

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHESCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 08 MAI 45 GUELMA

Faculté des mathématiques et de l'informatique et des sciences de la matière
Département des sciences de la matière

Mémoire de fin d'études

Master II



Spécialité : Chimie Physique

Présenté Par : **M^{elle} Fakeur dina**
M^{elle} Bendris asma

Contrôle de la qualité physico-chimique d'un médicament injectable :
(Ayataxim ® 1G)

Sous la Direction de :

D^r. LARGETE Leila

Juin 2024

Remerciements

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mme LARGATE Leila, nous voulons vous dire un grand merci. Vous avez été un grand leader et vous nous avez toujours soutenu et encouragé. Vous nous inspirez à faire de notre mieux et nous l'apprécions beaucoup. Vous nous faites sentir fortes et motivées. Nous vous remercions encore une fois pour votre patience, votre rigueur et votre responsabilité durant notre préparation de ce mémoire.

Notre remerciement s'adresse à toute l'équipe du groupe IMGSA Pharma, spécialement Mme R. Hanane et Mme G. Souad, pour leurs aides et leurs soutien moral et ses encouragements, et surtout pour avoir assuré la partie pratique de cette formation.

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

Un grand merci à tous mes professeurs pour la formation enrichissante et pleine d'intérêt qu'ils m'ont fait vivre durant ces cinq années dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Nous remercions toutes les personnes qui ont, de près ou de loin, contribués à la réalisation de ce travail.



Dédicace

C'est avec une profonde gratitude et de sincères mots, que je dédie ce

*modeste travail de fin d'études à ma chérie maman **Linda** , et mon cher papa **Hassen** . Qui par leurs sacrifices, leurs amours et leurs encouragements ont été à l'origine de ma réussite aujourd'hui. Vous m'avez toujours soutenu dans tous mes objectifs, merci maman, merci papa, tout ce que je suis est grâce à tout l'amour et le soutien que vous m'avez donnés ; Que Dieu vous accorde une longue vie .*

*A la plus belle sœur au monde que j'adore: **Rana** pour leur amour, soutien Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite .*

*A Mon grand frère **Aymen** Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles et pour leurs précieux soutiens .*

*A mon binôme et ma sœur d'amour **Asma et sa famille** pour les bons moments passés ensemble durant la réalisation de ce travail et au long de mes études et de ma vie .*

*Je tiens à remercier toute **ma famille** grands et petits , Merci à tous d'être là pour moi. Je vous souhaite un avenir plein de joie .*

*Une dédicace spéciale pour ma chère tata **Nabila** et son mari tonton **Mohamed** et ses enfants mes chères frères **Bello** et **Minou** je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

Dina

Dédicace

Je dédie ce projet

A ma Mère **Nabila**, douce étoile de ma vie, en toi réside un amour infini. Ta présence est un rayon de lumière, qui éclaire mes jours et dissipe mes chimères.

En ce modeste travail dédié à toi, je veux te dire combien tu es précieuse, ta tendresse et ton soutien sont ma victoire, dans ce monde. Tu es mon rocher, ma forteresse, ma boussole quand je perds ma voie, tu m'encourages et me caresses, quand je doute et que je suis las de tout ça. Je t'aime de tout mon être, ma perle royale, et je te chéris de chaque instant, à chaque heure.

A l'homme le plus extraordinaire de ma vie, mon papa **Rabah**. Depuis toujours, tu es mon héros, mon guide et mon plus grand soutien. Ton amour inconditionnel, ta force et ta bienveillance ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Merci pour tous les conseils, les rires et les moments précieux que tu me fais vivre. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments,

je ne te le dis pas assez, papa je t'aime.

L'épaule solide, mon complice, mon frère **Ala Eddine**, je t'envoie tout mon amour et ma gratitude, nos liens sont plus forts que les mots ne peuvent l'exprimer, tu es mes piliers. Je t'aime infiniment.

A mon refuge, ma soeurette **Lyna**, À travers les hauts et les bas de la vie, tu as été ma compagne, ma confidente, et surtout, mon amie la plus précieuse.

Merci pour les éclats de rire partagés sous les étoiles et les épaules compatissantes qui ont essuyé mes larmes, je dédie ces mots pour te dire combien ta présence a une grande valeur pour moi.

A mon cher frère **OUNES Riad**, que je l'aime beaucoup.

A mon âme sœur **Chanez**, ma princesse **Razane** et a mon ange **Acil**. Et a toute ma famille
BENDRIS et **GUERZIZ**.

Dédicace à ceux dont le sourire est toujours prêt, à ceux qui me souhaitent du succès au fond du cœur, à ceux qui ont toujours un mot gentil à donner. Eux gens qui savent naviguer dans les tempêtes, avec l'âme pleine de soleil...

A mes chères amies, **Selcy**, **Dina**, **Hadil**, **Roumaissa**, je vous remercie pour les souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

ASMA



Liste des figures

N°	Figures	Page
Figure 01	Répartition des méthodes analytiques utilisées	3
Figure 02	Différents modes d'action des antibiotiques (Lavigne,2007)	12
Figure 03	Noyauβ-lactame	13
Figure 04	Cycleβ-lactame+cycle pentagonal thiazolidine	14
Figure 05	Structure chimique des céphalosporines (Van Hollebeke M; 2015)	16
Figure 06	Comparaison de structure entre pénicillines et céphalosporines (Demirreddjian H. 2006)	16
Figure 07	Liste des céphalosporines (Pharmaco-médicale 2022)	17
Figure 08	Structure chimique du sodium de Céfotaxime	18
Figure 09	Ayataxim 1G	19
Figure 10	HPLC LC-2030C NT	23
Figure 11	Spectromètre FT-IR Cary 630 FTIR	25
Figure 12	Spectrophotomètre visible SP-UV1100	26
Figure 13	Appareil Titrateur volumétrique Karl Fischer METTLER TOLEDO	27
Figure 14	Les principales étapes de la production des médicaments	30
Figure 15	Différents types de laboratoires au sein de l'entreprise	32
Figure 16	Spectre IR de Spectre IR de Céfotaxime sodium standard	47
Figure 17	Spectre IR d'Ayataxim 1G	48
Figure 18	Aire du pic correspondant au Céfotaxime de sodium dans la solution essai	53
Figure 19	Aire du pic correspondant au Céfotaxime de sodium dans la solution standard	54

Liste des tableaux

N°	Tableaux	Page
Tableau 01	Quelques propriétés chimiques de Céfotaxime sodique	19
Tableau 02	Résultats des analyses physico-chimiques sur l'eau PPI (EPPI)	44
Tableau 03	Aspect du principe actif et d'AYATAXIM 1G injectable	45
Tableau 04	Résultats d'analyse physico-chimique du principe actif du Céfotaxime de sodium	45
Tableau 05	Résultats d'analyse du produit fini AYATAXIM 1G	49
Tableau 06	Résultats d'uniformité de masse de AYATAXIM 1G	50
Tableau 07	Résultats des tests d'essai de AYATAXIM 1G	51
Tableau 08	Résultat des substances apparentées	52
Tableau 09	Résultat de dosage	54
Tableau 10	Résultat d'uniformité de dosage	55

Liste d'abréviation

ADN :	Acide désoxyribonucléique
Ai :	Poids de flacon vide
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ARN :	Acide ribonucléique
ATB :	Antibiotique
BP :	British pharmacopoeia
BPF :	Bonne pratique de fabrication
COT :	Carbone organique totale
DCI :	Prescription en Dénomination Commune International
EPI :	Eau pour préparation injectable
EPP :	Eau purifiée
EXP :	Excipient
G:	Grammes
HPLC :	High performance liquid chromatography
IR :	Infra-rouge
MD :	Marque déposée
MM :	Masse moyenne
Mm :	Masse moyenne
MP :	Matière première
PA :	Principe actif
PE :	Pharmacopée européenne
PH.EUR:	Pharmacopée Européenne
pH :	Potentiel hydrogène
Pm :	Poids moyen
RSD :	Relative standard déviation
SCR :	Substance chimique de référence
Tr :	Temps de rétention
USP :	United states pharmacopeia
UV :	Ultra-violet
Xi :	Poids de flacon chargé
µS/ cm:	Micro Siemens par Centimètre

Résumé

Notre travail, effectué au laboratoire de contrôle de qualité de l'unité, PHARMA.Biotic Céfotaxime sodique (Gué d'AIN MILA), a porté sur le contrôle de la qualité physico-chimique, d'un antibiotique sous forme INJECTABLE, il s'agit de Ayataxim 1G (Céfotaxime sodique) qui est un anti-infectieux. Ce contrôle a pour rôle de vérifier la bonne qualité du produit, et il comprend un :

Contrôle de la qualité physico-chimique des matières premières et du produit fini, mettant en évidence les différents paramètres indispensables comme les tests d'identifications par des moyens chimiques et chromatographiques, ainsi les épreuves physiques tels que l'étude de la friabilité et le délitement des injectable.

L'ensemble des résultats de cette étude sont parfaitement conformes aux normes internationales décrites par la Pharmacopée Européenne 2015, et se traduisent par la bonne qualité du produit du point de vue :

- Physico-chimique, par la bonne qualité des matières premières et du produit fini,

Mots clés: Ayataxim 1G, Céfotaxime sodique, anti-infectieux, contrôle physico-chimique. Groupe IMGSA

المخلص

يتعلق عملنا، الذي تم إجراؤه في مختبر مراقبة الجودة في وحدة سيفوتاكسيم الصوديوم الحيوية في شركة فارما (Gué d' AIN MILA)، بمراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية لمضاد حيوي في شكل حقن، وهو آياتاكسيم G1 (سيفوتاكسيم الصوديوم)، وهو مضاد للعدوى. والغرض من هذا التحكم هو التحقق من أن المنتج ذو جودة جيدة، ويشمل :

مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية للمواد الخام والمنتج النهائي، مع تسليط الضوء على مختلف المعايير الأساسية مثل اختبارات تحديد الهوية بالوسائل الكيميائية والكروماتوغرافية، وكذلك الاختبارات الفيزيائية مثل دراسة قابلية التفكك وتفكك الحقن.

تتوافق جميع نتائج هذه الدراسة بشكل كامل مع المعايير الدولية المنصوص عليها في دستور الأدوية الأوروبي لعام 2015، وتظهر أن المنتج ذو جودة جيدة من النقاط التالية

- الفيزيائية والكيميائية، من خلال الجودة الجيدة للمواد الخام والمنتج النهائي.

الكلمات الرئيسية آياتاكسيم G1، سيفوتاكسيم الصوديوم، مضادات العدوى، التحكم الفيزيائي الكيميائي. مجموعة IMGSA

Abstract

Our work, carried out in the quality control laboratory of the PHARMA.Biotic Céfotaxime sodique unit (Gué d' AIN MILA), concerned the physico-chemical quality control of an antibiotic in INJECTABLE form, namely Ayataxim 1G (Céfotaxime sodique) which is an anti-infectious agent. The purpose of this inspection is to check the quality of the product, and includes a:

Control of the physico-chemical quality of raw materials and finished product, highlighting the various indispensable parameters such as identification tests by chemical and chromatographic means, as well as physical tests such as the study of friability and the disintegration of injectables.

All the results of this study comply fully with the international standards described in the 2015 European Pharmacopoeia, and are reflected in the good quality of the product from the following points of view:

- Physico-chemical, by the good quality of the raw materials and the finished product,

Key words: Ayataxim 1G, Cefotaxime sodium, anti-infectives, physico-chemical control. IMGSA Group

Sommaire

Titre	page
Remerciements	
Dédicaces	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Abréviations	
Résumé	
Introduction Générale	2
Partie 01 : partie bibliographique	6
Chapitre I : Etude bibliographique	7
I.1. Généralités sur les médicaments	7
I.1.1. Définition	7
I.1.2. Origine	7
I.1.2.1. Médicaments d'origine végétale	7
I.1.2.2. Médicaments d'origine animale	7
I.1.2.3. Médicaments d'origine microbiologique	7
I.1.2.4. Médicaments d'origine minérale	7
I.1.2.5. Médicaments d'origine synthétique	8
I.1.2.6. Médicaments d'origine biotechnologique	8
I.1.3. Composition	8
I.1.3.1. Principe actif	8
I.1.3.2. Excipient	8
I.1.4. Médicaments Princeps et générique	8
I.1.4.1. Princeps	8
I.1.4.2. Générique	8
I.1.5. Les formes injectables	9
I.1.5.1. Les solutions injectables	9
I.1.5.2. Les lyophilisats injectables	9
I.1.6. Rappel sur les infections bactériennes	9
I.1.7. Antibiotiques	10
I.1.8. Effets bactériostatiques et bactéricides des antibiotiques	10

I.1.9. Mode d'action des antibiotiques	10
I.1.9.1. Action sur la paroi bactérienne	10
I.1.9.2. Action sur la membrane cytoplasmique	11
I.1.9.3. Action sur la réplication de l'ADN	11
I.1.9.4. Action sur la traduction de l'ARN messager	11
I.1.9.5. Action sur le métabolisme intermédiaire	11
I.1.10. Spectre d'action des antibiotiques	12
I.1.11. Classification des antibiotiques	13
I.1.11.1. Principales familles	13
I.1.12. Sensibilité et résistance aux antibiotiques	17
I.1.12.1. La Sensibilité	17
I.1.12.2. Résistance aux antibiotiques	17
I.2. Ayataxim 1G	18
I.2.1. Identification du médicament Ayataxim 1G	18
I.2.1.1. Principe actif	18
I.2.2. Mécanisme d'action	20
I.2.3. Espèces sensibles	20
I.2.4. Espèces résistantes	20
I.2.5. Contre-indications	21
I.3. Contrôle qualité (CQ)	21
I.4. Assurance qualité (AQ)	22
I.5. La pharmacopée européenne (PH. EUR)	22
I.6. Instrumentation	23
I.6.1. Chromatographie liquide à haute performance	23
I.6.2. Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge (IR)	25
I.6.3. Spectrophotomètre visible SP-UV1100	26
I.6.4. Titracteur Karl Fischer	27
Partie02 : Protocoles Expérimentaux	28
Chapitre II : Matériels et Méthodes	29
II.1. Introduction	29
II.2. Présentation de la société PHARMA (GROUPE IMGSA)	29
II.3. Principales étapes de production de PHARMA	30
II.4. Laboratoires de contrôle qualité (LCQ) dans PHARMA	32

II. A.1. Matériel	32
II.A.2. Méthodes	33
II.A.2.1. Echantillonnage	33
II.A.2.2. Contrôle du soluté Ayataxim injectable et Contrôle de la matière première utilisée dans la fabrication du Ayataxim 1G injectable	33
II.A.2.2.1. Contrôle physico-chimique	33
Chapitre III : Résultats et Discussion	44
III.1. Résultat et discussion du contrôle physico-chimique de l'eau PPI	44
III.2. Résultat et discussion du contrôle physico-chimique du AYATAXIM (matière première et produit fini)	45
III.2.1. Aspect	45
III.2.2. Contrôle physico-chimique matière première (Céfotaxime de sodium)	45
III.2.2.1. Identification de la matière première par IR	46
III.2.3. Contrôle physico-chimique du produit fini AYATAXIM 1G	49
III.3. Analyses de poudre pour injection (CÉFOTAXIME SODIUM HUP 1G)	50
III.3.1. Uniformité de masse	50
III.3.2. Comptage des particules	51
III.3.3. Substances apparentées par chromatographie liquide HPLC	52
III.3.4. Identification de Céfotaxime de sodium et AYATAXIME par HPLC	53
III.3.4.1. Dosage	54
III.3.5. Uniformité de dosage	55
Conclusion générale	57



Introduction Générale



Introduction Générale

La présence de produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés dans les pays et leur utilisation par des patients menacent de saper les progrès vers la réalisation des objectifs de développement durable. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 10% du marché mondial des médicaments est contrefait, ce taux est de 25% en Afrique, plus précisément dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [1-2].

