



UNIVERSITÉ DES FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE 1  
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE APPLIQUÉE



## **Rapport de Mémoire de Fin de cycle**

**Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant**

**Filière : Sciences biologiques**

**Spécialité : Bio-industrie, Analyse et Contrôle**

**Par : MESRANE Hafida**

**TERRAI Oumnia**

**Année universitaire : 2019 - 2020**

### **Thème**

**Production et Contrôle qualité d'une forme  
sèche, comprimé générique antidiabétique**

**« Glimépiride 2mg »**

#### **Membres du jury d'évaluation :**

- **Président de jury : Professeur KACEM CHAUCHE N.Eddine ..... Université de Constantine 1.**
- **Rapporteur : Docteur AZZOUZ Sarah ..... Université de Constantine 1.**
- **Examineur : Docteur GHERBOUDJE Ouissem ..... Université de Constantine 1.**
- **Responsable de stage pratique : Mme. OUNISSI Chiraz .... Chargée du laboratoire microbiologique HUPP....ZI Le Palma-Constantine-**

## *Dédicace :*

*J'offre ce modeste travail :*

*À mes parents*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect,  
mon amour éternel et ma considération pour les  
sacrifices que vous avez consenti pour mon  
instruction et mon bien être.*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que  
vous me portez depuis mon enfance et j'espère que  
votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé,  
bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je  
ne vous déçoive.*

*Je dédie aussi ce travail à :*

*Mes frères et ma sœur, pour leur compréhension et  
encouragement.*

*A toute ma famille, mes amies et toutes personnes  
que j'aime qui m'ont toujours encouragé et se sont  
donnés la peine de me soutenir durant mes études.*

***OUMNIA***

# *Dédicace :*

*P* arce qu'ils étaient et restent les premiers à être à la fois : Mon école, Mes enseignants, Mes conseillés et Mon éternel soutien.

*Quoi que je fasse quoi que je dise, je ne saurais point vous remercier comme il se doit, MAMAN, PAPA cette œuvre, fruit de votre sacrifice restera le témoignage de mon grand amour et de ma sincère gratitude.*

*A* mon frère Borhane, mes sœurs Hafssa, Lina et Rawnak, source de joie et bonheur.

*A* Mami, khalou Youcef GHALEM et tata Mouna, ma deuxième famille, qui s'est sacrifiée à son tour en m'accueillant chez eux durant ces cinq dernières années, je vous en serai à jamais reconnaissante.

*A* mes meilleures : Zeineb, Nihed et Nouha, chanceuse et heureuse de vous avoir eu à mes côtés.

*A toute personne heureuse de notre réussite.*

*HAFIDA*

# *REMERCIEMENTS*

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

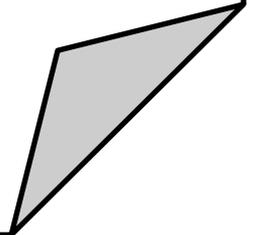
En second lieu, nous remercions notre directrice de recherche Mme AZZOUZ Sarah, pour l'orientation, la confiance et la patience qui ont constitué un apport considérable et sans lequel, ce travail n'aurait pas pu aboutir.... Qu'elle trouve dans ce travail hommage et gratitude...

Nous remercions le Professeur KACEM CHAOUCHE Noredine, président de jury.

Nous remercions Docteur GHERBOUDJE Ouissem, membre de jury.

Nos remerciements à Mme OUNISSI Chiraz responsable du laboratoire de contrôle qualité microbiologique ainsi qu'à Mr BELHADEF Fakhr Eddine chef de laboratoire de contrôle qualité physico-chimique

Remerciements et reconnaissance également à nos enseignants ainsi qu'à ceux qui nous ont aidé et soutenu de loin ou de près....



# LISTE DE FIGURES :

## Chapitre 01

<b>Figure 1 :</b> Les différentes voies d'administration parentérale.....	11
---	----

## Chapitre 02

<b>Figure 2 :</b> Schéma des différentes étapes de fabrication d'un comprimé.....	18
<b>Figure 3 :</b> Un mélangeur malaxeur.....	20
<b>Figure 4 :</b> Un volumétre.....	22
<b>Figure 5 :</b> Présentation du procédé de compression.....	23
<b>Figure 6 :</b> Machine à compression alternative : parties utiles.....	24
<b>Figure 7 :</b> Machine à compression rotative.....	25
<b>Figure 8 :</b> Un friabilimètre. ....	26
<b>Figure 9 :</b> Un duromètre. ....	27
<b>Figure 10 :</b> Testeur de désagrégation. ....	28
<b>Figure 11 :</b> Testeur de dissolution. ....	29

## Chapitre 03

<b>Figure 12 :</b> La structure chimique du Glimépiride. ....	32
<b>Figure 13 :</b> Spectre infrarouge du Glimépiride. ....	32
<b>Figure 14 :</b> Structure chimique de l'eau. ....	33
<b>Figure 15 :</b> Structure chimique de sodium carboxyméthylamidon. ....	33
<b>Figure 16 :</b> Structure chimique de la povidone. ....	34
<b>Figure 17 :</b> Structure chimique de cellulose microcristalline. ....	34
<b>Figure 18 :</b> Structure chimique de magnésium stéarate. ....	35
<b>Figure 19 :</b> Structure chimique du jaune orangé S. ....	35
<b>Figure 20 :</b> Structure chimique du lactose monohydraté. ....	36
<b>Figure 21 :</b> Le comprimé Glimépiride 2mg. ....	37

## Chapitre 04

<b>Figure 22 :</b> L'industrie pharmaceutique HUPP PHARMA implantée dans la zone industrielle Le Palma Constantine. ....	40
--	----

## Chapitre 06

<b>Figure 23 :</b> Schéma du filtre à sable. ....	48
<b>Figure 24 :</b> Schéma du filtre à charbon. ....	49
<b>Figure 25 :</b> Schéma du principe de l'adoucissement de l'eau. ....	50
<b>Figure 26 :</b> Schéma explicatif de l'osmose. ....	50
<b>Figure 27 :</b> Schéma explicatif de l'osmose inverse. ....	51

## Chapitre 07

<b>Figure 28</b> : Balance au sol pour les poids lourds. ....	52
<b>Figure 29</b> : Un broyeur. ....	53
<b>Figure 30</b> : Mélangeur granulateur. ....	54
<b>Figure 31</b> : Le comprimé conditionné dans un blister. ....	55
<b>Figure 32</b> : Conditionnement secondaire de Glimépiride 2 mg. ....	55

## Chapitre 08

<b>Figure 33</b> : Les solutions essais avant dilution. ....	59
<b>Figure 34</b> : Les solutions essais après dilution. ....	59
<b>Figure 35</b> : Rampe à filtration sous vide + la membrane filtrante. ....	62
<b>Figure 36</b> : La membrane filtrante après filtration, ensemencement et avant incubation. ....	63
<b>Figure 37</b> : Matériel prêt pour la stérilisation. ....	65
<b>Figure 38</b> : Le milieu TSB réparti dans des flacons prêts pour la stérilisation. ....	65
<b>Schéma 1</b> : Récapitulatif des analyses microbiologiques effectuées au niveau de HUPP .....	70

## Résultats et Discussion

<b>Figure 39</b> : Chromatogramme de la solution standard 1. ....	72
<b>Figure 40</b> : Chromatogramme de la solution standard 2. ....	72
<b>Figure 41</b> : Chromatogramme de l'échantillon début. ....	73
<b>Figure 42</b> : Chromatogramme de l'échantillon milieu. ....	73
<b>Figure 43</b> : Chromatogramme de l'échantillon fin. ....	73
<b>Figure 44</b> : Les comprimés de Glimépiride 2 mg. ....	76
<b>Figure 45</b> : Chromatogramme de la solution essai 1. ....	77
<b>Figure 46</b> : Chromatogramme du standard de Glimépiride. ....	78
<b>Figure 47</b> : Chromatogramme de la solution essai 2. ....	78
<b>Figure 48</b> : Le résultat de la membrane filtrante après incubation. ....	80
<b>Figure 49</b> : Milieu TSA après incubation. ....	81
<b>Figure 50</b> : Milieu SDA après incubation. ....	81
<b>Figure 51</b> : Milieu TSB après incubation. ....	82
<b>Figure 52</b> : Milieu Mac Conkey Broth après incubation. ....	82
<b>Figure 53</b> : Milieu Mac Conkey Agar après incubation. ....	82
<b>Figure 54</b> : Milieu Mannitol Salt Agar après incubation. ....	83
<b>Figure 55</b> : Milieu Cétrimide après incubation. ....	83
<b>Figure 56</b> : Flacons TSB contaminés après incubation. ....	84

**Figure 57 :** Milieu MCB (*E.coli*) incubation. .... 84

**Figure 58 :** Milieu MCB avec et sans contamination par *E.coli* après incubation. .... 85

## **LISTE DES TABLEAUX :**

### **Chapitre 01**

**Tableau 1 :** Les médicaments listés. .... 9

**Tableau 2 :** Les formes galéniques les plus courantes et leurs voies d'administration. .... 14

### **Chapitre 02**

**Tableau 3:** Caractéristiques de germes pathogènes recherchés. .... 44

**Tableau 4 :** Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles. .... 45

### **Chapitre 08**

**Tableau 5 :** Les souches microbiennes de référence utilisées et leurs dilutions validées. .... 68

### **Résultats et Discussion**

**Tableau 6 :** Les résultats des analyses physicochimiques sur l'eau purifiée. .... 71

**Tableau 7 :** Les aires et les temps de rétention de chaque chromatogramme. .... 74

**Tableau 8 :** Les titres du Glimépiride dans les échantillons obtenus à partir du mélange final. ... 75

**Tableau 9 :** Aspects des comprimés Glimépiride 2 mg. .... 75

**Tableau 10 :** Uniformité de masse des comprimés Glimépiride 2 mg. .... 76

**Tableau 11:** Les temps de rétention du standard et les deux essais pour l'identification du Glimépiride. .... 78

**Tableau 12 :** Les titres des essais pour le dosage du Glimépiride dans le produit fini. .... 79

**Tableau 13 :** Les dissolutions des comprimés Glimépiride 2 mg. .... 79

**Tableau 14 :** Les résultats du contrôle microbiologique sur l'eau purifiée. .... 80

**Tableau 15 :** Résultats du test microbiologique du Glimépiride 2mg. .... 85

## LISTE DES ABRÉVIATIONS :

**UNOP** : Union Nationale des Opérateurs de la Pharmacie.

**CSP** : Code de la Santé Publique.

**PA** : Principe Actif.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.

**SCR** : Substance Chimique de Référence.

**<sup>14</sup>C** : Carbone 14.

**DCI**: Dénomination Commune Internationale.

**OTC**: Over The Counter.

**PMF**: Prescription Médicale Facultative.

**ORL**: Oto-Rhino-Laryngologique.

**BPF**: Bonnes Pratiques de Fabrication.

**IPC**: In Process Control.

**HPLC**: High-Performance Liquid Chromatography.

**PSO** : produit semi-ouvert.

**LNCPP** : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.

**HUPP**: Human Product Pharmaceutical.

**ISO**: International Standard Organization.

**pH**: Potentiel Hydrogène

**RMN**: Résonance Magnétique Nucléaire.

**IR** : Infra Rouge.

**Cp** : Comprimé.

**PVC** : PolyVinyl Chloride.

**DGAT** : Dénombrement de Germe Aérobie Totaux.

**DMLT** : Dénombrement de Moisissures et Levures totales.

**ICH** : Conférence Internationale de l'Harmonisation.

**UV** : Rayon Ultra-Violet.

**Vis** : Visible.

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique.

**DAD** : Détecteur à barrettes de diodes.

**BPL** : Bonnes Pratiques de Laboratoire.

**Ph Eur** : Pharmacopée Européenne.

**TSA**: Tryptic Soy Agar.

**TSB**: Tryptic Soy Broth.

**SDA**: Sabouraud Dextrose Agar.

**MSA**: Mannitol Salt Agar.

**MCA**: Mac Conkey Agar.

**MCB**: Mac Conkey Broth.

**SM**: Solution mère.

**Mm** : Masse moyenne.

**Std** : Standard.

$\lambda$  : Longueur d'onde Lambda.

**I** : Intensité du rayonnement.

**A** : Absorbance.

**t** : Temps.

**°C** : Degré Celsius.

**UFC** : Unité Formant Colonie.

**kg/m<sup>3</sup>**: kilogramme par mètre cube.

**m<sup>2</sup>/g** : Mètre au carré par gramme.

**μS/cm** : Micro Siemens par Centimètre.

**cm** : Centimètre.

**mm** : Millimètre.

**μm** : Micromètre.

**nm** : Nanomètre.

**L** : Litre.

**ml** : Millilitre.

**μl** : Microlitre.

**m<sup>3</sup>** : Mètre cube.

**kg** : Kilogramme.

**mg** : Milligramme.

**M** : Molaire.

**ppm** : Partie Par Million.

**min** : Minute.

**D,M,F**: Début, Milieu, Fin.

**Tr** : Temps de Rétention.

**E.coli** : Escherichia coli.

**S. aureus** : *Staphylococcus aureus*.

**P. aeruginosa** : *Pseudomonas aeruginosa*.

## RÉSUMÉ :

Un médicament est un produit ayant des propriétés curatives et préventives destiné au soulagement des malades. Pour ce faire, il doit répondre à cinq exigences fondamentales à savoir: **Qualité, Efficacité, Pureté, Identité** et **Sûreté**; Les risques médicamenteux restent un problème majeur de santé publique tant sur le plan clinique que financier. Tout médicament ne peut être mis en circulation qu'à l'issue de divers contrôles de qualité élaborés à chaque phase de la production.

Au début de notre stage, la structure d'accueil (HUP PHARMA -ZI Le palma-Constantine) avait comme programme la production du comprimé **Glimépiride 2mg** (destiné aux diabétiques de type 2).

Notre étude consiste à assister aux différentes étapes de production de ce médicament ainsi qu'au processus de purification de l'eau utilisée (effectuée par cette même entreprise pharmaceutique). En outre, nous avons en parallèle effectué des contrôles qualité physico-chimiques et microbiologiques des deux produits précités. Le dosage par HPLC du principe actif a donné des résultats conformes attendus. L'analyse microbiologique a révélé l'absence d'*E.coli* dans le produit fini.

Les résultats des tests effectués attestent que le produit fini (qui est une forme sèche comprimée non obligatoirement stérile), ainsi que l'eau purifiée produite au niveau de l'entreprise répondent totalement aux normes demandées par la Pharmacopée Européenne. A ce stade, le médicament (**Glimépiride 2 mg**) est considéré de bonne qualité pharmaceutique et de ce fait, commercialisable.

**Mots clés :** Comprimé, Glimépiride, HUPP, Qualité, Eau purifiée, Pharmacopée Européenne, Contrôle Physicochimique, Contrôle Microbiologique.

## ABSTRACT:

A drug is produced with curative and preventive properties intended for the relief of patients; it must meet five fundamental requirements: **Quality, Efficacy, Purity, Identity** and **Safety**. Drug related risks remain a major public health problem, both clinically and in terms of costs. Any drug can only be put into circulation after various quality controls developed at each phase of production.

At the start of our internship, the host structure (HUP PHARMA -IZ Le Palma-Constantine) programmed the production of a **Glimepiride 2 mg** tablet (intended for type 2 diabetics)

Our study consisted in attending the various stages of production of this drug as well as the process of purification of the water used (carried out by the same pharmaceutical company) and we carried out in parallel physicochemical and microbiological quality control of both the products mentioned. HPLC test of the active ingredient gave consistent results. Microbiological analysis revealed the absence of *E.coli* in the final product.

The results of the tests carried out attest that the finished product (which is a compressed dry form that is not necessarily sterile), as well as the purified water produced at the company, fully meet the standards required by the European Pharmacopoeia. At this stage, the drug (**Glimepiride 2 mg**) is considered to be of good pharmaceutical quality and therefore marketable.

**Keywords:** tablet, Glimepiride, HUPP, purified water, European pharmacopoeia, physicochemical control, microbiological control,

## ملخص :

يتم إنتاج الأدوية بخصائص علاجية ووقائية تهدف إلى إغاثة المرضى ، ويجب أن تفي بخمسة متطلبات أساسية ، وهي: **الجودة والفعالية والنقاء والهوية والسلامة**. تظل مخاطر الأدوية مشكلة صحية عامة رئيسية ، من الناحية السريرية ومن حيث التكلفة. لا يمكن تداول أي دواء إلا بعد تطبيق ضوابط جودة مختلفة في كل مرحلة من مراحل الإنتاج.

في بداية تدريبنا ، كان ضمن برنامج الإنتاج الشركة المضيفة ( HUP PHARMA-م ص بالما-قسنطينة) إنتاج قرص جليميريد 2 مغ (مخصص لمرضى السكري من النوع 2)

اشتملت دراستنا على حضور المراحل المختلفة لإنتاج هذا الدواء وكذلك عملية تنقية المياه المستخدمة (التي تقوم بها نفس الشركة الصيدلانية) وقمنا بالتوازي مع مراقبة الجودة الفيزيوكيميائية والميكروبيولوجية لكلا المنتجين المذكورين سابقا. أعطى اختبار HPLC للمبدأ النشط نتائج متسقة. أظهر التحليل الميكروبيولوجي عدم وجود الإشريكية القولونية في المنتج النهائي.

تؤكد نتائج الاختبارات التي تم إجراؤها أن المنتج النهائي (وهو شكل جاف مضغوط ليس بالضرورة معقما) ، وكذلك المياه النقية المنتجة على مستوى الشركة ، تفي تمامًا بالمعايير المطلوبة في دستور الأدوية الأوروبي. في هذه المرحلة ، يعتبر العقار (جليميريد 2 مغ ) ذو جودة دوائية جيدة وبالتالي قابل للتسويق.

**الكلمات المفتاحية :** جليميريد ، قرص ، HUPP، ماء نقي ، دستور الأدوية الأوروبي، مراقبة الجودة فيزيو كيميائية ، مراقبة الجودة الميكروبيولوجية.

# TABLE DE MATIÈRES :

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
--------------------------	----------

## **Synthèse Bibliographique**

### **CHAPITRE 01 : Pharmacologie Générale**

<b>1. La pharmacologie .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Définition .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Branches et divisions de la pharmacologie générale .....</b>	<b>3</b>
1.2.1 La pharmacodynamie .....	3
1.2.2 La pharmacocinétique .....	3
1.2.3 La pharmacovigilance .....	4
<b>2. Définition d'un médicament .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Composition d'un médicament .....</b>	<b>5</b>
<b>3.1 Principe actif (PA).....</b>	<b>5</b>
<b>3.2 Excipients .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Types de médicaments.....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Le princeps .....</b>	<b>7</b>
<b>4.2 Le générique .....</b>	<b>7</b>
<b>5. Dénomination des médicaments .....</b>	<b>7</b>
<b>6. Classification des médicaments .....</b>	<b>8</b>
<b>6.1 Classement par DCI .....</b>	<b>8</b>
<b>6.2 Classement par action thérapeutique .....</b>	<b>8</b>
<b>6.3 Les médicaments listés .....</b>	<b>9</b>
<b>7. Voies d'administration .....</b>	<b>10</b>
<b>7.1 Voie orale .....</b>	<b>10</b>
<b>7.2 Voie parentérale .....</b>	<b>10</b>
<b>7.3 Voies muqueuses .....</b>	<b>11</b>
<b>7.4 Voie cutanée .....</b>	<b>11</b>
<b>8. Formes galéniques .....</b>	<b>11</b>
<b>8.1 Les formes liquides .....</b>	<b>11</b>
8.1.1 Les sirops .....	11
8.1.2 Les suspensions aqueuses .....	12
<b>8.2 Les pommades .....</b>	<b>12</b>
<b>8.3 Les formes solides .....</b>	<b>12</b>

8.3.1	Les comprimés .....	12
8.3.1.1	Classification des comprimés .....	12
8.3.2	Les gélules .....	13
8.3.3	Les suppositoires .....	14
<b>9.</b>	<b>Référentiels .....</b>	<b>14</b>
<b>9.1</b>	<b>L'autorisation de la mise sur le marché des produits pharmaceutiques à usage humain .....</b>	<b>14</b>
<b>9.2</b>	<b>La Pharmacopée Européenne .....</b>	<b>15</b>
9.2.1	Définition .....	15
9.2.2	L'objectif de la pharmacopée .....	15
<b>9.3</b>	<b>Monographies générales .....</b>	<b>15</b>

## CHAPITRE 02 : La fabrication des Comprimés

<b>1.</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>16</b>
<b>2.</b>	<b>Historique .....</b>	<b>16</b>
<b>3.</b>	<b>Fabrication .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1</b>	<b>Procédé de fabrication .....</b>	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Fabrication des grains .....</b>	<b>18</b>
<b>4.1</b>	<b>Procédé de granulation .....</b>	<b>18</b>
4.1.1	Les différentes voies de granulation .....	18
4.1.2	Séchage et calibration .....	19
4.1.2.1	La calibration.....	19
4.1.2.2	Le séchage .....	19
<b>4.2</b>	<b>Équipement .....</b>	<b>20</b>
<b>4.3</b>	<b>Caractérisation des grains .....</b>	<b>20</b>
4.3.1	L'écoulement .....	20
4.3.2	La distribution granulométrique .....	21
4.3.3	L'humidité résiduelle .....	21
4.3.4	Aptitude au tassement.....	21
<b>5.</b>	<b>Fabrication des comprimés .....</b>	<b>22</b>
<b>5.1</b>	<b>Procédé de compression .....</b>	<b>22</b>
5.1.1	Le remplissage .....	23
5.1.2	Le dosage par arasage .....	23
5.1.3	La compression .....	23
5.1.4	La décharge .....	23
5.1.5	L'éjection .....	24
<b>5.2</b>	<b>Équipements .....</b>	<b>24</b>
5.2.1	Machines alternatives .....	24
5.2.2	Machines rotatives .....	24
<b>5.3</b>	<b>Caractérisation de comprimés non enrobés .....</b>	<b>25</b>

5.3.1	Caractères organoleptiques .....	25
5.3.2	Uniformité de masse .....	25
5.3.3	Essai de friabilité .....	25
5.3.3.1	Appareillage .....	26
5.3.4	Essai de dureté .....	26
5.3.4.1	Appareillage .....	26
5.3.5	Essai de sécabilité .....	27
5.3.6	Essai de désagrégation .....	27
5.3.6.1	Appareillage .....	27
5.3.7	Essai de dissolution .....	28
5.3.7.1	Appareillage .....	28
5.3.8	Dosage de(s) principe(s) actif(s).....	29
5.3.9	Uniformité de teneur .....	29

**6. Présentation et conditionnement des comprimés .....29**

**6.1 Les types de conditionnement .....30**

6.1.1 Le conditionnement primaire .....30

6.1.2 Le conditionnement secondaire .....30

6.1.3 Le conditionnement tertiaire .....30

**6.2 Place du conditionnement dans la production du produit fini .....30**

**CHAPITRE 03 : Comprimé Glimépiride**

**1. Le médicament Glimépiride 2 mg .....31**

**1.1 Le diabète .....31**

1.1.1 Définition .....31

1.1.2 Le diabète type (1) .....31

1.1.3 Le diabète type (2) .....31

**1.2 Composition du médicament .....32**

1.2.1 Le principe actif « Glimépiride » .....32

1.2.2 Les excipients .....33

1.2.2.1 L'eau purifiée .....33

1.2.2.2 Sodium carboxyméthylamidon .....33

1.2.2.3 Povidone K 25 .....33

1.2.2.4 Cellulose microcristalline.....34

1.2.2.5 Magnésium stéarate.....34

1.2.2.6 Jaune orangé S (E110) .....35

1.2.2.7 Lactose monohydraté .....35

**1.3 Effet thérapeutique .....36**

**1.4 Mode d'action .....36**

**1.5 Pharmacocinétique .....36**

1.5.1 Absorption .....36

1.5.2 Métabolisme .....36

1.5.3 Excrétion .....37

<b>1.6</b>	<b>Forme galénique</b>	<b>37</b>
------------	------------------------	-----------

<b>1.7</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>37</b>
------------	----------------------------	-----------

#### **CHAPITRE 04 : Unité de production « Hupp »**

<b>1.</b>	<b>Présentation de SARL HUPP (Human Product Pharmaceutical)</b>	<b>39</b>
-----------	---	-----------

<b>2.</b>	<b>Département de contrôle qualité</b>	<b>40</b>
-----------	--	-----------

#### **CHAPITRE 05 : Assurance qualité**

<b>1.</b>	<b>Gestion de la qualité</b>	<b>41</b>
-----------	------------------------------	-----------

<b>1.1</b>	<b>Qualité</b>	<b>41</b>
------------	----------------	-----------

<b>1.2</b>	<b>Qualité du médicament</b>	<b>41</b>
------------	------------------------------	-----------

<b>1.3</b>	<b>L'assurance de la qualité</b>	<b>41</b>
------------	----------------------------------	-----------

<b>1.4</b>	<b>Les bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (BPF)</b>	<b>42</b>
------------	---	-----------

<b>1.5</b>	<b>L'auto-inspection</b>	<b>42</b>
------------	--------------------------	-----------

<b>2.</b>	<b>Organisation internationale de normalisation (ISO)</b>	<b>42</b>
-----------	---	-----------

<b>2.1</b>	<b>ISO 9001</b>	<b>42</b>
------------	-----------------	-----------

<b>3.</b>	<b>Contrôle de la qualité pharmaceutique</b>	<b>43</b>
-----------	--	-----------

<b>3.1</b>	<b>Contrôle physico-chimique</b>	<b>43</b>
------------	----------------------------------	-----------

<b>3.2</b>	<b>Contrôle microbiologique</b>	<b>44</b>
------------	---------------------------------	-----------

<b>3.2.1</b>	<b>La préparation des échantillons</b>	<b>44</b>
--------------	--	-----------

<b>3.2.2</b>	<b>Détection de germes pathogènes</b>	<b>44</b>
--------------	---------------------------------------	-----------

<b>3.2.3</b>	<b>Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des préparations non stériles</b>	<b>44</b>
--------------	---	-----------

<b>4.</b>	<b>Contrôle de stabilité</b>	<b>46</b>
-----------	------------------------------	-----------

### **Matériels et Méthodes**

#### **CHAPITRE 06 : Production de l'eau purifiée**

<b>1.</b>	<b>L'eau purifiée</b>	<b>47</b>
-----------	-----------------------	-----------

<b>2.</b>	<b>Production d'eau purifiée</b>	<b>47</b>
-----------	----------------------------------	-----------

<b>2.1</b>	<b>Filtration</b>	<b>47</b>
------------	-------------------	-----------

<b>2.1.1</b>	<b>Définition</b>	<b>47</b>
--------------	-------------------	-----------

<b>2.1.2</b>	<b>Principe du filtre à sable</b>	<b>47</b>
--------------	-----------------------------------	-----------

<b>2.1.3</b>	<b>Filtre à charbon actif</b>	<b>48</b>
--------------	-------------------------------	-----------

<b>2.1.3.1</b>	<b>Le charbon actif</b>	<b>48</b>
----------------	-------------------------	-----------

<b>2.1.3.2</b>	<b>Principe de la filtration sur charbon actif</b>	<b>48</b>
----------------	--	-----------

<b>2.2</b>	<b>Adoucissement</b>	<b>49</b>
------------	----------------------	-----------

<b>2.2.1</b>	<b>Définition</b>	<b>49</b>
--------------	-------------------	-----------

<b>2.2.2</b>	<b>Principe</b>	<b>49</b>
--------------	-----------------	-----------

<b>2.3</b>	<b>L'osmose inverse</b>	<b>50</b>
------------	-------------------------	-----------

2.3.1 Osmose direct .....	50
2.3.2 Osmose inverse.....	50
<b>2.4 Traitement par rayonnement UV .....</b>	<b>51</b>
2.4.1 La lumière UV .....	51
2.4.2 Principe du fonctionnement .....	51

**CHAPITRE 07 : Production du comprimé Glimépiride 2mg**

<b>1. Production de Glimépiride 2mg .....</b>	<b>52</b>
1.1 Pesée .....	52
1.2 Broyage .....	52
1.3 Mélange .....	53
1.4 Granulation humide .....	53
1.5 Compression .....	54
1.6 Contrôles de fabrication .....	54
1.7 Conditionnement .....	54
1.7.1 Conditionnement primaire .....	54
1.7.2 Conditionnement secondaire .....	55
1.7.3 Conditionnement tertiaire .....	55

**CHAPITRE 08 : Contrôle de qualité**

<b>1. Contrôle qualité physico-chimique .....</b>	<b>56</b>
1.1 Méthodes .....	56
1.1.1 Analyse d'eau purifiée .....	56
1.1.1.1 Aspect .....	56
1.1.1.2 Le potentiel hydrogène (pH) .....	56
1.1.1.3 La conductivité .....	56
1.1.1.4 Test des substances oxydables .....	56
1.1.1.5 Les métaux lourds .....	56
1.1.1.6 Nitrate .....	57
1.1.2 Analyse du médicament .....	58
1.1.2.1 Analyse du mélange final .....	58
1.1.2.2 Analyse du produit fini .....	60
<b>2. Contrôle qualité microbiologique .....</b>	<b>62</b>
2.1 Méthodes .....	62
2.1.1 Analyse de l'eau purifiée .....	62
2.1.2 Analyse du médicament .....	63
2.1.2.1 Méthodes utilisées pour l'examen des échantillons «Méthodes de dénombrement » .....	63
2.1.2.2 Préparation des milieux de culture .....	63
2.1.2.3 La stérilisation du matériel et milieux de culture .....	64
2.1.2.4 Le contrôle microbiologique du produit normal .....	65

2.1.2.5	Contrôle microbiologique du produit contaminé (test de validation)	67
---------	--	----

## **Résultats et Discussion**

<b>1.</b>	<b>Analyses physico-chimiques</b>	<b>71</b>
1.1	Contrôle physicochimique de l'eau purifiée	71
1.2	Analyses physico-chimique du médicament	71
1.2.1	Analyse du mélange final	72
1.2.2	Contrôle du produit fini	75
1.2.2.1	Contrôle organoleptique	75
1.2.2.2	Uniformité de masse et masse moyenne	76
1.2.2.3	Identification et dosage du PA dans le produit fini	77
1.2.2.4	Test de dissolution	79
<b>2.</b>	<b>Analyses microbiologiques</b>	<b>80</b>
2.1	Contrôle microbiologique de l'eau purifiée	80
2.2	L'analyse du médicament non contaminé	80
2.2.1	Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)	81
2.2.2	Dénombrement de moisissures et de levures totales (DMLT)	81
2.2.3	Test de conformité du médicament	82
2.2.4	Test de validation	83
<b>CONCLUSION</b>		<b>86</b>

## **Références Bibliographiques**

# INTRODUCTION

## Introduction

---

Autrefois, pour se soulager, l'être humain utilisait des plantes, des minéraux ou des glandes animales comme remède. Avec les différentes évolutions et l'apparition des maladies graves, ces substances naturelles sont devenues insuffisantes voire inefficaces. De ce fait, la recherche et la création de nouveaux médicaments d'origines, de formes et de spécificités différentes sont devenues une nécessité.

