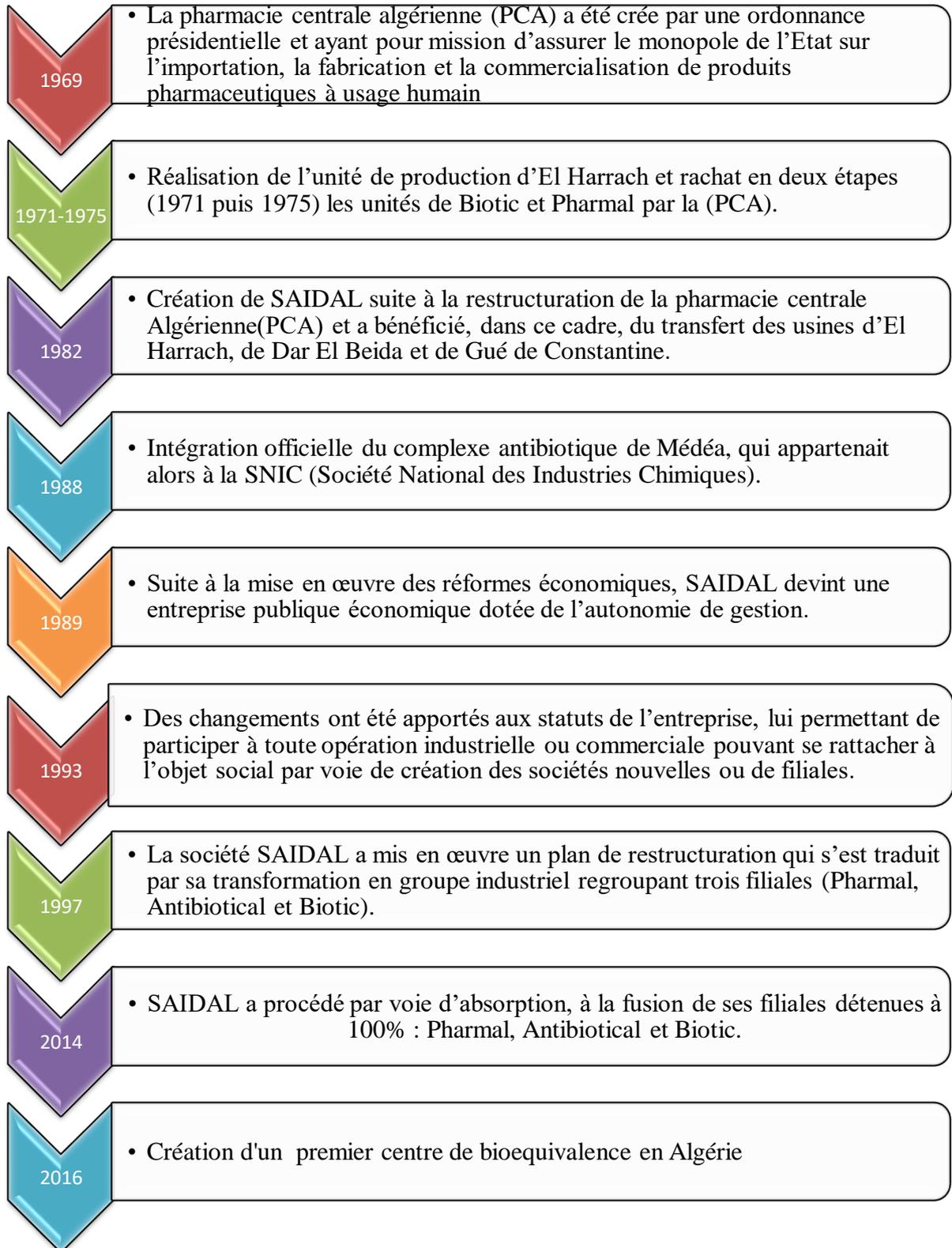
Ses infrastructures sont (**Figure 02**) :

- Huit (08) sites de production
- Trois (03) centres régionaux de distribution
- Deux (02) structures de soutien
- Un Centre de recherche et de Développement
- Un Centre de Bioéquivalence « Equival Biocenter », une nouvelle structure dédiée aux études de bioéquivalence.



**Figure 02:**Répartition géographique des unités SAIDAL

## 2. Historique du groupe SAIDAL



**Figure 03:** Historique Du groupe SAIDAL (1969-2016)

### **3. Organisation du groupe SAIDAL**

#### **3.1. Direction générale du groupe**

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales :

- Direction de la Gestion des Programmes.
- Direction de l'Audit Interne.
- Direction de la Stratégie et de l'Organisation. Direction du Marketing et des ventes.
- Centre de Recherche et Développement. Centre de la Bioéquivalence.
- Direction des Achats.
- Direction de l'Assurance Qualité. Direction des Affaires Pharmaceutiques.
- Direction des Systèmes d'Information.
- Direction des Finances et de la Comptabilité. Direction du Patrimoine et des moyens Généraux. Direction de la Communication.
- Direction des Opérations.
- Direction du Développement Industriel. Direction des Ressources Humaines.
- Direction Juridique.

#### **3.2. Sites de production**

SAIDAL compte 09 usines de production présentées au niveau du tableau suivant.

**Tableau 01 : les différents sites de SAIDAL**

<b>Site</b>	<b>Produit spécifique</b>
<b>Site de production de MEDEA</b>	Produits pénicilliniques et non pénicilliniques (forme : injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés.)
<b>Site de production de Dar El Beida</b>	sirops, solutions, comprimés et pommades
<b>Site de production de Gué de Constantine</b>	suppositoires, ampoules et comprimés
<b>Site de production d'El Harrach</b>	sirops, solutions, comprimés et pommades
<b>Site de production de Cherchell</b>	comprimés, poudre en sachets, gélules
<b>Site de production de Constantine</b>	des sirops
<b>Site de production de Constantine- unité d'Insuline</b>	D'insuline humaine à trois types d'action : rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire.
<b>Site de production de Batna</b>	Suppositoires
<b>Site de production d'Annaba</b>	formes sèches

### **3.2.1. Site de production MEDEA**

Nous avons effectué notre stage au niveau du site de production MEDEA.

Cette filiale située à Médéa, à 100 Km au sud d'Alger, elle est dotée de toutes les installations nécessaires à la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques, d'une capacité de 60 millions d'unités.

Ce complexe dispose de:

- Deux bâtiments de production ,l'un consacré aux produits pénicilliniques et l'autre aux non pénicilliniques.
- Une unité de production d'articles de conditionnement (étuis et prospectus)
- Un département de contrôle doté de 4 laboratoires : contrôle et inspection ,contrôle physicochimique ,contrôle microbiologique et contrôle pharmacotoxicologique.
- Un magasin de stockage des matières premières et des produits finis.

Le complexe ANTIBIOTICAL, dont la production a démarré en 1988, produit les formes galéniques suivantes :injectables, gélules ,sirops ,pommades et comprimés.

### **3.3. Centres de distribution**

Dotés de moyens logistiques forts appréciables et d'un potentiel humain jeune, dynamique et spécialisé, ces Centres assurent la distribution des produits SAIDAL à travers tout le territoire national.

#### **➤ Centre de Distribution Centre**

Créé en 1996, il fut le premier Centre de Distribution du Groupe. Il visait la commercialisation et la distribution de tous les produits du Groupe à partir d'un même point de vente. Les résultats encourageants obtenus ont permis de créer deux autres centres de distribution à Batna et à Oran.

#### **➤ Centre de Distribution Est**

Créé en 1999 à Batna, ce centre assure la commercialisation des produits SAIDAL dans la région de l'Est.

#### **➤ Centre de Distribution Ouest**

Créé en 2000 à Oran afin d'assurer une meilleure distribution des produits dans la région de l'Ouest.

Le groupe pharmaceutique SAIDAL s'active par tradition à améliorer son image civique à travers la recherche permanente du bien-être de la population dont les besoins, les exigences et les aspirations n'ont jamais été aussi importants qu'en ce début de 3ème millénaire avec les avancées des nouvelles technologies de l'information et de communication.

Le groupe SAIDAL est formé de plusieurs unités implantées à travers le territoire national. La filiale Pharmal fait partie de ce groupe ; elle dispose de trois unités de production (Dar El Beida, Annaba et Constantine).

### **3.4. FILIALES ET PARTICIPATIONS**

#### **3.4.1. Filiales**

##### **➤ SOMEDIAL**

Située dans la zone industrielle d'OuedSmar, SOMEDIAL est le résultat d'un partenariat entre le Groupe SAIDAL (59%), le Groupe Pharmaceutique Européen (36,45%) et FINAL EP (4,55).

L'unité de production SOMEDIAL dispose de trois départements :

- Un département spécifique pour la fabrication des produits hormonaux
- Un département pour la fabrication des liquides (sirops et solutions buvables)
- Un département pour la fabrication des formes sèches (gélules et comprimés).

##### **➤ IBERAL**

IBERAL est une Société par actions issue d'un partenariat public/privé :

- Groupe SAIDAL : 60%
- Flash Algérie, spécialiste dans l'agro-alimentaire : 40%

IBERAL Spa a pour mission principale de réaliser et d'exploiter un projet industriel de production de spécialités pharmaceutiques à usage de médecine humaine.

Le projet industriel IBERAL Spa vise les objectifs suivants :

- Fabrication de médicaments génériques (injectables et formes sèches),
- Conditionnement de médicaments (formes solides),
- Prestation de conditionnement et contrôle qualité sur demande des producteurs nationaux

### **3.4.2. Participations**

#### **- Sociétés pharmaceutiques en activité**

##### **➤ WINTHROP PHARMA SAIDAL (WPS)**

Créée en 1999 entre le Groupe SAIDAL (30%) et SANOFI (70%) pour la fabrication, le façonnage et la commercialisation en Algérie, des spécialités pharmaceutiques à usage humain.

L'unité de production W.P.S. située dans la zone industrielle d'Oued Smar est entrée en production en décembre 2000. Elle emploie actuellement un effectif de 103 agents et a réalisé en 2012, une production de 24,6 millions d'unités pour un chiffre d'affaire de 1,8 milliards de dinars.

##### **➤ PFIZER SAIDAL MANUFACTURING (PSM)**

Société conjointe créée en 1998 entre le Groupe SAIDAL et PFIZER Pharm-Algérie pour la fabrication le conditionnement et la commercialisation des produits pharmaceutiques et chimique. Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, l'unité de production P.S.M. est entrée en production en février 2003. Elle emploie actuellement un effectif de 63 agents et a réalisé en 2012, une production de 10 millions d'unités pour un chiffre d'affaire de 3,7 milliards de dinars.

#### **- Projets pharmaceutiques en réalisation :**

##### **➤ SAIDAL-North Africa- Holding Manufacturing-FNI (SNM):**

S.N.M. est le résultat d'un partenariat conclu, en septembre 2012, entre le Groupe SAIDAL (49%), la Société Koweïtienne North Africa Holdind Company (49%) et le Fond National de l'Investissement (02%), pour la création d'un centre spécialisé dans le développement, l'industrialisation et la commercialisation de médicaments anticancéreux.

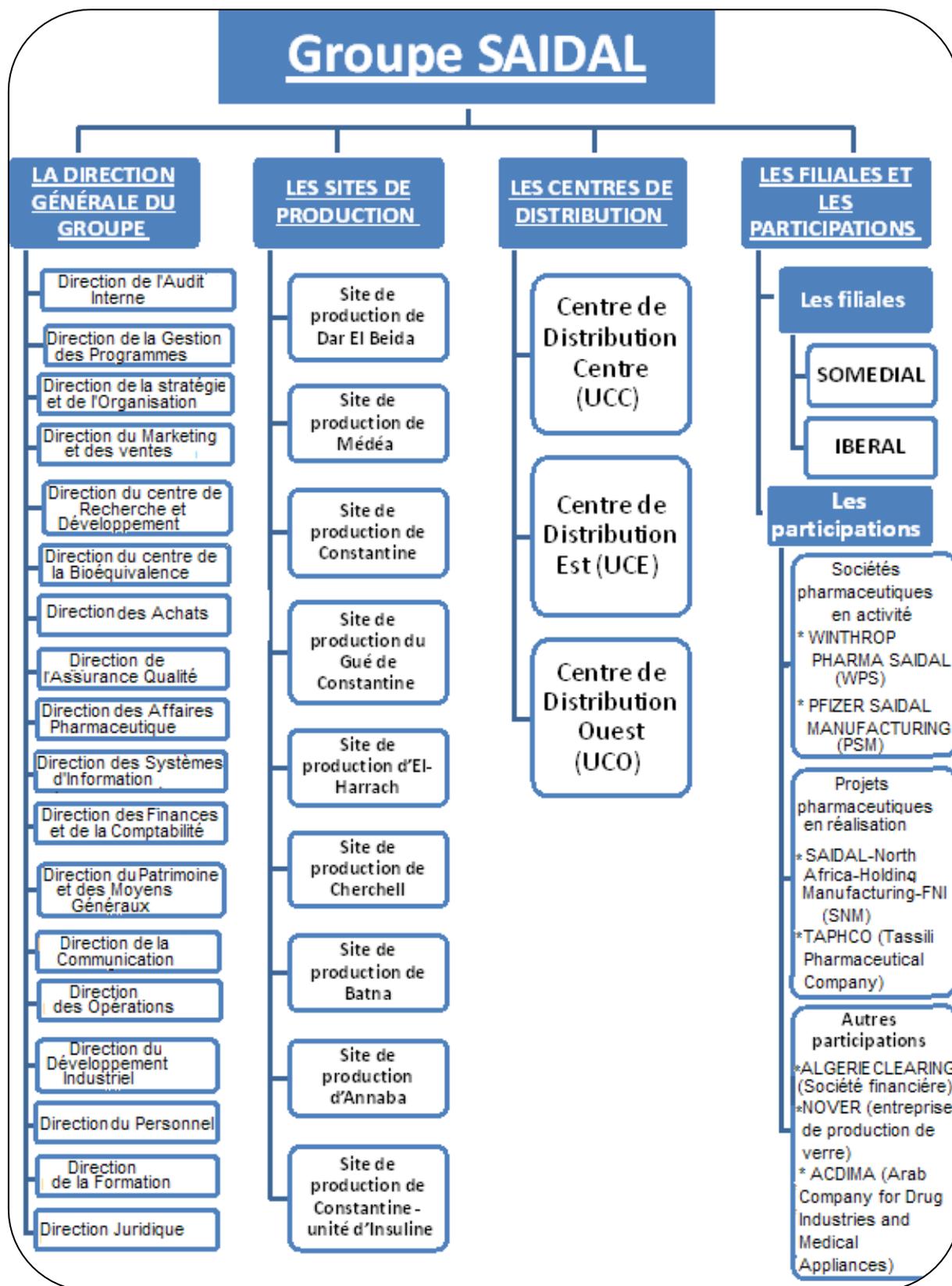
➤ **TAPHCO (Tassili Pharmaceutical Company) :**

Résultat d'un partenariat conclut, en 1999, entre le Groupe SAIDAL (44,51%), ACDIMA, SPIMACO et JPM pour la Fabrication, la commercialisation et l'importation des produits pharmaceutiques : injectables, liquides et collyres. L'unité de production de TAPHCO localisée dans la zone industrielle de Rouiba, devra entrer en production en 2015.

➤ **Autres participations**

Le Groupe SAIDAL détient aussi des participations dans d'autres sociétés :

- ALGERIE CLEARING (Société financière) 6,67%
- NOVER (entreprise de production de verre) 4,46%
- ACDIMA (Arab Company for Drug Industries and Medical Appliances) 0,38%.



**Figure 04:** Organisation du groupe SAIDAL

# **CHAPITRE II : Généralité sur le médicament et son contexte réglementaire**

## I. Le médicament : produit de l'industrie pharmaceutique

### 1. Définition du médicament

« 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. » [03]

Sont considérés également comme médicaments, notamment :

- Les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés utiles à la santé humaine
- Les produits stables dérivés du sang
- Les concentrés d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale
- Les gaz médicaux.

Sont assimilés à des médicaments, notamment :

- Les produits d'hygiène corporelle et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par voie réglementaire. [04]



**Figure 05:** Différents formes de médicament

### 2. Composition d'un médicament

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et, le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients.

#### 2.1. Principe actif

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme. [05]

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

Il existe plusieurs manières de synthétiser des principes actifs à l'échelle industrielle:

- Ceux-ci peuvent tout d'abord être extraits de sources naturelles, une technique intéressante notamment lorsque les substances actives sont relativement complexes
- Les principes actifs plus simples sont généralement synthétisés par voie chimique. C'est la méthode la plus efficace dans ce cas ;
- L'hémisynthèse désigne une méthode de synthèse de principes actifs hybride. Un précurseur de la substance d'intérêt est extrait d'une source naturelle puis transformé chimiquement ;
- Le génie génétique enfin, offre une nouvelle possibilité. En insérant un gène codant pour une protéine dans une bactérie, par exemple.[06]

## 2.2. Excipient

Les excipients sont des substances auxiliaires inertes, sur le plan pharmacologique, servant à la formulation de la forme galénique ou destinée à créer une absorption par le corps.

La formulation permet en plus de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée pour la voie d'administration souhaitée et éventuellement, de moduler la vitesse de libération de la substance active vers l'organisme pour accélérer la désintégration ou encore délitage de celles-ci une fois arrivées dans l'estomac. [07]

### 2.2.1. Différents types d'excipients :

Ils sont classés selon leur fonction. Souvent les excipients peuvent réunir plusieurs propriétés à la fois dont on distingue :

➤ **Les diluants** : Poudres généralement inertes. Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour réaliser la forme voulue

➤ **Les désagréant ou les délitants**: Ils accélèrent la désintégration du comprimé en fragments et particules, exposant et dispersant ainsi une certaine quantité du principe actif dans le milieu physiologique.[08]

➤ **Les liants** : Ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante.

➤ **Les lubrifiants** : Ce sont des agents d'écoulement, des agents antifricition ou anti adhérents.

➤ **Les colorants et les aromatisants** : Ce sont les substances qui rendent le médicament appétissant et agréable à consommer et elles masquent un goût ou une odeur désagréable. [09]

➤ **Les conservateurs et les stabilisateurs** : Ce sont des substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbologique d'un médicament. [10]

### **2.3. Conditionnement**

C'est l'ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriqué industriellement. [11]

#### **2.3.3. Types de Conditionnement :**

##### **2.3.3.1. Conditionnement primaire**

Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (ex : plaquette, flacon, ampoule). [12]



**Figure 06:**Exemple du conditionnement primaire

##### **2.3.3.2. Conditionnement secondaire**

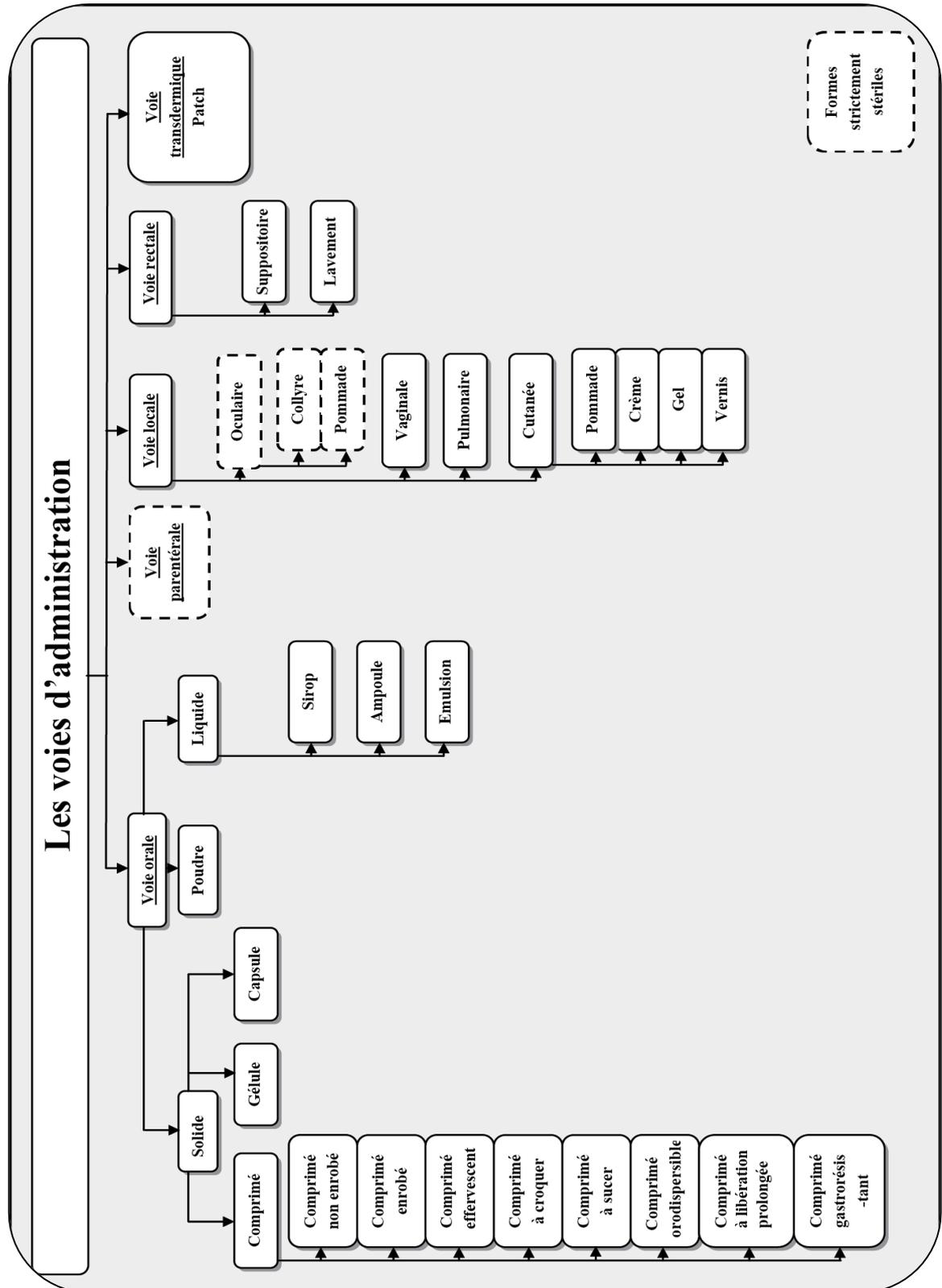
Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (ex : étui). [13]

##### **2.3.3.3. Conditionnement unitaire**

Il correspond à la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient unidose, destinée à l'administration au patient. [14]

### **3. Formes galéniques**

Les différentes voies d'administration avec les formes galéniques correspondantes sont présentées à la figure suivante.



**Figure 07** : Schéma représentant les voies d'administration avec les formes galéniques correspondantes

## 4. Médicament princeps versus médicament générique

### 4.1. Médicament princeps

Un médicament princeps est défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et cependant une durée de 20 ans en général. (Figure 08)

Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

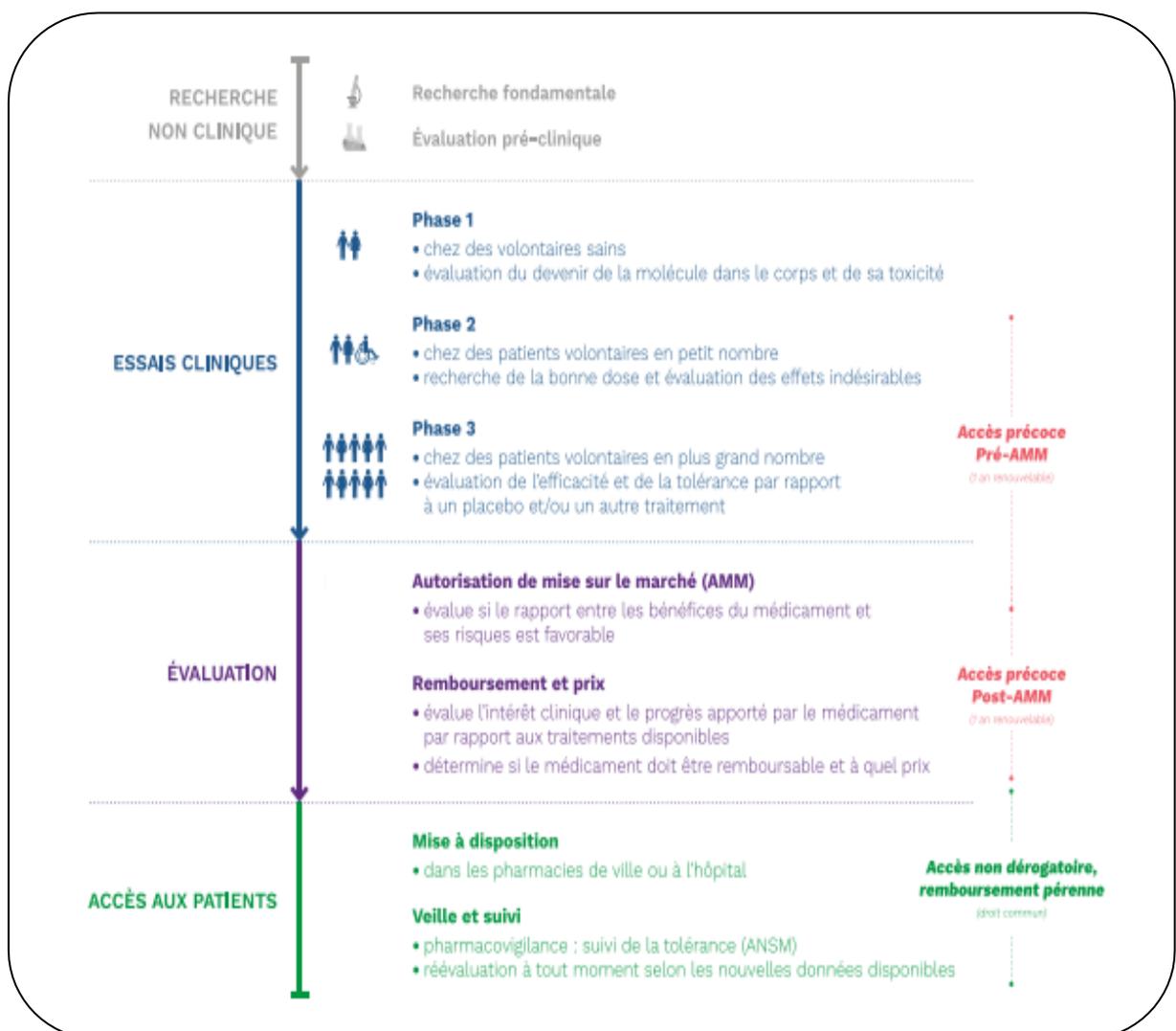


Figure 08 : L'accès précoce dans le parcours du médicament

## **4.2. Médicament générique**

« Le médicament générique est une notion très encadrée : c'est une copie d'un médicament original, mais pas nécessairement une copie strictement identique. Il doit avoir :

- La même composition qualitative (la même molécule) et quantitative en principe (s) actif (s)
- La même forme pharmaceutique (à noter, les comprimés et les gélules à action immédiate sont considérés comme une même forme pharmaceutique) que la spécialité de référence et démontrer sa bioéquivalence avec cette dernière, c'est-à-dire démontrer qu'il se comporte de la même manière dans l'organisme ». [15]

## **4.3. Différences entre un princeps et un générique:**

La principale différence entre les médicaments génériques et les médicaments de marque est le budget. En effet, le coût des princeps est plus élevé, car pour les développer, il faut faire de la recherche, et des essais cliniques extrêmement coûteux.

