

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



Université Des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant
Filière : Sciences biologiques, Spécialité : Bioindustrie, Analyse et Contrôle

Par : Nom et prénom : Belel Fatima Zohra
Nom et prénom : Boularas Ibtissam

Thème

Process de fabrication et contrôle de qualité du PLANADIX[®] Extra
(500 mg Paracétamol, 65mg caféine)

Jury d'évaluation:

Président de jury : Mr. KACEM CHAOUCHE N.
Rapporteur : Mr. ADJEROUD M.
Examineur : Mme. GHERBOUDJ O.
Maitre de stage : Mme. SAHNOUN M.

Prof. Univ. Constantine 1.
M.A.A .Univ. Constantine 1.
M.C.B Univ. Constantine 1.
NADPHARMADIC production.

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016-2017

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



Université Des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant
Filière : Sciences biologiques, Spécialité : Bioindustrie, Analyse et Contrôle

Par : Nom et prénom : Belel Fatima Zohra
Nom et prénom : Boularas Ibtissam

Thème

Process de fabrication et contrôle de qualité du PLANADIX[®] Extra
(500 mg Paracétamol, 65mg caféine)

Jury d'évaluation:

Président de jury : Mr. KACEM CHAOUICHE N.
Rapporteur : Mr. ADJEROUD M.
Examineur : Mme. GHERBOUDJ O.
Maitre de stage : Mme. SAHNOUN M.

Prof. Univ. Constantine 1.
M.A.A .Univ. Constantine 1.
M.C.B. Univ. Constantine 1.
NADPHARMADIC production.

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016-2017



Remerciement



D'abord, nous remercions Dieu le tout puissant. C'est grâce à lui que nous avons eu la foi et la force pour accomplir ce travail.

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer toute nos gratitude et toute nos reconnaissance envers le Docteur *Ajrouté Moussa* d'avoir accepté de diriger et de suivre ce mémoire avec bienveillance et intérêt. Nous le remercier pour sa patience, et surtout pour sa confiance, ses remarques et ses conseils.

Nous adressons nos vifs remerciements à Mr *Kacem Chaouche* Professeur et chef de département de Biologie appliquée à l'université de Constantine. Nous le remercier beaucoup pour ses efforts pour nous et pour notre réussite.

Nous désirons le remercier pour la chance qu'il nous donnée d'élargir nos horizon scientifique et d'approfondir nos apprentissage dans ce domaine qui nous passionne toujours autant, celui de L'industrie pharmaceutique *NADPHARMADIC*. Et surtout nous remercions beaucoup Madame *Sahnoun Marwa* qui toujours aidé avec gentillesse et son écoute et ses remarques et ses suggestions qui ont été déterminantes pour l'aboutissement de ce projet . Merci de nous avons laissé libre dans notre choix. Nous tenons à vous adresser nos profonds remerciements.

Nous tenons aussi à remercier le personnel de laboratoire Contrôle qualité pour avoir nous gracieusement ses équipements à nous disposition et tous les moyens nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

Nous voudrions également remercier les membres du jury pour avoir accepter d'évaluer ce travail et pour toutes leurs remarques et critiques. Et qui ont bien voulu nous honorerons par leur présence afin déjuger notre travail.

Finalement, nous remercier tous les enseignants qui ont participé à nous formation et tout le personnel administratif du département Biologie appliquée.



Dédicace

*Je dédie le fruit de ce modeste
travail comme un geste de gratitude à :*

*Mes très chers parents Aboud et Zoubida en témoignage de
Ma profonde affection et ma gratitude pour votre et
Vos sacrifices.*

*Votre amour, vos encouragements et vos prières m'ont été d'un grand soutien
au cours de ce long parcours.*

*Vous m'avez toujours incité à aller de l'avant. Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa
juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour
vous.*

*Ames sœurs : **Marwa et Maysoun**, merci pour la confiance que vous
m'avez portée pour l'amour que vous m'éprouvez, j'en serai
reconnaisant éternellement.*

A toute la famille boularas et bouteller en témoignage de mon respect et de mon amour.

A mon amie Besma et ma binôme fatimazahra.

A tous l'équipe de l'industrie « NADPharmadique » et tous

La promotion de bioindustrie analyse et contrôle.

IBTISSAM



DEDICACE

Je dédie ce modeste travail ...

A mes très chers parents

Aucune dédicace aussi parfaite et douce soit-elle, ne saurait exprimer toute ma reconnaissance et tout l'amour que je vous porte.

Ce travail représente le fruit de votre soutien, vos sacrifices, et vos encouragements.

Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie pleine de santé et de bonheur!

A mes très chères sœurs et mes chers frères, ainsi que leurs enfants

Pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de la réalisation de ce travail. Merci d'être toujours là pour moi, merci de m'avoir supportée .

A mon Fiancé Mr Slimani D.

Pour votre présence, votre aide, vos encouragements, votre patience

A Mes chères amie et sœurs : Sara , Choubaila.

A la femme de mon frère Ratiba et Ma Binôme Ibtissam

A mes beaux parents et à toute ma famille .

A tous mes amis

Pour notre amitié et tous les bons moments passés .Pour votre présence, et vos bons conseils.

*A tous les étudiants de la promotion Option : Bioindustrie
Analyse et contrôle*

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer

FATIMA ZOHRÀ



Résumé

Résumé

Nous avons traité dans ce travail la chaîne de fabrication et le contrôle qualité du médicament PLANADIX[®] Extra (500 mg paracétamol, 65mg caféine), qui a été réalisé au niveau de NADPHARMADIC production de Constantine. La qualité du produit pharmaceutique est assurée par un contrôle au cours de toute la chaîne de production : Contrôle des matières premières (substance (s) active (s)), Contrôle in-process des produits semi-finis, Contrôle du produit fini.

Pour cela nous avons utilisés une variété de tests décrites par la Pharmacopée Européenne, pour démontrer que le médicament est conforme, nous avons confirmé que le médicament, PLANADIX[®] Extra est considéré comme médicament de bonne qualité pharmaceutique.

Mot clés : Contrôle qualité, PLANADIX[®] Extra, 500mg paracétamol, 65mg caféine, Contrôle Physico-chimiques et microbiologique, conforme.

المُلخَص

الملخص

عالجنا في هذا العمل سلسلة تصنيع و مراقبة نوعية دواء بلناديكس اكسترا (500مغ براسيتامول و 65 مغ كافيين)،الذي صنع على مستوى وحدة نادفار مديك قسنطينة. نوعية المنتج الصيدلاني مضمونة من خلال مراقبة جميع مراحل سلسلة الإنتاج: مراقبة المواد الأولية (مواد فعالة)،مراقبة المنتج النصف النهائي أثناء عملية التصنيع، مراقبة المنتج النهائي.

ولهذا استعملنا اختبارات متنوعة مستخدمة من طرف دستور الأدوية الأوربي لإثبات أن الدواء مطابق بذلك تأكدنا أن دواء بلناديكس اكسترا ذو نوعية صيدلانية جيدة.

الكلمات المفتاحية : مراقبة الجودة، بلناديكس اكسترا ،براسيتامول 500مغ، كافيين 65مغ، الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية،متوافقة.

Abstract

Abstract

We have treated in this work the production line and the quality control of the drug PLANADIX® Extra (500 mg paracetamol, 65mg caffeine), which was carried out at NADPHARMADIC production of Constantine. The quality of the pharmaceutical product is ensured by control throughout the production chain: Control of raw materials (active substance (s), In-process control of semi-finished products, Control of the finished product.

For this we have used a variety of tests described by the European Pharmacopoeia to demonstrate that the drug is compliant, we have confirmed that the drug PLANADIX® Extra is considered to be a drug of good pharmaceutical quality.

Key word: Quality control, PLANADIX® Extra, 500Mg paracetamol, 65MG caffeine, physico-chemical and Microbiological, conform.

Liste des abréviations

Abréviations	Signification
AMM	Autorisation de Mise sur Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPF	Bonne Pratique de Fabrication
BPL	Bonne pratique de laboratoire
C	Conforme
CQ	Contrôle de Qualité
CSP	Code de la Santé Publique
DCI	Dénomination Commune Internationale
DDF	Date de Fabrication
DDP	Date de Péréemption
Ech	Echantillon
Exp	Excipient
FDA	Federal Medicines Agency
GMP	Good manufacturing practices
GS1	Abréviation anglaise de Global System of Standards 1 Système universel d'identification de produits
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
I.N.A.P.I	Institut National Algérien de la Propriété Industrielle
IPC	In Process Contrôle
IPEC	L'International Pharmaceutical Excipient Council
ISO	Institut Supérieur d'optique(Organisation internationale de normalisation)
LAF	Lit d'air Fluidiser
LNCPP	Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques
MP	Matière Première
MSPRH	Ministre de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
NC	Non Conforme

N°DE	Numéro d'enregistrement
NPR	National Public Radio
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PE	Pharmacopée européenne
RPM	Rotation par minutes
SARL	Société à responsabilité limitée
SAB	Milieu gélosé Sabouraud Dextrosé
Std	Standard
T	Rendement théorique du volume du lot
TSA	Milieu gélosé au péptone de caséine et de soja
TSB	Milieu liquide au péptone de caséine et de soja
PCA	Milieu Plate count Agar
PA	Principe Actif.
PE	Pharmacopée Européenne
PH	Potentiel hydrogène
PPA	Parité du pouvoir d'achat
PVDC	Chlorure de Polyvinylidène .
Re	Rendement Réelle du volume du lot

Liste des figures

N° Figure	N° Figure	N° Page
01	Mise en forme d'un médicament	03
02	Formule squelettique du paracétamol	04
03	Structure chimique de caféine	04
04	Formule squelettique du povidone k30	05
05	Formule squelettique de l'amidon de maïs	06
06	Formule squelettique du stéarate de magnésium	06
07	Machines à comprimer alternatives	09
08	Machines à comprimer rotatives	09
09	Diagramme d'Ishikawa	15
10	Photo d'une boîte de PLANADIX EXTRA	19
11	Fusiomètre	21
12	Spectrophotomètre UV-Visible	22
13	Mélangeur en Y	26
14	La Comprimeuse	27
15	Dépoussiéreur	27
16	Appareil de mesure de la friabilité	28
17	Duromètre	29
18	La Chaîne de conditionnement primaire	30
19	Dessiccateur	31
20	L'opération de conditionnement secondaire	31
21	Appareil de dissolution	32
22	Appareil de Karl –Fisher	33
23	Spectre infrarouge du principe actif du paracétamol et paracétamol SCR	37
24	spectre infrarouge du principe actif caféine et la caféine SCR	39

25	Graphe de masse moyenne en fonction du début ,milieu , fin de lot PCxxx	36
26	Graphe d'épaisseur en fonction du début, milieu, fin de lot PCxxx	46
27	Graphe de la dureté en fonction du début, milieu, fin de lot pcxxx	47
28	Graphe de la friabilité en fonction début, milie ,milieu ,fin de lot PCxxx	47
29	Graphe temps de désintégration en fonction de début, milieu, fin de lotPCxxx	47
30	les résultats de la teneur en eau	51

Liste des tableaux

N° Tableau	Titre	N° Page
01	Méthode de la préparation d'échantionpar dilution	34
02	L'échelles expriment la solubilité d'une substances	36
03	Le résultat d'évaluation de la perte à la dessiccation	40
04	Les résultats de teneur en eau (LOD)	41
05	IPC de la friabilité	42
06	Les résultats de l'IPC dela dureté	43
07	Résultats des valeurs de masse moyenne et uniformité de la masse	44
08	Les résultats de l'IPC de dimensions	45
09	Résultats de l'IPC lot PCxxx	46
10	Paramètres réglés dans la production de PLANADIX [®] Extra	48
11	Résultats du contrôle de l'apparence de PLANADIX [®] Extra	49
12	Les résultats de contrôle physico chimique de perte à la dessiccation.	50
13	La comparaison entre Q individuelle et Q moyen avec la norme	50
14	Les résultats du contrôle microbiologique de PLANADIX [®] Extra	53

Remerciement et dédicace

Liste d'abréviation

Liste des figures

Liste de tableau

Introduction	1
I. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	2
I.1. L'industrie pharmaceutique	2
I.2. Définition d'un médicament	2
I.2.1. Les différents types de médicament.....	3
A. Médicament princeps	3
B. Médicament Générique	3
I.2.2. Mise en forme d'un médicament	3
I.2.3. Principe actif	4
a. Le paracétamol (para-acétyl-amino-phénol) comme principe actif	4
b. La caféine comme principe actif	4
I.2.4. Excipient.....	5
a. La povidone k30	5
b. Amidon de maïs (MaydisAmylum)	5
c. Stéarate de magnésium.....	6
d. Glycolate d'amidon sodique	6
I.3. Les étapes de la fabrication d'un médicament	6
I. 3. 1. La pesée	7
I. 3. 2. Le Tamisage	7
I. 3. 3. La granulation	7
I. 3. 4. Le calibrage.....	8
I. 3. 5. Le Mélange	9
I. 3. 6. La compression	9
I. 3. 7. Le conditionnement	10
I. 3. 7. 1. Les différents types de conditionnement	10
a) Le conditionnement primaire	10

b) Le conditionnement secondaire.....	10
I.4. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)	10
I.4. 1. Les neuf chapitres des BPF	11
I.4. 1. 1. Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique	11
I.4. 1. 2. Chapitre 2 : Personnel	11
I.4. 1. 3. Chapitre 3 : Locaux et matériel	11
I.4. 1. 4. Chapitre 4 : Documentation.....	12
I.4. 1. 5. Chapitre 5 : Production.....	12
I.4. 1. 6. Chapitre 6 : Contrôle de la qualité.....	12
I.4. 1. 7. Chapitre 7 : Activités externalisées	13
I.4. 1. 8. Chapitre 8 : réclamations et rappels de médicaments.....	13
I.4. 1. 9. Chapitre 9 :Auto-Inspection	13
I.4. 2. Les dix grands principes des BPF	14
I.4. 3. Le Diagramme d’Ishikawa et les 5 M	14
I.5. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)	16
I.6. Les normes de qualité	16
I.6. 1. La pharmacopée européenne	16
I.7. Contrôle de Qualité	17
I.7. 1. Définition de Contrôle	17
I.7. 2. Définition de la qualité	17
I.7. 3. Contrôle de Qualité	17
I.7. 4. Qualité dans l’industrie pharmaceutique	17
I.7. 5.1. Contrôle de qualité d’un médicament	18
I. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	19
I. 1. Présentation du médicament sélectionné dans l’étude	19
I.2. Les différents niveaux du control de qualité	19
I. 2. 1. Contrôle de qualité des matières premières	19
I. 2. 1. 1. Échantillonnage.....	20

I. 2. 1. 2. Contrôle de qualité du Paracétamol	20
A. Détermination des caractères organoleptiques	20
B. Test de solubilité	20
C. Méthodes d'identification du Paracétamol	20
C.1. Spectrophotométrie d'absorption infrarouge	20
A. 2. Détermination du point de fusion du Paracétamol	21
D. 3. Dosage du Paracétamol par la spectrophotométrie UV-Visible	22
I. 2. 1. 3. Contrôle de qualité de la caféine	23
A. Étude des Caractères organoleptiques	23
B. Test de solubilité	23
C. Identification de la caféine	23
D. Évaluation de la perte a la dessiccation de la caféine	23
I. 2. 2. Les contrôles de qualité en cours de fabrication du PLANADIX [®] Extra « Contrôle in-process ou IPC »	24
I.2. 2. 1. La Pesée	24
I. 2. 2. 2. Tamisage	24
I.2. 2. 3. Granulation /séchage.....	25
I. 2. 2. 4. Mélange à sec	25
a. Préparation de la solution liante	25
b. Mouillage	25
c. Les Contrôles avant la lubrification et le mélange final	25
d. Détermination de la teneur en eau du granulé durant le séchage (LOD)	25
I. 2. 2. 5. La Compression	26
a. Le Contrôle avant la compression	26
1) vide de ligne de compression	26
b. lancement de la compression	27
c. IPC de la compression	27
c. 1. Contrôle visuel	27
c. 2. Essai de désagrégation	27
c. 3. Test de la friabilité	28
c. 4. Test de la dureté ou la résistance à la rupture	29
c. 5. Masse moyenne/ Uniformité de la masse	29
c. 6. Les dimensions	29
I. 2. 2. 6. Le Conditionnement	30

1. Conditionnement primaire.....	30
1.1. IPC dans le conditionnement primaire	30
2. Conditionnement Secondaire	31
2.1. Vide de ligne de conditionnement secondaire	31
2.2. Test de conditionnement secondaire	31
I.2. 3. Contrôle de qualité du produit fini : PLANADIX® Extra.....	32
I.2. 3. 1. Contrôle physico-chimique	32
a. Apparence	32
b. perte a la dessiccation	32
c. Test de dissolution	32
d. Test teneur en eau	33
I.2. 3. 2. Contrôle Microbiologique Du Produit Fini : PLANADIX® Extra	34
A. Préparation de l'échantillon	34
A. 1. Dénombrement des germes totaux (ou flore totale aérobie mésophile	34
A. 2. Dénombrement des levures et moisissures	35
A. 3. Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	35
II. RESULTATS ET DISCUSSION	36
II. 1. Contrôle de qualité des matières premières	36
II. 1.1. Contrôle de qualité de Paracétamol	36
A. Caractères organoleptiques du Paracétamol	36
B. Résultat du test de solubilité	36
C. Résultats de l'identification du Paracétamol.....	37
C.1. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	37
C. 2. Le point de fusion du Paracétamol	38
C. 3. Dosage du Paracétamol par la Spectrophotométrie U.V visible	38
II. 1.2. Contrôle de qualité de la caféine	38
A. Caractères organoleptiques	38
B. Résultat du test de solubilité.....	38
C. Résultatsde l'identification de la caféine	38
C.1. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	38
C.2. Le point de fusion de la caféine.....	40

C.3. Dosage de la caféine par la Spectrophotométrie U.V visible	40
C.4. Résultat du test de la perte à la dessiccation (PAD)	40
II. 2. Les contrôles de qualité en cours de fabrication du PLANADIX [®] Extra.....	40
II. 2. 1. La teneur en eau du granulé durant le séchage (LOD)	40
II. 2. 2. IPC de la compression	40
a) Contrôle visuel	41
b) Temps de désagrégation	41
c) La friabilité	41
d) la dureté	42
e) Masse moyenne/ Uniformité de la masse	43
f) Les dimensions	45
II. 2. 3. IPC de conditionnement	49
A. Résultat du control de conditionnement primaire	49
B. Résultats du control de conditionnement secondaire	49
II. 3. Contrôle de qualité du produit fini	49
II. 3.1. Résultats du contrôle physico-chimique.....	49
II. 3.1. 1. Apparence	49
II. 3.1. 2. Perte a la dessiccation.....	50
II. 3.1. 3. Dissolution	50
II. 3.1. 4. Résultats de la teneur en eau	51
II. 3.2. Résultats du contrôle microbiologique du produit fini : PLANADIX [®] Extra..	52
Conclusion.....	54

Références bibliographiques

Annexe

Introduction

Les couts de santé augmentent partout dans le monde ; la problématique est de répondre à la question : comment faire un maximum de santé avec un minimum de ressources ?

