

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie appliquée

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Bioindustrie, analyse et contrôle

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Processus de fabrication et contrôle qualité de la
GLUCOFORMINE ® 1000mg**

Présenté par : BENOTMANE Malika Malek

Le 22/06/2022

ZIADI Imene

Jury d'évaluation :

Encadreur : Dr. GHERBOUDJ OUISSEM

MCB. UFM. Constantine 1.

Examineur 1 : Dr. KARA ALIMOUNIRA

MCA. UFM. Constantine 1.

Examineur 2 : Dr. MILET ASMA

MCB. UFM. Constantine 1.

Responsable de stage : Mme. ZELLAGUI DJAMILA

Responsable contrôle de qualité

HUPPHARMA.

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

Nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes du savoir, et de nous avoir donné la volonté et le courage et la patience pour faire ce modeste travail.

*Nos plus grands remerciements vont à notre professeur et notre encadreur **Dr. Gherboudj Ouissem** pour son aide, ses judicieux conseils tout au long de notre parcours universitaire, ses orientations et sa disponibilité.*

*On voudrait également adresser toute notre reconnaissance à **Mr Kacem Chaouche N** Professeur et chef de département de Biologie appliquée à l'université de Constantine. Nous lui remercions beaucoup pour ses efforts et ses précieux conseils et soutien durant toute la période de nos études.*

*Profonde reconnaissance avec le remerciement les plus respectueux à notre Co- encadreur **Dr. Zellagui Djamila** le responsable de contrôle physico-chimique et microbiologique à l'entreprise Hupp pharma - Constantine1, pour nous avoir suivi et consacré son temps précieux à l'élaboration de ce mémoire, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils.*

Nous tenons à remercier tout le personnel du groupe Hupp pharma - Constantine 1 : toute l'équipe de production, et toute l'équipe de laboratoire physico-chimique et microbiologique.

*Nous voudrions également remercier les membres du jury **Dr. Kara Ali Mounira** et **DR. Milet Asma** pour le grand honneur qu'elles nous font en acceptant de juger ce travail.*

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragés au cours de la réalisation de ce mémoire. Merci à tous et à toutes.

Dédicace

*C'est avec une très grande émotion et un immense plaisir que je dédie ce
modeste travail :*

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

Zahra

A mon père Massaoud

A Ma sœur AMIRA

A mes frères AHMED et RACHID

A ma grand-mère, mes cousines, mes voisins et tous mes amis,

A mon compagnon et ma force ASMA

Merci pour votre amour et vos encouragements

A mon binôme Benotmane Malek et à toute sa famille

*Je leurs dédie ce projet et le fruit de mes efforts durant toutes les années
de mon parcours éducatif.*

Imene Ziadi

Dédicace

*Je tiens c'est avec un grand plaisir que je dédie ce modeste travail :
En premier lieu à ma petite famille pour leur amour, leur patience et leur
soutien que Dieux les garde pour moi.*

*A la plus adorable femme qui a souffert sans me laisser souffrir : ma
mère, fatiha.*

A mon cher père, nabil.

A ma très chère sœur : maisoune.

A mes frère mouatez, halim et amer.

Merci pour leur amour et leurs encouragements.

*A toute personne qui m'a soutenu durant cette période difficile de mes
études.*

A toute ma grande famille sans exceptions

*A tous mes amies sans exception, merci pour votre amitié, vos
encouragements.*

A mon binôme, Ziadi imene et à toute sa famille

A ceux qui m'aiment et ceux que j'aime.

Malika Malek Benotmane.

TABLE DES MATIERES

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviation

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

Chapitre I : Synthèse bibliographique

1 Généralités sur les médicaments	3
1.1 Introduction	3
1.2 Définition d'un médicament.....	3
1.3 Composition d'un médicament.....	3
1.3.1 Principe actif (PA).....	3
1.3.2 Les excipients.....	4
1.4 Les types de médicaments	6
1.4.1 Princeps	6
1.4.2 Générique	6
1.4.3 La différence et la similarité entre les médicaments galénique et originaux	6
1.5 Dénomination des médicaments	6
1.5.1 Nom chimique	6
1.5.2 Dénominations communes internationales (DCI)	7
1.5.3 Nom commercial	7
1.6 Devenir de médicament dans l'organisme.....	7
1.7 Les formes galéniques des médicaments.....	9
1.7.1 Définition	9
1.7.2 Les différentes formes galéniques.....	9
1.8 La forme comprimé	11
1.8.1 Définition	11
1.8.2 Les différentes catégories de comprimés	11
1.8.3 Les avantages et les inconvénients des comprimés.....	11
1.8.4 Les types des comprimés.....	12
2 L'eau à usage pharmaceutique	13
2.1 Introduction	13
2.2 Définition de l'eau	13
2.3 Définition de l'eau à usage pharmaceutique.....	13
2.4 Les types d'eau à usage pharmaceutique inscrite dans la pharmacopée européenne	13
2.4.1 Eau purifiée (EP).....	13
2.4.2 Eau hautement purifié (EHP)	14
2.4.3 Eau pour préparation injectable (EPPi).....	14
2.5 Contrôle qualité d'eau à usage pharmaceutique	14

2.5.1	Contrôle physico-chimique de l'EP et de l'EPPI	14
2.5.2	Contrôle microbiologique de l'EP et de l'EPPI	14
3	Procédé de fabrication d'un comprimé	15
3.1	Introduction	15
3.2	Les étapes de fabrication	15
3.2.1	La pesée.....	15
3.2.2	Le tamisage	15
3.2.3	La granulation	16
3.2.4	Le séchage	17
3.2.5	Lubrification.....	17
3.2.6	La compression	17
3.2.7	Enrobage.....	18
3.2.8	Le conditionnement.....	20
4	La qualité pharmaceutique	21
4.1	Concepts de la qualité pharmaceutique	21
4.1.1	La qualité.....	21
4.1.2	L'assurance qualité.....	21
4.1.3	Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)	21
4.1.4	Les bonnes pratiques du laboratoire (BPL).....	21
4.1.5	La pharmacopée	22
4.1.6	Autorisation de mise sur le marché	22
4.1.7	Validation et qualification	23
4.1.8	Approche DES 5M	23
4.2	Le contrôle de qualité	23
4.2.1	Définition	23
4.2.2	Contrôle physicochimique.....	24
4.2.3	Contrôle microbiologique	29
4.2.4	Contrôle de Stabilité.....	30
5	Pharmacologie de médicament : glucoformine 1000mg.....	31
5.1	Introduction	31
5.2	La maladie du diabète.....	31
5.2.1	Définition	31
5.2.2	Type de diabète	31
5.3	Présentation de Glucoformine 1000 mg	32
5.4	La composition de glucoformine 1000mg.....	33
5.4.1	Principe actif	33
5.4.2	Les excipients.....	34
5.5	Le mode d'action	35
5.6	Pharmacodynamique	36
5.7	La pharmacocinétique.....	36
5.8	Les effets secondaires de glucoformine 1000mg	37

Chapitre II: Matériel et méthodes

1	Introduction	38
2	Présentation de lieu de stage SARL HUPP (human product pharmaceutical)	38
2.1	Définition de la société	38
2.2	Localisation et surface de la société	39
2.3	L'objectif de la société	39
2.4	Département de contrôle qualité.....	40
3	Contrôle physicochimique des matières première	41
3.1	Contrôle physicochimique de principe actif metformine chlorhydrate	41
3.1.1	Caractères organoleptiques.....	41
3.1.2	Identification	42
3.1.3	Essais	43
3.2	Contrôle qualité de l'eau purifiée	45
3.2.1	Contrôle physicochimique de l'eau purifiée	45
3.2.2	Contrôle microbiologique d'eau purifiée	48
4	Procédé de fabrication des comprimés glucoformine 1000mg	50
4.1	La vérification.....	50
4.1.1	Avant la pesée	50
4.1.2	Après la pesée.....	50
4.2	La pesée	51
4.3	La fabrication.....	51
4.3.1	Tamisage des matières premières.....	51
4.3.2	Pré-mélange.....	51
4.3.3	Séchage.....	52
4.3.4	Mélange finale.....	52
4.3.5	Etape finale.....	52
4.4	La compression.....	53
4.5	Pelliculage	53
4.5.1	Préparation de solution de pelliculage	53
4.5.2	Pelliculage	53
5	Contrôle de qualité au cours de fabrication (In Process).....	53
5.1	Les tests pharmaco techniques au cours de compression et de pelliculage.....	54
5.1.1	L'aspect des comprimés au cours de compression et pelliculage	54
5.1.2	Uniformité de masse des comprimés au cours de compression et pelliculage..	54
5.1.3	La masse moyenne des comprimés au cours de compression et pelliculage	54
5.1.4	La sécabilité des comprimés au cours de compression	55
5.1.5	L'épaisseur des comprimés au cours de compression et pelliculage	55
5.1.6	La dureté ou résistance à la rupture des comprimés au cours de compression et pelliculage	55
5.1.7	La friabilité des comprimés au cours de compression et pelliculage	56
5.1.8	La désagrégation des comprimés au cours de compression et pelliculage	57
5.2	Contrôle de l'eau de rinçage	57
6	Contrôle qualité de Glucoformine 1000 mg (produit fini).....	58

6.1	Contrôle physicochimique de Glucoformine 1000 mg.....	58
6.1.1	Tests pharmaco technique	58
6.1.2	Tests physicochimique	60
6.2	Contrôle microbiologique de Glucoformine 1000 mg	63
6.2.1	Préparation de solution.....	63
6.2.2	La recherche des germes	63
7	Le conditionnement.....	65
7.1	Le conditionnement primaire.....	65
7.2	Le conditionnement secondaire	65

Chapitre III : Résultats at Discussion

1	Introduction	66
2	Contrôle physicochimique des matières premières	66
2.1	Contrôle physicochimique de principe actif metformine chlorhydrate	66
2.1.1	Caractères organoleptiques.....	66
2.1.2	Identification de principe actif	66
2.1.3	Les essais.....	67
3	Contrôle qualité de l'eau purifiée.....	68
3.1	Contrôle physicochimique	68
3.2	Contrôle microbiologique de l'eau purifiée et l'eau pour préparation injectable.....	70
3.2.1	Contrôle microbiologique de l'eau purifiée	70
3.2.2	Contrôle microbiologique de l'eau pour préparation injectable.....	71
4	Contrôle au cours de fabrication (In Process)	72
4.1	Contrôle au cours de compression	72
4.1.1	Aspect.....	72
4.1.2	Uniformité de masse.....	72
4.1.3	Contrôle de la masse moyenne.....	73
4.1.4	Contrôle de la sécabilité	73
4.1.5	Épaisseur	74
4.1.6	Dureté	74
4.1.7	Friabilité	74
4.1.8	Désagrégation.....	74
4.2	Contrôle au cours de pelliculage	75
4.2.1	Contrôle de la masse moyenne et uniformité de masse (MM).....	75
4.2.2	L'épaisseur	75
4.2.3	La dureté.....	75
4.2.4	Friabilité	76
4.2.5	Désagrégation.....	76
4.3	Contrôle de l'eau de rinçage	76
5	Contrôle qualité de Glucoformine chlorhydrate 1000 mg (produit fini).....	77
5.1	Contrôle physicochimique de Glucoformine 1000 mg.....	77

5.1.1	Tests pharmaco-technique.....	77
5.1.2	Tests physico-chimique.....	79
5.2	Contrôle microbiologique de produit finis glucoformine 1000mg.....	82
	Conclusion générale	84
	Résumé.....	85
	Abstract	86
	ملخص.....	87
	Références bibliographiques	88

LISTE DES FIGURES

Chapitre I

Figure 1: L'administration du médicament par voie locale	7
Figure 2: L'administration du médicament par voie générale	8
Figure 3: Schéma générale de la pharmacocinétique du médicament	9
Figure 4: Différentes formes des médicaments selon l'état physique.....	10
Figure 5: Principales voies d'administration des médicaments	10
Figure 6: La forme comprimé	11
Figure 7: Balance de table prise pour la mesure	15
Figure 8: Le tamisage pour la fabrication	16
Figure 9: La granulation humide des comprimés.....	17
Figure 10: L'étape de compression	18
Figure 11: Comprimé après la compression.....	18
Figure 12: Turbine de pelliculage	19
Figure 13: Conditionnement primaire des médicaments	20
Figure 14: Le conditionnement secondaire	20
Figure 15: Les 10 PRINCIPES DES BPL.....	22
Figure 16: Principe de fonctionnement de l'HPLC.....	27
Figure 17: Principe de fonctionnement d'un spectromètre UV-visible.....	28
Figure 18: Principe de fonctionnement de la spectroscopie d'absorption infrarouge.....	29
Figure 19: Structure chimique de Glucoformine 1000 mg	33
Figure 20: Mécanisme d'action de glucoformine 1000 mg	36

Chapitre II

Figure 21: L'industrie pharmaceutique HUPPHARMA située à la zone industrielle PALMA Constantine.....	39
Figure 22: Caractère organoleptique de metformine chlorhydrate	41
Figure 23: Fusiomètre de type BUCHI Melting point B- 540	42
Figure 24: Appareil infrarouge de type IRAffinity-.....	42
Figure 25: Dessiccateur en verre.....	43
Figure 26: Le dosage volumétrique.....	44
Figure 27: pH mètre.	46
Figure 28: Conductimètre.	46

Figure 29: La rampe de filtration et la membrane filtrante.	48
Figure 30: Filtration de l'eau dans la rampe de filtration.	49
Figure 31: Balance analytique de type SHIMADZU AUW320.	55
Figure 32: Epaisseur 55	55
Figure 33: Duromètre 56	56
Figure 34: Friabilimètre 56	56
Figure 35: Appareil de test de désagrégation 57	57
Figure 36: Dissolutest. 58	58
Figure 37: Identification du principe actif par la plaque CCM. 61	61
Figure 38: Spectrophotomètre UV/ Vis 62	62
Figure 39: Les tubes d'essai au bain ultrason. 62	62
Figure 40: Dénombrement des germes aérobies totaux dans le milieu TSA. 63	63
Figure 41: Dénombrement de moisissures et de levures dans le milieu SDA 64	64
Figure 42: Dénombrement d' <i>Escherichia coli</i> dans le milieu TSB 64	64
Figure 43: Dénombrement d' <i>Escherichia coli</i> dans le milieu MCB..... 64	64
Figure 44: Dénombrement d' <i>Escherichia coli</i> dans le milieu MCA 65	65

Chapitre III

Figure 45: Spectre infrarouge du principe actif (metformine chlorhydrate) et metformine chlorhydrate SCR 67	67
Figure 46: La courbe de détermination de volume équivalent de dosage du principe actif... 68	68
Figure 47: Test des substances oxydables 69	69
Figure 48: Test de nitrate. 70	70
Figure 49: Membrane filtrante de l'EP après incubation. 71	71
Figure 50: Membrane filtrante de l'EPPi après incubation. 71	71
Figure 51: Le résultat de la plaque CCM par lumière ultraviolette. 81	81
Figure 52: Résultat d'identification de Glucoformine chlorhydrate par CMM. 81	81

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre I

Tableau 1: Différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux	6
Tableau.2: Différentes formes des médicaments selon la voie d'administration	10
Tableau 3: Avantages et Inconvénients des comprimés	11
Tableau 4: Les différents essais physicochimique exigés par la pharmacopée pour contrôler la qualité des matières première	24
Tableau 5: Les différents essais physicochimique exigés par la pharmacopée pour le contrôle au cours de fabrication	25
Tableau 6: Les différents essais physicochimique exigés par la pharmacopée pour contrôler la qualité de produit fini	26
Tableau 7: Caractéristiques de germes pathogènes recherchés	30
Tableau 8: Identification du principe actif.....	33
Tableau 9: Excipient du noyau	34
Tableau 10: Excipient de pelliculage.....	35

Chapitre II

Tableau11: Les poids des matières premières utilisées.	51
--	----

Chapitre III

Tableau 12: Caractères organoleptiques du metformine chlorhydrate	66
Tableau 13: Résultats de l'apparence de la solution.	67
Tableau 14: Résultat d'évaluation de la perte à la dessiccation.....	67
Tableau 15: Résultat de dosage potentiométrique de metformine chlorhydrate.....	68
Tableau 16: Les résultats d'analyse physicochimique de l'eau purifiée.....	69
Tableau 17: Caractères organoleptiques de Glucoformine 1000 mg.	72
Tableau 18: Résultats de l'uniformité de masse.	72
Tableau 19: Les résultats de contrôle de sécabilité.....	73
Tableau 20: Résultats de l'épaisseur au cours de compression	74
Tableau 21: Résultats de la dureté au cours de compression.....	74
Tableau 22: Les résultats de la désagrégation au cours de compression	74
Tableau 23: Résultats de l'Uniformité de masse au cours de pelliculage.....	75

Tableau 24: Résultats de l'épaisseur au cours de pelliculage.	75
Tableau 25: les résultats de la dureté au cours de pelliculage.	76
Tableau 26: Les résultats de la désagrégation au cours de pelliculage.....	76
Tableau 27: Résultat de l'absorbance par UV de l'eau de rinçage.	77
Tableau 28: Aspect de comprimé glucoformine 1000 mg.....	77
Tableau 29: Uniformité de masse de Glucoformine 1000 mg.....	78
Tableau 30: désagrégation de comprimé glucoformine 1000 mg.....	78
Tableau 31: Résultat de l'absorbance d'UV de dissolution de Glucoformine 1000 mg.	79
Tableau 32: Taux de dissolution de glucoformine 1000 mg.....	79
Tableau 33: Test de sécabilité de Glucoformine 1000 mg	80
Tableau 34: Résultat de variation de masse de Glucoformine 1000 mg.....	80
Tableau 35: Identification de Glucoformine 1000 mg par plaque CCM.	81
Tableau 36: Résultat de l'absorbance d'UV de glucoformine 1000 mg.....	82
Tableau 37: Résultats microbiologique de produit fini glucoformine 1000mg.....	82

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur Marché.

AMP : Assistance Médicale la Procréation.

ARSSAPS : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire.

°C: Degré Celsius.

CCM : la Chromatographie sur Couche Mince.

CP : Comprimé.

CPL : la Chromatographie en Phase Liquide.

CRS : Standard de Contrôle et de Référence.

DCL : Dénomination Commune Internationale.

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Totaux.

DMLT : Diplôme en Technologie de Laboratoire Médical.

DGAT : Direction Générale de l'Administration Territoriale.

G : Gramme.

GTT : Gaztransport et Technigaz.

E : essai.

EHP : Eau Hautement Purifiée.

EP : Eau Purifiée.

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable.

h : heures.

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance.

ICH : Conférence Internationale de l'Harmonisation.

IR : Infra Rouge

ISO : International Standard Organisation.

IUPAC : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutique.

MCA: Mac Conkey Agar.

MCB: Mac Conkey Broth.

MM : masse moyenne.

MP : Matière première.

N : Newton.

N° : Nombre

OCDE : Organisation de Coopération du Développement Economique.

OMS : Organisation Mondiale de Santé.

O.R.L : Oto- Rhino-Larygologie.

PA : Principe Actif.

PH : Potentiel Hydrogène

Ph. Eur : Pharmacopée Européenne.

PVC : Polychlorure de vinyle.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

Rpm : Tour par minute.

R2A : Reasoner's 2A Agar.

SARL : Société à Responsabilité Limitée.

SDA : Milieu Sabouraud Dextrosé gélosé.

STD : Standard.

TSA : Tryptic. Soy Agar : Milieu gélosé aux peptones de caséine de Soja.

TSB : Tryptic. Soy Broth : Milieu liquide aux peptones de caséine de Soja.

UFC/mg : Unite Formant Colonies par gramme de produit.

USP : United States Pharmacopia.

UV : Rayon Ultra-violet.

VA : Variation de masse.

XLD :Xylose-Lysine-Désoxycholate.

Introduction

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est une partie importante des systèmes de la santé dans le monde, elle regroupe de nombreux services et entreprises, publics et privés, qui découvrent, développent, fabriquent et commercialisent des médicaments pour la santé humaine et animale. Elle repose principalement sur la recherche et le développement (R&D) de médicaments visant à prévenir ou traiter diverses maladies ou troubles (Le Hir et al., 2009).

L'activité de l'industrie pharmaceutique est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale en général et pour les pays émergents et en voie de développement pourraient bien jouer un rôle majeur (Ministère de l'Industrie, 2011).

En Algérie, L'industrie pharmaceutique est considérée par les autorités publiques algériennes comme un secteur vital et stratégique de part son poids économique et sa portée symbolique, puisqu'elle représente la santé et le bien-être de tous les citoyens. Désormais, avec les changements que connaît le marché du médicament, les stratégies pharmaceutiques, à savoir l'innovation, la diversification et la communication, représentent le compromis optimal entre la performance économique et la satisfaction de l'intérêt général. L'objectif fixé dans la présente étude est d'analyser les enjeux réels de la stratégie algérienne dans l'industrie pharmaceutique (Bessouh et al., 2017).

La production des médicaments est mise à de nombreuses exigences notamment sur la qualité. Pour cela, l'industrie pharmaceutique doit avoir un système d'assurance de qualité performant qui permet de garantir l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché.

La qualité des médicaments est un des majeurs soucis des professionnels des services de santé et des patients, elle se définit par la maîtrise de l'ensemble de paramètres et propriétés qui permettent d'assurer la sécurité des patients, et amener le médicament à un niveau des exigences satisfaisantes. La maîtrise du contrôle physicochimique, pharmaco technique, microbiologique dans l'industrie pharmaceutique reste une préoccupation constante et s'inscrit dans le contexte général de l'efficacité et de la sécurité des médicaments.

L'assurance de la qualité appliquée à la fabrication des médicaments et garantissant notamment la bonne organisation des activités de production et de contrôle est essentielle pour que le consommateur reçoit des médicaments satisfaisant aux normes. Ainsi, le rôle des laboratoires de contrôle de la qualité est de vérifier, par des essais appropriés recommandés par la

pharmacopée que les médicaments satisfont aux normes de qualité, d'efficacité et de sécurité requises.

Ce travail a été envisagé au sein de l'industrie pharmaceutique HUPPHARMA sur GLUCOFORMINE ® 1000mg ; L'objectif de notre travail est de faire le suivi de la fabrication et le contrôle qualité de Glucoformine tout en appliquant les essais sur la qualité microbiologique, physicochimique et pharmaco-technique de la matière première jusqu'au produit fini. Ce contrôle a pour objectif de garantir la bonne qualité de ce médicament.

Le travail qui fait l'objet de ce mémoire commence par une introduction générale, et est scindé en trois chapitres :

- Le premier chapitre est une synthèse bibliographique comprenant 5 parties, la 1^{ère} partie présente des généralités sur les médicaments. La 2^{ème} partie expose une présentation de l'eau en générale ainsi que les différents types d'eaux à usage pharmaceutique la 3^{ème} partie expose le procédé détaillé de fabrication des comprimés. La 4^{ème} partie décrit l'assurance qualité, et enfin la 5^{ème} partie donne la classe pharmaco-thérapeutique de Glucoformine 1000mg; le médicament qui fait l'objet de notre travail.
- Le deuxième chapitre regroupe la présentation des préparations et tout matériel utilisé pour la mise en œuvre de ce travail. Ainsi que la description de toutes les méthodes adoptées pour la fabrication ou le contrôle de qualité du médicament.
- Le troisième chapitre présente l'ensemble des résultats expérimentaux et leurs interprétations depuis le contrôle des matières premières jusqu'au produit fini.

Enfin nous terminons par une conclusion générale.

Chapitre 1

Synthèse

bibliographique

1 Généralités sur les médicaments

1.1 Introduction

Les médicaments sont les produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies. C'est l'arme la plus fréquemment utilisée en médecine, presque à chaque consultation : d'où l'importance de la connaissance de la pharmacologie pour le médecin.

La pharmacologie est la science qui a pour objet l'étude des médicaments. C'est une discipline carrefour qui touche à la pharmacie, la chimie, la biologie, la génétique, la pathologie, la thérapeutique et à bien d'autres sciences. (Dangoumau et al., 2006).

1.2 Définition d'un médicament

Le médicament est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé « OMS » par : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »(Gorzkowski, 2020).

1.3 Composition d'un médicament

Le médicament est constitué de deux éléments principaux :

1.3.1 Principe actif (PA)

Le principe actif d'un médicament correspond à l'ensemble des substances chimiques responsables de l'effet du médicament sur l'organisme. Ces produits chimiques peuvent être de nature ionique ou moléculaire. Ils sont censés réagir avec des organes ou des éléments spécifiques du corps humain. L'ingrédient actif est toujours indiqué sur la notice du médicament (Yann, 2017). Il contient plusieurs origines :

➤ Origine végétale

La plupart des espèces végétales qui poussent dans le monde entier possèdent des vertus thérapeutiques, car elles contiennent des principes actifs. On les utilise notamment en phytothérapie.

