



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



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

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : **Biologie appliquée**

قسم: **البيولوجيا التطبيقية**

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologies

Spécialité : Biotechnologie et Contrôle Qualité

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé:

Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité de Flucazole 150 mg

Présenté par : Guedaoura Rayen

Le : 13/06/2024

Ksouri Nada Houria

Jury d'évaluation :

Président : Dr. Nemouchi Sara (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1).

Encadrant : Dr.Halmi.Sihem (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1).

Examineur(s): Dr.Gherboudj Ouissem(Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1).

Année universitaire
2023 - 2024

Remerciement

Tout d'abord, je voudrais remercier Dieu tout-puissant pour la volonté, la santé et la patience qu'il nous a données au fil des années.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à notre encadreur, le Dr. Halmi.Sihem, et à notre responsable de stage, Mr Hammoud Mohamed, pour avoir proposé ce sujet en premier lieu et pour leur encadrement constant tout au long de la réalisation de ce projet de fin d'étude. Ils n'ont jamais cessé de me prodiguer leurs précieux conseils.

Mes remerciements s'adressent également à Dr.Nemouchi Sara Et Gherboudj Ouissem Docteurs à l'université Mentouri de Constantine 1, qui nous ont fait l'honneur d'évaluer ce travail.

Je tiens à remercier sincèrement tous ceux qui ont contribué à l'élaboration et à la réalisation de ce mémoire, ainsi que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je tiens également à remercier tous les enseignants de notre département qui ont contribué à notre formation.

Dédicace

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu

A mon très cher père : *"Majid"*

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux et honnête, une personne méticuleuse. Je tiens à honorer l'homme que tu es.

Grâce à toi, papa, j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eus pour toi.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le Tout-Puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse

A ma mère, la source de la vie *"Nadjette"*

Je tends la main pour exprimer ma plus profonde gratitude pour ton soutien indéfectible pendant ces moments difficiles. Tu as toujours été là, bras ouverts et à l'écoute, m'apportant des conseils et un amour inconditionnel, ce qui m'a aidée à surmonter les défis avec résilience. Je dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que tu m'offres quotidiennement " je t'aime maman "

Je dédie ce travail à ta pure âme. Repose en paix. Votre petite fille a réalisé ce que tu lui avais conseillé. Tu seras toujours gravée dans mon cœur et dans ma mémoire tant que je serai en vie
Deuxième maman *"Yasmina "*

A mes chers frères *"Zaki et Oussama"*

En souvenir de tous les moments d'enfance passés avec vous, en gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apportée. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

Aux anges que Dieu m'a donnés pour que je connaisse par eux le goût de la belle vie, ces anges qui changent les concepts d'amour et d'amitié, mes amis

"Meriem, Kamar, Hayam et Nour"

Sans oublier mon binôme *"Nada"*

Rayen. J

Dédicace

Je dédie ce modeste travail:

À mes très chers parents, Omar et Assia, pour leur patience, leur soutien et leurs sacrifices qui m'ont poussé à aller jusqu'au bout de cette tâche. Que Dieu me les garde.

À mes frères, Imed et Schaib.

À mes chères cousines Madjdouline et Lamis.

À toute ma famille, K SOUBI et BEY

À mon binôme Guedacoura Rayen.

À mes Amies, Nesrine, Hiba et Malak.

À mon Co-encadreur industriel Hammoud Mohamed.

À ma seule sœur Hawa et mes nièces d'amour Chiraz, Mirale et Zakaria.

À mon petit chaton, Blu.

À tous ceux qui se dévouent sans cesse pour m'éclairer la voie et les immenses horizons du savoir, et dont la vocation mérite largement mon respect.

Table des matières

Introduction générale.....	12
Partie 1: Synthèse bibliographique.....	14
Chapitre1: Pharmacologie générale	15
1. La Pharmacologie	13
1.1 Définition	13
2. Généralités sur les médicaments.....	14
2.1 Définition d'un médicament	14
2.2 Origine de médicament	14
2.3 Composition d'un médicament	16
2.4 Dénomination.....	18
2.5 Les Formes galéniques des médicaments	19
2.6 Les voies d'administration.....	21
3. Médicament-Objet	24
3.1 Devenir du médicament dans l'organisme et notions de la pharmacocinétique	25
3.2 La pharmacopée européenne.....	26
Chapitre 2: Assurance qualité	28
1. La qualité	28
2. Assurance qualité.....	28
2.1 Definition	28
2.2 La qualité du médicament.....	28
2.3 Définition de la norme ISO.....	29
3. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments	29
4. Les bonnes pratiques de laboratoire	30
5. Les références de la qualité du médicament Flucazole	31
5.1 La pharmacopée européenne.....	31
5.2 USP	31
6. Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	31
7. Contrôle qualité des médicaments	31
7.1 Contrôles physico-chimiques	32
7.2 Contrôle microbiologique.....	32

