

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



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



## *Mémoire*

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

**Filière: Sciences Biotechnologiques.**

**Spécialité : Biotechnologie et Contrôle qualité.**

Etude du processus de production et de  
contrôle qualité physico-chimique et  
microbiologique du comprimé  
« Atorvastatine 10 mg »

**Par: Mr. ALIOUCHE Djallel**

**Mr. SAYAH Younes**

**Présidente : Gherboudj Ouissem**

Maitre de conférences B Université Constantine 1

**Rapporteur : Azzouz Sarah**

Maitre de conférences B Université Constantine 1

**Examinatrice : Mosbah Asma**

Maitre de conférences A Université Constantine 1

2022-2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

# Dédicace

*Le cœur de ma vie*

**HOURIA**

*Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien.*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices consentis depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*Je t'aime.... tu sais.*

*A mon père*

**BELKACEM (AMAR)**

*Je suis si fier d'être ton fils et de pouvoir enfin réaliser ce que tu espérais de moi.*

*Tu n'as jamais cessé de déployer tous les efforts pour nous soutenir, nous encourager et nous aider à choisir la voie du succès*

*Ta patience, ta bonne volonté, tes précieux conseils et ta confiance ont joué un grand rôle dans mon succès.*

*À mes frères*

*YACINE ALLAH YARHMO*

*ILYACE, TAHAR, BADRO, MOHAMED (LOMIN), CHERIF.G.*

*À mes chères sœurs*

*POUR leurs SOUTIENS indéfectibles ET LEURS CONSEILS avisés  
TOUT AU LONG DE MES ETUDES et de MA VIE.*

*À mes chers amis*

*BILAL.B, HAROUN.Z, AYMEN.CH, CHEMSO, TAKI, SIFE.KH,  
BORHAN.S, ILYACE.B, LAID.KH, NASSIM.EL BEY, KHALIL, Omar,  
FETHI.N.*

*Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles et pour leurs  
précieux soutiens, ainsi que leurs patiences infinies.*

*A MON Chère BINOME*

*ALIOUCHE DJALLEL.*

*Sans oublier le groupe du laboratoire LDM :*

*INES, LAMINE...*

*Pour le soutien moral, la patience et la compréhension dont ils ont  
fait preuve tout au long du projet.*

*A TOUT LA FAMILLE.*

*YOUNES SAYAH.*

## Dédicace

*Je dédie ce mémoire à toutes les personnes qui ont contribué à ma réussite académique et personnelle. À ma famille,*

*Pour leur amour inconditionnel et leur soutien constant, à mes amis, pour leur amitié et leur encouragement, et à mes*

*Enseignants et tuteurs, pour leur patience et leur expertise.*

*Je tiens également à remercier tous les collègues et camarades de classe qui ont partagé leur temps, leur expérience et*

*Leur expertise avec moi. Vos contributions ont été inestimables pour ma progression académique et professionnelle.*

*Je remercie également toutes les personnes qui ont participé à ma recherche, en particulier les participants et les*

*Informateurs clés, dont les contributions ont été essentielles pour la réussite de ce travail.*

*Merci à tous pour votre soutien, votre encouragement et votre inspiration. Ce mémoire est le fruit d'un travail*

*Collectif et je suis honoré de le partager avec vous.*

***ALIOUCHE DJALLEL.***

## Remerciement

*Nos remerciements vont avant tout à Dieu le tout puissant qui nous a donnés la santé, la patience pour accomplir cet humble travail.*

*Nos vifs remerciements vont aussi à notre Encadreur*

**AZZOUZ Sarah**

*Docteur à l'université de Constantine 1, pour son encadrement éclairé et son aide précieuse, ainsi que les conseils avisés qu'elle nous a prodigués tout au long de ce cheminement et qui nous ont été d'une grande utilité.*

*Avec gratitude, nous tenons à remercier Monsieur le professeur **KACEM CHAOUCH Nourdine** directeur du département biologie appliquée pour ses conseils, son intérêt et la bienveillance qu'il porte à tous les étudiants.*

*Sans oublier chacun des membres de jury Mme **GHERBOUDJ Ouissem** Docteur à l'université de Constantine 1, et Mme **MOSBAH Asma** Docteur à l'université de Constantine 1, qui nous ont fait l'honneur d'évaluer ce travail.*

*Nos remerciements vont aussi à toute l'équipe du laboratoire de la production et du contrôle qualité du groupe LDM, à qui nous exprimons notre immense gratitude.*

## Résumé

Les médicaments sont des substances utilisées pour prévenir, traiter ou soulager les symptômes d'une maladie. Ils peuvent être fabriqués à partir de produits chimiques synthétiques ou extraits de sources naturelles. Pour garantir leur sécurité, leur efficacité et leur qualité, les médicaments sont soumis à un contrôle qualité rigoureux tout au long de leur développement, de leur production et de leur distribution. L'objectif de notre étude est de suivre les étapes de production du comprimé «Atorvastatine 10mg», qui est fabriqué par l'entreprise pharmaceutique LDM. En outre, nous avons également effectué le contrôle qualité physico-chimique, microbiologique du produit, afin de vérifier sa conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition. Les résultats obtenus attestent que le produit fini (Atorvastatine 10 mg) répond totalement aux normes demandées par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition. De ce fait, le médicament Atorvastatine 10 mg est certifié de bonne qualité pharmaceutique et par conséquent, commercialisable.

**Mots clés :** Comprimé, Atorvastatine 10mg, Pharmacopée Européenne, Contrôle qualité, LDM.

## **Abstract**

Drugs are substances used to prevent, treat or relieve symptoms of a disease. They can be made from synthetic chemicals or extracted from natural sources. To ensure their safety, **efficacy** and **quality**, medicines are subject to rigorous quality control throughout their development, production and distribution. The objective of our study is to follow the steps of production of the tablet "Atorvastatine 10mg", which is manufactured by the pharmaceutical company LDM. In addition, we also carried out the physico-chemical and microbiological quality control of the product in order to verify its compliance with the standards required by the European Pharmacopoeia 9th edition. The results obtained confirm that the finished product (Atorvastatin 10 mg) fully meets the standards required by the European Pharmacopoeia 9th edition. As a result, Atorvastatin 10 mg is certified as being of good pharmaceutical quality and therefore marketable.

**Keywords:** Tablet, Atorvastatin 10mg, European Pharmacopoeia, Quality Control, LDM.



## ملخص

الأدوية هي مواد تستخدم للوقاية من أعراض المرض أو علاجها أو تخفيفها. يمكن صنعها من مواد كيميائية اصطناعية أو إستخراجها من مصادر طبيعية. لضمان سلامتها وفعاليتها وجودتها، تخضع الأدوية لمراقبة صارمة للجودة طوال فترة تطويرها وإنتاجها و توزيعها. الهدف من دراستنا هو إتباع خطوات إنتاج أقراص « Atorvastatine 10 mg»، الذي تصنعه شركة الأدوية LDM. بالإضافة إلى ذلك، قمنا أيضًا بمراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية للمنتج من أجل التحقق من إمتثاله للمعايير المطلوبة في الإصدار التاسع من دستور الأدوية الاوروبي . تؤكد النتائج التي تم الحصول عليها أن المنتج النهائي «Atorvastatine 10 mg» يفي تمامًا بالمعايير المطلوبة في الإصدار التاسع من دستور الأدوية الاوروبي . نتيجة لذلك، تم اعتماد «Atorvastatine 10 mg» على أنها ذات جودة صيدلانية جيدة وبالتالي قابلة للتسويق.

**الكلمات المفتاحية:** أقراص ، أتورفاستاتين 10 mg ، دستور الأدوية الأوروبي ، مراقبة الجودة ، LDM.

## Liste des figures :

<b>Figure 1</b> : Salle de pesage.....	15
<b>Figure 2</b> : Tamiseurs LDM. ....	16
<b>Figure 3</b> : Salle de granulation. ....	17
<b>Figure 4</b> : La comprimeuse. ....	18
<b>Figure 5</b> : La pelliculeuse. ....	19
<b>Figure 6</b> : Salle du conditionnement. ....	20
<b>Figure 7</b> : Friabilimètre. ....	21
<b>Figure 8</b> : Duromètre. ....	21
<b>Figure 9</b> : Balance analytique. ....	22
<b>Figure 10</b> : Désagrégation. ....	23
<b>Figure 11</b> : Structure de l'assurance qualité des médicaments. ....	24
<b>Figure 12</b> : Structure chimique du principe actif. ....	27
<b>Figure 13</b> : Structure chimique du carbonate de sodium anhydre. ....	28
<b>Figure 14</b> : Structure chimique de la cellulose microcristalline. ....	28
<b>Figure 15</b> : Structure chimique du carboxyméthylamidon sodique. ....	29
<b>Figure 16</b> : Structure chimique de la povidone (K25). ....	30
<b>Figure 17</b> : Structure chimique de la silice colloïdale anhydre. ....	31
<b>Figure 18</b> : Structure chimique de stéarate de magnésium. ....	31
<b>Figure 19</b> : Structure chimique de l'hypromellose. ....	32
<b>Figure 20</b> : Structure chimique de l'alcool polyvinylique. ....	33
<b>Figure 21</b> : Structure chimique du macrogol. ....	34
<b>Figure 22</b> : Structure chimique du dioxyde de titane (E171). ....	34
<b>Figure 23</b> : Structure chimique du talc. ....	35
<b>Figure 24</b> : L'atorvastatine LDM 10 mg. ....	38
<b>Figure 25</b> : Carte représentative du site géographique de l'industrie pharmaceutique LDM. ....	39
<b>Figure 26</b> : Appareille de l'HPLC. ....	50

<b>Figure 27</b> : Schéma récapitulatif des analyses microbiologique de l'Atorvastatine LDM 10mg. ....	62
<b>Figure 28</b> : Chromatogrammes de dissolution de l'Atorvastatine LDM 10mg.....	68
<b>Figure 29</b> : Chromatogrammes de dosage du principe actif. ....	70
<b>Figure 30</b> : Chromatogrammes de dosage des substances apparentées d'Atorvastatine LDM 10 mg.....	72

### Liste de tableau :

<b>Tableau 1</b> : Les paramètres de l'ATORVASTATINE 10 mg .....	37
<b>Tableau 2</b> : Paramètres physiques du comprimé. ....	44
<b>Tableau 3</b> : L'excipient du pelliculage. ....	45
<b>Tableau 4</b> : Test en cours de compression. ....	48
<b>Tableau 5</b> : Le test à la fin de pelliculage. ....	49
<b>Tableau 6</b> : Le paramètre de l'appareille de dissolution. ....	51
<b>Tableau 7</b> : Conditions chromatographique de l'HPLC. ....	52
<b>Tableau 8</b> : Le nombre d'injection des solutions. ....	53
<b>Tableau 9</b> : Conformité du système chromatographique. ....	53
<b>Tableau 10</b> : Conditions chromatographiques. ....	54
<b>Tableau 11</b> : Nombre d'injection de solution. ....	55
<b>Tableau 12</b> : Conformité du système chromatographique. ....	55
<b>Tableau 13</b> : Nombre d'injection de la solution standard et la solution essai. ....	56
<b>Tableau 14</b> : Les normes de la conformité du système chromatographique. ....	56
<b>Tableau 15</b> : Paramètre de l'appareille d'HPLC. ....	58
<b>Tableau 16</b> : Le nombre d'injection des solutions. ....	59
<b>Tableau 17</b> : Conformité du système chromatographique. ....	60
<b>Tableau 18</b> : Contrôle de l'humidité résiduelle .....	63
<b>Tableau 19</b> : Tests au cours de compression. ....	64
<b>Tableau 20</b> : Contrôle à fin de pelliculage. ....	64
<b>Tableau 21</b> : Aspect des comprimés d'Atorvastatine 10mg. ....	65
<b>Tableau 22</b> : La masse moyenne. ....	65
<b>Tableau 23</b> : Uniformité de masse .....	66
<b>Tableau 24</b> : Résultat du test de dissolution. ....	67
<b>Tableau 25</b> : Résultat de dosage. ....	69
<b>Tableau 26</b> : Test de substances apparentées. ....	71

**Tableau 27** : Résultat d'uniformité de teneur. .... 73

**Tableau 28** : Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM 10mg (Produit fini) ..... 74

### Liste des abréviations :

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché.

**AQ** : Assurance qualité.

**BPF** : Bonnes pratiques de fabrication.

**BPL** : Bonne pratiques de laboratoire.

**E. coli**: Escherichia coli.

**HPLC**: High-performance liquid chromatography.

**IPC**: Contrôle des processus.

**PA** : Principe actif.

**pH**: Potentiel hydrogène.

**PKa** : Constante d'acidité échelle logarithmique.

**OATP**: Polypeptides transporteurs d'anions organiques.

**BCRP** : Protéine de résistance au cancer du sein.

**CT**: Cholestérol total.

**DGAT** : Le dénombrement des germes aérobies totaux.

**DMLT** : Le dénombrement des moisissures et des levures totales.

**LCQ** : Laboratoire contrôle qualité.

**Ae** : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution essai.

**As** : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution standard.

**Cs** : Concentration de la solution standard.

**Ts** : Pureté du standard d'atorvastatine (%).

**Q=** Le pourcentage de l'atorvastatine dissout.

**ND** : Non détectée

**Pm** : Poids moyen des 20 comprimés.

**IPC**: In process control.

**LNCM** : Laboratoire nationale de contrôle de médicament.

**LOD** : Limits of detection.

**MCA** : Milieu gélosé de macconkey.

**MCB** : Milieu liquide de macconkey.

**N** : Newton.

**Ph. Eur** : Pharmacopée européenne.

**PVC**: Polychlorure de vinyle.

**RPM** : Rotation par minute.

**RS** : Résolution.

**RSD** : Relative standard déviation.

**SDA** : Milieu sabouraud dextrose gélosé.

**TR** : Temps de rétention.

**TSA** : Tryptic soy agar, milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja.

**TSB** : Tryptic soy broth, milieu liquide aux peptones de caséine et du soja.

**TSE** : Solution tampon peptonée au chlorure de sodium.

**UFC/g** : Unité Formant colonies par gramme de produit.

**XLD** : Xylose-lysine-désoxycholate.

**IM** : La voie intramusculaire.

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre 01 : Synthèse bibliographique:</b>	
1. La pharmacologie générale .....	3
1.1.Définition .....	3
1.2. Classification de la pharmacologie .....	3
1.2.1. La pharmacocinétique .....	3
1.2.2. La pharmacodynamie .....	3
1.2.3. Pharmacovigilance .....	4
1.2.4. La pharmacie galénique .....	4
2. Généralités sur les médicaments .....	4
2.1. Définition d'un médicament .....	4
2.2. L'origine des médicaments .....	5
2.2.1. Naturelle .....	5
2.2.1.1. Végétale .....	5
2.2.1.2. Animale .....	5
2.2.1.3. Minérale .....	5
2.2.2. Synthétique .....	5
2.2.3. Médicaments semi-synthétiques .....	5
2.2.4. Microbiologique .....	5
2.3. La composition du médicament .....	6
2.3.1. Principe actif.....	6
2.3.2. Excipient .....	6
2.3.2.1. Les différents types des excipients.....	6



2.3.2.1.1. Les diluants .....	6
2.3.2.1.2. Les liants .....	7
2.3.2.1.3. Les agents d'écoulement.....	7
2.3.2.1.4. Les lubrifiants.....	7
2.3.2.1.5. Les agents tensio-actifs.....	7
2.3.2.1.6. Les colorants .....	7
2.4. Les différentes formes des médicaments .....	7
2.4.1. Les formes orales.....	8
2.4.1.1. Les comprimés .....	8
2.4.1.2. Les gélule.....	8
2.4.1.3. Les formes liquides .....	8
2.4.1.3.1. Sirops .....	9
2.4.2. Les formes dermiques .....	9
2.4.2.1. Gels .....	9
2.4.2.2. Crèmes .....	9
2.4.2.3. Pommades .....	9
2.4.3. Les formes inhalées .....	9
2.4.4. Les formes injectables.....	10
2.4.4.1. Les solutions injectables .....	10
2.4.4.2. Les solutions lyophilisats .....	10
2.4.5. Les formes rectales .....	10
2.5. Les différentes voies d'administration des médicaments .....	10
2.5.1. Voie locale .....	10

2.5.2. Voie orale .....	10
2.5.3. Voie parentérale.....	11
2.5.3.1. Voie sous-cutanée .....	11
2.5.3.2. Voie intramusculaires.....	11
2.5.3.3. Voie intraveineuse.....	11
2.5.4. Voie rectale .....	11
2.5.5. Voie respiratoire .....	12
2.5.5.1. L'inhalation .....	12
2.5.5.2. L'instillation .....	12
2.5.6. La voie cutanée.....	12
2.6. Les différent type de médicaments.....	12
2.6.1. Placebo.....	12
2.6.2. Générique .....	12
2.6.3. Princeps .....	13
2.7. Classification des médicaments .....	13
3. Fabrication .....	15
3.1. La Pesée .....	15
3.2. Broyage.....	15
3.3. Tamisage .....	16
3.4. Mélange .....	16
3.4.1. Mélange par voie sèche.....	16
3.4.2. Mélange par voie humide.....	17
3.5. Granulation.....	17

3.5.1. Granulation sèche .....	17
3.5.2. Granulation humide .....	17
3.6. Calibrage .....	18
3.7. Compression .....	18
3.8. Pelliculage .....	19
3.9. Conditionnement .....	19
3.9.1. Conditionnement primaire.....	20
3.9.2. Conditionnement Secondaire.....	20
3.10. Contrôle in processus pour les comprimés non enrobés .....	21
3.10.1. Contrôle d'aspect visuel.....	21
3.10.2. Test de friabilité.....	21
3.10.3. Test de dureté.....	21
3.10.4. Test de Uniformité de masses (masse individuelle) .....	22
3.10.5. Test de masse moyenne.....	22
3.10.6. Test désagrégation .....	23
4. Assurances qualité.....	24
4.1. La qualité du médicament.....	24
4.2. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments .....	25
4.3. Autorisation de mise sur le marché (AMM) .....	25
4.4. Contrôle qualité des médicaments .....	25
4.4.1. Contrôles physico-chimiques .....	25
4.4.2. Contrôles microbiologiques .....	26
4.5. La Pharmacopée européenne (European Pharmacopoeia - Ph. Eur.).....	26

5. ATORVASTATINE 10 mg .....	27
5.1. Les composants .....	27
5.1.1. Principe actif .....	27
5.1.2. Les excipients .....	28
5.1.2.1. Excipient du noyau.....	28
5.1.2.1.1. Carbonate de sodium anhydre .....	28
5.1.2.1.2. Cellulose microcristalline .....	28
5.1.2.1.3. carboxyméthylamidon sodique.....	29
5.1.2.1.4. Povidone (K25) .....	30
5.1.2.1.5. Silice colloïdal anhydre.....	31
5.1.2.1.6. Stéarate de magnésium .....	31
5.1.2.1.7. Hypromellose .....	32
5.1.2.2. Excipient de pelliculage .....	33
5.1.2.2.1. Alcool polyvinylique .....	33
5.1.2.2.2. Macrogol .....	34
5.1.2.2.3. Dioxyde de titane (E171) .....	34
5.1.2.2.4. Le talc .....	35
5.2. Données cliniques.....	35
5.2.1. Indication thérapeutique .....	35
5.2.2. Posologie et mode d'administration .....	36
5.3. Mode d'action .....	37
5.4. Effets pharmacodynamiques .....	38

