

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPLULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE



Université Frères Mentouri Constantine 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Professionnel

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Bio-industrie, Analyse et Contrôle (BAC)

Intitulé :

**Process de fabrication et contrôle qualité de
la fluvastatine LP 80 mg**

Présenté par :

AMRANI Yasmine et MEKKIOU Samy

Devant le jury :

Président :	Dr. AZZOUZ Sarah	M.C.B UFM Constantine 1.
Rapporteur :	Dr. NEMOUCHI Sara	M.C.B UFM Constantine 1.
Examinatrice :	Dr. CHERFIA Radia	M.C.B UFM Constantine 1.

Année universitaire 2020– 2021

Remerciements

On voudrait à travers ce mémoire, remercier toutes personnes qui nous ont soutenus de loin ou de près, d'une manière ou d'une autre à mener à bien ce travail.

On tient particulièrement à exprimer notre gratitude à notre encadreur Mme NEMOUCHIS docteur à l'université Mentouri Constantine 1, d'avoir accepté de nous encadrer et de nous orienter tout au long de notre travail, permettez-nous madame de dire que nous avons décelé en vous une personne professionnelle, méthodique, toujours à l'écoute et bienveillante. Votre savoir et maîtrise nous ont énormément aidé, veuillez recevoir madame nos profondes reconnaissances pour tous vos conseils et votre disponibilité.

On voudrait également remercier toute l'équipe du LDM en leur tête madame BENCHAIIB.F, responsable contrôle qualité pour son accueil et pour le temps qu'elle nous a consacré tout au long du stage sachant nous répondre à toutes nos interrogations ainsi que pour sa participation au cheminement de ce mémoire.

Nos remerciements vont aussi à la présidente du jury docteur AZZOUZ sarah, maitre de conférences B à l'université Mentouri Constantine 1 ainsi qu'au docteur CHEURFIA radia, maitre de conférences B à l'université Mentouri Constantine 1, d'avoir pris le temps de lire et d'examiner ce travail.

En cette même occasion, nous souhaiterons remercier tous nos enseignants qui nous en transmettent leurs savoir et nous ont poussé à aimer encore plus ce domaine.

Enfin un grand merci pour tous nos proches, pour votre soutien moral et vos encouragements continus, vous nous avez donné une grande force pour achever ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

Aux deux personnes les plus chers à mon cœur, mon père Rachid et ma mère Nabila, j'honneur à travers ce mémoire les parents que vous êtes, je ne pourrais vous remercier assez pour tout ce que vous m'avez apporté, vous êtes mes piliers, merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir guidé dans mes choix, d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Que dieu vous garde auprès de moi et que je puisse vous rendre fiers.

À mes frères et sœurs Ahmed, Lyna, Khaled et Maya sachez que je vous aime de tous mon cœur et merci de m'avoir supportée toute cette période.

À mon grand-père Yahia que j'aime énormément, que dieu te bénisse et te garde en bonne santé.

À mes tantes et oncles, particulièrement ma tante Dahbia qui a cru en moi et m'a encouragée.

À ma cousine adorée Thiziri, merci d'être ma confidente et d'être toujours présente quand j'avais besoin de réconfort.

À tous mes autres cousins et cousines, Sabrina, Amira, Hayet, Lydia, Mourad, Samir, Malek, Rayane, Yacine, Melissa.

À mon binôme Samy et mes amies Doha, Rania, Ines, Meriem merci de faire partie de ma vie et d'être à mes côtés.

Une pensée particulière aux personnes qui nous ont quitté et que j'aurais aimé qu'ils soient présents à cette occasion, ma tante Houria, Djamila, Karima, et mes grands-parents.

AMRANI Yasmine

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à mes parents et les remercie pour tous ce qui ont fait pour moi pour leurs encouragements et soutiens durant toutes les étapes de ma vie, merci à-vous pour tous les sacrifices que vous avez fait à mon égard vous êtes des piliers sur qui je peux toujours me reposer, merci de m'avoir guidé et fait de moi l'homme que je suis à présent.

Je dédie ce mémoire à mon frère et ma sœur et les remercie pour l'aide qu'ils m'ont apporté et leurs disponibilités à tout moment.

Je remercie aussi mes grands-parents qui ont toujours cru en moi depuis ma tendre enfance jusqu'à présent, de m'avoir toujours encouragé et ça même au-delà des distances.

Merci à mes oncles et tantes de m'avoir apporté un soutien moral durant ce long travail et d'avoir été là quand j'avais besoin d'eux

Merci à mes amis et frères : oussama et mouad qui ont su me remonter le moral à chaque fois que ça n'allait pas bien

Merci à mon binôme yasmine et à mes amis et collègues de ma promo : ines, rania, salah, fares... avec qui on a partagé de bon souvenir.

Et merci à toutes les personnes qui m'ont apporté leurs aides de près ou de loin pour l'aboutissement de ce travail.

MEKKIOU samy

Abréviations/Acronymes/Sigles

AMM : autorisation de mise sur le marché

BAT : bon à tirer

BPF : bonne pratique de fabrication

Cholestérol-LDL : cholestérol Low Density Lipoprotein

DCI : dénomination commune internationale

HMG-CoA : hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A

HPC : Hydroxypropylcellulose

Infrarouge ATR : infrarouge Réflectance totale atténuée

ISO : Organisation internationale de normalisation

LP : libération prolongée

ORL : oto-rhino-laryngologie

PA : principe actif

pH : potentiel d'hydrogène

RSD : relatif standard déviation

SCR : selective catalytic reduction

SDA : gélose Sabouraud chlorophenicol

TSA : gélose trypticase soja

TSE : eau physiologique peptonnée

USP : United States Pharmacopeia

UV : ultraviolet

Table des matières

Remerciements	
Liste des abréviations	
Dédicaces	
Dédicaces	
Liste des Figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale.....	1
Références	3
I. Partie bibliographique	
Chapitre 1 : généralités sur les médicaments	
1.1 Introduction	4
1.2 Pharmacologie générale.....	4
1.2.1 Composition d'un médicament	4
1.2.2 Cible des médicaments.....	5
1.2.3 Les formes médicamenteuses.....	6
1.3 Les comprimés.....	8
1.3.1 Définition du comprimé	8
1.3.2 Caractéristiques d'un comprimé.....	8
1.3.3 Classification.....	8
1.4 La fluvastatine LP 80 mg comprimé	11
1.4.1 Forme et présentation	11
1.4.2 Composition	11
1.4.3 Indications thérapeutiques.....	15
1.4.4 Contre-indication.....	15
1.4.5 Voie et mode d'administration.....	15
1.4.6 Effets indésirables et mise en garde	16

Références	17
Chapitre 2 : Procédés de fabrication d'un comprimé	
2.1 Introduction	20
2.2 Étapes de production	20
2.2.1 Opérations préliminaires	20
2.2.2 La compression	23
2.2.3 L'enrobage	24
2.3 Contrôle in process	25
2.4 Le conditionnement	26
2.4.1 Rôle du conditionnement	26
2.4.2 Critères de qualité des matériaux et articles d'emballage	27
Référence.....	29
Chapitre 3 : contrôle qualité d'un produit pharmaceutique	
3.1 Introduction	30
3.2 Assurance qualité.....	30
3.2.1 Bonnes Pratiques de Fabrication	30
3.2.2 Les 5M.....	31
3.2.3 Bonnes Pratiques de Laboratoire	31
3.2.4 la traçabilité	33
3.2.5 la pharmacopée.....	33
3.3 Contrôles physico-chimiques	33
• HPLC.....	34
• Spectroscopie infrarouge	34
• KarlFisher	35
• Test de dissolution	36
3.4 Contrôle microbiologique.....	36
3.4.1 Techniques microbiologiques	38

3.4.2	Techniques de dénombrements	40
	Références	43
Matériel et Méthodes		
1	Introduction	45
2	Prélèvement	45
3	Contrôles physicochimiques des matières premières	46
3.1	Principe actif	46
3.1.1	Caractères	46
3.1.2	Identification	46
3.1.3	Essais.....	46
3.2	Les excipients	48
3.2.1	Caractères	48
3.2.2	Identification	48
3.2.3	Essais	48
4	Contrôle microbiologique des matières premières	50
4.1	Principe actif	50
4.2	Contrôle microbiologique de l'eau	51
5	Contrôle des articles de conditionnement	51
6	Étapes de production	51
7	Contrôle in process	53
8	Contrôle physicochimique du produit fini	54
8.1	Aspect	54
8.2	Masse moyenne	54
8.3	Identification	54
8.4	Test de dissolution	54
8.5	Dosage et substances apparentées	56
9	Le conditionnement	58

9.1	Conditionnement primaire	58
9.2	Conditionnement secondaire	58
10	Analyse microbiologique du produit fini	58
Résultats et discussions		
1	Introduction	59
2	Contrôle physicochimique des matières premières	59
2.1	Principe actif	59
2.2	Excipient	64
3	Contrôle microbiologique des matières premières	63
3.1	Principe actif	63
3.2	Eau purifiée	63
4	Contrôle des articles de conditionnement	63
5	Contrôle <i>in process</i>	64
6	Contrôle physicochimique du produit fini	64
7	Contrôle microbiologique du produit fini	70
Conclusion générale		71
Résumé		72
Abstract		73
الملخص		74
Annexe		75

Liste des Figures

N°	Titre	Page
Figure.01	Structure chimique de la fluvastatine	11
Figure.02	Structure chimique de la cellulose microcristalline	12
Figure.03	Cellulose microcristalline	12
Figure.04	Structure chimique de l'hydroxypropylcellulose	12
Figure.05	Hydroxypropylcellulose	12
Figure.06	Structure chimique du bicarbonate de potassium	12
Figure.07	Bicarbonate de potassium	12
Figure.08	Structure chimique du stéarate de magnésium	13
Figure.09	Stéarate de magnésium	13
Figure.10	Structure chimique de la povidone	13
Figure.11	Povidone	13
Figure.12	Structure chimique de l'hypromellose	14
Figure.13	Hypromellose	14
Figure.14	Opadry	14
Figure.15	Structure chimique du TiO ₂	14
Figure.16	Dioxyde de titanium	14
Figure.17	Structure du polyéthylène glycol	15
Figure.18	Polyéthylène glycol	15
Figure.19	Structure chimique de l'oxyde de fer jaune	15
Figure.20	Oxyde de fer jaune	15
Figure.21	Chromatographie en phase liquide haute performance	34
Figure.22	Spectroscopie infrarouge	35
Figure.23	Appareil KarlFisher	35
Figure.24	Appareil Palette /panier tournant	36
Figure.25	Appareil à flux continu	36
Figure.26	Spectre infrarouge	59

Figure.27	Dosage de fluvastatine sodique	60
Figure.28	Chromatogramme du blanc	60
Figure.29	Chromatogramme du témoin(a) PA	61
Figure.30	Chromatogramme du PA à 305nm	61
Figure.31	Chromatogramme du PA à 365nm	61
Figure.32	Étui fluvastatine 80mg	63
Figure.33	Alu	63
Figure.34	Face notice fluvastatine en français	64
Figure.35	Face notice fluvastatine en arabe	64
Figure.36	Masses individuelles et masse moyenne des comprimés	64
Figure.37	Chromatogramme du standard PF	65
Figure.38	Chromatogramme de dissolution (30mn)	66
Figure.39	Chromatogramme de dissolution (2H)	66
Figure.40	Chromatogramme de dissolution (4H)	67
Figure.41	Chromatogramme de dissolution (8H)	67
Figure.42	Chromatogramme du standard à 305nm PF	68
Figure.43	Chromatogramme du standard à 365 nm PF	69
Figure.44	Chromatogramme PF à 305nm	69
Figure.45	Chromatogramme du PF à 365 nm	69

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
Tab.01	Système gradient de l'HPLC	48
Tab.02	Normes des tests microbiologiques du PA	50
Tab.03	Paramètres de dissolution du PF	54
Tab.04	Paramètres HPLC	55
Tab.05	Tableau des gradients de l'HPLC	57
Tab.06	Conditions chromatographiques	57
Tab.07	Résultats dosage du PA	60
Tab.08	Calcul des substances apparentées du lot M0140421	62
Tab.09	Résultats et interprétation des caractères visuelles du bicarbonate de potassium	62
Tab.10	Résultats et interprétations des tests d'identification du bicarbonate de potassium	62
Tab.11	Résultats des tests essais du bicarbonate de potassium	63
Tab.12	Résultats du contrôle microbiologique du PA	63
Tab.13	Résultats du contrôle <i>in process</i>	64
Tab.14	Moyenne des temps de rétention et surfaces du PF	65
Tab.15	Résultats de dissolution (30mn)	66
Tab.16	Résultats de dissolution (2H)	66
Tab.17	Résultats de dissolution (4H)	67
Tab.18	Résultats de dissolution (8H)	68
Tab.19	Résultats dosage du PF	68
Tab.20	Résultats substances apparentées du PF	70
Tab.21	Résultat du contrôle microbiologique du PF	70

Introduction générale

« La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social »¹.

La douleur et les maladies sont considérées comme des troubles de cet état, elles se définissent comme une altération ou désharmonisation d'un système à un niveau quelconque (moléculaire, corporel, mental, émotionnel) ².

L'homme a toujours utilisé des substances naturelles pour atténuer ce dysfonctionnement. La capacité de guérison de ces produits a attiré la curiosité des chercheurs à identifier les substances thérapeutiques responsables de ces effets curatifs et à mieux comprendre leurs mécanismes d'action à l'échelle moléculaire, et ainsi développer des composés à base de ces molécules répondant au nom de médicament.

Le médicament est alors défini comme étant une substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue, soit de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique soit d'établir un diagnostic médical ³.

Devenu un axe primordial dans le secteur de la santé, sa demande étant continue, le médicament exige donc sa fabrication au niveau industriel, plusieurs entreprises pharmaceutiques ont alors vu le jour.

Ces entreprises ont pour but de faciliter la vie des patients, de gagner leur confiance, de leur attribuer confort et sécurité en termes de leurs produits en les véhiculant durant tout le processus de transformation de la matière première jusqu'au produit fini, la production de médicament répond à une définition précise, obéit à une réglementation très stricte, et s'inscrit dans un circuit hautement qualifié et surveillé, depuis sa mise au point en recherche jusqu'à sa mise sur le marché. De nombreuses réglementations encadrent toutes les étapes de sa vie ⁴ assurant sa qualité.

La qualité est ce que cherche en permanence une entreprise pour répondre aux attentes du client ; l'atteinte d'un niveau élevé de qualité garantit la durabilité du produit mis en vente et se définit comme « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites » ⁵.

On cite parmi ces entreprises : Sanofi, Johnson and Johnson, Pfizer, Novartis, GlaxoSmithKline, Sidal, Ipsen pharma, Leo pharma et LDM.

LDM est une entreprise familiale fondée en 1997 ; son activité consiste en l'importation et la production de produits pharmaceutiques à usage humains sous plusieurs formes, la promotion médicale, la formulation et le développement en association avec des laboratoires internationaux ⁶.

Dans le cadre de notre travail de fin d'étude qui a pour thème le process de fabrication et contrôle qualité de la fluvastatine LP 80 mg comprimé, notre stage a été effectué au sein de l'entreprise LDM.

Ce stage nous a permis de découvrir et d'assister au processus de fabrication et au contrôle qualité de la Fluvastatine 80mg depuis l'arrivée de la matière première (principe actif fluvastatine sodique) jusqu'au produit fini, plusieurs tests ont été effectués sur la matière première, les excipients, produit fini pour affirmer leur fiabilité. Ces tests sont divisés en deux parties : la partie microbiologique cherchant à évaluer la flore pathogène pouvant contaminer le produit et la partie physico-chimique qui se consacre à la vérification de l'aspect et la conformité par des test de dosage, solubilité, dissolution, teneur en eau.

Quant au processus de fabrication, inclue les étapes suivantes : pesée, granulation, mélange, compression et pelliculage et enfin le conditionnement ; un contrôle est effectué durant et après chaque étape de la production.

Ce travail est donc structuré en deux parties de manière à détailler tout le process, la première englobera les notions de base de la pharmacologie générale en se focalisant sur la forme sèche des médicaments, suivie par les principes et méthodes de production et de contrôle qualité incluant leurs réglementations, on abordera ensuite une partie expérimentale où on va discuter les résultats et en tirer des remarques à propos de la conformité de ce produit, suivie par une conclusion.

Références

Références

- 1- Préambule à la constitution de l'organisation mondiale de la santé, 1946.
- 2- M. grmek, le concept de maladie, 1995.
- 3- Affaire c-109/12 laboratoires lyocentre2, 2013.
- 4- 100 questions que l'on nous pose, 2012.
- 5- Norme iso 8402.
- 6- D. takoua, D. fouzia, contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la fluvastatine ldm 80 mg, 2016-2017.

I. PARTIE

BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1 : généralités sur les médicaments

1.1 Introduction

Dès l'aube de la civilisation, les hommes ont recherché des produits permettant de les rendre moins sensibles aux agressions multiples de leur environnement et souvent d'améliorer leur aptitude à l'action. Ces produits étaient trouvés dans la nature, d'origine végétale ou animale à partir desquels étaient obtenus des extraits, décoctions et autres préparations ¹. L'apparition de la chimie et de la pharmacologie générale ont aidé les scientifiques à comprendre les effets et les mécanismes d'action de ces substances.

1.2 Pharmacologie générale

La pharmacologie est une discipline scientifique qui étudie les médicaments, elle s'intéresse plus précisément aux propriétés chimiques et aux classements des médicaments, leur fabrication et conservation, leur mode d'administration, les effets des substances actives sur l'organisme, la manière dont l'organisme absorbe, distribue, transforme et élimine les médicaments, les règles de prescription, et notamment les indications ou contre-indications à prendre tel ou tel médicament ².

Un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » ³.

1.2.1 Composition d'un médicament

Un médicament est une combinaison d'une ou plusieurs substances aux effets thérapeutiques prouvés, qu'on appelle le principe actif, chacune de ces substances est désignée par un nom générique valable dans un grand nombre de langues ; avec une ou plusieurs substances sans intérêt thérapeutique qui sont incorporées dans le médicament pour améliorer sa forme galénique ⁴.

- ✓ **Principe actif** : est la molécule biologiquement active dotée d'un pouvoir thérapeutique, peut être d'origine naturelle (animal, végétal ou minéral) ou par synthèse chimique.
- ✓ **Excipients** : c'est des substances additives, leur rôle est de transporter, solubiliser, stabiliser le principe actif et donner la forme, la couleur et le goût au médicament, ils

sont choisis en fonction de leurs compatibilités avec le principe actif, le process industriel et le métabolisme du patient ⁵.

L'association de ces substances forme l'aspect final du médicament qui lui confère sa spécification et son aptitude à viser les organes cibles.

1.2.2 Cible des médicaments

Les médicaments ont la capacité d'être sélectifs vis-à-vis de leurs cibles, leur principe général est qu'une molécule médicamenteuse ne se distribue pas au hasard dans le corps mais se lie à sa (ou ses) cibles (généralement des protéines mais il peut s'agir des ions, des lipides) ; sa spécificité lui permet d'obtenir l'effet désiré sans engendrer d'autres effets ; une molécule qui reconnaît mal sa cible ne sera jamais un médicament efficace tandis que celle qui reconnaît les constituants du corps de façon non-spécifiques aura toujours un nombre important d'effets indésirables et ne sera donc qu'un médicament d'usage difficile ⁶.

L'étude pharmacocinétique du médicament permet d'adapter sa forme galénique à la voie d'administration et ainsi comprendre la relation (forme, voie d'administration et cible), cette étude peut se résumer en quelques étapes :

- L'absorption du médicament, est le processus par lequel le médicament reste inchangé lors de son passage de son site d'administration à la circulation générale.

La voie intra-veineuse permet l'administration directe de la dose vers la circulation générale et est considérée comme voie de référence, contrairement aux autres voies telle que la voie orale ou le médicament doit franchir la barrière de l'épithélium digestif avant d'aboutir à la circulation générale , ainsi la voie d'administration et la forme influencent directement son mode d'absorption ⁷ (Il existe plusieurs voies d'administration : voie orale, Parentéral, rectale, vaginale, ophtalmique, ORL, percutanée ⁸).

La phase de l'absorption peut dépendre des caractéristiques du médicament : son pKa Hydro/liposolubilités, Taille et morphologie de la molécule, la forme galénique (sirop, comprimé, gélule) qui détermine la vitesse de dissolution du médicament, comme elle peut dépendre de l'individu : le pH digestif, la vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale, l'alimentation, la prise associée de médicament, l'âge.

- La distribution du médicament : une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l'organisme. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus, cette étape compte :

-La fixation aux protéines plasmatiques qui dépend des caractéristiques acido-basiques du médicament.

-La diffusion tissulaire qui dépend des caractéristiques physico-chimiques du médicament (lipophilie), la capacité du médicament à franchir les parois vasculaires et cellulaires, la fixation protéique et le débit sanguin ; en effet les médicaments doivent passer par les membranes tissulaires, dans certains tissus comme le foie, la paroi vasculaire est composée de capillaires discontinus permettant une diffusion facile du médicament contrairement aux autres organes comme le cerveau où la paroi vasculaire est composée de capillaires continus difficilement franchissable.

- **Élimination** : elle comprend la capacité métabolique de différents organes, en premier lieu le foie et l'excrétion sous toutes ses formes, en particulier rénale (urine) mais aussi hépatique (bile) ⁹.

Parmi toutes ces voies, la voie d'administration la plus utilisée est la voie orale car c'est la voie la plus physiologique, la plus facile d'accès, la plus pratique et la mieux acceptée ; comprenant les formes liquides et les formes sèches.

