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

UNIVERSITE DE MEDEA

Faculté des Sciences et de la Technologie

Département du **Génie des Procédés et Environnement**

Mémoire de Fin d'Etudes pour l'Obtention du Diplôme de Master
en **Génie des Procédés**

Option : **Procédés Pharmaceutiques**

THEME

Validation, Controle Physico-chimique d'un Médicament Psychotrope Riperal 4mg

Préposé et dirigé par :
- Dr. Benkortbi Othmane
- Mr: Belalia Mohamed

Etudié par :
- Melle : Zerrouk Mouna
- Melle : Hamidi Dallel

Promotion 2011 /2012

ملخص

ان عملنا متمثل في تحليل و مراقبة نوعية المنتوج الصيدلاني ريبيرال 4مغ على شكل اقراص و المنتج من طرف شركة خاصة بالصناعة الصيدلانية (الكندي) الرحمانية-الجزائر . النتائج الفيزيو- كيميائية (اشعة الامتصاص تحت الحمراء.....الخ) التي اجريت على المواد الاولية و المركب النهائي اعطت نتائج مطابقة للمعايير المعروفة في المنهج الصيدلاني الاوروبي و بذالك الطريقتان الكروماتوغرافيا في الطور السيولي دون تأدية رفيعة و اشعة الامتصاص فوق البنفسجي موثوق منها .

Résumé

L'UV/Visible et la chromatographie liquide à haute performance sont deux méthodes utilisées pour l'analyse de la matière première et du produit fini d'un psychotrope qui est **Le Riperal 4mg.**

Les résultats des paramètres physico-chimiques montrent une conformité. Ce travail a été suivi par une validation de la technique utilisée, dont les résultats montrent une fiabilité et donc leur validation.

Abstract

UV/Visible and the liquid chromatography have high performance are two methods use for the analysis of the raw material and the product finished of psychotropic which is **Riperal 4mg.**

The results of the physicochemical parameters show a good conformity. This work was followed by a validation of the technique used, whose results show a good reliability and thus their validation.

Introduction Générale

L'industrie pharmaceutique est le domaine économique ayant pour mission la découverte, le développement, et la mise au point des médicaments de plus en plus efficaces.

Par conséquent, on a pu constater un développement considérable concernant les médicaments psychotropes qui, ont complètement transformés l'approche thérapeutique des troubles psychiques. Ces derniers sont l'une des réponses thérapeutiques aux maladies psychiques.

Ainsi, des méthodes d'analyses fiables sont requises pour assurer la conformité avec les réglementations nationales et internationales dans tous les domaines d'analyses. Par conséquent, il est reconnu partout dans le monde qu'un laboratoire doit prendre les dispositions appropriées pour s'assurer qu'il est en mesure de fournir, effectivement, des données du niveau de qualité requis. De telles dispositions comprennent:

- L'utilisation des méthodes d'analyses validées.
- L'utilisation de procédures de contrôle interne de qualité.

La validation de méthode est ainsi, une composante essentielle des mesures qu'un laboratoire devrait mettre en œuvre pour lui permettre de produire des données analytiques fiables. Cette dernière, utilise un ensemble de tests qui vérifient à la fois les hypothèses de base, de la méthode d'analyse et établissent et documentent les caractéristiques de performance d'une méthode. C'est-à-dire, elle démontre si une méthode est adaptée à son emploi analytique.

Par ailleurs, le contrôle-qualité occupe une place importante dans la fabrication des médicaments, pour des raisons évidentes de santé publique. Les contrôles appelés « analyses dans l'industrie pharmaceutique » sont donc incontournables et sons soumis à une réglementation très stricte. Plusieurs types d'analyses sont effectués à différents stades de fabrications du médicament : analyses physiques, chimiques et biologiques sur des prélèvements de matières premières, de produits semi-finis ou de produits finis.

Les essais de dissolution ont une place importante aussi bien en développement galénique, lors de la formulation, qu'en contrôle de qualité des formes solides ou semi-solides dans l'industrie pharmaceutique. Ils permettent de s'assurer de la libération du principe actif de la forme galénique et de sa dissolution.

Cette étude a été réalisée au sein de l'entreprise pharmaceutique EL KENDI, industrie des médicaments qui se situe à la nouvelle ville de Sidi Abdellah Zéralda, spécialisée dans le générique.

Notre projet de fin d'étude consiste à valider deux méthodes d'analyse : méthodes de dosage et de dissolution in vitro par la méthode de spectromètre UV-Visible ainsi que, le contrôle physico-chimique du Ripéral® 4 mg.

Dans ce contexte notre travail comporte deux parties :

- ✓ **Une partie théorique :** dont la quelle nous nous sommes intéressés à mettre en évidence certains notions : le contrôle de qualité, les comprimés, la validation et les méthodes d'analyses.+
- ✓ **Une partie pratique :** elle comporte en outre la procédure expérimentale, une partie résultats et discussion de :
  - La validation de la méthode de dosage par UV-Visible.
  - La validation de la méthode de dissolution par UV-Visible.
  - Le contrôle physico-chimique du Ripéral® 4 mg.
  - La cinétique de dissolution du Ripéral® 4 mg.

Enfin une conclusion générale qui rassemble tous les résultats obtenus dans cette étude et des perspectives qui peuvent être envisagées pour le futur.

.

ASSURANCE QUALITE ET MEDICAMENTS

I.1 Assurance qualité

I.1.1 Base de la gestion de la qualité

L'industrie pharmaceutique se situe à un niveau élevé d'assurance de la qualité. Elle atteint ses objectifs en appliquant les bonnes pratiques de fabrication pour fabriquer des produits pharmaceutiques dont les essais ou expérimentations sont réalisés sous certaines conditions et dont la commercialisation est subordonnée à autorisation. Cette politique garantit que les produits pharmaceutiques mis sur le marché possèdent la qualité requise. [1]

I.1.1.1 Assurance de la qualité

« Qualité : ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins explicites d'un client. » [2]

Un médicament est conforme à l'usage auquel il est destiné uniquement si :

- C'est le bon produit.
- C'est le bon dosage.
- Il est exempt de contamination.
- Il n'est ni altéré ni endommagé.
- Il est dans le bon fonctionnement.
- Il est correctement étiqueté.
- Il est hermétiquement scellé dans son conditionnement.
- Il est protégé contre toute contamination et dégradation.
- Il est satisfait aux attentes des clients.
- Il est conforme aux exigences de sociétés.
- Il tient compte des besoins de l'environnement.
- Il a des prix économiques. [2]

L'assurance de la qualité est l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. [3]

Un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir que :

- les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de laboratoire.
- les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées.
- les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque.
- des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects.
- tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations.
- le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies.
- les médicaments ne sont pas vendus ou expédiés avant que le pharmacien responsable n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments.
- des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir dans la mesure du possible que le stockage, l'expédition et la manutention ultérieure des médicaments se fassent dans des conditions telles que leur qualité soit préservée pendant leur période de validité.
- une procédure d'auto-inspection existe et que des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité ou que si la procédure d'auto-inspection n'est pas possible, des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité.[3]

I.1.2.2 Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de de mise sur le marché. [4]

Des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maitrise des cinq éléments essentiels, les « 5M » qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament :

- Main-d'œuvre (ensemble du personnel : direction, encadrement et exécution).
- Matériel (locaux et équipements).
- Milieu (environnement intérieur et extérieur).
- Méthode (procédés et procédures).
- Matière (matière premières, articles de conditionnement et autres fournitures). [4]

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences de base de BPF sont les suivantes :

- tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications.

- les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées.

- tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :
  - un personnel qualifié et formé de façon appropriée.
  - des locaux convenables et suffisamment spacieux.
  - du matériel et des services adéquats.
  - des produits, récipients et étiquettes corrects.
  - des procédures et instructions approuvées.
  - un stockage et des moyens de transport appropriés.

- les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux moyens fournis.

- les opérateurs reçoivent une formation afin de mettre correctement en œuvre les procédures.

- des relevés sont établis manuellement ou avec des appareils d'enregistrement ou manuellement et avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que qualitativement et quantitativement le produit obtenu est conforme à ses spécifications. Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et examinée. [4]

- des dossiers de fabrication et notamment de distribution (commerce en gros) sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles.
- la distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité.
- un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit.
- les réclamations concernant les produits commercialisés sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne le produit défectueux lui-même mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.[4]

I.1.3.3 Contrôle de la Qualité

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. [5]

I.1.2 Personnel

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer, sur chaque site de fabrication, d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. [5]

I.1.3 Locaux et matériel

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces. Les locaux et le matériel destinés à des opérations essentielles pour la qualité des produits doivent avoir fait l'objet d'une qualification correcte.

- zones de production.
- zones de stockage.

- zones de contrôle de la qualité.
- zones annexes (de repos, de restauration,…). [1]

I.1.4 Documentation

De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot. Les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, comptes rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication ne doivent pas contenir d'erreur et doivent être disponibles par écrit et tenus à jour. [6]

Spécifications :

Des spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis.

- Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement.
- Spécifications pour les produits finis.
- Formule de fabrication et instructions de fabrication.
- Instructions de conditionnement.
- Dossiers de fabrication de lot.
- Dossiers de conditionnement de lot.
- Procédures et enregistrements (Réception, Echantillonnage, Contrôle…). [6]

I.1.5 Production

Les opérations de production doivent suivre des instructions et des procédures bien définies, elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

- prévention des contaminations croisées pendant la fabrication.
- validation.
- matières premières.
- opération de fabrication : produits intermédiaires et vrac.
- articles de conditionnement.
- opérations de conditionnement.
- produits finis.
- produits refusés, récupérés et retournés. [6]

I.1.6 Contrôle de la Qualité

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et les procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication. [2]

I.1.7 Fabrication et analyse en sous-traitance

Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication et l'analyse réalisées en sous-traitance doivent être convenablement précisées, convenues et contrôlées en vue d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou à un produit de qualité insuffisante.

Le sous-traitant ne doit pas lui-même sous-traiter tout ou partie du travail confié par contrat par le donneur d'ordre sans y avoir été autorisé par écrit par celui-ci. [1]

I.1.8 Réclamations er rappels de médicaments

Toute réclamation ou autre information concernant un médicament supposé défectueux doit être examinée soigneuse selon des procédures écrites. Pour parer à toute éventualité, un système de rappel des doit être organisé, donnant la possibilité de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être. [4]

I.1.9 Auto-inspection

L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. [4]

I.2 Les comprimés

I.2.1 Définition

Les comprimés sont des préparations solides, contenant une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs. Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Ils sont destinés à la voie orale.

Les particules sont constitués par un ou plusieurs principes actifs, additionnés ou non d'excipients tels que : diluants, liants, désagrégeant, glissants, lubrifiants composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif, matières colorantes autorisées, aromatisants.

Certains comprimés sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans l'eau avant administration, certain, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer le principe actif. [7]

I.2.2 Caractères des Comprimés

Les comprimés se présentent généralement sous forme d'un cylindre plein dont les extrémités peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque. Ils peuvent être enrobés. Ils offrent une solidité suffisante pour permettre les diverses manipulations auxquelles ils sont soumis, sans s'effriter ni se briser. Les comprimés destinés à la voie orale peuvent être distinguées en plusieurs catégories comme suit : [8]

- **Les comprimés Non Enrobés**

Comprimés à couche unique et comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement.

- **Les comprimés Enrobés**

Comprimés recouvert d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétique, gélatine, colorants autorisés et par fois aromatisants.

- **Les Comprimés Effervescents**

Comprimés non enrobés qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone.

- **Les Comprimés Solubles et Dispersibles**

Comprimés non enrobés ou comprimés pelliculés, destinés à être dissous dans l'eau avant administration.

- **Les Comprimés à Libération Modifiée**

Comprimés enrobés ou non préparés avec des excipients spéciaux visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération du principe actif.

- **Les Comprimés Gastro-Résistants**

Comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer le principe actif dans le suc intestinal.

- **Les Comprimés à Utiliser dans la Cavité Buccale**

Comprimés le plus souvent, non enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale du principe actif. [9]

I.2.3 Les Avantages de la Forme « Comprimé »

- Le dosage par unité de prise est précis ;
- Les substances actives sont dans un milieu sec et condensé, ce qui est favorable à leur conservation ;
- L'emploi est facile ;
- La saveur désagréable des principes actifs peut être masquée par enrobage. [10]

I.2.4 Les Inconvénients de la Forme « Comprimé »

- Les comprimés peuvent par fois être irritants pour la muqueuse du tub digestif ;
- La mise au point est délicate : si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas déliter dans le tube digestif ;
- Les liquides ne peuvent être mis sous forme de comprimés sauf en très faible quantité.[11]

I.2.5 Médicaments Génériques

Qu'est-ce qu'un médicament générique ?

C'est un médicament plus ou moins proche à celui d'une marque (appelé médicament princeps), mais produit et vendu sous sa dénomination commune internationale (DCI), ou sous un nouveau nom commercial. Mais qui est censé en posséder les indications et aussi les qualités et fiabilité, sécurité et d'efficacité. [12]

I.2.6 Riperal® 4 mg comprimé

Le Riperal® 4 mg, dont la molécule est Risperidone est un psychotrope, c'est-à-dire médicament, du système nerveux utilisé dans le traitement de certaines psychoses et plus particulièrement la schizophrénie. Il s'agit plus précisément d'un neuroleptique atypique, uniquement délivré sur ordonnance. Il agit en bloquant l'action de la sérotonine et de la

dopamine sur certains de leurs récepteurs. La sérotonine et la dopamine sont des neuromédiateurs c'est-à-dire des substances permettant le passage de l'influx nerveux entre deux mêmes familles de neurones à l'intérieur du système nerveux central et plus particulièrement du cerveau. [13]

II.6.1 Forme et Présentation

Il se présente sous forme de boite qui contient 3 blisters d'aluminium PVC/PVDC, chaque blister contient 10 comprimés. Les comprimés sont vert clair, ovales et convexe. [14]



Figure I.1 Riperal® 4 mg

I.2.6.1 Composition du Riperal® 4 mg

- **Le principe Actif :** La Rispéridone dosée à 4 mg.
  - ✓ **Aspect :** Poudre blanche ou presque blanche
  - ✓ **Solubilité :** Pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol (96%). il se dissout dans les solutions d'acide diluées. [14]

- **Les Excipients**

Les excipients qui rentrent dans la composition du médicament «Riperal® 4 mg» sont représentés sur le tableau I.1. [15]

Tableau I.2 : Les excipients du Riperal®

Excipients	Aspect	Solubilité
Avicel	poudre presque blanche. elle se compose de particules non fibreuses coulantes librement	insoluble dans l'eau, en acides dilués, et dans la plupart des dissolvants organiques, pratiquement insolubles dans la solution d'hydroxyde de sodium
Lactose Monohydrate	Poudre blanche, coule librement	lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble en alcool
Amidonpré-gélatinisé	Poudre fine, blanche à blanc cassé, modérément grossière, inodore et a un léger goût caractéristique	Légèrement soluble à soluble dans l'eau froide, insoluble dans l'alcool
HPMC	Poudre blanche, légèrement blanc cassé, fibreuse ou granuleuse	insoluble en alcool déshydraté, en éther, et dans le chloroforme
Aerosil	Poudre blanche, non granuleuse avec une dimension de particules extrêmement fine (environ 15 nm)	insoluble dans l'eau et en acide (excepté fluorhydrique) ; soluble dans les solutions chaudes des hydroxydes d'alcali
Sodium lauryl sulfate	petite, blanche ou cristaux jaune-clair ayant une légère odeur caractéristique	Facilement soluble dans l'eau, formant une solution opalescente
Stéarate de Magnésium	Poudre très fine, blanche, à toucher glissant	Insoluble dans l'eau, dans l'alcool, et dans l'éther
Opadry OY 7300	Poudre blanche, homogène et libre de toute matière étrangère	/
Simethicone Emulsion 30%	fluide translucide, gris, visqueux. insoluble dans l'eau et en alcool	La phase liquide est soluble dans le chloroforme, dans l'éther, et dans le benzène, mais le bioxyde de la silicone reste comme un reste dans ces dissolvants
Brillant Blue Lake	une poudre bleue finement moulue	/
Quinoline Yellow	poudre jaune fine	/
Eau Purifiée	Clair, sans couleur, sans odeur ni goût	/

II.2.6.2 La structure Chimique du Principe Actif « La Rispéridone »

- **Dénomination Chimique**

3-[2-[4-(6-Fluoro -1, 2- benzisoxazol-3-yl)-1-piperidin -1- yl] ethyl]-2-methyl-6, 7, 8, 9-tetrahydro-4H- pyrido [1, 2-a] pyrimidin-4-one. [16]

- **Formule brute**

$C_{23}H_{27}FN_4O_2$

- **Masse Moléculaire**

410,4845 g/mole. [17]

- **Formule développée**

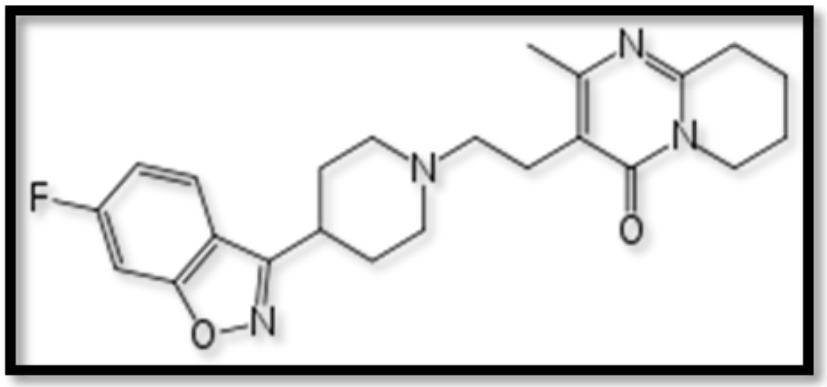


Figure I.2 : Molécule de la Rispéridone

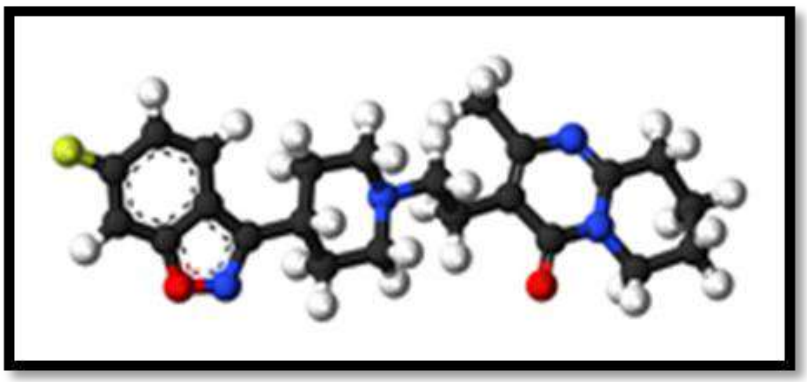


Figure 1.3: Molécule de la Rispéridone 3D

I.2.6.3 Les Propriétés Pharmacologiques

Rispéridone est un antagoniste monoaminergique sélectif. Il a une grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2 et dopaminergiques D2.

