



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
Université Frères Mentouri Constantine 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Appliquée

## *Mémoire*

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

**Filière : Sciences biologiques, Spécialité : Bio-industrie, Analyse et Contrôle**

# Processus de production, contrôle qualité et stabilité d'un médicament forme sèche « Zanidip 10mg »

**Par :** M<sup>lle</sup>. LAOUAR Ines  
M<sup>lle</sup>. KARA MOSTEFA Rania

### **Jury d'évaluation :**

**Présidente de jury :** Mr. KACEM CHAOUACH Nourdine      Professeur université Constantine 1.  
**Encadreuse :** M<sup>me</sup>. AZZOUZ Sarah      Maitre de conférences B université Constantine 1.  
**Examinatrice :** HARZALLAH Besma      Maitre de conférences B université Constantine 1.  
**Responsable de stage :** Mr. Meziani Abdallah      Responsable du laboratoire de microbiologie UPC.

**Année universitaire : 2020 / 2021**



---

# *Dédicace*

*J'offre ce modeste travail :*

*À mes parents*

*Qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études. Sans eux je n'aurais certainement pas fait de longues études. Ce mémoire représente donc l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'ils m'ont prodigué tout au long de ma scolarité. Qu'ils en soient remerciés par cette modeste dédicace. Puisse Dieu, le Très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*A mes deux frères Aymen et Charaf et à sa femme Affef qui m'ont toujours encouragé et se sont donnés la peine de me soutenir durant mes études.*

*A mon binôme et sœur Inès qui sait toujours comment me procurer la joie et le bonheur.*

*A mes chers amis : Yasmine, Samy, Malek, Hakim, Amine et Khalil.  
Et finalement au groupe du laboratoire UPC : Abdallah, Mouatez, Imen, Missou, Soumia, Meriem, Amina, Mouhamed, Yacine et Housseem.*

---

## *Dédicace*

*J'offre ce modeste travail :*

*A la mémoire de mon cher grand-père Bahri Mohamed, que dieu lui fasse miséricorde, nous ne l'oublierons jamais et dans nos cœurs, tu resteras à jamais.*

*A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père Azzouz.*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère Amel*

*A ma chère sœur Chiraz et mon frère Borhane qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

*A ma chère aimée grand-mère Fatma , mes oncles Ali bey, Nor eddine et Abd el ghani, mes précieuses tantes Hakima et Dounia. Votre aide, votre générosité, votre soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance.*

*A mes adorables cousins Mehdi ; Noufel, Doria et Dorsaf qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.*

*Je souhaite personnellement remercier ma sœur et binôme Rania, avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir, joie à travailler au cours de ces quatre années partagées.*

*A mes amis, ma deuxième famille : Yasmine, Ilham, Samy, Nabil, Khalil et Hakim, merci pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble, et de votre serviabilité.*

*A mes chères Amira et Amina merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.*

*Sans oublier le groupe du laboratoire UPC : Abdallah, Mouatez, Imen, Missou, Soumia, Meriem, Amina, Mouhamed, Yacine et Housseem pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*Ines*

---

## **Remerciement**

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

*Nos vifs remerciements vont aussi à notre Encadreur Dr. AZZOUZ Sarah, pour son encadrement éclairé et son aide précieuse, ainsi que les conseils avisés qu'elle nous a prodigués tout au long de ce cheminement et qui nous ont été d'une grande utilité.*

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

*Nous tenons à remercier sincèrement les membres du jury Madame l'examinatrice HARZALLAH Besma qui nous font le grand honneur d'évaluer ce travail. Nous n'oublions pas de remercier également le représentant de stage monsieur MEZIANI Abdallah.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à Madame BOUYEMA Imen responsable du laboratoire pharmaceutique UPC, et Madame GHERBI WAHIBA conductrice de production à qui nous exprimons notre immense gratitude, pour nous avoir accueillis au sein de toutes les unités de production.*

*Enfin, nous adressons notre affection à nos familles et nos proches, qui nous ont toujours encouragés au cours de la réalisation de ce mémoire.  
Merci à tous et à toutes.*

---

## Résumé

Le médicament est un produit de consommation soumis à une réglementation stricte compte tenu de son rapport bénéfice/risque. Les médicaments sont présentés en fonction de leurs indications thérapeutiques et classés au sein de chaque indication par classe pharmacothérapeutique selon la classification de l'OMS. Pour cela, le contrôle qualité du produit est essentiel et indispensable pour les industries pharmaceutiques. Il apporte une expertise technique et scientifique indépendante sur la qualité des médicaments produits et leur sécurité d'emploi.

L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de production du comprimé forme sèche « zanidip 10mg » de même que la production de l'eau purifiée, fabriquée par l'entreprise pharmaceutique UPC. Ainsi, le contrôle qualité physico-chimique, microbiologique et le contrôle de stabilité du comprimé se font dans le but de vérifier sa conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne 6<sup>ème</sup> édition.

Des tests ont été effectués sur le produit en cours de fabrication, sur le produit fini, ainsi que sur l'eau purifiée produite au niveau de l'entreprise. De ce fait, des résultats ont été obtenus suite à 13 analyses physico-chimiques et 4 tests microbiologiques.

Toutes les analyses physico-chimiques et microbiologiques effectuées sur le produit fini, ont donné des valeurs conformes. Le dosage par HPLC du principe actif, ainsi que le test de stabilité ont révélé des résultats attendus conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne version en vigueur. L'analyse microbiologique a montré l'absence d'*E.coli* dans le produit fini.

A ce stade, le médicament « Zanidip10mg » est considéré de bonne qualité pharmaceutique et de ce fait, commercialisable.

### Mots clés :

Zanidip 10mg, Comprimé, Pharmacopée Européenne, Eau purifiée, Contrôle qualité, Stabilité.

---

## **Abstract :**

The drug is a consumer product subject to strict regulations given its benefit / risk ratio. Medicines are presented according to their therapeutic indications and classified within each indication by pharmacotherapeutic class according to the classification. For this, product quality control is essential and indispensable for the pharmaceutical industries. It provides independent technical and scientific expertise on the quality of the drugs produced and their safety in use.

The objective of this study is to follow the stages of production of the tablet form dry "zanidip 10 mg" as well as the production of purified water, manufactured by the pharmaceutical company UPC. Thus, the physicochemical, microbiological quality control and the stability control of the tablet are carried out with the aim of verifying its compliance with the standards required by the European pharmacopoeia 6th edition.

Tests were carried out on the product in process, on the finished product, as well as on the purified water produced at the company level. As a result, results were obtained following 13 physico-chemical analyzes and 4 microbiological tests.

All the physicochemical and microbiological analyzes carried out on the finished product gave compliant values. The HPLC assay of the active principle, as well as the stability test revealed expected results in accordance with the standards of the European Pharmacopoeia version in force. Microbiological analysis showed the absence of *E.coli* in the finished product.

At this stage, the drug "Zanidip10mg" matches the pharmaceutical quality criteria and therefore is marketable.

### **Keywords :**

Zanidip 10mg, Tablet, European Pharmacopoeia, Purified water, quality control, Stability.

## ملخص:

ان الدواء منتج استهلاكي يخضع للوائح صارمة بالنظر إلى نسبة الريح و المخاطر. تُعرض المنتجات الطبية على أساس دلالاتها العلاجية وتصنف كل دلالة حسب فئات وفق تصنيفات المنظمة العالمية للصحة. ولهذا فإن مراقبة نوعية الدواء أمر أساسي ولا غنى عنه للصناعات الصيدلانية. فهو يوفر خبرة تقنية وعلمية مستقلة بشأن نوعية الأدوية المنتجة وسلامة استخدامها.

الهدف من هذه الدراسة هو اتباع خطوات إنتاج أقراص "zanidip 10 mg" وإنتاج المياه التي تصنعها شركة الأدوية UPC ، ومن ثم رصد مراقبة الجودة الفيز وكيميائية، الميكروبيولوجية والتحكم في استقرار أقراص من أجل التحقق من امتثالها للمعايير التي تتطلبها الطبعة السادسة دستور الادوية الاوروبي.

تم إجراء اختبارات على المنتج قيد المعالجة، و على المنتج النهائي، وكذلك على المياه النقية المنتجة على مستوى الشركة. ونتيجة لذلك، تم الحصول على النتائج بعد 13 تحليلاً فيزيائياً كيميائياً و4 اختبارات ميكروبيولوجية.

أعطت جميع التحليلات الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية التي أجريت على المنتج النهائي قيماً متوافقة. كشف اختبار HPLC للمبدأ النشط، وكذلك اختبار الثبات عن النتائج المتوقعة وفقاً لمعايير إصدار دستور الأدوية الأوروبي المعمول به. أظهر التحليل الميكروبيولوجي عدم وجود بكتيريا *E.coli* في المنتج النهائي.

و في هذه المرحلة يمكن القول ان الدواء "Zanidip 10 mg" يعتبر ذو نوعية صيدلانية جيدة وبالتالي قابل لتسويق.

## الكلمات المفتاحية:

Zanidip 10mg، أقراص، دستور الأدوية الأوروبي، مياه نقيه ، مراقبة الجودة ، الاستقرار.



---

## Liste des figures :

<b>Figure 1</b> : Salle de pesage .....	16
<b>Figure 2</b> : Tamiseur .....	17
<b>Figure 3</b> : Salle de granulation .....	18
<b>Figure 4</b> : La comprimeuse .....	19
<b>Figure 5</b> : La pelliculeuse .....	20
<b>Figure 6</b> : Salle du conditionnement .....	21
<b>Figure 7</b> : Friabilimetre .....	21
<b>Figure 8</b> : Duromètre .....	22
<b>Figure 9</b> : Désagrégation .....	23
<b>Figure 10</b> : Jauge d'épaisseur .....	23
<b>Figure 11</b> : Zanidip 10 mg .....	29
<b>Figure 12</b> : Union pharmaceutique constantinoise.....	34
<b>Figure 13</b> : Chromatogramme du blanc dosage PA.....	56
<b>Figure 14</b> : Chromatogramme dosage PA standard 1.....	57
<b>Figure 15</b> : Chromatogramme dosage PA essai 1.....	57
<b>Figure 16</b> : Chromatogramme dosage impureté (blanc).....	60
<b>Figure 17</b> : Chromatogramme dosage impureté (placebo).....	60
<b>Figure 18</b> : Chromatogramme dosage impureté (standard 1).....	60
<b>Figure 19</b> : Chromatogramme dosage impureté (essai 1).....	61
<b>Figure 20</b> : Chromatogramme dissolution (blanc) .....	63
<b>Figure 21</b> : Chromatogramme dissolution standard 1 .....	63
<b>Figure 22</b> : Chromatogramme dissolution essai 1 .....	64
<b>Figure 23</b> : La dégradation du Zanidip.....	67
<b>Figure 24</b> : Chromatogramme STD PA 2.....	76
<b>Figure 25</b> : Chromatogramme essai PA 2 .....	77
<b>Figure 26</b> : Chromatogramme STD imp .....	78
<b>Figure 27</b> : Chromatogramme essai imp 2 .....	79
<b>Figure 28</b> : Chromatogramme STD dissolution 2 .....	80
<b>Figure 29</b> : Chromatogramme essai dissolution 2.....	81

---

## Liste des tableaux :

<b>Tableau 1</b> : Les médicaments listés .	13
<b>Tableau 2</b> : Identité du Zanidip 10 mg.	25
<b>Tableau 3</b> : Les paramètres du zanidip 10 mg.	26
<b>Tableau 4</b> : Les caractéristiques du principe actif.	26
<b>Tableau 5</b> : Identification du principe actif.	26
<b>Tableau 6</b> : Structure de la molécule de lercanidipine et ces énantiomères.	27
<b>Tableau 7</b> : Excipient du noyau.	27
<b>Tableau 8</b> : Excipient de pelliculage.	28
<b>Tableau 9</b> : Les différents médicaments produits par l'UPC.	35
<b>Tableau 10</b> : Les types de stabilité.	47
<b>Tableau 11</b> : Les zones climatique par ICH.	48
<b>Tableau 12</b> : Contrôle physico-chimique de l'eau purifiée.	51
<b>Tableau 13</b> : Résultat d'analyse du test organoleptique.	51
<b>Tableau 14</b> : La mesure de la dureté.	52
<b>Tableau 15</b> : Les résultats du test d'épaisseur (mm).	52
<b>Tableau 16</b> : Résultat du test d'uniformité de masse (mg)	53
<b>Tableau 17</b> : Résultat d'analyse sensorielle.	53
<b>Tableau 18</b> : Résultat de la masse moyenne.	53
<b>Tableau 19</b> : La moyenne des teneurs individuelles.	54
<b>Tableau 20</b> : La moyenne des masses individuelles.	55
<b>Tableau 21</b> : Résultat du test de sécabilité.	55
<b>Tableau 22</b> : Les normes du test de sécabilité.	56
<b>Tableau 23</b> : Les constantes pour le calcul du pourcentage du dosage du PA.	58
<b>Tableau 24</b> : Les surfaces et les temps de rétention de standard, impureté 3 de chaque chromatogramme.	58
<b>Tableau 25</b> : Pourcentage de dosage principe actif.	58
<b>Tableau 26</b> : Les constants dosages des impuretés.	60
<b>Tableau 27</b> : Calculs des surface moyennes, des standards PA et les IMP 1, B, 3.	61
<b>Tableau 28</b> : Calculs des impuretés 1, B, 3.	61
<b>Tableau 29</b> : Calcul d'impureté 4.	61
<b>Tableau 30</b> : Calculs des impuretés inconnues.	62
<b>Tableau 31</b> : Constante dissolution.	63

---

<b>Tableau 32</b> : Calcules des moyennes des standard de dissolution. ....	64
<b>Tableau 33</b> : Calcules de pourcentage de libération du PA. ....	64
<b>Tableau 34</b> : Résultat d'étude de la stabilité. ....	66
<b>Tableau 35</b> : Contrôle microbiologique de stabilité. ....	67

---

## Liste des abréviations :

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

**AQ** : Assurance Qualité.

**BCG** : Bacille Calmette et Guérin.

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication.

**BPL** : Bonne Pratiques de Laboratoire.

**DCI** : Dénomination Commune Internationale.

**DDF** : Date De Fabrication

**DDP** : Date De Péréemption.

**Cps** : Comprimés.

***E.coli*** : *Escherichia coli*.

**EP** : Eau purifiée.

**GR** : Globule rouge.

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

**HR** : Humidité Relative.

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

**IPC**: In Process Control.

**ISO**: International Standard Organization.

**IUPAC**: International Union of Pure and Harmonization.

**LAF** : Lit d'Air Fluidisé.

**M** : Molaire.

**m<sub>1</sub>, m<sub>2</sub>** : Masse.

**MCA**: Mac Conkey Agar.

**MCB**: Mac Conkey Bouillon.

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

**PA** : Principe Actif.

**pH**: Potentiel Hydrogène.

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

**PTFE** : Filtres seringues en polytétra-fluoréthylène.

**PVC** : Polyvinyl chloride.

**Q1A (R2)** : Les études de stabilité pour les nouveaux principes actifs et les nouveaux.

**rpm** : Rotation par minute.

**SM<sub>3</sub>** : Solution mère impureté 3.

---

**SMC:** Solution à examiner.

**SMS :** Solution mère standard.

**SPA :** Société par actions.

**T :** Température.

**Tr :** Temps de rétention.

**tr/min :** Toure par minute.

**TSA:** Tryptic Soy Agar.

**TSB:** Tryptic Soy Broth.

**UPC :** L'union Pharmaceutique Constantinoise.

**UFC :** Unité Formant Colonie.

**UV :** Rayon ultra-violet.

**XXe :** Vingtième siècle.

---

## Table des matières :

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction..... 1

### Chapitre 01 : Synthèse bibliographique

1. La pharmacologie générale .....	2
1.1. Définition .....	2
1.2. Classification de la pharmacologie .....	2
1.2.1. La pharmacocinétique .....	2
1.2.2. La pharmacodynamie .....	3
1.2.3. Pharmacovigilance .....	3
1.2.4. La pharmacie galénique .....	3
1.3. Définition d'un médicament .....	4
1.4. L'origine des médicaments .....	4
1.4.1. Végétale .....	4
1.4.2. Animale .....	4
1.4.3. Synthétique .....	4
1.4.4. Biogénétique .....	5
1.4.5. Microbiologique .....	5
1.4.6. Minérale .....	5
1.5. La composition du médicament .....	5
1.5.1. Principe actif .....	5
1.5.2. Excipients .....	5
1.5.2.1. Les différents types d'excipients .....	6
1.5.2.2. Caractère d'inertie des excipients .....	7
1.6. Les différentes formes des médicaments .....	8
1.6.1. Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale.....	8

---

1.6.1.1. Les formes solides .....	8
1.6.1.2. Les formes liquides .....	9
1.6.2. Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale .....	9
1.6.2.1. Les suppositoires .....	9
1.6.3. Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée .....	10
1.6.3.1. Les pommades .....	10
1.6.3.2. Gels .....	10
1.6.4. Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire .....	10
1.6.4.1. Les collyres .....	10
1.6.5. Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale .....	10
1.6.5.1. Les préparations injectables .....	10
1.7. Les différentes voies d'administration des médicaments .....	10
1.7.1. La voie orale .....	10
1.7.2. Voie parentérale ou voie injectable .....	11
1.7.2.1. La voie intraveineuse .....	11
1.7.2.2. La voie intramusculaire .....	11
1.7.2.3. La voie sous-cutanée .....	11
1.7.3. Voies trans-muqueuses .....	11
1.7.3.1. Voie rectale .....	11
1.7.3.2. Voie nasale .....	11
1.7.3.3. Voie oculaire .....	11
1.7.3.4. Voie vaginale .....	11
1.7.4. La voie pulmonaire ou respiratoire .....	12
1.8. Les différents types de médicament .....	12
1.8.1. Le princeps .....	12
1.8.2. Le générique .....	12
1.8.3. Le placebo .....	12

---

1.9.	Classification des médicaments .....	12
1.9.1.	Les médicaments non listés .....	13
1.9.2.	Les médicaments listés .....	13
1.10.	La dénomination des médicaments .....	13
1.10.1.	La dénomination scientifique ou chimique .....	13
1.10.2.	La dénomination commune internationale .....	13
1.10.3.	La dénomination commerciale ou spéciale (Spécialité pharmaceutique) .....	14
1.11.	Référentiels .....	14
1.11.1.	L'autorisation de la mise sur le marché des produits pharmaceutiques à usage humain .....	14
1.12.	La Pharmacopée Européenne .....	14
1.12.1.	Le rôle de la Pharmacopée Européenne .....	15
2.	Fabrication des comprimés .....	16
2.1.	La pesée .....	16
2.2.	Le tamisage .....	16
2.3.	Granulation .....	17
2.3.1.	Séchage par le sécheur a lit d'air fluidisé .....	17
2.3.2.	Le lit d'air fluidisé .....	17
2.3.3.	Paramètres opératoires .....	18
2.3.3.1.	Débit d'air de fluidisation .....	18
2.3.3.2.	Humidité de l'air de fluidisation .....	18
2.3.3.3.	Température de l'air .....	18
2.3.3.4.	Température du produit .....	18
2.4.	Calibrage .....	18
2.4.1.	Ajout de lubrifiants et désintégrant .....	18
2.5.	La compression .....	19
2.6.	L'enrobage .....	19



---

2.6.1.	Dragéification .....	19
2.6.2.	Le pelliculage .....	20
2.7.	Le Conditionnement .....	20
2.7.1.	Conditionnement primaire .....	20
2.7.2.	Conditionnement secondaire .....	20
2.7.3.	Conditionnement unitaire .....	20
2.8.	Contrôle in process pour les comprimés non enrobés .....	21
2.8.1.	L'analyse sensorielle .....	21
2.8.2.	La teneur en humidité .....	21
2.8.3.	Test de friabilité .....	21
2.8.3.1.	Appareillage .....	21
2.8.4.	Test de dureté .....	22
2.8.4.1.	Appareillage .....	22
2.8.5.	Uniformité de masses .....	22
2.8.5.1.	Appareillage .....	22
2.8.6.	Test de masse moyenne .....	22
2.8.6.1.	Appareillage .....	22
2.8.7.	Test de variation de masse .....	22
2.8.7.1.	Appareillage .....	22
2.8.8.	Désagrégation des comprimés et des gélules .....	23
2.8.8.1.	Appareillage.....	23
2.8.9.	Test d'épaisseur .....	23
2.8.9.1.	Appareillage .....	23
2.8.10.	Test de sécabilité .....	24
2.8.11.	Test d'identification .....	24
2.8.12.	Test de dosage de lercanidipine HCl .....	24
2.8.12.1.	Principe de la HPLC .....	24

---

2.8.13. Test de pureté .....	24
2.8.14. Test de dissolution .....	24
3. Zanidip .....	25
3.1. L'hypertension artérielle .....	25
3.1.1. Les niveaux de tension artérielle .....	25
3.1.1.1. Pré-hypertension .....	25
3.1.1.2. Premier niveau .....	25
3.1.1.3. Deuxième niveau .....	25
3.2. Aspect physico-chimique du zanidip 10mg .....	25
3.3. Les composants .....	26
3.3.1. Principe actif .....	26
3.3.2. Les excipients .....	27
3.3.2.1. Excipient du noyau .....	27
3.3.2.2. Excipient de pelliculage .....	28
3.4. Mode d'action .....	28
3.5. Effets pharmacodynamiques .....	28
3.6. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions .....	29
4. Assurance qualité .....	30
4.1. La qualité .....	30
4.2. La qualité du médicament .....	30
4.3. L'assurance de la qualité .....	30
4.4. Les bonnes pratiques de fabrication .....	31
4.5. Les bonnes pratiques de laboratoire .....	32
4.6. Organisation internationale de normalisation (ISO) .....	32
4.7. Contrôle qualité des médicaments .....	32
4.7.1. Contrôles physico-chimiques .....	32
4.7.2. Contrôles microbiologiques .....	32