Le médicament considéré comme « élixir » permettant le miracle de la guérison ne doit pas être réduit à un simple produit industriel et commercial, mais doit répondre à des normes reconnues par les pairs. En effet, les médecins et leurs malades exigent, à juste titre de soigner et d'être soignés par les meilleurs produits existants -quel qu'en soit le prix-

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément clé des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui font des recherches, découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments pour les besoins de la santé humaine et animale. La fabrication industrielle de médicaments n'a débuté qu'avec l'apparition des sulfamides en 1935, des antibiotiques en 1944 et les antituberculeux en 1945.

A l'instar des autres pays, l'industrie pharmaceutique en Algérie reste une branche particulièrement sensible de l'économie et en perpétuelle évolution. Selon le président de l'union nationale des opérateurs de la pharmacie (UNOP), l'Algérie compte actuellement plus de 100 opérateurs et producteurs de médicaments.

Cette production de médicaments est soumise à de nombreux protocoles et méthodes analytiques mis en œuvre pour garantir la conformité réglementaire des produits. La maîtrise des contrôles physicochimiques et microbiologiques est un facteur clé pour la réussite de chaque entreprise et garantir une assurance qualité optimale avant qu'il ne soit mis sur le marché à des fins thérapeutiques.

Le présent travail est une étude qui concerne le suivi de fabrication d'un comprimé antidiabétique le « **Glimépiride 2mg** », avec le contrôle qualité. Il a été réalisé au sein de l'entreprise « HUP PHARMA » à Constantine.

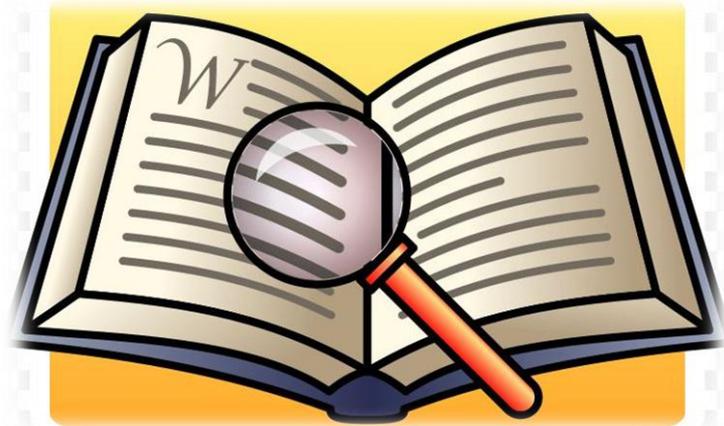
Ce mémoire s'articule principalement autour de deux parties. La première est une synthèse bibliographique comportant 5 chapitres : le chapitre 1 traitant la pharmacologie générale, le 2<sup>ème</sup> chapitre traite le procédé détaillé de fabrication des comprimés incluant tous les essais. Le 3<sup>ème</sup> chapitre est une fiche technique du médicament « Glimépiride 2mg » et tous ses constituants. Le

## **Introduction**

---

4<sup>ème</sup> chapitre offre toutes les informations sur l'unité de production « HUP PHARMA». Le 5<sup>ème</sup> chapitre décrit l'assurance et le contrôle qualité. La deuxième partie est consacrée à l'étude expérimentale subdivisée en 3 chapitres : la production de l'eau purifiée, la production du comprimé Glimépiride 2 mg et le contrôle qualité qui est lui-même subdivisé en 3 sous-chapitres : le contrôle qualité physicochimique, le contrôle qualité microbiologique et enfin nous achevons ce travail en présentant les résultats obtenus, suivis d'une discussion et d'une conclusion.

**PARTIE I :**  
**SYNTHÈSE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**



# **CHAPITRE 01:**

## **PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE**

## 1. La pharmacologie :

### 1.1 Définition :

La pharmacologie est la branche de la médecine et de la biologie qui se consacre à l'étude de l'action des médicaments, c'est à dire de l'effet de substances chimiques ou biologiques sur les fonctions des êtres vivants et ceci principalement dans un cadre thérapeutique [1].

La pharmacologie est une discipline carrefour qui touche non seulement des sciences de base (chimie, biologie, physiologie) mais aussi des sciences médicales (pathologie, clinique, toxicologie) et pharmaceutiques (préparation, dispensation) [2].

### 1.2 Branches et divisions de la pharmacologie générale :

Le champ de la pharmacologie peut être étendu puisqu'elle étudie également les moyens d'administration des médicaments, les interactions médicamenteuses et les effets néfastes de ces médicaments [3].

La pharmacologie générale comprend plusieurs disciplines:

#### 1.2.1 La pharmacodynamie :

Elle décrit ce que le médicament fait à l'organisme : c'est l'étude détaillée de la façon dont les médicaments agissent (l'interaction récepteur/substance active). Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché. Lors de cette étape, la substance active quitte le système sanguin pour diffuser jusqu'au site d'action dans l'organe cible et se combine avec un récepteur, une enzyme ou une structure cellulaire quelconque pour provoquer la réponse pharmacologique [4].

#### 1.2.2 La pharmacocinétique :

Branche de la pharmacologie ayant pour objectif l'étude descriptive qualitative et quantitative du devenir des médicaments dans un organisme vivant. La pharmacocinétique s'intéresse à l'évolution des concentrations d'un médicament et de ses métabolites éventuels après (ou au cours de) son administration. Elle couvre l'étude des différentes étapes du devenir du médicament (Absorption, Distribution, Métabolisation, Excrétion) en fonction du temps et de la dose administrée. Cette étude de la cinétique du médicament dans le sang, les tissus, les excréta,

## Chapitre 01 : Pharmacologie Générale

---

conduit à la détermination de divers paramètres : demi-vies<sup>1</sup>, volumes de distribution<sup>2</sup>, constantes de résorption<sup>3</sup>, d'élimination<sup>4</sup> et donc à l'établissement de modèles dits " pharmacocinétiques " pouvant être interprétés mathématiquement et permettant de simuler le devenir du médicament dans différentes conditions d'administration [5].

### 1.2.3 La pharmacovigilance :

La pharmacovigilance consiste à suivre, tout au long de la commercialisation d'un médicament, les effets indésirables qu'il peut induire [1].

#### - Effet indésirable:

Une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit [4].

#### - Effet indésirable grave :

Un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation [4].

## 2. Définition d'un médicament :

L'article L.5111-1 du code de la santé publique (CSP) définit le médicament comme étant une « 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 » [6].

---

1 : Temps nécessaire ( $t_{1/2}$  exprimé en minute ou heure) pour que la concentration plasmatique décroît d'une valeur quelconque à la moitié de cette valeur. Il s'agit d'un paramètre pharmacocinétique du médicament dépendant des caractéristiques physico-chimiques du médicament.

2 : Phase pharmacocinétique succédant à l'absorption, et correspondant à la diffusion du médicament dans l'organisme.

3 : Le passage du médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration.

4 : Disparition du principe actif de l'organisme par métabolisation et/ou par excrétion. Cette élimination peut se faire par voie rénale (le plus souvent) mais aussi biliaire ou même fécale et respiratoire.

### 3. Composition d'un médicament :

Un médicament est constitué de:

#### 3.1 Principe actif (PA):

Une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de plusieurs études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues. Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates... Le choix se fait selon le mode de l'administration et des considérations de stabilité et de biodisponibilité (la mesure de la vitesse d'absorption et de la quantité de médicament absorbée) [7].

Un principe actif est tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure et les fonctions de l'organisme humain ou animal par les moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs [8].

#### 3.2 Excipients :

Désignent tous les composants (mise à part le principe actif) qui sont présents dans un médicament ou utilisés pour sa fabrication. 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 réguler certaines propriétés du produit à l'exemple de la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité par le patient aussi, ils facilitent la fabrication du médicament. La formulation d'un médicament comprend en général plusieurs excipients. Une des qualités principales d'un excipient est son inertie, il doit être, inerte vis-à-vis du principe actif, des matériaux de conditionnement, des autres excipients et de l'organisme auquel le médicament est destiné [8].

- **Véhicule** : Vecteur du PA dans les préparations liquides. Il est composé d'un ou plusieurs excipients qui assurent une consistance liquide véhiculant le PA [7].

- **Base** : Vecteur du PA dans les préparations solides et semi-solides. Composé d'un ou plusieurs excipients [7].

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent :

## Chapitre 01 : Pharmacologie Générale

---

- **Diluants** : Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Ce sont des poudres inertes qui peuvent être choisies dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, aptitude à la compression, pouvoir absorbant ou adsorbant, neutralité, acidité ou alcalinité... Ils peuvent être extrêmement divers : amidons, lactose, cellulose, sels minéraux... [9].

- **Liants ou agglutinants** : Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de former le grain et de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution (ou pseudo-solution) aqueuse ou alcoolique [9].

- **Lubrifiants** : Ils jouent un triple rôle dans la fabrication des comprimés :

- Amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant).
- Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti-adhérent).
- Réduction des frictions entre les particules pendant la compression, ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir antifricition).

À ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux, aux comprimés [9].

- **Délitant ou désagréant** : Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs. Ce sont :

- Soit des produits de solubilité différente du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est peu soluble dans l'eau et vice versa).
- Soit des produits gonflants dans l'eau. Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement [9].

- **Colorants**: Ils sont ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions entre comprimés différents [7].

- **Aromatisants** : Leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables. Pour les comprimés à croquer ou à sucer, l'adjonction d'un édulcorant est souvent nécessaire [7].

### 4. Types de médicaments :

#### 4.1 Le princeps :

C'est un médicament incorporant pour la première fois un principe actif isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. C'est un médicament original et dont la conception ainsi que la commercialisation ne sont autorisées que par le détenteur du brevet (de cette substance active) seulement, et ce généralement pendant une durée de 20 ans. De même, ce médicament doit subir des essais cliniques avant l'obtention d'une autorisation de mise sur marché (AMM) [10].

#### 4.2 Le générique :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les génériques sont « des copies des médicaments princeps tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présentés sous la même forme pharmaceutique. Ces médicaments doivent être des équivalents thérapeutiques aux produits princeps (et sont de ce fait interchangeables). Ils doivent en outre présenter un avantage économique » [11].

De même, et selon le code de la santé publique (CSP) : « Spécialité générique d'une spécialité de référence, ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ».

### 5. Dénomination des médicaments :

- **Un nom chimique :** C'est le nom scientifique de la substance chimique composant le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs, mais il est parfois abrégé et utilisé par les agents de santé à la place du nom générique ou le nom de marque [11].
- **Un nom générique :** C'est une appellation unique reconnue au niveau mondial et qui relève du domaine public. C'est le nom qui est adapté d'un nom chimique et qui est le plus court et le plus facile à prononcer. Il est généralement choisi par l'OMS, il est aussi appelé la dénomination commune internationale (DCI) [11].
- **Un nom de marque ou spécialité pharmaceutique :** C'est le nom choisi par le producteur de médicament. Ce nom est court et facile à mémoriser [11].

### 6. Classification des médicaments :

Il existe plus d'une dizaine de milliers de médicaments. Chaque médicament est utilisé dans un but précis et par des spécialités médicales différentes. Il y a de nombreuses façons de classer les médicaments, les deux plus importantes sont:

#### 6.1 Classement par DCI :

L'existence d'une nomenclature internationale pour les substances pharmaceutiques, sous la forme des DCI, est importante pour identifier clairement, prescrire et délivrer en toute sécurité les médicaments aux patients, et pour permettre aux professionnels de la santé et aux chercheurs du monde entier de communiquer entre eux et d'échanger des informations [11].

#### 6.2 Classement par action thérapeutique :

On appelle cela les "Familles pharmaco-thérapeutiques". La classification thérapeutique consiste à lister les médicaments par les pathologies qu'ils traitent. C'est ainsi que l'on aura comme « classes thérapeutiques » les antihypertenseurs (médicaments de l'hypertension artérielle), les antirhumatismaux (médicaments des rhumatismes), les antiulcéreux (médicaments de l'ulcère gastroduodéal), les anticancéreux (médicaments du cancer)... etc. C'est évidemment la classification la plus satisfaisante pour le praticien car elle est directement opérationnelle [2].

Il existe aussi d'autres façons de classer les médicaments :

- **Les médicaments à visée symptomatique (traitement du symptôme) :** Soigner le symptôme sans s'attaquer à la cause. Par exemple, médicaments anti diarrhéiques [12].
- **Les médicaments à visée étiologique (traitement de la cause) :** Attaquer l'une des causes possibles de la maladie et donc faire céder le symptôme. Par exemple, les antiseptiques intestinaux [13].
- **Les médicaments "éthiques" :** Sont vendus en pharmacies uniquement sur présentation de l'ordonnance du médecin [13].
- **Les médicaments OTC (Over The Counter) :** Appelés « médicaments d'automédication ». C'est l'ensemble des médicaments à prescription médicale facultative (PMF), c'est-à-dire les médicaments que le patient peut acquérir sans prescription médicale. Ces médicaments sont considérés comme peu dangereux par les autorités d'enregistrement. Ils traitent des symptômes ou des affections bénignes et ont généralement un prix fabricant moyen unitaire peu élevé. Les médicaments sont soit librement accessibles sans ordonnance (médicaments non listés), soit

## Chapitre 01 : Pharmacologie Générale

soumis à une réglementation de prescription, de dispensation, de détention. Ce classement figure dans l'AMM [14].

### 6.3 Les médicaments listés :

- **Liste I, Liste II**, les principes actifs inscrits sur ces 2 listes sont classés « substances vénéneuses », ils présentent des risques de divers ordres (toxique, tératogène, cancérogène, mutagène....). Les médicaments de la Liste I ont un risque plus élevé, en principe.
- **Liste des stupéfiants**, ce sont des médicaments susceptibles d'entraîner des toxicomanies.

La fabrication, la vente, la détention et l'usage nécessitent une autorisation spéciale [15].

**Tableau 1** : Les médicaments listés.

Liste	Ordonnance	Durée de la prescription	Quantité délivrée
<b>Liste I</b>	Ordonnance simple <b>non renouvelable</b> sauf mention contraire « à renouveler X fois »	Renouvelée jusqu'à 12 mois	Par fraction de 30 jours au maximum <sup>6-7</sup>
<b>Liste II</b>	Ordonnance simple <b>renouvelable</b> sauf mention contraire « à ne pas renouveler »	Limitée à 12 mois	Par fraction de 30 jours au maximum <sup>6</sup> (contraceptifs <sup>5</sup> 3 mois)
<b>Stupéfiants</b>	Ordonnance sécurisée <sup>5</sup>	De 7 à 28 jours selon la substance et la forme pharmaceutique	De 7 à 28 jours selon la prescription

5 : Le pharmacien doit conserver une copie de l'ordonnance 3 ans et remettre l'original au patient à représenter en cas de délivrance fractionnée.

6 : Première présentation de l'ordonnance moins de 3 mois après sa rédaction.

7 : Cas particuliers des hypnotiques et anxiolytiques (durée de prescription limitée de 2 à 12 semaines, inclus le temps nécessaire à la diminution progressive des doses).

### 7. Voies d'administration :

Pour soigner un organe ou réparer une fonction altérée dans l'organisme il faut que le principe actif se mette en contact avec cet organe, pour cela on utilise plusieurs voies d'administration. Les principales voies d'administration sont :

- La voie orale.
- La voie parentérale.
- Les voies transmuqueuses : buccale, perlinguale, bucco-pharyngée, nasale, oculaire, pulmonaire, rectale, urétrale, vaginale.
- La voie cutanée.

#### 7.1 Voie orale :

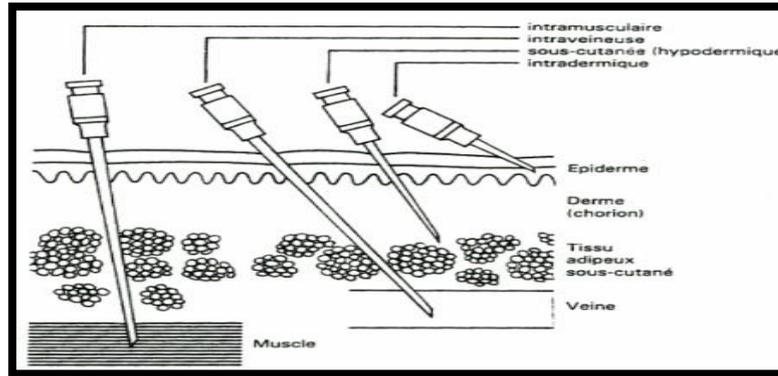
Longtemps appelée voie buccale, elle consiste en l'administration du médicament par la bouche. Le médicament est avalé par le malade grâce à un mouvement spécial de la langue. C'est une voie d'administration facile car il s'agit d'un geste habituel, presque un réflexe [16].

#### 7.2 Voie parentérale :

On utilise le terme parentéral pour désigner l'administration qui consiste à faire pénétrer le médicament, par effraction, à travers la peau. Pour réaliser une administration de ce type, il faut perforer la peau avec un instrument particulier, une aiguille à injection, et injecter le produit à l'intérieur du corps grâce à une seringue graduée munie d'un piston.

En thérapeutique, la voie parentérale peut être utilisée pour administrer le médicament en différents lieux de l'organisme, on parle alors de :

- **La voie intradermique** : Pour l'administration immédiatement sous la surface de la peau.
- **La voie sous-cutanée** : Pour l'administration sous la peau dans le tissu conjonctif.
- **La voie intramusculaire** : Pour l'administration dans le tissu musculaire profond.
- **La voie intraveineuse** : Pour l'administration dans la veine (du pli du coude, du dos de la main ou du poignet) [16].



**Figure 1:** Les différentes voies d'administration parentérale [16].

### 7.3 Voies muqueuses :

Les muqueuses sont des tissus limitant certaines cavités naturelles de l'organisme, ouvertes sur l'extérieur. Elles sont très richement vascularisées, ce qui permet aux principes actifs capables de les traverser d'être véhiculés par le sang jusqu'à l'organe cible. Ce mode d'administration permet soit de traiter directement la muqueuse (ex : nez, oreilles, œil), soit de faciliter la pénétration des principes actifs au travers des muqueuses, ce qui leur permet d'exercer soit une action générale, soit sur un organe différent éloigné du lieu d'administration (voie rectale, perlingual). Les médicaments sont déposés sur la surface des muqueuses sous une forme galénique adéquate [16].

### 7.4 Voie cutanée :

Les médicaments sont placés sur la peau et sont destinés à exercer soit une action locale (par exemple anti-inflammatoire ou de protection de la peau), soit une action générale après pénétration, sans effraction, à travers les différentes couches cellulaires constituant la barrière cutanée [16].

## 8. Formes galéniques :

Le choix de la forme galénique découle de celui de la voie de l'administration.

### 8.1 Les formes liquides :

#### 8.1.1 Les sirops :

Sont des suspensions aqueuses fortement sucrées, préparés à l'avance en flacons multidoses.

### 8.1.2 Les suspensions aqueuses :

Elles sont souvent préparées par le malade à partir de poudre, sachets ou comprimés.

### 8.2 Les pommades :

Des préparations molles contenant en proportions variables, des poudres actives ou non, des huiles naturelles ou synthétiques et de l'eau. Le choix des ingrédients et de leurs proportions conditionne l'adhésivité de la préparation et son pouvoir pénétrant [2].

### 8.3 Les formes solides :

#### 8.3.1 Les comprimés :

Des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagregés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active [17]. Ont comme avantage de bien se conserver, de convenir aux traitements ambulatoires et de pouvoir être produits industriellement avec précision et avec de très hauts rendements [7].

##### 8.3.1.1 Classification des comprimés :

La Pharmacopée Européenne classe les comprimés comme suit :

- **Les comprimés non enrobés** : Comprennent les comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives exercées sur des ensembles différents de particules. Les comprimés non enrobés répondent à la définition générale des comprimés. Examinés par une loupe, leur section présente, suivant les cas, une texture relativement homogène (comprimés à couche unique) ou stratifiée (comprimés à couches multiples), sans apparence d'enrobage.

- **Les comprimés enrobés** : Sont recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résine naturelle ou synthétique, gommés, gélatine, sucres, cire, colorants autorisés par l'autorité compétente et, parfois, aromatisants. Les substances employées par l'enrobage sont généralement appliquées sous formes de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé.

## Chapitre 01 : Pharmacologie Générale

---

- **Les comprimés effervescents** : Sont des comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration.
- **Les comprimés solubles** : Sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans de l'eau avant administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence des excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés.
- **Les comprimés dispersibles** : Sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant administration, en donnant une dispersion homogène.
- **Les comprimés orodispersibles** : Sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés.
- **Les comprimés à libération modifiée** : Sont des comprimés enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la substance active.
- **Les comprimés gastro-résistants** : Sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la substance active dans le suc intestinal. Ils sont généralement préparés à partir de granulés ou de particules déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant, ou dans certain cas en recouvrant le comprimé d'une enveloppe gastro-résistante.
- **Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale** : Ce sont des comprimés le plus souvent non enrobés, leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale de la substance active, ou la libération et l'absorption de la substance active dans la partie définie de la cavité buccale [17].

### 8.3.2 Les gélules :

Elles sont faites de deux cylindres de gélatine opacifiés et colorés, fermés à leurs extrémités par une calotte sphérique, emboîtés hermétiquement. Elles permettent l'administration de doses unitaires de poudres, parfois de granulés, voire des liquides. Elles doivent être avalées entièrement et sont détruites par le suc digestif.

## Chapitre 01 : Pharmacologie Générale

### 8.3.3 Les suppositoires :

Les suppositoires sont des préparations unidoses solides. Ils sont destinés à être administrés par voie rectale en vue d'obtention d'une action locale ou systémique [18].

**Tableau 2 :** Les formes galéniques les plus courantes et leurs voies d'administration [7].

Voies	Formes principales
<b>Orale</b>	Comprimés, gélules ou suspensions aqueuses.
<b>Parentérale</b>	Solutions aqueuses.
<b>Rectale</b>	Suppositoires.
<b>Vaginale</b>	Comprimés, solutions aqueuses.
<b>Ophthalmique</b>	Solutions aqueuses.
<b>ORL</b>	Solutions aqueuses pulvérisées ou non.
<b>Percutanée</b>	Pommades et solutions.

## 9. Référentiels :

### 9.1 L'autorisation de la mise sur le marché des produits pharmaceutiques à usage humain :

Actuellement, la commercialisation d'un médicament est conditionnée par l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), cette dernière est accordée par une commission d'évaluation scientifique si le médicament potentiel s'inscrit dans une stratégie thérapeutique et répond aux normes de qualité, sécurité et efficacité en vigueur. Ainsi, à travers ces trois aspects, les renseignements liés à la fabrication de PA, du produit fini, les contrôles mis en place aux différentes étapes de cette fabrication (qualité), les données non-cliniques liées à la toxicologie, pharmacocinétique et pharmacologie (sécurité) et les données cliniques (efficacité) sont soumises aux autorités de santé compétentes qui évaluent alors le rapport Bénéfice/Risque du produit.

Si le candidat-médicament présente une balance penchant vers les bénéfices thérapeutiques tout en garantissant la sécurité des patients, une AMM renouvelable est donc accordée pour une durée de cinq ans voire même dans certains cas pour une durée illimitée. Cette AMM n'est pas pour autant définitive et le rapport Bénéfice/Risque est régulièrement réévalué en fonction de nouvelles données de pharmacovigilance collectées durant la phase de commercialisation [19].

