

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE 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

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

Par : BOULDJADJ Ryma
CHOUGUIAT Rayene

Thème

Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de
l'ATORVASTATINE LDM 10mg

Jury d'évaluation :

Président de jury : Mr. EL AMMOUCHI M.
Rapporteur : Mme. KARA ALI M.
Examinatrice : Mme. NEMOUCHI S.
Maitre de stage : Mme BENCHAIB F.

PDG du groupe LDM.
Dr. UFM. Constantine 1.
Dr. UFM. Constantine 1.
Responsable contrôle qualité LDM.

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017-2018

Remerciement

Nos remerciements s'adressent en premier lieu au bon DIEU, qui nous a donné la force et les moyens pour continuer et accomplir nos études et qui a mis dans notre chemin les bonnes personnes et nous a confié aux bonnes mains.

Avec pleine de gratitude nous tenons à remercier professeur KACEM CHAOUCH.N directeur du département biologie appliquée, directeur du LaMyBAM la pour la qualité de son enseignement, ses conseils et son intérêt incontestable qu'il porte à tous les étudiants.

Nos plus vifs remerciements à Monsieur EL AMMOUCHI PDG du groupe LDM; nous lui exprimons notre immense gratitude, pour nous avoir accueillis au sein de toutes les unités de production, et d'avoir accepté de présider le jury de ce travail

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à notre tutrice Madame KARA Ali. M ., docteur à l'université de Constantine 1, pour le temps qu'elle nous a consacré, ses conseils et son suivi.

Nos remerciements vont aussi à toute l'équipe du laboratoire de contrôle qualité LDM, à leur tête Mme BENCHAIIB F., responsable contrôle qualité LDM, pour l'excellent accueil, les précieux conseils avisés et ses aides durant toute la période du stage.

On remercie Mme NEMOUCHI. S. docteur à l'université de constantine1, d'avoir trouvé le temps de lire et d'examiner notre travail de master. On vous remercie d'avoir bien voulu être l'un de mes rapporteurs et membre du jury.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidé et soutenu de près ou de loin au cours de la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

A la mémoire de ma mère, nous ne l'oublierons jamais et dans nos cœurs, tu resteras à jamais.

Mon père, Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.

A Mon époux Redha. Tes sacrifices, ton soutien moral m'ont donné l'envie et le courage de continuer jour après jour. Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu.

A ma petite fille Ikram, Ton sourire illumine ma vie et la rend plus joyeuse et pleine de sens.

A ma sœur Amira, Merci d'avoir toujours été présente à mes côtés.

A mes frères Abdelkader et Ali, pour leur soutien et support.

A Monsieur BELBEKRI Med Nadir, Votre aide, votre générosité, votre soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance.

A ma très chère copine Adra, Tu es pour moi une sœur plus qu'une amie ; Sois toujours comme je t'ai connu.

A M^{lle} Radhia, Merci pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité.

A M^{lle} Yasmine, Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.

A mon adorable binôme Rayene.

Aux membres du laboratoire de Génétique, Biochimie et Biotechnologies Végétale (GBBV), personnels, enseignants et doctorants, merci pour leurs présences, leurs aides, leurs conseils. J'espère que vous retrouverez ici l'expression de ma profonde gratitude.

Ryma

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

A mes très chers parents

Vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et bien-être, ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

A ma très chère grand mère la femme de vie que dieu te garde pour moi.

A mes deux chers frères Younes et Mehdi les mots ne suffisant guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

A mon adorable binôme Ryma.

A ma très chère copine Kaouther.

A tout le personnel du laboratoire contrôle qualité LDM et particulièrement à walid, samira, oumeyma, kaouther et ines.

Rayene

Table des matières

Liste des abreviations

Liste des tableaux

Liste des figures

1- Introduction..... - 1 -

2- Revue bibliographique..... 3

2.1-	Généralités sur les médicaments	3
2.1.1-	Médicaments	3
2.1.2-	Éléments constitutifs du médicament	3
2.1.3-	Médicament princeps	3
2.1.4-	Médicament générique	4
2.1.5-	Formes galéniques	4
2.1.6-	Les comprimés pharmaceutiques	4
2.2-	Concepts de la qualité pharmaceutique	5
2.2.1-	Qualité.....	5
2.2.2-	Assurance qualité	5
2.2.3-	Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F)	6
2.2.4-	Autorisation de mise sur le marché (AMM)	6
2.2.5-	Approche des cinq M (Diagramme d'Ishikawa).....	6
2.2.6-	Pharmacopée	6
2.2.7-	Validation et Qualification.....	7
2.3-	Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM)	7
2.3.1-	Présentation de l'entreprise.....	7
2.3.2-	Différents compartiments de l'industrie pharmaceutique LDM.....	8
2.3.3-	Différents classes thérapeutiques fabriquées par LDM	8
2.3.4-	Validation par LNCPP	8
2.4-	Atorvastatine LDM 10mg	9
2.4.1-	Présentation de l'Atorvastatine LDM 10mg	9
2.4.2-	Présentation des excipients	9
2.4.3-	Mode d'action de l'Atorvastatine LDM 10 mg	11
2.4.4-	Critère de choix de l'Atorvastatine LDM 10mg.....	11
2.5-	Procédé de fabrication de l'Atorvastatine LDM 10mg	12
2.6-	Contrôle qualité des médicaments.....	14
2.6.1-	Contrôles physico-chimiques	14
2.6.2-	Contrôles microbiologiques	17
2.6.3-	Contrôle de stabilité	19
2.7-	Méthodes de dosages des médicaments	20
2.7.1-	Chromatographie liquide à haute performance (HPLC).....	20
2.7.2-	Titreur Karl Fischer.....	21
2.7.3-	Spectroscopie infrarouge	21

3- Matériel et méthodes

3.1-	Contrôle physico-chimique d'Atorvastatine LDM 10mg	24
3.1.1-	Contrôle physico-chimique de la matière première	24
3.1.1.1-	Principe actif (Atorvastatine Calcique Trihydratée)	24

3.1.1.2-	Excipients	27
3.1.1.2.1-	Cellulose microcristalline.....	27
3.1.1.2.2-	Lactose monohydraté	29
3.1.1.2.3-	Croscarmellose sodique.....	32
3.1.1.2.4-	Stéarate de magnésium	33
3.1.2-	Contrôle physico-chimique d'Atorvastatine LDM 10mg en cours de fabrication	36
3.1.2.1-	Contrôle de l'humidité au cours de séchage, du calibrage et du mélange final	36
3.1.2.2-	Dosage du principe actif du mélange par HPLC	36
3.1.2.3-	Contrôle de lancement et au cours de compression	36
3.1.2.4-	Contrôle au cours de conditionnement.....	39
3.1.3-	Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 10mg (produit fini)	39
3.1.3.1-	Aspect	39
3.1.3.2-	Uniformité de masse.....	39
3.1.3.3-	Test de dissolution.....	39
3.1.3.4-	Dosage	41
3.1.3.5-	Substances apparentées	42
3.1.3.6-	Test d'uniformité de teneur en principe actif	43
3.2-	Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM 10mg.....	44
3.2.1-	Contrôle microbiologique de la matière première	44
3.2.1.1-	Principe actif.....	44
3.2.1.1.1-	Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)	44
3.2.1.1.2-	Dénombrement de moisissures et de levures totaux (DMLT)	44
3.2.1.1.3-	Recherche d'Escherichia coli	44
3.2.1.1.4-	Recherche de Staphylococcus aureus.....	45
3.2.1.1.5-	Recherche Pseudomonas aeruginosa.....	45
3.2.1.1.6-	Recherche de Salmonella	45
3.2.1.2-	Excipients	45
3.2.1.2.1-	Cellulose microcristalline.....	45
3.2.1.2.2-	Lactose monohydraté	46
3.2.1.2.3-	Croscarmellose sodique.....	46
3.2.1.2.4-	Stéarate de magnésium	46
3.2.2-	Contrôle microbiologique du produit fini	46
4- Résultats et discussion		
4.1-	Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 10mg.....	49
4.1.1-	Contrôle physico-chimique de la matière première	49
4.1.1.1-	Principe actif (Atorvastatine Calcique Trihydratée)	49
4.1.1.2-	Excipients	53
4.1.1.2.1-	Cellulose microcristalline.....	53
4.1.1.2.2-	Lactose monohydraté	55
4.1.1.2.3-	Croscarmellose sodique.....	57
4.1.1.2.4-	Stéarate de magnésium	59
4.1.2-	Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 10mg en cours de fabrication..	60
4.1.2.1-	Contrôle de l'humidité résiduelle au cours de séchage, calibrage et mélange final...	60
4.1.2.2-	Dosage du mélange par HPLC	61
4.1.2.3-	Contrôle de lancement et au cours de compression	63
4.1.2.4-	Contrôle au cours de conditionnement.....	63

4.1.3-	Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 10mg (produit fini)	64
4.1.3.1-	Aspect	64
4.1.3.2-	Uniformité de masse.....	64
4.1.3.3-	Test de dissolution.....	64
4.1.3.4-	Dosage	66
4.1.3.5-	Substances apparentées	67
4.1.3.6-	Test d'uniformité de teneur de l'Atorvastatine LDM 10 mg	69
4.2-	Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM 10mg.....	70
4.2.1-	Contrôle microbiologique de la matière première	70
4.2.1.1-	Principe actif.....	70
4.2.1.2-	Excipients	71
4.2.1.2.1-	Cellulose microcristaline	71
4.2.1.2.2-	Lactose monohydraté	71
4.2.1.2.3-	Croscarmellose sodique.....	72
4.2.1.2.4-	Stéarate de magnésium	72
4.2.2-	Contrôle microbiologique du produit fini	73
5-	Conclusion et perspectives.....	75
Abstract	78
ملخص	79
References bibliographiques	81
Annexe	85

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AQ : Assurance Qualité

BPD : Bonne Pratique de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire

CP : Comprimé

CQ : Contrôle Qualité

CS : Cendres Sulfuriques

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux

DMLT : Dénombrement des Moisissures et Levures Totales

E : Essai

FTIR : Infra Rouge à Transformée de Fourier

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

ICH : Conférence Internationale de l'Harmonisation

INSP : Institut National de Santé Publique

Imp : Impuretés

IPC : In Process Control

IR : Infra Rouge

KF : Karl Fischer

LNCM : Laboratoire Nationale de Contrôle de Médicament

LOD : Limits Of Detection

MCA : Milieu gélosé de MacConKey

MCB : Milieu liquide de MacConKey

MP : Matière Première

N : Newton

OMS : Organisation Mondiale de Santé

PA : Principe Actif

PF : Produit fini

pH : Potentiel Hydrogène

Ph. Eur : Pharmacopée Européenne

PSF : Produit Semi Fini

PVC: Polychlorure De Vinyle

RPM : Rotation Par Minute

RS : Résolution

RSD : Relative Standard déviation

SCR : Standard de Contrôle et de Référence

SDA : Milieu Sabouraud Dextrosé 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

UV : Rayon Ultra-Violet

VRBG : Gélose glucosée Biliée au cristal Violet et au Rouge neutre.

WHO : World Health Organization

XLD : Xylose-lysine-Désoxycholate

Liste des tableaux

Tableau 1	Classification des formes pharmaceutiques en fonction de l'état physique.....	4
Tableau 2	Les différents essais physico-chimiques exigés par les pharmacopées pour contrôler la qualité des comprimés (Cp).....	15
Tableau 3	Caractéristiques de germes pathogènes recherchés.....	18
Tableau 4	Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles.....	19
Tableau 5	Différents solvants utilisés pour tester la solubilité du principe actif	24
Tableau 6	Système de gradient de la phase mobile.....	26
Tableau 7	Différents solvants utilisés pour tester la solubilité de la Cellulose microcristalline..	27
Tableau 8	Différents solvants utilisés pour tester la solubilité de lactose monohydraté	29
Tableau 9	Différents solvants utilisés pour tester la solubilité de croscarmellose sodique	32
Tableau 10	Différents solvants utilisés pour tester la solubilité du stéarate de magnésium	33
Tableau 11	Conditions chromatographiques pour le test de dissolution.....	40
Tableau 12	Conditions chromatographiques pour dosage du principe actif.....	41
Tableau 13	Conditions chromatographiques pour substances apparentées	42
Tableau 14	Système de gradient de la phase mobile.....	43
Tableau 15	Caractéristiques du principe actif (Atorvastatine calcique trihydraté).....	49
Tableau 16	Teneur en eau du principe actif	51
Tableau 17	Dosage du principe actif par HPLC	52
Tableau 18	Caractères organoleptiques de la cellulose microcristalline	53
Tableau 19	Essais sur la cellulose microcristalline.....	54
Tableau 20	Caractères organoleptiques de lactose monohydraté	55
Tableau 21	Teneur en eau de lactose monohydraté	56
Tableau 22	Essais sur le lactose monohydraté.....	57
Tableau 23	Caractères organoleptiques du croscarmellose sodique	58
Tableau 24	Essais sur le Croscarmellose sodique.....	59
Tableau 25	Caractères organoleptiques du stéarate de magnésium	59
Tableau 26	Tests d'identification de stéarate de magnésium.....	59
Tableau 27	Essais sur le stéarate de magnésium.....	60
Tableau 28	Contrôle de l'humidité résiduelle.....	61
Tableau 29	Dosage du mélange par HPLC	61
Tableau 30	Tests au cours de compression	63

Tableau 31	Aspect des comprimés d'Atorvastatine LDM 10mg.....	64
Tableau 32	Uniformité de masse des comprimés d'Atorvastatine LDM 10mg.....	64
Tableau 33	Dissolution des comprimés d'Atorvastatine LDM 10mg	65
Tableau 34	Dosage de l'Atorvastatine LDM 10 mg	66
Tableau 35	Uniformité de teneur de l'Atorvastatine LDM 10 mg.	69
Tableau 36	Contrôle microbiologique de l'Atoravstatine calcique trihydraté.....	70
Tableau 37	Contrôle microbiologique de la cellulose microcristalline	71
Tableau 38	Contrôle microbiologique du lactose monohydraté	71
Tableau 39	Contrôle microbiologique Croscarmellose sodique	72
Tableau 40	Contrôle microbiologique du stéarate de magnésium	72
Tableau 41	Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM 10mg (produit fini).....	73

Liste des figures

Figure 1 Structure de l'Assurance Qualité des médicaments.....	5
Figure 2 Carte représentative du site géographique de l'industrie pharmaceutique LDM.....	7
Figure 3 Structure chimique d'Atorvastatine Calcique Trihydraté.....	9
Figure 4 Diagramme de fabrication et conditionnement de l'Atorvastatine LDM 10mg.....	13
Figure 5 Principe de fonctionnement de l'HPLC.....	20
Figure 6 Principe de fonctionnement de la spectroscopie d'absorption infrarouge.....	22
Figure 7 Spectrophotomètre Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).....	25
Figure 8 Titreur Karl Fisher.....	25
Figure 9 Système d'HPLC (Waters Alliance 2695).....	26
Figure 10 pH-mètre/Conductimètre.....	28
Figure 11 Polarimètre.....	31
Figure 12 Four à moufle.....	31
Figure 13 Dessiccateur Infra-Rouge.....	36
Figure 14 Duromètre.....	37
Figure 15 Friabilimètre.....	38
Figure 16 Appareil de test de désagrégation.....	38
Figure 17 Appareil de dissolution in vitro (système à palettes).....	40
Figure 18 Schéma récapitulatif des analyses microbiologique de l'Atorvastatine.....	47
Figure 19 Spectres infrarouges des différents futs de l'Atorvastatine calcique trihydratée.....	50
Figure 20 Spectre Infrarouge du SCR de l'Atorvastatine calcique trihydratée.....	50
Figure 21 Structure chimique de l'Atorvastatine calcique trihydratée.....	51
Figure 22 Chromatogrammes de dosage de l'Atorvastatine calcique trihydratée.....	52
Figure 23 Identification de la cellulose microcristalline.....	53
Figure 24 Spectres infrarouges du lactose monohydraté.....	55
Figure 25 Structure chimique de lactose monohydraté.....	56
Figure 26 Identification du croscarmelose sodique.....	58
Figure 27 Chromatogrammes de dosage du mélange.....	62
Figure 28 Chromatogramme de dissolution de l'Atorvastatine LDM 10mg.....	65
Figure 29 Chromatogrammes de dosage du principe actif.....	67
Figure 30 Chromatogrammes de dosage des substance apparentées d'Atorvastatine LDM 10mg.....	68

Introduction

1- Introduction

L'industrie pharmaceutique est un élément important dans le système de santé à travers le monde. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale (Gennaro, 1990). La qualité et la sécurité des produits de l'industrie pharmaceutique sont rigoureusement contrôlées par un système d'assurance qualité qui assure la conformité du médicament par rapport aux normes décrites dans le référentiel de l'industrie (BPF, 2011)

Le marché du médicament en Algérie ne cesse de croître et les industriels multiplient les gammes de produits afin d'augmenter leur bénéfice d'une part et répondre à la demande des patients d'autre part. La dotation budgétaire allouée au secteur pharmaceutique en Algérie, estimée à 54 milliards de DA en 2012 contre 100 milliards de DA en 2017 (Anonyme 1, 2017).

Grâce à la concurrence dans ce secteur, la production locale de médicaments est multipliée par 5 durant les cinq dernières années, au même moment des importations (produits finis et en vrac) enregistre une diminution de 14.5% (Anonyme 1, 2017).

Récemment, l'Algérie a enregistré l'inscription de plus de 140 nouveaux projets d'investissements dans le domaine pharmaceutique, notamment les projets locaux dédiés au générique et ce, pour réaliser une couverture de 70 % à court terme et à rationaliser l'utilisation des différentes classes thérapeutiques en termes de prescription et de tarification (Anonyme 1, 2017).

Les médicaments génériques sont de plus en plus distribués dans le monde, en raison de leur coût allégé par rapport aux médicaments princeps (Djiane et al, 2001). Cependant, pour avoir une qualité d'un médicament définie en termes de sécurité d'emploi et de protection de la santé publique, des procédures de contrôles sont nécessaires. Ces procédures s'appuient notamment sur le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique des substances formant le médicament en les comparant aux exigences prescrites par la Pharmacopée Européenne-ouvrage de référence servant à définir les spécifications légalement requises (Le Hir, 2009).

Dans ce contexte, le présent travail vise à suivre les étapes de production d'un médicament générique en l'occurrence ; l'Atorvastatine LDM 10mg et l'accent sera mis sur le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de ce médicament allant de sa matière première jusqu'au produit fini.

Pour ce faire, une synthèse bibliographique sur les médicaments, les différents concepts de la qualité pharmaceutique, ainsi qu'une présentation de l'entreprise du LDM et les différents médicaments fabriqués par cette dernière ont été développés. L'étude expérimentale et la partie résultats sont subdivisées en deux parties; la première est consacrée au contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 10 mg en partant de sa matière première et ses excipients et allant jusqu'au produit fini, la deuxième partie se focalise sur le contrôle microbiologique de ces substances. Les résultats font l'objet d'une confirmation de la qualité de l'Atorvastatine LDM 10 mg, en les comparant aux normes citées par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

Le mémoire est achevé par une conclusion et perspectives, suivi de la liste de références bibliographiques et des Annexes.

Revue bibliographique

2- Revue bibliographique

2.1- Généralités sur les médicaments

2.1.1- Médicaments

Un médicament est toute substance possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques (Le Hir et *al.*, 2009).

2.1.2- Éléments constitutifs 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 (Aulton, 2002).

➤ Principe actif

Un principe actif ou une substance active d'un médicament est une molécule minérale ou organique, naturelle ou synthétique, de structure chimique le plus souvent connue, qui grâce aux propriétés pharmacologique qu'elle possède, confère au médicament son activité thérapeutique (Katzung, 2006).

➤ 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 (Wehrlé, 2012), 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 (Le Hir et *al.*, 2009).

2.1.3- Médicament princeps

Un médicament princeps ou médicament d'origine est un médicament mis au point par un laboratoire pharmaceutique qui en garde l'exclusivité jusqu'à expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation) (Aiache et *al.*, 2008).

2.1.4- Médicament générique

Un médicament générique est une copie conforme du médicament original (princeps), dont les excipients sont changés selon les besoins du laboratoire générique. Il répond aux mêmes critères de qualité, d'efficacité, de sécurité et d'innocuité que le produit de référence et fait l'objet de contrôles. Le médicament générique, peut être fabriqué et commercialisé sous un nom différent par des laboratoires pharmaceutiques agréés (Nouhoum, 2009).

2.1.5- Formes galéniques

On appelle formes pharmaceutiques ou formes galéniques, les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur administration. La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie (Dangoumau, 2006). Les formes galéniques sont généralement regroupées sous quatre principales formes (tableau 1).

Tableau 1 Classification des formes pharmaceutiques en fonction de l'état physique
(Calop et *al.*, 2012).

Formes Solides	Formes Liquides	Formes Semi-solides ou pâteuses	Formes gaz
Poudre/ granulés Comprimé Gélule Implants	Solutions Suspensions Sirops Emulsion Ampoule Goutte Collyre	Pommade Crème Gels Pates Suppositoires Ovules	Gaz médicaux pour inhalation Aéro-dispesion / Aérosols

2.1.6- Les comprimés pharmaceutiques

Les formes galéniques solides dominent le marché du médicament, environ 80% des médicaments commercialisés sont préparés à l'état solide, ces formes galéniques sont administrées par la voie orale (Wehrlé, 2012). Les formes médicamenteuses solides se présentent essentiellement sous forme de gélules, de pastilles, de capsules et de comprimés (Yekpe, 2014) et qui peuvent avaler ou croquer, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration et certains doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active (Wehrlé, 2012).

2.2- Concepts de la qualité pharmaceutique

2.2.1- Qualité

La qualité est définie comme un ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites (Piriou, 1996). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), détermine la qualité du médicament, par son efficacité et son innocuité, en accord avec ce qui est indiqué sur l'étiquette ou ce qui a été promu ou annoncé, et par conformité aux spécifications concernant son identité, sa pureté et d'autres caractéristiques (WHO, 2000). La qualité d'un médicament concerne toute la chaîne de production de ce dernier, incluant des matières premières, des principes actifs, des excipients, de l'étape de la fabrication, du conditionnement, de la validation des procédures analytiques et de la stabilité.

2.2.2- Assurance qualité

L'assurance qualité est définie comme "l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité". L'assurance qualité a un rôle aussi bien dans la conception et le développement des médicaments, que dans l'acquisition des matières premières, l'importation et la fabrication industrielle des produits pharmaceutiques, ainsi que dans toutes les formes de distribution, y compris la vente de gros et de détail. Par conséquent, l'assurance de la qualité englobe toutes les bonnes pratiques (BPL, BPF, BPD...) (Keravec, 2004).

L'assurance qualité reste toutefois toujours composée de plusieurs facettes telles qu'elles sont illustrée dans la figure 1.