---

## Chapitre 02 : Matériel et méthodes

1. L'union pharmaceutique constantinoise UPC .....	34
1.1. Départements .....	34
1.2. Historique .....	34
1.3. Production .....	35
2. Production .....	36
2.1. Production de l'eau purifiée .....	36
2.2. Production du Znidip 10 mg .....	36
2.2.1. La pesée .....	36
2.2.2. La Granulation .....	36
2.2.2.1. Le tamisage .....	36
2.2.2.2. Préparation de la solution de mouillage de granulation humide .....	37
2.2.2.3. Préparation du mélange à sec .....	37
2.2.2.4. Granulation humide .....	37
2.2.2.5. Déchargement et émottage .....	37
2.2.2.6. Détermination de la teneur en humidité .....	37
2.2.3. Calibrage .....	37
2.2.4. Mélangeur .....	38
2.2.5. La compression .....	38
2.2.6. Pelliculage .....	38
2.2.6.1. Préparation des suspensions aqueuses de pelliculage .....	38
2.2.6.2. Opération de pelliculage .....	39
2.2.7. Le Conditionnement .....	39
2.2.7.1. Conditionnement primaire .....	39
2.2.7.2. Conditionnement secondaire .....	40
3. Contrôles qualité physico-chimiques .....	41
3.1. Contrôle qualité de l'eau purifiée .....	41

---

3.2.	Analyses physico-chimique des comprimés .....	41
3.2.1.	L'analyse sensorielle .....	41
3.2.2.	Test de friabilité .....	41
3.2.3.	Test de dureté .....	41
3.2.4.	Test de désagrégation .....	41
3.2.5.	Test d'épaisseur .....	41
3.2.6.	Test d'uniformité de la masse .....	42
3.2.7.	Test de masse moyenne .....	42
3.2.8.	Test de variation de masse .....	42
3.2.9.	Test de sécabilité .....	42
3.2.10.	Test d'identification .....	42
3.2.10.1.	Identification d'oxyde de fer .....	42
3.2.10.2.	Dioxyde de titane .....	42
3.2.11.	Test de dosage de lercanidipine HCl .....	43
3.2.11.1.	Préparation des solutions .....	43
3.2.12.	Test de pureté .....	44
3.2.12.1.	Préparation des solutions mère des impuretés 1, B et 3 .....	44
3.2.13.	Test de dissolution .....	44
3.2.13.1.	Préparations des solutions .....	45
3.3.	Analyse microbiologique .....	45
3.3.1.	Analyse microbiologique de l'eau purifiée .....	45
3.3.2.	Contrôle microbiologique du produit fini .....	46
3.3.2.1.	Préparation de l'échantillon .....	46
3.3.2.2.	Dénombrements des germes aérobies totaux .....	46
4.	Etude de stabilité de zanidip 10 mg .....	47
4.1.	Stabilité d'un médicament .....	47
4.2.	Type de stabilité .....	47

---

4.2.1. Zones climatiques selon l'ICH .....	48
4.3. Conditions des essais de stabilité .....	48
4.3.1. Etudes de stress .....	48
4.3.1.1. L'objectif par rapport au PA .....	48
4.3.1.2. L'objectif par rapport au médicament .....	48
4.3.2. Etudes en temps accéléré .....	48
4.3.3. Etudes en temps réel .....	49
4.3.4. Etudes de stabilité des lots de routine .....	49
4.3.5. Cas d'application .....	49
4.3.6. Application .....	49

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

1. Résultats et discussion partie physico-chimique et microbiologique .....	51
1.1. Contrôle qualité physico-chimique de l'eau purifiée .....	51
1.2. Contrôle qualité physico-chimique du produit au cours de la fabrication .....	51
1.2.1. Analyse organoleptique .....	51
1.2.2. Test de friabilité .....	51
1.2.3. Masse moyenne .....	52
1.2.4. Test de dureté .....	52
1.2.5. Désagrégation .....	52
1.2.6. Epaisseur .....	52
1.2.7. Uniformité de la masse .....	53
1.3. Contrôle qualité physico-chimique du produit finis .....	53
1.3.1. L'analyse sensorielle .....	53
1.3.2. Masse moyenne .....	53
1.3.3. Délitement .....	54
1.3.4. Test de variation de masse .....	54
1.3.5. Test de sécabilité .....	55

---

1.3.6.	Test d'identification .....	56
1.3.7.	Dosage PA .....	56
1.3.8.	Dosage des impuretés .....	59
1.3.9.	Dissolution du Znidip .....	62
1.4.	Contrôle qualité microbiologique .....	65
1.4.1.	Contrôle qualité microbiologique de l'eau purifiée .....	65
1.4.2.	Résultats de contrôle microbiologie du produit fini .....	65
1.4.2.1.	Dénombrement des bactéries .....	65
1.4.2.2.	Dénombrement des levures et moisissures .....	65
1.4.2.3.	Dénombrement d' <i>Ecoli</i> .....	65
1.5.	Etude de la stabilité .....	65
1.5.1.	Contrôle de stabilité microbiologique .....	67
<b>Conclusion</b>	.....	<b>69</b>
<b>Référence bibliographique</b>		
<b>Annexes</b>		

---

# *Introduction*

---

Chaque jour, avec confiance et espoir, des millions de personnes de tous pays consomment des médicaments sous toutes les formes, comprimés, poudres, capsules ou sirops afin de soulager ou prévenir toute une variété de maladies physiques et mentales.[1]

Dans le but d'instaurer cette confiance et de maîtriser la qualité de leurs produits, les industries pharmaceutiques ont pour vocation de rechercher, développer, fabriquer les médicaments et de les commercialiser, qu'ils soient à visée préventive ou curative. D'une manière générale, cette activité concerne les médicaments à usage humain, bien que quelques publications fassent aussi référence aux secteurs vétérinaires.[2]

A l'instar d'autres pays, l'industrie pharmaceutique en Algérie est considérée comme un élément important du système de santé. Cette industrie a joué un rôle prépondérant dans l'amélioration de la qualité et de l'espérance de vie.[3]

La production pharmaceutique locale en Algérie a ainsi augmenté au cours des cinq dernières années pour atteindre une valeur de 1 milliard de dollars et ce principalement en raison du fait que plus de 48 importateurs de médicaments exploitent désormais plus de 75 unités de production locale.[4]

Le processus de fabrication de tout médicament et notamment le « **zanidip 10mg** » est soumis à diverses méthodes d'analyse physico-chimique et microbiologique pour assurer une qualité optimale avant sa mise sur le marché à des fins thérapeutiques.

Le présent travail est une étude qui concerne le suivi de fabrication d'un comprimé antihypertenseur « **zanidip 10mg** », avec le contrôle qualité. Il a été réalisé au sein de l'entreprise « Union Pharmaceutique européenne » à Constantine.

L'étude est détaillée dans ce manuscrit, et elle se compose de trois chapitres : le premier chapitre est une synthèse bibliographique comprenant 4 parties, la 1<sup>ère</sup> partie présente la pharmacologie générale. La 2<sup>ème</sup> partie expose le procédé détaillé de fabrication des comprimés. La 3<sup>ème</sup> partie est une fiche technique du médicament « Zanidip 10 mg » et tous ses constituants. La 4<sup>ème</sup> partie décrit l'assurance qualité.

Le deuxième chapitre est consacré à l'étude expérimentale subdivisée en 4 parties mentionnées respectivement, les informations sur l'unité de production « Union Pharmaceutique Européenne », la production du comprimé « zanidip 10mg », le contrôle qualité qui est lui-même subdivisé en 3 sous-parties : le contrôle qualité physico-chimique, le contrôle qualité microbiologique et la stabilité « on going » du médicament. Vient ensuite un troisième chapitre relatif aux résultats obtenus et discussion. Et on achève ce manuscrit par une conclusion.



---

*Chapitre 01 :*  
*Synthèse bibliographique*

## **1. La pharmacologie générale :**

### **1.1. Définition :**

La pharmacologie est différente de la pharmacie. La pharmacologie est l'étude de la recherche et de la caractérisation des substances qui affectent le corps. S'intéresse à l'origine des médicaments, à leurs propriétés et à leurs effets, tels que biologiques, chimiques ou thérapeutiques, sur un organisme vivant. D'autre part, la pharmacie fait référence aux services de santé qui utilisent des concepts de pharmacologie pour améliorer les résultats de santé en milieu clinique. [5]

La pharmacologie est l'étude des effets des médicaments sur un système biologique. Il contient des éléments de médecine et de biologie et leur interaction. Les médicaments peuvent désigner de nombreuses substances différentes et sont définis comme toutes les molécules d'une substance (artificielle, naturelle ou endogène) qui ont un effet sur une cellule, un tissu ou un organe du corps.[6]

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

La pharmacologie contient plusieurs disciplines :

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

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

- De modéliser le devenir d'un PA depuis son administration jusqu'à son élimination finale.
- La variabilité sinter-individu : adaptation posologique et le suivi thérapeutique pharmacologique.
- Le choix de la forme galénique et de la voie d'administration.

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

- Son absorption.
- Passage d'un médicament dans la circulation sanguine à partir de son lieu d'administration.
- Sa diffusion dans l'organisme.
- Circulation du médicament soit à l'état libre dissous dans l'eau plasmatique soit fixé sur des constituants du sang (protéines, globules rouge). Seule la forme libre du médicament est «active» et peut se fixer sur les tissus.[7]

**1.2.2. La pharmacodynamie :**

Est l'étude de l'effet d'un médicament sur l'organisme. Un médicament peut avoir des effets sur l'organisme de deux manières différentes :

- Il peut soit modifier des conditions dans l'organisme.
- Soit il peut interagir avec des parties du corps spécifiques au niveau cellulaire ou sous-cellulaire.

Les études pharmacodynamiques ont pour principal objectif de recueillir des informations sur les effets d'un médicament sur l'organisme (les récepteurs qu'il active, par exemple). Ceci permet aux scientifiques d'évaluer l'efficacité du médicament, c'est-à-dire de savoir s'il a l'effet souhaité sur la cible et quelle est l'ampleur de cet effet. Ces études permettent également de mieux comprendre la relation entre la concentration de médicament dans l'organisme et l'ampleur de son effet. Les études pharmacodynamiques sont capitales pour évaluer l'innocuité d'un médicament. Elles identifient les effets indésirables dus au médicament et recherchent la plage de doses qui permet d'obtenir l'effet souhaité sur l'organisme (plage de doses thérapeutique).[6]

**1.2.3. Pharmacovigilance :**

Elle a pour objectif la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. Elle comporte :

- L'indication des effets secondaires et compilation des informations sur les médicaments.
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention.
- La réalisation des études et des travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments.[8]

**1.2.4. La pharmacie galénique :**

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

La pharmacie galénique met en forme le médicament et permet de présenter au malade le médicament :

- De la manière la plus adaptée à leur mode d'administration.
- Avec la garantie d'un dosage précis.
- D'une stabilité satisfaisante.

- Et d'une utilisation simple permettant l'observance.[6]

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

Selon la définition du dictionnaire pharmaceutique de l'OMS 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 tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

Le médicament est défini par la loi Algérienne relative à la protection et à la promotion de la santé dans l'article 170 de la loi n°85-05 du 16 février 1985 comme étant; «Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit eude restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologique en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques ».

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

L'origine du médicament dépend de la substance active appropriée.

#### **1.4.1. Végétale :**

L'utilisation des plantes en thérapeutique (Phytothérapie) est très ancienne. On utilise soit la plante entière, soit les produits d'extraction qu'elles fournissent. Plante entière ou parties de plantes, généralement utilisées sous forme de tisanes.[9]

#### **1.4.2. Animale :**

Du côté du règne animal, après que les organes et glandes d'origine animale aient été utilisés depuis l'antiquité, la découverte des différents systèmes endocriniens au début du XXe siècle a conduit à l'utilisation d'hormones purifiées d'origine animale, et notamment l'insuline en 1921.[10]

#### **1.4.3. Synthétique :**

C'est la principale source de production des médicaments modernes. Soit par synthèse totale, exemple : Acide Acétyle Salicylique, Chloramphénicol. Soit par hémi-synthèse : d'origine naturelle qui subit des transformations : molécule efficace, exemple : certaines pénicillines.

### 1.4.4. Biogénétique :

En utilisant les méthodes de génie génétique, on peut fabriquer des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain.

Exemple : les hormones (hormone de croissance, l'insuline) et les facteurs de croissance hématopoïétiques.

### 1.4.5. Microbiologique :

Il s'agit essentiellement de vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus.

Exemple :

- Vaccin BCG (contre la tuberculose), vaccin antigrippal.
- Certains antibiotiques comme la pénicilline, obtenue à partir de la culture de champignon du genre *Penicillium*.

### 1.4.6. Minérale :

Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments (Eau, Talc, Argiles, Bicarbonate de sodium, Sulfate de magnésium).  
Exemple de médicament à base d'argile : Simiticone (Smecta).

## 1.5. La composition du médicament :

### 1.5.1. Principe actif :

Est la partie active et efficace du médicament, c'est-à-dire celle qui va pénétrer dans l'organisme et apporter les effets thérapeutiques souhaités sur les lieux et organes cible, le principe actif est le pivot des médicaments. [11]

### 1.5.2. Excipients :

L'excipient est une substance solide, liquide ou gazeuse ne présentant pas une activité pharmacologique son rôle consiste à :

- Améliorer l'efficacité du principe actif.
- Assurer la stabilité et par conséquent la conservation.
- Faciliter l'administration des principes actifs.
- Améliorer l'aspect et le goût du médicament. [12]

### 1.5.2.1. Les différents types d'excipients :

On trouve de nombreuses catégories d'excipient :

#### – **Diluants :**

Les diluants complètent le volume de la matière active généralement insuffisante pour réaliser la forme galénique. Ils se présentent le plus souvent sous forme de poudres qui peuvent être choisies en fonction de leurs propriétés secondaires :

- Solubilité ou non dans l'eau.
- Pouvoir adsorbant.
- Mise à disposition du P.A. vis-à-vis de l'organisme.
- Qualité mécanique.[13]

#### – **Liants ou agglutinants :**

Leur rôle est d'améliorer ou d'obtenir la cohésion des particules entre elles. Ils sont utilisés en compression et en granulation humide ou sèche. Lorsqu'ils sont utilisés en compression, ils permettent de diminuer les forces de compression des comprimés.

En compression directe, ils permettent la formation d'une structure organisée qui favorise la cohésion des particules entre elles. Ils peuvent être choisis de manière à jouer en même temps le rôle de diluants.

En granulation humide, ils sont incorporés au mélange à granuler selon deux procédés :

- En utilisant le liant sous forme d'une solution concentrée.
- En incorporant le liant à l'état sec dans le mélange, la granulation humide étant faite avec de l'eau ou un solvant organique lorsque l'eau est un réactif de dégradation du P.A. [14]

#### – **Les lubrifiants :**

Il existe deux grandes familles de lubrifiants :

- Les lubrifiants d'écoulement qui améliorent la fluidité du grain ou de la poudre. Ils sont régulateurs d'écoulement et favorisent la phase de tassement en compression.
- Les lubrifiants antifrictions qui évitent l'adhérence des comprimés sur les poinçons de la machine à comprimer. Ils sont aussi des agents antigrippaux.

En général, ils sont intégrés dans le mélange avant compression. Comme ils sont pour la

plupart de nature hydrophobe, ils ralentissent la désagrégation des comprimés lorsqu'ils sont incorporés en phase externe de granulation. Ils donnent un bel aspect brillant et non poussiéreux au comprimé.[14]

– **Agents de désagrégation :**

Leur rôle est d'augmenter la vitesse de désagrégation et de favoriser ainsi la biodisponibilité du principe actif. Ils sont incorporés dans le mélange pendant la granulation ou avant la compression.

Le choix de l'agent de désagrégation se fera en fonction de la nature du mélange pulvérulent utilisé. Il existe deux types d'agents de désagrégation :

- **Agents gonflants** (les plus employés) très hydrophiles mais non hydrosolubles, destinés à faire éclater la texture du comprimé.
- **Agents très rapidement hydrosolubles** destinés à fragiliser la texture du comprimé dès son immersion dans l'eau. [14]

– **L'intermède :**

Il a pour rôle de faciliter l'homogénéité du médicament complexe lorsque deux ou trois molécules de la composition des médicaments sont chimiquement dissociables.[15]

– **Les colorants :**

La coloration joue un rôle esthétique et constitue un critère d'identification discriminant dans le cadre de l'identification du comprimé.[16]

– **Les conservateurs :**

Ils empêchent la dégradation des médicaments, ils empêchent également la prolifération de micro-organismes.[17]

### **1.5.2.2. Caractère d'inertie des excipients :**

Une seule propriété est commune à tous les excipients, l'inertie.

- Vis-à-vis du matériau de conditionnement. Le problème se pose surtout avec l'excipient liquide ou pâteux.
- Vis-à-vis de l'organisme. En principe, l'excipient n'a aucune activité propre. [18]

**1.6. Les différentes formes des médicaments :****1.6.1. Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale :****1.6.1.1. Les formes solides :**

Les formes galéniques solides dominent le marché du médicament, environ 80% des médicaments commercialisés sont préparés à l'état solide, ces formes galéniques sont administrées par la voie orale. [19]

**– Les sachets :**

Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de la solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie.

**– Les gélules ou capsules dures :**

Constituée d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament.

**Avantages :** fabrication simple et rapide, principe actif très vite libéré dans le tube digestif par destruction de l'enveloppe. En pédiatrie on peut vider la gélule dans les aliments.

**– Les comprimés :**

Préparation de consistance solide obtenue en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise du médicaments avalé, croqué ou dissout dans l'eau.

**Avantages :** solidité suffisante pour résister aux manipulations, conservation facile, possibilité de fabriquer de nombreuses variétés. [20]

– **Comprimés non enrobés :** plus simple et plus répandue.

– **Comprimés effervescents :** renferment dans leur composition des produits acides et bicarbonate qui réagissent rapidement avec l'eau, libération de gaz carbonique. Dissolution rapide.

– **Comprimés solubles ou dispensables :** comme les effervescents mais sans effervescence, enrobés ou non, facilement mis en solution ou en suspension dans l'eau avant absorption. [21]



- **Comprimés enrobés** : un comprimé enrobé est un comprimé recouvert d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatines et sucres.[22]
- **Comprimés gastro-résistants** : destiné à résister aux sucs gastriques et à libérer leur principe actif dans l'intestin. Ils sont utilisés pour les principes actifs détruits par l'acidité gastrique. [20]
- **Comprimés à libération modifiée** : enrobés ou non dont les excipients spéciaux et les procédés de fabrication particulier permettent de modifier la vitesse ou le lieu de libération du principe actif. Comprimé à libération prolongé dont le principe actif est libéré durant un temps assez long. Cela réduit le nombre de prise journalière, ils ne doivent pas être écrasés.[23]
- **Comprimés à utiliser dans la cavité buccale** : destinés à se dissoudre dans la bouche, donc son absorption se fait par deux mécanismes soit il sera sucé avec action locale du principe actif, soit avec absorption de principe actif par la muqueuse buccale qui permet un effet général, on appelle ça un comprimé sublingual.
- **Capsules molles** :  
Constituées d'une enveloppe épaisse, d'un seul bloc et de forme variable renfermant une unité de prise de médicament.[20]
- **Granulés** :  
Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs formés par agrégation des particules de poudres. Avalés tels quels, croqués, dissout ou désagrégés dans l'eau, effervescent. Présentés soit dans une boîte multi-doses où l'on prélève à la cuillère, soit en dose unitaire.

### 1.6.1.2. Les formes liquides :

- **Les sirops** :  
Ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.

### 1.6.2. Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale :

#### 1.6.2.1. Les suppositoires :

Les suppositoires sont des préparations de consistance molle ou solide auxquelles on

donne une forme qui facilite leur introduction dans le rectum.[24]

### **1.6.3. Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée :**

#### **1.6.3.1. Les pommades :**

Ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus). [25]

#### **1.6.3.2. Gels :**

Ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié, leurs consistance est visqueuse.[20]

### **1.6.4. Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire :**

#### **1.6.4.1. Les collyres :**

Ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil. Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination.

### **1.6.5. Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale :**

#### **1.6.5.1. Les préparations injectables :**

Ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire). [25]

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

La voie d'administration indique la façon dont le médicament est administré au malade. Elle définit le mode d'acheminement du principe actif à son lieu d'action.

### **1.7.1. La voie orale :**

La voie orale consiste en une administration orale. Le patient avale le médicament par un mouvement spécial de la langue. C'est une voie d'administration simple car c'est une posture habituelle, presque un réflexe conditionné. [76]

**1.7.2. Voie parentérale ou voie injectable :****1.7.2.1. La voie intraveineuse :**

Le médicament est directement injecté dans la veine à l'aide d'une aiguille ou d'un cathéter.

**1.7.2.2. La voie intramusculaire :**

Le médicament est injecté directement dans un muscle profond (quart supéro-externe de la fesse) avec une aiguille longue. Le muscle étant richement vascularisé, le médicament va diffuser dans les vaisseaux sanguins et la circulation générale.

**1.7.2.3. La voie sous-cutanée :**

Le médicament est injecté sous la peau dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse) à l'aide d'une aiguille fine et courte.[24]

**1.7.3. Voies trans-muqueuses :****1.7.3.1. Voie rectale :**

Comme la muqueuse rectale est très vascularisée, elle permet d'obtenir une action générale ou locale selon le type de médicament. Sont administrés par cette voie les suppositoires, les lavements et les pommades rectales.

**1.7.3.2. Voie nasale :**

On l'utilise pour traiter localement les infections de la sphère nasale (Poudres, pommades, solutions).

**1.7.3.3. Voie oculaire :**

La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles (collyres, pommades ophtalmiques, inserts ophtalmiques).