Les produits pharmaceutiques indépendamment de leur forme galénique, leur processus de fabrication, leur formulation et leur voie d'administration doivent respecter les exigences de base pour assurer la sécurité, la qualité, l'efficacité et la stabilité de produit

Ce problème de santé publique est plus inquiétant dans les pays en voie de développement où la contre façon heparticulièrementdesmédicamentsdepremièrenécessitételsquelesantibiotiques, les antipaludéens, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antirétroviraux [3].

Le problème lié à ces produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés continue de prendre de l'ampleur avec la complexification grandissante des systèmes de fabrication et de distribution globalisés augmentant le risque d'erreur de production [4].

La lutte contre les médicaments de Qualités Inferieure et Falsifiés (QIF) doit prendre en compte divers instruments réglementaires, tels que l'autorisation/ l'enregistrement pour la commercialisation suite à l'évaluation de la documentation du produit, l'inspection pour vérifier la conformité des fabricants aux principes de bonnes pratiques de fabrication (BPF) et l'approbation des informations sur le produit. Cela doit également inclure des activités de surveillance du marché (pré et post-commercialisation) par des tests de contrôle qualité [5;6].

L'évaluation a été réalisée selon les normes de la Pharmacopée Américaine (USP), de la Pharmacopée Britannique (BP) et de la Pharmacopée Internationale par des méthodes de test (Friabilité, Désagrégation, Dissolution, pH, Volume Moyen, Coefficient de Variation de Poids, Perte à la dessiccation), identifications (Chromatographie sur Minilab®, FTIR, RAMA Net

dosages Chromatographie Liquide Haute Performance, Spectrophotométrie UV-Visible, Titrimétrie) [7-8].

Nous avons trouvé que la Pharmacie Populaire était le fournisseur le plus représenté soit 43,23%. Les Antibiotiques étaient la classe pharmacologique la plus représentée avec 28,55%.

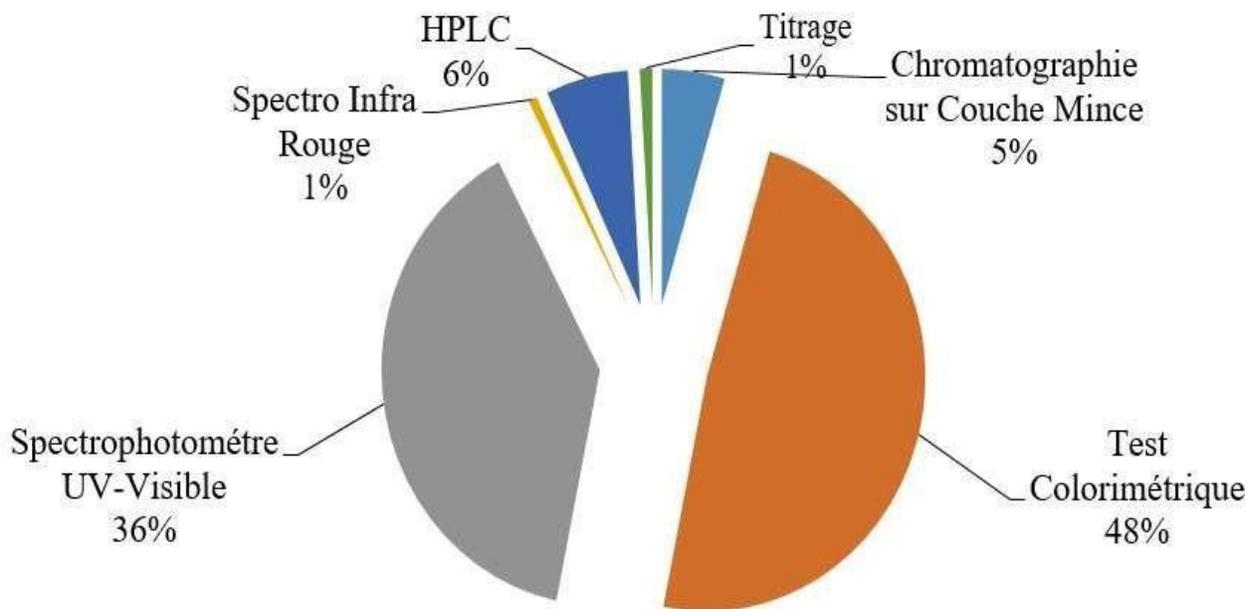


Figure 01: Répartition des méthodes analytiques utilisées

Les antibiotiques (22,22%), les antalgiques (19,15%), les solutions de réhydratation (11,49%) ainsi que les antipaludiques (9,19%) étaient les classes pharmacologiques avec le plus de non conformités.

L'objectif de la réalisation de ce travail est de suivre la fabrication d'un médicament sous forme de soluté injectable qui est (Ayataxim 1G), il est classé comme un infectieux, pour injection, est un antibiotique utilisé pour traiter de nombreux types d'infections bactériennes et de contrôler sa qualité tout en passant par les matières premières et le produit au cours de fabrication et le produit fini.

Ce travail est de répondre à la problématique suivante : comment se fait un contrôle qualité d'une production pharmaceutique afin de servir un produit fini destiné à la consommation humaine ou animal et répondant aux normes internationales.

Le travail qui fait l'objet de ce mémoire commence par une introduction générale, et est scindé en deux parties :

La première est un chapitre qui présent la synthèse bibliographique, il est constitué une étude bibliographique générale sur les médicaments ainsi les antibiotiques et leurs classification. Une seconde de taille le contrôle qualité effectué pendant les différentes étapes de conception du médicament étudié. Et enfin la troisième partie concerne des généralités sur le médicament générique, le médicament qui fait l'objet de notre travail.

La deuxième partie concerne la partie pratique, elle est constituée de deux chapitres : le premier regroupe tout matériel utiliser pour la mise en œuvre de ce travail. Ainsi que la description de toutes les méthodes adoptées pour la fabrication ou le contrôle de qualité du médicament. Le deuxième chapitre présente matériels et méthodes .Le troisième est réservé aux résultats obtenus, les discuter et les comparer aux normes de la Pharmacopée Européenne (2015).

Enfin, nous terminons ce mémoire par une conclusion qui garantit qu'on a pu atteindre nos objectifs à travers ce travail.

On a été réalisé au niveau du site de production Gué de Constantine du groupe IMGSA Groupe Ain M'lila Oum El Bouaghi



Partie01: Partie bibliographique





Chapitre I :Etude bibliographique



Généralités sur les médicaments

Définition

Par définition, le médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »[9] .

Origine [10] .

Médicaments d'origine végétale

L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne. Il est possible d'utiliser les plantes entières ou les produits d'extraction qu'elles fournissent.

Exemple : morphine extraite de la capsule du pavot à opium

Médicaments d'origine animale

Leur emploi est aussi ancien que celui des plantes. L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches vers la fin du XIXe siècle a ouvert la voie à l'opothérapie

Exemple : trypsine, enzyme protéolytique extraite du pancréas

Médicaments d'origine microbiologique

Les vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus. Certains micro-organismes cultivés de façon appropriée sécrètent diverses substances utilisées en thérapeutique. Il s'agit des antibiotiques.

Médicaments d'origine minérale

De nombreux ont été, comme les plantes, longtemps utilisés avant le développement de la chimie organique. Ils sont encore employés en qualité de principes actifs ou d'excipients des

médicaments.

Exemples : argiles, sulfate de magnésium, chlorure de sodium.

Médicaments d'origine synthétique

La chimie organique représente de loin la principale source de production des médicaments modernes. La synthèse de molécules complexes nécessite souvent d'importantes études de recherche et de mise au point par étapes successives pour aboutir à la structure désirée.

Médicaments d'origine biotechnologique

Il s'agit de méthodes de synthèse très élaborées faisant intervenir pour l'essentiel des techniques de génie génétique.

Exemple : la synthèse de l'interféron, d'insuline humaine...etc .

Composition

Un médicament tel qu'il est présenté aux patients est constitué par un ou plusieurs principe(s) actif(s), de substances auxiliaires ou excipients et des articles de conditionnement [11].

I.1.3.1 Principe actif

Encore appelé substance active, représente tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs [12].

I.1.3.2. Excipient

L'excipient est un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elles-mêmes sur la maladie, qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament. Celui-ci comporte en plus le conditionnement qui en facilite la délivrance, l'utilisation et en assure la conservation

Médicaments Princeps et générique

Princeps

Un médicament Princeps (d'origine ou de référence) peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'à l'auteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et cependant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) [13] .

Générique

Le médicament générique est défini comme étant « tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation »

On distingue 3 types de génériques :

- **La copie-copie:** c'est la copie conforme du médicament original (même principe actif, même dosage, même forme galénique, même excipients) parfois produite par le même laboratoire pharmaceutique .
- **Les médicaments essentiellement similaires :** ce sont des médicaments génériques ayant le(s) même(s) principe(s) actif(s), le même dosage, la même forme galénique mais au moins un excipient différent.
- **Les médicaments assimilables :** Leur forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) ainsi que la forme chimique du principe actif (sel au lieu de base par exemple) [14].

Les formes injectables :

Les solutions injectables :

Les solutions injectables sont des médicaments liquides stériles destinés à être administrés par injection. Elles sont utilisées pour une variété de médicaments, notamment les antibiotiques, les antiviraux et les médicaments anticancéreux. Les solutions injectables peuvent être administrées par voie intramusculaire, sous-cutanée, intraveineuse ou intra articulaire [15].

Les lyophilisats injectables :

Les lyophilisats injectables sont des médicaments solides qui doivent être dissous dans un liquide avant l'injection. Ils sont souvent utilisés pour les médicaments nécessitant une stabilité prolongée, tels que les vaccins. Les lyophilisats injectables peuvent être administrés par voie intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée [15].

Rappel sur les infections bactériennes

Une infection bactérienne est un ensemble de troubles qui résultent de la pénétration d'une bactérie pathogène dans un organisme. Elle peut être : - Locale, lorsqu'elle se manifeste uniquement au niveau où les germes ont pénétré. Générale, lorsqu'un germe franchit les barrières opposées par l'organisme à son entrée (peau, muqueuses) ou au niveau des ganglions, il pénètre dans le sang et se dissémine par celui-ci dans tout l'organisme. – Focale : c'est l'infection en foyer dans les tissus ou organes où les germes sont apportés par la circulation sanguine (Marc et al., 2001).

Antibiotiques Définition d'un antibiotique

Toute substance naturelle ou synthétique, capable d'inhiber *in vivo* le développement des bactéries selon qu'ils sont actifs contre beaucoup ou peu de germes, on les divise en antibiotiques à large spectre ou à spectre étroit. On peut également les classer en antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides selon qu'ils enrayent la multiplication des germes ou qu'ils assurent la destruction (Jacques, 2007).

Effets bactériostatiques et bactéricides des antibiotiques

Les antibiotiques sont soit bactériostatiques, soit bactéricides, en fonction de leur concentration dans le milieu intérieur, ou expérimentalement, dans le milieu de culture (Cohen C. et Jacquot Y., 2008).

- Bactériostase : La bactériostase est le phénomène de ralentissement ou d'inhibition de la multiplication des germes dans un milieu donné. Au bout d'un temps donné, en présence d'antibiotique, le nombre de germes bactériens vivants est inférieur au nombre de germes qui seraient vivants dans un milieu et des conditions de culture identiques mais en absence d'antibiotiques. On l'a défini comme étant la concentration minimale inhibitrice (CMI) (Cohen C. et Jacquot Y., 2008).
- Action bactéricide : Certains antibiotiques manifestent une action bactéricide. Ils tuent les germes dans le milieu de culture. Au bout d'un certain temps, le nombre de germes viables a diminué par rapport à leur nombre avant incubation. On l'a défini comme étant la concentration minimale bactéricide (CMB) .

Lorsqu'un antibiotique a une CMB proche de la CMI on dit qu'il est bactéricide. Lorsque la CMB est beaucoup plus élevée que la CMI on dit qu'il est bactériostatique

Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent sur les micro-organismes par plusieurs mécanismes (figure 01), dont certains sont connus : sur la paroi bactérienne, sur la membrane cytoplasmique, sur les acides nucléiques, sur le métabolisme intermédiaire .

Action sur la paroi bactérienne

La synthèse des mucopeptides de la paroi bactérienne est perturbée par l'inhibition de certaines enzymes : peptido-glycane-synthétase, transpeptidase, etc. Les bêtalactamines, la cyclosérine, la bacitracine, la vancomycine agissent par ce mécanisme, de préférence sur les bactéries jeunes dont la paroi est en cours d'édification. Les Cocci Gram+ dont la paroi est riche en mucopeptides sont plus sensibles que les Cocci Gram -.

Action sur la membrane cytoplasmique

Certains antibiotiques se fixent sur les phospholipides de la membrane cytoplasmique, entraînant une altération de la perméabilité de cette membrane. Ils opèrent comme les agents tensioactifs cationiques. Les constituants cellulaires s'échappent du cytoplasme bactérien, ce qui provoque la mort de la cellule. La polymyxine, la colistine, la bacitracine, la tyrothricine, qui sont des polypeptides cycliques à caractère basique, agissent ainsi.