Rispéridone est complètement absorbée après administration orale, pour atteindre une concentration plasmatique maximale en 1 à 2 heures, elle peut être administrée en dehors ou

au cours des repas. Après administration orale à des patients psychotiques, la Rispérione est éliminée avec une demi-vie d'environ 3 heures.

La Rispéridone est rapidement distribuée. Le volume de distribution est de 1 à 2 litre/Kg. Dans le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques de la Rispéridone est de 88%. Une semaine après l'administration, 70% de la dose est excrétée dans l'urine et 14% dans les fèces. [18]

I.2.6.4 Indication

- Traitement de la schizophrénie.
- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.

I.2.6.5 Posologie

- Adulte: 4 à 8mg / jour administrés en 1 ou 2 prises.
- Sujets âgés:1 à 2 mg 2 fois par jour.

I.2.6.6 Les contre-indications

Riperal® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un de ses composants. Dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline, quinagolide).

I.2.6.7 Les Conditions de Conservation et de stockage

Conserver à une température comprise entre (15-30) °C.

Ne pas utiliser après la date de péremption ou si le produit présente des signes de détérioration. [18]

IV.1 Matériel et Méthode

IV.1.1 Appareillage

- Spectrophotomètre d'absorption UV visible (Agilent 8453).
- Spectrophotomètre d'absorption IR (Golden Gate-FTIR-).
- HPLC (Module 2695 Alliance Water).
- Balance
- Etuve (Memmert (Max.205°C)).
- Four à moufle (Linn High Therm (Max.1200°C)).
- Dissolu-test (Electrolab TDT -08L (dissolution tester USP)).
- Karl Fischer (Melter Toledo DL 38. Karl.Fisher Titrator).
- Appareil pour filtration sous vide
- pH mètre (S20 Seven Easy).

IV.1.2 Verreries et autres

- Fiole jaugée
- Bécher
- Eprouvette
- Pipettes graduées
- Erlen Meyer
- Hotte
- Poire
- Colonne C18(EK051)
- Tamis
- Dessiccateur
- Plaque chauffante
- Spatules
- Creuset

IV.1.3 Solution et réactifs

- Eau purifiée (EL KENDI).
- Acetonétril (Sigma - Aldrich).
- Triéthylamine (Sigma - Aldrich).
- Acide chlorhydrique (Sigma - Aldrich).
- Acétate d'Amonium (Sigma - Aldrich).

IV.2 Méthodes

IV.2.1 Contrôle Physico-chimique des matières premières

Pour chaque préparation pharmaceutique on utilise des matières premières différentes, pour lesquelles il faut réaliser un contrôle de qualité dans le but de confirmer toutes les caractéristiques de ces produits.

A. Le Principe actif

A.1. Caractères

- **Apparence**

Ce test renferme l'aspect, il est effectué par une simple analyse visuelle.

- **La solubilité**

  - **Principe**

La solubilité est la quantité (exprimée en « mg » ou en « mole » par « litre » ou par « Kg » de solvant) de composé que l'on cherche à dissoudre dans un solvant donné. [34]

Tableau IV.1 : Echelle exprimant la solubilité des substances

Terme descriptif	Volume du solvant en ml pour 1g de soluté
Très soluble	< 1
Facilement soluble	De 1à 10
Soluble	De 10 à 30
Assez soluble	De 30 à 100
Peu soluble	De 100 à 1000
Très soluble	De 1000 à 10 000
Pratiquement insoluble	> 10 000

A.2 Identification par Spectroscopie Infrarouge

- **Principe**

L'analyse s'effectue à l'aide d'un Spectrophotomètre Infrarouge. L'absorption des rayons infrarouge par une molécule organique provoque une vibration au niveau de différentes liaisons, suivant la longueur d'onde. L'intensité de l'absorption dépend du moment dipolaire de la liaison.

Le spectre infrarouge est défini par :

- Le pourcentage de rayonnement transmis en fonction de nombre d'onde
- L'identification de la substance se fait par comparaison à un spectre infrarouge.



Figure IV.1: Spectrophotomètre d'absorption IR

.

➢ **Mode opératoire**

Introduire quelques milligrammes de Rispéridone dans la chambre d'échantillonnage, exactement sur la pierre en diamant. A l'aide d'un logiciel lié directement avec l'IR, on obtient les spectres. (Voir annexe).

A.3. Essais :

❖ **Perte a la dessiccation (taux d'humidité)**

➢ **Principe**

La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage, elle permet de déterminer le taux d'humidité que contient l'échantillon.

➢ **Mode opératoire**

- Mettre un creuset vide dans l'étuve à 105°C pendant 30 min. Après, on le laisse refroidir dans un dessiccateur.
- Peser après premier séchage avec une balance d'analyse. On le remet ensuite une deuxième fois dans l'étuve à 105°C pendant 30 min, on le laisse un peu dans le dessiccateur et on pèse une autre fois.
- La différence entre les deux pesées doit être ≤ 0.5 mg.
- Mettre une quantité de 1 g de Rispéridone dans le creuset. Ensuite, peser le creuset avec l'échantillon avant séchage. Placer le creuset dans l'étuve de séchage à 105°C pendant 4 heures. Après le séchage, peser à nouveau le creuset avec l'échantillon.



Figure IV.2: Balance analytique



Figure IV.3 : Etuve Memmert (Max.205°C)

❖ **Cendre sulfurique**

➢ **Principe**

Le taux des cendres sulfuriques détermine la quantité de matière minérale contenue dans une substance organique. [34]

➢ **Mode opératoire**

- Mettre un creuset de platine vide dans un four à pendant 30 min, on le pèse après refroidissement dans un dessiccateur.
- Refaire l'opération dans les mêmes conditions.
- La différence entre les creusets doit être ≤ 0.5 mg.
- Mettre 1 g de Rispéridone dans le creuset. Ensuite, peser l'ensemble.
- Ajouter 1 ml d'acide sulfurique (H_2SO_4) et chauffer le creuset dans un chauffe-ballon à une température aussi basse que possible, jusqu'à ce que l'échantillon soit complètement carbonisé.
- Rajouter 1 ml d'acide sulfurique, et réchauffer jusqu'à disparition des fumées blanches.
- Brûler le tout à 600 ± 50°C puis récupérer le résidu pour le peser.





Figure IV.4: Petit four Linn High Therm (Max.1200°C) **Figure IV.5:** Dessiccateur

Remarque

- Il faut veiller à ce que les flammes ne soient pas produites à tout moment pendant la procédure.

❖ **Dosage :**

➢ **Principe**

Le dosage est effectué par la méthode d'HPLC.

➢ **Mode opératoire**

Les méthodes de préparation de la phase mobile, des standards et de l'échantillon sont décrites en détaille dans la page 37.

- Système chromatographique :

Voir dosage du produit fini (Voir page 37).

L'appareil d'HPLC et le détecteur UV utilisés :





Figure IV.6 HPLC Module 2695 Alliance Water **Figure IV.7** Détecteur UV

B) Les Excipients :

Parmi les 11 excipients qui rentrent dans la composition Riperal® 4 mg, on a choisit deux excipients comme essai : l'Aerosil et Lactose Monohydrate.

B.1) Aerosil :

❖ **Apparence :**

Ce test ce fait par analyse visuel.

❖ **Solubilité**

Le mode opératoire est décrit en page 28.

❖ **Détermination du pH**

➢ **Principe**

Le pH correspond au logarithme décimal négatif de la concentration en ions « H^+ », son principe est basé sur la détermination de la différence du potentiel existant entre deux électrodes plongées dans le produit à analyser à l'aide d'un pH mètre.

➢ **Mode opératoire**

On plonge la sonde qui contient les deux électrodes du pH mètre dans une solution du Lactose Monohydrate



Figure IV.8 pH mètre S20 Seven Easy

B.2) Lactose Monohydrate :

❖ **Apparence :**

Ce test ce fait par analyse visuel

❖ **Solubilité :**

Le mode opératoire est décrit en page 28.

❖ **Identification**

➢ **Principe**

L'identification du produit se fait par Infra Rouge (IR). Le détail de la méthode est décrit en page29.

❖ **Clarté et couleur de la solution**

➢ **Principe**

Le test s'effectue à l'aide d'un Spectromètre UV-Visible. Ce test a pour but de vérifier la clarté de la solution.



Figure IV.9 Agilent 8453 Spectrophotomètre UV-Visible

➢ **Mode opératoire**

- Préparer une solution de 1 g de Lactose Monohydrate dans 10 ml d'eau bouillante, la solution doit être claire et presque sans couleur.
- On détermine l'absorbance de cette solution à une longueur d'onde de 400 nm,

❖ **Acidité-alcalinité**

➢ **Principe**

La neutralisation des groupements « H_3O^+ » par une base forte (NaOH 0.1N) en présence d'un indicateur détermine l'acidité.

La neutralisation des groupements « OH^- » par un acide fort (HCL 0.1N) en présence d'un indicateur détermine l'alcalinité.

➢ **Mode opératoire**

- Faire dissoudre 6.0 g de Lactose Monohydrate dans 25 ml d'eau purifiée.
- Ajouter 3.0 ml de phénolphtaléines ⟶ Pas de couleur
- Ajouter 3.0 ml de NaOH 0.1N ⟶ Une couleur rouge apparait.

❖ **Perte à la dessiccation (LOD)**

➢ **Principe**

- Le principe de la méthode concernant le test de perte à la dessiccation de la Rispéridone est décrie dans la page 24.
- Le séchage du Lactose Monohydrate se fait à une température de 80°C pendant 2 heures.

❖ **Cendre sulfurique**

➢ **Principe**

Dans la page 30, on trouve en détail le mode opératoire du test de la cendre sulfurique de la Rispéridone.

➢ **Mode opératoire :**

- On utilise le même mode opératoire que précédemment **(**Voir le test du Cendre sulfurique de la Rispéridone, page 30).

❖ **Protéine et l'Absorbance de la lumière (Impuretés)**

➢ **Principe**

Le test s'effectue par Spectrophotomètre UV-Visible. Ce test permet de déterminer la présence des impuretés toxiques contenues dans un produit.

➢ **Mode opératoire**

Pour préparer une solution avec une concentration de 0.01 g/ml, il faut dissoudre 1g de Lactose Monohydrate dans 100 ml d'eau purifiée et bien mélanger le tout.

❖ **Teneur en eau**

➢ **Principe**

La teneur en eau permet de quantifier la quantité d'eau contenue dans un produit.

➢ **Mode opératoire**

L'appareil Karl Fisher donne directement la teneur en eau en %, après l'introduction d'une masse équivalente à 300 mg du Lactose Monohydrate.



Figure IV.10 Karl Fischer DL38 Metller Toledo

IV.2.2 Contrôle Physico-chimique du produit fini

Pour pouvoir garantir l'efficacité, la sécurité et l'innocuité, ainsi que de s'assurer de la bonne qualité d'un produit fini, on doit effectuer un contrôle comportant les essais suivants :

A) Caractères organoleptiques

❖ **Description**

Par examen visuel, on rassemble approximativement 50 comprimés au hasard et on observe la couleur et la forme des comprimés.

Les comprimés doivent être de couleurs vert claire, ovales et convexes.

B) Caractères pharmaco-techniques

❖ **Identification**

➢ **Principe**

L'analyse s'effectue par HPLC, elle permet d'identifier le principe actif de notre produit.

➢ **Mode opératoire**

Préparer 4 solutions de standard avec la même concentration (Voir dosage du produit fini, page 37).

❖ **Teneur en eau**

➢ **Principe :**

Le principe de la détermination de la teneur en eau du Lactose Monohydrate est décrit en page 34.

➢ **Mode opératoire :**

L'appareil Karl Fisher donne directement la teneur en eau en %, après l'introduction d'une masse équivalente à 200 mg de Riperal® 4 mg.

❖ **Uniformité**

L'uniformité des préparations unidoses, peut être démontrée par deux méthodes :

Uniformité { De variation de masse : Si la teneur en PA est de 25 mg ou plus.
De teneur : Si la teneur en PA est moins de 25 mg.

- **Uniformité de l'unité de dosage (par teneur)**

L'analyse s'effectue par HPLC et par spectrophotomètre UV-Visible, avec les mêmes conditions chromatographiques du dosage du produit fini. **(**Voir page 37).

➢ **Principe**

Pour que l'uniformité soit assurée chaque unité d'un lot doit présenter une teneur en PA comprise dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette. [35]

➢ **Mode opératoire**

Peser 10 comprimés de Ripéral 4 mg individuellement à l'aide d'une balance, puis calculer la valeur d'acceptabilité.

❖ **Dosage**

L'analyse s'effectue par HPLC et par spectrophotomètre UV-Visible.

➢ **Principe**

Le dosage est réalisé dans le but de connaitre la teneur en principe actif (Rispéridone).

➢ **Mode opératoire**

- Préparation de la phase mobile

Préparer une solution d'Acétate d'Amonium de 5g/l, mélanger cette dernière avec l'Acétonétrile et le triethylamine (60 :40 :0.1), ajuster le pH si nécessaire avec l'acide acétique glacial, filtrer et dégazer.

- Préparation des Standards

Pour avoir une concentration de 0.02 mg/ml de solution standard, dissoudre 100 mg de Rispéridone dans 100 ml de phase mobile et bien mélanger, diluer 2 ml de cette dernière dans une fiole de 100 ml avec de la phase mobile, mélanger le tout et filtrer.

- Préparation des échantillons

Prendre 20 comprimés au hasard, les peser avec précision et on détermine leur poids moyen

Transférer 5 comprimés équivalents de 20 mg de Rispéridone dans une fiole de 200 ml, les diluer avec la phase mobile ensuite mélanger le tout pendant 30 min.

Prélever 5 ml avec l'aide d'une pipette dans une fiole de 50 ml et compléter jusqu'au trait de jauge avec la phase mobile. Mélanger la solution et filtrer avec un filtre de 0.45µm.

- Système chromatographique

- ✓ Détecteur : la longueur d'onde est fixée à 237 nm.
- ✓ Colonne : 250 mm x 4.6 mm, 5µm contient C18 (USP L1) (notion de la Pharmacopée américaine).
- ✓ Débit : 1.0 ml / minutes.
- ✓ Température de la colonne : Température ambiante.