## **Chapitre 02 : Matériel et méthodes**

1. Présentation LDM .....	39
1.1. Informations générales .....	39
1.1.1. Coordonnées .....	39
1.1.2. Les activités de fabrication de produits pharmaceutiques autorisées et réalisées sur le site .....	40
1.1.3. Les différents compartiments de l'industrie LDM .....	40
2. PRODUCTION .....	42
2.1. Production de l'atorvastatine 10 mg .....	42
2.1.1. La pesée .....	42
2.1.2. Le tamisage .....	42
2.1.3. La Granulation .....	43
2.1.3.1. Mélange à sec .....	43
2.1.3.2. Mouillage .....	43
2.1.3.3. Séchage .....	43
2.1.3.4. Calibrage .....	43
2.1.3.5. Mélange final .....	43
2.1.4. Compression .....	44
2.1.4.1. Paramètres physiques du comprimé obtenus .....	44
2.1.5. Pelliculage .....	45
2.1.5.1. Formules de préparation .....	45
2.1.5.2. Préparation des suspensions aqueuses de pelliculage .....	45
2.1.5.3. Lancement du pelliculage .....	45

2.1.5.4. Opération de pelliculage .....	45
2.1.6. Le conditionnement .....	46
2.1.6.1. Conditionnements primaires .....	46
2.1.6.2. Conditionnement secondaire .....	46
3. Contrôle physico-chimique d'Atorvastatine LDM 10mg en cours fabrication (IPC).....	48
3.1. Contrôle de l'humidité résiduelle au cours de séchage, du calibrage et du mélange final .....	48
3.2. Contrôle de lancement et au cours de compression .....	48
3.3. Contrôle IPC étape de pelliculage .....	49
3.4. Contrôle au cours de conditionnement .....	49
4. Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 10mg (produit fini).....	49
4.1. Aspect .....	49
4.2. Masse moyenne .....	49
4.3. Désagrégation.....	50
4.4. Dissolution .....	50
4.5. Uniformité de teneur.....	53
4.6. Dosage .....	56
4.7. Substance apparentées .....	57
5. Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM 10mg (produit fini) .....	60
5.1. Préparation d'échantillon.....	60
5.2. Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et levures et moisissures (DMLT) .....	61
5.2.1. Dénombrement de germes aérobie mésophiles viables totaux .....	61

5.2.2. Dénombrement des levures et moisissures totales .....	61
5.3. Recherche <i>Escherichia coli</i> .....	61
5.4. Recherche <i>salmonella</i> .....	61
5.5. Recherche <i>staphylococcus aureus</i> .....	61
5.6. Recherche de <i>Pseudomonas aéroginosa</i> .....	62

### **Chapitre 03 : Résultats et discussion**

1. Résultats et discussion partie physico-chimique et microbiologique .....	63
1.1. Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 10mg en cours de fabrication ...	63
1.1.1. Humidité résiduelle au cours de séchage, calibrage et mélange final .....	63
1.1.2. Contrôle de lancement et au cours de compression .....	63
1.1.3. Contrôle à fin de pelliculage .....	64
1.1.4. Contrôle au cours du conditionnement .....	65
1.2. Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine 10mg (produit fini) .....	65
1.2.1. Aspect .....	65
1.2.2. Masse moyenne .....	65
1.2.3. Uniformité de masse .....	66
1.2.4. Teste dissolution .....	66
1.2.5. Dosage.....	69
1.2.6. Substances apparentées .....	71
1.2.7. Test d'uniformité de teneur de l'Atorvastatine 10 mg.....	73
1.3. Contrôle microbiologique du produit fini .....	73
<b>CONCLUSION</b> .....	75

### **Référence bibliographique**

## **Annexes**



# INTRODUCTION

# Introduction

---

L'industrie pharmaceutique joue un rôle crucial dans la fabrication des médicaments destinés à traiter diverses affections médicales. La fabrication d'un médicament est un processus complexe qui implique plusieurs étapes depuis la recherche et le développement jusqu'à la distribution du produit final. Le contrôle de la qualité est un aspect critique de ce processus, car il garantit que le médicament est sûr, efficace et conforme aux normes réglementaires [1].

La fabrication d'un médicament peut prendre plusieurs mois à plusieurs années, en fonction du médicament et de son mode d'action. Les étapes de la fabrication comprennent la synthèse des ingrédients actifs, la formulation du médicament, la production de la forme finale du médicament et l'emballage [2].

Le contrôle de la qualité tout au long du processus de fabrication est essentiel pour garantir que le médicament est sûr, efficace et conforme aux normes réglementaires. Les tests de qualité comprennent notamment les tests de pureté, qui vérifient la présence d'impuretés dans les ingrédients actifs et les excipients, les tests de stabilité, qui évaluent la durée de conservation du médicament, ainsi que les tests de sécurité, qui évaluent les effets indésirables potentiels du médicament [3].

Les réglementations de l'industrie pharmaceutique sont strictes et varient selon les pays. Les autorités réglementaires telles que la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans l'Union européenne sont chargées d'évaluer les données de qualité, de sécurité et d'efficacité avant d'autoriser la commercialisation d'un médicament. Les entreprises pharmaceutiques doivent se conformer aux normes réglementaires appropriées afin de pouvoir commercialiser leurs produits sur les marchés nationaux et internationaux [4].

Ce mémoire a pour objectif de décrire les différentes étapes de la fabrication d'un médicament sous forme d'un comprimé « **atorvastatine 10 mg** » jusqu'à la production de sa forme finale. Il examinera également les méthodes de contrôle de la qualité utilisées tout au long du processus, notamment les tests de pureté, de stabilité et de sécurité. Il a été réalisé au sein de l'entreprise pharmaceutique LDM Constantine.

# Introduction

---

L'étude est détaillée dans ce manuscrit, et elle se compose de trois chapitres : le premier chapitre est une synthèse bibliographique comprenant quatre parties, la 1ère partie présente la pharmacologie générale. La deuxième partie traite le procédé détaillé de fabrication des comprimés en générale. La troisième partie expose une fiche technique du médicament «**atorvastatine 10 mg**» et tous ses constituants. La quatrième partie décrit l'assurance qualité.

Le deuxième chapitre est consacré à l'étude expérimentale subdivisée en 3 parties mentionnées respectivement, les informations sur l'unité de production LDM, la production du comprimé « **atorvastatine 10 mg** », le contrôle qualité qui est lui-même subdivisé en 2 sous-parties : le contrôle qualité physico-chimique, et le contrôle qualité microbiologique. Vient ensuite un troisième chapitre relatif aux résultats obtenus et à la discussion. Et on achève ce manuscrit par une conclusion.

# CHAPITRE 01

## SYNTHÈSE

## BIBLIOGRAPHIQUE

## **1. Pharmacologie générale**

### **1.1. Définition :**

La pharmacologie est une discipline scientifique qui étudie les médicaments, elle s'intéresse plus précisément aux propriétés chimiques et aux classements des médicaments, leur fabrication et conservation, leur mode d'administration, les effets des substances actives sur l'organisme, la manière dont l'organisme absorbe, distribue, transforme et élimine les médicaments, les règles de prescription, et notamment les indications ou contre-indications à prendre tel ou tel médicament [5].

### **1.2. Classification de la pharmacologie :**

La pharmacologie contient plusieurs disciplines :

#### **1.2.1. La pharmacocinétique :**

Est l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme, son but est :

- De modéliser le devenir d'un PA depuis son administration jusqu'à son élimination finale.
- Le choix de la forme galénique et de la voie d'administration.

On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament :

- Son absorption.
- Le passage d'un médicament dans la circulation sanguine à partir de son lieu d'administration.
- Sa diffusion dans l'organisme.
- La Circulation du médicament soit à l'état libre dissous dans l'eau plasmatisque soit fixé sur des constituants du sang (protéines, globules rouges). Seule la forme libre du médicament est «active» et peut se fixer sur les tissus [6].

#### **1.2.2. La pharmacodynamie :**

Les études pharmacodynamiques ont pour principal objectif de recueillir des informations sur les effets d'un médicament sur l'organisme (les récepteurs qu'il active, par exemple). Ceci permet aux scientifiques d'évaluer l'efficacité du médicament, c'est-à-dire de

savoir s'il a l'effet souhaité sur la cible et quelle est l'ampleur de cet effet. Ces études permettent également de mieux comprendre la relation entre la concentration du médicament dans l'organisme et l'ampleur de son effet. Les études pharmacodynamiques sont capitales pour évaluer l'innocuité d'un médicament. Elles identifient les effets indésirables dus au médicament et recherchent la plage de doses qui permet d'obtenir l'effet souhaité sur l'organisme (plage de doses thérapeutiques) [7].

### **1.2.3. Pharmacovigilance :**

La pharmacovigilance est un domaine de la pharmacie qui concerne la surveillance, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou tout autre problème lié à l'utilisation des médicaments. Elle vise à assurer la sécurité et l'efficacité des médicaments tout au long de leur cycle de vie, de leur mise sur le marché jusqu'à leur utilisation par les patients [8].

### **1.2.4. La pharmacie galénique :**

Est à la fois « la science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments ». Son but est de trouver pour chaque substance active la présentation la mieux adaptée au traitement d'une maladie et en favorisant l'acceptation par le patient. La pharmacie galénique met en forme le médicament et permet de présenter au malade le médicament :

- De la manière la plus adaptée à leur mode d'administration.
- Avec la garantie d'un dosage précis.
- D'une stabilité satisfaisante.
- Et d'une utilisation simple permettant l'observance [7].

## **2. Généralités sur les médicaments :**

### **2.1. Définition d'un médicament :**

La définition du médicament peut varier selon les pays et les réglementations. Cependant, de manière générale, on peut définir un médicament comme une substance ou une préparation utilisée pour le diagnostic, le traitement, la prévention ou la modification des fonctions physiologiques d'une maladie ou d'autres conditions médicales chez les humains ou les animaux [9].

## **2.2. L'origine des médicaments :**

### **2.2.1. Naturelle :**

Les médicaments appartiennent aux trois règnes: végétale, animale et minérale :

#### **2.2.1.1. Végétale :**

Les médicaments d'origine végétale sont des médicaments qui sont extraits ou dérivés de plantes. Ils sont utilisés depuis des millénaires dans diverses cultures pour traiter une variété de conditions médicales [10].

#### **2.2.1.2. Animale :**

Ces médicaments sont dérivés d'animaux ou de leurs tissus, tels que l'insuline, qui est produite à partir du pancréas des porcs et des bovins, ou l'héparine, qui est extraite de l'intestin des porcs [11].

#### **2.2.1.3. Minérale :**

La plupart des médicaments sont fabriqués à partir de produits chimiques synthétiques, mais certains médicaments peuvent également être dérivés de sources minérales naturelles. Par exemple, certains sels minéraux tels que le fer, le calcium et le magnésium peuvent être utilisés pour fabriquer des suppléments vitaminiques et minéraux [12].

### **2.2.2. Synthétique:**

Ces médicaments sont produits à partir de produits chimiques synthétiques, tels que l'aspirine ou le paracétamol [13].

### **2.2.3. Médicaments semi-synthétiques:**

Ces médicaments sont produits à partir d'une combinaison de produits chimiques synthétiques et naturels, tels que la pénicilline, qui est produite à partir de la moisissure *Penicillium*, mais est ensuite modifiée en laboratoire pour créer des antibiotiques plus efficaces [14].

### **2.2.4. Microbiologique :**

L'origine microbiologique des médicaments fait référence à leur source de production à partir de micro-organismes tels que des bactéries, des champignons et des virus. Certains

médicaments sont produits à partir de micro-organismes vivants, tandis que d'autres sont produits à partir de produits dérivés de micro-organismes [15].

### **2.3. La composition du médicament :**

Les matières premières composant le médicament sont constituées d'un ou de plusieurs principes actifs et excipients (diluants, liants, agents d'écoulement, lubrifiants, colorants ou encore aromatisants), ces matières occupent une place prépondérante dans les formulations pharmaceutiques et doivent présenter des caractéristiques parfaitement maîtrisées et contrôlées afin de garantir la reproductibilité du médicament [16].

#### **2.3.1. Principe actif :**

Un principe actif ou une substance active d'un médicament est une molécule minérale ou organique, naturelle ou synthétique, de structure chimique la plus souvent connue, qui grâce aux propriétés pharmacologiques qu'elle possède, confère au médicament son activité thérapeutique [17].

#### **2.3.2. Excipient :**

Les excipients sont des matières premières destinées à entrer dans la composition des préparations pharmaceutiques à un titre différent de celui des principes actifs. Ils correspondent soit à une entité chimique définie, soit à un mélange plus ou moins complexe d'origine synthétique ou naturelle, et doivent faciliter l'administration des principes actifs au niveau de l'organisme, améliorer l'efficacité du principe actif et éventuellement permettre une libération modifiée (flash ou retardée) et contribuer ainsi à certaines propriétés du médicament telles que l'aspect, la stabilité, et la facilité de fabrication [18].

##### **2.3.2.1. Les différents types des excipients :**

Les excipients sont classés en plusieurs catégories :

###### **2.3.2.1.1. Les diluants :**

Poudres généralement inertes, ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille suffisante. A titre d'exemple citons : les sucres (lactose, mannitol, saccharose), les sels (phosphate dicalcique, tricalcique, sulfate de calcium, carbonate de calcium, chlorure de sodium), amidons natifs et la cellulose microcristalline [19].



**2.3.2.1.2. Les liants :**

Ils combinent les particules du comprimé, la quantité du liant varie selon sa nature et celle du principe actif. Exemple : gomme arabique, gélatine, sorbitol en solution, etc [20].

**2.3.2.1.3. Les agents d'écoulement :**

Également appelés glidants, améliorent spécifiquement la coulabilité du mélange. Cela permet de favoriser le bon remplissage de la matrice, dans le but d'obtenir des comprimés de masse uniforme. Un glidant très utilisé est la silice colloïdale [20].

**2.3.2.1.4. Les lubrifiants :**

Ils sont ajoutés en phase externe, ils donnent un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés. Leur dose d'utilisation est généralement faible : 0,2 à 5%. Ils jouent un rôle sur les propriétés rhéologiques des granulés et sur les opérations de compression. Les lubrifiants les plus couramment utilisés sont: le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, les dérivés glycéridiques, l'huile de coton hydrogéné, la paraffine solide, le polytétrafluoroéthylène, le talc, l'huile de ricin hydrogénée, le lauryl sulfate de sodium et la silice pure colloïdale [21].

**2.3.2.1.5. Les agents tensio-actifs :**

Sont des excipients ajoutés dans le cas où la mouillabilité et la solubilité de la substance active sont limitées. Ces composés agissent en surface des particules en question pour en améliorer la solubilité ou la cinétique de dissolution, comme le laurylsulfate de sodium, le polysorbate 20 ou le bromure d'hexadecyltriméthylammonium [20].

**2.3.2.1.6. Les colorants :**

Les excipients colorants sont des substances utilisées pour donner une couleur ou une teinte spécifique aux médicaments. Ils peuvent être utilisés pour des raisons d'identification, de facilité d'utilisation ou de marketing. Les excipients colorants sont réglementés par les autorités sanitaires et leur utilisation est soumise à des restrictions pour garantir leur sécurité et leur efficacité [22].

**2.4. Les différentes formes des médicaments :**

La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible.

C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque.

La forme pharmaceutique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant).

Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques. Les plus usuelles sont les formes :

- Orales** administrées par la bouche,
- Injectables** administrées par injection,
- Dermiques** appliquées sur la peau,
- Inhalées** administrées par aérosols,
- Rectales** introduites par le rectum [23].

#### **2.4.1. Les formes orales :**

Les formes orales sont les plus utilisées. Elles représentent 80 % des formes pharmaceutiques.

##### **2.4.1.1. Les comprimés :**

Les comprimés sont des formes solides de médicaments qui sont fabriquées en comprimant une poudre ou un mélange de poudres. Ils sont souvent recouverts d'une couche pour faciliter la prise et l'administration. Les comprimés peuvent être conçus pour une libération immédiate ou prolongée en fonction du besoin thérapeutique [24].

##### **2.4.1.2. Les gélule :**

Les gélules sont des formes solides de médicaments qui sont constituées d'une coque en gélatine contenant une poudre ou un liquide. Elles sont souvent utilisées pour des médicaments qui ne peuvent pas être comprimés en comprimés solides. Les gélules peuvent également être conçues pour une libération immédiate ou prolongée [25].

##### **2.4.1.3. Les formes liquides :**

Ce sont les formes les mieux adaptées pour les enfants, car elles sont plus faciles à avaler et peuvent permettre une adaptation des doses en fonction du poids. Elles peuvent être aromatisées pour être mieux acceptées [25].

**2.4.1.3.1. Sirops :**

Les sirops sont des formes liquides de médicaments qui sont constituées d'un mélange de médicaments, d'eau et de sucre. Ils sont souvent utilisés pour les médicaments destinés aux enfants ou aux personnes ayant des difficultés à avaler des comprimés ou des gélules. Les sirops peuvent également être conçus pour une libération prolongée [26].

**2.4.2. Les formes dermiques:****2.4.2.1. Gels :**

Les gels sont des formes semi-solides de médicaments qui sont constituées d'une base d'eau ou d'alcool dans laquelle le médicament est incorporé. Elles sont souvent utilisées pour les médicaments topiques destinés à être appliqués sur la peau. Les gels sont plus faciles à appliquer que les crèmes et les pommades, et ils s'absorbent rapidement dans la peau. [27]

**2.4.2.2. Crèmes :**

Les crèmes sont des formes pharmaceutiques dermiques à base de substances actives et d'excipients, destinées à une application cutanée ou muqueuse. Les crèmes ont une texture légère, non grasse et sont rapidement absorbées par la peau. Elles sont utilisées pour leur action hydratante, protectrice, apaisante, anti-inflammatoire ou encore pour leur pouvoir cicatrisant [28].

**2.4.2.3. Pommade :**

Les pommades sont des formes semi-solides de médicaments qui sont constituées d'une base de graisse dans laquelle le médicament est incorporé. Elles sont souvent utilisées pour les médicaments topiques destinés à être appliqués sur la peau. Les pommades sont plus épaisses et plus adhérentes que les crèmes, ce qui les rend utiles pour les médicaments nécessitant une action prolongée [27].

**2.4.3. Les formes inhalées :**

Les formes inhalées permettent d'administrer de fines particules de médicament directement dans les bronches. Ils sont utilisés dans le traitement de l'asthme et de la bronchite chronique. L'aérosol muni d'une valve doseuse délivre une dose fixe de médicament lors d'une inspiration profonde. Certaines personnes, notamment les enfants et

les personnes âgées, ont du mal à les utiliser. Pour faciliter leur utilisation, il est parfois recommandé d'utiliser une chambre d'inhalation [23].