8. L'auto inspection	32
9. Stabilité des médicaments.....	32
9.1 Différentes types de stabilité des médicaments	33
10. Techniques de contrôle physico-chimiques utilisées	33
10.1 Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP)	33
10.2 Spectroscopie infrarouge.....	34
Chapitre3 : FLUCAZOLE.....	36
1. Les antifongiques	36
1.1 Définition.....	36
1.2 Cibles des antifongiques.....	36
1.3 Classe thérapeutique des antifongiques	37
1.4 Mode d'action des antifongiques :	39
2. Flucazole 150 mg.....	40
2.1 Classification pharmaco-thérapeutique.....	40
2.2 Définition de Flucazole	40
2.3 Composition du médicament	41
2.4 Mode d'action et pharmacologie clinique.....	42
2.5 Propriété pharmaceutique	42
Partie expérimentale	48
1. Lieu de réalisation du travail :	48
1.1 Présentation de l'industrie pharmaceutique Pharmidal n.s :	48
1.2 Les activités de fabrication de produits pharmaceutiques autorisées et réalisées sur le site	49
1.3 Les différents compartiments de l'industrie Pharmidal n.s	49
1.4 Description du département de contrôle de qualité Pharmidal n.s.....	50
2. La production.....	51
2.1 La production du Flucazole 150 mg	51
3. Contrôle physico-chimique de la matière première.....	54
4. Contrôle physicochimique du produit fini « Flucazole 150mg » :	56
5. Contrôle Microbiologique du Flucazole 150 mg (Produit fini).....	70
4.1 Dénombrement des GAT (germes aérobies mésophiles viables totaux)	72
4.2 Dénombrement des MLT (levures et moisissures)	72
4.3 Recherche d' <i>Escherichia coli</i> (germe spécifique)	74
Chapitre 2: Résultats et discussion.....	75

1. Contrôle physicochimique de la matière première « PA Fluconazole »	75
1.1 Caractères.....	75
1.2 Identification	76
2. Contrôle physicochimique du produit fini Flucazole 150mg	77
2.1 Aspect macroscopique (Description)	77
Le tableau ci-dessous présente les résultats de l'analyse de l'aspect de Flucazole 150 mg. ...	77
2.2 La mase moyenne	77
2.3 L'uniformité de masse	78
2.4 Test de désagrégation :.....	79
2.5 Test de dissolution	80
2.6 Test au cours de fabrication (in process)	82
2.7 Dosage du PA Fluconazole dans le produit Flucazole 150 mg.....	82
2.8 Uniformité de teneur	87
2.9 Substances apparentées	89
3. Résultats du contrôle microbiologique	91
3.1 La vérification de la présence d' <i>Escherichia Coli</i>	91
3.2 La vérification de la présence de Moisissures, de levures et de germes aérobies totaux:	91
Conclusion et perspectives	93
Résumé	95
References bibliographiques	98
Annexes	101

Liste des figures

Figure 1: Les différentes formes galéniques des médicaments	19
Figure 2: Les différentes voies d'administration parentérale.	23
Figure 3:spécialités pharmaceutiques (conditionnements et contenu).	24
Figure 4: Représentation schématique des principales étapes de la pharmacocinétique	25
Figure 5: Sites d'action des antifongiques (Gales.; 2009).....	37
Figure 6: boîte de Flucazole 150 mg.	40
Figure 7:La structure chimique de Fluconazole	41
Figure 8:Schéma générale de devenir le médicament dans l'organisme.	45
Figure 9: logo de l'entreprise pharmaceutique Pharmidal n.s.	48
Figure 10: Carte représentative du site géographique de laboratoire pharmaceutique Pharmidal n.s.	49
Figure 11: principe actif de la Fluconazole "MPA1011".	54
Figure 12: identification du PA par IR.	55
Figure 13: Test de désagrégation.....	57
Figure 14:L'appareil de dissolution	58
Figure 15 : les solutions standards.	59
Figure 16: remplissage de milieu de dissolution.	60
Figure 17: Le contenu de capsule vide dans le milieu de dissolution.	60
Figure 18: la pesé d'acétate de sodium.	61
Figure 19: préparation de la phase mobile.	62
Figure 20: testeur d'étanchéité.....	64
Figure 21: La pesé d'acétate de sodium.....	65
Figure 22: préparation des solutions avec le solvant « Méthanol ».	68
Figure 23: Boîte de Flucazole 150 mg.	70
Figure 24: Blistère de Flucazole prélevé.....	70
Figure 25: préparation de la solution mère.....	71
Figure 26 :Solution mère au bain marie	71
Figure 27:Agitateur magnétique	72
Figure 28: Ecoulement de la solution mère.....	73
Figure 29: Identification des boîtes de Pétri.....	73
Figure 30:Préparation des milieux de culture pour l'incubation (boîte de pétri).....	73
Figure 31:Le milieu gélosé utilisé (Mac Conkey et TSB)	74
Figure 32: résultat de test de solubilité.....	75
Figure 33: Spectre du Standard de Contrôle et de Référence.	76
Figure 34: Spectre du Fluconazole MP	76
Figure 35: Test de désagrégation.....	79
Figure 36:Milieu Gélose Mac Conkey après l'incubation.	91