1.2.3 Formes médicamenteuses

1.2.3.1 Formes liquides

Les formes liquides sont les formes les mieux adaptées pour les enfants, car elles sont plus faciles à avaler et permettent une adaptation des doses en fonction du poids. Des arômes sont ajoutés pour améliorer leur goût et les rendre plus agréables ; elles existent sous plusieurs formes :

- **Sirop** : une préparation liquide contenant une forte teneur en sucre. Il existe également des sirops sans sucre, qui peuvent être pris par les diabétiques, les sirops sont administrés directement sans dilution.
- **Solution buvable** : peuvent être prises directement ou diluée dans un peu d'eau. La quantité à prendre doit être mesurée avec la cuillère doseuse, la seringue doseuse ou la mesurette fournie.
- **Suspension buvable** : solution dans laquelle le principe actif insoluble est dispersé dans un milieu liquide, il est conseillé de toujours bien agiter la solution avant l'administration ¹⁰.

1.2.3.2 Formes solides

L'apparition de nouveaux principes actifs, des excipients modernes, de plus l'évolution des techniques industrielles à vouloir constamment chercher la meilleure biodisponibilité, masquer les odeurs désagréables des médicaments, assurer une meilleure stabilité, ont contribué à la biodiversité des formes galéniques en particulier celles des formes sèches ¹¹.

Le terme « sèche » revient à toute substance asséchée et non humide, les médicaments solides sont alors des préparations de consistance compacte obtenue par différents procédés ¹².

- **Poudres orales** : ce sont des préparations constituées de particules solides, libres, sèches et plus au moins fines. Elles peuvent être effervescentes ; elles sont absorbées soit à la cuillère soit après suspension dans l'eau, l'inconvénient de cette forme est que la quantité de poudre prélevée varie selon la cuillère.
- **Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes** : l'avantage de cette forme est la bonne sécurité d'emploi puisque l'on connaît exactement la quantité de principe actif administré dans chaque enveloppe, on distingue les sachets qui se présentent sous forme de petit sac dont les bords sont soudés ou collés et les gélules qui sont constituées d'une enveloppe cylindrique dont le contenu peut être pulvérulent ou granuleux (en pédiatrie, la gélule peut être vidée dans les aliments).
- **Capsules molles** : constituées d'une enveloppe épaisse, d'un seul bloc et de forme variable renfermant une unité de prise de médicament. Leur contenu peut être pâteux ou liquide.
- **Formes obtenues par traitement des poudres** : ces formes existent sous deux formes :
 - Les formes granulés qui sont des préparations constituées par des grains solides et secs, elles sont avalées tels quels, croqués, dissoutes ou désagrégés dans l'eau, effervescent. Présentés soit dans une boîte multidose où l'on prélève à la cuillère soit en dose unitaire. Fabrication industrielle ¹³.
 - La deuxième forme est la forme la plus utilisée et la plus appréciée pour sa taille réduite facilitant l'administration, la variété de mode d'administration (voie orale directe et autres voies), sa présentation unitaire, sa bonne protection des principes actifs, la précision du dosage, la possibilité de réaliser des formes à libérations modifiées, sa forme déshydratée permettant le contact de substances incompatibles en milieu hydraté, sa très bonne conservation. Ainsi qu'au point de vue industriel, sa fabrication est considérée comme la moins compliquée ; cette forme a pour appellation le comprimé ¹⁴.

1.3 Les comprimés

L'invention des comprimés revient au peintre britannique, William Brockedon lorsqu'il imagina un dispositif pour comprimer les poudres de graphite qu'il avait sélectionnées, ainsi il dépose le 8 décembre 1843 le brevet n° 9977 relatifs à la fabrication de comprimés par le compactage de poudre entre deux poinçons. Ce peintre passa mystérieusement de compression de poudres de graphite à la compression de substances pharmaceutiques ¹⁵.

Aujourd'hui, cette forme est la plus répondeuse dans les rayons de la pharmacie.

1.3.1 Définition du comprimé

Un comprimé est défini comme « une préparation solide contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives, obtenue par agglomération d'un volume constant de particules, par compression ou par tout autre procédé approprié tel que l'extrusion ou le moulage »¹⁶.

Chaque comprimé doit avoir des caractères qui lui sont propres, afin d'éviter toute confusion avec d'autres, ces caractères sont capables d'être identifiés uniquement par le sens des patients ou des experts.

1.3.2 Caractéristiques d'un comprimé

La forme d'un comprimé correspond en général à « un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés » tandis que sa couleur correspond à celle du mélange de matières premières ou à la coloration de l'enrobage.

La coloration joue un rôle esthétique et constitue un critère d'identification discriminant dans le cadre de l'identification du comprimé et sa structure varie en fonction des contraintes de formulation et le mode de libération, un comprimé peut être nu ou enrobé, l'enrobage à son tour peut s'agir d'une couche très mince d'un film ou pellicule (comprimé pelliculé) ou d'une couverture en sucre (comprimé dragéifié) ¹⁷.

En plus de caractéristiques mentionnées, les comprimés existent sous plusieurs présentations garantissant leur stabilité et leur temps de séjours dans l'organisme.

1.3.3 Classification

Comme expliqué précédemment, le comprimé est composé de principes actifs et de plusieurs excipients qui jouent un rôle prépondérant dans le mécanisme d'administration du médicament, l'efficacité du principe actif et sa facilité de propagation, modélisant les formes du comprimé pour mieux s'adapter avec leur mode d'action, d'où leurs diversités :

- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale : destinés à se dissoudre dans la bouche, soit des comprimés à sucer avec une action locale du principe actif, ou des comprimés

sublinguaux qui doivent être maintenus sous la langue ou ils libèrent leur principe actif qui va être absorbé par la muqueuse buccale permettant un effet général, ou encore des comprimés à croquer.

- Comprimés effervescents : renferment dans leur composition des produits acides et bicarbonates qui réagissent rapidement avec l'eau.
- Comprimés solubles ou dispersibles : comme les effervescents mais sans effervescence, enrobés ou non, leur dissolution se fait dans l'eau en moins de 3 minutes.
- Comprimés gastorésistants : destinés à résister aux sucs gastriques et à libérer leur principe actif dans l'intestin. Ils sont utilisés pour les principes actifs sensibles à l'acidité gastrique ¹⁸.
- Comprimés à libération modifiée : l'absorption des principes actifs dans ce cas dépend de la phase de libération et de dissolution de la forme galénique du comprimé dans le milieu biologique de la voie d'administration, ainsi des excipients spéciaux et des procédés de fabrication particuliers permettent de modifier la vitesse de libération du principe actif ¹⁹.

On compte parmi ces comprimés :

- Les comprimés à libération rapide augmentant la vitesse de désagrégation du principe actif dont l'objectif est de soulager le patient dans les meilleurs délais et de favoriser l'absorption du médicament.
- Comprimé à libération séquentielle permettant la libération séquentielle du principe actif.
- Comprimé à libération localisée pour une action locale ou la protection du PA des sucs gastriques.
- Comprimé à Libération Prolongé (formes LP) permettant de réduire la fréquence des prises en contrôlant la vitesse de libération du principe actif ²⁰.

Ainsi, notre étude sera portée sur un des comprimés à libération prolongée faisant partie de la classe des hypocholestérolémians.

En effet, les médicaments sont classés en fonctions de leurs effets thérapeutiques et se présentent sous plusieurs familles :

- Les antibiotiques : substances capables d'inhiber spécifiquement la croissance de micro-organismes ou de les détruire ²¹.
- Les antidépresseurs : ce sont des psychotropes (des substances qui modifient le psychisme). Ils sont destinés à faire disparaître les troubles de l'humeur, certains

stimulent les patients en agissant sur la fatigue psychique et physique, d'autres sont sédatifs (calmants), ils diminuent l'angoisse et améliorent le sommeil ²².

- Les anti-inflammatoires : les anti-inflammatoires permettent de lutter contre l'inflammation quelle que soit la cause de cette inflammation. Ce sont des traitements symptomatiques, c'est à dire qu'ils ne suppriment pas la cause de l'inflammation mais seulement sa conséquence, ils ont une action également sur la douleur ²³.
- Les anxiolytiques : ces médicaments permettent de soulager les symptômes d'anxiété aiguë, subaiguë ou chronique ²⁴.
- Les antihistaminiques : un antihistaminique est un médicament qui lutte contre l'action d'une substance naturelle présente dans l'organisme humain : l'histamine. Cette molécule est un neuromédiateur sécrété par l'organisme, notamment lors des réactions allergiques. C'est précisément l'histamine qui déclenche les effets de l'allergie ²⁵.
- Les hypolipémiants : les médicaments de cette famille sont destinés à normaliser les taux de lipides sanguins. Les lipides concernés sont le cholestérol et les triglycérides. Lorsque leurs taux sanguins sont augmentés, le risque de maladie cardiovasculaire (infarctus, thrombose, etc.) est considérablement augmenté. Il est donc impératif de traiter pour ramener le taux de lipides sanguins à des valeurs normales ²⁶.

Les chiffres et statistiques montrent une augmentation significative du nombre de personnes atteintes de tension artérielle en Algérie due à une surdose de mauvais cholestérol.

En effet, l'hypercholestérolémie est un trouble du métabolisme lipidique, qui correspond à une augmentation du taux de cholestérol dans le sang. Ce trouble est plus précisément dû à une élévation du taux de cholestérol-LDL, qui se retrouve en grande quantité dans le sang. Le foie ne peut alors plus éliminer tout le cholestérol-LDL qui s'accumule et se dépose sur les parois vasculaires, ce qui augmente le risque d'athérosclérose et par conséquent celui des maladies cardiovasculaires.

Les causes de l'hypercholestérolémie sont congénitales ou acquises. Dans 80% des cas, l'hypercholestérolémie est liée à des facteurs génétiques. Pour éviter le risque de problèmes cardiovasculaires, un traitement médicamenteux doit être établi en utilisant les statines comme base de ce traitement, cette classe de médicament aide à diminuer le taux de cholestérol-LDL et à inhiber l'action d'une enzyme qui participe à la synthèse du cholestérol. Parmi ces médicaments en compte la fluvastatine LP 80 mg comprimé.

1.4 Fluvastatine LP 80 mg comprimé

1.4.1 Forme et présentation

La fluvastatine dont la formule chimique est $C_{24}H_{26}FNO_4$ fait partie des médicaments de la classe des statines, comme vue précédemment cette classe de médicament est indispensable quand le risque de faire un accident cardio-vasculaire est élevé ou très élevé.

La molécule de fluvastatine a une double liaison carbone-carbone typique d'un alcène, cette molécule a aussi deux atomes de carbone asymétriques et pas de plan de symétrie ²⁷.

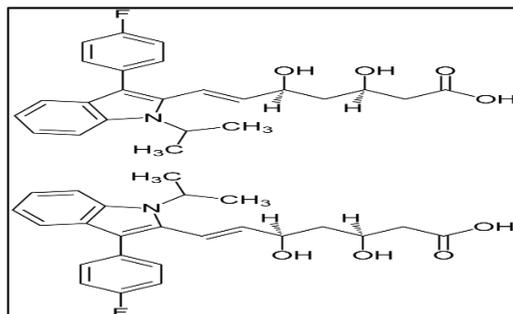


Figure 1 : Structure chimique de la fluvastatine ²⁸

Cet aspect chimique inhibe de façon compétitive l'activité de HMG-CoA réductase en se substituant à son substrat naturel, l'HMG CoA, l'enzyme qui catalyse l'étape d'engagement de l'HMG-CoA vers la synthèse du cholestérol ²⁹.

Ce médicament est commercialisé dans une boîte de 30 comprimés de 80 mg l'unité avec une notice démontrant tous ses caractéristiques ³⁰ et doit être conservé à une température qui ne dépasse pas les 30 degrés dans son étui d'origine.

1.4.2 Composition

Un comprimé de fluvastatine est l'association d'un principe actif : (fluvastatine sodique) et de plusieurs excipients (cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, bicarbonate de potassium, stéarate de magnésium, povidone K-30, hypromellose, opadry jaune 00F22737 : hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol/ macogol, oxyde de fer jaune).

Chacun de ces substances jouent un rôle :

- ✚ **Cellulose microcristalline ($C_6H_{10}O_5$)_n** : c'est une poudre blanche, insoluble dans l'eau, mais qui s'y disperse en donnant un gel stable. Elle est utilisée dans la fabrication des comprimés comme liant, adjuvant de lubrification et délitant ; les celluloses microcristallines provoquent l'éclatement des comprimés en gonflant au contact de l'eau, ceci d'autant mieux que leur structure fibreuse facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé. La poudre de cellulose est également employée comme

dispersant et stabilisant dans les émulsions et les suspensions ainsi que comme absorbant ³¹.

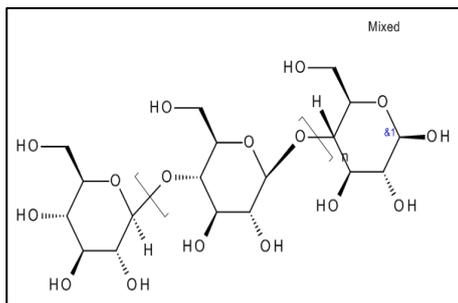


Figure 2 : Structure chimique de la cellulose microcristalline ³²



Figure 3 : Cellulose microstalline ³³

✚ **Hydroxypropylcellulose (C₆H₁₀O₅)_n** : Il est soluble dans l'eau et les solvants organiques polaires, tels que le méthanol, l'éthanol, l'alcool isopropylique (IPA) et l'acétone. La solubilité du HPC dans l'eau dépend de la température, il est facilement soluble à des températures inférieures au point de trouble (la température en dessous de laquelle le polymère commence à se séparer et deux phases apparaissent, devenant ainsi troubles) ³⁴.

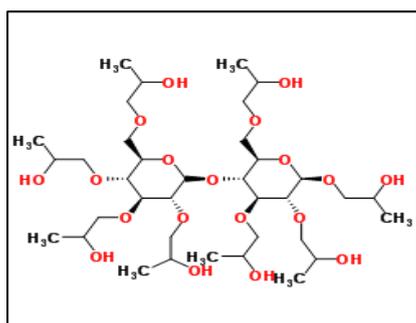


Figure 4 : Structure chimique de l'hydroxypropylcellulose ³⁵



Figure 5 : Hydroxypropylcellulose ³⁶

✚ **Bicarbonate de potassium HCO₃** : est un sel basique incolore et inodore qui consiste à rendre le médicament soluble. Dans l'eau, le carbonate ou le bicarbonate réagit avec l'acide et libère du dioxyde de carbone qui jouera alors le rôle d'agent désintégrant du comprimé ³⁷.

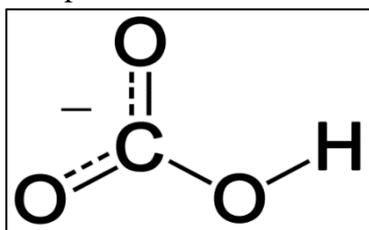


Figure 6 : Structure chimique du bicarbonate de potassium ³⁸



Figure 7 : Bicarbonate de potassium ³⁹

- Stéarate de magnésium $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$** : un acide stéarique végétal (acide stéarique et palmitique) neutralisé avec un sel de magnésium. Le stéarate de magnésium provient de l'huile de palmier et est utilisé comme lubrifiant, agent anti-coagulant et stabilisateur. Cette substance n'est pas une source du minéral magnésium ⁴⁰.

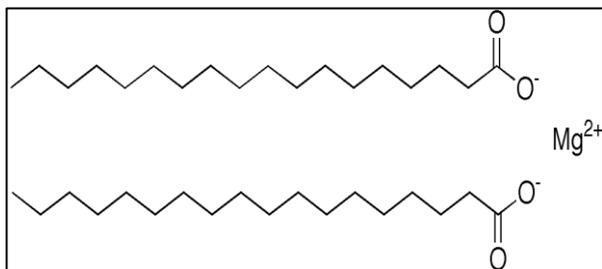


Figure 8 : Structure chimique du stéarate de magnésium ⁴¹



Figure 9 : Stéarate de magnésium ⁴²

- Povidone** : est un hygroscopique polymère $(C_6H_9NO)_n$, en blanc à blanc crème poudre ou flocons, allant de faible à haute viscosité et faible à haut poids moléculaire, il est facilement soluble dans l'eau et de nombreux autres solvants organiques, avec une excellente hygroscopie, il est utilisé comme: liant, sucre de revêtements, agent épaississant, améliore la solubilité des médicaments peu solubles, augmente la biodisponibilité des principes actifs ⁴³.

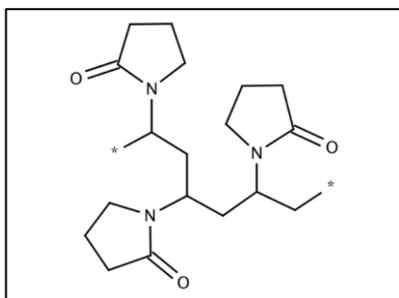


Figure 10 : Structure chimique de la povidone ⁴⁴



Figure 11 : Povidone ⁴⁵

- Hypromellose CH108O30** : l'Hypromellose est utilisé comme excipient dans des comprimés oraux et des formulations de gélules, il fonctionne comme agent de libération retardée d'un composé de médicament dans le tube digestif. Il est également utilisé en tant que liant et comme une composante des revêtements de comprimé. L'hypromellose est solide et se présente sous forme de poudre de couleur blanc cassé léger à beige. Le composé forme des colloïdes solubles dans l'eau. Hypromellose dans une solution aqueuse, à la différence de la méthylcellulose, montre une propriété de gélification thermique. C'est-à-dire lorsque la solution chauffe jusqu'à une température critique, la solution se fige dans une situation de masse non fluide mais semi-souple ⁴⁶.

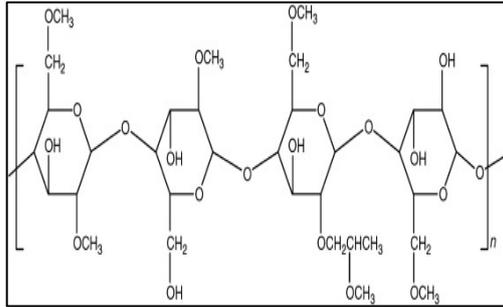


Figure 12 : Structure chimique de l'hypromellose ⁴⁷



Figure 13 : Hypromellose ⁴⁸

✚ **Opadry jaune** : 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 ⁴⁹.



Figure 14 : Opadry ⁵⁰

✚ **Dioxyde de titane** : TiO_2 le dioxyde de titane, sous forme d'additif alimentaire est un opacifiant (couleur blanche) utilisé pour blanchir les formulations pharmaceutiques ; il entre ainsi en tant qu'excipient dans la composition de plusieurs milliers de médicaments, aucun risque particulier pour la santé humaine ⁵¹.

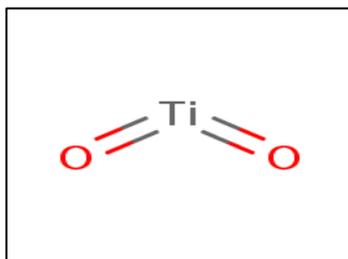


Figure 15 : Structure chimique du TiO_2 ⁵²



Figure 16 : Dioxyde de titane ⁵³

- ✚ **Polyéthylène glycol/ macogol** : le polyéthylène glycol, appelé PEG, est utilisé comme ingrédient inactif dans l'industrie pharmaceutique en tant que solvant, plastifiant, tensioactif, pommades et base de suppositoires, et lubrifiant pour comprimés et capsules. Le PEG a une faible toxicité avec une absorption systémique inférieure à 0,5%

54

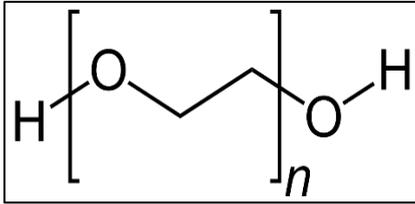


Figure 17 : structure chimique de la polyéthylène glycol ⁵⁵



Figure 18 : Polyéthylène glycol ⁵⁶

- ✚ **Oxyde de fer jaune FeO(OH)·nH₂O** : c'est un colorant alimentaire dérivé de l'oxydation du fer, il est employé dans les domaines pharmaceutiques pour enrober les gélules et les comprimés ⁵⁷.

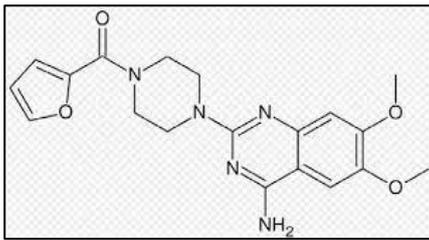


Figure 19 : Structure chimique de l'oxyde de fer jaune ⁵⁸



Figure 20 : Oxyde de fer jaune ⁵⁹

1.4.3 Indications thérapeutiques

La fluvastatine traite principalement l'hypercholestérolémie et aide à la prévention secondaire des maladies coronariennes et événements cardiaques majeurs chez les adultes présentant une pathologie coronaire.

1.4.4 Contre-indication

Ce médicament est déconseillé pour les personnes présentant une hypersensibilité à la fluvastatine sodique ou à l'un de ses excipients ou aux personnes présentant une pathologie Hépatique active.

1.4.5 Voie et mode d'administration

La fluvastatine LDM 80mg LP peut être prise entre ou en dehors des repas avec un verre d'eau.

Les patients traités par ce médicament doivent suivre un régime strict prescrit par un médecin en évitant un apport excessif de cholestérol et doit être régulé en fonction des antécédents du patient (patients présentant une pathologie coronaire et une insuffisance rénale).

1.4.6 Effets indésirables et mise en garde

Comme tout médicament la fluvastatine peut présenter des effets indésirables en cas de surdosage ou de mauvaise assimilation par l'organisme, ils se résument en des insomnies, diarrhées, nausées, faiblesses musculaires, thrombopénies.