En plus, les médicaments génériques font l'objet d'études dites de bioéquivalence, montrant qu'ils fonctionnent de la même manière que le médicament original, et que les laboratoires qui les fabriquent n'ont pas à financer la recherche ou à mener des études cliniques pour évaluer leur efficacité et la tolérabilité. [16]

D'autres différences sont également considérées et qui sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 02 : Comparaison entre princeps et générique.**

<b>Médicament Princeps</b>	<b>Médicament Générique</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût élevé</li> <li>- Incorpore pour la première fois un principe actif isolé ou synthétisé</li> <li>- Procédure d'AMM complète</li> <li>- Protégé par un brevet</li> <li>- Détient le marché</li> <li>- Essais cliniques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Moins cher</li> <li>▪ Utilise un principe actif déjà connu et déjà utilisé</li> <li>▪ Procédure d'AMM simplifiée</li> <li>▪ Après expiration du brevet</li> <li>▪ Difficulté à s'imposer sur le marché</li> <li>▪ Etudes de bioéquivalence</li> </ul>

#### **4.4. Notion de Bioéquivalence**

La Bioéquivalence est l'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.

La bioéquivalence correspond à l'équivalence des biodisponibilités des médicaments comparés.

➤ **Intérêt de la bioéquivalence:**

- Les tests de bioéquivalence constituent la pierre angulaire de la réglementation des génériques.
- L'étude de bioéquivalence entre un générique et sa référence doit garantir l'efficacité et l'innocuité en impliquant un nombre limité de sujets avec un cout moindre sans pour autant avoir recours aux essais cliniques, qui quant à eux font appel à de nombreux patients ainsi qu'un budget pharamineux.

- Un essai de bioéquivalence a pour objectif d'établir une équivalence thérapeutique entre deux formulations (générique et princeps) mises à la disposition des prescripteurs ; le but ultime est de permettre des substitutions en traces deux derniers. [17]

### **5. Devenir des médicaments dans l'organisme**

Tous les médicaments qui devraient affecter le corps se retrouvent dans la circulation sanguine.

Selon cette voie, le devenir du médicament - ou plutôt de son principe actif - se décompose généralement en quatre grandes étapes : absorption, distribution dans l'organisme, métabolisme et élimination.

En termes pharmacocinétiques, ces étapes regroupent l'Absorption de la molécule, la Distribution dans l'organisme, le Métabolisme et l'Élimination (ADME)

La figure suivante schématise la pharmacocinétique du médicament une fois dans l'organisme.

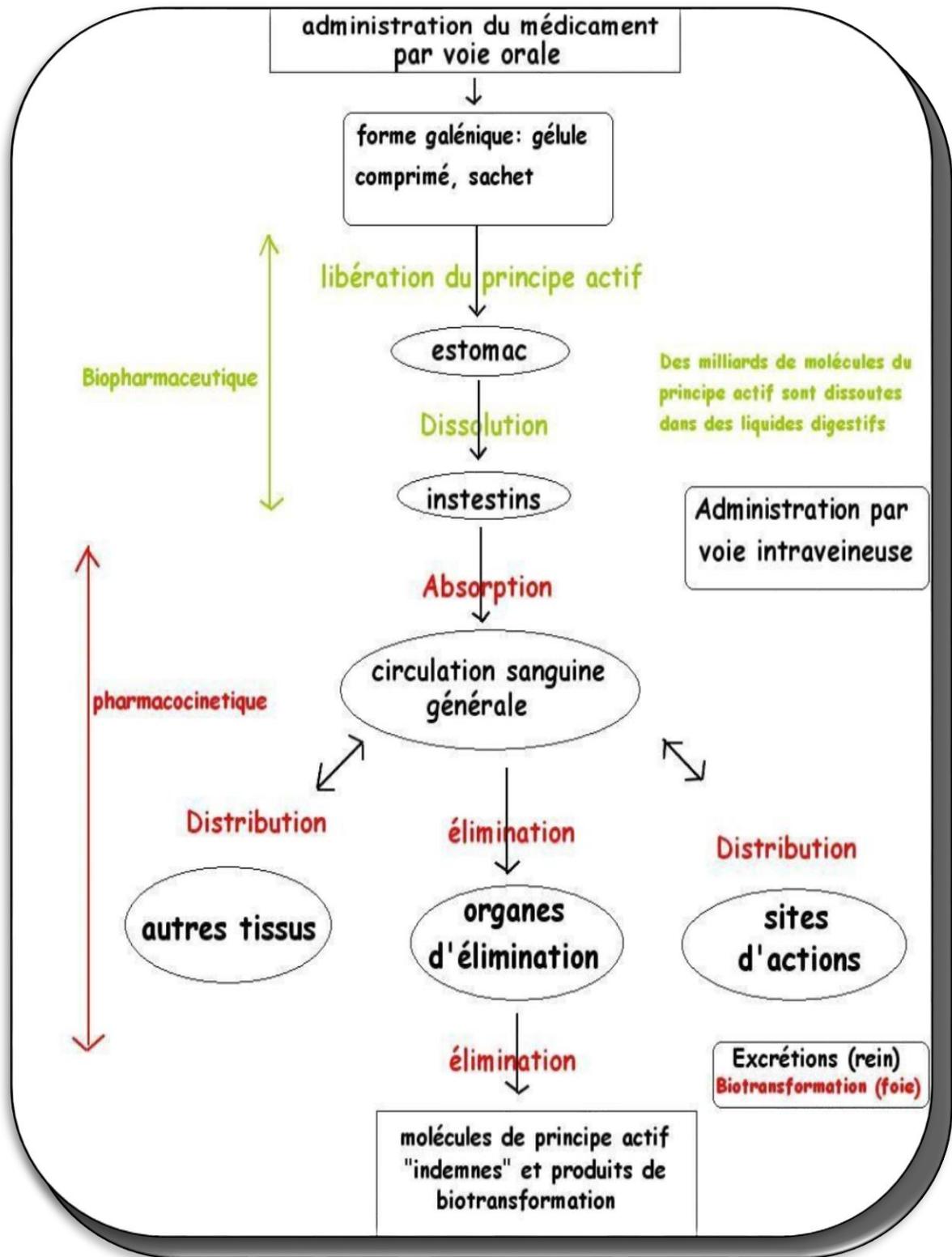


Figure 09 : Pharmacocinétique du médicament dans l'organisme

### **5.1. Absorption**

L'absorption correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif médicamenteux depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. Cette étape du devenir du médicament chez l'homme est essentielle à étudier car elle peut être à l'origine d'une variabilité importante de la réponse aux médicaments notamment par le biais d'interactions médicamenteuses significatives.

Elle est influencée par plusieurs facteurs dont les principaux sont la voie d'administration, la forme pharmaceutique, la nature du médicament, ses propriétés de dissolution et l'état du site d'absorption. [18]

### **5.2. Distribution**

La distribution est la répartition du principe actif du médicament depuis son entrée dans la circulation générale jusqu'à son arrivée au site d'activité.

Le principe actif se présente sous deux formes dans le plasma :

- Une forme libre active, qui permet au principe actif de diffuser librement et de rejoindre l'organe cible où il exercera son action ;
- Une forme liée aux protéines plasmatiques, sous laquelle le principe actif est incapable de se diffuser, donc d'atteindre son site d'action.

La vitesse de distribution dépend du taux de fixation protéique et de la diffusion tissulaire. Le taux de fixation protéique est influencé par la concentration du médicament, son affinité pour les protéines plasmatiques et le nombre de sites de liaison. Sa liaison avec les protéines plasmatiques constitue une réserve qui est utilisée progressivement à mesure que des fractions libres du médicament quittent la circulation pour être éliminées. La diffusion tissulaire du médicament vers les tissus, notamment vers le cœur ou le foie bien vascularisés, permet une progression plus rapide.[18]

### **5.3. Métabolisme**

Le métabolisme comprend les biotransformations – ou modifications chimiques – que subit une substance médicamenteuse dans l'organisme.

Le résultat de ces biotransformations est généralement la réduction de la substance en une forme inerte, appelée métabolite inactif, plus facilement éliminable.

Les substances médicamenteuses ne sont cependant pas toutes inactivées par le métabolisme ; certains médicaments dits précurseurs ne deviennent actifs qu'après leur biotransformation, d'autres sont biotransformés en un ou plusieurs métabolites actifs.

La plupart des réactions métaboliques sont enzymatiques et se produisent dans le foie, organe très vascularisé et riche en enzymes.

D'autres organes comme les poumons, le tube digestif et les reins y contribuent également, mais de façon beaucoup moins importante. [18]

#### **5.4. Elimination**

L'élimination consiste en l'excrétion de la substance médicamenteuse hors de l'organisme. Elle est assurée par divers organes : le rein – le plus important –, le foie et les poumons. Une portion de certains médicaments peut se retrouver dans la salive, la sueur ou le lait maternel. [18]

## **II. Contexte réglementaire en industrie pharmaceutique**

### **1. Institutions en charge de l'activité pharmaceutique**

#### **1.1. Organisation mondiale de la santé (OMS)**

L'organisation mondiale de la santé a fait ses premiers pas lorsque sa constitution est entrée en vigueur le 7 avril 1948. Elle compte 194 États Membres y compris l'Algérie.

L'OMS est l'agence des Nations Unies qui relie les nations, les partenaires et les peuples pour promouvoir la santé, assurer la sécurité du monde et servir les personnes vulnérables afin que chacun, partout, puisse atteindre le plus haut niveau de santé.

L'OMS dirige et coordonne la réponse mondiale aux urgences sanitaires et elle promeut une vie plus saine des soins de la grossesse à la vieillesse. [19]

## **1.2. Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux - Food and Drug administration (FDA)**

L'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux a été créée en 1906, sous la présidence de Théodore Roosevelt.

Ce service du gouvernement américain, est responsable de la pharmacovigilance c'est-à-dire des études, du contrôle et de la réglementation des médicaments après leur commercialisation.

En plus, cet organisme a le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis. [20]

## **1.3. Agence européenne de médicament (EMA)**

Créée en 1995, l'Agence européenne des médicaments (EMA) contribue à protéger et à promouvoir la santé humaine et animale en évaluant et en contrôlant les médicaments au sein de l'union européenne (UE) et de l'espace économique européen (EEE).

L'agence a pour mission principale d'autoriser et de contrôler les médicaments dans l'union européenne.

Les entreprises lui soumettent leur demande d'autorisation de mise sur le marché, qui est délivrée par la Commission européenne (CE). Si elles obtiennent cette autorisation, elles peuvent commercialiser le médicament concerné dans l'ensemble de l'UE et de l'EEE. [21]

## **1.4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)**

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) créée par la loi française du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et s'est substituée le 1er mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) dont elle a repris les missions, droits et obligations.

L'ANSM est dotée de responsabilités et de missions nouvelles, de pouvoirs et de moyens renforcés.

Elle est ainsi chargée d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé tout au long de leur cycle de vie.

L'ANSM évalue également la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité de ces produits. [22]

### **1.5. Agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP)**

L'agence nationale des produits pharmaceutiques est une autorité administrative indépendante.

Créée le 2 juillet 2018, sa mise en fonction, son organisation et ses missions étant fixés sur le 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 du 30 Chaoual 1440 correspondant au 3 juillet 2019. [23]

L'Agence est chargée d'évaluer l'efficacité, la qualité et la sécurité d'emploi des produits de santé. Sa compétence s'applique aux médicaments, aux matières premières, et aux dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine.

L'ANPP est dotée de responsabilités notamment dans le domaine de la recherche, des études de suivi des patients et du recueil des données d'efficacité et de tolérance. [24]

## **2. Bases réglementaires**

### **2.1. Bonnes pratiques de fabrications (BPF)**

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Les BPF portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle d'un médicament :

- Un processus de fabrication déterminé et des étapes critiques validées.
- Des locaux, un stockage et un transport adaptés
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié
- Des installations suffisantes et qualifiées
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de lot

- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des réclamations
- Un système d'audit interne permettant la vérification de la mise en application et le monitoring des BPF. [25]

## **2.2. Bonnes pratiques de laboratoires (BPL)**

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire représentent le référentiel le plus ancien développées aux états unis en 1978 par l'agence américaine des produits alimentaire et pharmaceutique (FDA).

L'organisation de coopération et développement économique (OCDE) a adopté les BPL qui sont devenues obligatoires pour les pays membres pour le contrôle des producteurs de produits chimiques et pharmaceutiques.

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques 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. [26]

## **2.3. Pharmacopées**

À l'origine, la pharmacopée est un recueil encyclopédique qui recense l'ensemble des plantes à propriétés thérapeutiques. Les premières pharmacopées importantes furent publiées à la fin du XVII siècle.

Aujourd'hui, le concept s'est étendu, et la pharmacopée définit l'ensemble des matières premières utilisées en pharmacologie.

Elle inclut ainsi les composants d'origine minérale, végétale, animale, et même les substances chimiques destinées à la fabrication de médicaments à « usage humain ou vétérinaire ».

Elle contrôle aussi la qualité des contenants des médicaments. De plus, elle définit et fixe les méthodes d'analyse servant à assurer ce contrôle. [27]

### **2.3.1. Pharmacopée Européenne (Ph. EUR)**

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eu) constitue la principale source en matière de normes de qualité officielles applicables aux médicaments et à leurs ingrédients en Europe. [28]

Le 22 juillet 1964, la Belgique, la France, l'Allemagne, l'Italie, le Luxembourg, les Pays-Bas, la Suisse et le Royaume-Uni ont signé une convention élaborée sous l'égide du Conseil de l'Europe et relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne.

L'objectif poursuivi est d'harmoniser les spécifications des substances pharmaceutiques d'intérêt général pour le public européen et de développer plus rapidement les spécifications relatives aux substances médicamenteuses nouvelles qui apparaissent sur le marché en nombre toujours croissant.

Ces objectifs sont atteints grâce à la création de la Pharmacopée européenne composée de monographies qui deviennent les normes officielles applicables sur les territoires des États contractants.

En soutien de l'industrie pharmaceutique et des systèmes de santé, les normes de la Ph. Eu offrent une base scientifique au contrôle qualité d'un produit tout au long de son cycle de vie. [28]

La pharmacopée européenne actuellement en vigueur est la 11<sup>ème</sup> édition. [29]

### **2.3.2. Pharmacopée américaine (USP-NF)**

United States Pharmacopeia and National Formulary (USP-NF) est une publication officielle, publiée d'abord par l'American Pharmaceutical Association et maintenant annuellement par la United States Pharmacopeial Convention. Le livre contient deux recueils officiels distincts - l'USP et la NF.

L'USP établie en 1820, contient des normes légalement reconnues d'identité, de force, de qualité, de pureté, d'emballage et d'étiquetage pour les substances médicamenteuses, les formes posologiques et d'autres produits thérapeutiques, y compris les compléments nutritionnels et diététiques

Le National Formulary (NF), créé en 1888 par l'American Pharmaceutical Association, comprend des normes pour les excipients, les plantes médicinales et d'autres produits similaires.

L'USP a acheté la NF en 1975, combinant les deux publications sous une même couverture, créant l'USP-NF

Les monographies USP-NF contiennent des spécifications (tests, procédures et critères d'acceptation) qui aident à garantir la qualité des éléments nommés ci-dessus ainsi que les préparations magistrales

Les monographies USP-NF, qui sont reconnues dans le monde entier, peuvent être exécutoires par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et également par des agences d'État aux États-Unis. [30]

### **2.3.3. Pharmacopée Britannique (BP)**

La pharmacopée britannique fournit des normes officielles pour les médicaments depuis 1864. Le statut juridique de la British Pharmacopée Commission et de la British Pharmacopée a été établi en vertu de la loi de 1968 sur les médicaments. Cette loi a été remplacée par le Règlement de 2012 sur les médicaments à usage humain.

La PB apporte une contribution importante au rôle de l'Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA) dans la protection de la santé publique en fournissant des normes de qualité pour les substances pharmaceutiques et les médicaments du Royaume-Uni. [31]

### **2.4. Normes du conseil International d'harmonisation (ICH)**

Le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) est unique en réunissant les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments.

Depuis sa création en 1990, ICH a progressivement évolué, pour répondre au visage de plus en plus mondial du développement de médicaments.

La mission de l'ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation dans le monde entier afin de garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés et enregistrés de la manière la plus économe en ressources. [32]

Les normes ICH sont regroupées en lignes directrices qui sont organisées en 4 grands thèmes :

- Qualité : ICH Q- International Conference on Harmonization Quality (12 lignes directrices)
- Sécurité : ICH S - International Conference on Harmonization Security (11 lignes directrices de S1 jusqu'à S11).
- Efficacité : ICH E- International Conference on Harmonization Efficacy (18 lignes directrices de E1 jusqu'à E18)
- Multidisciplinaire : ICH M - International Conference on Harmonization Multidisciplinary (8 lignes directrices de M1 jusqu'à M8). [33]

### **3. Enregistrement d'un médicament**

Le dossier d'enregistrement doit être présenté selon un format standard CTD (Commun Technical Document)

#### **3.1.Format CTD du dossier d'enregistrement**

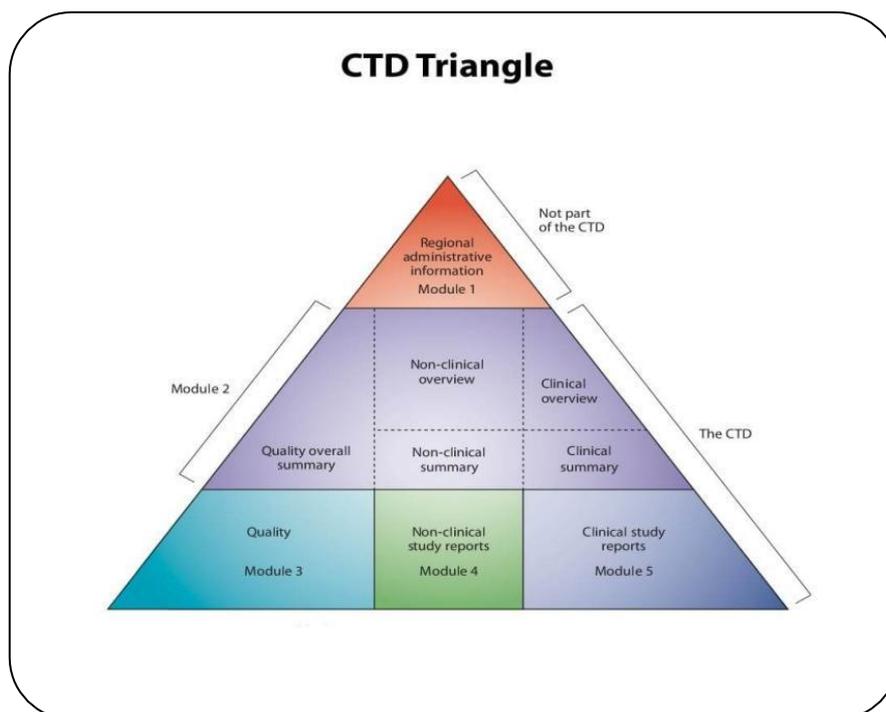
##### **3.1.1. Définition**

Il s'agit d'une forme harmonisée, recommandée par les ICH, qui pour les industries a permis les soumissions des demandes d'autorisation sur le marché (AMM) sous le même format afin de réduire le temps et les ressources nécessaires pour compiler les dossiers d'enregistrements et faciliter l'échange d'information réglementaire entre les services de réglementation. [34]

##### **3.1.2. Présentation du format CTD**

Le format de document représenté dans la figure (2) est organisé en cinq modules:

- Le module (1) est spécifique à chaque région
- Les modules (2), (3), (4) et (5) sont communs à toutes les régions.



**Figure 10:** Format CTD

Le respect de cette directive est la garantie que ces quatre modules soient fournis dans un format accepté par l’OMS et les autorités réglementaires. [34]

### 3.2. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Autorisation de mise sur le marché est un document juridique délivré par l'agence de réglementation des médicaments compétente pour la commercialisation ou la distribution libre d'un produit dont l'innocuité, l'efficacité et la qualité ont été évaluées.

Ce document doit préciser : le nom du produit, sa forme galénique, sa composition quantitative (y compris les excipients) par dose (en utilisant les DCI ou les noms génériques nationaux lorsqu'ils existent), la durée de conservation et les conditions de stockage, et enfin les caractéristiques du conditionnement.

Il contient aussi le type de vente (sur ordonnance ou libre), le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation, et la durée de validité de l'autorisation.

Lorsque l'autorisation de mise sur le marché d'un produit a été donnée, celui-ci est inscrit sur une liste de produits autorisés et il est souvent dit « homologué ». [35]

L'AMM établit une ligne de partage et une division du travail entre l'évaluation sanitaire qui est le fait des États et le marché auquel elle donne accès. [36]

### **3.3. Décision d'enregistrement (DE)**

Le processus d'agrément des produits en vue de leur mise sur le marché algérien, comporte une série de procédures différentes mais complémentaires.

Un système complet d'homologation des médicaments suppose la disponibilité de données adéquates sur les investigations pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques, thérapeutiques et cliniques, ainsi que d'un personnel capable de les analyser.

La décision d'enregistrement (DE) vise à éviter qu'un produit pharmaceutique ne puisse être commercialisé dans le pays avant l'octroi d'une autorisation délivrée à cet effet. [37]

### **3.4. Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)**

La procédure d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est une mesure exceptionnelle de mise à disposition de médicaments n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou pour des nouvelles indications d'une spécialité autorisée.

L'objectif de l'ATU est de permettre l'accès précoce à de nouveaux traitements lorsqu'il existe un réel besoin de santé publique, c'est-à-dire lorsqu'il s'agit de traiter des patients atteints de pathologies graves ou rares, qu'il n'existe pas de traitement approprié et que la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

Il existe deux catégories d'ATU :

- **ATU de cohorte**

Une ATU de cohorte qui concerne des groupes de malades est délivrée dans l'attente de l'octroi d'une AMM dont la demande a été déposée ou que le demandeur s'engage à déposer dans un délai déterminé.

Sont concernés des médicaments dont la sécurité et l'efficacité sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques réalisés en vue de l'autorisation de mise sur le marché.

- **ATU nominatives**

Ces ATU sont délivrées sous la responsabilité d'un médecin pour un seul malade nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale.

Sont concernés des médicaments qui sont susceptibles de présenter un bénéfice important pour le patient, lorsque des conséquences graves pour ce patient sont fortement probables en l'état des thérapeutiques disponibles. La sécurité et l'efficacité de ces médicaments doivent être fortement présumées en l'état des connaissances scientifiques.[38]

**CHAPITRE III :**  
**PRESENTATION DU**  
**MEDICAMENT**  
**SELECTIONNE DANS**  
**L'ETUDE**  
**AMIOCARDONE**  
**150mg/3ml**

## I. Généralité sur le cœur

### 1. Anatomie et physiologie cardiaque

Le système cardiovasculaire se divise en trois composantes ; le sang, le cœur et les vaisseaux sanguins.