La phytothérapie: Désigne le traitement thérapeutique fondé sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels, dans le but de guérir, soulager ou prévenir une maladie (Anonyme 1)

➤ Origine animale

L'administration médicamenteuse de substances provenant de l'organisme animal appelée « L'organothérapie ou L'opothérapie » est aussi ancienne, elle est utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques. Exemples : Foie pour traiter les anémies, Moelle osseuse fraîche pour les asthénies (Anonyme 1).

➤ Origine microbiologique

La microbiologie est un domaine des sciences appliquées qui a pour objet l'étude des microorganismes et les activités qui les caractérisent. Comme : Les levures, Les bactéries et Les virus, parmi les produits élaborés par les microorganismes cultivés en milieu liquide : Pénicilline : Antibiotique et Streptomycine pour le traitement de la tuberculose (Anonyme 1).

➤ Origine minérale

L'utilisation des minéraux en thérapeutique est très ancienne, avant même l'existence de la chimie moderne. On distingue :

- Les produits naturels purifiés : par exemple, le soufre, l'eau, l'argile...
- Les produits obtenus par les réactions de chimie minérale : par exemple, le bicarbonate de sodium... (Anonyme 1).

➤ Origine synthétique

Ces médicaments sont obtenus :

- Par biosynthèse : le principe actif est reproduit par synthèse, soit pour des raisons d'économie car il est parfois moins cher de le fabriquer que de l'extraire, soit par sécurité.
- Par hémi synthèse : dans ce cas, les substances naturelles existantes sont modifiées chimiquement pour augmenter leur activité et diminuer leurs effets secondaires.
- Par synthèse totale : ces principes actifs, créés de manière entièrement synthétique, n'existe pas à l'état normal par exemple les sulfamides (Anonyme 1).

➤ Origine biotechnologique

Les micro-organismes sont cultivés pour la production de molécules identiques à celles produites par l'homme, par l'un des procédés biotechnologiques comme : Technique de l'ADN recombinant, expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et eucaryotes. Méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux (Anonyme 1).

1.3.2 Les excipients

Substances d'origine chimique ou naturelle qui favorisent l'usage médical mais n'ont aucun effet thérapeutique ou préventif. Parmi les excipients on trouve des arômes, des sucres, des

substances qui permettent d'obtenir une forme facile à administrer au patient (comprimés, gélules, sirops, solutions injectables etc.) (Vilain, 2020).

1.3.2.1 Rôles des excipients

- ✓ Permettre la préparation de médicaments
- ✓ Autoriser ou faciliter la consommation de drogues
- ✓ Permettre le stockage des médicaments
- ✓ Égaler la libération de la substance active du support
- ✓ Réglementer la libération et la distribution de la substance active du support (Djewe, 2012)

1.3.2.2 Les grandes classes d'excipients

➤ Les diluants

Ils complètent le volume du principe actif, souvent insuffisant pour atteindre la forme galénique souhaitée, par exemple : amidon, cellulose microcristalline, lactose, sorbitol.

➤ Les lubrifiants

Ils peuvent être résistants à l'écoulement ou au frottement. Exemples : benzoate de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, talc...

➤ Les liants

Ils augmentent la cohésion entre les particules et réduisent la force de compression nécessaire par rapport à la granulation (2-5%), la compression directe (5-20%) sera utilisée en plus grande quantité. Par exemple : amidon, cellulose, gomme...

➤ Les agents de désagrégation

Ils augmentent la vitesse de désagrégation du comprimé et augmentent ainsi la biodisponibilité de la substance active. Par exemple : amidon, cellulose, réticulée...

➤ Solvants

Quantités variables, ils sont capables de dissoudre ou de diluer d'autres substances sans les modifier chimiquement. Ils doivent être non toxiques, bien tolérés et conformes aux exigences de la pharmacopée. Par exemple : eau, alcool...

➤ Les agents modificateurs de viscosité

Ils régulent la viscosité des produits galéniques. Ils peuvent gélifier, épaissir ou ajuster sa consistance. Par exemple : agar, chewing-gum...

➤ Les agents conservateurs

Ce sont des antibactériens, des antioxydants ou des agents chélateurs, qui sont nécessaires dans le cas de formulations galéniques contenant une phase aqueuse et donc risquent une contamination microbienne ex : parabènes, tocophérols... (Louvel, 2020).

1.4 Les types de médicaments

1.4.1 Princeps

Un médicament princeps ou médicament original est un médicament développé par un laboratoire pharmaceutique qui conserve l'exclusivité jusqu'à l'expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation) (Aiache et al., 2008).

1.4.2 Générique

Il s'agit d'une copie authentique d'un médicament de référence ou d'un médicament générique qui peut être produit et commercialisé sous un autre nom par un laboratoire pharmaceutique agréé. Le médicament générique répond aux mêmes normes de qualité et de sécurité que le produit de référence et est contrôlé par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits (AFSSAPS). Dans les médicaments génériques, les excipients peuvent être modifiés en fonction des besoins du laboratoire (Ansm, 2016).

1.4.3 La différence et la similarité entre les médicaments galénique et originaux

Tableau 1: Différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux (Leclerc et al., 2016).

	Différences	Similarités
Nom	Le nom de laboratoire pour générique	Le DCI, Dénomination Commune Internationale la même dans les deux
Composition	Les excipients	Le principe actif est le même dans les deux
Coût	Le générique est moins cher 30% (économique) que le princeps	Aucune similarité
La fabrication et le contrôle	Aucune différence	Les autorités de santé française ou européenne doivent s'assurer que la réglementation est appliquée dans tous les sites de production.

1.5 Dénomination des médicaments

Les médicaments ont des noms chimiques, des noms génériques internationaux (DCI) et des noms commerciaux

1.5.1 Nom chimique

Le nom chimique ou nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui compose le médicament.

1.5.2 Dénominations communes internationales (DCI)

Dénominations communes internationales Les DCI ou noms génériques sont attribués par l'OMS. Le nom se compose d'éléments clés qui fournissent des informations sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit.

1.5.3 Nom commercial

La marque ou le nom de marque du produit pharmaceutique est choisi par le fabricant du médicament. Le nom est généralement court et facile à retenir, mais contrairement à DCI, il peut varier selon les pays (El kouri, 2014).

1.6 Devenir de médicament dans l'organisme

L'étude du devenir du médicament dans l'organisme, en fonction du temps est appelée la pharmacocinétique. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament est importante pour définir les modalités d'administration du médicament, à savoir la voie d'administration, la dose et le rythme d'administration. Elle permet également de connaître l'influence potentielle des caractéristiques du sujet (âge, pathologies...) ou des médicaments associés (anonyme 2).

On peut distinguer 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament : Son absorption ; sa diffusion dans l'organisme (distribution) ; son métabolisme et son élimination de l'organisme. Le devenir du médicament est largement dépendant de son mode d'administration. Schématiquement, on distingue deux grandes façons de prendre un médicament : la voie locale et la voie générale.

- **Par voie locale** : il s'agit des pommades, des crèmes, des collyres, des ovules et comprimés vaginaux et de tous les médicaments destinés à traiter les maladies sans pénétrer dans la circulation sanguine (Figure 1). Dans ce cas, le devenir du médicament est simple puisque, le plus souvent, il reste sur le lieu de l'application (peau, œil, etc.) et S'élimine de lui-même avec le temps ou le lavage.



Figure 1: L'administration du médicament par voie locale (Anonyme 3).

- **Par voie générale** : il s'agit de tous les médicaments destinés à avoir une action sur tout l'organisme en passant par la circulation sanguine (Figure 2). Par cette voie, le devenir du médicament, ou plutôt de son principe actif (la substance chimique active qu'il

contient), est communément divisé en quatre grandes étapes : l'absorption, la distribution dans l'organisme, le métabolisme et l'élimination (Figure 3). Ces étapes ne sont pas toujours strictement chronologiques et peuvent être concomitantes.



Figure 2: L'administration du médicament par voie générale (anonyme 3).

➤ **L'absorption :**

Cette étape correspond au passage du médicament dans le sang. Elle est très importante car elle détermine la quantité de substance qui va pénétrer dans l'organisme. Elle dépend principalement du mode d'administration et du type de médicament. Pour simplifier, il y a deux grandes voies d'administration : la voie digestive et toutes les autres.

- ✓ La voie digestive ou entérale correspond à la voie orale. Lorsqu'on avale un comprimé, il arrive dans l'estomac et sa digestion va commencer : le comprimé se délite, se désagrège et se dissout. Une partie du principe actif peut commencer à passer à travers la paroi de l'estomac pour rejoindre la circulation sanguine, une autre continue sa route dans l'intestin avant d'être absorbé pour rejoindre la circulation sanguine. Avant que le principe actif ne se répartisse dans tout le corps pour y exercer son action, il va passer par le foie et y être en partie transformé voire éliminé : il s'agit de l'effet de "premier passage hépatique".
- ✓ La voie parentérale regroupe toutes les autres voies : les injections (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), la voie transcutanée (parches, pommades), la voie perlinguale (granules à laisser fondre sous la langue), la voie rectale (suppositoires), etc. Par ces voies, le principe actif atteint la circulation sanguine, se répartit directement dans la circulation sans subir l'effet de premier passage hépatique. On dit que le principe actif est plus biodisponible que par voie orale : la vitesse d'action ou la quantité de médicament qui agit (ou les deux) est plus importante.

➤ **La distribution :**

Une fois passé dans le sang, le médicament va se répartir de manière uniforme dans tout l'organisme comme du sirop se répartit dans un verre d'eau. Cette étape est appelée la distribution, le médicament touche ainsi les différentes parties du corps mais pas toujours de

manière uniforme. La cible une fois atteinte, il y exerce son action. La cible peut être un type particulier de cellule, le foyer d'une infection, etc.

➤ Le métabolisme :

Il s'agit de l'étape d'épuration de l'organisme c'est-à-dire les phases durant lesquelles le médicament est dégradé afin d'être éliminé plus facilement. Certains principes actifs naturellement éliminables ne nécessitent pas cette dernière étape. Elle a lieu principalement au niveau du foie mais parfois aussi dans les reins ou les poumons. Les produits de ces modifications sont appelés métabolites et ont parfois eux-mêmes une activité thérapeutique.

➤ L'élimination

Le principe actif et/ou ses métabolites sont éliminés par voie urinaire, par voie biliaire (on les retrouve alors dans les selles s'ils ne sont pas réabsorbés) ou même parfois par voie pulmonaire (anonyme 3).

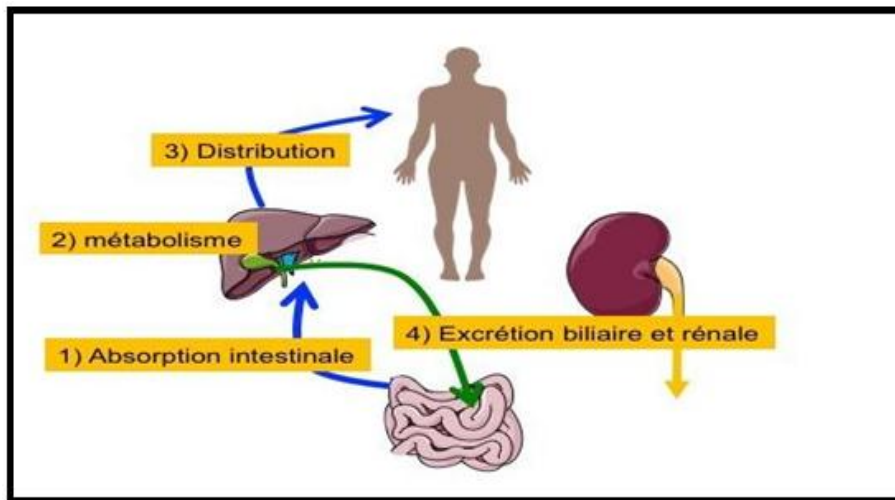


Figure 3: Schéma générale de la pharmacocinétique du médicament (anonyme 2).

1.7 Les formes galéniques des médicaments

1.7.1 Définition

La galénique est la science et l'art de conserver et de présenter les médicaments de la manière la plus adaptée à leur mode d'administration, garantissant un dosage précis, une stabilité satisfaisante et une simplicité d'utilisation. Capable d'adhérer au traitement (Bourne, 2008).

1.7.2 Les différentes formes galéniques

1.7.2.1 Selon l'état physique

Les formes des médicaments selon l'état physique sont présentées dans la figure 4

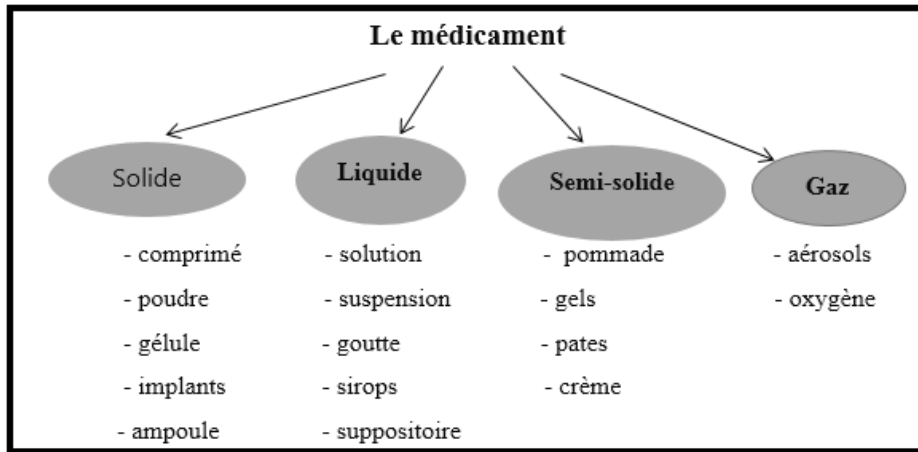


Figure 4: Différentes formes des médicaments selon l'état physique (Calop et al., 2012).

1.7.2.2 Selon la voie d'administration

Les formes des médicaments selon la voie d'administration sont présentées dans le tableau 2 :

Tableau.2: Différentes formes des médicaments selon la voie d'administration (Denine, 2008) .

Voie d'administration	Forme pharmaceutique
Orale	Comprimés, gélules, solution ou suspension aqueuse
Parentéral	Solution aqueuse
Rectal	Suppositoires
Vaginal	Comprimés, solutions aqueuses
Ophthalmique	Solutions aqueuses
Percutané	Pommades et solution
O.R.L	Solutions aqueuses pulvérisé

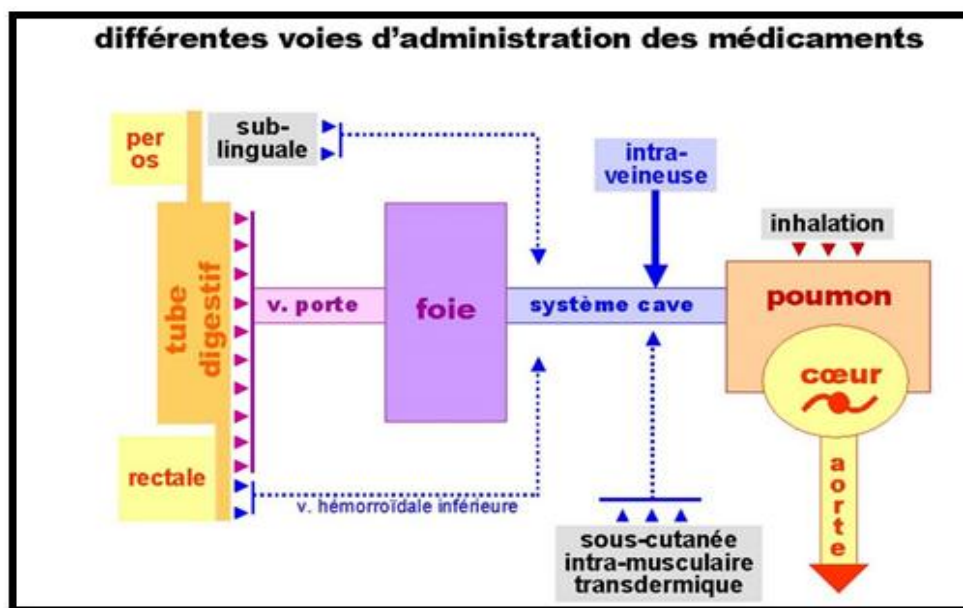


Figure 5: Principales voies d'administration des médicaments (Erwan, 2019).

1.8 La forme comprimé

1.8.1 Définition

Selon la Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition, « Les comprimés sont des préparations solides contenant une dose unitaire d'une ou plusieurs substances actives. Procédé de fabrication tel que l'extrusion, le moulage ou la lyophilisation (lyophilisation) ». Les comprimés se présentent sous forme sèche et sont avantageusement conservés à l'état concentré et sec. En tant que formulation à dose unique, le comprimé garantit l'administration d'une dose précise de principe actif (PA) et les ajustements de dose dépendent des doses existantes (Vo, 2015).



Figure 6: La forme comprimé (Cordonnier, 2018).

1.8.2 Les différentes catégories de comprimés

Plusieurs catégories de comprimé pour administration par voie orale peuvent être distinguées :

- Les comprimés non enrobés
- Les comprimés enrobés (cela facilite la déglutition)
- Comprimés effervescents (se désintègrent suite à un dégagement de CO₂ au contact de l'eau)
- Comprimés solubles (ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une solution)
- Comprimés à libération modifiée
- Comprimés dispersibles (ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une suspension)
- Comprimés orodispersibles (placés dans la bouche directement, ils subissent une désintégration rapide dans la bouche avant d'être avalés)
- Comprimés gastro-résistants
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale Lyophilisats oraux (Thibaut, 2015).

1.8.3 Les avantages et les inconvénients des comprimés

Sont présentés dans le tableau 3 :

Tableau 3 : Avantages et Inconvénients des comprimés (Allo et al., (2005).

Avantages	Inconvénients
Emploi facile : solidité suffisante pour le transport et le conditionnement, faciles à avaler	Si le délitement n'est pas rapidement assuré, il y a un risque pour la muqueuse digestive. Pas de principe actif liquide.
Dosage précis	Nécessite d'utiliser nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaire.
Forme sèche : bonne conservation	
Possibilité de masquer complètement la saveur par l'enrobage	
Possibilité de contrôler la libération du principe actif	

1.8.4 Les types des comprimés

1.8.4.1 Les comprimés effervescents

Ils sont dissouts ou dispersés dans l'eau avant administration, l'effervescence est obtenue par action de l'eau sur un mélange d'acide citrique ou d'acide tartrique et un carbonate ou bicarbonate qui se traduit par un dégagement de Ca dans un milieu aqueux (humidité < 40% température < 20°C)

1.8.4.2 Les comprimés solubles

Ils sont nus ou pelliculés, dissouts dans l'eau avant administration agit plus vite que le comprimé effervescent.

1.8.4.3 Les comprimés dispersibles

Nus ou pelliculés dispersés dans l'eau avant l'administration

1.8.4.4 Les comprimés gastro résistants

Ou entérosolubles, comprimés à libération modifiée destinés à résister à l'acidité du suc gastrique et à libérer le ou les PA dans l'intestin (lorsqu'il est irritant ou gastro sensible). Ils sont obtenus en enveloppant le comprimé nus ou les granulés qui les composent qui les composent d'un enrobage gastro résistant qui est le plus souvent l'acétophthalate de cellulose en milieu organique

1.8.4.5 Les comprimés utilisés dans la cavité buccale

Comme les tablettes à sucer, comprimés sublinguaux, comprimés muco-adhésifs et les comprimés à croquer (Bensakhria, 2017).

2 L'eau à usage pharmaceutique

2.1 Introduction

Les eaux pharmaceutiques entrent directement ou indirectement en contact avec le produit qui sera administré au patient. Leur production et leur distribution sont donc régies par des normes strictes, propres à chaque pays, visant à garantir leurs propriétés physico-chimiques et microbiologiques. Le point sur les référentiels réglementaires en vigueur en Europe et aux États-Unis (anonyme 4).

2.2 Définition de l'eau

L'eau est un liquide très stable qui est souvent perçue comme une substance assez ordinaire car elle est transparente, inodore, insipide et se présente sur terre en grande quantité (Rodriguez, 2004).

2.3 Définition de l'eau à usage pharmaceutique

L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement lors de la préparation de la grande majorité des médicaments.

Elle 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 (Farshad, introduction à la formulation pharmaceutique).

2.4 Les types d'eau à usage pharmaceutique inscrite dans la pharmacopée européenne

2.4.1 Eau purifiée (EP)

L'eau purifiée est « destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée ». Elle est préparée soit par distillation, soit à l'aide d'un échangeur d'ions, soit par tout autre procédé approprié, à partir de l'eau potable destinée à la consommation humaine et stockée dans des conditions limitant la croissance des micro-organismes et les contaminations (Ph. Eu., 2008).

2.4.1.1 Eau purifié en VRAC

L'EP est utilisée comme un excipient pour la préparation de produits non stériles et comme une matière première pour la préparation d'eau pour injection et pour la vapeur pure à usage pharmaceutique. Elle est aussi utilisée à des fins de rinçage (nettoyage des conteneurs) et pour la préparation de solutions de nettoyage (anonyme 5).

2.4.1.2 Eau purifiée conditionnée en récipients

Eau purifiée en vrac répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'eau purifiée conditionnée en récipients est exempte de tout additif (Ph. Eu., 2009).

Elle doit satisfaire aux essais prescrits dans la section EP vrac ainsi qu'aux essais complémentaires suivants : Acidité ou alcalinité, substances oxydables, NH_4^+ , SO_4^{2-} , Cl^- , Ca^{+2} , Mg^{+2} , résidus secs : $\leq 0.001\%$ (sur 100 ml), contamination microbienne (Le Hir et al, 2009).

2.4.2 Eau hautement purifié (EHP)

L'EHP est utilisée pour la préparation de médicaments dans lesquels le taux d'endotoxines bactériennes doit être maîtrisé. Les méthodes actuelles de préparation incluent l'osmose inverse par double passage, l'osmose inverse associée à de l'ultrafiltration et la distillation (anonyme 5).

2.4.3 Eau pour préparation injectable (EPPI)

2.4.3.1 Eau stérilisée pour injection L'EPPI

Est utilisée pour dissoudre ou diluer des substances ou des préparations dont le mode d'administration se fait par voie parentérale (anonyme 5).

2.4.3.2 Eau pour injection en vrac

L'eau pour injection en vrac est utilisée dans la fabrication de produits parentéraux et ophtalmiques. Elle est aussi utilisée dans le rinçage final des conteneurs (ex. conditionnement primaire) et dans la fabrication de ces produits (anonyme 5).

2.5 Contrôle qualité d'eau à usage pharmaceutique

2.5.1 Contrôle physico-chimique de l'EP et de l'EPPI

Le contrôle physico-chimique consiste à examiner plusieurs paramètres tels que l'aspect de la solution et ses propriétés organoleptiques, la conductivité électrique, les substances oxydables, les nitrates et les métaux lourds (Anonyme 5).

2.5.2 Contrôle microbiologique de l'EP et de l'EPPI

La qualité microbienne du PE et de l'EPPI a été confirmée par la présence de bactéries aérobies totales : *Pseudomonas aeruginosa* et *Bacillus* (anonyme 5).

3 Procédé de fabrication d'un comprimé

3.1 Introduction

La fabrication pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis (médicaments). Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes (les Bonnes Pratiques de Fabrication) garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité dans le but d'assurer aux patients un standard de qualité très élevé (leem,2018) .

3.2 Les étapes de fabrication

3.2.1 La pesé

C'est une étape primordiale dans la production des médicaments, la fabrication débute par la préparation et la pesée des principes actifs et des excipients (inertes) organisé de manière à assurer des normes d'hygiène et de sécurité dans un local isolé a fin de limité toute les risque de contamination et d'erreur, dans un système de ventilation par aspiration localisée (Anonyme6)



Figure 7: Balance de table prise pour la mesure (Anonyme 7).

3.2.2 Le tamisage

L'utilisation de cette technique est pour limiter les particules supérieures à 50 μm trouvé dans les matières premières par le passage des quantités des masses connue à travers une colonne de tamis avec vibration (Anonyme 6).



Figure 8: Le tamisage pour la fabrication (Anonyme 8).

3.2.3 La granulation

La granulation est une étape dans la préparation des comprimés. Les granulés sont des agglomérats préparés à partir de particules de poudre plus fines. Ils sont généralement de forme irrégulière, mais peuvent être de forme sphérique et uniforme.

Les techniques de granulation aident à modifier et à améliorer les propriétés des ingrédients pharmaceutiques actifs dont les propriétés physiques sont médiocres : faible densité apparente, faible fluidité, mauvaise liaison et ne peuvent donc être comprimés en comprimés.

Les granulés améliorent la fluidité des poudres et produisent des mélanges uniformes. Ils sont utilisés pour éviter la ségrégation des poudres, produire des formulations sans poussière et assurer l'uniformité du contenu des médicaments dans les unités individuelles. Ils sont également une excellente solution pour améliorer les caractéristiques de compactage du mélange de poudres. Ils s'écoulent plus librement de la trémie ou du récipient d'alimentation dans les cavités des presses à comprimés que les poudres.

Les granulés sont préparés par deux méthodes – granulation sèche ou humide.