Action sur la réplication de l'ADN

Certains antibiotiques bloquent la synthèse de l'ADN en inhibant la topo-isomérase II (ADN gyrase) en empêchant la relaxation de l'hélice d'ADN super-enroulée dans le sens positif, nécessaire pour une transcription et une réplication normale (**Bertram, 2000**). L'actinomycine D, les rifamycines, l'acide nalidixique perturbent la réplication de l'acide désoxyribonucléique

Action sur la traduction de l'ARN messager

L'ARN messager ou l'ARN de transfert sont les cibles des antibiotiques et les mécanismes de traduction de l'ARN messager sont troublés. La streptomycine et les aminosides se fixent sur la sous-unité ribosomale 30 S, les tétracyclines, le chloramphénicol, les macrolides interviennent de diverses manières sur la sous unité ribosomale 50S .

Action sur le métabolisme intermédiaire

La cyclosérine, les bêtalactamines, les sulfamides, l'acide para-amino-salicylique, le triméthoprim et l'isoniazide inhibent un système enzymatique (dihydrofolate réductase, mycolate synthétase, etc) .

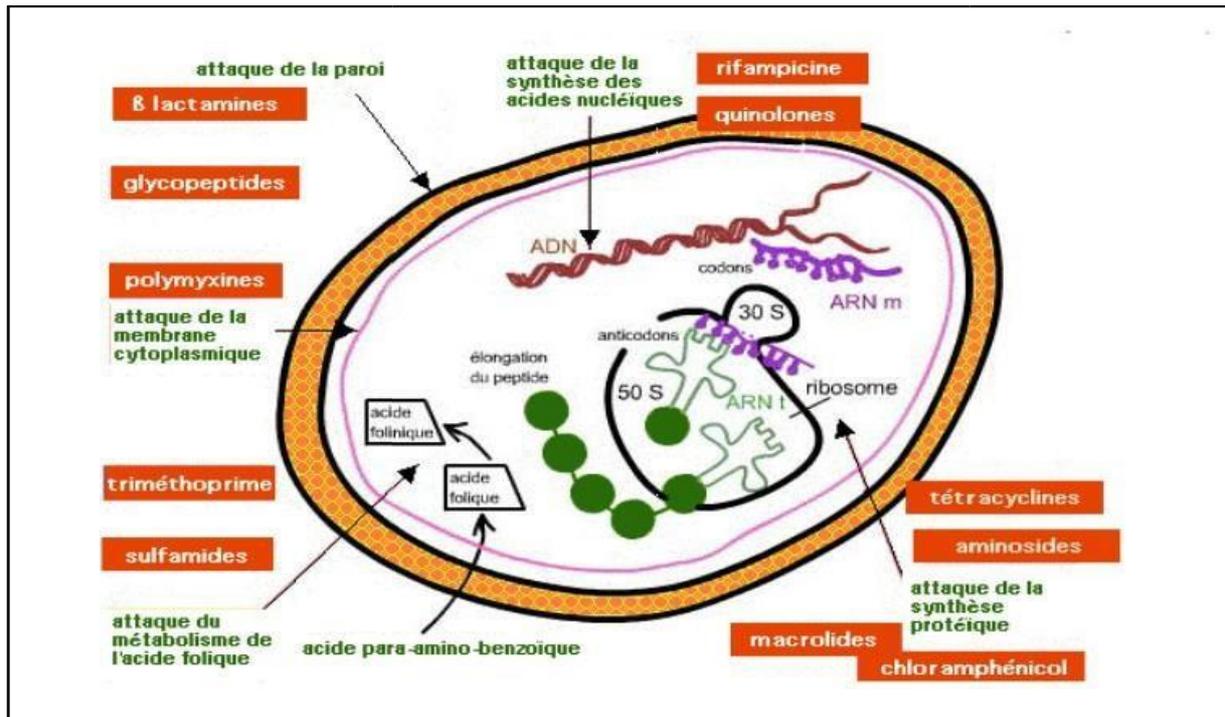


Figure 02 : Différents modes d'action des antibiotiques (Lavigne, 2007)

Spectre d'action des antibiotiques

Chaque antibiotique est caractérisé par un spectre qui correspond à l'éventail des germes qu'il peut toucher, à dose plus ou moins élevée. Il est différent pour chaque famille d'antibiotiques, bien qu'il puisse se recouper, en partie ou en totalité, avec celui d'autres antibiotiques, c'est à dire que les mêmes germes peuvent être sensibles à plusieurs antibiotiques à la fois. On a ainsi des antibiotiques à spectre large, moyen, ou étroit [18].

Classification des antibiotiques

On a proposé plusieurs bases de classification, selon la structure chimique, selon le mécanisme d'action, selon l'effet chimiothérapeutique

Principales familles A/

Les β -lactamines

Aperçu général : Les bêta-lactamines (β -lactamines) ou antibiotiques β -lactame sont une large classe d'antibiotiques qui comprennent les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les monobactames, les carbapénèmes et les inhibiteurs de la β -lactamase, en bref, tout antibiotique qui contient un noyau β -lactame dans sa structure moléculaire. Ces molécules possèdent un noyau (cycle β -lactame) qui est la partie active de la molécule. Des variations au niveau de la chaîne latérale naturelle ou greffée permettent de modifier les propriétés de la molécule **antibiotique** [16].

✓ Noyau β -lactame

Noyau indispensable à l'activité antibactérienne mais il est responsable de l'instabilité en milieu acide. Le noyau β -lactame a une structure cyclique, dans laquelle on trouve trois atomes de carbone et un d'azote. Le cycle β -lactamine appartient à divers antibiotiques, telle la pénicilline et ont un mode d'action bien spécifique.[17]

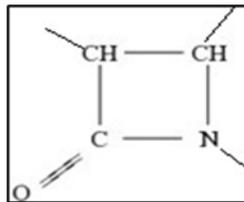


Figure 03: Noyau β -lactame

B/La pénicilline :

Les pénicillines sont des antibiotiques appartenant aux β -lactamines. À la base, la pénicilline est une toxine qui provient de la moisissure *penicillium* provenant du champignon *Penicillium notatum* et qui est inoffensive pour l'homme.

Elles ont des propriétés antibiotiques bactériostatiques : elles empêchent la synthèse de la paroi bactérienne et stoppent donc la prolifération des bactéries.

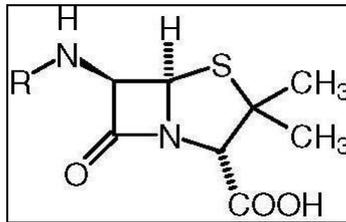


Figure0 4: Cycle β -lactame + cycle pentagonal thiazolidine

Selon la nature des substituants, on distingue [18] :

- **Pénicillines G et V (sensibles aux pénicillinases)**
- **Pénicillines résistantes aux pénicillinases :**
 - méthicilline acidosensible.
 - isooxazolylpénicillines acido-résistantes (oxacilline, cloxacilline,).
- **Pénicillines A (aminopénicillines) acidorésistantes et présentant un spectre élargi :**
 - Ampicilline, Amoxicilline.
 - ciclacilline
- **Pénicillines acidosensibles à très large spectre :**
 - carboxypénicillines (ticarcilline, carbénicilline, témocilline)
 - acyluréidopénicillines (pipéracilline, azlocilline, mézlocilline)
- **Amidinopénicillines :**
 - pivmécillinam.

C/Les inhibiteurs de β -lactamases :

Les inhibiteurs de β -lactamases sont des dérivés de l'acide clavulanique et de l'acide pénicillanique, qui possèdent une activité bactérienne intrinsèque faible, mais sont de puissants inhibiteurs de β -lactamases. Ils sont des substrats-suicide qui se lient de manière irréversible à la β -lactamase, empêchant son action ultérieure sur les β -lactames[19].

D/Les céphalosporines

✓ Historique

En 1945, Giuseppe Brotzu (pharmacologue italien) découvre un champignon, le *Cephalosporium Acremonium*, à propriétés antistaphylococciques. Il isole la céphalosporine C efficace sur des staphylocoques pénicillino-résistants. Mais malheureusement son activité antibactérienne trop faible le rend inutilisable en thérapeutique, et il est alors utilisé uniquement en matière première pour l'obtention de céphalosporines hémisynthétiques.

En 1962 la céfalotine est obtenue : c'est la 1ère céphalosporine utilisée en thérapeutique. Elle devient le prototype des céphalosporines de 1ère génération

Entre 1979-1980, on observe l'apparition de molécules beaucoup plus puissantes : les céphalosporines de 2ème et 3ème génération. Le prototype des céphalosporines de 3ème génération est le Cefotaxime. C'est utilisé pour le traitement des infections sévères (méningites, bactériémies).

C'est la famille d'antibiotiques la plus importante par le nombre de produits et la fréquence des prescriptions car elle associe efficacité et sécurité d'emploi.

Ce sont des antibiotiques « critiques » car ils ont un impact écologique très important, ils sont particulièrement générateurs de résistances, on cherche actuellement à en restreindre l'utilisation. Ils contribuent à favoriser l'émergence des bactéries BLSE.[20]

✓ Structure chimique

Elle dérive d'un squelette bicyclique à 8 atomes : noyau céphème qui résulte de la fusion du cycle azétidine à fonction β -lactame et du dihydrothiazine, ce qui conduit à la structure générale

des céphalosporines, qui se distinguent par la nature du substituant R1 et R2.

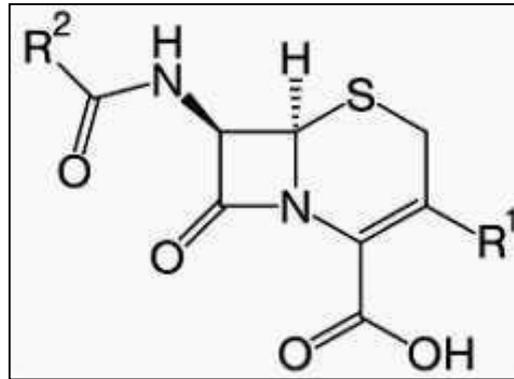


Figure 05 : Structure chimique des céphalosporines (Van Hollebeke M; 2015)

Les éléments communs avec les pénicillines sont la fonction β -lactame, la fonction acide carboxylique, et la fonction amide extracyclique.

Ce qui change par rapport aux pénicillines :

- Cycle B hexagonal insaturé
- Angle de 133° au lieu de 90° , donc moins replié : la stabilité est donc meilleure en milieu acide

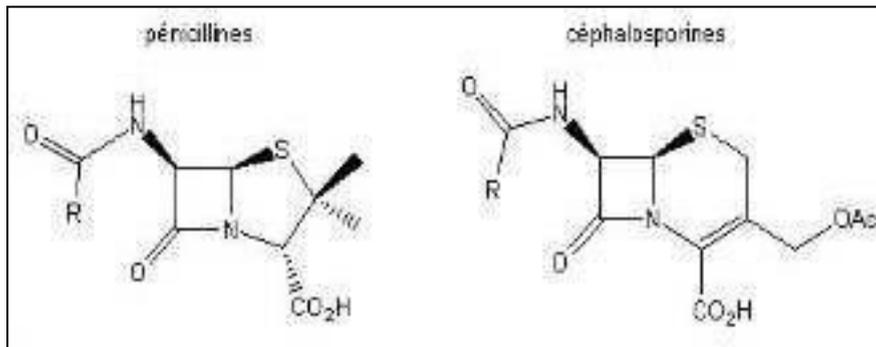


Figure 06 : Comparaison de structure entre pénicillines et céphalosporines (Demirddjian H. 2006)

✓ Spectre d'activité

Il est large à très large car il y a des différences notables au sein de la famille des céphalosporines. On a donc une sous-classification dans la famille des céphalosporines avec 3 générations.

<p>C₁G : CEFACLOR (ALFATIL*) CEFADROXIL CEFALEXINE (KEFORAL*) CEFAZOLINE</p> <p>C₂G : CEFUROXIME AXETIL (ZINNAT*) CEFUROXIME CEFAMANDOLE CEFOXITINE</p>	<p>C₃G : CEFIXIME (OROKEN*) CEFPODOXIME PROXETIL (ORELOX*) CEFOTIAM (TAKETIAM*) CEFTRIAXONE (ROCEPHINE*) CEFOTAXIME CEFTAZIDIME (FORTUM*) CEFEPIME (AXEPIM*) CEFPIROME (CEFROM*)</p> <p><i>Céphalosporines anti-SARM :</i> CEFTAROLINE FOSAMIL (ZINFORO*) CEFTOBIPROLE MEDOCARIL (MABELIO*)</p>
---	--

Figure 07 : Liste des céphalosporines (Pharmaco-médicale 2022)

Sensibilité et résistance aux antibiotiques

La Sensibilité

La sensibilité d'une bactérie à un antibiotique est la faculté pour cette bactérie de ne pas supporter une concentration minimale de l'antibiotique (**Florence *et al.*, 2008**).

Résistance aux antibiotiques

On distingue deux types de résistances aux antibiotiques :

- **Résistance naturelle (ou intrinsèque)**

Les bactéries n'étant pas suicidaires, les premières qui ont appris à synthétiser des antibiotiques ont développé dans le même temps, les moyens de s'en protéger. Il s'agit de la résistance naturelle aux antibiotiques (**Lozniewskiet et Raband, 2010**).

La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce (**Smaoui, 2010**), elle fait partie du patrimoine génétique normale du germe (**Yala *etal.*, 2001**). La résistance naturelle est stable, transmise à la descendance (transmission verticale) lors de la division cellulaire, mais elle n'est généralement pas transférable d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale) (**Mendel *et al.*, 2009**).

- **Résistance acquise**

On a une bactérie sensible à un antibiotique qui acquiert une résistance à ce même antibiotique. On retrouve deux grands types d'acquisition de résistance :

- ✓ **Résistance par mutation chromosomique**

Evènement rare : il s'agit d'une mutation chromosomique occasionnant le remplacement d'une base de l'ADN par une autre et conférant une résistance spontanée à une famille d'antibiotique. A noter que cet évènement est stable c'est-à-

dire que cette résistance va passer aux générations suivantes de bactéries, donc à la descendance. On parle alors de transmission verticale.

✓ Résistance par acquisition de gènes

La bactérie acquiert un gène de résistance porté par des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons ou intégrons). C'est un phénomène fréquent qui concerne la majorité des bactéries résistantes à un antibiotique. De plus ce nouveau gène est transmis à la descendance qui acquiert la même résistance, cependant ce phénomène est moins stable que la mutation chromosomique, surtout en absence du facteur de sélection, la bactérie redevient même sensible. On parle pour ce mécanisme, de transmission horizontale (Battraud, 2017).

Ayataxim 1G

Identification du médicament Ayataxim 1G

Ayataxim 1G contient un principe actif : Céfotaxime sodium (D.C.I.).