#### **2.4.4. Les formes injectables :**

##### **2.4.4.1. Les solutions injectables :**

Les solutions injectables sont des médicaments liquides stériles destinés à être administrés par injection. Elles sont utilisées pour une variété de médicaments, notamment les antibiotiques, les antiviraux et les médicaments anticancéreux. Les solutions injectables peuvent être administrées par voie intramusculaire, sous-cutanée, intraveineuse ou intra-articulaire [29].

##### **2.4.4.2. Les lyophilisats injectables :**

Les lyophilisats injectables sont des médicaments solides qui doivent être dissous dans un liquide avant l'injection. Ils sont souvent utilisés pour les médicaments nécessitant une stabilité prolongée, tels que les vaccins. Les lyophilisats injectables peuvent être administrés par voie intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée [29].

#### **2.4.5. Les formes rectales :**

Le suppositoire permet de traiter des personnes ayant des difficultés à avaler les médicaments ou de traiter localement certaines infections du rectum ou de l'anus. Il doit être conservé à l'abri de la chaleur [23].

#### **2.5. Les différentes voies d'administration des médicaments :**

##### **2.5.1. Voie locale :**

La voie locale d'administration des médicaments correspond à l'application du médicament directement sur la zone à traiter. Cette voie d'administration est utilisée pour traiter des infections localisées telles que les maladies dermatologiques, les infections oculaires et les maladies de la cavité buccale [30].

##### **2.5.2. Voie orale :**

La voie orale est l'une des voies les plus courantes pour administrer un médicament. Le médicament est ingéré par la bouche et passe par l'estomac et l'intestin pour être absorbé dans la circulation sanguine [31].

**2.5.3. Voie parentérale :**

La voie parentérale comprend toutes les voies d'administration où le médicament est administré directement dans la circulation sanguine, contournant ainsi les voies d'absorption normales. Les voies parentérales comprennent les injections sous-cutanées, intramusculaires, intraveineuses, intradermiques et intra-articulaires [29].

**2.5.3.1. Voie sous-cutanée :**

La voie sous-cutanée est une voie d'administration des médicaments qui consiste en l'injection d'une substance dans les tissus sous-cutanés, c'est-à-dire situés entre la peau et les muscles. Cette voie permet une absorption plus lente et prolongée que la voie intraveineuse, ce qui la rend adaptée pour les médicaments à effet prolongé [32].

**2.5.3.2. Voie intramusculaires:**

La voie intramusculaire (IM) est une méthode courante d'administration de médicaments. Elle est utilisée pour les médicaments qui ne peuvent pas être administrés par voie orale ou qui nécessitent une absorption rapide et complète. Les médicaments administrés par voie IM sont injectés dans le muscle, où ils sont absorbés dans la circulation sanguine. Les médicaments administrés par cette voie peuvent être sous forme liquide ou sous forme de suspension [33].

**2.5.3.3. Voie intraveineuse :**

Les médicaments sont administrés directement dans une veine à l'aide d'une aiguille ou d'un cathéter. Cette voie d'administration est souvent utilisée pour les médicaments qui doivent agir rapidement ou pour les patients qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale [33].

**2.5.4. Voie rectale :**

La voie rectale consiste en l'administration d'un médicament sous forme de suppositoire ou d'enema. Le médicament est absorbé par la muqueuse rectale et passe ensuite dans la circulation sanguine [34].

### **2.5.5. Voie respiratoire :**

Cette voie consiste à administrer un médicament dans l'appareil respiratoire par inhalation ou par instillation.

#### **2.5.5.1. L'inhalation**

Consiste à faire pénétrer dans les voies respiratoires du gaz ou de la vapeur d'eau chargés de substances médicamenteuses volatiles. Elle est notamment utilisée dans le traitement de l'asthme.

#### **2.5.5.2. L'instillation**

Consiste à administrer dans le nez un médicament liquide, à l'aide d'un compte-gouttes ou d'un atomiseur [35].

### **2.5.6. La voie cutanée :**

Les médicaments peuvent être administrés par voie cutanée à travers la peau sous forme de patchs transdermiques, de crèmes ou de gels. Cette voie d'administration est souvent utilisée pour les médicaments topiques tels que les analgésiques et les anti-inflammatoires [36].

## **2.6. Les différent type de médicaments :**

### **2.6.1. Placebo :**

Le placebo est un type de médicament qui ne contient aucun principe actif. Il est utilisé dans les études cliniques pour évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament par rapport à un groupe témoin qui reçoit le placebo. Le placebo peut également être utilisé comme traitement pour des troubles psychologiques ou psychosomatiques [37].

### **2.6.2. Générique:**

Les médicaments génériques sont des médicaments qui contiennent la même substance active que les médicaments de marque, mais qui sont vendus sous un nom différent. Ils sont censés être équivalents en termes d'efficacité et de sécurité [38].

**2.6.3. Princeps :**

Les médicaments princeps sont des médicaments originaux développés par des entreprises pharmaceutiques qui ont été approuvés pour la première fois par les autorités réglementaires, généralement pour une période de protection par brevet [39].

**2.7. Classification des médicaments :**

Les médicaments peuvent être classés selon différents critères, tels que leur mode d'action, leur forme galénique, leur origine, leur prescription, leur classification réglementaire, etc. Voici quelques exemples de classification des médicaments :

**-Classification réglementaire :**

Les médicaments peuvent être classés selon leur niveau de contrôle et leur statut réglementaire.

**-Classification thérapeutique :**

Les médicaments peuvent être classés en fonction de leur utilisation thérapeutique,

**-Classification par voie d'administration :**

Les médicaments peuvent être classés en fonction de la voie d'administration, par exemple orale, parentérale (injection), transdermique (patch), inhalée, etc.

**-Classification par origine :**

Les médicaments peuvent être classés en fonction de leur source d'origine, tels que les médicaments d'origine végétale, animale, synthétique, etc.

**-Classification par prescription :**

Les médicaments peuvent être classés en fonction de leur disponibilité à la prescription, par exemple en vente libre ou sur ordonnance [40].

### 3. Fabrication:

La 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 qu'elles sont définies par les bonnes pratiques. Tout médicament doit être fabriqué au sein d'un établissement pharmaceutique et le respect des bonnes pratiques de fabrication [41].

#### 3.1. La Pesée :

La salle de pesée est la porte d'entrée vers la fabrication et un point de transition important pour les matériaux de l'entrepôt à la zone de traitement. Le traitement à ce stade du processus est la clé pour assurer une fabrication continue. En prêtant une attention particulière à la disposition, à l'équipement et au fonctionnement de la salle de pesée, on peut établir un point de départ pour un processus de fabrication efficace [42].



**Figure 1** : Salle de pesage [43].

#### 3.2. 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, l'homogénéité de répartition des mélanges pulvérulents, la stabilité des dispersions, la plus ou moins bonne conservation des produits, la biodisponibilité des PA ou encore d'éventuelles interactions physico-chimiques.

Il existe de nombreux broyeurs différents, dont le choix va reposer sur divers éléments (finesse souhaitée du produit, la température maximale admissible, etc.). Plus un produit est finement séparé en particules élémentaires, plus la surface de contact sera augmentée. Cela va donc augmenter les réactions chimiques L'homogénéité du mélange ou la rapidité du séchage vont également être augmentée. Pour un broyage grossier, le choix du



broyeur se fait en fonction de la dureté de la matière. On privilégiera notamment des broyeurs à marteaux pour des produits tendres et peu abrasifs, des broyeurs pendulaires quand les produits ont une dureté moyenne, des broyeurs à boulets ou à billes pour des produits durs et des broyeurs vibrants pour des produits tendres et collants comme le talc ou le stéarate de magnésium [43].

### 3.3. Tamisage :

Le tamisage consiste à séparer par la taille les particules d'une poudre, en les faisant passer à travers une maille de tamis ; les poudres passées à travers le tamis étant de dimensions inférieures à la maille du tamis. Le tamisage permet également de définir la granulométrie d'une poudre ; qui peut avoir un impact important sur la compressibilité de celle-ci [44].



**Figure 2:** Tamiseurs LDM.

### 3.4. Mélange :

Le mélange peut être réalisé de différentes manières, en fonction de la nature des ingrédients et des exigences spécifiques du médicament. Les méthodes couramment utilisées incluent le mélange par voie sèche, le mélange par voie humide :

#### 3.4.1. Mélange par voie sèche :

Les ingrédients solides sont mélangés ensemble à l'aide de techniques telles que le mélange en tambour, le mélange en poudre, le mélange en vrac ou le mélange en lit fluidisé. Des équipements spécialisés, tels que des mélangeurs à pales, des mélangeurs à vis, des

mélangeurs à haute vitesse ou des mélangeurs à cône, peuvent être utilisés pour assurer un mélange homogène et uniforme [46].

### **3.4.2. Mélange par voie humide :**

Les ingrédients solides sont mélangés avec un liquide, généralement de l'eau ou une solution appropriée, pour former une pâte ou une suspension. Ce mélange peut être réalisé à l'aide de mélangeurs à hélice, de mélangeurs à pales, de mélangeurs à agitation ou de mélangeurs sous vide [47].

### **3.5. Granulation:**

La granulation est une étape clé dans la fabrication de comprimés. Elle consiste à regrouper des particules de poudre de médicament et d'excipients pour former des granules ou des agglomérats de taille uniforme qui sont plus faciles à comprimer en comprimés. Cette étape est importante car elle améliore la compressibilité de la poudre, réduit la poussière et améliore l'homogénéité du mélange. Les granules peuvent être obtenus par plusieurs méthodes, notamment la granulation humide, la granulation sèche [48].

#### **3.5.1. Granulation sèche :**

La granulation sèche, quant à elle, consiste à comprimer la poudre ou les granulés dans un granulateur à rouleaux ou à presse pour former des granulés sans l'aide de liquide. La granulation sèche est souvent utilisée pour les produits qui nécessitent une libération rapide des ingrédients actifs, car elle permet d'obtenir des granulés plus durs et plus résistants à la dégradation [49].

#### **3.5.2. Granulation humide :**

La granulation humide consiste à ajouter un liquide (généralement de l'eau ou une solution) à la poudre ou aux granulés dans un mélangeur pour former une pâte. La pâte passe ensuite à travers un granulateur pour former des granulés. La granulation humide est souvent utilisée pour les produits qui nécessitent une libération prolongée ou une libération ciblée des ingrédients actifs [50].



**Figure 3 :** Salle de granulation [51].

### 3.6. Calibrage :

Le calibrage est une opération qui consiste à réduire la taille des particules ou d'agglomérats grossiers par des moyens mécaniques appropriés. Contrairement au tamisage ou au broyage, le calibrage peut intervenir à différents stades de la fabrication : avant ou après granulation. En effet, après une granulation humide, il permet d'uniformiser la taille des granulés et de favoriser un séchage régulier. Après un séchage ou après une granulation sèche, il va augmenter la surface spécifique (et donc la vitesse de dissolution et la biodisponibilité du PA), il va améliorer l'uniformité de teneur par augmentation du nombre de particules par unité de masse et va améliorer l'écoulement en favorisant le remplissage des matrices lors de la compression [44].

### 3.7. Compression :

Cette étape permet de densifier la poudre et de la mettre en forme de comprimé. Le poinçon supérieur vient s'enfoncer dans la matrice. Cet enfoncement est contrôlé par une charge ou un déplacement imposé. En début de compaction, les particules se réarrangent par des glissements et des rotations pour former un empilement plus dense [52].



**Figure 4 :** La comprimeuse [53].

### 3.8. Pelliculage :

L'appareil est composé d'une chambre cylindrique percée de trous où sont placés les comprimés, la partie supérieure est reliée à une cheminée d'évacuation. Les noyaux sont soumis à un violent courant d'air qui les soulève et les met en rotation. Un injecteur de la solution d'enrobage est placé dans la partie inférieure de la cuve et dépose sur les noyaux une pellicule de résine. L'air est chauffé et le solvant s'évapore presque instantanément. Cette technique qui nécessite des investissements coûteux est protégée par des brevets qui limitent son utilisation. Le procédé est ensuite développé par les fabricants de séchoirs à lit d'air fluidisé aeromatic et glatt. Il est nécessaire de disposer de comprimés très résistants à l'effritement ce qui en limite l'utilisation. Ce procédé sera utilisé pour l'enrobage des micro-granules [54].



**Figure 5:** La pelliculeuse [55].

### 3.9. Conditionnement :

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

Le conditionnement se distingue en deux types en fonction de son rôle envers le produit semi-ouvré, ainsi on distingue le conditionnement primaire et secondaire [56].

### 3.9.1. Conditionnement primaire :

On appelle conditionnement primaire le conditionnement qui est en contact directe avec le médicament, tels que les flacons, les bouteilles, les seringues, les sachets, etc. Ces matériaux doivent être choisis avec soin pour éviter toute contamination du médicament par des produits chimiques ou des micro-organismes étrangers. Des tests de compatibilité peuvent être effectués pour s'assurer que les matériaux de conditionnement ne réagissent pas avec le médicament et n'altèrent pas sa qualité [57].

### 3.9.2. Conditionnement secondaire :

En revanche, se réfère aux emballages extérieurs, tels que les boîtes, les étiquettes, les notices, etc. Ces emballages sont conçus pour protéger le produit contre les dommages physiques, la lumière, l'humidité et les polluants environnementaux. De plus, ils peuvent contenir des informations importantes sur le produit, telles que la posologie, les contre-indications, les effets secondaires, etc. afin de garantir une utilisation appropriée et sûre du médicament.

Le conditionnement secondaire peut également être utilisé pour aider à renforcer la conformité du traitement aux patients. Par exemple, l'utilisation de blister pack peut aider à maintenir la régularité de la prise de médicaments en fournissant une indication visuelle claire de la prise quotidienne [58].



**Figure 6:** Salle du conditionnement [59].

### 3.10. Contrôle in process pour les comprimés non enrobés :

Les médicaments sont soumis à de nombreux contrôles pour s'assurer de leur qualité, de leur sécurité et de leur efficacité. Il en existe tout le long du cycle de production, de la matière première au conditionnement.

Dans le cas des comprimés, ces contrôles interviennent lors du processus de fabrication mais également une fois finis.

Ceux réalisés au cours même de la fabrication des comprimés, en atelier de production, sont appelés les In Process Control (IPC). Ils sont nécessaires pour vérifier le bon déroulement de la compression et ajuster les paramètres de fabrication si nécessaire.

#### 3.10.1. Contrôle d'aspect visuel :

Les comprimés contrôlés doivent présenter une surface lisse, d'une couleur homogène, sans présence de défaut de qualité (friabilité, impacts ou autres).

L'aspect du comprimé doit correspondre exactement à la description mentionnée dans le dossier d'AMM enregistré à son effet.

#### 3.10.2. Test de friabilité :

A l'aide d'un friabilimètre, les comprimés vont subir des chocs et frottements pour évaluer les signes d'abrasion ou de rupture [58].



**Figure 7:** Friabilimètre [60].

#### 3.10.3. Test de dureté :

Le test de dureté est une mesure de la résistance d'un comprimé à la rupture ou à la déformation sous une force de compression. Il est couramment utilisé pour évaluer la qualité et la robustesse des comprimés [61].



**Figure 8:** Duromètre [62].

#### **3.10.4. Uniformité de masses (masse individuelle) :**

Ce test est réalisé en cours de production et aide au pilotage du procédé. Il consiste à prélever au hasard et peser individuellement 20 comprimés, puis déterminer leur masse moyenne. L'écart limite, exprimé en pourcentage, entre la masse d'un comprimé et la moyenne  $\mu$  des masses individuelles.

Aucun comprimé ne doit avoir une masse de plus du double de l'écart limite à la moyenne. Au maximum 2 comprimés présentant un écart supérieur à l'écart limite de masse peuvent être tolérés [63].

Le pesage se fait avec une balance analytique.



**Figure 9:** Balance analytique [64].

#### **3.10.5. Test de masse moyenne :**

Le test de masse moyenne est une méthode utilisée pour évaluer la variation de la masse des comprimés d'un lot donné. Il est réalisé en pesant un échantillon représentatif de comprimés et en calculant la masse moyenne de ces comprimés [63].

**3.10.6. Test de désagrégation :**

Le test de désagrégation est une méthode utilisée pour évaluer la capacité d'un comprimé ou d'une capsule à se désagréger en particules plus petites dans un milieu liquide. Il est réalisé pour vérifier si le médicament peut se dissoudre et être absorbé efficacement par l'organisme [65].



**Figure 10 :** Désagrégation [66].



#### 4. Assurances qualité :

L'assurance qualité des médicaments est un ensemble de mesures et de procédures mises en place tout au long du processus de fabrication et de distribution des médicaments pour garantir leur qualité, leur sécurité et leur efficacité. L'objectif de l'assurance qualité est de s'assurer que les médicaments répondent aux normes de qualité les plus élevées et qu'ils sont fabriqués et contrôlés conformément aux réglementations et aux bonnes pratiques en vigueur [67].



**Figure 11** : Structure de l'assurance qualité des médicaments [68].

#### 4.1. La qualité du médicament :

Les règles à suivre dans le domaine pharmaceutique pour obtenir un produit de qualité, en l'occurrence le médicament, sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les BPF décrivent les moyens, l'organisation et les contrôles à mettre en place.

Le but de l'industrie pharmaceutique est de produire un médicament de qualité, et cela passe par des études cliniques et précliniques poussées, une production maîtrisée, dans le but d'obtenir une balance bénéfique / risque suffisante pour satisfaire le patient. Il est possible de décrire un médicament de qualité quand il est:

**Efficace:** effet thérapeutique requis et suffisant.

**Sûr:** la santé du patient ne doit pas être mise en jeu.

**Contrôlé par un système qualité:** qui garantit sa reproductibilité.

Tous ces aspects sont renseignés dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), qui est en quelque sorte la carte d'identité du produit, car il regroupe l'efficacité et la sûreté du médicament (via les essais cliniques et précliniques), et la qualité (via les contrôles

mis en place par le fabricant). Éléments qui nous assurent que le médicament est reproductible et de qualité, et que le fabricant a un système de qualité efficace [69].

#### **4.2. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments:**

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments sont des normes et des lignes directrices établies pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments fabriqués. Elles sont mises en place pour assurer que les médicaments répondent aux normes de qualité requises tout au long du processus de fabrication, depuis la réception des matières premières jusqu'à la distribution du produit fini [70].

#### **4.3. Autorisation de mise sur le marché (AMM) :**

L'autorisation de mise sur le marché fournit des informations qui permettent le contrôle de la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit.

Il fournit des ingrédients pertinents et formulation détaillée du produit, identification de ses principes actifs, durée de conservation, conditions de stockage et caractéristiques d'emballage [71].