- **La granulation à sec** peut être obtenue par compactage au rouleau ou par battage. La poudre sèche est passée à travers un compacteur à rouleaux qui est ensuite granulé à une taille de particules uniforme et utilisé pour former différentes textures. Les granules créés par cette méthode sont poreux et hautement compressibles et permettent une désintégration rapide et une modification du temps de libération. Ce procédé est excellent pour les médicaments sensibles à l'humidité.
- **La granulation humide** est une technique largement utilisée qui permet d'obtenir des granulés par l'intermédiaire de la masse humide de l'ingrédient pharmaceutique actif et du liquide de granulation avec ou sans liant. La granulation humide s'effectue de deux façons, une méthode consiste à humidifier la poudre ou le mélange de poudres et à les faire passer à travers un tamis du maillage nécessaire pour produire des granules de la

taille souhaitée en utilisant la chaleur sèche. Le deuxième type utilisait un processeur à lit fluidisé dans lequel les particules sont placées et vigoureusement dispersées et en suspension tandis que l'excipient liquide est pulvérisé sur les particules et séché. Selon la sensibilité des molécules, des solvants aqueux (eau) ou non aqueux (organiques) sont utilisés pour le processus de granulation. Les procédés aqueux sont considérés comme plus sûrs et rentables.

L'inconvénient le plus important de la granulation humide est qu'il s'agit d'un processus coûteux et la perte de matière aux différentes étapes du traitement.

(Anonyme6).

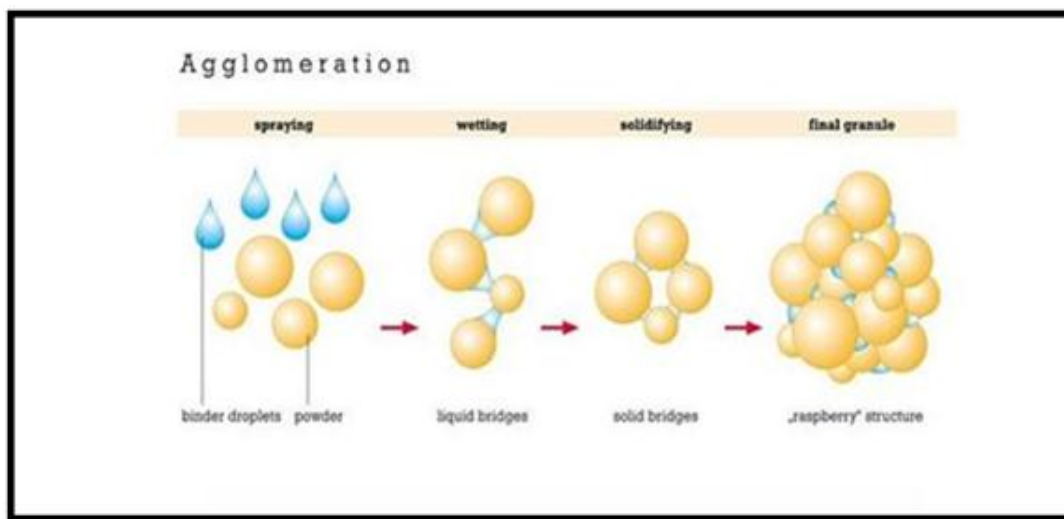


Figure 9: La granulation humide des comprimés (Anonyme 9).

3.2.4 Le séchage

Les granules broyés sont alors séchés dans un séchoir à lit fluidisé ou sur des plateaux placés dans des étuves spéciales (Anonyme 6).

3.2.5 Lubrification

Un lubrifiant peut être ajouté (stéarate de magnésium) aux granules secs avant le mélangeage ou le broyage à sec, selon le produit et le procédé utilisés. Les granules ainsi obtenus, prêts à être agglomérés en comprimés, sont stockés dans des récipients étanches. Les matières premières et les granules et parfois aussi les produits intermédiaires font généralement l'objet (Anonyme 6).

3.2.6 La compression

Le moment venu, les granules sont transférés dans une salle de compression où ils sont agglomérés en comprimés par une presse. Le transfert du récipient de stockage (le plus souvent un fût en fibre, à revêtement intérieur en plastique, ou un conteneur en acier inoxydable doublé) à la trémie de la machine à comprimer s'effectue généralement par gravité ou par voie

pneumatique. Les comprimés sortent de la machine par un tube latéral et tombent dans des fûts à revêtement intérieur en plastique qui font l'objet de prélèvements. Avant l'étape suivante, de prélèvements et d'analyses par le personnel chargé du contrôle de la qualité (Anonyme6).



Figure 10: L'étape de compression (anonyme 10).

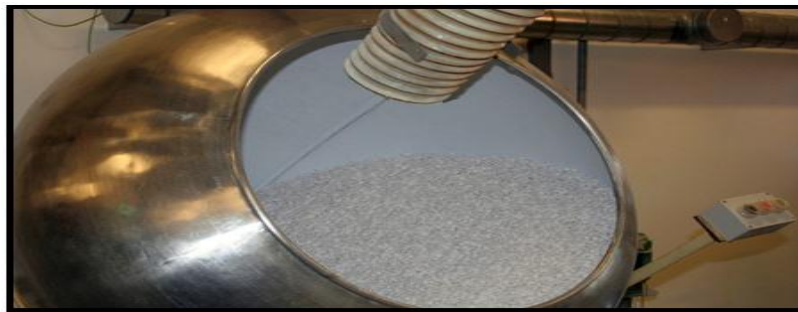


Figure 11: Comprimé après la compression (anonyme 11).

3.2.7 Enrobage

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélange de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé. Un comprimé dragéifié, quant à lui, est enrobé avec du sucre (Grenouillrau, 2014).

3.2.7.1 La dragéification

C'est une technique ancienne, héritée de la confiserie (fabrication des dragées), enrobage par sucre, est une opération longue et délicate, réalisée en turbine. La couverture est constituée principalement par du sucre pur provenant de la cristallisation par évaporation et dessiccation de sirops de sucre chauds, plus ou moins concentrés, constitue 4 étapes essentielle :

- ✓ Isolement du noyau ou vernissage

Pour but de protéger le noyau contre l'humidité des liquides, il consiste à appliquer sur les noyaux une pellicule de vernis, 'est-à-dire une pellicule de résine ou de polymère en solution

dans un solvant non aqueux volatil : éthanol, isopropanol, acétone et l'acétate d'éthyle, chlorure d'éthylène

✓ Gommage

Consiste à appliquer sur les noyaux une solution adhésive qui va permettre l'adhérence des couches ultérieures de l'enrobage, Elle est appliquée à chaud (60°C) sur les comprimés préalablement chauffés pour éviter la cristallisation du sucre.

✓ Le montage ou grossissage

Cette étape est conduite à la forme et au volume définitif de la dragée. Il est réalisé par additions successives de sirop cuit, concentré et très chaud au départ permettant la formation de gros cristaux de sucre. L'opération se poursuit jusqu'à obtention d'une dragée de taille désirée et d'un aspect régulier. On utilise ensuite un sirop plus dilué, dans le but de combler les irrégularités de surface, en provoquant une cristallisation lente et fine du sucre pour aboutir à un grain fin et très blanc.

✓ Le lustrage ou polissage

Consiste à appliquer sur les dragées finies des produits lustrant dans le but de leur donner un beau brillant. Le lustrage se fait avec des cires: naturelles (cire d'abeille, cire de carnauba); ou synthétiques en solution dans un solvant volatil tel que l'alcool. Le lustrage se fait dans des turbines à polir tapissées de feutre. (Léversque, 2022).

3.2.7.2 Pelliculage

Le pelliculage est un processus aboutissant à la formation d'une fine couche de polymère autour du comprimé. Cette couche, de 20 à 100 μm d'épaisseur, représente environ 1 à 10% du poids initial du comprimé. Lors du pelliculage, la formulation du pelliculage est appliquée au comprimé nu dans une turbine de pelliculage(Figure12) (Anonyme6).

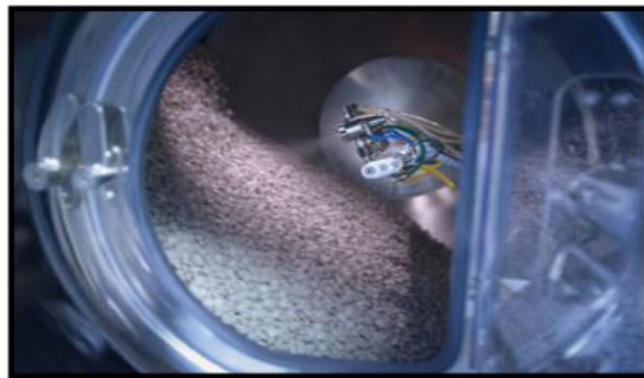


Figure 12: Turbine de pelliculage (Anonyme12).

3.2.8 Le conditionnement

3.2.8.1 Le conditionnement primaire des médicaments

Après analyse par le personnel chargé du contrôle de la qualité, les fûts sont scellés, stockés et préparés en vue des opérations de conditionnement. Certains comprimés sont enrobés de cire comestible et parfois de sucre.

Selon la nature du produit, les comprimés sont mis sous bande (blister) ou dans des flacons. Ces opérations s'effectuent dans l'aire de conditionnement. Les comprimés peuvent être introduits dans la trémie de la conditionneuse à l'aide d'une pelle à main ou par voie pneumatique. Ils sont alors soit immédiatement blistérés, c'est-à-dire scellés entre deux feuilles d'aluminium et de plastique, soit mis en flacon. Les blisters ou les flacons sont placés sur un tapis roulant où ils sont inspectés avant d'être placés dans des cartons ou des emballages souples avec les notices appropriées (Anonyme6).



Figure 13: Conditionnement primaire des médicaments (Thiaroussine ,2020).

3.2.8.2 Le conditionnement secondaire des médicaments

Il est généralement représenté par cas. Ce type d'emballage n'entre pas en contact direct avec le médicament, mais il protège le médicament. Il peut comprendre plusieurs emballages primaires (blisters) ainsi que des notices. Le papier et le carton sont largement utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu coûteux. Il s'agit d'un support pour les indications et d'un support pour la commercialisation ((Anonyme6).



Figure 14: Le conditionnement secondaire (Kourta, 2019).

4 La qualité pharmaceutique

4.1 Concepts de la qualité pharmaceutique

4.1.1 La qualité

Selon l'ISO, la qualité peut être définie comme : « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». Quand on parle de « qualité du médicament » dans les BPF, il s'agit de la qualité à atteindre pour répondre aux besoins du patient, qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM (Le Hir, 2001).

4.1.2 L'assurance qualité

Selon la norme ISO 9000:2005, l'assurance qualité est la "Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites" (ISO, 2005). C'est un grand 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 (Le Hir, 2001).

4.1.3 Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication sont un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou selon le dossier interne du produit. Les BPF ont pour but premier de diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique et s'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits (WHO, 2014).

4.1.4 Les bonnes pratiques du laboratoire (BPL)

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire furent élaborées par l'OCDE (Organisation de Coopération du Développement Economique) en 1981, C'est un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées. (Organisation de Coopération et de Développement Economiques, 1998).

➤ **Les principes des BPL révisés en 1997 comprennent 10 chapitres**

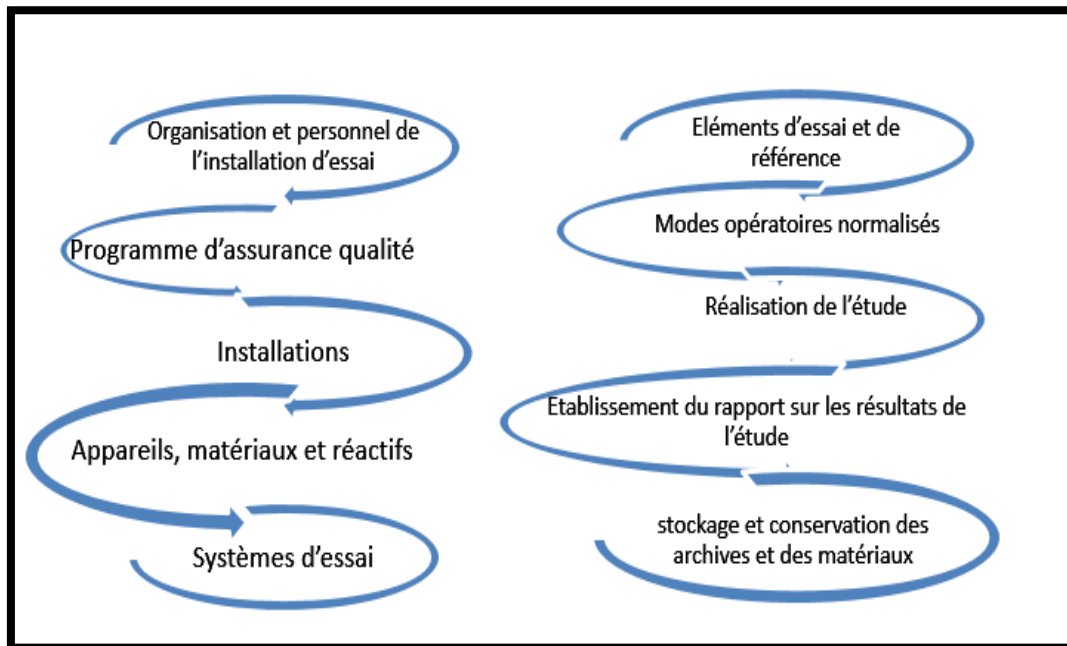


Figure 15: Les 10 PRINCIPES DES BPL (Organisation de Coopération et de Développement Economiques, 1998).

4.1.5 La pharmacopée

La Pharmacopée définit : des critères de pureté pour la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire): des matières premières ; des préparations ; des contenants ; des produits finis ; des méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer le contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour.

La Pharmacopée comprend :

- les textes de la Pharmacopée européenne,
- et ceux de la Pharmacopée française, y compris ceux relevant de la Pharmacopée des outre-mer qui remplissent les conditions de la réglementation en vigueur dans le domaine (Ansm, 2020).

4.1.6 Autorisation de mise sur le marché

Ce document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique est destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit (Vadeville, 1983)

L'AMM donne des renseignements permettant de contrôler la qualité, l'efficacité et l'innocuité d'un produit. Elle informe sur : la composition et la formulation détaillée du produit,

l'identification de ses principes actifs, l'interchangeabilité chimique, le conditionnement, la durée de conservation et l'étiquetage (Komguep, 2005).

4.1.7 Validation et qualification

La validation, l'étalonnage et la qualification sont essentiels dans le processus pharmaceutique. Une installation pharmaceutique se compose d'une variété de processus, dont chacun doit être précis pour assurer la haute qualité du produit final. Bien que la vérification soit principalement liée au processus, lorsque la même méthode est appliquée à une machine ou à un appareil plutôt qu'à un processus, on parle de validation (Simpson, 2016).

C'est une opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement utilisé pour la fabrication, le conditionnement ou le contrôle fonctionne correctement et donne des résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné (WHO, 2006).

4.1.8 Approche DES 5M

La méthode 5M (Diagramme d'Ishikawa) est une méthode d'analyse qui a pour objectif de rechercher les différentes causes possibles d'un problème. Enfin elle permet d'identifier la cause radine d'un dysfonctionnement. Elle fut créée par le professeur Kaoru Ishikawa ce qui lui vaut aussi son appellation « diagramme d'Ishikawa »

Le principe de mise en œuvre de la méthode 5M ou digramme d'Ishikawa est de classer les différentes causes d'un problème en 5 grandes familles : chacune d'elle commence par un M d'où les 5M.

- **Matière** : les consommables utilisés comme les matières premières.
- **Milieu** : le lieu de travail ou l'espace au sein duquel se déroule l'activité, son aspect, son organisation physique. Il peut s'agir d'un périmètre défini si l'activité se déroule à l'extérieur.
- **Méthodes** : les méthodes ou procédures suivi pour réaliser l'activité, il peut s'agir de flux d'information ou règles d'art ou règles du métier.
- **Matériel** : les équipements, machines, outillages, ...
- **Main d'œuvre** : les ressources humaines, la qualification attendue (ISO 9001).

4.2 Le contrôle de qualité

4.2.1 Définition

Le contrôle de qualité est l'ensemble d'opérations qui permettent de vérifier qu'un lot fabriqué répond aux critères auparavant selon des monographies appropriés et que les résultats trouvés sont conformes par rapport aux normes autorisées par la monographie. Le contrôle de la qualité

regroupe les activités de contrôle physiques, Chimiques et microbiologiques. Ainsi que le contrôle du dossier de lot de médicament (Le Hir, 2001).

4.2.2 Contrôle physicochimique

Il aura pour rôle de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il a pour but ainsi de vérifier de la substance annoncée (analyses qualitatives, réaction d'identification les plus sélectives possibles) et s'assurer de son bon usage (Albert et al., 1974).

4.2.2.1 Les tests utilisés dans le contrôle physicochimique d'un médicament

➤ Contrôle des matières premières (MP)

En plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des excipients, il est important pour les comprimés de vérifier quelques propriétés physiques et mécaniques des matières premières, en particulier la forme cristalline et la granulométrie des poudres, répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré.

Tableau 4: Les différents essais physicochimique exigés par la pharmacopée pour contrôler la qualité des matières première (Le Hir et al., 2001; Ph. Eur, 2016).

Méthodes pharmacopée	Objectifs	Appareil et méthodes analytiques utilisées
Caractères organoleptiques	Pour détecter les défauts de leurs aspects (forme ; couleur ; texture)	Aspect Solubilité
Identification	Pour confirmer l'identité de ma matière	-Spectrométrie d'absorption IR - Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) - Chromatographie en phase liquide - Chromatographie en phase gazeuse - Point de fusion - Pouvoir rotatoire - Réaction de coloration -Réaction de précipitation. -Chromatographie sur couche mince.
Essai	Pour éliminer les impuretés dans les substances chimiques	- Essai du dosage de l'eau (teneur en eau par la méthode de karl Fisher) - Essai des métaux lourds -Essais des substances apparentées - Essai des solvants résiduels - Essai de la perte la dessiccation
Dosage	Pour vérifier la teneur en substance dans la matière première.	-Dosage par infrarouge -Réaction acido-basique -Réaction d'oxydo-réduction -Réaction de précipitation -Réaction de complexation

➤ **Contrôle in-process des produits semi-finis**

Des contrôles sont effectués sur le grain puis sur les comprimés au cours de la compression pour la vérification de l'homogénéité du mélange par dosage du principe actif ; et pour vérifier que la machine de la compression ne se dérègle pas au cours de la fabrication

Tableau 5: Les différents essais physicochimique exigés par la pharmacopée pour le contrôle au cours de fabrication (Le Hir et al., 2001; Ph. Eur, 2016).

Méthodes pharmacopée	Objectifs	Appareil et méthodes analytiques utilisées
La teneur en humidité	Pour mesurer l'humidité de la substance et pour vérifier le séchage si elle est conforme ou non	-Mesure de la perte à la dessiccation à l'aide d'un dessiccateur IR
Friabilité	Pour vérifier que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées	-mesure de la friabilité à l'aide d'un friabilimètre
Dureté	Pour vérifier la résistance à la rupture des comprimés	- Mesure de la dureté à l'aide de duromètre
Désagrégation	Pour déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger en milieu liquide dans le temps présent.	- Mesure de la désagrégation avec un Appareil de test de désagrégation
Sécabilité	pour s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue après fractionnement du comprimé.	-mesurer la masse de compriimer après fractionnement à l'aide d'une balance
Test d'épaisseur	Pour s'assurer que l'épaisseur de CP si elle est conforme ou non	-mesurer l'épaisseur à l'aide d'une jauge d'épaisseur
Uniformité de masse et masse moyenne	Pour déterminer la masse unitaire des solides divisés ; et de garantir l'uniformité du pourcentage du principe actif dans chaque comprime.	-la peser à l'aide d'une balance analytique et le calcul de la masse moyenne

➤ **Contrôle du produit fini (médicament)**

Les essais suivants sont effectués au laboratoire de contrôle sur des échantillons prélevés au hasard sur les lots de comprimés terminés.

Tableau 6: Les différents essais physicochimique exigés par la pharmacopée pour contrôler la qualité de produit fini (Le Hir et al., 2001; Ph. Eur, 2016).

Méthodes pharmacopée	Objectifs	Appareil et méthodes analytiques utilisées
Aspect	pour révéler des défauts de leurs aspects qui peuvent être des indicateurs d'un défaut de production ou de conservation.	- Examen à l'œil nu
Désagrégation	Pour déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger en milieu liquide dans le temps présent.	- Mesure de la désagrégation avec un Appareil de test de désagrégation
Dissolution	Pour assurer, qu'une fois les Cp sont administrés, ces derniers libèreront le PA pour le mettre à la disposition de l'organisme, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré.	-Détermination de la vitesse de la diffusion de la substance active dans l'organisme a l'aide de dissolutest.
Scécabilité	pour s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue après fractionnement du comprimé.	-mesurer la masse de compriemer après fractionnement à l'aide d'une balance
Identification	Pour confirmer l'identité du principe actif	-Spectrométrie d'absorption IR - Chromatographie en phase liquide - Chromatographie sur couche mince
Dosage	Pour assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur Cp d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration exigées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique escompté	-dosage par UV -La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)
Uniformité de teneur	Permet s'assurer que les teneurs en substances apparentées et produits de dégradation dans les Cp, se situent dans les normes de concentrations tolérées par les pharmacopées	- La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)
Uniformité de masse et masse moyenne	Pour déterminer la masse unitaire des solides divisés ; et de garantir l'uniformité du pourcentage du principe actif dans chaque comprimé.	- la peser à l'aide d'une balance analytique et le calcul de la masse moyenne
Dureté	Pour vérifier la résistance à la rupture des comprimés	- Mesure de la dureté à l'aide de duromètre

4.2.2.2 Technique de dosage la plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique

➤ Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie en phase liquide (CPL) est devenue la technique analytique de référence dans de nombreux domaines requérant la séparation et la quantification de composés présents dans différentes matrices (environnementales, biologiques, chimiques, etc.). Cette technique est basée sur la différence de distribution des composés entre deux phases non miscibles : une phase mobile constituée d'un solvant et une phase stationnaire contenue dans une colonne (Jean, 2020).

Le principe de cette technique que 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 (Académie de Rouen, 2010).

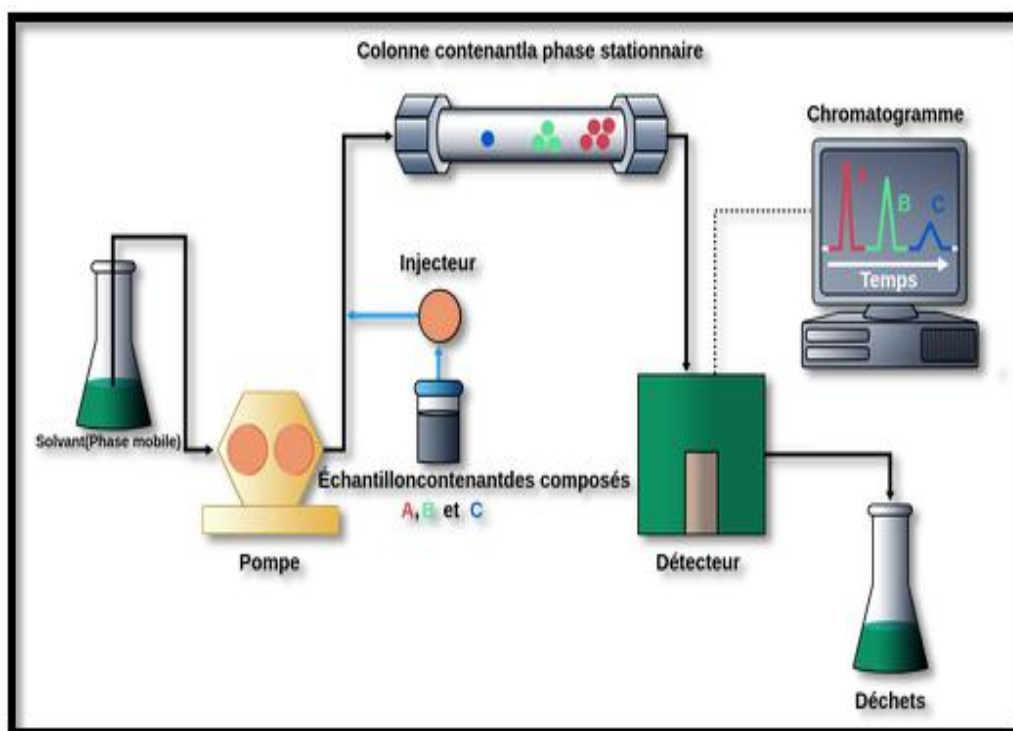


Figure 16: Principe de fonctionnement de l'HPLC (Anobyme13).