Liste des tableaux

Tableau 1:Les origines des médicaments. (8)	14
Tableau 2: classification des antifongique	38
Tableau 3: caractéristiques d'identification de Fluconazole	41
Tableau 4 : Les propriétés physico-chimiques de Fluconazole.....	42
Tableau 5: Les différents solvants utilisés pour tester la solubilité du principe actif	54
Tableau 6: Paramètres de l'appareil de dissolution.	58
Tableau 7: Les Conditions chromatographiques	61
Tableau 8: La séquence d'injection des solutions.	63
Tableau 9: Les Conditions chromatographiques.	65
Tableau 10: La séquence d'injection des solutions du dosage.	66
Tableau 11: Les Conditions chromatographiques	67
Tableau 12: Les Conditions chromatographiques	69
Tableau 13:Aspect et solubilité de Fluconazole.....	75
Tableau 14:l'aspect de Fluconazole 150 mg.....	77
Tableau 15: Résultat de la pesé des gélules pleines et vides.....	77
Tableau 16: Résultat du test de la masse moyenne	78
Tableau 17: Résultat du test d'uniformité de masse	78
Tableau 18: Résultat du test de désagrégation.	79
Tableau 19:Résultats de dissolution standard 1 de PA.	80
Tableau 20: Résultats de dissolution standard 2 de PA.	80
Tableau 21: Résultats de conformité de dissolution de standard.	81
Tableau 22: Résultats de dissolution d'Ech.....	81
Tableau 23: Résultat obtenu du test d'étanchéité.....	82
Tableau 24: Résultat obtenu du dosage de PA Fluconazole 150mg.	83
Tableau 25: Pesée des gélules de Flucazole 150 mg.....	84
Tableau 26:Résultat obtenu de vérification conformité du système std 1.....	84
Tableau 27:Résultat obtenu de vérification conformité du système std2.....	85
Tableau 28: résultat de conformité.....	85
Tableau 29: Identification du principe PA Fluconazole 150 mg dans la solution standard avec le temps de rétention de chaque chromatogramme.	86
Tableau 30: Temps de Rétention de chaque chromatogramme (solution Essai + PA).....	86
Tableau 31: Résultat de l'uniformité de teneur du Flucazole 150 mg.	87
Tableau 32; résultat de la conformité.....	87
Tableau 33: Résultat de la conformité l'uniformité de teneur du Flucazole 150 mg.....	88
Tableau 34: Résultats des Substances apparentées	89
Tableau 35: Résultats du test microbiologique du Flucazole 150 mg.....	92

Liste des abréviations

P.A :	Principe Actif
CMI :	Concentration minimale inhibitrice
E. coli :	Escherichia coli.
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DGA T :	Dénombrement de Germe Aérobie Totaux.
DMLT :	Dénombrement de Moisissures et Levures total.
Ech :	Echantillon
HPLC :	Chromatographie liquide haute performance.
IR :	Spectroscopie Infrarouge
AMM :	Autorisation de mise sur le marché.
BPF :	Bonnes pratiques de fabrication.
BPL :	Les bonnes pratiques de laboratoire
ISO :	Organisation internationale de normalisation
IUPAC :	International Union of Pure and Applied Chemistry
Ph. Eur :	Pharmacopée européenne.
USP :	Pharmacopée américaine
PVC :	Polychlorure de vinyle.
pH :	Potentiel hydrogène.
PKa :	Constante d'acidité échelle logarithmique.
° C :	Degré Celsius.
Tpm :	Toures par minute.
MCA :	Gélose MacConkey
TSA :	Tryptocase de soja agar.
TSB :	Bouillon trypticase de soja.
UFC/g :	Unité Formant colonies par gramme de produit.
TR :	Temps de rétention.
H :	Heure

Mg :	Milligramme
Mm :	Millimètre
Min :	Minutes.
µm :	Micromètre.
µl :	Microlitre.
ml :	Millilitre
SCR :	Standard de Contrôle et de Référence
UV :	Ultra-Violet
DDP :	Date de péremption
DD :	Date de fabrication
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
MP :	Matière première

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique s'est considérablement développée à partir des années 1950 grâce à une approche systématique et scientifique et à une meilleure compréhension du corps humain. Le contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique est un processus essentiel pour garantir que les médicaments produits répondent aux normes de qualité, de sécurité et d'efficacité les plus élevées.