I.1.2.1.2. Principe actif : Céfotaxime sodique est un sel de sodium de Céfotaxime, anti-infectieux, pour injection, est un antibiotique utilisé pour traiter de nombreux types d'infections bactériennes. C'est une poudre pour solution injectable ou pour perfusion d'un gramme « boîte de 10 flacons en verre de type (I) contient une quantité de Céfotaxime sodique équivalente à NLT 90,0 % et NMT 115,0 % de la quantité indiquée de Céfotaxime ($C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$) ».

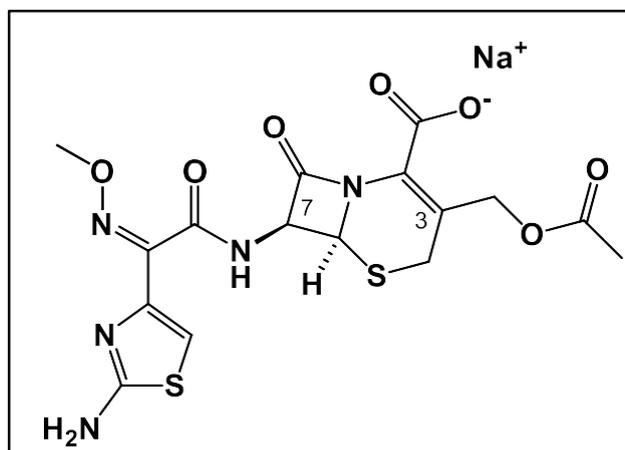


Figure 08 : Structure chimique du sodium de céfotaxime .[21]

Des paramètres et propriétés physico-chimiques relatif à l'Amoxicilline sont montrés dans le tableau 01.

Tableau 01 : Quelques propriétés chimique de Céfotaxime sodique [22].

Nom Commercial	Ayataxim 1G
Dosage	1G
Forme	PDRE. SOL. INJ.
D.C.I	Céfotaxime sodique CAS No.: 64485-93-4
Laboratoire	PHARMA PHARMACEUTICALS
Classe thérapeutique	INFECTIOLOGIE
Classe pharmacologique	CEPHALOSPORINES
Conditionnement	B/1FL DE PDRE.
Commercialisation	OUI
Nom chimique	Sodium,(6S,7S)-3-(acetoxymethyl)-7-((Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino) acetamido) - 8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate
Formule moléculaire	C₁₆H₁₆N₅NaO₇S₂
Masse moléculaire	477.5 g/mol
pH	Stabilité à pH 4,5-6,5 [12].à T=25°
Solubilité	Soluble dans l'eau [23]
Organoleptiques	Forme solide poudre blanc à blanc cassé.



Figure 09 : Ayataxim 1G

Mécanisme d'action

Le céfotaxime est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des céphalosporines de 3^e génération.

Toutes les céphalosporines (antibiotiques bêtalactamines) inhibent la production de la paroi cellulaire et sont des inhibiteurs sélectifs de la synthèse de peptidoglycanes. L'étape initiale de l'effet de la substance consiste en la fixation de celle-ci à des récepteurs cellulaires appelés «protéines liant la pénicilline». Une fois qu'un antibiotique bêtalactamine s'est lié à ces récepteurs, la réaction de transpeptidation est inhibée et la synthèse des peptidoglycanes est bloquée. Il en résulte une lyse bactérienne.

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

- S \leq 4 mg/l et R $>$ 32 mg/l.
- concentration minimale inhibitrice (CMI) pneumocoque : S \leq 0,5 mg/l et R $>$ 2 mg/l (voie parentérale).

Espèces sensibles :

- aérobies à Gram +: *Corynebacterium diphtheria*, *Staphylococcus méti-S*, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae* ;
- aérobies à Gram - : *Borrelia burgdorferi*, *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Neisseria* y compris *Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia* ;
- anaérobies : *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*.

Espèces résistantes :

- aérobies à Gram + : entérocoques, *Listeria*, *Staphylococcus méti-R* ;
- aérobies à Gram - : *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* ;
- anaérobies : *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*.

Contre-indications

Des antécédents d'hypersensibilité au céfotaxime sodique, aux céphalosporines ou aux antibiotiques du groupe pénicilline constituent une contre-indication à l'emploi de CÉFOTAXIME SODIQUE POUR INJECTION BP (céfotaxime sodique).

Contrôle qualité (CQ) :

Action de contrôle qui permet de vérifier que les caractéristiques d'un produit sont conformes aux spécifications définies préalablement dans le dossier d'enregistrement du médicament. Pour garantir la qualité irréprochable du médicament, les équipes industrielles effectuent de nombreux contrôles qui portent sur les matières premières, les produits semi finis, les produits finis ou encore les articles de conditionnement :

✓ *Le contrôle Matières Premières :*

Tout produit entrant dans la composition et la fabrication d'un médicament passe au laboratoire de contrôle qui vérifiera que les caractéristiques du produit correspondent bien aux spécifications qui ont été définies préalablement.

✓ *Le contrôle Articles de Conditionnement :*

Tous les éléments entrant dans le conditionnement subissent des tests qui permettent de vérifier que leurs caractéristiques correspondent aux spécifications qui ont été définies préalablement.

✓ *Le contrôle après Conditionnement :*

Une fois les médicaments conditionnés, des échantillons sont prélevés pour subir deux types de contrôles :

Contrôle physico-chimique : permet de vérifier le respect des spécifications à travers différents tests HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance), UV (Ultra-violet), ou encore CPG (Chromatographie Phase Gazeuse).

Recherche des bactéries : permet de s'assurer de la conformité microbiologique du médicament.

Assurance qualité (AQ) :

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

Le respect des règles et des procédures concerne l'ensemble des processus de l'entreprise : production, conditionnement, logistique, achat, approvisionnement, gestion de production, systèmes d'information, formation.

L'assurance qualité est donc le garant du "*faire bien*".

✓ *Acteurs Responsables de la Qualité :*

La réalisation de l'objectif de qualité requiert une implication humaine majeure qui passe par :

la responsabilité clairement définie de la direction de l'entreprise et de son pharmacien responsable (personne chargée au sein de l'entreprise de veiller au respect des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique)

la participation et l'engagement du personnel de tous les services de l'entreprise, mais aussi de ceux des fournisseurs et des distributeurs. Ceci implique une formation poussée aux BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) et aux procédures.

La pharmacopée européenne (PH. EUR) :

La Pharmacopée européenne (PH. EUR) définit les exigences relatives à la composition qualitative et quantitative des médicaments, les essais à effectuer sur les médicaments et sur les substances et matériaux utilisés pour leur fabrication. Elle participe à la protection de la santé publique en élaborant des monographies générales et spécifiques, ainsi que d'autres textes réglementaires. Ces derniers permettent de réglementer la fabrication des produits de santé et d'assurer leur contrôle de qualité. Ils sont applicables sur le territoire des pays membres. Ils répondent aux besoins des autorités réglementaires, des fabricants de matières premières et de médicaments, et des services chargés des contrôles de qualité des médicaments et de leurs constituants.

Instrumentation

Chromatographie liquide à haute performance

DESCRIPTION



Figure 10: HPLC LC-2030C NT

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

✓ Principe

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

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

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

✓ **Appareillage**

L'appareillage se compose d'un système de pompe, d'un injecteur, d'une colonne Chromatographique (éventuellement thermostatée), d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (ou d'un intégrateur ou enregistreur).

La phase mobile, délivrée à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, puis passe à travers le détecteur.

✓ **Système de pompe**

Les systèmes de pompage pour CL doivent fournir la phase mobile à un débit constant. Il convient de limiter autant que possible les fluctuations de la pression. Les pompes pour CL peuvent être équipées d'un dispositif de purge qui permet de chasser les bulles d'air emprisonnées.

✓ **Injecteur**

La solution à examiner est introduite dans la phase mobile circulant en tête de colonne, ou à proximité de celle-ci, à l'aide d'un système d'injection conçu pour fonctionner à pression élevée.

✓ **Colonne**

Une colonne spécifique pour le produit à analyser, en inox, de quelques centimètres de longueur et remplie d'une phase stationnaire généralement en silice.

✓ **Détecteur**

Les détecteurs les plus utilisés sont les spectrophotomètres à barrette de diode (détecteur UV/Vis). La détection peut également reposer sur la fluorimétrie, la réfractométrie différentielle, des méthodes électrochimiques, la spectrométrie de masse, la dispersion de la lumière, la radioactivité et d'autres méthodes particulières.

Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge (IR)

- **Description**

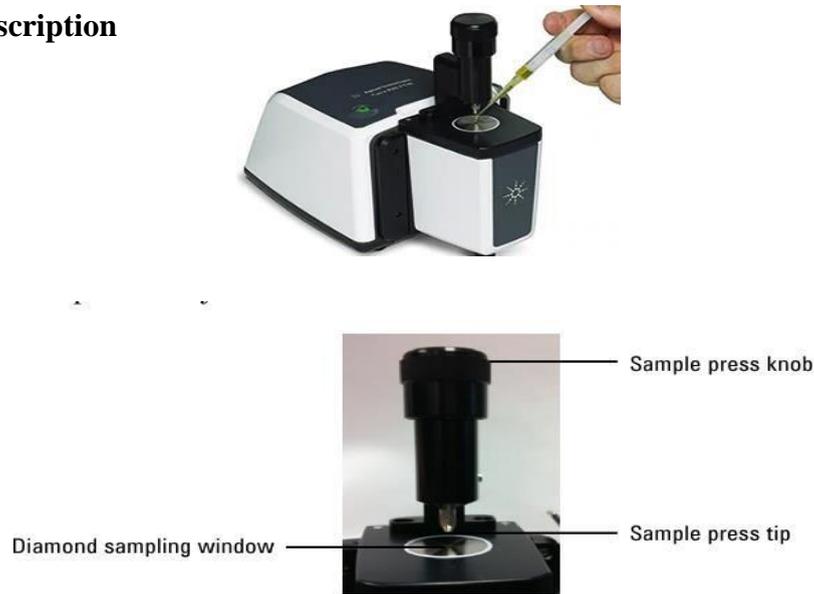


Figure 11 : Spectromètre FT-IR Cary 630 FTIR

Le spectromètre FTIR Cary 630 est un instrument de paillasse flexible offrant des performances élevées et une facilité d'utilisation extraordinaire dans un design ultra-compact. Sa modularité offre une flexibilité d'échantillonnage pour l'analyse des solides, liquide et gaz. Le système d'optique permet à une large gamme de modules d'être échangés en quelques secondes, fournissant des informations quantitatives et qualitatives supérieures rapidement. Équipé du logiciel MicroLAB très intuitif, il permet d'analyser rapidement des échantillons sans préparation préalable.

✓ **Principe :**

La spectroscopie infrarouge est la mesure de la diminution de l'intensité du rayonnement qui traverse un échantillon en fonction de la longueur d'onde. Le rayonnement infrarouge dispense suffisamment d'énergie pour stimuler les vibrations moléculaires à des niveaux d'énergie supérieurs. La spectroscopie infrarouge s'utilise principalement pour l'analyse qualitative d'une molécule en mettant en évidence la présence des liaisons entre les atomes (fonctions et groupements). La majorité des applications se situe entre 2,5 et 15 μm soit en nombre d'ondes de 4000 cm^{-1} à 670 cm^{-1} (IR moyen).

Spectrophotomètre visible SP-UV1100

- **Description**

Utilisation conviviale et écran LCD riche en informations : Le grand écran LCD rétroéclairé de 128 x 64 points avec réglage de la luminosité permet d'afficher un large éventail de données, y compris sous forme de graphiques. - Stockage des données à bord : Le système peut enregistrer les résultats des tests, jusqu'à 200 groupes de données et 200 courbes standard dans la mémoire RAM. - Les données peuvent être restaurées après une panne de courant soudaine. - Réglage automatique de la longueur d'onde : Réglage automatique de la longueur d'onde pour calibrer le système à l'aide des touches fléchées afin d'éviter les erreurs de manipulation. - Contrôle par PC via le logiciel d'application : Le spectrophotomètre est entièrement équipé et capable d'exécuter toutes les fonctions en mode autonome. Le logiciel d'application optionnel 'Wave Professional' permet de contrôler le spectrophotomètre par ordinateur (via le port USB intégré), ainsi que d'autres fonctions telles que le balayage du spectre, le balayage temporel (cinétique), le balayage multi-longueurs d'onde et la mesure des acides nucléiques et des protéines. (SP-V1100/SP-UV1100)

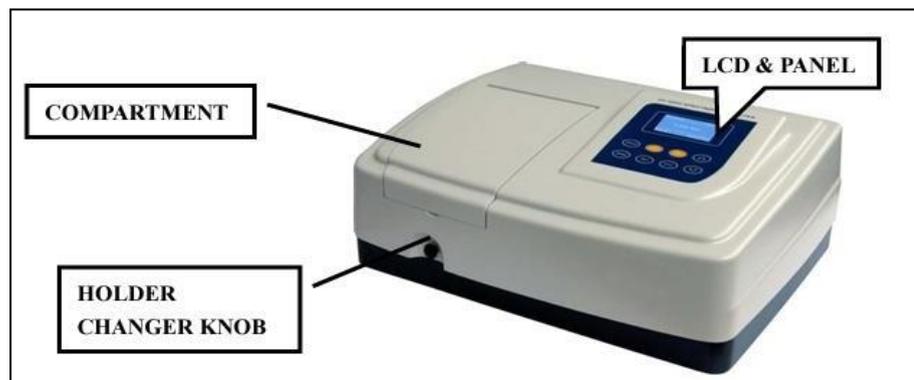


Figure 12 : Spectrophotomètre visible SP-UV1100

I.6.4. Titrateur Karl Fischer

La détermination de la teneur en eau constitue une des principales analyses effectuées pour de nombreuses matières premières et produits finis.

Les titrateurs volumétriques Karl Fischer, de par leur conception et leur algorithme de titrage, permettent d'obtenir, rapidement, un résultat fiable ainsi que des indications claires sur la qualité de l'échantillon.



Figure 13: Appareil Titrateur volumétrique Karl Fischer METTLER TOLEDO



Partie 02 : Protocoles Expérimentaux





Chapitre II : Matériels et Méthodes



II. Matériels et Méthodes

Introduction

Notre présente étude a été effectuée au niveau du centre de recherche et développement (CRD) et de l'unité antibiotiques (Aïn M'lila) de l'entreprise PHARMA. Cette étude a pour but :

- ❖ D'apprendre et maîtriser les méthodes du contrôle de la qualité à travers l'application des règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) dans le domaine pharmaceutique.
- ❖ Et de contrôler la conformité et l'innocuité des formes pharmaceutiques injectables : L'Ayataxim injectable Groupe IMGSA, (Ayataxim 1G).