Le sang circule dans le corps et achemine l'oxygène et les éléments nutritifs et d'autres substances vers les cellules et collecte les produits et les déchets de ces dernières. Le cœur sert de pompe pour la circulation, et les vaisseaux sanguins véhiculent le sang dans l'organisme [39].

#### 1.1. Anatomie cardiaque

Le cœur est un organe creux et musculaire qui fonctionne sous forme d'une pompe assurant la circulation sanguine d'une façon rythmique vers les vaisseaux sanguins et les cavités du corps. Le cœur est situé dans le médiastin, et est constitué de cavités et de valves [40].(Figure 11).

Le cœur possède quatre cavités dont deux oreillettes, dans la partie supérieure et deux ventricules dans sa partie inférieure.

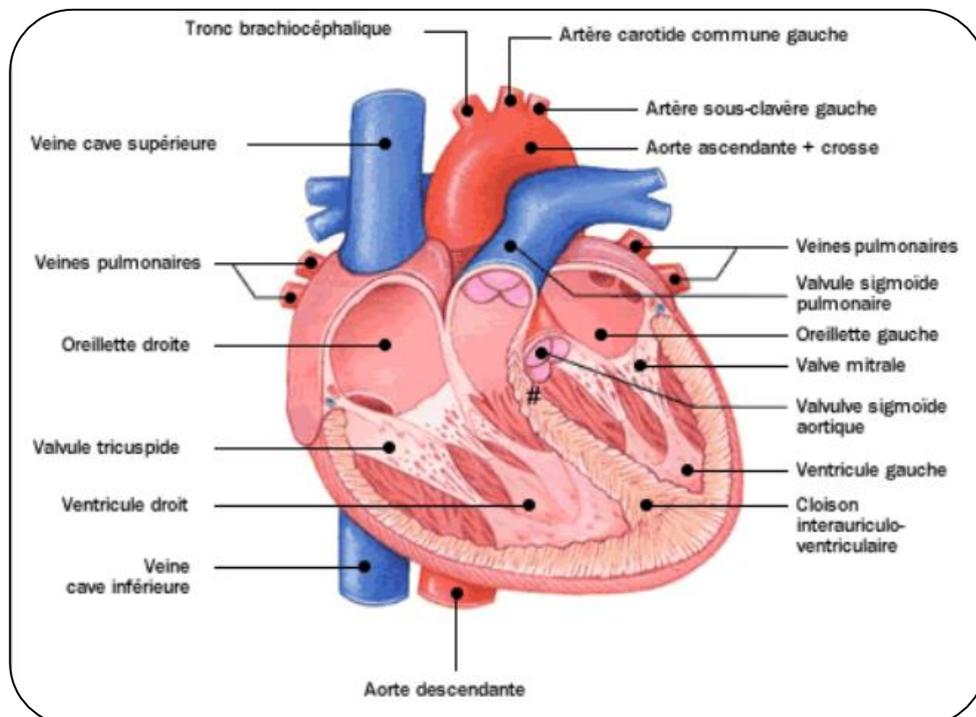


Figure 11: Anatomie de cœur

Les oreillettes constituent le point d'arrivée du sang en provenance de la circulation. Elles sont de petites tailles et leurs parois sont relativement minces ; elles ne contribuent pas beaucoup au remplissage des ventricules ni à l'action de pompage du cœur.

L'oreillette gauche (OG), dans laquelle se jettent les quatre veines pulmonaires (deux droites et deux gauches) qui ramènent le sang veineux pulmonaire.

Les ventricules constituent presque toute la masse du cœur. Ce sont les points de départ du sang, les pompes du cœur. Leur paroi est d'ailleurs beaucoup plus épaisse que celle des oreillettes.

Le ventricule droit (VD), qui est séparé de l'oreillette droite par la valvule tricuspide, il éjecte le sang dans le tronc pulmonaire ;

Le ventricule (VG), séparé de l'oreillette gauche par la valvule mitrale, il éjecte le sang dans l'aorte.

## **1.2. Electrophysiologie cardiaque**

### **➤ Les cellules du myocarde**

Le myocarde possède principalement deux types de cellules :

- Les cardiomyocytes contractiles qui siègent dans les ventricules ou dans les oreillettes. Elles sont principalement responsables de l'activité mécanique du cœur.
  
- Les cardiomyocytes modifiées, appelées cellules cardionectrices, ayant la propriété de produire et de conduire une activité électrique. L'ensemble de ces cellules forme le tissu nodal. [41].

### 1.3. Cycle cardiaque

L'activité électrique du cœur crée l'activité mécanique du cœur : elle provoque une phase ultérieure de contraction, appelée systole, l'éjection du sang des ventricules, et une phase de remplissage des ventricules, appelée diastole.

L'enchaînement de la systole ventriculaire et de la diastole ventriculaire crée un cycle cardiaque.

Le cycle cardiaque commence par l'activation des oreillettes dans le nœud sinusal. L'impulsion traverse ensuite le nœud AV, où la conduction est ralentie, permettant aux ventricules de se remplir. L'impulsion électrique est ensuite transmise au système de conduction ventriculaire, qui est constitué du faisceau de His et de ses branches.

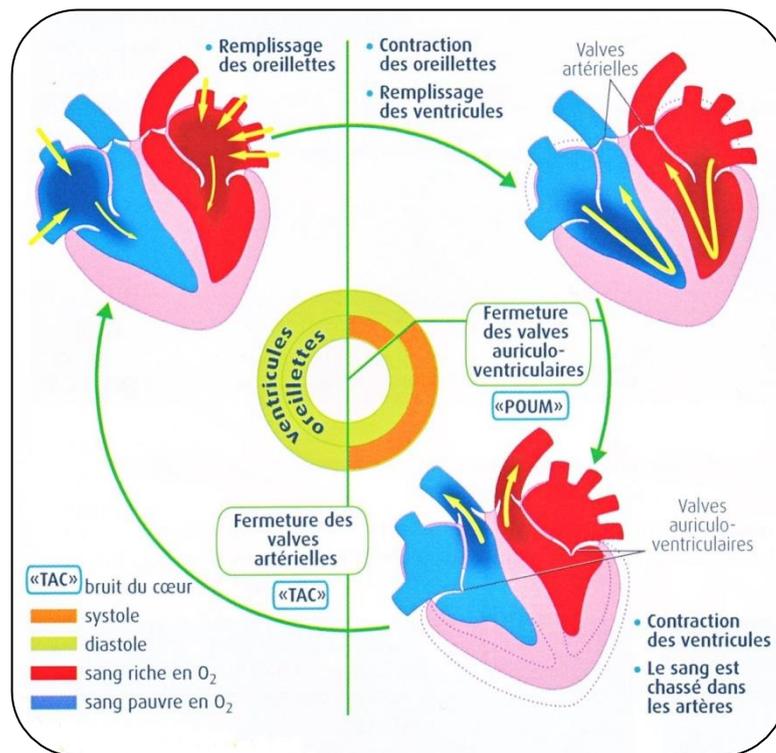


Figure 12 : Schéma du cycle cardiaque.

Ce réseau transmet des impulsions électriques aux cellules musculaires des ventricules, provoquant leur dépolarisation et leur contraction. [42]

## 2. Arythmies et anti-arythmiques

### 2.1. Les arythmies

L'arythmie est définie comme une condition médicale dans laquelle le cœur n'est pas en rythme sinusal. Le rythme sinusal normal est déterminé par l'automatisme sinusal, qui produit un rythme de 60 à 100 battements par minute.

- Lorsque le rythme cardiaque est trop lent, on parle de bradycardie. La pression artérielle ne peut alors pas être maintenue, ce qui entraîne une perte de connaissance potentiellement mortelle.
- Lorsque le rythme cardiaque est trop rapide, on parle de tachycardie. La tachycardie peut avoir différentes conséquences : palpitations, nausées, essoufflement et même mort subite. La tachycardie la plus dangereuse est localisée dans les ventricules.

Une classification récente des arythmies (**tableau 3**) repose sur leur localisation et leur fréquence.[43]

**Tableau 3:** Classification des arythmies.

Localisation	Pathologie
<b>Arythmie sinusale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arythmie sinusale</li> <li>- Tachycardie</li> <li>- Bradycardie</li> <li>- Pause sinusale</li> <li>- Bloc sino-atrial</li> </ul>
<b>Arythmie auriculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rythme auriculaire ectopique</li> <li>- Extrasystole supra ventriculaire auriculaire</li> <li>- Tachycardie auriculaire multifocale</li> <li>- Flutter auriculaire</li> <li>- Fibrillation auriculaire</li> </ul>
<b>Arythmie jonctionnelle (nodale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrasystole supraventriculaire (ESSV) nodale</li> <li>- Echappement</li> <li>- Rythme jonctionnel</li> <li>- Tachycardie jonctionnelle</li> <li>- Bloc auriculo-ventriculaire</li> </ul>
<b>Arythmie ventriculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrasystole ventriculaire (ESV)</li> <li>- Echappement ventriculaire</li> <li>- Rythme d'échappement ventriculaire accéléré</li> <li>- Tachycardie ventriculaire</li> <li>- Torsade de pointes</li> <li>- Flutter ventriculaire</li> <li>- Fibrillation ventriculaire</li> <li>- Bloc de branche</li> <li>- Parasystolie</li> <li>- Asystolie</li> </ul>

Les arythmies cardiaques peuvent avoir de nombreuses causes [44] : modifications des propriétés électrochimiques de la membrane des cellules cardiaques, modifications du seuil du potentiel d'action, modifications des cellules cardiaques, anomalies du conduit d'afflux dues à des phénomènes de réentrée...

Toutes les causes d'arythmies cardiaques sont connues. On parle alors d'arythmies "idiopathiques".

Dans d'autres cas, elles peuvent être causées par :

- L'âge
- Les effets d'une crise cardiaque
- Les valves cardiaques
- L'utilisation excessive de stimulants
- Une maladie de la thyroïde
- L'utilisation de certains médicaments
- Des malformations congénitales ou génétiques...

Les arythmies cardiaques sont parmi les causes les plus fréquentes de décès dans les pays industrialisés [41].

Ils ne nécessitent pas nécessairement un traitement médicamenteux sauf s'ils sont associés à une altération significative de la fonction circulatoire et/ou symptomatique.

Le traitement peut aider à rétablir un rythme normal et à prévenir la récurrence des épisodes d'arythmie. Cependant, l'objectif principal n'est pas d'éliminer arythmies cardiaques, mais de prévenir les complications graves.

## **2.2. Les anti-arythmiques**

Les médicaments anti-arythmiques (**tableau 4**) sont des molécules conçues pour réduire la morbidité et la mortalité associées aux arythmies cardiaques. Ils régulent l'excitabilité, l'autophagie et les propriétés conductrices du tissu cardiaque en modulant le flux ionique transmembranaire.

Ils sont classés par La classification la plus largement acceptée a été proposée par Vaughan Williams en 1970 en :

- **Classe I** : comprend les substances qui ralentissent de façon prédominante la vitesse de conduction de l'influx électrique par inhibition des canaux sodiques entrant :
  - Ia : réducteur de la vitesse maximale de dépolarisation, prolongateurs de la durée du potentiel d'action : quinidine, procaïne, disopyramide
  - Ib : non réducteur de la vitesse maximale de dépolarisation, mais réducteur du potentiel d'action : mexilétine, phénytoïne, lidocaine
  - Ic : réducteur de la vitesse maximale de dépolarisation, et stabilisateur du potentiel d'action : flécaïne, encainide, propafénone
- **Classe II** : comprend les substances s'opposant à l'activation adrénergique, également appelées  $\beta$ -bloquants adrénergiques. Les effets antiarythmiques sont obtenus grâce à leur action anticatécholaminergique. esmolol, propranolol, metoprolol, aténolol, bisoprolol
- **Classe III** : comprend les substances allongeant la repolarisation ventriculaire par inhibition de la sortie du potassium de la phase 3. sotalol, amiodarone
- **Classe IV** : comprend les substances s'opposant à l'entrée des courants calciques intracellulaires. diltiazem, verapamil.
- Les antiarythmiques non classés : adénosine, digitaliques

En principe, les médicaments anti-arythmiques sont utilisés en monothérapie. La bithérapie ne doit être envisagée qu'après avis d'un expert.

Si le traitement d'une arythmie nécessite parfois l'utilisation de deux anti-arythmiques, l'association de deux anti-arythmiques de la même classe ou sous-classe ne doit pas être utilisée.

Notre étude est basé sur un anti-arythmique de classe III qui est : l'Amiodarone .

## 2.2.1. L'AMIODARONE :

### 2.2.1.1. Historique :

L'amiodarone a été synthétisée par des chimistes travaillant sur l'extrait végétal de Khella (Ammi visnaga), qui était une commune plante en Afrique du Nord

Les scientifiques avaient noté que des extraits de ce plante appelée "khelline" étaient efficaces pour atténuer l'angine de poitrine chez les personnes qui le prenaient pour d'autres raisons ; Et ont tenté d'extraire le composant actif de la plante.

L'amiodarone a finalement été synthétisée en 1961 par des chimistes belges travaillant sur des préparations dérivées de la khelline.

Cette molécule s'est largement répandue en Europe en 1980 et a été approuvée aux États-Unis. États-Unis par la Food and Drug Administration en 1985 pour le traitement des arythmies. [45]

### 2.2.1.2. Pharmacocinétique

Indiqué dans le tableau suivant

Tableau 4 : Pharmacocinétique de l'Amiocardone. [51]

<b>Début d'action après administration iv (heures)</b>	1-2
<b>Demi vie plasmatique après administration iv (heures).[32]</b>	4.2-34.5
<b>Demie vie après traitement chronique moyenne (jours).[32]</b>	56
<b>Obtention de l'état d'équilibre</b>	Activité thérapeutique obtenue au bout d'une semaine en moyenne. État d'équilibre en traitement au long cours : >5 mois
<b>Métabolisme</b>	Par premier passage hépatique : environ 25%. Un métabolite identifié : le mono-N-déséthylamiodarone ayant une activité comparable à la molécule mère
<b>Fixation protéique</b>	96% dont 62% à l'albumine
<b>Elimination</b>	La molécule perd une partie d'iode, éliminée dans les urines sous forme d'iodure le reste (la plus grande partie) est éliminé par voie fécale , après passage hépatique

### **2.2.1.3. Effets cardio-vasculaires**

L'Amiodarone est un relaxant des muscles lisses avec une action spécifique sur les muscles vasculaires.

L'Amiodarone provoque une bradycardie résistante à l'atropine et réduit l'effet des catécholamines et de la stimulation sympathique par une inhibition non compétitive des récepteurs alpha et bêta-adrénergiques.

Ces effets, associés à la diminution de la fréquence cardiaque au repos et à l'exercice, expliquent son effet bénéfique dans le traitement de l'angor.

Ce médicament a des effets dépresseurs minimes sur la contractilité myocardique chez l'homme lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse à raison de 5 mg/kg de poids corporel, dose fréquemment efficace dans le traitement des arythmies

A la dose de 10 mg/kg, il y a une diminution de la contractilité myocardique. Lorsque le médicament est injecté rapidement, il y a une augmentation de la fréquence cardiaque, cet effet serait dû au diluant qui est constitué d'alcool benzylique et de polysorbate, puisque l'injection du diluant sans le médicament provoque une tachycardie passagère. [52]

### **2.2.1.4. Actions électro-physiologiques**

L'Amiodarone a un large spectre d'action sur le cœur. Il a des effets divers sur un grand nombre des canaux ioniques dans les tissus auriculaires et ventriculaires.

L'administration par voie intraveineuse entraîne principalement une inhibition de sodium entrant (effet de classe I) et courants de calcium entrant (classe effet IV), ainsi qu'un effet non concurrentiel alpha- et bêtabloquants (effet de classe II) sans effets cohérents sur la phase de repolarisation du potentiel d'action .

L'intervalle QT a s'est avéré relativement peu affecté par l'amiodarone aiguë et une prolongation de la période réfractaire efficace dans le ventricule le muscle est minimal ou négligeable d'action.

L'action de classes III peut être les moins identifiables lors des premières phases de la thérapie. D'autre part, l'effet majeur de l'amiodarone chronique thérapie est l'inhibition des courants de potassium (classe effet III) entraînant une prolongation de la durée potentielle de l'action, non seulement dans les muscles auriculaires et ventriculaires, mais

aussi dans les nœuds sino-auriculaires et auriculo- ventriculaires et est le principal mécanisme responsable de la plus grande efficacité de l'amiodarone dans le maintien à long terme du rythme sinusal. [43]

#### **2.2.1.5. Indications thérapeutiques**

L'Amiocardone peut avoir une valeur clinique chez les patients atteints de troubles du rythme graves lorsque la voie orale n'est pas adaptée, notamment :

- Troubles du rythme auriculaire avec rythme ventriculaire rapide
- Tachycardies du syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Troubles du rythme ventriculaire documentés symptomatiques et invalidants.
- Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes. [53]

#### **2.2.1.6. Contre-indications**

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Bradycardie sinusale et blocs sino-auriculaires non appareillés.
  - Maladie du sinus non appareillée (risque d'arrêt sinusal).
  - Troubles conductifs auriculoventriculaires de haut degré non appareillés.
  - Hyperthyroïdie en raison de sa possible aggravation par l'amiodarone.
  - Hypersensibilité connue à l'iode, à l'amiodarone ou à l'un des excipients.
  - Collapsus cardiovasculaire.
  - Hypotension artérielle sévère.
  - Les 2<sup>èmes</sup> et 3<sup>èmes</sup> trimestres de la grossesse.
  - Allaitement.
- En association avec :
    - Les anti-arythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
    - Les anti-arythmiques de classe III (sotalol, dofétilide, ibutilide)
    - Autres médicaments tels que : arsénieux, bépridil, cisapride, citalopram, escitalopram, diphémanil, dompéridone, dolasétron IV, dronédarone,

érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV. [54]

#### **2.2.1.7. Effets indésirables**

Les effets indésirables potentiels comprennent :

- Micro dépôts cornéens (90%)
- Neuropathie optique/névrite (1 à 2 %)
- Décoloration de la peau bleu-gris (4-9%)
- Photosensibilité (25-75%),
- Hypothyroïdie (6%),
- Hyperthyroïdie (0,9-2 %),
- Toxicité pulmonaire (1 %-17 %) et hépatotoxicité (taux d'enzymes élevés, 15 %-30 % ; hépatite et cirrhose 3 %)

Une gamme d'effets indésirables neuropsychiatriques peut également se produire :

- Les plus fréquentes sont les tremblements et l'ataxie (3 à 35 %, selon la dose et la durée du traitement).
- La neuropathie périphérique est rare (0,3 % par année), mais elle peut être grave et nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.
- Insomnie
- Troubles de la mémoire et délire ont aussi été signalés.

L'hyperthyroïdie peut exacerber la fibrillation auriculaire (FA) ou précipiter les tachyarythmies ventriculaires et l'amiodarone devrait donc être abandonnée chez les patients atteints d'hyperthyroïdie. [55]

#### **2.2.1.8. Interactions médicamenteuses**

Le tableau suivant résume certaines interactions médicamenteuses de l'Amiocardone avec divers médicaments :

**Tableau 5 : Les interactions médicamenteuses de l'Amiocardone avec divers médicaments.[56, 57, 58]**

<b>Anti-arythmique</b>	<b>Autres médicaments</b>	<b>Mécanisme de l'interaction</b>	<b>Effet défavorable</b>
<b>Amiocardone</b>	Quinidine	Augmentation de l'effet sur l'intervalle QT.	Augmentation de l'arythmie cardiaque potentiel « torsade de pointes».
	Warfarine	Diminution du métabolisme de warfarine.	Augmentation du Risque de saignements.
	Digoxine	Inhibe la glycoprotéine P.	Dysfonctionnement du nœud sinusal et de nœud auriculo-ventriculaire Toxicité gastro-intestinal et du système nerveux central.
	Procainamide	diminution de la clairance de procainamide.	augmentation De la toxicité de procainamide.
	Flecainide	Diminution de métabolisme de flicainide.	Augmentation de l'Arythmie cardiaque potentiel.
	Phénytoïne	Diminution de Métabolisme de phénytoïne.	Augmentation de la toxicité de phénytoïne.
	B bloquants	Augmentation de la Concentration plasmatique des b bloquants.	Bradycardie symptomatique arrêt sinusal.
	Antagonistes du calcium		Arrêt sinusal Bloc auriculo-ventriculaire.
	Diltiazem inj	Diminution de la Clairance corporelle.	Hypotension; bradycardie et de bloc auriculoventriculaire.

**CHAPITRE IV :**  
**Processus de**  
**FABRICATION de**  
**l'Amiocardone**  
**150mg/3ml**

## I. Procédé de fabrication du médicament Amiocardone 150mg/3ml

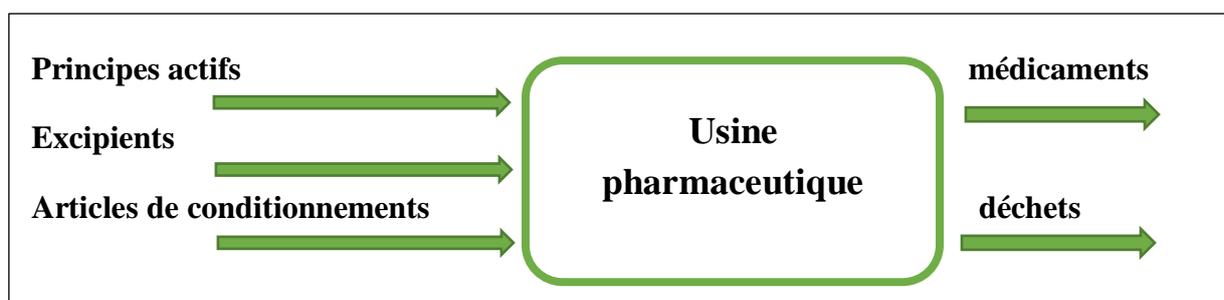
### 1. Définitions

#### 1.1. Fabrication pharmaceutique

La fabrication regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis (médicaments) (**Figure 13**).

Elle répond à des normes de qualité très strictes (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. [59]

Cet ensemble d'opérations couvre l'achat des matières et des produits de départ, la production, le contrôle qualité, la libération, le stockage et la distribution des produits finis, ainsi que les contrôles correspondants. [60]



**Figure 13:** La fabrication pharmaceutique

#### 1.2. Procédé de fabrication

Un procédé de fabrication correspond à une succession d'étapes déterminées qui vont permettre d'obtenir un produit « output » à partir de différents éléments entrants « input ».

Dans le domaine pharmaceutique, les « inputs » sont les matières premières, les équipements de production et le personnel aussi, et « l'output » correspondent au produit fini c'est-à-dire le médicament.

Ce procédé de fabrication est réalisé en suivant différents paramètres définis dans le procédé et intervenant lors différentes étapes de celui-ci. [60]

### **1.3. Préparation injectables**

« Les préparations injectables : solutions, émulsions ou dispersions de principes actifs dans de l'eau ou un liquide non aqueux, ou un mélange des deux.

Les préparations injectables sont en général unidoses et le volume du contenu doit être tel qu'il permette le prélèvement de la dose nominale par une technique normale.

Lorsqu'il est nécessaire de présenter une préparation parentérale dans des récipients multi doses, ils doivent contenir un ou plusieurs conservateurs antimicrobiens, dont l'efficacité doit être démontrée, choisis de manière à couvrir un large spectre antimicrobien, à moins que la préparation ait des propriétés antimicrobiennes adéquates.

Les précautions à prendre pour l'administration et pour la conservation entre les prélèvements doivent être précisées. » [61]

#### **1.3.1. Propriétés des préparations injectables**

« Les préparations injectables étant destinées à franchir à la suite d'une effraction les barrières protectrices que constituent la peau et les muqueuses, doivent répondre à un certain nombre d'exigences.

Les principaux contrôles concernant la limpidité pour les solutions, le pH qui doit être aussi voisin que possible de la neutralité, la pression osmotique qui doit se rapprocher de celle du plasma, la recherche des substances pyrogènes et enfin la stérilité qui concerne toutes les préparations parentérales.

Ces exigences ne s'appliquent pas intégralement aux produits dérivés du sang humain, aux préparations immunologiques et aux préparations radio pharmaceutiques. »

[61]

## 2. Prérequis du procédé de fabrication d'un produit injectable

Les procédés de fabrication doivent être choisis en fonction des objectifs à atteindre mais aussi du matériau pouvant être utilisé. A chaque étape, les paramètres critiques, c'est-à-dire ceux dont les variations peuvent influencer la qualité du médicament fini, doivent être contrôlés par les moyens appropriés.

Des précautions particulières plus strictes doivent être prises lors de la fabrication des préparations injectables que pour les autres formes.