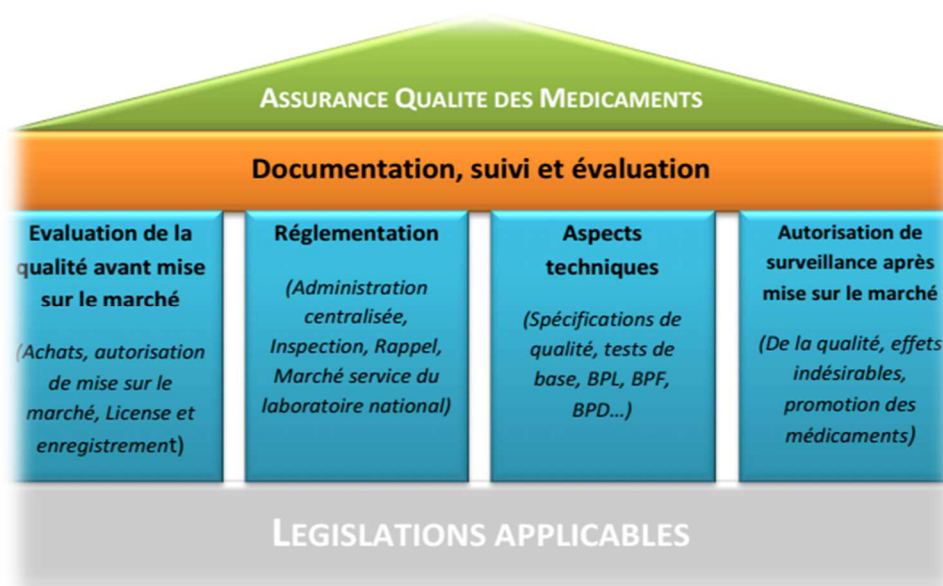


Figure 1 Structure de l'Assurance Qualité des médicaments (Keravec, 2004)

2.2.3- Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F)

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance qualité; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché (Ansm, 2011). Elles comportent des directives relatives au personnel, aux installations, à l'équipement, aux matériaux, aux opérations de fabrication, à l'étiquetage, au conditionnement et au contrôle de qualité. Dans la plupart des cas, ces B.P.F. incluent, aussi, des tests de stabilité qui varient d'un pays à un autre (Wehrlé, 2012).

2.2.4- Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'autorisation de mise sur le marché donne des renseignements permettant de contrôler la qualité, l'efficacité et l'innocuité d'un produit. Elle donne une information sur la composition et la formulation détaillée du produit, l'identification de ses principes actifs, la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci (Komguep, 2005).

2.2.5- Approche des cinq M (Diagramme d'Ishikawa)

La méthode des 5M est communément utilisée afin de faciliter l'identification des causes et discerner plus facilement les défaillances ayant un impact direct sur la qualité attendue. Cet outil est utilisé pour aider à l'application des bonnes pratiques et à avoir une bonne maîtrise de la qualité. Les 5M représentent les cinq paramètres clés visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un produit, et qu'il faut donc maîtriser (Margerand et *al.*, 2006).

Les 5 M sont les suivantes :

- La Main-d'œuvre (Le personnel) est-il compétent, formé?
- Les Matériaux sont-ils adaptés, entretenus?
- Les Méthodes de travail sont-elles définies, validées?
- Le Milieu (environnement de travail) est-il adapté?
- Les Matières premières sont-elles satisfaisantes?

2.2.6- Pharmacopée

La pharmacopée représente l'ouvrage de référence du pharmacien industriel. Elle regroupe les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des

médicaments, ainsi que les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographie (Clenet, 2005).

Les Pharmacopées les plus utilisées sont : La Pharmacopée Européenne « Ph. Eur », la Pharmacopée Britannique « BP », et la Pharmacopée Américaine « USP ».

2.2.7- Validation et Qualification

Selon les BPF, la validation est une approche systématique très nécessaire, car elle vérifie si les normes de qualité et de conformité sont respectées par le produit en temps réel, ce qui est vraiment important dans chaque établissement pharmaceutique (Simpson, 2016). Le terme de validation est notamment utilisé pour les procédés de fabrication, de nettoyage, les systèmes informatisés et les méthodes analytiques (WHO, 2006). Alors que, la qualification s'applique, principalement aux équipements et aux installations. C'est une opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement utilisé pour la fabrication, le conditionnement ou le contrôle fonctionne correctement et donne des résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné (WHO, 2006).

2.3- Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM)

2.3.1- Présentation de l'entreprise

LDM est un laboratoire pharmaceutique algérien qui a été créé en 1997, par les frères Mohamed, Ahmed et Mouloud ELAMMOUCHI. Le siège social de l'entreprise se trouve dans la zone industrielle Oued Hamimime - 25100 El Khroub- Constantine. Son activité consiste en l'importation et la production de produits pharmaceutiques à usage humains.



Figure 2 Carte représentative du site géographique de l'industrie pharmaceutique LDM

L'industrie pharmaceutique LDM assure :

- La fabrication, le conditionnement et la commercialisation des produits LDM;
- La fabrication, le conditionnement et la commercialisation par contrat de sous licence des produits 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, TABOUK) de plusieurs spécialités pharmaceutiques;
- L'importation et distribution de produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques;
- Promotion médicale;
- Formulation et développement.

2.3.2- Différents compartiments de l'industrie pharmaceutique LDM

Le groupe LDM est constitué d'une unité de production, d'une aire de stockage des matières premières et produits finis, d'un laboratoire de contrôle de qualité et d'une station d'épuration d'eau.

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 IPC (au cours de fabrication).

2.3.3- Différents classes thérapeutiques fabriquées par LDM

LDM produit différents formes médicamenteuse tels que les gélules, comprimés, poudres pour suspension buvable « forme sèche » et les gels, crème et pommades « forme semi solide » qui appartiennent à des classes thérapeutiques différentes tel que, les Antipsychotiques, les Antihypertenseurs, les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens, les Antiagrégant plaquettaire, les Antispasmodiques, les Antifongiques, les hypolipidémiant (Atorvastatine LDM 10 mg, 40mg et 80mg), les Antipyrétique, les Anti-angoreux et les Antiépileptique Antalgiques.

2.3.4- Validation par LNCPP

Le laboratoire contrôle qualité a une décision de validation par le laboratoire Nationale de Contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP renouvelable chaque 2 ans (suite à un audit réalisé par le LNCPP) afin d'effectuer le contrôle physico-chimique et microbiologiques de ses produits.

2.4- Atorvastatine LDM 10mg

2.4.1- Présentation de l'Atorvastatine LDM 10mg

L'Atorvastatine LDM 10mg est un médicament générique appartenant à la famille des statines. Son rôle est de lutter contre l'hypercholestérolémie qu'elle soit acquise ou d'origine familiale en abaissant le taux de cholestérol et de triglycérides circulant dans le sang. Il est également utilisé dans la prévention des accidents cardiovasculaires chez les patients à risque élevé de survenue d'événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). Atorvastatine LDM 10mg est prescrit lorsque le régime et les autres mesures non médicamenteuses (exercice physique, perte de poids) se sont avérés insuffisants (Vidal, 2007).

L'Atorvastatine LDM 10mg est fabriqué par le laboratoire LDM group, dont la molécule a été découverte par la société américaine Warner-Lambert et lancée en 1997. La molécule est tombée dans le domaine public aux États-Unis le 30 novembre 2011.

La formule chimique brute de l'Atorvastatine Calcique Trihydraté est de $C_{33}H_{35}FN_2O_5$. Sa structure chimique est présentée dans la figure ci-dessous (Figure 3).

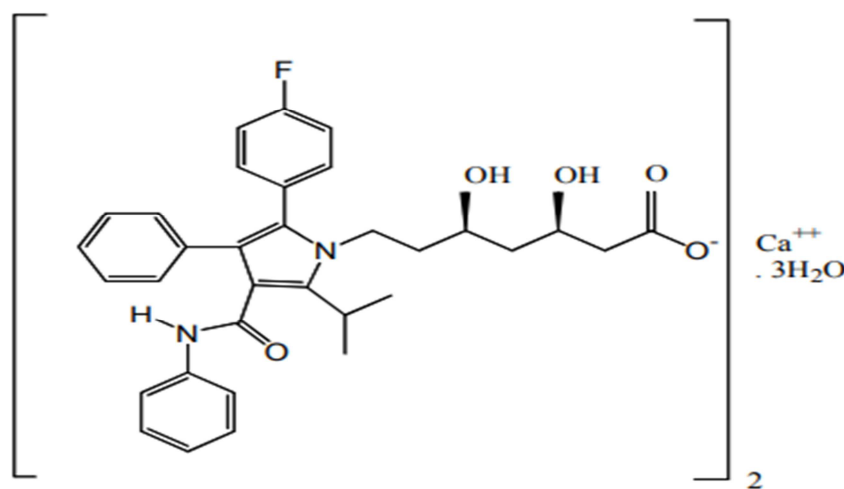


Figure 3 Structure chimique d'Atorvastatine Calcique Trihydraté (Ph. Eu, 2016)

2.4.2- Présentation des excipients

L'Atorvastatine LDM 10mg est un comprimé pelliculé contenant 10mg du principe actif Atorvastatine Calcique Trihydraté et les différents excipients qui sont : le Stéarate de magnésium, la Cellulose microcristalline, le Lactose monohydraté, la Croscarmellose sodique, le Carbonate de calcium, l'hydroxypropylcellulose, le Polysorbate 80 et l'Opadry.

2.4.2.1- Stéarate de magnésium

Sa formule chimique est $C_{36}H_{70}MgO_4$, C'est un mélange en proportions variées de stéarate de magnésium, de palmitate et d'oléate. Il se présente sous forme de poudre fine, blanche, visqueuse, avec une légère odeur et le goût d'acide stéarique. Pratiquement insoluble dans l'eau, l'éthanol et l'éther. Son poids moléculaire pour une poudre pure est de 591,27 Daltons. Il est utilisé comme lubrifiant de compression dans les formes orales (capsule et comprimé). Il est également utilisé en cosmétologie et dans l'alimentation (Rowe et *al.*, 2003).

2.4.2.2- Cellulose microcristalline

La cellulose microcristalline se présente sous la forme d'une poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse, inodore, sans saveur. Sa formule brute est $(C_6H_{10}O_5)$. La cellulose microcristalline est souvent utilisé comme agent liant en granulation humide, elle présente une perte à dessiccation faible (moins de 1,5%), ce qui facilite la stabilité du principe actif (Parikh, 1997).

2.4.2.3- Lactose monohydraté

Le lactose monohydraté est un excipient, de formule chimique $C_{12}H_{22}O_{11}H_2O$, largement utilisé comme diluant et agent de remplissage. Il se présente sous forme de poudre ou de cristaux blancs, inodores avec un goût légèrement sucré. C'est un disaccharide de glucose et galactose, présent naturellement dans le lait à des proportions de 5%. Le lactose utilisé pour la compression, il se présenter sous la forme α -lactose monohydrate qui est un monocristal non hygroscopique et stable à l'air, et se présente aussi sous la forme d'agrégats sphériques avec un poids moléculaire de 360,31 Daltons (Rowe et *al.*, 2003).

2.4.2.4- Croscarmellose sodique

La croscarmellose sodique est un polymère de la carboxyméthylcellulose sodique. Son poids moléculaire varie de 90 000 à 700 000 Daltons. Elle se présente sous forme d'une poudre blanche, inodore, insoluble dans l'eau. Elle est aussi bien utilisée en compression directe qu'en granulation humide en tant que désintégrant (Rowe et *al.*, 2003).

2.4.2.5- Carbonate de calcium

Le carbonate de calcium est composé d'ions carbonate (CO_3^{2-}) et d'ions calcium (Ca^{2+}). Sa formule chimique est de $(CaCO_3)$, son poids moléculaire est de 100,1 Daltons. Il se présente sous forme d'une poudre blanche très fine, pratiquement insoluble dans l'eau, souvent utilisé comme agent liant en granulation humide (Parikh, 1997).

2.4.2.6- L'hydroxypropylcellulose

L'hydroxypropylcellulose est une poudre blanche, légèrement jaune, granuleuse, soluble dans l'eau chaude, sans goût et sans odeur caractéristique. Son poids moléculaire varie de 10 000 à 1500 000 Daltons. Cet excipient est utilisé dans les formes orales comme liant ou agent filmogène, selon le mode de formulation pharmacodynamique (Rowe et *al.*,2003).

2.4.2.7- Polysorbate 80

Polysorbate 80, également connu sous le nom de mono-oléate de polyoxyéthylène-sorbitan-20, ou Tween 80, Le polysorbate 80 est un liquide jaune visqueux, soluble dans l'eau. Sa formule brute est ($C_{64}H_{124}O_{26}$), utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme émulsifiant (agent de solubilisation) (Rowe et *al.*,2003).

2.4.2.8- Obadry

L'Opadry est un revêtement de film aqueux à base de (polyvinyle-alcool), ce revêtement offre un haut niveau de rétention d'humidité et une stabilité améliorée de la couleur du produit final, combinée à des temps de traitement rapides. Ce revêtement est recommandé comme revêtement immédiat pour utilisation avec des produits génériques nécessitant une protection contre l'humidité (Zaid et *al.* 2012).

2.4.3- Mode d'action de l'Atorvastatine LDM 10 mg

L'Atorvastatine diminue la cholestérolémie et les taux plasmatiques de lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et la synthèse hépatique du cholestérol. Il augmente également le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des LDL. L'Atorvastatine a montré son efficacité à diminuer le taux de LDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, une population habituellement résistante aux autres traitements hypolipidémisants (Vidal, 2007).

2.4.4- Critère de choix de l'Atorvastatine LDM 10mg

Il est très important de noter que, l'Atorvastatine LDM 10mg a été choisi pour plusieurs critères à savoir;

- la maîtrise de son processus de fabrication par le groupe LDM ;
- un médicament destiné aux malades qui souffrent de l'hypercholestérolémie (les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité en Algérie selon l'Institut National de Santé Publique (INSP) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Anonyme 2, 2011).

2.5- Procédé de fabrication de l'Atorvastatine LDM 10mg

La fabrication industrielle pharmaceutique met en œuvre des machines complexes, des procédures particulières et un personnel qualifié nombreux. Le bon déroulement de la fabrication nécessite une logistique rigoureuse permettant d'obtenir des médicaments de qualité satisfaisante pour le patient (Aiache *et al.*, 2008).

La fabrication des médicaments débute par la préparation et la pesée des principes actifs et des excipients (inertes) dans un local isolé équipé d'un système de ventilation par aspiration localisée. Les ingrédients sont transférés dans un atelier équipé de mélangeur granulateur. Les excipients pharmaceutiques (liants, supports, diluants, conservateurs, antioxydants) sont tamisés et mélangés aux principes actifs pour conférer au produit les propriétés physiques et pharmacologiques désirées (Wehrlé, 2012).

Dans la granulation par voie humide, les ingrédients actifs et les excipients sont mouillés avec une solution aqueuse (solution liante) pour donner des granulés grossiers à particules de grand calibre. Ces granulés sont séchés, calibrés et mélangés à des lubrifiants (stéarate de magnésium), puis transformés en comprimés par compression (Le Hir *et al.*, 2009).

Dans la compression directe, un poinçon comprime la quantité voulue de mélange contenu dans une matrice de métal. Ensuite les comprimés sont enrobés de la solution de pelliculage à l'intérieur d'un tambour rotatif perforé, puis les comprimés sont alors blistérés, c'est-à-dire scellés entre deux feuilles d'aluminium et de plastique, Les blisters sont placés sur un tapis roulant où ils sont inspectés avant d'être placés dans des cartons ou des emballages souples avec les notices appropriées (Wehrlé, 2012).

La figure 4 ci-dessous illustre un modèle de différentes étapes de production d'Atorvastatine LDM 10 mg.

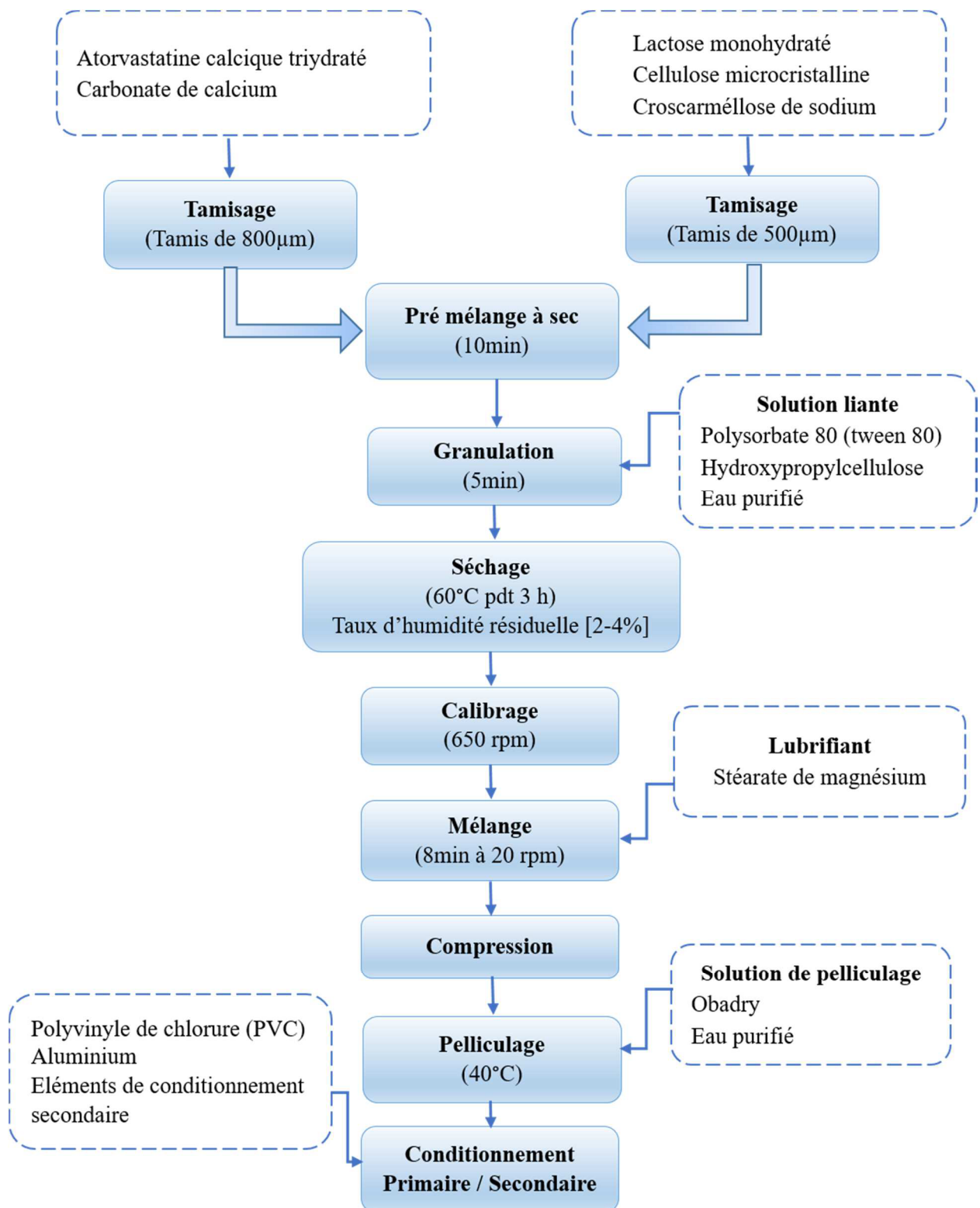


Figure 4 Diagramme de fabrication et conditionnement de l'Atorvastatine LDM 10mg.

2.6- Contrôle qualité des médicaments

À l'issue de la réalisation de certaines étapes de la fabrication industrielle, des tests de contrôle sont obligatoires dans les laboratoires et qui répondant aux Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL). Le contrôle qualité de ces produits comporte des analyses physico-chimiques et microbiologiques (WHO, 2016).

Elles permettent de vérifier que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et les produits finis sont conformes aux spécifications pour l'utilisation et la vente (Yekpe, 2014).

Tant qu'une matière première ou qu'un produit n'a pas été contrôlé au moyen des analyses, il est placé en quarantaine. Si les analyses sont conformes, les matières ou les produits sont libérés. Dans le cas contraire, ils sont rejetés, ce qui peut conduire à leur destruction (Le Hir, et *al.*, 2009).

2.6.1- Contrôles physico-chimiques

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques (Ph. Eur, 2016). Et consiste à déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, couleur...), identifier et doser le ou les principes actifs, déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification, déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, pH, ...) (Bouchard, 2009).

La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production (Bonnet, 2007) en l'occurrence ; contrôle des matières premières (substance(s) active(s) et excipients), contrôle *in-process* des produits semi-finis et contrôle du produit fini (tableau 2).

Tableau 2 les différents essais physico-chimiques exigés par les pharmacopées pour contrôler la qualité des comprimés (Cp) (Le Hir et *al.*, 2001; Ph. Eur, 2016)

	Méthodes pharmacopées	Objectif	Méthodes analytiques utilisées
Contrôle des matières premières (MP)	Caractères organoleptiques	Pour révéler des défauts de leurs aspects (forme, couleur, texture).	- Aspect - Solubilité
	Identification	Pour confirmer l'identité de la substance.	Analyse spectrométrique - Spectrométrie d'absorption IR - Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) Analyse chromatographique - Chromatographie en phase liquide - Chromatographie en phase gazeuse Autres méthodes: Constantes physiques - Point de fusion - Pouvoir rotatoire Réactions chimiques - Réaction de coloration - Réaction de précipitation. Examen chromatographique - Chromatographie sur couche mince
	Essai	Pour limiter les impuretés dans les substances chimiques à usage pharmaceutique.	- Essais des substances apparentées - Essai des solvants résiduels - Essai des métaux lourds - Essai de la perte la dessiccation - Essai du dosage de l'eau (<i>semi-microdosage de l'eau</i>)
	Dosage	Pour contrôler la teneur en substance dans la matière première.	Les titrages volumétriques - Réactions acido-basiques, - De précipitations, - De complexations - D'oxydoréductions.
Contrôle in-process des produits semi-finis	Taux d'humidité relative	Pour déterminer l'humidité de la substance et de savoir si le séchage est conforme ou non	- Mesure de la perte à la dessiccation à l'aide d'un dessiccateur IR
	Dureté	Pour assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures	- Mesure de la dureté à l'aide de duromètre

	Friabilité	Pour assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées	- Détermination de la friabilité à l'aide d'un friabilimètre
	Désagrégation	Pour déterminer l'aptitude des Cp à se désagréger dans un temps précis, en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies	- Mesure de la désagrégation avec un Appareil de test de désagrégation
Contrôle du produit fini (médicament)	Aspect	pour révéler des défauts de leurs aspects qui peuvent être des indicateurs d'un défaut de production ou de conservation	- Examen à l'œil nu
	Identification	Pour confirmer l'identité du principe actif	- Spectrométrie d'absorption IR - Chromatographie en phase liquide - Chromatographie sur couche mince
	Uniformité de masse	Pour confirmer que la masse moyenne des Cp trouve dans les limites exigées par les pharmacopées	- Mesure de la masse moyenne à l'aide de la balance analytique
	Uniformité de teneur	Pour vérifier l'uniformité de la quantité de substance active sur l'ensemble des Cp d'un même lot	- La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)
	Test de dissolution	Pour assurer, qu'une fois les Cp sont administrés, ces derniers libèreront le PA pour le mettre à la disposition de l'organisme, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré.	- Détermination de la vitesse de la diffusion de la substance active dans l'organisme a l'aide de dissolutest.
	Dosage	Pour assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur Cp d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration exigées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique escompté.	- La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)
	Substances apparentées	Permet s'assurer que les teneurs en substances apparentées et produits de dégradation dans les Cp, se situent dans les normes de concentrations tolérées par les pharmacopées	- La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

2.6.2- Contrôles microbiologiques

Les tests microbiologiques se font sur les matières premières, les lots destinés au produit fini, ainsi que le contrôle de l'eau purifiée/potable utilisée dans le nettoyage du matériel de production. Ils portent sur dénombrement des germes aérobies viables totaux (les bactéries, les levures et les moisissures) et de rechercher des micro-organismes spécifiques: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, les Salmonelles, et les entérobactéries (Bonnet, 2007).