➤ La spectroscopie ultraviolet-visible

Spectroscopie ultraviolet-visible (UV-Vis) est une des techniques analytiques plus populaires, car il est très polyvalent et capable de détecter presque chaque molécule. Avec la spectroscopie

UV-Vis, la lumière UV-Vis est passée à travers un échantillon et la transmission de la lumière par un échantillon est mesurée. De la transmission (T), l'absorption peut être calculée comme une $-\log(T)$. Un spectre d'absorbance qui montre l'absorbance d'un composé à différentes longueurs d'onde est obtenu. Le montant de l'absorbance à une longueur d'onde est dû à la structure chimique de la molécule (Anonyme14).

L'échantillon à analyser est traversé par un rayonnement lumineux de longueur d'onde allant de 100-800 nm. Les photons issus du rayonnement transfèrent aux composés analysés une énergie qui excite les molécules, atomes ou ions traversés. Ainsi une partie du rayonnement incident est absorbé.

L'étude du rayonnement après passage à travers la substance analysée permet d'obtenir des informations sur sa nature (Yann, 2018).

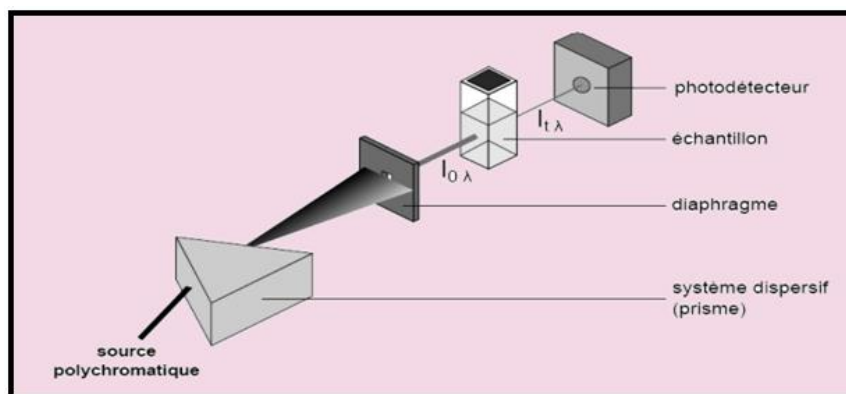


Figure 17: Principe de fonctionnement d'un spectromètre UV-visible (lévy, 2012).

➤ La spectroscopie Infrarouge

La **spectroscopie infrarouge** est une technique d'analyse rapide permettant d'identifier rapidement les fonctions chimiques des molécules présentes dans les matériaux analysés (solides, liquides ou plus rarement gazeux). Cette technique repose sur l'absorption par l'échantillon de radiations électromagnétiques infrarouges comprises entre 1 et 50 μm (micromètre). Cette bande spectrale est divisée en proche infrarouge (de 1 à 2.5 μm) et en moyen infrarouge (de 2.5 à 50 μm). Le moyen infrarouge est utilisé pour identifier des molécules organiques dont il permet de garder une sorte d'**empreinte digitale**. Selon le matériau analysé et des informations souhaitées, la spectroscopie infrarouge peut être complétée par d'autres techniques analytiques comme la spectroscopie UV-visible ou la spectroscopie Raman (Anonyme 15).

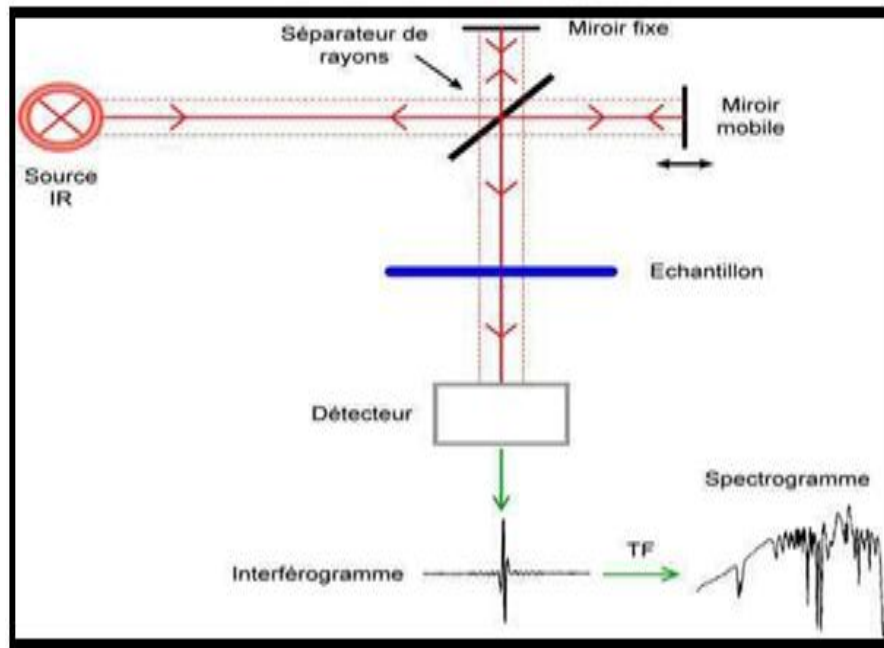


Figure 18: Principe de fonctionnement de la spectroscopie d'absorption infrarouge (Wojtkowiak et al., 2007) .

4.2.3 Contrôle microbiologique

4.2.3.1 Définition

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (Scriban, 1999).

Il est un élément primordial de leur aptitude à satisfaire le consommateur (en matière de sécurité), quel que soit le produit concerné, les conditions de sa production et celles de sa transformation ou de sa distribution ont un effet sur l'assurance de la qualité (Aiche er al, 2001)

4.2.3.2 Préparation de l'échantillon

La méthode de préparation de l'échantillon dépend des propriétés physiques du produit à examiner. En règle générale, les échantillons sont préparés en ajoutant des diluants avec des neutralisants tamponnés pour arrêter l'action des antimicrobiens (si le produit a une capacité antimicrobienne) et en ajoutant des tensioactifs. Insoluble dans l'eau (Ph. Eur, 2016).

➤ Méthodes utilisées pour l'examen des échantillons « Méthodes de dénombrement

La Pharmacopée Européenne décrit plusieurs techniques de référence pour le dénombrement de germes : la filtration sur membrane, le dénombrement sur plaque et la méthode du nombre le plus probable. Le choix de la méthode doit se faire en fonction de la nature du produit et de la limite microbienne spécifiée. Pour chaque analyse, il faut s'assurer que la méthode choisie

est adaptée et que la prise s'essai sur l'échantillon est suffisante pour permettre l'évaluation de la conformité aux spécifications (Ph. Eur, 2016).

4.2.3.3 Caractéristiques des germes recherchés

Tableau 7: Caractéristiques de germes pathogènes recherchés (Ph. Eur, 2016).

Genre	Caractéristiques	Milieu sélectif	Aspect des colonies	Température d'incubation
Les Salmonelles	Bacille Gram -	Xylose-lysinedésoxycholate (XLD)	Colonies rouge bien développées avec ou sans centre noir	35°C
Escherichia coli	Bacille Gram	Mac Conkey	colonies rouges entourées d'un halo opaque de la même couleur	43°C
Staphylococcus aureus	Coque Gram +	Chapman	Colonies pigmentées en jaunes entourées d'une auréole jaune	35°C
Pseudomonas aerogenosa	Bacille Gram -	Cétrémide	Colonies verdâtre et fluorescente	35°C
Les Entérobactéries	Bacille Gram -	Bile-violet-rouge	Colonies rouges avec halo rougeâtre résistantes aux sels biliaires	35°C

4.2.4 Contrôle de Stabilité

Selon la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH) la stabilité est définie comme suit «C'est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux (température, humidité relative et la lumière), d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement» (Chavass et al., 2001).

5 Pharmacologie de médicament : glucoformine 1000mg

5.1 Introduction

Le glucoformine 1000mg permet de diminuer l'excès de sucre dans le sang sans pour autant favoriser la sécrétion d'insuline, contrairement aux sulfamides hypoglycémiantes.

Il est utilisé dans le traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique sont insuffisants pour contrôler le diabète (anonyme16).

5.2 La maladie du diabète

5.2.1 Définition

«Le diabète sucré est une affection chronique due soit à une insuffisance génétique ou acquise de la production d'insuline par le pancréas, soit au fait que cette insuline n'est pas assez active. Cette insuffisance provoque une augmentation de la glycémie (concentration de glucose dans le sang) qui conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs appareils ou systèmes, en particulier les vaisseaux et les nerfs». (OMS, Aide-mémoire No 138).

5.2.2 Type de diabète

5.2.2.1 Diabète de type 1 (5-10% des patients)

Ce type de diabète apparaît en général chez le sujet jeune mais peut se développer à tout âge. L'étiologie exacte reste inconnue mais une pathologie auto-immune détruisant les cellules bêta du pancréas est souvent évoquée, ainsi que des facteurs environnementaux et certains virus ou bactéries. Le pancréas ne produit plus du tout ou pas assez d'insuline ce qui provoque les symptômes classiques d'hyperglycémie:

- soif, polyurie et polydipsie ;
- perte de poids involontaire ;
- fatigue ;
- vision floue ;
- douleurs abdominales ;

Ces patients nécessitent un apport exogène d'insuline pour vivre (Labud et al., 2015).

5.2.2.2 Diabète de type 2 (90-95% des patients)

Il peut apparaître à tout âge mais se développe en général chez les adultes d'âge moyen ou les personnes âgées pouvant déjà souffrir d'un syndrome métabolique (surpoids, obésité, dyslipidémie, hypertension...). L'étiologie est inconnue mais il apparaît plus fréquemment chez certaines ethnies ou après un diabète gestationnel. Le pancréas est en général encore fonctionnel

(au moins au début) mais une production insuffisante d'insuline est observée ainsi qu'une résistance des cellules à l'action de celle-ci.

Parfois certains signes sont présents tels que :

- des infections fréquentes et une cicatrisation lente ;
- un syndrome des ovaires polykystiques ;
- un Acanthosis Nigricans (taches cutanées épaisses, d'aspect bronzé, grises, brunes ou noires) ;

Ces patients nécessitent un traitement basé sur des règles hygiéno-diététiques, des antidiabétiques oraux et parfois aussi de l'insuline (Labud et al., 2015).

5.2.2.3 Diabète gestationnel (14% des femmes enceintes)

Ce diabète apparaît lors d'une grossesse. Il se développe une intolérance au glucose due à une sécrétion insuffisante d'insuline dans le cadre d'une résistance à l'action de celle-ci augmentée durant la grossesse. Ce diabète est en général asymptomatique d'où l'importance du dépistage chez la femme enceinte.

Certains facteurs de risques sont associés à son apparition tels que:

- ethnie non-caucasienne ;
- obésité ;
- anamnèse familiale de diabète de type 2 positive ;
- femme ayant déjà accouché d'un nouveau-né de plus de 4kg ;

Ces patientes nécessitent un traitement d'insuline ainsi qu'une surveillance étroite de leur glycémie durant la grossesse et en post-partum. Le nouveau-né sera aussi encadré étroitement par une équipe multidisciplinaire (Labud et al., 2015).

5.3 Présentation de Glucoformine 1000 mg

Glucoformine 1000 mg est un médicament anti hyperglycémiant qui a un classe thérapeutique métabolisme nutrition diabète, prendre la forme comprimé pelliculé il est utilisé pour contrôler les taux élevés de sucre dans le sang. C'est le premier médicament préféré utilisé efficacement chez les personnes atteintes de diabète de type II (une condition dans laquelle votre corps ne peut pas produire suffisamment d'insuline ou résiste à l'insuline). Il aide à la production d'insuline, ce qui réduit à son tour l'excès de sucre dans le sang dans votre corps. Il aide également à minimiser le risque de complications associées au diabète telles que la cécité, les lésions rénales, les accidents vasculaires cérébraux (diminution du flux sanguin vers le cerveau) et les crises cardiaques. Une surveillance régulière de la glycémie est nécessaire lors de la prise

de ce comprimé, Vous pouvez vous sentir fatigué ou mal à l'aise pendant le traitement au débit (Anonyme 17).

- La formule brute de glucoformine 1000 mg est $C_4H_{11}N_5$ (Anonyme 18).

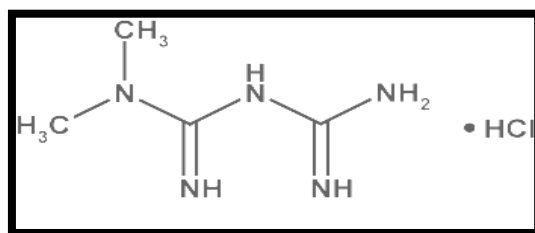


Figure 19: Structure chimique de Glucoformine 1000 mg (Anonyme 19).

5.4 La composition de glucoformine 1000mg

Le glucoformine hupp 1000mg est un comprimé pelliculé contenant 1000mg du principe actif metformine chlorhydrate et les différents excipients qui sont : povidone k30 solution ; eau purifiée solution ; eau purifiée mouillage ; stéarate de magnésium ; eau purifiée ;hydroxy propyl méthyl cellulose ; propylène glycol ;dioxide de titane .

5.4.1 Principe actif

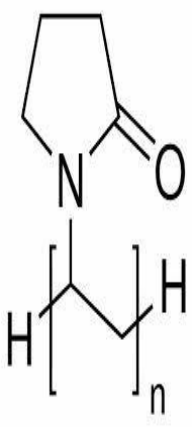
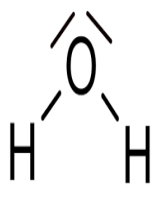
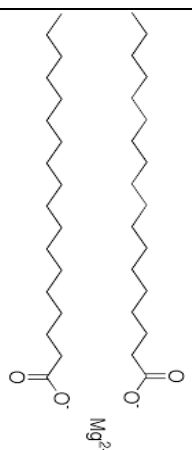
Tableau 8: Identification du principe actif (Ph. Eur. 9ème Edition ; AKILA, 2012 ; Anonyme 20; anonyme 21).

Nomenclature	Metformine chlorhydrate
Définition	Le metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiant, donné en première intention pour le traitement du diabète de type 2. réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie.
Caractéristique	Aspect : cristaux blancs ou presque blancs
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau Légèrement soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène
Point de fusion	222 à 226 °C
Formule chimique	$C_4H_{12}Cl_5$
Structure de la molécule	
La famille	Appartient à la famille du biguanide
IUPAC	hydrogène 1-[(diaminométhylidène) amino]-N,N-diméthylemethanimidamide chlorure
Poids moléculaire	165.63 (g/mol)

5.4.2 Les excipients

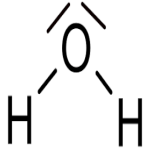
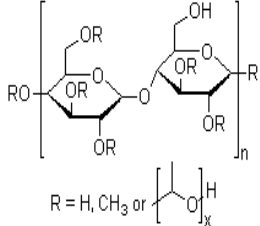
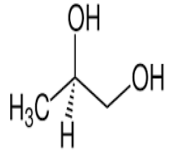
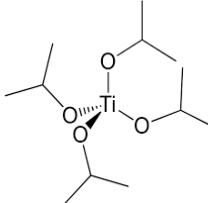
5.4.2.1 Excipient du noyau

Tableau 9: Excipient du noyau (Rowe et al., 2003 ; Winek, 2000).

Nom d'excipient	Rôle	Formule	Aspect	Autre paramètres	Structure chimique
Povidone K30	Liant	$(C_6H_9NO)_n$	Poudre blanc-jaune hygroscopique	Solubilité Facilement soluble dans l'eau Facilement soluble dans l'éthanol Peu soluble dans l'acétone (0,1 g dans 10 ml) pH = 3,66	
eau purifiée	-Solvant -elle permet l'extraction des principes actifs d'un milieu complexe par son inertie physiologique	H_2O	Liquide transparent	pH = [6-9] Ne contenant que la molécule H_2O et aucun autre élément chimique	
Stéarate de magnésium	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	

5.4.2.2 Excipient de pelliculage

Tableau 10: Excipient de pelliculage (anonyme 22 ; anonyme 23; BLANCHART, 2019).

Nom d'excipient	Rôle	Formule	Aspect	Autres paramètres	Structure chimique
Eau purifiée	Solvant	H ₂ O	Liquide transparent	pH = [6-9] Ne contenant que la molécule H ₂ O et aucun autre élément chimique	
Hydroxypropyl méthyl cellulose	-épaississant, émulsifiant et comme agent moussant - agent de texture	C ₅₆ H ₁₀₈ O ₃₀	Poudre blanche	PH = [5- 5,5]	
Propylène glycol	solvant, émulsifiant, ou conservateur	C ₃ H ₈ O ₂	Liquide incolore	il permet de créer un produit lisse, uniforme, homogène. Hygroscopique	
Dioxyde de titane	Pigment de peintures ou d'émaux	TiO ₂	poudre cristalline incolore à blanche	Solubilité : Peu soluble dans l'acide fluorhydrique Insoluble dans l'eau	

5.5 Le mode d'action

La metformine est l'antidiabétique oral le plus utilisé pour réduire l'hyperglycémie au cours du diabète de type 2. La metformine agit principalement sur le foie en diminuant la synthèse *de novo* de glucose (gluconéogenèse). La metformine est également capable d'améliorer la stéatose hépatique en inhibant la synthèse lipides et en augmentant l'oxydation des acides gras. Des observations récentes suggèrent que la metformine exercerait ses effets bénéfiques sur le métabolisme en diminuant la charge énergétique intracellulaire et en activant la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), un régulateur clé du métabolisme énergétique (Foretz et al., 2009).

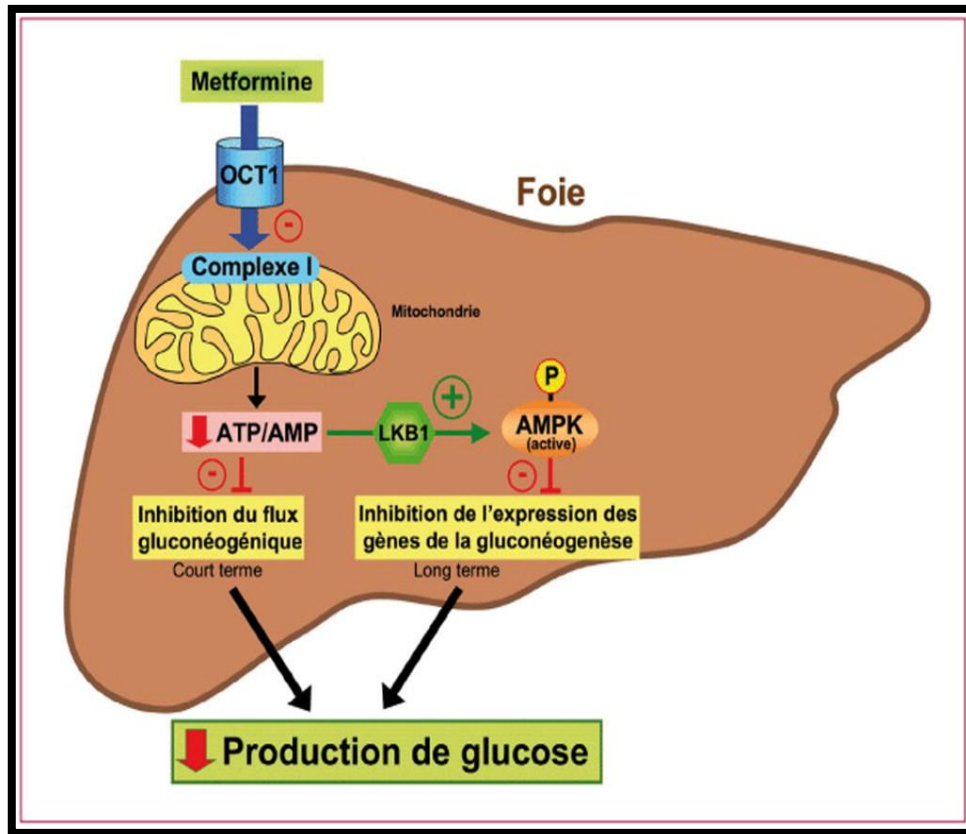


Figure 20: Mécanisme d'action de glucoformine 1000 mg (Foretz et al., 2009).

5.6 Pharmacodynamique

La metformine est un biguanide à effet hypoglycémique, réduisant à la fois la concentration basale et postprandiale de glucose dans le plasma sanguin. Il ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie. Augmente la sensibilité des récepteurs périphériques à l'insuline et l'utilisation du glucose par les cellules. Réduit la production de glucose par le foie en raison de l'inhibition de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse. Retarde l'absorption du glucose dans les intestins.

La metformine stimule la synthèse du glycogène, agissant sur la glycogensynthase. Augmente la capacité de transport de tous les types de vecteurs de glucose membranaire.

Dans le contexte de la prise de metformine, le poids corporel du patient reste stable ou diminue modérément (anonyme 24).

5.7 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique, décrite parfois comme l'action de l'organisme sur un médicament, se réfère au devenir du médicament, depuis son entrée jusqu'à sa sortie de l'organisme,

l'évolution en fonction du temps de son absorption, sa distribution, son métabolisme. (Jennifer, 2020).

➤ **L'absorption**

L'absorption de la metformine à partir de comprimés prolongés ne change pas en fonction de la composition de l'aliment pris. Il n'y a pas de cumul avec plusieurs doses allant jusqu'à 2000 mg de metformine sous forme de comprimés prolongés à une dose allant jusqu'à 2000 mg.

➤ **Distribution**

La connexion avec les protéines plasmatiques est négligeable. C_{max} dans le sang en dessous de C_{max} dans le plasma, et est atteint après environ la même période. Moyen V_d varie entre 63 et 276 l.

➤ **Métabolisme**

Aucun métabolite n'a été trouvé chez l'homme (Anonyme 24).

5.8 Les effets secondaires de glucoformine 1000mg

Beaucoup de médicaments peuvent provoquer des effets secondaires. Un effet secondaire est une réponse indésirable à un médicament lorsqu'il est pris à des doses normales. Il peut être léger ou grave, temporaire ou permanent.

Ces effets secondaires apparaissent :

- de la diarrhée;
- une douleur abdominale;
- des gaz;
- un goût métallique dans la bouche;
- de la nausée;
- une perte de l'appétit;
- une perte de poids;
- des vomissements (anonyme 25)

Chapitre 2

Matériel et méthodes

1 Introduction

Ce travail implique le suivi de toutes les étapes de la fabrication de Glucoformine 1000 mg ainsi que le contrôle qualité physicochimique et microbiologique du médicament.

Le développement de ces recherches s'effectue au sein des différents laboratoires des unités HUPP PHARMA Groupe, à savoir le laboratoire de contrôle qualité physico-chimique, le laboratoire de microbiologie et le laboratoire disponible en production (contrôle des procédés).

2 Présentation de lieu de stage

SARL HUPP (human product pharmaceutical)



2.1 Définition de la société

Avant-gardiste dans le domaine de l'industrie pharmaceutique le groupe HUP PHARMA, dispose d'un portefeuille unique de 4 entreprises. Le groupe couvre ainsi les différentes branches de l'industrie pharmaceutique telles que la production de médicaments à usage humain et vétérinaire et la distribution.

La SARL HUPP est une société algérienne spécialisée dans la production et le développement des médicaments génériques, Créée en Octobre 2011 par Mr. Belhadj Mostefa Toufik.

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

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

2.2 Localisation et surface de la société

En termes HUP PHARMA se compose de 3 bâtisses séparées qui abritent 05 unités de production indépendantes (cinq autres unités sont en cours de réalisation) s'étalent sur une superficie de presque 10.000 m² logées à la zone industrielle Palma Constantine.



Figure 21: L'industrie pharmaceutique HUPPHARMA située à la zone industrielle PALMA Constantine.

2.3 L'objectif de la société

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

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

- Neurologique ;
- Rhumatologique ;
- Urologique ;
- Antiallergique.

2.4 Département de contrôle qualité

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

- Le laboratoire d'analyses microbiologiques est composé de :

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

- Le laboratoire d'analyses physico-chimiques comprend :

Des vestiaires, une salle de pesée, une laverie, une salle de préparation des solutions ainsi qu'une

Salle de manipulation pour réaliser toutes les analyses. HUP PHARMA a pour objectif de se développer à l'international. Pour cela, elle sert engagée dans une mise à niveau par l'application d'un système de management de qualité ISO (en cours de réalisation) (Document HUP PHARMA).

3 Contrôle physicochimique des matières première

Le contrôle d'un médicament comporte en premier lieux le contrôle des matières première ce type de contrôle est primordiale avant de commencer la fabrication de médicament.

Le contrôle des matières première normalement ce fait sur les principes actifs et les excipients; dans notre travail nous avons travaillé sur le principe actif metformine chlorhydrate et l'eau purifié.

Remarque : notre étude sera portée sur un seul lot 184. Tous les tests ont été réalisés par rapport à la pharmacopée européenne 9.2 ; dossier technique ; USP.

3.1 Contrôle physicochimique de principe actif metformine chlorhydrate

3.1.1 Caractères organoleptiques

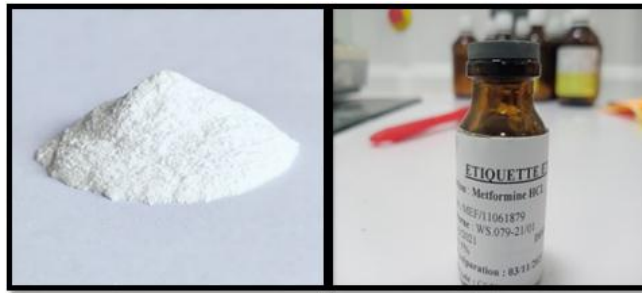


Figure 22: Caractère organoleptique de metformine chlorhydrate

➤ Aspect

Par contrôle visuelle.