Injecter séparément des volumes égaux (environ 20 µl) des standards et des échantillons.

Enregistrer les chromatogrammes et mesurer les aires des pics de réponse.

❖ **Impuretés**

➢ **Principe**

L'analyse s'effectue par HPLC, cette analyse a pour but de déterminer les impuretés ou les substances étrangères qui se trouvent dans le Riperal® 4 mg.

➢ **Mode opératoires**

Préparation de la phase mobile

Préparer une solution d'Acétate d'Amonium de 5g/l.

- Phase mobile A :

Mélangé la solution d'acétate d'Amonium avec l'Acétonétrile (70 :30), filtrer par un filtre de 0.45 µm et dégazer.

- Phase mobile B :

Mélangé la solution d'acétate d'Amonium avec l'Acétonétrile (30 :70), filtrer par un filtre de 0.45 µm et dégazer.

- Préparation des Standards

Pour avoir une concentration de 0.001 mg/ml de solution standard, dissoudre 10 mg de Rispéridone dans 100 ml de méthanol et bien mélanger, diluer 1 ml de cette dernière dans une fiole de 100 ml avec le même diluent, mélanger le tout et filtrer.

- Préparation des échantillons

Prendre 20 comprimés au hasard, les peser avec précision et on détermine leur poids moyen.

Transférer 5 comprimés équivalents de 20 mg de Rispéridone dans une fiole de 200 ml, les diluer avec du méthanol ensuite mélanger le tout pendant 30 min. Ensuite, la solution est filtré a travers un filtre de 0.45µm et dégazer.

- Système chromatographique

- ✓ Détecteur : la longueur d'onde est fixée à 275 nm.
- ✓ Colonne : 250 mm x 4.6 mm, 5µm contient C18 (USP L1) (notion de la Pharmacopée américaine).
- ✓ Débit : 1.0 ml / minutes.
- ✓ Température de la colonne : Température ambiante.
- ✓ Système gradient

Tableau IV.2 Système gradient

Temps (min)	A (%)	B (%)
0.0	100.0	0.0
15.0	0.0	100.0
20.0	0.0	100.0
21.0	100.0	0.0
31.0	100.0	0.0

- Injecter séparément des volumes égaux (environ 20 µl) des standards et des échantillons.
- Enregistrer les chromatogrammes et mesurer les aires des pics de réponse.

❖ **Dissolution :**

L'analyse s'effectue par HPLC et par spectrophotomètre UV-Visible.

➢ **Principe :**

Cet essai est destiné à déterminer le pourcentage du principe actif dans les comprimés après dissolution dans un pH acide (HCL 0.01N), avec un temps et une vitesse d'agitation précise. [37]

➢ **Mode opératoire**

- ***Appareillage***

Il existe deux types d'appareils de dissolution :

- Appareil I : appareils à panier
- Appareil II : appareils à palette

- ***Compartiment***

Récipient

Le dissolu-test contient 8 récipients en verre ou autre matériau transparent inerte qui peuvent être couverts pour retarder l'évaporation, ils sont partiellement immergés dans un bain d'eau avec une température de 37±0.5°C. Les récipients sont de forme cylindrique à fond hémisphérique de capacité d'un (01) litre.

Moteur

Un agitateur constitué d'une tige servant d'axe moteur, l'appareil est équipé d'un régulateur de vitesse de rotation.



Figure IV.11 Dissolu-test TDT.08 Electrolab

- ***Paramètres de dissolution***

- Appareil : Appareil(II) à palette.
- Milieu de dissolution : Acide chlorhydrique 0.01N.
- Volume du milieu : 500 ml.
- Vitesse d'agitation : 50 tours/min.
- Temps : 45 min.
- Température : 37±0.5°C.

- ***Préparation de la solution standard***

- Peser 100 mg de Rispéridone et transférer dans une fiole de 200 ml et compléter avec le médium (l'acide chlorhydrique 0.01N) jusqu'au trait de jauge, dissoudre et bien mélanger.
- Transférer 4 ml de la solution précédente dans une fiole de 100 ml et compléter avec le médium jusqu'au trait de jauge et bien mélanger.
- Transférer 4 ml de la 2ème solution dans une fiole de 10 ml et compléter jusqu'au trait de jauge et bien mélanger.
- Filtrer la 3ème solution avec un filtre de (0.45µm).

- ***Solution d'essai***

- Placer 6 comprimés chacun dans un récipient du dissolu-test contenant 500 ml de la solution médium maintenue à 37±0.5°C. Mettre l'appareil en marche.
- Après 45 min, prélever avec une seringue environ 10 ml de la solution dans chaque récipient, la filtrer (avec un filtre de 0.45µm).

- ***Conditions chromatographiques***

- Les produits chimiques, les réactifs, la phase mobile, ainsi que les conditions du système chromatographique sont les mêmes que dans l'essai du dosage du produit fini.
- Volume d'injection : 10µl

IV.3 Contrôle physico-chimique des matières premières

A/ Principe Actif

❖ **Apparence**

Tableau IV. 3 : Résultats du contrôle organoleptique du Rispéridone.

Caractère	Normes	Résultats
Aspect	Poudre blanche ou presque blanche	Conforme

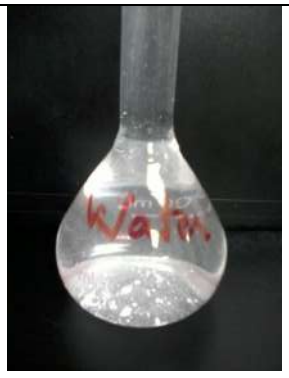
➢ **Discussion**

Le contrôle organoleptique de la Rispéridone est conforme à la norme du dossier pharmaceutique.

❖ **Solubilité :**

Les résultats de la solubilité sont illustrés sur le tableau IV.4

Tableau IV.4: Résultat du test de solubilité de la Rispéridone.

Solvant utilisé	Eau purifiée	chlorure de méthylène	Ethanol (96%)	Solution d'acide
Masse du PA (g)	**0.01**	**1**	**1**	**3.33**
Volume (ml)	**100**	**10**	**500**	**100**
Résultats	 Pratiquement insoluble	 Facilement soluble	 Faiblement soluble	 Soluble

➢ **Discussion :** Les résultats des tests de la solubilité pour la Rispéridone sont conformes aux normes du dossier pharmaceutique.

❖ **Identification par spectroscopie Infrarouge**

➢ **Résultat**

Le spectre obtenu lors du test de l'identification du Rispéridone est présenté en annexe **(spectre de l'identification du Rispéridone).**

➢ **Discussion**

Le spectre de la Rispéridone correspond à celui de la Rispéridone de référence standard, ce qui indique sa conformité avec le dossier pharmaceutique.

❖ **Perte à la dessiccation (taux d'humidité)**

Le pourcentage de la perte à la dessiccation est calculé à partir de la formule suivante :

$$\%LOD = \frac{\mathrm{Pr}1 - \mathrm{Pr}2}{\mathrm{Pr}1 - Pc} \times 100$$

LOD : Loss On Drying (perte à la dessiccation

Les résultats sont regroupés dans le tableau IV.5

Tableau IV. 5: Résultats de la perte à la dessiccation (LOD) de la Rispéridone

Masse du Rispéridone P_R	1 g	
Poids du creuset vide P_{C1}	40.6753 g	Après premier séchage
Poids du creuset vide P_{C2}	40.6750 g	Après deuxième séchage
Poids du creuset rempli Pr_1	42.0279 g	Avant séchage
Poids du creuset rempli Pr_2	42.026 g	Après séchage
Normes	≤0.5%	
LOD(%)	0.14%	
Résultat	Conforme	

➢ **Discussion**

Le résultat obtenu est inférieur à 0.5% c'est-à-dire conforme à la norme du dossier pharmaceutique.

❖ **Cendre sulfurique**

Le pourcentage des cendres sulfuriques est calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\%ROI = 100 - \frac{\mathrm{Pr}1 - \mathrm{Pr}2}{\mathrm{Pr}1 - Pc} \times 100$$

avec :

ROI : Residue On Ignition

Les résultats sont présentés dans le tableau IV.6

Tableau IV.6: Résultat des cendres sulfuriques (ROI) de la Rispéridone

Masse du Rispéridone P_R	1g	
Poids du creuset vide P_{C1}	47.2983g	Après 1ère calcination
Poids du creuset vide P_{C2}	47.2979g	Après 2ème calcination
Poids du creuset rempli Pr_1	48.0106g	Avant calcination
Poids du creuset rempli Pr_2	47.2983g	Après calcination
Normes(%)	≤0.1	
ROI (%)	0.04 	
Résultat	Conforme	

➢ **Discussion**

Le résultat obtenu est inférieur à 0.1% c'est-à-dire conforme à la norme du dossier pharmaceutique.

❖ **Dosage (Assay)**

- La teneur se calcule à l'aide de la formule suivante :

$$Teneur(\%) = \frac{[Echantillon]}{[S\tan dard]} \times \frac{SP_S}{SP_E} \times Pureté \times 100$$

avec :

SP_E :Surface du pic de l'échantillon.

SP_S : Surface de pic du standard.

Les résultats sont récapitulés sur le tableau IV.7

Tableau IV.7: Résultats du test de dosage du Rispéridone par HPLC.

Pureté=99.8%		**P_{moy} = 0.166915 g**	
	Masse	**Air du pic**	**Teneur de l'échantillon (%)**
Standard 1	50.3 mg	322792	
Standard 2	50.2 mg	325622	
Echantillon 1	50.10 mg	318048	98.44566
Echantillon 2	50.29 mg	327979	101.13606
		Teneur moyenne (%)	99.79086
		Normes	[90% - 110%]
		Résultat	Conforme

Remarque

Les chromatogrammes obtenus lors du test de Dosage sont donnés en annexe **(chromatogramme du dosage)**.

B/ Les Excipients

B.1) Aerosil

❖ **Apparence**

Les résultats du contrôle organoleptique sont représentés sur le tableau IV.8

Tableau IV.8: Résultats du contrôle organoleptique de l'Aerosil

Caractère	**Normes**	**Résultats**
Aspect	Poudre blanche de fines particules	Conforme

➢ **Discussion**

Le résultat du contrôle organoleptique de l'Aerosil est conforme à la norme du dossier pharmaceutique.

❖ **Solubilité**

Le tableau IV.9 résume les résultats de solubilité de l'Aerosil.

Tableau IV.9 : Résultat du test de solubilité de l'Aerosil.

Solvant utilisé	Eau purifiée	NaOH (1N)
Masse de l'Aerosil (g)	**1**	**1**
Volume (ml)	**100**	**30**
Résultats	Pratiquement insoluble	Soluble

➢ **Discussion**

Les résultats des tests de la solubilité pour l'Aerosil sont conformes aux normes du dossier pharmaceutique.

❖ **Détermination du pH**

Les résultats sont représentés sur le tableau ci-dessous.

Tableau IV.10: Résultat du pH de l'Aerosil

pH	Norme	Résultat
3.8	3.5-5.5	Conforme

➢ **Discussion**

Le résultat du contrôle du pH de l'Aerosil est conforme à la norme du dossier pharmaceutique

B.2) Lactose Monohydrate

❖ **Apparence**

Tableau IV.11: Résultats du contrôle organoleptique du Lactose Mnohydrate.

Caractère	Normes	Résultats
Aspect	Poudre blanche	Conforme

➢ **Discussion**

Le résultat du contrôle organoleptique du Lactose Monohydrate est conforme à la norme du dossier pharmaceutique.

❖ **Solubilité**

Tableau IV.12: Résultat du test de solubilité du Lactose Monohydrate.

Solvant utilisé	**Eau purifiée**	**Alcool**
Masse du LM (g)	**1**	**0.01**
Volume (ml)	**10**	**100**
Résultats	Facilement soluble	Pratiquement insoluble

➢ **Discussion**

Les résultats des tests de la solubilité pour le Lactose Monohydrate sont conformes aux normes du dossier pharmaceutique.

❖ **Identification par spectroscopie Infrarouge**

➢ **Résultat**

Le spectre obtenu lors du test de l'identification du Lactose Monohydrate est donné en annexe **(spectre de l'identification du Lactose Monohydrate).**

➢ **Discussion**

Le spectre du Lactose Monohydrate correspond à celui du Lactose Monohydrate de référence standard, ce qui indique sa conformité avec le dossier pharmaceutique.

❖ **Clarté et couleur de la solution**

Tableau IV.13 : Résultat du test de Clarté et couleur de la solution du Lactose Monohydrate.

Absorbance	**Normes**	**Résultat**
0.0198 ~ 0.02	Ab ≤ 0.04	Conforme

D'où :

$$\text{Absorbance} = \frac{Absorbance}{L_T}$$

Avec :

L_T **:** Longueur du trajet (L_T = 1 cm)

Ab : Absorbance

➢ **Discussion**

Le résultat du test de Clarté et couleur de la solution pour le Lactose Monohydrate est conforme à la norme du dossier pharmaceutique.

Remarque

Le spectre obtenu lors du test de Clarté et couleur de la solution est donné en annexe **(spectre Clarity and color of solution of Lactose monohydrate)**.

❖ **Acidité- alcalinité**

➢ **Résultat**

Une couleur rouge apparait ⟶ Milieu acide.

➢ **Discussion**

Le résultat du test de l'acidité-alcalinité pour le Lactose Monohydrate est conforme à la norme du dossier pharmaceutique.

❖ **Perte à la dessiccation (taux d'humidité)**

On calcule le pourcentage de la perte à la dessiccation avec la formule suivante :

$$\%LOD = \frac{\mathrm{Pr}1 - \mathrm{Pr}2}{\mathrm{Pr}1 - Pc} \times 100$$

Ou :

LOD : Loss On Drying (perte à la dessiccation)

Tableau IV.14: Résultats de la perte à la dessiccation (LOD) du Lactose Monohydrate

Masse du Lactose Monohydrate P_{LM}	1 g	
Poids du creuset vide P_{C1}	40.8386 g	Après premier séchage
Poids du creuset vide P_{C2}	40.8382 g	Après deuxième séchage
Poids du creuset rempli Pr_1	41.8661 g	Avant séchage
Poids du creuset rempli Pr_2	41.8638 g	Après séchage
Normes (%)	≤0.5	
LOD (%)	0.2	
Résultat	Conforme	

➢ **Discussion**

Le résultat obtenu est inférieur à 0.5 % c'est-à-dire conforme à la norme du dossier pharmaceutique.

❖ **Cendre sulfurique**

On calcule le pourcentage des cendres sulfuriques avec la formule suivante :

$$\%ROI = 100 - \frac{Pr1 - Pr2}{Pr1 - Pc} \times 100$$

Ou :

ROI : Residue On Ignition

Les résultats sont regroupés dans le tableau IV.15

Tableau IV.15 : Résultat des cendres sulfuriques (ROI) Du Lactose Monohydrate

Masse du Rispéridone P_R	1g	
Poids du creuset vide P_{C1}	22.4648 g	Après 1ère calcination
Poids du creuset vide P_{C2}	22.4651 g	Après 2ème calcination
Poids du creuset rempli Pr_1	23.5015 g	Avant calcination
Poids du creuset rempli Pr_2	22.4657 g	Après calcination
Normes (%)	≤0.1	
ROI(%)	0.06	
Résultat	Conforme	

➢ **Discussion :**

Le résultat du test de ROI est conforme aux normes du dossier pharmaceutique

❖ **Protéine et l'Absorbance de la lumière (Impuretés)**

Tableau IV.16: Résultats du test de protéines et l'Absorbance de la lumière (Impuretés) du Lactose Monohydrate :

λ (nm)	**Ab/ longueur du trajet (cm)**		**Ab_{moy}**
210	0.087		0.08
220	0.069		
270	0.056		0.05
300	0.044		
	Normes	[210-220]	$Ab_{moy} \leq 0.27$
		[270-300]	$Ab_{moy} \leq 0.07$
	Résultat	Conforme	

avec :

λ : Longueur d'onde ; Ab : Absorbance ; Ab_{moy} : Absorbance moyenne

Remarque

Les spectres obtenus lors du test de Protéine et l'Absorbance de la lumière sont donnés en annexe **(spectres Protein and light-Absorbing. Impurities of Lactose monohydrate)**.

➢ **Discussion**

Les Résultats du test de Protéines-Impuretés sont conformes aux normes du dossier pharmaceutique.

❖ **Teneur en eau**

Tableau IV.17 : Résultats du test de la teneur en eau du Lactose Monohydrate

Masse de l'échantillon (mg)		$\overline{X}$
1	300	5.24%
2	300	5.26%
Normes	4.5%-5.5%	
Résultat	Conforme	

avec :

$\overline{X}$ **:** Teneur en eau

- **Discussion**

Les Résultats du test de la Teneur en eau du Lactose Monohydrate sont conformes à la norme du dossier pharmaceutique.