2.6.2.1- La préparation des échantillons

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

2.6.2.2- Méthodes utilisées pour l'examen des échantillons « Méthodes de dénombrement »

Les essais décrits pour le contrôle microbiologique des produits non stériles dénommés aussi «dénombrement des germes aérobies viables totaux » permettent le dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures et des levures capables de se développer en aérobiose. Ces essais servent avant tout à déterminer si un produit est conforme aux exigences microbiologiques spécifiées de sa monographie à la pharmacopée (Ph. Eur, 2016).

Les trois techniques les plus couramment utilisées sont; la méthode de filtration sur membrane, la méthode de dénombrement sur plaque et la méthode du nombre le plus probable. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs tels que, la nature du produit et la limite spécifiée pour le nombre de microorganismes. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit permettre d'effectuer l'essai sur un échantillon de taille suffisante pour permettre l'évaluation de la conformité aux spécifications (Ph. Eur, 2016).

2.6.2.3- Détection de germes pathogènes

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

Tableau 3 Caractéristiques de germes pathogènes recherchés (Ph. Eur, 2016)

Genre	Milieu sélectif	Caractéristiques	Aspect des colonies	Température d'incubation
<i>E. coli</i>	Mac Conkey	Bacille Gram –	Colonies rouges entourées d'un halo opaque de la même couleur	43°C
<i>S. aureus</i>	Chapman	Coque Gram +	Colonies pigmentées en jaunes entourées d'une auréole jaune	35°C
<i>P. aerogenosa</i>	Cétrémide	Bacille Gram -	Colonies verdâtre et fluorescente	35°C
<i>C. albicans</i>	Sabouraud	Levure Blastoconidie	Colonies convexe et crémeuse de couleur blanche ou crémeuse	35°C
Salomonelles	Xylose-lysine-désoxycholate (XLD)	Bacille Gram -	Colonies rouge bien développées avec ou sans centre noir	35°C
Entérobactéries	Bile-violet-rouge	Bacille Gram -	Colonies rouges avec halo rougeâtre résistantes aux sels biliaires	35°C

2.6.2.4- Critères d'acceptation de la qualité microbiologiques des préparations non stériles

La Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition donne des critères d'acceptation fondés sur le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et des moisissures et des levures totales (DMLT) ainsi que, sur la recherche de certains germes spécifiés selon la voie d'administration (Ph. Eur, 2016).

Tableau 4 Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles (Ph. Eur, 2016)

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

2.6.3- Contrôle de stabilité

Selon la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH) la stabilité est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité.

Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux (température, humidité relative et la lumière), d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physico-chimiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement (Chavassetal, 2001).

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

2.7- Méthodes de dosages des médicaments

Plusieurs techniques sont utilisées en industrie pharmaceutique afin de doser les différents composants d'un médicament.

2.7.1- Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie en phase liquide à haute performance est l'une des techniques de séparation analytiques récentes les plus employées dans les laboratoires d'analyse chimiques. Elle permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange. Elle est dotée d'une grande précision permettant la recherche de traces, il est possible de la coupler à un spectromètre de masse (Lamoudi, 2009).

Son principe repose sur la séparation de plusieurs composés dans un échantillon grâce à une colonne contenant du gel de silice, appelée phase stationnaire, par pompage d'un solvant, appelée phase mobile, à travers la colonne selon l'affinité unique de chaque composé existant entre la phase mobile et stationnaire. Les composés migrent le long de la colonne à différentes vitesses et ressortent à différents temps, établissant ainsi une séparation du mélange. Les composés qui ont une grande affinité envers la phase mobile migrent plus rapidement vers le bas de la colonne, tandis que ceux qui ont une grande affinité envers la phase stationnaire migrent lentement (figure 5) (Shen, 2008).

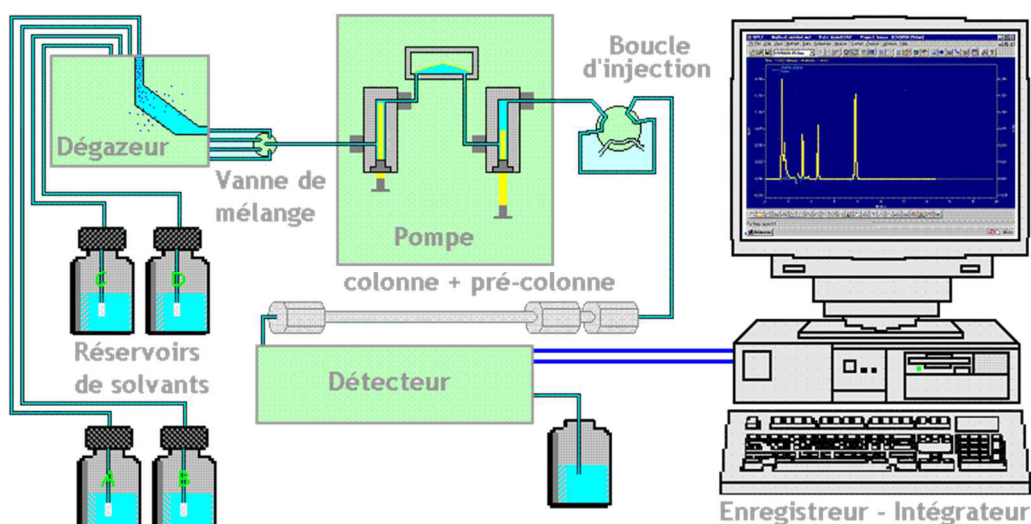


Figure 5 Principe de fonctionnement de l'HPLC (Anonyme, 2001)

2.7.2- Titreur Karl Fischer

Un titreur Karl Fisher est utilisé pour la détermination de la teneur en eau de multiples produits, il convient pour les échantillons ayant un taux élevé d'humidité. Cet appareil a été développé à l'origine pour les liquides non aqueux mais on peut l'utiliser pour les solides solubles (Paoletti *et al.*, 2011).

La méthode Karl Fischer est basée sur l'oxydation du dioxyde de soufre (SO₂) par l'iode (I₂) dans une solution constituée de méthanol et d'une base (RN dans l'équation). La réaction produite en présence de méthanol est :



Le titrage est réalisé par deux méthodes :

La méthode volumétrique ; une solution Karl Fisher contenant de l'iode est ajoutée jusqu'à saturation. La quantité d'iode convertie est déterminée à partir du volume de la burette contenant la solution iodée Karl Fisher. Des électrodes en platine, permettent la détection du point d'équivalence.

Dans la méthode colorimétrique; l'iode participant à la réaction est générée directement dans la cellule de titrage par une oxydation électrochimique de l'iodure jusqu'à ce que de l'iode non réactive soit détectée (Beljean-Leymarie *et al.*, 2006).

2.7.3- Spectroscopie infrarouge

La spectroscopie infrarouge est une méthode rapide permettant la caractérisation des groupements fonctionnels et des composantes majeures de différents échantillons. Cette technique analytique consiste à produire un rayonnement infrarouge et lorsque la molécule reçoit ce rayonnement à une fréquence où elle peut entrer en résonance, celle-ci absorbe cette énergie et l'amplitude de ses vibrations se trouve augmentée. La spectroscopie infrarouge produit un rayonnement dont la fréquence (nombre d'onde) varie de 660 à 4000 cm⁻¹ (figure 6) (Wojtkowiak *et al.*, 2007).

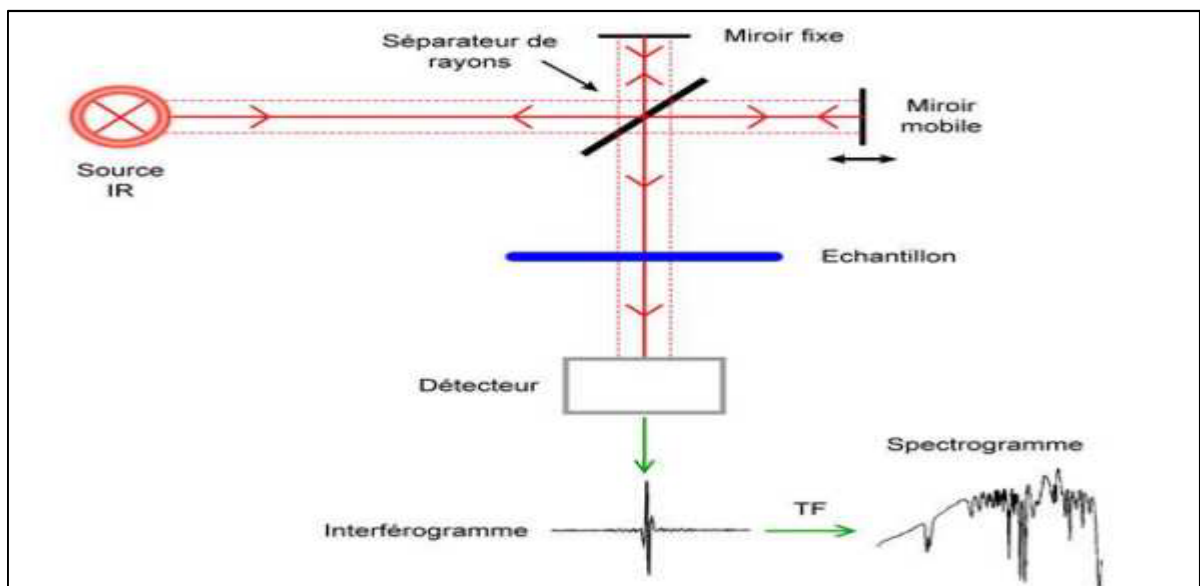


Figure 6 Principe de fonctionnement de la spectroscopie d'absorption infrarouge (Wojtkowiak et *al.*, 2007)

Matériel et Méthodes

3- Matériel et méthodes

Le présent travail porte sur le suivi de toutes les étapes de fabrication de l'Atorvastatine LDM 10 mg ainsi que le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique de ce médicament.

Le développement de cette étude a eu lieu au sein des différents laboratoires de l'unité LDM GROUP ; à savoir, le laboratoire de contrôle de qualité physico-chimique, le laboratoire de microbiologie, ainsi que le laboratoire disponible au sein de la production (Contrôle *In process*).

3.1- Contrôle physico-chimique d'Atorvastatine LDM 10mg

Le contrôle de qualité physico-chimique d'Atorvastatine LDM 10mg a été réalisé sur les matières premières, les produits des étapes intermédiaires (granulation, mélange et compression) et le produit fini afin de garantir la conformité réglementaire du produit aux normes décrites dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

3.1.1- Contrôle physico-chimique de la matière première

Le contrôle physico-chimique de la matière première a été effectué en utilisant des tests d'identification (Spectroscopie IR, teneur en eau), des tests du dosage par HPLC ainsi que d'autres essais tel que le pH, la teneur en eau, cendres sulfuriques... etc.

3.1.1.1- Principe actif (Atorvastatine Calcique Trihydratée)

➤ Caractères

L'aspect du principe actif (Atorvastatine Calcique Trihydratée) du lot 0141217 (10 Fûts), a été examiné visuellement, ainsi que sa solubilité a été étudiée dans différents solvants organiques (tableau 5).

Tableau 5 les différents solvants utilisés pour tester la solubilité du principe actif

Solvants	Masse de l'Atorvastatine (mg)	Quantité (ml)
Eau	10	100
Ethanol 96%	100	100
Chlorure de méthylène	10	100

➤ **Identification**

Deux tests d'identification (A et B) ont été effectués afin de confirmer l'identité de la substance Atorvastatine calcique trihydraté:

A- Identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

L'identification du principe actif a été réalisée à l'aide de Spectrophotomètre Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) de type Perkin Elmer (Figure 7). Pour ce faire, une quantité suffisante du principe actif a été placée dans le compartiment d'échantillon pour la mesure, puis une pression a été appliquée afin d'enregistrer les spectres infrarouges. La pureté du principe actif a été comparée avec une Substance Chimique de Référence (SCR) fournie par la pharmacopée européenne.



Figure 7 Spectrophotomètre Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

B- Détermination de la teneur en eau

La teneur en eau incluse dans le principe actif a été déterminée par la méthode de Karl Fischer, pour ce faire, 0.13g d'Atorvastatine calcique trihydratée et 30 ml de méthanol ont été mélangés dans le bécher de Karl Fischer, puis le dosage se fait automatiquement par le titreur. La teneur en eau a été affichée sur Karl Fischer (KF) (figure 8). Le résultat de la teneur en eau doit être entre 3.5 et 5.5%.



Figure 8 Titreur Karl Fisher

➤ **Dosage par HPLC**

Ce test a été réalisé par la Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) dans le but d'identifier la molécule du principe actif, afin de s'assurer que la molécule est identique à la molécule de référence (Atorvastatine calcique trihydratée SCR). Pour ce faire, une solution du PA à examiner et une solution témoin ont été préparées extemporanément (Annexe 1) et filtrées à l'aide d'un filtre de 0.45µm dans les vials puis placées dans le carrousel d'HPLC afin de les analyser.

Le système chromatographique est équipé d'un module de séparation HPLC (Waters Alliance 2695) couplé à un spectromètre UV/visible (Waters 2489) (figure 9). La séparation chromatographique a été réalisée au moyen d'une colonne analytique de 0,25 m de longueur et 4,6mm de diamètre, constituée d'une phase stationnaire en gel de silice octylsilylé pour chromatographie (5µm). La phase mobile est constituée d'un mélange de deux solutions, (A et B), à savoir un mélange de tétrahydrofurane, acétonitrile, solution acétate d'ammonium à 3.9g/l pH 5 (12:21:67 v/v/v) (solution A) et un mélange de tétrahydrofurane, solution acétate d'ammonium à 3.9g/l pH5, acétonitrile (12:27:61 v/v/v) (solution B). Le débit d'élution a été maintenu à 1.5ml/min selon le gradient illustré dans le tableau 6. Le volume d'injection est de 20 µl, la température de la colonne a été maintenue à 35°C et la détection au spectrophotomètre a été effectuée à 244 nm.

Tableau 6 Système de gradient de la phase mobile

Intervalle (min)	Phase mobile A	Phase mobile B
0-40	100	0
40-70	20	80
70-85	0	100



Figure 9 Système d'HPLC (Waters Alliance 2695)

3.1.1.2- Excipients

L'Atorvastatine LDM 10mg comporte huit excipients en l'occurrence ; la cellulose microcristalline, le croscarmellose sodique, l'hydroxypropylcellulose, le Lactose monohydraté, le stéarate de magnésium, le polysorbate 80, le carbonate de calcium et l'opadry. En effet, seulement quatre excipients sont analysés dans le présent travail.

3.1.1.2.1- Cellulose microcristalline

➤ *Caractères*

L'aspect de la cellulose microcristalline du lot 0401016 (20 Fûts), a été vérifié à l'œil nu, ainsi que sa solubilité a été étudiée dans différents solvants organiques (tableau 7).

Tableau 7 Différents solvants utilisés pour tester la solubilité de la Cellulose microcristalline

Solvants	Masse (mg)	Quantité (ml)
Acétone	10,8	100
Eau	10,2	100
Ethanol Anhydre	10,4	100
Toluène	10,3	100
Acide Dilué (H ₂ SO ₄ dilué)	10,5	100
Hydroxyde de sodium à 50g/L	10	100

➤ *Identification*

L'identification de la cellulose microcristalline a été réalisée par un test colorimétrique. 10mg de cellulose microcristalline ont été placés et dispersés dans 2ml de solution de chlorure de zinc iodée (Annexe 2), le test est considéré conforme si le mélange obtenu se colore en bleu-violet.

➤ *Essais*

Différents essais exigés par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition ont été effectués afin d'évaluer le degré de la pureté de la cellulose microcristalline, à savoir ; la solubilité, le pH, la conductivité, les substances solubles dans l'eau et la perte à la dessiccation.

• *Solubilité*

50mg de cellulose microcristalline ont été dissous dans 10 ml de solution ammoniacale de tétramminecuivre (Annexe 2), le test est considéré conforme si la substance se dissout complètement dans cette solution.

- *pH*

5 g de la cellulose microcristalline ont été mélangés avec 40 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone et agités pendant 20 min. Le mélange obtenu a été centrifugé à 4000 rpm pendant 10 min, le pH du surnageant a été mesuré à l'aide d'un pH mètre (METTLER TOLEDO) (figure 10).



Figure 10 pH-mètre/Conductimètre

- *Conductivité*

La conductivité de la cellulose microcristalline a été mesurée par le conductimètre (METTLER TOLEDO) (figure 10). L'électrode de conductimètre a été plongée dans un bécher contenant le même surnageant obtenu dans l'essai du pH (C1) et dans l'eau utilisée pour préparer la solution de la cellulose microcristalline (C2). La lecture se fait directement sur l'afficheur du conductimètre à 25°C. Le test est considéré conforme si la conductivité de la cellulose microcristalline n'excède pas la conductivité de l'eau de plus de 75 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

- *Les substances solubles dans l'eau*

5g de la cellulose microcristalline ont été mélangés avec 80 ml d'eau purifiée et agités pendant 10 min, le mélange obtenu a été filtré sur papier filtre, puis le filtrat a été recueilli dans un bécher, et desséché à 105°C pendant 1h, puis pesé; un essai à blanc (eau purifiée) a été effectué. Les substances solubles dans l'eau ont été déterminées en calculant la différence entre la masse du résidu et celle correspondant au blanc.

- **Perte à la dessiccation**

L'essai de perte à la dessiccation permet de contrôler l'humidité résiduelle définie dans la matière analysée. Pour ce faire, un creuset vide a été séché dans l'étuve à 105°C pendant 15 min et pesé (**W₁**), ensuite, 1 g de cellulose microcristalline a été introduit dans le creuset et pesé (**W₂**) puis séché dans l'étuve à 105°C pendant 3h, après le creuset a été refroidit dans un dessiccateur et pesé à nouveau (**W₃**). La perte à la dessiccation est calculée selon la formule suivante :

$$LOD\% = \frac{W_2 - W_3}{W_2 - W_1} \times 100$$

3.1.1.2.2- Lactose monohydraté

➤ **Caractères**

L'aspect de lactose monohydraté du lot 0711217 (10 Fûts), a été vérifié à l'œil nu, ainsi que sa solubilité a été dans différents solvants organiques (tableau 8).

Tableau 8 Différents solvants utilisés pour tester la solubilité du lactose monohydraté

Solvants	Masse (mg)	Quantité (ml)
Eau	10	100
Ethanol 96%	5	50

➤ **Identification**

L'identification du lactose monohydraté a été effectuée par deux tests (A et B) :

A- Identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

Le lactose monohydraté a été identifié par spectrophotométrie d'absorption dans l'Infrarouge, ce test permet de confirmer l'identité de la substance testée. La technique a été décrite précédemment dans le paragraphe 3.1.1.1 (Atorvastine calcique trihydraté).

B- Détermination de la teneur en eau

La teneur en eau incluse dans le lactose monohydraté est déterminée par la méthode de Karl Fischer, les différentes étapes de ce test sont identiques à celles décrites auparavant (Principe actif). Le résultat de la teneur en eau doit être entre 4.5 et 5.5%.

➤ *Essais*

Plusieurs essais ont été exigés pour évaluer le degré de la pureté de la substance lactose monohydraté, en l'occurrence : Aspect de la solution S, acidité ou alcalinité, pouvoir rotatoire spécifique et les cendres sulfuriques. Les différents tests nécessitent la préparation de la solution S suivante : 1g de lactose monohydraté a été dissous dans 10 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R.

• *Aspect de la solution S*

L'aspect de la solution S a été examiné visuellement en comparant l'aspect de cette dernière avec la solution témoin JB (Annexe 2).

• *Acidité ou alcalinité*

6g de lactose monohydraté ont été dissous dans 25 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R chauffé à l'ébullition puis, 0.3ml de la solution de phénolphthaléine a été rajouté tout en agitant, après l'addition de 0,4 ml d'hydroxyde de sodium 0.1M (Annexe 2). Le virage de la couleur vers le rose confirme l'acidité de la solution (la phénolphthaléine est un indicateur qui est incolore en solution acide et devient rose en milieu basique).

• *Pouvoir rotatoire spécifique*

Le pouvoir rotatoire spécifique du lactose monohydraté a été déterminé à l'aide d'un polarimètre (figure 11). Pour ce faire, 10g du lactose monohydraté ont été dissous dans 80ml d'eau R en chauffant à 50°C, après le refroidissement, 0.2ml de la solution d'ammoniaque diluée R1 (Annexe 2) a été rajouté, le mélange a été laissé reposer pendant 30min puis compléter à 100ml avec de l'eau R. Le pouvoir rotatoire spécifique (**PR**) est calculé selon la formule suivante :

$$PR = \frac{\alpha \cdot 1000}{C \cdot L} \times \frac{100}{100 - KF}$$

Dans laquelle :

α : Angle de rotation optique mesuré en degrés

C : Concentration de lactose monohydraté (g/L)

L : Longueur de la cuve optique (cm)

KF : Teneur en eau déterminé par Karl Fischer



Figure 11 Polarimètre

- *Cendres sulfuriques*

Ce test permet de quantifier les substances inorganiques contenues dans le lactose monohydraté. Pour ce faire, un creuset vide a été chauffé à 600°C pendant 30 min dans un four à moufle (figure 12), après le refroidissement dans un dessiccateur sur gel de silice, le creuset a été pesé (W_1), ensuite 1g du lactose monohydraté a été introduit dans le creuset et pesé (W_2), la substance a été humectée par 1 ml à 2 ml d'acide sulfurique et chauffé doucement sur plaque chauffante jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumé blanches, puis la substance a été calciné à 600°C dans le four à moufle pendant 2h, ensuite le creuset a été refroidit et pesé à nouveau (W_3). Le pourcentage des Cendres Sulfuriques (C_s) est calculé selon la formule suivante:

$$C_s = \left[\frac{W_2 - W_3}{W_2 - W_1} \right] \times 100$$



Figure 12 Four à moufle

3.1.1.2.3- Croscarmellose sodique

➤ *Caractères*

L'aspect de la croscarmellose sodique du lot 0321218 (2 Fûts), a été vérifié à l'œil nu, ainsi que sa solubilité a été étudiée dans différents solvants organiques (tableau 9).

Tableau 9 Différents solvants utilisés pour tester la solubilité de croscarmellose sodique

Solvants	Masse (mg)	Quantité (ml)
Acétone	5	50
Ethanol anhydre	5	50
Toluène	5	50

➤ *Identification*

Deux tests colorimétriques (A et B) ont été effectués afin d'identifier la substance croscarmellose sodique :

A- Identification colorimétrique au bleu de méthylène

1 g de croscarmellose sodique a été dissous dans 100 ml de solution bleu de méthylène 4 ppm (Annexe 2), le mélange obtenu a été laissé reposer. Le test est considéré conforme si le mélange obtenu se colore en bleu.

B- Identification colorimétrique au α naphтол

1g de la croscarmellose sodique ont été mélangés avec 50ml de l'eau purifiée, ensuite, 1ml du mélange obtenu a été transvasé dans un petit tube à essai, puis 1ml de l'eau purifié et 0.05ml de la solution de α -naphтол (40g/L) ont été ajoutés. Le tube à essai a été incliné et supplémenté par 2 ml d'acide sulfurique en le faisant couler le long de la paroi. Le développement d'une coloration violet rouge à l'interface des deux couches confirme la présence du croscarmellose sodique.

➤ *Essais*

Afin de déterminer la conformité de la substance croscarmellose sodique plusieurs essais sont exigés par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition à savoir : le pH, les substances hydrosolubles, la perte à la dessiccation et les cendres sulfuriques.

- **pH**

1 g de la croscarmellose sodique a été dissous dans 100 ml d'eau exempt de CO₂ en agitant pendant 5 min, le pH du mélange a été mesuré par le pH mètre (METTLER TOLEDO).