Il est aussi déconseillé de prendre ce comprimé en association avec d'autres médicaments comme la rifampicine et fluconazol car ils peuvent causer des complications sévères.

Afin d'aboutir à un comprimé de fluvastatine pouvant être commercialisé, un processus de fabrication est mis en œuvre incluant les étapes de production, les différents contrôles en cours de fabrication et un conditionnement adéquat, tous cela sera détaillés dans les prochains chapitres.

Références

Références

- 1- P.m. tulkens, pharmacologie_generale, 2012.
- 2- M. Spée, passeport santé, 2016.
- 3- Article l.5111-1, code de la santé publique.
- 4- Clément, 6 minutes de lecture ? comment lire une notice de médicament?, 2018.
- 5- A. Mansart , introduction à la pharmacologie université de versailles, 2018-2019.
- 6- P.m. tulkens, pharmacologie_generale,2012.
- 7- ph. Lachat , service de pharmacologie clinique, 2006-2007.
- 8- A. chellah, formulation et détermination de qualité d'un produit pharmaceutique par une méthode d'analyse , 2018.
- 9- Ph. lachat,service de pharmacologie clinique, 2006-2007.
- 10- Dr liguori, les formes pharmaceutiques, 2019.
- 11- C. warolin, revue d'histoire de la pharmacie,1997.
- 12- F. Jézégou,dicocitations, 2001.
- 13- Gregoire, module de pharmacologie les formes pharmaceutiques 2006.
- 14- Fibustier, pharmacie galénique ,les formes pharmaceutiques, 2015.
- 15- A. Frogerais, histoire des comprimés pharmaceutiques en france, des origines au début du xxème siècle, 2013.
- 16- Pharmacopée européenne. 8^{ème} edition , 2014.
- 17- Myriam vo, les comprimés, une forme d'avenir ?, 2015.
- 18- A. Bensakhria ? types de comprimés en pharmacie galénique 2017.
- 19- D. Bérengère, la libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches , 2015.
- 20- D. Bérengère, la libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches, 2015.
- 21- Dr. V. CAVERIVIERE, les antibiotiques.
- 22- Dr E. Zinski, qu'est ce qu'un antidépresseur ?, 2017.
- 23- A. Perdriger, qu'est ce qu'un anti-inflammatoire ? 2015.
- 24- M. BAUDRANT-BOGA, Anxiolytiques, 2013.
- 25- Dr F. Resplandy et M. Pujol, Allergies : ce qu'il faut savoir sur les antihistaminiques, 2019.
- 26- Dr F. Resplandy, Les hypolipémiants, 2017.

- 27- G. Larocque, étude de l'effet de la formulation pharmaceutique sur l'interaction fluvastatine- membrane et développement de membranes artificielles modèles pour l'étude de la pénétration membranaire de médicaments, avril 2009.
- 28- https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/76/Fluvastatin_Enantiomers_Structural_Formulae.png .
- 29- Université de médecine Sorbonne, métabolisme du cholestérol et de ses dérivés, 2018.
- 30- Notice fluvastatine LDM 80 mg.
- 31- V. LIMOUSIN, Association INTERCHIMIE 99 (association Loi 1901), mars 1998.
- 32- <https://www.lgcstandards.com/FR/fr/MICROCRYSTALLINE-CELLULOSE/p/EPY0002021> .
- 33- <https://lab-supply-shop.com/WebRoot/Store2/Shops/171448/52D1/0DED/C198/0EE2/190D/D91A/30FA/C666/Unknown.jpeg> .
- 34- T. DürigKapishKaran , Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation , 2019.
- 35- <https://www.chemsrc.com/caspic/029/9004-64-2.png> .
- 36- <https://image.made-in-china.com/318f0j00sEktoVIMJHWg/video.jpg> .
- 37- B. Alison et faziomelany, les médicaments, 2012.
- 38- <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/90/Bicarbonate-resonance.png> .
- 39- https://img1.exportersindia.com/product_images/bc-full/dir_136/4075100/soda-bicarb-1503490975-3243352.jpeg .
- 40- <https://www.altisavitamins.com> .
- 41- https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/87/Magnesium_stearate.png .
- 42- <https://cdn.webshopapp.com/shops/81856/files/34885728/300x250x2/magnesium-stearaat-100-gram.jpg> .
- 43- A. kimya, polyvinylpyrrolidone, 2020.
- 44- https://lh3.googleusercontent.com/ghf5ER0VpEHaX6ygJACChO0_WBJ4M3QH3mhf9A5tIw6QdmTBJP_mYLkXtgM3N4-BGECE0P4=s114 .
- 45- https://lh3.googleusercontent.com/yGUt2CwtsTDR_g3HLBfb5GLqECc187xDQZIKiMIFBOPOhzyBrwRl6ihbkVfHM0IQSqNyMg=s120 .
- 46- D.J Silva et J.M olver, hydroxypropyl methylecellulose, 2015.
- 47- <https://lh3.googleusercontent.com/0SnXK0xYh75zYC9OCccV0Yqk-Pb-OtKyyFcX3-WopObRbwLAAsEfpZlmfqaGib0OH1tA=s170> .

- 48- <https://lh3.googleusercontent.com/qwc1wx9ToDZBvAHZC-XNWP86h2D60Py8BWuSRGLT88xHK8sT9KMAAnWBZvyjgwA1WU2vXZA=s85>.
- 49- D.takwa et D.fouzia ,contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la fluvastatine LDM 80 mg, 2017.
- 50- https://lh3.googleusercontent.com/v_EOApXus8BlqCS_B-VW8SJH4rwCwvpULdirpsGo5vyuqcGFSC5CSYE9r5jbt-Lbk-8_5g=s85 .
- 51- JO Sénat, Risques liés à la présence de nanoparticules de dioxyde de titane dans les médicaments, 2018.
- 52- https://lh3.googleusercontent.com/PRZtiad2MDpC2vbEru-XC-5D0dbwRj1kdaxkIbJ_1pky4hk7I0qQACSLn6nG5kFWM3MjmQ=s85 .
- 53- <https://lh3.googleusercontent.com/e0laT00ZJ1hkwhkuDt9PXj7HleS0uwc5WSZ-SKWer0qnsTCdqI3ifnI8LLCYUnExONW3C=s116> .
- 54- Dave RH, Aperçu des excipients pharmaceutiques utilisés dans les comprimés et les gélules, 24/10/2008.
- 55- <https://lh3.googleusercontent.com/814SkusFgCRcezV3xCu07u33bCSpLP3JGpPc8q-hZFOF1Ex6h90F2OAbiKbKPCG6Eq02KA=s170> .
- 56- <https://lh3.googleusercontent.com/Ap3ekPR4Ru-QJrXyD3hqV3-Fm0rGbIoFcTIVvj3WiHyqjhYqurBXTo6WAwySpOa9Acv4=s142> .
- 57- www.avenir-bio.fr .
- 58- https://lh3.googleusercontent.com/UMWmABY9GRTobLmr4ImeOUCfrThCaORHsYU2BMoybFtHmHa5OUm6aIYCSCzLzqHQpWh_quY=s156 .
- 59- https://lh3.googleusercontent.com/FnheS1YKU6_tSa_kGtA9dqW_vcYWeVSBvVadsGPxGOZvkUgJF85V7o7xKBt0UoYz3SdLXA=s85 .

Chapitre 2 :
Procédés de
fabrication d'un
comprimé

2.1 Introduction

La production regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité ¹.

La production comme étant une transformation de ressources appartenant à un système productif et conduisant à la création de biens et de services, les ressources peuvent être de quatre types : des équipements, des employés, des matières (matières premières et composants), des informations techniques ou procédurales (gammes, nomenclatures, fiches opératoires). La production d'un bien s'effectue par une succession d'opérations consommant des ressources et transformant les caractéristiques morphologiques ou spatiales de "matières" ².

La production industrielle désigne la fabrication des entités industrielles et recouvre des secteurs tels que l'agroalimentaire, le bâtiment, l'industrie métallurgique et l'industrie pharmaceutique étant un secteur d'activité qui a pour vocation de rechercher, développer, fabriquer et vendre les médicaments ; d'une manière générale, cette activité concerne les médicaments à usage humain, bien que quelques publications fassent aussi référence aux secteurs vétérinaires ³.

Le comprimé faisant partie des formes médicamenteuses les plus produites son processus de fabrication repose sur plusieurs étapes fondamentales.

2.2 Étapes de production

2.2.1 Opérations préliminaires (pesée, tamisage, mélange)

L'opération préliminaire est l'opération pharmaceutique réalisée avant l'étape de compression ou d'encapsulation, elle transforme la matière première en une forme définitive ou quasi définitive (forme orale solide).

2.2.1.1 Pesée

Se fait généralement dans des zones spécialisées, appelées stations centrales de pesée.

Contrairement au pesage en zone de production, les balances centrales permettent d'isoler la balance des risques et de disposer d'un équipement parfaitement adapté au process.

Le principe de la pesée est de prélever la quantité de produits et d'ingrédients nécessaire à la préparation d'un lot. Qu'il s'agisse d'une petite ou d'une plus grande quantité, ces poids sont suivis dans des enregistrements de lots. (On pèse d'abord le principe actif ensuite les excipients pour éviter une éventuelle contamination).

La balance utilisée doit être reliée à un service de ticket pour assurer la traçabilité du solde ⁴.

- Le dossier de lot regroupe un ensemble de documents et de check-lists complétés au fur et à mesure de la production d'un lot, retraçant toutes les données de sa fabrication. Le dossier de lot est un document règlementé qui doit répondre aux exigences des BPF. Il doit être mis à jour régulièrement ⁵.

2.2.1.2 Granulation

La granulation est un procédé de production transformant un amas de poudre en agrégat solide (grain) plus ou moins résistant et plus ou moins poreux.

Le grain constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés, comme il peut être aussi utilisé directement soit sous forme multidoses, soit réparti en doses unitaires tels que gélules, comprimés, sachets ou paquets. Le granulé présente un certain nombre d'avantages par rapport à un simple mélange de poudres : augmentation de la densité du mélange, amélioration de l'écoulement, homogénéité de la répartition granulométrique, augmentation de l'aptitude à la compression ⁶.

On distingue deux procédés de granulation :

- La granulation sèche : il s'agit d'une technique d'accroissement de la taille des poudres par compactage suivi généralement d'un broyage et d'un calibrage pour ajuster la taille des grains produits. L'agglomération est alors le produit d'une action mécanique.
- La granulation humide : il s'agit d'une technique d'accroissement de la taille des poudres par agitation et collision, associée à la pulvérisation d'un liquide de mouillage permettant de créer des liaisons entre les particules par des « ponts liquides », qui après séchage, donnent naissance à des ponts solides assurant la cohésion ⁷.

2.2.1.3 Tamisage

Le tamisage est une méthode de séparation des particules d'une poudre suivant leurs tailles, en les faisant passer à travers une maille de tamis (la taille de la poudre étant dimensionnellement inférieure aux mailles du tamis). Le tamisage permet également de définir la granulométrie d'une poudre ; qui peut avoir un impact important sur la compressibilité de celle-ci. On dénombre trois domaines d'application principaux pour le tamisage :

- Le tamisage « de sécurité », qui permet d'éliminer d'éventuels corps étrangers dans la matière à utiliser. Ce tamisage rapide se fait sur un tamis à mailles relativement grosses.
- Le tamisage granulométrique, qui permet d'éliminer les particules dont la taille est supérieure à celle des mailles du tamis. Au contraire, le tamisage peut aussi permettre de

recupérer les particules d'une taille supérieure. Ainsi, un double tamisage est envisageable pour récupérer des poudres d'une taille particulière.

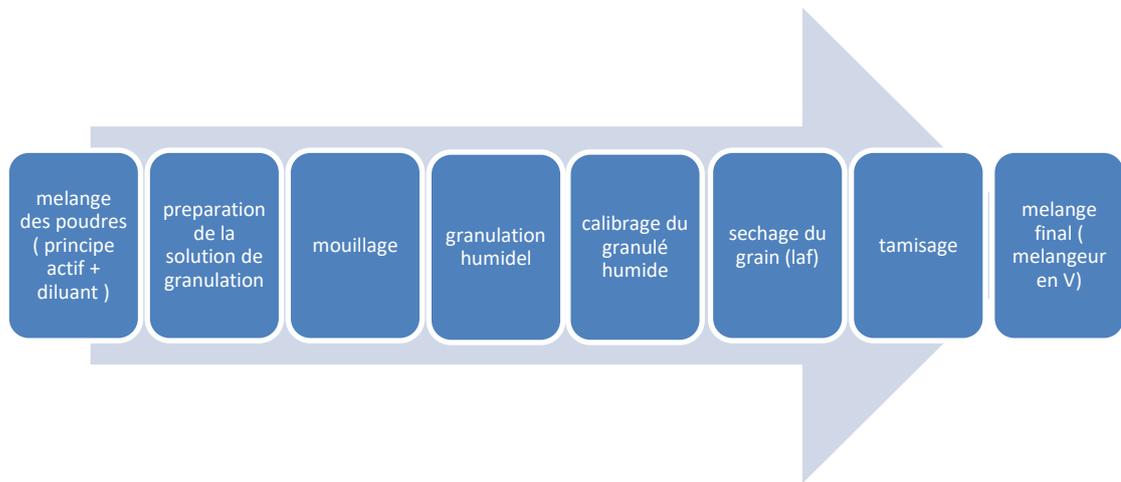
- ✓ Le tamisage, permettant le démontage des amas de matières, qui va casser les amas de poudres, qui ont pu se créer par le transport et le stockage des matières (via des tassements ou via l'humidité environnante). Il existe plusieurs systèmes de tamisage importants :
- ✓ Le tamiseur vibrant : permet le passage de la poudre à travers les mailles du tamis. Ce tamisage nécessite que les produits contiennent une quantité importante de particules inférieures à celle du tamis et que le tamisage ne soit pas trop long. Les charges électrostatiques peuvent, de plus, rendre difficiles ce tamisage. Néanmoins, le tamisage vibrant reste très fréquemment utilisé lors d'un tamisage granulométrique.
- ✓ Le tamiseur centrifuge : permet le passage de la matière, mise en mouvement par force centrifuge, à travers une grille fixe. A l'inverse des tamiseurs forcés, ce procédé est non destructif, et leur capacité peut être très importante.
- ✓ Les tamiseurs forcés (oscillant ou rotatif) : C'est le mouvement de la pièce intérieure qui permet le passage de la poudre à travers les mailles d'un tamis. Ce tamisage s'adapte particulièrement bien aux produits collants ou ayant une forte propension à s'agglomérer.

2.2.1.4 Mélange

Le mélange consiste en une homogénéisation des constituants du comprimé. Chaque fraction ou dose prélevée au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation.

Trois mécanismes de base du mélange sont fréquemment décrits :

- Mélange par diffusion : déplacement individuel des particules dans des directions aléatoires. Dans le cadre d'un mélange de solides, l'apport d'énergie est nécessaire pour permettre le mouvement, la collision entre grains et la dispersion des particules. Ces réarrangements ne permettent pas une homogénéité à grande échelle et sont assez lents.
- Mélange par convection : déplacement des particules par blocs, nécessitant l'intervention d'une force extérieure, comme une pale d'agitation.
- Mélange par cisaillement : déplacement des particules en couches. Ce mouvement, considéré comme une « convection de surface », nécessite également un apport énergétique. Les mélanges par convection et par cisaillement permettent généralement, d'atteindre rapidement un bon niveau de mélange à l'échelle macroscopique ; alors que le mécanisme de diffusion permet d'obtenir une homogénéité de mélange à échelle microscopique.⁸



Ce schéma représente toutes les étapes du mélange passant du mouillage jusqu'au mélange final. Le lit de poudre étant maintenant homogène et compacte la compression peut alors débuter.

2.2.2 Compression

La compression est réalisée sur des poudres sèches par application d'une force sur un lit de particules, engendrant des déformations à l'échelle de la poudre et du lit de poudre.

Pendant la compression, le lit de poudre contenu dans la matrice est soumis à une force de compression qui provoque la diminution de son volume, l'application d'une force de compression par un poinçon oblige la poudre à s'agglomérer produisant des comprimés de même taille de même volume et de même masse, la compression suit plusieurs phases :

- **Première phase**, la phase de tassement : elle consiste en la pénétration du poinçon dans la matrice. Les particules glissent les unes sur les autres, générant une structure serrée avec un minimum d'espaces inter- particulaires. Elles tendent vers un empilement de plus en plus dense qui est fonction de la taille, de la distribution de taille, de la morphologie et de l'état de surface des particules, jusqu'à l'obtention d'un empilement compact.
- **Deuxième phase**, la phase de compression : les particules, ne pouvant plus se déplacer, se déforment élastiquement tout d'abord, puis plastiquement au-delà de leur limite d'élasticité. Dans la plupart des cas, ces comportements sont accompagnés d'une fragmentation des particules qui fait disparaître les grosses particules au profit de fines plus résistantes à la rupture.
- **Troisième phase** : la phase de décompression ou de relaxation : la pression diminue et le comprimé subit une déformation élastique globale plus ou moins importante selon le matériau⁹.

Le médicament ayant pris sa forme final une étape empêchant sa détérioration est obligatoire pour la protection de certain médicament comme le cas de la fluvastatine 80mg, cette étape est appelée l'enrobage.

2.2.3 Enrobage

L'enrobage est l'ajout d'un enduit plus ou moins épais, privé d'action pharmacodynamique notable qui recouvre totalement et parfaitement toute forme pharmaceutique appropriée, dont l'intérêt est de protéger le principe actif contre toute détérioration liée à l'humidité, l'oxygène, la lumière l'acidité gastrique et de contrôler ou modifier son mode de libération. L'enrobage a un rôle majeur dans la protection de la muqueuse buccale contre l'irritation liée au principe actif et joue un rôle dans sa présentation organoleptique.

Deux types d'enrobage existent :

- Dragéification : consiste à recouvrir le noyau d'une couverture de sucre provenant de la cristallisation par évaporation et dessiccation de sirop de sucre chaud plus ou moins concentré, elle se déroule en six étapes : isolement du noyau, gommage, montage ou grossissage, lissage, coloration, lustrage ou polissage.
- Pelliculage : c'est une technique qui consiste à déposer sur un noyau, un film (pellicule) d'aspect homogène, de quelques dizaines de micron d'épaisseur, de résistance mécanique, plus ou moins adhérent au support et dont la perméabilité est un compromis qui assure à la fois la protection du médicament et sa bonne diffusion dans l'organisme. Une solution de pelliculage peut être : un agent Filmogène, un plastifiant, une substance de charge, un colorant (facultatif), un solvant¹⁰. Il y'a deux type de pelliculage :
 - Pelliculage humide : il consiste à utiliser une machine qui encolle le film puis applique le film encollé sur le papier à pelliculer.
 - Pelliculage à sec : le second procédé consiste à appliquer un film déjà enduit d'une colle réactivable à chaud et qui s'applique par pression : ce procédé est appelé le dry ou le pelliculage à chaud ou encore le pelliculage thermique. Il est très simple d'utilisation, écologique, et permet une grande productivité. Cependant, le coût du pelliculage est élevé avec ce procédé et il existe peu de variétés de film différentes¹¹.

Toutes les étapes de production vue précédemment sont suivies par un contrôle in process garantissant un produit adéquat comme mentionné dans le dossier de lot.

2.3 Contrôle *in process*

C'est un procédé de contrôle qui se résume en des tests en cours et à la fin de chaque étape de production pour contrôler le bon calibrage des machines et modifier les paramètres en cas de résultat négatif.

- Test d'humidité par le dessiccateur : c'est le principal test de la granulation, l'échantillon est pesé en deux temps, on met l'échantillon dans le dessiccateur, une première pesée est alors effectuée, le dessiccateur se chargera ensuite de sécher et déshydrater l'échantillon ; suivi d'une deuxième pesée effectuée à sec, la différence de masse est appelée la perte à la dessiccation, c'est la méthode standard pour la mesure de l'humidité ¹².
- Lors de la compression d'autres tests sont effectués :
 - ✓ L'aspect : contrôler visuellement les caractéristiques des comprimés selon le dossier de lot.
 - ✓ Dureté : après avoir sélectionner l'unité de mesure, placez chaque échantillon sur la boîte à échantillon et démarrez le test. La mâchoire entraînée se déplacera vers l'avant, touchera et forcera le comprimé jusqu'à ce qu'il se brise pour évaluer sa force de rupture. Le résultat est immédiatement affiché et imprimé via l'imprimante de rapports intégrée, chaque résultat comprend la date, l'heure, le numéro de série de l'instrument, le numéro de lot du produit testé, la valeur moyenne et les écarts de la série de test (ce test est effectué sur tous les comprimés de la série) ¹³.
 - ✓ Test de friabilité : pendant le processus d'enrobage, de transport et d'emballage, le comprimé perdra un peu de poids. Pour mesurer la perte de ce poids, les échantillons sont comptés et pesés. Ensuite, le test de friabilité est effectué selon les monographies individuelles de la Pharmacopée concernée. Les comprimés sont retournés à chaque tour du tambour par une saillie courbe qui s'étend du milieu du tambour à la paroi extérieure. Une fois le test de friabilité terminé, les échantillons doivent être dépoussiérés et pesés à nouveau. La différence de poids avant et après l'essai est déterminée comme étant de la friabilité ; elle ne doit généralement pas dépasser 1% du poids du comprimé original ¹⁴.
 - ✓ Calcul de la masse moyenne et de la masse individuelle : on pèse dans une balance l'équivalence de vingt comprimés puis on divise la masse indiquée par le nombre de comprimé on obtient ainsi la masse moyenne cette mesure doit être comprise dans l'intervalle indiqué par le dossier de lot, la masse individuelle quand a elle correspond à la masse d'un seul comprimé (aussi indiqué dans le dossier de lot).