### 9.2 La Pharmacopée Européenne:

#### 9.2.1 Définition :

La Pharmacopée Européenne est un recueil de textes appelés « monographie ». Chaque monographie décrit les normes qualité (ensemble d'essais contrôlés et de spécifications) s'appliquant individuellement à une substance ou un ingrédient, soit à des produits finis, soit collectivement à une famille d'ingrédients (par exemple les produits de fermentation) ou à un type de forme pharmaceutique. La Pharmacopée Européenne décrit également les méthodes générales d'analyse (par exemple, essai de dissolution des formes solides et uniformité de masse des préparations unidoses). Elle couvre tous les domaines thérapeutiques.

Publiée et régulièrement mise à jour, la Pharmacopée Européenne s'est imposée comme un ouvrage de référence unique définissant les normes européennes officielles en matière de qualité. La conformité à ses textes compte parmi les exigences à satisfaire pour la mise sur le marché d'un médicament en Europe. Elle est applicable dans 38 pays européens et utilisée dans plus de centaine de pays du monde entier [20].

#### 9.2.2 L'objectif de la pharmacopée :

L'objectif de la Pharmacopée Européenne est de fournir des normes de qualité communes et harmonisées permettant de développer, fabriquer et contrôler les médicaments à usage humain ou vétérinaire et leurs composants [20].

### 9.3 Monographies générales :

Une monographie est un ensemble de spécifications définissant des caractéristiques qualitatives et quantitatives des matières premières ou produits finis pharmaceutiques en vue d'assurer une qualité optimale [21].

Toutes les substances actives et tous les excipients décrits dans la Pharmacopée Européenne sont soumis aux dispositions de la monographie générale [22].

Les monographies se décomposent en plusieurs rubriques:

- Titre, Définition, Caractères, Identification, Essai, Dosage, Impuretés.

# **CHAPITRE 02 :**

**LA FABRICATION DES**

**COMPRIMÉS**

### 1. Introduction :

Tout médicament doit être fabriqué au sein d'un établissement pharmaceutique, cette fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes telles que définies par les BPF [23].

### 2. Historique :

La forme 'comprimé' constitue à l'heure actuelle la forme pharmaceutique solide la plus courante [24]. Elle est principalement destinée à l'administration par voie orale de grandes variétés de principes actifs à des dosages définis. Les comprimés se présentent sous diverses formes (sécables, dragéifiés ou effervescents) et peuvent être avalés, coqués, dissous ou désagrégés dans l'eau. Ils sont aussi à la base de la préparation d'autres formes pharmaceutiques, telles que des solutions buvables, des solutions à usage externe, des collyres, des inhalations... Des comprimés pour implantation (les pellets) et des comprimés gynécologiques sont également disponibles [25].

Cette forme pharmaceutique, ne date que du XIX<sup>ème</sup> siècle. Pourtant les préparations solides médicinales, ayant la forme de comprimé, sont utilisées depuis l'antiquité [26, 27]. Leurs noms ont évolués, « troches » puis « pastils » en latin et « lozenges » en anglais. La forme solide la plus répandue fut la pilule que l'on retrouve la première fois mentionnée dans l'encyclopédie d'histoire naturelle de Pline L'Ancien [28].

C'est dans la littérature arabe que la première référence à une forme solide comparable au comprimé est retrouvée : les tablettes. Cette forme est constituée d'une drogue dont les particules sont comprimées entre les extrémités de tiges d'ébène gravées, la force étant appliquée à l'aide d'un marteau [25].

En 1843, l'anglais William Brockedon fit breveter la première presse à comprimer (Brevet anglais n°9977) sous le titre « Shaping pills, lozenges and black lead by pressure in dies », traduit par « Préparation des pilules, des pastilles et de la mine de plomb, par pression entre des poinçons » [29].

Brockedon n'était pas pharmacien, dès l'âge de 12 ans, il travaillait dans l'entreprise familiale qui fabriquait des montres mais c'était d'abord un artiste peintre. Mécontent de la qualité des mines de crayon qu'il utilisait pour dessiner, il imagina un dispositif pour comprimer les poudres de graphites qu'il avait sélectionné : ainsi est né le comprimé [30].

Comment Brockedon est passé de la compression de poudre de graphite à celle de substances pharmaceutiques c'est un mystère, mais le 1 mai 1844, le « Pharmaceutical Journal » décrit la fabrication des comprimés de bicarbonate de potassium destinés à l'usage thérapeutique fabriqués selon son procédé. A ce stade, Brockedon conçoit le comprimé comme le simple compactage d'une poudre sans addition d'excipients, ce qui limite les applications [31].

Les premiers comprimés sont fabriqués aux Etats Unis par Jacob Dunton en 1862, en 1872, John Wyeth et son frère débute la fabrication de comprimés à Philadelphie afin de réduire les coûts de production, ils utilisent une machine conçue par leur collaborateur Henry Bower [32].

Au XIX<sup>ème</sup> siècle le procédé de fabrication des comprimés suit le même principe mais avec des outils plus élaborés. En 1872, S. Rosenthal, un professeur de l'université d'Erlangen en Bavière, a fabriqué des comprimés de poudres végétales en utilisant une machine à main, sorte de presse à balancier dont la tige se mouvait dans une cavité cylindrique de façon à recevoir des séries de comprimés [25].

L'utilisation progressive des excipients va permettre d'augmenter les possibilités de compression et l'avenir de la compression va dépendre de l'évolution parallèle de l'équipement des machines et de la compréhension des phénomènes mis en jeu lors de la compression de poudre, pouvant amener à une nouvelle approche de la formulation des comprimés [33].

### **3. Fabrication :**

Est un ensemble d'opérations couvrant l'achat des matières et des produits de départ, la production, le contrôle qualité, la libération, le stockage et la distribution des produits finis, ainsi que les contrôles correspondants [34].

#### **3.1 Procédé de fabrication :**

Un procédé de fabrication correspond à une succession d'étapes déterminées qui vont permettre d'obtenir un produit « output » à partir de différents éléments intrants « inputs ». Dans le domaine pharmaceutique, les « inputs » sont les matières premières, les équipements de production et le personnel aussi, et les « outputs » correspondent au produits finis, c'est-à-dire médicaments. Ce procédé de fabrication est réalisé en suivant différents paramètres définis dans le procédé (vitesse d'agitation, débit de pulvérisation... etc) et intervenant lors des différentes étapes de celui-ci [35].

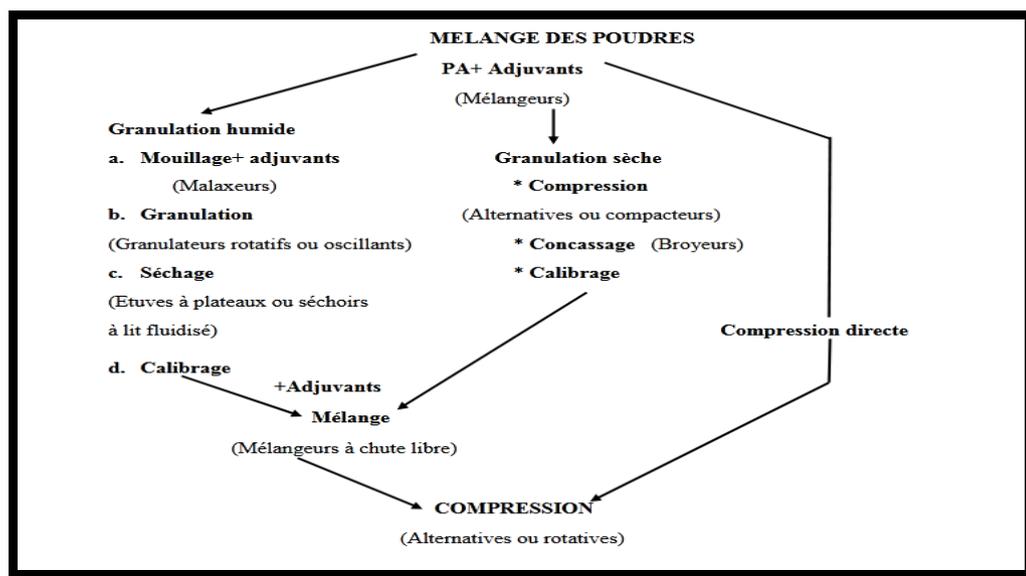


Figure 2 : Schéma des différentes étapes de fabrication d'un comprimé [36].

### 4. Fabrication des grains :

#### 4.1 Procédé de granulation :

C'est un procédé d'agglomération de particules visant à former des agglomérats dont la taille est plus importante que celle des particules initiales [37]. Avant de réaliser une granulation, un mélange des matières premières doit être effectué.

Le mélange est une opération consistant à disperser dans une masse généralement inerte et dans des proportions déterminées un ou plusieurs principe(s) actif(s) dans le but d'obtenir une homogénéité de répartition compatible avec l'activité thérapeutique. Cette homogénéité doit se conserver au cours des opérations physiques successives [38].

Industriellement, l'opération de mélange des poudres est souvent réalisée en fonctionnement discontinu "batch": Tous les ingrédients sont introduits initialement dans l'appareil, et sont ensuite mélangés pendant le temps nécessaire pour obtenir un bon degré de mélange. A la fin de cette opération, plusieurs échantillons sont prélevés et analysés pour estimer en premier lieu la qualité du mélange obtenu, et la comparer par la suite avec les normes exigées pour que le mélange soit considéré comme étant homogène [39].

##### 4.1.1 Les différentes voies de granulation :

Il existe trois (3) types de granulation dans l'industrie pharmaceutique, la granulation par voie sèche, par voie humide et par fusion.

**La granulation sèche** est réalisée lorsque le principe actif se dégrade sous l'effet de l'humidité ou de la chaleur, on utilise alors un compacteur qui permet de comprimer la matière pour ensuite la broyer afin d'atteindre des caractéristiques granulométriques souhaitées [40].

**La granulation par fusion** est une technique réalisée lorsque le principe actif est sensible à l'humidité mais supporte la chaleur, il est possible d'opter pour un liant de fusion qui se liquéfie à la suite de l'augmentation de la température amorçant ainsi le processus de granulation [41].

**La granulation humide** est une technique d'accroissement de la taille des poudres par agitation et collision, associée à la pulvérisation d'un liquide de mouillage permettant de créer des liaisons entre les particules dites « ponts liquides », qui, après séchage, donnent naissance à des ponts solides assurant la cohésion.. Les grains obtenus sont ensuite contrôlés pour satisfaire une qualité d'écoulement, une densité et une distribution de taille afin d'obtenir une compression optimale [42].

### 4.1.2 Séchage et calibration :

#### 4.1.2.1 La calibration:

Pour avoir des grains de dimensions bien déterminées et uniformes, il est nécessaire d'effectuer un tamisage qui permet de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux et de sélectionner la taille désirée. Il peut être précédé par un léger broyage pour réduire la taille des grains [43].

#### 4.1.2.2 Le séchage :

Le séchage est l'opération qui consiste à éliminer partiellement le solvant, généralement l'eau, contenu dans un granulé afin de l'amener à un taux d'humidité résiduelle convenant le mieux à son passage en compression. Pour chaque type de granulé, un taux optimal d'humidité est défini comme suit :

- Si l'humidité est trop faible (grain trop sec), les comprimés vont manquer de cohésion et la friabilité sera importante.
- Si l'humidité est trop forte, il y'aura collage du grain sur les poinçons.

Il existe différents types de séchage : à l'air libre, en lit d'air fluidisé ou à l'étuve à plateaux [43].

#### ◆ Procédés de séchage via les étuves à plateaux :

La dessiccation fait appel à l'évaporation par convection sous l'influence d'un fluide gazeux (généralement de l'air) sec et chaud capable de céder ses calories aux substances au contact

desquelles il se trouve, vaporise l'eau qui les imprègne. L'air saturé d'humidité est ensuite extrait en continu de l'enceinte [44].

Le matériel utilisé est généralement simple et robuste, il s'agit d'armoires ou des chambres que l'on porte à température élevée et dans lesquelles on dispose des grands plateaux du granulé à sécher, le temps de séchage en étuve est long et peut aller jusqu'à plusieurs heures [45].

### 4.2 Équipement :

C'est dans un mélangeur malaxeur qu'il sera procédé successivement au mélange des poudres à sec, pour homogénéiser la répartition du principe actif au sein des excipients puis au mouillage, par le liant liquide. Le principe des mélangeurs malaxeurs est basé sur le mouvement de rotation planétaire du bras de mélange associé avec un racleur, qui ramène la masse des bords de la cuve vers le centre. Le grain humide obtenu devra être ensuite transféré et granulé sur une grille de mailles assez larges pour être «émotté» avant son séchage [44].



Figure 3 : Un mélangeur malaxeur [46].

### 4.3 Caractérisation des grains :

Dans cette partie nous aborderons 4 contrôles réalisés au cours d'une production de formes sèches. Ces tests permettent d'évaluer la qualité des grains obtenus pour poursuivre le processus de fabrication.

#### 4.3.1 L'écoulement :

C'est l'aptitude des poudres à s'écouler verticalement. C'est une caractéristique nécessaire pour la maniabilité et pour garantir un remplissage rapide et régulier des gélules ou des matrices de compression, sans démêlage ni ségrégation [47].

### **Principe :**

Selon la pharmacopée, le test consiste à chronométrer, dans des conditions définies, le temps de passage (t) de 100 g de poudre non tassée à travers un entonnoir normalisé. Le temps d'écoulement (la moyenne des trois essais) doit être inférieur à 10 secondes [48].

### **4.3.2 La distribution granulométrique :**

Décrite dans la Pharmacopée Européenne, l'objectif de cette mesure est la caractérisation de la poudre : grossière, semi-fine, très fine et extra-fine. Pour ce faire, sept tamis sont empilés les uns sur les autres dans l'ordre croissant et disposés sur un socle vibrant. 95% de la poudre doit passer à travers le premier tamis (5% de refus) et le pourcentage de passant à travers les tamis doit être inférieur à 40% [48].

### **4.3.3 L'humidité résiduelle :**

Ce contrôle régulier est effectué à l'aide d'une thermo-balance en fin de séchage. En mesurant l'humidité résiduelle on s'assure de la teneur en eau pour permettre la poursuite de la fabrication du médicament.

L'humidité résiduelle des comprimés joue un rôle crucial dans leur fabrication. Les phénomènes de grippage (quand le comprimé colle à la matrice) et de collage (quand le comprimé colle aux poinçons) peuvent être inhérents à une trop forte teneur en eau, tandis que le clivage (pendant l'étape de l'éjection où des comprimés sont brisés dans leur épaisseur) peut résulter de comprimés trop secs [49].

### **4.3.4 Aptitude au tassement :**

Le tassement des poudres représente la capacité des particules à se réarranger spontanément ou sous l'effet de sollicitations mécaniques ce qui permet de prévoir l'aptitude de la poudre à se réorganiser dans les matrices de compression [50].

### **Principe :**

Le test consiste à soumettre 100g de poudre à des vibrations puis à mesurer le volume de la poudre après tassement. La mesure du tassement est effectuée à l'aide d'un volumétre de tassement. L'essai est réalisé trois fois pour chaque produit [48].



**Figure 4 :** Un volumétre [51].

### **5. Fabrication des comprimés :**

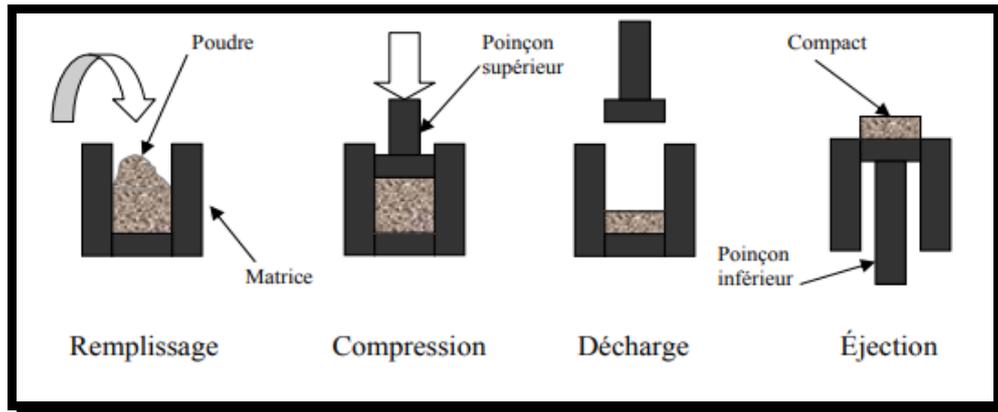
Cette opération s'effectue à l'aide d'une matrice, d'un jeu de poinçons inférieurs et supérieurs ainsi que d'une trémie et d'un sabot assurant la distribution du grain à comprimer jusqu'à la chambre de compression.

#### **5.1 Procédé de compression :**

La qualité d'un comprimé est déterminée par les caractéristiques de la machine à comprimer, les conditions opératoires ainsi que le comportement des grains en compression. Afin que le comprimé soit conforme au cahier des charges et reproductible, les grains doivent former un ensemble compact et cohérent qui reste intact lors de son éjection hors de la matrice. Par conséquent, les performances de la presse peuvent être limitées en raison de caractéristiques non adaptées de la machine et/ou d'un mauvais comportement des grains lors de la compression [52].

Une distribution granulométrique non uniforme peut aussi entraîner une ségrégation des particules lors du remplissage des matrices, ce qui entraîne des problèmes d'uniformité [41].

Les différentes étapes de la compression sont présentées dans la figure (5).



**Figure 5** : Présentation du procédé de compression [53].

### 5.1.1 Le remplissage :

Le grain formulé précédemment est acheminé jusqu'à la chambre de compression où le poinçon inférieur est abaissé et le poinçon supérieur est relevé. Celui-ci s'insère dans l'espace entre les deux poinçons. Cette étape détermine la masse du futur comprimé grâce au réglage de pénétration dans la matrice du poinçon inférieur [54].

### 5.1.2 Le dosage par arasage :

Cette étape consiste à éliminer l'excédent de grains par arasage. Dans le cas d'une machine à comprimer rotative, la couronne rotative comprenant le disque de matrices débute sa rotation, afin que celles-ci rencontrent la plaque d'arasage. Une cuillère de recyclage permet également de récupérer l'excédent de matière afin de la renvoyer au sabot d'alimentation pour éviter les pertes [41].

### 5.1.3 La compression :

Le poinçon supérieur descend jusqu'à arriver au niveau de la matrice, où sont confinés les grains. La distance séparant les deux poinçons diminue, soit par le mouvement du poinçon supérieur seul (les presses alternatives), soit par le mouvement des deux poinçons (les presses rotatives). La porosité du contenu de la matrice est progressivement réduite et les particules se rapprochent de plus en plus les unes des autres. Une fois que les grains sont suffisamment rapprochés les uns des autres, des forces inter-particulaires provoquent l'agrégation des particules individuelles, formant un comprimé [53].

### 5.1.4 La décharge :

C'est la phase du retrait du poinçon qui réalise la compression.

### 5.1.5 L'éjection :

Les deux poinçons s'élèvent, le poinçon supérieur revient à sa position initiale et le poinçon inférieur entraîne l'éjection du comprimé.

## 5.2 Équipements :

Il existe deux types de machines à comprimer, la presse alternative et la presse à comprimer rotative largement utilisée en production.

### 5.2.1 Machines alternatives :

Sur une machine à comprimer alternative, la compression s'effectue grâce à l'abaissement du poinçon supérieur. Il en résulte un gradient de compression non uniforme de haut en bas. Les presses alternatives disposent d'une seule station de compression [55].

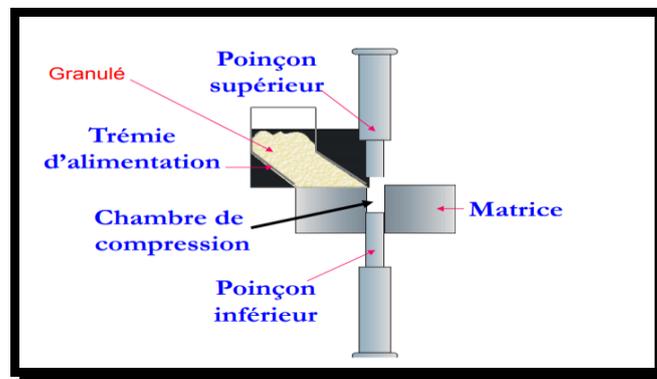


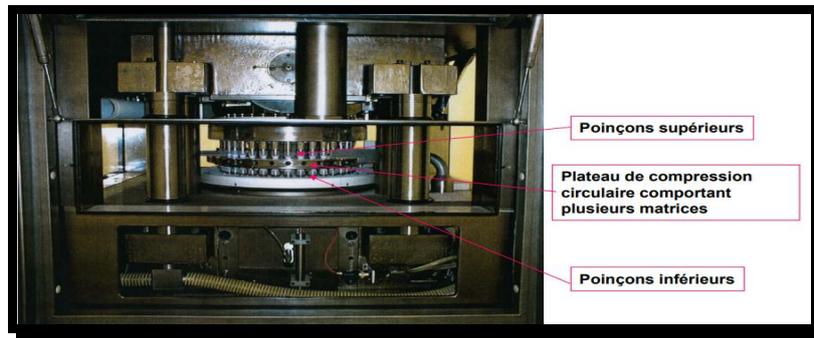
Figure 6 : Machine à compression alternative : parties utiles [56].

### 5.2.2 Machines rotatives :

Sur une machine à comprimer rotative, la compression a lieu grâce à la descente du poinçon supérieur en simultané avec la montée du poinçon inférieur. Le gradient de compression est donc uniforme de haut en bas et de bas en haut. Contrairement aux presses alternatives, les presses rotatives ont la possibilité de disposer d'un galet de pré-compression qui permet de chasser l'air inter-particulaire réduisant les risques de clivage. Le réarrangement des poudres étant ainsi amorcé avant l'étape de compression principale, on obtient des comprimés avec une plus grande dureté [41].

Sur une machine à comprimer rotative le lit de poudre préalablement pré-comprimé, subit une deuxième force de compression grâce aux galets de compression supérieurs et inférieurs. Les machines à comprimer rotatives sont plus récentes que les alternatives et majoritairement employées en production pharmaceutique grâce à leur cadence élevée. En effet, elles sont capables

de produire plus de  $10^6$  comprimés par heure. Cela est dû en partie au fait qu'elles présentent plusieurs stations de compression [57].



**Figure 7 :** Machine à compression rotative [58].

### 5.3 Caractérisation de comprimés non enrobés :

Au cours de la fabrication des comprimés, ces derniers font l'objet de contrôle au cours de la fabrication (IPC ou In Process Control), ainsi qu'au niveau du laboratoire de contrôle qualité.

Les principes des essais de contrôle physico-chimiques effectués in process des comprimés non enrobés seront détaillés dans ce présent chapitre.

#### 5.3.1 Caractères organoleptiques :

Il est très important de présenter un médicament d'aspect favorable et cela en vérifiant quelques paramètres tels que la couleur, la forme, les gravures sur les comprimés, ainsi l'homogénéité d'aspect.

#### 5.3.2 Uniformité de masse :

L'essai d'uniformité de masse des comprimés permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises, a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse pour l'ensemble des comprimés d'un même lot [7].

#### 5.3.3 Essai de friabilité :

L'essai de friabilité permet de s'assurer que les comprimés nus présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation [7].

Cet essai appliqué sur un certain nombre de comprimés nus, consiste à apprécier la perte de masse de ces comprimés, sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions [48, 59].

### 5.3.3.1 Appareillage :

Le friabilimètre est un tambour rotatif d'un diamètre intérieur de 283 mm à 291 mm et d'une hauteur de 360 mm à 400 mm. A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, selon une trajectoire curviligne de rayon. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de  $25 \pm 1$  tours/minute. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres [60].

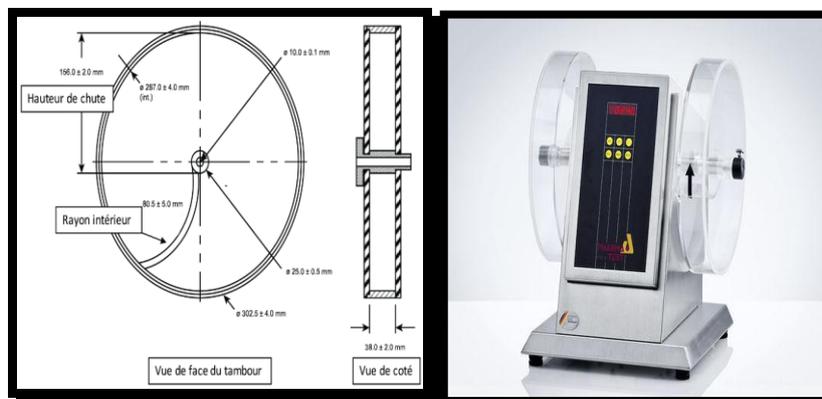


Figure 8 : Un friabilimètre [48, 61].

### 5.3.4 Essai de dureté :

L'essai de dureté permet de s'assurer que les comprimés nus présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures [7]. La dureté d'un comprimé est déterminée en mesurant l'intensité de la force qui lui est diamétralement appliquée pour provoquer sa rupture par écrasement.

#### 5.3.4.1 Appareillage :

Le duromètre est constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement, elle est plus grande que la zone de contact avec le comprimé. L'appareil est étalonné à l'aide d'un système précis à 1 newton près [60].



**Figure 9 :** Un duromètre [62].

### 5.3.5 Essai de sécabilité :

Réalisé sur les comprimés portant une ou plusieurs barres de cassure qui permettent de satisfaire à la posologie, le test de sécabilité a pour objectif de s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue après fractionnement du comprimé [23]. Vérifier sur un certain nombre de comprimés portant des barres de cassure, que leurs fractions sont de masses à peu près égales.

### 5.3.6 Essai de désagrégation :

L'essai est basé sur la mise en évidence de l'aptitude des comprimés nus à se désagréger, en milieu liquide, sans que le(s) principe(s) actif(s) qu'ils contiennent ne soit (soient) dissout(s) [7]. Pour cela, le temps de désagrégation des comprimés nus est à déterminer dans des conditions expérimentales bien définies [48]. La désagrégation est considérée comme atteinte lorsque il n'y a plus de résidu sur la grille, ou il subsiste un résidu mais constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné [59].

#### 5.3.6.1 Appareillage :

Le dispositif (délitest) est constitué de 6 tubes cylindriques pourvus d'une grille métallique plongés dans un vase cylindrique de 1 litre. Un comprimé est placé dans chaque tube et l'ensemble est soumis à l'essai dans un liquide à 36-38°C, le liquide utilisé pour les comprimés non enrobés est l'eau distillé. L'appareil assure un mouvement vertical, alternatif et régulier [60].



**Figure 10** : Testeur de désagrégation [63].

### 5.3.7 Essai de dissolution :

Le test de dissolution in vitro appliqué aux comprimés, permet de s'assurer qu'une fois administrés, ces derniers libéreront le(s) PA qu'ils contiennent pour le(s) mettre à la disposition de l'organisme, et ceci dans les limites de concentration et de vitesse déterminées, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré. L'essai de dissolution est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les PA qu'ils contiennent [48, 7, 59].

#### 5.3.7.1 Appareillage :

Pour réaliser le test de dissolution des formes orales solides, quatre équipements peuvent être utilisés selon la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition:

- Dissolutest à Panier;
- Dissolutest à palette;
- Dissolutest à piston;
- Dissolutest à cellule à flux continu [48].