Plusieurs types de médicaments ont été produit jusqu'à maintenant, et des recherches se font pour répondre aux situations de résistance à une molécule donnée ou une maladie ou infection nouvelle (Charpentier *et al.*, 2004).

L'industrie pharmaceutique Algérienne, est confortée à la nécessité de se mettre au diapason de l'évolution des exigences internationales en matière de recherche et de développement de leurs objectifs. Pour la fabrication de médicament il faut respecter les critères d'efficacité et de qualité, de sécurité et de tolérance (Le Hir, 2001), et c'est dans ce concept que s'inscrit notre étude qui porte sur l'étude du Process de fabrication et contrôle de qualité du PLANADIX® Extra, c'est un médicament qui contient du paracétamol (antalgique et antipyrétique) et de la caféine qui augmente l'activité antalgique du paracétamol.

Dans ce travail, nous présentons les étapes de fabrication du médicament PLANADIX EXTRA (paracétamol/caféine), ainsi que les différents contrôles de qualité, au cours de toute la chaine de production : ce travail s'organise donc autour deux grandes parties :

- La première partie est consacrée à une étude bibliographique générale sur la fabrication des médicaments dans l'industrie pharmaceutique, et les bonnes pratiques de fabrication et le contrôle de qualité.
- La deuxième partie porte sur la description des différentes étapes de fabrication de PLANADIX EXTRA et les contrôles physico-chimiques et microbiologiques utilisés dans la chaine de production.

Revue Bibliographique

I. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale (Gennaro, 1990).

L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche-développement de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Les différents médicaments ont une action pharmacologique et des propriétés toxicologiques très variables (Reynolds, 1989; Hardman et Limbird, 1996).

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est l'une des industries les plus importantes économiquement, au monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie (John *et al*, 2007).

L'industrie pharmaceutique en Algérie a connu une révolution importante durant ces dernières années, Les travaux présentés dans ce mémoire, ont été réalisés dans l'une des industries algériennes « NADPHARMADIC » dans l'objectif de développer, fabriquer, commercialiser des médicaments d'une efficacité thérapeutique très haute.

I.2. Définition d'un médicament

Un médicament c'est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, soigner ou guérir une maladie ou ses symptômes de l'être humain (Gagnault, 1982).

« 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 » (Gouraud, 2012).

I.2. 1. Les différents types de médicaments

Il existe deux types de médicaments : Princeps et les génériques :

A. Médicament princeps

Un médicament «princeps» ou médicament d'origine, est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation), lorsque ce dernier tombe dans le domaine public les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce «princeps». Fabriqué avec la même molécule active, ce médicament est appelé «générique» (Anonyme 01).

B. Médicament Générique

Selon le Code de la Santé Publique (art. L. 5121.1-5) un médicament générique d'une spécialité de référence dite princeps, est un médicament qui a, la même composition qualitative en principe actif (PA), même composition quantitative, même forme pharmaceutique et qui montre une bioéquivalence avec cette spécialité de référence. Il faut souligner que les diverses formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme même forme pharmaceutique (Anonyme 03).

I.2. 2. Mise en forme d'un médicament

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principe actifs et d'excipients. L'ensemble étant contenu dans un récipient (Figure 1) (Talbert *et al.*, 2001).

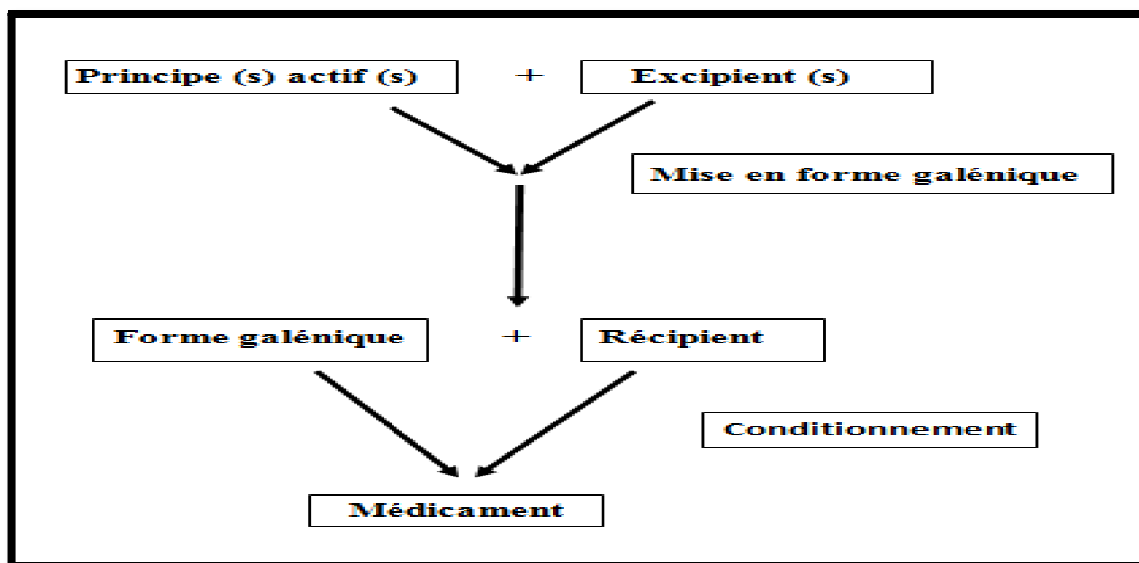


Figure 01. Mise en forme d'un médicament (Talbert *et al.*, 2001).

I.2. 3. Principe actif

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme (article L.5111-1 du code de santé publique). C'est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique (Talbert *al.*, 2001).

a. Le paracétamol (para-acétyl-amino-phénol) comme principe actif

Le paracétamol (Figure 2) est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée, seul ou en association à d'autres analgésiques. Contrairement à l'aspirine, il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires et n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire (PE, 2011).

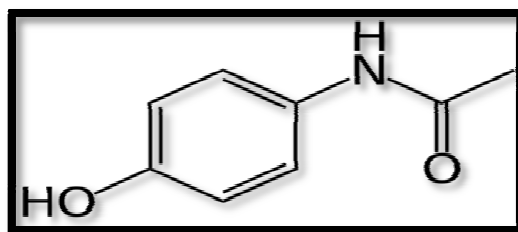


Figure 2. Formule squelettique du paracétamol (pharmacopée européenne [PE], 2011).

b. La caféine comme principe actif

La caféine, aussi désignée sous les noms de 1,3,7 triméthylxanthine ou méthylthéobromine (Figure 3) est un alcaloïde de la famille des méthylxanthines, présent dans de nombreux aliments, qui agit comme stimulant psychotrope et comme léger diurétique. La caféine a été découverte en 1819 par le chimiste allemand Friedlieb Ferdinand Runge. Il la nomma « Kaffein » en tant que composé chimique du café, qui en français devint « caféine ». Sa formule brute est: C₈H₁₀N₄O₂ (PE, 2011).

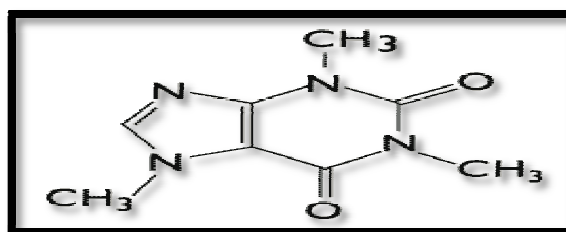


Figure 3. Structure chimique de caféine ([PE], 2011).

I.2. 4. Excipient

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentant pas d'effet curatif ou préventif (article L.5111-1 du code de la santé publique). La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication (Le Hir, 2001).

a. La povidone k30

La povidone k30 a la formule moléculaire de $(C_6H_9NO)_n$ (Figure 4) et apparaît comme une poudre blanche à légèrement blanc cassé. Les formulations de povidone sont largement utilisées dans l'industrie pharmaceutique en raison de leur capacité à se dissoudre dans les solvants à l'eau et à l'huile (la pharmacopée européenne, 2011).

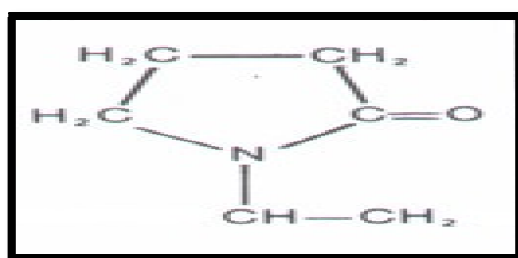


Figure 4. Formule squelettique du povidone k30 (PE, 2011).

b. Amidon de maïs (Maydis Amylum)

L'amidon de maïs biologique est un support végétal très intéressant pour la préparation de mélanges poudreux.

Nom chimique : Amidons = Amylose + Amylopectine: constitués d'un enchaînement de plusieurs molécules d' α -glucose, la formule empirique : $(C_6H_{10}O_5)_n$ avec $n = 300$ à 1000 . (Figure 5) L'amidon de maïs est un agent liant des comprimés, sous la forme d'emplois, c.-à-d. amidon gélifié dans l'eau chaude (la pharmacopée européenne, 2011).

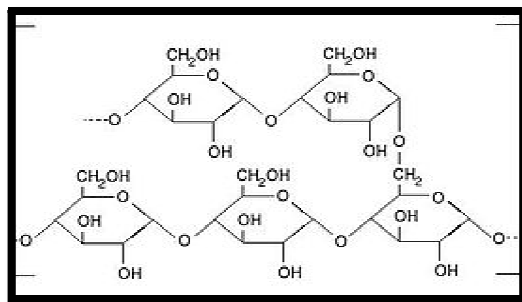


Figure 5. Formule squelettique de l'amidon de maïs (PE, 2011).

c. Stéarate de magnésium

Il est utilisé dans l'industrie pharmaceutique en tant que lubrifiant d'écoulement pour les gélules et lubrifiant antifriction dans la fabrication des comprimés.

La formule empirique : $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2 \text{Mg}$ (Figure 6) (PE, 2011).

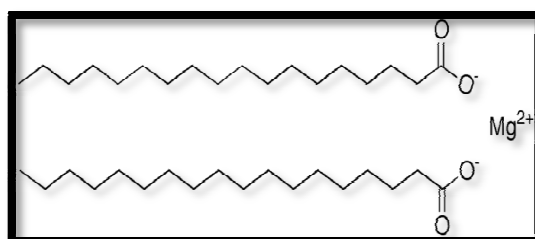


Figure 6. Formule squelettique du stéarate de magnésium (PE, 2011).

d. Glycolate d'amidon sodique

Est un dérivé à base d'amidon utilisé dans les industries pharmaceutiques ; sous forme d'une poudre blanche (PE, 2011).

I. 3. Les étapes de la fabrication d'un médicament

La fabrication est l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.

Tous les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF (bonnes pratiques de fabrication). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur bonne conformité aux normes de l'Autorisation de

Mise sur le Marché (AMM). Elles concernent les locaux, le matériel de fabrication et les conditions de fabrication à tous les stades (Talbert *et al.* , 2001).

I. 3. 1. La pesée

La pesée est une étape primordiale dans la production des médicaments, elle délivre aux ateliers de production, les produits nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique. La pesée est donc organisée de manière à assurer le respect des normes d'hygiène et de sécurité. Elle vise à obtenir la précision et la traçabilité des opérations.

L'opération de pesée est généralement isolée a fin de limité toute les risques de contamination et d'erreur, tous les flux de produits, d'air, de personnels, matériels et documents sont maîtrisés pour éviter les risques (Rossetto, 1984 ; Le Hir, 2004).

I. 3. 2. Le Tamisage

Cette technique présente l'avantage d'être peu coûteuse et simple d'utilisation mais son emploi est limité aux particules supérieures à 50 µm. Son principe consiste à faire passer une masse connue à travers une colonne de tamis soumis à des vibrations. Chaque fraction refusée est ensuite pesée (Pharmacopée Européenne, 2005).

Les facteurs susceptibles d'influer sur les résultats du tamisage sont liés :

- Aux tamis,
- Au produit : forme et taille des particules, électrostatisme, friabilité et cohésion de la poudre,
- Aux conditions opératoires : hygrométrie et température, conditions de vibrations, durée de l'analyse, masse de l'échantillon (Melcion, 2000).

I. 3. 3. La granulation

Elle a pour but de transformer la poudre à comprimer (mélange de principe actif et l'excipient), difficilement utilisable en l'état, en agglomérats solides de particules, appelés granulés ou grains qui sont destinés à la fabrication des comprimés. Cette modification de texture de la poudre à comprimer présente les caractères suivants : une densité plus élevée, un

meilleur écoulement, une porosité supérieure (ce qui favorise la dissolution), une compression facile (obtention de comprimé de poids uniformes et de résistance mécanique correcte).

La granulation peut s'effectuer selon deux procédés :

➤ Granulation par voie sèche

Utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des PA thermolabiles et hydrolysables. Ce procédé de granulation peut être réalisé, soit par briquetage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en de gros comprimé grossiers appelés briquettes qui sont ensuite broyés et les grains obtenus, calibrés par tamisage; soit par compactage qui consiste à transformer la poudre à comprimer, par passage entre deux cylindres, en une plaque de poudre dure qui est broyée puis tamisée (Aiache *et al.*, 2001 ; Le Hir, 2001).

➤ Granulation par voie humide

Utilisée lorsque le PA supporte la chaleur et l'humidité, ce procédé de granulation couramment utilisé, comporte quatre phases successives :

- Humidification ou mouillage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en une masse pâteuse homogène apte à la granulation par apport d'un liquide mouillant (eau par exemple) ou liant (solution de gomme par exemple).
- Granulation proprement dite qui permet, par passage dans un granulateur, de fractionner la masse pâteuse homogène obtenue précédemment en des granulés humides.
- Séchage qui consiste à sécher les granulés humides dans des étuves ou des séchoirs.
- Calibrage qui permet d'obtenir par tamisage de granulés secs et de taille hétérogène, des granulés secs et de taille homogène (Aiache *et al.*, 2001 ; Le Hir, 2001).

I. 3. 4. Le calibrage

Consiste à réduire la taille des particules du grain obtenu. Il permet d'augmenter la surface spécifique et la vitesse de dissolution du principe actif, améliorant la biodisponibilité. Les propriétés d'écoulement sont aussi améliorées permettant un meilleur remplissage des matrices lors de la compression. Le grain obtenu doit donc être formé de particules de taille et

de forme telles que le remplissage ultérieur de la chambre à compression se fasse aussi régulièrement que possible (Rossetto, 1998 ; Le Hir, 2004).

I. 3. 5. Le Mélange

Le mélange est une étape fondamentale dans la préparation d'une poudre composée de plusieurs constituants. Les variables influençant l'opération de mélange sont liées aux solides (poudre), aux matériels utilisés et aux conditions opératoires.

Cette opération permet d'obtenir des mélanges homogènes. Les appareils utilisés sont de divers types, chacun d'eux assurant un confinement et une maîtrise variables des risques mécaniques et des poussières en suspension dans l'air. Le personnel peut être exposé à des substances médicamenteuses, à des excipients ou à des mélanges lors du chargement et du déchargement des appareils. Les systèmes de ventilation par aspiration localisée réduisent les émissions fugitives de particules au cours des opérations (Kroschwitz, 1992; Perry, 1984).

I. 3. 6. La compression

La compression consiste à obtenir un comprimé soit à partir d'un grain obtenu par granulation sèche ou humide, soit directement à partir d'un mélange de poudre (compression directe) (Levacher, 2006).

Il existe deux types de machines à comprimer :

- ✓ machines à comprimer alternatives (Figure 7);
- ✓ machines à comprimer rotatives (Figure 8) (Levacher, 2006).



Figure 7. Machines à comprimer alternatives



Figure 8. Machines à comprimer rotatives

I. 3. 7. Le conditionnement

Le terme de conditionnement recouvre un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-ouvré (ou produit vrac) et d'articles de conditionnement, conduisent à un produit fini.

D'un point de vue strictement commercial, le conditionnement constitue un mode de présentation des articles pour la vente. Dans le cas d'un médicament, il a un impact nettement plus important sur le produit fini car il est défini réglementairement. En effet, la spécialité pharmaceutique est décrite à l'article L601 du code de la santé publique comme «un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale... » (Anonyme 02).

I. 3. 7. 1. Les différents types de conditionnement

a) Le conditionnement primaire

C'est « le récipient ou tout autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ». Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi-ouvré est placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur. Les formes galéniques sèches du type comprimé ou gélules sont conditionnées en blisters, ce sont des emballages composés d'aluminium IPVC (polychlorure de vinyle) le plus fréquemment, qui sont thermoformés (PVC) et thermosoudés sur la ligne de conditionnement à partir de rouleaux pré-imprimés si besoin (Anonyme 02).

b) Le conditionnement secondaire

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice. Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu chers. C'est un support pour les indications mais également un support marketing (Delarue, 2000).