Ces paramètres sont contrôlés chaque 30 à 60 minute suivant le test, des résultats non conformes à la marge donnée provoquera l'arrêt du processus de production pour aboutir à un calibrage des machines avec de nouveau paramètre.

Avant la mise sur le marché du comprimé un conditionnement est alors nécessaire garantissant sa stabilité à long terme.

2.4 Conditionnement

Avant d'arriver entre les mains du patient, les médicaments vont prendre la forme d'une spécialité et faire apparaître la notion de conditionnement. En effet, « On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale » ; le conditionnement est donc un élément essentiel au médicament et fait partie intégrante de toute spécialité pharmaceutique. De manière globale, il équivaut à l'emballage d'un produit et se définit comme l'ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriqué industriellement.

On différencie deux types de conditionnement, le premier en contact avec le médicament et le second qui n'est pas en contact avec le médicament et qui complète le précédent ¹⁵ :

- **Conditionnement primaire** : en contact physique direct avec le produit. Son rôle principal est de protéger le médicament (flacon, ampoules, stylos, blisters...). C'est généralement la plus petite unité de distribution ou d'utilisation du produit.
- **Conditionnement secondaire** : protège le conditionnement primaire et permet l'identification complète du produit (exemple : cartons d'emballage) Ce sont les composants qui ne sont pas en contact direct avec le produit et qui sont utilisés pour regrouper les conditionnements primaires ensemble ¹⁶.

2.4.1 Rôle du conditionnement

Le conditionnement joue un rôle de protection des médicaments contre toutes agressions extérieures (l'humidité, la lumière et l'air), les contaminations biologiques, les dommages physiques, les contrefaçons et il permet également de faciliter leurs emplois et renforcer leurs efficacités.

Un étiquetage informant sur les caractéristiques des médicaments (dosage, voie d'administration, DCI,) avec une notice indiquant le mode d'emploi, les effets indésirables, les contre-indications, confèrent au conditionnement un rôle d'identification et d'information assurant ainsi la sécurité du produit ¹⁷.

2.4.2 Critères de qualité des matériaux et articles d'emballage

Le choix des articles de conditionnement repose sur les critères suivants : résistance physique suffisante, peu encombrant que possible, imperméabilité aux constituants du médicament et aux agents extérieurs, inertie chimique vis-à-vis du contenu, innocuité absolue, l'aptitude à se prêter aux divers traitements industriels, le prix de revient doit être relativement bas.¹⁸, on distingue les articles de conditionnement primaire et secondaire :

2.4.2.1 Articles de conditionnement primaire

- **Blister** : est une coque de plastique transparent, collée sur carton, sous laquelle sont présentées certains médicaments.
 - **PVC** : est le matériau le plus utilisé, c'est un matériau inerte, transparent, sa perméabilité à la vapeur d'eau est faible, Toutefois, le PVC présente des désavantages parce que sa combustion provoque des émissions d'acide chlorhydrique.
 - **PVDC** (chlorure de polyvinylidène) : le PVC revêtu de PVDC possède des caractéristiques comparables à celles du PVC non revêtu, si ce n'est que la perméabilité à la vapeur d'eau est réduite d'un facteur 5 à 10.
 - **PCTFE** (polychlorotrifluoroéthylène) : les films fabriqués à partir de PVC et de PCTFE ont une perméabilité à la vapeur d'eau plus faible que les deux précédents.
 - **PP** (polypropylène) : il est rigide, transparent, résistant à la stérilisation et au froid (apte à la congélation). Il est inerte chimiquement et possède une barrière convenable à la vapeur d'eau.
 - **PET** (polyéthylène téréphtalate) peut être utilisé mais il est moins perméable à la vapeur d'eau et aux gaz.
 - L'aluminium est utilisé comme support lors de la production : utilisé comme protecteur contre l'humidité (les comprimés effervescents ou lyophilisés sont souvent retrouvés conditionnés dans ce type de matériau)¹⁹.
- **Operculage**

L'aluminium est le matériau le plus utilisé. Il possède le plus souvent une couche imprimée et sur l'autre face un produit d'étanchéité, par exemple une laque thermosoudable. Cette laque est très importante : elle doit respecter des normes de la FDA (FDA est l'abréviation de Food and Drug Administration, service du gouvernement américain responsable de la pharmacovigilance, c'est-à-dire des études, du contrôle et de la réglementation des médicaments avant leur commercialisation) ; afin d'assurer, avec un paramètre de collage déterminé, l'effet de soudage permanent entre le support et le matériau de recouvrement quelles que soient les conditions climatiques. Une double couche de

laque est nécessaire, la première assure l'adhérence optimale de la laque sur l'aluminium et la deuxième couche est accordée parfaitement au support.

Il existe deux types d'aluminium :

L'aluminium dur qui est le matériau de recouvrement d'ouverture par poussées le plus utilisé en Europe et l'aluminium souple ; la souplesse et l'épaisseur de ce type d'aluminium contribuent à empêcher les enfants de réussir à accéder aux comprimés ²⁰.

2.4.2.2 Conditionnement secondaire

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice. Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu chers. C'est un support pour les indications mais également un support marketing ²¹.

La qualité du produit que l'on souhaite fabriquer, n'est pas limitée aux contrôles effectués lors de sa production, mais des échantillons sont prélevés et doivent obligatoirement passer par une autre série de tests physicochimiques et microbiologiques confirmant ou non sa sécurité.

Le prochain chapitre vise à s'approfondir dans le processus de contrôle qualité depuis le prélèvement de la matière première jusqu'au conditionnement du produit fini.

Références

Références

- 1- T. Ghout, maîtrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle, 2015.
- 2- A. Fouathia, gestion de la production, 2021.
- 3- D. Gourc et S. bougarett, l'industrie pharmaceutique : ses projets de développement, leurs caractéristiques et leur management, 2000.
- 4- M. Charles-vianney mouton, validation d'un process pharmaceutique appliquée à une forme orale solide, 2018.
- 5- T. Ghout, maîtrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle, 2015.
- 6- Université batna 2 faculté de médecine département de pharmacie, tp numero 3, granulation humide, 2020.
- 7- Y. Boudiaf, étude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide, 2009.
- 8- M. Charles-vianney mouton, validation d'un process pharmaceutique appliquée à une forme orale solide, 2018.
- 9- M. Tita-goldstein, mise en forme des poudres par compression : influence du procédé et de la formulation pour la maîtrise des propriétés d'usage, 2018.
- 10- DR. M. djebbar, les comprimés, 2018/2019.
- 11- <https://fr.wikipedia.org/wiki/pelliculage> .
- 12- Adam equipment, un guide rapide pour les analyseurs d'humidité, 2019.
- 13- <https://www.directindustry.fr> .
- 14- <https://geneq.com> .
- 15- L. Begert, le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients, 2015.
- 16- C. Lecour, les enjeux du conditionnement dans le développement pharmaceutique, 2018.
- 17- Dr Chikh, conditionnement des médicaments, 2016.
- 18- Dr Chikh, conditionnement des médicaments, 2016.
- 19- T. Segeon, le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules, 2005.
- 20- T. Segeon, le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules, 2005.
- 21- <https://www.futura-sciences.com> .

Chapitre 3 : contrôle qualité d'un produit pharmaceutique

3.1 Introduction

« Le contrôle qualité est une procédure ou une série de procédures visant à s'assurer qu'un produit manufacturé ou un service satisfait un ensemble défini de critères de qualité ou répond aux exigences du client »¹.

Le contrôle de qualité permet de s'assurer de la conformité ou non d'un produit.

Pour atteindre cet objectif, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté d'un nombre suffisant de personnels compétant, de locaux et de matériels.

Les concepts fondamentaux, des bonnes pratiques de fabrication et de la gestion du risque qualité sont décrits ci-dessous en vue d'insister sur leurs relations réciproques et leur importance fondamentale dans la production et le contrôle des médicaments².

3.2 Assurance qualité

Pour que l'industrie pharmaceutique obtienne la permission de commercialiser ses produits, Elle doit être munie d'une certification de mise sur le marché, cette décision d'autorisation s'appuie sur l'évaluation d'un dossier qui est proposé par l'industriel. Puis cette évaluation aboutit à la décision d'autorisation ou de non-autorisation de mise sur le marché du médicament. L'AMM articule à la fois la recherche scientifique pour la conception, la production et l'évaluation des molécules ou des médicaments³.

L'OMS -organisation mondiale de la santé- via un décret a mis en place un guide servant de référence aux bonnes pratiques de fabrication (les BPF).

3.2.1 Bonnes Pratiques de Fabrication

Les BPF, sont « l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi ». Actuellement, elles sont organisées en quatre parties : lignes directrices générales liées à la fabrication des médicaments à usage humain ; lignes directrices générales liées à la fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments ; documents relatifs aux BPF et exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot dont l'application reste facultative ; 19 lignes directrices particulières (pour les médicaments stériles, radiopharmaceutiques, des gaz médicaux).

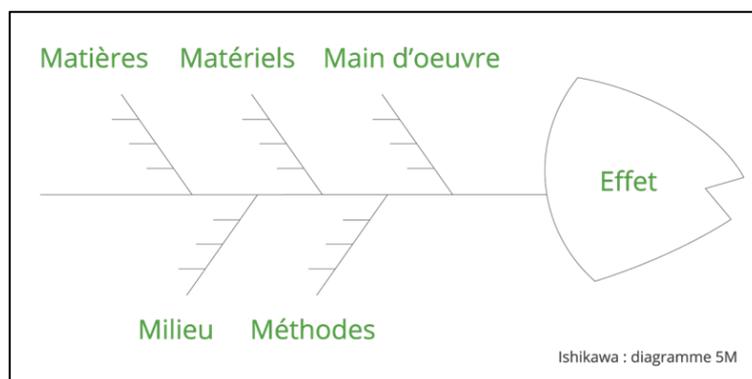
Chaque industrie doit suivre et appliquer ces consignes pour avoir une autorisation de mise en vente. Ces réglementations certifient la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international et constituent un outil de formation pour les inspecteurs d'état du médicament ainsi que pour le personnel de production et de contrôle qualité ⁴.

L'analyse des risques, ainsi que l'anticipation et la résolution des problèmes sont primordiales pour atteindre les objectifs d'un projet, et ce dès la phase de planification. Cette méthode permet la recherche et la représentation des contraintes qui peuvent nuire à la réussite du projet et l'évaluation des objectifs et les moyens d'y parvenir ⁵.

3.2.2 Les 5M

Pour détecter de potentielles causes agissantes directement ou indirectement sur le problème étudié, la règle des 5 M étudie :

- Matière : toutes les raisons liées aux éléments utilisés dans le processus de fabrication, telles que l'utilisation de matières premières périmées, de fournitures de mauvaise qualité ou de pièces défectueuses.
- Milieu : raisons liées à l'environnement et au contexte de mise en œuvre, telles que les turbulences du marché, une législation très concurrentielle ou particulièrement stricte.
- Méthode : enquêter sur les défaillances ou les ralentissements potentiels du flux de travail et des méthodes de fonctionnement, les erreurs dans les instructions ou les manuels d'utilisation.
- Matériel : les équipements, machines, outils, logiciels, s'il y en a qui sont défectueux, obsolètes ou non adaptés.
- Main d'œuvre : vérifier si les ressources humaines sont en manque de compétences et de formation, ou mal informées sur la bonne exécution des tâches ⁶.



3.2.3 Bonnes Pratiques de Laboratoire

Les bonnes pratiques de laboratoire font parties intégrante du contrôle qualité les exigences qu'elles requierent sont citées comme suit :

- Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures à créer sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, les articles de conditionnement, des produits intermédiaires (vrac et finis), pour la surveillance des paramètres de l'environnement.
- Les échantillons de matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires vrac et finis sont prélevés selon des méthodes approuvées par le personnel du contrôle de la qualité.
- Les méthodes de contrôle sont validées.
- Des relevés sont établis manuellement et ou par des appareils d'enregistrement et prouvent que les procédures requises pour l'échantillonnage, les contrôles et l'analyse sont effectivement appliqués.
- Des relevés sont établis à partir des résultats des contrôles des matières premières, les articles de conditionnement des produits intermédiaires vrac et finis en vue d'être comparé aux spécifications.
- L'évaluation du produit comporte un examen et une revue critique des documents de fabrication ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures établies.

Toutes ces réglementations sont régies par des normes, une norme étant un « Document établi par consensus et approuvé par un organisme reconnu, qui fournit, pour des usages communs et répétés, des règles, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné»⁷ Ce document permet de fixer des règles, une marche à suivre pour des procédures relatives à tous types de secteurs : en somme, il peut exister des normes internationales ayant trait avec le domaine pharmaceutique, comme à l'environnement ou à la sécurité. Les normes les plus utilisées sont les normes de l'Organisation internationale de normalisation (ISO) qui est une organisation reconnue au niveau mondial, dont les normes permettent de déterminer le niveau de qualité d'un produit et qui regroupe une foule d'experts techniques indépendants sous l'autorité de l'ISO, pour former un comité technique ayant pour objectif d'unifier les normes industrielles à l'échelle internationale. Une certification ISO permet de garantir la circulation de produits sécuritaires et de qualité sur le marché mondial. Les normes aident aussi les entreprises à optimiser leur méthodologie de production, tout en garantissant la sécurité de leurs employés ⁸.

Toutes les déviations à l'une de ces normes sont enregistrées de façon détaillée et examinées, toute modification ou erreur doit être justifiée, datée, et visée ⁹.

3.2.4 Traçabilité

« La traçabilité est l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'une entité au moyen d'identifications enregistrées »¹⁰.

Elle offre une garantie de protection des non-conformités non détectées dans l'entreprise. Ce principe est aussi appliqué au sein de l'entreprise. La détection en aval d'une non-conformité d'un produit peut déclencher un plan de rappel interne des produits issus d'un même lot et donc vraisemblablement atteints de la même non-conformité¹¹.

3.2.5 Pharmacopée

Recueil officiel, légal et obligatoire dans toutes les pharmacies d'un pays déterminé, contenant une description des médicaments d'usage courant en médecine et notamment: la formule de constitution, la composition analytique, les constantes physiques, les principales propriétés chimiques pouvant être utilisées pour leur identification et dans le cas des médicaments composés, la formule et le mode de préparation¹².

Le contrôle qualité en laboratoire est divisé en deux parties, des tests physico-chimiques et des tests microbiologiques.

3.3 Contrôles physico-chimiques

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché¹³, ils consistent à déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques, 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, sécabilité, pH, osmolalité, taille des particules..)¹⁴.

Les contrôles physico-chimiques se font sur¹⁵:

- Matières premières (principe actif, excipient, l'eau) : l'objectif est d'identifier et de caractériser les matières premières avant leur intégration au processus de production (pureté, concentration, teneur en eau).
- Formes intermédiaires : ce sont des formes qui ont atteint un stade de production de médicament et sont destinés à entrer dans une nouvelle étape de production. Les essais de contrôle physicochimique sur ces formes dépendent de la forme pharmaceutique à analyser, pour les comprimés, par exemple, des contrôles à effectuer sont tels que l'essai de friabilité, essai d'uniformité de masse, essai d'uniformité de teneur ...etc.

- Produit fini : les contrôles sur produit fini sont effectués après le conditionnement au niveau du laboratoire de contrôle qualité tels que le dosage des PA, essai de dissolution, essai de substances apparentées.

Quelques méthodes d'analyses physico-chimiques :

HPLC (chromatographie en phase liquide haute performance)

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification, son principe général est que les composés à séparer sont mis en solution dans un solvant. Puis ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide, suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme ¹⁶.



Figure 21 : chromatographie en phase liquide haute performance ¹⁷

Spectroscopie infrarouge

Les vibrations moléculaires sont à l'origine de l'absorption du rayonnement infrarouge (IR) par la matière, car les niveaux d'énergie moléculaires vibrationnels sont séparés par des énergies qui tombent dans le domaine infrarouge du spectre électromagnétique. La partie infrarouge du rayonnement électromagnétique est partagée en trois domaines : le proche infrarouge (le plus énergétique) qui s'étend de 14 000 à 4000 cm⁻¹ (0,7-2,5 m en longueurs d'onde) ; l'infrarouge moyen qui va de 4000 à 400 cm⁻¹ (2,5-25 m) et enfin l'infrarouge lointain, qui couvre le domaine spectral de 400 à 10 cm⁻¹ (25-1000 m). Le principe de cette méthode est de mettre en œuvre l'interaction entre un rayonnement et un échantillon, et après que le rayonnement ait interagi avec la matière, il sera détecté et analysé. Cette spectroscopie est très sélective et est

couramment utilisée pour l'identification de composés mais elle permet également d'obtenir des informations très importantes sur les interactions inter- et/ou intra-moléculaires, sur la conformation des molécules, sur l'organisation de la matière ¹⁸.



Figure 22 : Spectroscopie infrarouge ¹⁹

KarlFisher

La méthode de Karl Fischer s'est imposée au fil du temps à la fois comme la plus simple à mettre en œuvre, la plus rapide et celle qui donne les résultats les plus exacts et les plus répétables. Les titrateurs volumétriques Karl Fischer Radiometer Analytical, de par leur conception et leur algorithme de titrage, permettent d'obtenir rapidement un résultat fiable ainsi que des indications claires sur la qualité de l'échantillon. L'objectif premier de Radiometer Analytical est de fournir à l'utilisateur les moyens d'un contrôle qualité performant basé sur les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire, le Contrôle Qualité. La programmation de l'appareil est simplifiée par l'utilisation de méthodes pré-programmées qui permettent le titrage de la teneur en eau dans la plupart des échantillons courants. Les derniers résultats d'étalonnage de titrants, de blancs et d'échantillons sont archivés dans l'appareil. En association avec un logiciel PC dédié, la puissance d'archivage des données de méthodes et des résultats ne dépend plus que de la capacité de l'unité de sauvegarde de l'ordinateur ²⁰.



Figure 23 : Appareil KarlFisher ²¹

Test de dissolution

Le test de dissolution détermine la quantité cumulée du principe actif dissout en fonction du temps²². Il y a trois façons de mesurer la dissolution. Chaque méthode se fait sur un comprimé et doit être répétée 5 fois. Ce test peut se faire à l'aide d'un appareil à palette tournante, en déposant le comprimé au fond d'un bécher en verre borosilicaté à fond hémisphérique et faisant tourner une palette de forme et de grandeur définie dans le récipient. Une autre méthode consiste à remplacer la palette par un panier de forme cylindrique grillagé contenant le comprimé, il s'agit de l'appareil à panier tournant. Cette méthode est moins reproductible que l'appareil à palette tournante.

Plus rarement, il est possible d'utiliser un appareil à flux continu où le comprimé est déposé dans une cellule. Une pompe permet de former une pression assez forte pour pouvoir faire traverser le liquide de dissolution de bas en haut à un débit horaire entre 0.3 et 3 litres²³.



Figure 24 : Appareil Palette /panier tournant²⁴



Figure 25 : appareil à flux continu²⁵

Le médicament est l'un des produits de consommations le plus délicat, c'est pourquoi la stabilité et la régularité de ce produit est une exigence dans la fabrication pharmaceutique, en plus des tests physico-chimiques vue précédemment un contrôle microbiologique est obligatoire Dans le but d'identifier toutes causes ou agent nuisibles pouvant détériorer le médicament²⁶.

3.4 Contrôle microbiologique

La fabrication de produits pharmaceutiques nécessite des contrôles stricts pour garantir leur qualité microbiologique et leur composition. Ces tests de contrôle microbiologique sont réalisés tout au long de la chaîne de production, de la matière première au produit fini et permettent la vérification et la validation de l'absence des bactéries pathogènes et la non-prolifération d'un micro-organisme commensale (normalement présente chez l'homme et banale en faible

concentration) au-delà d'un certain seuil. Les réglementations imposent que certains produits, soient stériles lors de leur commercialisation. Cette garantie de stérilité est apportée par des tests sur les matières premières, les produits en cours de fabrication, l'environnement de production et les produits finis. La rigueur de ces contrôles est un gage de qualité : elle garantit la sécurité du consommateur ²⁷.

L'analyse des critères microbiologiques s'appuie sur des techniques de dénombrements, principalement des bactéries, les levures et moisissures. Le but est en fait d'inspecter l'état sanitaire du produit avant la commercialisation ²⁸.

Plusieurs micro-organismes peuvent être une origine de contamination microbiologique, le contrôle microbiologique recherche principalement l'absence ou la présence limité par un seuil indiqué par la pharmacopée des :

- **Flores totales aérobies mésophiles** : ensembles des micro-organismes se développant en présence d'oxygène à une température optimale de 30 degrés et pouvant être nuisible pour l'homme ²⁹.
- **Levures et moisissures** : responsables de nombreux phénomènes d'altération d'enzyme.
- **Germes spécifiques**
 - *Escherichia coli* (*E. coli*) est une bactérie qui réside dans le tube digestif de l'homme et des animaux à sang chaud. La majorité des souches de *E. coli* sont inoffensives, quelques-unes seulement sont pathogènes pour l'homme. Ces dernières provoquent des diarrhées sanglantes et produisent une puissante toxine à l'origine du syndrome hémolytique et urémique ³⁰.
 - *Staphylococcus aureus* est très fréquent à l'état commensal et pathogène. En effet, elle peut être responsable d'infections cutanées. *Staphylococcus aureus* peut aussi être responsable d'intoxications alimentaires. Pouvant survivre dans le milieu extérieur, ce qui amplifie les phénomènes de transmission ³¹.
 - *Pseudomonas aeruginosa* est un microorganisme qui provoque des infections aiguës ou chroniques, parfois graves et mortelles. La résistance croissante de certaines souches de cette bactérie aux antibiotiques fait de ces infections un véritable problème de santé publique. C'est une bactérie à gram négatif qui vit dans le sol, l'eau et les milieux humides comme les robinets et les tuyauteries, et possède une grande capacité d'adaptation aux environnements hostiles. Ses nombreux facteurs de virulence font d'elle un

agent très pathogène pour les organismes fragilisés ou immunodéprimés, entraînant un taux élevé de morbidité et de mortalité ³².