La norme : Cristaux blancs ou presque blancs.

➤ Solubilité

Le but est de vérifier la solubilité de la poudre dans plusieurs solvants.

On prend quatre tubes et on introduit dans chacun contenant déjà une quantité du principe actif les solvants suivants successivement: de l'eau ; l'éthanol ; l'acétone et le chlorure de méthylène et on agite les quatre tubes pendant 2 à 3 minutes.

La norme : Facilement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène.

3.1.2 Identification

3.1.2.1 Identification du principe actif (metformine chlorhydrate) par point de fusion

Le point de fusion d'un élément représente la température à laquelle il fond. Concrètement, l'appareil détermine le moment précis où l'élément passe d'un état solide à un état liquide.

Les appareils permettant de mesurer le point de fusion reposent sur la découverte d'un gradient de température. L'analyse a été effectuée par un fusiomètre de type BUCHI Melting point B-540 (Figure23).



Figure 23: Fusiomètre de type BUCHI Melting point B- 540

On remplit un tube capillaire à hauteur de 2-3 mm par le metformine chlorhydrate à l'état solide, puis on introduit le tube dans le fusiomètre, et la température est augmentée progressivement.

La norme : Température du point de fusion est entre 222°C et 226°C.

3.1.2.2 Identification du PA (metformine chlorhydrate) par spectrophotométrie d'absorption dans IR

Le spectre infrarouge est obtenu après l'analyse d'une poudre, d'un liquide ou d'un gaz à la lumière infrarouge. Elle est utilisée pour identifier les différents types de liaisons présentes dans les molécules organiques non ionisées.



Figure 24: Appareil infrarouge de type IRAffinity-

Le principe actif a été identifié par un spectrophotomètre infrarouge de type IRAffinity-1S (Figure24).

A l'aide d'une spatule, une quantité de metformine chlorhydrate déjà broyée dans un mortier a été déposée directement sur la plaque en cristal de réflexion pour la mesure.

Le spectre de transmission obtenu du Metformine chlorhydrate à tester doit être compatible avec celui du Metformine chlorhydrate standard préparé dans les mêmes conditions.

La norme : Identique au spectre de référence CRS.

3.1.3 Essais

➤ Préparation de la solution S (standard)

2g de principe actif ont été dissous dans l'eau R et dilués à 20mL avec le même solvant.

➤ Préparation de L'eau exempte de dioxyde de carbone R

L'eau purifiée est bouillie pendant quelques minutes, puis refroidit et conservé à l'abri de l'air.

3.1.3.1 Apparence de la solution

L'aspect de la solution standard a été vérifié visuellement.

La norme : La solution S est claire et incolore.

3.1.3.2 Perte à la dessiccation

Ce test est réalisé dans un dessiccateur (Figure 25) pour but de déterminer la teneur en humidité HT ou la teneur en matière sèche.

Un dessiccateur également appelé balance dessiccatrice ou thermo balance, est une balance permettant l'analyse d'humidité (Figure25); repose sur le principe de la pesée d'un échantillon lors de son séchage. La pesée différentielle mesure la teneur en humidité.



Figure 25: Dessiccateur en verre

❖ Mode opératoire

Dans un dessiccateur une capsule vide en verre a été mise pour éliminer l'humidité puis pesée. La même capsule a été remplie par 1g du principe actif puis séchée dans l'étuve à 105°C pendant 5 heures, après la capsule a été refroidit dans le dessiccateur pendant 15 à 20 min ; et pesée à nouveau.

❖ Le Calcul

$$P (\%) = \frac{(Pv+Pe) - Pf}{Pe} \times 100$$

Où :

P(%) : Perte à la dessiccation.

PV : Poids de la capsule vide (g).

Pe: Prise d'essai (g).

Pf: Poids final de la capsule (g).

La norme : 0,5 % maximum

3.1.3.3 Dosage

La méthode de dosage volumétrique repose sur l'utilisation des solutions tirants, qui réagiront avec la substance à doser et permettront d'en déterminer la concentration, en fonction du volume utilisé (volume d'équivalent). Le titre de ces solutions est le plus souvent exprimé en normalité, quelque fois en molarité.

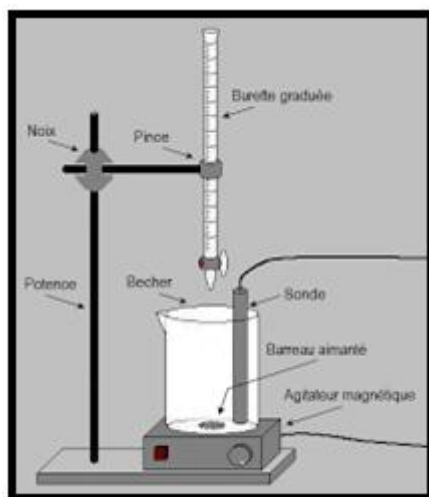


Figure 26: Le dosage volumétrique

❖ Mode opératoire

0.1g de Metformine chlorhydrate ont été dissous dans 4 ml d'acide formique anhydre R et 80 ml d'acétonitrile R. Le titrage a été effectué immédiatement par l'acide perchlorique 0.1M, en déterminant le point de fin de titrage par potentiomètre.

Remarque : 1mL d'acide perchlorique 0.1M correspond à 16.56 mg de C₄H₁₂ClN₅.

❖ **Calcul**

Le pourcentage de dosage a été calculé par la formule suivante :

$$D = \frac{V_{eq} \times 16,56 \times 100}{m} / (100 - TH) \times 100$$

Où :

V_{eq} = Volume d'essai trouvé (ml)

m = Prise d'essai de metformine chlorhydrate (g)

TH : Teneur en eau de metformine chlorhydrate en %

La norme : [98.5-101.0]%

3.2 Contrôle qualité de l'eau purifiée

3.2.1 Contrôle physicochimique de l'eau purifiée

3.2.1.1 Le prélèvement de l'eau purifié pour l'analyse physicochimique

Le prélèvement a été effectué d'une façon périodique sur deux points chaque jour ; il est réalisé dans des flacons muni d'un bouchon. D'abord, rincer les mains avec l'alcool ; puis laisser l'eau s'écouler pendant au moins 60 seconde et remplir le flacon destiné au prélèvement puis le fermer par un bouchon. Mentionner tous les informations concernant l'eau prélevée sur le flacon (la date de prélèvement et la quantité prélevée ; type d'échantillon ; destination : contrôle physicochimique ; visa de prélèvement)

Remarque : le délai entre le prélèvement et l'analyse ne dépasse pas 8 heures.

3.2.1.2 Analyse de l'eau purifiée

Ce contrôle a pour but de vérifier la qualité d'eau et d'établir les propriétés physique et chimique pour la production des médicaments et des différents tests réalisés dans le laboratoire. Ce contrôle est effectué par la mesure des différents paramètres (Aspect, caractère, conductivité, nitrate, métaux lourd, PH...etc.).

➤ **L'aspect**

Le but de ce teste est de vérifier l'apparition de l'eau purifié

Le test se fait avec l'œil nu.

La norme : L'eau purifiée doit être liquide limpide et incolore

➤ Détermination de pH

Le but de ce teste est de déterminer si une substance est acide ou basique ou neutre. La mesure du pH s'effectue grâce à un pH-mètre qui contient un boîtier électronique qui affiche la valeur du pH sur écran et une électrode qui mesure cette valeur (Figure 27).

Le fonctionnement du pH-mètre est basé sur le rapport entre la concentration en ions H_3O^+ et la différence de potentiel électrochimique qui s'établit dans l'électrode de verre.



Figure 27: pH mètre.

Une électrode du pH rincée avec de l'eau purifiée a été plongée dans un bécher de 100 ml contient de l'eau purifiée. La valeur du pH a été relevée par un pH mètre.

La norme : $5 < \text{PH} < 7$

➤ Conductivité

La conductivité électrique c'est l'aptitude d'un matériau ou d'une solution à laisser les charges électriques se déplacer librement et donc permettre le passage d'un courant électrique ; elle permet d'évaluer rapidement la minéralisation de l'eau. Ce teste est réalisé grâce à un conductimètre qui contient une électrode pour mesurer la valeur et un boîtier électrique pour l'affichage de la valeur (Figure 28).



Figure 28: Conductimètre.

Une électrode du conductimètre rincée avec de l'eau purifiée a été plongée dans un bécher de 100 ml contenant de l'eau purifiée. La valeur de la conductivité pH a été relevée par un conductimètre.

La norme : La valeur de la conductivité ne doit pas dépasser 4.3 $\mu\text{s}/\text{cm}$ à 20c°

➤ Carbone organique totale ou substance oxydable

Ce test a pour but de vérifier la présence très limitée ou l'absence des résidus organiques dans l'eau à usage pharmaceutique. La présence des substances oxydables provoque une consommation de l'oxygène dissout dans l'eau.

❖ Mode opératoire

L'essai du carbone organique total est effectué avec une limite de 0.5 mg/l ou bien l'essai suivant des Substances oxydables :

- Un mélange de : 100 ml d'eau purifiée + 10 ml d'acide sulfurique dilué R + 0.1 ml de permanganate de potassium 0.02M a été chauffé à ébullition pendant 5 min.
- ✓ **préparation d'acide sulfurique diluée au cours de laboratoire :**
5.5 ml d'acide sulfurique ont été dilués dans 100 ml eau purifiée.
- ✓ **préparation de solution de permanganate de potassium 0.02M :**
0.316 g de permanganate de potassium ont été dissous dans 100 ml d'eau purifiée.

La norme : La solution reste légèrement rose

➤ Nitrate

L'ion nitrate est la forme stable de l'azote, formé par l'association d'un atome d'azote avec trois atomes d'oxygène. Sa formule chimique est NO_3^- . Ce test a pour but de vérifier la présence très limitée ou l'absence de nitrate dans l'eau purifiée par une méthode colorimétrique. Deux solutions doivent être préparées:

Solution essai

0.4ml d'une solution de chlorure de potassium R à 100g/l, et 0.1 ml de solution de diphenylamine R ont été introduits goutte à goutte dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée contenant déjà 5 ml d'eau purifiée. Après l'agitation 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote R ont été ajoutés. Ensuite le tube a été placé dans un Bain-marie à 50c°.

Solution témoin

Le témoin a été préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4.5 ml d'eau exempt de Nitrate R et de 0.5 ml de solution à 2 ppm de nitrate (NO₃) R

✓ **préparation de solution chlorure de potassium :**

10 g de chlorure de potassium ont été dissous dans 100 ml d'eau purifiée.

La norme : Après 15 min d'incubation, une coloration bleue est apparue. Cette coloration bleue de l'essai n'est pas plus intense que la solution témoin

3.2.2 Contrôle microbiologique d'eau purifiée

3.2.2.1 Le prélèvement de l'eau purifiée pour l'analyse physicochimique

Le prélèvement est effectué d'une façon périodique sur deux points chaque jour ; il est réalisé dans des flacons muni d'un bouchon. D'abord, rincer les mains avec l'alcool ; flamber le récipient et la vanne de sortie de l'eau ; ouvrir le robinet de l'eau purifié est laisser l'eau s'écouler pendant 3min après stérile le robinet de sortie de l'eau par l'alcool est laisser l'eau s'écouler d'autres fois pendant 5min est faire le prélèvement de l'eau.

3.2.2.2 Analyse de l'eau purifiée

L'eau purifiée est présente dans la préparation des milieux de culture aussi dans le nettoyage du matériel de production ; dans la production des médicaments et de laboratoire c'est pour cette raison que son contrôle microbiologique est très important pour éviter la présence des organismes pathogène (des virus, des bactéries, des parasites).

➤ **La méthode d'analyse par filtration**

Le but de ce teste est la recherche de toute les types de germe viable totaux est champignon. On a deux types d'eau à analyser : l'eau purifié et l'eau purifié pour injectable La méthode utilisé c'est la filtration sur membrane dans une rampe de filtration : c'est un simple système de filtration de marque « Sortius » fonctionnant sous pression réduite (pompe à vide), il contient un support à filtre qui reçoit la membrane de filtration et un flacon pour récupérer l'eau filtrée.

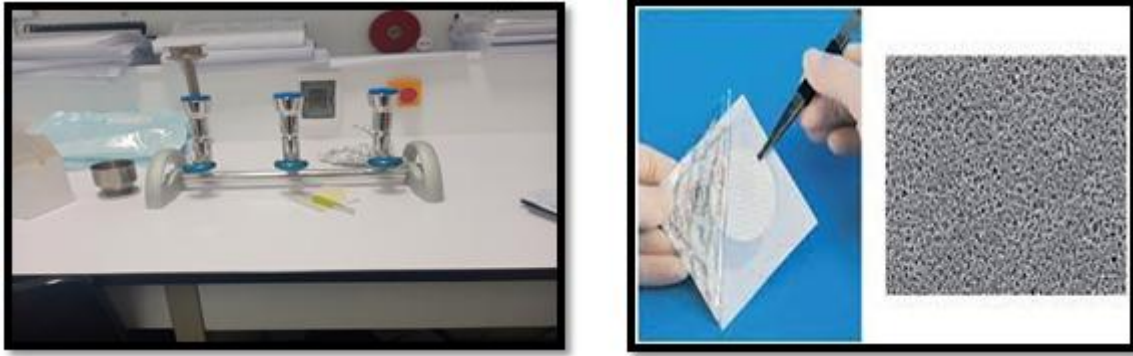


Figure 29: La rampe de filtration et la membrane filtrante.

Le milieu utilisé pour l'analyse de l'eau c'est le R2A : c'est un milieu spécifique pour l'analyse microbiologique de l'eau pour le dénombrement des bactéries stressées ou résistantes au chlore.

❖ Mode opératoire

- D'abord, pour éviter la contamination est aussi pour assurer la stérilisation complète les manipulations ont été réalisées sous la hotte de classe A (aucun germe).
- Le milieu R2A a été coulé dans des boîtes de pétri et laissé refroidir.
- Après la filtration et le refroidissement de la rampe de filtration par flambage, le filtre a été retiré à l'aide d'une pince préalablement stérilisée dans le bec benzène puis placé dans la rampe.
- 10 ml d'échantillon de l'eau purifiée et 200 ml de l'eau purifiée pour injectable ont été filtrés dans l'espace réservé en ouvrant le robinet de la rampe pour laisser filtrer l'eau à l'aide de la pompe sous vide.
- Le filtre a été récupéré avec la pince stérilisé et déposé sur le milieu R2A dans les boîtes de pétri préalablement préparées.
- Enfin, les boîtes inversées ont été incubées dans l'étuve à 32,5 °C pendant 5 jours et la lecture a été effectuée par comptage.

La norme : EP < 100 UFC/ml
EPPI < 10 UFC/100ml : plus stérile que EP



Figure 30: Filtration de l'eau dans la rampe de filtration.

4 Procédé de fabrication des comprimés glucoformine 1000mg

4.1 La vérification

Au moment du démarrage de la production certaines vérifications sont à revoir dont deux sont importantes et obligatoires du point de vue compatibilité documentaire et technique, qui se manifestent par :

4.1.1 Avant la pesée

- S'assurer de l'état de fonctionnement de la cabine de pesé:
 - Différence de pression entre les filtres
 - Débit d'air du flux laminaire (0.36-0.54m/s).
- Vérification des conditions environnementales avant le lancement de la pesée:
 - La température ≤ 25 °c _____ valeur affichée: 16.7c°
 - Humidité relative: ≤ 65 % _____ valeur affichée: 47.8%
 - Différentielle de la pression entre couloir et salle de pesée : 20 Pa
- La vérification de la conformité de la conductivité de l'eau purifiée.

4.1.2 Après la pesée

- La vérification des matières premières par rapport à la feuille de pesée. Néanmoins d'autres vérifications de conformité sont prises en considération tels que :
 - La présence de l'étiquette acceptée après la pesée des matières premières du lot.
 - La présence du N ° de lot des matières premières sur le ticket de balance.
 - La valeur de la quantité pesée (ticket de balance) est adéquate à la valeur théorique indiquée sur la feuille de pesée.

4.2 La pesée

Tableau 11: Les poids des matières premières utilisées.

Les Matières premières	Poids (kg)
Metformine chlorhydrate	200,000
Excipients du noyau	
Povidone K 30 solution	7 ,960
Eau purifiée solution	11 ,952
Eau purifiée mouillage	2,000
Stéarate de magnésium	1,872
Excipients de film de pelliculage	
L'eau purifiée	5,800
Hydroxy-propyl-méthyl-cellulose	0,450
Propylène glycol	0,135
Dioxyde de titane	0.090

4.3 La fabrication

Remarque : Vérification des conditions environnementales avant le lancement de la fabrication.

4.3.1 Tamisage des matières premières

Un tamiseur vibrant 60 mèches a été utilisé. Chaque matière première a été tamisée toute seule pendant une durée mentionné récupérée à la fin de la séparation en assurant que l'agglomérat est détruit et les corps étranger sont éliminés.

4.3.2 Pré-mélange

4.3.2.1 Solution liante

L'eau purifiée et le povidone k30 ont été mélangés pendant 15 min dans un récipient en inox et laissés se reposer pendant 12 h.

4.3.2.2 Granulation

D'abord, on s'assure d'avoir introduit les consignes suivantes:

- le temps de granulation 20 min
- vitesse du l'empileur 50 r pm
- vitesse du hachoir 800 r pm
- vitesse du pompe de granulation NA r pm

Ensuite, la matière première Metformine a été introduite dans le mixeur granulateur et mélangée pendant 5 min (couteau fonctionnel), après la solution de granulation a été ajoutée délicatement au mélange jusqu'à l'obtention d'un granulé et mélangée pendant 15 min.

Enfin, le transfert du granulé a été procédé à :

- l'étude de séchage
- lit d'air fluidisé

4.3.3 Séchage

Par lit d'air fluidisé et calibrage; Dans cette étape on s'assure d'avoir transférer la totalité du granulé dans des plateaux recouverts de papier blanc, si besoin on ajoute la quantité restante manuellement et on s'assure d'avoir introduit les consignes suivantes :

- le temps de séchage est 30 min
- régulation du débit d'air d'entrée 2800 r pm
- contrôle de température d'entrée 60 °C
- température de sortie 55 °C
- température de produit 60 °C
- humidité entré 6 %
- humidité sortie 6
- nombre de répétition de l'étape de séchage : 2 fois

Après le séchage le granulé brut a été calibré sur la grille 125 mm d'ouverture de maille puis pesé et le recueillie dans le mélangeur.

4.3.4 Mélange finale

Pour atteindre le mélange finale l'eau purifiée pour le mouillage a été ajoutée goutte à goutte pendant 10 min : pour le lot de 200 kg 2l d'eau purifiée ont été mis ; le mouillage se fait juste avant la compression et la vitesse de cette étape dans le mélangeur est 50 tours /min et la durée du mélange est 5 min.

4.3.4.1 Lubrification

Pour l'étape de lubrification, le lubrifiant suivant : Stéarate de magnésium a été ajouté au mélange final et mélangé pendant 5 min à la vitesse de 50 tours /min et leur durée est 5 min.

4.3.5 Etape finale

Dans cette étape, le mélange a été récupéré et pesé dans des doubles sacs en poly éthylènes.

Remarque: à la fin de cette étape, on calcule le rendement.

Les normes de rendement de l'étape de fabrication sont $98 \leq R1 \leq 100\%$.

4.4 La compression

La compression a été réalisée dans une presse à comprimer, les paramètres pharmaco-technique doivent être contrôlés pendant toute la durée de compression :

- Température $\leq 25^{\circ}\text{C}$ _____ valeur affichée 22.4°C
- Humidité relative $\leq 50\%$ _____ valeur affichée 35.4%

Le mélange finale Glucoformine 1000 mg a été désigné avec une quantité de 208.869 kg et un contrôle au cours de compression est nécessaire;

À la fin le mélange a été récupéré et pesé dans des doubles sacs en poly éthylène (5 sacs), puis le rendement de l'étape de compression a été calculé.

Les normes de rendement de l'étape de compression sont $98 \leq R \leq 100\%$.

4.5 Pelliculage

Remarque: Dans la turbine de pelliculage on doit toujours vérifier les conditions environnementales.

4.5.1 Préparation de solution de pelliculage

Dans la cuve de préparation une quantité suffisante d 'hydroxy propyl méthyl cellulose a été ajoutée progressivement à une quantité suffisante d'eau purifiée chauffée à 30°C et mélangée pendant 15 min, ensuite, une quantité suffisante de dioxyde de titane a été rajoutée au mélange obtenu et mélangée pendant 5 min. Puis une quantité suffisante de propylène glycol a été rajoutée au mélange précédent et mélangée pendant 45 min jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.

4.5.2 Pelliculage

Dans cette étape les comprimés obtenus ont été transférés dans la turbine de pelliculeuse, et la solution de pelliculage a été rajoutée par pulvérisation à l'aide d'une pompe péristaltique. Enfin les comprimés enrobés ont été pesés et recueillis dans un sac en poly éthylènes.

Remarque: Un contrôle au cours de pelliculage est nécessaire et le rendement de pelliculage doit être calculé.

Les normes de rendement sont : $95 \leq R \leq 100\%$.

5 Contrôle de qualité au cours de fabrication (In Process)

Le contrôle qualité lors de la fabrication comprend la surveillance et la validation du cycle de fabrication industrielle au de pelliculage et compression (début ; milieu et fin) de Glucoformine

1000 mg, aboutissant à un produit fini conforme aux exigences du dossier technique de la 9^{ème} édition de la pharmacopée européenne.

Donc ce contrôle est nécessaire durant et après la fabrication pour s'assurer le fonctionnement de produit.

5.1 Les tests pharmaco techniques au cours de compression et de pelliculage

5.1.1 L'aspect des comprimés au cours de compression et pelliculage

Ce teste a pour but de vérifier la forme, la couleur, et l'aspect pour assurer que le comprimé ne présente pas de défaut.

Au lancement de l'opération et chaque 20 minute Au cours de compression et pelliculage 30 comprimés ont été prélevés au hasard de glucoformine 100mg. Ce teste a été examiné par un contrôle visuelle.

5.1.2 Uniformité de masse des comprimés au cours de compression et pelliculage

Dans ce teste les comprimés doivent satisfaire le teste d'uniformité de masse effectué comme spécifié dans la pharmacopée européenne.

20 comprimés de Glucoformine 1000mg ont été prélevés au hasard chaque 20 minute de processus, et pesés individuellement à l'aide d'une balance analytique de précision 0,001g.

5.1.3 La masse moyenne des comprimés au cours de compression et pelliculage

Le calcul de la masse moyenne permet de vérifier l'accord entre la valeur de la masse réelle des comprimés et sa valeur théorique.

Pour ce faire, 20 comprimés de Glucoformine 1000mg ont été prélevés au hasard à chaque lancement de l'opération et chaque 20 minute au cours de compression et pelliculage, et pesés individuellement à l'aide d'une balance analytique de précision 0,001g. La masse moyenne a été déterminée par la formule :

$$MM = \frac{p}{20} \quad \text{Où: } MM : \text{ la masse moyenne, } \quad P = \text{ le poids des 20 comprimés.}$$



Figure 31: Balance analytique de type SHIMADZU A UW320.

5.1.4 La sécabilité des comprimés au cours de compression

Ce test a pour but de vérifier si la masse individuelle de chaque demi-comprimé se situe dans les limites de la masse moyenne.

Chaque 20 minute 30 comprimés ont été pris au hasard, et fractionnés en deux. La masse moyenne des 30 fractions a été calculée.

5.1.5 L'épaisseur des comprimés au cours de compression et pelliculage

Le test d'épaisseur a été réalisé chaque une heure pendant la production pour détecter et mesurer la hauteur et le diamètre (ou la longueur) du comprimé pour entrer dans le blister c'est-à-dire la forme de comprimé.

10 comprimés ont été pris et mis automatiquement à la position avec le moyen de mâchoires d'alignement mobiles d'un épaisseur (Figure 32).

Le comportement du mouvement de la mâchoire est réglable pour s'adapter à de nombreuses formes différentes de comprimés et d'oblongs

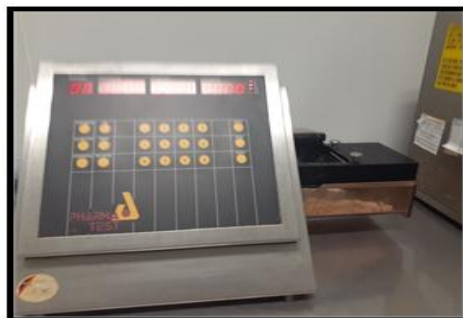


Figure 32: Epaisseur

5.1.6 La dureté ou résistance à la rupture des comprimés au cours de compression et pelliculage

L'objectif du test est de mesurer la force nécessaire pour provoquer la rupture et l'écrasement du comprimé,

Pour réaliser ce test, 10 comprimés ont été placés dans un duromètre qui exerce une pression sur le comprimé jusqu'à son point de rupture (Figure 33). La force exercée au moment de la rupture a été exprimée en Newton (N)



Figure 33: Duromètre

5.1.7 La friabilité des comprimés au cours de compression et pelliculage

Le test de friabilité permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leur surface ne soit pas endommagée ou ne présente pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécanique, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation, il consiste à vérifier la perte de masse d'un comprimé après rotation dans un friabilimètre à la vitesse de 20 tours par minute.