- **Substances hydrosolubles**

10 g de la croscarmellose sodique ont été dispersés dans 800 ml de l'eau purifiée et agités pendant 30min, le mélange obtenu a été centrifugé, puis le surnageant a été filtré sur papier filtre. Le filtrat a été recueilli dans un creuset et desséché dans l'étuve à 105°C pendant 4h, puis pesé. Un essai à blanc (eau purifiée) a été effectué pour calculer la différence entre la masse du résidu et celle correspondant au blanc.

- **Perte à la dessiccation**

Elle est déterminée sur 1g de la croscarmellose sodique, les différentes étapes de ce test sont identiques à celles décrites auparavant (cellulose microcristalline). Le pourcentage de la perte à la dessiccation ne doit pas dépasser les 10%.

- **Cendres sulfuriques**

Le même protocole du lactose monohydraté a été utilisé pour déterminer les cendres sulfuriques de croscarmellose sodique.

3.1.1.2.4- Stéarate de magnésium

➤ **Caractères**

L'aspect du stéarate de magnésium du lot 0390218 (4 Fûts), a été vérifié à l'œil nu, ainsi que sa solubilité a été étudiée à température ambiante (25°C) dans différents solvants organiques (tableau10).

Tableau 10 Différents solvants utilisés pour tester la solubilité du stéarate de magnésium

Solvants	Masse (mg)	Quantité (ml)
Eau	10	100
Ethanol anhydre	5	50

➤ **Identification**

Deux testes (A et B) ont été effectués afin d'identifier la substance du stéarate de magnésium. Pour ce faire, la solution S a été préparée comme suit; 5 g du stéarate de magnésium ont été additionnées avec 50 ml d'éther exempt de peroxydes, ensuite 20 ml d'acide nitrique dilué (Annexe 2) et 20 ml

d'eau purifiée ont été rajoutés au mélange (solution S), puis chauffé jusqu'à dissolution complète. La solution obtenue a été séparée dans une ampoule à décantation, puis le volume a été complété à 50 ml avec de l'eau purifiée. La phase étherée a été évaporée puis le résidu obtenu a été desséché à 105°C.

A- Indice d'acide

Pour déterminer l'indice des acides gras, 0.2 g du résidu obtenu auparavant, ont été dissous dans 25 ml du mélange de solvants d'éthanol et d'éther de pétrole (v/v), le mélange obtenu a été chauffé à 90°C pour dissoudre le résidu. Ensuite, 0.5 ml de la solution phénolphtaléine R1 (Annexe 2) ont été ajoutés tout en agitant. La titration a été effectuée par la solution d'hydroxyde de sodium (NaOH 0.1N) jusqu'à l'obtention d'une couleur rose persistante pendant 10 s. L'indice d'acide est calculé selon la formule suivante :

$$IA = \frac{5.611 \times T}{m}$$

Dans laquelle :

T : Le volume du réactif titrant (NaOH 0.1N)

m : La masse de stéarate de magnésium

B- Précipitation

1ml de la solution S préparée précédemment a été ajouté à 1ml d'ammoniaque dilué R1 pour former un précipité blanc qui se dissout après l'addition de 1ml de solution chlorure d'ammonium (107g/l), puis 1ml de la solution de phosphate di-sodique (120g/l) a été rajouté, le test est considéré conforme si le mélange obtenu forme un précipité blanc cristallin.

➤ **Essais**

Plusieurs essais sont exigés par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition afin de déterminer la conformité de la substance stéarate de magnésium à savoir : teneur en magnésium, chlorure, sulfate, pertes à la dessiccation.

- **Teneur en Magnésium**

Dans une fiole conique de 250 ml, 0.5g du stéarate de magnésium ont été mélangés avec 50ml du mélange à volume égaux d'éthanol anhydre et de butanol, ensuite, 5ml de la solution ammoniacque concentré , 3 ml de solution tampon chlorure d'ammonium pH10, 30 ml d'édétate de sodium et

15mg de mélange composé au mordant noir (Annexe 2) ont été rajoutés, le mélange obtenu a été chauffé à 50°C jusqu'à dissolution complète, puis le titrage a été effectué par le sulfate de zinc (0.1M) jusqu'à virage du bleu au violet (**Ve_q**), un titrage à blanc a été effectué également, on note que 1ml d'édétate de sodium (0.1 M) correspond à 2.431 mg de la teneur en magnésium (Mg). La teneur en magnésium est calculée selon la formule suivante :

$$\%Mg = Veq \times 2.431 \times \frac{100}{Pe} \times \frac{100}{100 - LOD}$$

Dans la quelle :

Ve_q : Volume réactif titrant (sulfate de zinc 0.1M)

Pe : Masse de stéarate de magnésium

LOD : Teneur en eau déterminé par Karl Fischer

- **Chlorure**

10 ml de la solution S, préparée précédemment, ont été ajoutées à 40 ml d'eau purifiée, le mélange obtenu a été neutralisé avec 1ml d'acide nitrique ensuite, quelques gouttes du tournesol ont été additionnées comme indicateur, et mélangées avec 1ml de nitrate d'argent (0,1 M) (Annexe 2). Le mélange obtenu a été complété à 50 ml avec de l'eau purifiée. Un témoin a été préparé dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 40ml de l'eau purifiée, 1ml de la solution nitrate d'argent (0.1M) et 1.4 ml de la solution d'acide chlorhydrique (0.02M). Les deux essais ont été examinés latéralement sur un fond noir et ce, après 5mn à l'abri de la lumière. La solution à examiner ne doit pas présenter une opalescence plus prononcée que celle du témoin.

- **Sulfate**

6 ml de solution S ont été complétés à 40 ml avec de l'eau purifiée, le mélange obtenu a été neutralisé avec de l'acide chlorhydrique (3M) et quelques gouttes du tournesol ont été utilisés comme indicateur, ensuite 1 ml d'acide chlorhydrique (3 M) et 3 ml d'une solution de chlorure de baryum à 120 g/ L ont été rajoutés, le mélange obtenu a été complété à 50 ml avec de l'eau purifiée. La présence d'une opalescence indique la présence de sulfate.

- **Perte à la dessiccation**

La perte à la dessiccation a été déterminée sur 1g de stéarate de magnésium, les différentes étapes de ce test sont identiques à celles décrites auparavant (cellulose microcristalline). Le pourcentage de la perte à la dessiccation ne doit pas dépasser les 6%.

3.1.2- Contrôle physico-chimique d'Atorvastatine LDM 10mg en cours de fabrication

Les contrôles de qualité en cours de fabrication consistent à suivre et vérifier le cycle de fabrication industriel de l'Atorvastatine LDM 10mg du lot 8095 aboutissant à un produit fini qui répond aux exigences du dossier techniques de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

3.1.2.1- Contrôle de l'humidité résiduelle au cours de séchage, du calibrage et du mélange final

L'humidité résiduelle de la poudre a été mesurée par la méthode de la perte à la dessiccation à l'aide d'un dessiccateur IR de type METTLER TOLEDO (figure 13), l'appareil est constitué d'une balance, d'un système de chauffage par lampe infrarouge et d'une imprimante. Pour ce faire, 5g de la poudre est mise sur un plateau en aluminium. Ensuite, 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.



Figure 13 Dessiccateur Infra-Rouge

3.1.2.2- Dosage du principe actif du mélange par HPLC

L'essai a été réalisé dans les mêmes conditions opératoires que le dosage de l'Atorvastatine LDM 10mg (évoqué dans la partie produit fini), et ce, dans le but de s'assurer la bonne répartition du principe actif dans le mélange.

3.1.2.3- 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.

- **Contrôle de l'aspect**

Un contrôle visuel de la forme, la taille et la couleur du comprimé de l'Atorvastatine LDM 10mg a été réalisé. Pour ce faire, 21 comprimés ont été examinés à l'œil nu afin de confirmer que les comprimés ont été fabriqués correctement.

- **Uniformité de masse**

Vingt (20) comprimés de l'Atorvastatine LDM 10mg ont été prélevés au hasard au cours de la compression (début, milieu, et fin) et pesés individuellement à l'aide d'une balance de précision de 0.001g. La masse moyenne est calculée selon un modèle statistique qui détermine le Max, le Min et la moyenne.

- **Test de dureté ou résistance à la rupture**

La dureté a été mesurée à l'aide d'un Duromètre (CALEVA / THT 10) (figure 14) sur les 21 comprimés prélevés au hasard. L'appareil est constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. Le comprimé a été placé entre les mâchoires en tenant compte de sa forme. Au moment de la rupture l'appareil indique la force exercée en Newton (N).



Figure 14 Duromètre

- **Test de friabilité**

Le test de friabilité a été réalisé (chaque une heure) pendant la production par un friabilimètre de (CALEVA / FT2) (figure 15). Pour ce faire, 44 comprimés ont été prélevés, dépoussiérés avec un papier absorbant puis pesés pour déterminer la masse initiale (M_1). Ensuite, ils ont été introduits dans le tambour du friabilimètre. L'appareil a été réglé pour une durée d'essai égale à 4min et un nombre de tour égale à 25tour/min. Après écoulement du temps, les comprimés ont été retirés et essuyés à nouveau puis pesés (M_2).



Figure 15 Friabilimètre

Le taux de friabilité (**F**) est exprimé en pourcentage de perte de masse selon la formule suivante

$$F = \frac{M1 - M2}{M1} \times 100$$

- **Test de désagrégation**

Cet essai est destiné à la détermination du temps de désintégration des comprimés dans un milieu liquide sous agitation, pour ce faire, 6 comprimés ont été placés au niveau des 6 tubes cylindriques à raison d'un comprimé par tube, puis plongés dans un bain marie à 37,5 °C ±0,5°C. (figure 16). A partir du moment où les comprimés sont plongés dans le bain marie et que les tubes commencent leur mouvement de va et vient, le temps est chronométré jusqu'à la désagrégation complète des comprimés. La désintégration est atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu solide.



Figure 16 Appareil de test de désagrégation

3.1.2.4- Contrôle au cours de 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 de l'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.

3.1.3- Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 10mg (produit fini)

Après la fabrication des comprimés de l'Atorvastatine LDM 10mg, une série de test a été effectuée afin d'évaluer certaines qualités très importante à savoir ; l'aspect, l'uniformité de masse, la dissolution des comprimés, l'uniformité de teneur en PA, ainsi que le dosage du PA et les substances apparentées.

3.1.3.1- Aspect

L'aspect de l'Atorvastatine 10mg LDM du lot 8095 a été examiné visuellement en observant la forme et la couleur.

3.1.3.2- Uniformité de masse

Vingt comprimés de l'Atorvastatine LDM 10mg du lot 8095 ont été prélevés, et pesés individuellement à l'aide d'une balance de précision de 0.001g. Le calcul du poids moyen des comprimés permet de déterminer en pourcentage la variation de poids positive et négative du comprimé (le plus lourd et le moins lourd) et ce, par rapport au poids moyen.

3.1.3.3- Test de dissolution

Ce test a été réalisé par un dissolutest à palette composé de six paniers (figure 17), dont le but d'évaluer la quantité de principe actif solubilisé dans un milieu gastro-intestinal artificiel. Pour ce faire, 6 comprimés de l'Atorvastatine LDM 10mg du lot 8095 ont été placés dans des paniers remplis avec 900 ml de tampon phosphate (0.05M) à pH 6.8 (Annexe 1), la température du milieu aqueux a été équilibré à $37,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, les comprimés ont été soumis à la dissolution pendant 30 min avec une vitesse de rotation des palettes de 75 rpm. Après 30min un prélèvement de 10 ml a été effectué à partir de chaque récipient, puis filtrés sur des filtres de $0,45 \mu\text{m}$ dans les vials puis placées dans le carrousel d'HPLC afin de les analyser.



Figure 17 Appareil de dissolution in vitro (système à palettes)

La détermination du pourcentage du principe actif libéré a été réalisée par la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (Waters Alliance 2695), couplée avec la spectrophotométrie UV/visible (Waters 2489). Le blanc et les solutions standards ont été préparés (Annexe 1) et filtrés puis le carrousel d'HPLC a été placé. Les conditions chromatographiques sont illustrées dans le tableau 11.

Tableau 11 Conditions chromatographiques pour le test de dissolution

Colonne	Inertsil ODS 3V (250 x 4.6 mm), 5 μ m
Phase mobile	Tampon : Acétonitrile (400 : 600, v/v)
Débit	1.5 ml/min
Longueur d'onde	245 nm
Volume d'injection	50 μ l
Température du four	30°C
Température compartiment des échantillons	25°C
Injection du blanc	1 injection
Injection des solutions standards	5 injections
Temps d'analyse	10min (temps de rétention dans les environs de 5.5min)

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

$$\% \text{ d' Atorvasatine} = \frac{Ae}{As} \times Cs \times 900 \times \frac{Ts}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

Dans laquelle :

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 calcium (%).

3.1.3.4- Dosage

Le dosage du principe actif présent dans les comprimés de l' Atorvastatine LDM 10mg a été réalisé par la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (Waters Alliance 2695), couplée avec la spectrophotométrie UV/visible (Waters 2489). Les différentes solutions préparées (Annexe1) ont été filtrées, introduites dans les viales et placées dans le carrousel d' HPLC. Les conditions chromatographiques sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 12 Conditions chromatographiques pour dosage du principe actif

Colonne	Inertsil ODS 3V (250 x 4.5mm), 5µm
Phase mobile	Tampon : Acétonitrile (400 : 600, v/v)
Débit	1.5 ml/min
Longueur d'onde	245 nm
Volume d'injection	20 µl
Température du four	30 °C
Température des compartiments des échantillons	25°C
Temps d'analyse	8min (temps de rétention dans les environs de 5 min)

Le dosage de l'Atorvastatine a été déterminé selon la formule suivante :

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

Dans laquelle :

Ae : Aire du pic de l'Atorvastatine dans la solution essai;

As : Aire du pic de l'Atorvastatine dans la solution standard;

Cs : Concentration en mg/ml de la solution standard;

Ce : Concentration en mg/ml de la solution essai ;

Ts : Pureté du standard d'Atorvastatine (%);

3.1.3.5- Substances apparentées

Les substances apparentées du principe actif présentes dans les comprimés de l'Atorvastatine LDM 10mg ont été déterminées par l'HPLC. La solution témoin, la solution placebo et la solution de résolution préparée (Annexe1) ont été filtrés, introduites dans les viales et placées dans le carrousel d'HPLC. Les conditions chromatographiques ainsi que les systèmes de gradient de la phase mobile sont illustrés dans les tableaux 13 et 14, respectivement.

Tableau 13 Conditions chromatographiques pour substances apparentées

Colonne	Zorbax RXC8 (250 x 4.6mm), 5µm
Phase mobile A	THF : acétonitrile HPLC (670 :120 : 210 v/v/v)
Phase mobile B	THF : acétonitrile HPLC (270 :120 : 610 v/v/v)
Débit	1.5ml/min
Longueur d'onde	244 nm
Volume d'injection	20µl
Température du four	35°C
Température	25°C
Temps d'analyse	40min pour la solution standard et la solution de résolution, 115min pour le blanc, le placebo et la solution essai.

Tableau 14 Système de gradient de la phase mobile

Temps	Phase mobile A	Phase mobile B
0	100	0
40	100	0
70	20	80
85	0	100
100	0	100
105	100	0
115	100	0

Le dosage de chaque impureté est déterminé selon la formule suivante :

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

Dans laquelle :

Ae : Aire du pic de l'Atorvastatine dans la solution essai;

As : Aire du pic de l'Atorvastatine dans la solution standard;

Cs : Concentration en mg/ml de la solution standard;

Ce : Concentration en mg/ml de la solution essai ;

Ts : Pureté du standard d'Atorvastatine (%);

Pm : Poids moyen des 20 comprimés.

3.1.3.6- Test d'uniformité de teneur en principe actif

Cet essai est exigé afin de vérifier l'uniformité de la quantité de substance active sur l'ensemble des comprimés de l'Atorvastatine LDM 10mg d'un même lot. Ce test a été effectué dans les mêmes conditions opératoires que le dosage du principe actif en utilisant les mêmes solutions standard.

3.2- Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM 10mg

Le contrôle microbiologique l'Atorvastatine LDM 10mg a été effectué sur les matières premières et le produit fini. Ce contrôle a pour but de dénombrer les germes aérobies 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.

3.2.1- Contrôle microbiologique de la matière première

3.2.1.1- Principe actif

L'analyse microbiologique du principe actif nécessite la préparation de l'échantillon suivant : 10g de l'Atorvastatine calcique obtenus aseptiquement ont été mélangés avec 90 ml du tampon peptoné au chlorure de sodium pH 7 (TSE) (Annexe 3). Le mélange obtenu a été homogénéisé en agitant au vortex pendant 30 secondes. Le mélange sera utilisé pour le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, dénombrement de moisissures et levures ainsi que la recherche d'*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

3.2.1.1.1- Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)

1 ml de l'échantillon préparé précédemment a été ensemencé en profondeur dans des boîtes de pétri contenant le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (TSA) (Annexe 3). L'incubation a été faite à 33°C pendant cinq jours. Après la période d'incubation, les colonies ont été comptées à l'aide du compteur de colonies.

3.2.1.1.2- Dénombrement de moisissures et de levures totaux (DMLT)

1 ml de l'échantillon a été mise en culture en profondeur dans des boîtes de pétri contenant le milieu Sabouraud Dextrosé Agar (SDA) (Annexe 3). L'incubation a été faite à 33°C pendant sept jours). Après la période d'incubation, les colonies ont été comptées à l'aide du compteur de colonies.

3.2.1.1.3- Recherche d'*Escherichia coli*

Pour rechercher le germe pathogène *Escherichia coli*, 10ml de l'échantillon (équivalent de 1g d'Atorvastatine) ont été transférées dans 100 ml du milieu d'enrichissement Bouillon Tryptone Soja (TSB) (Annexe 03), et incubées à 33°C pendant 24h, pour assurer la revivification des bactéries. Ensuite, 1ml de l'inoculum a été mélangé dans 100 ml du milieu Mac Conkey bouillon

(MCB) (Annexe 03) et incubé à 44°C pendant 48h, après la période d'incubation, un repiquage a été réalisé dans des boîtes de Pétri, contenant préalablement, le milieu Mac Conkey agar (MCA), puis une incubation a été faite à 33°C pendant 72h. La présence possible d'*Escherichia coli* est indiquée par la croissance de colonies rouge entourées d'un halo. La confirmation de la présence de ce germe a été effectuée par des tests d'identification.

3.2.1.1.4- Recherche de *Staphylococcus aureus*

10 ml de l'échantillon (équivalent de 1g d'Atorvastatine) ont étéensemencées dans 100ml du milieu Bouillon Tryptone Soja (TSB), et incubées à 33°C pendant 24h, puis 0.1 ml de volume a été repiqué sur le milieu gélosé Chapman. L'incubation a été faite à 33°C pendant 72h. La croissance de colonies jaune/blanches entourée d'une zone jaune indique la présence possible de *Staphylococcus aureus*.

3.2.1.1.5- Recherche *Pseudomonas aeruginosa*

10 ml de l'échantillon ont été additionnées avec 100 ml du milieu TSB, et incubées à 33°C pendant 24h, puis 0.1 ml de volume a étéensemencé sur le milieu gélosé Cétrimide (Annexe 3). L'incubation a été faite à 33°C pendant 72h. La croissance de colonies présentant des pigmentations jaune à vert indique la présence possible de *Pseudomonas aeruginosa*. La présence de ce germe est confirmée par des tests d'identification.

3.2.1.1.6- Recherche de *Salmonella*

10g de l'Atorvastatine ont été dissouts aseptiquement dans 90ml du milieu TSB, puis incubées à 33°C pendant 24h. 0.1ml de milieu a étéensemencé dans le milieu rapport –vassiliadis bouillon (RVB) (Annexe 3) et incubés à 33°C pendant 24h, un repiquage a été effectué sur le milieu gélosé xylose-lysine-désoxycholate XLD (Annexe 3). L'incubation a été faite à 33°C pendant 48h. La croissance de colonies rouge bien développées, indique la présence possible de salmonelle qui doit être confirmé par des tests d'identification.

3.2.1.2- Excipients

3.2.1.2.1- Cellulose microcristaline

Les mêmes protocoles utilisés pour l'analyse microbiologique du principe actif ont été appliqués pour évaluer la qualité hygiénique de la cellulose microcristaline.

3.2.1.2.2- Lactose monohydraté

Le test de dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et la recherche d'*Escherichia coli* ont été effectués afin de vérifier la qualité microbiologique du lactose monohydraté. Les deux méthodes ont été décrites dans le paragraphe 3.2.1.1 (principe actif).

3.2.1.2.3- Croscarmellose sodique

Trois tests ont été réalisés pour confirmer la qualité microbiologique de la croscarmellose sodique, à savoir ; le test de dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT), le dénombrement de moisissures et de levures totaux (DMLT) ainsi que la recherche d'*Escherichia coli*.

3.2.1.2.4- Stéarate de magnésium

Les mêmes protocoles utilisés pour l'analyse microbiologique du principe actif ont été appliqués pour évaluer la qualité hygiénique de stéarate de magnésium.

3.2.2- Contrôle microbiologique du produit fini

Le contrôle microbiologique du produit fini exige la préparation de la solution suivante : 10g de l'Atorvastatine LDM 10mg (équivalent de 7 comprimés) ont été ajoutées dans 90 ml du tampon peptoné au chlorure de sodium pH 7 (TSE) et homogénéisées à l'aide d'un vortex

Le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, le dénombrement de moisissures et de levures ainsi que la recherche d'*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et Salmonelle ont été effectuées selon les mêmes protocoles utilisés pour l'analyse microbiologique de l'Atoravstatine (principe actif).

Les différentes étapes établies pour l'analyse microbiologique de l'Atorvastatine LDM 10mg ont été résumés dans la figure 18.