- *Salmonella enterica* est une entérobactérie dont les caractères essentiels sont de ne pas fermenter le lactose et de ne pas produire d'uréase. Elle est un des parasites de l'homme, des mammifères (rongeurs), des oiseaux (volailles) et des animaux à sang froid (reptiles). Elle est responsable, après pénétration par voie orale, de nombreuses infections (salmonelloses), notamment des fièvres typhoïde et paratyphoïdes, des gastro-entérites et des toxi-infections alimentaires collectives, le principal mode de contamination chez l'homme est l'ingestion à partir de l'eau ³³.
- *Candidat albicans* est un champignon microscopique, habituellement inoffensif et présent au niveau des voies génitales, du tube digestif, de la bouche et sur la peau. Il peut parfois devenir pathogène. Il est présent depuis toujours sur nos muqueuses, notre peau, ou bien encore dans notre intestin. Lors d'un déséquilibre immunitaire ou hormonal, il prolifère et devient pathogène en libérant des toxines. On parle alors de "candidose". Une candidose provoque des mycoses, habituellement bénignes mais qui peuvent être graves chez le sujet immunodéprimé ³⁴.

Pour prouver la présence ou non de l'un de ces microorganismes plusieurs techniques microbiologiques ont été mis en place par la pharmacopée afin d'éviter toute contamination externe.

3.4.1 Techniques microbiologiques

3.4.1.1 Stérilisation

Une stérilisation est tout processus, physique ou chimique, qui tue ou détruit tous les microorganismes contaminants d'un matériau, tels que les bactéries, les virus, les spores, y compris les plus résistants comme les endospores, sans tenir compte de leur type. Le processus rend stérile, voire infertile. Le processus de stérilisation doit être conçu, validé et mis en œuvre de manière à pouvoir éliminer la charge microbienne du produit ou un microorganisme plus résistant ³⁵.

Plusieurs techniques de stérilisation existent :

- **Le flambage** : est basé sur l'emploi du bec Bunsen. Cette méthode est utilisée pour la stérilisation extemporanée (pour utilisation immédiate) du matériel de manipulation. Il

est à noter que le bec Bunsen, réglé avec une flamme bleue, la plus chaude, crée une zone de stérilité d'un diamètre d'environ 20 cm, par ascendance de l'air de cette zone. Toutes les manipulations d'ouverture de tubes et boîtes de culture, d'ensemencement, devront être réalisées dans ce diamètre. Pour que cette zone soit effectivement stérile, les courants d'air et déplacements de personnes sont à proscrire.

- **L'autoclave** : c'est un appareil très performant qui est indispensable dans une unité de microbiologie. Il est utilisé pour stériliser les milieux de culture neufs ou souillés, mais peut également stériliser tout autre matériel de microbiologie. Le chauffage a lieu sous pression de vapeur d'eau, à une température de 100° à 130°C, pendant une durée qui varie en fonction du milieu, de la température utilisée et du volume des récipients.
- **Flambage à l'alcool** : il est utilisé pour la stérilisation de matériel de manipulation en verre, ou la désinfection des paillasses. Étant considérée comme dangereuse elle est déconseillée³⁶.

Nb : les stérilisations citées ci-dessus font parties des méthodes de stérilisation dite stérilisation par chaleur. Néanmoins d'autres méthodes de stérilisation existent comme la stérilisation par radiation ou par filtration.

Le matériel étant considéré comme stérile la détection des microorganismes se fait alors par une technique appelée l'ensemencement.

3.4.1.2 L'ensemencement

C'est un procédé qui consiste à introduire, dans un milieu de culture préparé des germes microbiens, des bactéries ou un produit organique, suspecté de contenir des bactéries pathogènes afin de les mettre en évidence³⁷.

Trois principaux milieux de culture existent :

- Les milieux d'isolement qui sont le plus souvent solides et de composition simple pour permettre le développement de plusieurs espèces bactériennes.
- Les milieux sélectifs qui favorisent artificiellement la croissance d'une espèce au détriment des autres.
- Les milieux d'identification permettent de mettre en évidence une ou plusieurs propriétés d'une bactérie pour l'identifier³⁸.

L'ensemencement se fait généralement sur milieu solide ou milieu liquide

- **Ensemencement sur un milieu solide**
 - **Milieu en boîte de Pétri** : il existe plusieurs techniques d'ensemencement sur boîtes :

- ✓ **1er isolement ou épuisement** : c'est la technique des 4 quadrants qui consiste à disperser le microorganisme à la surface d'un milieu solide afin d'obtenir des colonies séparées, ainsi permet de retrouver tous les microorganismes d'un mélange, mais aussi de vérifier la pureté d'une souche bactérienne.
- ✓ **Beurrage** : technique d'écouvillonnage qui consiste à réaliser un ensemencement très riche (pour les bactéries exigeantes et fragiles).
- ✓ **Antibiogramme** : à partir d'une suspension bactérienne d'une opacité ou densité optique bien définie, on réalise des stries serrées à l'aide d'un écouvillon.
- ✓ **Dénombrement** : ensemencement par étalement au râteau d'un volume connu d'une suspension bactérienne.
- **Milieu incliné en pente** : ensemercer toujours du bas en haut par des stries serrées, la culture se traduit par apparition de colonies ou virage de la couleur de l'indicateur pH
- **Milieu en culot** : ensemencement par piqure centrale.
- **Milieu d'ensemencement en masse** : se réalise en tube ou en boîte, consiste à déposer le produit à analyser (eau ou nutriments) et rajouter la gélose dessus refroidie à 45°C, laisser se solidifier et incuber. Technique surtout utilisée en bactériologie alimentaire et contrôle des eaux ³⁹.
- **Ensemencement sur milieu liquide**, on peut ensemercer un milieu liquide :
 - Soit à partir d'un produit liquide, on met quelques gouttes dans le milieu à ensemercer avec pipette de pasteur.
 - Soit à partir d'un produit solide, écraser la colonie prélevée à l'aide d'une anse de platine ou pipette de pasteur sur la paroi du tube, pour obtenir une suspension homogène ⁴⁰.

Afin de déterminer la concentration microbiennes une technique de dénombrement est choisi parmi les suivantes :

3.4.2 Techniques de dénombrements

Le but des techniques de numération (ou dénombrement) est de déterminer la concentration en bactérie contenues dans une préparation initiale. Elles nécessitent une ou plusieurs dilutions décimales (au dixième) ⁴¹.

- La dilution étant un procédé consistant à obtenir une solution finale de concentration inférieure que celle de départ, soit par ajout de solvant, soit par prélèvement d'une partie de la solution et en complétant avec du solvant pour garder le même volume.

La dilution se caractérise par son taux de dilution. Cette notion présuppose que le corps dilué soit soluble dans le solvant utilisé ⁴².

La Pharmacopée Européenne décrit plusieurs techniques de référence pour le dénombrement de germes : la filtration sur membrane, le dénombrement sur plaque et la méthode du nombre le plus probable. Le choix de la méthode doit se faire en fonction de la nature du produit et de la limite microbienne spécifiée. Pour chaque analyse, il faut s'assurer que la méthode choisie est adaptée et que la prise d'essai sur l'échantillon est suffisante pour permettre l'évaluation de la conformité aux spécifications ⁴¹.

3.4.2.1 Méthode de filtration sur membrane

C'est la méthode recommandée en première intention par la pharmacopée. Le principe est de concentrer les microorganismes potentiellement présents dans un produit filtrable sur une membrane qui sera mise en contact avec un milieu nutritif approprié permettant ainsi la croissance microbienne en colonie visible à l'œil nu.

- Le produit liquide est filtré sur une membrane de porosité de 0,45 µm. Une attention toute particulière doit être apportée au matériau constituant la membrane. En effet, le produit à examiner ou l'un de ses constituants ne doit pas modifier l'efficacité de la rétention bactérienne.
- La membrane est ensuite rincée avec un diluant, avant d'être mise en contact avec un milieu nutritif approprié au développement des bactéries.
- La boîte de milieu gélosé est incubée à 30-35°C pendant 5 jours (minimum).
- Le nombre d'UFC est ensuite compté à la surface de chaque boîte. Le résultat s'exprime en UFC/ml ou UFC/g. Cette méthode s'applique particulièrement bien pour le contrôle d'un produit en cours de fabrication (test de bioburden) et pour la recherche de biocontamination initiale (avant filtration stérilisante).

3.4.2.2 Méthode de dénombrement sur plaque

Deux techniques sont possibles pour la réalisation de cette méthode, soit par ensemencement en profondeur, soit par étalement en surface :

➤ Dénombrement par ensemencement en profondeur

Cette méthode est appropriée pour les produits non filtrables ou non solubles. L'échantillon, de 1 ml pur ou dilué est déposé dans une boîte de Pétri vide puis mélangé à un milieu gélosé liquéfié adapté à la culture des bactéries. Deux boîtes de Pétri par milieu et par dilution doivent être préparées. Les boîtes sont incubées 5 jours à 30-35 °C. Le dénombrement s'effectue sur les

boîtes présentant le plus grand nombre de colonies inférieur à 300. La moyenne arithmétique des dénombrements permet le calcul du nombre d'unités formant colonie par gramme ou par millilitre. Cette méthode s'applique particulièrement bien pour le contrôle de matières premières.

➤ **Dénombrement par étalement en surface**

L'échantillon de 100 µl est étalé à la surface de boîtes de Pétri à milieux gélosés appropriés à la culture des bactéries. Tout comme dans le cas de l'ensemencement en profondeur, deux boîtes de Pétri par milieu et par dilution sont préparées. De même, les conditions d'incubation. Cette méthode permet également de dénombrer des germes dans des produits non filtrables.

3.4.2.3 Méthode du nombre le plus probable

Cette méthode ne doit être utilisée que lorsque l'emploi des autres approches est impossible du fait d'une fidélité et d'une exactitude inférieure. De plus, les résultats obtenus pour le dénombrement des moisissures sont peu fiables. La méthode repose sur une série d'au moins trois dilutions successives du produit réalisées au 1/10. On prélèvera ainsi trois fois 1 g ou 1 ml de chaque dilution qui seront transférés dans trois tubes contenant chacun 9 à 10 ml d'un milieu de liquide approprié additionné si nécessaire d'un tensio-actif ou agent neutralisant. Les tubes sont ensuite incubés à 30-35°C pendant 5 jours. Pour chaque dilution, on notera le nombre de tubes présentant une pousse microbienne ⁴¹.

Références

Références

- 1- La rédaction techtarget, contrôle qualité, 2016.
- 2- D. Mergan, système qualité pharmaceutique, 2018.
- 3- P. Urfalino, dans revue française des affaires sociales 2001.
- 4- Original version published in english in annex 2, who technical report series 986, 2014.
- 5- N. Pouillard, diagramme d'ishikawa et les 5 m, pour une gestion de projet sans problème 2021.
- 6- N. Pouillard, diagramme d'ishikawa et les 5 m, pour une gestion de projet sans problème, 2021.
- 7- Auteurs spécialisés ooreka, ooreka entreprise, 2018.
- 8- Greenwatt, qu'est-ce qu'une norme iso ?, 2020.
- 9- M. Larochelle, Ircpp/cecomed, gestion de la qualité, bpl et bpf, 2010.
- 10- Norme iso 8402 , 1994.
- 11- J. viruéga , traçabilité outils, méthodes et pratiques, 2005.
- 12- Pharmacopée européenne, 2014.
- 13- Pharmacopée européenne, 2013.
- 14- J. Bouchard, les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique enjeux défis et applications, 2009.
- 15- H. Ragued et A.Guerch, contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication, 2019.
- 16- Académie de rouen biochimie et bio moléculaire, hplc principe et appareillage, 2010.
- 17- <https://lh3.googleusercontent.com/H57kTSES0yHPQq0Tbh1NTrijc3yUVes8X5xC0MoFeOb5RQkquZLZNwWhg--WNz9YwFdE1w=s107> .
- 18- L. Servant, G. le bourdon, T. Buffeteau, comprendre la spectroscopie infrarouge : principes et mise en œuvre, 2011.
- 19- <https://lh3.googleusercontent.com/H57kTSES0yHPQq0Tbh1NTrijc3yUVes8X5xC0MoFeOb5RQkquZLZNwWhg--WNz9YwFdE1w=s107> .
- 20- Doc182.77.20102. 2009.
- 21- <https://lh3.googleusercontent.com/xM4r4l2w3eV77Jry7lobZzqpjuJ5JSrk6rQlrExroyz-eF4pGox8WTsbjshzSDIXZFKJ9Q=s85> .
- 22- Heddouche et A.nebchi , mise au point et validation d'un protocole de dissolution d'un comprimé : mebeverine-saidal® comprimé enrobé à 100 mg, 2015-2016.

- 23- S. Olsson, sécabilité des comprimés et impact sur l'uniformité de masse, 2013.
- 24- https://lh3.googleusercontent.com/EvcdfnRTToTy5PVUtaVdmaDxQuRpfkG-EjU4_48LYjtGReNt9KsCSzLW0ob7qDI_MvHTDBw=s137.
- 25- https://lh3.googleusercontent.com/CC_WpQmeCB1xDikqH-eiiXSHMzivdMIYmoX_wVGwDzo9R7Pd0wUwEJZUnQhCuUU1BiG=s112.
- 26- K. Bentaleb et H.boulaibel ,contrôle microbiologique des médicaments, 2015.
- 27- Biomérieux, 2020.
- 28- A. chellakh , formulation et détermination de qualité d'un produit pharmaceutique par une méthode d'analyse, 2018.
- 29- I. Souti et F. karouaz , evaluation de la qualité bactériologique de la pâtisserie présenté dans la wilaya de constantine,2013/2014.
- 30- Institut pasteur, escherichia coli entérohémorragiques, 2021.
- 31- jp. Flandrois. bactériologie médicale. coll azay. puf. 2000.
- 32- Y. Cambrai,passeport santé, 2016.
- 33- Université médecine sorbonne.
- 34- DR A.della valle,qu'est-ce qu'un candida albicans ,2019.
- 35- J. Fortier,aquaprtail, 2019.
- 36- <https://www.bio-top.net/microbio/sterilisation.htm> .
- 37- Teissier dsnouv. traité méd.,fasc. 2, 1928.
- 38- Université médicale virtuelle francophone, 2014.
- 39- A. Bensakhria,milieux de culture et techniques d'ensemencement, 2021.
- 40- A. Bensakhria, magazine science, 2018.
- 41- L. Tordjman-valency,défi du dénombrement microbien dansl'industrie pharmaceutique : les nouvelles méthodes alternatives sont-elles appliquées ? 2016.
- 42- <https://fr.wikipedia.org/wiki/dilution> .

Matériels et Méthodes

1. Introduction

Cette partie tend dans un premier temps à décrire l'enchaînement de la fabrication du comprimé fluvastatine LP 80 mg et à détailler ce processus qui commence par un contrôle qualité des matières premières, suivie par les étapes de production de ce comprimé et enfin le contrôle qualité du produit en vrac et produit fini en suivant toutes les méthodologies de la pharmacopée européenne pour les matières premières, le dossier technique du fournisseur et la pharmacopée USP pour le produit fini, et les appareils utilisés.

Les lots des matières premières envoyés par les fournisseurs sont stockés, identifiés et étiquetés avec une étiquette orange signifiant leur mise en quarantaine en attendant leurs analyses.

Des échantillons de ces lots doivent être prélevés et analysés pour s'assurer de leur conformité au certificat d'analyse du fournisseur et aux normes prescrites par la pharmacopée européenne sachant qu'on a reçu 4 lots (M0140421, MO150421, MO160421, MO170421).

2. Prélèvement

On a assisté à un prélèvement seulement du principe actif, la même règle s'applique sur les autres matières premières, exemple : excipients.

- ✓ Préparer les outils de prélèvements (spatules, pelles, des sondes de prélèvements...) ainsi que tous le matériel de prélèvement : boites de prélèvements, flacons,
- ✓ Vérifier que les informations mentionnées sur le certificat d'analyse fournisseur sont compatibles avec la fiche de réception et les étiquettes fournisseur.
- ✓ Désinfecter la surface des futs contenant le principe actif.
- ✓ Commencer par prélever les échantillons du contrôle microbiologique en mélangeant une quantité de chaque fut du lot dans un flacon stérile. (Les outils de prélèvements doivent être flambés par un bec portatif).
- ✓ Prélever de la même manière pour le prélèvement utilisé pour la physicochimie sans utiliser un flambage, le prélèvement doit se faire sur chaque fut reçu du même lot (sachant qu'on a reçu 4 lots de principe actif : M0140421, MO150421, MO160421, MO170421). Dans un flacon identifié par le numéro du lot, le type de matière première (principe actif), la date de prélèvement.
- ✓ Peser la quantité prélevée et mettre les valeurs dans le logbook pour la traçabilité.

3. Contrôles physicochimiques des matières premières : (principe actif et excipients)

NB : notre étude sera portée sur un seul lot M0140421. Tous les tests sur les matières premières ont été réalisés par rapport à la pharmacopée 9.2.

3.1 Principe actif (fluvastatine sodique)

3.1.1 Caractères

- **Aspect :** déterminer visuellement si la poudre est amorphe, cristalline, blanche ou sensiblement blanche, jaune pâle ou jaune-rouge pâle, très hygroscopique.
- **Solubilité :** se fait en mélangeant les échantillons du lot, on vérifie si ce mélange est soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétonitrile.
 - ✓ Peser 1g du mélange et le dissoudre dans 30 ml d'eau
 - ✓ Peser 1g et le dissoudre dans 10 ml de méthanol
 - ✓ Peser 5 mg dans 50 ml d'acétonitrile

3.1.2 Identification

Identifier chaque fut du lot (6 futs reçus pour ce lot) par l'infrarouge ATR, la lecture se fait par le logiciel « Spectrum ».

- ✓ Poser quelques milligrammes d'échantillon dans l'appareil ; les spectres obtenus doivent être compatibles aux spectres du « fluvastatine sodique du standard de référence SCR ».

3.1.3 Essai

- **Teneur en eau :** par la méthode Karl Fisher sur un mélange de futs du lot, faire 2 essais pour ce test :
 - ✓ Ajouter du méthanol anhydre dans le bécher de l'appareil et faire un conditionnement du solvant utilisé pour enlever la quantité d'eau disponible et le titrer par l'hydranal. (Réactif de Karl-Fisher).
 - ✓ Bien sécher le sabot de pesée, peser 0,2g du mélange précédent, tarer la balance, verser le contenu du sabot dans le bécher puis repeser le sabot vide.
 - ✓ Inscrire le poids indiqué dans l'appareil.
 - ✓ Répéter un autre essai.

Le résultat ne doit pas dépasser 12%

- **Dosage** : par la méthode de titrimétrie dont la norme doit être comprise dans l'intervalle [98.5- 101.5].
 - ✓ Dissoudre 0,325g du mélange du fluvastatine sodique dans 50ml d'acide acétique glacial R et titrer par l'acide perchlorique 0,1M.
 - ✓ Déterminer le point de fin de titrage par potentiométrie.
- **Préparation de la solution S** : la solution S ou solution standard est une préparation dite de référence, sur laquelle on effectuera des tests dont les résultats seront représentatifs du lot, sa préparation se fait de cette manière :
 - ✓ Peser 1g du mélange et le dissoudre dans l'eau exempte de CO₂ (on élimine le CO₂ par bouillonnement de l'eau) puis compléter à 20ml le même solvant.Avec cette solution, on test le pH et les substances apparentées.
- **Mesure du pH** : mesurer le pH de la solution S grâce à un pH mètre, la norme est comprise entre 8,0 et 10,0.
- **Substances apparentées** : en utilisant la chromatographie liquide à haute performance associée d'un détecteur UV/visible lié à un logiciel, vérifier si notre produit contient des impuretés connues et inconnues en comparant le chromatogramme obtenu avec celui de la fluvastatine pour conformité du système SCR et celui du témoin b.

NB : la fluvastatine sodique étant très hygroscopique, les essais doivent se faire à l'abri de la lumière.

On commence par préparer nos solutions :

✚ Préparation de la phase A

- ✓ Mettre 1760ml d'eau dans un bécher, y ajouter 40ml de la solution hydroxyde de tétraméthylammonium et ajuster le pH du mélange obtenu à 7,2 avec l'acide phosphorique puis ajouter 200ml du mélange (40% acétonitrile + 60% méthanol), bien mélanger et dégazer.

✚ Préparation de la phase B

- ✓ Mélanger 160ml et 40ml de la solution hydroxyde de tétraméthylammonium et ajuster le pH à 7,2 avec l'acide phosphorique, ensuite ajouter 1800ml du mélange (40% acétonitrile + 60% de méthanol), bien mélanger et dégazer.

✚ Préparation de la solution à examiner

- ✓ Peser 25mg du lot contenant la fluvastatine et ajouter 20ml de phase B puis compléter jusqu'à 50ml.

✚ Préparation de la solution témoin (a)

- ✓ Prélever 1ml de la solution à examiner dans une fiole et compléter à 10ml de la phase A, puis prélever 1ml de cette solution et compléter à 50ml avec la phase mobile A.

✚ Préparation de la solution témoin (b)

- ✓ Dissoudre le contenu du lot dans 1ml d'un mélange à volume égal de phase A et de phase B.

✚ Préparation du blanc

- ✓ Mélanger 1ml de la phase A avec 1ml de la phase B.