**1.7.3.4. Voie vaginale :**

Les médicaments employés par cette voie sont destinés à une action locale car la muqueuse vaginale est faiblement perméable. On utilise les ovules, les comprimés vaginaux, les crèmes et gelées vaginales et les capsules vaginales.[26]

**1.7.4. La voie pulmonaire ou respiratoire :**

Cette voie permet l'administration de médicaments sous forme d'aérosol pour une action locale. Le principe actif est résorbé rapidement par les muqueuses trachéales et bronchiques et permet le traitement d'urgence.[20]

**1.8. Les différents types de médicament :****1.8.1. Le princeps :**

Un médicament « princeps » ou médicament d'origine, est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation), lorsque ce dernier tombe dans le domaine public les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce « princeps ». Fabriqué avec la même molécule active, ce médicament est appelé « générique ».[17]

**1.8.2. Le générique :**

Le médicament générique est une notion très encadrée : c'est une copie d'un médicament original, mais pas nécessairement une copie strictement identique. Il doit avoir la même composition qualitative (la même molécule) et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence (encore appelée médicament original ou princeps) et démontrer sa bioéquivalence avec cette dernière, c'est-à-dire démontrer qu'il se comporte de la même manière dans l'organisme. [27]

**1.8.3. Le placebo :**

Préparation dépourvue de tous principes actifs, utilisée à la place du médicament pour son effet psychologique et on parle : « d'effet Placebo ». Il est constitué de substances neutres (exemple : eau) ou d'excipient uniquement dans les expérimentations. Le placebo est administré au lot témoin qui ne reçoit pas de principe actif seulement pour vérifier si l'excipient interfère ou non dans l'action du principe actif.[15]

**1.9. Classification des médicaments :**

Les médicaments sont soit librement accessibles sans ordonnance (médicaments non listés), soit soumis à une réglementation de prescription, de dispensation, de détention. Ce classement figure dans l'A.M.M.

**1.9.1. Les médicaments non listés :**

Ces médicaments sont en vente libre, disponibles sans ordonnance, remboursables ou non. Il existe 2 catégories : les médicaments « conseils » prescrits par les pharmaciens aux malades qui demandent conseil au pharmacien à l’occasion d’un symptôme et les médicaments « grand public » dont la promotion est assurée dans les médias et qui sont demandés par les patients-clients aux pharmaciens.[28]

**1.9.2. Les médicaments listés :**

**Tableau 1 :** Les médicaments listés [29].

Liste	Ordonnance	Durée de la prescription	Quantité délivrée
Liste I ou tableau A	Ordonnance simple non renouvelable sauf mention contraire « à renouveler X fois »	Renouvelée jusqu’à 12 mois	Par fraction de 30 jours au maximum
Liste II ou tableau C	Ordonnance simple renouvelable sauf mention contraire « à ne pas renouveler »	Limitée à 12 mois	Par fraction de 30 jours au maximum (contraceptifs 3 mois)
Stupéfiants ou tableau B	Ordonnance sécurisée	De 7 à 28 jours selon la substance et la forme pharmaceutique	De 7 à 28 jours selon la prescription

**1.10. La dénomination des médicaments :**

Les médicaments ont au moins trois noms : chimique, un autre générique et un nom commercial (de marque).

**1.10.1. La dénomination scientifique ou chimique :**

Elle est élaborée à l’aide de règle de nomenclatures très strictes étudiées par L’IUPAC. Ce nom décrit la substance atomique ou moléculaire du médicament.

**1.10.2. La dénomination commune internationale :**

Elle est attribuée par L’OMS selon des directives générales permettant de regrouper selon des assonances voisines des produits appartenant à la même classe pharmacologies. Ils ont le même suffixe.

### 1.10.3. La dénomination commerciale ou spéciale (Spécialité pharmaceutique) :

Le nom de marque est choisi par le laboratoire pharmaceutique qui produit ou distribue le médicament en question.[30]

### 1.11. Référentiels :

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

L'AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisantes et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises. Aucune considération économique n'est prise en compte dans la procédure d'AMM. Les données scientifiques issues des phases recherche et développement sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans un dossier d'AMM déposé auprès de l'autorité compétente nationale.

Le dossier d'AMM comporte plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation par les autorités:

- **La partie qualité renseigne tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament** : principalement la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.
- **La partie sécurité compile les études conduites lors du développement préclinique** : c'est à dire les données de comportement in vivo dans l'organisme non humain du médicament pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique principalement.
- **La partie efficacité correspond à l'ensemble des résultats des études cliniques** : menées sur l'Homme sain et ou malade, qui permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice / risque qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale.

### 1.12. La Pharmacopée Européenne :

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle qualité des médicaments au sein des pays signataires de la convention relative à son élaboration.

Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité pendant les processus de développement, de production et de commercialisation.

Elles concernent la composition qualitative et quantitative et les essais à effectuer sur les médicaments, sur les matières premières utilisées dans leur production et sur les intermédiaires de synthèse. Tous les producteurs de médicaments et/ou de substances à usage pharmaceutique doivent donc appliquer ces normes de qualité pour pouvoir commercialiser leurs produits dans les états signataires de la convention.

**1.12.1. Le rôle de la Pharmacopée Européenne :**

Est de participer à la protection de la santé publique par le biais de l'élaboration de spécifications communes reconnues relatives à la qualité du médicament et de ses composants. Ces spécifications doivent être appropriées puisqu'elles constituent, pour le patient, l'une des garanties fondamentales en matière de sécurité d'emploi des médicaments. En outre, leur existence facilite la libre circulation des médicaments au sein de l'Europe et au-delà. Les monographies et autres textes de la Pharmacopée Européenne sont élaborés de façon à répondre aux besoins :

- Des autorités réglementaires.
- Des services chargés du contrôle qualité des médicaments et de leurs constituants.
- Des fabricants de médicaments et de leurs différents composants. [31]

## **2. Fabrication des comprimés :**

La fabrication de comprimés se déroule en plusieurs étapes distinctes. Chacune de ces étapes est déterminante afin d'assurer la qualité du produit final. Lors de la fabrication d'un comprimé, il est nécessaire dans un premier temps de former des grains qui seront ensuite séchés puis compactés pour former des comprimés.[32]

La fabrication comprend les opérations liées à l'approvisionnement en matières premières et articles de conditionnement, opérations de production, contrôle qualité, libération des lots et opérations de stockage correspondantes défini par les bonnes pratiques.[33]

### **2.1. La pesée :**

La salle de pesée est la porte d'entrée vers la fabrication et un point de transition important pour les matériaux de l'entrepôt à la zone de traitement. Le traitement à ce stade du processus est la clé pour assurer une fabrication continue. En prêtant une attention particulière à la disposition, à l'équipement et au fonctionnement de la salle de pesée, on peut établir un point de départ pour un processus de fabrication efficace.[34]

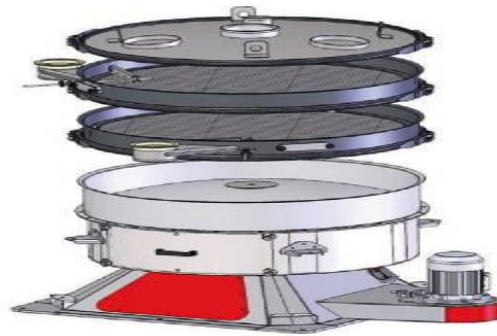


**Figure 1 :** Salle de pesage [35].

### **2.2. Le tamisage :**

Avant de tamiser les matières premières, on doit faire une deuxième pesée par une autre balance pour la configuration. Cette opération a pour but l'obtention des grains et des poudres à des dimensions semblables; il est nécessaire alors de faire un tamisage qui permet de trier et de séparer les différentes tailles des grains, on utilise un tamis de 20 mèche.[36]





**Figure 2:** Tamiseur [37].

### 2.3. Granulation :

La granulation est une opération ayant pour but de transformer des particules de poudre cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains [38]. La granulation est utilisée dans beaucoup d'industries allant de l'industrie des minerais à celle des engrais, de l'agroalimentaire et de l'industrie pharmaceutique. Même si la granulation de poudres pharmaceutiques est d'abord utilisée pour préparer des comprimés, la forme granule est aussi utilisée telle quelle ou mise en gélule. [39]

Il existe deux types de granulations :

- **La granulation (en voie) sèche :** la granulation est effectuée sans présence de liant ou à l'aide d'un agent liant sec et résulte uniquement d'une action mécanique. La poudre subit un compactage suivi d'un broyage et les grains sont finalement calibrés pour atteindre la taille désirée.
- **La granulation humide :** dans ce cas, la taille des particules est augmentée par mélange et ajout d'un liquide de mouillage. Celui-ci est dispersé sur la poudre en agitation et permet de créer des ponts liquides mobiles entre les particules et donner leur cohésion aux grains après séchage de la poudre. [40]

#### 2.3.1. Séchage par le sécheur à lit d'air fluidisé :

Cette étape permet de diminuer le taux d'humidité à une valeur adaptée pour éviter la dégradation du principe actif et permettre la mise en forme. Un taux minimal d'humidité est cependant nécessaire pour conserver les propriétés physiques de compressibilité.

#### 2.3.2. Le lit d'air fluidisé :

L'équipement de lit fluidisé est une unité spécialement conçue pour séchage conforme aux normes internationales de qualité et avec toutes les dernières fonctionnalités intégrées. [41]

**2.3.3. Paramètres opératoires :****2.3.3.1. Débit d'air de fluidisation :**

Le débit d'air permet de mettre en fluidisation la poudre ou le granulé dans un mouvement d'air chaud. Un débit d'air trop important entraîne les poudres vers les filtres avec risque non seulement de colmatage de ces filtres mais également risque de formation importante de particules fines (< 125 m) néfastes à une bonne compression. Un débit d'air insuffisant entrainera un séchage long et souvent hétérogène.

**2.3.3.2. Humidité de l'air de fluidisation :**

Afin d'obtenir des conditions de séchage homogènes tout au long de l'année et d'optimiser les temps de séchage, il est recommandé de traiter l'air (humidité+ filtration).

**2.3.3.3. Température de l'air :**

La température de l'air entrant peut varier de 40 °C à 80 °C. Généralement, deux séquences de séchage à températures différentes se succèdent.

**2.3.3.4. Température du produit :**

Une sonde à l'intérieur de la cuve du sécheur à lit d'air fluidisé permet l'évolution du séchage.[42]

**2.4. Calibrage :**

Il permet d'obtenir une bonne répartition granulométrique par passage au travers d'une grille calibrée.

**2.4.1. Ajout de lubrifiants et désintégrant :**

Le but de lubrification est de faciliter l'écoulement et d'éviter le collage du granulé séché dans les trémies d'alimentation et les machines de mise en forme (presse à comprimer).[41]



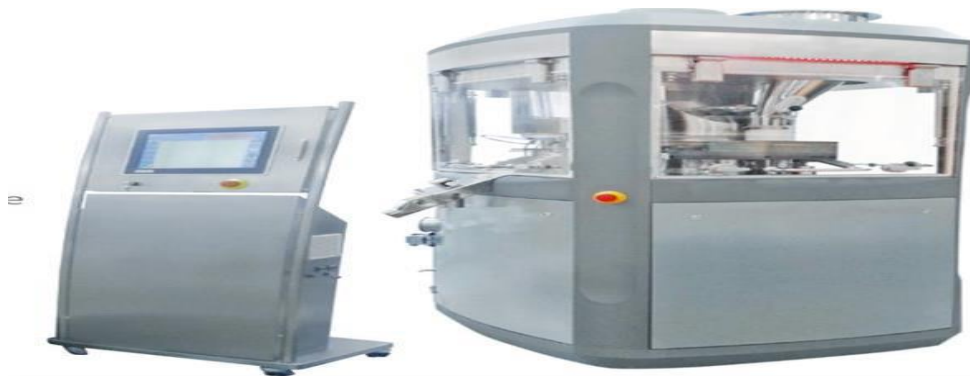
**Figure 3 :** Salle de granulation [43].

**2.5. La compression :**

La compression est une matrice, dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du granule. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et avec le poinçon inférieur, comprime le granulé jusqu'à obtenir un comprimé. Le poinçon supérieur se retire, le poinçon inférieur remonte et éjecte le comprimé.

Il existe deux types de machines à comprimer :

- Machines à comprimer alternatives.
- Machines à comprimer rotatives.



**Figure 4 :** La compresseuse [44].

**2.6. L'enrobage :**

L'enrobage consiste à recouvrir un support solide à l'aide d'une couche de produit (le plus souvent thérapeutiquement inerte) plus ou moins épaisse.

On distingue communément deux techniques d'enrobage : la dragéification (enrobage au sucre) et le pelliculage (enrobage à l'aide d'un produit filmogène). Ces deux techniques sont très différentes l'une de l'autre, tant au niveau du mode opératoire qu'au niveau du résultat obtenue.

**2.6.1. Dragéification :**

Le liquide d'enrobage utilisé est un sirop de sucre (généralement à 70%) dans lequel on ajoute éventuellement des pigments et des charges. Il est à préparer extemporanément pour éviter tout problème de conservation ou de cristallisation. Certains fournisseurs proposent des produits prêts à l'emploi et il suffit de disperser dans l'eau au moment de l'emploi, ce qui permet ainsi un gain de temps de préparation.

**2.6.2. Le pelliculage :**

Cette technique consiste à enrober un matériau support avec des agents filmogènes. En séchant, ces agents filmogènes vont former une fine pellicule (quelques dizaines de microns d'épaisseur) autour du noyau. Le liquide de pelliculage est pulvérisé sur les noyaux en mouvement. Le pelliculage ne modifie ni la forme, ni la masse des comprimés.

**Remarque :** Avant de procéder à l'enrobage, il faudra s'assurer que les noyaux sont mécanisables (forme, surface, dureté et friabilité).[42]



**Figure 5 :** La pelliculeuse [45].

**2.7. Le Conditionnement :**

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 [46]. Ces éléments assurent la présentation d'un médicament terminé avant sa remise au public à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition son rôle est de protéger le médicament tout au long de son parcours. [47]

**2.7.1. Conditionnement primaire :**

Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (exemple : plaquette, flacon, ampoule).[48]

**2.7.2. Conditionnement secondaire :**

Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (exemple : étui). [49]

**2.7.3. Conditionnement unitaire :**

Il correspond à la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient uni dose, destinée à l'administration au patient. [50]



**Figure 6 :** salle du conditionnement [51].

## **2.8. Contrôle in process pour les comprimés non enrobés :**

Les principes des tests du contrôle qualité sont les suivants :

### **2.8.1. L'analyse sensorielle :**

Il est très important de présenter les médicaments avec une bonne apparence lors de l'inspection. L'analyse sensorielle est fondée sur trois niveaux métrologiques : percevoir, identifier et discerner. [52]

### **2.8.2. La teneur en humidité :**

La teneur en humidité a des conséquences sur l'aptitude au traitement, la durée de conservation, la fonctionnalité et la qualité d'un produit. En outre, la teneur en humidité maximale admissible dans certains produits est strictement réglementée. Elle est généralement déterminée selon une approche thermogravimétrique, c'est-à-dire par perte par dessiccation.

### **2.8.3. Test de friabilité :**

La friabilité est le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

#### **2.8.3.1. Appareillage :**

Tambour rotatif normalisé à chaque rotation. Les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure selon une trajectoire curviligne. Avec une vitesse de rotation de 25 tr/min. [53]



**Figure 7 :** Friabilimetre [54].

**2.8.4. Test de dureté :**

Essai destiné à déterminer la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

**2.8.4.1. Appareillage :**

Deux mâchoires se déplaçant l'une vers l'autre, la mesure se fait sur 10 comprimés. [55]



**Figure 8 :** Duromètre [56].

**2.8.5. Uniformité de masses :**

Essai destiné à déterminer la masse unitaire des solides divisés.

**2.8.5.1. Appareillage :**

La pesée se fait par une balance analytique. [52]

**2.8.6. Test de masse moyenne :**

Ce test a pour but d'évaluer la régularité du poids. Selon la pharmacopée européenne version en vigueur.

**2.8.6.1. Appareillage :**

La pesée se fait par une balance analytique.

**2.8.7. Test de variation de masse :**

Ce test a pour but de garantir l'uniformité du pourcentage du principe actif dans chaque comprimé.

**2.8.7.1. Appareillage :**

La pesée se fait par une balance analytique. [57]

**2.8.8. Désagrégation des comprimés et des gélules :**

Essai destiné à déterminer l'aptitude des comprimés et des gélules à se désagréger en milieu liquide dans le temps présent.

**2.8.8.1. Appareillage**

Assemblage rigide de six tubes cylindriques pourvus d'un disque (un comprimé ou une gélule par tube entre le fond perforé et le disque).

L'appareil est placé dans un vase cylindrique d'un litre d'eau maintenue à  $37\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ . Un dispositif mécanique assure un mouvement vertical, alternatif et régulier de l'assemblage.[53]



**Figure 9 :** Désagrégation [58].

**2.8.9. Test d'épaisseur :**

Jauge d'épaisseur ou testeur est un instrument qui mesure l'épaisseur des comprimés ou des gélules en millimètres. En tenant la jauge d'épaisseur dans la main droite, on appuie sur le levier du pouce avec le pouce droit pour ouvrir les mâchoires de la jauge. Avec la main gauche, on insère la tablette entre les mâchoires, puis on les ferme en relâchant le levier du pouce. On lise ensuite la valeur mesurée à partir de l'affichage de la jauge d'épaisseur.

**2.8.9.1. Appareillage :**

Il s'agit d'une jauge d'épaisseur électronique portable, économique et simple, particulièrement utile pour l'opérateur de la presse. [52]



**Figure 10 :** Jauge d'épaisseur [59].

**2.8.10. Test de sécabilité :**

Le test de sécabilité a pour objectif de s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue après fractionnement du comprimé. Le test est réalisé sur les comprimés portant une ou plusieurs barres de cassure qui permettent de satisfaire à la posologie. [57]

**2.8.11. Test d'identification :**

Ce test est effectué chaque 10 lots dans le but de confirmer l'identité des deux réactifs et la présence d'oxyde de fer et dioxyde de titane. [52]

**2.8.12. Test de dosage de lercanidipine HCl :****2.8.12.1. Principe de la HPLC :**

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). 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. [60]

**2.8.13. Test de pureté :**

Le contrôle des impuretés dans les produits pharmaceutiques est un sujet de préoccupation, c'est l'assurance de la qualité et de la stabilité du produit en identifiant les principales impuretés. [52]

**2.8.14. Test de dissolution :**

C'est un essai qui permet de vérifier que le comprimé a libéré son principe actif et que cette substance active s'est dissoute dans le milieu prescrit. [53]



**3. Zanidip :**

Zanidip est un médicament constitué d'un principe actif, qui présente une activité thérapeutique, et des excipients inactifs du point de vue thérapeutique. Ce médicament est un vasodilatateur et appartient à la famille des inhibiteurs calciques. Il est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle.

**3.1. L'hypertension artérielle :**

L'hypertension artérielle, ou haute pression sanguine est caractérisée par une pression artérielle anormalement élevée dans les parois internes des artères. Pendant les périodes de stress ou d'effort physique, il est normal que la pression artérielle augmente. Mais chez les patients hypertendus, la pression artérielle reste élevée même au repos ou sans stress. A long terme, l'hypertension est un facteur de risque important pour de nombreuses maladies.

**3.1.1. Les niveaux de tension artérielle :****3.1.1.1. Pré-hypertension :**

La tension systolique se situe entre 120 et 139 mm Hg ou la tension diastolique entre 80 et 89 mmHg.

**3.1.1.2. Premier niveau :**

La tension systolique se situe entre 140 et 159 mm Hg ou la tension diastolique entre 90 et 99mmHg.

**3.1.1.3. Deuxième niveau :**

La tension systolique est égale ou supérieure à 160 mm Hg ou la tension diastolique est égale ou supérieure à 100 mm Hg. [61]

**3.2. Aspect physico-chimique du zanidip 10mg :****Tableau 2 : Identité du Zanidip 10 mg.**

<b>Identification</b>	
<b>DCI</b>	<b>Nom commercial</b>
chlorhydrate de lercanidipine	Zanidip10 mg

**Tableau 3 : Les paramètres du zanidip 10 mg.**

<b>Données pharmacocinétiques</b>					
<b>Durée de l'action</b>	<b>Demi-vie d'élimination</b>	<b>Excrétion</b>	<b>Forme</b>	<b>Dosage</b>	<b>Conservation</b>
≥ 24 heures	8 à 10 heures	50% sont excrétés par l'urine	comprimé pelliculé sécable	10 mg	Doit être conservé dans la boîte, à l'abri de la lumière, pendant 2 ans
<b>Considération thérapeutique</b>					
<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Sous classe thérapeutique</b>	<b>Voie d'administration</b>		<b>Indications</b>	
Cardiologie	Antihypertenseur	Orale		chez les adultes	

**3.3. Les composants :**

**3.3.1. Principe actif :**

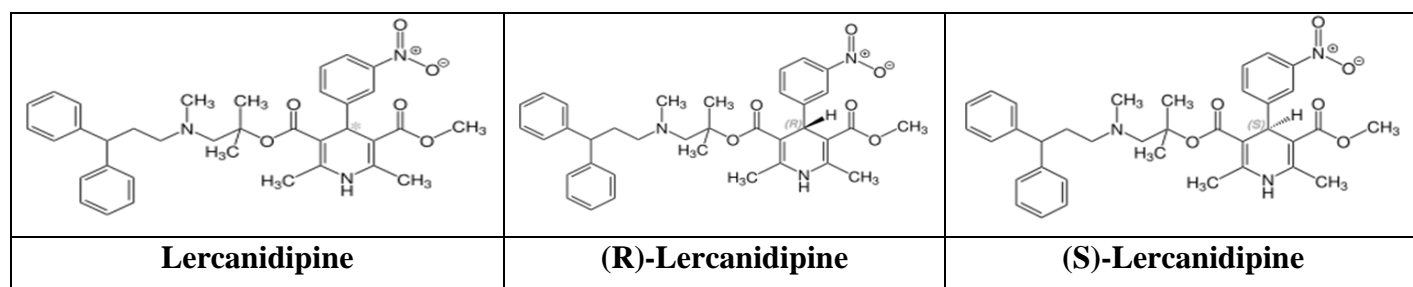
**Tableau 4 : Les caractéristiques du principe actif.**

<b>Aspect</b>	<b>L'odeur</b>	<b>Couleur</b>
Poudre microcristalline	Inodore	Jaune citrine

**Tableau 5 : Identification du principe actif.**

<b>La famille</b>	<b>Dihydropyridines</b>
<b>IUPAC</b>	5-O-[1-[3,3-diphenylpropyl (methyl) amino]-2-methylpropan-2-yl] 3-O-methyl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate ; hydrochloride
<b>Masse molaire</b>	611,7272 ± 0,0341 g/mol C 70,68%, H 6,76%, N 6,87%, O 15,69%
<b>Formule</b>	C <sub>36</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> + HCl
<b>L'effet</b>	antagoniste du calcium
<b>Solubilité (20-25 °C)</b>	Eau : 9,3 mg/100 ml Ethanol : 4,7 g/100 ml
<b>PKa (lercanidipine+HCl)</b>	16,96
<b>Point de fusion</b>	195-198 °C

Tableau 6 : Structure de la molécule de lercanidipine et ces énantiomères.