Le contrôle de la qualité a été effectué selon [24] et les monographies internes du laboratoire de contrôle de la qualité. Il comporte des contrôles physico-chimiques

- ✓ Evaluer la qualité des médicaments
- ✓ Vérifier des paramètres organoleptiques
- ✓ Identifier et doser les principes actifs

Présentation de la société PHARMA (GROUPE IMGSA) .

PHARMA est un établissement pharmaceutique industriel spécialisé dans la production, la commercialisation, la représentation, l'importation et l'exportation des spécialités pharmaceutiques.

L'activité de PHARMA repose à la fois sur :

- Des partenariats forts avec des laboratoires pharmaceutiques internationaux, grâce auxquels la société fabrique et distribue des produits sous licences, bénéficiant ainsi de leur maîtrise du métier, de leur potentiel technologique et de leur recherche et développement,

Un savoir-faire est un outil industriel permettant à la société de produire et de commercialiser directement ses génériques.

MAPS

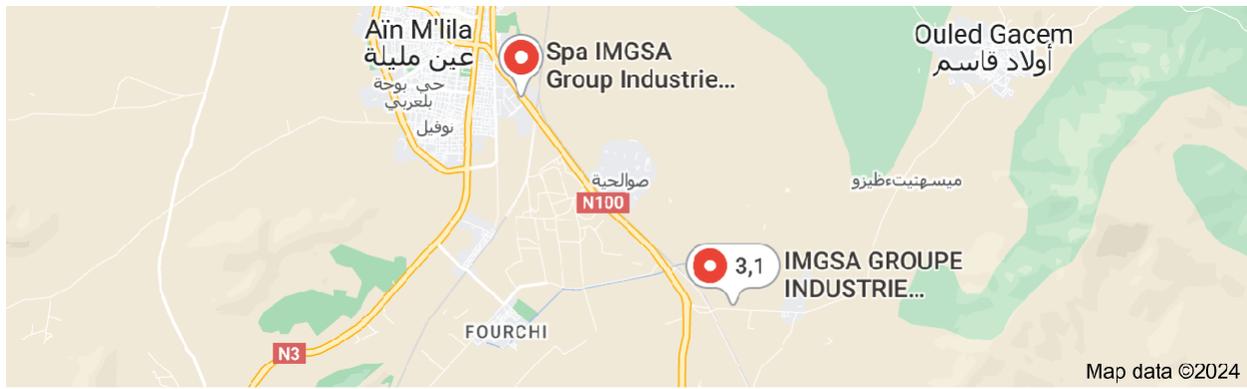


Figure 14 : Maps de IMGSA groupe industrie pharmaceutique

Principales étapes de production de PHARMA:

Les principales étapes de production de PHARMA peuvent être énumérées comme suit :

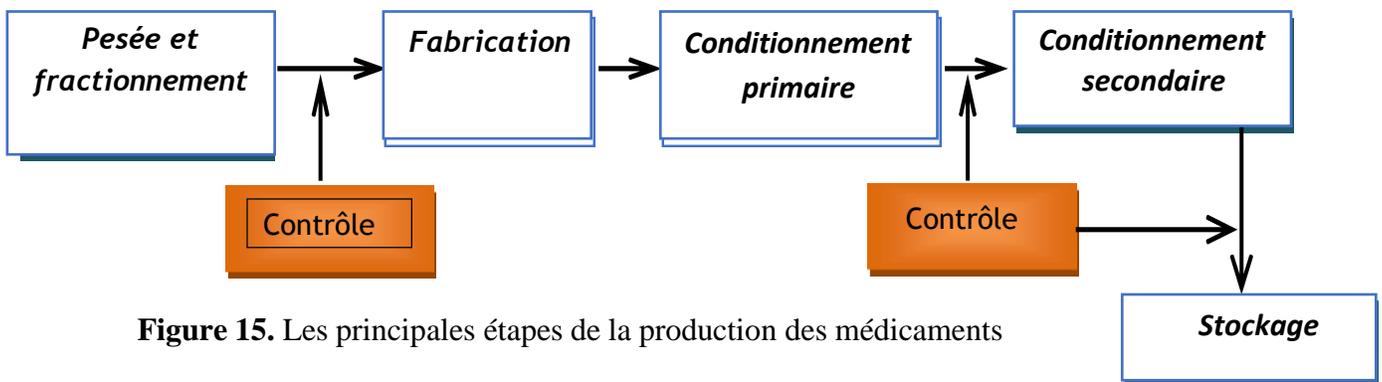


Figure 15. Les principales étapes de la production des médicaments

a) Pesée et fractionnement

Cette étape consiste à peser les matières premières et à fractionner les articles de conditionnement qui vont être utilisés par la production. Ces produits sont ensuite livrés pour leur mise en œuvre.

Tout d'abord une étape de pesée et de préparation des matières premières pour chaque lot qui se fait sur ordre du Service de planification dans une centrale attenante au magasin destockage. Les matières préparées sont ensuite regroupées et livrées à chaque atelier, 24 heures avant la date prévue pour la fabrication. Ces matières sont vérifiées avant leur mise en œuvre (pesée, étiquetage, etc.) Un système d'identification des articles de conditionnements par code à barres a été mis en place en 2006.

Ces codes sont lus de façon systématique grâce à des lecteurs installés sur les machines de conditionnement secondaire.

b) Fabrication

Les matières premières subissent un traitement spécifique indiqué dans un protocole defabrication précisant, non seulement, les différentes étapes du processus, mais également les conditions de température, de pression, de filtration d'air, de stérilisation, etc. à respecter.

c) Conditionnement primaire

Le produit semi-ouvert obtenu est ensuite réparti dans son conditionnement primaire (en contact direct avec le produit) : Blisters ou piluliers pour les comprimés et gélules, flacons pour les sirops, tubes pour les pommades et ampoules pour les injectables et buvables.

d) Conditionnement secondaire

Le produit semi-fini obtenu précédemment est emballé dans son conditionnement secondaire (sans contact avec le produit). Le produit est ainsi mis en étui et ensuite en carton. Celui-ci doit laisser apparaître clairement le nom du produit, son dosage et sa présentation, son prix, son numéro de lot et sa date de péremption.

e) Stockage

Les lots de produits finis sont ensuite transférés en quarantaine au magasin de distribution, en attente de libération par le pharmacien responsable ou son délégué ; ils seront alors disponibles pour la vente.

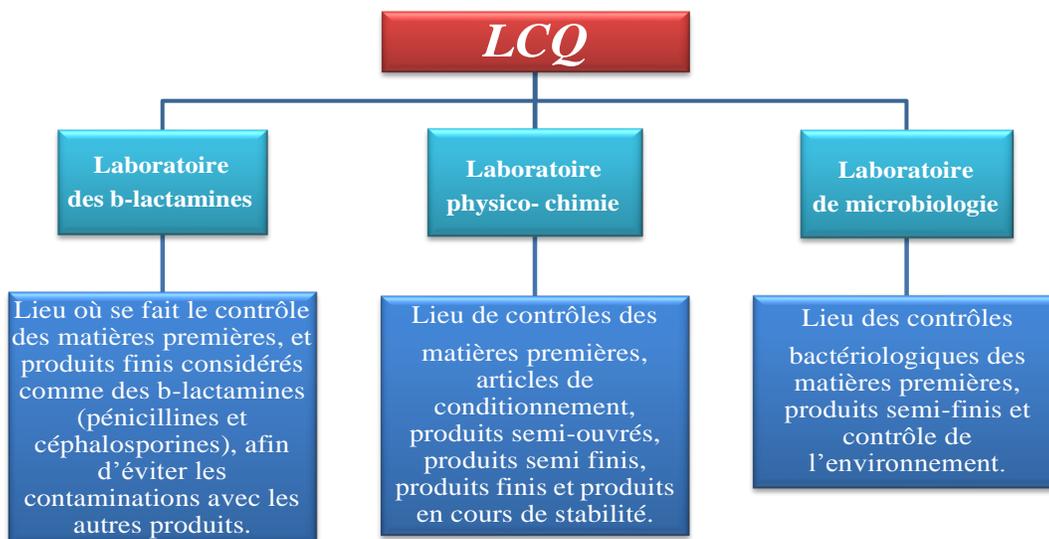
Laboratoires de contrôle qualité (LCQ) dans PHARMA:

Figure 16. Différents types de laboratoires au sein de l'entreprise

A/Matériel et Méthodes**II. A.1. Matériel:**(voir annexe 01). :[25]❖ **Matières utilisées**

- **Matières premières : Principe actif :** Céfotaxime sodium
- **Produit fini : AYATAXIM 1G :**
- Une poudre pour solution injectable ou pour perfusion 1g (boîte de 10 flacons en verre de type I) contient une quantité de Céfotaxime sodique pas moins que 90,0 % et pas

plus que 115,0 % de la quantité indiquée de Céfotaxime ($C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$).

- Ayataxim contient un principe actif : Céfotaxime sodium (D.C.I.).

Méthodes

Echantillonnage

L'échantillon prélevé doit être effectué dans des conditions d'asepsie rigoureuses pour éviter toute source de contamination. Les mentions suivantes ont été indiquées pour chaque prélèvement :

- La date de prélèvement
- La quantité prélevée
- Le numéro de lot et l'identification du produit

Contrôle du soluté Ayataxim injectable et Contrôle de la matière première utilisée dans la fabrication du Ayataxim 1G injectable.

Contrôle physico-chimique.

Les différentes méthodes de contrôle physico-chimique utilisées pour réaliser ce travail, sont celles préconisées par la pharmacopée européenne 2015.

➤ Aspect

❖ Mode opératoire : Inspection visuelle

- Étalez environ 1 g de substances en fine couche sur du papier blanc ou posez sur un verre de montre avec du papier blanc, test visuel à la lumière du jour.

- **Spécification :**

Poudre blanche ou légèrement jaune, contenue dans un flacon en verre scellé

- **Identification du sodium dans le Céfotaxime sodique :**

Les méthodes de contrôle sont celles préconisées Selon la méthode USP (Identification tests général, Sodium)

- ❖ **Mode opératoire :**

- Dissoudre 0,1 g de la substance (Ayataxim pour injection) à examiner dans 2 ml d'eau et 2 ml d'une solution de carbonate de potassium (150 g/l) et porter à ébullition.
- Ajouter 4 ml de solution de pyroantimonate de potassium et porter à ébullition, laisser refroidir de l'eau glacée et, si nécessaire, frotter l'intérieur de l'éprouvette avec une tige de verre.

- **Spécification :**

Résultat 1 : aucun précipité ne s'est formé

Résultat 2 : Un précipité blanc dense se forme.

- **Uniformité de poids**

- ❖ **Équipement :** Balance de précision, Four.

- ❖ **Mode opératoire**

Retirez toutes les étiquettes des flacons, lavez et séchez l'extérieur (si nécessaire), retirez tous les bouchons en caoutchouc et pesez le flacon chargé (Xi) (Remarque: prenez la poudre dans le flacon pour bien fermer immédiatement après la pesée, avant de peser une autre unité). Utiliser un coton propre, ou rincer à l'eau si préparations difficiles à nettoyer avec du coton, puis laisser sécher naturellement et sécher à 100°C à 105°C pendant 1 heure, laisser refroidir dans un dessiccateur de gel de silice et peser les flacons vides séparément (ai).

→ Calcul :

Calculer le poids de poudre dans chaque Vial (mg) :

$$M_i = X_i - a_i \quad (i = 1 \rightarrow 20)$$

Calculer la masse moyenne/Vial $M = X - a$

X : le poids moyen du flacon comprend les flacons vides + les substances médicamenteuses.

Calculer les limites du poids de poudre dans les flacons (mg)

$[M \pm 5,00 \%]$ (1)

$[M \pm 10,0 \%]$ (2)

Comparer M_i avec la limite (1).

▪ **Spécifications :**

Pas plus de 2 des masses individuelles s'écartent de la limite (1) et aucune des masses individuelles ne s'écarte de la limite (2)

➤ **Temps de reconstitution**

❖ **Mode opératoire** Reconstituer un flacon avec 4 ml d'eau pour préparations injectables. Le flacon a ensuite été secoué pendant 30 secondes et laissé reposer. Notez le temps qu'il faut aux solides pour se dissoudre.

▪ **Spécification**

Le temps écoulé depuis l'introduction de l'eau dans le flacon jusqu'à ce que les solides soient complètement dissous : ≤ 93 secondes

➤ **Détermination du pH**

➤ Selon l'édition actuelle de la Ph. EUR (2.2.3)

❖ **Mode opératoire**

- Peser avec précision le produit médicamenteux équivalent à 1,0 g de Céfotaxime dans une fiole jaugée de 10 ml, dissoudre et diluer avec de l'eau distillée exempte de dioxyde de carbone jusqu'à 10 ml, bien mélanger. Déterminer le PH à température ambiante avec un pH-mètre étalonné.

▪ **Spécification**

pH : 4,5 - 6,5

➤ **Comptage des particules :**

❖ **Mode opératoire**

✓ **Vérifier la qualité de l'eau :** Nombre de particules de taille $\geq 10 \mu\text{m}$ par 25 ml d'eau de test : pas plus de 25 particules

✓ **Préparation de l'échantillon :** Prendre 10 flacons de fermeture, dissoudre en injectant 5 ml d'eau sans particules selon les spécifications sur l'étiquette de chaque vial, bien agiter pour dissoudre (agiter à la main). Utiliser une aiguille propre lavée avec de l'eau sans particules pour drainer la solution dans 10 flacons jusqu'à ce que les flacons soient vides et recueillir-les en une seule solution. Dégazer aux ultrasons pendant 5 minutes, puis laisser reposer 10 minutes. Mesurer l'échantillon.

Retirez 4 portions, chaque portion de 5 mL, et comptez le nombre de particules égales ou supérieures à 10 μm et 25 μm . Ne pas tenir compte du résultat obtenu pour la première portion et calculer le nombre moyen de particules pour la préparation à examiner.

▪ **Spécification :**

Nombre de particules $\geq 10 \mu\text{m}$: Pas plus de 6000 particules par flacon.

Nombre de particules $\geq 25 \mu\text{m}$: pas plus de 600 particules par flacon.

➤ **Teneur en eau**

➤ Selon la Ph. Eur. (2.5.12) et monographie UPS « Céfazoline pour injection »

➤

❖ **Equipement :** Karl Fisher.