Ce test a été réalisé chaque une heure au cours de production par un friabilimètre (Figure 34). 10 comprimés déjà pesés séparément (masse initiale) ont été introduits dans le tambour de la friabilité. L'appareil a été réglé pour une durée d'essai à 5 min et un nombre de tour à 20 tours /min, puis la nouvelle masse des comprimés a été mesurée (masse finale), et le pourcentage de la friabilité a été calculé par la formule suivante :

$$\text{Friabilité \%} = \frac{(\text{Masse initiale} - \text{Masse finale})}{\text{Masse initiale}} \times 100$$



Figure 34: Friabilimètre

5.1.8 La désagrégation des comprimés au cours de compression et pelliculage

Ce test est réalisé pour déterminer le temps le plus ou moins important pour désintégration des comprimés dans un milieu liquide sous agitation à 37°C dans un tube dont le fond est grillage.

Ce test est réalisé chaque 1 heure sur 6 comprimés prélevés au hasard.

Les 6 tubes cylindriques en verre de l'appareil de désagrégation (Figure 35) contenant chacun un comprimé ont été plongés dans un bain-marie à 37°C, après leur mouvement de l'agitateur le temps a été chronométré jusqu'à la désagrégation complète des comprimés.



Figure 35 : Appareil de test de désagrégation

5.2 Contrôle de l'eau de rinçage

Dans la fabrication des produits pharmaceutiques, les cuves de fermentation, les tuyauteries du procédé, les machines de conditionnement de médicaments et tous les autres équipements qui entrent en contact avec le médicament doivent avoir une méthode de nettoyage validée et définie par l'utilisateur. Il est nécessaire de réaliser un nettoyage méticuleux afin d'éviter toute contamination croisée entre les lots de produits ou provenant du développement microbien sur les parois des cuves du procédé ; et aussi pour assurer que la machine fonctionne bien. Tous les procédés de nettoyage incluent plusieurs rinçages finals avec de l'eau purifiée après le nettoyage avec des produits chimiques.

Les flacons de l'eau le rinçage du matériel et de l'équipement au cours de production obtenues doivent être bien fermés et étiquetés, afin de calculer l'absorbance dans UV (densité optique).

La norme : La densité optique de l'eau de rinçage ≤ 0.003

6 Contrôle qualité de Glucoformine 1000 mg (produit fini)

6.1 Contrôle physicochimique de Glucoformine 1000 mg

Après la production de Glucoformine 1000 mg une série des tests a été effectuées afin de contrôler et vérifier la qualité du médicament.

6.1.1 Tests pharmaco technique

6.1.1.1 Aspect

L'aspect de Glucoformine 1000 mg a été examiné visuellement en observant la forme et la couleur.

La norme: Comprimés oblongs, pelliculés, de couleur blanche, sécables

6.1.1.2 Uniformité de masse et masse moyenne

Pour déterminer la masse moyenne, 20 comprimés ont été prélevés au hasard et pesés individuellement à l'aide d'une balance de précise.

La norme : [1005.1_ 1110.9] mg

6.1.1.3 Test de désagrégation

L'essai a été procédé sur 6 comprimés avec disques, en utilisant de l'eau à 37°C comme milieu.

La norme : ≤ 30 minutes

6.1.1.4 Test de dissolution

Le test de dissolution in vitro appliqué aux comprimés, permet de déterminer le pourcentage du principe actif (Metformine chlorhydrate) libéré dans le corps humain, et ceci dans les limites de concentration et de vitesse déterminées afin de garantir l'effet thérapeutique désiré. Ce test a été réalisé par un dissolutest à palette composé de 6 paniers (Figure 36).

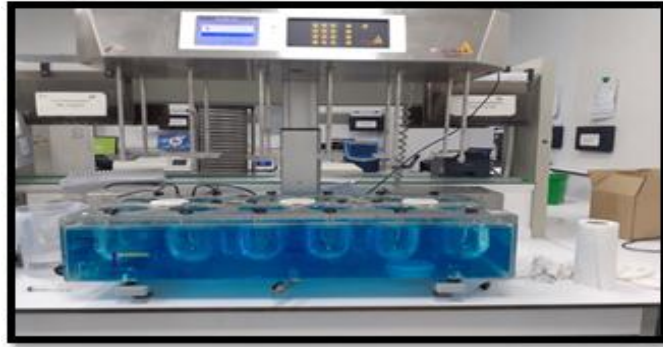


Figure 36: Dissolutest.

❖ **Mode opératoire**

- **Milieu de dissolution**

Dans une fiole, 6.8 g de dihydrognophosphate de potassium ont été dissouts dans 1000 ml d'eau. Le pH de la solution obtenu a été ajusté à 6.8 par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium 1M.

- **Préparation du standard**

A l'aide d'une balance, 100 mg de metformine chlorhydrate ont été mis dans une fiole de 100 ml, et dissouts avec le milieu de dissolution en complétant le volume (jusqu'à 100 ml), puis une dilution au 1/100 a été effectuée avec le même solvant.

- **Préparation de la solution test**

Un comprimé a été placé dans chaque récipient de l'appareil contenant 1000 ml de la solution tampon de phosphate à pH 6.8. La température du milieu a été équilibrée à $37,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, et la dissolution a été commencée avec une vitesse de rotation des palettes de 100 t/mn.

Après 45 minutes, 10 ml de la suspension de chaque récipient ont été prélevés, et dilués de 1/100 avec le milieu de dissolution, puis filtrés sur des filtres de 0.45um Nylon.

- **Expression des résultats**

$$T(\%) = \frac{Ae}{At} \times \frac{cstd}{cess} \times \frac{Pu}{100} \times \frac{(100-TH)}{100} * 100$$

Où :

Ae = Air du pique du metformine chlorhydrate dans la solution essai

At. = Air du pique du metformine chlorhydrate dans la solution témoin

C std= Concentration de metformine chlorhydrate dans la solution témoin,

C ess = Concentration de metformine chlorhydrate dans la solution essai

Pu: Pureté de metformine chlorhydrate en %.

TH: Teneur en eau de metformine chlorhydrate en %

La norme : Quantité +5% \geq 75 % du principe actif est libéré en 45 minutes

6.1.2 Tests physicochimique

6.1.2.1 Test de sécabilité

30 comprimés ont été pris au hasard, et fractionnés en deux. La masse moyenne des 30 fractions a été calculée.

Les comprimés satisfont à l'essai si plus d'une fraction est en dehors de l'intervalle 85 à 115 % de la masse moyenne.

Les comprimés ne satisfont pas au test de sécabilité si une fraction est en dehors de l'intervalle de 75 à 125% de la masse moyenne.

La norme : [394.2-657.06]

6.1.2.2 Variation de masse

10 comprimés ont été pesés individuellement. Le contenu en pourcentage du metformine de chaque comprimé et la valeur d'acceptation ont été calculés à partir des masses individuelles.

La norme : VA < 15.

6.1.2.3 Identification du metformine par CCM

La chromatographie est une méthode permettant de séparer les constituants d'un mélange et éventuellement de les identifier.

Le mélange à étudier ainsi que les substances de référence sont déposés sur un support appelé phase stationnaire, dans le cas d'une chromatographie sur couche mince, il s'agit d'un gel de silice déposé en couche mince sur une plaque d'aluminium.

Les dépôts sont entraînés par un solvant approprié (phase mobile ou éluant) qui migre par capillarité sur la plaque. Les constituants du mélange se séparent par migration différentielle, chacun d'eux est d'autant plus entraîné par l'éluant qu'il est plus soluble dans celui-ci et moins absorbé par la phase stationnaire.

Après migration, les tâches incolores doivent être révélées. C'est la détection qui peut se faire par immersion dans un bain de permanganate de potassium ou encore par observation à la lumière UV (Ultra-violet) si la plaque de silice comporte un indicateur de fluorescence.

❖ Mode opératoire

- Solution essai

Pour préparer la solution essai, un comprimé a été broyé et extrait par 10 ml d'eau purifiée, puis filtrée. Le filtrat obtenu a été recueillie.

- Solvant de migration

Eau /butanol / acide acétique glacial : 50/40/10 (ml).

- **Solution de référence**

Solution à 10% de metformine chlorhydrate dans l'eau purifiée.

- **Préparation de la plaque CCM**

Sur une plaque au gel de silice tracer la ligne de dépôt à environ 1 cm du bord inférieur, et mettre des dépôts de 5 μ l des différents échantillons à analyser à distance égale sur la ligne de dépôt, en suite laisser migrer sur 15 cm environ et faire le séchage de plaque.

Puis la détection se fait par observation en lumière ultraviolette à 239 nm.

La norme : La tâche principale du chromatogramme est semblable à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution de référence.

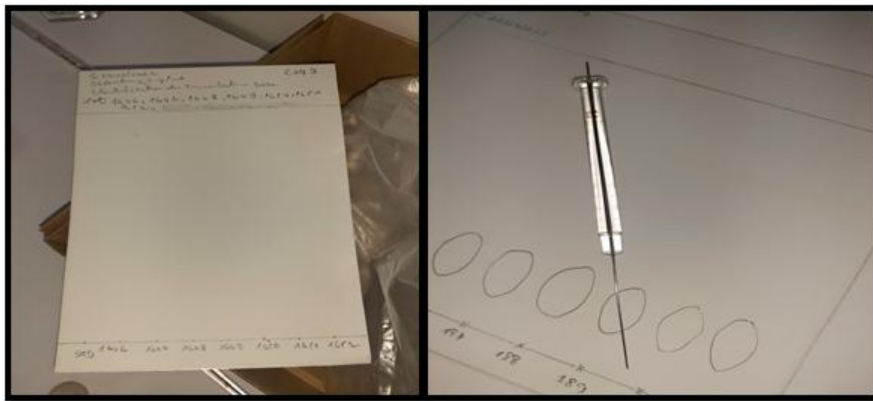


Figure 37: Identification du principe actif par la plaque CCM.

6.1.2.4 Dosage du metformine chlorhydrate par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet

L'identification ou le dosage de metformine chlorhydrate ce fait par spectrophotométrie d'absorption UV/ Visible (Figure 38). C'est l'étude quantitative des interactions entre la lumière et le principe actif, il permet de déterminer la nature et la concentration des espèces chimiques dans le principe actif.



Figure 38: Spectrophotomètre UV/ Vis

❖ **Mode opératoire**

- **Solution témoin**

Une prise d'essai de 100 mg de chlorhydrate de metformine de référence a été mise dans une fiole de 100 ml, et dissoute dans l'eau purifiée en complétant le volume jusqu'à 100 ml, puis une dilution au 1/100 a été effectuée avec le même solvant.

- **Solution essai**

Une prise d'essai de 1/10^{ème} du poids moyen des 20 comprimés broyés a été effectuée et dissoute dans 70 ml d'eau purifiée pendant 5 min au bain ultrason en complétant le volume jusqu'à 100,0 ml avec le même solvant, après l'agitation magnétiquement, la solution a été filtrée sur filtre 0,45 µm Nylon, puis une dilution au 1/100 a été effectuée avec l'eau purifiée.

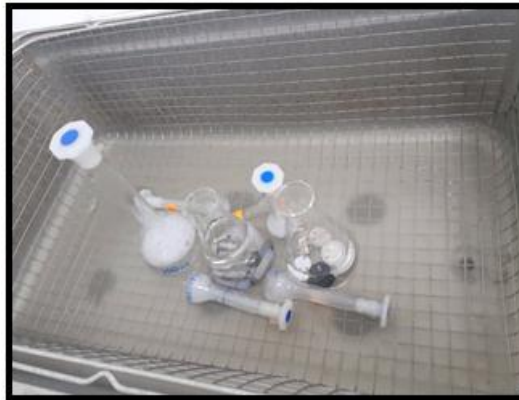


Figure 39: Les tubes d'essai au bain ultrason.

❖ **Formule de calcul**

Pour déterminer la quantité de metformine chlorhydrate en mg/comprimé

$$Q = \frac{As \times Cstd \times T \times MM \times (100 - Th)}{Astd \times Cs \times 10000}$$

Où:

Q = Quantité de metformine chlorhydrate

C std: Concentration en mg/ml du metformine chlorhydrate réf de la solution standard

A std: Absorbance du metformine chlorhydrate de la solution étalon

T: Facteur de pureté de l'étalon

Th : La teneur d'eau du metformine chlorhydrate de la solution étalon

Cs: Concentration de l'essai en mg/ml.

As : Absorbance du metformine chlorhydrate de la solution essai

MM: Masse moyenne.

La norme : 95%-105%

6.2 Contrôle microbiologique de Glucoformine 1000 mg

Ce contrôle a pour objectif de vérifier la stérilisation et l'absence de contamination microbienne des produits non obligatoirement stériles c'est-à-dire de garantir la qualité microbiologique de Glucoformine 1000 mg.

6.2.1 Préparation de solution

10 g de produit poudre (Glucoformine) (équivalent de 7 comprimés) ont été ajoutées à 90 ml de diluant d'eau peptone (solution tampon), et homogénéisées à l'aide d'un vortex pendant 30 secondes.

6.2.2 La recherche des germes

6.2.2.1 Dénombrement des germes aérobies totaux

1 ml de l'échantillon préparé précédemment a étéensemencé en profondeur dans deux boites de pétri contenant le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (TSA). L'incubation a été faite à 32°C pendant cinq jours. Après la période d'incubation, les colonies ont été comptées



Figure 40: Dénombrement des germes aérobies totaux dans le milieu TSA.

6.2.2.2 Dénombrement de moisissures et de levures

1 ml de l'échantillon préparé précédemment a étéensemencé en profondeur dans deux boites de pétri contenant le milieu Sabouraud Dextrosé Agar (SDA), puis incubé à 22°C pendant 6 à 7 jours. Après l'incubation les colonies ont été comptées à l'aide du compteur de colonies.



Figure 41: Dénombrement de moisissures et de levures dans le milieu SDA

6.2.2.3 Recherche d'*Escherichia coli*

10 ml d'échantillon de la solution préparée ont été mises dans 100 ml de milieu d'enrichissement Bouillon Tryptone Soja (TSB) qui favorise la croissance des bactéries, et incubées à 32.5 ± 5 % pendant 18 – 24 heures.



Figure 42: Dénombrement d'*Escherichia coli* dans le milieu TSB

Après l'incubation, 1ml de l'inoculum a été mélangé dans 100 ml du milieu Mac Conkey Broth (MCB) et incubé à 42°C pendant 24-48 heures.



Figure 43: Dénombrement d'*Escherichia coli* dans le milieu MCB

Après la période d'incubation, un ensemencement par stries a été effectué dans des boites de pétri contenant préalablement la gélose Mac Conkey Agar (MCA) puis l'incubation a été faite à 32°C pendant 72 heures.

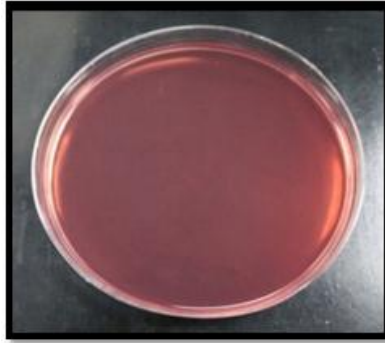


Figure 44: Dénombrement d'*Escherichia coli* dans le milieu MCA.

7 Le conditionnement

7.1 Le conditionnement primaire

Dans cette étape on doit vérifier d'abord le vide de ligne, la conformité des matériaux de conditionnement, et remplir la fiche correspondante.

Le conditionnement primaire a été réalisé sous blisters sous la thermoforme dans les films de PVC/PVDC ou en aluminium.

7.2 Le conditionnement secondaire

Le Conditionnement secondaire a été fait manuellement dans des étuis carton contenant :

- 1 prospecté
- 3 plaquettes thermoformées
- 10 comprimés chacune
- 1 vinette avec bande verte.

Chapitre 3

Résultats et

discussion

1 Introduction

Dans cette partie, nous allons présenter tous les résultats des différents contrôles de qualité effectués sur les matières premières et le produit fini Glucoformine 1000 mg, dont le but est de confirmer la qualité des substances contrôlées par une comparaison avec les normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

2 Contrôle physicochimique des matières premières

2.1 Contrôle physicochimique de principe actif metformine chlorhydrate

2.1.1 Caractères organoleptiques

Les résultats des caractères organoleptiques de metformine chlorhydrate sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 12: Caractères organoleptiques du metformine chlorhydrate

Teste	Observation	Conformité
Aspect	Le principe actif est un cristal blanc ou sensiblement blanc.	Conforme
Solubilité dans l'eau	facilement soluble dans l'eau	Conforme
Dans éthanol	peu soluble dans l'éthanol 96%	
Dans l'acétone et le chlorure de méthylène	pratiquement insoluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène	

D'après les résultats du tableau 12, l'analyse de l'aspect et la solubilité du principe actif est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Ce qui confirme la bonne qualité du principe actif.

2.1.2 Identification de principe actif

2.1.2.1 Le point de fusion de metformine chlorhydrate

La température affichée dans le fusiomètre (224.3°C) est comprise dans l'intervalle [222 C°- 226 C°]. Donc le point de fusion de metformine chlorhydrate est conforme aux normes exigées par pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

2.1.2.2 Identification du PA (metformine chlorhydrate) par spectrophotométrie d'absorption dans IR

En comparant le spectre du principe actif (metformine chlorhydrate) avec celui du spectre de référence (SCR), on remarque qu'ils sont superposables et que notre principe actif est bien pur et conformes aux normes (figure 45).

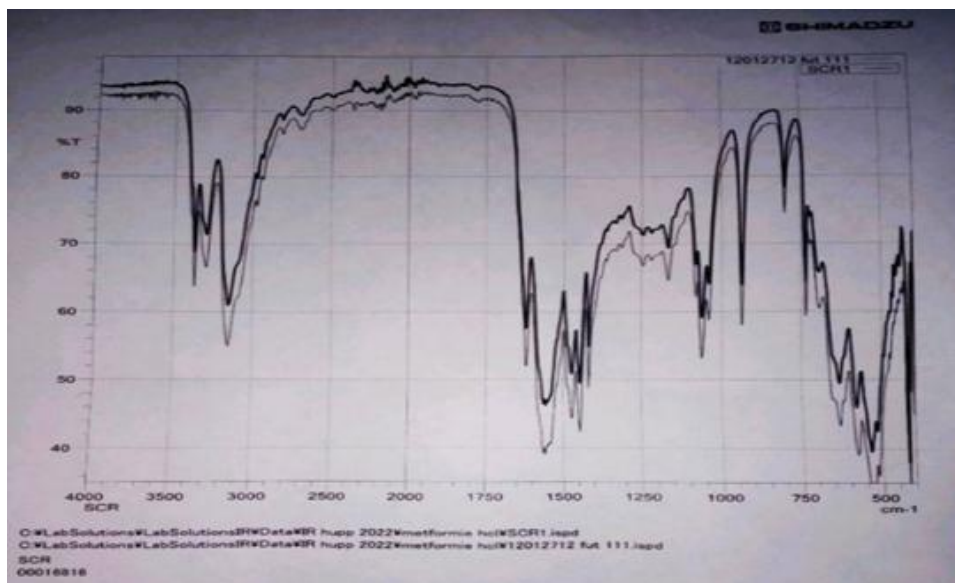


Figure 45: Spectre infrarouge du principe actif (metformine chlorhydrate) et metformine chlorhydrate SCR

2.1.3 Les essais

2.1.3.1 Apparence de la solution

Les résultats du test d'apparence de la solution sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 13: Résultats de l'apparence de la solution.

Résultats	Norme	Conformité
Solution limpide, claire et incolore par rapport à la solution témoin	La solution S est claire et incolore	Conforme

On peut dire que l'apparence de la solution du principe actif est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Ce qui indique l'absence des impuretés insolubles ou colorés.

2.1.3.2 Perte à la dessiccation

Les valeurs obtenues du test de la perte à la dessiccation sont figurées dans le tableau suivant :

Tableau 14: Résultat d'évaluation de la perte à la dessiccation.

Les poids mesurés	Résultats
Tare de capsule vide (g)	81.3925
Masse initiale de l'échantillon (g)	1.0077
Masse finale de l'échantillon (g)	82.4001

❖ Le calcul

$$P(\%) = \frac{(1.0077 + 81.3925) - 82.4001}{1.0077} \times 100 = 0.009 \%$$

Le taux de la perte à la dessiccation du principe actif (metformine chlorhydrate) obtenu est acceptable, vu qu'il est largement inférieur au pourcentage de perte recommandé < 5%, donc le résultat est conforme.

2.1.3.3 Dosage de principe actif

Les résultats du dosage du metformine chlorhydrate par le potentiomètre sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 15 : Résultat de dosage potentiométrique de metformine chlorhydrate.

N° des gouttes	0	1	2	3	4	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	9	10
Concentration	399	421	441	459	478	502	519	545	586	610	623	632	646	656

Pour déterminer le volume d'équivalence on a tracé la courbe qui est présentée dans la figure suivante :

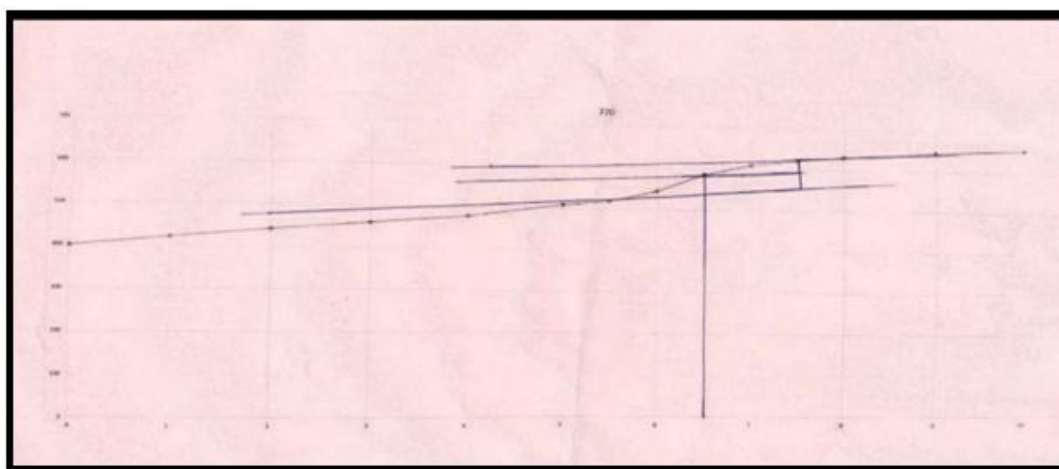


Figure 46: La courbe de détermination de volume équivalent de dosage du principe actif

Selon la courbe de dosage le volume d'équivalence est égal à 6.15 ml

❖ Le calcul

$$TH = 0.4\%$$

$$M = 101.6 \text{ mg}$$

$$D = \frac{6.15 \times 16.56 \times 100}{101.6} / (99.6) \times 100$$

$$D = 100.64 \%$$

Le résultat obtenu montre que le pourcentage de dosage du principe actif (metformine chlorhydrate) qui est égal 100.64 % se trouve dans l'intervalle de la norme de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition [98.5- 101%], donc la poudre de metformine chlorhydrate est pure et de bonne qualité.

3 Contrôle qualité de l'eau purifiée

3.1 Contrôle physicochimique

Le tableau suivant regroupe les résultats des tests physicochimiques de l'eau purifiée

Tableau 16: Les résultats d'analyse physicochimique de l'eau purifiée.

Essais	Résultats	Conformité
L'aspect	Limpide Incolore	Conforme
pH à 20 °C	5 ,96	Conforme
Conductivité à 20 °C	0,04	Conforme
Carbone organique totale ou substance oxydable	Solution légèrement rose	Conforme
Nitrate	Coloration bleue claire	Conforme

D'après les résultats du tableau 16:

➤ **L'aspect**

L'aspect de l'eau purifiée est limpide et incolore à cause de l'absence des minéraux qui change la couleur et ne contient pas des impuretés et des particules ce qui prouve que le teste est conforme selon la norme de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

➤ **Le pH**

La valeur du pH à 20°C (pH= 5,9) est comprise dans l'intervalle [5,00-7,00], ce qui prouve que le teste est conforme selon la norme de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

➤ **Conductivité**

La conductivité à 20°C est égale à 0,04 µS/cm, elle est inférieur à la norme de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition (4. 3µS/cm), ce qui indique la conformité de ce test.