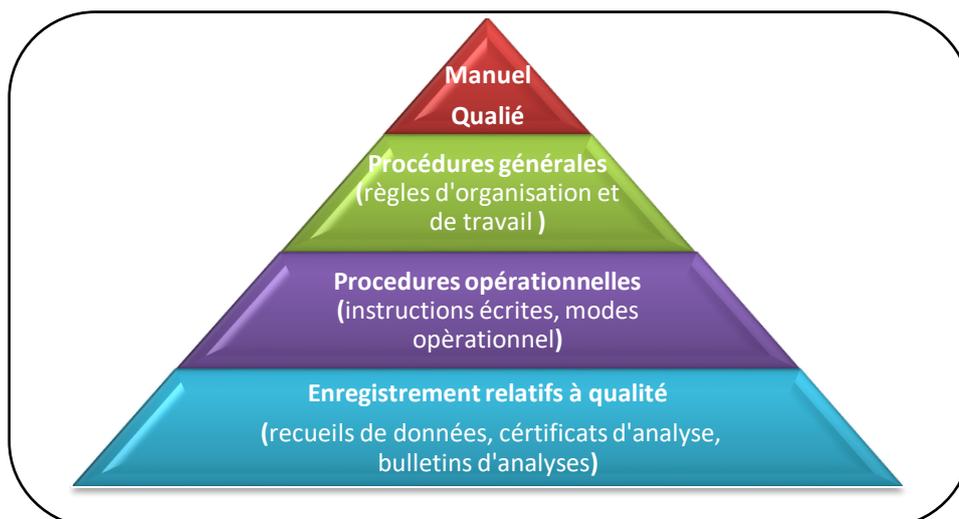
### 2.1. Documentation

Un système d'assurance qualité ne peut se concevoir sans le support d'une documentation rigoureusement gérée. Elle permet de garantir la traçabilité, d'éviter les risques de la transmission orale, et de faciliter le dialogue entre cadres et exécutants. De plus la documentation constitue une base pour la formation du personnel.

On distingue deux types de documents écrits :

- **Les instructions écrites** ou procédures dont le rôle est de donner des instructions précises pour la production et le contrôle. Exemples : procédure d'échantillonnage, procédure de contrôle de la matière première, formule fabrication, instruction de conditionnement ... etc.
- **Les recueils de données** dont le but est de recueillir toutes les informations sur les opérations en cours de production et de contrôle. Ils retracent l'historique de chaque lot de produit. Exemples : relevés, compte rendus ou enregistrements [62]

Dans une entreprise pharmaceutique, les documents sont hiérarchisés selon le modèle suivant :



**Figure 14 :** Pyramides du système documentaire

La gestion informatisée des documents offre beaucoup d'avantages, notamment la facilité d'accès aux procédures et aux données ainsi qu'un archivage moins encombrant et plus sécurisé. [62]

## 2.2. Locaux

Les locaux où se pratique la fabrication doivent être stériles. Ce sont des enceintes stériles ou des salles blanches dans lesquelles circule un air stérilisé par passage à travers les filtres HEPA qui éliminent 99,97% des particules de 0,3  $\mu\text{m}$  ou plus, possédant une humidité et une température confortables pour les manipulateurs, à flux vertical ou horizontal. Ces salles doivent être en surpression par rapport à l'extérieur

L'industrie pharmaceutique a établi des "Bonnes Pratiques Pharmaceutiques" qui déterminent les caractéristiques des sites de production ; **Selon les BPF LD.1** « La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée, l'entrée dans ces zones doit se faire par des SAS réservés au personnel et/ou au matériel et aux substances. Les zones d'atmosphère contrôlée doivent être maintenues à un niveau de propreté approprié et alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis. ». [63]

### 2.2.1. Définition des Zones à atmosphère contrôlée « ZAC »

Selon la norme ISO 14644-1, la ZAC se définit comme suit : « Salle dans laquelle la concentration des particules en suspension dans l'air est maîtrisée et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention des particules à l'intérieur de la pièce, et dans laquelle d'autres paramètres pertinents, tel que la température, l'humidité et la pression non maîtrisées comme il convient »[64]



**Figure 15 :** Zone à atmosphère contrôlée

### 2.2.2. Classification des zones d'atmosphère:

Les zones d'atmosphère contrôlée désignées à la fabrication des produits stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement.

On distingue ordinairement quatre classes de zones d'atmosphère contrôlée:

- **Classe A :** les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les emplacements des bols vibrants de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ou les points de raccordements aseptiques.
- **Classe B :** dans le cas d'opérations de préparation et de remplissage aseptiques, environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.
- **Classe C et D :** zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles tels que la préparation de solutions destinées à être filtrées.

**Tableau 6 :** Zones d'atmosphère contrôlée : nombre maximal de particules autorisé.[65]

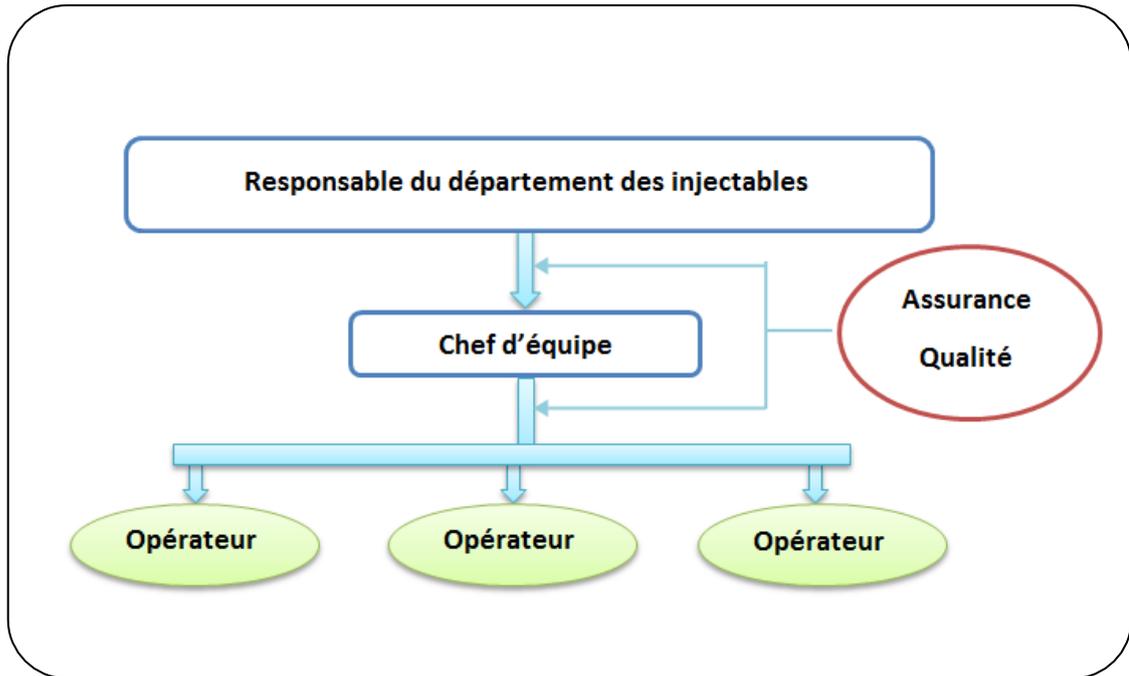
Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> , détaillé égale ou supérieur à :				
Classe	Au repos		En activité	
	0,5µm	5µm	0,5µm	5µm
<b>A</b>	3500	0	3500	0
<b>B</b>	3500	0	350000	2000
<b>C</b>	350000	2000	3500000	20000
<b>D</b>	3500000	20000	Dépend des opérations	Dépend des opérations

### 2.3. Personnel

Le personnel doit être qualifié et correctement formé. Son comportement dans l'atelier, ne doit entraîner aucun risque de contamination pour les produits.

L'uniforme est conçu pour confiner les contaminants rejetés par le corps de l'opérateur, empêchant ainsi leur entrée dans l'environnement de production.

Le personnel doit être propre, en bon ordre, et fiable. Il doit être en bonne santé et exempt de conditions dermatologiques qui pourraient augmenter la charge microbienne.

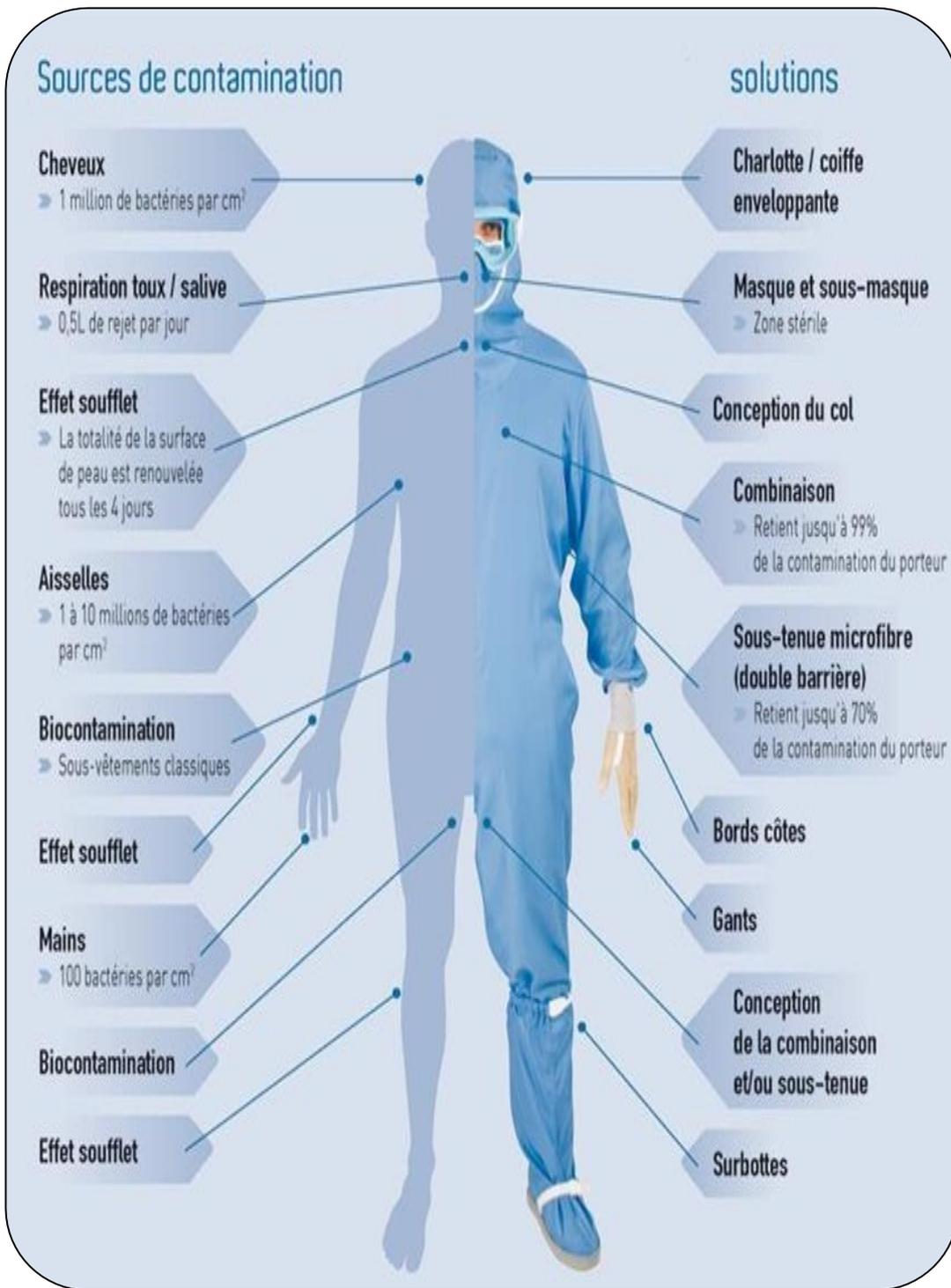


**Figure 16 :** Présentation du personnel de l'atelier de fabrication des solutions injectables

Pour plus de sécurité, le personnel doit tenir compte d'un certain nombre de règles :

- Mettre les vêtements stériles de façon correcte et ne jamais enlever aucun accessoire
- Ne pas toucher avec les gants le produit stérile
- Être attentif à ce qu'on fait en évitant tous mouvements inutiles.

Pour un vestiaire d'accès à une zone de classe C, les personnes concernées se seront dévêtues dans un vestiaire d'usine commun et auront revêtu :



**Figure 17 :** Tenue vestimentaire en zone stérile.[66]

## 2.4. Matières

Sont résumés dans le tableau suivant

**Tableau 7:** Les différentes matières de la préparation parentérale.

<b>Principe actif</b>	Doit être pur ,stérile et apyrogène
<b>Solvants</b>	<p>L'eau est le solvant le plus utilisé ; d'autres solvants peuvent être utilisés.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• EPPI :eau pour préparation injectable est une eau destinée à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux, soit à la dissolution ou la dilution de substance soude préparations pour administration parentérale.[67]</li><li>• Solvants non aqueux : peuvent être miscibles à l'eau, comme : éthanol, glycérol... Ou non miscibles à l'eau, qui sont des huiles naturelles ou semi-synthétiques, comme : soja ,olive, oléate d'éthyle...</li></ul>
<b>Adjuvants</b>	<p>Sont utilisés dans le but de :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Assurer l'isotonie du sang.</li><li>• Ajuster le pH.</li><li>• Augmenter la solubilité.</li><li>• Permettre la conservation du ou des PA.</li><li>• Assurer une action antimicrobienne.</li></ul>
<b>Articles de conditionnement</b>	<p>Les préparations injectables sont conditionnées dans des:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ampoules et flacons (en verre).</li><li>• Poches (plastique).</li><li>• Seringues pré-remplies</li></ul>

### **2.4.1. Conditionnement des préparations injectables**

Il est destiné à isoler et à protéger le médicament au cours de la conservation, le conditionnement doit être capable de conserver longuement les caractères qui sont imposés à cette forme galénique.

#### **2.4.1.1. Matériaux de conditionnement**

##### **➤ Le verre**

Le verre est le matériau de conditionnement le plus utilisé pour les préparations injectables en raison de ces nombreux avantages :

- Dureté
- Transparence
- Stabilité
- Inertie chimique
- Nettoyage et propreté facile à contrôler.

Malgré qu'il présente quelques défauts : Fragilité ; densité ; encombrement.

On peut avoir recours à des récipients en verre coloré dans le cas des préparations extrêmement sensibles à la lumière.

Pour les flacons et ampoules pour préparations injectables, on doit utiliser des verres à haute résistance hydrolytique qui ne cèdent aucun élément à la préparation.

##### **➤ Les matières plastiques**

On a de plus en plus recours aux matières plastiques pour le conditionnement des solutés parentéraux. Mais l'inconvénient de ces matières est l'interaction contenu-contenant, se traduisant par des phénomènes de désorption et d'adsorption.

La matière plastique la plus utilisée dans la fabrication des poches (flacons, ampoules, tubes souples pour perfusion.) pour solutés injectables est le chlorure de polyvinyle (P.V.C), à cause de ses nombreux avantages :

- La transparence comparable à celle du verre.
- La souplesse de la poche qui permet l'écrasement du contenant au cours de l'opération de perfusion
- La soudabilité facile
- L'étanchéité totale aux micro-organismes
- La stérilisation peut être effectuée sans problèmes par la vapeur d'eau à 110°C, par l'oxyde d'éthylène et par les rayonnements.

#### ➤ **Elastomères**

Les élastomères ou caoutchoucs se classe en trois types :

- Caoutchoucs naturels
- Caoutchoucs synthétiques
- Silicones.

Ils sont utilisés pour fabriquer les bouchons et les raccords de poche à perfusion.

#### ➤ **Aluminium**

Utilisé dans la fabrication des capsules de bouchage à cause de sa : Légèreté, résistance aux phénomènes d'oxydation, opacité et imperméabilité au gaz et à la vapeur d'eau.[68]

### **2.4.1.2. Contenants**

Le conditionnement des préparations injectables peut se faire dans :

- **Ampoule** : qui se présente sous 02 formes :



**Figure 18 :** Présentation de deux formes d'ampoule

Dans les 02 cas, la fermeture est assurée par scellage donc sans avoir recours à d'autres matériaux que le verre.

➤ **Flacon pour préparations injectables**

Ce flacon est obturé par un bouchon de caoutchouc étroitement appliqué sur le col au moyen d'une bague d'aluminium, elle-même recouverte d'une capsule de protection.

La gamme des volumes va de 5ml à 1l.

**2.4.1.2.1. Répartition en ampoules et flacons**

Il existe 02 modes de répartition des liquides injectables en ampoules :

➤ **Remplissage collectif au vide** (pour ampoules seulement)

Les ampoules sont livrées en cristallisoir et sont présentées les pointes fermées vers le bas. Lors du remplissage les cristallisoirs sont retournés de façon à orienter les pointes ouvertes vers le caisson contenant la solution à répartir.

Les pointes ouvertes sont partiellement plongées dans la solution. L'air contenu dans les ampoules est évacué en faisant le vide et le remplissage s'effectue par passage de celui-ci suite à l'ouverture d'une vanne d'air ou de gaz inerte préalablement filtré.

Pour la mise en ampoule, une succession d'opérations sont à suivre :

- Le lavage : les caissons seront remplis par de l'E.P.P. I
- Le remplissage : les caissettes d'ampoules vides sont retournées dans les caissons contenant le liquide à répartir.
- Lavage des pointes : (le liquide injectable risque de carboniser au moment du scellage) le lavage est réalisé sur les ampoules, pointe ouverte en haut, soit par pulvérisation d'eau tiède, soit par jet de vapeur.
- Scellage : il se fait soit avec un chalumeau à main, soit en faisant passer les caissettes sous des rampes de chalumeaux.

La précision du remplissage par ce procédé dépend de la régularité des dimensions des ampoules.

➤ **Remplissage unitaire** (pour ampoules à col large et flacons)

- Le lavage se fait par injection en continu de détergents, le dernier rinçage se fait à l'E.P.P.I.
- Le remplissage se fait avec des seringues de précision qui fonctionnent comme des pompes aspirantes et refoulantes, et qui dosent exactement la quantité de liquide à introduire dans chaque ampoule.
- Le scellage peut se faire par rotation dans la flamme des chalumeaux dirigée sur le col dont l'extrémité est tenue par des pinces qui assurent l'étirement pendant la fusion du verre (une meilleure étanchéité)
- Ce procédé assure une meilleure précision du remplissage. [69]



**Figure 19 :** Machine à remplissage d'ampoule

**Opérations consécutives :**

- Stérilisation : uniquement par la chaleur lorsqu'elle se fait après la répartition du liquide injectable dans les ampoules.
- Contrôle de l'étanchéité.
- Lavage extérieur des ampoules avec des solutions détergentes puis ensuite rinçage et séchage.
- Impression et étiquetage éventuel des ampoules. Mise sur chevalets et emballage.[69]

## **2.5. Equipements de fabrication des solutions injectables**

### **2.5.1. Qualification des équipements de production**

#### **2.5.1.1. Définition**

Avant de débiter les opérations de validation d'un procédé, une qualification appropriée des équipements critiques et des systèmes auxiliaires doit être réalisée. Cette dernière est définie comme suit :

« La qualification est une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. » [70]

#### **2.5.1.2. Différents types d'opération**

La qualification est habituellement conduite en réalisant les opérations suivantes, de manière individuelle ou combinée :

➤ **Qualification de la conception (QC)**

Vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.

➤ **Qualification de l'installation (QI)**

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant

➤ **Qualification opérationnelle (QO)**

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

➤ **Qualification des performances (QP) :**

Vérification documentée les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.[71]

**Tableau 8 :** Equipements utilisés dans la fabrication des solutions injectables.

Equipment	Fonction	Figure
<p><b>Distillateur</b> « <b>Ponzini</b>»(capacité <b>900L</b> )</p>	<p>Producteur de l'eau distillée destinée à la préparation des solutions injectables</p>	
<p><b>Etuve</b> «<b>Olsaw4146</b>»(capacité <b>62caisses</b> )</p>	<p>Stérilisation des ampoules vides par voie sèche: -250°C pendant 2h (produits stérilisable à la chaleur) -270°C pendant 2h30 (produits non stérilisable à la chaleur)</p>	
<p><b>Autoclave</b> «<b>Delam NF3726</b>»(capacité <b>2000L</b>)</p>	<p>Stérilisation des tenues et des pièces machines par voie humide à 121°C, 1,1 bar pendant 30min Le contrôle de la stérilisation est effectué à l'aide des enregistrements sur un graphe</p>	

<p><b>Réacteur à double paroi</b>  <b>«COMBER»</b>  <b>(capacité300L)</b></p>	<p>Préparation de la solution injectable (PA + excipients) en conditions stériles.</p> <p>Le réacteur est muni d'un agitateur à hélice ,un thermomètre, relié à la vapeur, à l'eau distillée stérile et à l'azote(système de barbotage d'azote)</p>	
<p><b>Cartouche de pré-filtration 0,45 µm et cartouche de filtration 022µm</b>  <b>«pall»</b></p>	<p>Les cartouches de pré-filtration et de filtration permettent la rétention des microorganismes pour assurer la stérilité du mélange finale avant le remplissage dans les ampoules</p>	
<p><b>Ballon de récolte intermédiaire en verre ombré/transparent</b>  <b>(capacité 60L-150L)</b></p>	<p>Stockage du filtrat dans des ballons au niveau de la ZAC qui seront lié aux remplisseuses avec un système de tuyauterie</p>	

<p><b>Remplisseuse avec hotte à flux laminaire «ROMACO» (capacité11000/h)</b></p>	<p>Remplissage des ampoules avec la solution injectable préparée en conditions stériles + soudage des ampoules après le remplissage</p>	
---	---	--

## 2.6. Méthode de fabrication

### 2.6.1. Validation du procédé

#### 2.6.1.1. Définition

La validation est « l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication ,que la mise en œuvre ou l'utilisation de tous processus, procédure, matériel, matière première ,article de conditionnement ou produit ,activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.[72]

Le terme de validation est notamment utilisé pour les procédés de fabrication, de nettoyage, les systèmes informatisés et les méthodes analytiques.

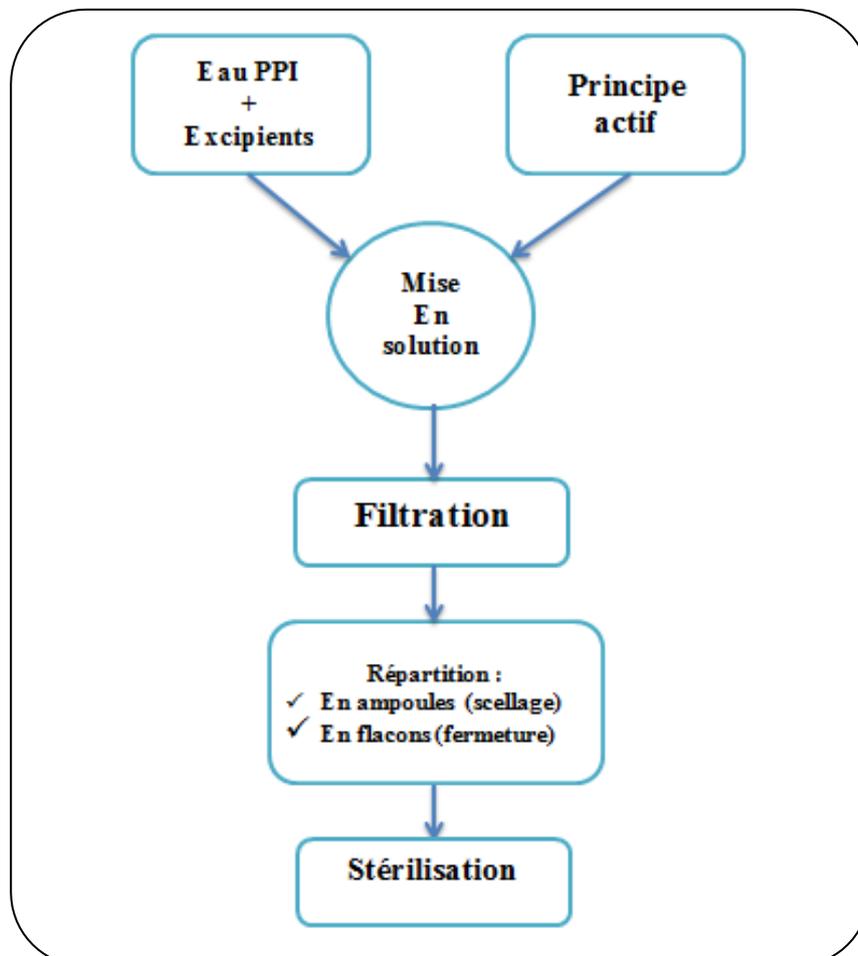
Selon les BPF Ligne Directrice 15 :

- La validation des procédés doit normalement s'effectuer préalablement à la distribution et à la vente du médicament (validation prospective). Lorsque cela n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de production de routine (validation simultanée, ou concomitante). Les procédés en service depuis un certain temps doivent également être validés (validation rétrospective).
- Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée.

- Les installations, systèmes, équipements et procédés doivent être régulièrement évalués en vue de vérifier leur état de bon fonctionnement.

### 2.7. Procédé de fabrication

C'est le procédé le plus couramment employé pour les préparations injectables en solutions, chaque fois que la ou les substances actives sont stables en solution et à la chaleur. Le procédé est résumé dans la figure ci-dessous



**Figure 20 :** Produits stérilisés dans leur récipient final: exemple des solutions injectables.

Pour toutes les autres formes pharmaceutiques, la préparation des solutions injectables stériles ou des préparations pour usage parentéral en général, exige un travail dans une atmosphère la plus propre possible.