I.4. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou en anglais «good manufacturing practices» (GMP) comme «un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des

normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ». Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité permettent de comprendre les exigences de la réglementation européenne relative à la fabrication des médicaments (Rossetto, 1998).

I.4. 1. Les neuf chapitres des BPF

I.4. 1. 1. Chapitre 1: Système qualité pharmaceutique

- **Principe**

Pour atteindre plus sûrement l'objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique. L'article 6 des directives 2003/94/CE et 91/412/CEE bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté en personnel compétent en nombre suffisant et de locaux, matériels et installations adéquats et suffisants. Des responsabilités légales supplémentaires incombent au titulaire de l'autorisation de fabrication et à la (aux) Personne(s) qualifiée(s) (BPF, 2007).

I.4. 1. 2. Chapitre 2: Personnel

- **Principe**

La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée (BPF, 2007).

I.4. 1. 3. Chapitre 3 : Locaux et matériel

- **Principe**

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, créés, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à réaliser. Leur plan, leur agencement, leur conception et

leur utilisation doivent tendre à diminuer les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières et de façon générale, tout ce qui touche à la qualité des produits (Le Hir, 2004).

Le matériel doit admettre un nettoyage facile, un entretien et une maintenance sans risque, il doit être apte aux fonctions essentielles donc qualifié et donne les résultats affirmés (Durandeaou et Pourcelot, 2007).

I.4. 1. 4. Chapitre 4: Documentation

- **Principe**

Un système d'assurance de la qualité ne peut se comprendre sans le support d'une documentation rigoureusement dirigée. Les documents écrits suppriment les risques de la transmission orale. Un système documentaire maitrisé permet de rétablir l'historique des lots. Ils sont indispensables pour éviter les altercations. De plus, ils facilitent le dialogue entre cadres et exécutants et constituent une base pour la formation du personnel (Khaled et Radjala, 2000).

I.4. 1. 5. Chapitre 5: Production

- **Principe**

Les opérations de production doivent suivre des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché (BPF, 2007)

I.4. 1. 6. Chapitre 6: Contrôle de la qualité

- **Principe**

Le présent chapitre doit être lu conjointement à toutes les sections pertinentes du guide des BPF. Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue

de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante (BPF, 2007).

I.4. 1. 7. Chapitre 7: Activités externalisées

- **Principe**

Toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie.

Ce chapitre traite la responsabilité des fabricants vis-à-vis des autorités compétentes des Etats membres concernant les autorisations de mise sur le marché et de fabrication octroyées (BPF, 2007).

I.4. 1. 8. Chapitre 8: réclamations et rappels de médicaments

- **Principe**

Afin de protéger la santé publique, un système et des procédures adaptées doivent être en place pour enregistrer, évaluer, les réclamations concernant un médicament supposé défectueux et, le cas échéant, retirer efficacement et rapidement les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux du circuit de distribution (BPF, 2007).

I.4. 1. 9. Chapitre 9:Auto-Inspection

- **Principe**

L'auto-inspection ou audit interne, il s'agit d'une inspection interne qui a pour objectifs : d'assurer du respect des BPF, d'examiner le bon fonctionnement et l'efficacité du système d'assurance qualité et de offrir des mesures correctives. Une auto-inspection peut porter sur tout ou sur une partie du système d'assurance de la qualité (Le Hir, 2004).

I.4. 2. Les dix grands principes des BPF

- ✓ **Écrire** les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.
- ✓ **Suivre** scrupuleusement procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.
- ✓ **Renseigner** rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.
- ✓ **Prouver** que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
- ✓ **Intégrer** les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
- ✓ **Effectuer** la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.
- ✓ **Développer** et démontrer clairement les compétences au poste de travail.
- ✓ **Protéger** les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.
- ✓ **Construire** la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.
- ✓ **Planifier** et **effectuer** régulièrement des audits afin d'assurer conformité aux BPF et efficacité au système qualité (Anonyme 01).

I.4. 3. Le Diagramme d'Ishikawa et les 5 M

Le diagramme Ishikawa (les 5 M), des causes et effets, est utilisé pour adopter toutes les idées (Figure 9). La maîtrise des changements s'appuie à toute modification survenant au cours du cycle de vie d'un produit de santé et ayant un impact direct ou indirect sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du produit et des systèmes associés (Troubat, 2003).

La modification d'un élément donné peut avoir une conséquence sur un ou plusieurs autres éléments. En s'appuyant sur "la règle des 5M", les domaines d'application pouvant être l'objet de modification sont (Troubat, 2003) :

- **Matières**: modification des substances actives, des excipients, des réactifs et des articles de conditionnement. Par exemple : modification de fournisseur, modification du processus de fabrication des matières . . .
- **Milieu** : modification des locaux et tout ce qui est lié à l'environnement. Par exemple: Déménagement d'équipement, modification des conditions de stockage.
- **Méthode** : modifications au niveau des :
 - Procédés de fabrication : modification des formules et les instructions, la taille du lot.
 - Procédés de conditionnement : modification des contrôles en cours de conditionnement,
 - Méthodes analytiques : modification des réactifs . . .
- **Matériel**: Modifications sur les équipements, installations: le mode de fonctionnement ; et les instruments de mesure ;
- **Main d'œuvre** : Le personnel doit être qualifié, motivé et formé.

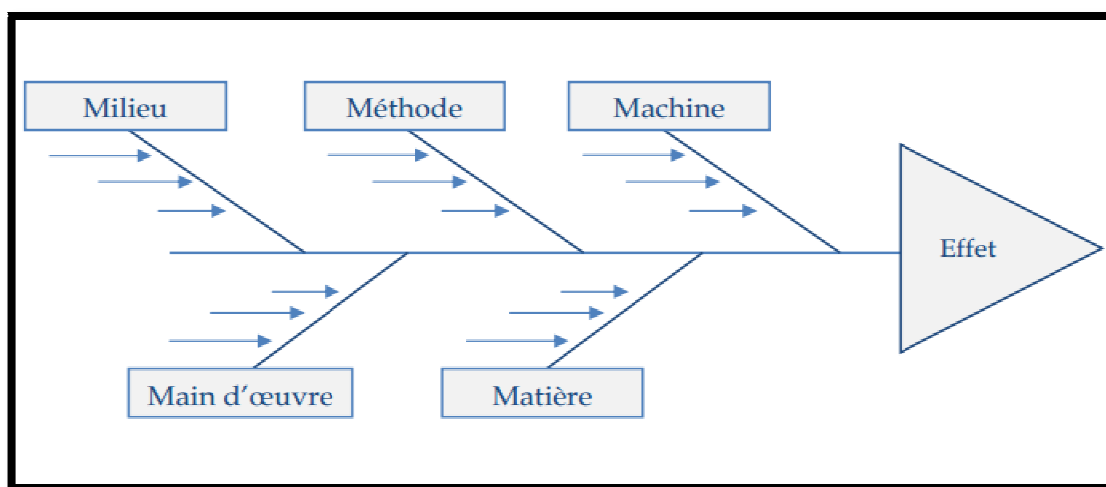


Figure 9. Diagramme d'Ishikawa (Troubat, 2003).

I.5. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

Les bonnes pratiques de laboratoire BPL se définissent comme une allure qualité basée sur des principes qu'à garantir une qualité optimale au sein du laboratoire. Elles apposent notamment dans le domaine pharmaceutique (Le Dorze, 2003).

La première réglementation des bonnes pratiques de laboratoire ayant une portée internationale a été mise en place aux Etats-Unis pour faire face a une ouverture de confiance résultant des pratiques Laxistes et/ou frauduleuses d'un certain nombre de scientifiques. Les principes de la réglementation BPL sont clairs : fixer les règles de base pour la planification, la réalisation, la documentation, le contrôle et la diffusion des résultats des études. La mise en place d'une législation américaine a été suivie par la naissance d'une série des mesures réglementaires sanitaires dans tous les pays industrialisés (Withers et Long, 1996).

I.6. Les normes de qualité

La qualité peut se définir comme la capacité à atteindre les objectifs opérationnels visés, ou bien un ensemble de possession d'un produit, service qui lui confère l'aptitude à satisfaire les besoins formels ou implicites d'un client (feinberg, 1999).

Le contrôle du PLANADIX EXTRA est mené à l'exigence de la pharmacopée européenne.

I.6. 1. La pharmacopée européenne

La pharmacopée européenne est un ouvrage réglementaire, destinée à être utilisée par les professionnels de la santé et constitue un instrument unique dans le domaine de la qualité et du contrôle des médicaments en Europe. La pharmacopée Européenne définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments et les méthodes d'analyse utilisées pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité parfaite est publié sous forme de monographies (Talbert et Willoquet, 2004).

Le rôle de la pharmacopée Européenne est de contribuer à la protection de la santé publique par le biais d'élaboration de spécifications communes reconnues, destinées à être utilisés par les professionnelle de la santé, et de façon générale par tous ceux que concerne la

qualité du médicament. La pharmacopée européenne est largement utilisée à l'échelle internationale (Talbert et Willoquet, 2004).

I.7. Contrôle de Qualité

I.7. 1. Définition de Contrôle

Le mot contrôle peut être utilisé dans le sens de vérification et à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Le contrôle de qualité qui permet de découvrir les différents types d'erreurs qui existent lors des déterminations d'analyses quantitatives effectuées dans un laboratoire (Sussland, 1996).

I.7. 2. Définition de la qualité

Selon la norme ISO, la qualité est « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites (Willya, 1996).

I.7. 3. Contrôle de Qualité

Il consiste à examiner le respect des bonnes pratiques de fabrication au laboratoire de contrôle, le contrôle est de mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus avec des spécifications établies.

Le contrôle de qualité consiste à découvrir les erreurs dépassants les limites tranchées suivant les recommandations de pharmacopées européennes, de manière à corriger les causes. En général dans tout laboratoire, le contrôle est de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique (Durandau et Pourcelot, 2007).

I.7. 4. Qualité dans l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique doit fabriquer et fournir des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La réalisation d'objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et le pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance qualité, bien conçu, correctement

mis en œuvre et effectivement contrôlé, c'est un système qu'inclut le concept des pratiques de fabrication et ses règles de fonctionnement constituent le moteur de la qualité dans l'industrie pharmaceutique (Pharmacopée européenne, 2001).

I.7. 5.1. Contrôle de qualité d'un médicament

Le contrôle de la qualité est un aspect de la gestion de la qualité, c'est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit contrôlé est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche.

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication, il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées (Alain, 2011).

✓ Contrôle physico-chimique

Il aura pour rôle de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il a pour but ainsi de vérifier la substance annoncée (analyses qualitatives, réaction d'identification les plus sélectives possibles) et s'assurer de son bon usage (Albert *et al*, 1974).

✓ Contrôle microbiologique

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (Scriban, 1999).

Matériel et Méthodes

I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre travail a été réalisé au niveau de NADPHARMADIC à l'unité de production et l'unité de contrôle qualité (physico-chimique et microbiologique), durant la période mars-avril, 2017. Cette unité fabrique et contrôle environ 33 produits pharmaceutiques sous différentes formes, à savoir : la forme sèche (comprimé) et la forme liquide (suspension buvables, solutions injectables). Le produit sélectionné dans l'étude : c'est PLANADIX[®] Extra (paracétamol/caféine).

I. 1. Présentation du médicament sélectionné dans l'étude

Le produit choisi pour l'étude est un médicament générique : une boîte de 16 comprimés sécables portant l'inscription PLANADIX[®] Extra (500mg paracétamol/65mg caféine) comme le montre la photo ci-dessous.

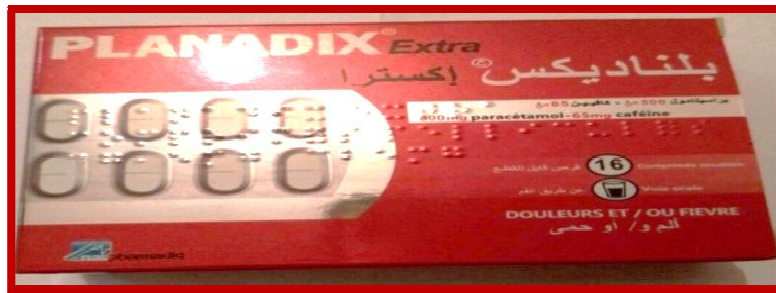


Figure 10. Photo d'une boîte de PLANADIX EXTRA.

▪ Mode et voie d'administration

Voie orale, les comprimés doivent être avalés tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

I. 2. Les différents niveaux du control de qualité

La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production : Contrôle des matières premières (substance (s) active (s) et excipients), contrôle in-process des produits semi-finis et contrôle du produit fini.

I. 2. 1. Contrôle de qualité des matières premières

Le contrôle d'un médicament comporte en premier lieu le contrôle des matières premières, ce type de contrôle est primordiale avant de commencer la fabrication du médicament.

Le contrôle des matières premières normalement ce fait sur les principes actifs et les excipients ; dans notre travail, nous avons travaillé sur deux principes actif : paracétamol et

caféine. Ce control est basé sur la caractérisation et l'identification des principes actifs, ainsi que des tests spécifiques. Les méthodes décrites ci-dessous sont des méthodes réglementaires de la « pharmacopée européenne ».

I. 2. 1. 1. Échantillonnage

L'échantillonnage s'effectue dans une chambre de prélèvement « Sampling Booth » par un agent de prélèvement. Le prélèvement se fait de manière aléatoire à partir d'un seul lot (Pcxxx), dans différents points, on rassemble les différents prélèvements dans des flacons en verre qui sont acheminés vers le service du contrôle physico-chimique.

I. 2. 1. 2. Contrôle de qualité du Paracétamol

A. Détermination des caractères organoleptiques

Ce sont des tests visuels concernant la couleur de la poudre, l'aspect physique.....etc. L'aspect de la poudre de paracétamol est estimé visuellement.

B. Test de solubilité

▪ Principe

La solubilité est la capacité d'une substance à être en solution et être dissoute pour obtenir un liquide homogène.

Dans l'unité de NADPHARMADIC, les tests de la solubilité sont décrits dans un rapport ou un certificat d'analyse fourni par le fournisseur de la matière première, selon les normes de la pharmacopée européenne.

C. Méthodes d'identification du Paracétamol

L'indentification du paracétamol se fait par techniques : identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, par spectrométrie ultraviolet et par la chromatographie sur couche mince. Dans ce travail nous avons utilisés deux techniques d'identification à savoir la spectrophotométrie infrarouge et la spectrophotométrie UV-Visible.

C.1. Spectrophotométrie d'absorption infrarouge

Les spectrophotomètres infrarouges utilisés pour l'enregistrement des spectres comprennent une source de lumière appropriée, un monochromateur ou un interféromètre, et un détecteur Les spectrophotomètres peut avoir pour but de suivre un processus réactionnel par l'observation de la disparition ou l'apparition de bandes caractéristique d'une groupement fonctionnel (**Francis**).

Le rayonnement infrarouge (IR) est une radiation de nature électromagnétique, correspondant à la partie du spectre comprise entre 12800 cm^{-1} et 10 cm^{-1} . La fenêtre spectrale de l'IR, se décompose en 3 parties : le proche, le moyen et le lointain IR. Nous nous intéresserons plus particulièrement à la région du moyen infrarouge (MIR), qui s'étend de 4000 cm^{-1} à 400 cm^{-1} ($2,5\text{ }\mu\text{m}$ à $25\text{ }\mu\text{m}$). Ce domaine correspond aux transitions moléculaires de type vibration et rotation, lesquelles conduiront à des absorptions (Bertrand et Dufour, 2000).

▪ **Mode opératoire**

Broyer finement 1.5mg de paracétamol, mélangé avec 300mg du bromure de potassium(KBr), ensuite on prépare un disque ou une pastille, à l'aide d'une presse ; les pastilles sont placées dans le spectrophotomètre d'absorption infrarouge. On compare le spectre de transmission du paracétamol à tester dans une plage de nombre d'onde entre 650cm^{-1} et 3800cm^{-1} avec celui du paracétamol standard préparé dans les mêmes conditions.

A. 2. Détermination du point de fusion du Paracétamol

Le point de fusion ou la température de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée, à laquelle un élément pur ou un composé chimique fond c'est-à-dire passe de l'état solide à l'état liquide. Il est possible de déterminer la nature d'une substance par la mesure de sa température de fusion (Anonyme 01).

▪ **Mode opératoire**

La technique consiste à utiliser des tubes capillaires d'un diamètre de 1mm environ et d'une épaisseur de 0.1 mm / 0.2 mm. On remplit par la suite le tube à hauteur de 2 – 3 mm du matériel testé à l'état solide. Puis dans une dernière étape, on chauffe et on observe la réaction. On introduit les tubes dans le fusiomètre (figure 11) et on augmente progressivement la température. On détermine la T° à la quelle le Paracétamol passe de l'état solide à l'état liquide c'est -à-dire la T° de début de fusion (selon la norme : T° de 168°C à 172°C).



Figure 11. Fusiomètre.

D. 3. Dosage du Paracétamol par la spectrophotométrie UV-Visible :

Un soluté coloré ou chromophore absorbe la lumière visible (longueurs d'onde comprises entre 400 et 800 nm). On parle de spectrocolorimétrie ou plus simplement de colorimétrie. Certaines solutions absorbent dans l'ultraviolet (longueurs d'onde inférieures à 380 nm), on parle alors de spectrophotométrie UV (James, 1978).

▪ **Mode opératoire**

- Dissoudre environ 120 mg de Paracétamol à tester, avec 10ml de méthanol dans une fiole jaugée de 500ml. Diluer au volume avec l'eau et mélanger.
- Transférer 5 ml de cette solution vers une fiole jaugée de 100 ml. Diluer au volume et mélanger.
- Préparer un standard de Paracétamol dans les mêmes conditions, à une concentration d'environ 12 µg /ml.