❖ **Mode opératoire**

Transvasez rapidement environ 0,3 g de médicament en poudre fine dans le récipient.
Détermination de la teneur en eau selon la méthode Karl Fischer

▪ **Spécification : $\leq 3.0\%$**

➤ **Identification du Céfotaxime sodium par IR :**

❖ **Mode opératoire**

Par inspection visuelle, le spectre du Céfotaxime SCR correspond au spectre de la substance examinée (AYATAXIM 1G).

- On nettoie la plaque de l'accessoire ATR par l'acétone.
- On place la poudre à analyser dans la plaque, puis on Pousse l'accessoire ATR fermement.
- On lance l'analyse par le système informatique.
- A la fin on compare les spectres obtenus avec les spectres de référence.

- **Spécification :**

Les spectres des échantillons ne montrent que des maxima aux mêmes longueurs d'onde que ceux d'une préparation similaire de l'étalon de référence correspondant.

- **Identification du Céfotaxime de sodium par HPLC.**

Selon USP 32 EDDITION

- ❖ **Equipment :** HPLC.

- ❖ **Mode opératoire**

Par inspection visuelle, le temps de rétention du pic principal de la solution échantillon correspond à celui de la solution étalon, tel qu'obtenu dans le test.

- **Spécification :**

Les chromatogrammes des préparations du Dosage présentent un pic majeur pour la Céfotaxime dont le temps de rétention correspond à celui du chromatogramme de la préparation Standard.

- **Dosage du Céfotaxime par HPLC.**

Selon BP 2015, monographie « Céfotaxime injection »

- ❖ **Équipement :** Précision de la balance analytique à 0,1 mg, Système HPLC, Colonne C18, 5 µm, 250 x 4,6 mm ou équivalent.

- ❖ **Mode opératoire.**

- ✓ **Solution standard :** préparer une solution de Céfotaxime à 0,10 mg/ml en phase mobile. Peser une quantité d'étalon de travail de Céfotaxime sodique équivalente à 10 mg de Céfotaxime et les transférer dans une fiole jaugée de 10 ml. Dissoudre et porter au volume avec la phase mobile. Prélever 2 ml de cette solution et la transférer dans une fiole jaugée de 20 ml, ajouter la phase mobile au volume. Filtrer la solution à travers un filtre à membrane de 0,45 µm avant l'injection.

- ✓ **Solution à tester :** prélever une quantité de produit médicamenteux équivalente à 50 mg de Céfotaxime et les transférer dans une fiole jaugée de 50 ml. Dissoudre et porter au

volume avec la phase mobile. Prélever 5 ml de cette solution et la transférer dans une fiole jaugée de 50 ml, ajouter la phase mobile au volume. Filtrer la solution à travers un filtre à membrane de 0,45 µm avant l'injection.

→ **Remarque** : la solution standard et la solution de test doivent être utilisées dans les 3 heures lorsqu'elles sont conservées à température ambiante

✓ **Conditions chromatographiques.**

- Phase mobile : Dissoudre 3,5 g de dihydrogénophosphate de potassium KH_2PO_4 et 11,6 g d'hydrogémnophosphate disodique $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ dans 1000 ml d'eau distillée, relever le pH de cette solution, le pH doit être respecté dans la plage $7,0 \pm 0,1$; ajouter 375 ml de méthanol. Filtrer et dégazer avant utilisation.
- Débit : 1,0 ml/minute.
- Température : température ambiante, 25 °C.
- Détecteur : UV à 235 nm.
- Volume d'injection : 10 µl.

→ **Calcul** :

La teneur en mg de Céfotaxime par flacon est calculée avec la formule suivante :

$$T = \frac{A_s}{A_{std}} \times \frac{m_{std}}{V_{std}} \times D_{std} \times V_s / m_s \times \frac{1}{D_s} \times \frac{M_{moy}}{1000} \times \frac{T}{100} \times \frac{(100 - T_h)}{100} \times 100$$

Où :

A_s , A_{std} : l'aire du pic de Céfotaxime obtenue respectivement à partir de la solution d'essai et de la solution standard

m_{std} , m_s : poids de l'échantillon, étalon de référence (mg)

T : la teneur en pourcentage de Céfotaxime est calculée sur la base de la substance de l'étalon de référence Céfotaxime sodique

D : dilution

V_s ; V_{std} : volume d'échantillon ; étalon de référence (ml)

✓ **Limite d'acceptation :**

Teneur en Céfotaxime : 900,0 – 1100,0 mg (90,0 % - 110,0 %) teneur alléguée

✓ **Adéquation du système :**

Injecter la solution étalon.

Le système chromatographique donne les paramètres suivants pour le pic principal : facteur de symétrie.

▪ **Spécification :**

Facteur de symétrie (T) < 2

RSD le pic correspond à 5 injections de solution standard ≤ 2.0%

➤ **Essai des substances apparentes par chromatographie liquide HPLC ;**

Selon BP 2015, monographie « Cefotaxime injection »

- ❖ **Équipement** : Précision des balances analytiques à 0,1 mg ,Système HPLC-Colonne Luna C18, 5 µm, 250 x 4,6 mm ou équivalent, Bain d'eau, Machine à secouer.
- ❖ **Solution tampon pH 6,6** : transférer 250,0 ml de phosphate monopotassique 0,2 M KH₂PO₄ et 89,0 ml d'hydroxyde de sodium 0,2 M dans une fiole jaugée de 1000 ml, ajouter de l'eau distillée au volume, bien mélanger.

❖ **Mode opératoire :**✓ **Substance de référence :**

- Étalon de référence Céfotaxime sodique.
- Céfotaxime pour l'identification des pics CRS

✓ **Conditions chromatographiques :**

- ✓ **Phase mobile :** dissoudre 3,5 g de dihydrogénophosphate de potassium KH_2PO_4 et 11,6 g d'hydrogénophosphate disodique $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ dans 1000 ml d'eau distillée, relever le pH de cette solution, le pH doit être respecté dans la plage $7,0 \pm 0,1$; ajouter 375 ml de méthanol. Filtrer et dégazer avant utilisation.

- Débit : 1,0 ml/minute.

- Température : température ambiante, 25 °C.

- Détecteur : UV à 235 nm.

- Volume d'injection : 10 μl .

- ✓ **Solution témoin :** préparer une solution de Céfotaxime à 0,010 mg/ml en phase mobile. Peser une quantité d'étalon de référence de Céfotaxime sodique équivalente à 10 mg de Céfotaxime et les transvaser dans une fiole jaugée de 10 ml. Dissoudre et porter au volume avec la phase mobile. Prélevez 1 ml de cette solution et transférez-le dans une fiole jaugée de 10 ml, ajoutez la phase mobile au volume. Diluer 2 ml de cette solution à 20 ml avec la phase mobile. Filtrer la solution à travers un filtre à membrane de 0,45 μm avant l'injection.
- ✓ **Solution à tester :** prélever une quantité de produit médicamenteux équivalente à 50 mg de Céfotaxime et les transférer dans une fiole jaugée de 50 ml. Dissoudre et porter au volume avec la phase mobile. Filtrer la solution à travers un filtre à membrane de 0,45 μm avant l'injection.

- ✓ **Solution d'adéquation du système (systemsuitability) :** peser avec précision environ 10 mg de produit médicamenteux dans une fiole jaugée de 100 ml, dissoudre et diluer à 100 ml avec la phase mobile, bien mélanger. A 4 ml de cette solution, ajouter 1 ml d'acide chlorhydrique 2 M, chauffer la solution au bain-marie à 40 °C pendant 2 heures, ajouter 5 ml de tampon phosphate pH 6,6 et 1 ml d'hydroxyde de sodium 2 M.

Remarque : la solution de référence et la solution de test doivent être utilisées dans les 3 heures lorsqu'elles sont conservées à température ambiante.

→**Calculs :**

Le pourcentage d'impuretés dans le produit médicamenteux est calculé comme suit :

$$\frac{A_{imp}/A_{std} \times m_{std}/V_{std} \times D_{std} \times V_{imp}/m_{imp} \times 1/D_s \times T/100}{100} = \% \text{ produit de dégradation}$$

Où :

A_{imp}/A_{std} : la zone de pic de Céfotaxime obtenue respectivement à partir de la solution et de la solution standard

m_{std}/m_{imp} : poids de l'échantillon, étalon de référence (mg)

T : La teneur en pourcentage de Céfotaxime est calculée sur la base de la substance de référence de sodium

D : Dilution

Th : Teneur en eau de la norme

V_{imp}/V_{std} : volume d'échantillon, étalon de référence (ml)

- ✓ **Adéquation du système :**

Injecter la solution d'adéquation du système. Le chromatogramme doit montrer le paramètre de résolution.

- Spécification :
 - Facteur de résolution entre les deux pics principaux : minimum 3,5.
 - La surface de tout pic secondaire n'est pas supérieure à la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution $\leq 1,0$ %
 - La somme de la surface des impuretés totales ne doit pas dépasser 4 fois la surface du pic principal $\leq 4,0$ %



Chapitre III : Résultats et Discussion



III. Résultats et Discussion

Les résultats obtenus lors du contrôle qualité de l'eau pour préparations injectables (EPPI) et de la poudre de Céfotaxime (AYATAXIM 1G) seront exposés dans ce chapitre, ainsi que leurs interprétations, dans le but de déterminer leur conformité aux normes de la pharmacopée européenne. La vérification physico-chimique est une des étapes cruciales du protocole chez IMGSA Groupe. Les vérifications effectuées sur le produit en ligne de production renforcent l'assurance-qualité. Les tests et essais réalisés sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne.

Résultat et discussion du contrôle physico-chimique de l'eau PPI

Les résultats sont présentés dans le Tableau 02 .

Tableau 02: Résultats des analyses physico-chimiques sur l'eau PPI (EPPI).

Test	Résultats	Norme	Conformité
Caractère organoleptique	Incolore, liquide et limpide	Incolore, liquide et limpide	Conforme
pH	6.2	5.5-6.5	Conforme
Conductivité ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	0.54	$\leq 1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$ à 25°C	Conforme
Carbone organique total (ppb)	0.3	$\leq 0.5 \text{ mg}/\text{L}$	Conforme
Nitrate	≤ 0.2	≤ 0.2	Conforme

Selon le tableau 01, on peut observer que le pH est de 6.2, ce qui correspond à l'intervalle [5.5-6.5], avec une conductivité de 0.54 $\mu\text{S}/\text{cm}$, ce qui est inférieur à 1.3 $\mu\text{S}/\text{cm}$. La quantité de nitrate trouvée dans l'eau est inférieure à 0.2, ce qui confirme la conformité du test. Ainsi, l'eau PPI est en accord avec les normes de la Pharmacopée Européenne.

**Résultat et discussion du contrôle physico-chimique du AYATAXIM
(matière première et produit fini)**

Aspect

Le résultat de l'aspect d'AYATAXIM et du principe actif est présenté dans le tableau suivant :

Tableau 03: Aspect du principe actif et d'AYATAXIM 1G

Description	Résultat
Poudre blanche ou légèrement jaune contenue dans un vial	Poudre légèrement jaune

Contrôle physico-chimique matière première (Céfotaxime de sodium)

Les résultats obtenus à partir du contrôle physico-chimique du principe actif Céfotaxime de sodium sont présentés dans le tableau 04.

Tableau 04: Résultats d'analyse physico-chimique du principe actif du Céfotaxime de sodium.

Test	Normes	Résultats
Description	Poudre blanche ou légèrement jaune	Poudre légèrement jaune
Identification IR	HPLC positif	Conforme
Teneur en eau	≤ 3%	2%
pH	4.5-6.5	5.3
Temps de reconstitution	< 93 seconds	75 seconds
Clarté de la solution	La solution est claire ; l'absorption à 430 nm n'est pas supérieure à 0.60	La solution est claire, abs = 0.123
Particulate matter	≥ 10µm < 6000 particules/vial, ≥ 25µm < 600 particules/vial	≥ 10 µm = 22, ≥ 25µm = 05
Essai	90.0%-110.0% contenu étiqueté	95.46%
Substances	Impuretés individuelles ≤ 1.0%,	0.083%, 0.053%, 0.528%,

apparentées	Impuretés totales $\leq 4.0\%$	0.261%, 0.057%, 0.296%, 0.028%, 0.075%, 1.381%
-------------	--------------------------------	---

D'après les résultats de tableau 04 :

- Les résultats de l'analyse du principe actif céfotaxime de sodium s'accordent aux normes de la pharmacopée européenne.
- Le pH de 5.3, compris dans l'intervalle [4.5-6.5], indique que la poudre de Céfotaxime est conforme.
- La teneur en eau est de 2%, ce qui est conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne ($\leq 3\%$).
- L'échantillon présente une valeur d'absorption de la lumière inférieure à 0.60. Ainsi, le résultat est conforme.
- Les comptages des particules montrent que la moyenne des tests d'essai des flacons de céfotaxime est conforme aux normes.
- La teneur en principe actif dans la solution essais (céfotaxime de sodium) est de 95.46%, ce qui confirme la bonne répartition du principe actif dans la poudre de céfotaxime.
- La recherche des impuretés est conforme et répond aux normes de la pharmacopée européenne.

III.2.2.1. Identification de la matière première par IR

La matière première « Céfotaxime sodium » a été identifiée par la méthode spectroscopique infra-rouge (IR). L'interprétation du spectre IR permet d'identifier les groupes fonctionnels présents dans une molécule. Selon leur pourcentage de superposition, qui est de plus de 90%, cela signifie que la matière première réceptionnée est conforme à celle prescrite sur les figures 16 et 17.

Céfotaxime représente un réel progrès sur le plan bactériologique car elles sont très actives à faibles concentrations; le groupement méthoxyimine assure aussi la rigidité

de la chaîne latérale et accroît la résistance aux β -lactamases de l'antibiotique. ce groupe possède en position 7 un cycle amino-2-thiazole, présent presque constamment chez le Céfotaxime,; ce noyau aminothiazole confère une forte affinité de l'antibiotique pour les molécules-cibles des bactéries & Gram négatif

La structure du Céfotaxime de sodium très importante sont les substitutions en 7 du type cycle amino-2-thiazole ce noyau aminothiazole confère une forte affinité de l'antibiotique pour les molécules-cibles voir la figure 08.