## **2.8. Etape de Stérilisation**

### **2.8.1. Définition**

C'est la mise en œuvre d'un ensemble de méthodes et de moyens visant à éliminer (ou détruire) tous les micro-organismes vivants (bactérie, virus, champignons) de façon durable.

Elle s'exprime en terme de probabilité, le risque retenu est d'avoir au plus un microorganisme vivant pour 10<sup>6</sup> unités soumise à la stérilisation. C'est le « Niveau d'Assurance de Stérilité (NAS) » [71]

La stérilisation s'applique aux formes qui selon la Ph. Eur doit être stériles :

- Préparations injectables, collyres.
- A certaines préparations dont la conservation exige l'absence des germes : gels oraux.
- Au matériel chirurgical, ligatures, articles de pansement, articles à usage unique, vêtements des personnes travaillant en ambiance stérile.
- A certaines enceintes de l'industrie pharmaceutique et des hôpitaux blocs et hottes stériles. [72]

Toutes les méthodes de stérilisation doivent être validées. Lorsqu'elle est envisageable, la stérilisation par la chaleur est la méthode de choix.

Avant d'adopter une méthode de stérilisation, il faut démontrer au moyen de mesures physiques et le cas échéant, d'indicateurs biologiques, qu'elle convient au produit et qu'elle est capable de réaliser les conditions nécessaires à la stérilisation pour tous les types de charge à traiter. [73]

**2.8.2. Méthodes de stérilisation**  
Sont résumés dans le **tableau suivant**

**Tableau 9** : Différentes méthodes de stérilisation.

<b>Méthode</b>	<b>Caractéristiques</b>
<b>Stérilisation par la chaleur humide</b>	Méthode de choix (Pour les produits non thermolabiles), elle est efficace, rapide et peu couteuse, en particulier pour les solutions aqueuses. [73] Cette méthode est également appelée autoclavage. Elle est mise en œuvre dans un autoclave.
<b>Stérilisation par la chaleur sèche</b>	C'est une méthode de stérilisation terminale reposant sur le transfert de chaleur aux articles à stériliser. [74] Elle nécessite des traitements plus longs et des températures plus élevées que la stérilisation par la chaleur humide. [75] Les conditions de réalisation sont de 160°C minimum pendant au moins 2 heures.
<b>Stérilisation par les radiations ionisantes</b>	Procédé réservé aux produits sensibles à la chaleur et aux produits à l'état sec (poudres ou solides compactés). Ces radiations sont obtenues à partir d'un radio-isotope émetteur de rayonnement gamma (cobalt 60 par exemple) ou par un accélérateur d'électrons produisant un faisceau d'électrons énergisés. [76]
<b>Stérilisation par les gaz</b>	Cette méthode ne doit être employée que lorsqu'aucun autre procédé n'est applicable. Il s'agit essentiellement de l'oxyde d'éthylène. L'activité bactéricide des gaz stérilisants repose sur la réaction d'alkylation des acides nucléiques. [76]
<b>Filtration stérilisante</b>	Il s'agit d'une méthode de stérilisation de médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final. La filtration stérilisante est obligatoirement associée à une préparation aseptique. Le filtre lui-même et toute l'installation en aval doivent être stériles. Le filtrat est recueilli dans un conteneur stérile. [76]

## **2.9. Contrôle qualité d'un médicament :**

### **2.9.1. Définitions**

#### **2.9.1.1. Qualité**

Selon l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO), la qualité est « L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites » [80]

Et selon l'Association Française de Normalisation (AFNOR), la qualité est « L'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics et sont généralement représentés par le client » [81]

#### **2.9.1.2. Qualité pharmaceutique**

La qualité pharmaceutique est équivalente à l'ensemble des facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. [82]

##### **2.9.1.2.1. But de la qualité pharmaceutique**

Les grands principes du concept de la qualité dans l'industrie sont les suivants :

- La mesure : le coût d'obtention de la qualité car la qualité a un coût.
- La prévention : la maîtrise des processus de l'entreprise.
- Le respect des exigences : la primauté du client.
- L'objectif « zéro défauts » : la responsabilisation, la motivation de l'ensemble du personnel.

Pour parvenir à un niveau de qualité satisfaisant, l'implication du personnel à tous les niveaux de l'entreprise, de la direction aux opérateurs, est obligatoire. La notion de progrès permanent est primordiale dans l'industrie pharmaceutique, il ne faut pas se satisfaire de la qualité actuelle mais essayer d'atteindre le niveau « zéro défauts ». [83]

### **2.9.2. Contrôle qualité**

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de

conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. [82]

### **2.9.3. But de contrôle qualité**

Le contrôle de qualité consiste à déceler les erreurs dépassants les limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou à les prévenir. En général dans tout laboratoire de biologie, le contrôle de qualité permet de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique. [84]

### **2.9.4. Types de contrôle qualité**

#### **2.9.4.1. Contrôle physicochimique**

Il aura pour rôle de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il a pour but ainsi de vérifier la présence de la substance annoncée (analyses qualitatives, réaction d'identification les plus sélectives possibles) et s'assurer de son bon usage. [84]

#### **2.9.4.2. Contrôle microbiologique**

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication et donc d'avoir le moins possible de produits non conformes et de garantir un bon rendement. [85]

#### **2.9.4.3. Contrôle toxicologique**

Les molécules destinées à la thérapeutique humaine doivent Subir avant tout essai clinique des tests de toxicité aigüe et chronique sur les animaux. Les études toxicologiques permettent d'éliminer de très nombreuses molécules dont les risques outrepassent les avantages. [84]

# PARTIE PRATIQUE

# **CHAPITRE I : MATÉRIELS ET MÉTHODES**

## 1. Fiche technique du produit :

### 1.1. Présentation de l'Amiocardone 150 mg/3 ml

Le médicament étudié est un anti-arythmique de classe III qui doit être administrée par voie veineuse centrale.

- **Forme pharmaceutique :** Solution injectable .
- **Aspect :** jaunâtre claire
- **Dénomination commune internationale (DCI) :** Amiodarone.
- **Dose unitaire :** 150mg/3ml .



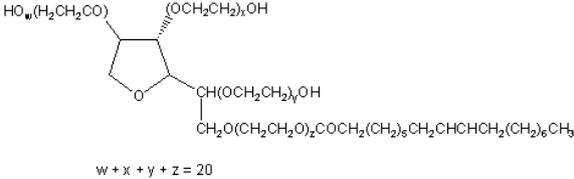
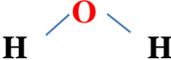
**Figure 21 :** Amiocardone 150mg/3ml

### 1.2. Composition

Les composants de « Amiocardone150mg/3ml » sont présentés dans le tableau suivant

**Tableau 10 :** Les composants de l'Amiocardone 150mg/3ml.

Composants	Caractéristiques
Chlorhydrate d'Amiodarone (principe actif)	
	$C_{25}H_{29}I_2NO_3HCl$
	Nomenclature chimique : Chlorhydrate de (2-butyl-3 -benzofuranyl) [4-[2-(diéthylamino) éthoxy] -3,5-diiodophényl] méthanone.
Alcool benzylique (Excipient)	
	Catégorie fonctionnelle : solvant et conservateur

<b>Polysorbate80 (Excipient)</b>	
Catégorie fonctionnelle : conservateur antimicrobien	
<b>Eau (EPPI)</b>	
Catégorie fonctionnelle : solvant	

### 1.2.1. Présentation du principe actif «Amiodarone»

- Apparence ,couleur

Le chlorhydrate d'amiodarone est une poudre fine blanche ou presque blanche.[50]

- Solubilité

Les données sont résumées dans le tableau suivant.

**Tableau 11** : Solubilité de chlorhydrate de l'amiodarone dans divers solvants à 25°C [50]

Solvant	Solubilité(mg/ml)
<b>Eau</b>	0.25
<b>Ethanol(96%)</b>	30
<b>Ethanol(100%)</b>	13
<b>Méthanol</b>	114
<b>Dichlorométhane</b>	294
<b>Hexane</b>	0.0015

### 1.2.2. L'eau à usage pharmaceutique

L'eau est le produit le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique

Il est classé en trois familles selon la pharmacopée Européenne, Américaine ou Japonaise. Il remplit plusieurs fonctions que ce soit pour la production de médicaments, le contrôle qualité ou pour l'utilisation médicale.

**Tableau 12 : Différents usages des eaux pharmaceutiques. [46]**

Eaux pharmaceutiques	Usages
<b>Eau purifiée(EP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Production et préparation des médicaments:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Préparations orales, solutions pour nébulisation, préparations dermatologiques ,préparations nasales ,granulés ,enrobage des comprimés ,lyophilisats non stériles</li> <li>- Nettoyage ,et rinçage des équipements.</li> </ul> </li> <li>➤ Au laboratoire de contrôle qualité:               <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dosage</li> <li>- Préparation des réactifs et tampons</li> <li>- Analyses par spectrophotométrie UV/Vis.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Eau hautement purifiée(EHP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Au laboratoire de contrôle Qualité:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyses par chromatographie : HPLC (high performance liquid chromatography), UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography)</li> <li>- Analyse microbiologique.</li> </ul> </li> <li>➤ Dans l'industrie biomédicale:               Préparation des produits stériles :sérum ,solutions ophtalmiques ,et milieux de culture.             </li> </ul>
<b>Eau pour préparation injectable(EPPI)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solutions d'hémofiltration</li> <li>- Solutions de dialyse péritonéale</li> <li>- Lyophilisats stériles</li> <li>- Forme finale parentérale.</li> </ul>

### 1.2.2.1. Eau pour préparations injectables (EPPI)

H<sub>2</sub>O; masse molaire:18,02. Aspect :liquide limpide et incolore.

Elle possède deux types :

- EPPI en vrac (qui a été employé dans notre produit)
- Eau stérile pour préparation injectable (ESPPI).

### 1.2.2.2. Eau pour préparations injectables en vrac (EPPI)

Ce qui nous intéresse dans notre étude.

C'est une eau destinée à la préparation industrielle de médicaments, dont le véhicule aqueux est administré par voie parentérale.

Elle n'est pas nécessairement stérile car c'est le produit final qui sera stérilisé. [47]

Elle est produite à partir d'eau potable ou d'eau purifiée ,suivant des procédés soit de distillation ou de purification équivalents à la distillation. L'osmose inverse simple ou double ,couplée à d'autres techniques adéquates telles que l'électro dés ionisation, l'ultrafiltration ou la nano filtration répondent désormais aux exigences réglementaires.

Afin d'assurer la bonne qualité de l'eau, sont exigés : la validation des procédures employées ,la mesure en ligne de la conductivité et le suivi régulier du carbone organique total et de la contamination microbienne .Les premières eaux obtenues au démarrage du système sont rejetées [48].

Concernant le seuil d'intervention approprié à l'EPPI, les mêmes exigences que celle de l'eau hautement purifiée sont appliquées. Dans le cas des préparations injectables faisant l'objet d'un traitement aseptique ,il pourrait être nécessaire d'appliquer des seuils d'alerte plus stricts [49].

### **1.2.2.3. Eau stérilisée pour préparations injectables (ESPI)**

C'est une eau pour préparations injectables en vrac répartie dans des récipients appropriés qui sont ensuite fermés, puis stérilisés par la chaleur.

L'eau pour préparations injectables stérilisée est destinée à la dissolution de préparation pour administration parentérale au moment de l'emploi. Elle doit répondre aux exigences de qualité de la pharmacopée européenne pour l'eau hautement purifiée, mais en plus doit être stérile. [47].

## 2. Procédé de fabrication proprement dit du médicament étudié

Le schéma suivant résume tous les étapes expliquées de la réception de matière première (AMIODARONE) à la sortie de produit fini (AMIOCARDONE 150MG/ 3ML)

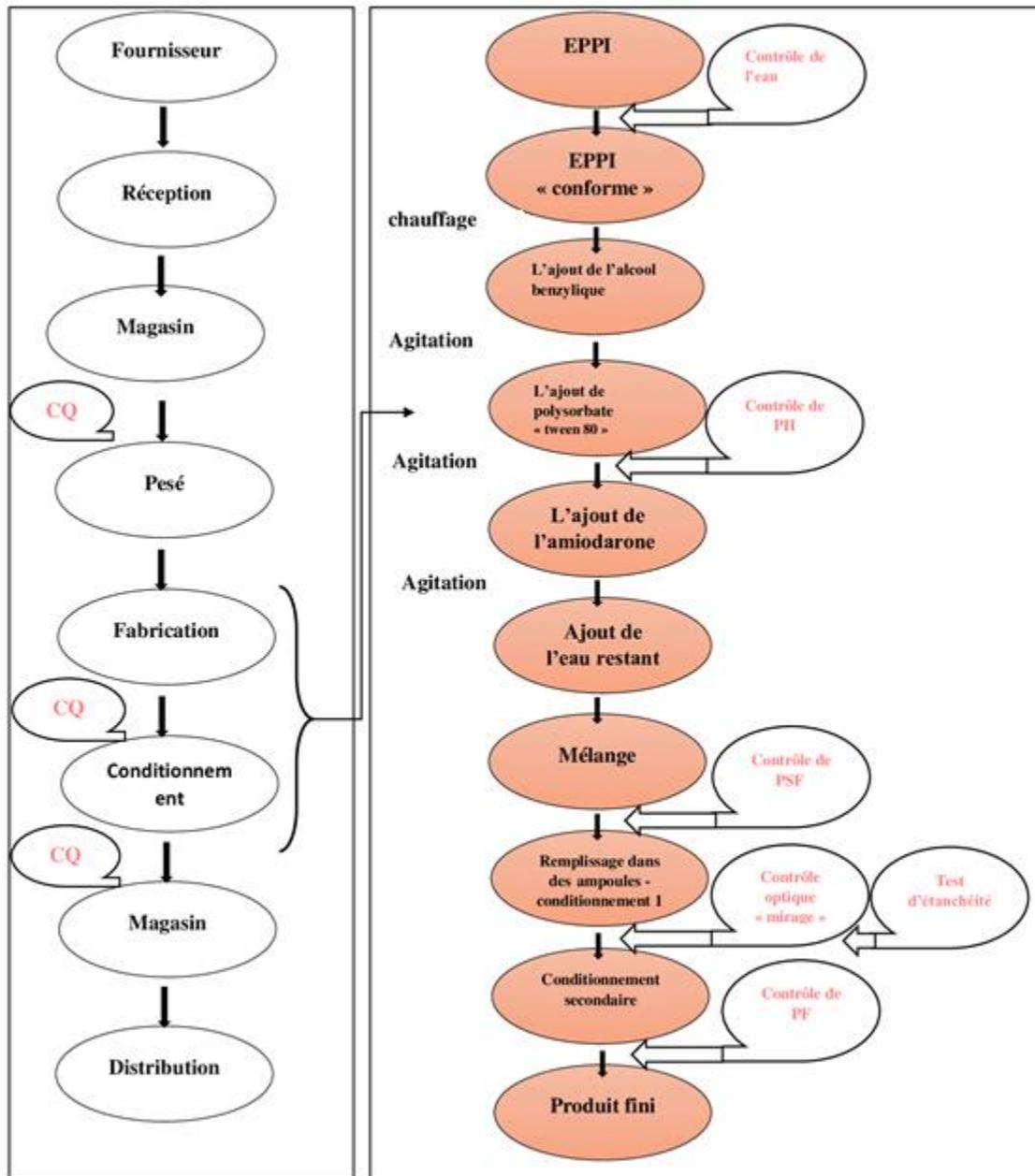


Figure 22 : Le flux de l'AMIODARONE dans l'industrie pharmaceutique

CQ : contrôle qualité ; EPPI : eau pour préparations injectables ; PSF : produit semi-fini ; PF : produit fini

## 2.1. Réception des matières premières

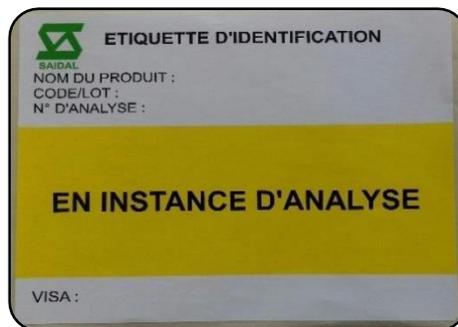
L'industrie « SAIDAL » reçoit les matières premières et les articles de conditionnement de différents fournisseurs relativement à la demande de l'entreprise selon un plan annuel élaboré et communiqué par la direction générale.

Ces derniers «MP » et «AC » seront pré-stockés dans des locaux spécifiques (le magasin) afin de les soumettre à des contrôles physicochimiques et microbiologiques pour décider de leur conformité. [78]

Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en remplacement des autres contrôles à effectuer.

Pendant cette phase qui s'étend de la réception à la fin du contrôle, les matières sont escortées des étiquettes montrant l'état de matière :

- Etiquette jaune (en cours d'analyse)



**Figure 23 :** Etiquette en instance d'analyse

- Etiquette verte (conforme)



**Figure 24 :** Etiquette conforme

- Etiquette rouge (non conforme)



**Figure 25 :** Etiquette non conforme

## **2.2. Pesée des matières premières**

La salle de pesée est la porte d'entrée de la fabrication et un important point de transition pour les matériaux arrivant d'un entrepôt et entrant dans la zone de transformation. [79]

La pesée est réalisée dans un local spécifique répondant aux normes de pesage (humidité, température, étalonnage et qualification, ...), et par une personne professionnelle qui doit veiller à : ne rien oublier, ne rien confondre, ne rien contaminer, bien se protéger.

Des précautions sont à prendre avant, pendant et après la pesée qui sont les suivants :

- Avant : vérifier les étiquettes et l'état des emballages, préparer le matériel (balances, instruments, récipients et étiquettes), ainsi que les protections nécessaires (Blouse, gants, masques, charlottes, sur chaussures...), pour éviter toutes contaminations.
- Pendant : exécuter les instructions appropriées produit par produit, fermer et étiqueter les récipients au fur et à mesure.
- Après : regrouper les produits pesés, les enregistrements des pesées et les documents du lot, vérifier les quantités restantes, ranger et nettoyer.

## **2.3. Étapes de fabrication**

### **2.3.1. Equipements et matériels utilisés**

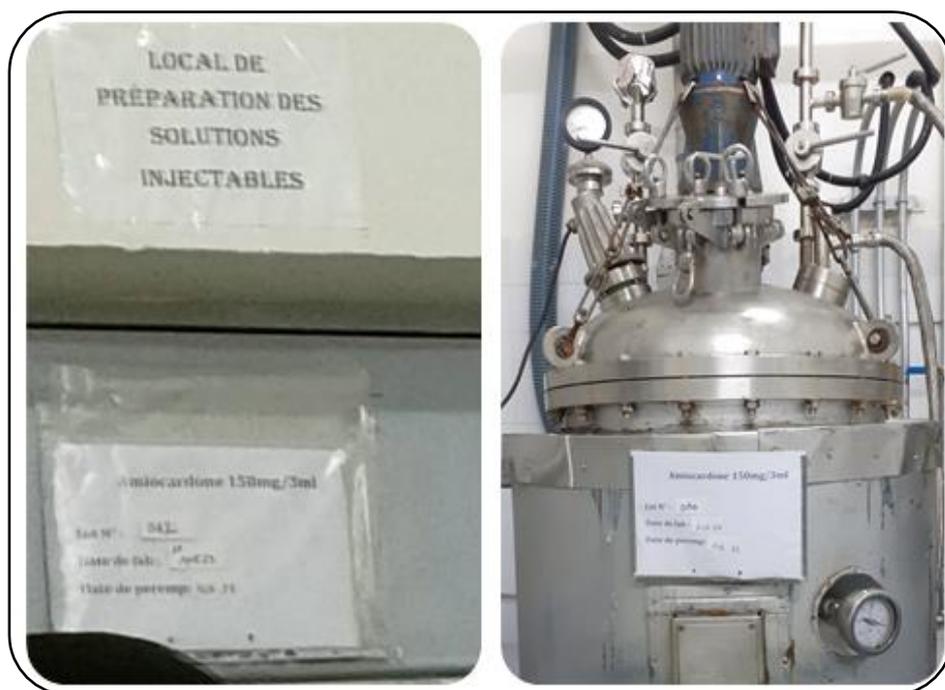
- Réacteur de capacité de 300 litres
- Récipient en inox de 40 litres
- Ballons en verre ambré
- Filtre 0.22 micromètres
- Préfiltre 0.45 micromètres
- Ph mètre
- Becher

### **2.3.2. Documents de référence**

- Les bonnes pratiques de fabrication
- Dossier pharmaceutique

Avant le début du processus, il faut :

- Vérification du vide d'atelier, c'est-à-dire l'absence de toutes traces du lot précédent (produits ou documents) en suivant une procédure préétablie.
- Inscription à l'entrée de l'atelier et sur les machines les noms du médicament, numéro et date de fabrication du lot a fabriqué .



**Figure 26 :** L'étiquetage de l'entrée de l'atelier et des appareils

- Présence des procédures à suivre .
- Et enfin, le nettoyage du réacteur avec de l'eau purifiée (stérilisation vaporisée).

◆ La fabrication de l'AMIOCARDONE 150mg/ 3 ml se fait selon plusieurs étapes :

**1ère étape :** une fois toutes les conditions sont bien définies ; le réacteur est rempli avec la quantité nécessaire de l'eau.

**2ème étape :** après avoir vérifié la qualité de l'eau EPPI l'alcool benzylique est ajouté. Le mélange est laissé sous agitation .

**3ème étape :** ajout de polysorbate (tween 80) au mélange précédant et laisser le tout sous agitation.

**4ème étape :** après avoir contrôlé la conformité du mélange, une quantité exacte du principe actif Amiodarone est ajouté. Puis laisser le nouveau mélange sous agitation jusqu'à dissolution complète de la substance active.

**5<sup>ème</sup> étape :** compléter le volume de la préparation avec EPPI (qsp) et laisser agiter puis laisser refroidir le mélange obtenu.

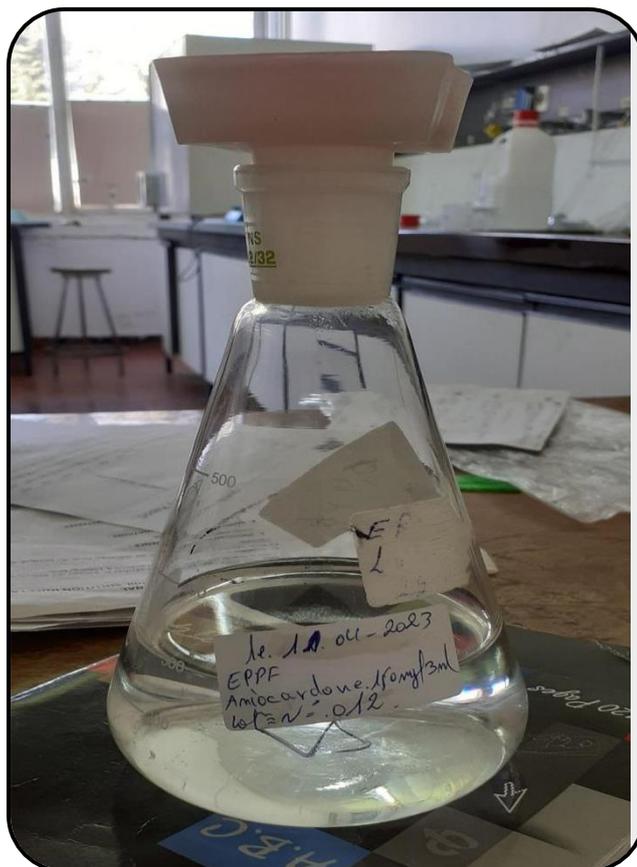


**Figure 27 :** Etiquette en instance d'analyse

A cette étape, le chef d'équipe de production fait une demande d'analyse au laboratoire physicochimique pour l'arrivée de préleveur afin de prendre un échantillon du mélange (produit semi-fini).

Le prélèvement est effectué à l'atelier de production dans une bouteille en verre selon les étapes suivantes :

- Ouvrir le robinet et laisser couler le liquide dans un récipient.
- Rincer le flacon avec une quantité de mélange avant d'effectuer le prélèvement.
- Étiqueter le flacon et remettre au laboratoire de contrôle qualité.



**Figure 28 :** Flacon de mélange final de l'Amiocardone à contrôler

**6ème étape :** après avoir reçu les résultats de conformité du PSF, ce mélange sera filtré à travers un préfiltre de 0.45 micromètres pour l'élimination des grandes particules (la clarifiant) et un filtre de 0.22 micromètres pour la stérilisation de mélange.