A l'aide d'un spectrophotomètre UV-Vis (figure 12) on mesure l'absorbance des deux solutions préparé à la longueur d'onde 244nm. La quantité du Paracétamol est calculée en utilisant la formule suivante :

$$\text{Quantité (mg)} = \frac{A_{ech}}{A_{std}} \times \frac{M_{ech}}{M_{std}} \times T$$

*T : Concentration du paracétamol dans la solution standard.

*A Ech : Absorbance de la solution test

*A Std: Absorbance de la solution standard

❖ **Norme :** [98.0mg à 101.0mg].



Figure 12. Spectrophotomètre UV-Visible.

I. 2. 1. 3. Contrôle de qualité de la caféine

A. Étude des Caractères organoleptiques

L'aspect de la poudre de la caféine est estimé visuellement.

B. Test de solubilité

▪ Mode opératoire

Dans ce test on utilise le certificat du fournisseur pour déclarer que la poudre est conforme ou non c'est-à-dire le même protocole cité en haut pour le paracétamol.

C. Identification de la caféine

Le même protocole cité en dessus pour la détermination du spectre infrarouge, du point de fusion et le dosage par la spectrophotométrie UV-Visible du Paracétamol est répété cette fois ci avec la caféine.

❖ **Norme** : [98.5mg à 101.5mg].

D. Évaluation de la perte à la dessiccation de la caféine

▪ Principe

Cet essai permet de déterminer la proportion de tous les produits volatils susceptibles d'être éliminés dans des conditions spécifiques :

- Eau (le plus souvent) ;
- Eau humidité de proportions variables,
- Eau d'hydratation,
- Des solvants organiques.

La perte à la dessiccation est la perte de masse de la caféine exprimée en pourcentage massique. La limite d'acceptation de la perte à la dessiccation est $\leq 0.5\%$ (PE, 2011).

▪ Mode opératoire

Prendre 1g de la caféine et la placer dans l'étuve à 105°C. La dessiccation de la caféine se fait pendant 1 heure. La quantité prescrite de la substance à examiner est placée dans un flacon à tare. Puis on utilise l'équation suivante pour le calcul :

$$\text{PAD (\%)} = \frac{(\text{Poids initial de l'échantillon} + \text{poids du récipient}) - (\text{poids final de l'échantillon})}{(\text{Poids initial de l'échantillon})} \times 100$$

❖ **Norme** : maximum 0,5%.

I. 2. 2. Les contrôles de qualité en cours de fabrication du PLANADIX[®] Extra

« Contrôle in-process ou IPC »

Les contrôles de qualité en cours de fabrication consistent à suivre et vérifier le cycle de fabrication industriel du PLANADIX[®] Extra aboutissant à un produit fini qui répond aux exigences du dossier techniques de la pharmacopée pour satisfaire le consommateur.

I. 2. 2. 1. La Pesée

La pesée c'est la première opération dans la chaîne de fabrication des médicaments, c'est une étape clé dans la production, elle nécessite des conditions aseptiques rigoureuses : les conditions stérile sont assurés à partir de l'entrée des matières premières dans la salle grise jusqu'à la fin de l'opération de pesée.

Avant l'opération de pesée il y'a des contrôles à effectuer et vérifier : avant chaque opération de pesée la balance est calibrée en permanence par un opérateur qualifié, et les conditions environnementales sont vérifiés (La Température doit être comprise entre 17° et 25 °C, l'humidité doit être comprise entre 30 et 55%, la pression doit être comprise entre -5 et - 20 P). Finalement la vérification de la documentation concernant le dossier du lot et du personnel est réalisé par des personnes qualifiées : (L'habillement spécifique /réglementaire du personnel ; une tenue spécifique est exigée pour chaque opérateur, l'absence des plaies ouvertes ou maladies contagieuses chez l'opérateur).

Les matières premières sont réceptionnées dans la salle grise, nous avons vérifiée la présence des étiquettes « Accepté » sur tous les récipients contenant les matières premières et nous avons vérifiée la correspondance des quantités livrée aux quantités demandée.

I. 2. 2. 2. Tamisage

Dans notre étude nous avons utilisée un tamiseur de marque « Vibrosifter » : Tamiseur vibrant qui permet en effet d'éliminer les particules indésirables, et donc d'éviter des problèmes susceptibles de conduire à des litiges et par conséquent la qualité des ingrédients et des produits finis est assurée.

✓ Les opérations de contrôle avant le tamisage

La présence de l'étiquette « nettoyé » de la salle de tamisage et la propreté de la salle, des équipements (Tamiseur Vibrosifter), le grossissement des mèches des tamis sont périodiquement vérifié. Pour chaque principe actif et excipient il y a un tamis spécifique.

I. 2. 2. 3. Granulation /séchage

La granulation des particules consiste en l'accroissement de la taille de celles-ci, dans le but d'obtenir des agglomérats.

✓ Les contrôles effectuer avant la granulation /séchage

- La présence de l'étiquette (nettoyer) de la salle de la granulation, la propreté de la salle et des équipements nécessaires à la granulation sont vérifié.
- Le granulateur sécheur SOLACE et la cuve de la préparation de la solution liante, les conditions environnementales comme la température qui doit être comprise entre 17° et 25° C°, l'humidité qui doit être comprise entre 30 à 55 %, la pression qui doit être comprise entre 05 et 20 Pa sont vérifiées.

I. 2. 2. 4. Mélange à sec

Le mélange a pour but d'obtenir une homogénéité des produits (principes actifs-excipients).

Des essais à vide de l'équipement sont effectués avant toute opération de mélange. Les matières tamisées suivantes sont transférés dans le mélangeur granulateur : l'amidon de maïs, caféine, paracétamol ensuite l'étiquette « pèses » est récupéré.

Le mélangeur-granulateur sécheur est actionné durant 15min avec un débit d'air 40% et une température de 25°C. La température du produit est $\leq 30^\circ\text{C}$.

a. Préparation de la solution liante

L'eau purifiée est préparé et pesé en kg, ensuite il est placé dans la cuve de préparation puis on utilise la « povidone » qui est mélangé avec l'agitateur pneumatique jusqu'à l'obtention d'une solution homogène dont un temps de 20min.

b. Mouillage

L'opération de mouillage c'est l'action d'ajouter de l'eau pour obtenir une masse humide.

c. Les Contrôles avant la lubrification et le mélange final

Avant même les opérations de lubrifications et mélange finale, le mélangeur en Y, ainsi que la vanne de décharge est bien fermée, les conditions environnementale : la température entre 17 et 25°C, l'humidité entre 30 et 55%, la pression entre 05 et 20 Pa, sont vérifiées en permanences.

- **L'opération**

Le granulé broyé est placé dans le mélangeur en Y comme le montre la (figure 13). Les opérations de mélange dure 5min avec une vitesse de rotation de 12 rpm, ensuite le « Glycolate d'amidon sodique »est ajouté et mélangé pendant 10 min à une Vitesse de rotation 16 rpm, finalement le stéarate de magnésium est introduit et mélangé pendant 05 min. Le mélangeur reste actionné jusqu'à l'homogénéisation complète du mélange, puis on note la quantité finale obtenu et on calcule le rendement du mélange finale. Les limites du rendement de mélange final sont 95 et 105%.L'opération de lubrification et mélange final qui durant généralement 20 min seulement.

L'objectif est l'obtention d'un mélange final qui possède une fluidité adéquate pour la compression et la répartition homogène du principe actif /excipient.



Figure 13.Mélangeur en Y

d. Détermination de la teneur en eau du granulé durant le séchage (LOD)

La température de l'humidimètre utilisé est fixée à 105°C. 3g du mélange humide sont déposé dans l'appareille ; le taux d'humidité est noté. Lorsque les valeurs de l'humidité résiduelle se situent entre 2.5 et 3%, le séchage est arrêté.

I. 2. 2. 5. La Compression

a. Le Contrôle avant la compression

1) Vide de ligne compression

La présence de l'étiquette (nettoyer) de la salle de compression et la propreté de la salle de compression et les équipements nécessaires sont vérifié.

Les équipements (comprimeuse -dépoussiéreur) (figure14, 15) et les dimensions des poinçons supérieurs (16,65 mm *8,10mm oblong avec trait de sécabilité) et les dimensions

des poinçons inférieur (6,65 mm*8,10mm oblong avec le logo « NAD ») et les numéros indiqués sur les pionçons / matrice a ceux indiqués sur les alésages sont vérifié.

b. Lancement de la compression

La comprimeuse a été réglé selon le poids moyen (650mg) et l'épaisseur moyenne (5,30 mm) et la dureté moyenne ([7-20] KP) avant le début de l'opération. La trémie est chargée par le mélange et la comprimeuse est actionnée en respectant la vitesse du chargeur et le volume du remplissage. Un contrôle de l'aspect et du poids, ainsi que l'épaisseur du comprimé, est réalisé tous les 15 min. Les contrôles de friabilité et du temps de délitement chaque 30 min.



Figure14.La Comprimeuse



Figure15.Dépoussiéreur

c. IPC de la compression

c. 1. Contrôle visuel

Il se fait à l'œil nu. L'aspect des comprimés est contrôlés, ils sont, de couleur blanche, en forme de capsule, avec bordures plates griffés NAD sur une face, avec un trait de sécabilité sur les deux faces. Ce contrôle se fait tous les quinze minutes.

c. 2. Essai de désagrégation

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger, en milieu liquide, dans le temps prescrit. Il est effectué par agitation standardisée de la forme galénique testée, dans le milieu liquide (l'eau en général) à 37° C, dans un tube dont le fond est grillagé.

La désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- ✓ Il n'y a plus de résidu sur la grille ;

- ✓ S'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné ;
- ✓ Il ne subsiste que des fragments d'enrobage (comprimés) ou des fragments d'enveloppe (capsules) qui peuvent éventuellement adhérer à la face inférieure du disque en cas d'utilisation de celui-ci.

▪ **Mode opératoire**

Cet essai se fait sur six comprimés prélevés au hasard de l'appareil qui est constitué de 6 tubes en verre maintenus verticaux par deux plaques percées de 6 trous, une tige métallique met le tout en relation avec un système mécanique qui lui assure un mouvement alternatif vertical. Suspendre le support de panier dans 800 ml d'eau maintenue à 37°C ± 2°C (pharmacopée européenne, 2011).

Les 6 comprimés sont placés dans chaque tube, au bout de 15 min, Il ne doit rester aucun résidu sur les grilles.

c. 3. Test de la friabilité

Le test de friabilité consiste à vérifier la perte de masse d'un comprimé après rotation dans un tambour à la vitesse de 25 tours par minute.

▪ **Mode opératoire**

Les comprimés sont pesés et placés à l'intérieur du tambour, l'appareil (figure16) est actionné après avoir régler la vitesse à 25 rotations pendant 4min. Les comprimés sont récupérés, et les résidus et poussières sont éliminés ; chaque comprimé est pesé individuellement, la perte de masse doit être <1%.

$$\text{Friabilité(\%)} = \frac{(\text{Masse initiale} - \text{Masse finale})}{\text{Masse initiale}} \times 100$$



Figure 16. Appareil de mesure de la friabilité

c. 4. Test de la dureté ou la résistance à la rupture

La dureté consiste à exercer une pression sur le comprimé jusqu'à son point de rupture.

▪ **Mode opératoire**

Le comprimé est placé sur sa longueur entre les mâchoires du duromètre (figure 17) en respectant la direction d'application de la force. Les mesures sont effectuées sur 10 comprimés en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés, avant chaque détermination.



Figure 17.Duromètre

❖ **Norme : 7 à 25 kp.**

c. 5. Masse moyenne/ Uniformité de la masse

20 comprimés sont pesés séparément au hasard par une balance analytique ; la masse moyenne est calculée selon la relation :

$$\text{Moyenne} = \frac{\text{Masse 1} + \text{Masse 2} + \dots + \text{Masse 20}}{20}$$

❖ **Norme de la masse moyenne : $650 \pm 5\%$**

❖ **Norme de l'uniformité de masse**

Selon la Pharmacopée Européenne 7 le test s'effectue de la manière suivante : «Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué , mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage ».

c. 6. Les dimensions

On vérifie l'épaisseur et le diamètre du comprimé à l'aide d'un pied à coulisse.

❖ **Norme**

Longueur : 16,65±0,15 [16,50- 16,80]mm.

Largeur : [8,10±0,10 [8,00-8,20]mm.

Epaisseur : [5,00-5,60] mm.

I. 2. 2. 6. Le Conditionnement

Le conditionnement du comprimé (PLANADIX® Extra) est réalisé dans un atelier disposant d'un matériel spécifique. Il se divise en deux classes : le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire.

1. Conditionnement primaire

Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer (la blistereuse) et tout autre matériel (figure 18) sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification de "vide de ligne" doit être effectuée suivant une procédure appropriée.



Figure 18. La Chaîne de conditionnement primaire.

1.1. IPC dans le conditionnement primaire

Les opérations suivantes sont vérifiées chaque 1 heure :

- ✓ **Aspect :** il faut vérifier visuellement l'aspect du : comprimé, blister, alvéole ;
- ✓ **Mention légale :** vérifier les numéros de lot, la DDP, la DDF ;
- ✓ **Article Imprimé (aluminium) :** vérifier la DCI, la forme et le Dosage ;
- ✓ Ainsi il faut vérifier la pression d'air qui permet le déroulement de l'étape de formage et découpage, et vérifier la température de scellage.
- ✓ **Test d'étanchéité :** Ce test a pour objectif de contrôler la pénétration de l'air et de l'eau à l'intérieur des blisters et par conséquent si le produit est conforme ou non.

Dans un dessiccateur en verre (figure 19), qui contient une solution de bleu de méthylène (1g /l), on place trois blistères en effectuant une pression avec une pompe à vide à manomètre, pendant 5min. Le test est répété pour toutes les unités, et à chaque opération de blistrage : début, milieu et fin.



Figure 19.Dessiccateur

2. Conditionnement Secondaire

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège : dans notre étude c'est un étui cartonné renfermant 16 comprimés, une notice et une vignette (figure 10).

2.1.Vide de ligne de conditionnement secondaire

Les équipements nécessaires et articles (étuis- notice) et les mentions mobiles (N°de lot, DDF, DDP, lecture lisible sur l'étui) et les caractéristiques du produit (présence de blisters, notice, vignette) de conditionnement secondaire sont vérifiés.

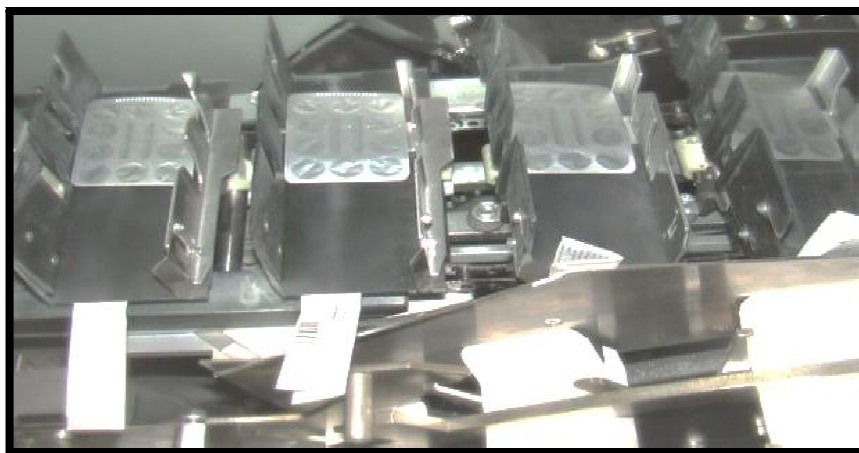


Figure 20.L'opération de conditionnement secondaire.

2.2.Test de conditionnement secondaire

Il faut vérifier chaque 30 min : Les étuis, l'estompage et le dosage, les notices, le numéro d'enregistrement, nombre de blister (2 blister).

I. 2. 3. Contrôle de qualité du produit fini : PLANADIX[®] Extra

I. 2. 3. 1. Contrôle physico-chimique :

a. Apparence

L'aspect du PLANADIX[®] Extra est estimé par un simple contrôle visuel. Un lot de 20 comprimés est observé sur un fond sombre.

- ❖ **Norme** : Comprimé blanc, oblong, biconvexe, « NAD » poinçonné sur une face, trait de sécabilité sur l'autre.

b. perte a la dessiccation

Le même protocole décrit en haut pour la caféine est répétés pour le produit fini.

- ❖ **Norme** : PAD \leq 3%.

c. Test de dissolution

Il est possible de mesurer la dissolution avec un appareil à palette tournante comme le montre Figure 21. Il s'agit de déposer le comprimé au fond d'un bécher en verre borosilicaté à fond hémisphérique et de faire tourner une palette de forme et de grandeur définie dans le récipient.

- **Préparation des solutions essais de dissolution** : 900 ml du milieu de dissolution (tampon pH=1,1 ; tampon pH=5,8 et tampon pH=8) et avec une vitesse de rotation des palettes de 100rpm. Les comprimés sont soumis à la dissolution dans le milieu de dissolution chauffé à $37 \pm 0,5$ °C.
- **Préparation des solutions standards** : 100 mg de paracétamol et 13mg de caféine standards sont mis dans une fiole jaugée de 100ml, et 70ml de diluant est ajouté, puis agiter et faire passer aux ultrasons pour dissoudre. Compléter au trait de jauge avec le diluant. Filtrer à travers un filtre Wattmann^o1 ou un filtre papier équivalent en grade. Diluer ensuite 2,5ml à 25ml avec le diluant. Filtrer enfin à travers un filtre seringue de 0,20 μ m.