II.2 Contrôle physico-chimique du produit fini

C) Caractères organoleptiques

❖ **Apparence :**

Tableau IV.18 : Résultats du contrôle organoleptique du Ripéral® 4 mg.

Caractère	Normes	Résultats
Aspect	Une boite qui contient 3 blisters d'aluminium PVC/PVDC, chaque blister contient 10 comprimés. Les comprimés sont vert clair, ovales et convexe.	Conforme

- **Discussion**

Le résultat du contrôle organoleptique du produit fini est conforme au dossier pharmaceutique du Riperal® 4 mg.

D) Caractères pharmacotechniques

❖ **Identification**

- **Résultat**

Le chromatogramme obtenu lors du test de l'identification par HPLC est donné en annexe **(chromatogramme de l'identification par HPLC)**.

- **Discussion**

Le spectre du produit fini correspond à celui de la Rispéridone de référence standard, ce qui indique sa conformité avec le dossier pharmaceutique du Ripéral® 4 mg.

❖ **Teneur en eau**

Tableau IV.19: Résultats du test de la Teneur en eau du Ripéral® 4 mg.

Masse de l'échantillon (mg)		$\overline{X}$
1	200	6.01%
2	200	5.91%
	Normes	≤10%
	Résultat	Conforme

avec :

$\overline{X}$ **:** Teneur en eau

➢ **Discussion**

Les Résultats du test de la Teneur en eau produit fini sont conformes à la norme au dossier pharmaceutique du Riperal® 4 mg.

❖ **Uniformité**

a) Uniformité par HPLC

Pour arriver à calculer la valeur d'acceptation, on calcule tout d'abord la teneur de chaque comprimé par la formule suivante :

$$X_i(\%) = \frac{[Echantillon]}{[S\tan dard]} \times \frac{SP_S}{SP_E} \times Pureté \times 100$$

Avec :

X_i : Teneur individuelle.

SP_S : Surface de pic du standard.

SP_E : Surface du pic de l'échantillon.

Ensuite, on calcul l'écart type par la formule suivante :

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

Ou :

s : Ecart type de l'échantillon.

X_i : Teneur individuelles des échantillons.

n : Effectif de l'échantillon

Tableau IV.20 : Résultats du test de l'uniformité du Ripéral® 4 mg par HPLC.

m_S = 100 mg

Comprimés	Poids des comprimés (g)	Surface des pics		X_i (%)	$(X_i - \overline{X})$	$(X_i - \overline{X})^2$
		Echantillons	Standards			
1	0.1632	617961	635005	96.5	5.2	27.329
2	0.1607	611960	640491	95.5	6.2	37.999
3	0.1663	648498		101.2	0.5	0.213
4	0.1645	660910		103.2	1.5	2.178
5	0.1695	67290		106.0	4.3	18.874
6	0.1673	718447		112.1	10.5	109.329
7	0.1655	646249		100.9	0.8	0.660
8	0.1648	686634		107.2	5.5	30.148
9	0.1697	647829		101.1	0.6	0.320
10	0.1688	596772		93.1	8.5	72.844

On calcule la valeur d'acceptation AV en utilisant la formule suivante :

$$(AV) = \left|M - \overline{X}\right| + ks$$

avec :

M **:** Valeur de référence.

$\overline{X}$: Moyenne des teneurs individuelles (X_1, X_2,…, X_n).

k : Constante d'acceptabilité.

s : Ecart type de l'échantillon.

Tableau IV.21 : Détermination de la valeur d'acceptation (AV).

Somme (X_i- $\overline{X}$)	Ecart type de l'échantillon (s)	Moyenne des teneurs individuelle $\overline{X}$ (%)	Valeurs de Références M	Constante d'acceptabilité k
299.9	5.77248	101.67842	101.5	2.4
		Valeur d'acceptation (AV)	14	
		Normes	AV≤ 15	
		Résultats	Conforme	

Remarque

Les chromatogrammes obtenus lors du test de l'uniformité sont donnés en annexe **(chromatogrammes de l'Uniformité)**.

b) Uniformité par UV-Visible

Pour arriver à calculer la valeur d'acceptation, on calcule tout d'abord la teneur de chaque comprimé par la formule suivante :

$$X_i(\%) = \frac{[Echantillon]}{[Standard]} \times \frac{Ab_S}{Ab_E} \times Pureté \times 100$$

D'où :

X_i : Teneur individuelle.

Ab_S : Absorbance du standard.

Ab_E : Absorbance de l'échantillon.

Ensuite, on calcule l'écart type et la valeur d'acceptation de la même manière précédente.

Tableau IV.22 : Résultats du test de l'uniformité de la teneur du Ripéral® 4 mg par UV

m_S = 27.2 mg

Comprimés	Poids des comprimés (g)	Absorbance		X_i (%)	$(X_i - \overline{X})$	$(X_i - \overline{X})^2$
		Echantillons	Standards			
1	0.1675	0.75529	0.75165	101.3	1.8	3.172
2	0.1695	0.75512	0.75186	101.2	1.8	3.253
3	0.1659	0.75218		100.9	2.2	4.831
4	0.1662	0.74652		100.1	3.0	8.743
5	0.1666	0.74441		99.8	3.2	10.496
6	0.1676	0.83747		112.3	9.2	85.342
7	0.1655	0.78059		104.7	1.6	2.597
8	0.1676	0.73085		98.0	5.1	25.582
9	0.1659	0.79215		106.2	3.2	9.995
10	0.1656	0.79114		106.1	3.0	9.157

.

On calcule la valeur d'acceptation (AV) en utilisant la même formule précédente.

Tableau IV.23 : Détermination de la valeur d'acceptation (AV).

Somme $(X_i - \overline{X})$	Ecart type de l'échantillon (s)	Moyenne des teneurs individuelle $\overline{X}$ (%)	Valeurs de Références M	Constante d'acceptabilité k
163.2	4.25789	103.05286	101.5	2.4

Valeur d'acceptation (AV)	11.8
Normes	AV≤ 15
Résultats	Conforme

Remarque

Les spectres obtenus lors du test de l'Uniformité : voir annexe (spectre de l'Uniformité).

➢ **Discussion**

Les Résultats du test de l'Uniformité du produit fini par HPLC et l'UV-Visible sont conformes au dossier pharmaceutique du Riperal® 4 mg.

❖ **Dosage**

a) Dosage par HPLC

Tableau IV.24 : Résultats du test de dosage du Ripéral® 4 mg par HPLC.

Pureté=99.8%		**P_{moy} = 0.166915 g**	
	Masse	**Air du pic**	**Teneur de l'échantillon (%)**
Standard 1	100.1 mg	633634	
Standard 2	100.0 mg	635365	
Echantillon 1	0.8346 g	642992	100.83037
Echantillon 2	0.8322 g	670070	105.37962
		Teneur moyenne (%)	103.10499
		Normes	[90% - 110%]
		Résultat	Conforme

➢ La teneur se calcule à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Teneur}\% = \frac{SP_E \times C_S \times P_{moy} \times Pureté(\%) \times 500}{SP_S \times P_C \times D}$$

avec :

SP_E : Surface du pic de l'échantillon.

SP_S : Surface de pic du standard.

C_S : Concentration du standard

P_{moy} : Poids moyen des comprimés

P_C : Poids du comprimé.

D : La dose de Rispéridone contenue dans un comprimé.

Remarque

Les chromatogrammes obtenus lors du test de Dosage sont donnés en annexe **(chromatogramme du dosage)**.

b) Dosage par UV-Visible

Tableau IV.25 : Résultats du test de Dosage du Ripéral® 4 mg par UV-Visible.

	Pureté=99.8%	**P_{moy} = 0.16599 g**	
	Masse	**Absorbance**	**Teneur de l'échantillon (%)**
Standard 1	100.1 mg	0.67459	
Standard 2	100.0 mg	0.67227	
Echantillon 1	0.8254 g	0.69077	102.98572
Echantillon 2	0.8360 g	0.68745	101.19123
		Teneur moyenne (%)	102.08847
		Normes	[90% - 110%]
		Résultat	Conforme

- La teneur se calcule à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Teneur\%} = \frac{Ab_E \times C_S \times P_{moy} \times Pureté(\%) \times 500}{Ab_S \times P_C \times D}$$

D'où :

Ab_E : Absorbance de l'échantillon.

Ab_S : Absorbance du standard.

Remarque : Les spectres obtenus lors du test de Dosage sont donnés en annexe **(spectre du dosage)**.

➢ **Discussion**

Les Résultats du test de dosage du produit fini par HPLC et l'UV-Visible sont conformes au dossier pharmaceutique du Riperal® 4 mg.

❖ **Impuretés par HPLC**

Tableau IV.26 : Résultats du test d'impuretés du Ripéral® 4 mg par HPLC.

Impuretés	**Normes**	**Résultats**	
Individuel impureté A	**≤ 0.5%**	0.42336	**Conforme**
Individuel impureté B		0.35220	
Impuretés Total	**≤ 1.0%**	0.77556	**Conforme**

➢ **Discussion :** Aucun pic n'est apparu dans le Ripéral® 4 mg sauf celui du : Méthanol, phase mobile A, phase mobile B, Effet gradient et la Risperidone (standard), ce qui signifie absence d'impureté. Les Résultats du ce test par HPLC sont conformes au dossier pharmaceutique du Riperal® 4 mg.

Remarque : Les spectres obtenus lors du test d'impuretés sont donnés en annexe

❖ **Dissolution**

a) Dissolution par HPLC

On calcul la quantité du Rispéridone dissoute par la formule suivante :

$$Q(\%) = \frac{SP_E \times C_S \times P_S(\%) \times 500}{SP_S \times D}$$

SP_E : Surface du pic de l'échantillon

SP_S : Surface de pic du standard

C_S : Concentration du standard

P_S : Pureté du Rispéridone

D : La dose du Rispéridone contenue dans un comprimé.

Les résultats sont présentés dans le tableau IV.20

Tableau IV.27 : Résultats du test de dissolution du Ripéral® 4 mg par HPLC.

Pureté(%)= 99.8%	**m_S=100 mg**		
	Poids des comprimés (g)	**Surface des pics**	**Quantité dissoute(%)= Q(%)**
Standard 1		1252811	
Standard 2		1311367	
Récipient 1	0.1617	1355218	105.21516
Récipient 2	0.1692	1370319	106.38756
Récipient 3	0.1664	1310982	101.78081
Récipient 4	0.1660	1270573	98.64357
Récipient 5	0.1686	1381025	107.21874
Récipient 6	0 .1629	1300270	100.94916
		Q_{moy} (%)	103.4
		Q_{min} (%)	98.6
		Normes Q=70%	$Q_{moy} > Q$ $Q_{min} > Q-15\%$
		Résultats	Conforme

m_S : Masse du standard

Remarque

Les chromatogrammes obtenus lors du test de Dissolution : **voir annexe (chromatogramme de Dissolution)**.

b) Dissolution par UV-Visible

- On calcul la quantité du Rispéridone dissoute par la formule suivante :

$$Q(\%) = \frac{Ab_E \times C_S \times P_S(\%) \times 500}{Ab_S \times D}$$

avec :

Ab_E : Absorbance de l'échantillon

Ab_S : Absorbance du standard

Le tableau IV.21 résume les résultats trouvés

Tableau IV.28 : Résultats du test de dissolution du Ripéral® 4 mg par UV-Visible.

Pureté(%)= 99.8%		**m_S=100 mg**	
	Poids des comprimés (g)	**Absorbance**	**Quantité dissoute(%)= Q(%)**
Standard 1		0.29215	
Standard 2		0.29115	
Récipient 1	0.1617	0.32901	112.67592
Récipient 2	0.1692	0.33576	114.98759
Récipient 3	0.1664	0.34317	117.52529
Récipient 4	0.1660	0.34189	117.08693
Récipient 5	0.1686	0.34389	117.77187
Récipient 6	0 .1629	0.35226	120.63834
		Q_{moy} (%)	116.8
		Q_{min} (%)	112.7
		Normes Q=70%	$Q_{moy} > Q$ $Q_{min} > Q-15\%$
		Résultats	Conforme

Remarque

Les spectres obtenus lors du test de Dissolution sont donnés en annexe **(spectres de Dissolution)**.

❖ **Discussion**

Les Résultats du test de Dissolution du produit fini par HPLC et l'UV-Visible sont conformes au dossier pharmaceutique du Riperal® 4 mg.

Conclusion

Une étude comparative entre la méthode UV-Visible et la chromatographie en phase liquide à haute performance a été envisagée dans le but de voir l'efficacité des deux méthodes.

A la lumière des résultats trouvés, nous pouvons conclure que les deux méthodes donnent une parfaite précision ce qui nous permet de choisir la méthode UV-Visible dans la suite de notre travail car c'est une méthode simple, rapide et efficace.

❖ **Cinétique de dissolution**

1. Introduction

L'étude cinétique des médicaments solides destinés à la voie orale, est fondée sur le principe de Wagner, qui montre que leur principe actif ne peut être absorbé et apparaître dans la circulation sanguine que s'il est dissout dans les liquides du tractus gastro-intestinal.

La connaissance de la cinétique de dissolution est donc indispensable pour évaluer sa capacité d'absorption, comme cela est démontré dans la représentation de Wagner. [36]

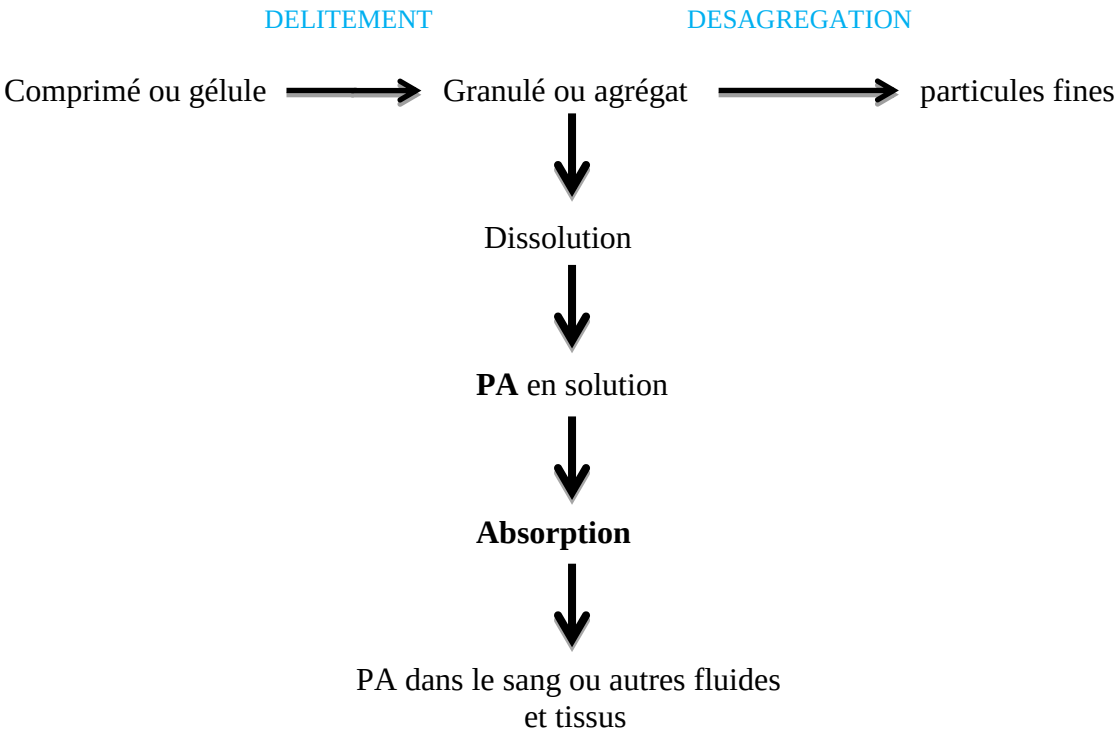


Figure IV.13 : Représentation de Wagner.

La dissolution est une réaction hétérogène qui consiste en un transfert de matières d'un solide vers une phase liquide. L'essai de dissolution des principes actifs solides dans la majorité des pharmacopées, et particulièrement dans l'USP, consiste à mesurer avec précision, dans des conditions standardisées en fonction du temps, la quantité de substance active libérée par la forme médicamenteuse, passant en solution après immersion dans un milieu liquide approprié.