#### **4.4. Contrôle qualité des médicaments :**

Le contrôle qualité des médicaments est une étape cruciale de la chaîne de production pharmaceutique. Il permet de vérifier la conformité des médicaments avec les normes de qualité établies par les autorités sanitaires. Ce contrôle peut être effectué à différentes étapes de la production, depuis les matières premières jusqu'au produit fini. Les méthodes de contrôle sont diverses et comprennent notamment des tests physico-chimiques, microbiologiques, qu'il s'agisse d'assurer l'efficacité et la sécurité des médicaments, de prévenir les risques de contrefaçon ou encore de garantir la confiance des patients et des professionnels de santé [72].

##### **4.4.1. Contrôles physico-chimiques :**

Les différentes méthodes de contrôle physique et chimique des médicaments insistent sur la qualité des formes pharmaceutiques et de leurs matières premières. Il aborde les principes fondamentaux de la chimie pharmaceutique, les techniques de contrôle physico-chimique des médicaments, les paramètres de qualité des formes pharmaceutiques, ainsi que les aspects réglementaires et normatifs liés à la qualité des médicaments [73].

**4.4.2. Contrôles microbiologiques :**

Les contaminants microbiologiques correspondent à la présence d'élément biologique indésirable (bactérie, champignon, virus, toxine) dans un produit ou dans l'environnement du produit (eau, air surface) et la recherche des micro-organismes spécifiques : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, les *Salmonelles*, *DGAT*, *DMLT*.

**4.5. La Pharmacopée européenne (European Pharmacopoeia - Ph. Eur.) :**

C'est une référence majeure en matière de normes de qualité pour les médicaments en Europe. La 9<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne est la dernière version disponible à ce jour et elle a été publiée en 2016.

La Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition contient des monographies officielles qui décrivent les caractéristiques de qualité, les méthodes d'analyse et les spécifications pour un large éventail de substances actives, d'excipients et de formulations pharmaceutiques. Elle fournit des normes de référence pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

La Pharmacopée Européenne est régulièrement mise à jour pour prendre en compte les nouvelles connaissances scientifiques, les avancées technologiques et les exigences réglementaires. Elle est utilisée par les autorités réglementaires, les laboratoires pharmaceutiques, les fabricants et les professionnels de la santé pour assurer la conformité des médicaments aux normes de qualité [74].

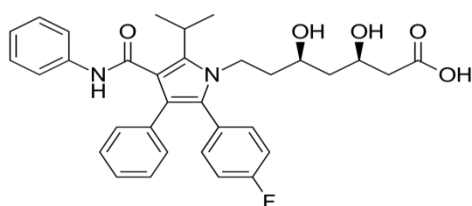
## 5. ATORVASTATINE 10 mg:

Atorvastatine (atorvastatine calcique) est indiqué comme adjuvant aux changements du mode de vie, y compris l'adoption d'une diète, pour réduire les taux trop élevés de CT, de C-LDL, de triglycérides, d'apolipoprotéine B (Apo B) et le rapport cholestérol total (CT)/C-HDL de même que pour accroître le taux de C-HDL dans les cas d'hyperlipidémie et de dyslipidémie.

### 5.1. Les composants :

#### 5.1.1. Principe actif :

L'atorvastatine calcique tri hydratée est une forme cristalline de l'atorvastatine, qui est un médicament de la classe des statines utilisé pour traiter l'hypercholestérolémie et réduire les risques cardiovasculaires.



**Figure 12 :** Structure chimique du principe actif.

#### Propriétés chimiques :

- **Nom IUPAC :** 5-O-(1-(3,3-diphénylpropylméthylamino)-2-méthylpropyl-2-yl) 3-O-méthyl 2,6-diméthyl-4- (3-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine- 3,5-dicarboxylate, chlorhydrate.
- **Formule brute :**  $C_{36}H_{41}N_3O_6 + HCl$ .

#### Ces caractères :

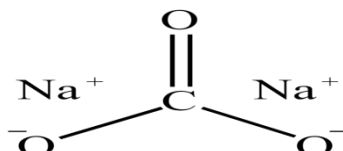
- **Aspect :** Poudre cristalline blanche à blanc cassé.
- **Solubilité :** Eau : (9.3mg/100ml), (Éthanol : 4,7 g/100ml).

## 5.1.2. Les excipients :

### 5.1.2.1. Excipient du noyau :

#### 5.1.2.1.1. Carbonate de sodium anhydre :

Il est principalement utilisé comme agent tampon, régulateur de pH et agent de désagrégation dans les formulations pharmaceutiques.



**Figure 13** : Structure chimique du carbonate de sodium anhydre.

#### Propriétés chimiques :

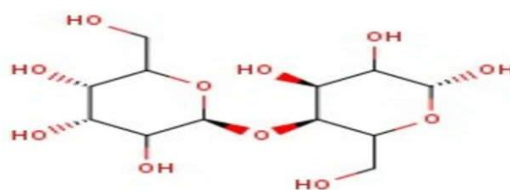
- **Nom IUPAC** : [Na]<sup>+</sup>-[Na]<sup>+</sup>-[O]<sup>-</sup>-C-(<sup>-</sup>[O])=O.
- **Formule brute** : Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

#### Ces caractères :

- **Aspect** : Poudre blanche hygroscopique.
- **Solubilité** : La solubilité du carbonate de sodium dans l'eau croît avec la température, jusqu'à 33 % en masse à 40 °C , puis décroît au-delà, pour tendre vers une valeur légèrement inférieure, à 30 % en masse, pH : 11,9.

#### 5.1.2.1.2. Cellulose microcristalline :

La cellulose microcristalline, selon de nombreuses publications, est un excipient d'un mérite exceptionnel et reste l'excipient de compression directe le plus utilisé servant de liant sec fort, de comprimé désintégré, d'absorbant, de remplissage ou de diluant, de lubrifiant et d'anti-adhérent.



**Figure 14 :** Structure chimique de la cellulose microcristalline.

**Propriétés chimiques :**

- **Nom IUPAC :** Cellulose microcristalline.
- **Formule brute :**  $(C_6H_{10}O_5)_n$ .

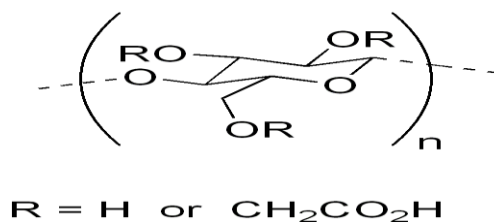
**Ces caractères :**

- **Aspect :** Poudre blanche fine.
- **Solubilité :** Pratiquement insoluble dans l'eau et insoluble dans l'acétone.

pH= 6,60 à 24,6 °C.

**5.1.2.1.3. carboxyméthylamidon sodique :**

En tant qu'excipient, le carboxyméthylamidon sodique peut aider à améliorer la stabilité, la cohésion et la libération du médicament dans la formulation finale. Il est souvent utilisé dans les formes galéniques telles que les comprimés, les gélules et les suspensions.



**Figure 15 :** Structure chimique du carboxyméthylamidon sodique.

**Propriétés chimiques :**

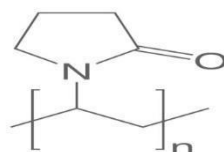
- **Nom IUPAC :** Sodium 2-(carboxyméthoxy)-2-oxoéthylammonium.
- **Formule brute :**  $C_8H_{15}NO_8Na$ .

**Ces caractères :**

- **Aspect :** Ether de cellulose très hygroscopique.
- **Solubilité :** Le carboxyméthylamidon sodique est généralement soluble dans l'eau. Il se dissout facilement dans les solutions aqueuses, formant une solution claire ou légèrement trouble en fonction de sa concentration. La solubilité du carboxyméthylamidon sodique peut varier en fonction de la température et du pH de la solution.

**5.1.2.1.4. Povidone (K25) :**

La povidone (K25) est un polymère hydrosoluble qui présente de nombreuses applications en tant qu'excipient pharmaceutique. Elle est utilisée comme agent liant, agent épaississant, agent filmogène et agent de dispersion. Elle peut améliorer la stabilité, la biodisponibilité et la formulation des médicaments.



**Figure 16 :** Structure chimique de la povidone (K25).

**Propriétés chimiques :**

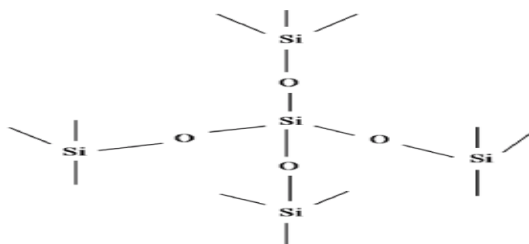
- **Nom IUPAC :** 1-éthényl-2-pyrrolidinone.
- **Formule brute :** C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO.

**Ces caractères :**

- **Aspect :** Poudre blanche à légèrement blanc cassé.
- **Solubilité :** Soluble dans l'eau et les solvants polaires.

#### 5.1.2.1.5. Silice colloïdal anhydre :

Il s'agit d'une forme de silice amorphe qui est utilisée comme agent de charge, agent désintégrant, agent de suspension et agent de cohésion dans les formulations pharmaceutiques. La silice colloïdale anhydre est généralement utilisée pour améliorer la stabilité et les propriétés de compression des comprimés.



**Figure 17 :** Structure chimique de la silice colloïdale anhydre.

#### Propriétés chimiques :

- **Nom IUPAC :** La silice colloïdale anhydre est une forme de silice amorphe, et en tant que telle, elle ne possède pas de nom IUPAC spécifique.
- **Formule brute :**  $\text{SiO}_2$ .

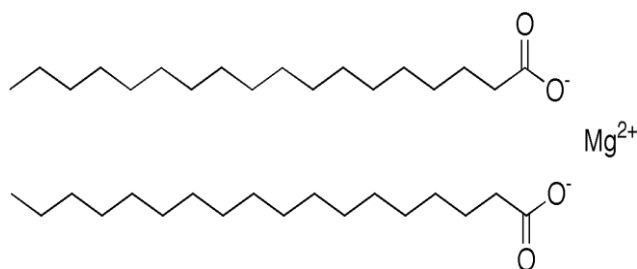
#### Ces caractères :

- **Aspect :** Poudre blanche ou presque blanche, légère, pelucheuse et extrêmement fine.
- **Solubilité :** Insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques.

#### 5.1.2.1.6. Stéarate de magnésium :

Le stéarate de magnésium est un excipient utilisé principalement comme agent de lubrification et agent antiadhésif dans les formulations de comprimés et de capsules. Il est également utilisé comme agent de dispersion dans les formulations de poudres.





**Figure 18:** Structure chimique de stéarate de magnésium.

#### Propriétés chimiques :

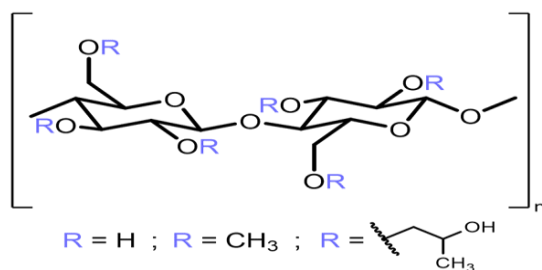
- **Nom IUPAC :** Magnésium octadecanoate.
- **Formule brute :**  $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$ .

#### Ces caractères :

- **Aspect :** Poudre blanche, très fine.
- **Solubilité :** Insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques. Il est principalement constitué de sels de magnésium d'acide stéarique, ce qui lui confère des propriétés lubrifiantes et antiadhésives.

#### 5.1.2.1.7. Hypromellose :

L'hypromellose est un polymère dérivé de la cellulose, également connu sous le nom d'hypromellose ou de hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). Il est couramment utilisé comme excipient dans l'industrie pharmaceutique pour ses propriétés de modification de la viscosité, d'agent gélifiant et d'agent de revêtement.



**Figure 19 :** Structure chimique de l'hypromellose.

**Propriétés chimiques :**

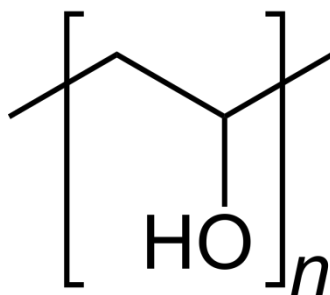
- **Nom IUPAC :** Hydroxypropyl 2-hydroxypropyl méthyl éther de cellulose.
- **Formule brute :**  $C_{56}H_{108}O_{30}$ .

**Ces caractères :**

- **Aspect :** Poudre blanchâtre.
- **Solubilité :** L'hypromellose est généralement soluble dans l'eau et forme des solutions visqueuses et transparentes. Sa solubilité peut varier en fonction de sa concentration, du pH de la solution et de la température. Il peut également être insoluble dans certains solvants organiques.

**5.1.2.2. Excipient de pelliculage :****5.1.2.2.1. Alcool polyvinylique :**

L'alcool polyvinylique (PVA) est un polymère synthétique soluble dans l'eau. Il est souvent utilisé comme adhésif, agent de revêtement ou agent de liaison dans une variété d'applications industrielles et domestiques.



**Figure 20 :** Structure chimique de l'alcool polyvinylique.

**Propriétés chimiques :**

- **Nom IUPAC :** Poly (1-hydroxyéthylène-co-acétate de vinyle).
- **Formule brute :**  $(CH_2 CHOH)_n$ .

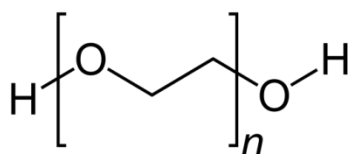
**Ces caractères :**

- **Aspect :** Forme de poudre.

- **Solubilité** : Soluble dans l'eau chaude et froide.

#### 5.1.2.2.2. Macrogol :

Le macrogol, également connu sous le nom de polyéthylène glycol (PEG), est un polymère synthétique soluble dans l'eau et dans de nombreux autres solvants organiques. Le macrogol est fabriqué par polymérisation de l'oxyde d'éthylène en présence d'un catalyseur, suivie d'une purification pour éliminer les impuretés.



**Figure 21** : Structure chimique du macrogol.

#### Propriétés chimiques :

- Nom IUPAC : Poly (oxyde-d'éthylène).

- Formule brute :  $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$ .

#### Ces caractères :

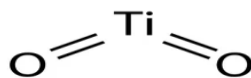
- **Aspect** : Semblable à la paraffine et disponibles sous forme de poudre blanche.

- **Solubilité** : Soluble dans l'eau, insoluble dans le diethyl.

-**Densité**:  $1.125\text{g/cm}^3$ .

#### 5.1.2.2.3. Dioxyde de titane (E171) :

Le dioxyde de titane est présent dans la nature et fabriqué industriellement. Largement utilisé comme opacifiant pour les peintures. Il remplace la céruse, interdite à cause de sa toxicité. Il entre aussi dans la formulation de cosmétiques, de médicaments et d'aliments.



**Figure 22** : Structure chimique du dioxyde de titane (E171).

**Propriétés chimiques :**

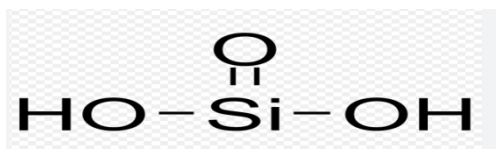
- Nom IUPAC : Titanium dioxyde.
- Formule brute :  $TiO_2$ .

**Ces caractères :**

- **Aspect :** Poudre nanométriques sphérique, allongée, fibreuse.
- **Solubilité :** Soluble dans l'acide sulfurique et l'acide fluorhydrique, insoluble dans l'eau.

**5.1.2.2.4. Le talc :**

Le talc est une substance minérale composée principalement de silicate de magnésium. Il est utilisé dans l'industrie pour lubrifier les machines et comme ingrédient dans la fabrication de céramiques.



**Figure 23 :** Structure chimique du talc.

**Propriétés chimiques :**

- Nom IUPAC : Trimagnesium;dioxido(oxo)silane;hydroxy-oxido-oxosilane.
- Formule brute :  $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ .

**Ces caractères :**

- **Aspect :** Minérale blanche, douce et poudreuse.
- **Solubilité :** Non soluble dans l'eau et partiellement soluble dans les acides minéraux.

**5.2. Donnés cliniques :****5.2.1. Indications thérapeutiques :****-Hypercholestérolémie :**

Atorvastatine 10 mg, comprimé pelliculé est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-

cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrikson) [75].

#### **-Prévention des maladies cardiovasculaires :**

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients estimés à risque élevé de survenue événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risque [75].

#### **5.2.2. Posologie et mode d'administration :**

##### **-Posologie :**

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient.

La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour [76].

##### **- Mode d'administration :**

Atorvastatine 10 mg, comprimé pelliculé est destiné à la voie orale. La prise de ce médicament se fera en 1 prise quotidienne unique le soir à 20 heures, pendant ou en dehors des repas [76].

**Tableau 1** : Les paramètres du ATORVASTATINE 10 mg.

<b>Données pharmacocinétiques</b>					
<b>Absorption</b>	<b>Demi-vie d'élimination</b>	<b>Distribution</b>	<b>Forme</b>	<b>Dosage</b>	<b>Conservation</b>
1 à 2 heures.	14 heures	Le volume moyen de distribution est 381 litres. La liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques est $\geq 98\%$	comprimé pelliculé ovale, blanc, avec une barre de cassure.	10mg	Plaquettes (Aluminium) : 2ans.

### 5.3. Mode d'action :

L'atorvastatine est un médicament appartenant à la classe des statines, utilisé pour réduire le taux de cholestérol dans le sang. Son mode d'action principal est l'inhibition de l'enzyme HMG-CoA réductase, qui joue un rôle clé dans la production de cholestérol dans le foie.

Lorsque vous prenez de l'atorvastatine, le médicament est absorbé dans l'intestin et atteint la circulation sanguine. Une fois dans le foie, l'atorvastatine inhibe l'enzyme HMG-CoA réductase, qui est responsable de la conversion de l'HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A) en mévalonate, une étape essentielle dans la synthèse du cholestérol.

En inhibant cette enzyme, l'atorvastatine réduit la production de cholestérol dans le foie. Cela entraîne une augmentation des récepteurs de LDL (lipoprotéines de basse densité) à la surface des cellules hépatiques. Ces récepteurs LDL captent davantage de LDL présentes dans le sang, ce qui réduit le taux de cholestérol LDL, communément appelé "mauvais cholestérol".

De plus, l'atorvastatine augmente également les taux de cholestérol HDL (lipoprotéines de haute densité), communément appelé "bon cholestérol". Les HDL ont un

effet protecteur en transportant le cholestérol des tissus périphériques vers le foie, où il est métabolisé et éliminé.

En réduisant le taux de cholestérol LDL et en augmentant le taux de cholestérol HDL, l'atorvastatine contribue à réduire le risque de formation de dépôts de graisse dans les artères (athérosclérose) et à prévenir les maladies cardiovasculaires, telles que les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux [77].

#### 5.4. Effets pharmacodynamiques :

L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre de particules de LDL. Elle entraîne une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL ainsi qu'une amélioration qualitative des particules de LDL circulantes.

L'atorvastatine réduit efficacement le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une population habituellement résistante aux autres médicaments hypolipémiants [78].