Figure 21.Appareil de dissolution

- Pour le paracétamol :

$$Q_{\text{Paracétamol (\%)}} = \frac{\text{air essai}}{\text{air std}} \times \left[\frac{100\text{mg}}{100\text{ml}} \times \frac{2,5\text{ml}}{25\text{ml}} \right] \times \left[\frac{900\text{ml}}{1\text{cop}} \times \frac{25\text{ml}}{5\text{ml}} \right] \times \frac{\text{titre}}{500\text{mg}}$$

- Pour la caféine :

$$Q_{\text{caféine (\%)}} = \frac{\text{air essai}}{\text{air std}} \times \left[\frac{13,2\text{mg}}{100\text{ml}} \times \frac{2,5\text{ml}}{25\text{ml}} \right] \times \left[\frac{900\text{ml}}{1\text{cop}} \times \frac{25\text{ml}}{5\text{ml}} \right] \times \frac{\text{titre}}{65\text{mg}}$$

- ❖ Norme : Sur les six comprimés :

Paracétamol : tous les $Q+5\% \geq 75+5\%$.

Caféine : tous les $Q+5\% \geq 75+5\%$.

(Conforme au stade S1)

- ✓ En cas de non-conformité, refaire le test avec 6 autres comprimés puis calculer Q_{moyen} des 12 comprimés.
- ✓ En cas de non-conformité, refaire le test avec 12 autres comprimés puis calculer Q_{moyen} des 24 comprimés.

d. Test teneur en eau

Ce test destiné pour déterminer la quantité d'eau contenue dans un échantillon de matière.500 mg du (PLANADIX® Extra) et 30 ml de méthanol anhydre sont mélangé dans un bécher de Karl-Fisher (figure 22), on va titrer par le réactif de Karl-Fisher jusqu'au point équivalent. On calcule ensuite la teneur en eau en pourcentage en utilisant la formule suivante :

$$\text{Pourcentage eau} = \frac{V \times F}{P \times 100}$$

Avec :

V= volume du réactif Karl-Fisher nécessaire pour le dosage de la prise d'essai.

P= poids de la prise d'essai.

F= facteur du réactif Karl-Fisher



Figure 22.Appareil de Karl –Fisher.

I. 2. 3. 2. Contrôle Microbiologique Du Produit Fini : PLANADIX[®] Extra

Ces contrôles ont pour objectif de garantir la qualité microbiologique des médicaments et leurs compositions et permettent la vérification de la stérilité et l'absence des bactéries pathogènes.

A. Préparation de l'échantillon

La prise d'essai est de 10g du produit PLANADIX[®] Extra c'est l'équivalent de 16 comprimés où 1 comprimés $\approx 0,65g$.

On procède aseptiquement à des dilutions au 1/10 de produit dans la solution peptonée au chlorure de sodium à pH 7 additionnée de 0,5% de polysorbate 80, selon le tableau suivant :

Tableau 01. Méthode de la préparation de l'échantillon par dilution.

Désignation solution préparée	Dilution	Réalisation de la dilution
Solution a ₁	Échantillon correspondant à la dilution 10 ⁻¹	10g du produit avec 90ml de la solution tamponnée au chlorure de sodium stérile
Solution a ₂	Échantillon correspondant à la dilution 10 ⁻²	1 ml de la solution a ₁ avec 9ml de la solution tamponnée au chlorure de sodium stérile

Tout au long de l'analyse une boîte de Pétri contenant du milieu PCA est déposée ouverte devant le bec bunsen pour le contrôle de l'environnement durant toute la manipulation.

A. 1. Dénombrement des germes totaux (ou flore totale aérobie mésophile :

F. T. A. M)

Le dénombrement des germes totaux concerne surtout les bactéries aérobies mésophiles revivifiables après 72 heures d'incubation à 30°C. Ce dénombrement permet d'apprécier la pollution des échantillons préparé précédemment.

1 ml des deux solutions a_1 et a_2 sont ensemencés dans la masse du milieu gélosé : gélose aux peptones de caséine et de soja (TSA). Les colonies formées sont comptées après 48 à 72 heures d'incubation à 30°C.

A. 2. Dénombrement des levures et moisissures

1 ml des deux solutions a_1 et a_2 sont ensemencés dans la masse du milieu gélosé : gélose Sabouraud. Les colonies formées sont comptées après 48 à 72 heures d'incubation à 30°C.

A. 3. Recherche d'*Escherichia coli*

➤ **Préparation de l'échantillon et pré- incubation**

- Préparer l'échantillon comme décrit précédemment, en utilisant une dilution au 1/10 (préparation de la solution a_1) ;
- Ensemencer 100 ml du bouillon digéré de soja–caséine (TSB) avec 10ml d'échantillon ou la quantité correspondant à 1g de PLANADIX[®] Extra ;
- Homogénéiser, puis incuber à une température de 32.5°C pendant 18-24 heures.

➤ **Sélection et subculture**

- Agiter le récipient, puis transférer 1ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB) dans 100 ml de milieu liquide de MacConkey et incuber à 42°C pendant 18-72 heures.
- Effectuez ensuite des subcultures sur le milieu gélosé MacConkey et incubez à 32.5°C pendant 72 heures.

Le produit est considéré comme conforme s'il répond aux normes suivantes :

- ✓ Microorganisme viables totaux : pas plus de 10^3 UFC/g ;
- ✓ Levure et moisissure : pas plus de 10^2 UFC/g ;
- ✓ *Escherichia coli* : Absence dans un gramme

Résultats et discussion

II. RESULTATS ET DISCUSSION

Le présent de travail porte sur le process de fabrication et les contrôle physico chimiques et microbiologiques dans l'industrie NADPHARMADIC.

II. 1. Contrôle de qualité des matières premières

Les résultats physico-chimiques des matières premières obtenues dans le laboratoire de l'industrie NADPHARMADIC se concordent aux normes de la Pharmacopée Européenne 7ème édition.

II. 1.1. Contrôle de qualité de Paracétamol

A. Caractères organoleptiques du Paracétamol

L'observation visuelle de l'aspect de la poudre du Paracétamol a montré que la poudre est cristalline, blanche ou sensiblement blanche. Cela veut dire que notre principe actif est propre parce qu'il garde son aspect intact, donc l'analyse organoleptique est conforme selon la Pharmacopée Européenne 7ème édition.

B. Résultat du test de solubilité

Les résultats de la solubilité sont préalablement décrits dans le certificat d'analyse du fournisseur de la matière première selon les normes de la Pharmacopée Européenne.

Dans le tableau ci-dessous l'interprétation des résultats de la solubilité des différentes cas de la matière première.

Tableau 02.L'échelle exprimant la solubilité d'une substance (Pharmacopée, 2011).

Termes descriptifs	Volumes approximatifs des solvants en millilitres par gramme de substance			
Très soluble	Inférieur		à	1
Facilement soluble	de	1	à	10
Soluble	de	10	à	30
Assez soluble	de	30	à	100
Peu soluble	de	100	à	1000
Très peu soluble	de	1000	à	10000

D'après le test de solubilité fournis par le fournisseur le résultat est le suivant : la poudre du Paracétamol est assez soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'alcool et très peu soluble dans le chlorure de méthylène. On peut dire que la solubilité du Paracétamol diffère d'un solvant à un autre.

C. Résultats de l'identification du Paracétamol

C.1. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

Le spectre obtenu au cours de l'identification du principe actif (Paracétamol) par infrarouge est représenté dans la figure ci-dessous :

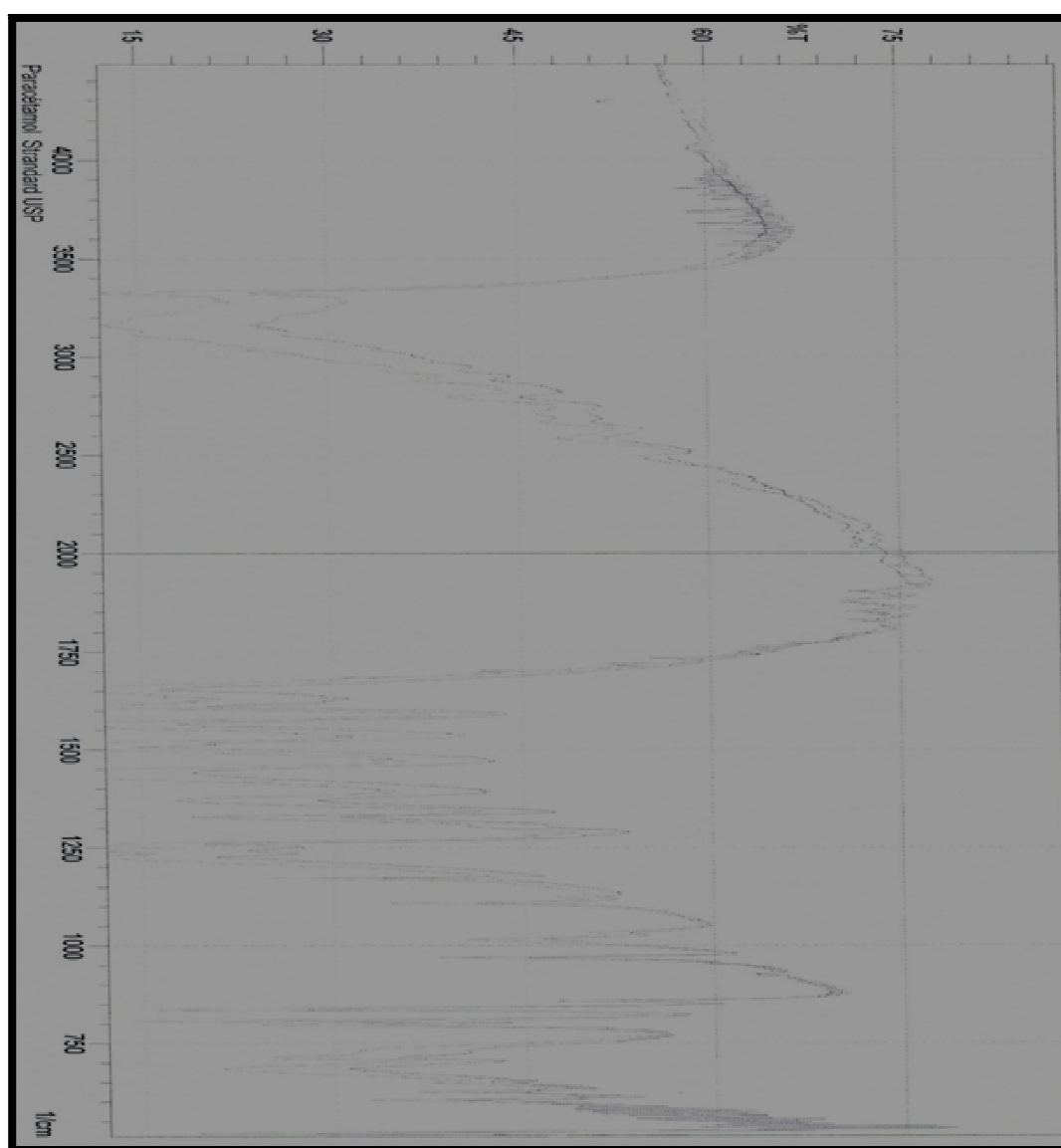


Figure 23. Spectre infrarouge du principe actif du paracétamol et paracétamol SCR.

On remarque que le maximum d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondant en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le standard « Paracétamol » SCR.

Les deux pics sont superposés donc, on déduit que notre principe est le paracétamol SCR. Le résultat obtenu dans notre travail correspond aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

C. 2. Le point de fusion du Paracétamol

Le paracétamol commence à se décomposer vers 170,4°C dans laquelle notre substance passe de l'état solide à l'état liquide. Notre résultat est conforme à la norme de la Pharmacopée Européenne (168°C- 172°C).

C. 3. Dosage du Paracétamol par la Spectrophotométrie U.V visible

Quantité= $A_{Ech} / A_{Std} \times M_{Std} / M_{Ech} \times T = 0,765 / 0,761 \times 120,7 / 120,8 \times 99,81 = 100,25$ mg.

Le résultat est de 100,25 mg donc il est en concordance avec la norme [98.0 à 101.0 mg] de la Pharmacopée Européenne 7^{ème} édition. Ainsi, on peut conclure que la poudre de Paracétamol est pure et de bonne qualité.

II. 1.2. Contrôle de qualité de la caféine

A. Caractères organoleptiques

On observe que la matière est une poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux soyeux. Donc l'analyse organoleptique est conforme aux directives de la Pharmacopée Européenne 7^{ème} édition.

B. Résultat du test de solubilité

D'après le test de solubilité et à l'aide du tableau de solubilité et le certificat de fournisseur, on a constaté que la caféine est assez soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'eau bouillante et peu soluble dans l'éthanol à 96 %, elle se dissout dans la solution concentrées de benzoates ou de salicylates alcalins, et se sublime facilement.

C. Résultats de l'identification de la caféine

C.1. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

Le spectre obtenu au cours de l'identification du principe actif (la caféine) par l'infrarouge est représenté dans la figure ci-dessous :

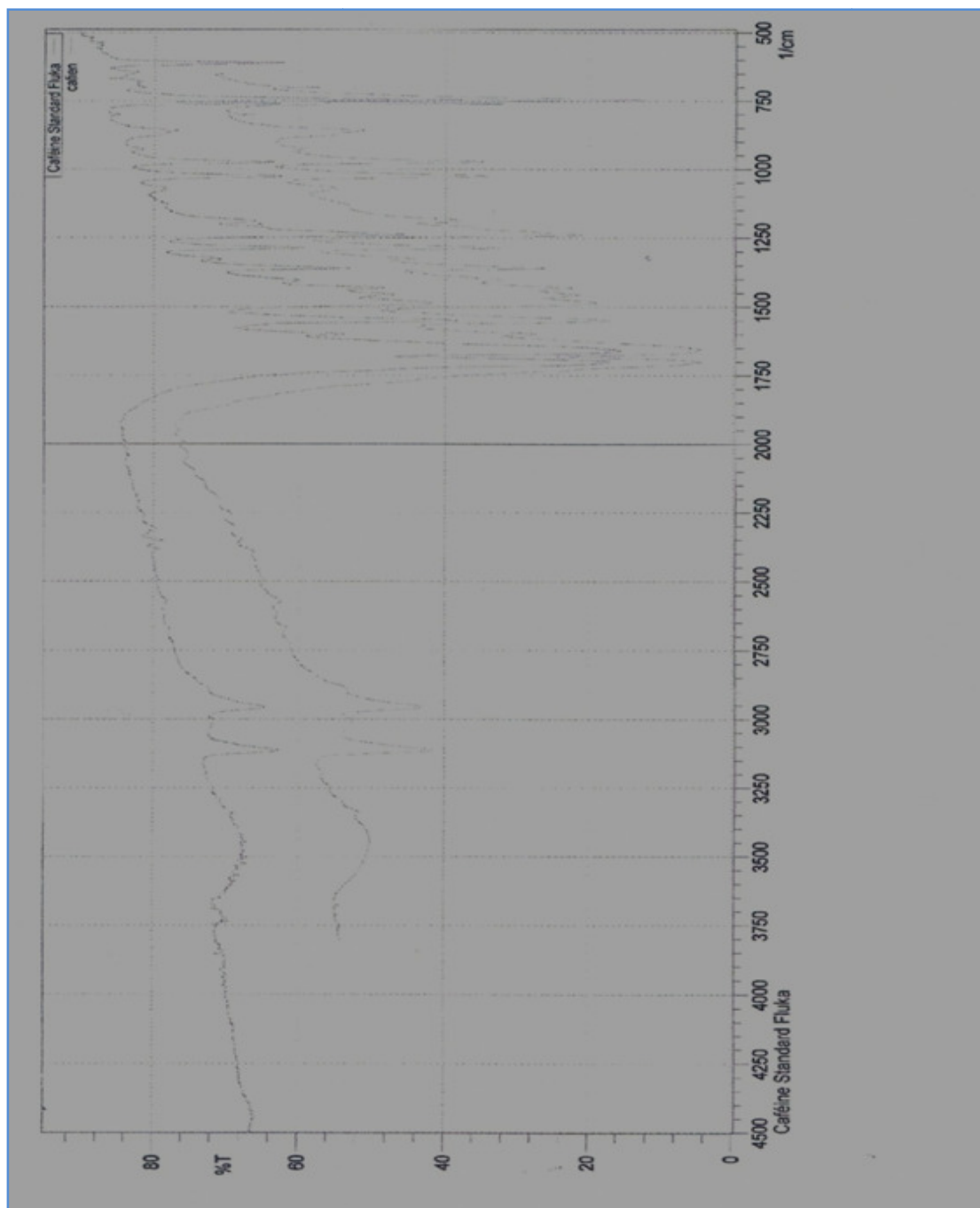


Figure 24. Spectre infrarouge du principe actif «caféine » et le standard caféine SCR.

On remarque que le maximum d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondant en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le standard « caféine » SCR. Les deux pics sont superposés donc, on déduit que notre principe est identique à la caféine SCR.

C.2. Le point de fusion de la caféine

À l'aide d'un fusiomètre la température obtenu est égale à 235,1°C. Le résultat obtenu montre que le point de la caféine est dans les normes [234°C à 239°C], donc il est conforme selon la Pharmacopée Européenne 7^{ème} édition.

C.3. Dosage de la caféine par la Spectrophotométrie U.V visible

Quantité= A Ech /A Std×Mstd /M ech ×T=42199,00/415748,80×13,5/13,7×99,29=99,15 mg.

Le résultat obtenu 99, 15 mg, est en concordance avec l'intervalle décrit par la Pharmacopée Européenne 7^{ème} édition.

C.4. Résultat du test de la perte à la dessiccation (PAD)

Les valeurs obtenues dans le test de la perte à la dessiccation sont figurés dans le tableau suivant :

Tableau 03. Le résultat d'évaluation de la perte à la dessiccation.