3.3.2. Les excipients :

3.3.2.1. Excipient du noyau :

Tableau 7 : Excipient du noyau.

Nom excipient	Rôle	Formule	aspect	Autre paramètres
<b>Povidone K30</b>	Liant	$(C_6H_9NO)_n$	Poudre blanc-jaune hygroscopique	Solubilité : - Facilement soluble dans l'eau (1 g dans 10 ml) - Facilement soluble dans l'éthanol (1g dans 10 ml) - Peu soluble dans l'acétone (0,1 g dans 10 ml) pH = 3,66
<b>Glycolat d'amidon sodique</b>	Désintégrant	$C_8H_{16}NaO_8$	Poudre fine blanche	Solubilité : - Pratiquement insoluble dans le dichlorométhane - Donne une solution transparente dans l'eau pH = 5,83
<b>L'eau purifiée</b>	Solvant	$H_2O$	Liquide transparent	pH = [6-9] Ne contenant que la molécule $H_2O$ et aucun autre élément chimique
<b>Cellulose microcristalline</b>	Diluant	$C_{6n}H_{10n+2}O_{5n+1}$	Poudre blanche fine	Solubilité : - Pratiquement insoluble dans l'eau - Pratiquement insoluble dans l'acétone - Pratiquement insoluble dans l'acide dilué - Pratiquement insoluble dans l'NOOH 50 g/l pH= 6,60 à 24,6 °C

<b>Lactose monohydrate</b>	Diluant	$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche	Solubilité : - Facilement mais lentement soluble dans l'eau - Pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96% pH =4,0 – 6,5 Point de fusion : 202 °C
<b>Stéarate de magnésium</b>	Lubrifiant	$C_{36}H_{70}MgO_4$	Poudre blanche, très fine, légère onctueuse à la touche	Solubilité : - Pratiquement insoluble dans l'eau - Pratiquement insoluble dans l'éthanol Point de fusion : 88,5 °C

**3.3.2.2. Excipient de pelliculage :**

**Tableau 8 :** Excipient de pelliculage.

Nom excipient	Rôle	Composant
<b>Opadry Oy-SR-6497</b>	Pelliculage la couleur est jaune grâce à l'excipient oxyde de fer.	- Hypromellose - Talc - Dioxyde de titane - Macrogol 6000 - Oxyde de fer jaune
<b>Eau purifiée</b>	Solvant	H <sub>2</sub> O

**3.4. Mode d'action :**

Lercanidipine est un antagoniste du calcium de la classe des dihydro-pyridines, qui peut inhiber l'afflux transmembranaire de calcium provenant des muscles lisses et du myocarde. Le mécanisme de son effet antihypertenseur est dû à l'effet relaxant direct sur le muscle lisse vasculaire, réduisant ainsi la résistance périphérique totale dans son ensemble.

**3.5. Effets pharmacodynamiques :**

Malgré une courte demi-vie plasmatique, la lercanidipine a une activité antihypertensive prolongée grâce à son coefficient de partage membranaire élevé. La lercanidipine est dépourvue d'effets inotropes négatifs en raison de sa sélectivité vasculaire élevée.

Comme la vasodilatation induite par ZANIDIP est progressive, une hypotension aiguë accompagnée de tachycardie réflexe a rarement été observée chez les patients hypertendus. Comme pour les autres 1,4-dihydropyridines asymétriques, l'activité anti hypertensive de la lercanidipine est principalement due à son énantiomère (S).

**3.6. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**

- Kétoconazole, Itraconazole risque majoré d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.
- Amifostine majoration de l'effet antihypertenseur.
- Jus de pampleousse risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la lercanidipine.
- Alphabloquants à visée urologique : alfuzosine, prazosine, térazosine, tamsulosine majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majorée.
- Il est préférable de ne pas utiliser la lercanidipine pendant la grossesse et allaitement.

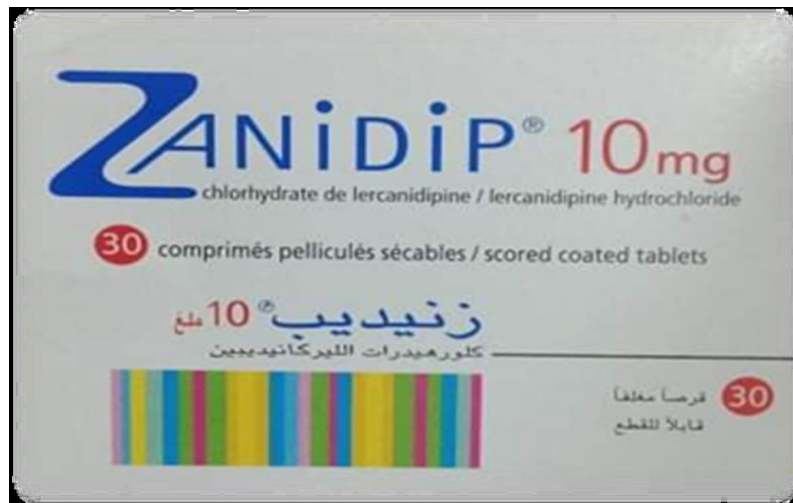


Figure 11 : Zanidip 10 mg [62].

### 4. Assurance qualité :

#### 4.1. La qualité :

La qualité peut se définir respectivement selon les 3 normes ISO : ISO 8402 (1987), ISO 8402 (1994) et ISO 9000 (2000) en tant que : «Ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins de l'utilisateur», «Ensemble des caractéristiques d'une entité qui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites» et «Aptitude d'un ensemble de caractéristiques à satisfaire des exigences».

A partir de cette différente définition, deux points sont constatés :

- La satisfaction des clients.
- Les aspects d'exigence qui couvrent les besoins et les attentes. [63]

#### 4.2. La qualité du médicament :

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

- **Efficace** : effet thérapeutique requis et suffisant.
- **Sûr** : la santé du patient ne doit pas être mise en jeu.
- **Contrôlé par un système qualité** : qui garantit sa reproductibilité.

Tous ces aspects sont renseignés dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), qui est en quelque sorte la carte d'identité du produit, car il regroupe l'efficacité et la sûreté du médicament (via les essais cliniques et précliniques) et la qualité (via les contrôles mis en place par le fabricant). Eléments qui nous assurent que le médicament est reproductible et de qualité et que le fabricant a un système de qualité efficace.[64]

#### 4.3. L'assurance de la qualité :

C'est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide.

L'assurance de la qualité c'est :

- Assurer la conformité et la qualité du produit.

- Garantir l'homogénéité du lot.
- Garantir la reproductibilité des fabrications.
- Garantir l'historique et la traçabilité.
- Assurer la sécurité du patient.
- Garantir les conditions de fabrication des médicaments, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis.

Selon la norme ISO 9000:2005, l'assurance qualité (AQ) est la "Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites" [65]. Toutes activités ou actions ayant une possible influence sur la qualité du médicament doivent être englobées dans le concept d'AQ. C'est une discipline qui a pour but la prévention de la non-qualité plutôt que la détection. Elle permet également de repérer les dysfonctionnements occasionnels, de les corriger et d'éviter leur répétition.[66]

#### **4.4. Les bonnes pratiques de fabrication :**

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Dans l'industrie pharmaceutique, les guides B.P.F sont des référentiels utilisés de manière mondiale. Il existe des recueils régulièrement actualisés dans lesquels on retrouve l'ensemble des textes. Globalement, le contenu de ces guides ne diffère pas dans le fond. Les objectifs à atteindre sont comparables.

Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :

- Un personnel qualifié et formé de façon appropriée.
- Des locaux convenables et suffisamment spacieux.
- Du matériel et des services adéquats.
- Des produits, récipients et étiquettes corrects.
- Des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique.
- Un stockage et des moyens de transport appropriés.[67]

**4.5. Les bonnes pratiques de laboratoire :**

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ont été mises en place pour promouvoir la qualité et la validité des données d'essai servant à établir la sûreté des produits chimiques. Les principes BPL s'appliquent à toute les études de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement requises à des fins d'homologation ainsi qu'aux fins de la réglementation de produits chimiques industriels.

**4.6. Organisation internationale de normalisation (ISO) :**

La famille ISO 9000 désigne un ensemble de normes relatives à la gestion de la qualité publiées par l'organisation internationale de normalisation (ISO). Avec plus de 1,1 million de certificats délivrés à l'échelon mondial, l'ISO 9001 est la norme ISO la plus utilisée dans le monde. Elle établit les exigences à suivre par les entreprises pour démontrer qu'elles sont en mesure de fournir à leurs clients des produits et services de bonne qualité.[68]

**4.7. Contrôle qualité des médicaments :**

À l'issue de la réalisation de certaines étapes de la fabrication industrielle, des tests de contrôle sont obligatoires dans les laboratoires et qui répondant aux Bonnes Pratiques de laboratoires (BPL). Le contrôle qualité de ces produits comporte des analyses physico-chimiques et microbiologiques. [69]

Elles permettent de vérifier que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et les produits finis sont conformes aux spécifications pour l'utilisation et la vente. [70]

**4.7.1. Contrôles physico-chimiques :**

Le contrôle physico-chimique sert à vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques (acidité/alcalinité, densité, taille des particules...). Il permet ainsi de vérifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée (analyses qualitatives, réactions d'identification les plus sélectives possibles).[71]

**4.7.2. Contrôles microbiologiques :**

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



*coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, les *Salmonelles*, et les entérobactéries. [72]

---

*Chapitre 02 :*

*Matériel et méthodes*

### 1. L'union pharmaceutique constantinoise UPC :

L'Union Pharmaceutique Constantinoise est un laboratoire pharmaceutique qui importe des médicaments auprès de 25 laboratoires étrangers et les distribues au sein de 200 grossistes.

Président directeur général : Monsieur. Salah Arabet.

- UPC est une SPA créée en 1997 (société par actions (spa)).
- Capital : 1 250 000,000,00 DA.
- Nombre d'employés : 500.



**Figure 12 :** Union pharmaceutique constantinoise.

#### 1.1. Départements :

- Départements : Département d'administration.
- Département de production : Production des hormones, Production de forme solide et de forme liquides, Production de l'eau purifiée.
- Laboratoires contrôle qualité : laboratoire physico-chimique et microbiologique.
- Stock.

#### 1.2. Historique :

Le développement très rapide de l'UPC sur le marché en croissance est dû à cette chronologie :

- 1997 : Création de l'entreprise.
- 1998 : Importation de médicaments.
- 2000 : Aménagement du site Rhumel à la zone industrielle.
- 2003 : Production de la forme liquide et le conditionnement de la forme sèche.
- 2005 : Entame des travaux de construction du nouveau site de production Palma zone industrielle (production de forme sèche et liquide et productions des hormones).

## **Chapitre 02 : Matériel et méthodes Union pharmaceutique constantinoise**

- 2006 : Elargissement de l'activité vers Alger à travers l'acquisition d'un nouveau site a Rouïba. 24 Ans d'existence.
- 2014 : Première production de la forme sèche/ signature de partenariat avec le laboratoire Français Innothera.
- 2016/2017 : Signature de contrat de partenariat avec des laboratoires multinationaux. Favorisant surtout, le développement de la gamme cardiovasculaire et la gynécologie.
- 2018 : Conditionnement des hormones.
- 2020 : Production des hormones.

### **1.3. Production :**

UPC propose des génériques de qualité répondant aux normes BPF et dont l'efficacité est superposable au princeps, attestée par les études de profil de dissolution comparative et/ ou de bioéquivalences :

**Tableau 9 :** Les différents médicaments produits par l'UPC.

<b>La cible</b>	<b>Médicaments</b>
<b>Système Nerveux</b>	– Lexopam
<b>Système Respiratoire</b>	– Atussine Adultes – Atussine Enfants
<b>Stomatologie</b>	– Oralvex 0,1%
<b>Génitale</b>	– Polygynax
<b>Suppléments minéraux</b>	– Idéos
<b>Cardiologie</b>	– Zanidipe 10 mg
<b>Angiologie</b>	– lopril 50 mg – Elisor 20 mg

**2. Production :****2.1. Production de l'eau purifiée :**

L'eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée, l'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du PA ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires.

On pourrait qualifier une eau de « purifiée » en fonction de sa conductivité électrique. Ainsi, en fonction de la pharmacopée en vigueur dans le pays où l'on se trouve. La conductivité d'une eau purifiée selon la pharmacopée Européenne (en Algérie) elle peut atteindre la valeur de 4,3  $\mu\text{s}/\text{cm}$  à 25 °C.

Au niveau du laboratoire pharmaceutique UPC où le stage a été effectué, l'eau purifiée est produite à partir de l'eau potable. Sa production passe par un filtre de 10 $\mu\text{m}$ , un adoucisseur, l'osmose inverse, et un traitement par rayonnement UV, après l'eau est conservée dans une cuve de stockage de l'eau purifiée. [73]

**2.2. Production du Znidip 10 mg :**

La fabrication du comprimé se déroule en plusieurs étapes distinctes. Chacune de ces étapes est déterminante afin d'assurer la qualité du produit final. Les étapes de production sont les suivants :

**2.2.1. La pesée :**

On pèse la matière première étiquetée (excipients et principe actif) avec les quantités mentionnées par le dossier de lot à l'aide d'une balance de 150 kg. Avant de passer aux étapes de la granulation un double pesage est effectué.

**2.2.2. La Granulation :****2.2.2.1. Le tamisage :**

On utilise un tamiseur vibrant 60 mèches. On tamise chaque matière première toute seule pendant une durée mentionné puis on récupère à la fin de la séparation chaque matière en assurant que l'agglomérat est détruit et les corps étranger sont éliminer.

**2.2.2.2. Préparation de la solution de mouillage de granulation humide :**

On charge la cuve de préparation avec de l'eau purifiée et l'excipient povidon K30 et on met l'agitateur de la cuve en marche avec une vitesse élevée 1200 rpm, pendant 15 min jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. On laisse la solution au repos le temps nécessaire pour la désaération.

**2.2.2.3. Préparation du mélange à sec :**

On charge les matières suivantes : Cellulose microcristalline, Lactose monohydrate, glycolat d'amidon sodique et le principe actif chlorhydrate de lercanidipine, dans un bin conique de 130 L puis on transfère le binc vers le mélangeur granulateur « Tapasya » à l'aide du diapositif de lavage et de positionnement. On met les hélices de mélangeur granulateur en marche à une vitesse de 50 rpm pendant 5 min.

**2.2.2.4. Granulation humide :**

On pulvérise la solution de mouillage en utilisant la pompe péristaltique à un débit connu dans le mélangeur granulateur en mettant les hélices en marche à une vitesse et un temps précis.

**2.2.2.5. Déchargement et émottage :**

On décharge les granules humides dans le bowl du LAF et on le place en LAF puis on met le lit d'air fluidisé en marche à un débit de 1800 m/s et à une température de 65 °C. Ensuite on fait le test de la teneur en humidité à chaque fois pour s'assurer que le mélange est conforme à la norme.

**2.2.2.6. Détermination de la teneur en humidité :**

On prélève une petite quantité environ 10 mg à partir du bowl du LAF et on la met dans l'étuve de séchage associé à une balance et un dessiccateur. Ensuite l'échantillon est chauffé et la perte de poids due à l'évaporation de l'humidité est enregistrée après 10 min, le résultat obtenu est comparé aux normes.

**Les normes :** entre 3 et 3,5.

**2.2.3. Calibrage :**

On place le bowl du LAF au diapositif du calibreur et on met un bin au-dessus de ce dernier. Ensuite on met en marche le calibreur où le mélange va être calibré par un tamis de 1,5 mm avec un mouvement océan.

**2.2.4. Mélangeur :**

On place le bin au dispositif de levage et de positionnement du mélangeur, puis on ajoute l'excipient de lubrification stéarate du magnésium. On met le mélangeur en marche, ou il tourne de manière rotative avec une vitesse de 10 rpm pendant 20 min.

**2.2.5. La compression :**

Pour effectuer la compression d'un comprimé, en utilisant une presse alternative « fetter 2200i » qui passe par 5 étapes :

- **Le remplissage :** le grain est chargé dans la trémie d'alimentation, puis le sabot va permettre de distribuer la poudre, après le remplissage la matrice est arasée par le trait du sabot.
- **Dosage :** le poinçon inférieur remonte au niveau du volume de poudre désirer.
- **Pré-compression :** la descente du poinçon supérieur s'effectue en même temps qu'une légère montée du poinçon inférieur afin d'enlever l'air interarticulaire au sein du grain.
- **Compression :** le comprimé se forme par l'écart à nouveau réduit entre les deux poinçons. La pression exercée sur le grain à comprimer est encore augmentée par le passage des tourelles au niveau des galets de compression supérieur et inférieur.
- **Ejection du comprimé :** le poinçon supérieur se met à sa position la plus haute et le poinçon inférieur remonte afin d'éjecter le comprimé. Les deux poinçons se remettent en position du début du cycle.

Puis le comprimé pressé passe par un dépoussiéreur pour l'élimination de la poussière et un détecteur des métaux conçu pour détecter tous les possibles contaminants métalliques rencontrés dans les processus de fabrication pharmaceutique, notamment les métaux ferreux et non ferreux, ainsi que les aciers inoxydables non magnétiques les plus difficiles à détecter. Les contaminants de moins de 0,3 mm de diamètre peuvent alors facilement être détectés et rejetés.

**2.2.6. Pelliculage :****2.2.6.1. Préparation des suspensions aqueuses de pelliculage :**

- Dans une cuve avec agitation on met 5,70 kg d'excipient de pelliculage « Opadry Oy-SR-6497 » (oxyde de fer jaune).
- On ajoute 30,32 L de l'eau purifié et on le met en agitation pendant 30 min à une vitesse de 1000 rpm et à 25 °C.

La solution doit être fabriqué la veille ou au moins avant 3 h de l'opération de pelliculage pour que la suspension élimine l'air incorporé pendant la dispersion du Opadry.

**2.2.6.2. Opération de pelliculage :**

Les paramètres de pelliculage sont vérifier avant commencement de l'opération et peut se faire à tout moment au niveau du panneau de contrôle manuel.

Les étapes d'un procédé de pelliculage de l'appareil IMA HT 300 sont :

- On charge les comprimés nus et on ferme la porte de la pelliculeuse.
- Etape de chauffage : on monte la température du lit de comprimés grâce à la température d'air d'entrée. La température souhaitée est de 41 °C.
- Etape de pulvérisation : on règle et on modifie les différents paramètres suivant : diamètre des buses des pistolets, distance buse – lit de comprimés, angle de pulvérisation, vitesse de rotation du tambour, débit de pulvérisation, pression de l'air pattern, pression de pulvérisation, quantité pulvérisée durée de pulvérisation, température d'air d'entrée (affiner la température d'air de sortie) et le volume d'air d'entrée.
- Etape de séchage.
- Refroidissement des comprimés.
- Déchargement.

**2.2.7. Le Conditionnement :****2.2.7.1. Conditionnement primaire :**

Le rôle de cette étape est de former les blisters pleins : PVC+ produit + aluminium. Le conditionnement primaire passe par les étapes suivantes :

- Le PVC thermoplastique opaque est amené sous des plaques de thermoformage qui le moule sous forme d'alvéoles, en augmentant la température du PVC qui lui permet de se ramollir selon la taille définie (profondeur et longueur) de Zanidip 10 mg, puis le PVC se fige par refroidissement.
- Le PVC formé chemine sur la ligne jusqu'au poste de remplissage ou les comprimés vont combler les espaces créés et l'ensemble est amené ensuite au poste de scellage.
- L'aluminium est aussi acheminé au poste de scellage à partir de rouleaux et sous forme de feuilles imprimés. Il est scellé par l'air chaud au PVC c'est l'étape de thermo-scellage.
- Le passage d'article de conditionnement (blisters) entre 2 rouleaux presseurs pour le marquage des caractères : numéro de lot et DDP.
- L'article de conditionnement passe ensuite par le poste de découpage ou il permet de donner la forme définitif aux blisters selon la forme désirés.



- Une fois que le blister est formé et marqué il est transféré à l'aide d'un tapis jusqu'à l'encartonneuse dans le conditionnement secondaire.

#### **2.2.7.2. Conditionnement secondaire :**

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

- A l'arrivée de blister à l'encartonneuse, il est amené par le tapis de transfert dans un magasin blisters. Ce magasin va attribuer 2 blisters dans notre cas dans chaque godet.
- Une cellule de détection va transmettre un signal au magasin notice quand les blisters arrivent, une notice pliée en ligne par une plieuse à notice intégrée à l'encartonneuse, est positionnée face aux blisters, le positionnement de la notice va être appelé un étui.
- L'étui à plat est prélevé du magasin et est ouvert en ligne puis il se place face aux blisters et à la notice.
- L'ensemble blister + notice est placé par un poussoir dans l'étui, ensuite les bords des étuis sont pliés après avoir été marqués par les informations demandées par les autorités de santé (numéro de lot, DDP et DDF).
- A la fin du conditionnement une vignette va être automatiquement disposée par la vignetteuse sur la boîte en sortie d'encartonneuse.

**3. Contrôles qualité physico-chimiques :**

Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico chimiques, et cela inclut la détermination des propriétés organoleptiques de divers produits pharmaceutiques, les principes d'identification et de quantification pour déterminer la présence d'éventuelles impuretés et les quantifier.

**3.1. Contrôle qualité de l'eau purifiée :**

Les analyses physico-chimiques de l'eau sont contrôlées automatiquement par l'armoire de contrôle « COR water system ».