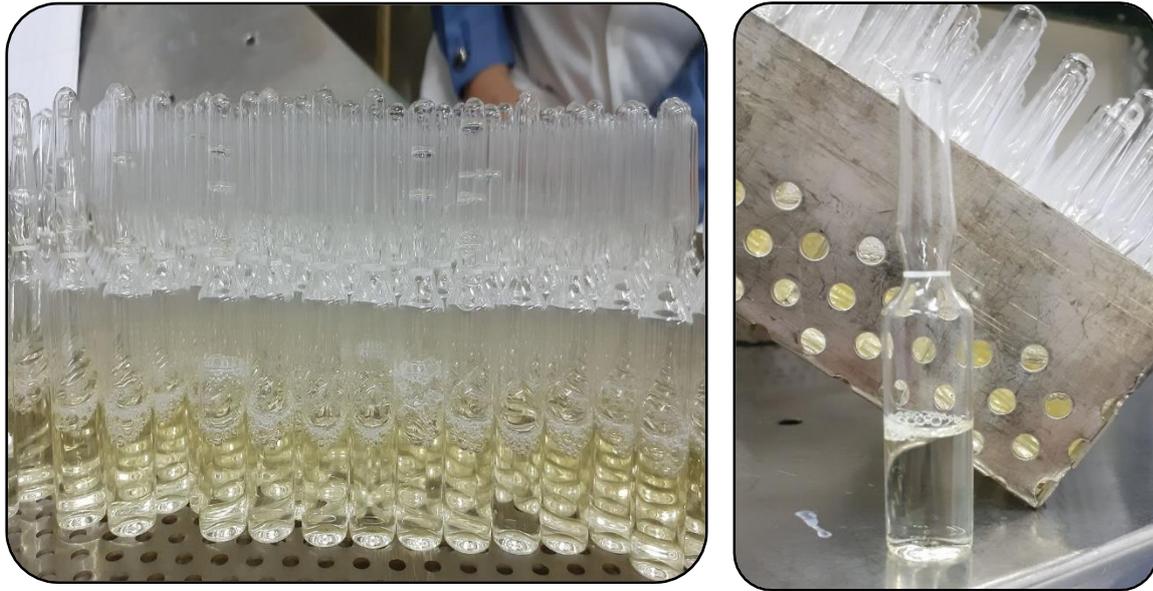
**7ème étape :** Remplissage - conditionnement Iaire

Avant le remplissage, les ampoules sont déjà lavées et dépyrogénisées par une chaleur sèche dans un local stérile.

Le remplissage nécessite des outillages délicats, qui fonctionnent selon le principe du remplissage unitaire sous forme d'ampoules.

Grâce à une aiguille stérile, un volume de 3 ml de la solution de préparation est injecté dans l'ampoule avec un inertage d'azote.

À la fin, le scellage et le découpage se font immédiatement après le remplissage grâce à un chalumeau.



**Figure 29 :** Ampoules d'Amiocardone après remplissage

Après avoir terminé l'étape de remplissage, les ampoules de l'Amiocardone sont rincées, séchées pour passer au test d'étanchéité puis au mirage (contrôle optique) après le conditionnement.

**8ème étape :** étiquetage des ampoules remplies

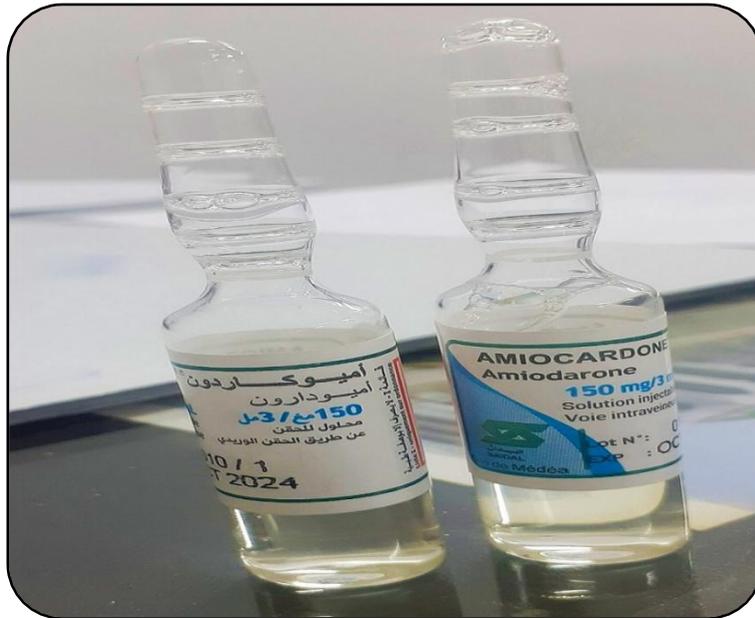
L'étiquetage se fait de manière automatique par des appareils sophistiqués.



**Figure 30 :** L'étiquetage de l'Amiocardone 150mg/3ml

L'étiquette comporte les informations suivantes :

- Nom du médicament
- Son dosage
- Son Numéro de lot
- Date de fabrication et la date de péremption du produit



**Figure 31** : Ampoules d'Amiocardone étiquetées

A ce stade, le produit est dit fini ; le chef de production fait une demande au LQC pour un échantillonnage des produits finis destinés au contrôle qualité.

#### **9ème étape** : conditionnement secondaire

Le conditionnement secondaire se déclenche après avoir reçu de la conformité de produit fini ; il se fait de façon automatique avec présence d'observateurs en cas de problème dans la machine.

Cette étape se fait comme suit :

- Mise des ampoules en blister
- Mise des blisters en étuis avec la notice correspondante.
- Vignetage des boîtes
- Mise des boîtes en carton

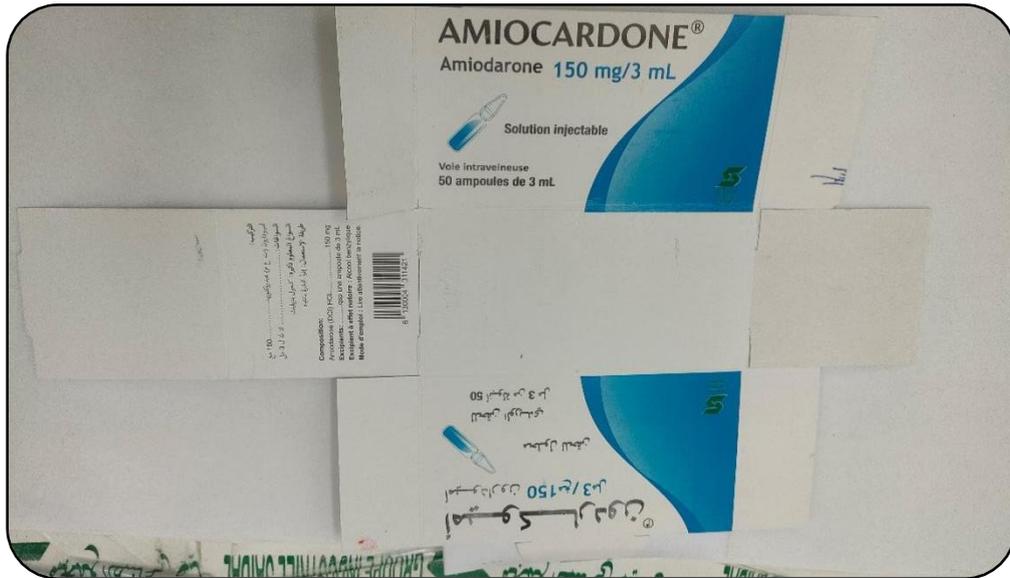


Figure 32 : Etais d'Amiocardone 150mg/3ml

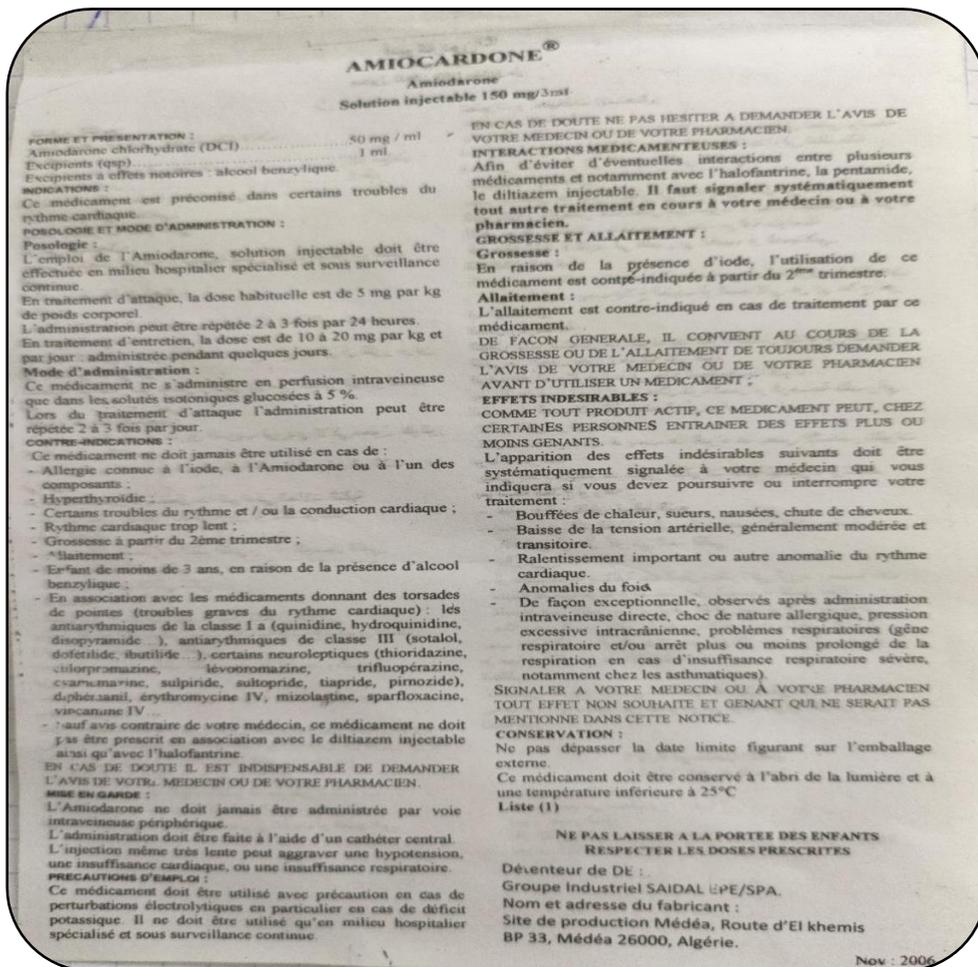


Figure 33 : Notice d'Amiocardone 150mg/3ml



**Figure 34 :** Conditionnement final de l'Amiocardone 150mg/3ml

### **Contrôle qualité du médicament étudié « Amiocardone 150mg/3ml »**

Vue l'importance et la sensibilité des produits injectables qui sont en contact directe avec le sang humain, ces derniers nécessitent des contrôles bien rigoureux afin d'assurer une qualité optimale. Le contrôle de qualité est donc un élément incontournable dans le processus de la fabrication de médicaments

Le contrôle de qualité se fait dès l'entrée de la matière première au sortie du produit fini passant par le contrôle de produit semi-fini.

A l'occasion, on a pu suivre le contrôle in-process et le contrôle de l'eau qui était un élément majoritaire de médicament étudié. De ce fait les processus des contrôles suivis sont comme suit :

#### **1. Contrôle qualité de la matière première (Amiodarone chlorhydrate)**

Avant que l'équipe de production commence son travail qui est en principe la production de la solution injectable de l'Amiodarone 150mg\3ml.

Il est mené que les travailleurs reçoivent un bulletin d'analyse de leur matière à travailler.

Ce dernier est agréé par le responsable de laboratoire et le directeur de laboratoire ainsi que le directeur de production. Il assure le déblocage (identification) des matières

premières ce que veut dire l'analyse de principe actif par le laboratoire physico-chimique et microbiologie où ils assurent leurs conformités. Cette dernière est établie par des normes à atteindre pour valider le produit, ces normes sont prises de la pharmacopée européenne.

Les paramètres à contrôler pour l'Amiodarone Chlorhydrate selon la pharmacopée européenne sont :

L'aspect ; solubilité ; identifications par spectrophotométrie d'absorption dans IR et la réaction (b) des chlorures ; PH ; impureté H ; iodures ; perte de dessiccation ; cendres sulfuriques ; substances apparentés ; et le dosage.

### **1.1. Aspect**

- Cette description implique généralement la couleur et la forme physique. [86]
- Pour note substance étudiée (Chlorhydrate d'Amiodarone) ces critères d'acceptations sont : Poudre fine, cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

### **1.2. Solubilité**

- La solubilité est la capacité d'une substance (soluté) à se dissoudre dans une autre substance (solvant) pour former un mélange homogène (solution). [87]
- Critères d'acceptations sont :
  - Très peu soluble dans l'eau
  - Facilement soluble dans le chlorure de méthylène,
  - Soluble dans le méthanol
  - Assez soluble dans l'éthanol à 96 %.

### **1.3. Identification**

Il est souhaitable que l'identification soit suffisamment spécifique pour permettre de distinguer les substances actives et les excipients possédant des structures voisines. [88]

### 1.3.1. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

La spectrophotométrie IR est généralement considérée comme une méthode autosuffisante pour vérifier l'identité des substances organiques non ionisées autres que les sels d'acides ou de bases organiques.

Cette technique analytique nécessite l'utilisation d'une substance de référence (de l'Amiodarone chlorhydrate) ou son spectre de référence. L'emploi de substances de référence est préféré à celui de spectres de référence. [88]

### 1.3.2. Réaction (b) des chlorures

Le chlorhydrate d'Amiodarone donne la réaction (b) des chlorures.

#### ➤ Mode opératoire

- Introduire dans une éprouvette une quantité de la substance à examiner équivalent à environ 15 mg de chlorure (Cl<sup>-</sup>) ou la quantité prescrite.
- Ajouter 0,2 g de bichromate de potassium R et 1 ml d'acide sulfurique R.
- Placer une bande de papier filtre imprégné de 0,1 ml de solution de diphénylcarbazine R sur l'ouverture de l'éprouvette.
- Le papier devient rouge violet.
- Le papier imprégné ne doit pas entrer en contact avec le dichromate de potassium.

#### Essais

La section « essais » a pour principal objectif de limiter les impuretés dans les substances chimiques.

### 1.3.3. Aspect de la solution (procédé II)

#### ➤ Mode opératoire

- **Préparation de la solution :**

Dissoudre 1,0 g de chlorhydrate d'Amiodarone dans du méthanol et complétez à 20 ml avec le même solvant et on compare avec la solution témoin (la solution témoin : JV5 ou JB5 selon le protocole)

- Les critères d'acceptation nécessitent que la solution doit être limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin.

### 1.3.4.PH

#### ➤ Principe

Le principe de fonctionnement repose sur la mesure du changement de potentiel de tension électronique lorsqu'il est immergé dans la solution testée en mesurant la concentration d'ions hydrogène libres chargés positivement. [89]

#### ➤ Mode opératoire

Dissoudre 1,0 g de chlorhydrate d'Amiodarone dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone en chauffant à 80 °C, refroidissez et complétez à 20 ml avec le même solvant et on mesure.

- L'intervalle de conformité est 3.2 à 3.8.



**Figure 35 : PH-mètre-SAIDAL-Médéa**

### 1.3.5. Recherche de l'impureté H par CCM

La Chromatographie sur Couche Mince (C.C.M) est une technique qui permet d'identifier les constituants d'un mélange.

### ➤ **Principe**

Les constituants du mélange examiné sont séparés par entraînement au moyen d'un solvant (nommé éluant ou phase mobile) sur un support (nommé phase fixe ou stationnaire). [90]

- Une petite quantité du mélange à séparer est déposée sur le support (la plaque de chromatographie).
  - Le support est ensuite placé au contact de l'éluant.
  - L'éluant migre de bas en haut, par capillarité, le long du support.
  - L'éluant entraîne ainsi les constituants du mélange vers le haut du support.
- C'est le phénomène d'élution.

- Chaque constituant migre d'une certaine hauteur, caractéristique de la substance. C'est la migration différentielle.
- Il suffit alors de comparer la migration de ces constituants avec des espèces chimiques de référence ou témoins. C'est l'analyse comparative. [90]

### ➤ **Mode opératoire**

#### ● **Conditions chromatographique**

- Plaque : plaque au gel de silice F254 pour CCM R
- Phase mobile : acide formique anhydre R/méthanol R/chlorure de méthyle R (5/10/85) (v/v/v)
- Dépôt : 50 µl de solution à examiner et de solution témoin (a), 100 µl de solution témoin (b).
- Développement sur les 2/3 de la plaque.
- Séchage : dans un courant d'air froid.
- Détection : pulvériser de la solution d'iodobismuthate de potassium R1 puis de la solution diluée de peroxyde d'hydrogène R et examiner immédiatement à la lumière du jour
- Conformité du système : solution témoin (b).

#### ● **Préparation des solutions**

Préparer les solutions extemporanément et conserver les à l'abri d'une lumière vive.

- **Solution à examiner**

Dissoudre 0,500 g d'Amiodarone chlorhydrate dans du chlorure de méthylène R et compléter à 5,0 ml avec le même solvant.

- **Solution témoin (a)**

Dissoudre 10,0 mg de chlorhydrate de (2-chloroethyl) diéthylamine R (impureté H) dans du chlorure de méthylène R et compléter à 50,0 ml avec le même solvant.

Prélever 2,0 ml de solution précédente et compléter à 20,0 ml avec du chlorure de méthylène R.

- **Solution témoin (b)**

Mélanger 2,0 ml de solution à examiner et 2,0 ml de solution témoin (a)

➤ **Critères d'acceptation**

Apparaître d'une tache due à l'impureté H qu'elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution obtenue (a) (0,02%).

### 1.3.6. Recherche des iodures par spectrophotomètre UV-Visible

➤ **Principe**

La technique de spectrophotométrie est basée sur la propriété de la matière, et plus particulièrement de certaines molécules, d'absorber certaines longueurs d'ondes du spectre UV-visible. Elle permet de réaliser des dosages grâce à la loi de Beer-Lambert ( $A = \epsilon l C$ ), qui montre une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration, aussi bien qu'une étude structurale des complexes par l'étude des spectres d'absorption. [91]

➤ **Mode opératoire**

- Préparer la solution à examiner et la solution témoin simultanément.

- **Solution A** : Ajouter 1,50 g de chlorhydrate d'amiodarone à 40 ml d'eau à 80°C et agiter jusqu'à dissolution complète. Refroidir et compléter à 50,0 ml avec de l'eau R.

- **Solution à examiner** : 15,0 ml de solution A, ajouter 1,0 ml d'acide chlorhydrique 0.1 M, puis 1,0 ml d'iodate de potassium 0,05M et compléter à 20,0 ml avec de l'eau R. Laisser reposer à l'abri de la lumière pendant 4 h.
  - **Solution témoin** : 15,0 ml de solution A, ajouter 1,0 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M, puis 1,0 ml d'une solution d'iodure de potassium à 88,2 mg/L et 1,0 ml d'iodate de potassium 0,05 M. Compléter à 20,0 ml avec de l'eau R. Laisser reposer à l'abri de la lumière pendant 4 h.
  - Mesurer l'absorbance des solutions à 420 nm, en utilisant un mélange de 15,0 ml de solution A et de 1,0 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M complété à 20,0 ml avec de l'eau R comme liquide de compensation.
- L'intervalle de conformité est  $\leq 150$  ppm.



**Figure 36 :** Spectrophotomètre UV-visible –SAIDAL- Médéa

### **1.3.7. Perte à la dessiccation**

#### **➤ Principe**

L'essai de perte à la dessiccation mesure l'eau et les autres substances volatiles susceptibles d'être éliminés dans des conditions spécifiques :

- Eau (humidité de proportions variables) ;
- Eau d'hydratation ;
- Des solvants organiques. [92]

➤ **Mode opératoire**

On pèse 1,00 g de chlorhydrate d'Amiodarone dans un verre de montre, qu'on met dans un dessiccateur. On sort le verre de montre et on le pose dans l'étuve (Figure...) réglée à 50°C pendant 4h et sous une pression ne dépassant pas 0,3 KPa. Après, on le récupère dans le dessiccateur et on effectue la pesée.



**Figure 37** : Etuve - SAIDAL- Médéa

➤ **Formule du calcul**

La perte à dessiccation est calculée selon la formule suivante :

$$P \% = \frac{P_0 - P_1}{P \text{ poudre}} * 100$$

Avec

**P %** : perte de dessiccation (en pourcentage)

**P0** : poids du verre de montre + échantillon avant dessiccation (en gr)

**P1** : poids du verre de montre + échantillon après dessiccation (en gr)

**P poudre** : poids de chlorhydrate d'Amiodarone avant dessiccation

- L'intervalle de conformité est  $\leq 0.5 \%$ .

### 1.3.8. Cendres sulfuriques

Cet essai est généralement destiné au dosage global de la somme des cations étrangers présents dans les substances organiques et dans les substances inorganiques se volatilissant dans les conditions de l'essai. Pour la majorité des sels inorganiques de substances organiques, il présente donc un intérêt limité en tant qu'essai de pureté, en raison de l'erreur résultante. Sauf exception justifiée la limite de l'essai des cendres sulfuriques est souvent établie à 0,1%. [88]

➤ **Mode opératoire**

Déterminer sur 1.0 g de chlorhydrate d'Amiodarone

- L'intervalle de conformité est de  $\leq 0.1\%$ .

### 1.3.9. Recherche des substances apparentées par HPLC

- Le titrage des substances apparentées vise essentiellement à limiter les impuretés dans les substances chimiques à usage pharmaceutique.
- Les substances apparentées sont les impuretés organiques qui ont pour origine :
  - Les intermédiaires ou sous-produits de synthèse.
  - Les substances co-extraites dans les produits d'origine naturelle.
  - Les produits de dégradation.
- La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification. [93]

➤ **Principe :**

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés s'appelle chromatogramme.

[93]



**Figure 38 : HPLC- SAIDAL – Médéa**

➤ **Mode opératoire**

• **Condition chromatographique :**

- Colonne : gel de silice octadecyl silylé (C18) post greffé 0,15 m, 4,6 mm, 5 $\mu$ m.
- Température : 30 °C
- Débit : 1ml/min.
- Longueur d'onde : 240 nm (détecteur : Shimadzu)
- Volume d'injection : 10  $\mu$ l.
- Phase mobile solution tampon pH 4,9, méthanol R, Acetonitrile R (30/30/40) (v/v/v).
- Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'Amiodarone

Rétention relative par rapport à l'Amiodarone (temps de rétention environ = 24 min) ;  
impureté A= environ 0,26 min ; impureté D = environ 0,29 ; impureté E = environ 0,37 ;  
impureté B = environ 0,49 ; impureté C = environ 0,55 ; impureté G = environ 0,62 ;  
impureté F = environ 0,69.

- Conformité de système : solution témoin.
- Résolution : au minimum 3.5 entre les pics dus à l'impureté D et E.

- **Préparation des solutions**

- Solution tampon pH 4,9 : A 800 ml d'eau R, ajouter 3,0 ml d'acide acétique glacial R, ajuster à pH 4,9 avec l'ammoniaque dilué R1 et compléter à 1000 ml avec de l'eau R.
- Solution à examiner : Dissoudre 0,125 g de chlorhydrate d'Amiodarone dans un mélange à volume égaux d'acétonitrile R et d'eau R puis compléter à 25 ml avec le même mélange du solvant.
- Solution témoin : Dissoudre 5 mg d'impureté D d'Amiodarone SCR, 5 mg d'impureté E d'Amiodarone SCR et 5 mg de chlorhydrate d'Amiodarone SCR dans du méthanol R puis compléter à 25 ml avec le même solvant. Prélever 1,0 ml de cette solution et compléter à 20,0 ml avec un mélange à volumes égaux d'acétonitrile et d'eau R
  - L'intervalle de conformité est  $\leq 0.2\%$  pour chaque impureté.
  - L'intervalle de conformité pour les impuretés non spécifiés est  $\leq 0.10\%$
  - L'intervalle de conformité du total est  $\leq 0.5\%$

### 1.3.10. Dosage par potentiométrie

La mesure des potentiels au cours d'une réaction permet de doser les solutions, on peut également calculer la concentration des espèces. [94]

- **Mode opératoire**

- Dissoudre 0,600 g de chlorhydrate d'Amiodarone dans un mélange de 5,0 d'acide chlorhydrique 0,01M et de 75 ml d'éthanol à 96% R.
- Titrer par l'hydroxyde de sodium 0, 1 M et tracer la courbe potentiométrique.
- Mesurer le volume d'hydroxyde de sodium 0.1 M utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 ml d'hydroxyde de sodium 0.1 M correspond à 68, 18 mg de  $C_{25}H_{30}ClI_2NO_3$ .

- **Calcul**

Le calcul de titre se fait selon la formule suivante :

$$\text{Titre \%} = \frac{\text{Dv. Eq G. F. } 100}{P} * \frac{100}{100 - \text{perte de dessiccation}}$$

Avec

**Dv** : volume consommé – volume blanc (en ml)

**Eq G** : équivalent gramme

Masse molaire

1 eq g = \_\_\_\_\_ \* Normalité

Nombre de mole = 1

**F** : facteur de solution titrant NaOH=0.1 N = 1.0058.

**P** : la pesée de Chlorhydrate d'Amiodarone (en mg).

➤ L'intervalle de conformité est de 98.5% à 101.0% en substance desséchée.