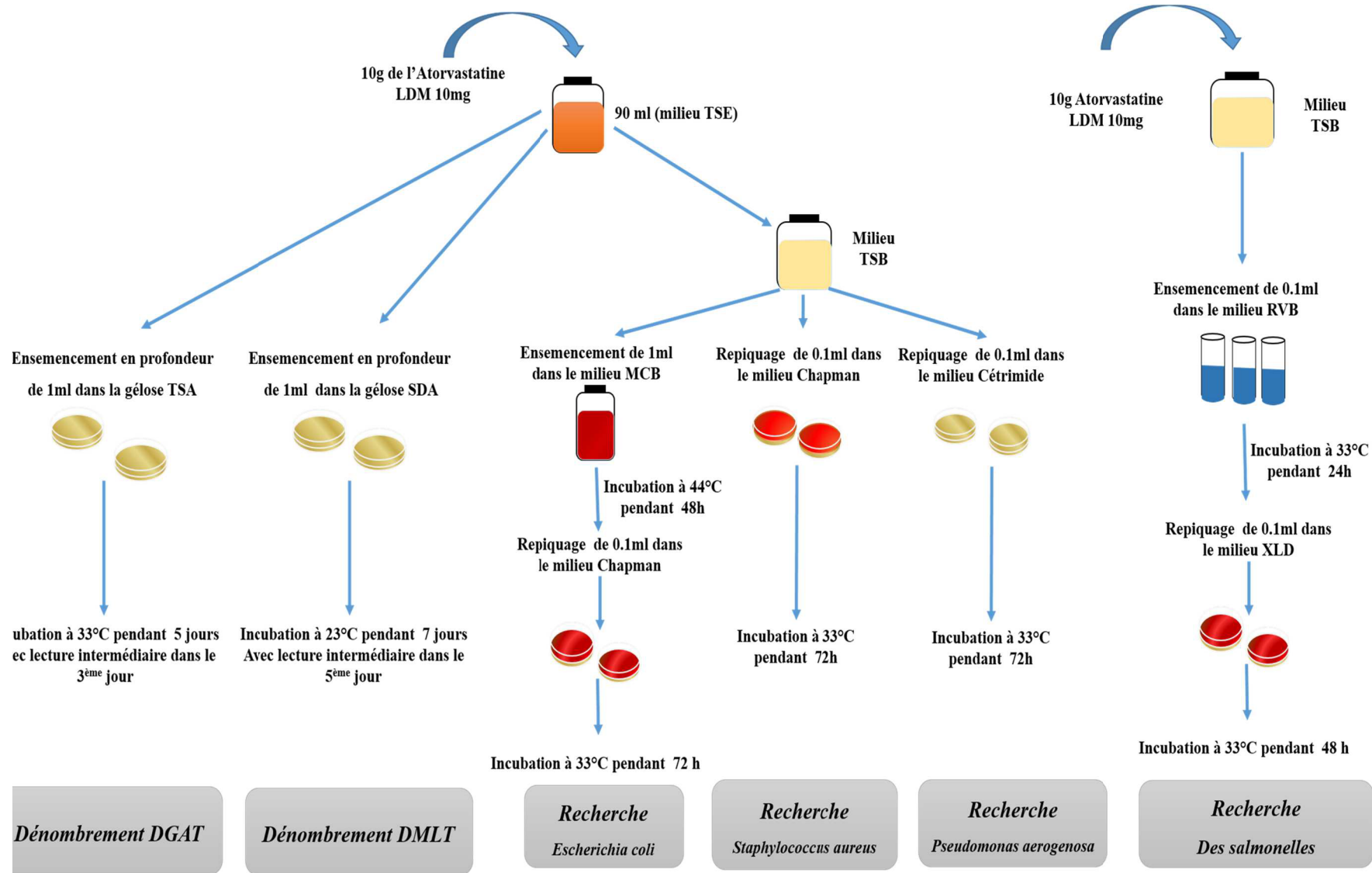


Figure 18 Schéma récapitulatif des analyses microbiologique de l'Atorvastatine LDM 10mg

Résultats et Discussion

4- Résultats et discussion

Le présent travail porte sur le suivi de toutes les étapes de fabrication de l'Atorvastatine LDM 10 mg ainsi que le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique de ce médicament, dans le but de confirmer sa qualité aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

4.1- Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 10mg

Tous les résultats obtenus ont été comparés avec la norme de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, afin de déterminer la conformité de l'Atorvastatine LDM 10 mg.

4.1.1- Contrôle physico-chimique de la matière première

4.1.1.1- Principe actif (Atorvastatine Calcique Trihydraté)

➤ *Caractères*

Les résultats de l'aspect ainsi que la solubilité de l'Atorvastatine calcique trihydraté du lot 0141217 sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 15 Caractéristiques du principe actif (Atorvastatine calcique trihydraté)

	Résultats	Conformité
Aspect	- Poudre blanche	Conforme
Solubilité	- Très peu soluble dans l'eau. - Peu soluble dans l'éthanol 96% - Pratiquement insoluble dans la solution de chlorure de méthylène	Conforme

Le tableau 15 montre que l'Atorvastatine calcique trihydraté se présente sous forme d'une poudre blanche, très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol (96%) et pratiquement insoluble dans la solution de chlorure de méthylène. Le principe actif présente un aspect et caractère de solubilité conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

➤ *Identification*

Deux identifications (A et B) ont été effectuées dans le but de confirmer l'identité du principe actif (Atorvastatine calcique trihydraté) :

A- Identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'Infrarouge

Les spectres infrarouges relatifs au principe actif (figure 19) présentent des allures similaires avec celui de la substance chimique de référence (SCR) (figure 20).

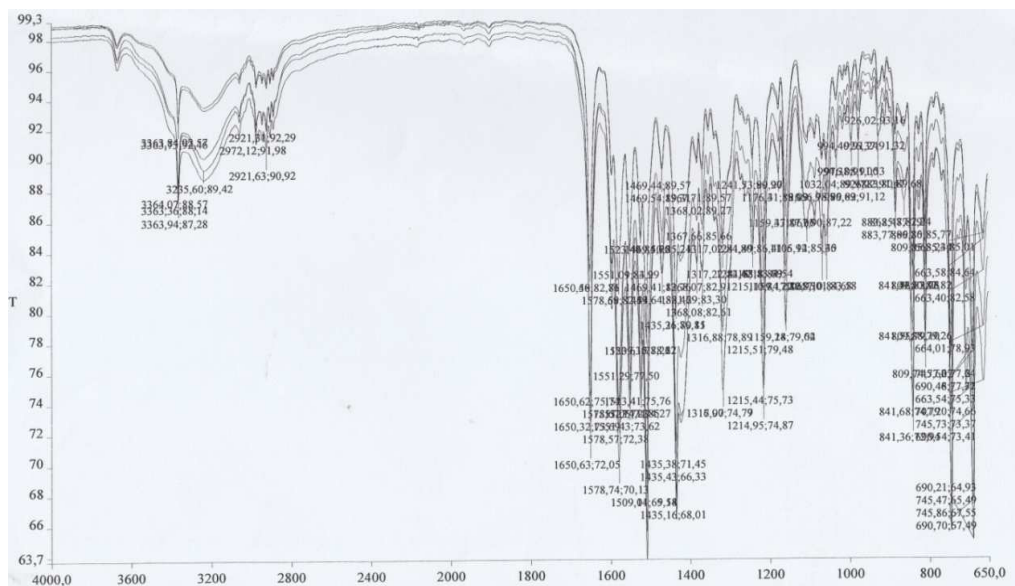


Figure 19 Spectres infrarouges des différents futs de l'Atorvastatine calcique trihydratée.

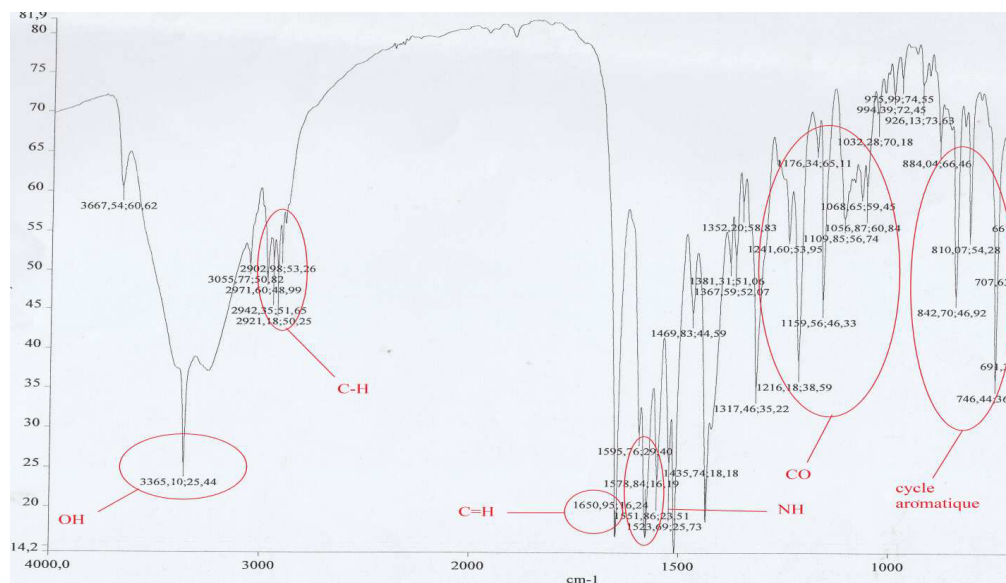


Figure 20 Spectre Infrarouge du SCR de l'Atorvastatine calcique trihydratée

D'après la figure 20, la bande d'absorption observée à 3365 cm^{-1} , représente le groupement fonctionnel Alcool (O-H). Les bandes observées dans l'intervalle $[2971-2902\text{ cm}^{-1}]$, indiquent la présence de groupement Alcane (C-H). La bande près de 1650 cm^{-1} , correspondre aux Alcène (C=H).

Les bandes observées dans l'intervalle [1595-1551 cm^{-1}], représentent le groupement amine primaire (N-H). Les bandes observées dans l'intervalle [1241-1032 cm^{-1}], indiquent le groupement CO. Les bandes se situent dans l'intervalle [884-691 cm^{-1}], représentent des cycles aromatiques (ces spectres sont dues aux vibrations et aux élongations des liaisons des groupements fonctionnels simples ou multiples).

A partir de ces résultats, la molécule de l'Atorvastatine est déduite (figure 21).

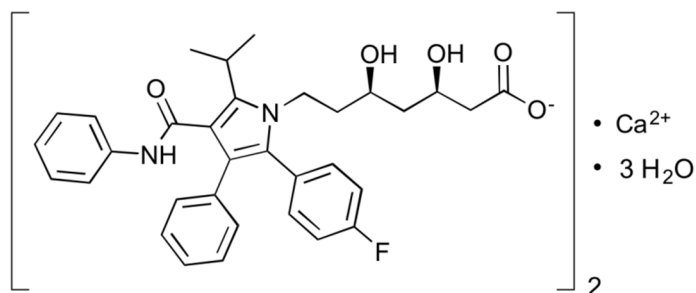


Figure 21 Structure chimique de l'Atorvastatine calcique trihydratée

L'analyse des résultats obtenus montre que le principe actif (Atorvastatine calcique trihydratée) est pur et conforme par rapport aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

B- Détermination de la teneur en eau

Les résultats de la teneur en eau de l'Atorvastatine calcique trihydraté du lot 0141217 sont illustrés dans le tableau 16.

Tableau 16 Teneur en eau du principe actif

	Lecture	Norme	Conformité
Lot 0141217	4.83 %	[3.5 -5.5 %]	Conforme

D'après le tableau 17, le pourcentage de la teneur en eau du principe actif est de 4.83%, ce résultat est conforme par rapport à la norme indiquée dans la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, et qui est située dans l'intervalle allant de 3.5% jusqu'à 5.5%.

➤ Essai de dosage par HPLC

Les résultats du dosage de l'Atorvastatine calcique trihydraté du lot 0141217, sont résumés dans le tableau 17. Les chromatogrammes du dosage de l'Atorvastatine calcique trihydratée par HPLC montrent une similitude entre le pic de la solution à examiner (figure 22A), et celui de la solution témoin (figure 22B) ainsi que, le résultat du dosage de l'Atorvastatine par HPLC est de 100.5%

(Annexe 4), il est donc conforme par rapport à la norme [97% - 102%], citée dans la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

Tableau 17 Dosage du principe actif par HPLC

Test	Lecture	Norme	Conformité
Dosage par HPLC	Pourcentage de l'Atorvastatine : 100.5%	[97% - 102%]	Conforme
	Temps de rétention : 21.934min	Identique ou proche du temps de rétention de la solution témoin (21.985 min)	

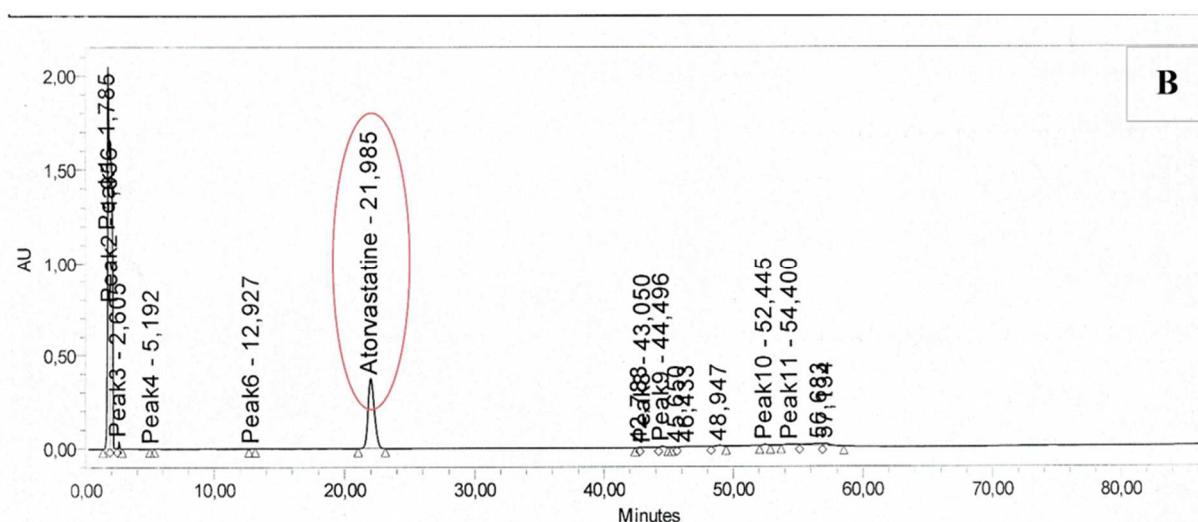
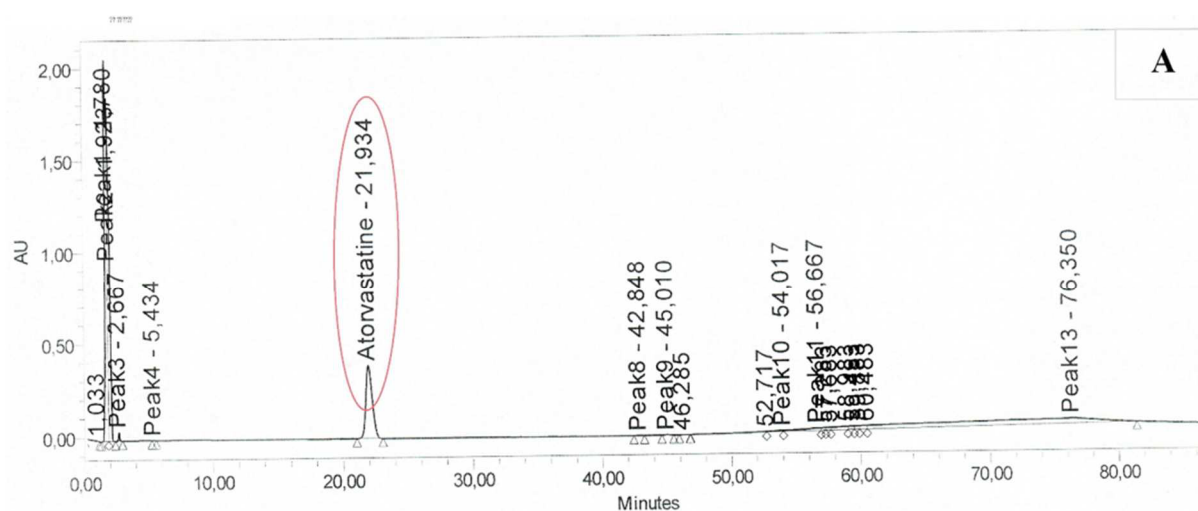


Figure 22 Chromatogrammes de dosage de l'Atorvastatine calcique trihydratée ;
A : la solution à examiner ; **B** : la solution témoin

4.1.1.2- Excipients

Les quatre excipients à savoir ; la cellulose microcristalline, le lactose monohydraté, le croscarmellose sodique et le stéarate de magnésium, ont été analysées pour déterminer la conformité de ces excipients par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

4.1.1.2.1- Cellulose microcristalline

➤ Caractères

Les résultats de l'aspect et de la solubilité de la cellulose microcristalline du lot 0401016 sont présentés dans le tableau 18.

Tableau 18 Caractères organoleptiques de la cellulose microcristalline

	Résultats	Conformité
Aspect	- Poudre blanche et fine	Conforme
Solubilité	- Pratiquement insoluble dans l'eau; l'acétone, l'éthanol, le toluène, l'acide sulfurique dilué et dans la solution d'hydroxyde de sodium.	Conforme

D'après le tableau 19, la cellulose microcristalline se présente sous forme d'une poudre blanche et fine, pratiquement insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques ainsi que dans les acides dilués et les solutions alcalines. La cellulose microcristalline présentant un aspect et caractère de solubilité conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

➤ Identification

Le résultat d'identification colorimétrique de la cellulose microcristalline du lot 0401016 est illustré dans la figure 23.

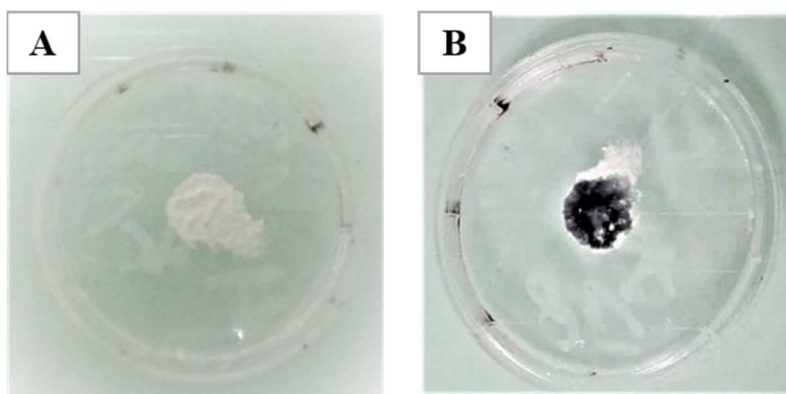


Figure 23 Identification de la cellulose microcristalline ; **A** : Avant l'ajout de la solution de chlorure de zinc iodée; **B** : Après l'ajout de la solution de chlorure de zinc iodée

La coloration bleu-violet obtenue (figure 23B), montre la présence de la cellulose microcristalline ce qui confirme que le test d'identification est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

➤ **Essais**

Les résultats obtenus des différents essais effectués sur la cellulose microcristalline du lot 0401016 sont illustrés dans le tableau 19.

Tableau 19 Essais sur la cellulose microcristalline

Essais	Lecture	Normes	Conformité
Solubilité	- Dissolution complète de la substance dans la solution ammoniacale de tétramminecuivre	- la substance se dissout complètement dans la solution ammoniacale de tétramminecuivre	Conforme
pH	6.38	[5.0 – 7.5]	
Conductivité	23.13 $\mu\text{S}.\text{cm}^{-1}$	$\leq 75 \mu\text{S} .\text{cm}^{-1}$	
Les substances solubles dans l'eau	0.15 %	0.25 %.	
Perte à la dessiccation	2.08 %	$\leq 7.0 \%$	

Les résultats obtenus montrent que le pH de la solution de l'excipient (cellulose microcristalline) se trouve dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition [5.0 – 7.5], ce qui indique l'absence d'impuretés alcalines ou acides au niveau de la substance. La conductivité électrique de la solution est de 23.13 $\mu\text{S}.\text{cm}^{-1}$, cette valeur se situe dans l'intervalle de la norme citée dans la Pharmacopée Européenne 9^{ème} (75 $\mu\text{S} .\text{cm}^{-1}$), ce qui, signifie que la pollution minérale (ions) contenues dans la cellulose microcristalline est négligeable. La cellulose microcristalline se dissout complètement dans la solution ammoniacale de tétramminecuivre conformément à la norme de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, ce qui indique l'absence des impuretés insolubles. Le taux de la perte à la dessiccation obtenu (2.08%) est inférieur à 7% cette faible teneur en eau, permet à la cellulose microcristalline d'avoir une qualité et une stabilité durant le stockage.

L'ensemble des résultats obtenus permettant de certifier que la cellulose microcristalline est d'une qualité satisfaisante et répond aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

4.1.1.2.2- Lactose monohydraté

➤ Caractères

Les résultats de l’aspect du lactose monohydraté du lot 0711217, ainsi que sa solubilité sont illustrés dans le tableau 20.

Tableau 20 Caractères organoleptiques de lactose monohydrate

	Résultats	Conformité
Aspect	Poudre cristalline blanche	Conforme
Solubilité	La poudre est facilement soluble dans l’eau, pratiquement insoluble dans l’éthanol 96%	

Les résultats obtenus montrent que le lactose monohydraté est sous forme d’une poudre cristalline blanche, il est facilement solubles dans l’eau, par ailleurs, il est pratiquement insoluble dans l’éthanol (96%). Ces caractéristiques organoleptiques de lactose monohydraté sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} éditions.

➤ Identification

Deux identifications (A et B) ont été effectuées afin de confirmer l’identité de la cellulose microcristalline :

A- Identification par spectrophotométrie d’absorption dans l’Infrarouge

Les spectres infrarouges relatifs au lactose monohydraté présentent des allures similaires avec celui de la substance chimique de référence (SCR) (figure 24).

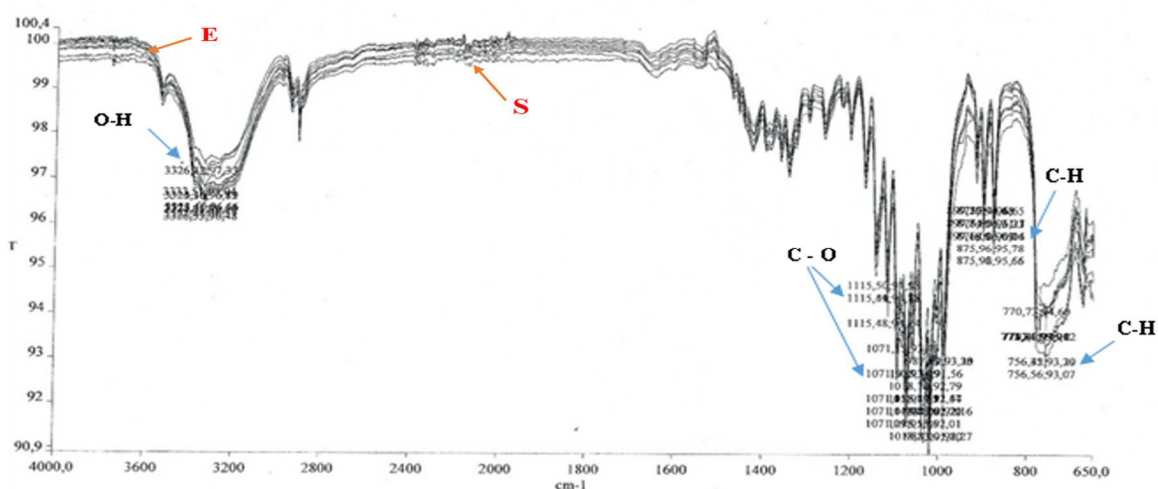


Figure 24 Spectres infrarouges du lactose monohydraté : E ; Essais et S ; standards (SCR)

D'après la figure 24 une large bande d'absorption observée à 3326 cm^{-1} , indique la présence d'un groupement hydroxyle (O-H) des alcools. Les bandes situées dans les environs de 1115 cm^{-1} et 1071 cm^{-1} , correspondent au groupement (C-O) d'éthers, ainsi que les bandes 756 cm^{-1} et 875 cm^{-1} sont due aux vibrations de déformation de la liaison C-H des alcanes (CH_2).

A partir des résultats du spectre d'infrarouge, la structure chimique de lactose monohydraté analysé a été déduite (figure 25).

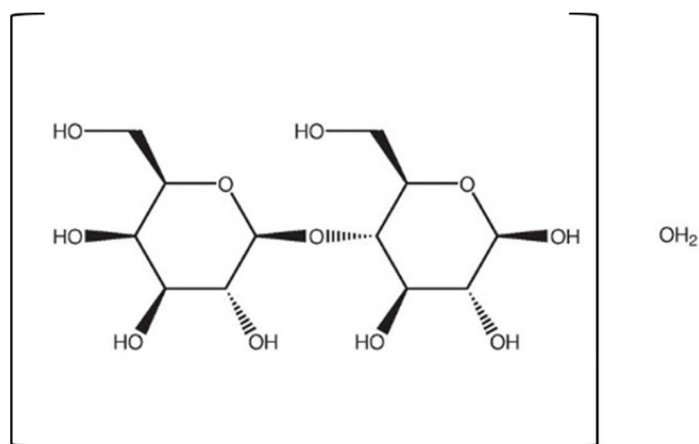


Figure 25 Structure chimique de lactose monohydraté

L'analyse des résultats obtenus montre que le lactose monohydraté est pur et conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} éditions.