Possède un groupement aminothiazole en position 7 ainsi que le radical méthoxyimine en position 3 d'un radical vinyle-CH = CH₂ d'un radical carboxylique greffé sur le groupement méthoxyimine

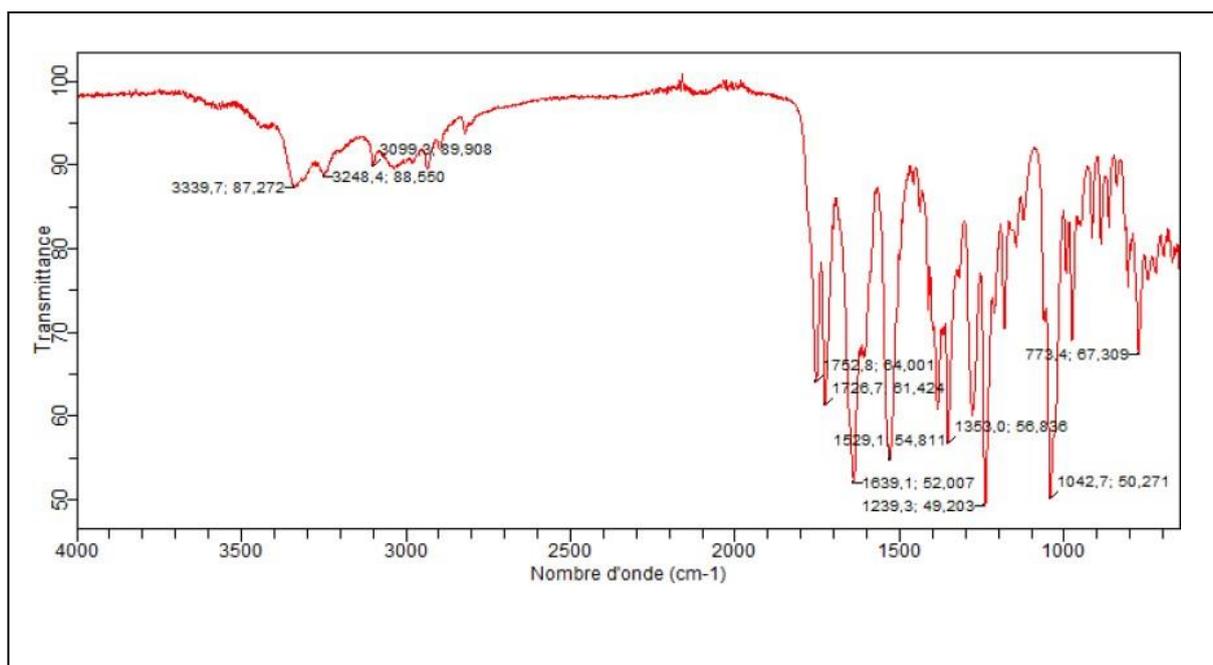


Figure 16. Spectre IR de Céfotaxime sodium standard.

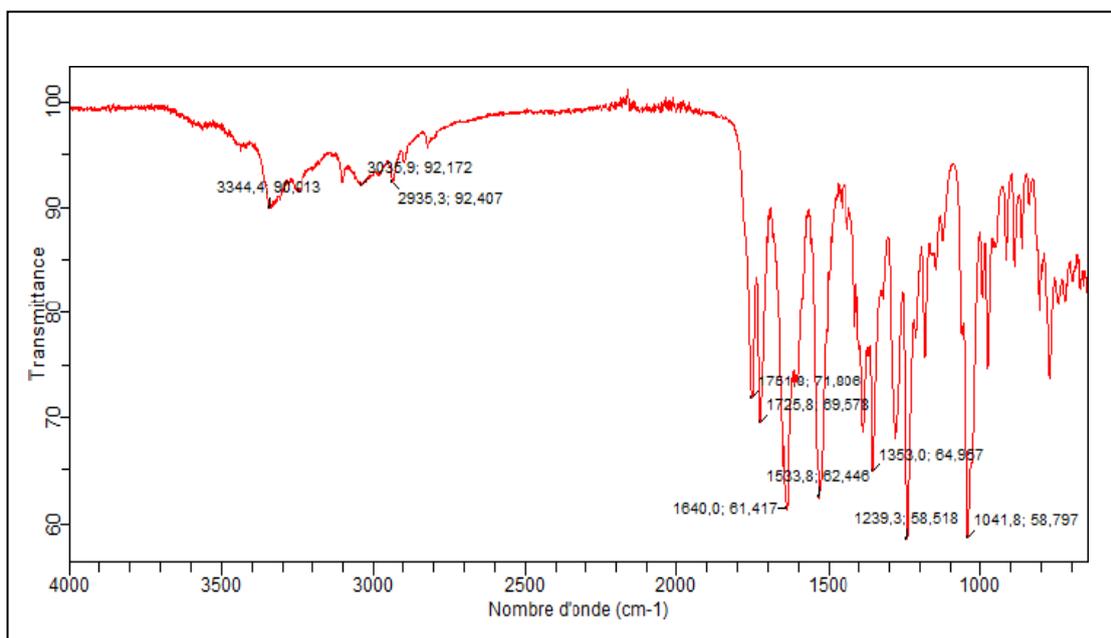


Figure 17. Spectre IR de Ayataxime 1G

Une bande moyenne environ 3339.87 cm^{-1} sera due aux vibrations $\nu(\text{N-H})$ provenant H- amide

La bande d'absorption de pic large à 3248.4 cm^{-1} correspond aux vibrations de la liaison (N-H) de le noyau aminothiazole-7

Une bande située autour de 3248.4 cm^{-1} représente du radical méthoxyimine

Une bande forte à 773.4 cm^{-1} correspond aux suduim.

Un certain nombre de bandes situées entre 1639.1 cm^{-1} et $[1726.7-1752.8]\text{ cm}^{-1}$ sont attribuées aux vibrations d'élongation C=C ; C=O du carboxylate

En effet, Cette technique est largement utilisée dans l'industrie et la recherche pour son efficacité et sa fiabilité.

Contrôle physico-chimique du produit fini AYATAXIM 1G

Les résultats obtenus d'analyse physico-chimique du produit fini sont récapitulés dans le Tableau 05 :

Tableau 05: Résultats d'analyse du produit fini AYATAXIM 1G.

Test	Normes	Résultats
Description	Poudre blanche ou légèrement jaune contenue dans un vial	Poudre légèrement jaune
Identification IR	HPLC positif	Conforme
Teneur en eau	$\leq 3\%$	2%
pH	4.5-6.5	5.3
Temps de reconstitution	< 93 seconds	75 seconds
Clarté de la solution	La solution est claire ; l'absorption à 430 nm n'est pas supérieure à 0.60	La solution est claire, abs = 0.1
Particulate matter	$\geq 10\mu\text{m} < 6000$ particules/vial, $\geq 25\mu\text{m} < 600$ particules/vial	$\geq 10 \mu\text{m} = 87$, $\geq 25\mu\text{m} = 02$
Essai	90.0%-110.0% contenu étiqueté	102.78%
Substances apparentées	Impuretés individuelles $\leq 1.0\%$, Impuretés totales $\leq 4.0\%$	0.021%, 0.057%, 0.052%, 0.473%, 0.140%, 0.013%, 0.012%, 0.122%, 0.89%

- AYATAXIM 1G présente une évaluation sensorielle satisfaisante, conforme aux spécifications de la pharmacopée européenne.
- Le produit final présente un pH de 5.3, conforme aux normes.
- Les comptages des particules montrent que la moyenne des tests d'essai des flacons d'AYATAXIM est conforme aux normes.
- La teneur en principe actif dans la solution essais (AYATAXIM 1G) est de

102.78%, ce qui confirme la bonne répartition du principe actif.

- La solution est claire avec une absorption de la lumière de 0.1, conforme aux normes.
- La teneur en eau est de 2%, conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne ($\leq 3\%$).
- La recherche des impuretés est conforme et répond aux normes de la pharmacopée européenne.

Selon les résultats de la caractérisation, AYATAXIM est une poudre légèrement jaune répondant aux critères de la pharmacopée européenne.

Analyses de poudre pour injection (CÉFOTAXIME SODIUM HUP 1G)

Uniformité de masse

Les résultats obtenus après pesée des flacons pleins et vides sont présentés dans le Tableau 06 :

Tableau 06: Résultats d'uniformité de masse de AYATAXIM 1G.

Flacons	La masse de flacon plein (g)	La masse de flacon vide (g)	La masse de poudre (g)	La masse moyenne	Conformité de la masse moyenne
01	12,8218	11,7999	1,0219		Conforme
02	12,5867	11,5533	1,0334		
03	12,6728	11,6651	1,0077		
04	12,969	11,9442	1,0248		
05	12,7307	11,6934	1,0373		
06	12,8778	11,8321	1,0457		
07	12,6658	11,635	1,0308		
08	12,4908	11,4429	1,0479		
09	12,894	11,863	1,031		

10	12,7914	11,7498	1,0416		
11	12,7193	11,7182	1,0011		
12	12,588	11,5394	1,0486		
13	12,7458	11,7155	1,0303		
14	12,8479	11,8414	1,0065		
15	12,7093	11,6969	1,0124		
16	12,6959	11,6858	1,0101		
17	12,7936	11,7526	1,041		
18	12,7595	11,7331	1,0264		
19	12,6791	11,6441	1,035		
20	12,5731	11,5921	0,981	1.025725	Conforme

Les résultats mettent en évidence que les masses moyennes (1.025725 g) sont dans la plage requise par la Pharmacopée, garantissant l'homogénéité des flacons et la conformité des résultats.

Comptage des particules

Cette méthode consiste à déterminer les particules étrangères présentes dans les flacons de Céfotaxime, les résultats sont présentés dans le Tableau 02 :

Tableau 07: Résultats des tests d'essai de AYATAXIM 1G.

Essai	La région de lecture	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$
01	1544	278	
02	167	17	
03	167	13	
04	199	9	
05	152	12	
Norme	≤ 6000	≤ 600	

D'après le tableau, la moyenne des tests d'essai des flacons de Cefotaxime est conforme aux normes dans les deux régions de lecture, prouvant que la poudre de AYATAXIM 1G est en bon état.

Substances apparentées par chromatographie liquide HPLC

Les résultats du dosage des substances apparentées des comprimés de AYATAXIM 1G sont résumés dans le Tableau 08 :

Tableau 08: Résultat des substances apparentées.

Essai	A imp	A std	m std	V std	m e	v e	T	Calcul	Norme	Décision
01	2038	211155	10.2	10	50.2	50	953	0.009	≤ 1%	Conforme
02	5547							0.025		
03	4004							0.018		
04	10646							0.049		
05	26237							0.120		
06	11228							0.051		
07	91607							0.420		
08	42508							0.195		
09	31151							0.391		
10	85171							0.143		
11	10409							1.048	≤ 4%	
								1.470		Conforme

D'après le tableau, toutes les valeurs des impuretés individuelles sont inférieures à 1%, et la valeur des impuretés totales est inférieure à 4%. Ce résultat indique la conformité des résultats aux normes.

Identification de Céfotaxime de sodium et AYATAXIM par HPLC.

L'identification et le dosage du principe actif présent dans chaque flacon de AYATAXIM présentent les chromatogrammes obtenus après injection de la solution standard et Ayataxim (Essai), élaborés par la chromatographie HPLC. Les chromatogrammes montrent l'apparition d'un seul pic avec des temps de rétention proches (11.680 minutes pour l'essai et 11.691 minutes pour le standard), confirmant l'identité du principe actif. Les chromatogrammes sont illustrés dans les figures ci-dessous (Figure 18 et Figure19).

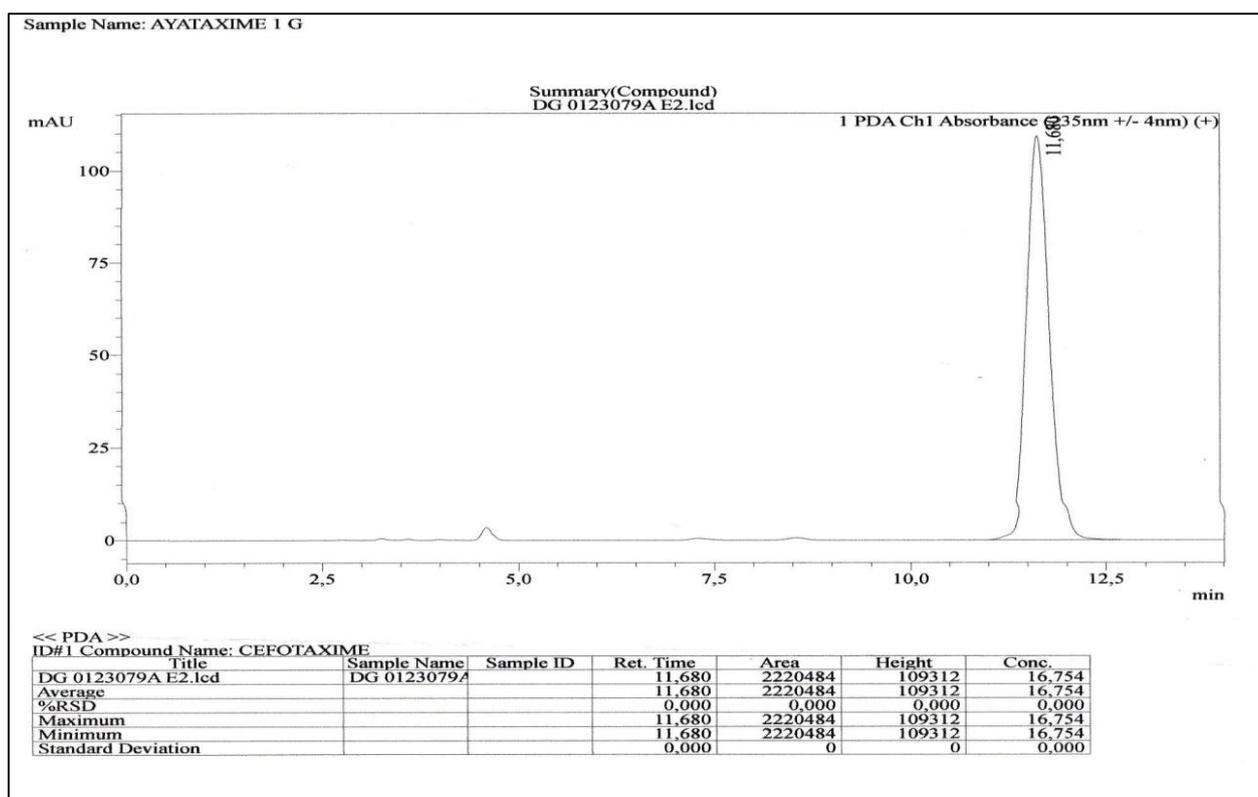


Figure 18. Aire du pic correspondant au Céfotaxime de sodium dans la solution essai