(1)

Le contrôle qualité est le processus par lequel les médicaments sont testés avant d'être mis sur le marché. Il s'agit d'une étape cruciale pour s'assurer que les médicaments sont sûrs et efficaces. Les médicaments sont testés à différentes étapes de leur production, depuis la réception des matières premières jusqu'à la sortie des produits finis. Les médicaments qui ne respectent pas les normes de qualité sont rejetés. Cela garantit que seuls les médicaments de haute qualité parviennent aux patients. (2)

Les ingrédients actifs et inactifs sont minutieusement testés pour garantir qu'ils respectent les normes de qualité. Le contrôle qualité est effectué par des professionnels qualifiés et expérimentés. Ils utilisent des outils et des techniques spécialisés pour détecter d'éventuels défauts dans les médicaments. Ce processus permet de vérifier que les médicaments fabriqués respectent les normes de qualité établies. Il couvre l'équipement utilisé, les matières premières, les procédures de traitement, les stratégies d'assurance qualité et les qualifications des employés. (3)

La confiance du public dans l'industrie pharmaceutique repose en grande partie sur la rigueur du contrôle qualité, qui assure la sécurité et l'efficacité des produits. En somme, le contrôle qualité est un processus continu qui contribue à la qualité et à la sécurité des médicaments que nous consommons. (4).

L'objectif de cette étude concerne le domaine du contrôle qualité des médicaments. Plus précisément, elle porte sur les analyses physico-chimiques et bactériologiques de gélules contenant du Fluconazole 150 mg, destiné à une administration orale. Le mémoire est structuré en deux parties.

Introduction générale

La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique, divisée en trois chapitres principaux. Le premier chapitre offre une vue d'ensemble sur les médicaments et leurs différentes compositions. Le deuxième chapitre traite de l'assurance qualité. Le troisième chapitre présente le Flucazole 150 mg.

La deuxième partie de notre travail porte sur l'étude expérimentale, elle-même divisée en deux chapitres. Le premier chapitre décrit le matériel, ainsi que les techniques et méthodes employées pour l'analyse physico-chimique et bactériologique du Flucazole 150 mg. Le deuxième chapitre est consacré aux résultats obtenus au cours de notre étude. Une conclusion générale est donnée à la fin du travail, récapitulant les principaux résultats obtenus.

Partie 1: Synthèse bibliographique

Chapitre1: Pharmacologie générale

1. La Pharmacologie

1.1 Définition

La pharmacologie est une discipline médicale et biologique qui étudie l'impact des médicaments, c'est-à-dire l'effet de substances chimiques ou biologiques sur les fonctions des organismes vivants, principalement dans un contexte thérapeutique. (5)

Elle est décrite comme « la discipline qui étudie la nature des caractéristiques physiques et chimiques, des effets biochimiques et physiologiques, des mécanismes d'action et des utilisations thérapeutiques des médicaments ». Ainsi, la pharmacologie intègre des éléments, Concepts et informations provenant de la physiologie, de la physiopathologie, de la biochimie, de la génétique et de la biologie moléculaire. (5)

Elle se subdivise en plusieurs spécialités :

- **La pharmacocinétique** : concerne la transformation des médicaments au sein des organismes vivants.
- **La pharmacodynamie** : concerne les effets des médicaments sur les systèmes biologiques. Utilisation des médicaments et suivi thérapeutique en médecine humaine.
- **Chronopharmacologie** : Médicaments et cycles biologiques.
- **Pharmacologie clinique** : médicaments et organismes humains.
- **Essais thérapeutiques** : test des médicaments sur les êtres humains.
- **Vigilance pharmaceutique** : effets secondaires des médicaments.
- **Pharmacodépendance** : est un abus ou une dépendance à une substance psychoactive.
- **Surdosages médicamenteux** : conséquences des intoxications.
- **Pharmaco-épidémiologie** : produits pharmaceutiques et populations.
- **Pharmaco-économie** : économie des médicaments.
- **Pharmacogénétique** : Génétique et médicament.
- **Sociologie de la pharmacologie** : société et médicament.

En plus des branches de la pharmacologie dédiée aux différentes classes pharmacothérapeutiques de médicaments. (6)

Il est important de distinguer la pharmacologie de la thérapeutique, qui consiste à traiter en fonction de l'individualité du patient et des différentes options disponibles (diététique, chirurgie,

radiothérapie, kinésithérapie, homéopathie, thermalisme, phytothérapie, psychanalyse, psychothérapie). (6)

2. Généralités sur les médicaments

2.1 Définition d'un médicament

Médicament: en latin. Medicamentum : Drogue

Le Code de la Santé Publique français définit le médicament humain et du médicament vétérinaire comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. (7)

2.2 Origine de médicament

Les substances actives utilisées dans les médicaments proviennent du monde minéral, végétal ou animal, ou sont obtenues de manière synthétique, biologique ou biotechnologique. (8)