B- Détermination de la teneur en eau

Le résultat de la teneur en eau du lactose monohydraté du lot 0711217 est présenté dans le tableau 21

Tableau 21 Teneur en eau de lactose monohydraté

	Lecture	Norme	Conformité
Lot 711217	4.90 %	[4.5 -5.5 %]	Conforme

Le résultat obtenu de la teneur en eau appartient à l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition [4.5 -5.5 %]. Donc le test de la teneur en eau est conforme.

➤ Essais

Les résultats obtenus des différents essais réalisés sur le lactose monohydraté du lot 0711217 sont illustrés dans le tableau 22.

Tableau 22 Essais sur le lactose monohydraté

Essai	Lecture	Norme	Conformité
Aspect de la solution S	- La solution S est limpide et sa coloration n'est pas plus intense que celle du témoin JB	- La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB	Conforme
Acidité ou alcalinité	La solution devient rose après l'ajout de 0.4ml de NaOH (0.1M)	Virage de la couleur de la solution vers le rose	
Pouvoir rotatoire spécifique	$\alpha = +5.21$ $P_R = +54.7$	[+54.4 à +55.9]	
Cendres sulfuriques	0.00 %	$\leq 0.1\%$	

D'après le tableau 22, la solution S est limpide et sa coloration n'est pas plus intense que celle de la solution JB, conformément à la norme de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition. Ce qui indique l'absence des impuretés insolubles ou colorées.

Le virage de la couleur de la solution vers le rose indique que le lactose monohydrate est un milieu acide (pH 4.0 - 6.5).

Le résultat du pouvoir rotatoire établie (+ 54.7), montre que le lactose monohydraté est dextrogyre, cela est dû à la présence de carbones chiraux dans sa formule, et il montre aussi une conformité à la norme de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition [+54.4 à +55.9].

Le résultat obtenu pour le taux des cendres sulfuriques est de 0 %, ce qui permet d'affirmer que le lactose monohydraté ne contient pas d'impuretés inorganiques.

L'ensemble des résultats obtenus permettent de certifier que le lactose monohydraté est d'une qualité satisfaisante et répond aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

4.1.1.2.3- Croscarmellose sodique

➤ Caractères

Les différents caractères du croscarmellose sodique du lot 0321218 sont figurés dans le tableau ci-dessous (tableau 23).

Tableau 23 Caractères organoleptiques du croscarmellose sodique

	Résultats	Conformité
Aspect	- Poudre blanche hygroscopique	Conforme
Solubilité	- La poudre est pratiquement insoluble dans de l'acétone, l'éthanol anhydre et le toluène	

Le croscarmellose sodique se présente sous forme d'une poudre blanche hygroscopique, et pratiquement insoluble dans les solvants organiques, ce résultat est conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

➤ **Identification**

Les résultats des deux tests d'identification (A et B) du croscarmellose sodique du lot 0321218 sont illustrés dans la figure 26.

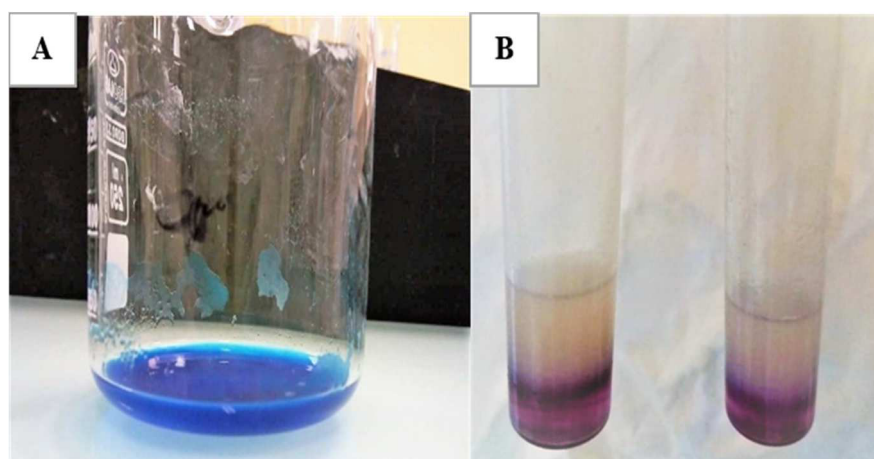


Figure 26 Identification du croscarmellose sodique ; **A** : Identification colorimétrique au bleu de méthylène ; **B**: Identification colorimétrique au α naphthol.

La coloration bleu obtenue du mélange de croscarmellose sodique (figure 26A), ainsi que le développement de la coloration violet rouge à l'interface des deux couches (figure 26B) confirment l'identité du principe actif (Croscarmellose sodique), le test est considéré conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

➤ **Essais**

Les résultats obtenus des différents essais effectués sur le croscarmellose sodique du lot 0321218 sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 24 Essais sur le Croscarmellose sodique

Essais	Résultats	Normes	Conformité
pH	6.09	[5.0 – 7.0]	Conforme
Les substances hydrosolubles	8.4 %	≤ 10 %	
Perte à la dessiccation	5.56 %	≤ 10.0 %	
Cendres sulfuriques	16.29%	[14% – 48%]	

Les résultats des différents essais montrent que le lot 0321218 du croscarmellose sodique est conforme aux normes citées dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

4.1.1.2.4- Stéarate de magnésium

➤ *Caractères*

Les résultats de l'aspect du stéarate de magnésium du lot 0390218, ainsi que sa solubilité sont présentés dans le tableau 25.

Tableau 25 Caractères organoleptiques du stéarate de magnésium

Aspect	Résultats	Conformité
Aspect	- Poudre blanche, très fine et légèrement onctueuse	Conforme
Solubilité	- La substance est pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre	

Les résultats obtenus concernant le caractère du stéarate de magnésium du lot 0390218, ainsi que sa solubilité s'accordent aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, ce qui procure la conformité du stéarate de magnésium.

➤ *Identification*

Les résultats des deux tests d'identification (A et B) du stéarate de magnésium sont résumés dans le tableau 26 :

Tableau 26 Tests d'identification de stéarate de magnésium

Test d'identification	Résultats	Normes	Conformité
A- Indice d'acide	202.17	[195-210]	Conforme
B- Précipitation	- Formation d'un précipité cristallin	- Un précipité cristallin blanc doit se former	

Les résultats obtenus montrent que le taux des acides gras présent dans le stéarate de magnésium se situe dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition. Concernant le test de précipitation, la formation d'un précipité cristallin permet d'affirmer la présence des ions de magnésium dans la substance. Donc les deux tests d'identification du stéarate de magnésium sont conformes.

➤ **Essais**

Les différents essais appliqués sur le stéarate de magnésium sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 27).

Tableau 27 Essais sur le stéarate de magnésium

Essais	Résultats	Normes	Conformité
Teneur en Magnésium	4.1 %	[4% – 5%]	Conforme
Chlorure	- L'opalescence de la solution S est moins prononcée que celle du témoin	- La solution à examiner ne doit pas présenter une opalescence plus prononcée que celle du témoin.	
Sulfate	- L'opalescence de la solution S est moins prononcée que celle du témoin	- La solution à examiner ne doit pas présenter une opalescence plus prononcée que celle du témoin.	
Perte à la dessiccation	3.43 %	≤ 6%	

Les résultats de la recherche de chlorures et de sulfate ont montrés que l'opalescence des solutions est moins intense que celle du témoin. Ainsi que les valeurs obtenues après la perte à la dessiccation sont inférieures à celles de la norme (≤ 6%). Selon la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition les résultats sont conformes.

4.1.2- Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 10mg en cours de fabrication

4.1.2.1- Contrôle de l'humidité résiduelle au cours de séchage, calibrage et mélange final

Les résultats obtenus pour le taux d'humidité résiduelle du granulé de l'Atorvastatine LDM 10mg du lot 8095 sont présentés dans le tableau 28.

Tableau 28 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 %		

Le pourcentage d'humidité résiduelle observé pour l'ensemble des mélanges est compris entre 2,42% et 2.87%. Ce résultat appartient à l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition (2 à 4%), ce qui permet de conclure que le séchage, le calibrage et le mélange final sont conformes.

4.1.2.2- Dosage du mélange par HPLC

Les résultats obtenus de l'essai de dosage du mélange sont regroupés dans le tableau 29.

Tableau 29 Dosage du mélange par HPLC

Test	Echantillon	Lecture	Norme	Conformité
Dosage par HPLC		RSD : 0.1%	≤ 2%	Conforme.
		Plateaux théoriques : 4000	≥ 2000	
		Facteur de trainée : 1	≤ 2	
	Début	Temps de rétention : 5.41min.	Identique ou proche du T _R du standard (5.413min)	
		Le pourcentage de l'Atorvastatine : 100.83%	[90% - 110%]	
	Milieu	Temps de rétention : 5.41min.	Identique ou proche du T _R du standard (5.413min)	
		Le pourcentage de l'Atorvastatine : 103.20%	[90% - 110%]	
	Fin	Temps de rétention : 5.408 min.	Identique ou proche du T _R du standard (5.413min)	
		Le pourcentage de l'Atorvastatine : 103.63%	[90% - 110%]	

D'après le tableau 29, le RSD est de 0.1%, le nombre de plateaux théoriques est de 4000, et le facteur de trainée est de 1, ces résultats affirment la conformité du système selon l'exigence de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

L'analyse de l'ensemble du mélange (début, milieu et fin) ainsi que le standard de référence ont données des résultats semblables (figure 27 A, B,C et D). Le temps de rétention du mélange (début, milieu et fin) est de 5.410, 5.410 et 5.408 min respectivement, ces résultats sont proches du temps

de rétention du standard qui est de 5.413 min. la teneur en principe actif dans les trois solutions essais (début, milieu, fin) est de 100.83%, 103.20% et 103.63% respectivement (Annexe 4). Ces résultats se situent dans l'intervalle exigé par la pharmacopée européenne (90% - 110%), ce qui confirme la bonne répartition du principe actif dans le mélange.

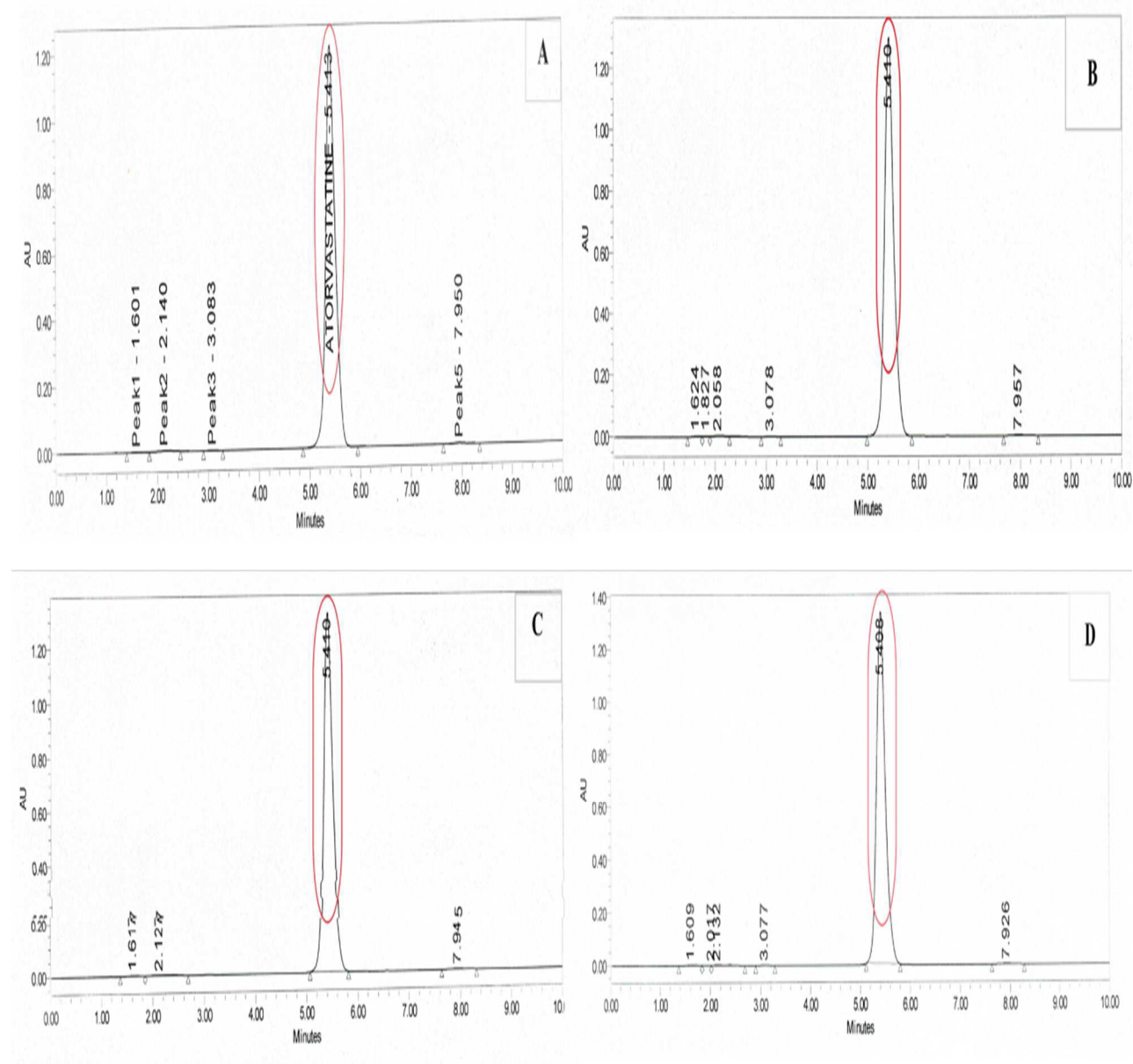


Figure 27 Chromatogrammes de dosage du mélange ; **A** : Solution standards ; **B** : Echantillon du début ; **C** : Echantillon du milieu ; **D** : Echantillon de la fin

4.1.2.3- Contrôle de lancement et au cours de compression

Les résultats des différents tests effectués sur les comprimés nus de l'Atorvastatine LDM 10mg du lot 8095 sont regroupés dans le tableau 30.

Tableau 30 Tests au cours de compression

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

Les résultats obtenus montrent que les comprimés testés ont une forme ovale biconvexe de couleur blanche. Aussi, la moyenne de l'uniformité des masses obtenues est égale à 151.4 mg. Le taux de friabilité est très faible (0.15%), ce qui indique une forte sécurité contre les chocs mécaniques au moment du conditionnement, du transport et de la distribution du médicament. Pour le temps de délitement (désagrégation), tous les comprimés analysés ont un temps de désagrégation inférieur à 15 minutes. Les comprimés donc se délitent facilement au niveau de l'œsophage, ce qui favorise la dispersion et l'absorption du principe actif dans un temps très réduit. L'analyse de ces résultats montre une conformité conformément aux normes citées par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition (tableau 30).

4.1.2.4- Contrôle au cours de conditionnement

Tous les échantillons analysés ont montré une bonne étanchéité des blisters, et donc un bon conditionnement lors du stockage, par conséquent le produit est conforme selon les normes décrites par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

4.1.3- Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 10mg (produit fini)

4.1.3.1- Aspect

Le résultat du l'aspect de l'Atorvastatine LDM 10mg est présenté dans le tableau 31.

Tableau 31 Aspect des comprimés d'Atorvastatine LDM 10mg

Test	Lecture	Norme	Conformité
Aspect	Comprimés pelliculés blancs de forme ovale biconvexe.	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^{ème} édition.

4.1.3.2- Uniformité de masse

Les résultats obtenus concernant l'uniformité de masse sont illustrés dans le tableau 32.

Ces résultats ont été obtenus après avoir pesé les 20 comprimés.

Tableau 32 Uniformité de masse des comprimés d'Atorvastatine LDM 10mg.

Test	Résultat	Norme	Conformité
Uniformité de masse	Min = 151.4 mg Max = 162 mg Moy = 155.66 mg	154mg ± 5% [146.8. mg – 162.2 mg]	Conforme

Les résultats obtenus montrent que la masse moyenne des comprimés, ainsi que la masse minimale et la masse maximale se trouvent dans l'intervalle exigé par la pharmacopée, ce qui assure l'homogénéité des comprimés. Donc les résultats sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

4.1.3.3- Test de dissolution

Les résultats de la dissolution de six comprimés de l'Atorvastatine LMD 10mg sont illustrés dans le tableau 33.

Tableau 33 Dissolution des comprimés d'Atorvastatine LDM 10mg

Test	Résultat	Norme	Conformité
Dissolution	RSD : 0.4%	$\leq 2\%$	Conforme
	Plateaux théoriques : 8000	≥ 2000	
	Facteur de trainée : 1	≤ 2	
	Temps de rétention : Cp 01: 5.442 min Cp 02: 5.443 min Cp 03: 5.444 min Cp 04: 5.441 min Cp 05: 5.440 min Cp 06: 5.443 min Moy = 5.442 min	Identique ou proche du temps de rétention du standard (5.544min)	
	Q = 95.11%	$\geq 75\%$	

Les résultats du tableau 33 montrent que le RSD est de 0.4%, le nombre de plateaux théoriques est de 8000, et le facteur de trainée est de 1, ces résultats affirment la conformité du système selon l'exigence de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. La moyenne du temps de rétention de six comprimés de l'Atorvastatine LDM 10mg est de 5.442min (Figure 28A), cette valeur est proche de celle du standard qui est de 5.444min (Figure 28B) ce qui permet de confirmer l'identité et la pureté du principe actif.

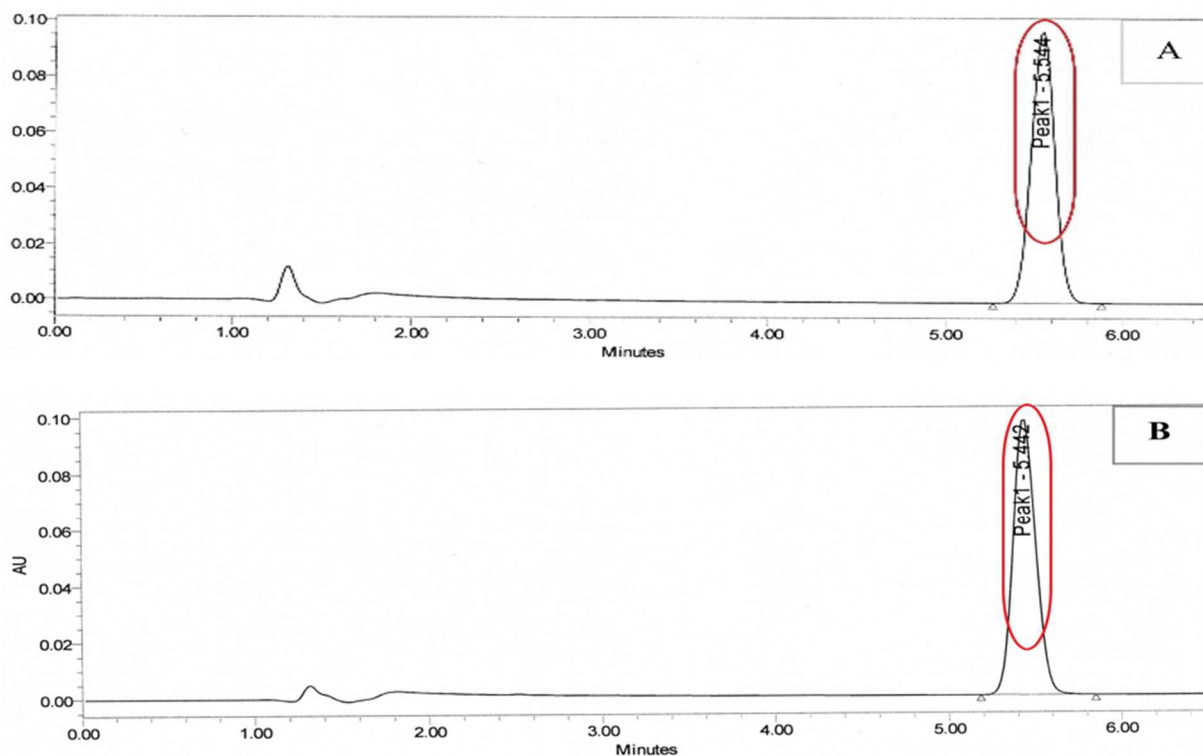


Figure 28 Chromatogramme de dissolution de l'Atorvastatine LDM 10mg;
A : Solution Essai ; **B** : Solution standards

Le pourcentage de dissolution de chacun des six comprimés de l'Atorvastatine LDM 10mg après les 30min est de 95.11%, cette valeur est supérieure à 75%, selon la norme de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, le résultat est conforme.

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

4.1.3.4- Dosage

Les résultats du dosage de l'Atorvastatine LDM 10 mg sont illustrés dans le tableau 34.

Tableau 34 Dosage de l'Atorvastatine LDM 10 mg

Test	Lecture	Norme	Conformité
Dosage par HPLC	RSD : 0.1%	$\leq 2\%$	Conforme
	Facteur de trainée : 1	≤ 2	
	Plateaux théorique : 9000	≥ 2000	
	Temps de rétention : 5.509min	Identique ou proche du T_R du standard (5.485min)	
	% de l'Atorvastatine : 101.63%	[90% - 110%]	

Les résultats du tableau 34 affirment que le RSD (0.1%), le facteur de trainée (1) et le nombre de plateaux théoriques (9000) s'accordent aux normes la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. le système d'HPLC est donc conforme.

Le temps de rétention de la solution essai (figure 29B) est proche de la solution la solution standard (figure 29A) (5.509min pour l'essai et 5.485min pour le standard), ce qui confirme l'identité du principe actif. Le résultat du pourcentage du principe actif est de 101.63% (Annexe 4). Cette valeur appartient à l'intervalle (90% -110%) de la norme citée dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. La teneur de l'Atorvastatine en principe actif est conforme.