Perte à la dessiccation	Résultats
Tare du récipient à vide (mg)	34,1821
Masse initial de l'échantillon (mg)	1,0143
Masse final de l'échantillon (mg)	35 ,1932
Perte à la dessiccation	0, 32%

$PAD (\%) = (Poids\ initial\ de\ l'échantillon + poids\ du\ récipient) - (poids\ final\ de\ l'échantillon) / (Poids\ initial\ de\ l'échantillon) \times 100 = (1,0143 + 34,1821) - 35,1932 / 1,0143 \times 100 = 0,32\%$

On peut dire que la perte à la dessiccation du principe actif est acceptable, vu qu'elle est largement inférieure au pourcentage de perte recommandé <0,5% donc le résultat est conforme.

Les résultats obtenus pour les deux principes actifs à savoir le Paracétamol et la caféine sont concluantes et conformes, ils sont prêt pour la fabrication.

II. 2. Les contrôles de qualité en cours de fabrication du PLANADIX[®] Extra

II. 2. 1. La teneur en eau du granulé durant le séchage (LOD)

Le tableau 04 récapitule les résultats obtenus pour la teneur en eau du granulé durant le séchage.

Tableau 04. Les résultats de teneur en eau (LOD).

Numéro de l'analyse	Heure du teste	Temps de séchage (min)	Humidité résiduelle(%) [2,5- 3]	Résultats [C /NC]
01	9h39	25	4,17	NC
02	9H45	28	3,53	NC
03	10H05	29	3,07	NC
04	10H23	30	2,91	C

C : conforme. NC : non conforme.

Si l'humidité résiduelle dépasse la limite de l'intervalle des normes [2,5-3] comme illustré dans l'analyse : 01, 02,03, l'écoulement dans la chambre de compression sera mal fait et le comprimé sera à la matrice et aux poinçons. La cohésion des comprimés sera insuffisants, ils seront plus friables et se cliveront facilement. Le résultat dans l'analyse 4 est conforme aux normes de la pharmacopée européenne.

II. 2. 2. IPC de la compression

a) Contrôle visuel

On observe des comprimés nus, de couleur blanche, la bordure plates griffés NAD sur une face, avec un trait de sécabilité sur l'un des deux faces.

b) Temps de désagrégation

Nous avons constaté qu'au bout de 4 minutes et 22 secondes aucun résidu n'est présent sur la grille, donc le résultat est concluant et répond aux normes de la Pharmacopée Européenne.

c) La friabilité

Les résultats du contrôle in process de la friabilité sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 05. IPC de la friabilité.

Friabilité	
Masse initiale de 6.5g de comprimé	6,4828g
Masse finale de 6.5g de comprimé	6,4651g
Friabilité	0,27%
Conclusion pour la friabilité	Conforme

$$\text{Friabilité} = \frac{\text{La masse initiale} - \text{la masse finale}}{\text{Masse initial}} \times 100 = \frac{(6,4828 - 6,4651)}{(6,4651)} \times 100 \times 100 = \mathbf{0,27\%}$$

La friabilité est exprimée par un pourcentage de perte par rapport à la masse. D'après les résultats obtenus on remarque que la friabilité est inférieure 1% ($\leq 1\%$), donc le résultat est conforme.


d) la dureté

Les résultats du contrôle in process de la dureté sont représentés dans le tableau 6.

D'après les résultats obtenus on observe que les valeurs de la dureté des 10 comprimés se situent dans l'intervalle correspondant aux normes [7-25] KP. Après le calcul ; la moyenne est de : 21,53 KP.

$(1+2+3+4+5+6+7+8+9+10) / 10 = 21,53$ KP, donc, la dureté est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne.

Tableau 06. Les résultats de l'IPC de la dureté.

PLANADIX® Extra 	
N° de lot pcxxx	
Comprimé n°	Dureté
1	20,1 KP
2	20,3 KP
3	21,8 KP
4	21,2 KP
5	22,3 KP
6	22,9 KP
7	21,8 KP
8	20,7 KP
9	23,5 KP
10	20,7 KP
Norme pour la dureté	[7-25]KP
Moyenne	21,53 KP
Minimum	20,1 KP
Maximum	23,5 KP
Conclusion pour la dureté	Conforme

e) Masse moyenne/ Uniformité de la masse

Pour la masse moyenne le résultat calculé est 652,06 mg, donc est conforme à la norme $[650 \pm 5\%]$, pour l'uniformité de masse aucun comprimé n'est en dehors de l'intervalle $[619\text{mg}-685\text{mg}]$ et aucun comprimé n'est en dehors de l'intervalle $[587 \text{ mg}-717 \text{ mg}]$. On déduit que les valeurs de la masse moyenne et de l'uniformité de masse sont acceptables et conformes.

Masse individuelle en mg de 20 comprimés : Masse théorique : 650 mg

- Nombre maximal de comprimés dont le poids moyen dévie de $\pm 5\%$ $[617.5_682.5]$ mg= 02 comprimés
- Aucun comprimé ne doit dévier du poids moyen de $\pm 10\%$ $[585_715]$ mg (Tableau 7).

Tableau 7. Résultats des valeurs de masse moyenne et uniformité de la masse.

Masse et uniformité de masse




Phase produit /2017

N°de lot pcxxx

Comprimé n°	Masse (mg)
1	649,3 mg
2	644,2 mg
3	633,8 mg
4	659,8 mg
5	670,3 mg
6	646,6 mg
7	668,2 mg
8	653,5 mg
9	633,0 mg
10	657,2 mg
11	662,7 mg
12	659,1 mg
13	652,4 mg
14	639,7 mg
15	663,9 mg
16	653,6 mg
17	641,6 mg
18	661,2 mg
19	660,3 mg
20	631,1 mg
Norme pour la moyenne ($\pm\%$)	5,00%
Intervalle pour la moyenne (mg)	[618mg-683mg]
Moyenne (mg)	652,06mg
Pas plus de 2comprimé en dehors (mg)	[619mg-685mg]
Aucun comprimé en dehors de (mg)	[587mg-717mg]
Résultat	0 comprimé 0 comprimé
	conforme

f) Les dimensions

Tableau 8. Les résultats de l'IPC de dimensions.

			
Dimensions Planadix extra/03/2017			
N° de lot PCxxx			
Comprimé n°	Epaisseur	longueur	Largeur
1	5,19 mm	16,70 mm	8,17 mm
2	5,21 mm	16,74 mm	8,18 mm
3	5,15 mm	16,76 mm	8,17 mm
4	5,21 mm	16,70 mm	8,19 mm
5	5,18 mm	16,75 mm	8,20 mm
6	5,24 mm	16,69 mm	8,18 mm
7	5,17 mm	16,73 mm	8,18 mm
8	5,15 mm	16,74 mm	8,20 mm
9	5,06 mm	16,74 mm	8,19 mm
10	5,12 mm	16,78 mm	8,19 mm
11	5,17 mm	16,73 mm	8,20 mm
12	5,09 mm	16,74 mm	8,19 mm
13	5,21mm	16,74 mm	8,20 mm
14	5,20 mm	16,70 mm	8,18 mm
15	5,21 mm	16,76 mm	8,20 mm
16	5,17 mm	16,71 mm	8,20 mm
17	5,15 mm	16,74 mm	8,20 mm
18	5,24 mm	16,78 mm	8,20 mm
19	5,17 mm	16,77 mm	8,20 mm
20	5,11 mm	16,70 mm	8,20 mm
Norme	5,00à5, 60mm	16,50 à 16,80 mm	8,00 à 8,20 mm
Minimum	5,06 mm	16,69 mm	8,17 mm
Maximum	5,24 mm	16,78 mm	8,20 mm
Moyenne	5,17 mm	16,74 mm	8,19 mm
Conclusion par les dimensions		Conforme	

- Epaisseur : Nous notons que les valeurs obtenues sont tous concluantes ; l'épaisseur des 20 comprimés se situe à l'intervalle recommandé et ne dépasse pas la norme [5,00 à 5,60 mm].
- Longueur : Nous notons que les valeurs obtenues sont tous concluantes ; la longueur des 20 comprimés se situe à l'intervalle recommandé et ne dépassent pas la norme [16,50 à 16,80 mm].
- Largeur : Nous notons que les valeurs obtenues sont tous concluantes ; les longueurs des 20 comprimés se situe à l'intervalle recommandé et ne dépasse pas la norme [8,00 à 8,20 mm] de la pharmacopée européenne.

Le tableau 9 résume les résultats de l'IPC du lot pc xxx. Ces résultats sont acceptables par rapport à la masse moyenne, l'épaisseur, la dureté, la friabilité et le temps de délitement. Donc on peut conclure que le produit final est bien préparé.

Tableau 9. Résultats de l'IPC lot PCxxx.

N°de lot	Pc xxx		
	Début	Milieu	Fin
Masse moyenne (g)	6,533	6,371	6,494
Epaisseur (mm)	5,25	5,20	5,18
Dureté (KP)	13,19	13,93	14,59
Friabilité(%)	0,58	0,55	0,47
Désagrégation (min/sec)	5 mm 46S	5 mm 52 S	5 mm 58 S

Les résultats sont tracés et montrées dans les graphes suivants :

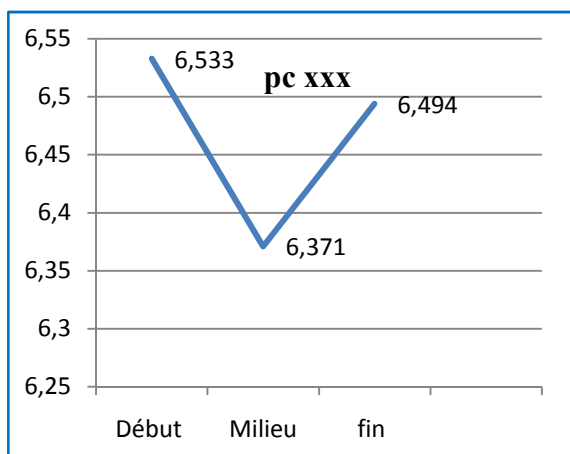


Figure25. Graphe de masse moyenne au début, milieu et fin du lot PCxxx.

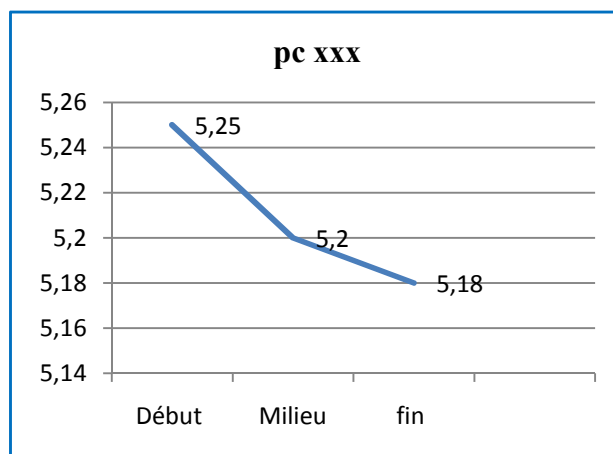


Figure26. Graphe d'épaisseur au début, milieu et fin du lot PCxxx.

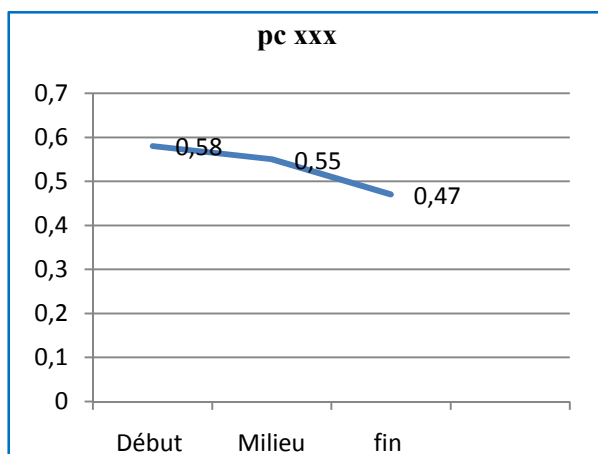


Figure 27. Graphe de la dureté au début, milieu et fin du lot pcxxx.

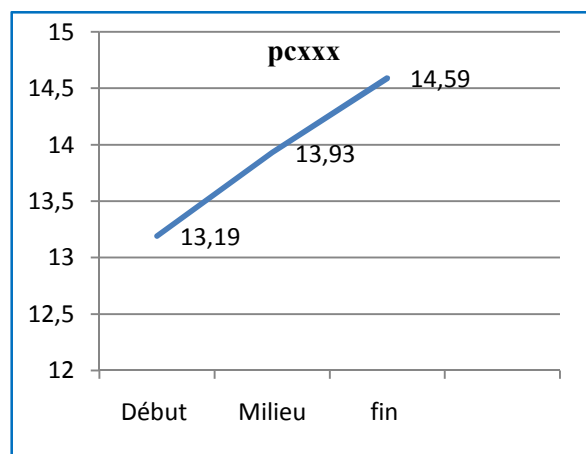


Figure 28. Graphe de la friabilité au début, milieu et fin du lot PCxxx.

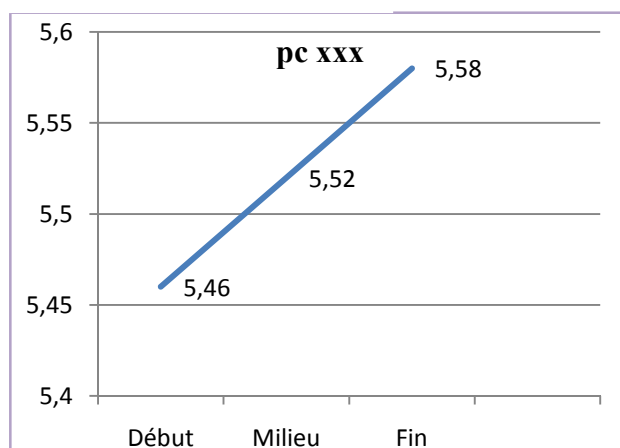


Figure 29. Graphe temps de désintégration au début, milieu et fin du lot PCxxx.

Discussion

Le contrôle des paramètres physiques des comprimés au cours de la compression permet de garantir la conformité du VRAC.

La lecture des graphes nous donne les points suivants :

Le changement de l'épaisseur des comprimés au cours de la compression agit sur le poids du comprimé parce que le réglage de l'épaisseur se fait par le poinçon inférieur de la comprimeuse ; le déplacement de ce dernier dans la chambre de remplissage engendre un changement de la masse des comprimés (figures 25 et 26).

La variation dans les valeurs de la dureté des comprimés peut être expliquée par les variations de l'épaisseur ; la force de compression s'applique sur la poudre dans la chambre

de remplissage, plus l'épaisseur diminue plus la force de compression est élevée et de ce fait nous aurons un comprimé dur (figures 26 et 27).

La friabilité des comprimés dépend de leurs duretés, en respectant les normes de la dureté nous aurons des comprimés de friabilité conforme.

Les différents paramètres de contrôle (uniformité de masse, épaisseur, friabilité et dureté) jouent un rôle important dans le temps de désintégration parce que la dissolution du comprimé d'une masse M dans l'eau à température $T^{\circ}37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ dépend de la conformité de tous ces paramètres.

Le tableau 10 récapitule les conditions opératoires ainsi que les différents paramètres réglés dans le processus de la production du PLANADIX[®] Extra.

Tableau 10. Paramètres réglés dans la production de PLANADIX[®] Extra.

N° lot	pcxxx	
Mélange à sec	Durée de mélange 20 min	
Le mouillage	Qte d'eau purifié utilisé	24,70 kg
	Si nécessaire	10 kg
	Temps de mouillage	20 min
	Débit d'air	40 %
	Pourcentage d'ouverture	40 %
Le séchage	T° d'entrée	82 C°
	T° de produit	31 C°
	T° de sortie	26 C°
Résultat	Débit d'air	40 %
LOD	LOD	2,91%
	La maille de tamis	2 mm
Le Calibrage	La vitesse de calibrage	600rpm
	La compression	Épaisseur
Le poids		650 mg
La vitesse de filomassique		45 rpm
La vitesse de la machine		30 rpm
Le rendement	De séchage	101 %
	De calibrage	99,95 %
	De la compression	99,00 %
	Du mélange	99,95 %

II. 2. 3. IPC de conditionnement

A. Résultat du contrôle de conditionnement primaire

- L'aspect, la mention légale, l'article imprimé (aluminium), la pression d'air qui permet le marché de l'étape de formage et découpage et la température de scellage sont conformes.
- **Test d'étanchéité :** on n'observe aucune pénétration de la solution bleue de méthylène, les comprimés restent blancs donc l'étanchéité est conforme.

B. Résultats du contrôle de conditionnement secondaire

La vérification des étuis et les notices et le N° DE et le nombre de blister : conforme.

La vérification de l'aspect des étuis (2 blisters), et la vignette (aspect+mention légale) et la notice (aspect+mention légale) sont conformes.




II. 3. Contrôle de qualité du produit fini

II. 3.1. Résultats du contrôle physico-chimique

II. 3.1. 1. Apparence

Le tableau ci-dessous rassemble les résultats du contrôle de l'apparence des comprimés.

Tableau 11. Résultats du contrôle de l'apparence de PLANADIX[®] Extra.

		Résultat de PLANADIX [®] Extra
Comprimé blanc		conforme
oblong		conforme
biconvexe		conforme
NAD poinçonné sur une face		conforme
Trait de sécabilité sur l'autre		conforme

L'aspect de 20 comprimés : propreté de couleur blanche, oblong, présence du logo « NAD » sur une surface et le trait de sécabilité sur l'autre surface. Donc l'apparence est conforme selon la Pharmacopée Européenne.

II. 3.1. 2. Perte a la dessiccation

Tableau 12. Les résultats de contrôle physico chimique de perte à la dessiccation.

Perte à la dessiccation	Pc xxx
Tare du récipient a vide	35,6949
Masse initial de l'échantillon	1,0017
Masse final de l'échantillon	36 ,6699
Perte à la dessiccation	2, 67 %

PAD (%) = (Poids initial de l'échantillon+ poids du récipient)-(poids final de l'échantillon)
 (Poids initial de l'échantillon) ×100 = (1,0017+35,6949)-36,699/1,0017×100 ≈ 2,67%.