L'ensemble des valeurs obtenues dans cet essai conduit à l'établissement d'une courbe de dissolution en portant en ordonnées les pourcentages dissous et en abscisse le temps. Cet essai est d'autant plus intéressant dans le cadre d'une étude comparative entre plusieurs médicaments génériques, car il peut faire ressortir des différences significatives qui pourraient être la source de variabilité de biodisponibilité in vivo, donc de bioéquivalence. [37]

2. Objectif

Les essais de dissolution que nous sommes en mesure de vous proposer ont pour but de fournir des données probantes sur la vitesse de dissolution des principes actifs d'un comprimé. Ils visent à déterminer la conformité des formes galéniques solides orales aux exigences de dissolution.

Ces études permettent de vérifier le profil de dissolution d'un principe actif vis-à-vis d'une digestion gastrique et/ou intestinale. Lors de la détermination de la vitesse de dissolution des substances actives d'un comprimé, les aspects suivants sont à spécifier :

- composition, volume et température du milieu de dissolution.
- vitesse de rotation des pales.
- mode de prélèvement des échantillons du milieu de dissolution (temps, méthode et volume).
- méthode d'analyses.
- critères d'acceptation.

En règle générale, on utilise un milieu de dissolution aqueux. La composition du milieu est choisie en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance active étudiée et des excipients. [36]

3. Principe

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides (telles que les comprimés, les capsules) en utilisant un appareil déterminé et dans des conditions opératoires bien définies. Estimation de la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif. [37]

4. Technique

❖ **Paramètres de dissolution**

- Appareil : Appareil(II) à palette (paddle).
- Milieu de dissolution : Acide chlorhydrique HCL 0.01N.
- Volume du milieu : 500 ml.
- Vitesse d'agitation : 50 tours/min.
- Temps : 45 min.
- Température : 37±0.5°C.

❖ **Solution d'essai**

- Placer 6 comprimés chacun dans un récipient du dissolu-test contenant 500 ml de la solution médium (HCL 0.01N) maintenue à 37±0.5°C. Mettre l'appareil en marche.
- prélever avec une seringue environ 10 ml de la solution dans chaque récipient durant les temps suivant : 15mn, 30mn, 45mn, 60mn, 90mn, 120mn ; filtrer (avec un filtre de 0.45µm).

5. Résultats

Le spectre obtenu lors du test de Dissolution est donnés en annexe **(spectres de la cinétique de la dissolution)**.

Tableau IV. 29 : Résultats d'absorbance de la cinétique de dissolution du Ripéral® 4 mg par UV-Visible.

Pureté(%)= 99.8%				**m_S=100 mg**		
	Absorbance					
Temps (min)	**15 min**	**30 min**	**45 min**	**60 min**	**90 min**	**120 min**
Standard 1	0.29215					
Standard 2	0.29115					
Récipient 1	0.32697	0.35016	0.37095	0.39811	0.39421	0.39201

Récipient 2	0.33312	0.35025	0.37135	0.39824	0.39469	0.39248
Récipient 3	0.33254	0.35038	0.37146	0.39811	0.39412	0.39297
Récipient 4	0.33206	0.35104	0.37116	0.39830	0.39454	0.39295
Récipient 5	0.33192	0.35076	0.37111	0.39846	0.39452	0.39333
Récipient 6	0.33173	0.35080	0.37172	0.39824	0.39469	0.39312

- On calcule la quantité du Rispéridone dissoute par la formule suivante :

$$Q(\%) = \frac{Ab_E \times C_S \times P_S(\%) \times 500}{Ab_S \times D}$$

Ab_E : Absorbance de l'échantillon

Ab_S : Absorbance du standard

Tableau IV.30 : Résultats du pourcentage de la quantité libérée de la cinétique de dissolution du Ripéral® 4 mg par UV-Visible.

	Quantité dissoute(%)= Q(%)					
Temp(min)	**15 min**	**30 min**	**45 min**	**60 min**	**90 min**	**120 min**
Récipient 1	111.97729	119.91916	127.03910	136.34057	135.00494	134.25151
Récipient 2	114.08347	119.94998	127.17609	136.38510	135.16933	134.41247
Récipient 3	113.88484	119.99450	127.21376	136.34057	134.97412	134.58028
Récipient 4	113.72046	120.22053	127.11102	136.40564	135.11796	134.57343
Récipient 5	113.67251	120.12464	127.09390	136.46044	135.11111	134.70357
Récipient 6	113 .6074 4	120.13834	127.30280	136.38510	135.16933	134.63165
Q_{moy} (%)	113.5	120.1	127.2	136.4	135.1	134.5
Q_{min} (%)	112.0	119.9	127.0	136.3	135.0	134.3
Normes Q=70%	$Q_{moy} > Q$ $Q_{min} > Q-15\%$					
Résultats	Conforme					

- En trace la courbe : pourcentage de la quantité libérée en fonction du temps

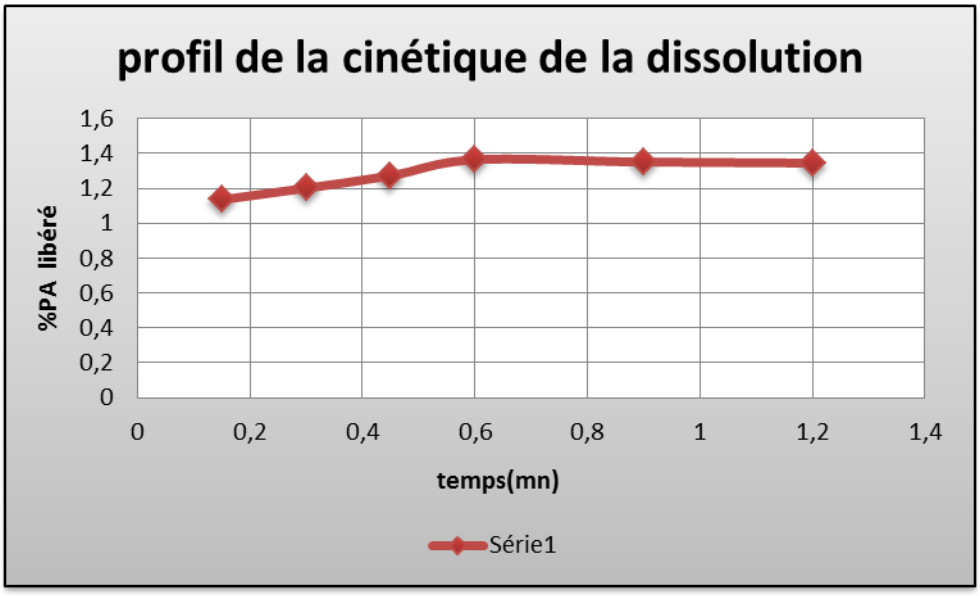


Figure IV.14 : profil de la cinétique de la dissolution.

❖ Discussion des résultats

D'après les résultats obtenus de ce test on observe que : la libération de la Rispéridone est proportionnelle avec le temps jusqu'à atteindre une quantité de libération maximal du principe actif à 45 min avec un $Q_{moy}(\%) = 127.2\%$.

En effet, après 45 min on peut constater que la quantité libérée de la Rispéridone reste stable.

➢ Conclusion

Selon le critère de recevabilité exigé par la pharmacopée américaine qui fixe la valeur (Q_{moy}>Q=70%) fait apparaitre clairement que le résultat obtenu conforme ; et qu'effectivement à 45mn la libération de la Risperidone atteint son maximum.

IV.5 Protocoles expérimentaux de la validation d'une méthode de dosage et de la dissolution par UV-Visible

➢ **Méthode de travail**

a) **Le choix du solvant :** En se basant sur les résultats de la solubilité qui est l'acide hydro- chlorure(HCL) 0.01N.

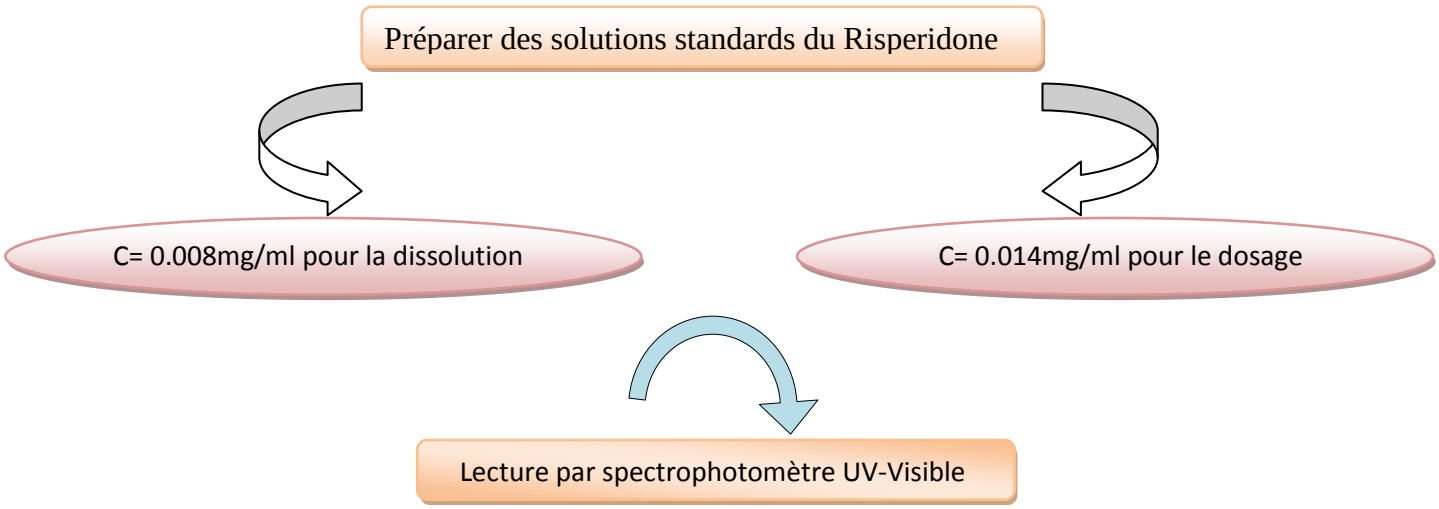
b) **Appareillage :** L'appareillage du spectrophotomètre UV-Visible qui nous a permet d'effectuer cette touche se compose de :

- Le scan de 190nm jusqu'à 800nm.
- Porte deux lampes : Deutérium (pour l'UV) et Tungstène (pour le Visible).

c) **Le choix de la longueur d'onde**

❖ **Technique**

L'organigramme ci-dessous représente les étapes de préparation de la solution du principe actif Rispéridone pour la détermination de la longueur d'onde maximale.



❖ **Résultats et interprétations**

Les spectres ci-dessous représentent la détermination de la longueur d'onde maximale du principe actif Risperidone.

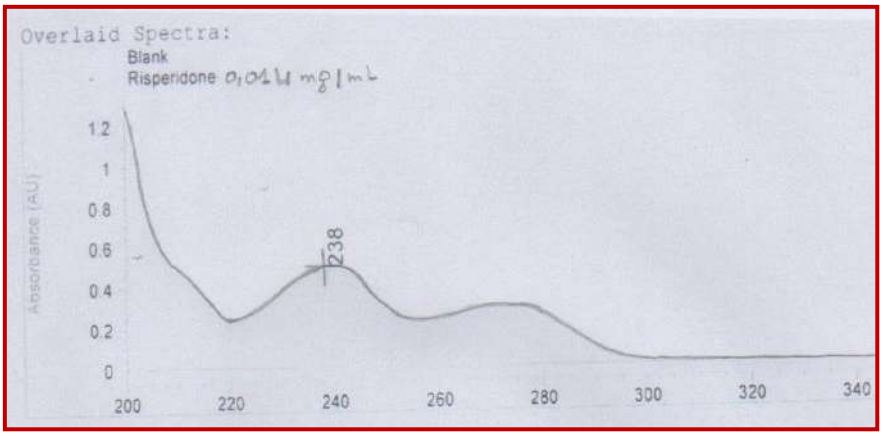


Figure IV.15 : spectre de la longueur d'onde maximal (test dosage)

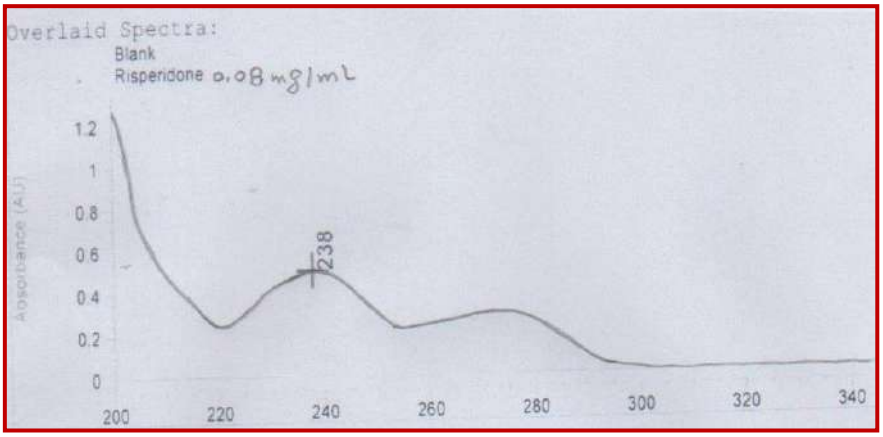


Figure IV.16 : spectre de la longueur d'onde maximal (test dissolution)

Le spectre démontre que la Risperidone absorbe à **λ= 238nm**

- **Note :**

λ =238nm ⟹

- pour le dosage : Abs=0.50050
- pour la dissolution : Abs=0.28365

IV.5.1Etude des caractéristiques de la validation

IV5.1.1 Spécificité

Sur la forme pharmaceutique reconstituée ne contenant pas de PA (PLACEBO), la méthode est spécifique si elle permet de doser uniquement le PA en présence de toutes les composantes du produit fini.

❖ **Technique de la méthode du dosage**

Le mode opératoire concernant la technique du dosage et de dissolution sont présentés ci-dessous.

On transfère 283mg du placebo dans une fiole de 100ml.

On transfère 70mg du PA dans une fiole de 50ml.

On transfère 290mg du placebo+ PA dans une fiole de 100ml.

↓

Faire des dilutions avec HCL 0.01N pour avoir une C= 0.014mg/ml

↓

3 lectures pour chaque préparation par spectrophotomètre UV-Visible à **λ=238nm**

❖ **Technique de la méthode de la dissolution**

On transfère 202mg du placebo dans une fiole de 100ml.

On transfère 100mg du PA dans une fiole de 50ml.

On transfère 207mg du placebo+ PA dans une fiole de 100ml.

↓

Faire des dilutions avec HCL 0.01N pour avoir une C= 0.008mg/ml

↓

3 lectures pour chaque préparation par spectrophotomètre UV-Visible à **λ=238nm**

➢ ***Pour le dosage***

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV. 31 : Résultat de la spécificité (test dosage)

	Blanc (HCL)	***Placebo***	***Risperidone***	***Placebo+ Risperidone***
Absorbances	2.2888E-05	9.1109E-03	0.50384	0.50612
	1.6170E-03	8.8868E-03	0.50367	0.50586
	1.0490E-05	8.7681E-03	0.50362	0.50601

➢ ***Pour la dissolution***

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV.32 : Résultat de la spécificité (test dissolution)

	Blanc (HCL)	***Placebo***	***Risperidone***	***Placebo+ Risperidone***
Absorbances	-1.5354E-04	1.9467E-02	0.29577	0.29028
	-1.5354E-04	1.8990E-02	0.29585	0.29060
	3.6616E-03	1.8671E-02	0.29574	0.29022

❖ **Discussion des résultats**

Le résultat du scanning par UV-Visible révèle que le placebo préparé n'absorbe pas à λ=238nm.En effet, on constate que l'absorbance est proche de zéro là où la Risperidone absorbe. Ceci explique l'absence de toute interférence entre le PA et le placebo.