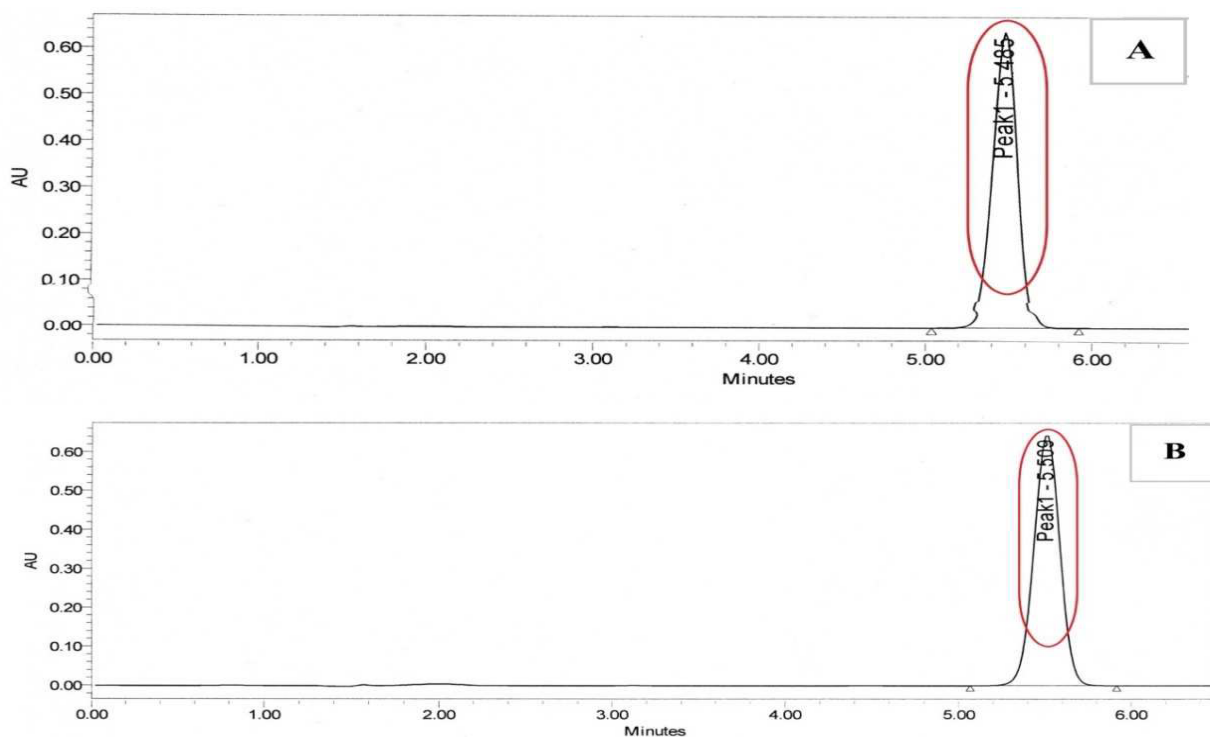


Figure 29 Chromatogrammes de dosage du principe actif
A : Solution standards. **B** : Solution essai

4.1.3.5- Substances apparentées

Les résultats du dosage des substances apparentées des comprimés de l'Atorvastatine LDM 10mg sont résumés dans le tableau 36.

Tableau 36 Dosage des substances apparentées de l'Atorvastatine LDM 10mg

Test	Lecture	Norme	Conformité
Substances apparentées	RSD : 0.74%	$\leq 10\%$	Conforme
	Résolution entre l'Atorvastatine et l'impureté B = 1.5	≥ 1.5	
	T _R de l'Atorvastatine: 24.712min	Identique ou proche du temps de rétention du standard (23.762min)	
	% de l'impureté : aucune impureté n'a été détectée	Chaque impureté $\leq 1\%$ Total des impuretés $\leq 2\%$	

D'après le tableau, 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 (≥ 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 24.712 min (figure 30 D), ainsi que le temps de rétention de la solution standard d'atorvastatine est de 23.762 min (figure 30 A). les deux valeurs sont proches, ce qui confirme l'identité du principe actif (Atorvastatine)..

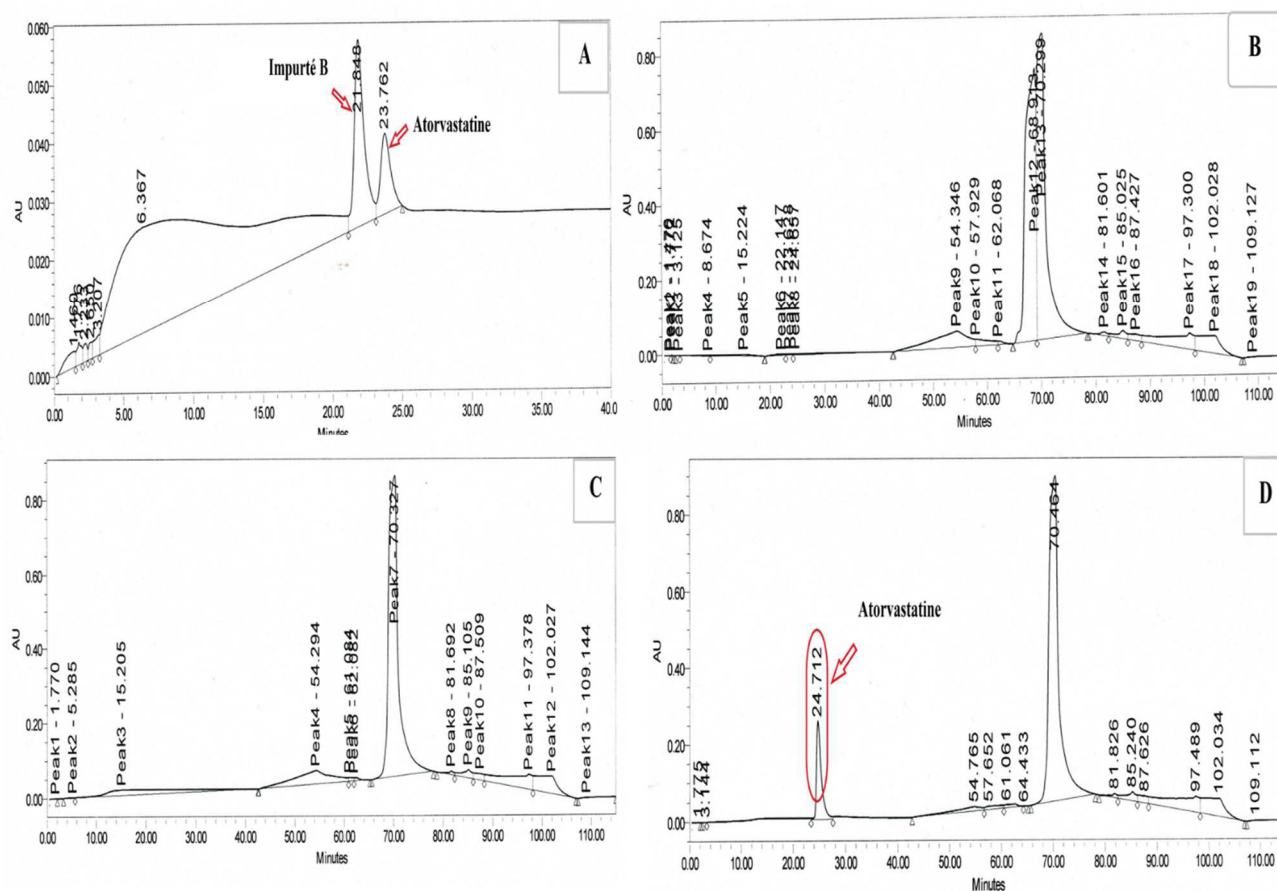


Figure 30 Chromatogrammes de dosage des substances apparentées d'Atorvastatine LDM 10mg ; **A.** la solution de la résolution ; **B.** la solution du blanc **C.** la solution de placebo. **D.** la solution essai.

D'après le chromatogramme obtenu les impuretés inconnus n'ont pas été détectées (Figure 30 D), cela signifie qu'il n'y a pas eu de dégradation du principe actif. Les pics du chromatogramme du principe actif détectés dans les chromatogrammes de blanc (figure 30 B) et de placebo (figure 30 C) respectivement sont ignorés vu que leur présence n'affecte pas la qualité de notre médicament. Donc l'Atorvastatine LDM 10mg est conforme selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

4.1.3.6- Test d'uniformité de teneur de l'Atorvastatine LDM 10 mg

Les résultats de l'uniformité de teneur de l'Atorvastatine LDM 10 mg sont regroupés dans le tableau 35.

Tableau 35 Uniformité de teneur de l'Atorvastatine LDM 10 mg.

Test	Lecture	Norme	Conformité
Uniformité de teneur	RSD : 0.5%	$\leq 2\%$	Conforme
	Plateaux théoriques : 9000	≥ 2000	
	Facteur de trainée : 1	≤ 2	
	$T_R = \mathbf{5.509min}$	Identique ou proche du temps de rétention du standard (5min)	
	Pourcentage de la teneur moyenne des dix comprimés = 95.30%	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 35, le RSD (0.5%), le nombre de plateaux théoriques (9000) 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^{ème} édition.

La teneur moyenne en principe actif (Atorvastatine calcique trihydraté) des 10 comprimés est de 95.30% (Annexe 4), cette valeur est comprise dans l'intervalle (81.01% - 105.60%), ce test est conforme par rapport à la norme cités dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, ce qui prouve que la teneur de principe actif est uniforme dans chaque comprimé de l'Atorvastatine LDM 10mg.

4.2- Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM 10mg

Le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux (DGAT), des moisissures et des levures (DMLT), est effectué à l'aide du compteur de colonies, les résultats obtenus sont exprimés en unité formant colonie par gramme de l'Atorvastatine LDM 10mg (UFC/g). Tandis que la recherche d'*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aëroginosa* et *Salmonella* est effectué par un examen visuel puis confirmé par des tests d'identification.

4.2.1- Contrôle microbiologique de la matière première

4.2.1.1- Principe actif

Les résultats du contrôle microbiologique de l'Atorvastatine calcique trihydraté sont représentés dans le tableau 36.

Tableau 36 Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine calcique trihydraté

Tests	Résultats	Normes
Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux	00UFC/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 aëroginosa</i>	Absence /g	Absence /g
Recherche de <i>Salmonella</i>	Absence / 10 g	Absence /10 g

Le dénombrement des germes DGAT et DMLT, montre une absence totale des colonies sur le milieu TSA et le milieu SDA. L'absence totale des colonies rouges et des colonies jaunes/blanches entourées d'une zone jaune sur milieu Chapman, indique l'absence totale d'*Escherichia coli* et de *Staphylococcus aureus*, respectivement. Tandis que l'incubation du milieu gélosé-cétrimide à 35°C n'a pas donné de colonies verdâtres et fluorescentes ce qui signifie l'absence de *Pseudomonas aëroginosa*. La recherche des Salmonelles ne présente pas de croissance des colonies rouges bien développées, donc les salmonelles sont absentes dans l'Atorvastatine calcique trihydraté. L'analyse de ces résultats montre que les contrôles microbiologiques relatifs au principe actif (Atorvastatine calcique trihydraté) sont conformes.

4.2.1.2- Excipients

4.2.1.2.1- Cellulose microcristaline

Le tableau 37 résume les différents tests du contrôle microbiologique effectués sur la cellulose microcristalline.

Tableau 37 Contrôle microbiologique de la cellulose microcristalline

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 /10 g

Les résultats du tableau 37 montre l'absence totale des germes aérobies mésophiles viables totaux, des levures et des moisissures, ainsi que l'absence totale des germes pathogène tels que : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aéroginosa*, et *Salmonella*. Tous les résultats obtenus se trouvent dans l'intervalle de la norme exigée par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, ce qui affirme que la cellulose microcristalline est de bonne qualité hygiénique.

4.2.1.2.2- Lactose monohydraté

Les résultats du contrôle microbiologique du lactose monohydraté sont regroupés dans le tableau 38.

Tableau 38 Contrôle microbiologique du lactose monohydraté

Tests	Résultats	Normes
Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux	00 UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/ g
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Absence /g	Absence /g

Les résultats obtenus montrent l'absence totale de DGAT et *Escherichia coli*. Ce qui signifie que la qualité microbiologique du lactose monohydraté est conforme.

4.2.1.2.3- Croscarmellose sodique

Les résultats du contrôle microbiologique de l'excipient croscarmellose sodique sont présentés dans le tableau 39.

Tableau 39 Contrôle microbiologique Croscarmellose sodique

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

Le tableau ci-dessus montre l'absence totale de DGAT, DMLT et *Escherichia coli*, donc le croscarmellose sodique est conforme.

4.2.1.2.4- Stéarate de magnésium

Le tableau 40 résume les différents tests du contrôle microbiologique stéarate de magnésium

Tableau 40 Contrôle microbiologique du stéarate de magnésium

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 aëroginosa</i>	Absence /g	Absence /g
Recherche de <i>Salmonella</i>	Absence / 10 g	Absence /10 g

Les résultats obtenus indiquent l'absence totale des DGAT et les DMLT, ainsi que les germes pathogènes (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aëroginosa* et *Salmonella*), donc le stéarate de magnésium est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

4.2.2- Contrôle microbiologique du produit fini

Les résultats des analyses microbiologiques du produit fini Atorvastatine LDM 10 mg sont présentés dans le tableau 41.

Tableau 41 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 /10 g

Les résultats obtenus 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^{ème} édition, ce qui confirme que le produit fini est de bonne qualité microbiologique.

Il est important de noter que la bonne qualité microbiologique des produits testés est justifiée par plusieurs facteurs, à savoir ; l'efficacité de la désinfection du matériel et des locaux ; l'absence de contamination lors de la fabrication et du prélèvement des échantillons ; l'absence des impuretés dans les matières premières et le respect des bonnes pratiques d'hygiène.

Conclusion et perspectives

5- Conclusion et perspectives

Dans cette étude, un contrôle physico-chimique et microbiologique d'un médicament générique sous forme de comprimé, l'Atorvastatine LDM 10mg a été effectuée, dont le but d'assurer la conformité de toutes ses substances (principe actif et excipients) avec les normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Ce travail s'est intéressé également au suivi de toutes les étapes de la production de l'Atorvastatine LDM 10mg.

Il a été conclu que le médicament générique Atorvastatine LDM 10mg choisi pour cette étude est un médicament spécifique pour l'unité LDM, ainsi que son analyse physico-chimique et microbiologique le long de la chaîne de fabrication confirme une bonne maîtrise de processus de préparation et de contrôle qualité de ce médicament au niveau de cette unité.

Différentes analyses physico-chimiques et microbiologiques ont été réalisées au sein du laboratoire de contrôle de qualité, et au niveau du laboratoire de la production (*In process*) de l'unité LDM.

L'étude des caractéristiques physico-chimiques du principe actif et des excipients (Atorvastatine calcique trihydraté) a montré que ce dernier a un aspect et un caractère de solubilité conforme. La vérification par la spectrométrie IR ainsi que le dosage par la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), confirme leur identité et l'absence totale des différentes impuretés.

La caractérisation des différents excipients de la cellulose microcristalline, le stéarate de magnésium, le lactose monohydraté et le croscarmellose sodique à l'aide de différents essais (pH, conductivité, acidité ou alcalinité, pouvoir rotatoire spécifique, la perte à la dessiccation et les cendres sulfuriques), révèlent que les quatre excipients sont purs et n'ont pas été contaminés par aucune impureté.

Le produit fini issu de la matière première contrôlée présente des propriétés physico-chimiques de bonne qualité: uniformité de masse, excellente résistance à la friabilité et un temps de dissolution rapide (inférieur à 30 min), ce qui approuve la libération immédiate du principe actif. Aussi, le dosage du principe actif et les substances apparentées montrent que la teneur de l'Atorvastatine LDM 10mg en principe actif est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition et confirment aussi l'absence de toute impureté.

Le contrôle microbiologique du principe actif et ses excipients (cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, lactose monohydraté et le croscarmellose sodique) ainsi que le produit fini ont montrés une absence totale de germes totaux viables (DGAT et DMLT) et les microorganismes spécifiques (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aerogénosa* et *Salmonella*).

Il a été conclu de cette partie que le contrôle microbiologique des substances testées est de bonne qualité et que ces substances sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

Aussi, il a été conclu à partir de cette étude au niveau du LDM, que les matières premières utilisées pour la préparation de l'Atorvastatine LDM 10mg sont pure d'une part, et la bonne maitrise de la chaine de fabrication et le respect des conditions de conservation et d'utilisation confèrent la conformité de ce médicament par rapport aux normes d'une autre part.

A la lumière des résultats obtenus, quelques perspectives découlent de cette étude à savoir :

- Étude de la stabilité de l'Atorvastatine LDM 10mg ;
- Étude de biodisponibilité permettant de déterminer avec précision l'efficacité thérapeutique de l'Atorvastatine LDM 10mg par rapport à son princeps;
- Études des effets secondaires éventuels de ce médicament.

Résumés

Abstract

In order to produce generic drugs that are essentially similar to the original drugs, the pharmaceutical industry implements more efficient methods of manufacturing and quality control of different substances forming this drug.

The objective of this study consists of physicochemical and microbiological control of Atorvastatine LDM 10 mg produced by the LDM production laboratory, from the raw material to the finished product, in order to verify his conformity with reference standards required by the European Pharmacopoeia 9th edition, and also the monitoring of all stages of the manufacturing process indicated in the technical file on the other hand.

The characterization of the active ingredient and the different excipients of the microcrystalline cellulose, the stearate of magnesium, the lactose monohydrate and the sodic croscarmellose using different tests (pH, conductivity, acidity or alkalinity, Optical rotation , loss on drying and sulphated Ash), reveals the good physicochemical quality of the substances studied.

In order to ensure the physicochemical quality of the finished product, several analyzes have been carried out, namely: the appearance, the average mass, the dissolution test, the determination of the active ingredient by HPLC, the related substances and the uniformity of the active ingredient content. The results obtained showed compatibility with the standards of the European Pharmacopoeia, which confirms the good physicochemical quality of Atorvastatin LDM 10mg.

In addition, the microbiological quality of the finished product has been verified in the microbiology laboratory. To do this, several tests were conducted the enumeration of total viable mesophilic aerobic organisms, the count of total yeasts and molds, the search for *Escherichia coli*, the search for *Staphylococcus aureus*, the search for *Pseudomonas aeroginosa* and research of *Salmonella*. These results indicate the total absence of all germs, which affirms the good microbiological quality of the finished product and its conformity with the standards of the European Pharmacopoeia 9th edition.

Also, the results obtained in this study, allowed us to deduce that Atorvastatine LDM 10mg is a generic drugs with a good physic-chemical and microbiological quality, and it has a therapeutic equivalence compared to the princeps.

Keywords: Active ingredient, Excipients, Atorvastatine LDM 10mg, Physical and chemical quality control, Microbiological control, European pharmacopoeia 9th edition.

ملخص

من أجل إنتاج الأدوية الجنيسة التي تتشابه بشكل جوهري مع الأدوية الأصلية، تقوم الصناعة الصيدلانية بتطبيق طرق أكثر كفاءة لتصنيع ومراقبة جودة المواد المختلفة التي تشكل هذا الدواء.

تهدف هذه الدراسة الى مراقبة الجودة الفيزيوكيميائية والميكروبيولوجية للدواء أتورفاستاتين LDM 10 ملغ الذي ينتجه مختبر LDM ابتداء من مواد الخام وصولاً الى المنتج النهائي، وهذا من أجل الحصول على مطابقة مع المعايير المطلوبة من قبل دستور الأدوية الطبعة الأوروبية 9 من جهة، وكذلك متابعة جميع مراحل عملية التصنيع المشار إليها في الملف الفني من ناحية أخرى.

من أجل ضمان الجودة الفيزيائية الكيميائية للمنتج النهائي، تم إجراء العديد من التحاليل، وهي: المظهر، الكتلة المتوسطة، اختبار الذوبان، تحديد العنصر النشط بواسطة HPLC وتحديد محتوى المكون النشط. وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها التوافق مع معايير دستور الأدوية الأوروبي، والتي تؤكد على الجودة الفيزيائية الكيميائية الجيدة للدواء أتورفاستاتين LDM 10mg.

بالإضافة إلى ذلك، تم التحقق من الجودة الميكروبيولوجية للمنتج النهائي في مختبر علم الأحياء المجهرية. للقيام بذلك، تم إجراء العديد من الاختبارات بما في ذلك عد الكائنات الحية المجهرية الحيوية الهوائية، تعداد الخمائر والعفن، البحث عن *Escherichia coli*، البحث عن *Staphylococcus aureus*، البحث عن *Pseudomonas aeruginosa* والبحث عن *Salmonella*. هذه النتائج تشير إلى الغياب التام لجميع الجراثيم، مما يؤكد على الجودة الميكروبيولوجية الجيدة للمنتج النهائي ومطابقتها لمعايير الطبعة التاسعة من دستور الأدوية الأوروبي.

أيضاً، النتائج التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة، سمحت لنا أن نستنتج أن أتورفاستاتين LDM 10mg هو دواء جنيس ذو نوعية فيزيائية كيميائية وميكروبيولوجية جيدة، ولديه تكافؤ علاجي مقارنة بالدواء الأصلي.

⌘ كلمات مفتاحية:

المكون النشط، السواغات، أتورفاستاتين LDM 10mg، اختبار الجودة الفيزيائية الكيميائية، دستور الأدوية الأوروبي الطبعة التاسعة.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Aiache, J.M., Beysac, E., Cardot, J.M., Hoffart, V. et Renoux, R. (2008). Initiation à la connaissance du médicament. MASSON. 5^{ème} éditions.

Anonyme, 1. (2017). Pharmacie: le marché algérien estimé à 3,3 milliards d'euros à fin 2016. Source : https://www.huffpostmaghreb.com/2017/05/16/pharmacie-marche_n_16633648.html.

Anonyme, 2. (2011). Les maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité en Algérie. Source : <https://www.algerie1.com/actualite/les-maladies-cardiovasculaires-premiere-cause-de-mortalite-en-algerie/>.

Anonyme, 3. (2001). Principe du fonctionnement du chromatographe en phase liquide haute performance. Université de Lille. Source : <http://atechimie.univ-lille1.fr/Techniques/CLHP/Principe-fonctionnement/>

Ansm. (2011). Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel N° 2011-8.

Aulton, M.E. (2002). Pharmaceutics: the science of dosage form design. CHURCHILL LIVINGSTONE. 2^{ème} édition.

Beljean-Leymarie, M., Dubost, J. et Galliot-Guilley, M. (2006). Chimie analytique. Paris. Elsevier Masson. 151 p.

Bonnet, P.A. (2007). Contrôle de qualité des médicaments. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Saint-Denis.

Bouchard, J. (2009). Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, Enjeux, défis et applications, Les Presses de l'Université Laval.

Calop, J., Limat, S., Fernandez, C. et Aulagner G. (2012). Pharmacie clinique et thérapeutique. ELSEVIER MASSON. 4^{ème} édition.

Chavass, D., Kolwicz, C. et Smith, B. (2001). Médicaments Essentiels : le Point, 27(30): 1-27.

Clenet, H.D (2005). Du contrôle a la libération des lots ; exemple du contrôle d'aspect sur les comprimés effervescents. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie Université de Nantes.

Dangoumau, J. (2006). Pharmacologie générale, Université de Victor Segalen, Département de pharmacologie, Bordeaux2.

Djiane, A., Bensouda, Y. et Bettevy V. Formulation et génériques : approche pharmaceutique du développement d'un médicament générique. STP Pharma pratiques 11(6), 2001. p : 314-320.

Gennaro, A. (1990). Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^{ème} édition (Easton, Pennsylvanie, Mack Publishing Company). 200 p.

Katzung. (2006). Pharmacologie fondamentale et clinique, PICCIN, 9^{ème} édition.

Keravec, Joël. (2004). Assurance qualité des médicaments. Management science for health.

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.

Lamoudi, L. (2009). Optimisation d'un procédé de fabrication d'un médicament et contribution à la modélisation de sa diffusion. Thèse pour le diplôme Magistère, USTHB Alger

Le Hir, A. Chaumeil, J.D. et Brossard, D. (2009). Pharmacie Galénique : Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication. ELSEVIER/MASSON. 9^{ème} édition,

Nouhoum, T.M. (2009). Etude de stabilité des comprimés sous blister de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques : Cas du paracétamol et du chloramphénicol », thèse Doctorat, Université de Bamako Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS).

Paoletti, CL., Schlumberger. et Nogues. (2011). Produits pharmaceutique. Chicago: Presses documentaires. 280 p.

Parikh, D.M. (1997). Handbook of pharmaceutical granulation technology. Drugs and pharmaceutical science. MARCEL DEKKER, vol. 81.

Pharmacopée Européenne (2016). 9^{ème} édition.

Piriou, Y. (1996). Assurance qualité de la centrale d'approvisionnement créée par Pharmaciens sans frontières : Application des normes Iso 9002. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Clermont-Ferrand, France mai 1996.