On observe que le pourcentage de la perte à la dessiccation ne dépasse pas la norme 3% donc le résultat est conforme selon la Pharmacopée Européenne.

II. 3.1. 3. Dissolution

En contrôle qualité, les résultats obtenus lors de l'essai de dissolution permettent de définir la conformité du lot fabriqué.

La Détermination de Q individuelle et Q moyenne des six comprimés pour les deux principes actifs est montrée dans le tableau 13.

Tableau 13. La comparaison entre Q individuelle et Q moyen avec la norme

Comprimés	Q paracétamol	Q Caféine
Comprimé 1	84 ,30%+5% ≥75%+5%	86 ,45%+5% ≥75%+5%
Comprimé 2	88 ,22%+5% ≥75%+5%	88 ,95%+5% ≥75%+5%
Comprimé 3	87 ,83%+5% ≥75%+5%	86 ,81%+5% ≥75%+5%
Comprimé 4	92 ,94%+5% ≥75%+5%	90 ,77%+5% ≥75%+5%
Comprimé 5	87 ,59%+5% ≥75%+5%	87 ,66%+5% ≥75%+5%
Comprimé 6	92 ,49%+5% ≥75%+5%	90 ,70%+5% ≥75%+5%
Moyenne	88 ,64%+5%≥75%+5%	88 ,53%+5%≥75%+5%

On observe que Q individuelle et le Q moyenne sont supérieures à la norme Q+5 %≥ 75+5%.Donc la dissolution conforme dans le stade 1.

II. 3.1. 4. Résultats de la teneur en eau

La figure 30 récapitule résultats de la teneur en eau.

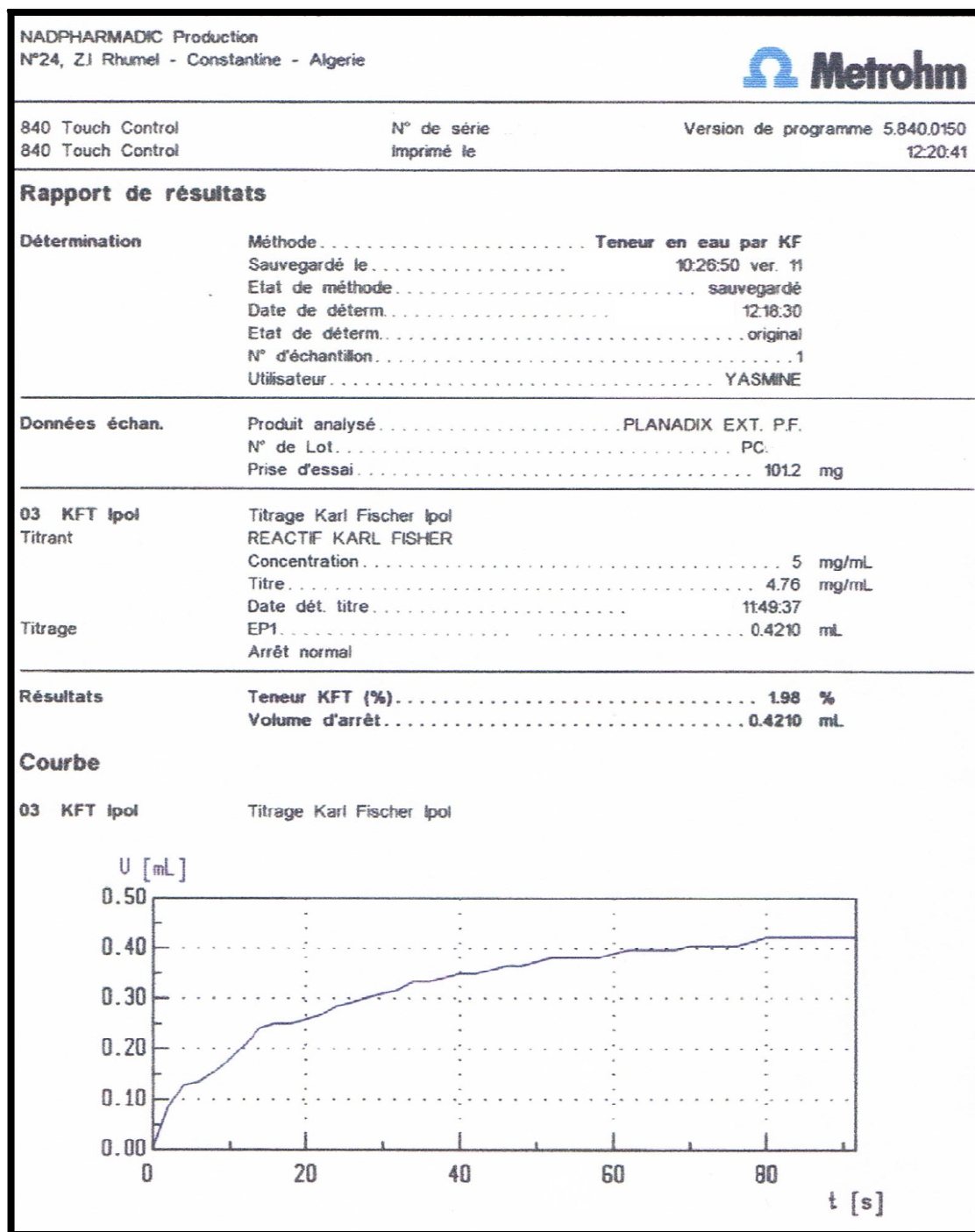


Figure 30. Les résultats de la teneur en eau.

Pourcentage d'eau = $V \cdot F / P \cdot 100 = 0,420 \times 4,76 / 101,2 \times 100 = 1,98 \approx 1,98\%$. Donc, on peut constater que la teneur en eau est conforme selon la Pharmacopée Européenne.

- ❖ D'après l'analyse physico-chimique, le produit fini PLANADIX[®] Extra est conforme aux normes du dossier technique et la Pharmacopée Européenne (7^{ème} édition).

II. 3.2. Résultats du contrôle microbiologique du produit fini : PLANADIX[®] Extra

Le produit est considéré comme conforme s'il répond aux normes suivantes :

Normes :

- Microorganismes viables totaux : pas plus de 10^3 UFC/g ;
- Levures et moisissures : pas plus de 10^2 UFC/g ;
- Absence dans un gramme de : *Escherichia coli*.

Les résultats du dénombrement microbien; dénombrement des microorganismes viables totaux et des levures et moisissures sont exprimés en unité formant colonie par gramme de PLANADIX[®] Extra (UFC/g).

-Le nombre de levures et moisissures est supposé égal au nombre moyen d'UFC dans le milieu gélosé de Sabouraud déxtrosé.

-Le nombre d'unité formant colonies dans un gramme de produit est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Nombre d'UFC} = \frac{\sum \text{colonie}}{V \text{ ml} \times (n_1 + 0,1.n_2) \times d_1}$$

V_{ml} : volume de solution déposé (1ml).

n_1 : Nombre de boites de la 1 ère dilution.

n_2 : Nombre de boites de la 2 ème dilution.

d_1 : facteur de la première de la dilution retenue

Pour ce qui est de la recherche du germe spécifique : La croissance des colonies rouges, non mucoideindi que la présence possible d'*E.coli* qui sera par la suite confirmé par des essais d'identification.

Le produit satisfait à l'essai si l'on n'observe la présence d'aucune colonie correspondant à celle d'*E.coli* ou si les essais de confirmation de l'identification biochimique sont négatifs(système d'identification API 20E).

Interprétation

Le produit fini PLANADIX[®] Extra est considéré comme « **conforme** » si les résultats du contrôle répondent aux spécifications et normes de ce dernier, le résultat final est récapitulé dans le tableau suivant :

Tableau 14. Les résultats du contrôle microbiologique de PLANADIX[®] Extra.

Résultat du dénombrement bactérien		
Germes dénombrés	Normes	Résultat en UFC/g
Dénombrement des microorganismes viables totaux	$\leq 10^3$ UFC /g	0 UFC/g
Dénombrement des levures et moisissures	$\leq 10^2$ UFC/g	0 UFC/g
Résultat de la recherche spécifique		
	Absence dans 1g de produit	Absence totale
<i>Escherichia coli</i>		
Résultat finale	<input checked="" type="checkbox"/> conforme	<input type="checkbox"/> Non conforme

Conclusion

Notre travail consiste à réaliser le contrôle de la qualité d'un médicament au sein de l'unité NADPHARMADIC. Les résultats obtenus durant cette étude ont permis d'évaluer la qualité du PLANADIX[®] Extra.

Nous avons effectué plusieurs procédés de contrôle en nous référant à la Pharmacopée Européenne pour démontrer que le médicament est conforme, La qualité du produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production :

- Contrôle des matières premières (substance (s) active (s)).
- Contrôle in-process des produits semi-finis.
- Contrôle du produit fini.

Les résultats de cette étude ont permis de connaître la qualité du PLANADIX[®] Extra, Les paramètres physico-chimiques montrent que ce médicament répond aux normes exigé par la Pharmacopée Européenne et ne présente aucune insuffisance.

Du point de vue microbiologique le produit répond aux normes de sécurité et de conformité.

*Références
bibliographiques*

1. **Aiache J.M., Aiache S., Renoux R. (2001).** Les comprimés. In : Initiation à la connaissance du médicament. 4^{ème} édition. Masson, p: 155-67.
2. **Alain A. (2011).** Claude Laporte : *Assurance Qualité Logicielle 1 -concepts de base*, Hermes-Lavoisier; 2011, (ISBN 9782746231474)
3. **Albert L., Coeur A., Lespagnol C. et Lesieur D. (1974).** Chimie des médicaments. Tome 1, *Edition Maloine*, Paris, pp : 234-324-403.
4. **Anonyme 01:**https://fr.wikipedia.org/wiki/Bonnes_pratiques_de_fabrication
5. **Anonyme 02 :** Les blisters optimisent leurs solutions et étendent leurs protections. Emballage Digest; août 05 ; rubrique dossier www.emballagedigest.com.
6. **Anonyme 03 :** Code de la santé publique. Article L5121-1 . Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689870&dateTexte=&categorieLien=cid>.
7. **Anonyme 2005 :** Dictionnaire des médicaments SAIDAL(2005). Alger, pp : 209-210.
8. **Bertrand D. et Dufour D. (2000).** « *La spectroscopie et ses applications analytiques* », Ed. Tec et Doc, Paris , 31-74.
9. **BPF, (2007).** Bonnes pratiques de fabrication « Bulletin officiel No 2007 /12 bis Fascicule spécial » directeur de la publication : Etienne Marie.
10. **Charpentier B., Hamon F., Lorleac H., Harlay A., Huard A., Ridoux L. et Chansallé S. (2004).** Guide du préparateur en pharmacie. 2^{ème} Edition, Paris, Maloine, pp : 40.
11. **Delarue F.(2000).** A propos des dossiers de lot: application au service de conditionnement. Th. D : Pharmacie : Caen. P : 80.
12. **Durandeu C. et Pourcelot-Roubeau Y. (2007).** Assurance qualité et bonnes pratiques de fabrication. In : WherléP., Pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique. Paris : Maloine.
13. **Feinberg Coord Max (1999).** l'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaire et pharmaceutique. TTECPOC éd. Paris ; TECPOC, 1999.
14. **Francis R. Méthode et technique instrumentales 7^{eme} édition.**

15. **Gagnault G.A.(1982).** Principe de la recherche du médicament, *Edition Masson*, Paris,pp : 75.
16. **Gennaro A. (1990).** *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18e édition (Easton, Pennsylvanie, Mack Publishing Company).
17. **Gouraud A. (2012).**Généralité sur la pharmacologie et les médicaments, pp : 8-42-43--48.
18. **Hardman J.G. et Limbird L.E. (1996).** *Goodman and Gilman is the Pharmacological Basis of Therapeutics* (New York, McGraw-Hill Inc.).
19. **James H. (1978).** Essentials of drug product quality (pp. 130,133). The Mosby Company, (ISBN 0801600316).
20. **John L., Horst H., Gerd B., Ingrid K. (2007).** "Pharmaceuticals, General Survey" Ullmann's Encyclopedia of Chemical Technology" Wiley-VCH, Weinheim,. DOI:10.1002/14356007.a19_273.pub2
21. **Juran J. M.(1983).**Gestion de la qualité. AFNOR. *Paris La Défense*, p : 517.
22. **Khaled S. et Redjla N. (2000).** Documentation scientifique et technique. In:Le médicament générique procédures scientifique de développement .Alger : Groupe Saïdal.
23. **Kroschwitz J. (1992).** Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (New York, Wiley Interscience).
24. **Le dorze H. (2003).**Normes équipement et matériel de laboratoire. Tome2.France : AFNOR.
25. **Le Hir (2001).** Pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 7^{ème} Edition, *Masson*, Paris, pp : 120-269.
26. **Le Hir A. (2001).** Comprimés. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8^{ème} édition. *Masson*, p : 251-77.
27. **Le Hir A.(2004).**Pharmacie Galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Collection Abrégés de Pharmacie, *Masson*, 8^{ème} édition, Paris, p :402.
28. **Levacher E. (2006).**Mise en forme galénique des formes solides. In:Pharmacotechnie industrielle, 2ème édition. *IMT Editions*, p : 345-417.

29. **Melcion J. (2000).** La granulométrie de l'aliment : principe, mesure et obtention. *INRA Production Animale*, 13 : 81-97.
30. **Perry R. (1984).** Perry's Chemical Engineers' Handbook (New York, McGraw-Hill Inc.).
31. **Pharmacopée Européenne 7ème édition (2011)**, tome 1 publiée selon la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée Européenne (série des traités européens, n050).
32. **Pharmacopée Européenne Vème édition (2005)**. Conseil de l'Europe, Strasbourg.
33. **Reynolds J. (1989).** Martindale's: The Extra Pharmacopoeias, 29^e édition, *Londres, Pharmaceutical Press*.
34. **Rossetto Y. (1998).** Pharmacotechnie industrielle, Phi 41 IMT Editions Tours, p : 524.
35. **Scriban R. (1999).** Biotechnologie Tec & Doc. 5^{ème} Edition, Paris, pp : 927.
36. **Sussland W. A. (1996).** Le manager, la qualité et les normes ISO, *Press polytechniques et universitaires romandes*, pp : 185.
37. **Talbert M., Willoquet G. (2004).** Guide de pharmacopée. 5ème éd. Paris ; *Lamarre, ISBN : 9782850308895*.
38. **Talbert M., Willoquet G. et Labayle D. (2001).** Guide pharmaco, *Edition Lamare*, France, pp : 25-44
39. **Trotignon J.P., Piperaud M., Verdu J. et Dobraczynski A. (1987).** "Précis de matières plastiques, structures, propriété, mise en oeuvre et normalisation", 4^{ème} édition, *Nathen*, France.
40. **TROUBAT C. (2003).** Les notifications analytiques. *STP PHARMA PRATIQUES*, 13 (6) : 424-429
41. **Willya S. (1996).** Le manager, la qualité et les normes ISO, *Edition Masson*, Paris, pp : 148..
42. **Withers P., Long D. (1996).** Perspectives des bonnes pratiques de laboratoire à l'horizon 2000 *S.T.P Pharma Pratiques* 6(5), 366- 366.

ANNEXE

ANNEXE

Annexe 01 : Article L5111-1

- Modifié par **Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007**

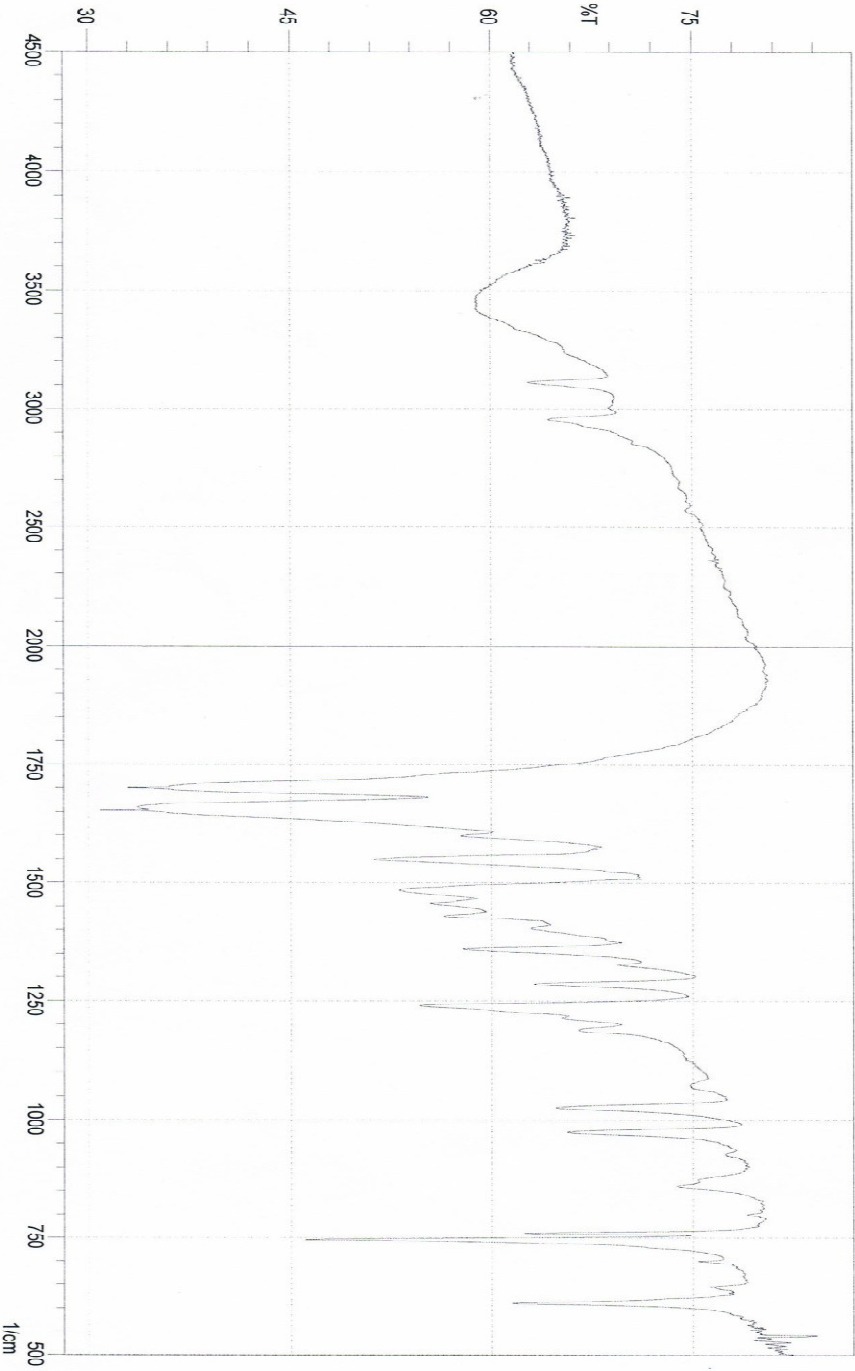
On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue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