**3.2. Analyses physico-chimique des comprimés :**

Pour assurer la traçabilité toutes les étapes sont enregistrées sur fiche paillasse et log book.

**3.2.1. L'analyse sensorielle :**

On tire 10 comprimés au hasard et on vérifie que : le comprimé est pelliculé, que la couleur est jaune, que la forme est ronde et on vérifie la biconvexe avec une barre de sécabilité sur une face.

**3.2.2. Test de friabilité :**

On pèse 65 comprimés et on les place dans le tambour de friabilimètre, pendant 4 min (100 tours par minute). Si aucun des comprimés n'est fissuré ou cassés, on élimine les poussières libérées puis on les pèse.

**3.2.3. Test de dureté :**

On choisit 10 comprimés au hasard. On met chaque comprimé entre les deux mâchoires du duromètre et on les déplace l'un vers l'autre.

**3.2.4. Test de désagrégation :**

L'essai se fait sur 6 unités, on remplit le vase cylindrique de délitest avec 900 ml de l'eau purifiée à 37 °C, ensuite on met dans chaque tube cylindrique un comprimé et on attend le temps nécessaire de désintégration des comprimés.

**3.2.5. Test d'épaisseur :**

On prélève 10 comprimés au hasard et on mesure à l'aide d'une jauge d'épaisseur le diamètre de chaque comprimé.

**3.2.6. Test d'uniformité de la masse :**

On fait le pesage de 20 comprimés chaque comprimé toute seule. Puis on calcule la moyenne.

**3.2.7. Test de masse moyenne :**

On pèse 20 comprimés au hasard puis on calcule la moyenne.

**3.2.8. Test de variation de masse :**

L'essai est réalisé sur 10 comprimés prélevés au hasard, on les pèse individuellement.

**3.2.9. Test de sécabilité :**

L'essai est réalisés sur 30 comprimés prélevés au hasard. On divise en 2 chaque comprimé et on prélève alternativement le demi comprimé de chaque main, puis on pèse individuellement chacune des 30 fractions, ensuite on calcule la masse moyenne.

**3.2.10. Test d'identification :**

Ce test est effectué chaque 10 lots.

**3.2.10.1. Identification d'oxyde de fer :**

On enlève une petite quantité du film d'au moins 5 comprimés pelliculés. On transfère la poudre dans un tube à essai, on ajoute 1 ml de l'HCl concentré puis on porte le tube à ébullition au bain marie (99 °C), après refroidissement on ajoute 2 ml de l'eau et on filtre à travers des filtres standards. Ensuite on ajoute 1 ml de la solution de thiocyanate de potassium au filtrat.

**3.2.10.2. Dioxyde de titane :**

On travaille sous une hotte chimique. On ajoute 5 ml d'acide sulfurique concentré au résidu du test d'identification de l'oxyde de fer, puis on le transfère dans un bécher et on chauffe sur une plaque chauffante jusqu'à ce que les fumées apparaissent. Ensuite on dilue très soigneusement jusqu'à 100 ml avec de l'eau, puis on filtre avec des filtres standards et on ajoute 0,5 ml de peroxyde d'hydrogène 30% à une portion de 5 ml de filtrat.

**3.2.11. Test de dosage de lercanidipine HCl :****3.2.11.1. Préparation des solutions :****– Phase mobile :**

Dans un flacon d'un litre, on met 610 ml de la solution aqueuse de perchlorate de sodium monohydrate (0,15 M) et on ajoute 390 ml d'acetonitrile. On filtre la solution à la pompe sous vide à travers des filtres de 0,45 µm, puis on la met au bain à ultrason pour dégazer.

**– Solution de référence pour l'impureté 3 (SM3) :**

On dissout environ 8 mg exactement pesée de l'impureté 3 dans une fiole jaugée de 10 ml et on complète le volume avec le méthanol.

**– Solution standard (SMS) :**

Dans une fiole jaugée de 250 ml, on transfère 100 mg du lercanidipine chlorhydrate et on ajoute 50 ml de méthanol. On agite jusqu'à l'obtention d'une solution complète et on complète le volume avec du méthanol.

On transfère 2 ml de la solution SMS dans une fiole jaugée de 25 ml puis on ajoute à l'aide d'une micropipette 10 µl de la solution SM<sub>3</sub> de l'impureté 3 et on complète le volume avec la phase mobile. On filtre la solution standard à travers des filtres seringue PTFE 0,45 µm et on remplit le vial.

**– Solution à examiner :**

On fait broyer 20 comprimés jusqu'à l'obtention d'une poudre fine. Dans une fiole jaugée de 250 ml, on introduit 100 mg de lercanidipine HCl puis, on ajoute 10 ml d'HCl (0,01N). Ensuite on le mélange à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 30 min, après on ajoute 100 ml de méthanol et on mélange encore à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 1 heure, puis environ 10 min dans le bain à ultrason et on laisse la solution refroidir à une température ambiante. On complète au trait de jauge avec du méthanol et on centrifuge pendant 5 min à une vitesse de 2800 rpm (solution SMC).

A l'aide d'une pipette volumétrique, on transfère dans une fiole jaugée de 25 ml, 2 ml du liquide transparent et on complète le volume avec la phase mobile puis, on la filtre à travers des filtres seringue PTFE 0,45 µm et on remplit les vials.

– **Conditions chromatographique :**

Les conditions sont les suivantes :

- Colonne : « Novapack RP-18 (300x3,9) mm », 4 µm ou équivalent.
- Détection UV à 240 nm.
- Volume d'injection : 15 µl.
- Débit : 1,3 ml/min.
- Température de la colonne  $30 \pm 2$  °C.
- Le temps d'analyse 15 min.
- Séquence d'injection : injecter une fois le blanc, 5 fois la solution standard et 2 fois chaque solution d'essai.

**3.2.12. Test de pureté :**

Le test de pureté se fait par HPLC de type « Shimadzu » en travaillant dans les mêmes conditions précédentes.

**3.2.12.1. Préparation des solutions mère des impuretés 1, B et 3 :**

On fait dissoudre 8 mg de chacune des 3 impuretés dans différentes fioles jaugées de 10 ml puis, on complète le volume avec du méthanol.

– **Solution standard de lercanidipine HCl :**

On transfère dans une fiole jaugée de 25 ml, 30 µl de chaque solution d'impureté. On ajoute 20 µl de la solution standard de lercanidipine (déjà préparée pour le dosage) et on complète le volume avec la phase mobile (déjà préparée pour le dosage).

– **Préparation de la solution d'essai :**

On transfère dans une fiole jaugée de 5 ml, 4 ml de la solution à examiner (déjà préparée pour le dosage) et on complète le volume avec la phase mobile. On filtre la solution standard et la solution d'essai, à travers des filtres seringue 0,45µm.

– **Séquence d'injection :**

On injecte 5 fois la solution standard, 10 fois la solution d'essai et séquentiellement les échantillons.

**3.2.13. Test de dissolution :**

La dissolution se fait par HPLC de type « Shimadzu » en travaillant dans les conditions suivantes :

- Colonne : « Novapeck RP-18 (300 × 3,9) mm », 4 µm ou équivalent.
- Détection : UV à 240 nm.
- Volume d'injection : 20 µl.
- Débit : 1,3 ml/min.

### **3.2.13.1. Préparations des solutions :**

#### **- Milieu de dissolution :**

Dans un flacon on met 6 L de l'eau purifiée et on ajout 49,3 ml d'HCl. On le met pendant 30 min sur l'agitateur magnétique chauffant et on ajoute 18 g de polysorbate 80.

#### **- Solution standard de lercanidipine HCl :**

La solution est déjà préparée pour le dosage (Page 43).

#### **- Mode opératoire :**

On remplit chaque godet avec 900 ml de milieu de dissolution puis on introduit dans chacun des 6 godets un comprimé tout en respectant les paramètres de dissolution (Vitesse de rotation : 50 rpm ; Température :  $37 \pm 0,5$  °C). Après 45 min, on retire 2 ml de la solution de chaque bol à l'aide d'une pipette et on filtre les solutions à l'aide des filtres seringues nylon PTFE 0,45 µm.

#### **- Séquence d'injection :**

On injecte une fois le blanc (milieu de dissolution), 3 fois la solution standard et séquentiellement la solution d'essai.

## **3.3. Analyse microbiologique :**

### **3.3.1. Analyse microbiologique de l'eau purifiée :**

Cette procédure a pour objet de contrôler la qualité microbiologique de l'eau purifiée utilisée dans la fabrication, et le nettoyage du matériel. Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. La Pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition est le document de référence.

Dans un erlen stérile on introduit 1 ml de l'eau purifiée et on complète à 100 ml avec de l'eau purifiée stérile, par suite la filtration se fait avec la rampe de filtration aseptiquement. En dernier lieu on retire le filtre aseptiquement et on le dépose sur le milieu R2A, sans formation de bulles d'air. Les boîtes de pétri sont incubées à  $32,5 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$  pendant 5 jours.

On fait une lecture après 5 jours et un dénombrement à l'aide du compteur des

colonies.

### **3.3.2. Contrôle microbiologique du produit fini :**

Dans le but d'identifier toutes causes ou agent nuisible, afin de réduire ou d'éliminer toutes genres de contaminations (levure ; moisissure ; bactérie) et pour assurer l'innocuité et la stabilité du médicament pendant toute la durée de sa validation, des contrôles de qualité microbiologique sont réalisés.

#### **3.3.2.1. Préparation de l'échantillon :**

On effectue l'échantillonnage sur 10 blister de différents étuis. On introduit 10 g dans 90 ml de eau peptone + tween à pH= 7.

#### **3.3.2.2. Dénombrements des germes aérobies totaux :**

##### **– Bactéries :**

On prélève 1 ml de l'échantillon et on le disperse au fond de 2 boites de pétrie puis on coule le milieu gélosé TSA par-dessus. On les homogénéise avec des mouvements circulaires puis on les incube à  $32,5 \pm 2,5$  °C pendant 5 jours.

##### **– Levures et moisissures :**

On introduit dans deux boites 1ml de l'échantillon préparé, puis on coule le milieu Sabouraud. Par la suite on les homogénéise avec des mouvements sous forme de huit (8) et on les incube pendant 7 jours à  $22,5 \pm 2,5$  °C.

##### **– Recherche de l'*Escherichia coli* :**

Dans 100 ml du TSB on introduit 10 ml de l'échantillon. Après homogénéisation l'incubation se fait à  $32,5 \pm 2,5$  °C pendant 24 h. On transfère 1 ml du flacon incubé dans 100 ml de MCB. L'incubation se fait pendant 48h à  $43 \pm 1$  °C.

A partir du flacon MCB on prélève une goutte à l'aide de l'anse de platine après on ensemence avec des stries sur deux boites de milieu MCA puis, on incube à  $32 \pm 2,5$  °C pendant 72 h.

#### **Remarque :**

- On utilise une boite comme témoin de stérilité pour chaque milieu (milieu sans échantillon).
- Pendant l'incubation on place le couvercle de la boite en bas pour éviter la condensation de l'eau sur la gélose.

#### 4. Etude de stabilité de zanidip 10 mg :

##### 4.1. Stabilité d'un médicament :

Selon les ICH Q1A (R2), la stabilité d'un médicament se définit comme étant son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiques pendant toute sa durée de validité.

L'étude de stabilité a pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un produit finis varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux (humidité, température) permettant ainsi d'établir les conditions de conservation et la durée de validité des produits.

Les études de stabilité doivent être réalisées sur tous les produits de validation mais aussi sur des lots de routines et sur le vrac des produits.

Un médicament est considéré comme pratiquement stable lorsque :

- Il ne montre pas des signes organoleptiques d'altération.
- Son taux de P.A dosé à l'état de P.A intact ne baisse pas au-dessous de 90% du taux déclaré.
- Dans cette limite de baisse de titre, les produits de dégradation ne sont pas toxiques.[74]

##### 4.2. Type de stabilité :

**Tableau 10** : Les types de stabilité.

Type de stabilité	Conditions	Période
La stabilité en temps réel	Se fait dans les conditions de T 25 °C et 60% HR	Il se fait à T <sub>3</sub> , T <sub>6</sub> , T <sub>9</sub> , T <sub>12</sub> , T <sub>18</sub> , T <sub>24</sub> et T <sub>36</sub>
La stabilité intermédiaire	Se fait dans les conditions de T 30 °C et 65% HR	Il se fait à T <sub>3</sub> , T <sub>6</sub> , T <sub>9</sub> et T <sub>12</sub>
La stabilité en temps accéléré	Se fait dans les conditions de T 40 °C et 75% HR	Il se fait à T <sub>0</sub> , T <sub>3</sub> et T <sub>6</sub>
La stabilité on-going	Se fait dans les conditions de T 25 °C et 60% HR	Il se fait sur un lot avec une périodicité d'un an



**4.2.1. Zones climatiques selon l'ICH :**

L'ICH divise le monde, en 4 zones climatiques :

**Tableau 11** : Les zones climatique par ICH.

Zones climatiques	Conditions d'étude en temps réel	
	Températures	Hygrométries
<b>Zone I Climat tempéré</b>	21 °C	45% HR
<b>Zone II climat méditerranéen et subtropical</b>	25 °C	60% HR
<b>Zone III Climat chaud et sec</b>	30 °C	35% HR
<b>Zone IV Climat chaud et humide</b>	30 °C	65% HR

**Remarque :** L'Algérie est un pays appartenant à la zone II.

**4.3. Conditions des essais de stabilité :****4.3.1. Etudes de stress :**

Le produit est soumis à des conditions très difficiles de conservation par rapport aux conditions climatiques (T= 60, 70, 80 °C associé ou non à l'humidité, ou selon le cas à d'autres facteurs d'altération : lumière, pH, oxygène...).

**4.3.1.1. L'objectif par rapport au PA :**

- Stabilité intrinsèque du PA.
- Identifier les produits de dégradation.
- Choisir des méthodes analytiques.

**4.3.1.2. L'objectif par rapport au médicament :**

Prévoir la stabilité d'une formule médicamenteuse. Ces études sont menées sur un seul lot et durent 3 mois pour les solides et 14 jours pour les liquides sous forme injectable.

**4.3.2. Etudes en temps accéléré :**

Ce sont des études qui se font à T= 0, T= 3 mois et T= 6 mois durant lesquelles le produit à étudier subit des conditions difficiles par rapport aux conditions climatiques.

Son but est :

- Augmenter la vitesse de dégradation.
- Réduire la durée de l'essai de stabilité.
- Prédire la durée de validité.

L'ICH définit comme conditions pour des médicaments nouveaux pendant une durée de 6 mois et ne permettent de se prononcer que sur une durée de validité provisoire (2 ans), qu'il faut confirmer par des essais en temps réel avec des évaluations tous les mois.

#### **4.3.3. Etudes en temps réel :**

Ces études se font à la 1<sup>ère</sup> année : chaque 03 mois, la 2<sup>ème</sup> année : chaque 06 mois et au-delà : annuellement, elles se déroulent dans des conditions de conservation correspondant aux conditions climatiques du pays ou seront commercialisés les médicaments.

Son but est :

- Confirmer la durée de validité prédite.

#### **4.3.4. Etudes de stabilité des lots de routine :**

Après la commercialisation d'un produit, sa stabilité doit être suivie selon un programme continu, ou tous les lots de routine doivent être inclus, et qui permettra de détecter tout problème en cours de stabilité.

#### **4.3.5. Cas d'application :**

Un lot au minimum par an pour chaque dosage et article de conditionnement primaire. Lots ayant subi des changements ou des déviations au niveau du processus ou des modifications des articles de conditionnement. [75]

#### **4.3.6. Application :**

Les analyses de la stabilité de routine sont les mêmes tests qui ont été réalisés sur le produit fini avec la même manipulation.

---

*Chapitre 03 :*

*Résultats et discussion*

## Chapitre 03 : Résultats et discussion

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

Tous les résultats obtenus sont comparés avec les normes précisées par la Pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition afin de déterminer la conformité du zanidip 10 mg.

#### 1.1. Contrôle qualité physico-chimique de l'eau purifiée :

Le tableau 12 montre les résultats de l'eau purifiée contrôlé automatiquement par l'appareil « COR water system ».

**Tableau 12 :** Contrôle physico-chimique de l'eau purifiée.

Paramètre	Norme
Température	10-25
Dureté	< 1
Pression	Premier étage : 50 µs/cm
	Deuxième étage : 2,6 µs/cm
Conductivité	4,3 µs/cm
pH	6-8,5

Les résultats de l'eau purifiée à 25 °C, sont conformes car elles n'ont pas dépassé les valeurs normales.

#### 1.2. Contrôle qualité physico-chimique du produit au cours de la fabrication :

##### 1.2.1. Analyse organoleptique :

Le tableau 13 montre l'aspect du comprimé.

**Tableau 13 :** Résultat d'analyse du test organoleptique.

Test	Norme	Conformité
Aspect	Comprimé rond, biconvexe avec une barre de sécabilité sur une face.	Conforme

##### 1.2.2. Test de friabilité :

- La masse des comprimés avant le test  $m_1$  est de 6,485 g.
- La masse des comprimés après le test  $m_2$  est de 6,480 g.

On remarque que la différence entre les deux masses ( $m_1 - m_2$ ) inférieure à la norme 0,5%, ce qui signifie que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante.

## Chapitre 03 : Résultats et discussion

### 1.2.3. Masse moyenne :

- La masse moyenne des 20 comprimés :

$$\frac{1,999 \text{ g}}{20} = 0,09995 \text{ g} = 99,95\%$$

La masse moyenne ne s'écarte pas de la norme  $100 \pm 3\%$ , ce qui affirme la conformité des comprimés.

### 1.2.4. Test de dureté :

Les résultats de mesure de la dureté sont représentés dans le tableau 14. La dureté est calculée par la loi suivante :

$$\text{dureté} = \frac{\text{la somme de 10 cp (g)}}{10} \times 9,89 \text{ N}$$

Tableau 14 : La mesure de la dureté.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Sigma$
3,70 g	3,66 g	3,99 g	4,07 g	4,69 g	3,91 g	3,73 g	4,13 g	4,72 g	3,21 g	39,37 N

Le résultat est inclus dans la norme [39 à 78 N], ce qui indique que les comprimés sont conformes et représentent une résistance mécanique.

### 1.2.5. Désagrégation :

On remarque que le temps de désagrégation des comprimés est égale à  $t = 5,16$  min qui est inférieure à la norme  $\leq 15$  min, ce qui indique que les comprimés sont conformes.

### 1.2.6. Epaisseur :

Le tableau 15 montre les résultats du test d'épaisseur.

Tableau 15 : Les résultats du test d'épaisseur (mm).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3,09	3,08	3,16	3,12	3	3,10	3,09	3,11	3,10	3,10

On remarque que les résultats du test d'épaisseur est dans la norme  $3 \pm 0,1$  mm, ce qui confirme que le produit est conforme.

## Chapitre 03 : Résultats et discussion

### 1.2.7. Uniformité de la masse :

Les résultats sont représentés dans le tableau 16. Le calcul de l'uniformité de masse se fait par la loi suivante :

$$\text{Uniformité de masse} = \frac{\text{la somme de 20 cps}}{20}$$

**Tableau 16 :** Résultat du test d'uniformité de masse (mg)

1) 99	2) 100	3) 101	4) 102	5) 99	6) 99	7) 101	8) 98	9) 99	10) 104	UT
11) 101	12) 100	13) 103	14) 103	15) 99	16) 100	17) 99	18) 101	19) 100	20) 99	100,35

On remarque qu'aucune des masses individuelles ne peut s'écarter de la masse moyenne par un pourcentage de  $\pm 7,5\%$ , ce qui signifie que ce test est conforme.

### 1.3. Contrôle qualité physico-chimique du produit finis :

#### 1.3.1. L'analyse sensorielle :

Le tableau 17 montre l'aspect du comprimé zanidip selon la pharmacopée 6<sup>ème</sup> édition.

**Tableau 17 :** Résultat d'analyse sensorielle.

Test	Observation	Conformité
Aspect	Comprimé pelliculé, couleur jaune, forme ronde, biconvexe avec une barre de sécabilité sur une face	Conforme

#### 1.3.2. Masse moyenne :

Le tableau 18 représente les résultats de la masse moyenne.

**Tableau 18 :** Résultat de la masse moyenne.

N°	Masse (mg)	N°	Masse (mg)	N°	Masse (mg)	N°	Masse (mg)
1	102,9	6	100,7	11	102,4	16	100
2	106,2	7	103	12	103,3	17	101,8
3	99	8	100,1	13	103,8	18	101,8
4	103,7	9	101,4	14	102,3	19	100,7
5	104,1	10	101,6	15	100	20	101,7
Masse moyenne (mg)				102			

## Chapitre 03 : Résultats et discussion

Le résultat de la masse moyenne est inférieur à la norme  $103 \text{ mg} \pm 3\%$  des 20 comprimés ce qui signifie un ajustement de poids.

### 1.3.3. Délitement :

Les comprimés prennent 4 min pour se désintégrer complètement sachant que la norme est  $\leq 15$  ce qui signifie que le produit est conforme.

### 1.3.4. Test de variation de masse :

Le tableau 19 montre la masse des teneurs de chaque comprimé et le tableau 20 montre la moyenne des masses individuelles.

On calcule la valeur d'acceptation ( $V_a$ ) par l'équation suivante :

$$V_a = |M - X_m| + K \times S$$

Dont :

$K = 2,4$  : constante d'acceptabilité.

$S$  : Ecart type de l'échantillon  $\left[ \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1} \right] = 2,32$ .

**Tableau 19:** La moyenne des teneurs individuelles.

N°	La masse (mg)	N°	La masse (mg)
<b>X1</b>	103,3	<b>X6</b>	99,1
<b>X2</b>	98,3	<b>X7</b>	100,9
<b>X3</b>	98,5	<b>X8</b>	100,2
<b>X4</b>	98,3	<b>X9</b>	98,2
<b>X5</b>	100,1	<b>X10</b>	101,2
<b>X</b> Moyenne des teneurs individuelles		99,80	
<b>V<sub>A</sub></b>		4,03	

- Les normes de la teneur individuelle par unité se trouvent dans l'intervalle [74,85-124,75] et la valeur maximale d'acceptation  $L_1$  est de 15.
- Vu que  $V_A$  est inférieure à  $L_1$ , on conclut que la valeur d'acceptation est incluse dans la norme.