Nous allons détailler uniquement **le dissolutest à palette**, utilisé dans notre étude.

La palette est formée d'une pale et d'une tige. La tige est positionnée de telle sorte que son axe ne s'écarte en aucun point de plus de 2 mm de l'axe vertical du récipient et que sa rotation soit uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats. La pale et la tige sont en métal ou autre matériau rigide et inerte approprié [64].



Figure 11 : Testeur de dissolution [65].

### 5.3.8 Dosage de(s) principe(s) actif(s):

Le test du dosage du PA permet de s'assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur un certain nombre de comprimés d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration spécifiées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique escompté.

Les pharmacopées proposent dans la monographie de chaque préparation, une méthode analytique validée qui permet de doser le PA avec spécificité et précision. La méthode analytique la plus préconisée par les pharmacopées est l'HPLC [66].

### 5.3.9 Uniformité de teneur :

L'essai d'uniformité de teneur des comprimés permet de vérifier l'uniformité de la quantité de substance active sur l'ensemble des comprimés d'un même lot de spécialité. Ce test consiste à déterminer les teneurs individuelles en PA d'un nombre spécifié de comprimé du lot et à vérifier que chaque teneur individuelle se trouve dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette [48, 59].

## 6. Présentation et conditionnement des comprimés :

Les comprimés obtenus sont de formes très diverses. Ils sont le plus souvent ronds, les matrices étant alors cylindriques et de diamètres variables selon la masse unitaire, mais ils peuvent être ovales, carrés... selon la forme des poinçons, ils pourront en outre être plats, bombés, avec chanfrein...etc. Les poinçons peuvent être gravés ce qui permet par des inscriptions en relief d'identifier les comprimés. Les comprimés sécables comportent une rainure ou deux rainures en croix.

Le terme de conditionnement recouvre un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-ouvert PSO (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 [67].

### **6.1 Les types de conditionnement :**

Le conditionnement se distingue en trois types en fonction de son rôle envers PSO.

#### **6.1.1 Le conditionnement primaire :**

C'est le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct [68]. Cette phase de conditionnement primaire, où le PSO est placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur.

#### **6.1.2 Le conditionnement secondaire :**

Il est représenté en général par l'étui. Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. 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 [67].

#### **6.1.3 Le conditionnement tertiaire :**

C'est la dernière étape d'emballage avant l'envoi aux clients (grossistes/répartiteurs, officines). Il comprend :

- Une mise en fardeau éventuelle des conditionnements secondaires (regroupement de plusieurs conditionnements secondaires).
- Un regroupement en caisse pour le transport. Les caisses sont ensuite regroupées en palettes [67].

### **6.2 Place du conditionnement dans la production du produit fini :**

Le conditionnement est la dernière étape de la production pharmaceutique. Elle constitue une étape importante puisqu'elle garantit la stabilité du médicament et sa présentation au patient. Les réclamations émises par le patient concernent le plus fréquemment des problèmes liés au conditionnement comme par exemple, la présence d'une gélule écrasée, l'absence d'un comprimé et même parfois l'absence d'une notice. Ces réclamations donnent une mauvaise image de l'entreprise, et l'assurance d'une sécurité optimale pour le patient n'est pas garantie [50].

**CHAPITRE 03 :**  
**COMPRIMÉ GLIMÉPIRIDE**

### 1. Le médicament Glimépiride 2 mg:

#### 1.1 Le diabète :

##### 1.1.1 Définition :

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie) [69].

L'insuline est normalement fabriquée par le pancréas en fonction de nos besoins. Lorsque cette production est défaillante, la personne devient diabétique. Il faut alors faciliter l'action de l'insuline, stimuler sa fabrication ou la remplacer par des injections d'insuline [70].

##### 1.1.2 Le diabète type (1) :

Ce type de diabète apparaît le plus souvent pendant l'enfance, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, rarement chez les personnes plus âgées. Le diabète de type (1) était autrefois connu sous le nom de diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile. Il se caractérise par l'absence totale de production d'insuline. La personne vivant avec le diabète de type (1) dépend donc d'injections quotidiennes d'insuline ou d'une pompe à insuline pour assurer sa survie [70].

##### 1.1.3 Le diabète type (2) :

Le diabète de type (2) survient à l'âge adulte. Il est souvent accompagné d'un surpoids. Le diagnostic repose sur l'existence d'une glycémie (taux de sucre dans le sang) supérieure à 1.26 g/l à jeun, réalisé à deux reprises (à quinze jours ou un mois d'intervalle). Une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l, quel que soit l'horaire, est également synonyme de diabète de type (2). Le traitement de cette affection commence par une hygiène alimentaire, la pratique d'une activité physique et, si cela ne suffit pas, par la prise de comprimés. Ce diabète est souvent non insulino-dépendant (DNID), ce qui signifie que l'insuline n'est pas vitale pour son traitement, initialement du moins. Elle peut en effet devenir nécessaire au cours de la maladie [70].

Ce médicament (**Glimépiride 2mg**) est utilisé par les patients atteints du diabète type (2).

### 1.2 Composition du médicament :

#### 1.2.1 Le principe actif « Glimépiride » :

##### ❖ Formule développée :

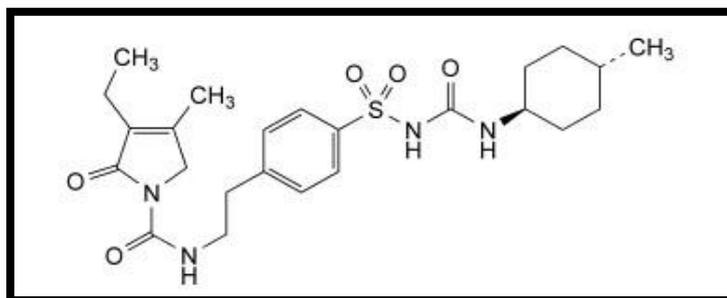


Figure 12 : La structure chimique du Glimépiride [71].

##### ❖ Formule moléculaire : C<sub>24</sub> H<sub>34</sub> N<sub>4</sub> O<sub>5</sub> S

##### ❖ Nom chimique :

1-[[4-[2-(3-Ethyl-4-méthyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxiamido)-éthyl] phényl]sulfonyl ]-3-trans-(4-méthylcyclohexyl)urée

##### ❖ Caractère :

✓ **Aspect** : poudre blanche et Inodore.

✓ **Solubilité** : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylformamide, peu soluble dans le chlorure de méthylène, très soluble dans le méthanol [71].

##### ❖ Posologie : 2mg.

##### ❖ Identification : Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge [72].

Comparaison avec le spectre du Glimépiride SCR.

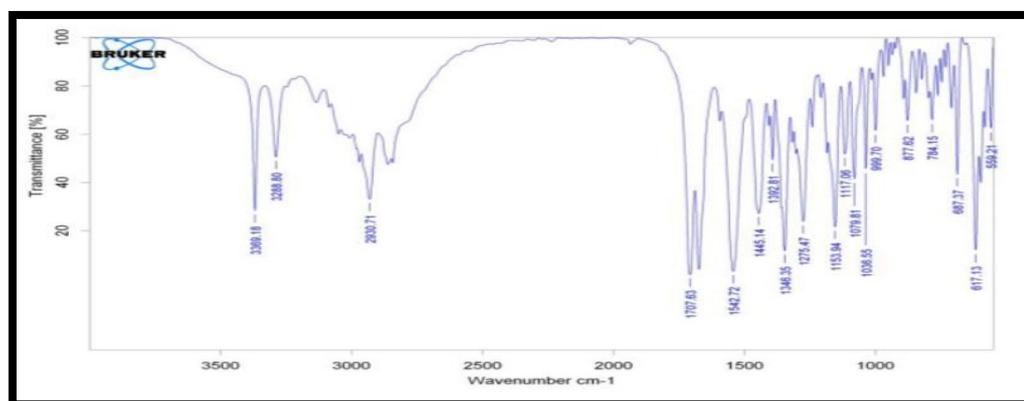


Figure 13 : Spectre infrarouge du Glimépiride [72].

### 1.2.2 Les excipients :

#### 1.2.2.1 L'eau purifiée (H<sub>2</sub>O) :

L'eau purifiée dans l'industrie pharmaceutique est largement utilisée comme matière première, ingrédient et solvant dans le traitement, la formulation et la fabrication de produits pharmaceutiques, d'ingrédients pharmaceutiques actifs et d'intermédiaires, d'articles officinaux et de réactifs analytiques.

#### ❖ Caractères :

Liquide transparent ne contenant que la molécule H<sub>2</sub>O et aucun autre élément chimique. Elle est exempte de toute autre substance chimique tels que des matières dissoutes (impuretés), sels, minéraux... [73].

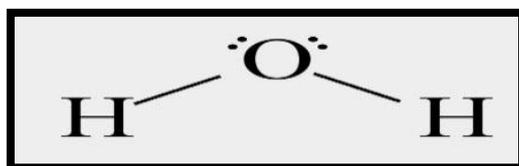


Figure 14 : Structure chimique de l'eau [74].

#### 1.2.2.2 Sodium carboxyméthylamidon (C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>8</sub>) :

Excipient pharmaceutique fonctionnalisé améliorant la biodisponibilité des substances actives très peu solubles [75].

❖ **Caractères :** Il se présente sous forme de poudre blanche ou légèrement jaunâtre ou grisâtre, soluble dans l'eau et insoluble dans l'éthanol [76].

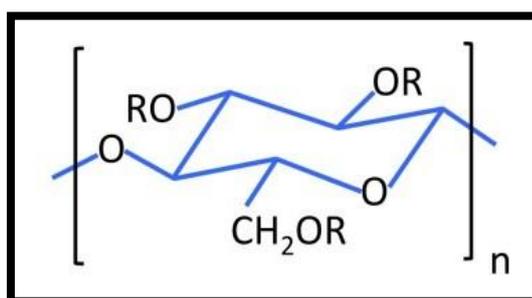


Figure 15 : Structure chimique de sodium carboxyméthylamidon [77].

#### 1.2.2.3 Povidone K 25 (C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>P</sub><sub>2</sub>) :

La povidone est un excipient de choix utilisé dans plusieurs formes galéniques, il sert à lier, améliorer la biodisponibilité et masquer des goûts [78].

❖ **Caractères** : la povidone se présente sous forme d'une poudre blanche ou blanc cassé, soluble dans la plupart des solvants polaires et insoluble dans les moins polaires [78].

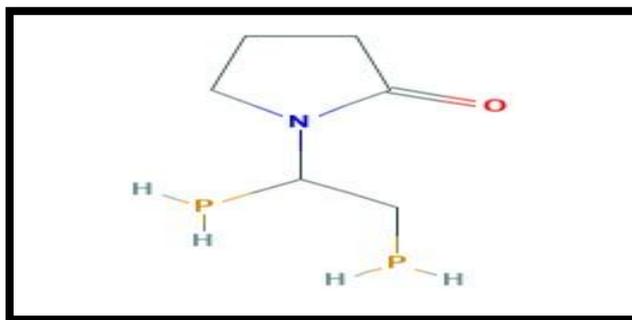


Figure 16 : Structure chimique de la povidone [79].

### 1.2.2.4 Cellulose microcristalline ( $C_{14}H_{26}O_{11}$ ) :

Utilisée dans la fabrication des comprimés comme liant, adjuvant de lubrification et délitant, les celluloses microcristallines provoquent l'éclatement des comprimés en gonflant au contact de l'eau, ceci d'autant mieux que leur structure fibreuse facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé. La poudre de cellulose est également employée comme dispersant et stabilisant dans les émulsions et les suspensions ainsi que comme absorbant [80].

❖ **Caractères** : La cellulose microcristalline est une poudre pure blanche sans aucun goût ou odeur, soluble dans l'eau [81].

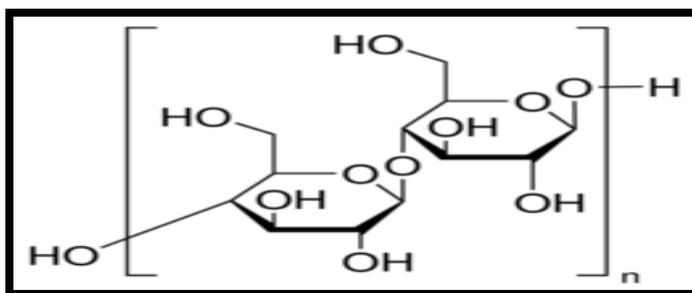


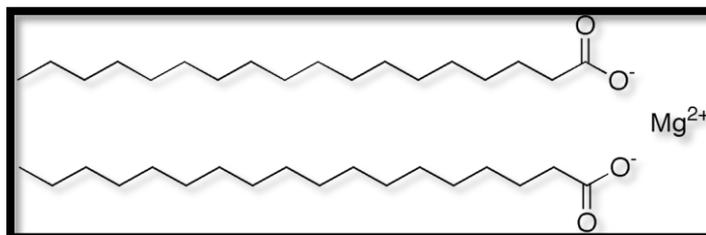
Figure 17 : Structure chimique de cellulose microcristalline [82].

### 1.2.2.5 Magnésium stéarate ( $C_{36}H_{70}MgO_4$ ) :

Excipient utilisé notamment lors de la fabrication des comprimés et qui joue un triple rôle : amélioration de l'écoulement du grain, donc du remplissage de la chambre de compression qui conditionne l'uniformité de masse, réduction de l'adhésion du grain aux poinçons et à la matrice, diminution des frictions entre particules (une meilleure transmission de la force de compression) ainsi qu'entre particules et paroi de la matrice (une diminution de la force d'éjection du comprimé) [83].

## Chapitre 03 : Comprimé Glimépiride 2mg

❖ **Caractères :** Le stéarate de magnésium est une fine poudre blanche [84]. Insoluble dans l'eau [85].

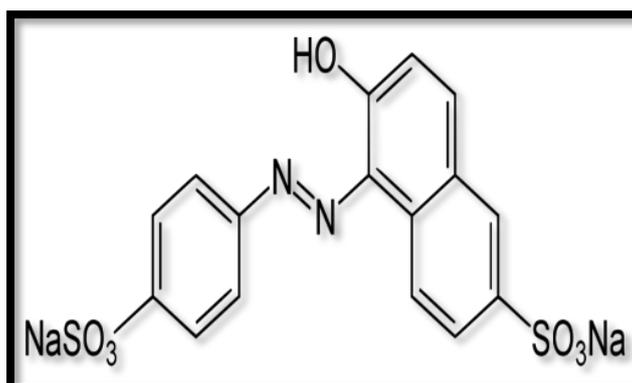


**Figure 18 :** Structure chimique de magnésium stéarate [86].

### 1.2.2.6 Jaune orangé S (E110) (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>) :

Le jaune orangé « Sunset » est un colorant entièrement synthétique, sans homologue naturel [87]. Il est utilisé dans ce comprimé pour faire la différence entre les différents dosages du même principe actif.

❖ **Caractères :** poudre fine de couleur jaune orangé, facilement soluble dans l'eau [87].

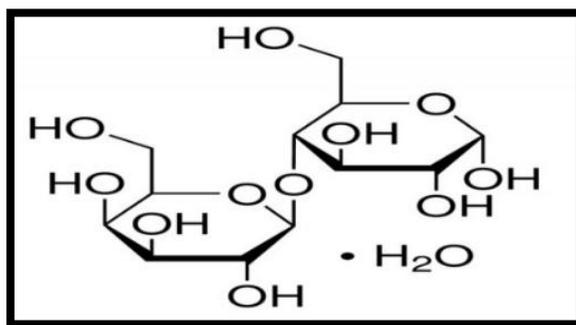


**Figure 19 :** Structure chimique du jaune orangé S [87].

### 1.2.2.7 Lactose monohydraté (C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>·H<sub>2</sub>O) :

Le lactose est l'un des constituants du lait, c'est un disaccharide mixte contenant une molécule de glucose et une molécule de galactose, lié par une liaison β 1,4 [88].

❖ **Caractères :** Solide poudreux, blanc, inodore [89].



**Figure 20** : Structure chimique du lactose monohydraté [90].

### 1.3 Effet thérapeutique :

Glimépiride est indiqué comme traitement d'appoint à l'hygiène alimentaire, à l'exercice physique et la perte pondérale dans le but d'abaisser la glycémie chez les patients atteints du diabète de type (2) lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas à eux seuls de rétablir l'équilibre glycémique [91].

### 1.4 Mode d'action :

Glimépiride exerce son effet hypoglycémiant principalement en stimulant la sécrétion de l'insuline par les cellules  $\beta$  actives du pancréas. D'autres effets extra-pancréatiques peuvent également jouer un rôle dans le mode d'action de Glimépiride. Ces effets sont étayés à la fois par des études précliniques et cliniques qui ont prouvées que l'administration du Glimépiride peut accroître la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline [91].

### 1.5 Pharmacocinétique :

#### 1.5.1 Absorption :

Suite à son administration, le Glimépiride est absorbé en totalité (100%) dans l'appareil gastro-intestinal. Des études sur l'administration de doses uniques par voie orale à des sujets sains et de doses répétées par voie orale à des sujets souffrants du diabète type (2) ont permis de démontrer que le Glimépiride était absorbé à l'heure suivant son administration [91].

#### 1.5.2 Métabolisme :

Le Glimépiride est complètement métabolisé par oxydation après son administration par voie intraveineuse ou orale [91].

### 1.5.3 Excrétion :

Suite à une administration par voie orale d'une dose unique du Glimépiride marquée par  $^{14}\text{C}$ , environ 60% de la radioactivité totale a été récupérée dans l'urine au bout de 7 jours, et environ 40% de la radioactivité totale s'est retrouvée dans les fèces [91].

### 1.6 Forme galénique :

Comprimé non enrobé, orodispersible et de couleur orange mouchetée.

❖ **Posologie :** 2mg/jour.



**Figure 21 :** Le comprimé Glimépiride 2mg.

### 1.7 Effets indésirables :

#### - Atteintes hématologiques

**Rares:** Thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, Erythrocytopénie, anémie hémolytique et Pancytopénie, en général réversibles à l'arrêt du traitement.

#### - Atteintes du système immunitaire :

**Très rares:** Angéite Leucocytoclasique, réactions modérées d'hypersensibilité pouvant évoluer vers des réactions plus graves avec dyspnée, chute de tension voire choc. Une allergie croisée avec les sulfonyles, les sulfamides et leurs dérivés est possible.

#### - Troubles métaboliques et nutritionnels :

**Rares:** hypoglycémies.

Ces hypoglycémies apparaissent le plus souvent d'emblée, pouvant être sévères et parfois difficiles à corriger. La survenue de ces hypoglycémies dépend, comme pour tout traitement hypoglycémiant, de facteurs individuels comme les habitudes alimentaires et de la dose de l'hypoglycémiant.

### - Troubles visuels :

Les modifications glycémiques peuvent entraîner, surtout en début de traitement, des troubles visuels transitoires.

### - Troubles gastro-intestinaux :

Très rare: nausées, vomissements, diarrhée, distension abdominale, inconfort abdominal et douleurs abdominales, pouvant exceptionnellement conduire à l'arrêt du traitement.

### - Troubles hépatobiliaires :

Élévation des enzymes hépatiques.

**Très rare:** atteinte de la fonction hépatique (avec par exemple cholestase et ictère), voire hépatite pouvant évoluer vers l'insuffisance hépatique.

### - Atteintes cutanées :

Des réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire, éruptions cutanées et photosensibilité) peuvent survenir.

### - Autres effets indésirables :

**Très rare:** Hyponatrémie.

### - Grossesse :

Il n'existe pas actuellement de données suffisantes sur l'utilisation du Glimépiride chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité probablement liée à l'action pharmacologique (hypoglycémie) du Glimépiride. En conséquence, le Glimépiride ne doit pas être utilisé pendant toute la durée de la grossesse.

### - Allaitement :

Chez la femme, aucune donnée concernant le passage du Glimépiride dans le lait maternel n'est disponible. Chez la rate, le Glimépiride est excrété dans le lait maternel. Etant donné que d'autres sulfonylurées sont excrétées dans le lait maternel et compte tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament. [92]

**CHAPITRE 04 :**  
**UNITÉ DE PRODUCTION**  
**« HUPP »**

### 1. Présentation de SARL HUPP (Human Product Pharmaceutical) :

Avant-gardiste dans le domaine de l'industrie pharmaceutique le groupe HUP PHARMA, dispose d'un portefeuille unique de 4 entreprises. Le groupe couvre ainsi les différentes branches de l'industrie pharmaceutique telles que la production de médicaments à usage humain et vétérinaire et la distribution. La **SARL HUPP** est une société algérienne spécialisée dans la production et le développement des médicaments génériques, Créée en Octobre 2011 par Mr. Belhadj Mostefa Toufik.



Grâce à sa politique de développement et à l'expansion de son réseau de distribution national et international à court terme, HUP PHARMA s'inscrit, depuis sa création, dans une dynamique de croissance forte. Près de 700 collaborateurs (employés), dont 80 % diplômés d'études supérieures, partagent aujourd'hui les valeurs du groupe. Outre son action en matière de développement humain, HUP PHARMA conduit de multiples initiatives dans le cadre de son engagement pour la protection de l'environnement.

Fidèle à sa vocation de mécène, le groupe s'implique également dans les domaines de la culture, du patrimoine, de l'action humanitaire et de l'éducation et apporte son soutien aux jeunes créateurs.

En termes d'infrastructure HUP PHARMA se compose de 3 bâtisses séparées qui abritent 05 unités de production indépendantes (cinq autres unités sont en cours de réalisation) s'étalant sur une superficie de presque 10.000 m<sup>2</sup> logées à la zone industrielle Palma Constantine.

L'objectif de la société est de se développer, fabriquer et commercialiser des médicaments dotés d'une efficacité thérapeutique très haute, la gamme pharmaceutique HUP Pharma comprend pour le moment dix familles de produits dont les techniques de contrôle ont été validées par le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP), on cite :

- Les cardiovasculaires.
- Infectiologie (antibiotique, antiviraux, antiparasitaire et antimycosique).
- Les gastro-entérologiques.
- Les anti-inflammatoires (stéroïdiens et non stéroïdiens).
- Les antidiabétiques oraux.

- Les antianémiques et vitamines.
- Neurologique.
- Rhumatologique.
- Urologique.
- Antiallergique.



**Figure 22 :** L'industrie pharmaceutique HUPP PHARMA implantée dans la zone industrielle Le Palma Constantine.

### 2. Département de contrôle qualité :

Le département de contrôle qualité est constitué de deux laboratoires, l'un pour le contrôle microbiologique et le second pour le contrôle physico-chimique.

**Le laboratoire d'analyses microbiologiques** est composé de : Une salle à usage de vestiaires, un bureau pour la rédaction, une laverie, une salle de préparation et stérilisation du matériel et des milieux de culture, une salle d'échantillonnage, une salle de manipulation où sont réalisées toutes les analyses de même qu'une salle de contrôle des médicaments obligatoirement stériles.

**Le laboratoire d'analyses physico-chimiques** comprend des vestiaires, une salle de pesée, une laverie, une salle de préparation des solutions ainsi qu'une salle de manipulation pour réaliser toutes les analyses.

HUP PHARMA a pour objectif de se développer à l'international. Pour cela, elle s'est engagée dans une mise à niveau par l'application d'un système de management de qualité ISO (en cours de réalisation).

**CHAPITRE 05 :**  
**ASSURANCE QUALITÉ**

### 1. Gestion de la qualité :

#### 1.1 Qualité :

L'ISO (International Standard Organisation) introduit la qualité dans l'ISO 8402 et la décrit comme étant : "l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites" [93].

En 2000, L'ISO 8402 est supprimée pour être intégrée à la série des normes ISO 9000. Désormais, la qualité est décrite par l'ISO 9000 comme étant "Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences" [94].

#### 1.2 Qualité du médicament :

Il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire à la qualité décrite dans le dossier de demande de l'AMM. Cette description sert de référence pour la fabrication car elle a été établie en fonction des données scientifiques de l'étude des paramètres de la qualité pouvant intervenir dans l'efficacité, l'innocuité et la stabilité du médicament [95].

#### 1.3 L'assurance de la qualité :

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente les mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés [95].

L'assurance qualité se définit dans la norme ISO 9000/2015 comme étant « l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du Système Qualité et démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité et mettra en œuvre un cycle vertueux pour une amélioration constante de la qualité ».

L'assurance de la qualité c'est :

- Assurer la conformité et la qualité du produit;
- Garantir l'homogénéité du lot;
- Garantir la reproductibilité des fabrications;
- Garantir l'historique et la traçabilité;
- Assurer la sécurité du patient;

## Chapitre 05 : Assurance Qualité

---

- Garantir les conditions de fabrication des médicaments, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis [96].

### 1.4 Les bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (BPF) :

Les BPF sont un des éléments de l'assurance de la qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adoptées à leur utilisation et spécifiées dans l'AMM, l'autorisation d'essais cliniques ou selon le dossier interne du produit. Les BPF ont pour but premier de diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique et d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit [97].

### 1.5 L'auto-inspection :

L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité, il s'agit d'une inspection interne. L'objectif de l'auto-inspection est d'évaluer le respect des BPF par le fabricant dans tous les aspects de la production et du contrôle de la qualité. Le programme d'auto-inspection doit être conçu de façon à pouvoir découvrir toute faiblesse éventuelle dans la mise en œuvre des BPF et à recommander les mesures correctives nécessaires. Des auto-inspections doivent être pratiquées de façon régulière mais peuvent aussi être décidées dans des conditions particulières, par exemple en cas de rappel, lorsque les produits sont refusés de façon répétée ou lors de l'annonce d'une inspection par les autorités sanitaires. L'équipe chargée de l'auto-inspection doit être formée de personnes capables d'évaluer objectivement la mise en œuvre des BPF. Toutes les mesures recommandées doivent être appliquées. La procédure d'auto-inspection doit être documentée [97].

## 2. Organisation internationale de normalisation (ISO) :

C'est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, dont les 164 membres sont les organismes nationaux de normalisation. Par ses membres, l'organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux [98].

### 2.1 ISO 9001 :

ISO 9001 définit les critères applicables à un système de management de la qualité. Il s'agit de la seule norme de la famille ISO 9000 à pouvoir être utilisée pour la certification (mais ce n'est pas une obligation). Toute organisation, grande ou petite, quel que soit son domaine d'activité, peut l'utiliser. De ce fait, plus d'un million d'entreprises et organismes dans plus de 170 pays possèdent la certification ISO 9001.

## Chapitre 05 : Assurance Qualité

---

Cette norme repose sur un certain nombre de principes de management de la qualité, notamment une forte orientation client, la motivation et l'engagement de la direction, l'approche processus et l'amélioration continue. Utiliser ISO 9001, c'est se donner l'assurance que les clients obtiennent des produits et services uniformes et de bonne qualité, avec, en retour, de belles retombées commerciales [99].

### 3. Contrôle de la qualité pharmaceutique :

Les contrôles sont des procédures (protocoles, techniques enregistrées et standardisées) définies pour l'acceptation ou le refus des produits. Ils permettent de vérifier que les caractéristiques sont conformes à des spécifications préétablies [100].

Les contrôles se font :

- En amont de la production sur les matières premières;
- En cours de fabrication;
- En fin de fabrication sur les produits finis.

Ils doivent être établis par une personne qualifiée pour rédiger le certificat de conformité du produit.