**Figure 39** : Polarimètre – SAIDAL – Médéa

Le tableau suivant résume les intervalles de conformités des tests de contrôle de la matière première

**Tableau 13** : Paramètres de contrôle qualité de la substance médicamenteuse Chlorhydrate d'Amiodarone.

Tests	Normes
<b>Caractères</b>	
<b>Aspect</b>	Poudre fine, cristalline, blanche ou sensiblement blanche
<b>Solubilité</b>	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96%
<b>Identifications</b>	
<b>A. spectrophotométrie d'absorption dans l'IR</b>	Le spectre obtenu à partir de la substance à examiner correspond à celui obtenu à partir de l'étalon de référence
<b>B. réaction (b) des chlorures</b>	Le chlorhydrate d'amiodarone donne la réaction (b) des chlorures
<b>Essais</b>	
<b>Aspect de la solution (procédé II)</b>	La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JVS ou JB5 (Procédé II)
<b>PH</b>	3.2 à 3.8
<b>Impureté H (CCM)</b>	S'il apparaît une tache due à l'impureté H, elle n'est pas plus intense que la tâche du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02%)
<b>Iodures</b>	≤150 ppm
<b>Perte à la dessiccation</b>	≤0.5%
<b>Cendres sulfuriques</b>	≤0.1%
<b>Substances apparentées</b>	
<b>Impureté A,B,C,D,E,F,G</b>	≤0.2%
<b>Impureté non spécifiée</b>	≤0.10%
<b>Total</b>	≤0.5%
<b>Dosage</b>	
<b>Potentiométrie</b>	98.5% à 101.0%

## 2. Contrôle de l'eau (EPPI)

La production des eaux pharmaceutiques, nécessite des contrôles physico- chimiques et microbiologiques dont le but est d'assurer la conformité de la matière première destinée à la fabrication de produit pharmaceutique conformément aux spécifications techniques préétablies.

### 1.4. Analyses physico-chimiques de l'EPPI

Les paramètres physico-chimiques de l'EPPI contrôlés par le laboratoire de l'entreprise SAIDAL ont été réalisés selon les directives établies par la pharmacopée européenne :

- Caractères organoleptiques (aspect et couleur)
- Conductivité
- Teneur en Nitrate

**Tableau 14 :** Normes pour eau pour préparation injectable citées dans la pharmacopée européenne .

Paramètre	Unité	PH. EUR
TOC	Ppb	≤500
Conductivité	μs/cm	≤1.10 à T=20±2°C ≤1.30 à T=25±2°C ≤1.40 à T=30±2°C
Nitrate (NO <sub>3</sub> )	ppm	≤0.2
Métaux lourds	Ppm	≤0.1
Bactérie aérobie	CFU/100ml	≤10
Endotoxine bactérienne	EU/ml	≤0.25

#### 1.4.1. Caractères organoleptiques

L'eau à analyser doit être liquide, limpide et incolore (Ph. Eu., 2019 ; MOPC, 2020). Dont notre EPPI analysée :

Une agitation successive, 3 fois, du flacon de l'échantillon a été réalisée avant l'analyse. L'eau est incolore et limpide parce qu'elle ne contient pas de particules ou de troubles en vue. Donc, l'EPPI est conforme.

### 1.4.2. Conductivité

La conductivité électrique (CE) est la mesure de la capacité d'une eau à conduire un courant électrique. Cette méthode sert à déterminer la conductivité et la salinité des eaux (Québec, 2015).

#### ➤ Principe

La mesure de la CE est basée sur la circulation des ions entre deux électrodes plongées dans la solution. La valeur de la CE est proportionnelle à la concentration en ions. Ainsi, une valeur très élevée de la CE est le signe d'une contamination en éléments minéraux.

La CE a été mesurée à l'aide d'un conductimètre de type (METTLER TOLDO) . Elle est généralement mesurée en micro siemens par cm ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ ) [95]



**Figure 40 :** Conductimètre.

#### ➤ Mode opératoire

La cellule de mesure de la conductivité premièrement a été rincée par l'EEPI ; puis plongée dans l'échantillon de l'EPPI jusqu'à la stabilisation de conductimètre sur une valeur de la température et de la conductivité [95]

### 1.4.3. Nitrate (test semi-quantitatif)

L'ion nitrate est la forme la plus stable de l'azote, il est formé par l'association d'un atome d'azote avec trois atomes d'oxygène ( $\text{NO}_3^-$ ) [96].

➤ **Mode opératoire**

Deux solutions doivent être préparées ;

- **Solution essai**

Dans un tube à essai placé dans l'eau glacée, 5 ml d'EPPI et 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium R à 10% dans l'EPPI sont ajoutés, puis 0.1 ml de la solution de diphénylamine R (0.1% dans H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 97%) a été ajouté goutte à goutte. Après agitation, 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote R ont été additionnés.

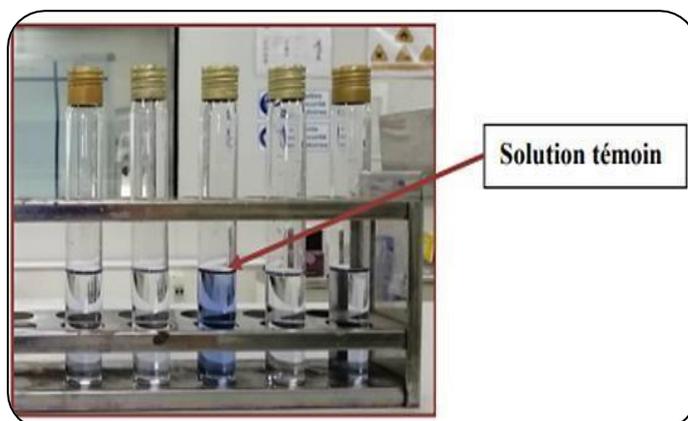
- **Solution témoin**

Elle contient 4.5 ml d'eau distillée, 0.5 ml de solution à 0.2 ppm de nitrate, 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium R à 10%, 0.1 ml de solution de diphénylamine et 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote R (Ph. Eu., 2019 ; MOPC, 2020).

Les deux solutions ont été placées au bain-marie à 50°C. Après 15 min d'incubation, une coloration bleue est apparue. Cette coloration ne doit pas être plus intense que celle du témoin.

➤ **Critère d'acceptation**

Constater l'apparition d'une coloration bleue claire dans les solutions à examiner ,cette coloration n'est pas plus intense que celle de témoin.



**Figure 41** : Test de nitrate de l'EPPI

#### 1.4.4. Carbone organique total

Le carbone organique total (COT) est constitué d'une grande diversité de matières organiques dont certaines peuvent être présentes sous forme particulaire (COP), ou sous forme dissoute (COD).[97]

Le dosage du carbone organique total (COT) est une méthode de mesure indirecte des substances organiques présentes dans l'eau pour usage pharmaceutique, il se fait par un analyseur de COT INNOVOX ES

Les analyseurs de carbone organique total sont conçus pour améliorer le contrôle tout en assurant un contrôle en temps réel de la contamination dans un système d'eau. Ces analyseurs mesurent en continu le taux de COT dans l'eau à usage pharmaceutique.



Figure 42 : COT-mètre de laboratoire –SAIDAL

##### ➤ Principe :

Le principe de mesure est basé sur l'oxydation des molécules contenant le carbone organique en dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) par l'exposition à une radiation ionisante (UV) donc la teneur en COT mesurée est liée à la formation de  $\text{CO}_2$  dans l'échantillon d'eau à examiner.

La mesure de COT se fait par des calculs à partir de la différence entre les deux valeurs suivantes :  $\text{COT} = \text{CT} - \text{CIT}$  où :

- **COT** : carbone organique total.
- **CIT** : carbone inorganique total.
- **CT** : carbone total.

## **1.5. Contrôle des endotoxines**

La qualité microbiologique d'une eau pharmaceutique est confirmée par la présence ou l'absence des germes aérobies totaux (GAT).

Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) est effectué [98].

### **1.5.1. Recherche des endotoxines bactériennes par la méthode Gel-caillot-Test LAL**

La recherche des endotoxines bactériennes est préconisée par la pharmacopée européenne, pour les solutions stériles administrées par voie parentérale.

#### **➤ Principe**

L'essai des endotoxines bactériennes est destiné à la détection ou la quantification des endotoxines produites par des bactéries Gram-négatives, au moyen d'un lysat d'amœbocytes de limules (LAL).

Ce mode opératoire a pour but d'établir les lignes directrices pour la recherche des endotoxines bactérienne.

#### **➤ Mode opératoire**

- Préparation d'une solution mère d'endotoxine standard à partir d'un étalon de référence d'endotoxines (RSE) qui a été étalonné par rapport au Standard international pour les endotoxines. L'endotoxine est exprimée en unités internationales (UI) d'endotoxine.01 unité.
  
- Préparation d'une solution d'endotoxine standard : A partir de la préparation de la solution mère d'endotoxine standard, préparer des dilutions en série appropriées de solution d'endotoxine standard en utilisant de l'eau EEB.

Préparation de solutions d'échantillons : Recueillir l'eau pour dilution des échantillons dans des flacons ou fioles dépyrogénées. L'analyse de l'eau pour dilutions des échantillons doit être faite selon la méthode d'analyse test LAL.



**Figure 43 :** Echantillon de l'eau intermédiaire (EPPI)

- Détermination de la dilution maximale significative : La dilution maximale significative (DMS) est la dilution maximale significative admissible d'un échantillon à laquelle la limite d'endotoxine peut être déterminée.

La détermination de la DMS à partir de l'équation suivante :

$$\text{DMS} = (\text{Limite d'endotoxines} \times \text{concentration de la solution d'échantillon}) / \lambda.$$

- Préparation de Control Standard Endotoxin (CSE) : Reconstituer le CSE en ERL en suivant attentivement les instructions du fabricant prévues sur le flacon et le CA adjoint.



**Figure 44 :** Standard du test pyrogène

- Reconstitution du LYSAT - LAL doit être appliquée bien rigoureusement

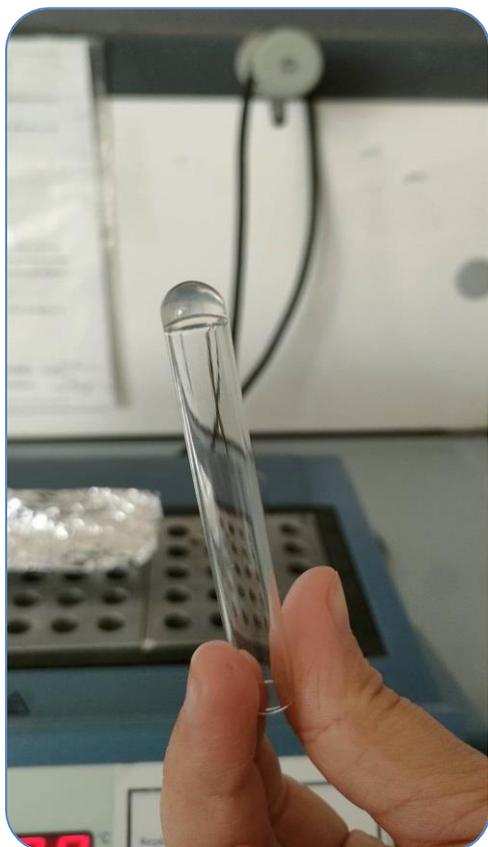


**Figure 45 :Réactif LAL**

➤ **Lecture :**

Après incubation, prenez chaque tube et le tourné directement, à partir du l'incubateur et l'inversé d'environ 180°en un seul mouvement fluide.

- Si le gel formé est ferme et reste en place lors de l'inversion, enregistrer le résultat comme positif.
- Un résultat négatif est caractérisé par l'absence de formation de gel ou par la formation d'une masse visqueuse qui ne tient pas lorsque le tube est inversé.



Formation de gèle



Pas de formation de gèle

**Figure 46** : Les résultats de test LAL

### 3. Contrôle qualité du produit semi-fini (in procès)

Le contrôle qualité de produit semi fini se déroule dans les deux unités, unité de production et le laboratoire de contrôle qualité.

Les contrôles qui ont lieu au niveau de laboratoire de contrôle qualité sont : le PH et le titrage de l'Amiodarone et de l'Alcool benzylique par HPLC

#### 3.1. Le PH : par PH mètre

##### ➤ Mode opératoire [99]

Prenez un certain volume du mélange final (Amiocardone 150mg/3ml) et insérez l'électrode pour déterminer le PH directement.

➤ L'intervalle de conformité est de 3 à 5

### 3.2. Le dosage de l'Amiodarone (PA) et l'alcool benzylique par HPLC

#### ➤ Principe

Même principe que la matière première

#### ➤ Mode opératoire [99]

- **Les conditions opératoires**

- Colonne : C18 (longueur 25cm)
- Longueur d'onde : 240 nm (Shimadzu)
- Volume injecté : 20µl - Débit : 1,0 ml /mn
- Température du four : 30 °C
- Phase mobile : 30% de solution tampon (pH 4,95) +30% de méthanol (HPLC) + 40% d'acétonitrile (HPLC).

-

- **Préparation du tampon (pH 4,95)**

- Diluer 3,0 ml d'acide acétique glacial dans 900 ml d'eau distillée, ajuster le pH à 4,95 avec une solution d'ammoniaque (R) et compléter à 1000ml
- Préparation de la solution d'ammoniaque (R) : diluer 46 ml d'ammoniaque concentré dans 100ml d'eau distillée.

- **Préparation des solutions standard (l'Amiodarone chlorhydrate et l'alcool benzylique) Solution standard (Amiodarone chlorhydrate)**

- Peser 100mg d'amiodarone chlorhydrate (standard de référence) dans une fiole de 100ml.
- Dissoudre et compléter au volume avec la phase mobile.
- Mélanger et agiter pendant 5 minutes à l'aide d'un agitateur magnétique.
- Solution standard (Alcool benzylique)
- Peser 40mg d'alcool benzylique (standard de référence) dans une fiole jaugée de 100ml.
- Dissoudre et compléter avec de la phase mobile.
- Mélanger et agiter pendant 5mn à l'aide d'un agitateur magnétique.

- **Préparation de la solution échantillon**

- Prélever 5 ml du mélange final AMIOCARDONE dans une fiole de 50 ml, compléter le volume avec la phase mobile et agiter.
- Transférer 5 ml de la solution précédente dans une fiole de 25 ml, compléter au volume avec la phase mobile et agiter.

- **Formule du calcul**

**NB1.** La formule du calcul du dosage (titre) de l'alcool benzylique est la même que celle du principe actif l'amiodarone chlorhydrate.

$$T \text{ (mg/3ml)} = \frac{\text{Aire (éch).C (std). Puiss (std).3}}{\text{Aire (std).C (éch)}}$$

Avec :

**Aire (éch)** : Aire de l'échantillon.

**Aire (std)** : Aire du standard de référence.

**C (std)** : Concentration du standard en mg/ml.

**C (éch)** : Concentration du l'échantillon en mg/ml.

**P (std)** : Puissance du standard exprimée (mg/mg)

- L'intervalle de conformité de l'Amiodarone est de 142.50 à 157.50 mg/3ml.
- L'intervalle de conformité l'Alcool benzylique est de 54.00 à 66.00 mg/3ml

Les contrôles qui ont lieu au niveau de l'unité de production sont : le test d'étanchéité et le mirage ; ces tests sont faits après le conditionnement primaire.

### 3.3. Test d'étanchéité

Après le conditionnement primaire les ampoules sont passées au test d'étanchéité pour éliminer les ampoules qui ne sont pas bien scellées.

Il suffit de placer les ampoules pointe dans des casses métalliques à l'envers dans l'autoclave et de créer un vide. Si elles ne sont pas très bien scellées, elles se vident au cours de cycle.



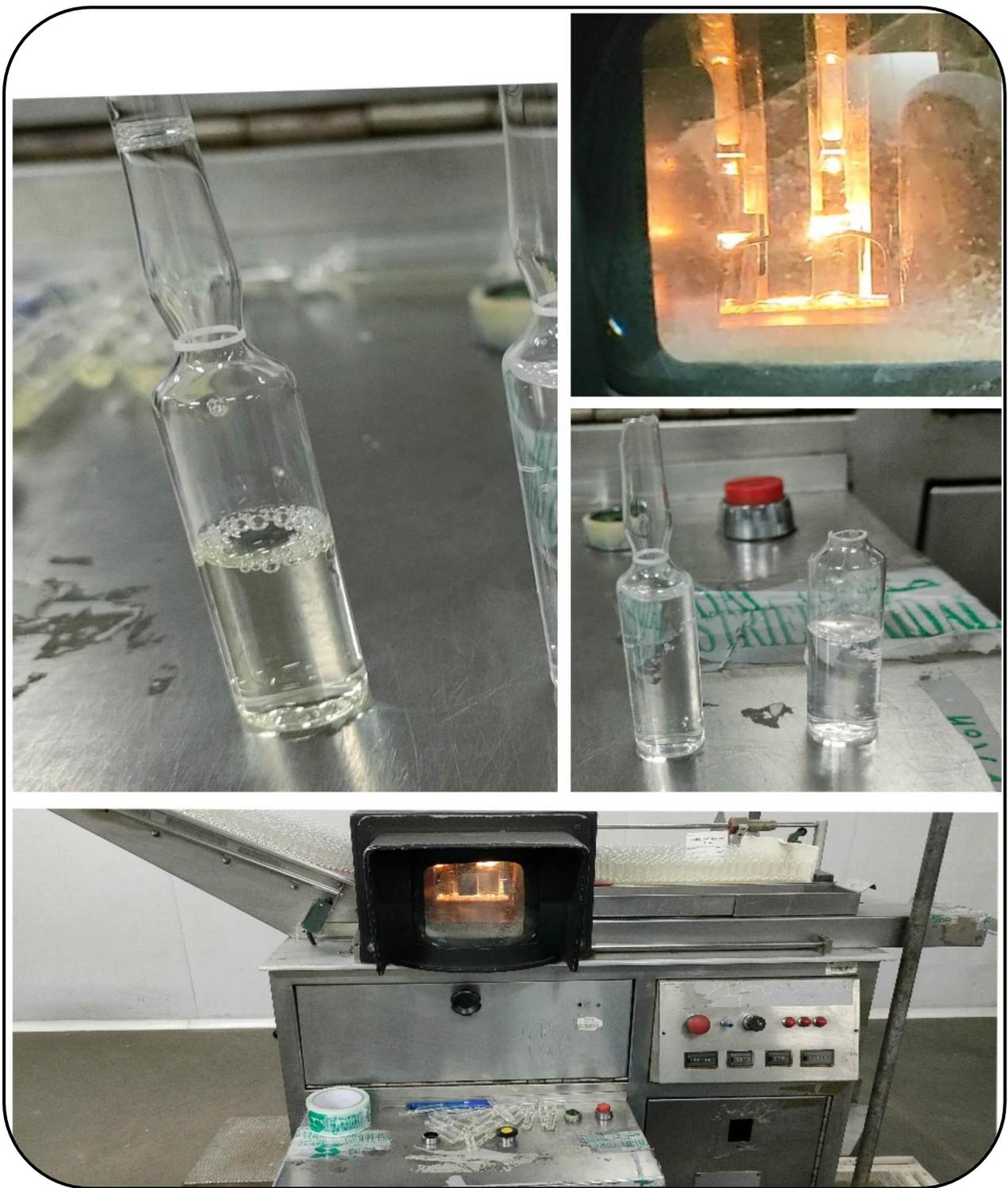
**Figure 47** : L'autoclave – SAIDAL- Médéa

### **3.4. Le mirage**

Après l'autoclavage, les ampoules passent par le mirage pour le contrôle visuel (ampoule vide, des bride verre, poussière, volume et le soudage).

L'inspection visuelle des médicaments injectables ou mirages est un test prescrit par la Pharmacopée Européenne qui contrôle la présence de particules visibles pouvant contaminer les solutions injectables.

Dans l'industrie pharmaceutique, le test est effectué automatiquement ou manuellement par des machines qui détectent les particules, ou par l'œil humain à l'aide de systèmes optiques. Les mauvaises ampoules sont à éjecter.



**Figure 48 :** Ligne de mirage –SAIDAL- Médéa

#### 4. Contrôle qualité du produit fini de médicament étudié

L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des données nécessaires, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication

Le contrôle qualité de produit fini se déroule à laboratoire de contrôle qualité au niveau d'industrie pharmaceutique SAIDAL. MEDEA. Ce contrôle porte essentiellement (selon les limites fixées par la Ph. Eur .

#### 4.1. Contrôle organoleptiques :

##### 4.1.1. Aspect :

L'observation visuelle des ampoules de l'Amiocardone (en verre) a montré que la solution est limpide, de couleur jaune pâle et sans particules en suspension ; Cela veut dire que la solution est propre.



**Figure 49** : Produit fini (Amiocardone 150mg/3ml)

#### 4.1.2. Volume extractible :

Le principe consiste à prélever le contenu de chaque récipient individuellement, à l'aide d'une seringue sèche (n'excédant pas 3 fois le volume à mesurer) et évacuer le contenu de la seringue dans une éprouvette sèche qui ne doit être pas inférieure au volume nominal.

- ✓ **Volume nominal 10 ml** : prélever 1 récipient.
- ✓ **3 ml < Volume nominal < 10 ml** : 3 récipients.
- ✓ **Volume nominal 3 ml** : prélever 5 récipients (notre cas)

##### ➤ Mode opératoire

Le contenu d'un nombre de 5 récipients est mélangé afin d'obtenir le volume requis pour la mesure en utilisant une seringue montée sèche différente pour chaque récipient, chassez les éventuelles bulles d'air de la seringue et de l'aiguille, puis évacuez le contenu de la seringue dans une éprouvette sèche graduée

Le volume moyen que peut contenir une ampoule de l'Amiocardone est acceptable, vu que la norme est supérieure ou égale à entre 3,0 ml. ce qui donne leur conformité



**Figure 50** : Mesure de volume de contenant de 5 ampoules.

## 4.2. Contrôle physico-chimique :

### 4.2.1. PH : par PH mètre

#### ➤ Mode opératoire :

Cette mesure a été effectuée directement dans la solution d'AMIOCARDONE 150mg/3ml telle quelle à l'aide du pH mètre.

Prenez un certain volume du produit fini (AMIOCARDONE 150mg/3ml) et insérez l'électrode pour déterminer le PH directement.

### 4.2.2. Identification et dosage de l'Amiodarone (PA) et l'alcool benzylique par HPLC

#### ➤ Mode opératoire :

Même méthode que le mélange semi-fini

**Tableau 15 :** Les analyses de médicament étudié « AMIOCARDONE150mg/3ml »

Tests	Spécifications
<b>Identifications :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Amiodarone chlohydrate (HPLC)</b></li><li>• <b>Alcool benzylique</b></li></ul>	Temps de rétention échantillon correspondant à celui de l'étalon de référence. Temps de rétention échantillon correspondant à celui de l'étalon de référence.
<b>Dosage (HPLC)</b>	142,5-157,5 mg/3ml en amiodarone chlohydrate . 54,0-66,0mg/3ml en alcool benzylique

### 4.3. Contrôles microbiologiques

#### 4.3.1. Contrôle de stérilité

##### Principe

Le test de stérilité permet de contrôler le non contamination des solutions injectable lors de leur conservation.

Le principe consiste à faire la filtration sur membrane en ester de cellulose (0,20 ou 0,22 µm) puis Incubation pendant 14 jours dans 2 milieux de culture :

- ✓ Thioglycolate de sodium : bactéries aérobies et anaérobies, à 30-35°C.
- ✓ Hydrolysate de caséine de soja : bactéries aérobies, levures et moisissures, à 20-25°C Le produit est stérile s'il y'a aucune pousse de microorganismes.

##### Mode opératoire

- ✓ Placer le stéritest dans la pompe péristaltique selon le mode opératoire de l'utilisation du Stéritest (pompe péristaltique).
- ✓ Caser l'ampoule par la lime casse ampoule.
- ✓ Aspirer le contenu de 20 ampoules par la pompe péristaltique qui va le faire passer à travers les filtres 0.45 micron de l'unité stéritest.
- ✓ Rincer les filtres avec le liquide de rinçage (eau peptonée), le volume est déterminé pour chaque produit selon la validation de l'essai de stérilité pour des poudres et solutions injectables.
- ✓ Placer les bouchons jaunes en dessous de l'unitéstéritest.
- ✓ Introduire les deux milieux de culture dans les deux vases de filtration de l'unité Stéritest.
- ✓ Placer les clamps d'entrée de l'unité.
- ✓ Couper les tubulures à l'aide de ciseau.
- ✓ Fixer les dans les filtres évent des vases
- ✓ Identifier et inscrire sur les deux vases : le numéro de lot, le nom du produit et la date d'analyse.
- ✓ Incuber les milieux de culture pendant 14 jours à différente température de 20°C à 25°C pour soja bouillon et de 30°C à 35°C pour thioglycolate.

##### Lecture :

Observer quotidiennement au cours de la durée d'incubation les milieux de cultures pour déceler des signes macroscopiques de prolifération microbienne, qui se manifestent par une turbidité du milieu.

Si le produit à examiner induit une turbidité qui rend difficile l'observation d'une contamination microbienne, prélever 1 ml de chaque milieu et le transférer dans de

nouveaux flacons contenant le même milieu puis les incuber aux mêmes températures pendant minimum 4 jours.

S'il n'est pas observé des signes de croissances microbiennes, le produit à examiner est déclaré conforme.

Si une croissance microbienne est observée le produit ne satisfait pas à l'essai.

L'essai du produit à examiner est déclaré non valable si une ou plusieurs conditions citées ci-dessous sont réunies

- Les résultats de l'air et surfaces ainsi que des équipements (hotte et/ ou pompe péristaltique) sont non conformes.
- Une croissance microbienne est observée pour le témoin négatif.  
Après identification des microorganismes, il apparaît que cette (cette) espèce (s) peut être attribuée au matériel ou à la technique utilisé.