Une fois les solutions préparées, on lance l'HPLC selon les paramètres suivants :

La colonne dont les dimensions : L= 0,10 m et D = 4,6mm

La phase stationnaire qui est le gel de silice octadécylsilylé post greffé pour chromatographie R (3 µl)

Le Débit : 2,0 ml/min

Injection :20 µl et chaque injection dure 30mn

La détection se fait par UV à 305 nm et 365nm suivant le système gradient (tableau 1) :

Tableau 1 : système gradient de l'HPLC

Intervalle (min)	Phase mobile A (100%)	Phase mobile B (100%)
0-3	70	30
3-23	70 → 10	30 → 90
23-28	10	90

Le temps d'analyse global de l'analyse est environ 10 heures.

3.2 Les excipients

Les excipients ont été déjà testés et validés, néanmoins un des excipients (bicarbonate de potassium) a été analysé afin qu'on puisse suivre les méthodes d'analyse et comprendre leurs principes.

3.2.1 Caractères

- **Aspect** : vérifier si la poudre est cristalline, de couleur blanche ou sensiblement blanche, ou sous forme de cristaux incolores.

- **Solubilité** : déterminer si la poudre est facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol 96% ; et s'assurer que sous l'effet de la chaleur, le bicarbonate de potassium se transforme en carbonate de potassium.

Pour effectuer les tests d'identification et les essais, la solution S doit être préparée :

- ✓ Dissoudre 5g de bicarbonate de potassium dans 90ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R puis compléter à 100ml avec le même solvant.

3.2.2 Identification

- A. Mélanger 5 ml de la solution S préparée précédemment avec 0,1 ml de solution de phénolphaléine et observer si le mélange devient rose pâle puis chauffer, et vérifier s'il y a un dégagement gazeux et virage de la couleur au rouge.
- B. Le bicarbonate de potassium donne la réaction des carbonates et bicarbonates (annexe).
- C. 1 ml de solution S donne la réaction (b) du potassium (annexe).

3.2.3 Essai

- **Aspect de la solution** : s'assurer que la solution S est limpide et incolore.
- **Carbonate** : s'assurer que le pH de la solution S est au maximum de 8,6.
- **Chlorure** : prélever 7 ml de la solution S et compléter à 15 ml avec de l'acide nitrique dilué, la norme est au maximum 150 ppm.
- **Sulfates** : prélever 10 ml de la solution S et compléter à 15 ml avec l'acide acétique. Et préparer le témoin en mélangeant 7,5 ml d solution à 10 ppm de SO_4 avec 7,5 ml d'eau distillée.
La norme est au maximum 150 ppm.
- **Ammonium** : mettre 10ml de solution S et compléter à 15 ml avec de l'eau
La norme est au maximum 20 ppm.
- **Calcium** : prélever 10 ml de la solution S et compléter à 15 ml d'acide acétique et préparer le témoin en mélangeant 5 ml de solution de calcium à 10 ppm avec 10 ml d'eau distillée ; la norme est au maximum 100 ppm.
- **Fer** : déterminé avec la solution S, la norme est au maximum 20 ppm.
- **Dosage** : se fait par la méthode de titrimétrie.
 - ✓ Peser 0,8 g de bicarbonate de potassium et la dissoudre dans 50 ml d'eau exempte de CO_2 puis titrer par l'acide chlorhydrique 1M.

- ✓ Déterminer le point de fin de titrage et mesurer le volume utilisé au 2^{ème} point d'inflexion (si un seul point est détecté, mesurer au point d'inflexion).

4. Contrôle microbiologique des matières premières

4.1 Principe actif

L'analyse microbiologique de la fluvastatine repose sur trois méthodes : dénombrement de la flore mésophile aérobie totale, dénombrement des levures et moisissures et recherche des germes spécifiques (*E. coli*).

Toutes les étapes de contrôles microbiologiques cités ci-dessous se déroulent dans des conditions stériles prêt du bec bunsen.

✚ Dénombrement de DGAT (dénombrement des germes aérobies totaux) et DMLT (dénombrement des moisissures/levures totales)

Préparer quatre boites de Pétri (2 pour le DGAT et 2 pour le DLMT).

Dissoudre 10 g de fluvastatine sodique dans 90 ml de milieu TSE puis agiter et déposer 1 ml de cette solution dans chaque boite de Pétri, ensuite couler dans deux boites le milieu TSA pour le DGAT et le milieu SDA pour le DMLT et homogénéiser en faisant des mouvements circulaires ou en 8.

On Incube les boites contenant le milieu TSA a 33° pendant 5 jours et les boites contenant le milieu SDA a 23° pendant 7 jours.

✚ Recherche de *E. coli*

Mettre 10ml de la solution du mélange préparé précédemment (Fluvastatine + TSE) dans le milieu TSB et incuber à 33°C pendant 24H

Après incubation, prélever 1 ml du mélange et le verser dans 100ml de macConckey bouillon et incuber pendant 24 à 48H à 43°.

Faire un repiquage dans le macConckey agar en déposant 0,1 ml puis l'incuber à 33° pendant 72H.

Ces tests doivent répondre aux normes prescrites dans le tableau 2 suivant :

Tableau 2 : Normes des tests microbiologiques PA

Test	Normes
DGAT	$\leq 10^3$ UFC/g
DMLT	$\leq 10^2$ UFC/g
<i>E. coli</i>	Absence par gramme

4.2 Contrôle microbiologique de l'eau purifiée

L'eau est jugée comme une matière première utilisée dans la fabrication du produit.

Le prélèvement de l'eau se fait sur deux points.

La qualité de l'eau est déterminée par le nombre des germes aérobies viables totaux qui ne doivent pas dépasser 10^2 UFC/ml. La méthode suivie est la filtration par membrane.

Travailler sous la hotte ou près du bec bunsen. Commencer par stériliser la rampe de filtration par flambage puis laisser refroidir, ensuite, ouvrir l'emballage externe du filtre et le retirer à l'aide d'une pince préalablement stérilisée puis le placer dans la rampe.

Verser 10 ml d'échantillon de l'eau dans l'espace réservé et ouvrir le robinet de la rampe pour laisser filtrer l'eau à l'aide de la pompe sous vide.

Stériliser une deuxième fois la pince et récupérer le filtre avec la pince, le déposer sur le milieu (R2A préalablement coulé dans les boîtes de pétri pour l'eau purifiée en vrac et TSA également coulé dans des boîtes de pétri pour l'eau purifiée conditionnée en récipient).

Incuber les boîtes de pétri inversées pendant 5 jours à 33° (lecture intermédiaire le 3ème jours).

NB : les excipients ont été déjà analysé préalablement.

5. Contrôle des articles de conditionnement

Contrôler visuellement :

- La notice : aspect, dimension, grammage.
- Étui : aspect, dimension, grammage, teinte (par pantone), tenue de l'impression de l'ancre.
- Alu : aspect, impression, grammage.
- L'aspect des articles de conditionnement est vérifié par un BAT.

Une fois que tous les contrôles sont terminés, et les résultats sont conformes et qu'aucune déviation n'a été signalée, la production peut alors être lancée.

6. Étapes de production

La fabrication de la fluvastatine LP 80mg passe par les étapes suivantes selon le dossier de fabrication :

- **Pré-pesée** : les matières premières entrant dans la fabrication du médicament sont stockées dans une salle de stockage bien contrôlée.

- **Pesée** : peser le principe actif et les excipients suivant les poids indiqués dans le dossier de fabrication par une balance qualifiée. On pèse d'abord les excipients puis le principe actif pour ne pas le contaminer.
- **Mélange initial et calibrage** : les matières premières ont été divisées en deux fractions (fraction A et fraction B).
Commencer par mélanger la première moitié de la fraction A puis calibrer, ensuite mélanger la deuxième fraction et calibrer. On utilise le mélangeur granulateur COMASA P200 pour mélanger et le calibreur CPC line pour calibrer.
- **Granulation** : dans un granulateur mélangeur COMASA P200, ajouter la solution (eau purifiée + bicarbonate de sodium) comme solution liante pour les fractions A et B.
- **Séchage** : sécher les granulés des deux fractions pendant 2h grâce à un LAF (lit d'air fluidisé COMASA ESSICA 215).
- **Calibrage** : calibrer les granulés asséchés par un calibreur CPS line.
- **Lubrification et mélange final** : commencer par tamiser le lubrifiant stéarate de magnésium puis mélanger avec les deux fractions pendant 3 minutes à la vitesse 20 RPM, on utilise le mélangeur en V et le calibreur CPS line.
- **Compression** : comprimer le mélange obtenu par la compresseuse Fette 1200i, suivant des paramètres bien définies, un comprimé de forme rond convexe de diamètre 10mm et une masse cible des comprimés : 330mg.

Les étapes de compression sont les suivantes :

- Remplissage : remplir les chambres de l'appareil par la poudre.
 - Pré-compression : vider les chambres de l'air contenu.
 - Compression.
 - Dépoussiérer en faisant passer les comprimés par une dépoussiéreuse.
 - Vérifier par un détecteur de métaux si le produit ne contient pas de métaux ou déchets indésirables.
- **Pelliculage** : enrober les comprimés afin de les protéger de la lumière, l'humidité, et pour leur donner un bel aspect visuel et un goût agréable. L'appareil utilisé est la pelliculeuse LABORTECNIC qui est constituée de deux vannes : une pour l'entrée de l'air contrôlée et l'autre pour sa sortie, afin de contrôler la température.

Les étapes du pelliculage sont les suivantes :

- Commencer par préparer la solution de pelliculage : mettre dans un réacteur l'excipient « opadry jaune » avec l'eau purifiée et laisser reposer pour dégazer.

- Dépoussiérer et préchauffer les comprimés nus en les introduisant dans la turbine de la pelliculeuse pendant 5 minutes à 38°C.
- La solution de pelliculage va passer par une pompe qui va la pulvériser dans la pelliculeuse contenant les comprimés goutte par goutte grâce à l'air chaud, cette étape est l'enrobage (pulvérisation) qui va former un film autour des comprimés et dure 2H.
- Une fois ces étapes terminées, on contrôle l'aspect, la masse et le poids (après 2 heures, le poids doit être égal à 10mg, la masse égale à 340mg et les comprimés doivent être de couleur jaune et ne doivent présenter aucune tâche ou défaut.
- Sécher pendant 10-15 minutes et refroidir à 20°C.

Un contrôle au cours de fabrication est nécessaire après et durant chaque étape de production citées précédemment pour s'assurer de la fonctionnalité des appareils et de la qualité du produit.

7. Contrôle *in process*

NB : Tous les tests et normes sont prescrits par le dossier de lot.

- **Contrôle de l'humidité au cours du séchage, à la fin du calibrage, et à la fin du mélange** pour vérifier le taux de l'humidité que comporte le produit :

Mettre 5g d'échantillon dans le dessiccateur IR à 105°C et comparer le résultat à la norme (2,5 % - 3,5 %).

- **Aspect** : vérifier que le comprimé ne présente pas de défaut.
- **Dureté** : mettre 10 comprimés dans le duromètre CALEVA/THT10 qui exerce une pression pour confirmer la résistance mécanique de ces comprimés, les valeurs données par le duromètre sont comparées à la norme (90-155 N).
- **Friabilité** : après avoir pesé 20 comprimés séparément, les mettre dans le friabilimètre CALEVA/FTS, on laisse l'appareil tourner pendant 4 minutes puis on re-pèse.
Les résultats sont calculés de cette manière : $(M_1 - M_2 / M_1) \times 100$.
Sachant que M_1 est le poids avant l'entrée à l'appareil et M_2 est le poids après la sortie.
Le poids de chaque comprimé ne doit pas dépasser 1%.
- **Test d'étanchéité** : tester visuellement l'étanchéité des blisters en plongeant trois blisters dans un récipient contenant de l'eau et du bleu de méthylène pendant environ 5 minutes à une pression égale à 5 bars.

À la fin de la production proprement dite, les comprimés obtenus subissent un contrôle physicochimique pour valider la production avant de passer au conditionnement.

NB : les tests physicochimiques et microbiologiques des produits semi-finis sont validés, pour cela on analyse directement le produit fini.

8. Contrôle physicochimique du produit fini

NB : tous les tests et normes des contrôles du produit fini sont prescrits par le dossier technique et l'USP.

8.1 Aspect : vérifier à l'œil nu, si les comprimés pelliculés sont ronds, biconvexes, de couleur jaune.

8.2 Masse moyenne : peser séparément 20 comprimés et calculer la masse moyenne en tenant compte des normes : [323 mg-357 mg], deux comprimés peuvent s'écarter de $\pm 5\%$ et aucun comprimé ne doit s'écarter de $\pm 10\%$.

8.3 Identification : comparer le temps de rétention du pic principal de la solution standard avec celui de la solution essai en examinant les chromatogrammes du test de dosage cité dans les prochains tests.

8.4 Test de dissolution : à l'aide d'un dissolutest, déterminer le pourcentage du principe actif libéré dans le corps humain à différents points de prélèvement pour une forme LP en suivant les paramètres représentés dans le tableau 3 :

Tableau 3 : Paramètres de dissolution du PF

Nombre de panier	6
Milieu de dissolution	900 ml eau purifiée
Vitesse de rotation	50 ± 2 rpm
Température	$37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
Temps de dissolution	30 min, 2h, 4h, 8h

On commence par préparer les solutions :

- **Solution standard :** peser 43,13 mg de fluvastatine sodique standard dans une fiole jaugée de 500 ml puis diluer et compléter au trait de jauge avec l'eau purifiée.

- **Solution tampon (phase mobile pour l'HPLC) :** dissoudre 9g de dihydrogène-phosphate de sodium monohydraté dans 1000 ml d'eau purifiée et ajuster le Ph à $2,5 \pm 0,5$ avec l'acide phosphorique 85% V/V.
- **Solution essai :** mettre 6 comprimés dans les paniers de l'appareil et les plonger dans le milieu de dissolution. Après 30 min, 2h, 4h, 8h prélever 10ml de milieu et filtrer à l'aide d'un filtre seringue de $0,45\mu\text{m}$, puis les introduire dans les viales de l'HPLC.

En effet, la détermination du taux de principe actif libéré au fil du temps se fait par 'HPLC couplée par un détecteur UV/visible.

Les caractéristiques de cet appareil sont résumées dans le tableau suivant (tableau 4) :

Tableau 4 : Paramètres HPLC

Phase mobile	Acétonitrile : tampon sodium phosphate (45 : 55) V
Colonne	Waters delta-pak C18 (150 × 3,9 mm), 5 μm
Débit	2 ml / min
Longueur d'onde	305 nm
Volume d'injection	20 μl
Température	Ambiante

NB : éviter l'exposition du produit à l'air pendant une longue période.

Quand la lecture sera terminée, on détermine l'aire du pic de la fluvastatine dans les chromatogrammes de la solution standard et de la solution essais et on calcule selon les formules suivantes :

- $D(0,5H) = \frac{AE}{AS} \times Cs \times 900 \times \frac{100}{80} \times \frac{Ts}{1,00} \times \frac{411,5}{433,5}$
- $D(2H) = \frac{AE}{AS} \times Cs \times 890 \times \frac{100}{80} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{411,5}{433,5} + \left[\frac{D(0,5H) \times 10}{900} \right]$
- $D(4H) = \frac{AE}{AS} \times Cs \times 880 \times \frac{100}{80} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{411,5}{433,5} + \left[\frac{D(0,5H) \times 10}{900} + \frac{D(2H) \times 10}{890} \right]$
- $D(8H) = \frac{AE}{AS} \times Cs \times 870 \times \frac{100}{80} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{411,5}{433,5} + \left[\frac{D(0,5H) \times 10}{900} + \frac{D(2H) \times 10}{890} + \frac{D(4H) \times 10}{880} \right]$

Sachant que :

AE : Aire de fluvastatine sodium dans la solution essai.

AS : Aire de fluvastatine sodium dans la solution standard.

Cs : Concentration de la solution standard.

Ts : Titre du standard.

411,5 : Masse molaire de Fluvastatine.

433,5 : Masse molaire de fluvastatine sodium.

Les résultats doivent être comparées aux normes suivantes :

$D_{0,5H} \leq 15\%$

$D_{2H} : [10\% - 45\%]$

$D_{4H} : [40\% - 70\%]$

$D_{8H} \geq 75\%$

8.5 Dosage et substances : la détection des impuretés et des substances apparentées du produit par la même méthode précédente.

Préparation des solutions pour l'HPLC :

- **Tampon pH 7,2 :** Introduire 25 g de tétraméthylammonium hydroxide pentahydraté dans une fiole de 100 ml puis dissoudre et compléter avec de l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge Diluer 40 ml de cette solution à 1000 ml.
- **Solution suitability :** préparer une solution de concentration 0,42 mg de fluvastatine sodique par ml en diluant une quantité de fluvastatine sodique pour système suitability dans un diluant.
- **Solution standard :** préparer une solution de concentration 0,42 mg de fluvastatine sodique par ml en diluant une quantité de fluvastatine sodique standard dans un diluant.
- **Solution mère essai :** broyer finement 20 comprimés, puis introduire dans une fiole jaugée de 200 ml l'équivalent de 10 comprimés, y ajouter 100 ml du méthanol et bien agiter ; puis compléter au trait de jauge avec le même solvant méthanol et faire passer une portion de cette solution à la centrifugeuse.
- **Solution essai :** diluer 1 ml de solution stock assai dans une fiole de 100ml avec le diluant.

On remplit les viales et on lance l'HPLC, suivant le système gradient et les paramètres représentés dans les tableaux suivants (tableau 5 et tableau 6) :

Tableau 5 : Tableau des gradients de l'HPLC

Temps (min)	Solution A (%)	Solution B	Élution
0 – 6	54	46	Isocratique
6 – 17	54 – 17	46 – 83	Gradient linéaire
17 – 20	17	83	Isocratique
20 – 20,1	17 - 54	83 – 46	Gradient linéaire
20,1 – 26,1	54	46	Équilibration

Tableau 6 : Conditions chromatographiques

Phase mobile A	87,5 % tampon PH7,2 + 12,5% mélange éthanol/acétonitrile
Phase mobile B	87,5% mélange méthanol/acétonitrile + 12,5% tampon pH7,2
Diluant	54% tampon pH7,2 + 46% mélange méthanol/acétonitrile
Colonne	C18 (50 × 4,6) mm/5µM
Débit	2 ml/min
Longueur d'onde	305 nm et 365 nm
Volume d'injection	25 µl

Injecter d'abord la solution de système suitability puis la solution standard et enfin injecter la solution essai et déterminer les aires de pics maximaux des impuretés identifiées par leurs temps de rétention (l'impureté 3-Hydroxy-5-Keto fluvastatine à 365nm et les autres impuretés à 305 nm) et calculer selon les formules :

- Pour 3-Hydroxy-5-Keto fluvastatine : $100 \times \frac{1}{F} \times \frac{411,5}{433,5} \times \frac{Cs}{Ct} \times \frac{Ri\ 365}{Rs\ 365}$
- Pour les autres impuretés : $\% = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{T}{100} \times \frac{100-LOD}{100} \times \frac{100}{LC} \times PM \times \frac{411,5}{433,5}$

Avec :

F : Facteur de réponse relative.

Ri 365 : Aire du pic du 3-Hydroxy-5-Keto Fluvastatine dans la solution essai à 365 nm.

Rs 365 : Aire du pic de la Fluvastatine sodique dans la solution standard à 365 nm.

Ce : Concentration en mg / ml de Fluvastatine sodique dans la solution essai.

LOD : Teneur en eau du standard.

LC : Dose du médicament 80 mg.

PM : Poids moyen des comprimés de Fluvastatine.

Ainsi que le dosage de l'impureté 3-Hydroxy-5-Keto Fluvastatine a été déterminé selon la même méthode.

Après avoir testé la conformité du produit fini, il pourra alors passer au conditionnement.

9. Conditionnement

9.1 Conditionnement primaire : mettre les comprimés dans les blisters ALU ALU par la blistéreuse IMATR, les étapes sont les suivantes :

- Formage mécanique : former l'alvéole où les comprimés seront placés.
- L'alimentation : manuellement, poser les comprimés dans les alvéoles.
- Le contrôle : contrôler les blisters et éliminer les non conformes.
- Sellage : poser l'aluminium (le matériau de couverture) puis s'assurer du scellage du blister par un test d'étanchéité.
- Embossage : mettre les caractères du marquage (nom du produit, date de péremption).
- Découpage : donner la forme au blister.
- Sortie du blister vers le conditionnement secondaire.

9.2 Conditionnement secondaire : se fait à l'aide d'une encartonneuse constituée d'une vignetteuse, dans le cas de notre médicament, emballer en 3 blisters + étui + notice.

La machine fait un contrôle d'intégrité de l'étui et de la notice à travers le code à barre et du nombre de blister par le système palpeur.

Les boîtes sont mises en quarantaine jusqu'à la vérification de leurs conformités.

10. Analyse microbiologique du produit fini

Prélever les échantillons au hasard de chaque lot et à différents niveaux de production (un échantillon représentatif du lot) et déblistérer 30 comprimés, les broyer finement et les dissoudre dans 90ml TSE + 0,5% tween 80 à pH 7 puis mélanger à l'aide d'un agitateur vortex. Le dénombrement des germes aérobies viables totaux, des levures et moisissures et la recherche d'*E. coli* suivent les mêmes étapes expliquées précédemment dans l'analyse microbiologiques du principe actif (fluvastatine sodique) avec les mêmes normes.