➤ **Carbone organique totale ou substance oxydable**

Le résultat du test substance oxydable est présenté dans la figure 47 :

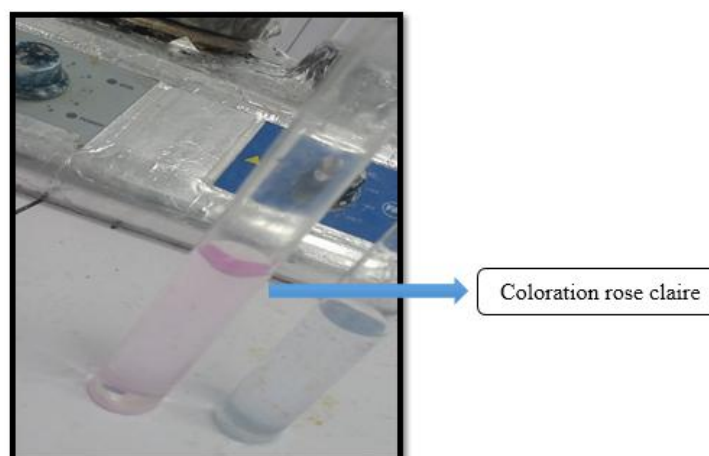


Figure 47: Test des substances oxydables

La coloration rose a été observé dans toute la période de test ce qui confirme le non transformation de MnO_4^- en Mn^{2+} et donc l'absence des substances oxydable dans l'eau purifiée, ce qui prouve que la station de production de l'eau purifiée de Hup pharma fonctionne

bien. Donc, ce test est conforme selon la norme exigée par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

➤ Nitrate

Dans ce test une coloration bleue apparaît après 15 minutes, elle est moins intense que celle des témoins ce qui confirme que la quantité de nitrate ≤ 0.2 ppm c'est-à-dire l'eau traitée ne contient pas un taux élevé de nitrate. Donc ce test est conforme selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

Le résultat du test nitrate est présenté dans la figure suivante :

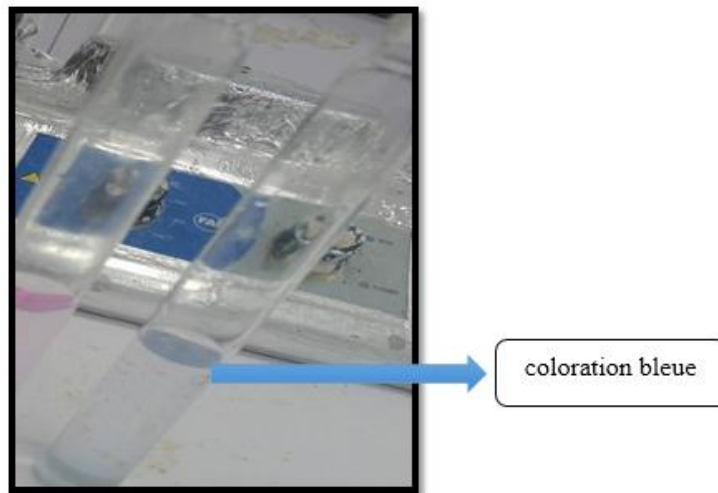


Figure 48: Test de nitrate.

3.2 Contrôle microbiologique de l'eau purifiée et l'eau pour préparation injectable

➤ Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et des champignons sur membrane de filtration

Le nombre de colonies sur la membrane est compté par un compteur de colonie, il permet de calculer la concentration bactérienne (N) en Unité Formant Colonies (UFC) par mL selon la formule suivante :

$$N = \frac{\text{Nombre d'UFC sur la membrane filtrante}}{\text{Volume de produit filtré en mL}}$$

3.2.1 Contrôle microbiologique de l'eau purifiée

Les résultats des boîtes de pétrie après 5 jours d'incubation à 30-35°C pour la recherche des GAT et des champignons dans l'EP sont présentés dans la figure 49

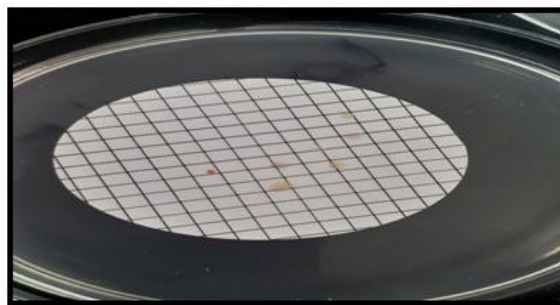


Figure 49: Membrane filtrante de l'EP après incubation.

Les résultats obtenus du dénombrement de la boîte (N) est égale à 5 colonies, le nombre d'UFC totale est égale à

$$\text{Nombre d'UFC/ml} = \frac{5}{10} = 0.25 = 1 \text{ UFC/ml}$$

Cette valeur est inférieure à la norme exigée par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition (≤ 100 UFC/ml), ce qui signifie que l'eau purifiée est conforme et qu'elle est prête pour la distribution dans les différents points d'épuisement.

3.2.2 Contrôle microbiologique de l'eau pour préparation injectable

Les résultats des boîtes de pétrie après 5 jours d'incubation à 30-35°C pour la recherche des GAT et des champignons dans l'EP est présenté dans la figure 50

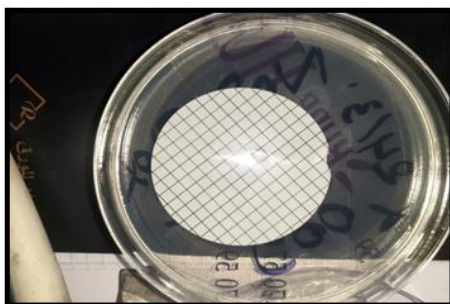


Figure 50: Membrane filtrante de l'EPPI après incubation.

Les résultats obtenus du dénombrement de la boîte (N) est égale à 0 colonies, le nombre d'UFC totale est égale à

$$\text{Nombre d'UFC/ml} = \frac{0}{2} = 0 \text{ ufc/100ml}$$

Cette valeur est très loin du seuil d'alerte exigé par la pharmacopée européenne (≤ 10 UFC/100ml); ce qui signifie que l'eau destinée à la préparation injectable est conforme et qu'elle est de bonne qualité microbiologique.

4 Contrôle au cours de fabrication (In Process)

4.1 Contrôle au cours de compression

4.1.1 Aspect

Les différents caractères organoleptiques du produit avant la compression sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 17: Caractères organoleptiques de Glucoformine 1000 mg.

	Résultats	Conformité
Aspect	- Poudre de couleur blanche - Absence de points noirs et absence de marbrures - Absence de collage - Absence de clivage	Conforme

Le résultat du contrôle visuel de la poudre indique sa conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

4.1.2 Uniformité de masse

Les résultats de la pesée des 20 comprimés obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 18 : Résultats de l'uniformité de masse.

N° de comprimé	La masse (mg)	N° de comprimé	La masse (mg)
1	1047	11	1045
2	1056	12	1049
3	1049	13	1053
4	1046	14	1058
5	1059	15	1049
6	1048	16	1060
7	1053	17	1053
8	1058	18	1050
9	1057	19	1052
10	1059	20	1055

MM= la masse moyenne

MM-5%= 1001

Nombre de comprimés entre MM± 5% =18 comprimés

MM+5%= 1106

Résultat 20 comprimés

MM-10%= 0

Nombre de comprimés entre MM± 10%= 0 comprimés

MM+10% =0

Résultat 0 comprimés

Le résultat du test d'uniformité de masse montre que toutes les masses des 20 comprimés sont conformes à la norme exigée par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition (18 comprimés : MM \pm 5%, 0 comprimés de 10%), ce qui assure l'homogénéité des comprimés.

4.1.3 Contrôle de la masse moyenne

Après la pesée de la masse, le calcul de la masse moyenne des comprimés est obtenu comme suit :

$$\text{MM statistique} = \frac{M1+M2+M3+\dots+Mn}{n} = \frac{1058+1049+1056}{3} = 1054$$

La masse moyenne calculée est comprise dans l'intervalle [997.5_1102.5] mg \pm 5% indiqué par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, ce qui signifie que ce test est conforme.

4.1.4 Contrôle de la sécabilité

On a fait le contrôle chaque 20 min sur 20 comprimés

Masse de comprimé complet 1050 mg

La moitié 525 mg

Tableau 19 : Les résultats de contrôle de sécabilité

N° de comprimé	La masse (mg)	N° de comprimé	La masse (mg)	N° de comprimé	La masse (mg)
1	516	11	532	21	535
2	517	12	525	22	530
3	534	13	517	23	532
4	532	14	534	24	544
5	536	15	529	25	534
6	527	16	539	26	531
7	535	17	526	27	520
8	522	18	520	28	544
9	533	19	522	29	525
10	510	20	532	30	538

MM= 529

MM-25%= 596 ; MM+25%= 661

MM-15%= 449 ; MM+15%= 608

MM \pm 15%= 00 N \leq 10 comprimés

MM \pm 25%= 00 N \leq 0 comprimés

On remarque que la masse individuelle d'une ou plus des 30 fractions peut s'écarter de la masse moyenne \pm 15%, et la masse d'aucune fraction ne peut s'écarter de \pm 25% de la masse moyenne, Ces résultats répondent aux normes décrites par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, ce qui nous laisse à constater que la dose du PA prévue après fractionnement du comprimé est pareille.

4.1.5 Epaisseur

Les résultats de ce test sont présentés dans le tableau 20 :

Tableau 20: Résultats de l'épaisseur au cours de compression

N° de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hauteur (mm)	7.32	7.35	7.36	7.33	7.35	7.30	7.28	7.30	7.26	7.32

Les hauteurs mesurées des comprimés se situent dans l'intervalle [7.20-7.60] mm, donc ce test répond aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

4.1.6 Dureté

Les résultats de la force de dureté mesurés sur 10 comprimés sont affichés dans le tableau suivant:

Tableau 21: Résultats de la dureté au cours de compression

N° de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
La force (N)	116	122	110	115	125	123	127	120	113	108

Toutes les mesures de ce test répondent à la norme de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition (≥ 39 N), donc la force mesurée est suffisante pour provoquer la rupture et l'écrasement du comprimé.

4.1.7 Friabilité

M1= la masse avant de mettre le comprimé dans friabilimètre

M2= la masse après de mettre le comprimé dans friabilimètre

M1= 10551.6 mg

M2= 10491.5 mg

M1-M2= 60.1 mg

$$\frac{(M1-M2)}{M1} \times 100\% = \frac{60.1}{10551.6} \times 100\% = 0.56\%$$

Le taux de friabilité (0.56%) est conforme selon la norme citée par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition ($\leq 1\%$), ce qui indique que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante.

4.1.8 Désagrégation

Les résultats de la durée de désagrégation des comprimés analysés sont présentés dans le tableau 22 :

Tableau 22: Les résultats de la désagrégation au cours de compression

N° de comprimé	1	2	3	4	5	6
La durée (min)	6 min 10 s	6 min 10 s	6 min 10 s	6 min 10 s	6 min 15 s	6 min 15 s

Tous les comprimés testés ont un temps de désagrégation inférieure à la norme ≤ 15 min, ce qui indique la conformité des comprimés selon la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

4.2 Contrôle au cours de pelliculage

4.2.1 Contrôle de la masse moyenne et uniformité de masse (MM)

La masse statistique $MMS = \frac{MM1+MM2+MM3+\dots+MMn}{n}$

La masse théorique du comprimé $MM = 1058$ mg

Les résultats de la pesée des 20 comprimés obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 23: Résultats de l'Uniformité de masse au cours de pelliculage.

N° de comprimé	La masse (mg)	N° de comprimé	La masse (mg)
1	1057	11	1039
2	1071	12	1049
3	1041	13	1050
4	1052	14	1046
5	1048	15	1053
6	1050	16	1049
7	1053	17	1040
8	1044	18	1050
9	1045	19	1057
10	1039	20	1039

$MM = 1049$

$MM-10\% = 944.1$; $MM+10\% = 1153.9$

La norme : $MM \pm 10\%$ N = 0 comprimés

$MM-5\% = 996.55$; $MM+5\% = 1101.45$

La norme $\pm 5\%$ N= 18 comprimés

Le résultat de ce contrôle indique que toutes les masses des 20 comprimés sont dans l'intervalle décrit par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, donc le produit est conforme.

4.2.2 L'épaisseur

Les résultats de ce test sont présentés dans le tableau 24 :

Tableau 24: Résultats de l'épaisseur au cours de pelliculage.

N° de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hauteur (mm)	7.31	7.29	7.29	7.28	7.26	7.30	7.26	7.27	7.31	7.30

Les hauteurs mesurées des comprimés se situent dans l'intervalle $[7.20-7.40]$ mm, donc ce test répond aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

4.2.3 La dureté

Le tableau suivant représente les résultats de la dureté au cours de pelliculage

Tableau 25: les résultats de la dureté au cours de pelliculage.

N° de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
La force (N)	233	215	250	314	299	286	304	324	294	230

D'après les résultats obtenus on observe que les valeurs de la dureté des 10 comprimés se situent dans l'intervalle correspondant à la norme (≥ 200 N) indiquée dans la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

4.2.4 Friabilité

Contrôle à chaque lancement sur 10 comprimés.

$$M1 = 10489$$

$$M2 = 10467$$

$$M1 - M2 = 22$$

$$\frac{(M1 - M2)}{M1} \times 100\% = \frac{22}{10489} \times 100\% = 0.21\%$$

Les comprimés ont un taux de friabilité très faible (0.21%), ce qui rassure la résistance en cas d'un choc mécanique lors de conditionnement, transport et distribution. Donc ils sont conformes à la norme ($< 1\%$) exigée par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

4.2.5 Désagrégation

Les résultats de la durée de désagrégation des comprimés analysés sont présentés dans le tableau 26 :

Tableau 26: Les résultats de la désagrégation au cours de pelliculage

N° de comprimé	1	2	3	4	5	6
La durée (min)	9min 13s	9min 15s	9min 17s	9min 23s	9min 27s	9min 34s

Tous les comprimés testés ont un temps de désagrégation inférieure à la norme ≤ 30 min, ce qui indique la conformité des comprimés selon la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

4.3 Contrôle de l'eau de rinçage

Après le calcul de l'absorbance des flacons de la turbine et du pistolet dans UV on obtient les résultats suivants:

Tableau 27: Résultat de l'absorbance par UV de l'eau de rinçage.

N° d'essai	Longueur d'onde n	Cuve	Axe paroi
1	200,00	-2,091	-1,916
2	200,5	-2,070	-1,898
3	201,0	-2,051	-1,882
4	201,5	-2,031	-1,864
5	202,0	-2,011	-1,847
6	202,5	-1,989	-1,827
7	203,0	-1,972	-1,813
8	203,5	-1,952	-1,795
9	204,0	-1,931	-1,777
10	204,5	-1,911	-1,760
11	205,0	-1,893	-1,744
12	205,5	-1,874	-1,727

D'après le tableau les résultats de l'absorbance sont $\leq 0,003$

Donc l'absorbance est dans les normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition et l'eau de rinçage est conforme, donc les appareils fonctionnent très bien.

5 Contrôle qualité de Glucoformine chlorhydrate 1000 mg (produit fini)

5.1 Contrôle physicochimique de Glucoformine 1000 mg

5.1.1 Tests pharmaco-technique

5.1.1.1 Aspect

Le résultat de l'analyse visuelle de glucoformine 1000 mg portant sur les critères et la couleur est présenté dans le tableau 28.

Tableau 28: Aspect de comprimé glucoformine 1000 mg.

Norme	Résultats	Conformité
Comprimés oblongs, pelliculés, de couleur blanche, sécables.	Comprimés oblongs, pelliculés, de couleur blanche, sécables	Conforme

Le contrôle visuel montre que les comprimés sont oblongs, pelliculés de couleur blanche, et présentent de trait de sécabilité sur leurs surface, donc l'aspect est conforme selon la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

5.1.1.2 Uniformité de masse et masse moyenne

Les résultats de l'uniformité de masse sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 29: Uniformité de masse de Glucoformine 1000 mg

N° de comprimé	La masse (mg)	N° de comprimé	La masse (mg)
1	1033.28	11	1040.59
2	1044.28	12	1048.05
3	1049.77	13	1042.31
4	1033.64	14	1038.13
5	1034.54	15	1037.72
6	1048.69	16	1039.69
7	1037.4	17	1057.27
8	1031.51	18	1033.78
9	1037.85	19	1040.25
10	1040.38	20	1036.3

$$\text{La masse moyenne} = \frac{\sum m}{20} = \frac{20805.43}{20} = 1040.27\text{mg}$$

$$M \text{ moy } \pm 5\% = [962.250- 1118.29] \text{ } 00/20$$

$$M \text{ moy } \pm 10\% = [884.23-1196.31] \text{ } 00/20$$

Les résultats de l'uniformité de masse des comprimés analysés se trouvent dans l'intervalle (1005,1 -1110,9) mg établies par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, ce qui confirme la bonne homogénéité des mélanges et la bonne répartition de ces en unités de prises au cours de fabrication.

5.1.1.3 Test de désagrégation

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 30: désagrégation de comprimé glucoformine 1000 mg.

Résultats	La norme	Conformité
11 min30 s	≤ 30 minutes	Conforme

Les résultats du test de désagrégation sont inférieurs aux 30 min, ce qui signifie que les comprimés ont un bon délitement au niveau gastrique, donc ils sont conformes selon la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

5.1.1.4 Test de dissolution de glucoformine 1000 mg

En contrôle qualité les résultats obtenus lors de l'essai de dissolution permettent de définir la conformité du lot fabriqué

La détermination de Q individuelle et Q moyenne des six comprimés pour le principe actif est montrée dans le tableau suivant:

$\lambda = 233 \text{ nm}$

Tableau 31: Résultat de l'absorbance d'UV de dissolution de Glucoformine 1000 mg.

	Sample Name	Sample ID	Type	WL232.00
1	Metformine chlorhydrate	Std1	STD	0.799
2	Metformine chlorhydrate	Std2	STD	0.800
3	Metformine chlorhydrate	Std3	STD	0.799
4	Glucoformine 1000mg	185	UNK	0.802
5	Glucoformine 1000mg	185	UNK	0.826
6	Glucoformine 1000mg	185	UNK	0.817
6	Glucoformine 1000mg	185	UNK	0.843
6	Glucoformine 1000mg	185	UNK	0.809
6	Glucoformine 1000mg	185	UNK	0.865

Tableau 32: Taux de dissolution de glucoformine 1000 mg.

Essai	Absorbance essai	Taux de dissolution (%)	Conformité
Astd1	0.883		Conforme
Astd2	0.882		
Astd3	0.882		
Comprimé 1	0.802	90.98 (min)	
Comprimé 2	0.826	93.70	
Comprimé 3	0.817	92.68	
Comprimé 4	0.843	95.63	
Comprimé 5	0.809	91.77	
Comprimé 6	0.865	98.13 (max)	
Moyenne	0.827	93.82	

$$T(\%) = \frac{Ae}{At} \times \frac{cstd}{cess} \times \frac{Pu}{100} \times \frac{(100 - TH)}{100} \times 100$$

Cp1 :

$$\% = \frac{0.802}{0.8823} \times \frac{100}{1040.27} \times \frac{100.5}{100} \times \frac{99.6}{100} \times 100 = 90.98.$$

Les résultats du test de dissolution montrent que le taux de dissolution de glucoformine 1000 mg obtenu (93.82%) est supérieur à 75%, cela signifie que le principe actif a été libéré au temps précis. Donc le produit est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

5.1.2 Tests physico-chimique

5.1.2.1 Test de sécabilité

Les résultats du test de sécabilité obtenu dans le tableau 33:

Tableau 33: Test de sécabilité de Glucoformine 1000 mg

N° de comprimé	La masse (mg)	N° de comprimé	La masse (mg)	N° de comprimé	La masse (mg)
1	507.7	11	560	21	529.7
2	524.2	12	524	22	524.8
3	542	13	502.7	23	517.2
4	502.7	14	556.6	24	577.4
5	504.7	15	522.6	25	508.7
6	510.2	16	527.7	26	501.9
7	521.6	17	525.9	27	502.7
8	500.8	18	567.5	28	544.4
9	524.3	19	525.3	29	502.9
10	537.4	20	503.6	30	523.8

$$\text{La masse moyenne} = \frac{\sum m}{20} = \frac{10513}{20} = 525.65\text{mg}$$

$$M \text{ moy} \pm 15\% = [464.8- 604.5], \quad 00/30$$

$$M \text{ moy} \pm 25\% = [394.2-657.06], \quad 00/30$$

Les résultats démontrent qu'aucune fraction pesée ne s'écarte des intervalles exigés par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition. Les fractions contrôlées ont presque une même masse et donc une même teneur en principe actif, donc les résultats satisfont au test de sécabilité.

5.1.2.2 Variation de masse

Le tableau 34 montre la moyenne des masses individuelles et la masse des teneurs de chaque comprimé.

Tableau 34: Résultat de variation de masse de Glucoformine 1000 mg.

Désignation	Masse	T%	AV
Comprimé 1	1033.28	102.3	1.54%
Comprimé 2	1044.28	103.4	
Comprimé 3	1049.77	103.9	
Comprimé 4	1033.64	102.3	
Comprimé 5	1034.54	102.4	
Comprimé 6	1048.69	103.8	
Comprimé 7	1037.4	102.7	
Comprimé 8	1031.51	102.1	
Comprimé 9	1037.85	102.7	
Comprimé 10	1040.38	103.02	
T% moyen		102.9	
Ectype		0.64	

Selon les résultats analysés, la valeur d'acceptation (1.54%) est incluse dans la norme ($\leq 15\%$) exigée par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, donc le test est conforme.

5.1.2.3 Identification du principe actif par la plaque CCM

Les résultats du test d'identification de glucoformine 1000 mg par CCM sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 35: Identification de Glucoformine 1000 mg par plaque CCM.

Norme	Résultats	Conformité
La tâche principale du chromatogramme est semblable à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution de référence.	La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et sa dimension à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.	Conforme



Figure 51: Le résultat de la plaque CCM par lumière ultraviolette.

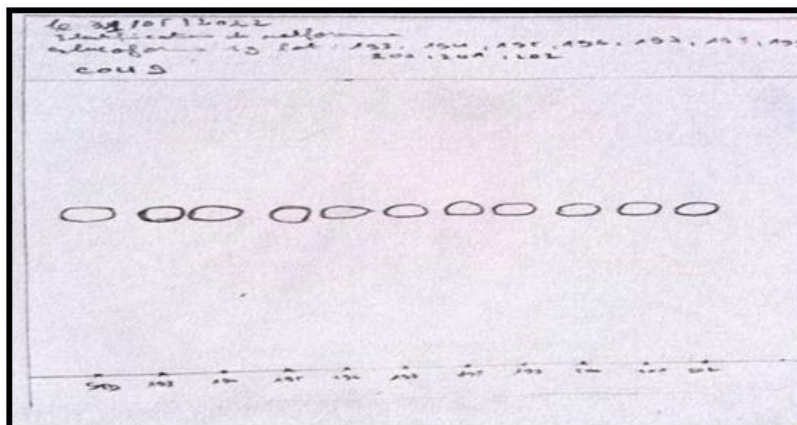


Figure 52: Résultat d'identification de Glucoformine chlorhydrate par CMM.

Les résultats présentés sur les figures 54 et 55 confirment la présence du principe actif dans le médicament à partir des spots obtenus avec la solution essai à examiner qui sont semblable quant à leur position et leur dimension aux spots obtenus avec la solution témoin.

5.1.2.4 Dosage de metformine chlorhydrate par spectrophotomètre d'absorption dans l'ultraviolet

Les résultats de dosage de metformine chlorhydrate sont obtenus dans le tableau suivant :

Tableau 36: Résultat de l'absorbance d'UV de glucoformine 1000 mg

	Sample Name	Sample ID	Type	WL232.00
1	Metformine chlorhydrate	Std1	STD	0.799
2	Metformine chlorhydrate	Std2	STD	0.800
3	Metformine chlorhydrate	Std3	STD	0.799
4	Glucoformine 1000mg	185	UNK	0.818
5	Glucoformine 1000mg	185	UNK	0.818

$M_{std} = 25.2\text{mg}$ $A_{std1} = 0.799$ $A_{es1} = 0.818$
 $M_s = 104.3\text{mg}$ $A_{std2} = 0.800$ $A_{es2} = 0.818$
 $T = 100.5\%$ $A_{std3} = 0.799$ $A_{es\text{ moy}} = 0.818$
 $Th = 0.4\%$ $A_{std\text{ moy}} = 0.799$
 $MM = 1040.27$

$$\frac{0.818 \times 25.2 \times 100.5 \times 1040.27 \times 99.6}{0.799 \times 104.3 \times 1000} = 1029.84 \text{ mg/comprimé} = 102.9\%$$

D'après les résultats obtenus, le pourcentage de dosage du Glucoformine 1000 mg (102.9%), se situe dans l'intervalle de spécification décrite par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition (95-105%). Donc le résultat est considéré conforme.