➢ ***Conclusion***

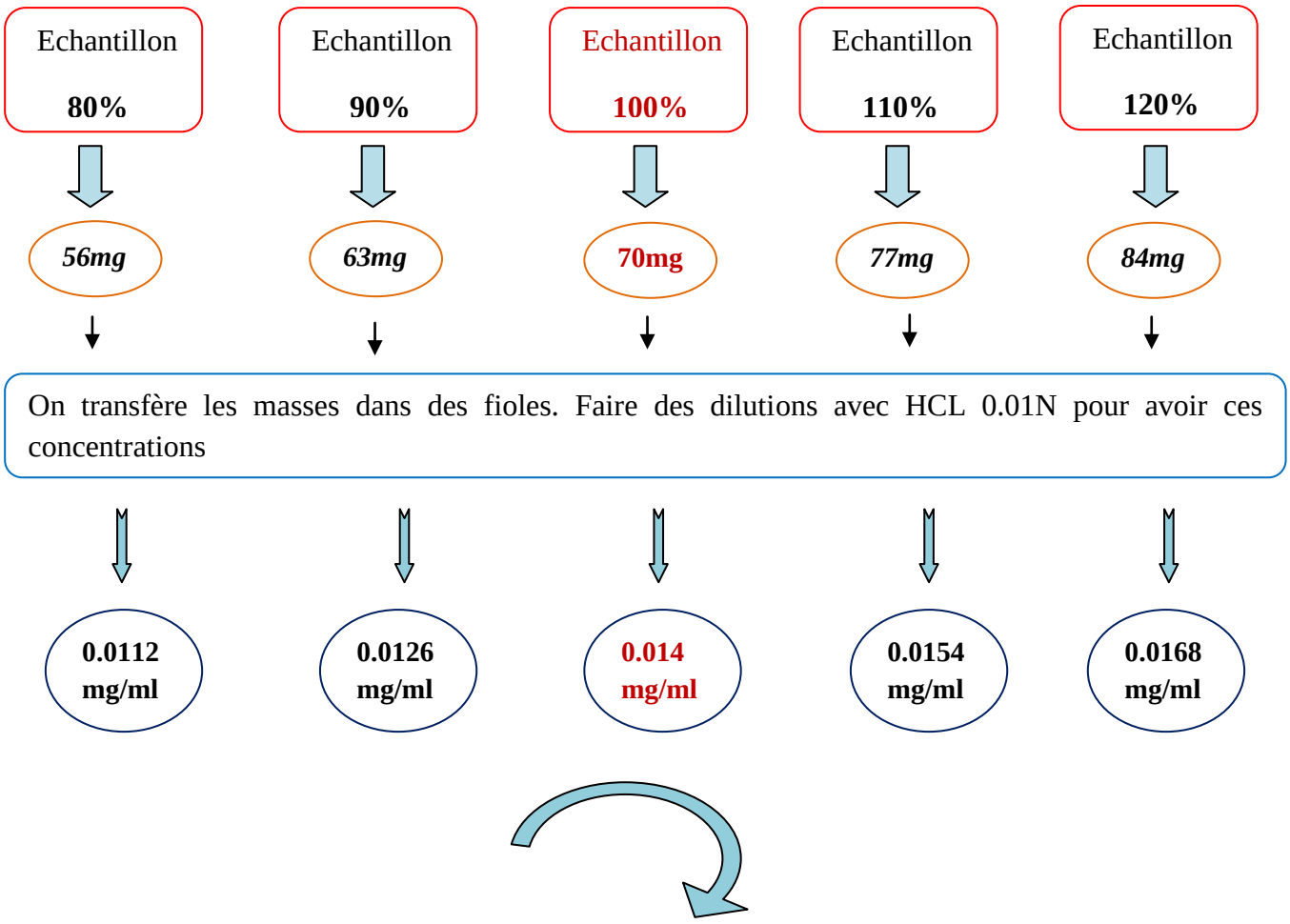
Les méthodes sont spécifiques pour la Risperidone à λ=238nm et à des concentrations C=0.014mg/ml et C=0.008mg/ml ; et pourraient être utilisées pour la dissolution et le dosage du principe actif.

III.1.1.2 Linéarité

En spectrophotométrie la linéarité est généralement observée pour des faibles concentrations (correspondant à une gamme d'absorbance de 0à 1nm). C'est pourquoi on se ramène à cette gamme, à définir selon le problème posé, par des dilutions appropriées de l'échantillon.

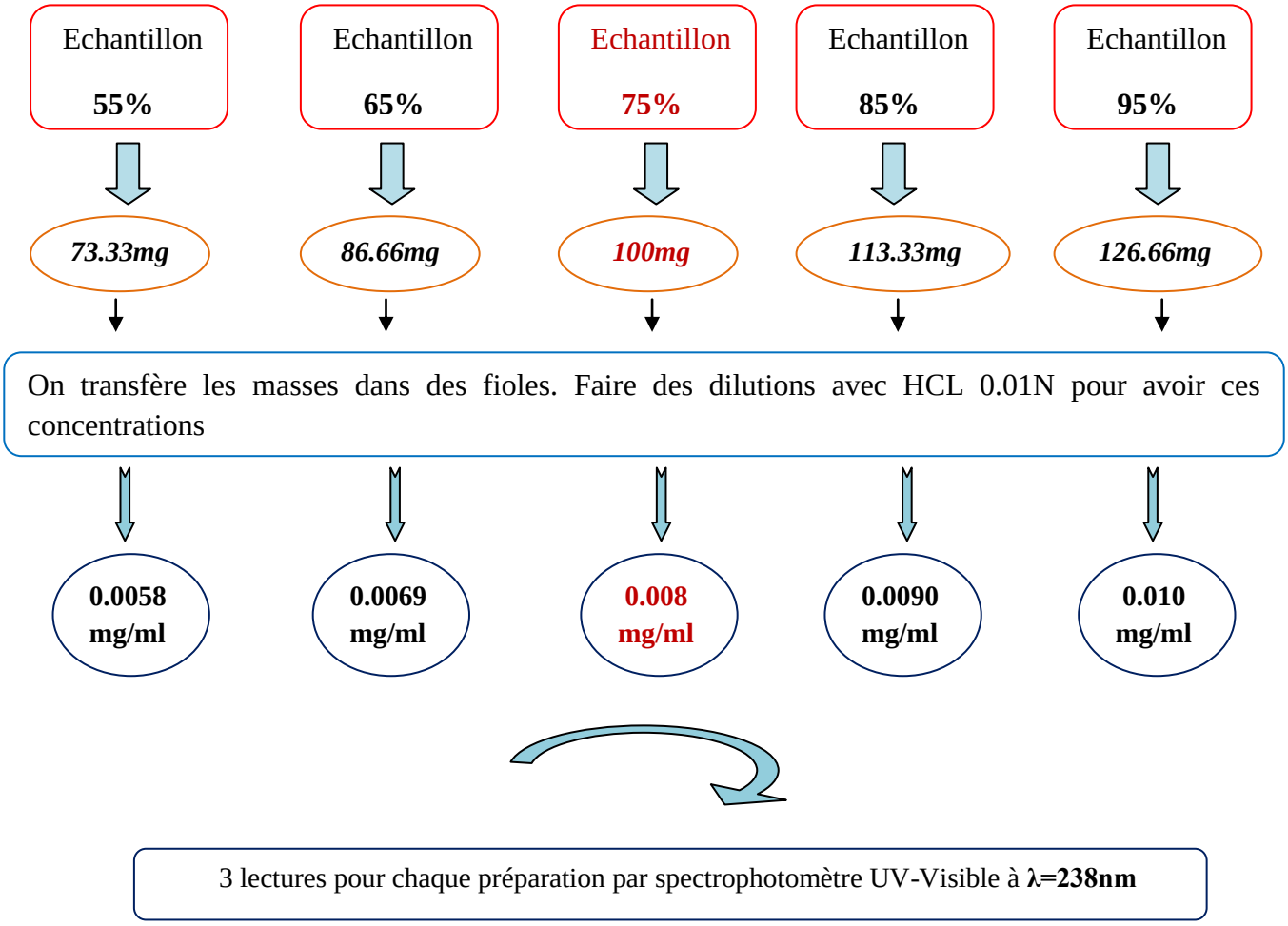
ICH recommande d'employer au minimum, cinq concentrations pour l'établissement de la linéarité. On recommande également que le minimum des gammes devrait être considéré de 80% - 120% de la concentration d'essai.

❖ **Technique de la méthode du dosage**



❖ **Technique de la méthode de la dissolution**

Dans l'étude de la dissolution de notre médicament on a couvrit selon USP une gamme de concentration de 55%-95%.



❖ **Résultats** :

Les spectres obtenus lors de ce test sont donnés en annexe**.**

➢ **Pour le dosage**

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau IV.33: résultat de la linéarité (test dosage)

Concentrations (%)		Absorbances	Absorbances moyennes
80%	1	0.38830	0.38779
	2	0.38774	
	3	0.38734	
90%	1	0.43543	0.43559
	2	0.43558	
100%	1	0.50300	0.50286
	2	0.50280	
	3	0.50277	

110%	**1**	0.56772	**0.56657**
	2	0.56747	
	3	0.56452	
120%	**1**	0.62256	**0.62241**
	2	0.62262	
	3	0.62204	

- **Pour la dissolution**

Les résultats obtenus sont présenté dans le tableau suivant :

Tableau IV.34 : Résultat de la linéarité (test dissolution)

(%) Concentrations		**Absorbances**	**Absorbances moyennes**
55%	**1**	0.22687	**0.22640**
	2	0.22623	
	3	0.22609	
65%	**1**	0.25778	**0.25753**
	2	0.25752	
	3	0.25729	
75%	**1**	0.29076	**0.29062**
	2	0.29071	
	3	0.29040	
85%	**1**	0.32702	**0.32667**
	2	0.32664	
	3	0.32635	
95%	**1**	0.36533	**0.36540**
	2	0.36569	
	3	0.36517	

- ✓ **Etude de la linéarité**

Tracer la courbe de la linéarité : absorbance ‘A’ en fonction de la concentration [C].

- **Interprétation de la courbe de la linéarité**

	Spécifications	Résultats	
Coefficient de corrélation (R^2)	$R^2 \geq 0.98$	***dosage***	***dissolution***
		0.9975	0.9980
Ecart-type (&)	&= √Σ (yi -y)/N=15	0.08797557	0.05086642
Coefficient de variation (CV)	CV= & / y. 100 CV < 2%	0.13413151	0.07803194

❖ **Discussion des résultats**

Les résultats résumés ci-dessus révèlent que pour l'étude expérimentale de la linéarité des méthodes du dosage et de la dissolution, les graphes obtenus de l'évolution de l'absorbance 'A' en fonction de la concentration [C] du Risperidone à la langueur d'onde λ=238nm sont des droites avec des coefficients de corrélations (R^2) de l'ordre de 0.9975 et de 0.9980 respectivement qui se rapprochent de 1.

✓ ***Conclusion***

Ce résultat signifie que les méthodes du dosage et de la dissolution du Risperidone ont une bonne linéarité et elles répondent aux normes fixées par la pharmacopée américaine ($R^2 \geq 0.98$).

III.1.1.3 Fidélité

L'étude de la fidélité des méthodes du dosage et de la dissolution consiste à déterminer la répétabilité des méthodes ainsi que leurs reproductibilités (fidélité intermédiaire).

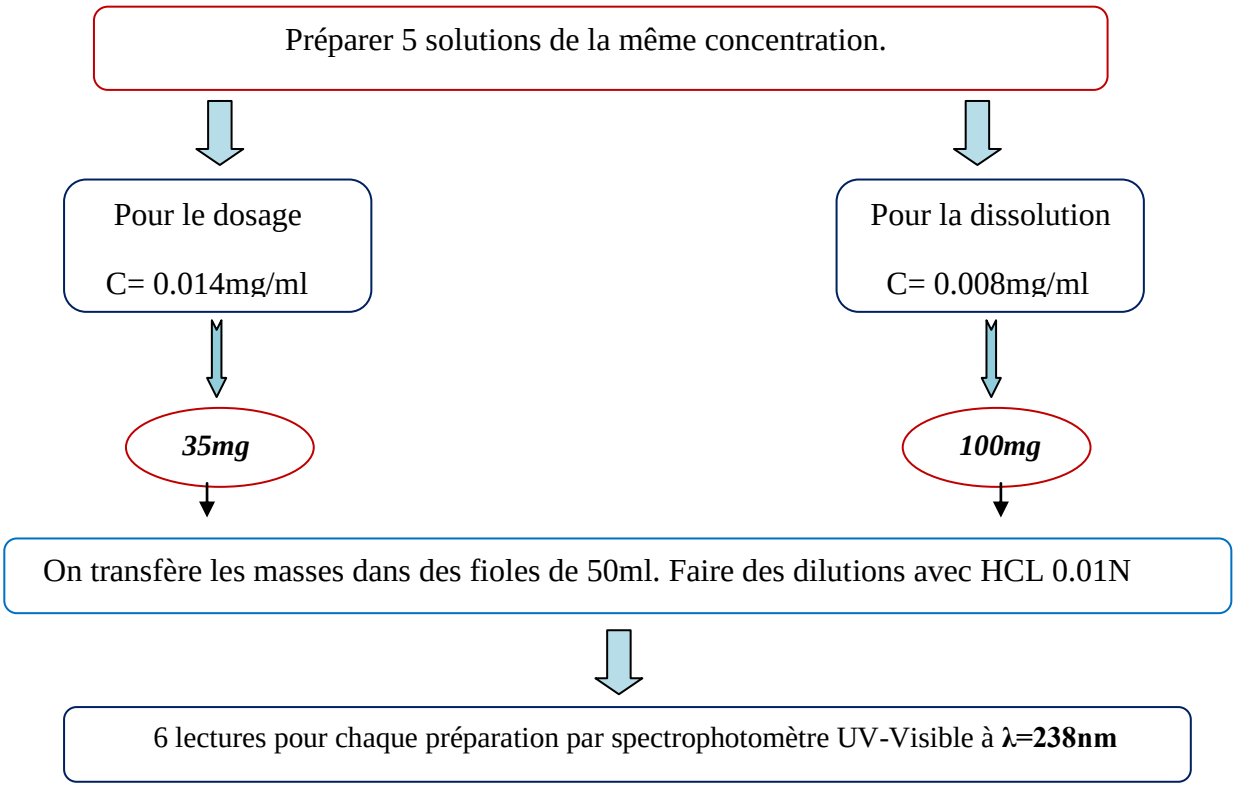
III.1.1.3.1 La répétabilité

On prépare les solutions essais, un seul manipulateur doit réaliser six mesures du même échantillon (100% de la quantité théorique du PA) dans des conditions opératoires identiques (même analyste, même équipement) et dans des intervalles du temps courts (dans le même jour).

III.1.1.3.2 La reproductibilité

Elle traduit la fidélité de la méthode dans des conditions opératoires variables (équipement, opérateur,….). Les mêmes préparations des solutions que pour la répétabilité mais elle est vérifiée en trois jours consécutifs dans un même laboratoire.

❖ **Technique**



❖ **Résultats**

Les spectres obtenus lors de ce test sont donnés en annexe**.**

➢ **Répétabilité**

Tableau IV.35 : Résultat de la répétabilité

	Spécifications	**Résultats**	
Ecart-type (&)	&= √Σ (yi -y)/N=15	***dosage***	***dissolution***
		0.000289744	0.000998436
Coefficient de variation (CV)	CV= & / y. 100 CV < 2%	0.049260189	0.319521704

➢ **Reproductibilité**

Pour le calcul du l'écart-type (&), on utilise la même formule que pour la répétabilité.

Tableau IV.36 : Résultat de la reproductibilité.

	Spécifications		**Résultats**	
			dosage	***dissolution***
Coefficient de variation (CV)	CV= & / y. 100 CV< 2(%)	**1er jour**	0.081607909	0.13748034
		2éme jour	0.036550048	0.156394515
		3éme jour	0.048532019	0.283108161

❖ **Discussion des résultats**

On constate que les coefficients des variations restent dans la norme (CV < 2%) ; et que les lectures d'absorbances 'A' ne varient pas beaucoup et restent pratiquement les mêmes pour les cinq préparations à la longueur d'onde λ= 238nm.