**Figure 24:** L'atorvastatine LDM 10 mg.

# CHAPITRE 02

MATÉRIEL ET

MÉTHODES



## 1. Présentation LDM :



### 1.1. Informations générales :

#### 1.1.1. Coordonnées :

L'histoire de LDM remonte à 1997 lorsque les frères ELAMMOUCHI décident de fonder une entreprise d'importation de médicaments à Constantine dans la région d'EL-Khroub. Avec l'expérience acquise au fil des années et un nombre de clients qui s'agrandissait sans cesse, l'entreprise crée alors sa première unité de production. Aujourd'hui, plus de 700 collaborateurs œuvrent chaque jour pour accomplir la mission d'il y a 25 ans.

LDM, en tant qu'entreprise familiale, a une vision à long terme. Les enjeux de la santé sont colossaux particulièrement depuis la pandémie Covid-19 qui a touché la planète entière, le groupe en est conscient et œuvre tous les jours pour satisfaire ses partenaires avec une réelle valeur ajoutée et répondre ainsi aux besoins du malade.



**Figure 25 :** Carte représentative du site géographique de l'industrie pharmaceutique LDM.

### **1.1.2. Les activités de fabrication de produits pharmaceutiques autorisées et réalisées sur le site :**

L'équipe LDM s'assure de :

-La fabrication, le conditionnement et la commercialisation des produits LDM, y compris l'obtention d'une décision d'inscription ;

- Fabriquer, emballer et commercialiser sous un accord de licence pour le produit GSK : Panadol 1G ; Extra et R&G auprès de GSK « Irlande ».

-La fabrication et le conditionnement par contrat de sous-traitance avec plusieurs laboratoires fabricants « *PHARMETHIC ; ABBOTT ; SANOFI ; SERVIER* » de plusieurs spécialités pharmaceutiques ;

- L'importation et la distribution de produits pharmaceutiques et de médicaments auxiliaires.

- La formulation et du développement.

L'entreprise pharmaceutique LDM a une licence d'exploitation valide délivrée par le ministère de la santé pour:

- La fabrication de médicaments sous forme de :

- Sec non antibiotique.

- Pâtes (onguents, crèmes et gels).

- Des médicaments sous forme de gélules, comprimés, poudre pour suspension buvable «forme sèche» et des gels, crème et pommades « forme semi solide ».

- Le Conditionnement primaire des formes sèches antibiotiques non bétalactamiques.

### **1.1.2 Les différents compartiments de l'industrie LDM :**

➤ Unité de production.

➤ Stockage de la matière première et du produit fini.

➤ Le département de contrôle qualité est subdivisé en plusieurs unités fonctionnelles :

- Laboratoire de contrôle physico-chimique central.

- Laboratoire de contrôle microbiologique central.

- Laboratoire de contrôle microbiologique central.
- Laboratoire de contrôle IPC (au cours de fabrication).
- Logistique de contrôle de la qualité.

## 2. Production :

### 2.1. Production de l'atorvastatine 10 mg :

Lors de leur fabrication, les médicaments suivent un cycle industriel qui les fait passer des matières premières au produit fini tel qu'on le voit dans les pharmacies. La fabrication des comprimés est divisée en étapes spécifiques:

#### 2.1.1. La pesée :

Dans cette étape on fait la pesée de la matière première étiquetée (principe actif et excipients). Avant la pesée on vérifie le numéro de lot interne de la matière première, la date de fabrication, la quantité et l'étiquette.

On pèse les quantités mentionnées par le dossier de lot à l'aide d'une balance (deux balances : petite balance et grand balance).

Dans la pesée il y a 3 étapes :

- pré pesée
- la pesée
- après pesée.

#### 2.1.2. Le tamisage :

Le tamisage est une étape de préparation des poudres dans la fabrication de médicaments. Il consiste à passer une poudre à travers un tamis pour en éliminer les particules de taille inappropriée. Cette opération permet d'obtenir une poudre homogène et de taille régulière, qui facilite les étapes suivantes de la fabrication, telles que le mélange et la granulation.

Les excipients tamisés sont :

- carbonate de calcium (tamis 0,8 mm).
- lactose monohydraté (tamis 0,8 mm).
- cellulose microstalline et croscramellose de sodium (tamis 0,5 mm).
- stéarate de magnésium (tamis : 0,25 mm).

Principe actif tamisés : Atorvastatine calcium trihydraté.

**2.1.3. La Granulation :****2.1.3.1. Mélange à sec :**

Le mélange est une solution qui contient le PA (atorvastatine calcique tri hydratée) avec les excipients (croscarmellose, cellulose, carbonate de calcium, lactose). Cela se fait dans une machine appelée granulateur (propulseur) à une vitesse de 50 tr/min pendant 10 minutes pour que le mélange soit homogénéisé.

**2.1.3.2. Mouillage :****Préparation de la solution liante :**

On introduit une fraction d'eau purifiée dans un seau en inox, puis on chauffe l'eau purifiée jusqu'à 100 C°, ensuite on le refroidit jusqu'à 50C°. Sous agitation, on ajoute le polysorbate 80 (tween) et l'hydroxy propyl cellulose lentement dans la cuve et on mélange pendant 5 minutes. Après cette préparation on ajoute la solution au granulateur à l'aide d'une pompe de pulvérisation dont la durée est de 10 minutes.

**2.1.3.3. Séchage:**

Après la phase de mouillage notre produit sera humide et on doit le sécher jusqu'à l'arrivée à un intervalle de (2-4) % d'humidité totale à l'aide d'un équipement appelé LAF (lit d'air fluidisé). Cet équipement fonctionne avec une circulation d'air chaud avec une température réglée à un intervalle de (60-65) °C et un débit d'entrée du liquide entre (1800-2500) m<sup>3</sup>.

**2.1.3.4. Calibrage :**

Pour faire le calibrage on utilise un calibre (CPS Line) d'un tamis de 2mm pour avoir un produit granulé pour assurer une distribution homogène et une performance optimale des comprimés et n'avoir aucun problème technique à l'étape de compression qui se suit.

**2.1.3.5. Mélange final :**

Le produit calibré est transféré à la chambre de mélange, ensuite on ajoute les excipients tamisés (croscarmellose de sodium 0,5mm et stéarate de magnésium 0,25mm) dans un mélangeur à baril (300 L) à une vitesse de rotation de 12 tr/min pendant 15 minutes.

Après l'opération, on récupère le mélange dans des sachets et on le transfère à la salle de compression dans des chariots.

#### 2.1.4. Compression :

Avant de démarrer la compression :

- On vérifie le montage et l'intégrité des poinçons, en prélevant la production de 10 tours successifs de la machine à comprimer.
- On contrôle l'absence de défauts de forme dus à un poinçon défectueux.
- On fait les contrôles physiques des comprimés au lancement.

La compression des comprimés passe par les étapes suivantes :

**-Premier temps :** on introduit la poudre dans la trémie sur le côté de l'appareil s'écoulant du sabot distributeur.

**-Remplissage :** arasage de la poudre par mouvement du sabot qui élimine l'excès de poudre (mouvement avant/arrière ou de droite à gauche selon un axe horizontal).

**-Pré-compression :** les granulés sont pré-comprimés pour former une base solide pour la compression finale. Cette étape permet également de réduire les écarts de poids et de compacter les granulés de manière uniforme à une force de (0,5-3,5) KN.

**-Compression :** le poinçon supérieur s'abaisse et vient comprimer le volume de poudre avec une force de compression de (3-10) KN.

**-Éjection du comprimé :** le comprimé formé sera éjecté par remontée du poinçon inférieur qui amène le comprimé au bord supérieur de la matrice.

##### 2.1.4.1. Paramètres physiques du comprimé obtenus :

**Tableau 2:** Paramètres physiques du comprimé.

<b>Dimensions</b>	Longueur : 10 mm Largeur : 4,7 mm Épaisseur : 3,5-4,1 mm
<b>Masse cible du comprimé</b>	142,5mg-157,5mg
<b>Forme</b>	Ovale, bioconvexe
<b>Couleur</b>	Blanc
<b>Dureté</b>	(50-120N)
<b>Friabilité</b>	≤1,0% de perte de masse
<b>Désagrégation</b>	≤15 minutes

**2.1.5. Pelliculage :****2.1.5.1. Formules de préparation :****Tableau 3:** L'excipient du pelliculage.

Composant	Quantité en kg/lot
Opary blanc	4,282
Eau purifiée	38,538

**2.1.5.2. Préparation des suspensions aqueuses de pelliculage :**

On introduit l'eau purifiée dans la cuve de préparation, puis on ajoute l'opadry lentement sous faible agitation. A l'aide du réacteur, on mélange la solution pendant 45 minutes jusqu'à dissolution complète. Enfin on fait passer la solution de pelliculage à travers un tamis de 0,075mm.

**2.1.5.3. Lancement du pelliculage :**

On introduit dans la turbine de pelliculage les comprimés nus, ensuite on poursuit le pelliculage jusqu'à ce que 4,5 mg/comprimés de la suspension soit appliqués. Cela est fait en déterminant la quantité de suspension libérée en fonction des différentes vitesses de la pompe péristaltique en utilisant des pistolets en dehors du tambour.

**2.1.5.4. Opération de pelliculage :**

Les étapes du procédé de pelliculage de l'appareil GLAT GC smart 350 sont :

**Préparation des comprimés :** les comprimés sont triés, calibrés et nettoyés pour éliminer toute particule ou impureté.

**Application de la solution de pelliculage :** les comprimés sont placés dans une machine de pelliculage où ils sont arrosés avec la solution de pelliculage (opadry blanc et l'eau purifiée) à l'aide d'un pulvérisateur.

**Séchage :** les comprimés recouverts de solution de pelliculage sont ensuite séchés pour évaporer le solvant et durcir la couche de polymère.

-Refroidissement des comprimés pelliculés ( $T^{\circ} < 30$ ).

**Récupération des comprimés pelliculés :**

On récupère les comprimés pelliculés dans des fûts préalablement tarés et munis de double sac en polyéthylène.

- Déchargement vers la salle de conditionnement.

**2.1.6. Le conditionnement :****2.1.6.1. Conditionnements primaires :**

Cette étape a pour fonction de former un blister complet : PVC + produits + aluminium.

Le conditionnement initial passe par les étapes suivantes :

- Le PVC thermoplastique opaque est placé sous une feuille thermoformée, moulée sous forme de cellules, en augmentant la température du PVC, il peut amollir selon les dimensions définies (profondeur et longueur) d'atorvastatine 10 mg, puis le PVC refroidit et solidifie.
- Le PVC formé se déplace le long de la ligne de production jusqu'à la station de remplissage où se trouvent les comprimés. L'espace créé est comblé, puis l'ensemble est amené au poste de scellage.
- L'aluminium est également transporté sous formes de rouleaux vers la station de scellage en feuilles imprimées. Il est scellé au PVC par air chaud, qui est l'étape de thermo-scellage.
- Les articles emballés passent ensuite par une station de découpe pour être découpés et donner au blister la forme finale selon la configuration souhaitée.
- Une fois les cloques formées et marquées, on les transfère à l'aide d'une ceinture jusqu'à l'encartonneuse en emballage secondaire.

**2.1.6.2. Conditionnement secondaire :**

Le rôle est d'introduire les blisters et la notice dans leur étui pour cela la machine dispose de magasins étuis et à notice.

- Lorsque le blister arrive à l'encartonneuse, il est amené dans l'encartonneuse par le tapis roulant boutique de blisters. Le magasin distribuera 2 blisters par seau dans notre cas.



- Une cellule de détection va transmettre un signal au magasin notice quand les blisters arrivent, une notice pliée en ligne par une plieuse à notice intégrée à l'encartonneuse, est positionnée face aux blisters.
- L'étui à plat est prélevé du magasin et est ouvert en ligne puis il se place face aux blisters et à la notice.
- Les blisters et les notices sont mis dans les boîtes par le poussoir. Les boîtes sont pliées après avoir été marquées avec les informations requises par les autorités du statut sanitaire (numéro de lot, DDP et DDF).
- A la fin du conditionnement une vignette va être automatiquement disposée sur la boîte à la sortie de l'encartonneuse.

### 3. Contrôle physico-chimique d'Atorvastatine LDM 10mg en cours de fabrication (IPC):

#### 3.1. Contrôle de l'humidité résiduelle au cours de séchage, du calibrage et du mélange final :

On prélève 5g du granulé pour déterminer l'humidité résiduelle à l'aide d'un Dessiccateur IR à 105°C, l'appareil mesure automatiquement la perte de masse de la poudre séchée à 105°C jusqu'à poids constant. La teneur en humidité est calculée en comparant le poids initial de l'échantillon au poids final de l'échantillon séché. La norme souhaitée est de (2- 4 %) d'humidité résiduelle.

#### 3.2. Contrôle de lancement et au cours de compression :

Plusieurs tests ont été effectués afin de contrôler la conformité des comprimés non enrobés à savoir ; le contrôle de l'aspect, le test d'uniformité de masse, le test de dureté, le test de friabilité, et le test de désagrégation.

**Tableau 4 : Test en cours de compression.**

Test	Taille de l'échantillon	Norme
Aspect	21 comprimés	-Couleur blanche -Absence de point noirs -Absence de marbrures -Absence de bavures -Absence de collage -Absence de clivage
Masse moyenne(MM)	20 comprimés	142.5 mg -157.5 mg (cible : 150 mg $\pm$ 7.5%)
Masse individuelle	20 comprimés	138.75 mg -161.25 mg (cible 150 mg $\pm$ 7.5%)
Epaisseur	21 comprimés	Valeur moyenne 3.5 -4.1
Dureté	21 comprimés	(50-120) N
Friabilité	44 comprimés	$\leq$ 1% de perte de masse
Désagrégation	6 comprimés	$\leq$ 15 minutes

**3.3. Contrôle IPC étape de pelliculage :****Tableau 5 :** Le test à la fin du pelliculage.

	<b>Aspect</b>	<b>Masse moyenne</b>	<b>désagrégation</b>
<b>Période :</b>	Fin de pelliculage	Fin de pelliculage	Fin de pelliculage
<b>Nombre de comprimés :</b>	20 comprimés	20 comprimés	6 comprimés
<b>Norme :</b>	Comprimés pelliculés ovale biconvexe de couleur blanche	(147-162) mg	≤30 minutes

**3.4. Contrôle au cours du conditionnement :**

Des tests d'étanchéité ont été effectués à la fin du conditionnement primaire. Pour ce faire, les blisters ont été immergés dans le caisson à vide rempli d'eau et de bleu de méthylène sous une pression de 5 bars pendant 5min. Les blisters ont été séchés avec du papier absorbant, puis vérifiés visuellement afin de confirmer l'absence d'eau colorée dans les alvéoles.

**4. Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 10mg (produit fini) :**

Après la fabrication des comprimés de l'Atorvastatine LDM 10mg, une série de tests a été effectuée afin d'évaluer certaines qualités très importantes à savoir :

**4.1. Aspect :**

L'aspect de l'Atorvastatine 10mg LDM comprimés pelliculés blancs à sensiblement blancs de forme ovale biconvexe.

**4.2. Masse moyenne :**

On pèse individuellement 20 comprimés.

On calcule la masse moyenne.

$$MM = \frac{\sum 20 \text{ comprimés}}{20}$$

**Norme :**  $154.5 \pm 5\%$  soit (146 .8 – 162 .2) mg.

#### 4.3. Désagrégation :

On détermine la désagrégation de 6 comprimés en ajoutant un disque dans chaque tube. On utilise l'eau purifiée comme milieu de désagrégation à  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ .

**Norme :**  $\leq 30$  minutes.

#### 4.4. Dissolution :

##### **Principe de la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) :**

La chromatographie liquide à haute performance, est une technique analytique largement utilisée en chimie et en sciences de la vie pour séparer, identifier et quantifier les différents composants d'un échantillon.

Le principe de base de l'HPLC repose sur la séparation des composés présents dans un échantillon par leur interaction différenciée avec une phase stationnaire et une phase mobile. La phase stationnaire est généralement un matériau solide ou un support poreux revêtu, tandis que la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants qui s'écoule à travers la colonne de séparation.

Le processus de séparation se déroule de la manière suivante : l'échantillon est injecté dans le système HPLC, puis poussé à travers la colonne par la phase mobile. Les différents composés de l'échantillon interagissent différemment avec la phase stationnaire en fonction de leurs propriétés chimiques, telles que leur polarité, leur taille, leur affinité pour la phase stationnaire, etc. Cette interaction différenciée entraîne une séparation des composés au sein de l'échantillon.

Une fois que les composés ont traversé la colonne, ils sont détectés par un détecteur approprié, tel qu'un détecteur UV-Vis, un détecteur à fluorescence ou un détecteur de masse. Le détecteur génère un signal proportionnel à la quantité du composé détecté, ce

qui permet d'identifier et de quantifier les différents composés présents dans l'échantillon.



**Figure 26:** Appareille de l'HPLC [79].

### Préparation du milieu de dissolution :

On dissout 27.22g du dihydrogénophosphate de potassium ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) dans 1000ml d'eau (solution de 0,2M) puis on mélange. On dissout 8g d'hydroxyde de sodium ( $\text{NaOH}$ ) dans 1000ml d'eau (solution de 0,2M) ensuite on mélange. On prend 250 ml de la solution de phosphate de potassium monobasique et 112 ml de la solution d'hydroxyde de sodium, on ajoute de l'eau pour compléter le volume à 1000 ml et on mélange. On ajuste le pH à 6,8 avec l'une des deux solutions précédemment préparées.

**Tableau 6 :** Paramètre de l'appareille de dissolution.

<b>Appareil</b>	palettes
<b>Vitesse de rotation</b>	75 rpm
<b>Milieu de dissolution</b>	0,05 M de tampon phosphate pH 6,8
<b>Volume</b>	900 ml
<b>Température</b>	$37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$
<b>Durée</b>	30 minutes

### Préparation de la solution tampon pour la phase mobile :

On ajuste le pH de l'eau à 2.0 avec l'acide ortho-phosphorique .On filtre avec des filtres de  $0,45\mu\text{m}$ .

**Préparation de la phase mobile :**

On fait un mélange tampon : acétonitrile (400,600 v/v). Puis on mélange bien et on dégaze à l'ultrason pendant 5 minutes. Enfin on filtre la phase mobile avec des filtres de 0,45µm.

**Conditions chromatographique :****Tableau 7 :** Conditions chromatographique de l'HPLC.

<b>Colonne</b>	Inertsil ODS 3V (250 x 4,6 mm) 5
<b>Débit</b>	1,5 tr/minutes
<b>Longueur d'onde</b>	245nm
<b>Volume d'injection</b>	50 µl
<b>Température du tour</b>	30°C
<b>Température du compartiment des échantillons</b>	25°C
<b>Temps d'analyse</b>	10 minutes (temps de rétention : 5,5 minutes)

**Préparation du blanc :**

On utilise le milieu de dissolution comme blanc.

**Préparation de la solution standard mère :**

On pèse 58mg du standard d'atorvastatine calcium. On ajoute 70 ml de méthanol puis on met dans un bain à ultrasons jusqu'à dissolution complète. Ensuite on complète le volume à 100 ml avec du méthanol.