## Chapitre 03 : Résultats et discussion

**Tableau 20** : La moyenne des masses individuelles.

N°	La masse (mg)	N°	La masse (mg)
w1	104,8	w6	100,5
w2	99,7	w7	102,4
w3	99,9	w8	101,6
w4	99,7	w9	99,6
w5	101,5	w10	102,7
<b>W<sub>moyenne</sub></b>		101,24	

- Les masses individuelles des unités testées sont incluses dans la norme [74,85-124,75], ce qui garantit sa conformité.

### 1.3.5. Test de sécabilité :

Le tableau 21 montre les résultats obtenus par le test de sécabilité.

**Tableau 21** : Résultat du test de sécabilité.

N°	La masse ½ cps (mg)	N°	La masse ½ cps (mg)	N°	La masse ½ cps (mg)
<b>1</b>	50,9	<b>11</b>	51,3	<b>21</b>	50,4
<b>2</b>	51,7	<b>12</b>	54,5	<b>22</b>	46,1
<b>3</b>	49,4	<b>13</b>	50,3	<b>23</b>	52,8
<b>4</b>	52,2	<b>14</b>	48,6	<b>24</b>	49,5
<b>5</b>	53,4	<b>15</b>	50,9	<b>25</b>	50,8
<b>6</b>	50,4	<b>16</b>	53,8	<b>26</b>	49,2
<b>7</b>	50,1	<b>17</b>	45,3	<b>27</b>	50,1
<b>8</b>	47,9	<b>18</b>	49,0	<b>28</b>	48,8
<b>9</b>	51,8	<b>19</b>	47,4	<b>29</b>	49,8
<b>10</b>	52,4	<b>20</b>	47	<b>30</b>	47,2
<b>P 30 ½ cp</b>	1502,7				
<b>M<sub>moyenne</sub></b>	50,09				



## Chapitre 03 : Résultats et discussion

### Norme :

- La masse individuelle d'une ou plus des 30 fractions peut s'écarter de la masse moyenne  $\pm 15\%$ .
- La masse d'aucune fraction ne peut s'écarter de  $\pm 25\%$  de la masse moyenne.

**Tableau 22 :** Les normes du test de sécabilité.

Pourcentage %		(-)	(+)	Résultat
M	15%	44,74	60,54	00/30 cps
M	25%	39,48	65,80	00/30 cps

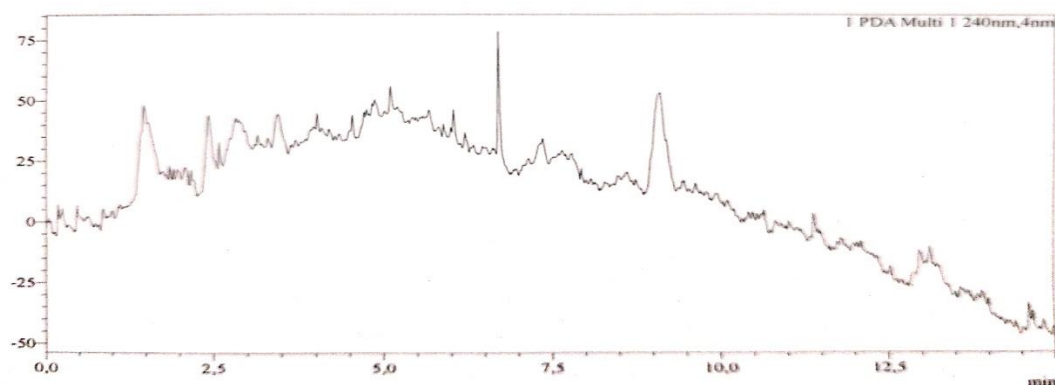
Les masses individuelles sont à la norme, ce qui assure que la dose du PA prévue après fractionnement du comprimé est pareille.

### 1.3.6. Test d'identification :

On observe pour le premier test une couleur rouge ce qui confirme la présence d'oxyde de fer et pour le deuxième test une couleur jaune orangé apparaît, ce qui confirme la présence du dioxyde de titane.

### 1.3.7. Dosage PA :

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



**Figure 13 :** Chromatogramme du blanc dosage PA.

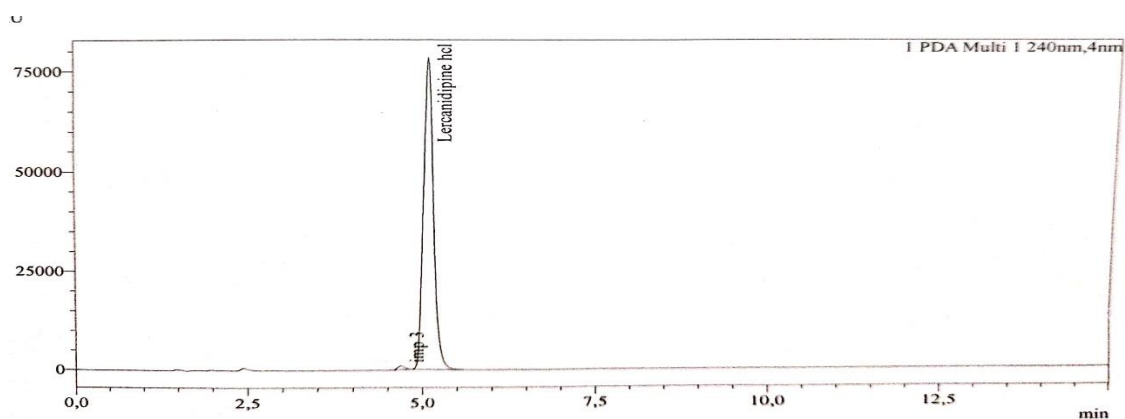


Figure 14 : Chromatogramme dosage PA standard 1.

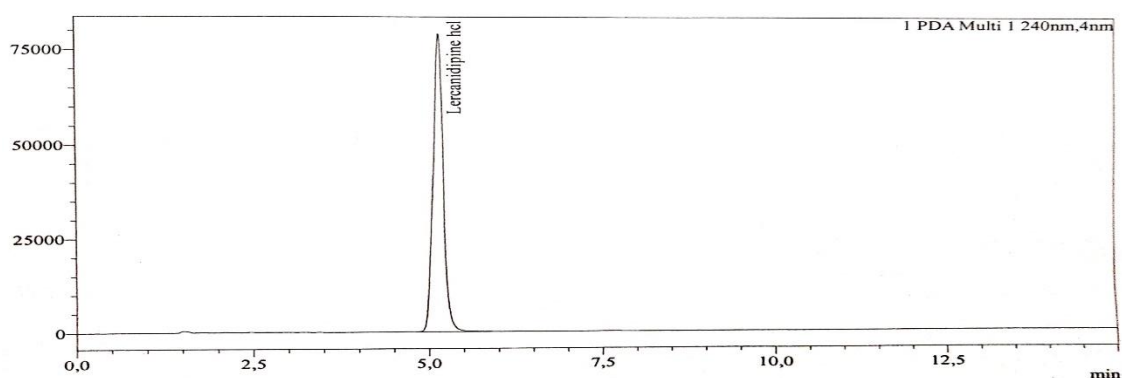


Figure 15 : Chromatogramme dosage PA essai 1.

On calcule le pourcentage de lercanidipine HCL selon l'équation suivante :

$$A\% = \frac{A_E}{A_t} \times \frac{P_t}{P_E} \times M_m \times \frac{T_{st}}{100} \times \frac{100 - H}{100} \times \frac{100}{10}$$

Dont :

- $A_E$  : Moyenne des aires de pic de la solution essai.
- $A_T$  : Moyenne des aires de pic de la solution témoin.
- $P_T$  : masse (mg) de lercanidipine HCl dans la solution témoin.
- $P_E$  : masse (mg) de l'échantillon utilisé.
- $M_m$  : masse moyenne (mg) de comprimé.
- $T_{st}$  : titre en pourcentage du standard de lercanidipine HCl.
- $H$  : teneur en eau de lercanidipine HCl en pourcentage.

## Chapitre 03 : Résultats et discussion

**Tableau 23 :** Les constantes pour le calcul du pourcentage du dosage du PA.

P <sub>t</sub> (mg)	P <sub>E</sub> (mg)	M <sub>m</sub> (mg)	Titre	1-H
100	1019	101,9	99,8	0,995

**Tableau 24 :** Les surfaces et les temps de rétention de standard, impureté 3 de chaque chromatogramme.

SDT PA	Temps de rétention	surface	R < 2	STD IMP 3	Temps de rétention	Surface
<b>1</b>	5,055	774753	1,492	<b>1</b>	4,686	7226
<b>2</b>	5,068	776100	1,493	<b>2</b>	4,698	7334
<b>3</b>	5,074	777304	1,493	<b>3</b>	4,704	7310
<b>4</b>	5,068	777573	1,489	<b>4</b>	4,698	7337
<b>5</b>	5,08	778414	1,493	<b>5</b>	4,709	7318
<b>Moy</b>	/	776828,8	/	<b>Moy</b>	/	7305

**Tableau 25 :** Pourcentage de dosage principe actif.

Essai	Temps de rétention	surface
<b>1</b>	5,082	794883
<b>2</b>	5,082	797122
<b>Moy</b>	/	796002,5
<b>A%</b>	/	<b>102%</b>

- Le pourcentage du principe actif égal à 102%. Cette valeur est incluse dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne [95-105%] ce qui confirme la bonne répartition de lercanidipine dans le mélange.
- On remarque une bonne résolution des standards : 1,492, 1,493, 1,493, 1,489 et 1,493, ils sont presque identiques. Ces valeurs sont supérieures à 1,2 ce qui confirme la bonne séparation des composés.
- La comparaison entre les deux chromatogrammes de l'essai PA et le standard montre que les pics ont un temps de rétention très proche (5,055 min pour le standard (1) et 5,082 min pour l'essai (1)). Et ils ont également la même taille. Cela signifie la similarité des deux chromatogrammes.

## Chapitre 03 : Résultats et discussion

### 1.3.8. Dosage des impuretés :

La détermination de la présence des impuretés connus 1, B, 3, 4 et 5 présente dans chaque échantillon doit être [imp 1  $\leq$  0,20%, imp 0 B  $\leq$  0,20%, imp 3  $\leq$  0,30%] et les impuretés inconnues total doit être  $\leq$  0,20%. On calcule les impuretés selon les équations suivante :

Calculs des impuretés connues 1, B, 3 comme suit :

$$\% \text{ impureté} = \frac{A_{imp}}{A_{st}} \times \frac{M_{st}}{M_s} \times M_m \times 0,0375 \times \frac{100}{T}$$

Dont :

- $A_{imp}$  = surface de l'échantillon de l'impureté.
- $A_{st}$  = surface du standard de l'impureté.
- $M_{st}$  = masse (mg) d'impureté utilisé pour la préparation de la solution mère.
- $M_m$  = masse moyenne du comprimé (mg).
- $M_s$  = masse (mg) de l'échantillon utilisé.
- 0,0375 = facteur de dilution global de l'échantillon et le standard.
- T = Teneur (mg/cp) de lercanidipine HCl dans le lot.

Calculs d'impuretés 4 et 5 :

$$\% \text{ impureté} = \frac{A_{imp}}{A_{tot}} \times \frac{100}{F}$$

Dont :

- $A_{imp}$  = surface de l'impureté de l'échantillon.
- $A_{tot}$  = surface totale de pic dans le chromatogramme.
- F = facteur de réponse imp 4 = 0,75 et imp 5 = 1,80.

Impuretés inconnues : la détermination des impuretés inconnues individuellement et totalement par rapport aux surfaces totales par la formule générale suivante :

$$\% \text{ individuel} = \frac{A_{imp}}{A_{tot}} \times 100$$

$$\% \text{ Total} = \frac{\sum A}{A_{tot}} \times 100$$

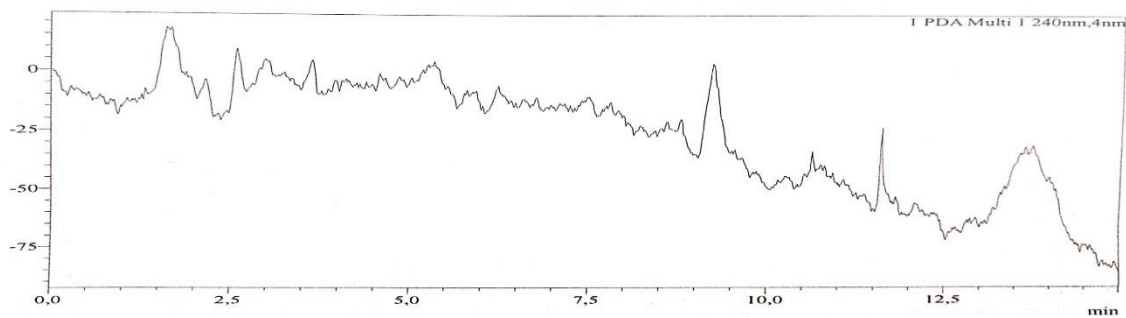
## Chapitre 03 : Résultats et discussion

Dont :

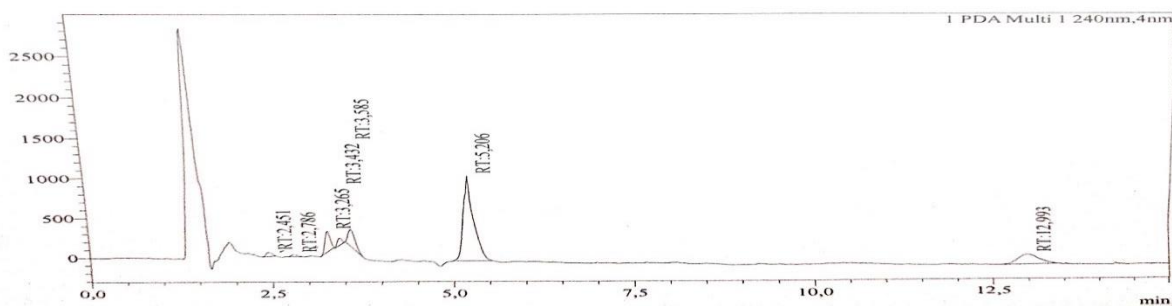
- $A_{imp}$  : surface de chaque impureté inconnue dans l'échantillon.
- $\sum A$  : somme des surfaces d'impuretés inconnues dans l'échantillon.
- $A_{tot}$  : surface totale de pic dans le chromatogramme.

**Tableau 26** : Les constantes dosages des impuretés.

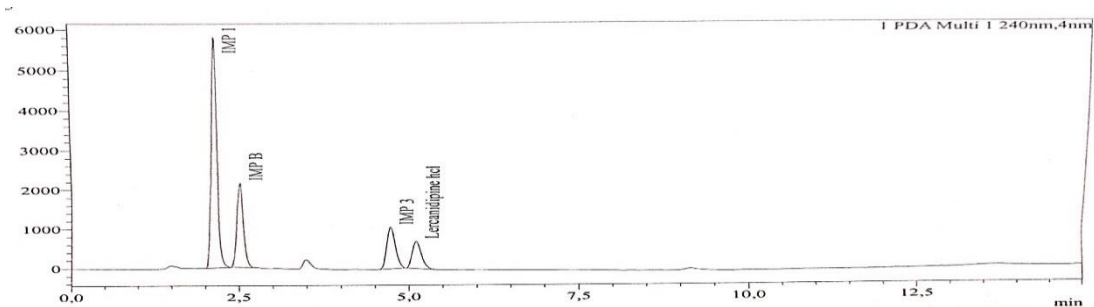
$M_{st}$	$M_s$	$M_m$	T imp1	T imp 3	T imp B
8	1019	101,9	99,46	97,4	98



**Figure 16** : Chromatogramme dosage impureté (blanc).

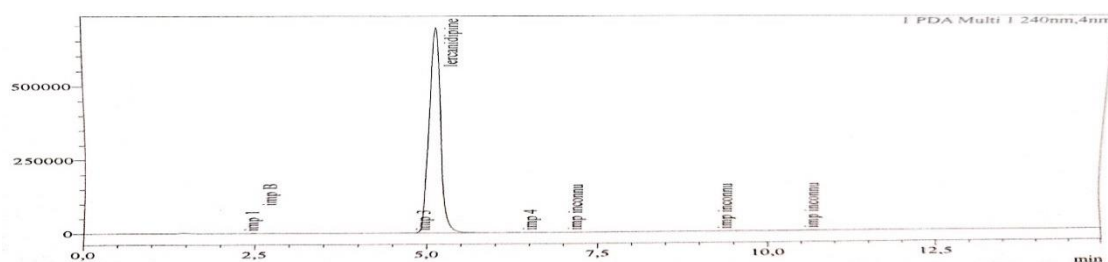


**Figure 17** : Chromatogramme dosage impureté (placebo).



**Figure 18** : Chromatogramme dosage impureté (standard 1).

## Chapitre 03 : Résultats et discussion



**Figure 19** : Chromatogramme dosage impureté (essai 1).

**Tableau 27** : Calculs des surface moyennes, des standards PA et les IMP 1, B, 3.

STD PA	TR	Surface	imp 1	TR	Surface	imp B	TR	Surface	imp 3	TR	Surface
1	5,093	6422	1	2,106	33672	1	2,495	14090	1	4,716	9242
2	5,092	6765	2	2,104	33729	2	2,493	14932	2	4,716	9342
3	5,094	6763	3	2,106	33669	3	2,494	15025	3	4,717	9258
4	5,095	6824	4	2,106	33718	4	2,495	15213	4	4,719	9220
5	5,094	6791	5	2,105	33673	5	2,492	15436	5	4,716	9263
	<b>Moy =</b>	6713		<b>Moy =</b>	33692,2		<b>Moy =</b>	14939,2		<b>Moy =</b>	9265

Calcul des impuretés connues 1, B, 3 :

**Tableau 28** : Calculs des impuretés 1, B, 3.

Essai	Imp 1 TR	Imp 1 surface	Imp B TR	Imp B surface	Imp 3 TR	Imp 3 surface
E 1	2,213	1089	2,461	2538	4,705	2726
E 2	2,212	1041	2,46	2555	4,704	2752
MOY	/	1065	/	2546,5	/	2739
X %	/	0,000953	/	0,005218	/	0,009106
Norme	/	≤ 0,20%	/	≤ 0,20%	/	≤ 0,30%

Calcul des impuretés individuelles 4 et 5 :

**Tableau 29** : Calcul d'impureté 4.

Essai	imp 4	surface	imp 5	totale
E 1	6,266	5304	/	8052665
E 2	6,264	5286	/	8088874
Moy	/	5295	/	8070770
X%	/	0,087476	/	/

## Chapitre 03 : Résultats et discussion

Calcul des autres impuretés inconnues :

**Tableau 30** : Calculs des impuretés inconnues.

	essai 1 TR	Surface	%imp indiv	essai 2 TR	surface	% imp indiv
imp inc 1	6,928	1104	0,013679	6,928	1145	0,014187
imp inc 2	9,134	4971	0,061593	9,135	5002	0,061977
imp inc 3	10,416	1975	0,024471	10,416	1864	0,023096
$\Sigma$ A inc	/	8050	/	/	8011	/
A tot	/	8070770	/	/	8070770	/
X%	/	0,099743	/	/	0,099259	/
norme	/	$\leq 0,20\%$	/	/	$\leq 0,20\%$	/

**Calcul des impuretés totales : X% = 0,343294.**

**Normes :  $\leq 0,75\%$ .**

- En comparant les chromatogrammes du placebo, standard et le blanc avec le chromatogramme d'essai on peut identifier les pics.

Les résultats de dosage des impuretés :

- Les impuretés connues 1, B, 3 selon le tableau (28) sont incluses dans les normes mentionnés par la pharmacopée européen 6<sup>ème</sup> Edition.
- Les résultats des impuretés inconnues sont inférieurs à la norme mentionnée à la pharmacopée.
- Le pourcentage des impuretés totales est inférieure à la norme ce qui confirme la pureté du produit.

### 1.3.9. Dissolution du Zanidip :

Le pourcentage de lercanidipine présent dans chaque échantillon doit être compris dans la norme  $\geq 75\%$ .

Le pourcentage de la libération du principe actif est calculé comme suit :

$$\% \text{ libéré} = \frac{(A_S + A_i/F_i)}{A_{st}} \times M_{st} \times \frac{T_{st}}{100} \times 0,9 \times \frac{100 - H}{100}$$

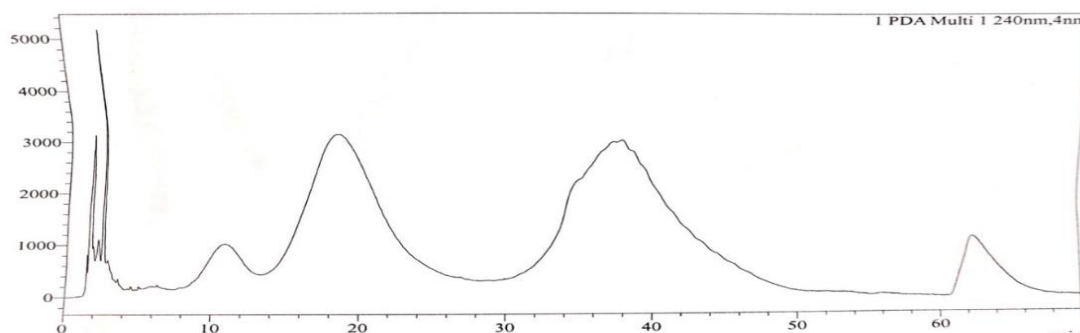
## Chapitre 03 : Résultats et discussion

Dont :

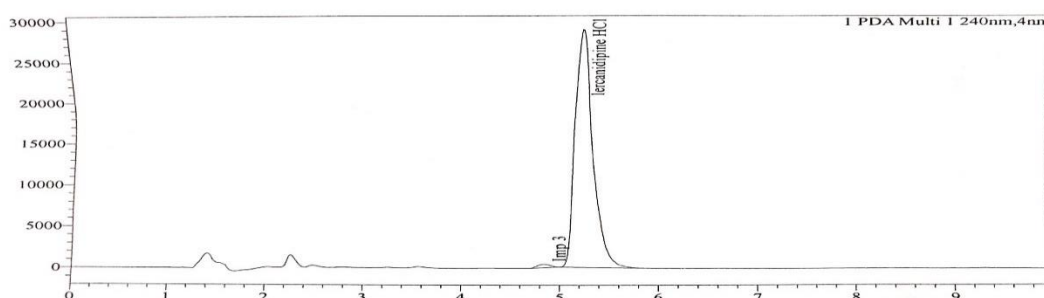
- $A_s$  : surface de lercanidipine HCl dans l'échantillon.
- $A_i$  : surface de l'impureté 3 dans l'échantillon.
- $F_i$  : facteur de réponse pour l'impureté 3.
- $A_{st}$  : surface moyenne du standard de lercanidipine HCl.
- $M_{st}$  : masse (mg) de lercanidipine HCl standard.
- $T_{st}$  : titre en pourcentage du standard de lercanidipine HCl.
- $H$  : teneur en eau de lercanidipine HCl en pourcentage.
- 0,9 : facteur de calcul qui tient compte des facteurs de dilution pour le standard et l'échantillon.
- Le facteur de réponse  $F$  pour l'impureté 3 = 0,50.