#### 3.1 Contrôle physico-chimique :

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché [48]. Ils sont essentiellement basés sur les analyses physico-chimiques [101].

Ils consistent à :

- Déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (odeur, présentation, couleur...);
- Identifier et doser le(s) principe(s) actif(s);
- Déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification;
- Déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, sécabilité, pH, taille des particules...) [102].

La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production en l'occurrence [103]; contrôle des matières premières (substance(s) active(s) et excipients), contrôle in-process des produits semi-finis et contrôle du produit fini.

## Chapitre 05 : Assurance Qualité

### 3.2 Contrôle microbiologique :

Les tests microbiologiques se font sur les matières premières, les lots destinés à la stabilité (produits finis) ainsi que le contrôle de l'eau purifiée utilisée dans la production et le nettoyage du matériel utilisé. Ils portent sur le dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures, des levures et certaines bactéries aérobies spécifiques : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, les *Salmonelles*, et les entérobactéries [103].

#### 3.2.1 La préparation des échantillons :

La méthode de préparation des échantillons dépend des caractéristiques physiques du produit à examiner. De façon générale, la préparation des échantillons s'effectue par l'ajout d'un diluant avec neutralisant tamponné pour arrêter l'action des agents antimicrobiens (si le produit possède un pouvoir antimicrobien), ainsi que l'ajout d'un tensio-actif pour mélanger les produits de nature non hydrosoluble.

#### 3.2.2 Détection de germes pathogènes :

Certains germes ont un pouvoir pathogène important qui justifie leurs recherches dans les produits non obligatoirement stériles. Le tableau (3) présente les différentes caractéristiques de germes pathogènes recherchés

**Tableau 3:** Caractéristiques de germes pathogènes recherchés [48].

Genre	Milieu sélectif	Caractéristiques	Aspect des colonies	Température d'incubation
<i>E. coli</i>	Mac Conkey	Bacille Gram –	Colonies rouges entourées d'un halo opaque de la même couleur	42°C
<i>S. aureus</i>	Mannitol Salt	Coque Gram +	Colonies pigmentées en jaunes entourées d'une auréole jaune	32.6°C
<i>P. aeruginosa</i>	Cétrimide	Bacille Gram -	Colonies verdâtre et fluorescente	32.6°C

#### 3.2.3 Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des préparations non stériles :

La Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition donne des critères d'acceptation fondés sur le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et des moisissures et des levures totales

## Chapitre 05 : Assurance Qualité

(DMLT) ainsi que, sur la recherche de certains germes spécifiés selon la voie d'administration [48].

**Tableau 4 :** Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles [48].

Voies d'administration	DGAT (UFC/g ou /ml)	DMLT (UFC/g ou /ml)	Microorganismes spécifiés (1 g ou 1 ml d'échantillon)
<b>Orale : préparations non aqueuses</b>	$10^3$	$10^2$	-Absence d' <i>Escherichia coli</i> .
<b>Orale : préparations aqueuses</b>	$10^2$	$10^1$	-Absence d' <i>Escherichia coli</i> .
<b>Rectale</b>	$10^3$	$10^2$	
<b>Buccal, gingivale, cutanée, nasale, auriculaire</b>	$10^2$	$10^1$	-Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> . -Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
<b>Vaginale</b>	$10^2$	$10^1$	-Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . -Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> . -Absence de <i>Candida albicans</i> .
<b>Transdermique (limites pour un dispositif transdermique, film protecteur et support compris)</b>	$10^2$	$10^1$	- Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> -Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Inhalation (des exigences spécifiques s'appliquent aux préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs)</b>	$10^2$	$10^1$	-Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> . -Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . -Absence des bactéries gram négatives résistantes aux sels biliaires.
<b>Préparations contenant des matières premières d'origine naturelle (animale, végétale ou minérale)</b>	$10^4$	$10^2$	-Au maximum $10^2$ UFC de bactéries gram- résistantes aux sels biliaires. -Absence de <i>salmonelle</i> . -Absence d' <i>Escherichia coli</i> . -Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> .

### 4. Contrôle de stabilité :

Selon la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH) la stabilité est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux (température, humidité relative et la lumière), d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physico-chimiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature et des propriétés des matériaux de conditionnement [104].

Un médicament est considéré comme stable lorsque ses propriétés essentielles ne changent pas, ou bien changent dans des proportions tolérables jusqu'à sa date de péremption.

# **PARTIE II :** **MATÉRIELS ET MÉTHODES**



**CHAPITRE 06 :**  
**PRODUCTION DE L'EAU**  
**PURIFIÉE**

### 1. L'eau purifiée :

L'eau purifiée est une eau destinée à la fabrication des médicaments autres que ceux qui doivent être stériles. C'est un liquide limpide, incolore et inodore qui doit répondre aux spécifications de la pharmacopée en termes de pureté chimique et microbiologique. Elle est l'excipient ou véhicule le plus utilisé en pharmacie. Elle est aussi utilisée dans le nettoyage des cuves et des équipements.

Là où le stage a été effectué, l'eau purifiée est produite à partir d'une source d'eau de qualité potable. Sa production passe par un filtre à sable, un filtre à charbon actif, un adoucisseur, deux osmoseurs dont le principe est basé sur l'osmose inverse, et un traitement par rayonnement UV, après l'eau est conservée dans une cuve de stockage d'eau purifiée.

### 2. Production d'eau purifiée :

#### 2.1 Filtration :

##### 2.1.1 Définition :

La filtration est une technique de séparation utilisée pour isoler un solide contenu dans une solution ou pour éliminer des impuretés solides présentes dans une solution en la faisant passer par un milieu poreux [105].

##### 2.1.2 Principe du filtre à sable :

Le filtre à sable permet une séparation sur la base du diamètre des particules. Il consiste en un récipient ou bassin rempli de sable en guise de médium filtrant. Le liquide à traiter s'écoule de haut en bas à travers ce médium [106]. Au cours de ce passage, la qualité de l'eau s'améliore considérablement par la diminution du nombre de micro-organismes (bactéries, virus, kystes), par l'élimination de matières en suspension et par des changements dans sa composition chimique [107].

Au cours de la filtration, les particules retenues vont entraîner un colmatage du lit et donc une perte de l'efficacité de filtration. De là une phase de rétro-lavage va s'imposer.

La phase de rétro-lavage consiste à fluidiser le lit de sable par l'injection d'eau et d'air à contre-courant. La fluidisation entraîne l'expansion du média filtrant et donc la séparation des particules et l'augmentation de la porosité du milieu. Les petites particules retenues dans le média filtrant durant la phase de filtration (ayant une vitesse de sédimentation inférieure à celle des grains

de sable) sont emportées à la surface. L'eau de lavage chargée de ces particules en suspension est récupérée par une goulotte située au-dessus du lit de sable [108].

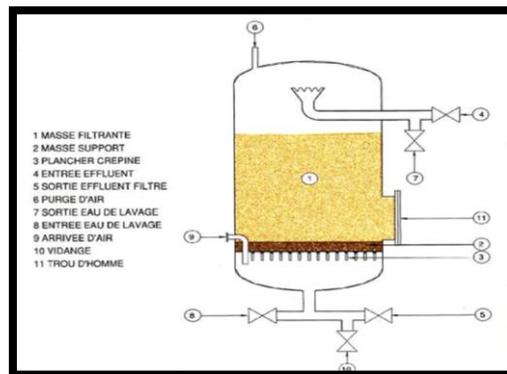


Figure 23 : Schéma du filtre à sable [108].

### 2.1.3 Filtre à charbon actif :

#### 2.1.3.1 Le charbon actif :

Le charbon actif est un matériau constitué essentiellement de matière carbonée à structure poreuse. Il peut être produit à partir de toute matière organique végétale riche en carbone (bois, écorce, coques de noix de coco... etc) [109]. Il présente une surface spécifique très importante, ce qui permet de retenir de nombreuses particules, d'où son rôle en tant que médium de filtration [110]. La surface du charbon actif peut atteindre de 400 à 2 000 m<sup>2</sup>/g [109].

#### 2.1.3.2 Principe de la filtration sur charbon actif :

Les filtres au charbon actif agissent sur la qualité organoleptique de l'eau en lui retirant le chlore, les contaminants, les particules et les autres facteurs de goûts et d'odeurs indésirable [111].

Le phénomène physique est l'adsorption, c'est à dire l'adhésion des matières à filtrer sur la surface d'un solide, sans réaction chimique. Ainsi, le filtre composé de grains de charbon actif retient les bactéries [112].

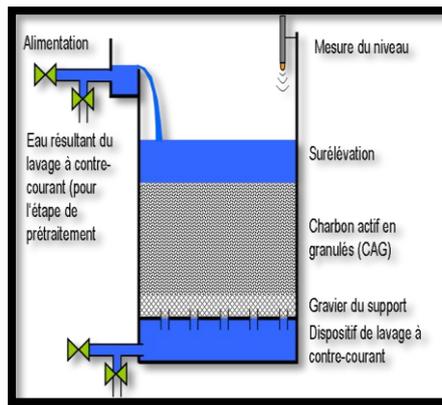


Figure 24 : Schéma du filtre à charbon [113].

## 2.2 Adoucissement :

### 2.2.1 Définition :

L'adoucisseur réduit la dureté de l'eau, c'est-à-dire son degré de minéralisation en calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et en magnésium ( $\text{Mg}^{2+}$ ). Il sert à protéger les membranes d'osmose et augmenter le rendement des unités de traitement en les protégeant du colmatage (Obturation progressive de tuyaux produite par les dépôts de l'eau qui les traversent) et de l'entartrage (la formation d'un dépôt solide (calcaire/tartre) sur les parois d'un appareil en contact récurrent avec de l'eau) [114].

### 2.2.2 Principe :

L'adoucisseur permet d'abaisser la dureté de l'eau en échangeant les ions ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et ( $\text{Mg}^{2+}$ ) par des ions ( $\text{Na}^+$ ), en faisant passer l'eau sur une résine cationique chargée de sodium ( $\text{Na}^+$ ). Lorsque la résine est saturée, sa régénération se fait par un processus d'échange ionique avec des pastilles de  $\text{NaCl}$ . Les ions ( $\text{Na}^+$ ) se fixent à nouveau sur la résine, et les ions ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et ( $\text{Mg}^{2+}$ ) seront évacués sous forme de  $\text{CaCl}_2$  et  $\text{MgCl}_2$  [115].

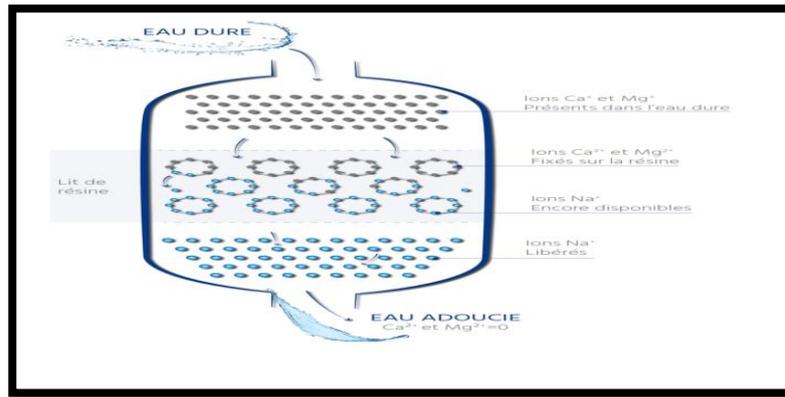


Figure 25 : Schéma du principe de l'adoucissement de l'eau [116].

### 2.3 L'osmose inverse :

#### 2.3.1 Osmose direct :

L'osmose est définie comme le transfert d'un solvant d'une solution diluée vers une solution concentrée à travers une membrane dite permselective [117].

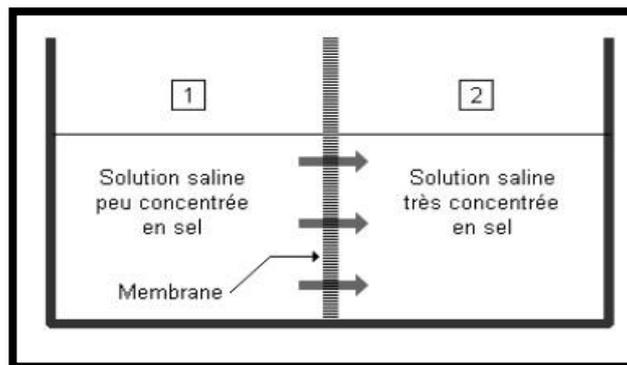


Figure 26 : Schéma explicatif de l'osmose [118].

#### 2.3.2 Osmose inverse:

L'osmose inverse est un traitement physico-chimique et antimicrobien. Il est réalisé par le passage de l'eau à traiter à travers une membrane semi-perméable qui assure la rétention de la majorité des composés présents (particules, ions, contaminants organiques y compris endotoxines microbiennes et microorganismes) [119].

Il consiste à appliquer une pression supérieure à la pression osmotique sur la solution la plus concentrée, l'eau passe à travers la membrane du milieu concentré vers le milieu dilué.

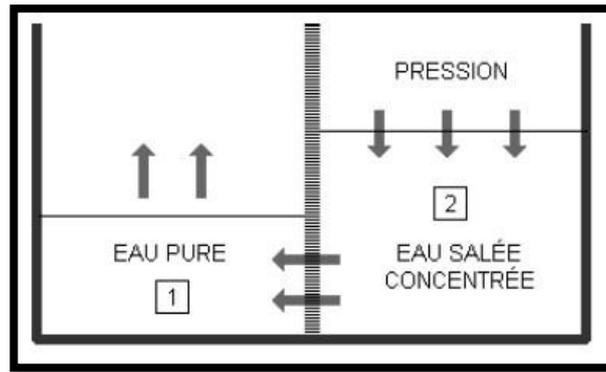


Figure 27 : Schéma explicatif de l'osmose inverse [120].

### 2.4 Traitement par rayonnement UV :

#### 2.4.1 La lumière UV :

La longueur d'onde de la lumière ultra-violette varie entre 10 et 400 nm, on la trouve sur le spectre lumineux entre les rayons X et le visible.

#### 2.4.2 Principe du fonctionnement :

L'action stérilisante est due à la perturbation apportée par les radiations ultra-violettes dans la structure chimique des constituants de la cellule vivante, et par la suite, de leur fonctionnement. La courbe d'absorption de l'ADN, véritable support de l'information génétique dans le noyau des cellules, pour des longueurs d'onde comprises entre 200 et 285 nm, met en évidence un pic à la longueur d'onde de 257 nm, c'est à dire un profond effet germicide à cette longueur d'onde. Suivant la quantité d'énergie UV reçue, la cellule vivante sera soit stérilisée (effet bactériostatique), soit détruite (effet bactéricide). L'effet bactériostatique dans le cas d'une absorption modérée d'énergie UV, permet à la cellule de continuer à vivre, mais sans avoir la possibilité de se reproduire. Cette cellule est donc condamnée à disparaître. L'effet bactéricide, dans le cas d'une absorption d'énergie supérieure à une certaine dose, permet la destruction de la cellule [121].

**CHAPITRE 07 :**  
PRODUCTION DU  
COMPRIMÉ GLIMÉPIRIDE  
2MG

### 1. Production de Glimépiride 2mg :

Selon le protocole fourni par l'industrie, les étapes sont les suivantes :

#### 1.1 Pesée :

La pesée est réalisée dans une zone de production dédiées, appelées salle de pesée, ce qui permet d'isoler la pesée, de limiter les risques et d'avoir des équipements parfaitement adaptés à cette étape. Le principe de la pesée est d'obtenir les quantités de produits et de matières nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique. C'est à cette étape là que le principe actif et les excipients nécessaires sont pesés, ces pesées sont ensuite enregistrées dans le dossier de lot.

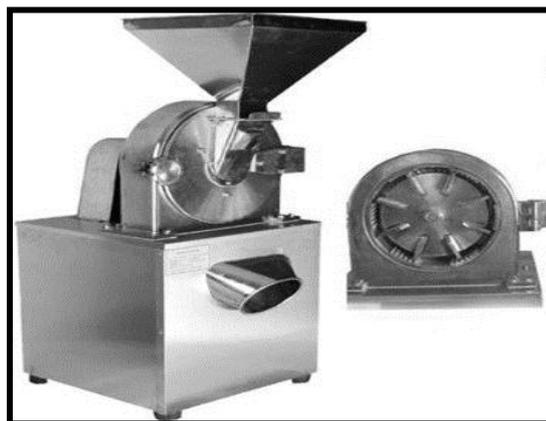


**Figure 28:** Balance au sol pour les poids lourds.

#### 1.2 Broyage :

Le broyage va permettre de diminuer la taille des particules d'une poudre, grâce à une contrainte mécanique qui lui est imposée. De la taille des particules, vont dépendre plusieurs facteurs comme la vitesse de dissolution, la stabilité des dispersions, la plus ou moins bonne conservation des produits, la biodisponibilité des PA ou encore d'éventuelles interactions physico-chimiques.

Plus un produit est finement séparé en particules élémentaires, plus la surface de contact sera plus importante. Cela va donc augmenter les réactions chimiques et biologiques. L'homogénéité du mélange ou la rapidité du séchage vont être également grandes.



**Figure 29:** Un broyeur.

### 1.3 Mélange :

Le mélange consiste en une association, la plus homogène possible, du PA et les excipients. Le résultat doit être homogène ; chaque fraction ou dose prélevée au hasard doit contenir tous les constituants avec les mêmes proportions que celles de la totalité de la préparation.

### 1.4 Granulation humide :

Le terme « granulation » inclut tout procédé dans lequel de fines particules solides, dispersées dans un milieu, sont assemblées pour former des particules de plus grosses tailles.

La granulation est faite par ajout d'une solution de mouillage, qui va permettre la formation de « ponts liquides », des liaisons entre les particules formant un véritable ciment inter-particulaire.

Plus l'agitation mécanique et la quantité de liquide de mouillage sont importantes, plus les grains vont grossir (prendre plus de volume). Le mouillage a tendance à créer une coalescence des particules, les grains vont s'arrondir et se lier entre eux.

Un mélangeur-granulateur est utilisé dans les étapes de mélange de poudres, le mouillage et la granulation sont réalisés dans le même appareil. Les mélangeurs-granulateurs sont équipés d'un émotteur permettant de casser les amas de grains au fur et à mesure de leur formation. Après cela le mélange est vidé dans des plateaux pour séchage durant 24h.

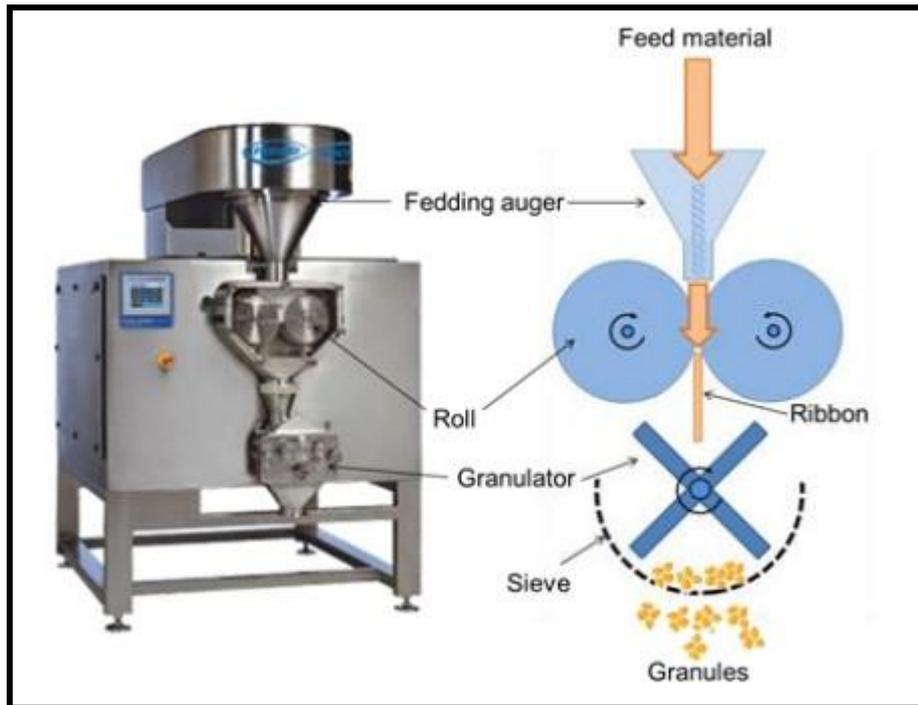


Figure 30 : Mélangeur granulateur.

### 1.5 Compression :

La compression est l'opération visant à réduire le volume d'un lit de poudre, sous l'effet d'une contrainte, pour obtenir un système cohésif, appelé comprimé. Cette réduction du volume de poudre commence par chasser l'air inter-particulaire, puis d'augmenter les surfaces de contact entre les particules et donc de faciliter les liaisons inter-particulaires permettant l'agglomération des particules formant un comprimé.

Le principe de la compression est détaillé dans le chapitre 2 (la fabrication des comprimés)

### 1.6 Contrôles de fabrication :

Des contrôles sont réalisés tout au long de la production pour assurer la qualité des médicaments (les différents tests sont détaillés dans le chapitre 2).

### 1.7 Conditionnement :

#### 1.7.1 Conditionnement primaire :

Le conditionnement primaire consiste à mettre les comprimés dans des blisters. Pour le Glimépiride 2 mg chaque blister contient 10 comprimés. Les articles du conditionnement primaire sont constitués d'un film PVC transparent avec base en aluminium, pour la protection des comprimés.

## Chapitre 07 : Production de Glimépiride 2mg



**Figure 31:** Le comprimé conditionné dans un blister.

### 1.7.2 Conditionnement secondaire :

Le produit, déjà conditionné dans des blisters, est mis dans un article de conditionnement secondaire qui est l'étui (en carton) avec une notice et une vignette. Chaque étui contient 3 blisters.



**Figure 32:** Conditionnement secondaire de Glimépiride 2 mg.

### 1.7.3 Conditionnement tertiaire :

Un certain nombre de boîtes est mis dans des cartons qui servent au déplacement et transport du produit vers les clients.

**CHAPITRE 08 :**  
**CONTRÔLE DE QUALITÉ**

### 1. Contrôle qualité physico-chimique :

#### 1.1 Méthodes :

##### 1.1.1 Analyse d'eau purifiée :

###### 1.1.1.1 Aspect :

L'eau doit être incolore, inodore, liquide et limpide.

###### 1.1.1.2 Le potentiel hydrogène (pH) :

Le pH est une grandeur sans unité. Un indice qui permet de mesurer l'activité de l'ion hydrogène dans une solution. Selon la pharmacopée 9<sup>ème</sup> édition, le pH de l'eau purifiée doit être compris entre 5 et 7 à 20°C. La mesure est effectuée par un pH-mètre [48].

###### 1.1.1.3 La conductivité :

La conductivité est proportionnelle à la quantité de sels ionisables présents, elle constitue donc un indicateur du degré de minéralisation d'une eau. Une température élevée agit sur la conductivité car elle affecte la mobilité des sels [122].

Selon la pharmacopée la conductivité de l'eau purifiée doit être inférieure à 4.3  $\mu\text{S}/\text{cm}$  à 25°C, elle est mesurée par un conductimètre [48].

###### 1.1.1.4 Test des substances oxydables :

Ce test tente de prouver l'absence ou la présence des résidus organiques dans l'eau pour usage pharmaceutique.

Les matières organiques oxydables sont l'ensemble des substances dont la présence est susceptible de provoquer une consommation de l'oxygène dissous dans l'eau, celle-ci résulte de l'action des bactéries qui naturellement en assurent la dégradation.

###### ◆ Méthode colorimétrique:

On porte à ébullition 100 ml d'eau avec 10 ml d'acide sulfurique dilué ( $2\text{H}^+$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ). On ajoute ensuite 0.2 ml de permanganate de potassium ( $\text{K}^+$ ,  $\text{MnO}_4^-$ ) 0.02M et on porte à ébullition pendant 5 minutes. La solution doit rester légèrement rose pour qu'elle soit conforme.

###### 1.1.1.5 Les métaux lourds :

Les métaux lourds sont généralement définis comme des éléments métalliques naturels dont la masse volumique est supérieure à 5000  $\text{kg}/\text{m}^3$ . Ils sont présents naturellement à l'état de traces

dans l'environnement. Un métal lourd désigne tout composé d'antimoine, d'arsenic, de cadmium, de chrome hexavalent, de cuivre, de plomb, de mercure, de nickel, de sélénium, de tellure, de thallium et d'étain. En industrie le métal lourd recherché est le plomb (Pb).

Le plomb est une substance toxique qui s'accumule dans l'organisme et a une incidence sur de multiples systèmes organiques. Le plomb se diffuse dans l'organisme pour atteindre le cerveau, le foie, les reins et les os. Il est stocké dans les dents et les os, où il s'accumule au fil du temps. Il n'existe pas de seuil au-dessous duquel l'exposition au plomb n'aurait pas d'effets nocifs [123].

Le test des métaux lourds est fait lorsque la conductivité dépasse  $4.3 \mu\text{S/cm}$

### ◆ Méthode colorimétrique:

Trois solutions sont préparées : solution essai, solution témoin et une solution blanc à partir d'une solution concentrée dont sa préparation est effectuée comme suit : on rajoute à 200 ml d'eau purifiée, 0.15 ml d'acide nitrique (0.1 M), puis le mélange est évaporé au bain-marie jusqu'à réduction de volume à 20 ml.

**A. La solution essai :** Contient 12 ml de la solution concentrée.

**B. La solution témoin :** Constituée de 2 ml de la solution concentrée, 10 ml de la solution 1 ppm de Pb et 0.075 ml d'acide nitrique à 0.1 M.

**C. La solution blanc :** Contient 2 ml de la solution concentrée, 10 ml d'eau distillée et 0.075 ml d'acide nitrique 0.1 M.

### 1.1.1.6 Nitrate :

L'ion nitrate est la forme la plus stable de l'azote, il est formé par l'association d'un atome d'azote avec trois atomes d'oxygène ( $\text{NO}_3^-$ ). L'OMS recommande, pour un adulte, de ne pas dépasser une dose journalière admissible de 3.65 mg / kg [11].

Pour l'eau, l'OMS retient la valeur de 50mg /L comme valeur guide, au-delà de ce seuil, le risque sanitaire concerne les femmes enceintes et les nourrissons. Une fois ingéré, il peut être réduit en nitrite par les bactéries présentes dans le corps. Chez les enfants, les nitrites en excès provoquent une moindre capacité des globules rouges à fixer et transporter l'oxygène, d'où une cyanose. L'effet produit est proche de celui lié à l'intoxication par le monoxyde de carbone [124].

### ◆ Méthode colorimétrique:

Deux solutions sont préparées, une solution essai et une solution témoin afin d'avoir une comparaison colorimétrique.

### A. Préparation de la solution essai :

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, on introduit 5 ml d'eau purifiée, 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium ( $K^+, Cl^-$ ) à 100 g/l, 0.1 ml de diphénylamine, et on y ajoute en mélangeant 5 ml (goute à goutte) de solution d'acide sulfurique ( $2H^+, SO_4^{2-}$ ) exempte d'azote.

### B. Préparation du blanc :

Préparée dans les mêmes conditions et simultanément, cette solution contient 4.5 ml d'eau distillée, 0.5 ml de solution à 2 ppm de nitrate ( $NO_3^-$ ), 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium ( $K^+, Cl^-$ ) à 100 g/l, et 0.1 ml de diphénylamine.