**Préparation de la solution standard :**

On prend 1ml de la solution standard mère et on dilue à 50ml avec le milieu de dissolution. On filtre (0,45 µm).

**Procédure de la solution essai :**

On met 900 ml du milieu de dissolution dans chaque récipient et on laisse l'appareil s'équilibrer à une température de  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Puis on met un comprimé dans chaque

réceptier. On opère à une vitesse de 75rpm. Ensuite on prélève environ 20ml de chaque réceptier et enfin on filtre à travers des filtres de 0,45 µm.

**Procédure :**

**Tableau 8 :** Le nombre d'injection des solutions.

<b>Solution standard</b>	5 injections
<b>Solutions essaie</b>	1 injection

**Tableau 9 :** Conformité du système chromatographique.

<b>RSD</b>	≤ 2.0 %
<b>Facteur de trainée</b>	≤ 2.0
<b>Nombre de plateaux théoriques</b>	≥2000

Le pourcentage de la dissolution du principe actif libéré est déterminé selon la formule suivante:

$$\%d'atorvastatine = \frac{Ae}{As} \times Cs \times 900 \times \frac{Ts}{100} \times 0.9671$$

**Ae** : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution essai.

**As** : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution standard.

**Cs** : Concentration de la solution standard.

**Ts** : Pureté du standard d'atorvastatine (%).

**Q**= Le pourcentage de l'atorvastatine dissout.

**Norme** : Q ≥70% après 30 minutes.

**4.5. Uniformité de teneur :**

**La solution tampon et la phase mobile :**

La préparation de la solution tampon et la phase mobile sont identiques au test de la dissolution

**Tableau 10 :** Conditions chromatographiques.

<b>Colonne</b>	Inertsil ODS 3V (250×4.6 mm),5µm
<b>Débit</b>	1.5 ml/minutes
<b>longueur d'onde</b>	245 nm
<b>Volume d'injection</b>	20µm
<b>Température de four</b>	30°C
<b>Température du compartiment des échantillons</b>	25°C
<b>Temps d'analyse</b>	8 minutes (temps de rétention : 5minutes)

**Préparation du diluant :**

-Eau : éthanol (300 ; 700 v/v).

**Préparation du blanc :**

On utilise le diluant comme blanc.

**Préparation de la solution standard :**

On pèse 40 mg du standard d'Atorvastatine calcium. On ajoute 140 ml de diluant, puis on met dans un bain à ultrasons jusqu'à dissolution complète. Ensuite on complète le volume à 200 ml avec le diluant.

**Préparation de la solution essai :**

On met chaque comprimé dans une fiole de 25 ml, on ajoute 20 ml de diluant puis on met au bain à ultrason pendant 30 minutes avec agitation intermittente. On agite magnétiquement pendant 30 minutes, ensuite on complète le volume au trait de jauge avec le diluant. On filtre à travers des filtres de 0.45 µm, et enfin on dilue 5 ml du filtrat à 10 ml avec le diluant



**Tableau 11** : Nombre d'injection de solution.

<b>Blanc</b>	1 injection
<b>La solution standard</b>	5 injections
<b>La solution essai</b>	1 injection de chaque solution essai

**Tableau 12** : Conformité du système chromatographique.

<b>RSD</b>	$\leq 2.0\%$
<b>Facteur de trainée</b>	$\leq 2.0\%$
<b>Nombre de plateaux théorique</b>	$\geq 2000$

Le pourcentage de la dissolution du principe actif libéré est déterminé selon la formule suivante :

$$\%d'atorvastatine = \frac{Ae}{As} \times Cs \times 900 \times \frac{Ts}{100} \times 0.9671$$

**Ae** : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution essai.

**As** : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution standard.

**Cs** : Concentration de la solution standard.

**Ts** : Pureté du standard d'atorvastatine (%).

**Q**= Le pourcentage de l'atorvastatine dissout.

**Norme** :

1 des 10 comprimés testés peut s'écarter de  $\pm 15\%$  de la teneur moyenne et aucun comprimé ne s'écarter de  $\pm 25\%$  de la teneur moyenne.

Pas plus de 1 comprimé sur 30 ne s'écarter de  $\pm 15\%$  de la teneur moyenne et aucun comprimé ne s'écarter de  $\pm 25\%$ .

1 comprimé sur 10 peut s'écarter de cet intervalle: (81.01% - 105.60%).

Aucun comprimé sur 20 ne doit s'écarter de cet intervalle : (71.48% - 110.13%).

**4.6. Dosage :**

La préparation de la solution tampon, de la phase mobile, du diluant et les conditions chromatographiques sont identiques au test de la dissolution.

**Préparation de la solution standard :**

On pèse 42 mg de standard d'atorvastatine calcium. Puis On ajoute 140 ml de diluant, ensuite on met dans le bain à ultrason jusqu'à dissolution complète. Et enfin on complète le volume à 200 ml avec le diluant.

**Préparation de la solution essai :**

On broie les 20 comprimés du test du poids moyen en poudre fine. On pèse une quantité équivalente à 100 mg d'atorvastatine que l'on introduit dans une fiole jaugée de 500 ml, puis on ajoute 300 ml de diluant et on met dans un bain à ultrason pendant 30 minutes sous agitation intermittente. Ensuite on agite magnétiquement pendant 30 minutes, on complète le volume au trait de jauge avec le diluant. Et enfin on filtre à travers des filtres de 0.45 $\mu$ m.

**Procédure :**

**Tableau13 :** Nombre d'injection de la solution standard et la solution essai.

<b>La solution standard</b>	5 injections
<b>La solution essai</b>	1 injection

**Conformité du système chromatographique :**

**Tableau 14 :** Les normes de la conformité du système chromatographique.

<b>RSD</b>	$\leq 2.0\%$
<b>Facteur de trainée</b>	$\leq 2.0\%$
<b>Nombre de plateaux théorique</b>	$\geq 2000$

Le pourcentage de la dissolution du principe actif libéré est déterminé selon la formule suivante :

$$\%d'atorvastatine = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{Ts}{100} \times Pm \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

**Ae** : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution essai.

**As** : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution standard.

**Cs** : Concentration de la solution standard.

**Ts** : Pureté du standard d'atorvastatine (%).

**Q**= Le pourcentage de l'atorvastatine dissout.

**Pm** : Poids moyen des 20 comprimés.

**Norme** : 90-110%.

#### **4.7. Substance apparentées :**

##### **Préparation de la solution tampon pour la phase mobile :**

On dissout 3,9g d'acétate d'ammonium dans 1000ml d'eau. On ajuste le pH à 5.0±0.1 avec une solution d'acide acétique glacial, puis on filtre (0.45µm).

##### **Préparation de la phase mobile A :**

On fait un mélange tampon : acétonitrile (670 :120 :210 v/v) .On mélange bien et on dégaze à l'ultrason pendant 10 minutes.

##### **Préparation de la phase mobile B :**

On fait un mélange tampon : acétonitrile (270 : 120 : 610 v/v). On mélange suffisamment et on dégaze à l'ultrason pendant 10 minutes.

**Tableau 15** : Paramètre de l'appareille d'HPLC.

<b>Colonne</b>	Zorbax RXC8 (250 x 4,6 mm)
<b>Débit</b>	1,5 ml/minutes
<b>Longueur d'onde</b>	244nm
<b>Volume d'injection</b>	20µl
<b>Température du four</b>	30°C
<b>Température du compartiment des échantillons</b>	25°C
<b>Temps d'analyse</b>	40 minutes pour la solution standard et la solution de résolution. 115minutes pour le blanc, le placebo et la solution essai.

**Temps de rétention d'atorvastatine** : environs 30 minutes.

**Préparation du diluant :**

On fait un mélange eau / Acétonitrile (60 : 40 v/v), puis on dégaze à l'ultrason.

**Préparation de blanc :**

On utilise le diluant comme blanc

**Préparation de la solution standard mère :**

On pèse 52 mg de standard d'atorvastatine calcium dans une fiole jaugée de 100 ml, on ajoute 30ml de diluant. Puis on met dans le bain à ultrason jusqu'à dissolution complète. Et enfin on complète le volume à 100ml avec le diluant.

**Préparation de la solution standard diluée :**

On prend 1 ml de la solution standard mère et on dilue à 50 ml avec le diluant. Ensuite on prend 3 ml de cette dernière solution et on les dilue à 25 ml avec le diluant.

**Préparation de la solution mère de l'impureté B :**

On pèse 2 mg de l'impureté B d'atorvastatine dans une fiole de 10 ml, puis on ajoute 7ml du diluant et on met au bain à ultrasons jusqu'à dissolution complète. Enfin on complète le volume à 10 ml avec le diluant.

**Préparation de la solution de résolution:**

On mélange 5 ml de la solution mère de l'impureté B et 1 ml de la solution standard mère puis on complète le volume à 20 ml avec le diluant.

**Préparation de la solution essai:**

On broie 20 comprimés en poudre fine, on pèse une quantité équivalente à 25 mg d'atorvastatine dans une fiole jaugée de 50ml. Puis on ajoute 30 ml de diluant et on met dans un bain à ultrasons pendant 10 minutes avec agitation intermittente. Ensuite on agite magnétiquement pendant 10 minutes. Enfin on complète le volume au trait de jauge avec le diluant et on filtre à travers des filtres de 0.45µm.

**Préparation de la solution Placebo:**

On pèse 361.3 mg du placebo dans une fiole jaugée de 50ml. On ajoute 30 ml de diluant et on met dans un bain à ultrasons pendant 10 minutes avec agitation intermittente. Ensuite on complète le volume au trait de jauge avec le diluant. Et enfin on filtre à travers des filtres de 0.45 µm.

**Séquence d'injection :****Tableau 16 : Le nombre d'injection des solutions.**

Désignation	Nombre d'injection
<b>Blanc</b>	01
<b>Solution placebo</b>	01
<b>Solution de résolution</b>	01
<b>Solution standard diluée</b>	06
<b>Solution essai</b>	01

**Procédure :**

On mesure l'aire de tous les pics et on néglige les pics qui correspondent au blanc et au placebo de la solution essai.

**Tableau 17:** Conformité du système chromatographique.

<b>RSD</b>	$\leq 10.0\%$
<b>Résolution entre l'atorvastatine et l'impureté B</b>	$\geq 1.5$

Le calcul du pourcentage de chaque impureté :

$$\% \frac{P}{P} \text{ de chaque impureté} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{Ts}{100} \times Pm \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

**Ae** : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution essai.

**As** : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution standard.

**Cs** : Concentration de la solution standard.

**Ts** : Pureté du standard d'atorvastatine (%).

**Q** = Le pourcentage de l'atorvastatine dissout.

**Pm** : Poids moyen des 20 comprimés.

**Norme :**

Chaque impureté  $\leq 0.2\%$ .

Total des impuretés  $\leq 2.0\%$ .

**5. Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM 10mg (produit fini) :**

Ce contrôle a pour but de dénombrer les germes aérobies totaux, dénombrement des moisissures et levures totaux, ainsi que la recherche spécifique *d'Escherichia coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* afin d'assurer une bonne qualité hygiénique et éviter le danger des contaminations microbiennes.

**5.1. Préparation de l'échantillon :**

On flambe brièvement le blister avec la chaleur montante de la flamme du bec Bunsen et on déblistère 65 comprimés, ce qui équivaut à 10g d'atorvastatine. Après on dissout les comprimés dans 90 ml de la solution tamponnée au chlorure de sodium +1%

tween 80 pH=7 stérile pour avoir un rapport de dilution de 1/10 et on mélange soigneusement au vortex de temps à autre.

La masse moyenne d'un comprimé de ce produit étant de  $154.5\text{mg} \pm 5\%$ .

**La norme :**

(146.8 mg -162.2mg).

**5.2. Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et levures et moisissures (DMLT):**

Le dénombrement est réalisé par la technique suivante :

**Ensemencement en profondeur :**

On fait une deuxième dilution décimale en transférant 10ml de la première dilution dans 90 ml du même diluant et on prépare 2 boîtes de pétri par milieu. On introduit dans chaque boîte de pétri 1ml de la deuxième dilution et on ajoute 15-20 ml du milieu gélosé liquéfié et maintenu en surfusion à 45°C, adapté à chaque milieu de culture. (Le milieu TSA pour les bactéries et le milieu SDA pour les levures et moisissures). Ensuite on mélange soigneusement les boîtes de pétri.

**5.2.1. Dénombrement de germes aérobie mésophiles viables totaux :**

Sur milieu TSA incubation a 30-35 °C pendant 3-5 jours.

**5.2.2. Dénombrement des levures et moisissures totales :**

Sur milieu SDA, incubation a 20-25°C pendant 5-7 jours.

**5.3. Recherche *Escherichia coli* :**

On transfère 10 ml d'échantillon dans 100 ml du milieu TSB, on incube à une température entre 30-35°C pendant 18-24 heures dans un incubateur spécifique. Et on transfère 1 ml dans 100 ml MCB, l'incubation se fait à 42-44°C pendant 72 heures dans un incubateur spécifique. Enfin on repique sur la boîte MCA et on fait une incubation à une température de 35°C pendant 72 heures.

**5.4. Recherche salmonella :**

On dissout 10 g du produit dans 90 ml du diluant et on incube à une température entre 30-35°C pendant 18-24 heures, après on transfère 0.1 ml dans 10 ml RVB et on incube à une température de 30-35°C pendant 24h et enfin on fait le repiquage sur une boîte XLD et on fait l'incubation à une température entre 30-35°C pendant 18-48 heures.

**5.5. Recherche *staphylococcus aureus* :**

On transfère 10 ml de l'échantillon dans 100 ml du milieu TSB est on incube à une température entre 30-35°C pendant 18-24 heures. Après on fait le repiquage sur une boîte

CHAPMAN, et on fait l'incubation à une température entre 30-35°C pendant 24-72 heures.

#### **5.6. Recherche de *Pseudomonas aeruginosa* :**

On transfère 10 ml de l'échantillon dans 100 ml du milieu TSB est on incube à une température entre 30-35°C pendant 18-24 heures. Après on fait le repiquage sur une boîte Cétrimide, et on fait l'incubation à une température entre 33°C pendant 72 heures.



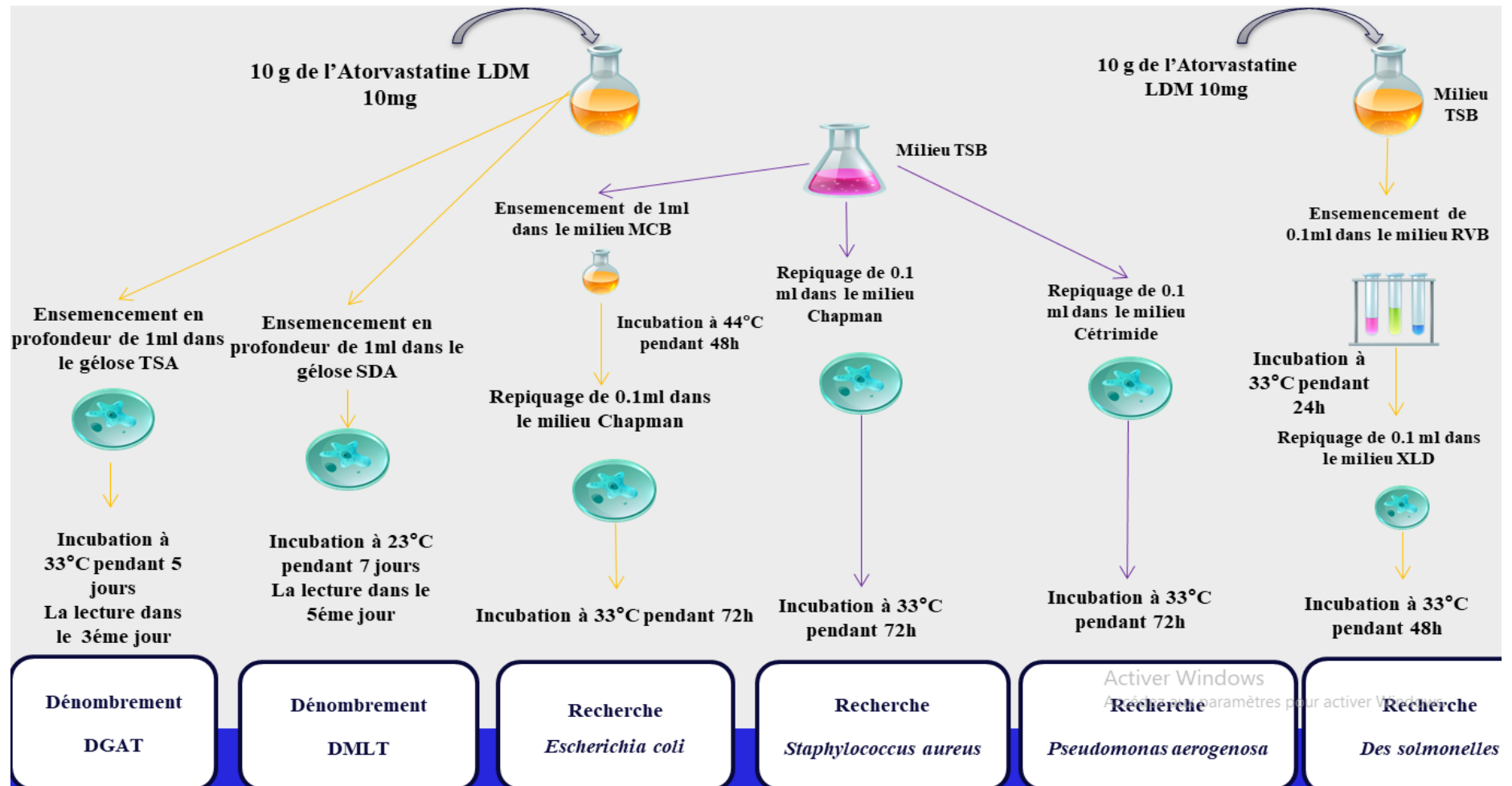


Figure 27 : Schéma récapitulatif des analyses microbiologique de l'Atoravastatine LDM 10mg.

# CHAPITRE 03

# RÉSULTATS

ET

# DISCUSSION

### 1. Résultats et discussion partie physico-chimique et microbiologique :

Tous les résultats obtenus sont comparés avec les normes précisées par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition afin de déterminer la conformité de l'atorvastatine 10 mg.

#### 1.1 . Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine 10mg en cours de fabrication :

##### 1.1.1. Humidité résiduelle au cours de séchage, calibrage et mélange final :

Les résultats obtenus pour les taux de l'humidité résiduelle du granulé de l'Atorvastatine 10 mg sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau18** : Contrôle de l'humidité résiduelle.

Humidité résiduelle	Résultats	Normes	Conformité
Fin de séchage	2.67 %	[2% – 4%]	Conforme
Fin de calibrage	2.87 %		
Mélange final	2.42 %		

Ce résultat appartient à l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition (2 à 4%), ce qui permet de conclure que l'humidité résiduelle du séchage, du calibrage et du mélange final sont conformes.