**Tableau 31** : Constante dissolution.

$P_T$	Titre	1-H
110	99,8	0,995



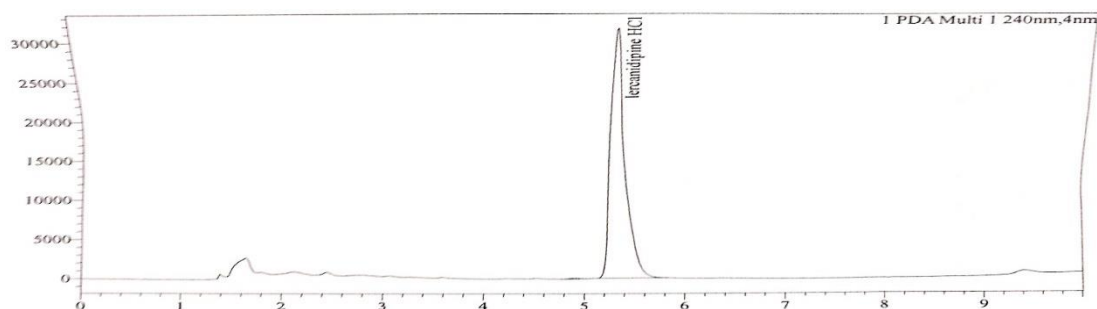
**Figure 20** : Chromatogramme dissolution (blanc)



**Figure 21** : Chromatogramme dissolution standard 1



## Chapitre 03 : Résultats et discussion



**Figure 22 :** Chromatogramme dissolution essai 1

**Tableau 32 :** Calculs des moyennes des standard de dissolution.

STD PA (Tr)	Surface
5,241	361651
5,254	362557
5,262	362077
<b>MOY</b>	<b>362095</b>

**Tableau 33 :** Calculs de pourcentage de libération du PA.

Essai	Tr	Surface	Imp3 Tr	Surface	$\Sigma$	%
<b>E1</b>	5,319	310278	4,912	713	310991	<b>84,85766</b>
<b>E2</b>	5,315	337841	4,987	237	338078	<b>92,24867</b>
<b>E3</b>	5,316	343117	5,008	514	343631	<b>93,76387</b>
<b>E4</b>	5,277	352350	4,873	641	352991	<b>96,31786</b>
<b>E5</b>	5,262	355715	4,886	540	356255	<b>97,20849</b>
<b>E6</b>	5,254	338634	4,875	571	339205	<b>92,55619</b>

**Norme :**  $\geq 75\%$  après 45 min.

Selon le tableau 33 le pourcentage de libération du PA est supérieur à la norme mentionné à la pharmacopée en vigueur, ce qui confirme la bonne libération du principe actif dans le milieu.

La comparaison entre les deux chromatogrammes de dissolution d'essai 1 et le standard 1 de dissolution montre que les pics ont un temps de rétention très proche (5,241 min pour le standard 1 et 5,319 min pour l'essai 1). Et ils ont également la même taille. Cela signifie la ressemblance des deux chromatogrammes.

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

---

### **1.4. Contrôle qualité microbiologique :**

#### **1.4.1. Contrôle qualité microbiologique de l'eau purifiée :**

- On fait un dénombrement après incubation à l'aide du compteur de colonie, seulement les colonies apparues sur le filtre sont compter.
- D'après le dénombrement des colonies apparus sur le filtre a montré 53 colonies qui sont dans la norme  $\leq 10^2$  UFC par millilitre.

#### **1.4.2. Résultats de contrôle microbiologie du produit fini :**

##### **1.4.2.1. Dénombrement des bactéries :**

- On fait la moyenne des deux boites (la somme/2).
- On multiplie la moyenne obtenue par le facteur de dilution.
- Le résultat est totalement négatif par l'absence des colonies.

**Normes :**  $\leq 10^3$  UFC/g.

##### **1.4.2.2. Dénombrement des levures et moisissures :**

- On fait la moyenne des deux boites (la somme/2).
- On multiplie la moyenne obtenue par le facteur de dilution.
- Le résultat obtenu est négatif, absence donc totales des colonies.

**Norme :**  $\leq 10^2$  UFC/g.

##### **1.4.2.3. Dénombrement d'*E.coli* :**

- Le produit satisfait à l'essai car on n'observe aucunes colonies.
- On conclue que le produit fini du zanidip 10mg est conforme.

**Normes :** Absence des colonies dans 1 g.

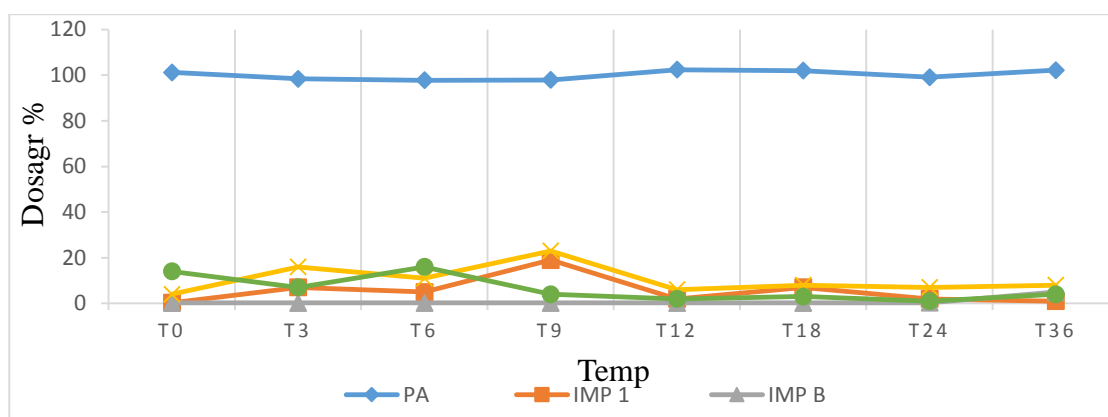
### **1.5. Etude de la stabilité :**

Les résultats des différents tests sans résumé dans le tableau 34.

Paramètres	spécifications	T0	T3	T6	T9	T12	T18	T24	T36
<b>Caractères</b>									
Aspect	Comprimé pelliculé, rond, jaune biconvexe avec une barre de sécabilité sur une face.	Conf	Conf	Conf	Conf	Conf	Conf	Conf	Conf
<b>Test</b>									
Temps de désintégration	≤ 15 min	5 min	2 min	3 min 46	2 min 28	2 min 45	2 min 15	1 min 53	4 min
Dissolution	≥ 75% après 45 min (Q=70%)	Min <sub>6cps</sub> :97 Max <sub>6cps</sub> : 102 Moy <sub>6cps</sub> :98	Min <sub>6cps</sub> :96 Max <sub>6cps</sub> : 99 Moy <sub>6cps</sub> :97	Min <sub>6cps</sub> :81 Max <sub>6cps</sub> : 102 Moy <sub>6cps</sub> :92	Min <sub>6cps</sub> :82 Max <sub>6cps</sub> :98 Moy <sub>6cps</sub> :88	Min <sub>6cps</sub> : 94 Max <sub>6cps</sub> : 99 Moy <sub>6cps</sub> :97	Min <sub>6cps</sub> : 96 Max <sub>6cps</sub> :100 Moy <sub>6cps</sub> :98	Min <sub>6cps</sub> : 85 Max <sub>6cps</sub> : 91 Moy <sub>6cps</sub> : 90	Min <sub>6cps</sub> : 93 Max <sub>6cps</sub> : 95 Moy <sub>6cps</sub> : 95
Sécabilité	pH. EUR	Conf	Conf	Conf	Conf	Conf	Conf	Conf	Conf
<b>Dosage</b>									
Lercanidipine HCl	95 à 105%	101,2	98,4	97,8	97,9	102,4	102	99,1	102,2
Impuretés (%)	≤ 0,02	< 0,003	0,07	0,07	0,19	0,02	0,07	0,02	0,01
Impuretés 1	≤ 0,20	< 0,002	< 0,002	< 0,002	< 0,002	< 0,002	≤ 0,002	0,003	0,05
Impureté B	≤ 0,30	0,04	0,16	0,16	0,23	0,06	0,08	0,07	0,08
Impureté totale	≤ 0,20	0,14	0,07	0,16	0,04	0,02	0,03	0,01	0,04
Impuretés inconnues %	≤ 0,75	0,18	0,3	0,38	0,51	0,16	0,25	0,17	

Tableau 34 : Résultat d'étude de la stabilité.

## Chapitre 03 : Résultats et discussion



**Figure 23 :** La dégradation du Zanidip.

Après l'étude de stabilité « on going » effectuée sur le produit zanidip 10 mg, les résultats obtenus, représenté dans la figure 23, sont conformes après 36 mois d'étuvage dans les conditions ICH (T-25 °C, HTC 60%), sur tous les paramètres contrôlés concernant les critères physico-chimiques.

Ces dernier ont montré que le produit fini zanidip 10 mg (forme sèche) a une conformité par rapport aux normes exigées par la pharmaco-européenne :

- L'évaluation de l'aspect vu au cours du temps : aucun changement n'est apparu jusqu'à 36 mois, les comprimés conservent un aspect visuel identique aux comprimés de départ (Comprimé pelliculé, rond, jaune, biconvexe avec une barre de sécabilité sur une face).
- Le dosage du PA est stable et obéit aux limites des normes 95% à 105%.
- Le dosage des impuretés connus et des impuretés inconnues est stable et obéit aux limites des spécifications  $\leq 0,20\%$  et  $0,75\%$ .
- La dissolution est stable est reste dans les limites de spécification  $[\geq 75\%$  après 45 min].
- La sécabilité des comprimés est stable et reste dans les limites de spécification.

### 1.5.1. Contrôle de stabilité microbiologique :

**Tableau 35 :** Contrôle microbiologique de stabilité.

Test	Spécifications		T0	T3	T6	T9	T12	T24	T36
<b>Bactéries</b>	$\leq 10^3$ UFC/g	0 UFC/g	/	/	/	/	/	00 UFC/g	03 UFC/g
<b>Levures et moisissures</b>	$\leq 10^2$ UFC	0 UFC/g	/	/	/	/	/	00 UFC/g	00 UFC/g
<b><i>E. coli</i></b>	Absence dans 1 g	abs	/	/	/	/	/	Abs dans 1 g	Abs dans 1g

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

---

Les tests microbiologique sont stables et reste dans les spéciations, ce qui signifie que le produit est conforme.

En conclue que selon les résultats des études cinétiques, il est possible de déterminer que la période de validité du zanidip 10 mg est de 2 ans.

---

*Conclusion*

## Conclusion

---

Nous avons découvert dans cette étude les différentes étapes de fabrication du médicament « Zanidip 10 mg », en outre, nous avons évalué en parallèle la qualité du médicament et sa stabilité, ainsi que la qualité de l'eau purifiée.

Pour ce faire, nous avons réalisé diverses analyses physico-chimiques et microbiologiques dans le laboratoire contrôle qualité d'UPC dont le seul but est de certifier la conformité du produit aux normes requises par la pharmacopée européenne 6<sup>ème</sup> édition.

Les différentes analyses de contrôle qualité physico-chimique et microbiologiques réalisées tant sur l'eau purifiée, que sur le produit fini, attestent de la conformité du comprimé « Zanidip 10 mg » aux normes de la pharmacopée européenne, et par voie de conséquence autorise sa mise sur le marché.

## Références bibliographiques

- [1] S. Nathalie, « Le laboratoire de contrôle dans l'industrie pharmaceutique : vers l'argement FDA », these doctorat pharmacie, université LIMOGES faculte de pharmacie, 1995.
- [2] D. Gourc et S. Bougaret, « l'industrie pharmaceutique: ses projets de developpement, leurs caracteristiques et leur management », 2000.
- [3] E. Z. Wael, « L'industrie pharmaceutique en Algérie de la production à la production durable ».2020.
- [4] L. Djami eddine, « Les enjeux de l'industrie pharmaceutique algérienne », 2020.
- [5] L. Michel, « Pharmacologie générale », 2012.
- [6] G. Jan, « Principes clés de pharmacologie », EUPATI (The European Patients' Academy on Therapeutic Innovation), 2015.
- [7] G. J. baraios colette, et christine, *pharmacie*, 4eme Edition. Paris, 1985.
- [8] M. DIOP, « generalites sur les medicaments », Pharmacien Praticien Hospitalier, CHI Poissy-St-Germain, 2017.
- [9] M. Bahloul et C. Entamene, « fabrication et analysephysico-cgimique des gelules “ DIARYL 2mg” », these, univesté mentouri constantine faculté des sciences exactes, constantine, 2012.
- [10] R. Monique, « Les cours de L2-M2 Pharma : Pharmacognosie ». 2020.
- [10] Dr.BOUROUBA, « Généralités sur la Pharmacologie et notions de bases sur les médicaments », faculté de science de nature et de la vie, setif.
- [12] P. Allain, *Pharamcologie : les médicaments*, ESTEM. Paris, 1996.
- [13] M. AOUADENE et C. CHELOUAH, « Influence du taux d'HPMC et de CMC sur le développement galénique d'un comprimé Acébutolol à200mg antihypertenseur », Mémoire de fin de cycle, Université A. MIRA – BEJAIA Faculté de Technologie Département de Génie des Procédés, BEJAIA, 2015.
- [14] E. levacher, pharmacotechnie industrielle, imt éd. Pharmacie de la cosmetologie: imt.
- [15] Bensegueni, « la galenique », cours, universite mentouri constantine departement des sciences veterinaire, khroub, 2010.
- [16] B. L, « « Contrôle physico-chimique, pharmacotechniques et validation d'une méthode de dosage d'un médicament générique Saipril Plus® 50mg-25mg par HPLC », A.Mira de Béjaia, Béjaia, 2009.
- [17] A. RAFA et K. TAIB, « suivi de fabrication, contrôle physico-chimique et microbiologique du médicament générique precortyl® 5mg », Université A. M. OULHADJ - Bouira Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées Département de Génie des Procédés, Bouira, 2017.



## Références bibliographiques

- [18] L. A, pharmacie galénique ; bonne pratique de fabrication des médicaments, 9<sup>ème</sup> EDITION. Paris: Masson.2009
- [19] P. Wehrlé, Pharmacie Galénique, formulation et technologie pharmaceutique, 2<sup>ème</sup> édition. MALOINE., 2012.
- [20] M. P. Jean, « forme pharmaceutique ». 2006.
- [21] B. S et I. N, « contébutioin au développement galénique d'un comprimé à base de deux principes actifs cardiovasculaires », A. Mira Béjaia, 2010.
- [22] D. Marion, « Etude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage en turbine », 2016.
- [23] D. C. Neut, « la libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches », 2015.
- [24] Boulanger thomas, « les formes pharmaceutiques et les voies d'administrations pharmacie galenique ». 2014.
- [25] D. B. Chérifa, « Pharmacognosie thérapeutique », 2020.
- [26] « EDQM : European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé) », 2021.
- [27] « Les médicaments génériques en toute transparence », 2012.
- [28] L. Thierry., « FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 » 2006.
- [29] A. Pierre, « Pharmacorama »2002.
- [30] M. M, *Pharmacologie*, 2<sup>ème</sup> édition. Masson, 2002.
- [31] *Pharmacopée Européenne*, 6<sup>ème</sup> édition.
- [32] L. Ludovic, « procédé de granulation humide en continu », thèse doctorat, Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier, TOULOUSE, 2019.
- [33] V. Myriam, « Les comprimés, une forme d'avenir », THESE, UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE PHARMACIE, 2015.
- [34] C. Alexis et B. Alex, Le pesage en milieu Pharmaceutique.2015 France.
- [35] Poste de pesée (secteur 95). [En ligne]. Disponible sur:  
<http://www.aazpesage.com/realisation-33-indicateur-de-pesage-et-process-industriel.html>
- [36] B. Meriem et E. Chahinez, « « fabrication et analyse physico-chimique des gélules diaryle 2mg » », THESE, université mentouri Constantine faculté des sciences exactes département de chimie, Constantine, 2011.
- [37] Tamiseur. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.moulinsalmapro.com/fr/moulins-meules-pierre-granit-tamiseuse/tamiseurs-vibrants.html>
- [38] H. A, « la granulation », Pharmacie galénique 2020.

## Références bibliographiques

- [39] G. Xavier, Comparaison de deux techniques de séchage en granulation humide 2003.
- [40] K. stefan, Comparaison des différentes technologies de granulation. Allemagne 2021.
- [41] G. David, « Granulation humide dans l'industrie pharmaceutique: paramètres à prendre en compte lors de l'étape de granulation », thèse de docteur en pharmacie, faculté de pharmacie, 2006.
- [42] L. Eric, Pharmacotechnie industrielle, Groupement d'auteur des industries pharmaceutiques et Cosmétologiques. IMT 2006.
- [43] Salle de granulation UPC.
- [44] La comprimeuse. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cofpack.com/info/the-working-principle-of-a-rotary-tablet-press-37293440.html>
- [45] La pelliculeuse. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.medicalexpo.fr/cat/industrie-pharmaceutique/systemes-enrobage-pharmaceutique-AD-2151.html>
- [46] B. Lucie, « Le conditionnement des médicaments : Un élément essentiel de protection des patients. », thèse doctorat, UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE PHARMACIE, 2015.
- [47] P. Louis, « Académie nationale de pharmacie », in Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques, 2001.
- [48] P. L, Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques. Paris, 2001.
- [49] Termes et expressions relatifs au conditionnement des spécialités, 2007.
- [50] Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé. 2007.
- [51] Salle du conditionnement *UPC*.
- [52] Pharmacopée européenne, 6<sup>ème</sup> édition.
- [53] K. Joël, « Contrôle de Qualité des Comprimés non enrobés : Cas d'un générique et d'un princeps de Doxycycline », 2008.
- [54] Friabilimetre *UPC*.
- [55] A. P, « Contrôle de qualité des médicaments. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. » Saint-Denis, 2007.
- [56] Duromètre *UPC*.
- [57] A. Le Hir, J. D. Chaumeil, et D. Brossard, Pharmacie Galénique : Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication. 9<sup>ème</sup> édition. ELSEVIER/MASSON, 2009.
- [58] Désagrégation *UPC*.

## Références bibliographiques

- [59] Jauge d'épaisseur. [En ligne]. Disponible sur: [https://fr.made-in-china.com/co\\_gmindustry/product\\_Digital-Thickness-Gauge-Horizontal-Type-Electronic-Caliper-Thickness-Gauge-Measuring-Tool-with-Precise-LCD-Display-Range-0-25mm\\_rryirhig.html](https://fr.made-in-china.com/co_gmindustry/product_Digital-Thickness-Gauge-Horizontal-Type-Electronic-Caliper-Thickness-Gauge-Measuring-Tool-with-Precise-LCD-Display-Range-0-25mm_rryirhig.html)
- [60] C. F, « HPLC Principe et appareillage », 2010.
- [61] Maitriser votre tension artérielle. organisation mondiale de la santé, 2013.
- [62] *ZANIDIP UPC*.
- [63] A. Ahlem, « Généralités sur l'entreprise pharmaceutique : Les bases de l'assurance qualité », cours, université Batna -2- Mostafa Benbou laid Faculté de Médecine – Département de Pharmacie, BATNA, 2019.
- [64] B. Laurent, « la qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons ? », thèse doctorat, faculté de pharmacie, à Nancy, 2016.
- [65] ISO. 2005.
- [66] N. Ahlem, « Annaba validation analytique d'un procédé de fabrication d'une forme sèche (VITA-C® 500mg) », THESE, université badji Mokhtar Annaba Validation, Annaba 2018.
- [67] Bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires. 2017.
- [68] « The ISO Survey of Management System Standard Certifications ». International Organization for Standardization (ISO), 2014.
- [69] W, « World Health Organization. Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices: Validation. WHO Technical Report Series », 2006.
- [70] K. Yekpe, « Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité, une application du concept du quality by design », these doctorat, Université de Montpellier 1, 2014.
- [71] A. L, C. A, L. C, et L. D, *Chimie des médicaments*, 1<sup>ère</sup> édition. Paris: Maloine., 1974.
- [72] Bonnet, « Contrôles microbiologiques », thèse, 2007.
- [73] « Pharmacopée Européenne ». 7<sup>ème</sup> édition.
- [74] Chikh, « stabilité des médicaments ich », ICH: international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals 2010.
- [75] A. Boukabache, « étude de la stabilité de salbutamol sirop », THESE, université mentouri Constantine faculté des sciences exactes département de chimie analytique, Constantine, 2015.

## **Références bibliographiques**

- [76] J. M. Aiache, E. Beyssac, J. M. Cardot, V. Hoffart, et R. Renoux, Initiation à la connaissance du médicament, 5ème. Elsevier Masson, 2008.

## Annexes

### 1) La stérilisation :

- On stérilise la verrerie et les accessoires en métal de la rompe de filtration vers l'étuve (stérilisation à l'air chaud et sec) pendant 30 min à 180 °C.
- On stérilise les milieux de cultures utilisés par l'autoclave (chaleur humide) pendant 30 min à 121 °C.