On place ces deux préparations dans un bain-marie à 50°C pendant 15 min, après comparaison des résultats obtenus il est impératif que la couleur bleue de la préparation essai soit moins intense que celle du blanc.

### 1.1.2 Analyse du médicament :

#### 1.1.2.1 Analyse du mélange final :

Les analyses sur le mélange final concernent l'identification et le dosage du PA. Trois prélèvements ont été effectués : Au début (D), le milieu (M) et la fin (F) du mélangeur.

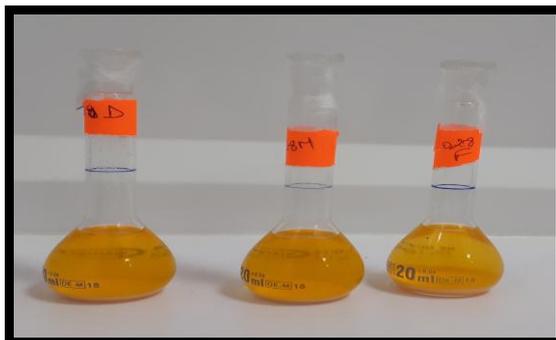
### A. Préparation d'un standard :

On a fait dissoudre 50 mg de Glimépiride dans 2 ml d'eau et 98ml de méthanol dans une fiole jaugée. Deux standards ont été préparés pour calculer ensuite la moyenne.

### B. Préparation des essais :

La masse théorique du comprimé est égale à 170 mg. La quantité du PA étant 2 mg/Cp, il faut prendre une quantité équivalente à 50mg du PA du mélange.

- On a pris 850 mg du mélange avec ajout d'un petit volume de méthanol dans une fiole jaugée de 100 ml.
- La fiole a été soumise à un bain ultrason pour une durée de 15 min.
- Par la suite cette fiole est remplie jusqu'au trait de jauge par du méthanol.



**Figure 33:** Les solutions essais avant dilution.

Une dilution des deux préparations a été effectuée par la prise de 2 ml de chaque solution, leur mise dans une fiole jaugée de 20 ml et qu'on a complété avec du méthanol jusqu'au trait de jauge.



**Figure 34:** Les solutions essais après dilution.

- On a rempli les vials avec les solutions standards et essais en utilisant un filtre de 0.45  $\mu\text{m}$ .
- On a effectué le dosage des solutions préparées avec HPLC, on calcule les titres des essais (D, M, F) et on compare avec la norme.

### C. Dosage du principe actif en utilisant l'HPLC :

On a utilisé l'appareil HPLC pour le dosage du Glimépiride, les conditions chromatographiques sont déjà précisées par la Pharmacopée Européenne pour ce principe actif comme suit :

- **Température ambiante :** 26.7°C.
- **La colonne :** symetry C18 (250  $\times$  4.6 mm; 5 $\mu\text{m}$ ).
- **Phase mobile :** 52% tampon dihydrogénophosphate de potassium (pH 3.4), 48% acetonitrile.
- **Débit :** 1ml/min.
- **La longueur d'onde :** 228  $\eta\text{m}$ .
- **Temps d'analyse :** 9 min.

La valeur obtenue en pourcentage doit être comprise entre [95-105] précisée par la Pharmacopée Européenne.

### 1.1.2.2 Analyse du produit fini :

#### A. Analyse organoleptique :

- On prélève 10 comprimés au hasard et on procède à un examen visuel de l'aspect, forme et de la couleur.

##### ◆ Critères d'acceptation :

Les comprimés doivent être inodores de forme ronde, plats et de couleur orange mouchetée avec un trait de sécabilité.

#### B. Uniformité de masse et masse moyenne :

Vingt (20) comprimés de Glimépiride 2 mg ont été prélevés au hasard au cours de la compression (début, milieu, et fin) et pesés individuellement à l'aide d'une balance de précision de 0.001g. La masse moyenne est ensuite calculée comme suit :

$$Mm = \frac{\sum_{1}^{20} Mi}{20}$$

##### ◆ Critères d'acceptation :

##### ❖ Uniformité de masse :

La masse individuelle des comprimés peut s'écarter de la masse moyenne de  $Mm \pm 7.5\%$ .

La masse individuelle d'aucun comprimé ne peut s'écarter de plus de  $Mm \pm 15\%$ .

##### ❖ Masse moyenne :

La masse moyenne doit être comprise dans l'intervalle [157.25 – 182.75] mg.

#### C. Identification et dosage du PA dans le produit fini :

##### ❖ Dosage du PA :

##### Préparation du standard :

Dans une fiole jaugée, faire dissoudre 50 mg de Glimépiride dans 2 ml d'eau et 98ml de méthanol.

### Préparation de la solution essai :

- Faire dissoudre 850 mg d'une poudre de comprimés broyés dans une fiole jaugée de 100 ml contenant un petit volume du méthanol.
- La fiole a été mise dans un bain ultrason pendant 15 min.
- On complète avec le méthanol jusqu'au trait de jauge.
- Effectuer une dilution pour les deux préparations: prendre 2 ml de chaque solution et les mélanger avec 20 ml du méthanol.
- Remplir les vials avec les solutions standards et essais en utilisant un filtre de 0.45 µm.
- Effectuer le dosage des solutions préparées avec HPLC et calculer les titres des essais.

### ◆ Critères d'acceptation d'indentification:

Les principaux pics des principes actifs des solutions essais doivent avoir des temps de rétention correspondants à ceux obtenus avec la solution standard.

### D. Test de dissolution :

Le cp doit libérer au moins 90% du PA dans une durée inférieure à 15 min, pour faire, on effectue le test de dissolution.

### ◆ La méthode :

#### ❖ Préparation du milieu de dissolution, le tampon dihydrogène phosphate de sodium ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) avec pH 7,4 :

- On fait dissoudre dans de l'eau purifiée 0.6 g de phosphate mono-potassique ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), 6.4 g de phosphate disodique ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) , 5.85 g de chlorure de sodium ( $\text{NaCl}$ ). Et on complète avec l'eau purifiée jusqu'à 1000 ml.
- On ajuste le pH avec l'acide chlorhydrique ( $\text{HCl}$ ) 1M et l'hydroxyde de potassium ( $\text{KOH}$ ) si nécessaire.
- Préparation de la solution standard du Glimépiride de la même façon que pour le dosage du PA.
- On place un comprimé dans chacun des 6 récipients contenant 900 ml du milieu de dissolution à 37°C.

- Un prélèvement est effectué après 15 min, suivi par filtration à travers un filtre à membrane 0.45 µm à l'intérieur des vials et delà on procède au dosage du PA par HPLC.

## 2. Contrôle qualité microbiologique :

### 2.1 Méthodes :

#### 2.1.1 Analyse de l'eau purifiée :

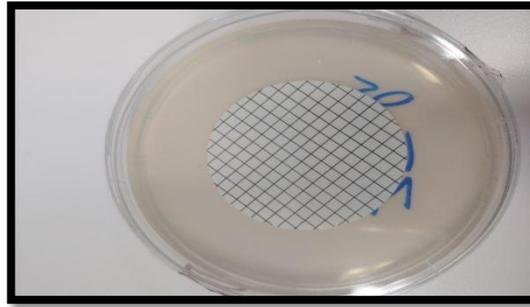
La pharmacopée précise que, tout au long de la production et la conservation de cette eau, toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour que le nombre de germes aérobies viables soit convenablement maîtrisé et contrôlé. Le seuil d'alerte étant de 100 UFC/ml [48].

Le dénombrement est déterminé par filtration de 500 ml d'eau purifiée à l'aide d'une rampe de filtration sous vide, sur membrane filtrante de 0.45µm de porosité qui seraensemencée par la suite sur la gélose R2A.



**Figure 35** : Rampe à filtration sous vide + la membrane filtrante [125, 126].

Tout matériel utilisé doit être préalablement stérilisé : les accessoires de la rampe sont stérilisés par chaleur sèche dans l'étuve à 180°C pendant 30 min, la pince est stérilisée par flambage ou alcoolisation. Les boîtes sont ensuite incubées à 32°C pendant 5 jours. Les manipulations sont faites sous une hotte à flux laminaire.



**Figure 36 :** La membrane filtrante après filtration, ensemencement et avant incubation.

### 2.1.2 Analyse du médicament :

#### 2.1.2.1 Méthodes utilisées pour l'examen des échantillons «Méthodes de dénombrement » :

Les essais décrits pour le contrôle microbiologique des produits non stériles dénommés aussi « dénombrement des germes aérobies viables totaux » permettent le dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures et des levures capables de se développer en aérobiose. Ces essais servent avant tout à déterminer si un produit est conforme aux exigences microbiologiques spécifiées de sa monographie à la pharmacopée [48].

Les trois techniques les plus couramment utilisées sont : **la méthode de filtration sur membrane, la méthode de dénombrement sur plaque et la méthode du nombre le plus probable**. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs tels que, la nature du produit et la limite spécifiée pour le nombre de microorganismes. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit permettre d'effectuer l'essai sur un échantillon de taille suffisante pour permettre l'évaluation de la conformité aux spécifications [48].

#### 2.1.2.2 Préparation des milieux de culture :

On a procédé à la préparation de 7 milieux afin d'effectuer :

→ Le dénombrement de la flore mésophile totale et des levures et moisissures pour ce faire, on a préparé les milieux suivants:

- TSA (de la marque PRONADISA);
- Sabouraud (de la marque PRONADISA).

→ La sélection des microorganismes spécifiques pour cela on a préparé les milieux suivants :

- Cétrimide Agar (de la marque LIOFILCHEM);
- Mannitol Salt Agar (de la marque TMMEDIA);

- Mac Conkey Agar (de la marque PRONADISA);
- Mac Conkey Broth (de la marque PRONADISA);
- TSB (de la marque PRONADISA).

### ♦ Méthode de préparation des milieux de culture :

Sur la balance électrique on pèse chaque milieu sous sa forme déshydratée, l'eau purifiée est ajoutée jusqu'au volume souhaité, puis la dissolution du milieu est assurée en plaçant le bêcher sur la plaque et en ajoutant les barreaux magnétiques, le pH est ajusté si nécessaire avant chauffage et cuisson. Après cuisson du milieu, on le répartit dans:

- Des flacons de 100ml pour les milieux liquides ;
- Des flacons de 500ml pour les milieux gélosés et les solutions.

Les flacons sont étiquetés et prêts à être stérilisé dans l'autoclave. Une fois stériles, ils sont conservés dans un réfrigérateur jusqu'au moment d'utilisation.

**Remarque :** Après la préparation et avant l'autoclavage de chaque milieu le pH doit être mesuré après dissolution complète du milieu, ce pH doit être équivalent à la valeur mentionnée sur l'emballage de chaque milieu. Dans le cas contraire, on ajoute le **HCl** pour diminuer le pH ou le **NaOH** pour l'augmenter.

### 2.1.2.3 La stérilisation du matériel et milieux de culture :

La stérilisation est réalisée d'une façon quotidienne avant et après chaque manipulation et analyse sur les différents matériels, deux sortes de stérilisation sont réalisées :

#### A. Une stérilisation sèche :

La chaleur sèche est utilisée pour la stérilisation de la verrerie et les accessoires en métal de la rampe de filtration, après vérifications de leur propreté et l'absence de toute trace d'humidité. On utilise une étuve de stérilisation pendant 30 minutes à une température de 180 °C.

- Avant chaque stérilisation, le matériel est enveloppé dans du papier aluminium comme suit :



**Figure 37 :** Matériel prêt pour la stérilisation.

### **B. Une stérilisation humide :**

La chaleur humide est utilisée pour la stérilisation des milieux de culture après leur préparation, aussi pour la stérilisation de tout matériel qui ne peut l'être dans l'étuve tel que le matériel en plastique ou en caoutchouc. On utilise l'autoclave également pour la destruction des souches contenues dans des milieux de culture ou des instruments utilisés. Il est utilisé pendant 20 minutes à une température de 180°C.



**Figure 38 :** Le milieu TSB réparti dans des flacons prêts pour la stérilisation.

Après chaque stérilisation, le matériel est rangé dans le tiroir du matériel stérile.

#### **2.1.2.4 Le contrôle microbiologique du produit normal:**

Le but de chaque analyse est de s'assurer que le produit est conforme aux normes sur le plan microbiologique prescrit dans la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition. Ces essais permettent de contrôler l'absence ou la présence limitée des microorganismes spécifiés et donc pouvoir déterminer si une substance ou préparation répond aux normes préétablies en matière de qualité microbiologique ou pas.

En obéissant aux conditions internes du laboratoire, on a pu lancer l'analyse du lot 028 du comprimé Glimépiride 2mg.

### A. Préparation de l'échantillon :

Le contrôle microbiologique du produit fini exige la préparation de la solution suivante : 10g de Glimépiride 2mg pesés et transférés dans 100 ml d'eau peptonée et homogénéisés à l'aide d'un vortex.

Le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, le dénombrement de moisissures et de levures ainsi que la recherche d'*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ont été effectués selon les protocoles suivants :

### B. Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) :

On procède à un ensemencement en profondeur de 4 boîtes de pétri vides préalablement renseignées (nom du médicament, milieu, et date), On coule le milieu TSA dans les boîtes et on homogénéise le tout en faisant des formes de 8 sur la paillasse.

L'incubation a été faite à 32.4 °C pendant 18-24h.

La limite d'acceptation est  $10^3$  UFC/g.

### C. Dénombrement de moisissures et de levures totales (DMLT) :

La mise en culture en profondeur de 4 boîtes de pétri, on ajoute 1ml de l'échantillon préparé précédemment puis on coule le milieu dans les boîtes et on homogénéise le tout en faisant des formes de 8 sur la paillasse.

L'incubation a été faite à 22.5°C pendant 7 jours.

La limite d'acceptation est  $10^2$  UFC/g.

### D. Test de conformité du médicament :

Afin de vérifier la conformité du produit fini en ce qui concerne sa qualité microbiologique on a prélevé 1 ml de cet échantillon et on l'a introduit dans un flacon contenant 100ml de TSB. Ce flacon reste incubé 43h à 32°C. Cette étape a pour objectif l'enrichissement des bactéries potentiellement présentes.

Après cette incubation on effectue les vérifications suivantes :

#### ◆ Vérification de la présence d'*Escherichia coli* :

On prélève 1 ml du TSB et on le verse dans un flacon de 100ml de MCB, ce dernier est incubé pendant 24h à 42°C.

La présence potentielle d'*E.coli* est indiquée par un trouble et un changement de couleur du milieu passant du violet au jaune.

Un ensemencement en surface sur Mac Conkey Agar à partir de MCB est effectué après l'incubation, la boîte est incubée à 32°C pendant 24h.

◆ **Vérification de la présence de *Pseudomonas aeruginosa* :**

A partir du flacon TSB, on effectue un ensemencement en surface sur milieu Cétrimide. Mise en incubation pendant 72h à 32.5°C.

◆ **Vérification de la présence de *Staphylococcus aureus* :**

A partir du flacon TSB, on effectue un ensemencement en surface sur milieu Mannitol Salt Agar, on le met en incubation pendant 72h à 32.5°C.

### **2.1.2.5 Contrôle microbiologique du produit contaminé (test de validation):**

Afin d'avoir un éventuel résultat non conforme, nous avons procédé volontairement à la contamination du produit fini en recourant à des souches de référence, ce qui va nous donner évidemment un résultat positif.

#### **A. Contamination du médicament par des souches de référence :**

Les souches de référence mentionnées dans le tableau (6) disponibles au niveau du laboratoire HUPPHARMA, sont conservées dans des cryotubes stériles de 2 ml contenant un milieu conservateur et des cryobilles imprégnées de la souche à une température de -22°C dans le congélateur.

◆ **Les dilutions des souches :**

Au niveau du laboratoire HUP PHARMA, les analystes ont déjà validé les dilutions contenant un nombre de colonies inférieure à 100 UFC pour chaque souche de référence, donc on a réalisé des dilutions en se basant sur leur résultats (tableau 5).

## Chapitre 08 : Contrôle de Qualité

**Tableau 5:** Les souches microbiennes de références utilisées et leurs dilutions validées.

La souche utilisée	La référence	La dilution validée
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC6538	10 <sup>-4</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC9027	10 <sup>-4</sup>
<i>Escherichia coli</i>	ATCC8739	10 <sup>-6</sup>

### ❖ Méthode :

A l'aide d'une anse de platine flambée et refroidie, on prélève une petite colonie de la souche et on l'introduit dans le tube de la solution mère (SM) contenant 10 ml d'eau peptonée qu'on homogénéise à l'aide du vortex. Avec une pipette on prélève 1ml depuis cette SM et on le transfère dans le tube de la dilution suivante qui contient 9 ml de l'eau peptonée. On procède à faire toute une série de dilutions décimales jusqu'à obtention de la dilution désirée.

Pour valider la méthode utilisée pour le test de conformité, on doit rechercher et assurer la revivification des germes pathogènes (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*), un enrichissement dans un bouillon TSB a été lancé dans 4 flacons préalablement étiquetés (milieu, souche, date) :

- 3 flacons contaminés : Ajout de 1 ml de l'échantillon avec 0.5 ml de chaque dilution de souches.
- 1 flacon contenant seulement 1 ml de l'échantillon avec le milieu.

L'incubation a été faite à 32°C pendant 43h.

### ➤ Recherche d'*Escherichia coli* :

Après la durée d'incubation du flacon de TSB contaminé avec *E.coli*, on prélève 1ml et on l'introduit dans 100 ml du milieu Mac Conkey Broth pour le mettre en incubation à 42°C pendant 24h.

Après 24h, un repiquage a été réalisé dans des boîtes de pétri contenant préalablement le milieu Mac Conkey Agar, puis une incubation a été lancée à 32°C pendant 24h.

La présence possible d'*Escherichia coli* est indiquée par la croissance de colonies rouges entourées d'un halo.

### ➤ Recherche de *Staphylococcus aureus* :

Après 43h, un ensemencement en surface sur milieu MSA a été effectué à partir du flacon contaminé par *S.aureus*. L'incubation a été faite à 32.6°C pendant 72h.

La croissance de colonies jaunes / blanches entourées d'une zone de couleur jaune indique la présence possible de *Staphylococcus aureus*.

### ➤ Recherche *Pseudomonas aeruginosa* :

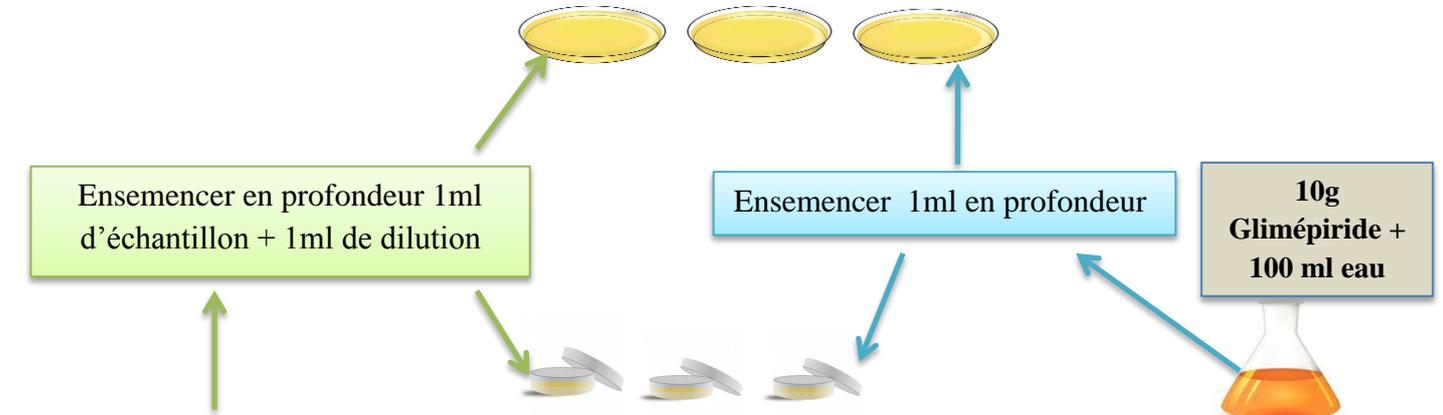
Après incubation, un ensemencement en surface sur le milieu gélosé Cétrimide a été effectué à partir du flacon contaminé avec *P.aeruginosa*. L'incubation a été faite à 32.6°C pendant 72h.

La croissance de colonies présentant des pigmentations jaunes à vertes indique la présence possible de *Pseudomonas aeruginosa*.

## Chapitre 08 : Contrôle de Qualité

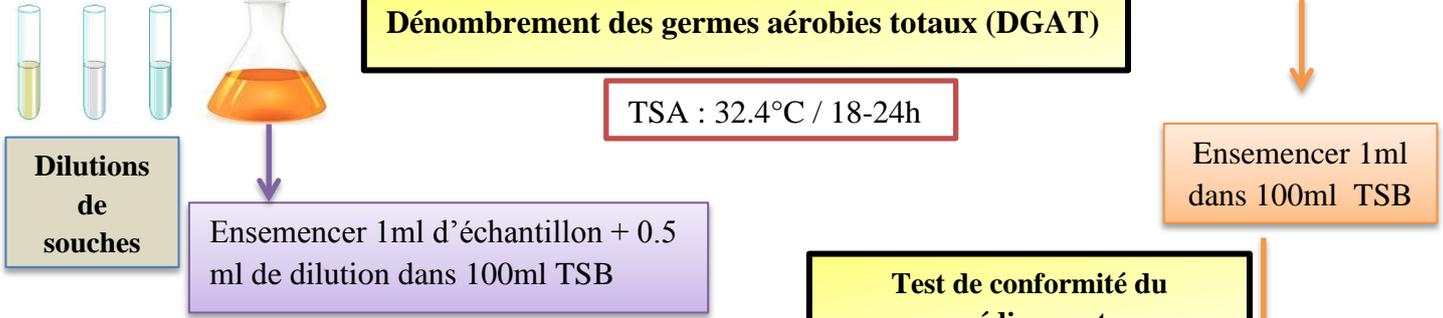
### Dénombrement de moisissures et de levures totaux (DMLT)

SDA : 22.5°C / 7jrs



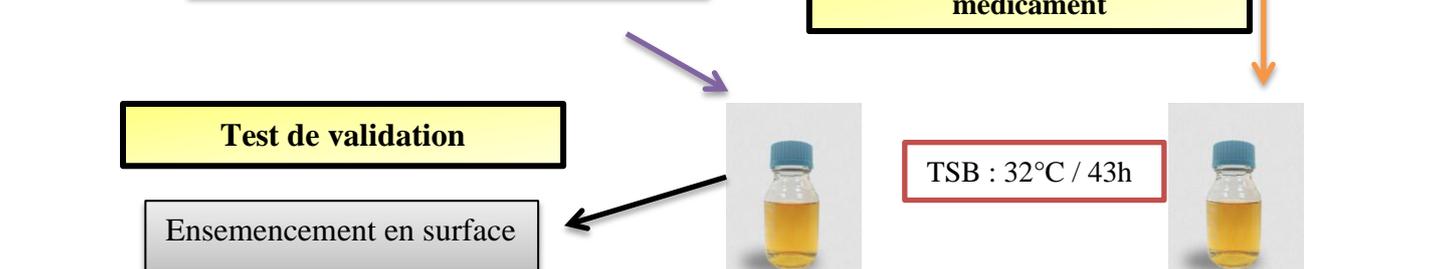
### Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)

TSA : 32.4°C / 18-24h



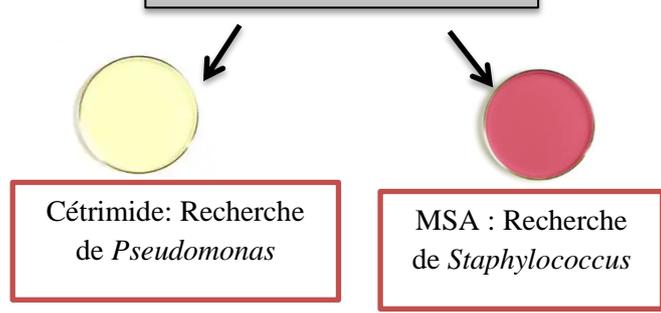
### Test de conformité du médicament

TSB : 32°C / 43h



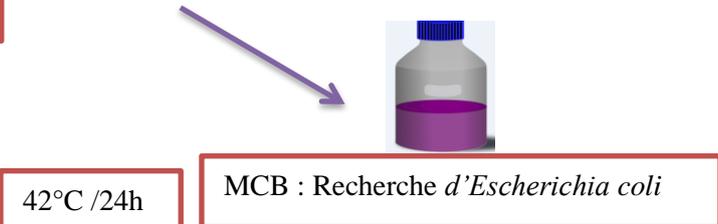
### Test de validation

Ensemencement en surface



32.6°C/72h

Ensemencement 1ml dans 100ml MCB



42°C/24h

MCB : Recherche d'Escherichia coli

Repiquage



MCA : 42°C/24h

**Schéma 2:**  
Récapitulatif des analyses microbiologiques effectuées au niveau du laboratoire de HUPP

**PARTIE III :**  
**RÉSULTATS ET**  
**DISCUSSION**



## Résultats et Discussion

### 1. Analyses physico-chimiques :

#### 1.1 Contrôle physicochimique de l'eau purifiée :

Les résultats sont présentés dans le tableau (6) :

**Tableau 6:** Les résultats des analyses physicochimiques sur l'eau purifiée.

Test	Résultat	Norme	Conformité
Aspect	incolore, liquide et limpide	incolore, liquide et limpide	Conforme
pH	5.6	Entre 5 et 7	Conforme
Conductivité ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	1.01	<4.3	Conforme
Substances oxydables	Solution rose claire	La solution reste légèrement rose	Conforme
Nitrate	Couleur bleue claire	une couleur bleue moins intense que celle du blanc.	Conforme

D'après le **tableau (6)** ; le pH = 5.6, il est compris dans l'intervalle [5-7] de même, la conductivité = 1.01 et < 4.3  $\mu\text{S}/\text{cm}$  (nul besoin de faire le test des métaux lourds pour ce dernier cas).

La couleur légèrement rose atteste de la conformité du test des substances oxydables. En principe, le  $\text{MnO}_4^-$  oxyde les substances oxydables et donne le  $\text{Mn}^{2+}$  incolore à la fin de la réaction, mais la présence de la couleur rose indique la non transformation de  $\text{MnO}_4^-$  en  $\text{Mn}^{2+}$  et donc l'absence des substances oxydables.

Pour le test de nitrate, la couleur bleue claire de l'essai est moins intense que celle du blanc, ce qui prouve que le test est conforme.

Par conséquent, l'eau purifiée est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne.

#### 1.2 Analyses physico-chimique du médicament :

Tous les résultats obtenus sont comparés avec les normes précisées par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition afin de déterminer la conformité du Glimépiride 2 mg.

## Résultats et Discussion

### 1.2.1 Analyse du mélange final :

Le pourcentage de Glimépiride présent dans chaque échantillon doit être compris dans l'intervalle [95-105].