Résultats

Et Discussions

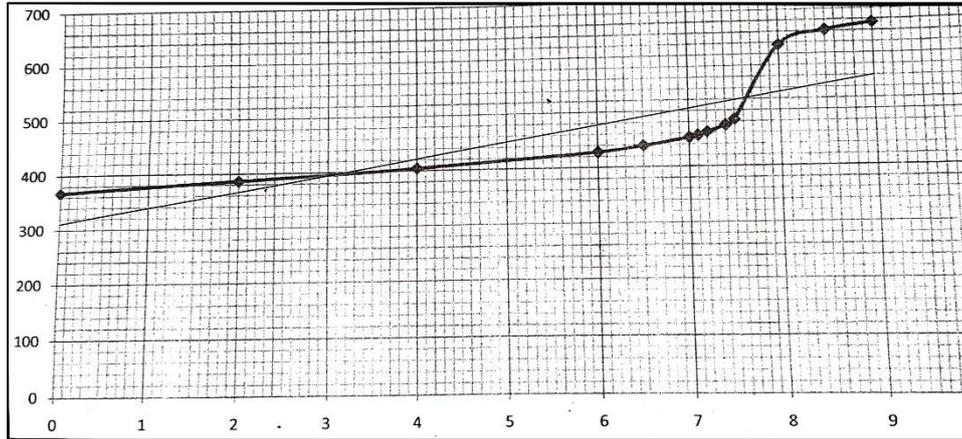


Figure 27 : Résultat dosage

Les résultats des 2 essais du dosage sont représentés par le tableau ci-dessous (tableau 7) :

Tableau 7 : Résultats dosage du PA

Lot	Veq	V blanc	Vt	Prise d'essai	T en eau	Titre perchlo	Dosage en %	Dosage corrigé par le titre de l'acide perchlorique	moy
M0140421	7,61	0,045	7,57	327,7	4,58	0,0962	100,07	100,89	101,03
	7,61	0,045	7,57	326,8	4,58	0,0962	100,35	101,17	

Le dosage 101,03% est dans les normes et donc conforme.

- **pH = 9,01** . On constate que le pH est conforme car il est compris dans l'intervalle [8 – 10].
- **Substances apparentées**

Les chromatogrammes ci-dessous (figure 28,29,30,31), représentent le blanc, le témoin (a) et le lot MO140421 dans les ondes 365nm et 305 nm.

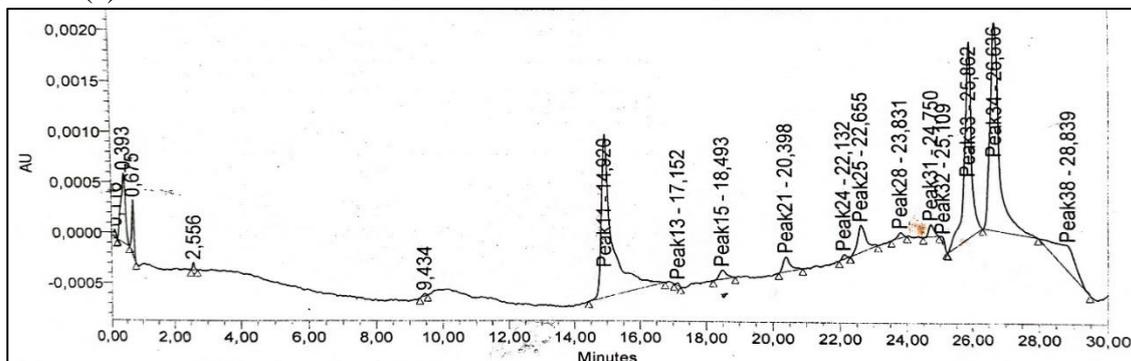


Figure 28 : Chromatogramme du blanc

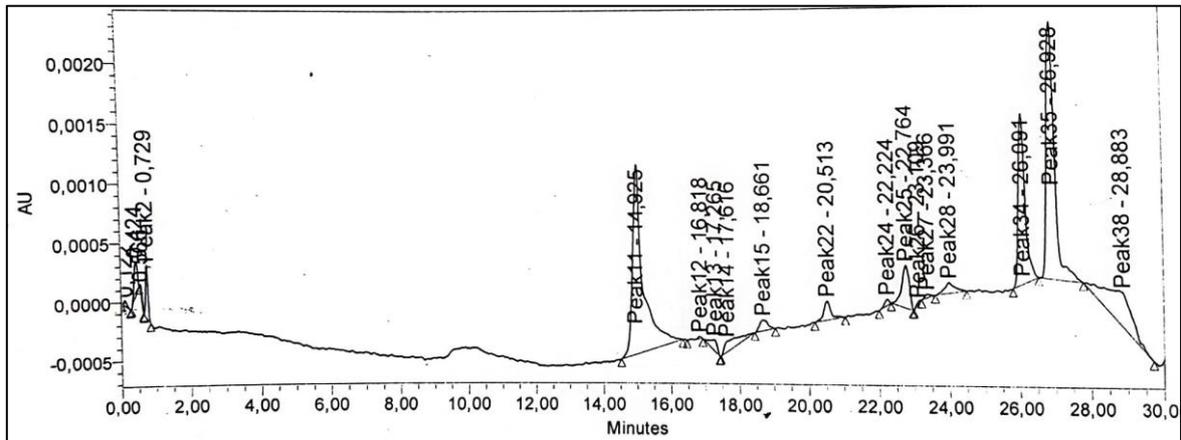


Figure 29 : Chromatogramme du témoin(a) PA

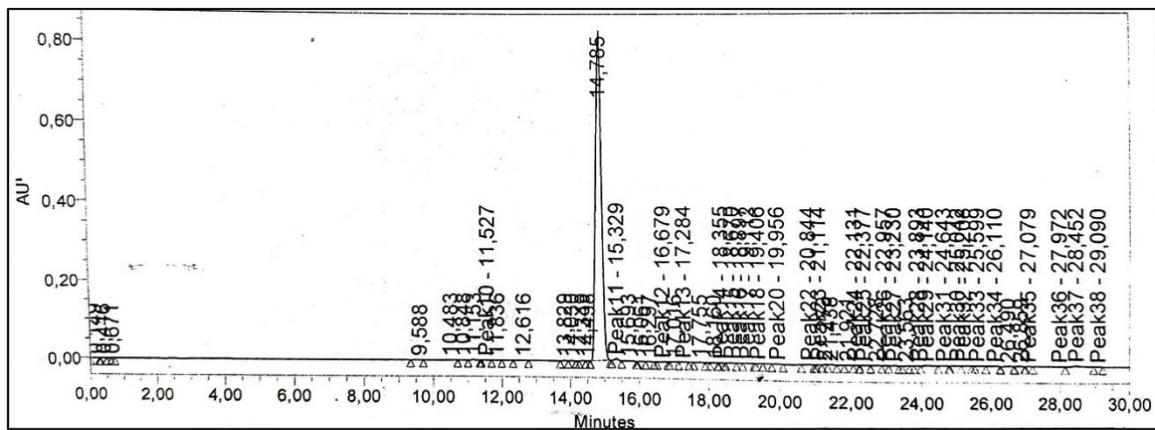


Figure 30 : Chromatogramme du PA à 305nm

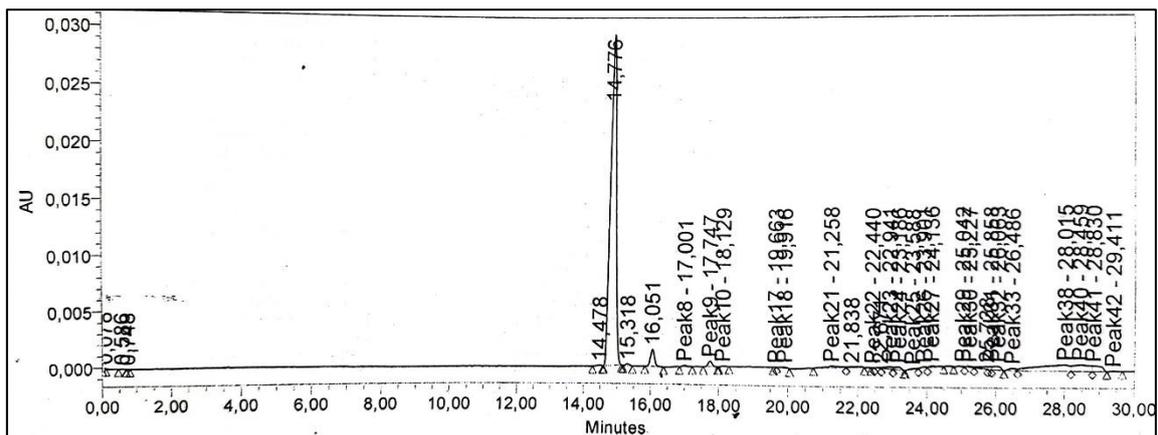


Figure 31 : Chromatogramme du PA à 365nm

D'après ces chromatogrammes, on peut tirer le temps de rétention du pic principal du standard de la fluvastatine sodique qui est égal à 14,92 mn ainsi que les pics relatifs à l'impureté A, l'impureté B, et l'impureté D qui sont respectivement égales à : 15,329 ; 23,230 ; et 16,051 mn.

Sachant que tous les pourcentages de la surface des pics qui sont égales ou supérieurs à 0,05% et que tous les pics qui correspondent au blanc sont éliminés, ce tableau résume les calculs effectués (tableau 8) :

Tableau 8 : Calcul des substances apparentées du lot M0140421

Lot	Imp	Aire imp	Aire témoin (a)	4×témoin a	0,75×témoin (a)	
M0140421	A	35630	34958	139832	26218,5	35630<139832
	B	3016	34958	139832	26218,5	3016 < 34958
	D	12583	34958	139832	26218,5	12583<26218,5
	Imp inc	ND	34958	139832	26218,5	ND

Ces résultats répondent aux normes décrites par la pharmacopée européenne en vigueur, ce qui nous laisse à constater que notre matière est conforme.

2.2 Excipient (bicarbonate de potassium)

➤ Caractères

Tableau 9 : Résultats et interprétation des caractères visuelles du bicarbonate de potassium

Aspect	Solubilité	Conformité
Poudre cristalline blanche	Facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96%	Aspet et solubilité conformes.

➤ Identification

Tableau 10 : Résultats et interprétations des tests d'identification du bicarbonate de potassium

Test	Résultat	Discussion
A	Couleur rose pâle qui après chauffage vire au rouge avec dégagement de gaz.	Tous les tests sont conformes selon la pharmacopée 9.2
B	Réaction des carbonates et bicarbonates.	
C	La solution S donne la réaction (b) du potassium.	

➤ Essais

- Dosage : 100,14 % conforme à la norme [98.5- 101.5] %
- pH = 7,95 < 8,6 , ce test est conforme.

Le reste des résultats est représenté par le tableau suivant :

Tableau 11 : Résultats des tests essais du bicarbonate de potassium

Test	Résultat
Aspect de la solution	La solution S est limpide et incolore
Sulfates	120 ppm
Ammonium	18 ppm
Calcium	86 ppm
Fer	17 ppm
Chlorures	134 ppm

Ces résultats montrent que tous les essais sont corrects en se référant à la pharmacopée européenne et que le produit est conforme.

3. Contrôle microbiologique des matières premières

3.1 Principe actif : le tableau suivant (tableau 12) regroupe les résultats des tests microbiologiques effectués sur le lot M0140421.

Tableau 12 : Résultats du contrôle microbiologique du PA

Test	Spécification	Résultat
DGAT	$\leq 10^3$ UFC/g	00 UFC/g
DLMT	$\leq 10^2$ UFC/g	00 UFC/ g
<i>E. Coli</i>	Absence / g	Absence/g

L'analyse microbiologique a permis de constater que notre matière est exempte de tous germes, levures ou moisissure et cela confirme sa conformité.

3.2 Eau purifiée

Comme pour le principe actif, le dénombrement des germes aérobies viables totaux dans toutes les boites de Pétri est égal à 00 UFC/ml. Ce qui confirme la pureté de l'eau.

4. Contrôle des articles de conditionnement

L'étui, la notice et l'alu sont illustrés dans les figures ci-dessous (figure 32, 33, 34, 35)



Figure 32 : Étui fluvastatine 80mg



Figure 33 : Alu

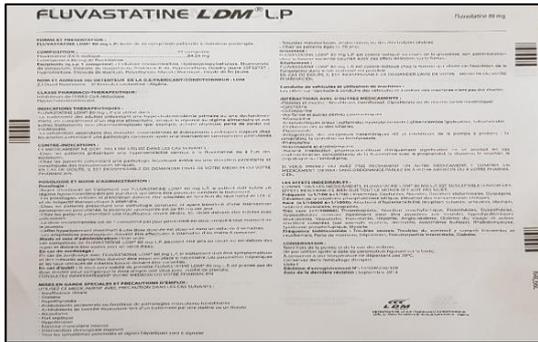


Figure 34 : Face notice fluvastatine en français

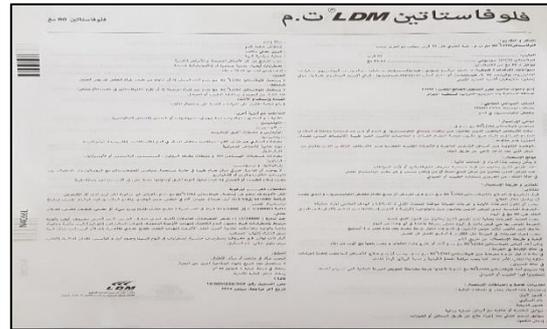


Figure 35 : Face notice fluvastatine en arabe

Après avoir assuré la conformité de nos matières premières entrant dans la fabrication du comprimé fluvastatine LP 80 mg, elles peuvent être libérées pour la production.

5. Contrôle in process

Tableau 13 : Résultats du contrôle in process

Taux d'humidité au cours du séchage	2,8 %
Taux d'humidité à la fin du calibrage	3,0 %
Taux d'humidité à la fin du mélange	3,2 %
Aspet	Aucune tache sur les comprimés
Dureté	110 N
Friabilité	0,8 %
Étanchéité	Blisters intacts

Comparés aux normes, le produit est conforme.

6. Contrôle physicochimique du produit fini

- **Aspect** : on observe un comprimé rond, biconvexe de couleur jaune.
- **Masse moyenne** : la masse de chaque comprimé et la masse moyenne sont représentées dans la figure suivante :

1	337.1 mg
2	336.0 mg
3	340.3 mg
4	340.4 mg
5	334.1 mg
6	340.3 mg
7	330.8 mg
8	340.4 mg
9	335.7 mg
10	333.7 mg
11	337.9 mg
12	337.1 mg
13	329.3 mg
14	337.1 mg
15	345.7 mg
16	337.5 mg
17	337.6 mg
18	336.1 mg
19	339.2 mg
20	339.2 mg
n	20
x	337.10 mg
écart absolu	3.63 mg
écart relatif	1.08 %
Min.	329.3 mg
Max.	345.7 mg
Diff	16.4 mg
Somme	6742.0 mg

Figure 36 : Masses individuelles et masse moyenne des comprimés

La masse moyenne : 337,10 mg, est comprise dans l'intervalle exigé par le protocole de contrôle, et donc on constate que tous les comprimés de fluvastatine LP 80 mg ont la même masse moyenne (valeurs très proches).

➤ **Identification**

En examinant les chromatogrammes obtenus lors du test du dosage cité ci-dessous, le temps de rétention du principe actif dans la solution standard est le même dans la solution essai.

➤ **Test de dissolution**

Après avoir injecté 5 fois le standard, on a vérifié le coefficient de variation CV(RSD) $0,1\% < 2$ donc il est dans les normes. La figure (figure 37) et le tableau suivant (tableau 14) représentent respectivement le chromatogramme de la première injection du standard et la moyenne des temps de rétention et surfaces des 5 injections.

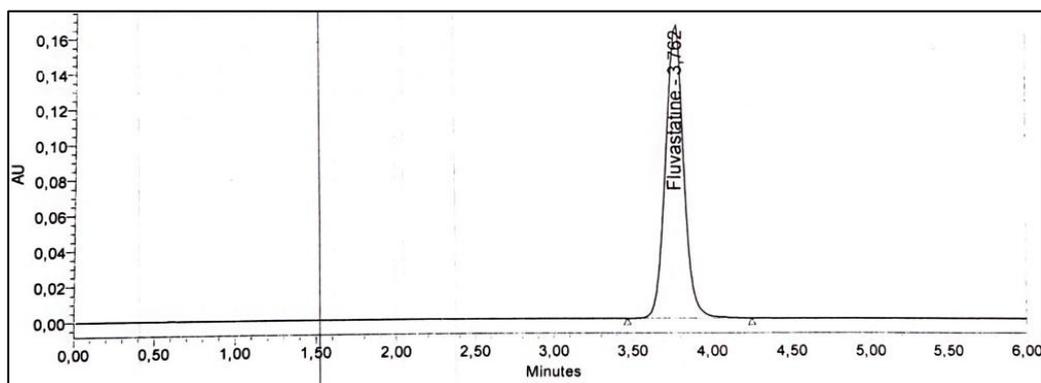


Figure 37 : Chromatogramme du standard PF

Tableau 14 : Moyenne des temps de rétention et surfaces du PF

	Injection	Temp de rétention	Surface
	1	3,762	1343227
	2	3,763	1345276
	3	3,765	1345334
	4	3,764	1346269
	5	3,763	1345956
Moyenne		3,763	1345212,4

Après 30 minutes, le chromatogramme de dissolution est représenté sur cette figure (figure 38) :

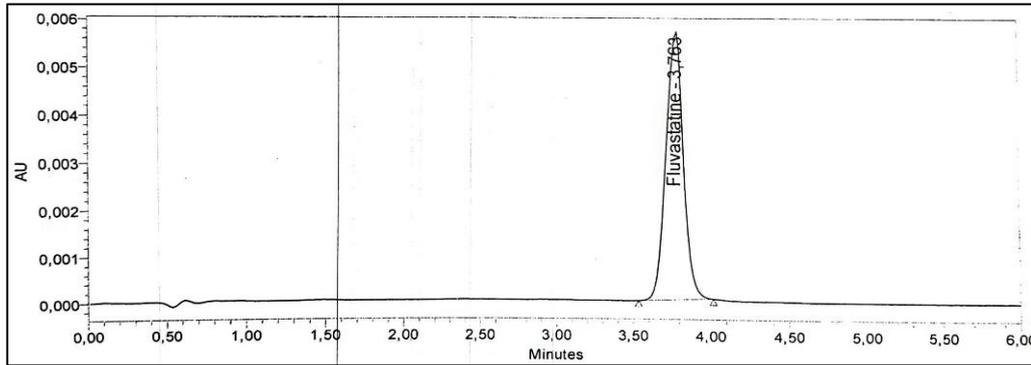


Figure 38 : Chromatogramme de dissolution (30mn)

On tire le temps de rétention ($T_r = 3,763$) et on calcule la dissolution :

Tableau 15 : Résultats de dissolution (30m)

Lot	A_std	A_ess	P_std	V_ess	T_std	LOD_std	LC	%	Moy%
21169									
Cp 1	1345212	44797	42,9	900	100,04	4,01	80	2,93	4,99
Cp 2	1345212	53689	42,9	900	100,04	4,01	80	3,51	
Cp 3	1345212	70983	42,9	900	100,04	4,01	80	4,64	
Cp 4	1345212	92885	42,9	900	100,04	4,01	80	6,08	
Cp 5	1345212	89905	42,9	900	100,04	4,01	80	5,88	
Cp 6	1345212	105799	42,9	900	100,04	4,01	80	6,92	

Après 2H : le chromatogramme et les résultats sont représentés sur la figure (figure 39) et le tableau (tableau 16) ci-dessous :

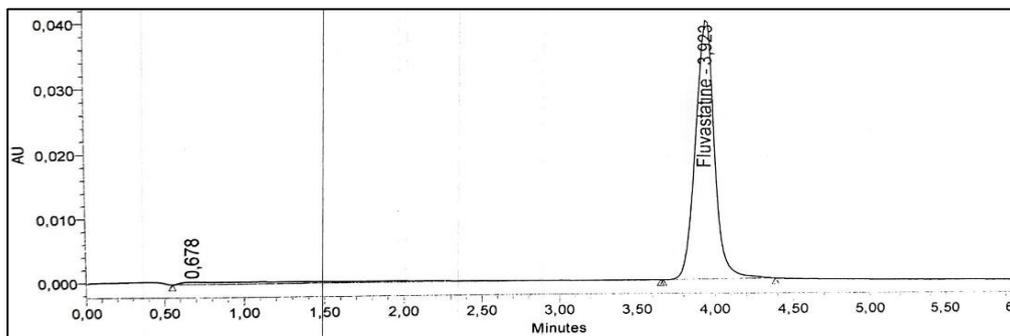


Figure 39 : Chromatogramme de dissolution (2H)

Résultats calcul :

Tableau 16 : Résultats de dissolution (2H)

Lot	A_std	A_ess	P_std	V_ess	T_std	LOD_std	LC	%	Moy
21169									
Cp 1	1345212	339481	42,9	900	100,24	4,01	80	22,24	21,40
Cp 2	1345212	247856	42,9	900	100,24	4,01	80	16,25	
Cp 3	1345212	298123	42,9	900	100,24	4,01	80	19,55	
Cp 4	1345212	313642	42,9	900	100,24	4,01	80	20,58	
Cp 5	1345212	311986	42,9	900	100,24	4,01	80	20,47	
Cp 6	1345212	447087	42,9	900	100,24	4,01	80	29,32	

Après 4H : le chromatogramme de la dissolution 4H est représenté dans la figure (figure 40) et les résultats dans le tableau (tableau 17) :