##### 1.1.2. Contrôle de lancement et au cours de compression :

**Tableau 19** : Tests au cours de compression.

Tests	Résultats	Normes	Conformité
<b>Contrôle de l'aspect</b>	Comprimé nus ovale biconvexe de couleur blanche	Comprimé ovale biconvexe de couleur blanche	Conforme
<b>Uniformité de masse</b>	Min = 146.7 mg Max = 156.1 mg Moy = 151.4 mg	150mg $\pm$ 7.5% [142.5mg – 157.5 mg]	
<b>Test de la dureté</b>	96.70 N	[50 – 120 N]	
<b>Test de friabilité</b>	0.15%	$\leq$ 1% de perte de masse	
<b>Test de désagrégation</b>	1 minutes et 51 seconde	$\leq$ 15 minutes	
<b>Masse moyenne</b>	155.44 mg	142.5 mg -157.5 mg	

D'après le tableau 19, tous les tests réalisés sont conforme et la compression peut être lancée.

**1.1.3. Contrôle à fin de pelliculage :**

**Tableau 20** : Contrôle à fin de pelliculage.

Teste	Résultat	Conformité
<b>Aspect</b>	Comprimés pelliculés ovale biconvexe de couleur blanche.	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	156.44 mg	
<b>Désagrégation</b>	2 minutes	

## Chapitre 03 : Résultats et discussion

Les résultats du contrôle à la fin du pelliculage sont conformes.

### 1.1.4. Contrôle au cours du conditionnement :

Tous les échantillons analysés ont montré une bonne étanchéité du blister et donc un bon conditionnement lors du stockage. Ce qui permet de conclure que le produit est conforme selon les normes décrites par la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

### 1.2. Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine 10mg (produit fini) :

#### 1.2.1. Aspect :

Le résultat de l'aspect de l'Atorvastatine 10 mg est présenté dans le tableau suivante :

**Tableau 21** : Aspect des comprimés d'Atorvastatine 10mg.

teste	Norme	Conformité
Aspect	Comprimés pelliculés blancs de forme ovale biconvexe.	Conforme.

Les résultats obtenus montrent que l'aspect du comprimé répond aux exigences de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

#### 1.2.2. Masse moyenne :

Le résultat de la masse moyenne est présenté dans le tableau suivant :

**Tableau 22** : La masse moyenne.

Teste	Résultat	Norme	Conformité
Masse moyenne	155.44 mg	154.5mg±5% (146.8-162.2) mg	Conforme

Les résultats obtenus montrent que la masse moyenne du comprimé répond aux exigences de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

### 1.2.3. Uniformité de masse :

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 23** : Uniformité de masse.

Teste	Résultat	Norme	conformité
Uniformité de masse	Min = 151.4 mg	154mg $\pm$ 5%	Conforme
	Max = 162 mg	[146.8.mg–162.2mg]	
	Moy = 155.66 mg		

Les résultats obtenus se trouvent dans l'intervalle exigé par la pharmacopée, ce qui assure l'homogénéité des comprimés. De ce fait, les résultats sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

### 1.2.4. Test dissolution :

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

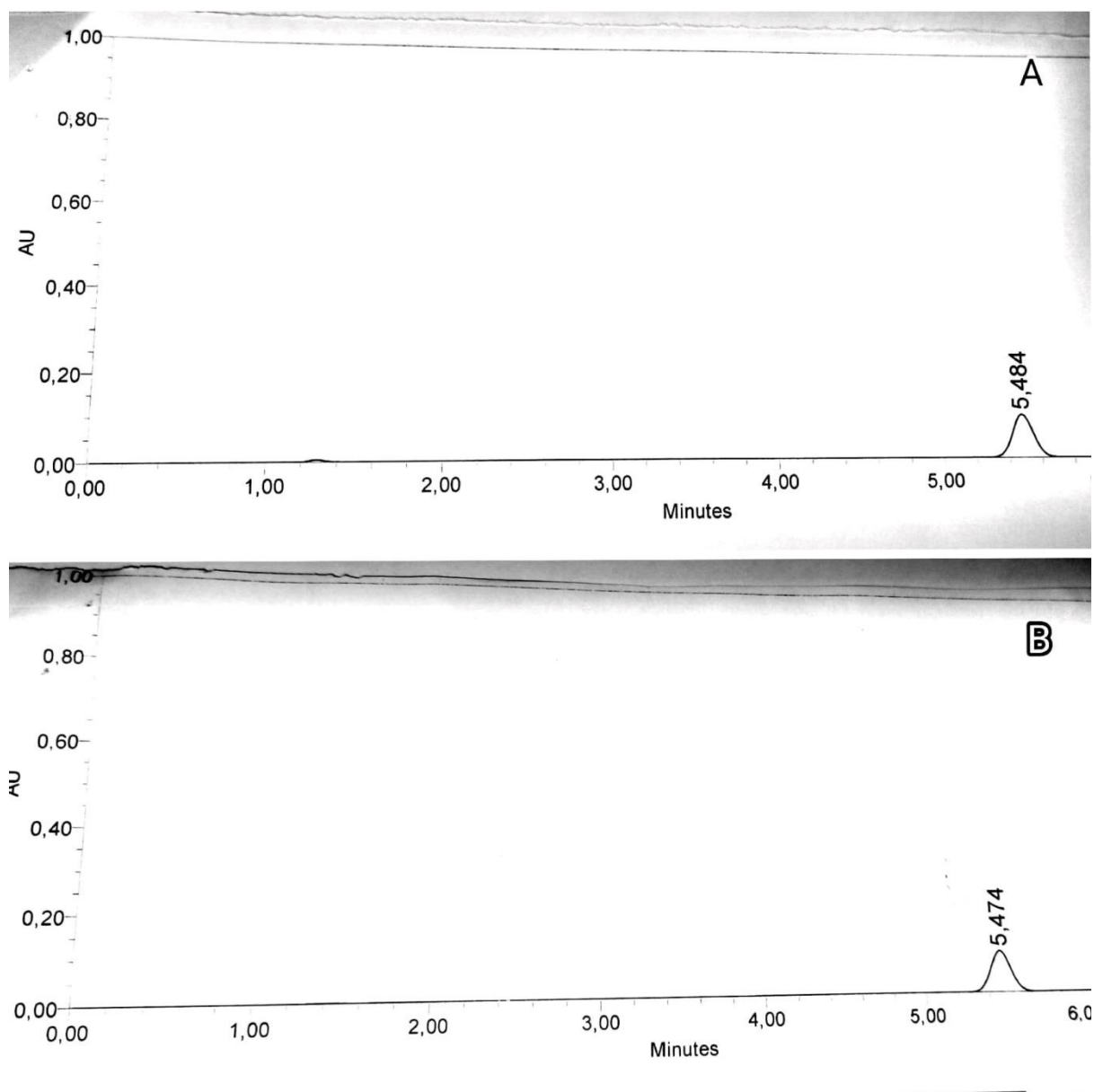
**Tableau 24** : Résultat du test de dissolution.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Dissolution</b>	Plateaux théoriques : 8000	$\geq 2000$	Conforme
	Facteur de trainée : 1	$\leq 2$	
	Temps de rétention : Cp 01: 5.485 minutes Cp 02: 5.485 minutes Cp 03: 5.484 minutes Cp 04: 5.484 minutes Cp 05: 5.486 minutes Cp 06: 5.484 minutes Moy = 5.484 minutes	Identique ou proche du temps de rétention du standard  (5.574 minutes)	
	Q= 89.03%	$\geq 75\%$	

## Chapitre 03 : Résultats et discussion

Le chromatogramme présenté dans la figure 28 indique que le pourcentage du test de dissolution de chacun des six comprimés de l'Atorvastatine LDM 10 mg après 30 minutes est de 89.03%. Cette valeur est supérieure à 75%, selon la norme de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition, le résultat est donc conforme.

L'ensemble des résultats montrent que le produit fini (Atorvastatine LDM 10mg) est conforme et que la dissolution des comprimés se fait en libération immédiate.



**Figure 28** : Chromatogramme de dissolution de l'Atorvastatine LDM 10mg;  
A : Solution Essai ; B : Solution standards.



## Chapitre 03 : Résultats et discussion

La moyenne du temps de rétention des six comprimés de l'Atorvastatine LDM 10mg est de 5.484 minutes (Figure 28A). Cette valeur est proche de celle du standard qui est de 5.474 minutes (Figure 28B), ce qui permet de confirmer l'identité et la pureté du principe actif.

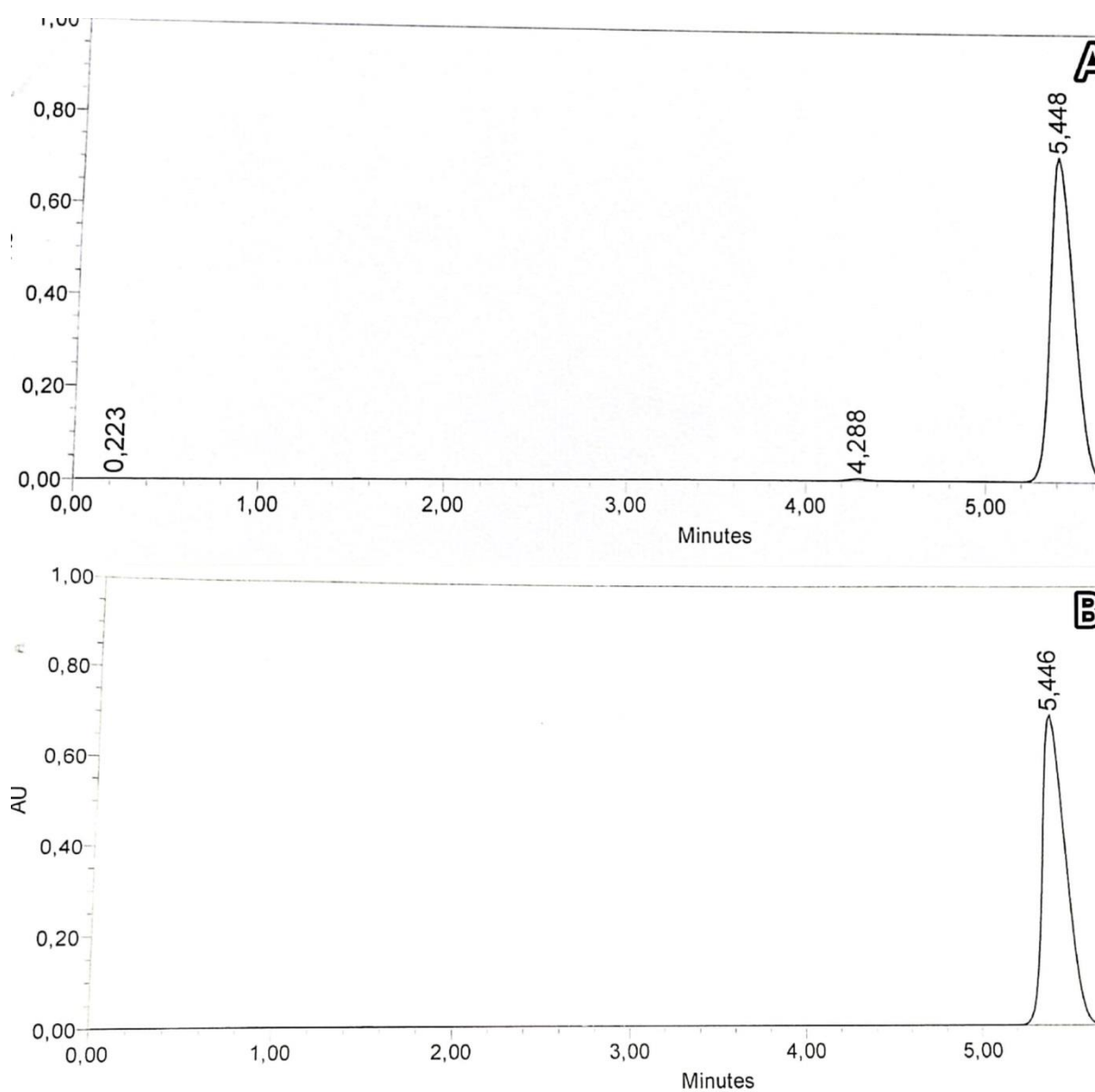
### 1.2.5. Dosage :

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 25** : Résultat de dosage.

Test	Lecture	Norme	Conformité
<b>Test de dosage</b>	Facteur de trainée : 1	$\leq 2$	Conforme
	Plateaux théorique : 8000	$\geq 2000$	
	Temps de rétention : 5.448 minutes	Identique ou proche du TR du standard (5.446 minutes)	
	% de l'Atorvastatine : 101.89%	[90% - 110%]	

Le résultat du pourcentage du principe actif est de 101.89%. Cette valeur appartient à l'intervalle (90% -110%) de la norme citée dans la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition. La teneur de l'Atorvastatine en principe actif est donc conforme.



**Figure 29** : Chromatogrammes de dosage du principe actif  
A : Solution essai. B : Solution standards.

Le temps de rétention de la solution essai (figure 29A) est proche de la solution standard (figure 29B) (5.448 minutes pour l'essai et 5.446 minutes pour le standard), ce qui confirme l'identité du principe actif.

### 1.2.6. Substances apparentées :

Les résultats du dosage des substances apparentées des comprimés de l'Atorvastatine 10mg sont résumés dans le tableau 26 :

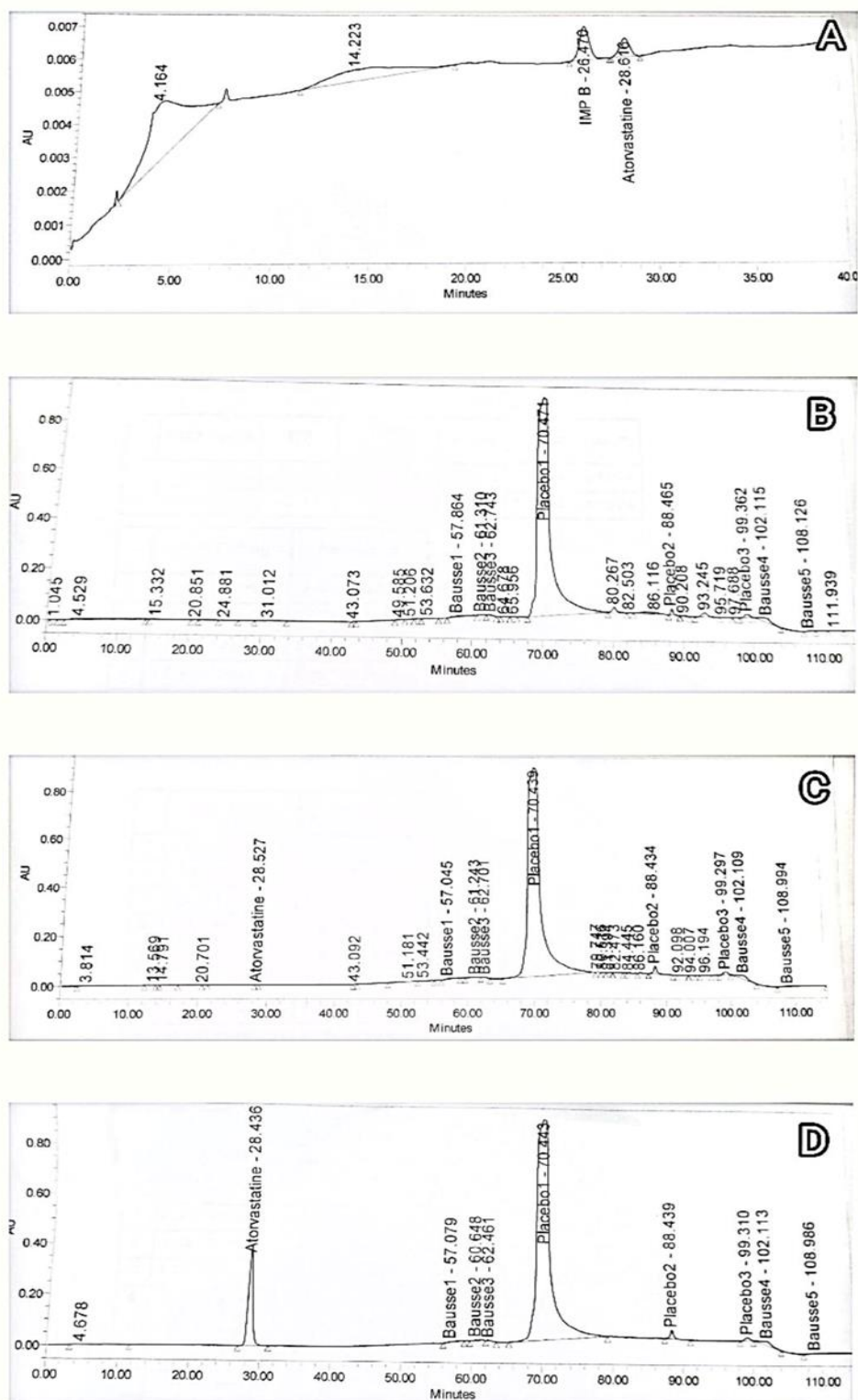
**Tableau 26** : Test de substances apparentées.

Test	Lecture	Norme	Conformité
Substances apparentées	RSD : 0.74%	$\leq 10\%$	Conforme
	Résolution entre l'Atorvastatine et l'impureté B = 1.5	$\geq 1.5$	
	T <sub>R</sub> de l'Atorvastatine: 28.436 minutes	Identique ou proche du temps de rétention du standard (28.455minutes)	
	% de l'impureté : aucune impureté n'a été détectée (ND)	Chaque impureté $\leq 0.2\%$ Total des impuretés $\leq 2\%$	

D'après le tableau ci-dessus, le RSD est de 0.74%, il est donc inférieur à 10%. Ce résultat affirme la conformité du système HPLC.

La valeur de la résolution entre le pic de l'atorvastatine et le pic de l'impureté B est de 1.5 conformément à la norme ( $\geq 1.5$ ). La séparation entre les deux pics est observée dans la figure 30A.

Le temps de rétention de la solution d'Atorvastatine est de 28.436 minutes (figure 30D), ainsi que le temps de rétention de la solution standard d'atorvastatine est de 28.616 minutes (figure 30A). Les deux valeurs sont proches, ce qui confirme l'identité du principe actif (Atorvastatine).



**Figure 30 :** Chromatogrammes de dosage des substances apparentées d'Atorvastatine LDM 10mg ;  
**A.** la solution de la résolution ; **B.** la solution du blanc **C.** la solution de placebo. **D.** la solution essai.