Les spectres obtenus par HPLC sont comme suit :

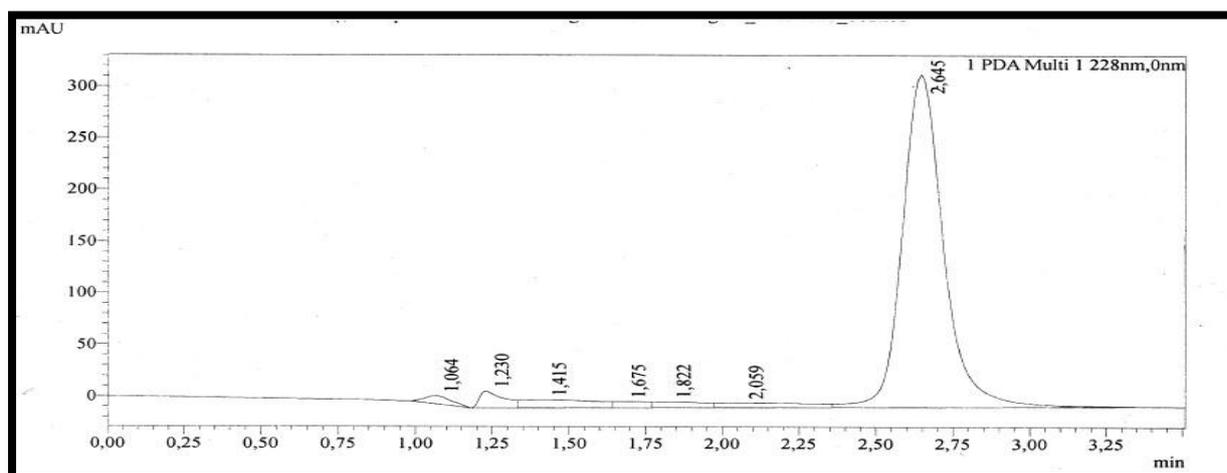


Figure 39 : Chromatogramme de la solution standard 1.

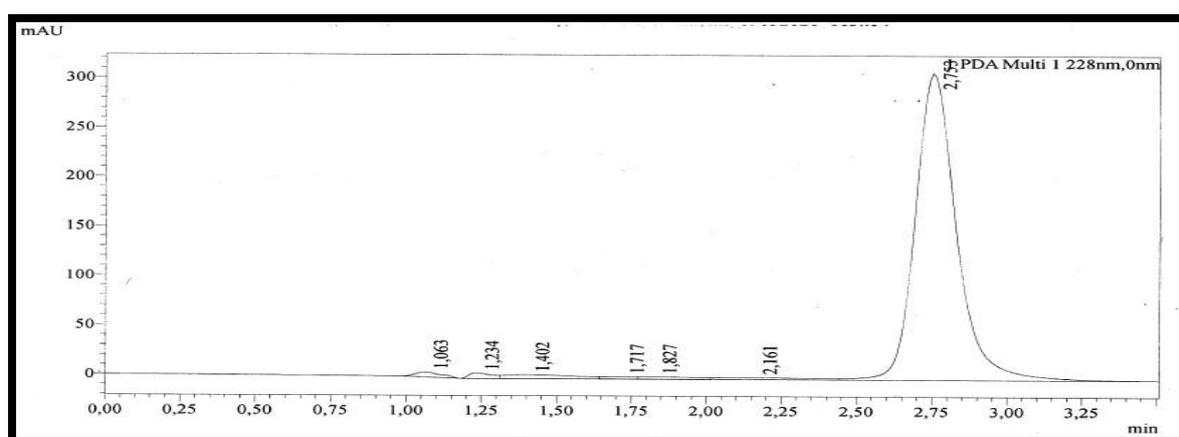


Figure 40: Chromatogramme de la solution standard 2.

## Résultats et Discussion

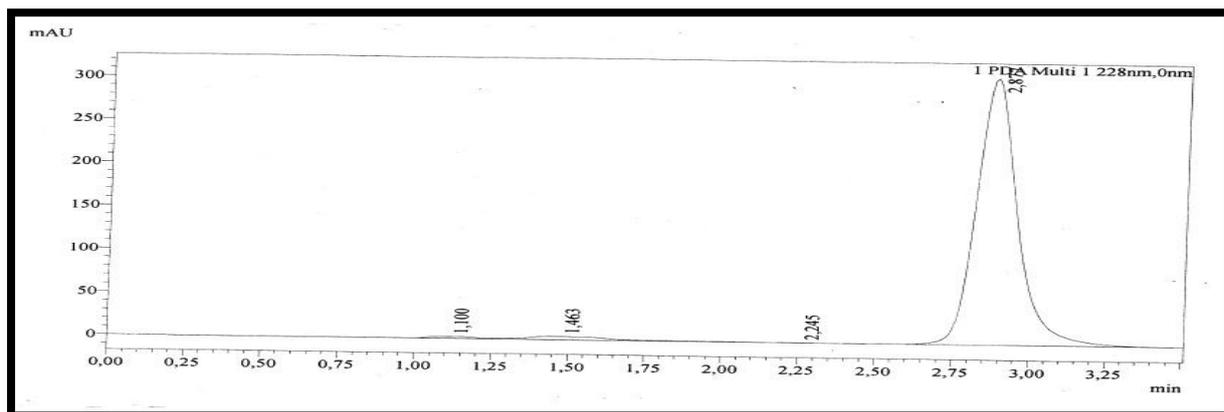


Figure 41: Chromatogramme de l'échantillon début.

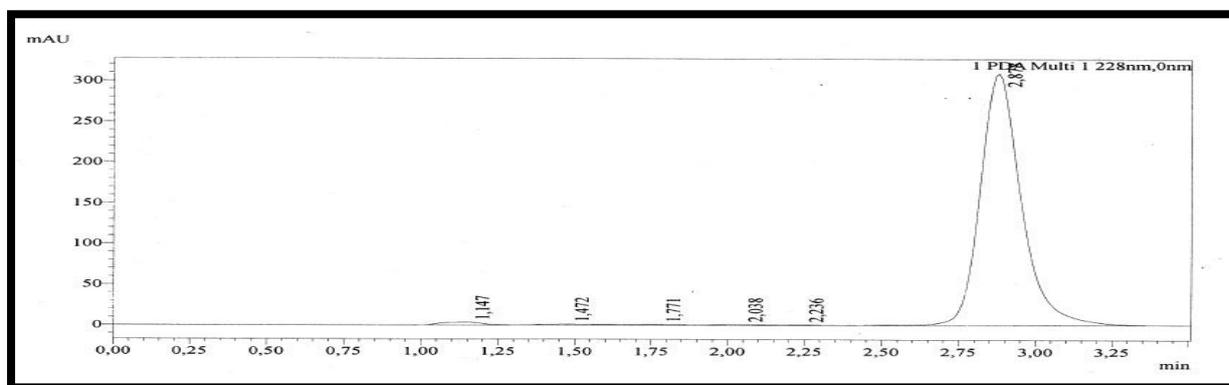


Figure 42: Chromatogramme de l'échantillon milieu.

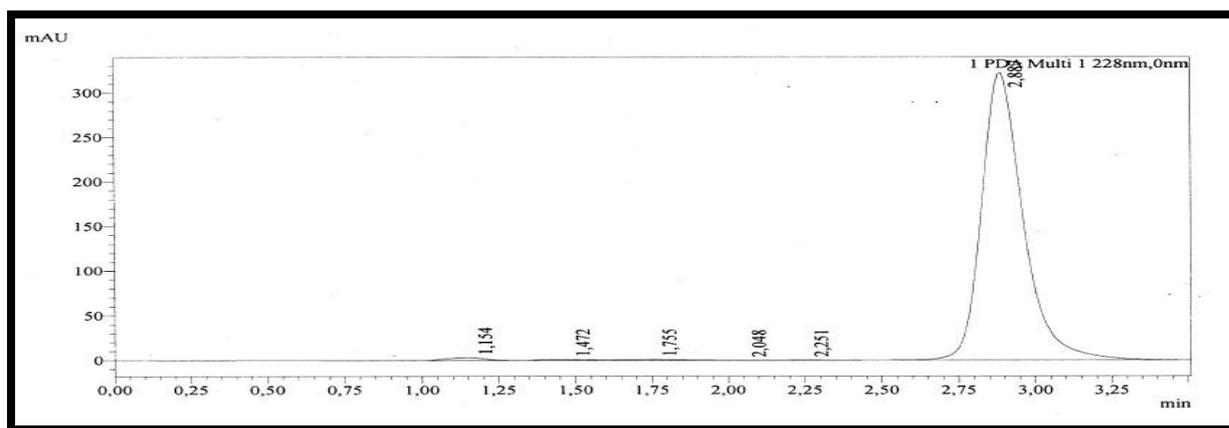


Figure 43: Chromatogramme de l'échantillon fin.

## Résultats et Discussion

**Tableau 7 :** Les aires et les temps de rétention de chaque chromatogramme.

	Std 1	Std 2	Début	Milieu	Fin
Aire	2997842	2942819	2885952	2880284	3044544
Temps de rétention (Tr) (min)	2.645	2.759	2.877	2.878	2.887
Moyenne	M.Aire : 2970331		M.Tr : 2.702		

Pour convertir les aires données par l'HPLC en pourcentage on applique la formule suivante :

$$T = \frac{A_{ech}}{A_{std}} \times \frac{C_{std}}{C_{ech}} \times \frac{T_{std}}{100} \times \left( \frac{100 - TH}{100} \right) \times 100$$

Avec :

T : le titre de l'échantillon ;

A<sub>ech</sub> : L'aire de l'échantillon ;

A<sub>std</sub> : L'aire du standard (ou la moyenne des aires des standards préparés);

C<sub>ech</sub> : La concentration de l'échantillon (0.002 mg/ml);

C<sub>std</sub> : La concentration du standard (0.002 mg/ml);

T<sub>std</sub> : Le titre du standard (99.26%);

TH : La teneur en eau (0.21%).

**NB :** Cette formule sera utilisée pour tous les dosages effectués par HPLC.

## Résultats et Discussion

**Tableau 8:** Les titres du Glimépiride dans les échantillons obtenus à partir du mélange final.

	Titre (%)	Norme (%)	Conformité
<b>Début</b>	96.23779	[95-105]	Conforme
<b>Milieu</b>	96.04878		Conforme
<b>Fin</b>	101.5264		Conforme

D'après le **tableau (7)** : l'ensemble des échantillons (Début, Milieu et Fin) ainsi que le standard de référence a donné des résultats semblables (figures 39, 40, 41, 42, 43). Le temps de rétention du mélange (D, M, F) est respectivement de 2.877, 2.878, 2.887 min; ces résultats sont proches de la moyenne des temps de rétention des 2 standards préparés évaluée à 2.702 min.

D'après le **tableau (8)** : la teneur en principe actif dans les trois solutions essais (D, M, F) est respectivement de 96.23%, 96.04%, 101.52%. Ces valeurs sont incluses dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne [95-105] ce qui confirme la bonne répartition du principe actif dans le mélange.

### 1.2.2 Contrôle du produit fini :

#### 1.2.2.1 Contrôle organoleptique :

Les résultats de l'aspect de Glimépiride sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 9:** Aspects des comprimés Glimépiride 2 mg.

Test	Observation	Norme	Conformité
<b>Aspect</b>	Comprimés inodores de forme ronde, plats et de couleur orange mouchetée avec un trait de sécabilité.	Comprimés inodores de forme ronde, plats et de couleur orange mouchetée avec un trait de sécabilité.	<b>Conforme</b>

## Résultats et Discussion



**Figure 44:** Les comprimés de Glimépiride 2 mg.

Ces résultats obtenus indiquent que l'aspect des comprimés répond aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

### 1.2.2.2 Uniformité de masse et masse moyenne :

Après la pesée de (20) comprimés on a obtenu les résultats présentés dans le tableau (10) :

**Tableau 10:** Uniformité de masse des comprimés Glimépiride 2 mg.

Les comprimés	Masse	Masse moyenne	Norme masse	Conformité masse	Norme masse moyenne	Conformité masse moyenne
1	166.5	168.855	Mm±7,5% [156.195 - 181.15]	Conforme	[157.25 - 182.75]	Conforme
2	170.4					
3	169.4					
4	170.4					
5	168.5					
6	170.3					
7	169					
8	168.4					
9	168.8					

## Résultats et Discussion

10	170.6	Mm±15% [143.535 - 194.175]				
11	168.7					
12	166.6					
13	169.3					
14	169.4					
15	167.7					
16	168.2					
17	170.1					
18	168.3					
19	169.4					
20	168.4					

Les résultats démontrent que la masse moyenne et les masses individuelles sont comprises dans les intervalles exigés par la Pharmacopée Européenne et de ce fait l'homogénéité des comprimés et la conformité des résultats.

### 1.2.2.3 Identification et dosage du PA dans le produit fini :

Avec comparaison des temps de rétention des solutions essais et celui de la solution standard.

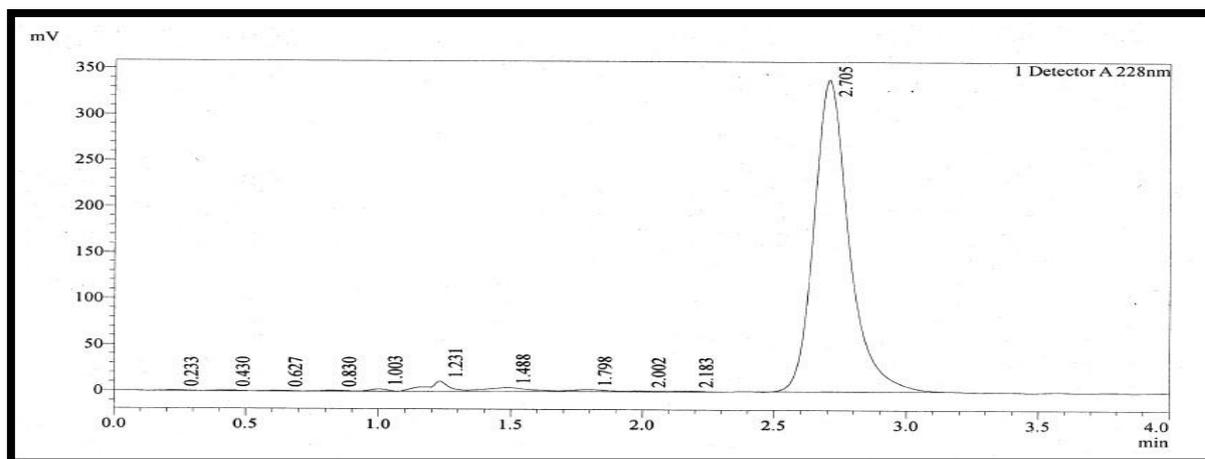


Figure 45 : Chromatogramme de la solution essai 1.

## Résultats et Discussion

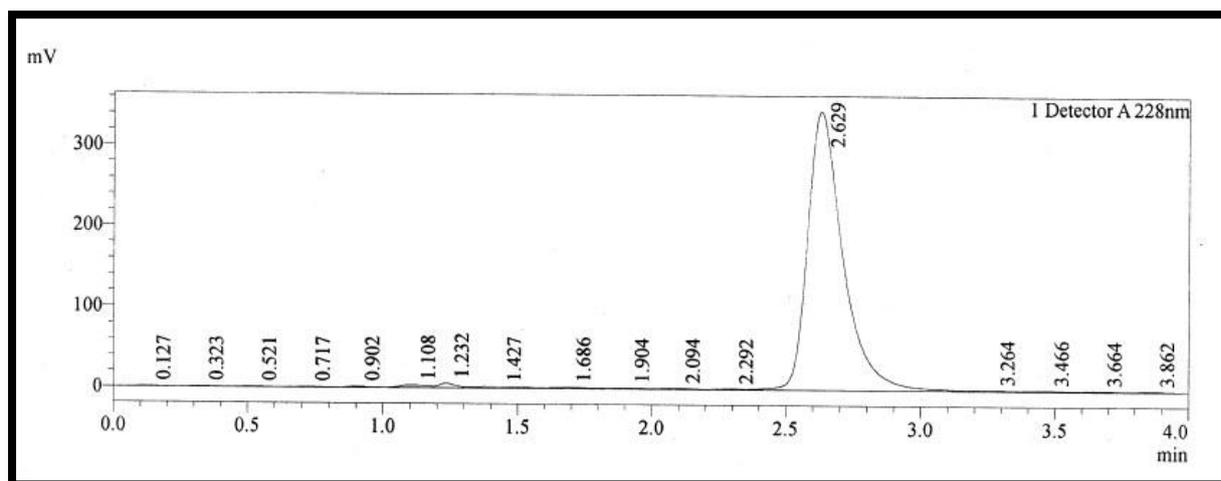


Figure 46 : Chromatogramme du standard de Glimépiride.

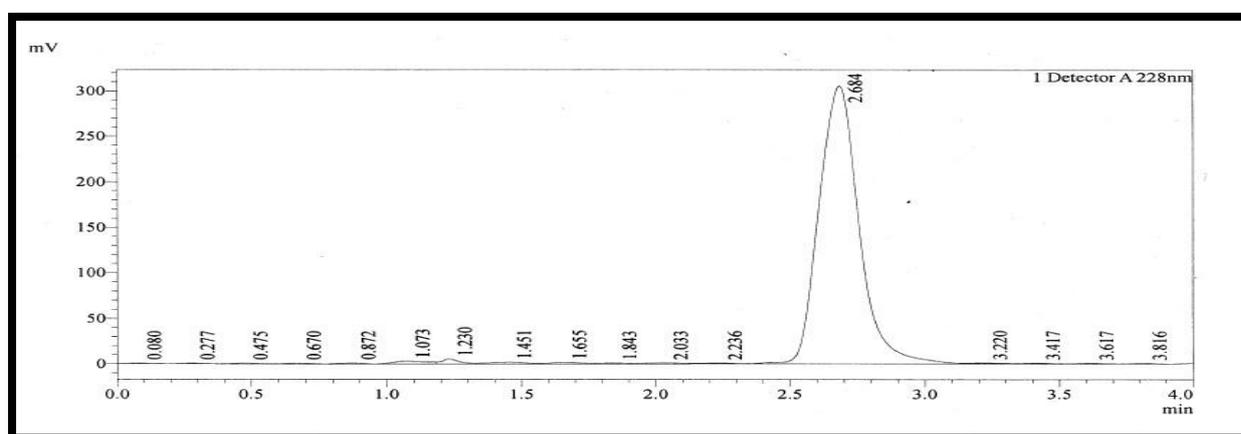


Figure 47 : Chromatogramme de la solution essai 2.

**Tableau 11:** Les temps de rétention du standard et les deux essais pour l'identification du Glimépiride.

	Temps de rétention (min)
Standard	2.705
Essai 1	2.629
Essai 2	2.684

D'après le **tableau (11)**; les deux essais ainsi que le standard de référence ont donné des résultats semblables (figures 45, 46, 47). Le temps de rétention des essais est respectivement 2.629

## Résultats et Discussion

et 2.684 min, ces résultats sont proches du temps de rétention du 2<sup>ème</sup> standard qui est 2.705 min. Ce qui confirme l'identité du principe actif dans les comprimés.

Le dosage est réalisé en utilisant l'HPLC, les résultats obtenus figurent dans le tableau (12) :

**Tableau 12:** Les titres des essais pour le dosage du Glimépiride dans le produit fini.

	Aire	Titre (%)	Norme (%)	Conformité
<b>Essai 1</b>	3162094	100.623713	[95-105]	<b>Conforme</b>
<b>Essai 2</b>	3154932	100.3958048		
<b>Standard</b>	3112689			

D'après le **tableau (12)**; la teneur en principe actif dans les deux solutions essais est de 100.62%, 100.39%. Ces valeurs sont situées dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne [95-105] donc la teneur en Glimépiride reste conforme.

### 1.2.2.4 Test de dissolution :

Les résultats du test de dissolution figurent dans le tableau (13) :

**Tableau 13:** Les dissolutions des comprimés Glimépiride 2 mg.

Standards	Aire	Cps	Aire	Titre cps (%)	Norme	Conformité
<b>Std 1</b>	332244	<b>Cp 1</b>	330787	98.79202063	Au moins 90%	<b>Conforme</b>
<b>Std 2</b>	331528	<b>Cp 2</b>	339994	101.5417603		
<b>Std 3</b>	332320	<b>Cp 3</b>	340714	101.7567937		
<b>Std 4</b>	330593	<b>Cp 4</b>	340509	101.6955689		
<b>Std 5</b>	331596	<b>Cp 5</b>	344958	103.0242962		
		<b>Cp 6</b>	321052	95.8845898		
<b>Moyenne</b>	<b>331656</b>			<b>100.4491716</b>		
<b>Max</b>				<b>103.0242962</b>		
<b>Min</b>				<b>95.8845898</b>		

## Résultats et Discussion

D'après le **tableau (13)**; la dissolution de chaque comprimé est supérieure à 90%, aussi le principe actif a été libéré dans la durée précisée par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition, ce qui prouve que le produit fini est conforme et prêt à être commercialiser.

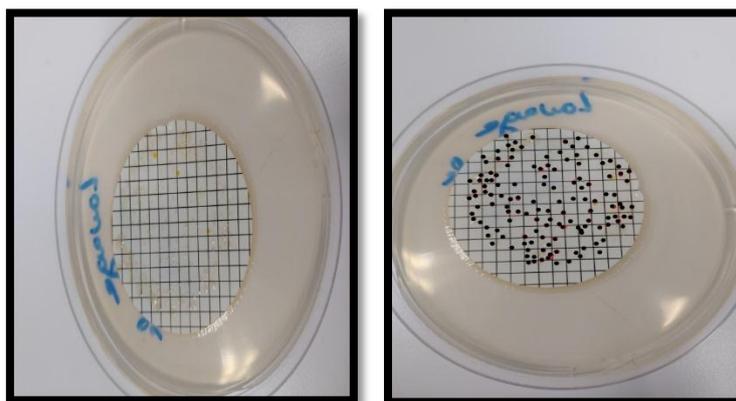
### 2. Analyses microbiologiques

#### 2.1 Contrôle microbiologique de l'eau purifiée :

Les résultats sont présentés dans le tableau (14) :

**Tableau 14:** Les résultats du contrôle microbiologique sur l'eau purifiée.

UFC/500 ml	UFC/ml	Norme (UFC/ml)	Conformité
133	0.266	100	<b>Conforme</b>



**Figure 48 :** Le résultat de la membrane filtrante après incubation.

Le contrôle microbiologique de l'eau purifiée consiste en un dénombrement des germes aérobies totaux. Ces germes peuvent provenir des tuyaux de distribution ainsi que des différentes machines de production d'eau purifiée si ces dernières ne sont pas rigoureusement surveillées.

Le résultat démontre que le nombre est de 0.266 UFC/ml, chiffre très loin du seuil d'alerte exigé par la Pharmacopée Européenne (100 UFC/ml).

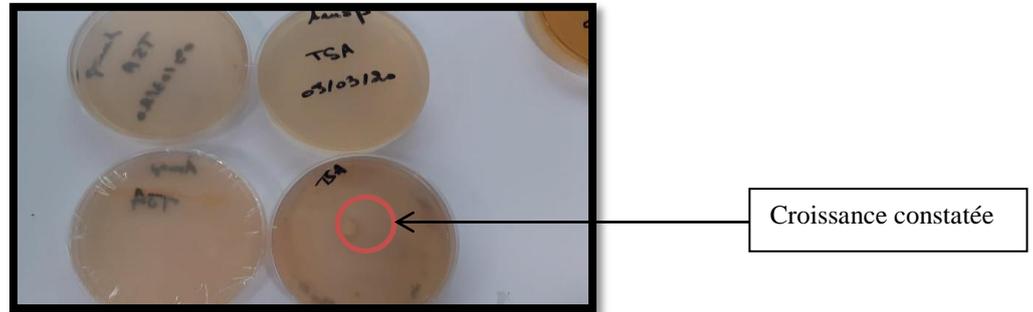
Il résulte que cette eau purifiée est de bonne qualité microbiologique.

#### 2.2 L'analyse du médicament non contaminé :

Les résultats de l'analyse du produit fini (tests effectués dans des conditions d'asepsie) sont présentés dans les figures suivantes :

## Résultats et Discussion

### 2.2.1 Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) :

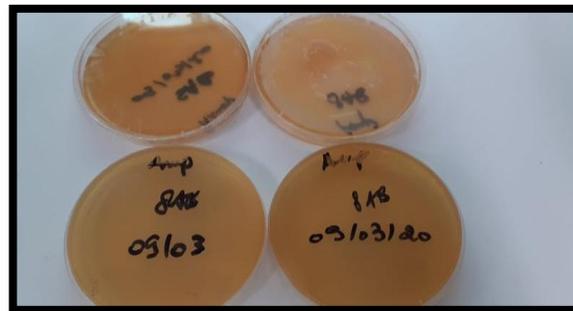


**Figure 49** : Milieu TSA après incubation.

Les résultats de l'analyse sur milieu TSA du médicament révèle dans  $\frac{3}{4}$  des essais effectués l'absence totale de croissance microbienne.

A noter qu'une boîte présente une croissance d'une colonie (lisse, crémeuse et de taille moyenne), probablement causée par une mauvaise manipulation (surface/matériel/bio-contamination...).

### 2.2.2 Dénombrement de moisissures et de levures totales (DMLT) :

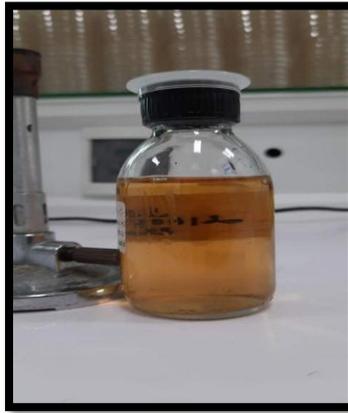


**Figure 50** : Milieu SDA après incubation.

La recherche de moisissures et de levures totales sur milieu Sabouraud a donné un résultat totalement négatif pour les 4 essais effectués.

## Résultats et Discussion

### 2.2.3 Test de conformité du médicament :

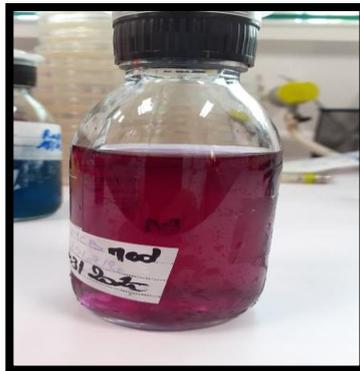


**Figure 51:** Milieu TSB après incubation.

La figure montre l'absence de trouble dans le milieu TSB, donc absence de croissance microbienne.

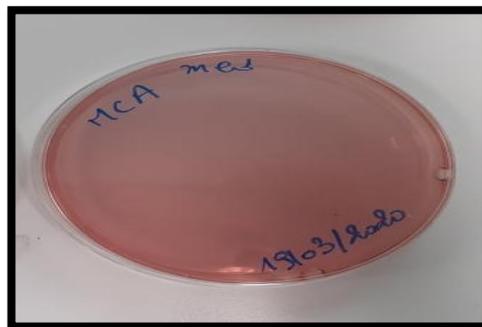
#### ➤ La vérification de la présence d'*Escherichia coli* :

Milieu Mac Conkey Broth: on constate l'absence du trouble ainsi que la stabilité de la couleur.