Les médicaments peuvent provenir de différentes origines qui sont classée dans le tableau suivant. (8)

Tableau 1:Les origines des médicaments. (8)

Médicament	Origine	Définition	Exemple
Naturel	Végétale	-La phytothérapie est une pratique thérapeutique très ancienne qui suscite aujourd'hui un regain d'intérêt. Elle utilise soit la plante entière, soit l'extrait de plante.	La cocaïne : extraite des feuilles de coca.
	Animale	L'emploi d'organes ou de glandes fraîches dans le domaine médical : Sang et	Héparine: Un anticoagulant extrait des poumons.

		plasma humain, Sérums thérapeutiques à base d'hormones et d'enzymes, principes actifs extraits par extraction.	
	Minérale	il s'agit fréquemment de produits minéraux naturels utilisés comme actifs ou principes actifs.	argiles, bicarbonate de Ca ⁺ , iode, argent, chlorure de Na ⁺
Synthétique Où Semi synthétique	Synthétique Semi synthétique	<p>-Par synthèse, de nombreux médicaments ont le même effet que la molécule naturelle lorsqu'ils se fixent sur des récepteurs spécifiques.</p> <p>- il est possible de modifier une substance naturelle inactive en laboratoire afin de la transformer en un médicament dont l'assemblage et la modification seront effectués par des techniques chimiques</p>	Sulfamides, Chloramphénicol

Origine biogénétique ou biotechnologique	Biotechnologique	-En utilisant les techniques de < génie génétique >, il est possible de créer des substances. Les polypeptides naturels présentent toutes les propriétés du modèle humain.	Les médicaments antibiotiques, tels que la pénicilline, sont fabriqués à partir de la culture de champignons du genre <i>Penicillium</i> .
--	------------------	---	--

2.3 Composition d'un médicament

Le médicament est rarement une substance seule. En général, il s'agit d'un produit composé de plusieurs composants, plus ou moins complexes.

2.3.1 Principe actif (PA)

Il s'agit d'une substance capable de prévenir ou de mettre fin à un trouble spécifique dans le corps. Autrement dit, il s'agit de la substance qui a les propriétés curatives et/ou préventives du médicament. (9)

Deux types de principes actifs existent :

- Les composés synthétiques dont les propriétés chimiques sont clairement définies (par exemple : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline).
- Les composés issus des produits naturels : végétaux, minéraux, biologiques.

2.3.2 Excipients

Une substance inactive, appelée excipient, est ajoutée à un médicament afin de faciliter sa composition, son administration, sa conservation ou son absorption. Contrairement à l'action pharmacologique du principe actif, un excipient n'a pas d'effet thérapeutique propre. On peut utiliser les excipients pour différentes raisons, comme lier les éléments d'un comprimé, donner au médicament une forme solide, liquide ou semi-solide adéquate, dissimuler le goût désagréable d'un principe actif, ou encore stabiliser le médicament afin de prolonger sa pérennité. En somme, les

excipients jouent un rôle essentiel dans l'efficacité et la sécurité des médicaments, étant des composants inactifs mais indispensables des formulations pharmaceutiques. (9)

2.3.2.1. Les différentes formes des excipients

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

✓ Intermèdes (Intermédiaire)

Éléments chimiques qui facilitent l'homogénéité de médicament complexe, lorsque deux ou

Trois molécules de la composition sont chimiquement dissociables, c'est le cas des crèmes et

Des pommades par exemple

✓ Correctifs (édulcorants)

Éléments qui sont rajoutés dans le but de corriger: le goût, l'odeur permettant de rendre une

Préparation destinée à la voie orale agréable et/ou de masquer le mauvais goût d'un principe

Actif.

✓ Colorants

Substances colorées servant de témoins d'homogénéité pour un mélange de poudres ou pour

✓ Agrégants

Excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de

Comprimés.

✓ Conservateurs

Substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

En fait, un autre facteur intervient également du point de vue pharmaceutique : le conditionnement, élément de protection, de présentation et d'identification d'une forme médicamenteuse. Celui-ci joue un grand rôle, principalement pour la conservation et l'emploi.

Donc, la définition pharmaceutique du médicament s'appuie sur la triade : principe actif,

excipient sous une certaine forme et conditionnement.(10)

2.4 Dénomination

Tout médicament est présenté sous une appellation spéciale. Il a un nom chimique, une dénomination commune internationale et un nom de spécialité

2.4.1 Dénomination scientifique

Elle correspond à la nomenclature chimique (nom chimique) du composé. Elle est élaborée en tenant compte des règles de nomenclature très strictes édictées par l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Elle présente l'avantage d'être univoque, mais elle possède l'inconvénient d'être compliquée, longue à écrire et à lire et difficile à retenir. (11)

2.4.2 Dénomination Commune Internationale (DCI)

Elle correspond au nom attribué à la molécule mère, nom simple, pratique à l'emploi et utilisable partout dans le monde, il est proposé par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

Exemple: L'ASPIRINE est la DCI de l'Acide Acétyl Salicylique.