Rowe, R. C., Sheskey, P. J. et Weller, P. (2003). Handbook of pharmaceutical excipients. PHARMACETICAL PRESS. 5^{ème} édition.

Shen, Y et Smith, R.D. (2008). Electrophoresis, Hight Performance Liquid Chromatography. WILEY-INTERSCIENCE.

Simpson, S. (2016). Validation, calibration and qualification are extremely critical in pharmaceutical processes. Understanding the necessary in order to meet cGMP guidelines.

Vidal. (2017). Base de données en ligne des prescripteurs libéraux

Wehrlé, P. (2012). Pharmacie Galénique, formulation et technologie pharmaceutique. MALOINE. 2^{ème} édition.

WHO. (2000). Stratégie pharmaceutique de l'OMS : Cadre d'action pour les médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques.

WHO. (2006). World Health Organization. Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices: Validation. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006.

Wojtkowiak, B et Chabanel, M. (2007). Spectrochimie Moléculaire. Technique et Documentation.

Yekpe, K. (2014). Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité, une application du concept du quality by design. Thèse doctorat. Université de Montpellier 1.

Zaid, A., Abualhacan, M., Qaddume A. et Jodeh S. (2012). Development of film coated atorvastin calcium tablet using opadry. International journal of drug delivery 4 229-235.

Annexes

Annexe 1

1- Dosage

1.1. Dosage par HPLC du principe actif

Solution à examiner a : 40mg d'atorvastatine calcique trihydratée a été dissout dans 100ml du diméthylformamide.

Solution témoin a : 40mg d'atorvastatine calcique trihydratée SCR a été dissout dans 100ml du diméthylformamide.

1.2. Test de dissolution

Milieu de dissolution : 27.22g de phosphate de potassium monobasique a été dissoute dans 1000ml d'eau pour obtenir une solution à 0.2M. 0.8g d'hydroxyde de sodium a été dissoute dans 1000ml d'eau (solution à 0.2m).

250ml de la solution phosphate de potassium monobasique et 112ml de la solution hydroxyde de sodium ont été prélevées et mélangée, puis le volume a été complété à 1000ml.

Solution tampon pour la phase mobile : Le pH de l'eau a été ajusté à 2 avec l'acide ortho-phosphorique.

Phase mobile : 400ml de tampon a été mélangé avec 600ml acétonitrile.

Solution standard mère : 58mg du standard Atorvastatine calcium a été pesée et dissout dans le méthanol HPLC, après la dissolution totale on a complété la fiole à 100ml.

Solution standard : 1ml de la solution standard mère a été dilué à 50 ml avec le milieu de dissolution.

1.3. Dosage par HPLC produit fini

La solution tampon : On a ajusté le PH de 400 ml d'eau purifiée à 2 en utilisant quelques gouttes de l'acide ortho-phosphorique.

La phase mobile : 400 ml du tampon précédemment préparé a été mélangé avec 600ml d'acétonitrile. Le mélange a été bien mélangé et dégazé.

Le diluant : Le diluant a été préparé en mélangeant 300ml d'eau purifiée et 700ml de méthanol HPLC.

La solution standard: 42 mg de standard d'Atorvastatine calcium a été pesé et dissous dans 140ml du diluant, après la dissolution complète de la poudre la solution a été complétée à 200ml avec le diluant.

Solutions à examiner : 1500mg de chaque prélèvement du mélange a été dissous dans 300ml de diluant, puis la solution a été complétée à 500ml avec le même diluant.

1.4. Substances apparentées

Diluant : Pour préparer le diluant on a mélangé l'eau et l'acétonitrile HPLC (60 :40, V/V), puis on a dégazé à l'ultrason.

Solution standard mère : Dans une fiole de jaugee de 100ml, 52mg de standard d'atorvastatine calcium a été pesé puis dissout dans 100ml de diluant.

Solution standard diluée : 1ml de la solution standard mère a été prélevé et dilué à 50 ml avec le diluant, puis on a prélevé 3ml de cette solution et on les a dilués à 25ml avec le diluant.

Solution mère de l'impureté B : Dans une fiole jaugee de 10ml, 2mg de l'impureté B a été bien dissoute dans 7 ml du diluant, puis on a complété le volume à 10ml.

Solution de résolution : 5ml de la solution mère de l'impureté B a été mélangé avec 1ml de la solution standard mère, puis le volume a été complété à 20ml dans une fiole jaugee de 20ml.

Solution placebo : 361.3mg du placebo a été dissout dans 50 ml du diluant.

Solution essai : A partir de la poudre obtenu après avoir broyé les comprimés, on a pesé 385mg (équivalente à 25mg d'atorvastatine). Cette quantité a été dissoute dans 50ml du diluant.

Phase mobile A : On a mélangé tampon : THF : acétonitrile HPLC (670 :120 : 210 V/V/V), puis on a dégazé.

Phase mobile B : On a mélangé tampon: THF : acétonitrile HPLC (270 :120 : 610 V/V/V), puis le mélange a été dégazé.

1.5. Uniformité de teneur

Diluant : 300ml d'eau a été mélangé avec 700ml de méthanol HPLC.

Solution standard : 40mg de standard d'atorvastatine calcium a été dissout dans 140ml de diluant, après dilution complète le volume a été complété à 200ml.

Solution essai : Chaque comprimé sur 10 a été dissout dans 20ml de diluant à l'aide de bain ultrasons, après la dissolution complète le volume a été complété à 25ml. A partir de cette solution une dilution a été réalisée en complétant le volume de 5ml de la solution à 10ml avec le diluant.

Annexe 2

2- Préparation des solutions pour le contrôle physicochimiques

- **Acide nitrique dilué** : 14,17ml acides nitriques ont été mélangées avec 100 ml Eau pur
- **Edétate de sodium 0.1M** : 37.5g d'édétate de sodium ont été dissous dans 500ml eau R, après, 100ml d'hydroxyde de sodium 1M ont été ajoutés, puis le mélange a été complété à 1000 ml avec de l'eau purifiée.
- **Mélange composé au mordant noir** : 1 g de mordant noir 11 et 99 g de chlorure de sodium. Essai de sensibilité. 50 mg de mélange composé au mordant noir 11 ont été dissoutes dans 100 ml d'eau purifiée. La solution est brune-violet ; la solution vire au bleu, lorsqu' 0,3 ml d'ammoniaque diluée a été ajouté puis vire au violet par addition de 0,1 ml d'une solution de sulfate de magnésium à 10 g/l
- **Solution ammoniacale de tétramminecuivre** : 36,5 g de sulfate de cuivre R ont été dissoute dans 100 ml d'eau R , puis de l'ammoniaque concentrée R, a été ajouté goutte à goutte, jusqu' à ce que le précipité foré se dissolve entièrement . à 20°C, 30 ml de solution concentrée d'hydroxyde de sodium R a été ajouté, la solution finale a été filtrée.
- **Solution bleu de méthylène 4 ppm** : 0.4mg de bleu de méthylène ont été dissoute dans 100ml eau pure.
- **Solution d'ammoniaque diluée R1** : 20g d'acide chlorhydrique a été dissoute dans100ml d'eau purifiée.
- **Solution de chlorure de zinc iodée** : 6,5 g d'iodure de potassium R et 20 g de chlorure de zinc R ont été dissous dans 10,5 ml d'eau R, puis 0,5 g d'iode R a été rajouté.
- **Solution de nitrate d'argent 0,1 M** : 1.69g de nitrate d'argent ont été dissous dans 100ml d'eau pure.
- **Solution de phénolphtaléine R1** : 0,1 g de phénolphtaléine ont été dissoute dans 80 ml d'éthanol 96% et le mélange a été complété à 100 ml avec de l'eau purifiée. Essai de sensibilité de solution de phénolphtaléine : 0,1 ml de solution de phénolphtaléine, a été ajouté à 100 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone. La solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 ml d'hydroxyde de sodium 0,02M ; zone de virage : pH 8,2 (incolore) à pH10,0 (rouge)

- **Solution témoin JB :**

2.4ml de la solution jaune, 1ml de la solution rouge, 0.4 ml de la solution bleu et 6.2 ml de la solution HCL (10g/L) ont été mélangées.

- **Solution témoin JB 7 :**

5ml de la solution témoin JB ont été ajoutés à 95 ml de la solution HCL (10g/L)

Annexe 3

3- Préparation milieu de culture

- **Solution tampon peptone au chlorure de sodium pH 7,0 TSE**

Phosphate mono potassique	3,6 g
disodique dihydraté	7,2 g
Chlorure de sodium	4,3 g
Peptone de viande ou de caséine	1,0 g
Eau purifiée	1000 ml

- **Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja TSA**

Peptone pancréatique de caséine	15,0g
Peptone papaique de soja	5,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Gélose	1,0 g
Eau purifiée	1000 ml

Le pH est ajusté à 7,3 +/- 0,2 à 25 °C après stérilisation ;

- **Milieu sabouraud dextrosé-gélosé SDA**

Dextrose	40,0 g
Mélange de peptone peptique de tissu animal et de peptone pancreatique de caséine	10,0 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	1000 ml

Le pH est ajusté à 5,6 +/- 0,2 à 25 °C après stérilisation

- **Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja TSB**

Peptone pancréatique de caséine	17, 0 g
Peptone papique de soja	3,0 g
Chlorure de sodium	4,3 g
Phosphate dipotassique	2,5 g
Glucose monohydraté	2,5 g
Eau purifiée	1000 ml

Le pH est ajusté à 7,3 +/- 0,2 à 25°C après stérilisation

- **Milieu liquide de MacConKey MCB**

Hydrolysate pancréatique de gélatine	20,0 g
Lactose monohydraté	10,0 g
Bile de bœuf déshydratée	5,0 g
Pourpre de bromocrésol	10 mg
Eau purifiée	1000 ml

Le pH est ajusté à 7,3 +/- 0,2 à 25 °C après stérilisation

- **Milieu gélosé de MacConKey MCA**

Hydrolysate pancréatique de gélatine	17,0 g
Peptones de viande et de caséine	3,0 g
Lactose monohydraté	10,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Sels biliaires	1,5 g
Gélose	13,5 g
Rouge neutre	30,0 mg
Violet cristallisé	1 mg
Eau purifiée	1000 ml

Le pH est ajusté à 7,1 +/- 0,2 à 25 °C après stérilisation,

- **Milieu liquide d'enrichissement pour les salmonelles Rappaport-Vassiliadis**

Peptone de soja	4,5 g
Chlorure de magnésium hexahydraté	29,0 g
Chlorure de sodium	8,0 g
Phosphate dipotassique	0,4 g
Phosphate monopotassique	0,6 g
Vert malachite	0,036 g
Eau purifiée	1000 ml

Le pH est ajusté à 5,2 +/- 0,2 à 25 °C après chauffage et passage à l'autoclave.

- **Milieu gélosé xylose-lysine-désoxycholate XLD**

Xylose	3,5 g
L+lysine	5,0 g
Lactose monohydraté	7,5 g
Saccharose	7,5 g

Chlorure de sodium	5,0 g
Extrait de levure	3,0 g
Rouge de phénol	80 mg
Gélose	13,5 g
Désoxycholate sodique	2,5 g
Thiosulfate de sodium	6,8 g
Citrate ferrique et d'ammonium	0,8 g
Eau purifiée	1000 ml

Le pH est ajusté à 7,4 +/- 0,2 à 25 °C après chauffage à ébullition

- **Milieu gélose mannitol-sel (chapman)**

Peptone pancréatique de caséine	5,0 g
Peptone peptique de tissu animal	5,0 g
Extrait de viande de bœuf	1,0 g
D-Mannitol	10,0 g
Chlorure de sodium	75,0 g
Gélose	15,0g
Rouge de phénol	0,025 g
Eau purifiée	1000 ml

Le pH est ajusté à 7,4 +/- 0,2 à 25°C après stérilisation

- **Milieu gélosé-cétrimide**

Hydrolysate pancréatique de gélatine	20,0 g
Chlorure de magnésium	1,4 g
Sulfate dipotassique	10,0 g
Cétrimide	0,3 g
Gélose	13,6 g
Eau purifiée	1000 ml
Glysérol	10,0 ml

Le pH est ajusté à 7,2 +/- 0,2 à 25°C après stérilisation.

Annexe 4

4- Calcul

1. Dosage du principe actif

Injection	Aire STD	Poids STD	T	Air essai	Poids essai	LODs	LODe	%	Moyenne
1	12550401	8.4	100	13310618	9.2	0.95	4.43	100.36	100.5
2	12550401	8.4	100	13347049	9.2	0.95	4.43	100.64	

$$\% = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{T}{100} \times \frac{100 - LODs}{100} \times \frac{100}{100 - LODe} \times 100$$

$$\% = \frac{13310618}{12550401} \times \frac{8.4}{20} \times \frac{20}{9.2} \times \frac{100}{100} \times \frac{100 - 0.95}{100} \times \frac{100}{100 - 4.43} \times 100$$

$$\% = \mathbf{100.36}$$

$$\% = \frac{13347049}{12550401} \times \frac{8.4}{20} \times \frac{20}{9.2} \times \frac{100}{100} \times \frac{100 - 0.95}{100} \times \frac{100}{100 - 4.43} \times 100$$

$$\% = \mathbf{100.64}$$

2. Dosage du mélange

Essai	Injection	Aire STD	Poids STD	LOD	T	Air essai	Masse moyenne	Poids essai	%	Moyenne
Début	1	15837601	42.9	3.77	100.18	16347970	150	1501.4	102.86	102.83
	2	15837601	42.9	3.77	100.18	16338900	150	1501.4	102.80	
Milieu	1	15837601	42.9	3.77	100.18	16424875	150	1500.8	103.38	103.20
	2	15837601	42.9	3.77	100.18	16364715	150	1500.8	103.01	
Fin	1	15837601	42.9	3.77	100.18	16361656	150	1500	103.04	103.63
	2	15837601	42.9	3.77	100.18	16549128	150	1500	104.22	

$$\% = \frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{200} \times \frac{250}{Pe} \times Mm \times \frac{Ts}{100} \times \frac{(100 - LOD)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

✓ Début

$$\% = \frac{16347970}{15837601} \times \frac{42.9}{200} \times \frac{250}{1501.4} \times \frac{100.18}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = 102.86$$

$$\% = \frac{16338900}{15837601} \times \frac{42.9}{200} \times \frac{250}{1501.4} \times \frac{100.18}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = 102.80$$

✓ Milieu

$$\% = \frac{16424875}{15837601} \times \frac{42.9}{200} \times \frac{250}{1501.8} \times \frac{100.18}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = 103.38$$

$$\% = \frac{16364715}{15837601} \times \frac{42.9}{200} \times \frac{250}{1501.8} \times \frac{100.18}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = 103.01$$

✓ Fin

$$\% = \frac{16361656}{15837601} \times \frac{42.9}{200} \times \frac{250}{1500} \times \frac{100.18}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = 103.04$$

$$\% = \frac{16549128}{15837601} \times \frac{42.9}{200} \times \frac{250}{1500} \times \frac{100.18}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = 104.22$$

3. Test de dissolution

Comprimé	Aire STD	T STD	Poids STD	Aire essai	LOD	LC	%	moyenne
1	904316	98.26	58.9	890713	3.77	10	95.49	95.11
2	904316	98.26	58.9	894910	3.77	10	95.94	
3	904316	98.26	58.9	866303	3.77	10	92.87	
4	904316	98.26	58.9	874532	3.77	10	93.76	
5	904316	98.26	58.9	853120	3.77	10	91.46	
6	904316	98.26	58.9	943458	3.77	10	101.15	

$$\% = \frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{100} \times \frac{1}{50} \times 900 \times \frac{Ts}{100} \times \frac{(100 - LOD)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

➤ **Cp01 :**

$$\% = \frac{890713}{904316} \times \frac{58.9}{100} \times \frac{1}{50} \times 900 \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = \mathbf{95.49}$$

➤ **Cp02 :**

$$\% = \frac{894910}{904316} \times \frac{58.9}{100} \times \frac{1}{50} \times 900 \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = \mathbf{95.94}$$

➤ **Cp03 :**

$$\% = \frac{866303}{904316} \times \frac{58.9}{100} \times \frac{1}{50} \times 900 \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = \mathbf{92.87}$$

➤ **Cp04 :**

$$\% = \frac{874532}{904316} \times \frac{58.9}{100} \times \frac{1}{50} \times 900 \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = \mathbf{93.76}$$

➤ **Cp05 :**

$$\% = \frac{853120}{904316} \times \frac{58.9}{100} \times \frac{1}{50} \times 900 \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = \mathbf{91.46}$$

➤ **Cp06 :**

$$\% = \frac{943458}{904316} \times \frac{58.9}{100} \times \frac{1}{50} \times 900 \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = \mathbf{101.15}$$

4. Dosage du produit fini :

Injection	Aire STD	Poids STD	LOD	T	Air essai	Masse moyenne	Poids essai	%	Moyenne
1	6582442	42.9	3.77	98.26	6779396	155.48	773.6	101.51	101.63
2	6582442	42.9	3.77	98.26	6795846	155.48	773.6	101.75	

$$\% = \frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{200} \times \frac{250}{Pe} \times Mm \times \frac{Ts}{100} \times \frac{(100 - LOD)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = \frac{6582442}{6582442} \times \frac{42.9}{200} \times \frac{250}{773.6} \times 154.48 \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = 101.51$$

$$\% = \frac{6582442}{6582442} \times \frac{42.9}{200} \times \frac{250}{773.6} \times 154.48 \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = 101.75$$

5. Uniformité de teneur

Comprimé	Air STD	Air essai	Poids STD	T STD	LOD	%	Moyenne
1	6357868	6601622	40.9	98.26	3.77	97.09	95.30
2	6357868	6031309	40.9	98.26	3.77	88.70	
3	6357868	6321346	40.9	98.26	3.77	92.97	
4	6357868	6705676	40.9	98.26	3.77	98.62	
5	6357868	6226392	40.9	98.26	3.77	91.57	
6	6357868	6375974	40.9	98.26	3.77	93.77	
7	6357868	6461086	40.9	98.26	3.77	95.02	
8	6357868	6677480	40.9	98.26	3.77	98.20	
9	6357868	6755407	40.9	98.26	3.77	99.35	
10	6357868	6643423	40.9	98.26	3.77	97.70	

Calcul

$$\% = \frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{200} \times \frac{1}{25} \times \frac{10}{5} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{(100 - LOD)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

➤ **Cp01 :**

$$\% = \frac{6601622}{6357868} \times \frac{40.9}{200} \times \frac{1}{25} \times \frac{10}{5} \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = 97.09$$

➤ **Cp02 :**

$$\% = \frac{6031309}{6357868} \times \frac{40.9}{200} \times \frac{1}{25} \times \frac{10}{5} \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = 88.70$$

➤ **Cp03 :**

$$\% = \frac{6321346}{6357868} \times \frac{40.9}{200} \times \frac{1}{25} \times \frac{10}{5} \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = 92.97$$

➤ **Cp04 :**

$$\% = \frac{6705676}{6357868} \times \frac{40.9}{200} \times \frac{1}{25} \times \frac{10}{5} \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = 98.62$$

➤ **Cp05 :**

$$\% = \frac{62266392}{6357868} \times \frac{40.9}{200} \times \frac{1}{25} \times \frac{10}{5} \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = \mathbf{98.62}$$

➤ **Cp06 :**

$$\% = \frac{6375974}{6357868} \times \frac{40.9}{200} \times \frac{1}{25} \times \frac{10}{5} \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = \mathbf{91.57}$$

➤ **Cp07 :**

$$\% = \frac{6461086}{6357868} \times \frac{40.9}{200} \times \frac{1}{25} \times \frac{10}{5} \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = \mathbf{93.77}$$

➤ **Cp08 :**

$$\% = \frac{6677480}{6357868} \times \frac{40.9}{200} \times \frac{1}{25} \times \frac{10}{5} \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = \mathbf{95.02}$$

➤ **Cp09 :**

$$\% = \frac{6755407}{6357868} \times \frac{40.9}{200} \times \frac{1}{25} \times \frac{10}{5} \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = \mathbf{99.35}$$

➤ **Cp10 :**

$$\% = \frac{6643423}{6357868} \times \frac{40.9}{200} \times \frac{1}{25} \times \frac{10}{5} \times \frac{98.26}{100} \times \frac{(100 - 3.77)}{100} \times \frac{100}{10} \times 0.9671$$

$$\% = \mathbf{97.}$$

Noms et Prénoms : BOULDJADJ Ryma Noms et Prénoms : CHOUGUIAT Rayene	Date de soutenance : 27/06/2018
Thème : Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de l'ATORVASTATINE LDM 10mg	
<p>Résumé :</p> <p>Dans le but de produire des médicaments génériques essentiellement similaires aux médicaments originaux, l'industrie pharmaceutique met en œuvre des méthodes plus performantes de fabrication et de contrôle - qualité de différentes substances formant ce médicament.</p> <p>L'objectif de cette étude consiste en contrôle physico-chimique et microbiologique de l'Atorvastatine LDM 10 mg produit par le laboratoire de production LDM, allant de la matière première jusqu'au produit fini, et ce dans le but de vérifier sa conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition d'une part, et aussi le suivi de toutes les étapes du processus de fabrication indiqué dans le dossier technique d'autre part.</p> <p>La caractérisation du principe actif et des différents excipients de la cellulose microcristalline, le stéarate de magnésium, le lactose monohydraté et le croscarmellose sodique à l'aide de différents essais (pH, conductivité, acidité ou alcalinité, pouvoir rotatoire spécifique, la perte à la dessiccation et les cendres sulfuriques), révèle la bonne qualité physico-chimique des substances étudiées.</p> <p>Afin d'assurer la qualité physico-chimique du produit fini, plusieurs analyses ont été réalisées à savoir: l'aspect, la masse moyenne, le test de dissolution, le dosage du principe actif par HPLC, les substances apparentées et l'uniformité de teneur en principe actif. Les résultats obtenus ont montré une compatibilité avec les normes de la pharmacopée européenne, ce qui affirme la bonne qualité physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 10mg.</p> <p>Par ailleurs, la qualité microbiologique du produit fini a été vérifiée au sein du laboratoire de microbiologie. Pour ce faire, plusieurs tests ont été réalisés dont, le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, le dénombrement des levures et des moisissures totales, la recherche d'<i>Escherichia coli</i>, la recherche de <i>Staphylococcus aureus</i>, la recherche de <i>Pseudomonas aëroginosa</i> et la recherche de <i>Salmonella</i>. Les résultats obtenus indiquent l'absence totale de tous les germes, ce qui affirme la bonne qualité microbiologique du produit fini et sa conformité aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.</p> <p>Aussi, les résultats obtenus lors de cette étude, nous ont permis de déduire que l'Atorvastatine LDM 10mg est un médicament générique qui présente une bonne qualité physico-chimique et microbiologique, et il possède une équivalence thérapeutique par rapport au princeps.</p>	
Mot clés : Principe actif, Excipients, Atorvastatine LDM 10mg, Contrôle qualité physico-chimique, Contrôle microbiologique, Pharmacopée européenne 9 ^{ème} édition.	
Laboratoires : Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM) Laboratoire de Mycologie, de Biotechnologie et de l'activité microbienne (LaMyBAM)	
Président de jury: Mr. EL AMMOUCHI M. Rapporteur : Mme. KARA ALI M. Examinatrice : Mme. NEMOUCHE S. Maitre de stage : Mme BENCHAI B.	PDG du groupe LDM Dr. UFM. Constantine 1. Dr. UFM. Constantine 1. Responsable contrôle qualité LDM