5.2 Contrôle microbiologique de produit finis glucoformine 1000mg

Après la période d'incubation de chaque boîte, la lecture des résultats de dénombrement des germes aérobies totaux, des levures et des moisissures a été réalisée par un comptage des colonies, et la lecture des résultats de la recherche des germes spécifiques a été effectuée par l'observation à l'œil nu puis confirmée par des tests d'identification.

Les résultats du contrôle microbiologique de produit fini glucoformine 1000mg sont présentés dans le tableau 37 :

Tableau 37 : Résultats microbiologique de produit fini glucoformine 1000mg.

Germes recherchés	Normes	Résultats	Conformité
Germes aérobies viables totaux	≤ 1000 UFC/g ou ml	00 UFC/g	Conforme
Moisissures et Levures	≤ 100 UFC/g ou ml	00 UFC/g	Conforme
Escherichia coli	Absence	Absence	Conforme

D'après le tableau, les résultats du contrôle de pureté microbienne réalisé sur le produit fini glucoformine 100mg est dans les normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition car il y a une absence totale de germes aérobies totaux, des levures et moisissures, Ainsi que pour les germes spécifiques d'Escherichia coli, et ce qui indique que le produit fini est conforme et qu'il est de bonne qualité microbiologique.

Conclusion

Conclusion générale

La maîtrise de la qualité est l'un des objectifs majeurs des entreprises quel que soit leur secteur d'activité. Lorsqu'il s'agit d'une entreprise pharmaceutique cela revêt une plus grande importance dans la mesure où le produit commercialisé est un médicament ce qui est par conséquent toujours un élément essentiel dans le domaine de la santé publique.

Dans cette étude, un contrôle physico-chimique et microbiologique a été réalisé au sein du laboratoire Hup pharma sur un médicament générique sous forme de comprimé, Glucoformine 1000 mg, dont le but d'assurer la bonne qualité de ses substances et leur conformité avec les normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Ce travail s'est intéressé au suivi de toutes les étapes de la fabrication de Glucoformine 1000 mg.

Les analyses réalisées sur le principe actif et l'eau purifiée nous ont permis de vérifier l'identité, la qualité et la pureté des matières premières avant d'entamer la formulation.

Le suivi de la fabrication nous a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication de Glucoformine 1000 mg et ainsi d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication et d'enrichir notre connaissance dans la formulation pharmaceutique.

Le produit fini a été contrôlé en effectuant différentes analyses physico-chimique (uniformité du masse, test de sécabilité, test de dissolution, identification par CCM ainsi que de dosage par UV) et microbiologique (dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, dénombrement des levures et des moisissures totales, et la recherche d'*Escherichia coli*), afin d'affirmer sa conformité.

Tous les résultats obtenus après les différents contrôles et analyses du médicament générique Glucoformine 1000 mg répondent aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne. Ce qui résume essentiellement que le produit peut être délivré aux patients sans aucun risque.

Résumés

Résumé

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis (médicaments). Elle répond à des normes de qualité internationales très strictes garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité dans le but d'assurer aux patients un médicament de qualité très élevé.

L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de production du comprimé Glucoformine 1000 mg, fabriqué par l'entreprise pharmaceutique Hup pharma Constantine, et de vérifier également sa conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, via les différents tests physico-chimiques et microbiologiques, allant de la matière première jusqu'au produit fini.

Plusieurs analyses physico-chimiques ont été effectuées sur le principe actif (l'aspect, solubilité, identification par infrarouge, le point de fusion, perte de dessiccation et le dosage...), l'eau (l'aspect, pH, conductivité, substance oxydable,.....), ainsi le produit fini (uniformité de masse, test de désagrégation, test de sécabilité, dosage par UV, test de dissolution). Les résultats obtenus affirment la conformité des substances testées avec les normes exigées par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

Afin d'assurer le bon fonctionnement des appareils et la qualité du produit, un contrôle au cours de fabrication était nécessaire après et durant chaque étape de production (la pesée, la granulation, le séchage, le mélange, la compression, le pelliculage et le conditionnement), et aucune déviation n'a été détectée.

La qualité microbiologique de l'eau purifiée et du produit fini a également été investie en utilisant la filtration sur membrane et l'ensemencement sur milieu gélosé. Le contrôle a montré une absence totale de germes totaux viables (DGAT et DMLT) et *d'Escherichia coli*, ce qui confirme la bonne qualité microbiologique des substances testées et leur conformité avec les normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

A partir de tous les résultats présentés le médicament Glucoformine 1000 mg est considéré de bonne qualité pharmaceutique et propre à la consommation selon les normes de la pharmacopée européenne.

Mots clés : Glucoformine 1000 mg, pharmacopée, contrôles physico-chimique, contrôle microbiologique.

Abstract

Pharmaceutical production covers all the processing of raw materials into finished products (medicinal products). It meets very strict international quality standards guaranteeing respect for hygiene, the environment and safety in order to ensure patients a very high quality drug.

The objective of this study is to follow the production steps of the tablet Glucoformine 1000 mg, manufactured by the pharmaceutical company Hup pharma Constantine, and also to verify its compliance with the standards required by the European Pharmacopoeia 9th edition, through various physico-chemical and microbiological tests, from the raw material to the finished product.

Several physico-chemical analyzes have been carried out on the active ingredient (appearance, solubility, identification by IR, melting point, loss of desiccation and dosage, etc.), water (appearance, pH, conductivity, oxidizable substance, etc.), as well as the finished product (mass uniformity, disintegration test, secretability test, UV assay, dissolution test, etc.). The results obtained confirm the conformity of the substances tested with the standards required by the European Pharmacopoeia 9th edition.

In order to ensure the proper functioning of the equipment and the quality of the product, an in-process control during manufacture was necessary after and during each production stage (weighing, granulation, drying, mixing, compression, film coating and packaging) and no deviations were detected.

The microbiological quality of the purified water and the finished product was also investigated using membrane filtration and agar seeding. The control showed a total absence of viable total germs (DGAT and DMLT) and *Escherichia coli*, which confirms the good microbiological quality of the substances tested and their compliance with the standards of the European Pharmacopoeia 9th edition.

Based on all the results presented the drug Glucoformine 1000 mg is considered to be of good pharmaceutical quality and safe for consumption according to the standards of the European Pharmacopoeia.

Key words: Glucoformin 1000 mg, Pharmacopoeia, physicochemical controls, microbiological controls.

ملخص

يشمل الإنتاج الصيدلاني جميع عمليات تحويل المواد الخام إلى منتجات نهائية (أدوية). إنه يلبي معايير الجودة الدولية الصارمة للغاية التي تضمن احترام النظافة والبيئة والسلامة من أجل تزويد المرضى بأدوية عالية الجودة. الهدف من هذه الدراسة هو متابعة خطوات إنتاج قرص Glucoformin 1000 mg، المصنوع من قبل شركة الأدوية Hup pharma Constantine، وكذلك التحقق من امتثاله للمعايير المطلوبة في الإصدار التاسع من دستور الأدوية الأوروبي، من خلال مختلف الاختبارات الفيزيائية وكيميائية والميكروبيولوجية من المواد الخام إلى المنتج النهائي. تم إجراء العديد من التحليلات الفيزيائية وكيميائية على المكون النشط (المظهر، القابلية للذوبان، التعرف بالأشعة تحت الحمراء، نقطة الانصهار، فقدان الجفاف والجرعة، إلخ)، الماء (المظهر، الأس الهيدروجيني، التوصيل، المادة القابلة للأكسدة، إلخ)، بالإضافة إلى المنتج النهائي (تجانس الكتلة، اختبار التفكك، اختبار القابلية للكسر، جرعة الأشعة فوق البنفسجية، اختبار الذوبان...). تؤكد النتائج التي تم الحصول عليها مطابقة المواد التي تم اختبارها للمعايير المطلوبة في الطبعة التاسعة من دستور الأدوية الأوروبية.

ولضمان حسن سير المعدات ونوعية المنتج، كان من الضروري إجراء الاختبارات الجارية بعد وأثناء كل مرحلة من مراحل الإنتاج (الوزن، والحبيبات، والتجفيف، والخط، والضغط، وطلاء الأفلام، والتغليف) حيث لم يتم اكتشاف أي انحرافات. كما تم فحص الجودة الميكروبيولوجية للمياه النقية والمنتج النهائي باستخدام الترشيح الغشائي والتلقيح على وسط أجار. أظهرت المراقبة الغياب التام للجراثيم القابلة للحياة (عد الكائنات الحية المجهرية و الحويوية الهوائية، تعداد الخمائر و العفن) وكذا غياب *Esherichia. Coli* ، مما يؤكد الجودة الميكروبيولوجية للمواد المختبرة وامتثالها لمعايير الإصدار التاسع من دستور الأدوية الأوروبية.

بناءً على جميع النتائج المقدمة، يعتبر عقار Glucoformin 1000 mg ذو جودة دوائية جيدة ومناسب للاستهلاك وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبية.

الكلمات المفتاحية: غلوكوفورمين 1000 مغ ، دستور الأدوية ، مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية ، مراقبة الجودة الميكروبيولوجية.

Références

bibliographiques

Références bibliographiques

A

Académie de Rouen. (2010). HPLC Principe et appareillage, Ressources pédagogiques - Biochimie et Bio moléculaire, Biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humaine.

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

- Aiche, A.M. Aiche, S. et Renoux, R., (2001), « Initiation à la connaissance du médicament », Masson, 4^{ème} édition, paris.

AKILA, M. (2012). Étude de la formation d'un principe actif (la metformine) dans des polymères biodégradables (Doctoral dissertation, Université de Béjaia-Abderrahmane Mira).

Albert, L., Cœur, A., Lespagnol, C., et Lesieur, D. (1974). Chimie des médicaments, Tome 1, Edition Maloine, Paris, page : 234-324-403.

Allo, O., Blanc, P. et Dalmaso, M.A. (2005). Pharmacie Galénique BP (2^{ème} Ed) Groupe liaisons SA page : 127.

Ansm. (2020). «pharmacopée». Disponible en ligne sur le site : www.ansm.sante.fr Consulté le 09/05/2022.

Ansm. (2016). Le code de la santé publique article l. 5121-15.

B

Bensakhria, A. (2017). Types de comprimés en Pharmacie Galénique, Science magazine.

Bessouh, N., Berrached, A. (2017). L'industrie pharmaceutique En Algérie-Vecteur De Croissance Socioéconomique page 272-289.

Blanchart, p. (2019). Dioxyde de titane - Propriétés et applications (technique de l'ingénieur N4813 v1).

Bourne, C. (2008). Les forme galénique, cours IFSI 1^{ère} année.

C

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

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

Cordonnier, C. (2018). On peut mourir d'une intoxication au paracétamol. Tope santé.

D

Dangoumau, J., Moore, N., Molimard, M., Fourier-Reglat, A., Latry, K., Haramburu, F., Miremont-Salame, G., Titier, K. (2006). Pharmacologie générale. Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2.

Document HUP PHARMA.

Denine, R. (2008), « Cours de pharmacie galénique », édition OPU, Alger.

Djewe, D.W. (2012). UE6- Pharmacie galénique, Etape d'élaboration d'un médicament. Université Joseph Fourier de Grenoble.

E

Erwan, C. (2009). Pharmacologie générale.

El kouri, P.A. (2014)., la qualité et ses outils applicatifs, Université de Nantes, Faculté de Pharmacie. .Edition Maloine, Paris, page : 234-324-403.

F

Farshad, S. Cours 2^{ème} année master en pharmacie : introduction à la formulation pharmaceutique, école de pharmacie Genève Lausanne EGLP.

Fortez, M., Viollet, B. (2009). Mécanisme des maladies métabolique, Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2 page 48-54.

G

Gorzowski, M. (2020). Pharmacie : Pharma GDD. Tout savoir sur les médicaments.

Grenouilleau, V. (2014). Modification galénique des formes orales sèches : amélioration des pratiques en gériatrie.

J

Jean, L. (2020). Chromatographie en phase liquide – Introduction, L'expertise technique et scientifique référence.

Jennifer, L. (2020). Revue générale de la pharmacocinétique. Le manuel MSD version pour professionnels de la santé,

K

Komguez, S.K. (2005). Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artemether, Artesunate, Dihydroartémisinine) au Laboratoire National de la Santé. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Bamako.

Kourta, D. (2019). Industrie pharmaceutique et enjeux économiques : L'Algérie face au défi de la biotechnologie, EL Watan.com.

L

Labud, H., Jenni, N., Marcoz, N. (2015). Définition du diabète Conseils pour la prise en charge des patients diabétiques. [Lausanne] Association vaudoise du diabète. 10.22005/bcu.188107

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

Le Hir A., Chameil J., Brossard D. (2009). Pharmacie galénique ; Bonne pratique de fabrication de médicament. Paris ; Masson. 51-52 p. ISBN : 978_2_294_61204_6.

Le Hir, A. (2001). « Pharmacie galénique bonnes pratique de fabrication des médicaments ». Masson, 8^{ème} édition.

Le Hir., (2001). « Pharmacie galénique bonnes pratique de fabrication des médicaments ». Masson, 8^{ème} édition : PP.22.

Leem. (2018). Les entreprises du médicament : REPÈRES SUR LA PRODUCTION PHARMACEUTIQUE. www.leem.org.

Lévesque, C. (2022). Les comprimés enrobés. <https://slideplayer.fr/slide/11655350/>.

Lévy, N. (2012). Introduction à la spectroscopie UV-Visible. Culture Sciences-chimie. ENS EDUSCOL

Leclerc, J., Blai, C., Guénette, L., Poirier, P. (2016). Médicaments génériques et médicaments originaux. Pharmacovigilance. vol. 13 / n° 5.

Louvel, L. (2020). Excipients controversés dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique : quelles alternatives possibles?. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Caen Normandie, Faculté Des Sciences Pharmaceutiques.

M

Ministère de l'Industrie. (2011). Rapports sectoriels, « L'industrie pharmaceutique, Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes dans le monde et en Algérie ». Document de travail n° 21/DGIEEP/11

O

OMS. (2021). Le diabète.

Organisation de Coopération et de Développement Economiques. (1998). Publications de l'OCDE sur l'Hygiène et la Sécurité de l'Environnement: Série sur les Principes de Bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces Principes, N° 1 -paris.

P

Pharmacopée européenne. 9^{ème} édition.

Pharmacopée Européenne. (2008). p. 1907.

Pharmacopée Européenne. (2009). Monographie "Eau hautement purifiée" (01/2009 :1927).

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

Q

QSE ISO 9001. « Méthode 5M ou diagramme d'Ishikawa (arête de poisson) ». Certification QSE. Disponible en ligne sur le site: <https://www.certification-qse.com/methode-5m-ou-diagramme-dishikawa/>.

R

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

Rodriguez, G. (2004). Etude de la congélation comme technique de traitement des eaux: applications spécifiques, Thèse de doctorat. Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse.

S

Scriban R. (1999). Biotechnologie Tec & Doc. 5^{ème} Edition, Paris, pp : 927.

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

T

Thiaroussine, H. (2020). Fabrication de médicament localement, L'IMGSA met plusieurs produits sur marché. Algérie

Thibaut, C., Emmanuel, J. (2015). « Formes pharmaceutiques solides et liquides ». Pharmacologie et thérapeutiques. 1, pp, 22-28.

V

Vadeville, P. (1983), Gestion et contrôle de la qualité, Association Française de normalisation, Edition Masson, Paris, pp : 134.

Vilain, C. (2020). Conception et repositionnement de médicaments. Culture sciences-Chimie.

Vo, M. (2015). Les comprimés, une forme d'avenir?. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université De Lorraine, Faculté De Pharmacie.

W

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

WHO. (2014). Bonnes pratique de fabrication des produits pharmaceutiques: grands principes. Technical Report Series 986. Page 13.

Winek, C. L. (2000). History of excipients safety and toxicity. Drugs pharm.

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

Y

Yann, (2017). Super-prof Ressources, la formulation d'un médicament.

Yann, (2018). Super-prof Ressources, le spectre ultraviolet-visible.

Sites web :

Anonyme 1 : Wikiversité. Composition du médicament, Origine du principe actif licene CC BY-SA 3.0 disponible sur :

https://fr.m.wikiversity.org/wiki/Composition_du_m%C3%A9dicament/Origine_du_principe_actif- consulté le 10/05/2022.

Anonyme 2 : pharmacocinétique étape de devenir de médicament disponible sur :

<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament> consulté le : 25/05/2022.

Anonyme 3: doctissimo Le devenir du médicament dans l'organisme disponible sur : https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4043_devenir.htm consulté le: 25/05/2022.

Anonyme 4: Sofise Quelles contraintes réglementaires sur la qualité de l'eau à usage pharmaceutique ? disponible sur : <https://blog.sofise-filtration.com/industries/pharma-biotech/quelles-contraintes-reglementaires-sur-la-qualite-de-l-eau-a-usage-pharmaceutique> consulté le :25/05/2022.

Anonyme5: Solutions pour la production d'eau purifiée, D'eau hautement purifiée et d'eau préparation injectable disponible sur : https://www.ovivowater.com/wp-content/uploads/sites/4/2018/11/Ovivo-Pharma-EU-Brochure-FR-1018_WEB.pdf consulté le : 10/05/2022.

Anonyme6 : Keith D. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail, Bureau international du travail 3ème édition française, l'industrie pharmaceutique disponible sur : <https://www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm#:~:text=La%20production%20des%20principes%20actifs,continu%2C%20ou%20en%20mode%20mixte>. Consulté le : 09/5/2020.

Anonyme7:Balance à plate forme disponible sur :<https://www.directindustry.fr/prod/mettler-toledo/product-87073-1712177.html> consulté le 28/05/2022.

Anonyme8 : Optimisation de la qualité et de la production dans l'industrie pharmaceutique et des compléments alimentaires disponible dans : <https://www.russellfinex.com/fr/etudes-de-cas/equipement-tamassage-materiaux-sec/> consulté le 27/05/2022.

Anonyme 9: Granulation humide: le guide ultime pour les débutants et les professionnels disponible dans : <http://www.cofpack.com/info/wet-granulation-the-ultimate-guide-for-beginn-38478204.html> consulté le 28/052022.

Anonyme10 : compression des composants disponible dans : <https://www.leem.org/media/compression-des-composants> consulté le : 28/05/2022.

Anonyme 11 : fabrication des comprimés et compression disponible sur : <https://www.munters.com/fr/areas-of-expertise/tabletting-and-compressing> consulté le : 28/05/2022.

Anonyme 12: Maîtriser la formulation et le procédé de pelliculage disponible dans : <https://www.seppic.com/fr/technologies/pelliculage> consulté le 26/5/2022.

Anonyme13: Labster Theory, Le principe de fonctionnement de la CLHP disponible sur : <https://theory.labster.com/hplc-principles-fr/> consulté le 10/05/2022.

Anonyme14 : Laboratoire du Dr B. Jill Venton, Université de Virginia. Spectroscopie ultraviolet-visible disponible sur : <https://www.jove.com/v/10204/ultraviolet-visible-uv-vis-spectroscopy?language=French> consulté le 09/05/2022.

Anonyme 15 : Laboratoire Pluridisciplinaire de Criminalisation, Spectromètre infrarouge à transformée de fourier disponible sur : <https://www.lpc-expert.fr/instrumentation/84-spectrometre-infrarouge-a-transformee-de-fourier> consulté le 10/05/2022.

Anonyme 16 : gamme de médicaments metformine EG metformine chlorhydrate disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/metformine-eg-6072.html> consulté le : 25/05/2022.

Anonyme 17 : Consultation gratuite pour votre premier rendez-vous chirurgical, Practo- care. Disponible sur : https://www-practo-com.cdn.ampproject.org/v/s/www.practo.com/medicine-info/amp/gluformin-i-1000-mg-tablet-4882?amp_js_v=a6&_gsa=1&usqp=mq331AQKKAFOArABIICAw%3D%3D#aoh=16522927528919&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&_tf=Source%2F%2FA%20%251%24s&share=https%3A%2F%2Fwww.practo.com%2Fmedicine-info%2Fgluformin-i-1000-mg-tablet-4882 Consulté le : 11/05/2022.

Anonyme 18: Médicament, Metformine disponible sur : <https://www.creapharma.ch/medicaments-sommaire/metformine/> consulté le : 12/05/2022.

Anonyme 19 : Dosage simultané du chlorhydrate de metformine par RH-HPLC dans les formulations en vrac et pharmaceutiques 2014 Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-Metformin-hydrochloride_fig1_320322796 Consulté le 11/05/2022.

Anonyme20 : Substance active metformine disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metformine-2339.html> consulté le : 11/05 /2022.

Anonyme21 : Chemical structure of Metformin HCl disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-Metformin-HCl_fig2_341187297 consulter le : 11/05/2022.

Anonyme 22 : teste E464 Hydroxypropyl méthylcellulose disponible sur :

<https://www.quechoisir.org/comparatif-additifs-alimentaires-n56877/e464-hydroxypropyl-methyl-cellulose-p223757/> consulté le : 11/05/2022.

Anonyme 23: Le propylène glycol, un ingrédient stable très utile pour les formules disponible

sur : <https://www.doctissimo.fr/beaute/ingredients-cosmetiques/propylene-glycol> consulter le : 11 /05/2022.

Anonyme 24 : GLUCOFORMIN disponible sur :

<https://pillintrip.com/fr/medicines/glucoformin> consulté le : 12/05/2022.

Anonyme25: Glucophage (metformine) disponible sur :

<https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/glucofage> consulté le : 12/05/2022.

Nom et Prénom : BENOTMANE malika malek Nom et Prénom : ZIADI imene	Date de soutenance :								
Thème : Processus de fabrication et contrôle qualité de la GLUCOFORMINE ® 1000mg									
<p>Résumé</p> <p>La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis (médicaments). Elle répond à des normes de qualité internationales très strictes garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité dans le but d'assurer aux patients un médicament de qualité très élevé.</p> <p>L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de production du comprimé Glucoformine 1000 mg, fabriqué par l'entreprise pharmaceutique Hup pharma Constantine, et de vérifier également sa conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, via les différents tests physico-chimiques et microbiologiques, allant de la matière première jusqu'au produit fini.</p> <p>Plusieurs analyses physico-chimiques ont été effectuées sur le principe actif (l'aspect, solubilité, identification par infrarouge, le point de fusion, perte de dessiccation et le dosage...), l'eau (l'aspect, pH, conductivité, substance oxydable,.....), ainsi le produit fini (uniformité de masse, test de désagrégation, test de sécabilité, dosage par UV, test de dissolution). Les résultats obtenus affirment la conformité des substances testées avec les normes exigées par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.</p> <p>Afin d'assurer le bon fonctionnement des appareils et la qualité du produit, un contrôle au cours de fabrication (in process) était nécessaire après et durant chaque étape de production (la pesée, la granulation, le séchage, le mélange, la compression, le pelliculage et le conditionnement), et aucune déviation n'a été détectée.</p> <p>La qualité microbiologique de l'eau purifiée et du produit fini a également été investie en utilisant la filtration sur membrane et l'ensemencement sur milieu gélosé. Le contrôle a montré une absence totale de germes totaux viables (DGAT et DMLT) et d'<i>Escherichia coli</i>, ce qui confirme la bonne qualité microbiologique des substances testées et leur conformité avec les normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.</p> <p>A partir de tous les résultats présentés le médicament Glucoformine 1000 mg est considéré de bonne qualité pharmaceutique et propre à la consommation selon les normes de la pharmacopée européenne.</p>									
Mots clés : Glucoformine 1000 mg, pharmacopée, contrôles physico-chimique, contrôle microbiologique.									
Industrie pharmaceutique HUPPHARMA									
<p>Jury d'évaluation :</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td data-bbox="113 1832 790 1865">Encadreur : Dr. GHERBOUDJ OUISSEM</td> <td data-bbox="863 1832 1481 1865">MCB. UFM. Constantine 1.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1872 790 1906">Examinateur 1 : Dr. KARA ALIMOUNIRA</td> <td data-bbox="863 1872 1481 1906">MCA. UFM. Constantine 1.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1912 790 1946">Examinateur 2 : Dr. MILET ASMA</td> <td data-bbox="863 1912 1481 1946">MCB. UFM. Constantine 1.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1953 790 1986">Responsable de stage : Mme. ZELLAGUI DJAMILA</td> <td data-bbox="863 1953 1481 1986">Responsable contrôle de qualité HUPPHARMA</td> </tr> </table>		Encadreur : Dr. GHERBOUDJ OUISSEM	MCB. UFM. Constantine 1.	Examinateur 1 : Dr. KARA ALIMOUNIRA	MCA. UFM. Constantine 1.	Examinateur 2 : Dr. MILET ASMA	MCB. UFM. Constantine 1.	Responsable de stage : Mme. ZELLAGUI DJAMILA	Responsable contrôle de qualité HUPPHARMA
Encadreur : Dr. GHERBOUDJ OUISSEM	MCB. UFM. Constantine 1.								
Examinateur 1 : Dr. KARA ALIMOUNIRA	MCA. UFM. Constantine 1.								
Examinateur 2 : Dr. MILET ASMA	MCB. UFM. Constantine 1.								
Responsable de stage : Mme. ZELLAGUI DJAMILA	Responsable contrôle de qualité HUPPHARMA								