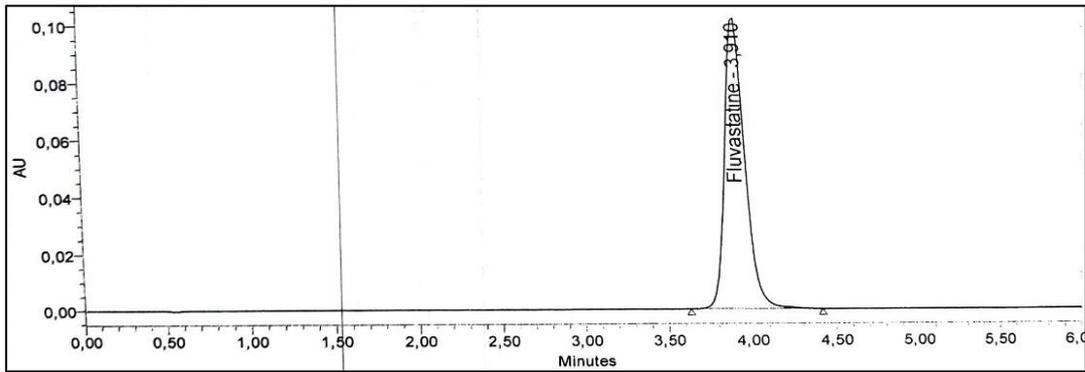


Figure 40 : Chromatogramme de dissolution (4H)

Tableau 17 : Résultats de dissolution (4H)

Lot	A_std	A_ess	P_std	V_ess	T_std	LOD_std	LC	%	Moy
21169									
Cp 1	1345212	846455	42,9	900	100,04	4,01	80	55,65	52,24
Cp 2	1345212	806228	42,9	900	100,04	4,01	80	52,96	
Cp 3	1345212	680831	42,9	900	100,04	4,01	80	44,80	
Cp 4	1345212	784986	42,9	900	100,04	4,01	80	51,64	
Cp 5	1345212	747719	42,9	900	100,04	4,01	80	49,20	
Cp 6	1345212	898638	42,9	900	100,04	4,01	80	59,18	

Après 8H : le chromatogramme et les résultats sont représentés dans la figure (figure 41) et le tableau (tableau 18) suivants :

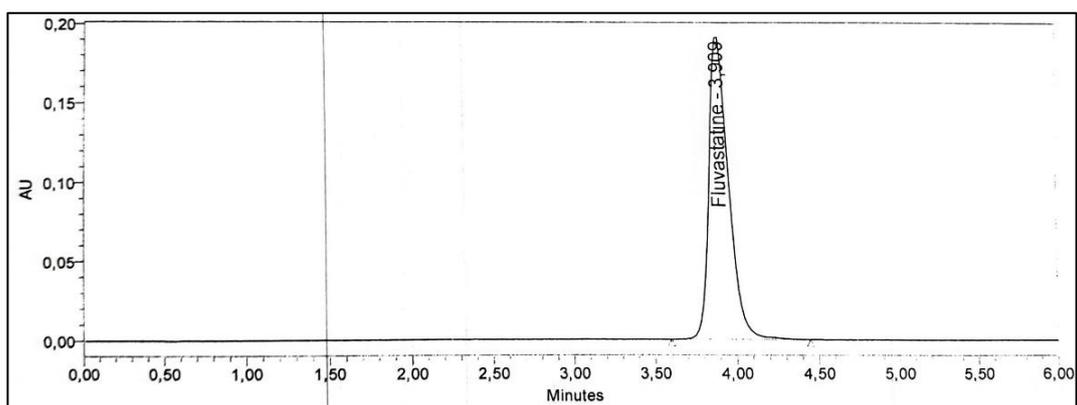


Figure 41 : Chromatogramme de dissolution (8H)

Tableau 18 : Résultats de dissolution (8H)

Lot 21169	A_std	A_ess	P_std	V_ess	T_std	LOD_std	LC	%	Moy
Cp 1	1345212	1591336	42,9	900	100,04	4,01	80	105,00	104,49
Cp 2	1345212	1441574	42,9	900	100,04	4,01	80	95,11	
Cp 3	1345212	1670908	42,9	900	100,04	4,01	80	110,07	
Cp 4	1345212	1624094	42,9	900	100,04	4,01	80	107,11	
Cp 5	1345212	1588820	42,9	900	100,04	4,01	80	104,78	
Cp 6	1345212	1586407	42,9	900	100,04	4,02	80	104,84	

On conclue qu'en comparant tous les chromatogrammes et les calculs selon les normes indiquées par le protocole approuvé, que la libération des comprimés fluvastatine LP 80 mg à différents points de prélèvement est conforme.

➤ **Le dosage**

Les résultats du dosage par HPLC des 2 lots du produit fini fluvastatine LP 80 mg au niveau des ondes 365 nm et 305 nm sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 19 : Résultats dosage du PF

Lot	As	Ae	Ps	Pe	Mm	T	LOD	LC	%	Moy
21169	9213114	9919444	43	3515,9	337,10	100,04	4,01	80	101,16	101,16
	9213114	9889466	43	3515,9	337,10	100,04	4,01	80	100,85	
21170	9213114	10246485	43	3700,3	337,70	100,04	4,01	80	99,46	99,45
	9213114	10243954	43	3700,3	337,70	100,04	4,01	80	99,44	

Les moyennes du dosage sont comprises dans l'intervalle [90% - 110%] et sont donc conformes aux normes.

➤ **Substances apparentées**

L'analyse chromatographique a été faite sur les 2 lots du produit fini, nous allons interpréter les résultats du lot 21169.

Les figures suivantes concernent les chromatogrammes de la première injection du standard dans les deux longueurs d'ondes : 365 nm et 305 nm. (Figures 42 et 43).

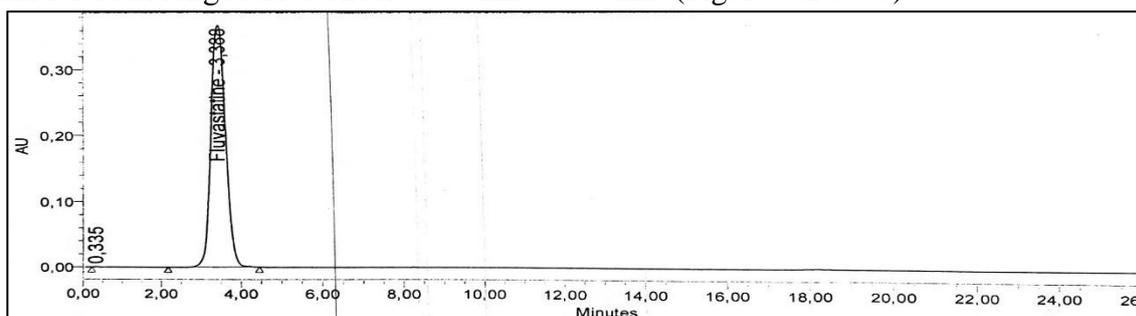


Figure 42 : Chromatogramme du standard à 305nm PF

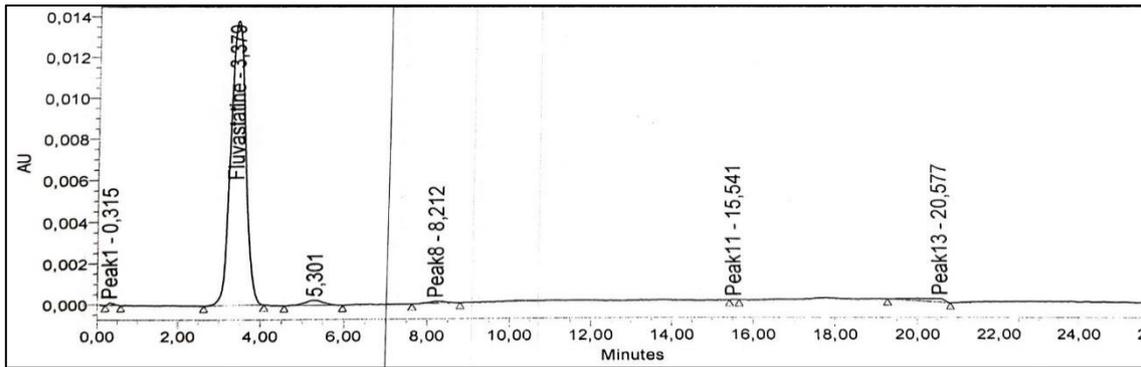


Figure 43 : Chromatogramme du standard à 365 nm PF

Ces chromatogrammes nous donnent le temps de rétention du pic principal de fluvastatine :
 À 365 nm, $Tr = 3,379$ et à 305 nm, $Tr = 3,388$.

Pour déterminer les impuretés (fluva anti-isomère, fluva hydroxydiène, fluva short-chain aldehyde et d'autres impuretés), le chromatogramme obtenu par l'analyse du produit au niveau de l'onde 305 est comparé au standard à 305 nm et l'impureté 3-hydroxy-5-Keto fluva est déterminée en comparant le chromatogramme du produit à 365 nm au chromatogramme du standard à 365 nm. Les figures ci-dessous (figure 44 et 45) représentent les chromatogrammes du produit fini fluvastatine à 305 nm et 365 nm.

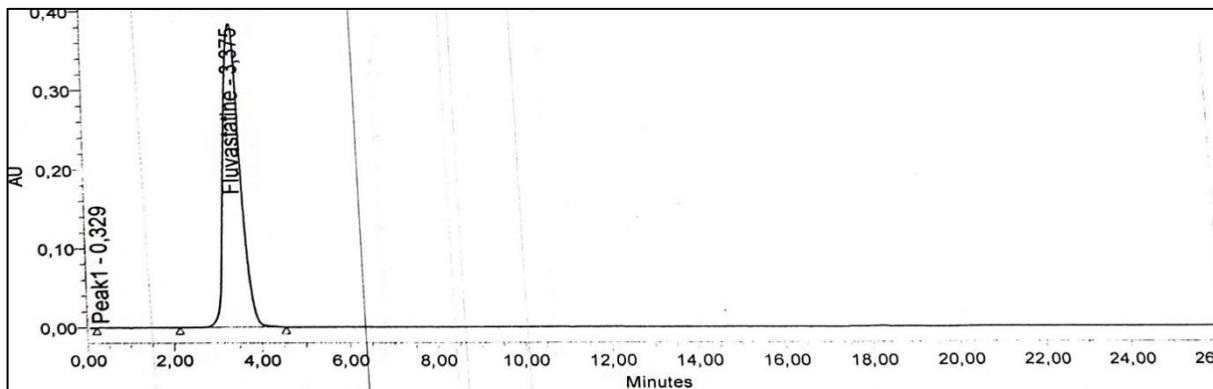


Figure 44 : Chromatogramme PF à 305 nm

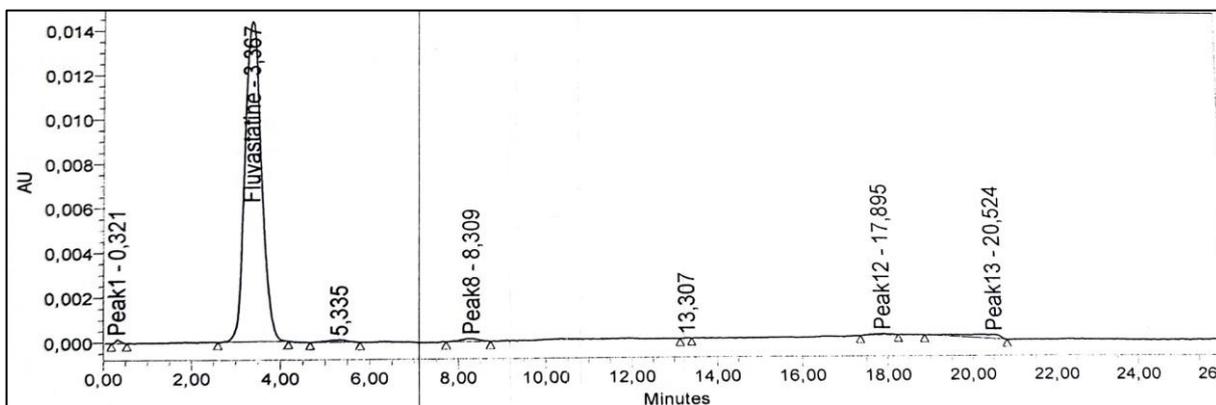


Figure 45 : Chromatogramme du PF à 365 nm

Ces chromatogrammes déterminent le pic principal de fluvastatine 80mg et les pics des impuretés relatifs au produit.

En se référant aux chromatogrammes ci-dessus, l'identification des impuretés est résumée dans le tableau suivant (tableau 20) :

Tableau 20 : Résultats substances apparentées du PF

Imp	TRs	TRRimp	TRimp	As	Aimp	F	Ps	Pe	T	LOD	%
Fluva anti-isomer	3,379	1,2	4,055	9143146	ND	1	43	3515,9	100,04	4,01	ND
3-hydro—5-Keto fluva	3,379	1,6	5,406	345047	3616	27	43	3515,9	100,04	4,01	0,01
Fluva hydroxydiene	3,379	2,2	7,434	9143146	ND	0,9	43	3515,9	100,04	4,01	ND
Fluva short-chain aldehyde	3,379	3,2	10,813	9143146	ND	1,4	43	3515,9	100,04	4,01	ND
Imp inc	3,379	2,476	8,365	9143146	10391	1	43	3515,9	100,04	4,01	0,03
Imp inc	3,379	3,524	11,907	9143146	9123	1	43	3515,9	100,04	4,01	0,02

On a un total de 0,06 % sachant que la norme totale des impuretés doit être inférieure ou égale à 4% et celle des impuretés inconnues inférieure ou égale à 1,5%.

On conclue que tous les résultats sont conformes aux normes et que notre produit est conforme.

7. Contrôle microbiologique du produit fini

Après incubation, on passe au dénombrement des DGAT et des DLMT et à la recherche de *E. coli*, le tableau suivant (tableau 21) résume tous les résultats :

Tableau 21 : Résultat du contrôle microbiologique du PF

Test	Résultat	Norme
DGAT	00 UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
DLMT	00 UFC/g	$\leq 10^2$ UFC/g
<i>Escherichia coli</i>	Absence/g	Absence/g

En comparant nos résultats et les normes indiquées selon le protocole approuvé, que le produit fini fluvastatine 80 LP 80 mg est conforme.

Conclusion générale

Le comprimé étant considéré comme le traitement thérapeutique le plus utilisé dans le domaine médical, sa commercialisation repose sur le bienfondé de sa fabrication, en partant de sa production jusqu'à sa mise sur le marché, des contrôles ont été mis en œuvre assurant sa qualité tout en répondant aux critères prescrits par la pharmacopée et au dossier de lot.

La fluvastatine LDM 80mg LP étant considérée comme un médicament de régulation du taux de lipides dans le sang, toutes les étapes de sa fabrication sont strictement réglementées.

Dans le cadre de notre travail, des contrôles ont été appliqués pour tester la conformité des matières premières, de l'appareillage utilisé dans la production et du produit fini pour sa commercialisation.

Dans un premier temps, des analyses physicochimiques sont appliquées sur les matières premières (principe actif, excipient, articles de conditionnement) pour vérifier leurs aspects et caractéristiques, d'autres tests supplémentaires comme la teneur en eau et le dosage sont requis pour confirmer la fiabilité du produit selon les normes indiquées par la pharmacopée 9.2. Des analyses microbiologiques ont été instaurées pour détecter la flore microbienne présente sur ces matières ; en effet ces analyses affirment que ces produits sont réglementés et prêts à être introduits dans le circuit de la production.

Dans un second temps, la production de la fluvastatine passe par des étapes bien déterminées par le dossier de lot, incluant des contrôles intermédiaires qui déterminent la fonctionnalité du matériel et la qualité du produit fabriqué.

Enfin, les contrôles physicochimiques et microbiologiques sont réappliqués sur le produit fini, ces tests nous ont confirmés que la qualité de ce dernier est validée et qu'il peut être conditionné pour sa mise sur le marché.

Les tests apportés par le laboratoire de contrôle qualité et d'analyse de l'industrie LDM permettent de conclure que toutes les substances entrant dans la fabrication de ce comprimé sont conformes aux réglementations de la pharmacopée 9.2.

La mise en œuvre et le respect d'une politique de qualité instaurée par l'entreprise confère à ce produit une réponse analogue à l'exigence du dossier d'autorisation de mise sur le marché et au bien-être des patients traités.

Résumé

Dans la perspective de l'étude de la production de la fluvastatine LDM 80mg comprimé LP et de son contrôle qualité, l'industrie pharmaceutique LDM a suivi une réglementation précise indiquée par la pharmacopée pour la fabrication de son produit.

Toutes les étapes de production (la pesée, la granulation, le séchage, le mélange, la compression, le pelliculage et le conditionnement) ont suivi les indications du dossier de lot pour répondre aux normes du document de mise sur le marché. Chaque étape a été strictement contrôlée par un personnel qualifié via des tests in process et aucune déviation n'a été enregistrée.

Les analyses physico-chimiques du laboratoire de contrôle qualité testent tous les composés du comprimé : le principe actif, les excipients et les articles de conditionnement, partant de la matière première jusqu'au produit fini, par les méthodes de HPLC, infra rouge, teneur en eau, dosage, solubilité. Tous les tests ont été conformes aux normes de la pharmacopée 9.2.

Les tests microbiologiques démontrent l'absence des microorganismes pouvant avoir des répercussions sur l'organisme du patient ou sur l'activité thérapeutique du médicament, ainsi les tests de dénombrements des germes aérobies mésophiles totaux et des levures et moisissures entrent dans les normes de la pharmacopée 9.2 et aucun germe spécifique comme *E. coli* n'a été détecté.

Le comprimé fluvastatine LDM 80 mg LP répond à toutes les exigences de fabrication et est ainsi considéré comme étant de bonne qualité pharmaceutique.

Mots clés : Fluvastatine LDM 80mg comprimé LP, contrôle qualité, industrie pharmaceutique LDM, étapes de production, analyses physico-chimiques, analyses microbiologiques.

Abstract

In view of the study of fluvastatin LDM 80mg tablet LP production, and its quality control, the LDM pharmaceutical industry has followed the specific regulations indicated by the pharmacopoeia for the manufacture of its product.

All stages of production (weighing, granulation, drying, mixing, compression, film coating and packaging) followed the indications in the batch file to meet the standards of the marketing document. Each step has been strictly controlled by qualified personnel through in-process tests and no deviations have been recorded.

The physicochemical analyzes of the laboratory controle quality test all the compounds of the tablet: the active principle, the excipients and the packaging items, from the raw material to the final product, by the methods of HPLC, infrared, content in water, dosage, solubility. All tests complied with Pharmacopoeia 9.2 standards.

Microbiological tests demonstrate the absence of microorganisms that may have repercussions on the patient's organism or on the therapeutic activity of the drug, thus the tests for the enumeration of total mesophilic aerobic germs, yeasts and molds come within the standards of the pharmacopoeia. 9.2 and no specific germ like *E. coli* was detected.

The fluvastatin LDM 80 mg LP tablet meets all manufacturing requirements and is therefore considered to be of good pharmaceutical quality.

Key words : Fluvastatin LDM 80 mg tablet, quality contrôle, LDM pharmaceutical industry, stages of production, physicochemical analyzes, microbiological tests.

المخلص

في ضوء دراسة إنتاج فلوفاستاتين LDM 80 مغ LP قرص , ومراقبة جودته، اتبعت شركة صناعة الأدوية LDM لوائح محددة مُشار إليها في دستور الأدوية لتصنيع منتجاتها.

أُتبع جميع مراحل الإنتاج (الوزن، التحبيب، التجفيف، الخلط، الضغط، الطلاء والتعبئة) المؤشرات الموجودة في ملف الدُفعات لتلبية معايير مستند التسويق. تم التحكم في كل خطوة بشكل صارم من قبل موظفين مؤهلين من خلال الاختبارات الجارية ولم يتم تسجيل أي انحرافات.

تقوم التحليلات الفيزيائية والكيميائية لمختبر مراقبة الجودة باختبار جميع مركبات الجهاز اللوحي: المبدأ النشط، السواغات وعناصر التغليف (من المواد الخام إلى المنتج النهائي)، بطرق HPLC، الأشعة تحت الحمراء، المحتوى في الماء ، الجرعة والدوبان.

امتثلت جميع الاختبارات لمعايير دستور الأدوية 9.2.

تظهر الاختبارات الميكروبيولوجية عدم وجود الكائنات الحية الدقيقة التي قد يكون لها تداعيات على جسم المريض أو على النشاط العلاجي للدواء، وبالتالي فإن اختبارات تعداد الجراثيم الهوائية والخمائر والقوالب تأتي ضمن معايير دستور الأدوية. ولم يتم اكتشاف جرثومة معينة مثل *E. coli*

يلبي قرص فلوفاستاتين LP 80 mg LDM جميع متطلبات التصنيع، وبالتالي يعتبر ذا جودة دوائية جيدة.

الكلمات المفتاحية : فلوفاستاتين LDM 80 مغ LP قرص، مراقبة الجودة، شركة صناعة الأدوية LDM، مراحل الإنتاج، التحليلات الفيزيائية والكيميائية، الاختبارات الميكروبيولوجية.

Annexe

✚ Réaction de carbonates et bicarbonates :

- Introduire 0,1g de la substance à examiner et mettre en suspension dans 2ml d'eau
- Ajouter 3ml d'acide acétique dilué et fermer immédiatement le tube à l'aide d'un bouchon.
- La solution devient effervescente et dégage un gaz incolore et inodore.
- Chauffer doucement et recueillir le gaz dans 5ml d'hydroxyde de baryum. Il se forme un précipité blanc qui se dissout par addition d'acide chloridrique en excès.

✚ Réaction de potassium :

a) Diluer 0,1g de la substance à examiner dans 2ml d'eau.

- Ajouter 1ml de solution de carbonate de sodium, puis chauffer, il ne se forme pas de précipité.
- Ajouter à chaud 0,05ml de solution de sulfure de sodium.
- Il ne se forme pas de précipité.
- Refroidir dans l'eau glacée et ajouter 2ml d'une solution d'acide tartrique à 150g/l.
- Laisser reposer, il se forme un précipité cristallin blanc.

b) Diluer 40mg environ de la substance à examiner dans 1ml d'acide acétique dilué et 1ml de solution extemporanée de cobaltinitrite de sodium à 100g/l, il se forme immédiatement un précipité jaune ou jaune orange.