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

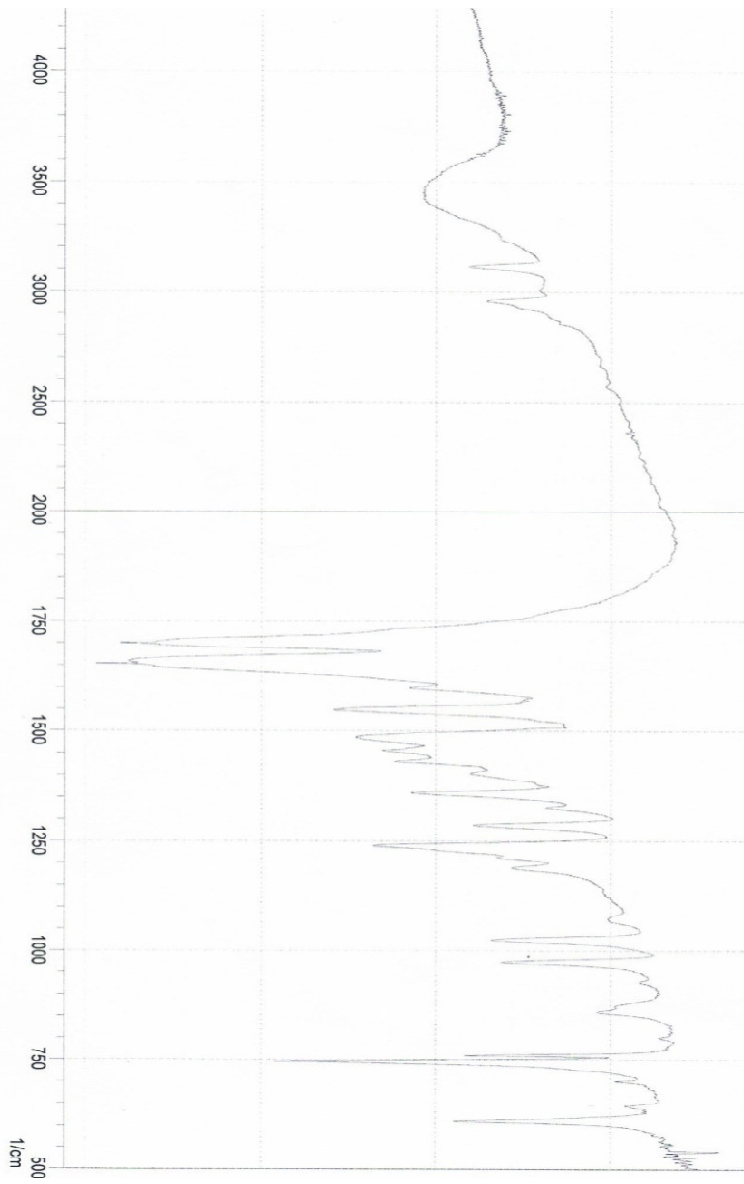
Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament.

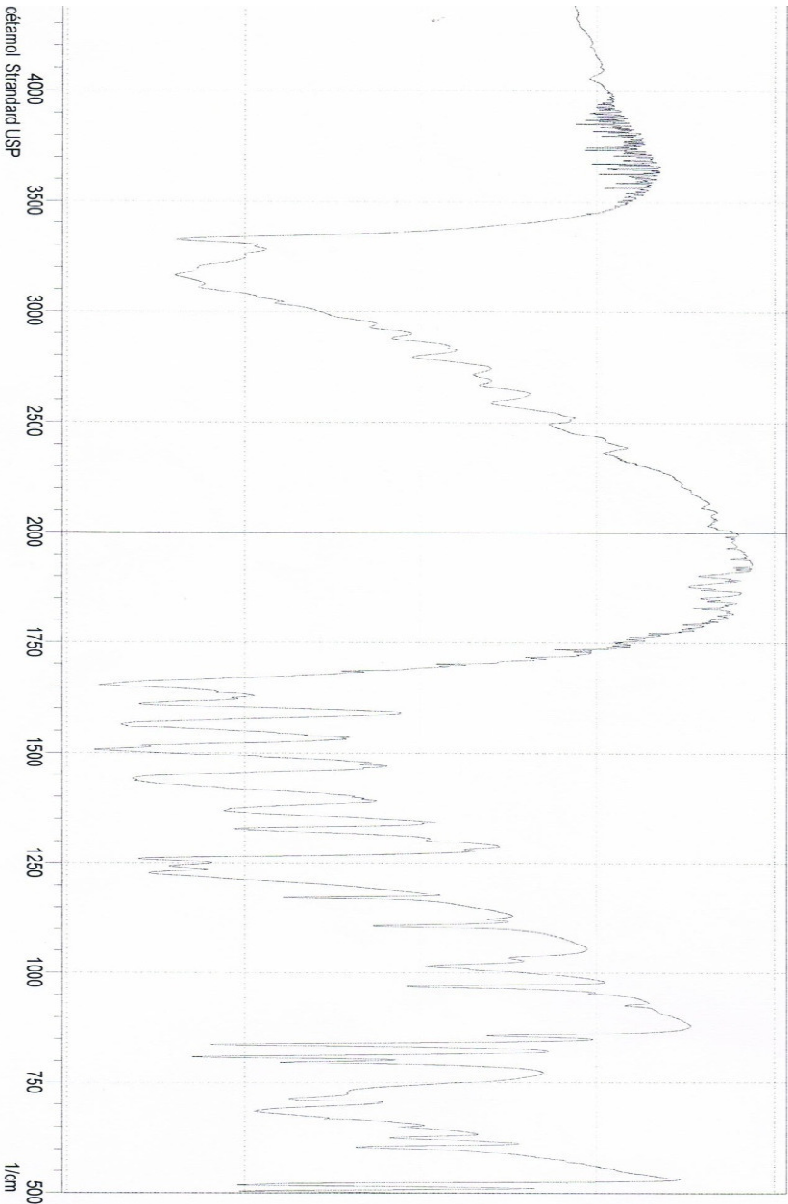
Annexe 02 : Standard caféine par IR



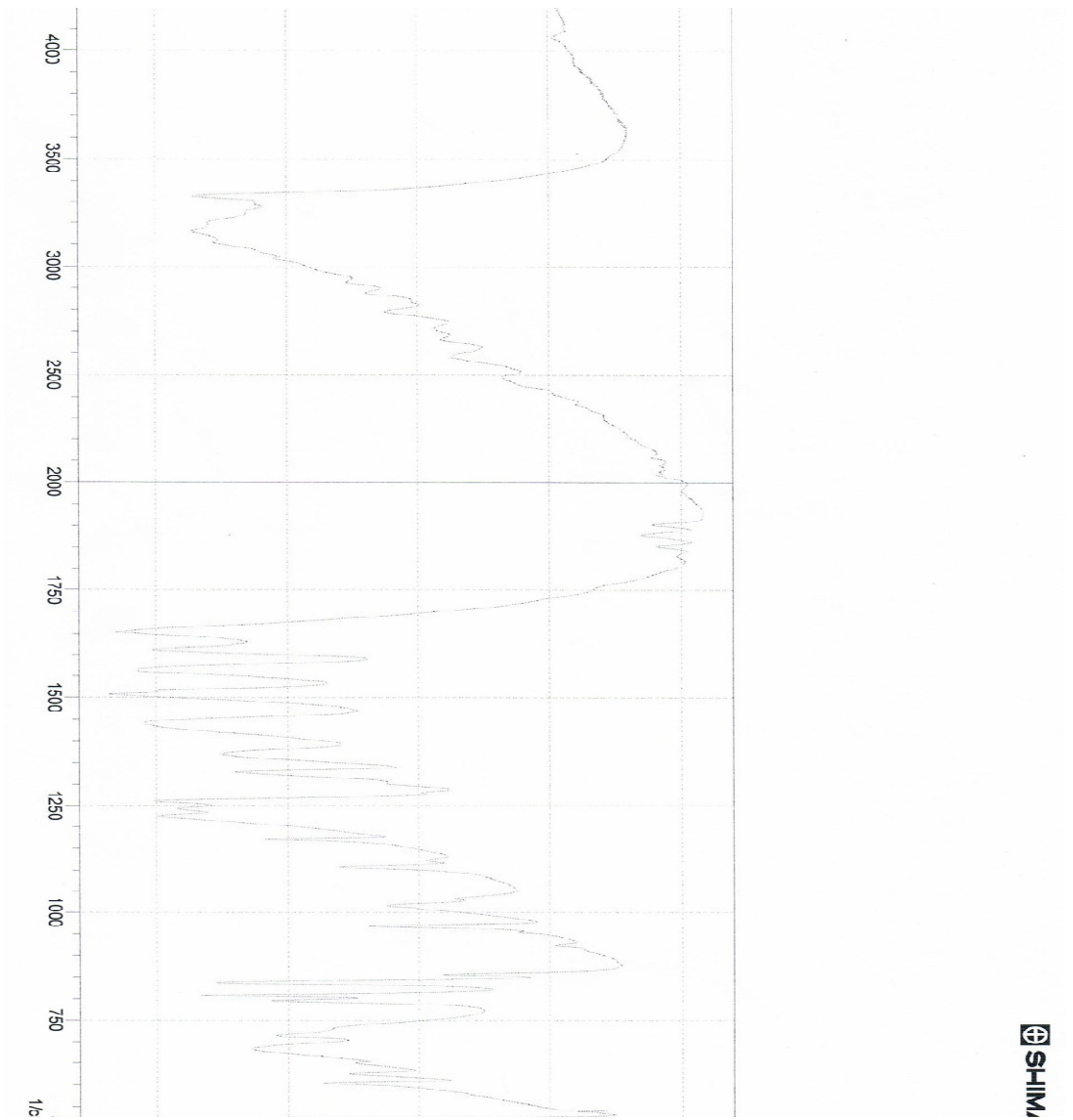
- Essai caféine :(Contrôle de matière première par IR)



Annexe 03 : Standard de paracétamol par IR



- Essai paracétamol : (Contrôle de matière première par IR)



Annexe 04 : Milieu de culture

- **Eau physiologique**

Nacl9g
Eau distillée.....1000ml

- **SABOURAUD**

Dextrose.....40g
Mélange de peptone peptique de tissu animal et de peptone pancréatique de caséine10g
Gélose.....15g
Eau purifiée.....1000ml
Le PH = $5,6 \pm 0,2$ à 25°C

- **Milieu gélose aux peptones de caséine et de soja (T.S.A)**

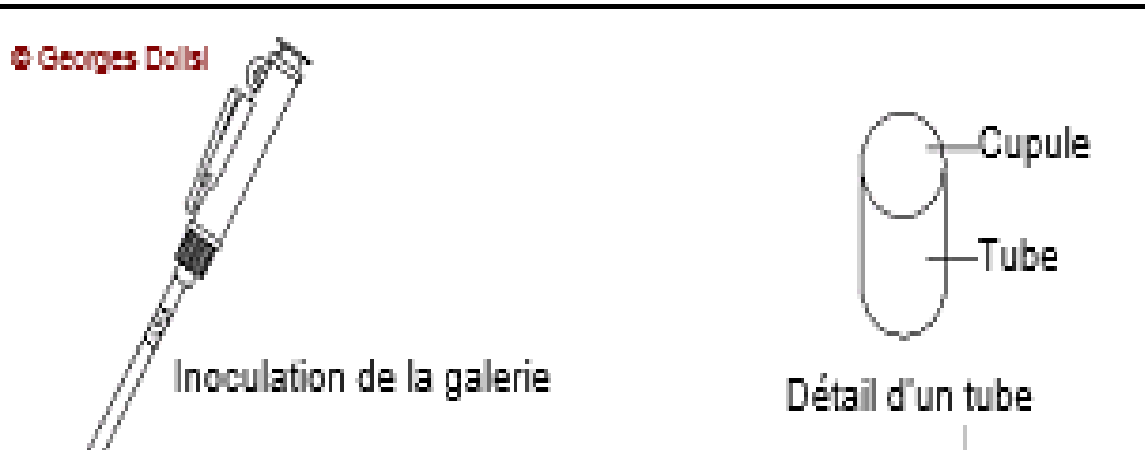
Peptone pancréatique de caséine.....15g/l
Peptone papaique de soja.....5g/l
Chlorure de sodium......5g/l
Gélose.....15g/l
Eau purifiée.....100ml
Le PH= $7,3 \pm 0,2$ à 25°C

CERTIFICATION D'ANALYSE - MICROBIOLOGIE				
Code formulaire: N/AQ/039/F-01	Version : 01	Date d'application: 27/02/2014	Date de révision: 27/02/2017	Page : 1/1
Désignation produit : PLANADIX EXTRA		DCI Dosage : paracétamol 500mg/caféine 65mg		
Code Produit :		N° DE LOT P PCxxx		
Phase Produit :		Date de fabrication :/..... Date de péremption:/.....		
Numéro d'analyse :		Date d'analyse :/...../.....		

N°	Paramètre	Norme	Résultat
01	Dénombrement des Microorganismes Viables Totaux	$\leq 10^3$ UFC/g
02	Dénombrement des levures et Moisissures	$\leq 10^2$ UFC/g
03	Recherche d'Escherichia coli	Absence dans 1 gramme de produit
Observation		
Statut Produit	conforme		non conforme
Référence :			
Effectué par (analyse) : Date et Visa			
Vérifié par (Responsable Contrôle Qualité): Date et Visa			

Annexe 06 : Système d'identification API 20E

© Georges Dolzal

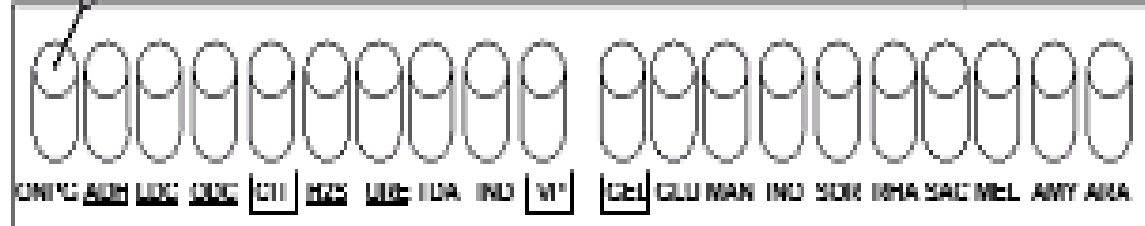


Inoculation de la galerie

Détail d'un tube


Cupule

Tube



UNI% ADB LDC SDC ETI HZS LUB- IUA IND VI* LEL GUNAN IND SDR IMA SAC MEL AMY ARA

Résultat pour la détermination d'une entérobactérie : E. coli



UNI% ADB LDC SDC LUB- IUA IND VI* LEL GUNAN IND SDR IMA SAC MEL AMY ARA

**Annexe 07 : Exemple du Bon de Commande des Matières Premières du produit étudié : le
*PLANADIX – EXTRA***

Produit : PLANADIX EXTRA		Lot N° : PC XXX	
Désignation	Quantité demandée	Quantité livrée	DDP /DDF
Principe Active 01 ParacétamolKgK g	/01/2017
Principe Active 02 CaféineKgK g	/01/2019
Excipient 01 Amidon de maisKgK g	
Excipient 02 Povidone(K-30)KgK g	
Excipient 03 Stéarate de magnésiumKgK g	

Noms et Prénoms : Belel Fatima Zohra BoularasIbtissam	Date de soutenance : 14/09/2017	
Thème : Process de fabrication et contrôle de qualité du PLANADIX[®] Extra (500 mg Paracétamol, 65mg caféine)		
<p>Résumé :</p> <p>Nous avons traité dans ce travail la chaîne de fabrication et le contrôle qualité du médicament PLANADIX[®] Extra (500 mg paracétamol, 65mg caféine), qui a été réalisé au niveau de NADPHARMADIC production de Constantine. La qualité du produit pharmaceutique est assurée par un contrôle au cours de toute la chaîne de production : Contrôle des matières premières (substance (s) active (s)), Contrôle in-process des produits semi-finis, Contrôle du produit fini.</p> <p>Pour cela nous avons utilisés une variété de tests décrites par la Pharmacopée Européenne, pour démontrer que le médicament est conforme, nous avons confirmé que le médicament, PLANADIX[®] Extra est considéré comme médicament de bonne qualité pharmaceutique.</p>		
Mot clés : Contrôle qualité, PLANADIX [®] Extra, 500mg paracétamol, 65mg caféine, Contrôle Physico-chimiques et microbiologique, conforme.		
Laboratoires : Laboratoire de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique (NADPHARMADIC production)		
Président de jury:	Mr. KACEM CHAUCHE N.	Prof. Univ. Constantine 1.
Rapporteur :	Mr. ADJEROUD M.	M.A.A. Univ. Constantine 1.
Examinatrice :	Mme. GHERBOUDJ O.	M.C.B. Univ. Constantine 1.
Responsable de stage :	Mme. SAHNOUN M.	NADPHARMADIC production.