### 2) Milieux et réactifs :

**Tableau A :** Les paramètres et micro-organismes recherchés sur chaque milieu.

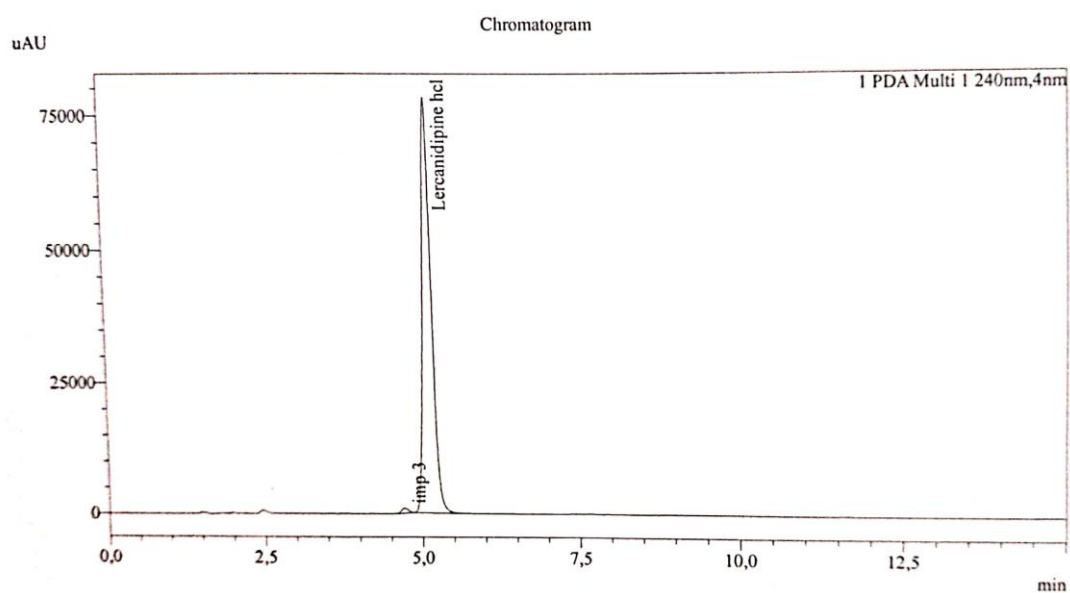
Milieu	Paramètre	Microorganisme recherche	Interprétation après incubation du produit
Eau peptonée + tween 80	- <b>Préparation :</b> 15 g + 1g de tween 80 dans 1 L EP - <b>Condition :</b> pH= 7,2 ± 0,2 à 25 °C	/	la dissolution complète des comprimés
Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja TSA.	- <b>Préparation :</b> 40 g/l dans 1L EP. - <b>Condition :</b> pH= 7,3 ± 0,2 à 25 °C	Bactéries	- <b>Résultat positive :</b> présence des colonies - <b>Résultat négatif :</b> absence des colonies
Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja TSB.	- <b>Préparation :</b> 30 g dans 1L EP - <b>Condition :</b> pH= 7,3 ± 0,2 à 25 °C	<i>E.coli</i>	- <b>Résultat positive :</b> croissance avec trouble microbien - <b>Résultat négatif :</b> absence de trouble et le trouble
Milieu Sabouraud-déxtrosé- gélosé	- <b>Préparation :</b> 65g/l dans 1L EP - <b>Condition :</b> pH= 5,6 ± 0,2 à 25 °C.	Levures et moisissures	- <b>Résultat positive :</b> présence des champignons - <b>Résultat négatif :</b> absence des colonies
Milieu liquide de MacConkey MCB	- <b>Préparation :</b> 35 g dans 1L EP. - <b>Condition :</b> pH= 7,3 ± 0,2 à 25 °C	<i>E.coli</i>	- <b>Résultat positive :</b> croissance avec trouble - <b>Résultat négatif :</b> absence de croissance et trouble
Milieu gélosé de MacConkey MCA	- <b>Préparation :</b> 20g dans 1L EP - <b>Condition :</b> pH= 7,3 ± 0,2 à 25 °C	<i>E.coli</i>	- <b>Résultat positive :</b> présence des colonies - <b>Résultat négatif :</b> absence des colonies
Milieu R2A	- <b>Préparation :</b> 18,12 g dans 1L EP - <b>Condition :</b> pH= 7,3 ± 0,2 à 25 °C	Contamination	- <b>Résultat positive :</b> présence des colonies sur le filtre - <b>Résultat négatif :</b> absence des colonies

# Annexes

## 3) Dosage principe actif :

*Sample Information*

*Sample Name* : STD DSG PA  
*Sample ID* :  
*Vial#* : 2  
*Injection Volume* : 15 uL  
*Data Filename* : 23 05 21 STD DSG PA 02.lcd  
*Method Filename* : Zanidip Dosage PA INTEGRATION 23 5.lcm  
*Date Acquired* : 23/05/2021 12:15:31  
*Date Processed* : 24/05/2021 11:26:47  
*Analysé Par* : kara mostepha rania  
 laouar ines



*Peak Table*

<i>PDA Ch1 240nm</i>			
<i>Name</i>	<i>Ret. Time</i>	<i>Area</i>	<i>Tailing Factor</i>
<i>imp 3</i>	4,698	7334	1,094
<i>Lercanidipine hcl</i>	5,068	776100	1,393
		783435	

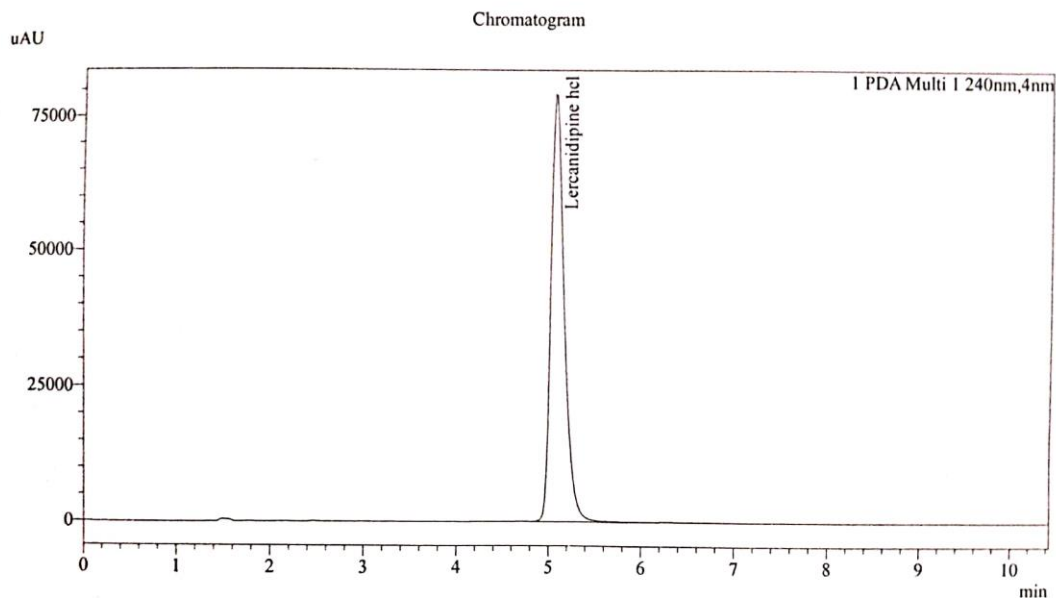
<i>Resolution(USP)</i>	<i>Number of Theoretical Plate(USP)</i>
	7058
1,493	5575

**Figure 24** : Chromatogramme STD PA 2.

# Annexes

## Sample Information

Sample Name : ESSAI DSG PA  
 Sample ID :  
 Vial# : 3  
 Injection Volume : 15 uL  
 Data Filename : 23\_05\_21\_LOT06636\_DSG\_PA\_ESSAI\_02.lcd  
 Method Filename : Zanidip Dosage PA.lcm  
 Date Acquired : 23/05/2021 14:05:49  
 Date Processed : 24/05/2021 11:33:20  
 Analyse Par : kara mostepha rania  
 laouar ines



## Peak Table

PDA Ch1 240nm

Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor
Lercanidipine hcl	5,082	797122	1,406
		797122	

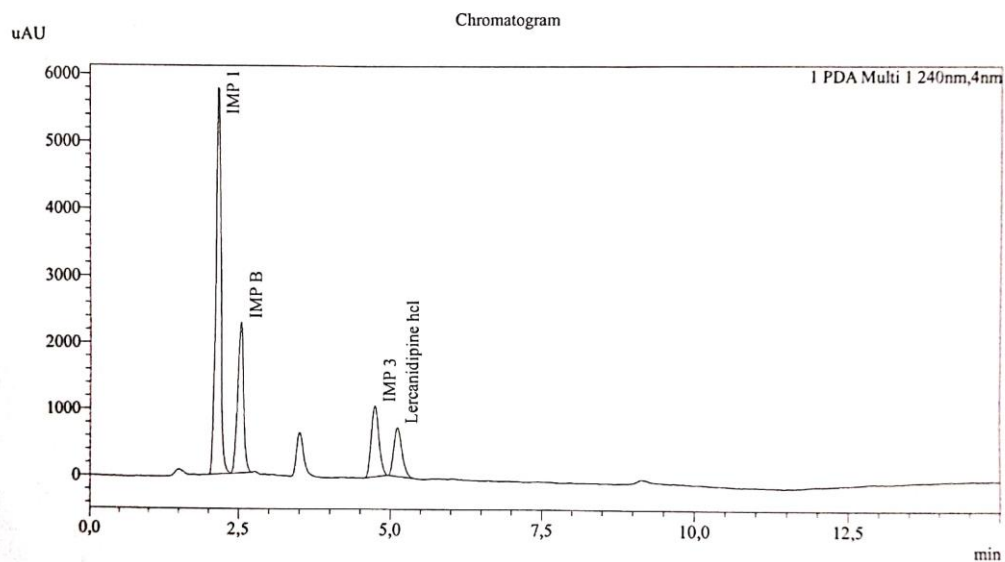
Resolution(USP)	Number of Theoretical Plate(USP)
--	5539

**Figure 25** : Chromatogramme essai PA 2

## Annexes

### 4) Dosage des impuretés :

*Sample Name* : STD IMP *Sample Information*  
*Sample ID* :  
*Vial#* : 4  
*Injection Volume* : 15 uL  
*Data Filename* : 23 05 21 STD IMP 04.lcd  
*Method Filename* : Zanidip Dosage PA INTEGRATION.lcm  
*Date Acquired* : 23/05/2021 15:18:38  
*Date Processed* : 24/05/2021 11:41:07  
*Analysé Par* : Kara mostefa rania  
 laouar ines



Peak Table

PDA Ch1 240nm

Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor
IMP 1	2,106	33718	1,516
IMP B	2,495	15213	1,249
IMP 3	4,719	9220	1,261
Lercanidipine hcl	5,095	6824	1,393
		64975	

Resolution(USP)	Number of Theoretical Plate(USP)
--	2541
2,142	2612
10,006	5733
1,462	5887

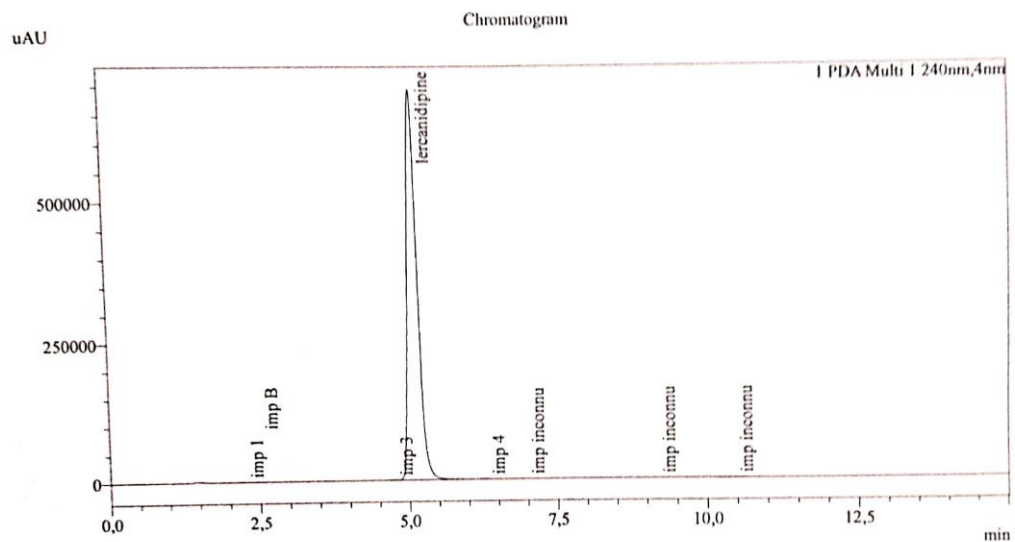
Figure 26 : Chromatogramme STD imp.



# Annexes

*Sample Information*

*Sample Name* : ESSAI IMP  
*Sample ID* :  
*Vial#* : 5  
*Injection Volume* : 15 uL  
*Data Filename* : 23 05 21 LOT06636 DSG IMP ESSAI 2.lcd  
*Method Filename* : Zanidip Dosage PA INTEGRATION.lcm  
*Date Acquired* : 23/05/2021 16:37:49  
*Date Processed* : 24/05/2021 09:31:03  
*Analysé Par* : kara mostepha rania  
 laouar ines



Peak Table

PDA Ch1 240nm			
Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor
imp 1	2,212	1041	1,472
imp B	2,460	2555	1,155
imp 3	4,704	2752	0,913
lercanidipine	5,034	8069229	1,685
imp 4	6,264	5286	1,285
imp inconnu	6,928	1145	1,155
imp inconnu	9,135	5002	1,488
imp inconnu	10,416	1864	1,086
		8088874	

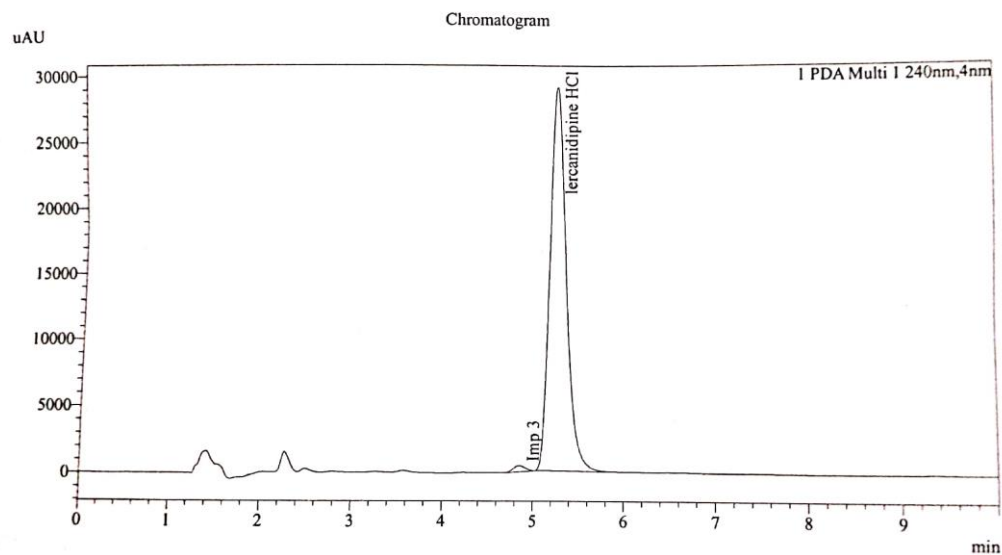
Resolution(USP)	Number of Theoretical Plate(USP)
--	3351
1,634	4278
13,869	11814
1,368	4238
4,048	7041
2,112	7063
6,017	8184
3,025	8849

**Figure 27** : Chromatogramme essai imp 2.

# Annexes

## 5) Dissolution :

*Sample Name* : STD *Sample Information*  
*Sample ID* :  
*Vial#* : 2  
*Injection Volume* : 20  $\mu$ L  
*Data Filename* : 24 05 21 STD DISSO 02.lcd  
*Method Filename* : Zanidip Disso 10 min.lcm  
*Date Acquired* : 24/05/2021 13:35:08  
*Date Processed* : 25/05/2021 08:31:33  
*Analysé Par* : KARA MOSTPHA RANIA  
 LAOUAR INES



Peak Table

Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor
Imp 3	4,853	4013	1,026
lercanidipine HCl	5,254	362557	1,336
		366570	

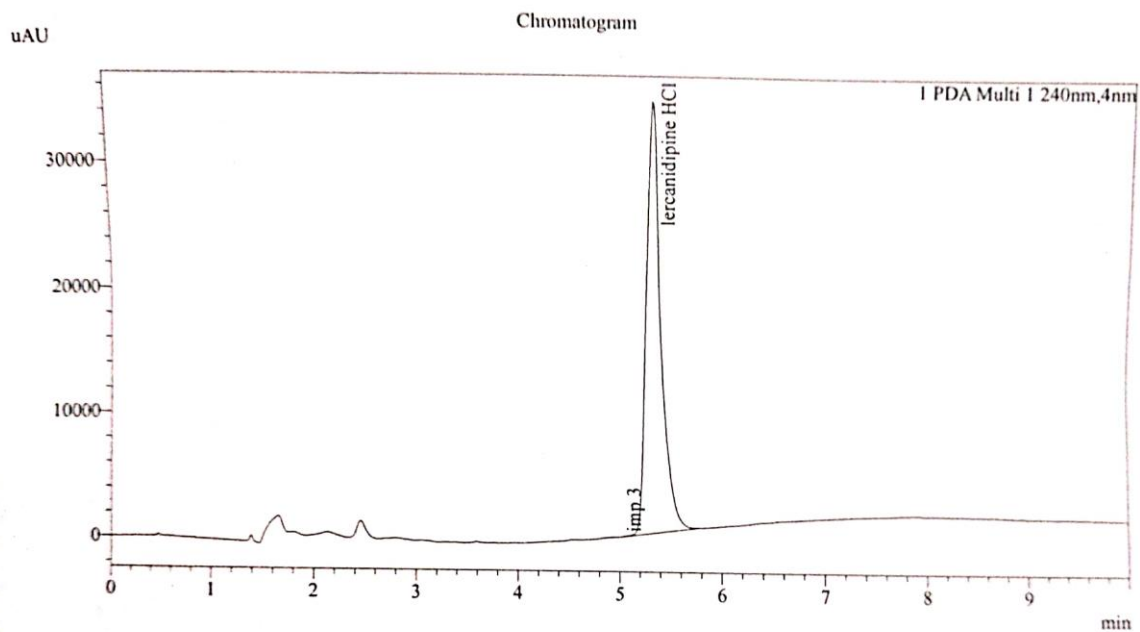
Resolution(USP)	Number of Theoretical Plate(USP)
--	5750
1,357	3938

**Figure 28** : Chromatogramme STD dissolution 2.

# Annexes

*Sample Name* : Essai  
*Sample ID* :  
*Vial#* : 4  
*Injection Volume* : 20 uL  
*Data Filename* : 24 05 21 LOT06636 DISSO E2.lcd  
*Method Filename* : Zanidip Disso 10 min.lcm  
*Date Acquired* : 24/05/2021 14:27:18  
*Date Processed* : 25/05/2021 08:19:50  
*Analysé Par* : KARA MOSTPHA RANIA  
 LAOUAR INES

## Sample Information



Peak Table

PDA Ch1 240nm

Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor
imp 3	4,987	237	--
lercanidipine HCl	5,315	337841	1,541
		338079	

Resolution(USP)	Number of Theoretical Plate(USP)
--	13660
1,510	6493

**Figure 29** : Chromatogramme essai dissolution 2.

<b>Nom et prénom :</b> KARA MOSTEFA Rania	<b>Date de soutenance :</b> le 12 juillet 2020
<b>Nom et prénom :</b> LAOUAR Inès	

**Thème :** Processus de production, contrôle qualité et étude de stabilité du comprimés forme sèche « Znidip 10 mg »

**Résumé :**

Le médicament est un produit de consommation soumis à une réglementation stricte compte tenu de son rapport bénéfice/risque. Les médicaments sont présentés en fonction de leurs indications thérapeutiques et classés au sein de chaque indication par classe pharmaco-thérapeutique selon la classification de l'OMS. Pour cela, le contrôle qualité du produit est essentiel et indispensable pour les industries pharmaceutiques. Il apporte une expertise technique et scientifique indépendante sur la qualité des médicaments produits et leur sécurité d'emploi.

L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de production du comprimé forme sèche « znidip 10mg » de même que la production de l'eau purifiée, fabriquée par l'entreprise pharmaceutique UPC. Ainsi, le contrôle qualité physico-chimique, microbiologique et le contrôle de stabilité du comprimé se font dans le but de vérifier sa conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne 6<sup>ème</sup> édition.

Des tests ont été effectués sur le produit en cours de fabrication, sur le produit fini, ainsi que sur l'eau purifiée produite au niveau de l'entreprise. De ce fait, des résultats ont été obtenus suite à 13 analyses physico-chimiques et 4 tests microbiologiques.

Toutes les analyses physico-chimiques et microbiologiques effectuées sur le produit fini, ont donné des valeurs conformes. Le dosage par HPLC du principe actif, ainsi que le test de stabilité ont révélé des résultats attendus conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne version en vigueur. L'analyse microbiologique a montré l'absence d'*E. coli* dans le produit fini.

A ce stade, le médicament « Znidip10mg » est considéré de bonne qualité pharmaceutique et de ce fait, commercialisable.

**Mots clé :** Znidip 10mg, Comprimé, Eau purifiée, Pharmacopée Européenne, Contrôle qualité, Stabilité.

**Laboratoire :** Union pharmaceutique constantinoise.

<b>Présidente de jury :</b> Mr. KACEM CHAOUCH Nouridine	Professeur université Constantine 1.
<b>Rapporteuse :</b> Mme. AZZOUZ Sarah	Maitre de conférences B université Constantine 1.
<b>Examinatrice :</b> Mme. HARZALLAH Besma	Maitre de conférences B université Constantine 1.
<b>Rapporteur de stage :</b> Mr. MEZEANI Abdallah	Responsable du laboratoire de microbiologie UPC.