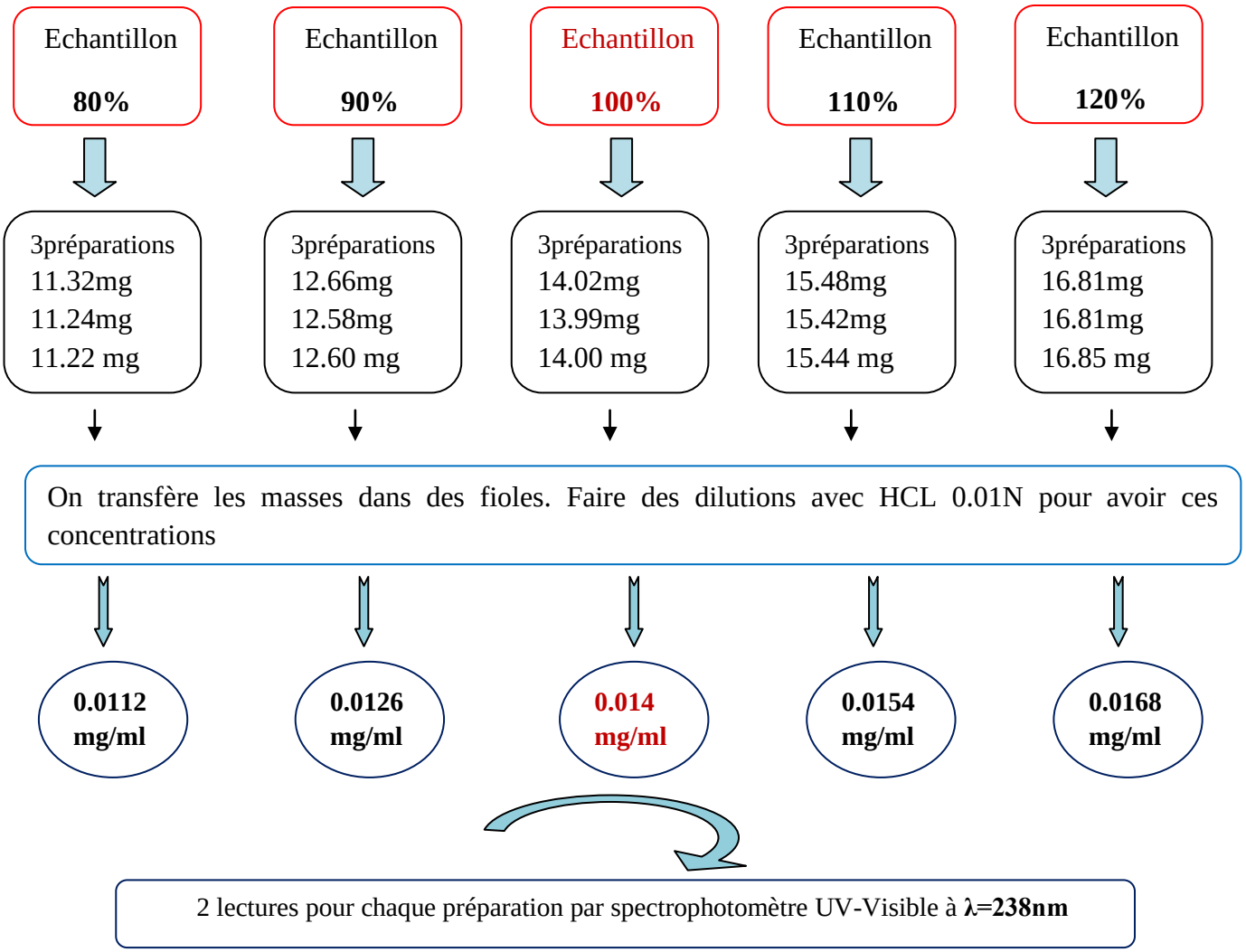
✓ ***Conclusion***

Selon le critère de recevabilité exigé par la pharmacopée américaine qui fixe la valeur CV<2% fait apparaitre clairement que le résultat obtenu conforme que les méthodes sont répétables et sont reproductibles pour notre principe actif.

III.1.1.4 Exactitude

ICH recommande d'employer au minimum, cinq concentrations pour l'établissement de l'exactitude. On recommande également que le minimum des gammes devrait être considéré de 80% - 120% de la concentration d'essai.

❖ **Technique de la méthode du dosage**



Résultats : Les spectres obtenus lors de ce test sont donnés en annexe**.**

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau IV.37 : Résultat de l'exactitude (test dosage)

Concentrations (%)			Absorbances		Absorbances moyennes
80%	**1**	**2**	0.42256	0.42103	**0.422092**
	1	**3**	0.42250	0.42305	
	2	**3**	0.42132	0.42308	
90%	**1**	**2**	0.46871	0.47062	**0.470204**
	1	**3**	0.46980	0.47099	
	2	**3**	0.47090	0.47081	

100%	**1**	**2**	0.51773	0.52030	**0.519224**
	1	**3**	0.51745	0.52043	
	2	**3**	0.52021	0.52025	
110%	**1**	**2**	0.57074	0.56996	**0.570515**
	1	**3**	0.57039	0.56755	
	2	**3**	0.57097	0.56749	
120%	**1**	**2**	0.62649	0.60846	**0.618875**
	1	**3**	0.62853	0.60679	
	2	**3**	0.60962	0.60660	

✓ **Etude de l'exactitude**

Tracer la courbe de l'exactitude : absorbance 'A' en fonction de la concentration [C].

- **Interprétation de la courbe**

	Spécifications	**Résultats**
Coefficient de corrélation (R^2)	$R^2 \geq 0.98$	***dosage*** 0.9999
Ecart-type (&)	&= √Σ (yi -y)/N=15	0.001082304
Coefficient de variation (CV)	CV= & / y. 100 CV < 2%	0.446476059

❖ **Discussion des résultats**

Les résultats résumés ci-dessus révèlent que pour l'étude expérimentale de l'exactitude de la méthode du dosage, le graphe obtenu de l'évolution de l'absorbance 'A' en fonction de la concentration [C] de Risperidone à la langueur d'onde λ=238nm est une droite avec un coefficient de corrélation (R^2) de l'ordre de 0.9999 qui se rapprochent de 1.

✓ ***Conclusion***

Ce résultat signifie que la méthode du dosage de Risperidone a une bonne exactitude et elle répond aux normes fixées par la pharmacopée américaine ($R^2 \geq 0.98$).

- ***Conclusion générale de la validation :*** *les méthodes sont validées.*

VALIDATION D'UNE METHODE D'ANALYSE

II.1 Définir une procédure de validation

Une procédure de validation doit se concevoir comme une série d'études expérimentales qui permettront de calculer des critères de validation qui apporteront les preuves que la méthode est, d'une part , en conformité avec son domaine d'application, d'autre part, atteint les performances analytiques requises. Ce domaine d'application correspond à un choix fait par l'analyste des différents analytes, types de matrice, gammes de concentrations, niveaux d'incertitude acceptables pour lesquels on est doit d'appliquer la méthode. [2]

- **Validation :** « Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonne pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés ».[4]

II.2 Intérêt de la validation

Les contrôles sur échantillons sont entachés d'une incertitude statistique, ce qui fait que certaines déviations peuvent conduire soit à une nécessité de retraitement ou de récupération, soit à un retard de production ou à une perte de produit ou de main d'œuvre, soit même à des effets néfastes sur l'efficacité, la tolérance ou la stabilité du médicament. On peut dire que :

La validation des procédés est un concept préventif : la vérification des conditions opératoire conduit à réduire la probabilité d'une production hors normes. Elle contribue à l'assurance de la qualité du produit et l'amélioration de la productivité. [4]

II.3 Méthodes d'analyse

La méthode d'analyse est la manière dont une analyse est réalisée. Chaque étape doit être décrite en détail. Il faut décrire notamment, mais non exclusivement, la préparation de l'échantillon, de l'étalon de référence et des réactifs, l'utilisation des appareils, la production de la courbe d'étalonnage, l'application des formules de calcul, etc. [6]

II.3.1 Types de méthodes d'analyse à valider

Il sera question ici des quatre types de méthodes d'analyse les plus couramment utilisés :

- Épreuves d'identification.
- Dosage quantitatif des impuretés.
- Vérification des teneurs limitent des impuretés.
- Dosage de la partie active ou d'une ou de plusieurs autres composantes de la substance médicamenteuse ou du produit fini.

Les produits finis et les substances médicamenteuses font l'objet de bien d'autres analyses, comme, par exemple, le test de dissolution dans le cas des produits finis, ou une étude granulométrique dans le cas des substances médicamenteuses; ces analyses ne sont cependant pas abordées dans ce premier exposé. Elles seront peut-être traitées plus tard, car il est tout aussi important de valider les méthodes utilisées pour ces analyses que les méthodes traitées ici.

Voyons brièvement les divers types d'analyses considérés ici :

- Les tests d'identification servent à vérifier l'identité de la substance analysée dans un échantillon. Ils consistent normalement à vérifier une caractéristique de l'échantillon (p. ex. ses propriétés spectrales, ses caractères chromatographiques, sa réactivité chimique, etc.) avec celle d'un étalon de référence.

- L'analyse des impuretés peut être un dosage quantitatif ou la vérification d'une teneur limite. Dans les deux cas, il s'agit d'évaluer avec exactitude la pureté de l'échantillon.

  Les caractéristiques à évaluer diffèrent selon qu'on valide une méthode de dosage ou une méthode de vérification d'une teneur limite.

- Les analyses de teneur servent à mesurer un ingrédient dans un échantillon donné. Les analyses considérées dans le présent document portent sur la détermination quantitative des substances médicamenteuses. Dans le cas des produits finis, les analyses visent l'ingrédient actif ou d'autres composantes spécifiques, et la validation des méthodes utilisées à cette fin porte sur des caractéristiques semblables. La validation d'autres méthodes de détermination est également fondée sur ces caractéristiques (p. ex. la dissolution).

Il importe de bien comprendre l'objectif de l'analyse, car c'est d'après ce facteur qu'on détermine quelles caractéristiques de validation doivent être évaluées. En général, la validation porte sur les caractéristiques suivantes

- Exactitude, Précision, Répétabilité, Précision intermédiaire, Spécificité, Limite de détection, Limite de dosage, Linéarité, Domaine d'utilisation [27 18]

II.3.2 Cycle de vie d'une méthode d'analyse

D'abord on va sélectionner la méthode, c'est-à-dire de choisir parmi toutes les méthodes physico-chimiques connues ou maîtrisées par le laboratoire celle qui doit permettre de déterminer un ou plusieurs analytes représentatifs du problème analytique à traiter.

Ensuite, il convient de développer la méthode, c'est-à-dire mettre au point le mode opératoire et adapter la méthode aux conditions pratiques où elle va être utilisée.

Lorsque la mise au point est terminée, on dispose de ce que l'on appelle dans le cadre BPL un mode opératoire normalisé ou Standard Operating Procédure (SOP). En particulier, il faut préciser le domaine d'application de la méthode, c'est-à-dire l'ensemble des matrices auxquelles elle s'applique ainsi que la gamme de concentrations utilisables.

C'est à ce moment, et seulement à ce moment, que doit intervenir la validation. On a aujourd'hui pris l'habitude de distinguer la validation intra laboratoire de la validation interlaboratoires. La première est universelle et obligatoire pour toutes les méthodes. La seconde – souvent plus lourde – n'intéresse en principe que les méthodes qui seront utilisées par plusieurs laboratoires ou dont les résultats peuvent servir à des décisions économiques.

Si la validation se révèle conforme, le cycle de vie va se poursuivre par une utilisation de la méthode en routine. Au bout d'un certain temps, on peut être amené à abandonner la méthode et à entamer un autre cycle car elle est devenue obsolescente. Dans d'autres cas, on peut simplement faire des modifications et, selon leur importance, appliquer une procédure plus ou moins complète de revalidation de la méthode. En effet, on doit effectuer une revalidation toutes les fois où l'on introduit une modification « mineure » de la méthode. Par contre, si l'on fait une modification « majeure », il faut appliquer à nouveau la procédure complète de validation. [27].

II.3.3 Domaine d'utilisation

Le domaine d'utilisation d'une méthode d'analyse est l'intervalle entre la concentration la plus élevée et la concentration la plus faible (quantités) de la substance

analysée dont on a démontré qu'elles pouvaient être déterminées avec un degré acceptable de précision, d'exactitude et de linéarité. [18 26

II.4 Paramètres de validation d'une méthode d'analyse

Le tableau II.1 rassemble les caractéristiques de validation les plus acceptées et qui apparaissent dans les textes normatifs, ainsi que leurs définitions :

Tableau II.1 : les caractéristiques de validation

Qualitative	Quantitative	Caractéristique	Définition
+	+	Fidélité	Etroitesse de l'accord des mesures effectuées sur des prises multiples d'un échantillon homogène.
+	+	Répétabilité	Mesure de la fidélité, lorsque les mesures sont faites par un même opérateur, sur un même instrument, avec une méthode unique et dans un délai court (au regard de la durée d'une mesure).
+	+	Reproductibilité	Mesure de la fidélité, lorsque n'importe quelle condition change : plusieurs opérateurs et/ou instruments et/ou méthode d'analyse et/ou délais d'exécution…
+	+	Justesse	Etroitesse de l'accord entre une mesure, ou la moyenne de mesures, et la valeur conventionnellement vraie de l'échantillon ; est fournie par consensus à partir des valeurs de mesures répétées.

±	+	Sensibilité	Rapport de la variation de la réponse instrumentale à la variation de la concentration pour différentes solutions étalons ou pour des ajouts de l'analyte dans une matrice.
-	+	Linéarité	Capacité à fournir des réponses proportionnelles à la concentration en analyte à doser.
-	+	Limite de détection	Plus petite concentration de l'analyte pouvant être détectée, mais nom quantifiées, avec un risque d'erreur connu.
-	+	Limite de quantification	Plus petite concentration de l'analyte pouvant être quantifiée, avec un risque d'erreur connu.
+	+	Spécificité	Une méthode est spécifique lorsqu'elle permet de mesurer l'analyte avec la garantie que le signal instrumental ne provient que de l'analyte.
±	±	Robustesse	Importance des effets observés lorsqu'on fait subir de légères variations contrôlées aux conditions opératoires.

✓ Légende : obligatoire**(+),** impossible**(-)**, facultative**(±)**

Un premier rapport de la validation sera de fournir une réponse objective à cette question : « la méthode utilisée permet-elle vraiment de contrôler le phénomène étudié ? ».

Cependant, la validation n'est qu'une première étape dans l'emploi des méthodes chimiométriques au laboratoire. Lorsque les laboratoires sauront garantir ce niveau de qualité, on pourra développer des techniques d'interprétation des résultats plus sophistiquées.

Les acquis de la recherche en chimiométrie fournissent déjà des voies de réflexion. On sait, par exemple, que la combinaison de mesures provenant de plusieurs méthodes d'analyse, à l'aide de méthodes statistiques à variables multiples comme l'analyse en composantes principales, facilite la mise en évidence de mécanismes complexes invisibles à des mesures isolées.

METHODES D'ANALYSES

III.1 Chromatographie Liquide à haute performance

III.1.1 Définition

La chromatographie liquide (HPLC) est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire.

La HPLC est principalement fondée sur les mécanismes d'adsorption, de distribution de masse, d'échange d'ions, d'exclusion ou d'interaction stéréochimique. [28]

III.1.2 Appareillage

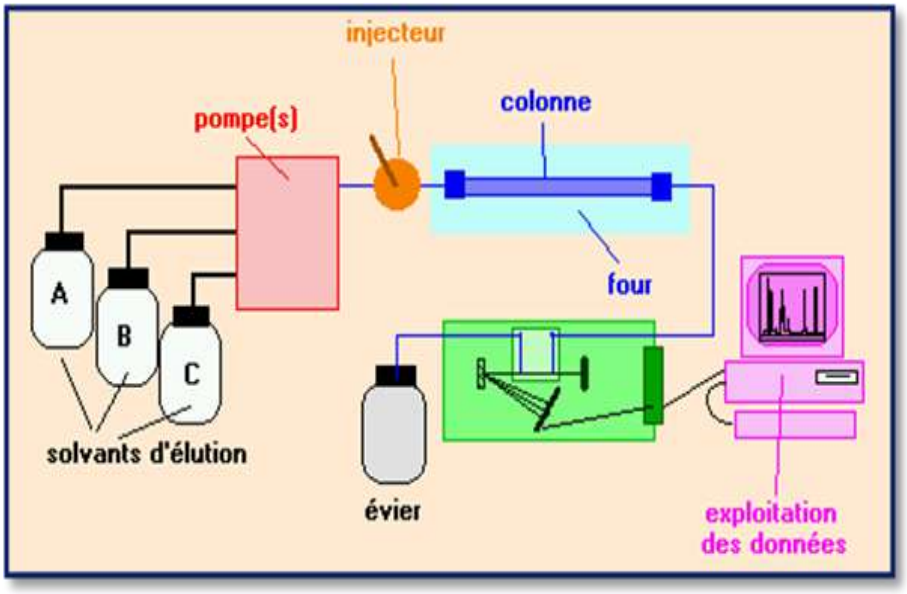


Figure III.1: Schéma du principe de fonctionnement d'un HPLC

L'appareillage se compose :

- **Systèmes de pompage**

Les systèmes de pompage pour HPLC doivent fournir la phase mobile à un débit constant, Les tubes et raccords doivent pouvoir résister aux pressions développées par la pompe. Les pompes pour HPLC peuvent être équipées d'un dispositif de purge qui permet de chasser les bulles d'air emprisonnées. [29]

- **Injecteurs**

Peut être : manuel ou automatique, la solution à examiner est introduite dans la phase mobile circulante en tête de colonne, ou à proximité de celle-ci, à l'aide d'un système d'injection conçu pour fonctionner à pression élevée.[30]

- **Colonnes (Phases stationnaires)**

De nombreux types de phases stationnaires sont utilisés en HPLC

- **Polaire**
  - Silica
  - Amine NH2
  - CN
- **Apolaire**
  - C8
  - C18

La plupart des séparations reposent sur des mécanismes de partage utilisant de la silice chimiquement modifiée comme phase stationnaire et des solvants polaires comme phase mobile. [30]