**Figure 52 :** Milieu Mac Conkey Broth après incubation.

Milieu Mac Conkey Agar :



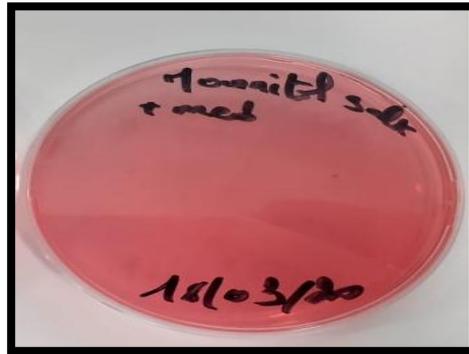
**Figure 53:** Milieu Mac Conkey Agar après incubation.

Les figures (52,53) confirment l'absence d'*E.coli* dans le médicament.

## Résultats et Discussion

### ➤ La vérification de la présence de *Staphylococcus aureus* :

Milieu Mannitol Salt Agar :



**Figure 54** : Milieu Mannitol Salt Agar après incubation.

La figure (54) indique l'absence de *S.aureus* dans le médicament.

### ➤ La vérification de la présence de *Pseudomonas aeruginosa*:

Milieu Cétrimide :



**Figure 55** : Milieu Cétrimide après incubation.

La figure (55) indique l'absence de *P. aeruginosa* dans le médicament.

#### 2.2.4. Test de validation :

Les résultats des flacons TSB contaminés par les souches sont présentés dans la figure ci-dessous :

## Résultats et Discussion



**Figure 56 :** Flacons TSB contaminés après incubation.

On remarque la présence d'un trouble, ce qui signifie l'existence d'une croissance microbienne.

➤ **Vérification de la présence d'*Escherichia coli* :**

Après ensemencement de 1ml de TSB contaminé avec *E.coli* dans 100 ml de MCB et incubation, on a obtenu le résultat suivant :



**Figure 57 :** Milieu MCB (*E.coli*) après incubation.

## Résultats et Discussion

- ◆ Comparaison entre MCB avec médicament seul et MCB contaminé avec *E.coli* :



**Figure 58** : Milieu MCB avec et sans contamination par *E.coli* après incubation.

A partir de la figure (58) on peut conclure que la méthode utilisée pour le contrôle du médicament est correcte, et toute contamination aurait été détectée.

**Tableau 15:** Résultats du test microbiologique du Glimépiride 2mg.

Caractère recherché	Critères d'acceptation	Résultats
DGAT	$\leq$ à $10^3$ UFC/g	0 UFC/g
DMLT	$\leq$ à $10^2$ UFC/g	0 UFC/g
<i>Escherichia coli</i>	Absence	Absence

D'après les résultats présentés dans le tableau ci-dessus, on peut certifier que le produit fini, le comprimé « Glimépiride 2mg », ne contient pas de contaminations microbiologiques. Cela signifie que ce produit est conforme et de bonne qualité hygiénique.

# CONCLUSION

## CONCLUSION

---

Dans cette étude, nous avons tenté d'évaluer la qualité d'un médicament (**Glimépiride 2 mg**) et de l'eau purifiée. Pour se faire, différentes analyses physicochimiques et microbiologiques ont été réalisées par nos soins au sein du laboratoire de contrôle qualité de HUP PHARMA, actions entreprises en se référant et en respectant les méthodes préétablies par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition. Ces opérations ont pour seul but de concrétiser et d'atteindre les normes exigées.

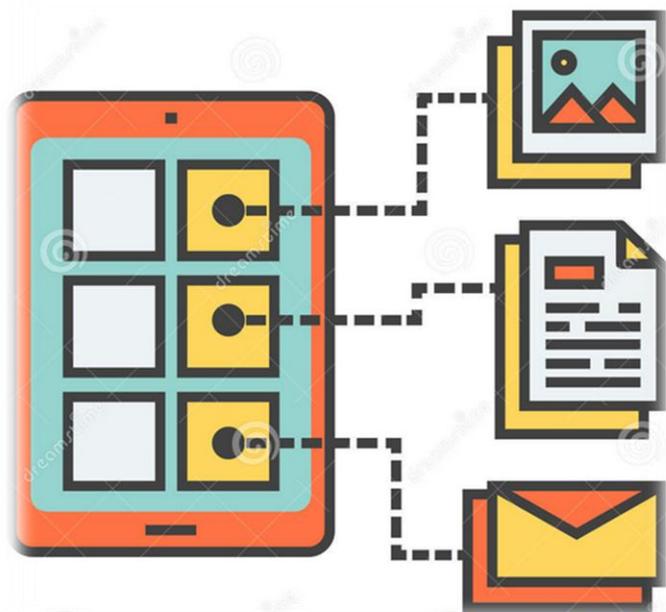
Eu égard aux différentes analyses de contrôle physicochimique et microbiologique réalisées à la fois sur l'eau purifiée, le mélange et le produit fini, les résultats obtenus attestent de sa conformité aux normes de la pharmacopée européenne et par la même autorise sa mise sur le marché.

On considère que le fabricant « HUP PHARMA » semble avoir conquis le marché algérien compte tenu de ses performances productrices de médicaments sous différentes formes pharmaceutiques (solide, semi-solide et liquide). L'unité HUPP produit des médicaments, en respectant rigoureusement les exigences de la pharmacopée et ses normes internationales.

Les médicaments nécessaires ne sont malheureusement pas tous généricables, principalement ceux relevant de la nouvelle génération. C'est le cas des biomédicaments dont la production relève de méthodes innovantes et qui viennent à peine de tomber dans le domaine public. Aujourd'hui, leur importation, même en biosimilaires (génériques des biomédicaments) reste très coûteuse et la solution préconisée se trouve dans la fabrication de ces produits par l'industrie pharmaceutique locale.

A noter que suite à l'apparition de la pandémie (COVID-19) et les mesures de sécurité sanitaires imposées par l'état, nous avons été contraintes de reporter la poursuite de notre stage pratique à une date ultérieure (avec accord de la direction HUPP et dans l'espoir d'une amélioration de la situation sanitaire), aussi nous n'avons pu récupérer quelques résultats d'analyses microbiologiques effectuées. Toutefois, ce travail nous a permis d'acquérir une certaine expérience et d'enrichir nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1] **M. Lesne**, « Pharmacologie générale », p. 103.
- [2] **J. DANGOUMAU et al**, « PHARMACOLOGIE GENERALE ». Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2, 2006.
- [3] **M. Neal**, Pharmacologie médicale. De Boeck Supérieur, 2017.
- [4] **R.TERBECHE**, « Cours pharmacotoxicologie », ExoCo-LMD. <https://www.exoco-lmd.com/index.php?topic=3461.0> (consulté le mai 30, 2020).
- [5] **P. J.-L. Montastruc et al**, « Lexique de pharmacologie médicale ». Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique. Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde 31000.TOULOUSE, p. 132.
- [6] **Karima**, « C'est quoi un médicament ? - Pharmaservices - Pharmacie en ligne ». <https://www.pharmaservices.fr/le-conseil-de-votre-pharmacien/cest-quoi-un-medicament> (consulté le mai 30, 2020).
- [7] **A. Le Hir**, Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Paris: Elsevier Masson, 2009.
- [8] « 5ème édition de la Pharmacopée européenne - 2001 ». .
- [9] **F. Koissi Joel**, « Contrôle Qualité des Comprimés Non Enrobés Cas d'un Générique et d'un Princeps de Doxycycline », Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie -Rabat-, 2008.
- [10] **MAMERI Asmaa , SEKHANE Houria**, « Techniques d'analyse et contrôle qualité microbiologique et physico-chimique d'un produit pharmaceutique », Sciences biologiques. Université des frères Mentouri Constantine 1, CONSTANTINE, 2016.
- [11] « OMS, Guide sur l'accès aux traitements liés au VIH/Sida - Recueil d'informations, d'outils et de références à l'intention des ONG, des organisations communautaires (OC) et des groupes de PVS - Chapitre 3.2.E ». <http://digicollection.org/hss/fr/d/Js4891f/7.2.3.html> (consulté le mai 30, 2020).
- [12] **Larousse**, « Définitions : symptomatique - Dictionnaire de français Larousse ». <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/symptomatique/76095> (consulté le mai 30, 2020).
- [13] **Kreo**, « Santé : Classification des médicaments : Tout savoir », <http://www.dknews-dz.com/>. <http://www.dknews-dz.com/article/83570-classification-des-medicaments-tout-savoir.html> (consulté le avr. 29, 2020).

- [14] « L'automédication ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/enjeux-financiers-du-medicament/96-l-automedication/129-l-automedication> (consulté le mai 30, 2020).
- [15] « Chapitre 3 : l'ordonnance et les règles de prescription des médicaments », 2007. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/ordonnance.html> (consulté le mai 01, 2020).
- [16] **J. M. Aiache, E. Beyssac, J. M. Cardot, V. Hoffart, et R. Renoux**, Initiation à la connaissance du médicament, 5<sup>ème</sup>. Elsevier Masson, 2008.
- [17] « Pharmacopée Européenne 5.5 ». .
- [18] **D. F. Sadeghipour**, « Suppositoires et Ovules », Ecole Pharmacie Genève – Lausanne, p. 7.
- [19] **Julien Herbreteau**, « La soumission électronique des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments en Europe : état des lieux et perspectives », Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de POITIERS : faculté de médecine et de pharmacie, 2016.
- [20] « EDQM : European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé).Page 8 ». .
- [21] « Dr.Ounas, 2015 ». .
- [22] « Guide technique pour l'élaboration des Monographies ». 2015.
- [23] **J. Gassier et C. Morel-Haziza**, Biologie nutrition alimentation T.1 CAP petite enfance BEP carrières sanitaires et sociales, 3<sup>e</sup> éd. Paris: Editions Masson, 2003.
- [24] **Alain Le Hir**, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 3<sup>ème</sup> édition. Paris: ELSEVIER-MASSON, 1997.
- [25] **E. Caramigeas**, « Compression de matériaux pharmaceutiques : influence de la technologie conséquences sur la dissolution », Limoges, 1999.
- [26] **M. Çelik**, « The Past, Present, and Future of Tableting Technology », Drug Dev. Ind. Pharm., vol. 22, n<sup>o</sup> 1, p. 1-10, janv. 1996, doi: 10.3109/03639049609043867.
- [27] **G. D. R.Fabre**, Histoire de la Pharmacie. Paris: Que sais-je? Presses Universitaires de France, 1963.
- [28] « Naturaliste 50 après J.C. ». .
- [29] **L. F. Kebler**, « The Tablet Industry—Its Evolution and Present Status—The Composition of Tablets and Methods of Analysis », J. Am. Pharm. Assoc. 1912, vol. 3, n<sup>o</sup> 6, p. 820-848, juin 1914, doi: 10.1002/jps.3080030614.
- [30] **A. Frogerais**, « Histoire des comprimés pharmaceutiques en France, des origines au début du XX<sup>ème</sup> siècle. », p. 52, 2013.
- [31] **A. Frogerais**, « William Brockedon. Biographie », p. 18.

- [32] **M. E. Bouvet**, Sur l'historique des comprimés pharmaceutiques. Paris, France: J.-B. Baillière & fils, 1919.
- [33] **P. Liliane**, Naissance et Evolution de quinze formes pharmaceutiques., Paris, Editions Louis Pariente. Éditions Louis Pariente, 1996.
- [34] **J. Taoufik**, Précis de chimie thérapeutique. Rabat-Souissi: Médika, 2007.
- [35] **B. A. Cunha**, C. M. Sibley, et A. M. Ristuccia, « Doxycycline », Ther. Drug Monit., vol. 4, n° 2, p. 115-135, 1982, doi: 10.1097/00007691-198206000-00001.
- [36] **Maxime Appelboom**, « étapes de fabrication des formes orales solides\_2012\_partie\_1 », 15:18:38 UTC, Consulté le: juin 08, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/MaximeAppelboom/formes-orales-solides2012partie1>.
- [37] **S. M. Iveson, J. D. Litster, K. Hapgood, B. J. Ennis**, « Nucleation growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes : a review, Powder Technology, 117, 3-39 », 2001.
- [38] (**Mony**,1986) . .
- [39] **Chawki AMMARCHA**, « MÉLANGE DES POUDRES EN CONTINU :MODÈLES DYNAMIQUES ETCARACTÉRISATION DES MELANGES EN LIGNE », Thèse de doctorat, Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse), Toulouse, 2010.
- [40] **SALEH K et GUIGON P**, 2009.
- [41] **L. Leguillon**, « Procédé de granulation humide en continu. Etude des temps de dissolution de comprimés d'alfuzosine produits en granulateur à haut taux de cisaillement et par extrusion de poudres », exercice, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2019.
- [42] **Anne-Laure Bouillon-Camara.**, « Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse », Institut National Polytechnique de Lorraine, 2005.
- [43] **M. ilyes Kahouadji**, « Les problèmes rencontrés et les solutions apportées lors de la fabrication des comprimés péliculés d'Ibuprofene 400mg », Thesis, 2013.
- [44] **Xavier GAUTHER**, « COMPARAISON DE DEUX TECHNIQUES DE SECHAGE EN GRANULATION HUMIDE. », These de doctorat, FACULTE DE PHARMACIE- Université HENRI POINCARÉ-NANCY1, 2003.
- [45] **P. D. W. Djewe**, « Formes galéniques administrées par voies entérales », p. 55.
- [46] « aeromatic-fielder-gea-pma-400-powder-blender (Image JPEG, 462 × 340 pixels) ». [https://media.exapro.com/product/2017/11/P71103022/8b6fedebcbe8a9c9bd5a7204ffc3a025/462x340/aeromatic-fielder-gea-pma-400-powder-blender-p71103022\\_2.jpg](https://media.exapro.com/product/2017/11/P71103022/8b6fedebcbe8a9c9bd5a7204ffc3a025/462x340/aeromatic-fielder-gea-pma-400-powder-blender-p71103022_2.jpg) (consulté le juin 18, 2020).

- [47] **MOHAMMED Ilyes KAHOUADJI**, « Problèmes rencontrés et solutions apportées lors de la fabrication des comprimés pelliculés D'IBUPROFENE 400 mg », mémoire de MASTER, Université de Abou Beker Belkaid de Tlemcen, 2013.
- [48] « pharmacopée européenne 9ème édition ». .
- [49] **Plumb**, 2005.
- [50] **Djedaidi Bochra**, « LES PROBLEMES RENCONTRE ET LES SOLUTIONS APORTEES LORS DE FABRICATION D'UN MEDICAMENT GENERIQUE (NEUROVIT@250-250mg) », mémoire de MASTER, UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - Faculté des Sciences de l'Ingénierat, Département : Génie des Procédés-ANNABA, 2019.
- [51] voluminometre.jpg». <https://www.grosseron.com/Assets/Client/images/GROSSERON/Vignettes/v129000.jpg> (consulté le juin 08, 2020).
- [52] **Aznareps & Djeraba**, 2019.
- [53] **M. S. Kadiri**, « Compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l'outillage. Analyse expérimentale et modélisation numérique », p. 182.
- [54] **Lucile KOWALSKI**, « ETUDE DES CORRELATIONS ENTRE UN SIMULATEUR DE COMPRESSION ET UNE PRESSE A COMPRIMER INDUSTRIELLE », Thèse de doctorat, UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES, 2019.
- [55] **Gad**, 2007.
- [56] « Machine à compression alternative.jpg ». <http://chinapharm-equipment.fr/P/1.jpg> (consulté le juin 08, 2020).
- [57] **Fette**, 2019.
- [58] « Courtoy Tablet Press R5 Industrial\_tcm29-16561.jpg ». [https://www.gea.com/fr/binaries/Courtoy%20Tablet%20Press%20R5%20Industrial\\_tcm29-16561.jpg](https://www.gea.com/fr/binaries/Courtoy%20Tablet%20Press%20R5%20Industrial_tcm29-16561.jpg) (consulté le juin 08, 2020).
- [59] « pharmacopées américaine 30ème édition, USP-30–NF-25. », 2007.
- [60] LABORATOIRE NATIONAL DE CONTROLE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES CENTRE COLLABORATEUR DE L'OMS POUR LA CONFORMITE DES MEDICAMENTS, « Formation sur l'évaluation de la qualité Comptes rendus des communications ». <http://www.sante.dz/lncpp/formation-sommaire.htm> (consulté le juin 16, 2020).
- [61] « Testeur de friabilité by Pharma Test Apparatebau | MedicalExpo ». <https://www.medicaexpo.fr/prod/pharma-test-apparatebau/product-112765-751528.html> (consulté le juin 16, 2020).
- [62] « duromètre.jpg ». [https://img.directindustry.fr/images\\_di/photo-g/35060-9082603.jpg](https://img.directindustry.fr/images_di/photo-g/35060-9082603.jpg) (consulté le juin 08, 2020).

- [63] « Système de test de pénétration by Pharma Test Apparetebau | MedicalExpo. [https://img.medicaexpo.fr/images\\_me/photo-g/112765-10101783.jpg](https://img.medicaexpo.fr/images_me/photo-g/112765-10101783.jpg) (consulté le juin 08, 2020).
- [64] **LEKNOUCHE Nabila** et **KAAD Hadjer**, « Etude de stabilité d'un produit fini dans les conditions accélérées et réelles », mémoire de MASTER, Université FrèresMentouri Constantine1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de Biologie Appliquée, 2018.
- [65] « Testeur de dissolution.jpg ». [https://img.medicaexpo.fr/images\\_me/photo-mg/112765-10095708.jpg](https://img.medicaexpo.fr/images_me/photo-mg/112765-10095708.jpg) (consulté le juin 08, 2020).
- [66] **KOISSI JOELFRANCK**, « Contrôle de qualité des comprimés non enrobés, cas d'un générique et d'un principe de doxycycline », thèse, Mohammed V, Rabat, 2008.
- [67] **T. Segeon**, « Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot: exemple des comprimés et des gélules », Thèse de doctorat, Université HENRI POINCARÉ-NANCY 1, 2005.
- [68] « Etiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homeopathie) », p. 27, 2018.
- [69] « OMS | Diabète », WHO. [http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/fr/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/) (consulté le avr. 05, 2020).
- [70] **A. Grimaldi** et **Claude Sachon**, Le diabète type 2 : Guide à l'usage des patients et de leur entourage. Elsevier Masson, 2004.
- [71] « Pharmacopée européenne 5.4 ».
- [72] **K. K. et al (2)**, « Preparation and Characterization of Orodispersible Tablets of Glimepiride-PVP K30 Solid Dispersion », Int. J. Biol. Pharm. Res., vol. 4, n° 8, p. 547-555, 2013.
- [73] « Eau pure: définition et explications », AquaPortail. <https://www.aquaportail.com/definition-9451-eau-pure.html> (consulté le août 15, 2020).
- [74] « moleculadeau.jpg ». <https://static.todamateria.com.br/upload/mo/le/moleculadeagua-0-cke.jpg> (consulté le août 15, 2020).
- [75] **M. D. Puiu** et **P. Sanial**, « Excipient pharmaceutique fonctionnalisant améliorant la biodisponibilité de substances actives très peu solubles, microgranules l'incorporant », WO2010112762A1, oct. 07, 2010.
- [76] « Carboxyméthylcellulose (CMC) ». Codex Œnologique International, 2009.
- [77] **C. G. Lopez**, **S. E. Rogers**, **R. H. Colby**, **P. Graham**, et **J. T. Cabral**, « Structure of sodium carboxymethyl cellulose aqueous solutions: A SANS and rheology study », J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys., vol. 53, n° 7, p. 492-501, 2015, doi: 10.1002/polb.23657.

- [78] **J. Defarge**, « La Providone : Découverte et Utilisation », Université de POITIERS., Faculté de médecine et de pharmacie., 2016.
- [79] PubChem, « Soothe ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/131751496> (consulté le juin 17, 2020).
- [80] « Les excipients et l'utilisation de leurs propriétés physico-chimiques pour la formulation des médicaments ». <https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/1998/26interchimie.htm> (consulté le mars 25, 2020).
- [81] « Cellulose Microcristalline », LFA TABLET PRESSES.  
<https://www.lfatabletpresses.com/fr/cellulose-microcristalline> (consulté le juin 10, 2020).
- [82] « FIGURE 1: Chemical Structure of Microcrystalline Cellulose », ResearchGate.  
[https://www.researchgate.net/figure/Chemical-Structure-of-Microcrystalline-Cellulose\\_fig1\\_320383330](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-Structure-of-Microcrystalline-Cellulose_fig1_320383330) (consulté le juin 17, 2020).
- [83] « Lubrifiant — acadpharm », Le dictionnaire de l'académie nationale de pharmacie.  
<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Lubrifiant> (consulté le mars 25, 2020).
- [84] « Stéarate de Magnésium ». <https://www.lfatabletpresses.com/fr/stearate-de-magnesium> (consulté le juin 11, 2020).
- [85] « Magnésium Stéarate ». FAO JECFA Monograph 17, 2015.
- [86] « Fig. 1. Chemical structure of magnesium stearate. Magnesium stearate,... », ResearchGate.  
[https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-magnesium-stearate-Magnesium-stearate-also-known-as-octadecanoic\\_fig1\\_320426193](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-magnesium-stearate-Magnesium-stearate-also-known-as-octadecanoic_fig1_320426193) (consulté le juin 17, 2020).
- [87] **B. Fanget, H. R. Najib Molai, et M. Mietton**, « Le jaugeage de débits torrentiels par dilution d'un colorant alimentaire (E110 : jaune orangé sunset) Application à l'exurgence de la Doria (Massif des Bauges, France) », *Karstologia*, vol. 41, n° 1, p. 15-22, 2003, doi: 10.3406/karst.2003.2516.
- [88] **C. A. Beevers et H. N. Hansen**, « The structure of  $\alpha$ -lactose monohydrate », *Acta Crystallogr. B*, vol. 27, n° 7, Art. n° 7, juill. 1971, doi: 10.1107/S0567740871003947.
- [89] « Fiche complète pour LACTOSE MONOHYDRATE - CNESST ». [https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-complete.aspx?no\\_produit=645424&no\\_seq=1](https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=645424&no_seq=1) (consulté le juin 21, 2020).
- [90] « LACTOSE-D MONOHYDRATE 99% - Produit chimique ---Vente RESERVEE AUX ETABLISSEMENTS SCOLAIRES --- - SONODIS ». <http://www.sonodis.fr/p265/lactose-d-monohydrate-99> (consulté le juin 19, 2020).
- [91] « Amaryl (glimépiride) », Sanofi-Aventis Can. Inc, p. 3,19-22, déc. 2016.

- [92] **Cegedim**, « Fiche du médicament : GLIMEPIRIDE EVOLUGEN 2 mg, comprimé, boîte de 30 », Docavenue. [https://www.docavenue.com/info-medicament/GLIMEPIRIDE\\_2MG\\_EVOLUGEN\\_CPR\\_30](https://www.docavenue.com/info-medicament/GLIMEPIRIDE_2MG_EVOLUGEN_CPR_30) (consulté le juin 21, 2020).
- [93] **ISO**, 1994.
- [94] **ISO**, 2015.
- [95] **J-C. Chaumeil**, et **D. Brossard**, Pharmacie Galénique et Bonnes Pratiques de Fabrication, 2009.
- [96] **L. BUISINE**, « La Qualité et son Management en Industrie Pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons ? », Université de LORRAINE, Faculté de pharmacie, 2016.
- [97] « Bonnes pratique de fabrication des produits pharmaceutiques: grands principes ». WHO Technical Report Series 986, 2014.
- [98] « ISO ». <https://www.iso.org/fr/about-us.html> (consulté le juin 07, 2020).
- [99] « ISO - ISO 9000 — Management de la qualité », ISO. <https://www.iso.org/fr/iso-9001-quality-management.html> (consulté le juin 13, 2020).
- [100] « Pharmacopée Européenne ». 2013.
- [101] **S. ABBOU**, « Etude de Stabilité et de Contrôle Qualité sur « Augmentain PPSB 60 ml » », Université Abderrahmane Mira de Bejaia, Faculté des sciences de la nature et de la vie, 2016.
- [102] « **Bouchard, 2009** ».
- [103] « **Bonnet, 2007** ».
- [104] « **Chavassetal, 2001** ».
- [105] « La filtration en chimie ». <https://www.lachimie.fr/organique/technique/filtration.php> (consulté le mai 29, 2020).
- [106] « Principe Général du filtre à sable | BEI ERE 2009 - 2010 ». <http://hmf.enseeiht.fr/travaux/CD0910/bei/beiere/groupe3/node/120.html> (consulté le mai 29, 2020).
- [107] « FILTRATION LENTE SUR SABLE : PRESENTATION GENERALE ». <https://www.oieau.fr/ReFEA/fiches/TraitementPotable/1FiltrationLentePG1.htm> (consulté le mai 29, 2020).
- [108] « Filtre à sable ». <http://hmf.enseeiht.fr/travaux/bei/beiere/book/export/html/2306> (consulté le mai 29, 2020).
- [109] **Teqoya**, « Tout comprendre sur les filtres à charbon actif », Teqoya. <https://www.teqoya.fr/purification-air-filtres-charbon-actif-efficacite-polluants/> (consulté le mai 29, 2020).

- [110] « Filtre à charbon actif | PCA Water ». <https://pcawater.com/fr/technologies/filtration/filtre-a-charbon-actif> (consulté le mai 29, 2020).
- [111] « Filtration de l'eau au charbon actif · Waterlogic ». <https://www.waterlogic.fr/fontaine-a-eau/technologies/filtration-de-l-eau-charbon-actif/> (consulté le mai 29, 2020).
- [112] « 1. La filtration sur charbon actif ». <http://traitementeaux.e-monsite.com/pages/iii-procedes-de-traitement/iii-d-les-principaux-procedes-de-traitement-biologique/1-la-filtration-sur-charbon-actif.html> (consulté le mai 29, 2020).
- [113] charbon actif. .
- [114] **S. S. Eddine** et **L. Sabah**, « Traitement d'eaux pharmaceutique », p. 52, 2018.
- [115] **Mohamed Lamine,B**, « Contrôle de l'eau à usage pharmaceutique ». 2017.
- [116] Principe d'adoucissement de l'eau. .
- [117] **S. Alex**, « L'osmose directe et l'osmose inverse: techniques ennemies ou complémentaires », déc. 2018.
- [118] osmose direct.
- [119] « 32 Farshid Sedaghipour. Eau\_pharmaceutique.pdf ».
- [120] Osmose inverse.
- [121] « traitement de l'eau par rayonnement UV ». [https://www.emse.fr/~brodhag/TRAITEME/fich19\\_1.htm](https://www.emse.fr/~brodhag/TRAITEME/fich19_1.htm) (consulté le mai 29, 2020).
- [122] **M. Nisbet** et **J. Verneaux**, « Composantes chimiques des eaux courantes. Discussion et proposition de classes en tant que bases d'interprétation des analyses chimiques », Ann. Limnol., vol. 6, n° 2, p. 161 - 190, 1970, doi: 10.1051/limn/1970015.
- [123] « Intoxication au plomb et santé ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health> (consulté le mai 29, 2020).
- [124] « Les nitrates : observation générale de la santé Rhône-Alpes. », 2007.
- [125] « Rampe de filtration ». <https://www.laborantin.com/rampe-de-filtration-pr-216280.html> (consulté le juin 07, 2020).
- [126] « Merck Millipore Collecteurs à vide EZ-Fit™ ». <https://www.fishersci.fr/shop/products/emd-millipore-ez-fit-manifolds-8/p-4758078> (consulté le juin 07, 2020).