## Chapitre 03 : Résultats et discussion

D'après le chromatogramme obtenu, les impuretés inconnues n'ont pas été détectées (Figure30). Donc l'Atorvastatine LDM 10 mg est conforme selon la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

### 1.2.7. Test d'uniformité de teneur de l'Atorvastatine 10 mg :

Les résultats de l'uniformité de teneur de l'Atorvastatine LDM 10 mg sont regroupés dans le tableau 27 :

**Tableau 27** : Résultat d'uniformité de teneur.

Test	Lecture	Norme	Conformité
Uniformité de teneur	RSD : 0.5%	$\leq 2\%$	Conforme
	Plateaux théoriques : 8000	$\geq 2000$	
	Facteur de trainée : 1	$\leq 2$	
	$T_R = 5.445$ minutes	Identique ou proche du temps de rétention du standard (5.447 minutes)	
	%d'Atorvastatine = 101.84%	1 comprimé sur 10 peut s'écarter de cet intervalle: (81.01% - 105.60%) Aucun comprimé sur 20 ne doit s'écarter de cet intervalle : (71.48% - 110.13%)	

D'après le tableau 27, le RSD (0.5%), le nombre de plateaux théoriques (8000) et le facteur de trainée (1), ces résultats montrent que le système de l'HPLC est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

### 1.3. Contrôle microbiologique du produit fini :

Les résultats des analyses microbiologiques du produit fini Atorvastatine 10 mg sont présentés dans le tableau 28 :

**Tableau 28 :** Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM 10mg (produit fini).

Tests	Résultats	Normes
Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux.	00 UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/ g
Dénombrement des levures et moisissures totales.	00 UFC/g	$\leq 10^2$ UFC/ g
Recherche d' <i>Escherichia coli</i> .	Absence /g	Absence /g
Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i> .	Absence /g	Absence /g
Recherche de <i>Pseudomonas aéroginosa</i> .	Absence /g	Absence /g
Recherche de <i>Salmonella</i> .	Absence / 10 g	Absence /g

Les résultats représentés dans le tableau 28 montrent l'absence des germes viables totaux, des levures et des moisissures, ainsi que des germes pathogènes (*E. coli*, *S. aureus*, *P. aéroginosa* et *Salmonelle*). Ces résultats répondent aux normes exigées par la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition, ce qui confirme que le produit fini est de bonne qualité microbiologique.

# CONCLUSION

### **CONCLUSION :**

Le stage que nous avons effectué au sein de l'entreprise pharmaceutique « LDM groupes », nous a permis de découvrir le monde professionnel et d'acquérir de bonnes connaissances dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

Dans cette étude, nous avons découvert les différentes étapes de production du médicament « Atorvastatine 10 mg » et nous avons tenté d'évaluer sa qualité. Pour se faire, différentes analyses physicochimiques et microbiologiques ont été réalisées au sein du laboratoire de contrôle qualité de LDM, en se référant et en respectant les méthodes préétablies par la Pharmacopée Européenne 9ème édition. Ces opérations ont pour seul but de concrétiser et d'atteindre les normes exigées.

En conclusion, les résultats du contrôle qualité étaient conformes, cela est un indicateur positif de la qualité du processus de fabrication et de contrôle qualité utilisé pour produire l'atorvastatine. Ce qui permet de garantir que le produit est prêt à être commercialisé et utilisé pour le traitement des patients atteints d'hypercholestérolémie en toute sécurité.

Cependant, il est important de souligner que le contrôle qualité est un processus continu et que des contrôles réguliers sont nécessaires pour certifier la qualité du produit et ce tout au long de sa durée de vie.



## Référence bibliographiques

---

### Références bibliographiques

- [1] **Harding, D. J., Wyse, J. J., Dobson, C., & Morenoff, J. D.** (2014). Making ends meet after prison. *Journal of Policy Analysis and Management*.
- [2] **Gad, S. C.** (2008). *Pharmaceutical manufacturing handbook: production and processes*. John Wiley & Sons.
- [3] **Haider, S. I.** (2006). *Validation standard operating procedures: A step by step guide for achieving compliance in the pharmaceutical, medical device, and biotech industries*. CRC Press.
- [4] **Berry, I. R., & Harpaz, D.** (2001). *Validation of active pharmaceutical ingredients*. Informa healthcare.
- [5] **Grmek, M. D.** (1995). *Le concept de maladie. Histoire de la pensée médicale en Occident*.
- [6] **Baraios, C., & Christine, J.** (1985). *Pharmacie (4ème édition)*. Paris.
- [7] **Lambert, C.** (2015). *Précis de pharmacologie: du fondamental à la clinique*. P. Beaulieu (Ed.). Les presses de l'université de Montréal.
- [8] **Waller, P., & Haughton, W.** (2017). *Pharmacovigilance: Principles & Database Modules*. Wiley.
- [9] **Vo, M.** (2015). *Les comprimés, une forme d'avenir? (Doctoral dissertation, Université de Lorraine)*.
- [10] **Sarris, J., McIntyre, E., & Camfield, D.** (2013). Plant-based medicines for anxiety disorders, part 1: a review of preclinical studies. *CNS drugs*.
- [11] **Katzung, B. G., & Trevor, A. J.** (2021). *Basic and Clinical Pharmacology (15th ed.)*. McGraw-Hill Education.
- [12] **Fairweather-Tait, S. J., & Johnson, P. R.** (1995). *The Role of Minerals in Medicine*. *British Medical Bulletin*.

## Référence bibliographiques

---

- [13] **Foye, W. O., & Lemke, T. L.** (2013). Foye's Principles of Medicinal Chemistry (7th ed.). Wolters Kluwer.
- [14] **Vlietinck, A. J., Van Hoof, L., Totté, J., Lasure, A., & Vanden Berghe, D.** (1995). Screening of hundred Rwandese medicinal plants for antimicrobial and antiviral properties. *Journal of Ethnopharmacology*.
- [15] **Sánchez, S., & Demain, A. L.** (2002). Metabolic regulation of fermentation processes. *Enzyme and Microbial Technology*.
- [16] **Aulton, M. E.** (2002). *Pharmaceutics: the science of dosage form design* (2nd ed.). Churchill Livingstone.
- [17] **Katzung, B. G.** (2006). *Pharmacologie fondamentale et clinique*. Flammarion médecine-sciences.
- [18] **Le Hir, A., Chaumeil, J. D., & Brossard, D.** (2009). *Pharmacie Galénique: Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication* (9ème édition). Elsevier/Masson.
- [19] **Onahès, R., & Devaller, B.** (1988). *Chimie générale* (4ème édition). Raymond.
- [20] **Picart, L.** (2022). Résistance mécanique des comprimés pharmaceutiques Tab-in-Tab : caractérisation et liens avec les paramètres matériaux et procédés.
- [21] **Djamila, A.** (2010). Synthèse, étude physico-chimique et pré formulation d'un dérivé PYRIDO [3,2g] QUINOLEINE TRIMETHYLE (Doctoral dissertation, Université de la Méditerranée).
- [22] **Agence européenne des médicaments (EMA).** (2015). Colorants et pigments utilisés dans les médicaments: perspectives réglementaires et de sécurité.
- [23] **Liguori, D.** (2016). L'importance de la pharmacie dans le système de santé. *Ordre des pharmaciens du Québec*.
- [24] **Chopra, K. L., & Kohli, S. K.** (2002). *Pharmaceutical Tablets*. *Advanced Drug Delivery Reviews*.
- [25] **Paul, W. S. H., & Heng, P. W. S.** (2007). *Capsules*. *Advanced Drug Delivery Reviews*.

## Référence bibliographiques

---

- [26] **Sherry, R., & Gray, R.** (2010). Oral Liquid Dosage Forms. Pharmaceutical Sciences Encyclopedia.
- [27] **Murthy, C. N., & Sharma, R. K.** (2010). Topical Gels. Pharmaceutical Sciences Encyclopedia.
- [28] **Chebbi, K., & Masmoudi, H.** (2015). Formes galéniques dermiques.
- [29] **Channawar, P. N., & Kulkarni, R. V.** (2010). Parenteral Formulations. Pharmaceutical Sciences Encyclopedia.
- [30] **Gibaldi, M., & Perrier, D.** (2009). Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics (5th ed.). Wiley.
- [31] **Verma, R., & Cholkar, K.** (2013). Pharmacokinetics and oral drug delivery. In Pharmaceutical Sciences Encyclopedia.
- [32] **Baudouin, D., Labetoulle, M. A., Glikman, J. D., Kodjikian, L., Liang, P., & Creuzot-Garcher, B.** (2017). Pharmacological therapy of diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. Handbook of Experimental Pharmacology.
- [33] **Birch, S., & Kocis, P.** (2008). The use of intramuscular injections in the community. Nursing Standard.
- [34] **Bala, R.** (2014). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rectal drug delivery. Journal of Controlled Release.
- [35] **Boulanger, T.** (2014). Les formes pharmaceutiques et les voies d'administrations pharmacie galénique.
- [36] **Kumar, R.** (2016). Transdermal Delivery of Drugs. Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research.
- [37] **Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C.** (2004). An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. New England Journal of Medicine.
- [38] **Boissel, J. P., Bouvenot, G., & Lemair, F.** (2010). Médicaments génériques: comprendre, évaluer, choisir. La Documentation française.

## Référence bibliographiques

---

- [39] **Kesselheim, H. G.** (2015). Médicaments génériques et princeps: une analyse comparative de la sécurité des médicaments aux États-Unis. *The Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*.
- [40] **Rivey, S., & Cardot, J. M.** (2016). Classification des médicaments: enjeux pour la pratique pharmaceutique. *Revue de la Pharmacie Hospitalière et de la Pharmacothérapie*.
- [41] **VO, M.** (1989). Les comprimés, une forme d'avenir.
- [42] **Alexis, C., & Alex, B.** (2015). *Le pesage en milieu Pharmaceutique*. France.
- [43] Poste de pesée (secteur 95). [Enligne]. Disponible sur:  
<http://www.aazpesage.com/realisation-33-indicateur-de-pesage-et-process-industriel.html>
- [44] **MOUTON, M. C. V.** (2018). THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE Soutenue.
- [45] **Levacher, E.** (2016). PHI 41 Pharmacotechnie industrielle, 3ème édition, IMT Editions.
- [46] **Gad, S. C.** (2008). *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*.
- [47] **Parikh, D. M.** (2017). *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*.
- [48] **Goyanes, A., Buanz, A. B. M., Hatton, G. B., Gaisford, S., & Basit, A. W.** (2014). 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*.
- [49] **Kibbe, A. H.** (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed. London, UK: Pharmaceutical Press.
- [50] **Gabbott, I. P.** (2000). *The Science of Granulation: From Formulation to Tablet*. Pharm Technol.
- [51] <https://www.gea.com/fr/customer-cases/comparing-granulation-techniques.jsp>
- [52] **BOUVARD, D.** (2001). *Approches micromécaniques de la compression et du frittage des poudres*. Propos scientifiques.

## Référence bibliographiques

---

[53] <http://www.cofpack.com/info/theworking-principle-of-a-rotary-tablet-press-37293440.html>

[54] **Grass, H.** (1960). Transformulation to film coating. Drug and Cosmetic.

[55] <https://www.medicalexpo.fr/cat/industrie-pharmaceutique/systemes-enrobage-pharmaceutique-AD-2151.html>.

[56] **Segeon, T.** (2005). Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot: exemple de comprimés et gélules. Thèse de doctorat en pharmacie, Université d'Henri Poincaré-Nancy.

[57] **Searle, R., & Skinner, R.** (2016). Pharmaceutical Packaging Technology. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley.

[58] **ARNOLD, T.** (2019). THÈSE D'EXERCICE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. Implémentation de nouveaux poinçons en compression suite à des problèmes d'épaisseur en conditionnement.

[59] <https://www.centre-gallieni.org/pole-industriel/conditionnement-salle-blanche.html>

[60] <https://fr.laboao.com/products/tablet-friability-tester/cs-4-tablet-friability-tester>

[61] **Morrison, R., Morton, D. W., & Carstensen, J. T.** (2008). Hardness Testing of Tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences.

[62] **ines, L., & rania, K.** (2021) thèse de master , photo capturée à l'UPC.

[63] **European Pharmacopoeia (Ph. Eur.).** (2019). General Chapter 2.9.5 - Uniformity of Mass of Single-Dose Preparations. European Pharmacopoeia 10th Edition.

[64] <https://balance-de-precision.com/products/balance-analytique-gx-a-ae>.

[65] **United States Pharmacopeia (USP).** (2021). General Chapter <701> - Disintegration. United States Pharmacopeia 44th Edition.

[66] **ines, L., & rania, K.** (2021) thèse de master , photo capturée à l'UPC.

[67] **World Health Organization (WHO).** (2014). Good Manufacturing Practice (GMP) for Medicinal Products.

## Référence bibliographiques

---

- [68] **Keravec, J.** (2004). Assurance qualité des médicaments. Management science for health.
- [69] **Laurent, B.** (2016). La qualité et son management en industrie pharmaceutique: s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons? Thèse doctorat, Faculté de pharmacie, à Nancy.
- [70] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (2018). Guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.
- [71] **Komguep, S. K.** (2005). Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artemether, Artesunate, Dihydroartémisinine) au Laboratoire National de la Santé. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Bamako.
- [72] **Lecomte, T.** (2014). Contrôle qualité des médicaments. Journal de Pharmacie Clinique.
- [73] **Paccioni, J. P.** (2013). Contrôle physique et chimique des médicaments: Qualité des formes pharmaceutiques et de leurs matières premières.
- [74] **Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM).** (2016). European Pharmacopoeia 9th Edition.
- [75] **Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G.** (2016). ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal.
- [76] **Bruckert, E., Hayem, G., Dejager, S., Yau, C., & Bégaud, B.** (2005). Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. Cardiovascular Drugs and Therapy.
- [77] **Laufs, U., Parhofer, K. G., Ginsberg, H. N.** (2020). Clinical review on triglycerides. European Heart Journal.
- [78] **Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I.** (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal

## Référence bibliographiques

---

[79] [https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fchimieanalytique.com%2Fchromatographie-liquide-haute-performance-hplc%2F&psig=AOvVaw1CBCqwLjezQkaf\\_fnH2sjc&ust=1686315290248000&source=images&cd=vfe&ved=0CBMQjhqxqFwoTCJCMsIvHtP8CFQAAAAAdAAAAABAE](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fchimieanalytique.com%2Fchromatographie-liquide-haute-performance-hplc%2F&psig=AOvVaw1CBCqwLjezQkaf_fnH2sjc&ust=1686315290248000&source=images&cd=vfe&ved=0CBMQjhqxqFwoTCJCMsIvHtP8CFQAAAAAdAAAAABAE)

## Annexes

### 1 .Test de dissolution:

Aire STD	Aire essai	p STD	T	LOD	LC	%	Moy
882563	825763	58	99.52	4	10	89.87	89.03
900882	819332	58	99.52	4	10	87.35	
900882	897728	58	99.52	4	10	95.71	
900882	739140	58	99.52	4	10	78.80	
900882	830026	58	99.52	4	10	88.49	
900882	881002	58	99.52	4	10	93.93	

$$\text{Calcul : \%d'atorvastatine} = \frac{Ae}{As} \times Cs \times 900 \times \frac{Ts}{100} \times 0.9671$$

$$Cs = 42.1$$

$$\%d'atorvastatine = 89.03 \%$$



## 2. Masse moyenne:

$$MM = \frac{\sum 20 \text{ comprimés}}{20} = \frac{3108.9}{20} = 155.44 \text{ mg}$$

1	152.6 mg	157.9 mg
2	155.8 mg	153.6 mg
3	157.6 mg	153.1 mg
4	156.8 mg	20
5	157.3 mg	155.44 mg
6	154.2 mg	écart absolu 2.81 mg
7	155.8 mg	écart relatif 1.48 %
8	156.8 mg	Min. 151.7 mg
9	157.3 mg	Max. 159.0 mg
10	159.0 mg	Diff 7.3 mg
11	154.4 mg	Somme 3108.9 mg
12	151.8 mg	
13	151.7 mg	
14	157.9 mg	
15	152.2 mg	
16	157.3 mg	
17	155.8 mg	

### 3. Dosage du produit fini :

comprimé	Air STD	Air essai	Poids STD	T STD	LOD	%
	6406634	6589544	40.9	101.5	4	101.89%

$$\text{Calcul} = \%d'atorvastatine = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{Ts}{100} \times Pm \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$Cs = 42.1$$

$$Ce = 3.09$$

$$\%d'atorvastatine = 101.89\%$$

#### 4. Uniformité de teneur :

Comprimé	Air STD	Air essai	Poids STD	T STD	LOD	%	Moyenne
cp1	6210176	6822256	40.9	99.52	4.41	103.3	101.84%
cp2	6210176	6406479	40.9	99.52	4.41	97.04	
cp3	6210176	6401543	40.9	99.52	4.41	93.49	
cp4	6210176	6808312	40.9	99.52	4.41	103.1	
cp5	6210176	6798385	40.9	99.52	4.41	102.9	
cp6	6210176	6796612	40.9	99.52	4.41	103.1	
cp7	6210176	6807697	40.9	99.52	4.41	102.8	
cp8	6210176	6791690	40.9	99.52	4.41	102.7	
cp9	6210176	6781600	40.9	99.52	4.41	102.7	
cp10	6210176	6912630	40.9	99.52	4.41	104.7	

$$\text{Calcul : } \%d'atorvastatine = \frac{Ae}{As} \times Cs \times 900 \times \frac{Ts}{100} \times 0.96$$

$$\%d'atorvastatine = 101.84\%$$

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie et Contrôle Qualité « BCQ »

Contrôle Qualité de la Crème LAMIDAZ 1% ; Etude Physico-chimique, Microbiologique et Biopharmaceutique

**Résumé :**

Dans le but d'avoir une action thérapeutique identique avec le produit pharmaceutique, cinq exigences fondamentales doit être pris en considération dont la qualité, l'efficacité, la pureté, l'identité et la sûreté.

Cette étude fait l'objectif du contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique et biopharmaceutique du LAMIDAZ 1%, produit par le Complexe Antibiotical SAIDAL Médéa, la conformité de toutes les analyses faites pour les différentes substances testées est comparée avec les normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition. Le contrôle physico-chimiques nous a permet l'identification et le dosage des molécules du principe actif et des conservateurs par HPLC et par UV-Visible. De même, l'analyse FTIR à été faite pour le principe actif et pour le produit fini. Par ailleurs, l'analyse microbiologique a été faite juste sur notre produit par trois souches différentes et les résultats obtenus sont en accord avec les normes prescrites par la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition. Le conditionnement de l'emballage et le stockage du médicament ainsi le suivi jusqu'à la mise en marché est poursuivi selon les critères de l'unité de production.

De Ce Fait, Le médicament générique LAMIDAZ 1%, SAIDAL est considéré de bonne qualité pharmaceutique.

**Mots clés :**

LAMIDAZ 1%, Action thérapeutique, Contrôle microbiologique, Contrôle physico-chimique, Crème pharmaceutique.

**Laboratoire d'accueil :** Complexe Antibiotical SAIDAL –Médéa-

**Jury d'évaluation :**

**Encadreur :** M<sup>me</sup> BOUDOUKHANI Meriem (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Président :** M<sup>r</sup> KACEM CHAUCHE Noureddine (Pr -Université Frères Mentouri,Constantine 1).

**Examineur :** M<sup>me</sup> YUCEF ALI Mounia (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire :2022-2023**