#### **4.3.2. Contaminations particulière**

##### **Principe**

Il sert à un comptage des particules par un compteur qui déterminent le nombre et la dimension des particules présentes dans un échantillon et les attribuent à des catégories de taille prédéfinies.

##### **Mode opératoire**

- ✓ Videz le contenu de 25 ampoules dans un récipient préalablement nettoyé, de façon à obtenir un volume de 25ml au minimum.
- ✓ Eliminer les bulles de gaz en laissant reposer la solution pendant 2min.
- ✓ A l'aide de compteur des particules procéder au comptage, une quantité de 5ml de préparation à examiner est prélevée automatiquement par l'appareil en 4 reprise
- ✓ Le premier prélèvement sert au rinçage de l'appareil, les 3 autres servent pour le comptage des particules de taille supérieur ou égal à 10µm et à 25 µm, dont une moyenne est Calculée par le logiciel de l'appareil de comptage.



**Figure 51** : Prélèvements automatiquement par l'appareil de comptage

# **CHAPITRE II : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS**

Ce chapitre contient tous les résultats des différents contrôles effectués sur notre produit AMIOCARDONE 150mg/3ml (lot N° 012) et leurs matières premières.

Le contrôle se fait par des méthodes physico-chimiques, spectrophotométries et chromatographiques. L'objectif de ces tests est de confirmer l'identité d'une substance par une comparaison avec les normes de la pharmacopée EU.

## 1. Résultats d'analyses qualitatives pour l'identification des matières premières

### 2.1. Résultats d'analyses physico-chimiques et microbiologiques de l'eau pour préparation injectable (EPPI)

**Tableau 16** : Résultats d'analyses physico-chimiques et microbiologiques d'EPPI

Paramètres	PH.EUR	Resultats	Interpretation
<b>Caractères organoleptiques:</b> Aspect	Liquide limpide, incolore, inodore et insipide.	Liquide limpide, incolore, inodore et insipide.	<b>Conforme</b>
<b>Ph</b>	5 à 7	6,64	<b>Conforme</b>
<b>TOC</b>	≤500 Ppb	150 Ppb	<b>Conforme</b>
<b>Conductivité</b>	≤1.10µs/cm à T=20±2°C ≤1.30µs/cm à T=25±2°C ≤1.40µs/cm à T=30±2°C	0.40 µs/cm	<b>Conforme</b>
<b>Nitrate(NO3)</b>	≤0.2ppm	Absence	<b>Conforme</b>
<b>Métaux lourds</b>	≤0.1ppm	Absence	<b>Conforme</b>
<b>Bactérie aérobie</b>	≤10CFU/100ml	Absence	<b>Conforme</b>
<b>Endotoxine bactérienne</b>	≤0.25EU/ml	Absence	<b>Conforme</b>

- Tous les résultats physico-chimiques et microbiologiques de l'EPPI sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne, ce qui signifie qu'elle est prête pour la distribution dans les différents points d'épuisement.

## 2.2. Les résultats physico- chimiques du principe actif (chlorhydrate d'amiodarone)

Tableau 17 : résultats d'analyses physico-chimiques du principe actif

Tests	Normes	Resultats	Interpretation
<b>Caractères</b>			
<b>Aspect</b>	Poudre fine, cristalline, blanche ou sensiblement blanche	Poudre fine ,cristalline ,blanche ou sensiblement blanche	<b>Conforme</b>
<b>Solubilité</b>	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96%	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96%	<b>Conforme</b>
<b>Identifications</b>			
➤ <b>spectrophotométrie d'absorption dans l'IR</b>	Le spectre obtenu à partir de la substance à examiner correspond à celui obtenu à partir de l'étalon de référence	Identique au spectre de référence SCR	<b>Conforme</b>
➤ <b>réaction(b)des chlorures</b>	Le chlorhydrate d'amiodarone donne la réaction(b) des chlorures	Presence de reaction	<b>Conforme</b>
<b>Essais</b>			
<b>Aspect de la solution (procédé II)</b>	La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JVS ou JB5 (Procédé II)	La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JVS ou JB5 (Procédé II)	<b>Conforme</b>
<b>PH</b>	3.2 à 3.8	3,32 à 25°c	<b>Conforme</b>
<b>Impureté H(CCM)</b>	S'il apparaît une tache due à l'impureté H, elle n'est pas plus intense que la tâche du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02%)	Non réaliser	/
<b>Iodures</b>	≤150ppm	46 Ppm	<b>Conforme</b>
<b>Perte à la dessiccation</b>	≤0.5%	0.07%	<b>Conforme</b>
<b>Cendres sulfuriques</b>	≤0.1%	0.07%	<b>Conforme</b>
<b>Substances apparentées</b>			
<b>Impureté A,B,C,D,E,F,G</b>	≤0.2%	0.003%	<b>Conforme</b>
<b>Impureté non spécifiée</b>	≤0.10%	0.065%	<b>Conforme</b>
<b>Total</b>	≤0.5%	0.068%	<b>Conforme</b>
<b>Dosage</b>			
<b>Potentiométrie</b>	98.5%à101.0%	99.98%	<b>Conforme</b>

### 3. Résultats de contrôle qualité du produit semi-fini :

**Tableau 18:** Résultats d'analyses de produit semi -fini

Paramètre	PH.EU	Résultats	Interprétation
PH	3 à 5	4,10	Conforme
Dosage par HPLC	Temps de rétention échantillon correspondant à celui de l'étalon de référence .		
Amiodarone (PA)	142.50 à 157.50 mg/3ml.	147,76mg/3ml	Conforme
Alcool benzylique	54.00 à 66.00 mg/3ml	63,00mg/3ml	Conforme
Test d'étanchéité	/	/	Conforme
Le mirage	/	/	Conforme

#### 4. Résultats de contrôle qualité du produit fini :

Tableau 19 : Résultats physico-chimiques du produit fini .

Paramètre	PH.EU	Résultats	Interprétation
Aspect	Ampoule en verre blanc contenant une solution limpide couleur jaune pale	Ampoule en verre blanc contenant une solution limpide jaune pale	Conforme
Identifications			
Amiodarone chlorhydrate (HPLC)	Temps de rétention échantillon correspondant à celui de l'étalon de référence 142.5-157.5 mg/3ml	152.03 mg/3ml	Conforme
Alcool benzylique (HPLC)	Temps de rétention échantillon correspondant à celui de l'étalon de référence 54.0-66.0 m/3ml	59.97 mg/3ml	Conforme
Ph	3.0-5.0	4.13 à 25.15°C	Conforme
Volume extractible	≥3.0 ml	V1=3.00ml V2=3.00ml V3=3.00ml V4=3.00ml V5=3.00ml	Conforme
Stérilité	≤5 UE/ml	Non réalisé	Conforme
Contrôle des particules	Absence	Absence	Conforme

Selon la Ph.Eur , le produit fini (AMIOCARDONE 150MG/3ML) est satisfait à l'essai .

#### Conclusion

D'après les résultats obtenus, nous pouvons déduire que les matières premières utilisées pour la préparation d'AMIOCARDONE 150MG/3ML sont, d'une part, pures, grâce à la mise en œuvre des méthodes performantes de fabrication, de conditionnement et de conservation qui, d'autre part, confèrent la conformité du produit fini par rapport aux exigences de la pharmacopée européenne.

## Conclusion

Notre travail au cours de notre stage de fin d'étude réalisé au sein de l'industrie pharmaceutique SAIDAL-MEDEA a porté sur le suivi d'un produit de forme injectable et contrôle de qualité d'Amiodarone (AMIOCARDONE 150MG/3ML) selon les recommandations des standards de qualité des produits pharmaceutiques dans le respect des exigences de la pharmacopée européenne et les normes internationales, fixant les caractéristiques des composants du produit, les modalités de préparation et des caractéristiques de la forme pharmaceutique.

Nous avons constaté que les produits injectables pharmaceutiques sont considérés comme des médicaments à haut risque vu que sa voie d'administration est sensible, leur fabrication impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité de ces produits dépend dans une grande mesure du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel impliqué.

Pour cela, il était impératif de contrôler la matière première, le produit semi-fini sur le plan physico-chimique, microbiologique et toxicologique, dont le contrôle de produit fini est une obligation et la façon de s'assurer que le produit obtenu est conforme aux besoins des malades, permet d'assurer la sécurité des patients et amener le médicament au même niveau que les exigences satisfaisantes. Il consiste en une succession d'étapes qui doivent être parfaitement maîtrisées.

Ce qu'il faut retenir à partir de notre étude que toute installation de production des médicaments ne peut fonctionner qu'avec l'aval des autorités de santé, elle doit mettre en œuvre une politique de la qualité afin de garantir, dans l'intérêt de la santé publique, que les médicaments délivrés soient conformes à la qualité requise dans le dossier d'autorisation sur le marché.

## *Références bibliographiques*

1. A. Mars, « Les panels, outils incontournables des études de marché dans l'industrie pharmaceutique », Édition HEURES, Paris, (2005).
2. Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz/>
3. D'après l'article 208 Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé du journal officiel de la république algérienne n° 46
4. D'après l'article 209 Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé du journal officiel de la république algérienne n° 46
5. Ansm. (2012).Code de la santé publique article l5138-1
6. Talbert M.- Willoquet G. et Labayle D. 2001, Guide pharmaco, Edition Lamare, France, pp : 25-44.
7. Pilon S, (2016).médicaments essentiels
8. Onahès. R, Devaller. B,. "Chimie générale". [éd.] Raymond. 4 ème édition. 1998
9. Khouilegue. S. Kimouche. CH. "Contrôle de qualité, analyse physicochimique et microbiologique des différentes formes médicamenteuses de Sulpuren et d'Amoximex".Mémoire de master en chimie pharmaceutique. . Université de Constantine Algérie, , 2013.
10. Dell. P. "La vériré sur les vaccins". 1 ème édition : Alpen, 1989
11. « Conditionnements des médicaments : un élément de choix d'un traitement », La Revue Prescrire, Août 2011 ; : 577-578.
12. Académie nationale de pharmacie. Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques, Paris: Edition Louis Pariente, 2001 : 1650 p. 5
13. « Termes et expressions relatifs au conditionnement des spécialités », La Revue Prescrire, Février2007, p150-10-11.
14. . Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Projet « Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement

unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé », Juillet 2007, version 10 : p1-18.

15. (D'après le document de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament (ANSM) : « Médicaments génériques : lever l'opacité - Questions / Réponses »
16. U. E. Indus, "Les Médicaments génériques," pp. 1–13
17. D. F. O. R. Comment, "Guidance for Organizations Performing in Vivo Bioequivalence Studies .," no. May, pp. 1–30, 2015
18. PHARMACOCINÉTIQUE ETAPES DU DEVENIR DU MÉDICAMENT  
<https://pharmacomedicale.org/> consulté le 12/05/2023
19. Qui sommes-nous Organisation mondiale de la Santé. Disponible à :  
<https://www.who.int/fr/> (Consulté le 9 avril 2023).
20. Site web de Food and Drug Administration [www.FDA.gov](http://www.FDA.gov) (consulté le 16 avril 2023)
21. EMA (2023) À propos de nous, Agence européenne des médicaments. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/> (Consulté le 17 juin 2023).
22. ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ) mise à jour 20.12.2021 consulté sur <http://sante.gouv.fr/> le 16 avril 2023
23. Pr. Kamel Mansouri directeur Général Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques missions réalisation perspectives  
<https://www.miph.gov.dz/fr/wp-content/uploads/2022/05/ANPP-Dakar-Mai-2022.pdf>
24. ANPP à propos de nous. Disponible sur <https://www.anpp.dz/index.html> (consulté le 13 avril 2023).
25. BPF – GMP : Les Bonnes Pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique (2017) Challenge Optimum S.A. Disponible à l'adresse <https://www.optimum.ch/> (consulté le 9 juillet 2023).
26. BIBLIOGRAPHY \l 1036 Direction de l'Environnement. (1998). Les Principes de L'OCDE de Bonnes pratiques de laboratoire. Paris)  
<https://one.oecd.org/>

27. Pharmacopée : Qu'est-ce que la pharmacopée Ooreka.fr. Disponible sur : <https://medicament.ooreka.eu/> (Consulté le 9 juillet 2023).
28. Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) 11e édition - Direction européenne pour la qualité des médicaments et des soins de santé - EDQM Disponible sur : <https://www.edqm.eu/en/> (Consulté le 9 juillet 2023).
29. La pharmacopée européenne ANSM publié le 02/09/2020 mis à jour le 30/12/2022 <https://ansm.sante.fr/>
30. NF : USP-NF. Disponible à : <https://www.uspnf.com/> (Consulté le 9 juillet 2023).
31. B.P. British pharmacopoeia 2022, Google Books. Disponible à : <https://books.google.com/books/> (consulté le 9 juillet 2023).
32. Site Web officiel de ICH. Disponible sur : <https://www.ich.org/> (Consulté le 9 juillet 2023).
33. Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10) ANSM - Mai 2013)
34. Groupe de travail d'experts de l'ICH (2016, juin 15). Organisation du document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain. (Consulté le 16 avril 2023) sur : [www.ich.org](http://www.ich.org)
35. Antoine, M.-L. (2021) Développement, enregistrement, surveillance et maintien des autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments à usage humain dans l'Union européenne, ul. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/> (Consulté le 9 juillet 2023).
36. Dalagalarrondo, 2000 mise en ligne sur Cairn.info le 01/06/2010 <https://doi.org/> (consulté le 16 avril 2023)
37. Homologation et enregistrement des médicaments en Algérie, article publié le 14/05/2018 legal-doctrin.com. (Consulté le 17 avril 2023)
38. De Vidal prescription et délivrance des médicaments : autorisation temporaire d'utilisation (ATU)- archives Mise à jour : juin 2021 (Consulté le 17 avril 2023)
39. Tortora et Derrickson, 2009 , « Manuel d'anatomie et de physiologie humaines » consulté en ligne le 11/05/2023 sur <https://www.amazon.fr/>

40. Guenard, 2001 , « physiologie humaine » consulté en ligne le 11/05/2023 <https://www.lavoisier.fr/>
41. Zipes DP, Wellens HJ. “Sudden cardiac death”. Circulation. 1998 Nov 24;98(21):2334-51
42. Implémentation sur FPGA d'un système intelligent pour la surveillance de l'état de santé des patients souffrants d'arythmie cardiaque October 2021 vu le 24/05/2023 These de: Ph. DoctorAdvisor: Kedir Talha Malika; Bahoura Mohammed
43. Dominguez M, Dubuc M. “Arythmie cardiaque, guide d'apprentissage”. Presses universitaires de l'Université de Montréal Ed, 2005.148 pages
44. Keating MT, Sanguinetti MC. “Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias”. Cell. 2001 Feb 23;104(4):569-80
45. arraffa, J. M. (2014). Amiodarone. Encyclopedia of Toxicology, 197–199. Doi : 10.1016/b978-0-12-386454-3.00691-6
46. Farshid Sadghipour. Cours de 2eme année de master en pharmacie. Préparation pharmaceutique en petites quantités, eau pour l'usage pharmaceutique, introduction à la formulation pharmaceutique : Ecole de pharmacie, Genève, LAUSSANE, P4, 8-10.
47. Guide t. L'eau dans les établissements de santé paris : MINISTERE DES SOLIDARITES, DE LA SANTE ET DE LA FAMILLE.
48. <http://ansm.sante.fr/>. Visité le 21/06/2023
49. PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6e EDITION Publiée le 16 juillet 2007
50. Fresenius kabi canada ltée Monographie du produit chlorhydrate d'amiodarone solution injectable <https://www.fresenius-kabi.com/>
51. Biomnis. Disponible à : <https://www.euofins-biomnis.com/> (consulté le 8 juillet 2023).
52. Frank I. Marcus, M.D., Guy H. Fontaine, M.D., Robert Frank, M.D., and Yves Grosogeat, M.D. Paris, France, and Tucson, Ariz Clinical pharmacology and therapeutic applications of the antiarrhythmic agent, amiodarone consulter en ligne 18 mai 2023 <https://doi.org/>
53. Vidal France cordarone150mg/3ml sol inj ampl iv <https://www.vidal.fr/>

54. ANSM Répertoire des spécialité pharmaceutiques mise à jour le 27/02/2017 consulté en ligne sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/> (consulté le 13 juin 2023)
55. Vassallo, P., & Trohman, R. G. (2007). Prescribing Amiodarone. *JAMA*, 298(11), 1312. Doi :10.1001/jama.298.11.1312
56. Oates, JA, Wood, AJJ et Mason, JW (1987). Amiodarone. *New England Journal of Medicine*, 316(8), 455–466. Doi :10.1056/nejm198702193160807
57. Marcus, FI (1983). Interactions médicamenteuses avec l'amiodarone. *American Heart Journal*, 106(4), 924–930. Doi :10.1016/0002-8703(83)90017-0
58. Yamreudeewong, W., DeBisschop, M., Martin, L. G., & Lower, D. L. (2003). Potentially Significant Drug Interactions of Class III Antiarrhythmic Drugs. *Drug Safety*, 26(6), 421–438. Doi :10.2165/00002018-200326060-00004
59. La production pharmaceutique c'est quoi ;Leem les entreprises de médicament consulté en ligne le 12 juin 2023 <https://www.leem.org/>
60. HAMZA RAGUED, ABDERAHIM GUERCH. Mémoire de doctorat (2019) « contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsartan /Hydrichlorothiazide 80/12.5 mg au cours de validation du procédé de fabrication » université Saad dahlab,blida.
61. Hir.A,Chaumeil.J.C,Brossard.D, Pharmacie galénique (Bonnes pratiques de fabrication des médicaments) Elsevier Masson, 9<sup>e</sup> édition, 2009, p4, p288.
62. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, (2007) : bulletin officiel n° 2007-1 (les bonnes pratiques de fabrication)
63. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : Guide des bonnes pratiques de fabrication BPF, 2017
64. AFNOR. NF EN ISO 14644-1 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 1 : Classification de la propreté de l'air, Juillet 1999.
65. Fabrication des Médicaments steriles. [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe\\_1\\_fr\\_def.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_1_fr_def.pdf) (visité le 12/06/2023).

66. Tenue vestimentaire en zone stérile disponible sur : <http://cleanroom.elis.com/> visité le 21/06/2023
67. Pharmacopée européenne 9.0 (9ème édition, Novembre 2017)
68. Les préparations Parentérales. <http://pharmacie.univ-batna2.dz/> visité le 12/06/2023.
69. Alain le Hir, J.C CHAUMEIL abrégé de pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication d'un médicament 9ème édition
70. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : Bonnes Pratiques de Fabrication, LD.15. QUALIFICATION ET VALIDATION, mars 2014.
71. Olivier.ALLO, Pascale. BLANC, Marie-Ange. DALMASSO,. "Pharmacie Galénique B.P". 2 ème édition : Groupe Liaison SA, 2005.)
72. PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6.0 chapitre 5.1.4. Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques
73. Pages 83-84-85 guide de bonne pratique de fabrication <https://www.miph.gov.dz> visité le 22/06/2023
74. ANSM.guide des bonnes pratiques de fabrication". [En ligne] <https://ansm.sante.fr/> consulté le 14/06/2023
75. Sandle.T. "Sterilisation And Sterility Assurance For Pharmaceuticals Technology, Validation And Current Regulations". 2013
76. D.FROMENTIN, J. BRUN et J. LENGART, "Santé et assurance Qualité". 1998
77. P.Wehrlé. Pharmacie galénique : Formulation technologie pharmaceutique. Maloine (Paris 2007)
78. KARAI B, HAMOUDI N, « Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop "ENCOFLUIDE® Adulte 180 mg " du groupe pharmaceutique SAIDAL », Mémoire de Master, Université L'arbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi- Algérie, 2018/2019.
79. Le pesage en milieu Pharmaceutique <https://www.tawi.com/>
80. A. Hala et B. Manel Sara et B. Asma (2022) La Qualité : 3 définitions, mais 2 formats et marketing, WikiMemoires. Disponible sur : <https://wikimemoires.net/> (consulté le 17 juin 2023).

81. André Boyer, Ayoub Nefzi ; La perception de la qualité dans le domaine des services : Vers une clarification des concepts Dans La Revue des Sciences de Gestion\_2009/3-4 (n° 237-238), pages 43 à 54 disponible sur :<https://www.cairn.info/> (consulté le 16 juin 2023).
82. Guide des bonnes pratiques de fabrication 2022 consulté en ligne disponible sur : <https://www.miph.gov.dz/>. (consulté le 16 Juin 2023)
83. CLAIRE EMAILLE « qualification d'une ligne de conditionnement », thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de Nantes\_ France,2003 disponible sur : <http://archive.bu.univ-nantes.fr/> (consulté le 16 juin 2023)
84. MLE HAMADA Nesrine, MLE SOUDANY Yasmine « analyses microbiologiques des produits pharmaceutiques non obligatoirement stérile à HUP PHARMA » mémoire de master, université Constantine1
85. Scriban, Biotechnologie, 5ème édition, Tec&Doc, Paris, 1999.
86. Guide technique pour l'élaboration des monographies Pharmacopée Européenne, Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé, 8° édition,2022. Disponible sur <https://www.edqm.eu/> (consulté le 25 juin 2023)
87. Langues et littératures Techno pharm : Solubilité théorie Flashcards | Chegg.com. Disponible à : <https://www.chegg.com/> (consulté le 24 juin 2023).
88. Guide technique pour l'élaboration des monographies Pharmacopée Européenne, Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé, 8° édition,2022. Disponible sur <https://www.edqm.eu/> (consulté le 25 juin 2023)
89. Ph mètre : Principe, composants et comment calibrer. Disponible sur : <https://microbiologie-clinique.com/> (consulté le 17 juin 2023).
90. Réaliser la chromatographie sur couche mince - deuxième chimie physique MAXICOURS. Disponible à : <https://www.maxicours.com/> (Consulté le 26 juin 2023)

91. Spectrophotomètre UV-visible - Laboratoire de Génie Chimique. Disponible à : <https://lgc.cnrs.fr/> (Consulté le 25 juin 2023).
92. BENBRIK Halima, BRAHMI Djamilia "Contrôle Physico-chimique, Microbiologique et Toxicologique d'une solution injectable Clofenal 75mg/3ml ", Mémoire de fin d'études biologie, université Saad dahlab\_blida,2006
93. Séries St2s, STL biotechnologies et les bts du domaine sanitaire et social Accueil. Disponible sur : <https://sms-bse-bgb.ac-normandie.fr/> (consulté le 18 juin 2023).
94. BENBRIK Halima, BRAHMI Djamilia "Contrôle Physico-chimique, Microbiologique et Toxicologique d'une solution injectable Clofenal 75mg/3ml ", Mémoire de fin d'études biologie, université Saad dahlab\_blida,2006
95. ..ph. Eu., 2019 ; MOPC, 2020
96. Ward MH. Workgroup Report: Drinking-Water Nitrate and Health—Recent Findings an Research Needs: Environ Health Perspect.; 2005 , visité le14/06/2023
97. Jean.Rodier.. Analyse de l'eau. 9th ed. Bernard Legube NMec, editor. Paris: Dunod; 2009.
98. CAMILLE D. Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire Paris: Tec & Doc LAVOISIER; 2007
99. Le protocole de contrôle qualité l'industrie SAIDAL-Médéa.

## Résumé

Les préparations injectables sont des solutions, émulsions ou suspensions stériles. Elles sont préparées par mise en solution actives et des excipients dans de l'eau, dans un liquide non aqueux approprié, ou dans un mélange de ces deux liquides. En industrie pharmaceutique, la qualité de ces médicaments est un objectif primordial.

Elle se base sur la maîtrise de l'ensemble des paramètres et techniques analytiques pendant sa fabrication ce permis d'amener ces médicaments à un niveau d'exigences satisfaisantes répondant à celles du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Et cela, afin d'avoir un produit sur, sans aucun risque pour la santé du patient pendant toute sa durée de validité.

Le contrôle analytique de ce type de médicament notamment, le physicochimique est indispensable ou il se fait tout au long de la chaîne de production, de la matière première jusqu'au produit fini.

Ce travail présente le processus de fabrication ainsi le contrôle qualité au cours de production de l'Amiodarone injectable 150mg/3ml qui a approuvé son efficacité dans le traitement des arythmies.

**Mots clés :** préparation injectable, Amiodarone, fabrication, contrôle qualité.

## Summary

Injectable preparations are sterile solutions, emulsions or suspensions. They are prepared by active solution and excipients in water, in a suitable non-aqueous liquid, or in a mixture of these two liquids. In the pharmaceutical industry, the quality of these drugs is a primary objective.

It is based on the mastery of all analytical parameters and techniques during its manufacture this permit to bring these drugs to a level of satisfactory requirements meeting those of the marketing authorization file (MA). And this, in order to have a product on, without any risk to the health of the patient during all its validity.

The analytical control of this type of drug in particular, the physicochemical is essential or it is done throughout the production chain, from the raw material to the finished product.

This work presents the manufacturing process as well as the quality control during production of the injectable Amiodarone 150mg/3ml which approved its effectiveness in the treatment of arrhythmias.

**Keywords:** injectable preparation, Amiodarone, manufacturing, quality control.