La PENICILLINE est la DCI de Sodium 3,3- diméthyle 7- oxo 6 – phenylacétamido 4 - thiazabicyclo 3,2 heptane 2 carboxylate.

La DCI est de ce fait souvent préférée. Elle s'inspire de la structure chimique de la molécule. Elle est construite à partir de segments clés qui sont soit des préfixes soit des suffixes permettent de situer une substance chimique dans une classe pharmacologique. (11)

2.4.3 Dénomination spéciale

Le choix et l'enregistrement du nom marque ou du nom déposé (ND) par le fabricant sont essentiels pour la commercialisation de son médicament.

Exemple : ASPEGIQUE®, CATALGINE® et ASPIRINE 500® sont des marques déposées de l'ASPIRINE.

Les ND de la PENICILLINE sont AMOXIL, CLAMOXYL, EXTENCILLINE et ORACILLINE.
(11)

La dénomination spéciale est composée de deux termes

✓ **Princeps**

C'est le nom commercial du médicament conçu et fabriqué par le laboratoire (Princeps : de Primus (« premier ») et capio (« prendre »)).

En étymologie, c'est celui qui est le premier à s'engager.

✓ **Générique**

Désigne les différentes versions d'un médicament original produites dans d'autres laboratoires que le laboratoire d'origine, après la fin de la période d'exclusivité (expiration du brevet du premier laboratoire). (11)

2.5 Les Formes galéniques des médicaments

2.5.1 Aspect physique

Le médicament est présenté sous un aspect physique:

La forme pharmaceutique / forme galénique : Les formes galéniques sont généralement regroupées sous trois principales présentations physiques :

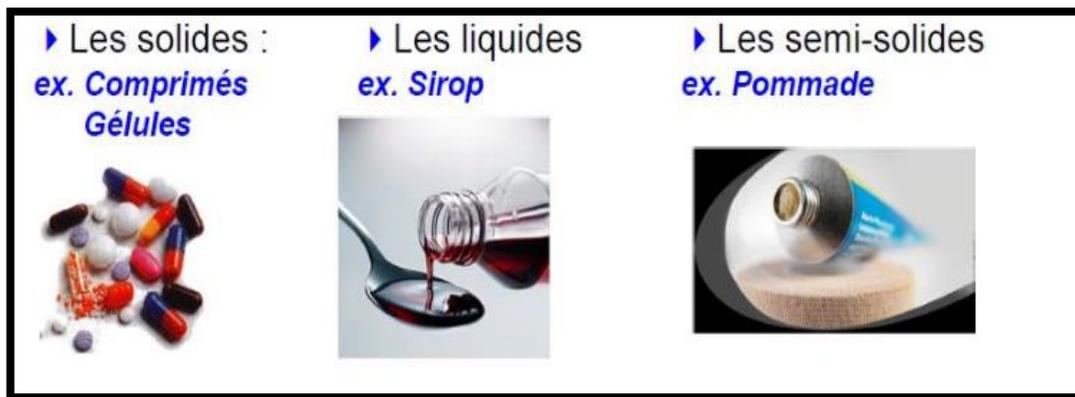


Figure 1: Les différentes formes galéniques des médicaments

2.5.1.1 Les formes liquides

✓ Les sirops

Sont des suspensions aqueuses fortement sucrées, préparées à l'avance en flacons multidose.

✓ Les suspensions aqueuses

Elles sont souvent préparées par le malade à partir d'une poudre, sachet ou comprimé.

✓ Les ampoules buvables

Sont des récipients de verre cylindriques scellées, contenant une dose unitaire de quelques centilitres ; elles sont obligatoirement de couleur jaune et ne doivent en aucun cas être injectées.

2.5.1.2 Les formes semi-solides

✓ Les pommades

Sont des préparations molles composées de poudres actives ou non, de corps gras naturels ou synthétiques et d'eau en proportions variables. L'adhésion de la préparation et son pouvoir pénétrant dépendent du choix des ingrédients et de leurs proportions. (12)

2.5.1.3 Les formes solides

Les formes solides doivent obligatoirement être administrées en position assise ou debout et à l'aide d'un grand verre d'eau, sous peine de risque de blocage dans le bas œsophage, d'ulcération et de perforation.