- **Phase Mobile**

Les composants de la phase mobile sont généralement filtrés pour éliminer les particules de taille supérieure à 0,45 µm et dégazer, les solvants doivent être de grade HPLC et il faut respecter la conservation des solvants; si un trouble ou une précipitation apparait il faut jeter toute suite la solution. [31]

- **Détecteurs**

Les détecteurs les plus utilisés sont les spectrophotomètres dans l'ultraviolet/visible (UV/Vis), la détection peut également reposer sur la fluorimétrie, la réfractométrie différentielle**. [27]**

III.2 Spectrométrie d'absorption dans l'UV-Visible

III.2.1 Définition

L'analyse spectrophotométrie est fondée sur l'étude du changement d'absorption de la lumière par un milieu, en fonction de la variation de la concentration d'un constituant. On détermine la concentration d'une substance en mesurant l'absorption relative de la lumière par

rapport à celle d'une substance de concentration connue. La spectrométrie (UV) s'utilise principalement pour l'analyse quantitative et qualitative d'une molécule. [27]

Le domaine spectral est subdivisé en trois (03) plages :

- Proche UV : 190 – 400 nm
- Visible : 400 – 800 nm
- Très proche IR : 800 – 1100 nm. [27]

III.2.2 Détermination de l'absorbance

L'absorbance (*A*) d'une solution est le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance (*T*) pour un rayonnement monochromatique. Elle s'exprime par l'équation :

$$A = \log\left(\frac{1}{T}\right) = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) \qquad (III.1)$$

- $T = I/I_0$
- I_0 = Intensité du rayonnement monochromatique incident
- I = Intensité du rayonnement monochromatique transmis. [30]

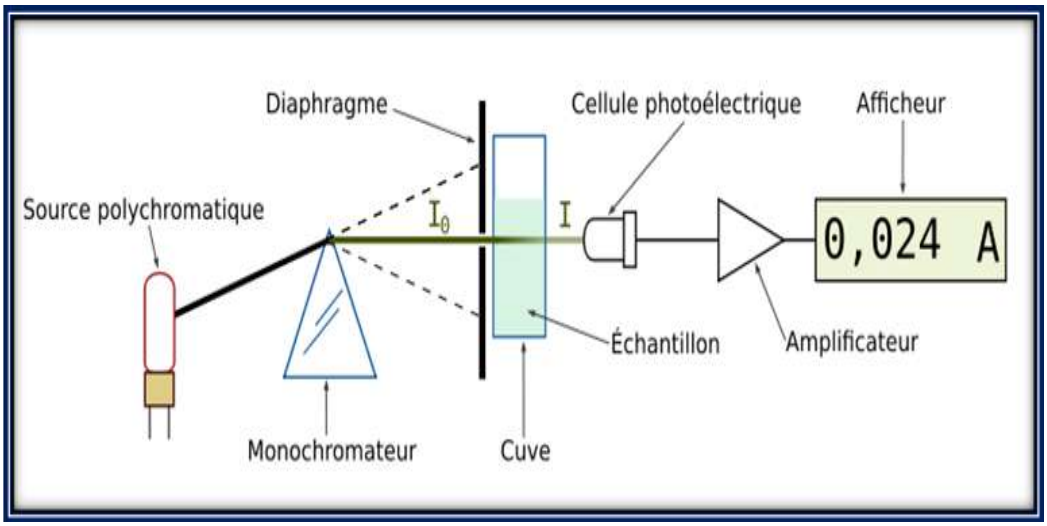


Figure III.2 : Schéma de principe du spectromètre UV-Visible monofaiseau

L'absorbance est une valeur positive, sans unité. Elle est d'autant plus grande que l'intensité transmise est faible.

La **relation de Beer-Lambert** décrit que, à une longueur d'onde λ donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à sa concentration, et à la longueur du trajet optique(distance sur laquelle la lumière traverse la solution). [31]

$$A_\lambda = \varepsilon \cdot l \cdot c$$

- A_λ : l'Absorbance
- ε : La concentration de la substance absorbante (en $mol.m^{-3}$)
- l : La longueur du trajet optique (en m)
- c : Le coefficient d'extinction de la substance absorbante en solution (en $mol^{-1}.m^2$)

Un spectrophotomètre comprend 4 parties essentielles :

- **Source lumineuse**

Elle est constituée par :

– Une lampe à décharge au deutérium utilisée dans le domaine de l'UV de 190 à 400 nm avec un maximum d'émission à 652,1nm.

– Une lampe à filament de tungstène pour la région allant de 350 à 800 nm. [32]



Figure III.3 : Lampe UV au deutérium



Figure III.4 : Lampe visible de tungstène

- **Monochromateur**

L'élément de base est un prisme, un réseau ou un filtre coloré. Le rôle du monochromateur est d'isoler le rayonnement sur lequel on fait la mesure. Il est composé principalement d'un système dispersif, d'une fente d'entrée et d'une fente de sortie. [33]

- **Cuve**

Elle contient soit l'échantillon soit la référence. La longueur de la cuve est définie (1, 2, 4 ou 5cm de trajet optique). Elle doit être transparente aux radiations d'étude. Par exemple en UV, les cuves sont en quartz, elles ne peuvent être ni en verre ni en plastique. [33]

- **Détecteur**

Lorsqu'un photon rencontre un semi-conducteur, il peut transférer un électron de la bande de valence (niveau énergétique bas) vers la bande de conduction (niveau énergétique haut) en créant un pair d'électron - trou. Le nombre de paires électrons - trous est fonction de la quantité de lumière reçue par le semi-conducteur qui peut donc être utilisé en tant que détecteur optique. [27]

III.3 Spectrométrie d'Absorption dans l'Infrarouge

III.3.1 Définition

La spectrométrie infrarouge (IR) s'utilise principalement pour l'analyse qualitative d'une molécule.

Ce procédé d'identification s'est très largement développé au cours des dernières années, c'est la propriété des molécules d'absorber certaines radiations lumineuses qui va être mise à profit. Le domaine sera extrêmement vaste. En effet toutes les liaisons covalentes vibrent, donc toutes les molécules organiques absorberont dans l'infrarouge. [33]

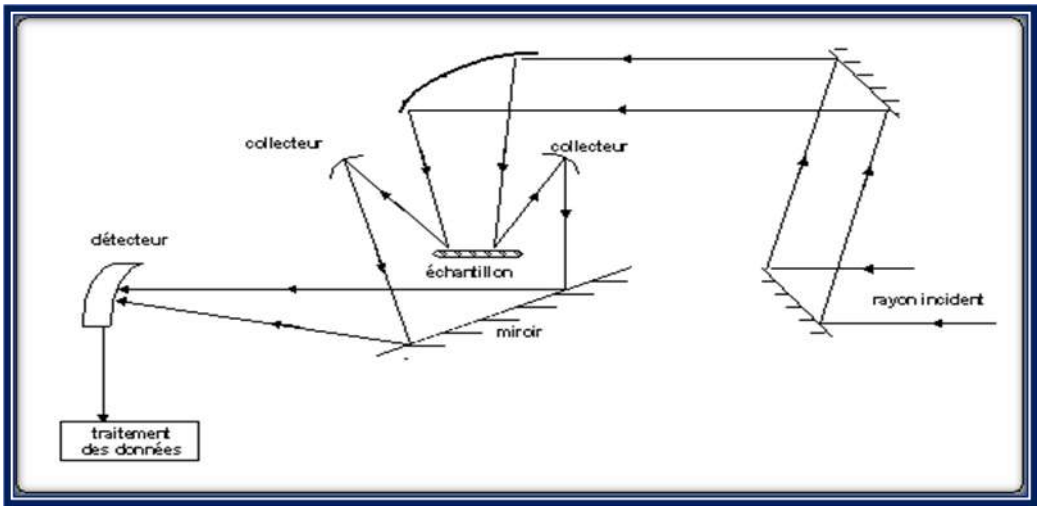


Figure III.5 : Schéma de principe d'un spectromètre infrarouge

- **Principe**

Dans les molécules organiques, les atomes sont liés entre eux par des énergies de liaison, caractéristiques de chaque type de liaison : C — H, C — OH, C = O, C = C, etc. Ces énergies de liaisons sont sensibles aux radiations électromagnétiques qui vont provoquer des mouvements entre les atomes et entraîner des vibrations dans la molécule : déformation, rotation, étirement, etc., ce qui se traduira par une absorption de l'énergie reçue. [29]

III.3.2 Appareillage

Les spectrophotomètres utilisés pour l'enregistrement de spectres comprennent une source de lumière appropriée, un monochromateur ou un interféromètre, et un détecteur.

Des spectrophotomètres munis d'un système optique susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région de mesure peuvent également être utilisés. Le spectre est généralement présenté en fonction de la transmittance, c'est-à-dire le rapport de l'intensité du rayonnement transmis à celle du rayonnement incident. Il peut également être présenté en fonction de l'absorbance. [30]

L'absorbance (*A*) est définie comme le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance (*T*) :

$$A = \log_{10}\left(\frac{1}{T}\right) = \log_{10}\left(\frac{I_0}{I}\right) \qquad (III.2)$$

- $T = I/I_0$.
- I_0 = Intensité du rayonnement incident.
- I = Intensité du rayonnement transmis. [30]

- **Source**

Elle est constituée par un Globar (baguette de carbure de silicium chauffée vers 1300°C, énergie maximale vers 5300cm^{-1}), ou par un filament de Nernst (mélange d'oxydes de zirconium, d'yttrium et de thorium dans un tube fin chauffé à 1900°C, énergie maximale vers 7100cm^{-1}).

- **Détecteur**

De type thermique, le détecteur le plus utilisé est un détecteur pyroélectrique. Il s'agit d'un cristal de phosphate de triglycine (TGS) dopé avec de la L-alanine. [33]

Conclusion Générale

L'assurance et le contrôle de qualité sont deux données essentielles au chimiste, analyste pour délivrer les résultats fiables et significatifs à ses clients. Les résultats obtenus sans aucune contrainte de qualité peuvent être considérés contre-productif.

Au terme de notre étude et les différentes expériences réalisées, ce travail a nécessité une application stricte de la réglementation pharmaceutique en termes de respect de la procédure du contrôle physico-chimique du principe actif « Rispéridone » et du produit fini «Riperal® 4 mg » qui doit être à la fin validé. Ceci nous a amené également à réaliser une autre étude qui concerne la validité des méthodes de dosage et de la dissolution par spectrophotométrie UV-Visible.

Le contrôle de qualité qui rassemble tous les tests physico-chimiques a été réalisé sur la matière première et le produit fini a permis de s'assurer de la fiabilité des opérations et de qualifier les matières entrant dans la formulation.

Les résultats ont montrés une bonne conformité avec la norme exigée par USP et BP. Soit l'analyse par IR qu'elle révèle une similitude avec les spectres des produits de référence, ou par HPLC qui apporte une contribution particulièrement importante pour rependre aux problèmes d'identification et de dosage dans le cadre du contrôle du produit Riperal. La validation de la méthode d'analyse de dosage et de la dissolution par UV-Visible présente un intérêt majeur avant toute analyse, et a été étudié dans notre projet ou l'évaluation des critères fondamentaux : La linéarité, la fidélité, la spécificité et l'exactitude ont démontré le bon choix de la méthode d'analyse.

D'après les résultats obtenus en contrôle physico-chimique et selon les normes, les valeurs des paramètres sont admissibles et conformes.

En perspective, nous suggérons d'utiliser d'autres méthodes d'analyses dans le but de faire une étude comparative et d'établir une base de données qui peut être généralisé pour tout type de médicament similaire à notre produit étudié.

LA BIBLIOGRAPHIE

[1] Leroy, M.; Boos, A.; Maier E. A.; Griepink B. Qualité et assurance qualité en chimie analytique, Techniques de l'Ingénieur, traité Analyse et Caractérisation, 1997.

[2] Afnor, Gérer et assurer la qualité, 6ème édition, Paris 1996,

[3] R.Anonyme-4-, Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques, édition Française, 2001.

[4] A.Lehir. Pharmacie galénique, bonne pratique des fabrications, 8éme édition Masson 1993.

[5] A.Moulin. L'assurance de la qualité d'un laboratoire d'analyse, édition Paris 1991.

[6] P.Migrant. Les systèmes de management, édition Paris, 1993.

[7] R.L'espagnol et D.Lesieur, chimie des médicaments, édition Tech & Doc Paris, 1974.

[8] A. Lehir. Abrège de pharmacie galénique, édition Masson et Cie 1974.

[9] F et A.Rouessac, Analyses chimiques, 3éme édition Masson, 1997.

[10] J.Bourgois. Précis de pharmacologie, édition durenouveau pédagogique INC, 1997.

[11] M. Shinkai, M. H, B. R. Macrolide antibiotics as immunomodulatory Medications: Proposed mechanisms of action. Pharmacolgy Journal; 117:393-405. 2008

[12] A. Wade and P.J .WALLER. Handbook of pharmaceutic excipients; seconde edition 1994.

[13] M.Joulient, Pharmacologie générale et pratique, 3éme édition Paris, 1999.

[14] Dossier pharmaceutique de produit fini Riperal. El-Kendi. 2012.

[15] Standard tasting méthod du Riperal. El-Kendi. 2012.

[16] United stat pharmacopiea.2011

[17] Europieen pharmacopiea.EP 2000.

[18] Notice du Riperale, El-Kendi.2012

[19] Draft Guidance Analytical Procedures and Methods Validation. US Food and Drug Administration, Centre for Drugs and Biologics, Department of Health and Human Services, 2000.

[20] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). http://www.ich.org/

[21] Organisation internationale de normalisation ; http://www.iso.org/iso/fr/

[22] P. Bedson, M. Sargent: The development and application of guidance on equipment qualification of analytical instruments. Quality Assurance 1996

[23] J. Ermer AND H.-J. Ploss: Validation in Pharmaceutical Analysis Part II: Central importance of precision to establish acceptance criteria and for verifying and improving the quality of analytical data. J. Pharm. Biomed. Anal. In press (2004).

[23] P. Bedson, D. Rudd: The development and application of guidance on equipment qualification of analytical instruments: High performance liquid chromatography. Accred. Qual. Assurance. , 50–62. 1999

[24] Joachim Ermer, John H.mcb. Miller. Method Validation in Pharmaceutical Analysis.AGuide to Best Practice. (Eds.) Copyright, 2005

[25] G.S. WYNIA, G. WINDHORST, P.C. POST, F.A. MARIS: Development and validation of a capillary electrophoresis method within a pharmaceutical quality control environment and comparison with high - performance liquid chromatography. Journal of Chromatography A 773 (1997) 339–350.

[26] Gerald J. Mergen**.** Statistical Considerations in Pharmaceutical Process Development and Validation
[27] D. Holcombe, M. Boardman: Guidance on equipment qualification of analytical instruments: UV-visible spectro (photo) meters (UV-Vis), Accred. Qual.Assurance (2001) 6, 468–478.
[28] T. Mirza, M.J. Lunn, F.J. Keeley, R.C. George, J.R. Bodenmiller: Cleaning level acceptance criteria and a high pressure liquid chromatography procedure for the assay of Meclizine Hydrochloride residue in swabs collected from pharmaceutical manufacturing equipment surfaces. J. Pharm. Biomed. Anal. 19, 747–756. 1999.
[29] W. HorwitZ: The variability of AOAC methods of analysis as used in analytical Pharmaceutical chemistry. J. Assoc. of Anal. Chem. 60, 1355–1363. 1977.
[30] G. Maldener: Requirements and Tests for HPLC Apparatus and methods in pharmaceutical quality control. Chromatography 28,85–88,1989
[31] S. Burke: Analysis of variances. LC-GC Europe Online Supplement statistics and data analysis, 9–12,2001. http://www.lcgceurope.com/lcgceurope/article/articleList.jsp?categoryId=935.
[32] M. Margosis, W. Horwitz, R. Albert: Performance of methods of analysis used for regulatory purposes. I. Drug dosage forms. F Gravimetric and titrimetric methods. J. Assoc. Off Anal. Chem. 71 (1988) 619–635.
[33] W. Horwitz and R. Albert: Performance of methods of analysis used for regulatory purposes. I. Drug dosage forms. E. Miscellaneous methods. J. Assoc. Off Anal. Chem. 68, 830–838. 1985
[34] USP officinal 1/8/08 General Chapters: <1225>, 2011.
[35] USP officinal General Chapters: <905> Uniformity, 2011.
[36] USP officinal General Chapters: <602> Assay, 2011.
[37] http:// Etude de dissolution.htm
[38] USP officinal General Chapters: <711> Dissolution, 2011.