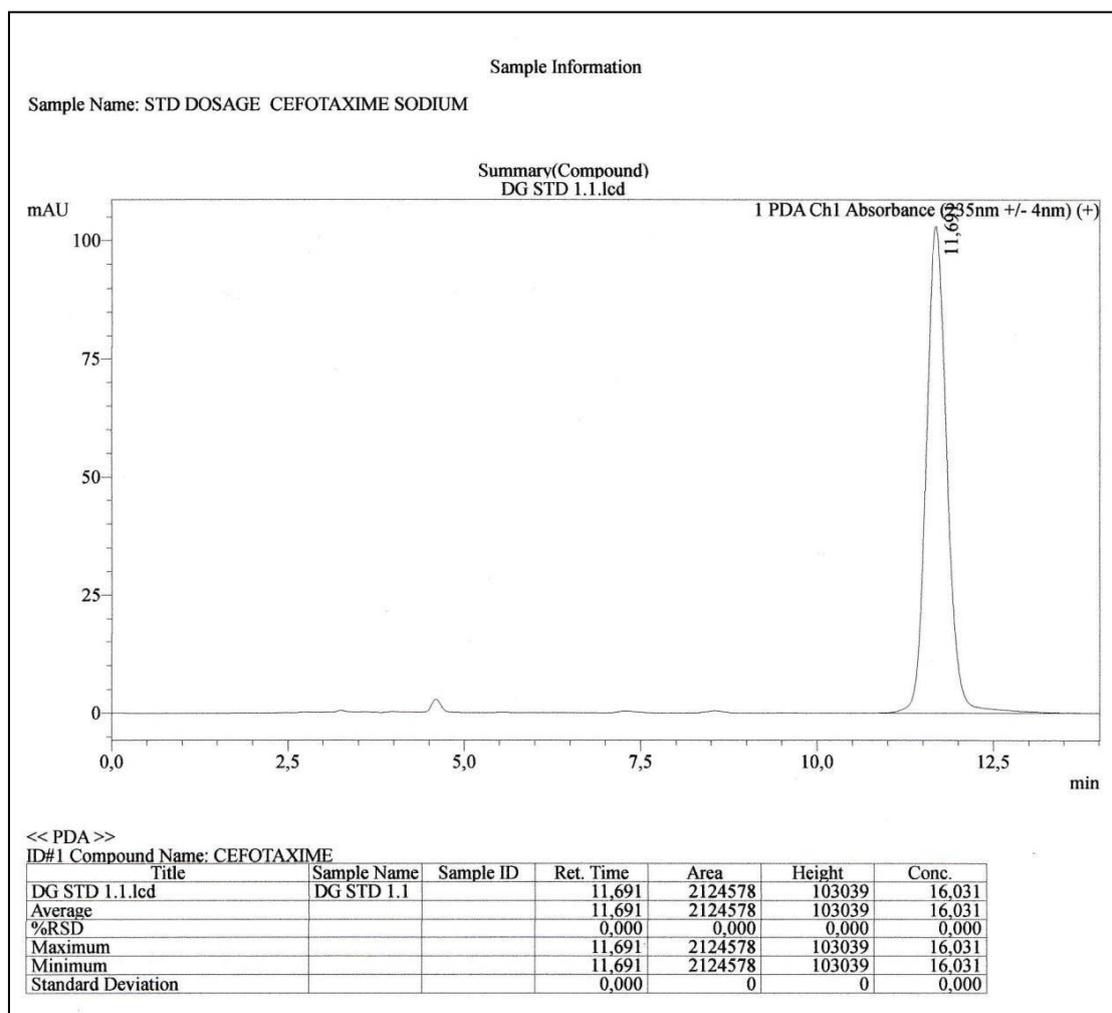


Figure 19. Aire du pic correspondant au Cefotaxime de sodium dans la solution standard.

III.3.4.1. Dosage

Les résultats obtenus sont présents dans le tableau suivant :

Tableau 09: Résultat de dosage.

Essai	Ae	Astd	mstd	Vstd	Me	Ve	T	m	Th	Calcul	Dosage	Norme	Décision
Lot 01													
01	2237	2190	10.2	10	50.	50	953	1026	2.6	98,8477	98.83	[90.0-110.0]%	conforme
	526	115			2					636			
02	2245				50.					98,8091			
	562				4					103			

Le résultat du pourcentage du principe actif est de 98.83%. Cette valeur appartient à l'intervalle (90% -110%) de la norme citée dans la pharmacopée européenne.

La teneur de AYATAXIM en principe actif est donc conforme.

Uniformité de dosage

Les résultats de l'uniformité de dosage de AYATAXIM 1G sont regroupés dans le tableau 10 :

Tableau 10: Résultat d'uniformité de dosage .

		W	A	W moy	Xi(teneur individuelle estimée)	X moy	K	S	M moy	AV	L1	L2	Désicion		
01	Lot 01	1,0219	98,83	1,032	97,84	98,83	2,4	0,85884	98,78	2,06	15	25	Conforme		
02		1,0334			21									98,94	181
03		1,0077			96,48										
04		1,0248			98,12										
05		1,0373			99,32										
06		1,0457			100,12										
07		1,0308			98,69										
08		1,0479			100,33										
09		1,031			98,71										
10		1,0416			99,73										

Si $98,5\% < A < 101,5\%$ donc; $M=A$ et

$AV=K*S$ $AV < L1$; $AV=$ valeur acceptable

D'après le tableau 05, $AV=2.06$ et $2.06 < 15$ donc AV est acceptable ; alors ces résultats montrent que le système de l'HPLC est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne.



Conclusion Générale



Conclusion générale

Le stage pratique effectué au sein de l'unité de production pharmaceutique Industrielle du groupe PHARMA (groupe IMGSA,), nous a permis de nous familiariser avec le monde du travail et de mettre nos connaissances dans le domaine chimique en pratique

Notre travail a porté sur le contrôle de qualité du Ayataxim 1G, groupe IMGSA, forme injectable Ayataxim , selon les recommandations des standards de qualité des produits pharmaceutiques fixant les caractéristiques des composants du produit notamment du degré de pureté des principes actifs, les modalités de préparation et des caractéristiques de la forme pharmaceutique. Le contrôle concerne les matières premières, le produit fini et les articles de conditionnement.

Le contrôle que nous avons réalisé sur une forme pharmaceutique fabriquée par PHARMA ; l'Ayataxim , forme injectable (Céfotaxime sodique) démontre que le principe actif présente une clarté et une couleur caractéristique, la vérification de son identité par spectrométrie infrarouge et par chromatographie HPLC ainsi que par les réactions calorimétriques de même que son dosage, est conforme aux normes (pharmacopée européenne et les monographies internes).

Le contrôle physicochimique assure leur purification (l'absence de contamination par les impuretés).

Toutefois et à l'issue de nos résultats, on peut conclure que l'ayataxim formulée par le centre de recherche et développement groupe IMGSA est bien tolérée.

A la fin, par notre travail modeste nous avons pu affirmer que la qualité du générique est contrôlée avec la même rigueur que celle du princeps, de même, l'emploi des méthodes de contrôle et d'évaluation au sein de cette entreprise pharmaceutique répond aux exigences de bonnes pratiques de fabrication et aux normes de la pharmacopée ce qui nous a permis de juger la bonne qualité des médicaments génériques de l'entreprise, PHARMA.

Les résultats du contrôle physico-chimique sont conformes aux normes décrites par la Pharmacopée Européenne 2015. Ceci confirme la bonne qualité des produits.

Le suivi de la fabrication a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication de Ayataxim et ainsi d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication et d'enrichir nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

Nous nous sommes également familiarisées aux différentes analyses physico-chimiques effectuées sur l'eau purifiée (aspect, conductivité, substances oxydables et nitrate) utilisée dans la fabrication du injectable ainsi que sur la matière première de son PA (Céfotaxime sodique) (identification par IR) et bien évidemment sur le produit fini Ayataxim 1G (caractéristiques organoleptiques, pH, uniformité de masse et dosage, Comptage des particules ,identification du produit fini par IR , identification et dosage Ayataxim et Substances apparentées par HPLC),



Références



Références

- [1]. Étude de l'impact socioéconomique et sur la santé publique des produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés [A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products]. Genève: Organisation mondiale de la Santé ; 2018. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [2]. N.T. Ho, D. Desai, M.H. Zaman, Rapid and Specific Drug Quality Testing Assay for Artemisinin and Its Derivatives Using a Luminescent Reaction and Novel Microfluidic Technology, American journal of Tropical Medicine and Hygiene (2015) 14-0393.
- [3]L.Hoellein, U. Holzgrabe, Development of simplified HPLC methods for the detection of counterfeit antimalarials in resource-restraint environments, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 98 (2014) 434-445.
- [4]. Coulibaly Benzamè: Etude de la dispensation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans une officine de Pharmacie à Niono « cas de l'officine Dana ; thèse de Pharmacie, Bamako, 2010-2011, p15
- [5]. AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre V, 2007, pp 39-4. USP: the United States Pharmacopeia, twenty-seventh Edition; 2009
- [6]. Ousmane Issa Sidibé : Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans sept (07) régions administratives du MALI et le district de Bamako : opérationnalisation des kits minilabs, thèse de pharmacie ; Bamako ; 2010- 2011 ; P27
- [7]. Bonnabry P, S. Rudaz, J.N. Aebischer, C.Rohrbasser. Un appareil d'analyse économique et écologique pour lutter contre la contrefaçon des médicaments, Journée de l'innovation, HUG, 2010.

[8]. USP-NF USP. Accessed July 7, 2021. <https://online.uspnf.com/uspnf/section/monographs>

[9].**Marc, T., Gerard, W. et Denis, L. (2001).** Classification des anti-inflammatoires in Guide pharmacologie. Etudiants et professionnels paramédicaux (4ème Edition). 426p.

[10].**Koissi, J.F. (2008).** Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline. Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de médecine et de pharmacie. Université Mohammed V-Rabat.

[11].**Le hir, A., chaumeil, J.C., Brossard, D. (2009).** Pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments (9^{ème} éd.). Elsevier Masson SAS. Np :382, Pp:2-10-36.

[12].**Lozniewskiet, A., Raband, C. (2010).** Résistance bactérienne aux antibiotiques. Fiche conseil pour la prévention du risque infectieux. Centre de Coordination de lutte contre les infections Nosocomiales-Sud Est

[13].**Ragued, H., Guerch, A. (2019).** Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12.5mg au cours de la validation du procédé de fabrication. Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de médecine. Université de Saad Dahleb Blida. Pp : 11.

[14] .Lambert, C. (2015). Précis de pharmacologie: du fondamental à la clinique. P. Beaulieu (Ed.). Les presses de l'université de Montréal.

[15] .Channawar, P. N., & Kulkarni, R. V. (2010). Parenteral Formulations. Pharmaceutical Sciences Encyclopedia.

[16] : http://fr.wikipedia.org/wiki/antibiotique_bêta-lactamine

[17]: Cours de pharmacologie : Association des enseignants de Pharmacologie « ellipses »copyright 1987

[18] <http://www.123bio.net/cours/antibio/index.html>.

[19]. [https://www.med.tn/medicament/ Ayataxim -1g**-pdre.-sol.-inj.-im-iv-b-1fl-de-pdre.-10327.html](https://www.med.tn/medicament/Ayataxim-1g**-pdre.-sol.-inj.-im-iv-b-1fl-de-pdre.-10327.html)

[20]:<http://www.scritub.com/limba/franceza/ANTIBIOTIQUESANTIBACTERIENNE S235412 57.php>

[21]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cefotaxime-Sodium>

[22].https://www.med.tn/medicament/Ayataxim-1g**-pdre.-sol.-inj.-im-iv-b-1fl-de-pdre.-10327.html

[23]. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 10695961, Cefotaxime Sodium. Retrieved April 22, 2024

[24]. Pharmacopée Européenne (2015),

[25] .Fiche technique de l'équipement dans laboratoire PHARMA



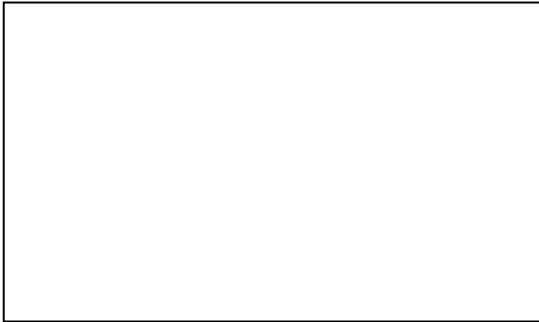
Annexe



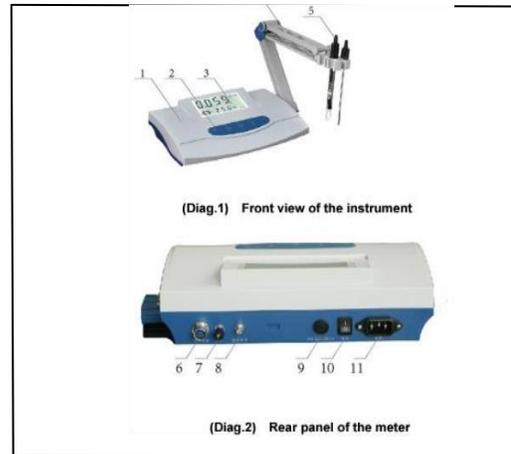
Annexe 01. Matériel

1) Matériel utilisé pour le contrôle physico-chimique

- **Appareils**



pH-mètre



Conductimètre



- Identifier et de mesurer composés organiques présents dans l'eau

COT-Mètre



- Le bain à ultrasons est conçu pour nettoyer et supprimer les impuretés.

Bain à Ultrasons (40 Hz)



- Effectuer des titrages pour une variété de types d'échantillons/matrices, permettant à l'utilisateur d'obtenir à la fois de bons résultats et une analyse rapide.

Karl Fisher coulométrique - MATEX



- Appareil pour tester la présence et la taille des particules

Compteur de particules



Multi-Tube Vortexer

2).Matériel et réactifs utilisés pour le contrôle physico-chimique

Appareils	Réactifs	Verrerie
<ul style="list-style-type: none">- HPLC shimadzu- TOC mètre-pH-mètre-Balance analytique-SpectrophotomètreIR -Four-Spectrophotomètre UV - Agitateur type Vortex- Compteur de particules- Karl Fisher- Bain à ultrasons- Conductimètre	<ul style="list-style-type: none">-Acétone-Méthanol-Carbonate de potassium-Pyroantimonate de potassium-Phosphate monopotassique KH_2PO_4 -Hydrogénophosphate disodique $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$-Eau distillée-Acide chlorhydrique 2M -Hydroxyde de sodium 2M	<ul style="list-style-type: none">- Flacons- Creuset- Eprouvette graduée- Erlenmeyer- Pipettes volumétriques- Fioles jaugées- Bêchers- Spatule en inox- Tige de verre- Tubes à essais- Burette