✓ Les gélules

Actuellement, les gélules sont la forme la plus répandue. Elles se composent de deux cylindres de gélatine opacifiée et colorée, avec une calotte sphérique à leur extrémité, emboîtés à l'intérieur. Elles offrent la possibilité d'administrer des quantités unitaires de poudres (du centigramme au gramme). Parfois, Il s'agit de granulés, de microcapsules, voire de liquides. (12)

✓ Les comprimés

Les comprimés, généralement de forme cylindrique et aplatie, parfois de forme de baguette ou de bâtonnet, sont obtenus par agglomération sous pression de poudres, de principes actifs et d'excipients. Des doses unitaires sont donc données, allant du centigramme au gramme. On peut les séparer. Les sucres peuvent être ajoutés (comprimés dragéifiés ou dragées). (12)

2.6 Les voies d'administration

Les voies d'administration sont répertoriées en fonction de divers critères :

⇒ En fonction de l'incorporation du médicament dans le système sanguin, nous identifions :

- Les voies d'administration vasculaires (directes).
- Les voies d'administration extra vasculaires (indirectes).

⇒ En fonction de la voie d'entrée du médicament dans l'organisme, on distingue :

- Les voies d'administration entérales (qui utilisent la voie digestive).
- Et les voies parentérales (qui utilisent d'autres voies que la digestive).

⇒ En fonction de la répartition du médicament au sein de l'organisme, nous distinguons deux types de voies d'administration :

- Les voies d'administration locales.
- Les voies d'administration générales.

⇒ En fonction des barrières naturelles rencontrées :

- Les voies d'administration sans effraction (non invasives) cutanée et/ou muqueuse.
- Les voies d'administration avec effraction (invasives) cutanée et /ou muqueuse. (13)

2.6.1 Voies sans effraction (ou non invasives)

a. Voie Orale

L'absorption des médicaments par voie orale (digestive ou per os) est une méthode fréquente (habituelle). Il s'agit d'une méthode où le médicament (PA) est absorbé par la bouche et suit le système digestif. (13)

2.6.2 Locales

a. Voie topique

✓ Voie cutanée et voie dermique

Le traitement des maladies externes de la peau, qu'il s'agisse de la surface ou de la profondeur, de l'épiderme ou du derme, est limité par la solubilité de la molécule et la structure histologique de la peau.

✓ **Voie Percutanée ou Transcutanée**

Le principe actif a pour objectif de pénétrer en profondeur dans la peau et d'atteindre les tissus sous-jacents, afin de réaliser des traitements loco-régionaux chez l'homme. Par exemple, les Anti-inflammatoires et les analgésiques sont utilisés pour traiter les douleurs périphériques.

Le principe actif peut être utilisé pour pénétrer dans le sang en utilisant la vascularisation sous-cutanée, ce qui est appelé la voie générale. Elle ne fait pas partie des pratiques vétérinaires.

✓ **Voies: oculaire, nasale, rhino-pharyngée, auriculaire et buccale**

Il s'agit de voies extrêmement superficielles qui ne peuvent être traitées que localement par les muqueuses externes correspondantes à chaque voie.

2.6.3 Voies avec effraction (ou invasives)

Le médicament est administré par injection : par effraction (agression par l'aiguille, provoquant un "micro trou") et sous cutané.(13)

- ✓ **La voie intradermique** : Pour une application directe sous la surface de la peau.
- ✓ **La voie sous-cutanée** : pour une administration dans le tissu conjonctif sous la peau.
- ✓ **La voie intramusculaire** : pour une administration dans le tissu musculaire profond

- ✓ **La voie intraveineuse** : Pour une injection dans la veine (du pli du coude, du dos de la main ou du poignet). (14)

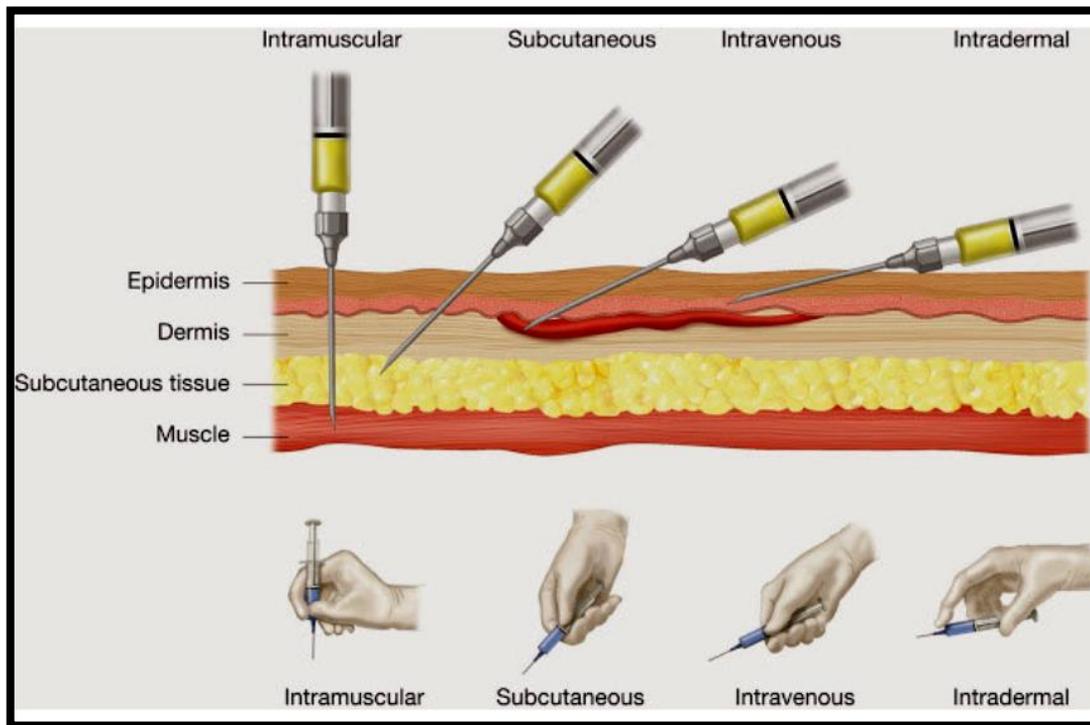


Figure 2: Les différentes voies d'administration parentérale.

3. Médicament-Objet

Le médicament, tel qu'il est acheté et utilisé, est un objet. Cet objet a une forme spécifique et est emballé dans une boîte

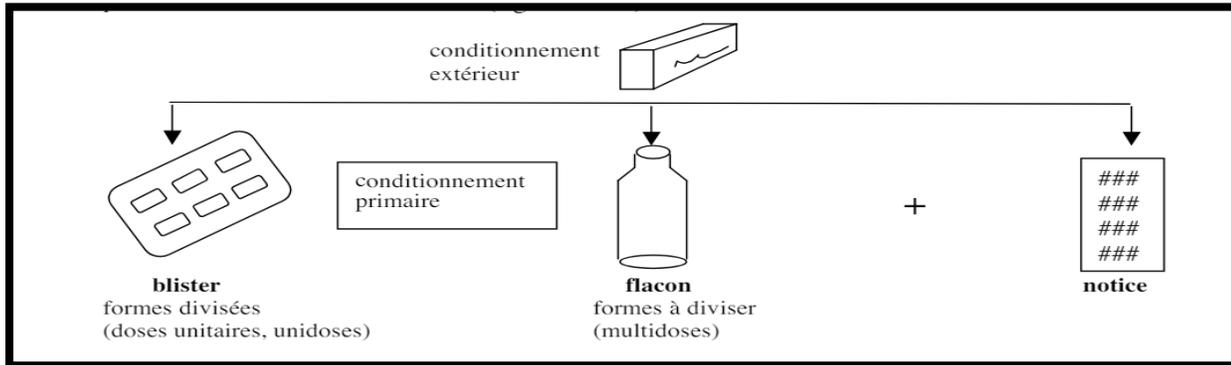


Figure 3:spécialités pharmaceutiques (conditionnements et contenu).

Les « formes pharmaceutiques » désignent les différentes présentations du médicament. Il existe des versions divisées, où le médicament est administré en doses unitaires (ou unidoses) correspondant à une prise, et des versions à diviser (ou multidoses) pour plusieurs prises.

Les patients doivent prendre à chaque fois la quantité prescrite. Les formes pharmaceutiques ont un lien direct avec les méthodes d'administration du médicament. C'est pour cette raison qu'elles sont présentées ensemble.

Les médicaments ne sont pas distribués en vrac, mais sont emballés dans un conditionnement. Cela est appelé primaire lorsqu'il entre en contact avec le médicament (comme le flacon, le blister, etc.), tandis que dans le cas contraire, il est appelé extérieur (comme la boîte, l'emballage, etc.).

Les conditions sont accompagnées de plusieurs mentions obligatoires et incluent une notice d'utilisation. Ces mentions et notices sont contrôlées par l'administration. (12)

3.1 Devenir du médicament dans l'organisme et notions de la pharmacocinétique

La pharmacocinétique est définie comme l'analyse qualitative et quantitative de l'impact d'un médicament sur l'organisme après sa prise.

Quatre phases (ADME) doivent être distinguées, et elles peuvent se dérouler plus ou moins en même temps :

- A : absorption
- D : distribution
- M : métabolisation
- E : excrétion

La disparition du médicament de l'organisme est causée par les phases de métabolisation et d'excrétion, que l'on appelle phase d'élimination (figure 04).

Les propriétés pharmacocinétiques d'un principe actif sont directement influencées par ses caractéristiques physicochimiques. Le choix des modalités d'administration (voie et formes pharmaceutiques) et de la posologie (dose et fréquence d'administration) est influencé par les paramètres pharmacocinétiques. La pharmacocinétique d'un médicament peut être influencée par les caractéristiques du patient (âge, pathologie, etc....) et les médicaments associés (interactions médicamenteuses) qui peuvent donc nécessiter des modifications de posologie. (15)

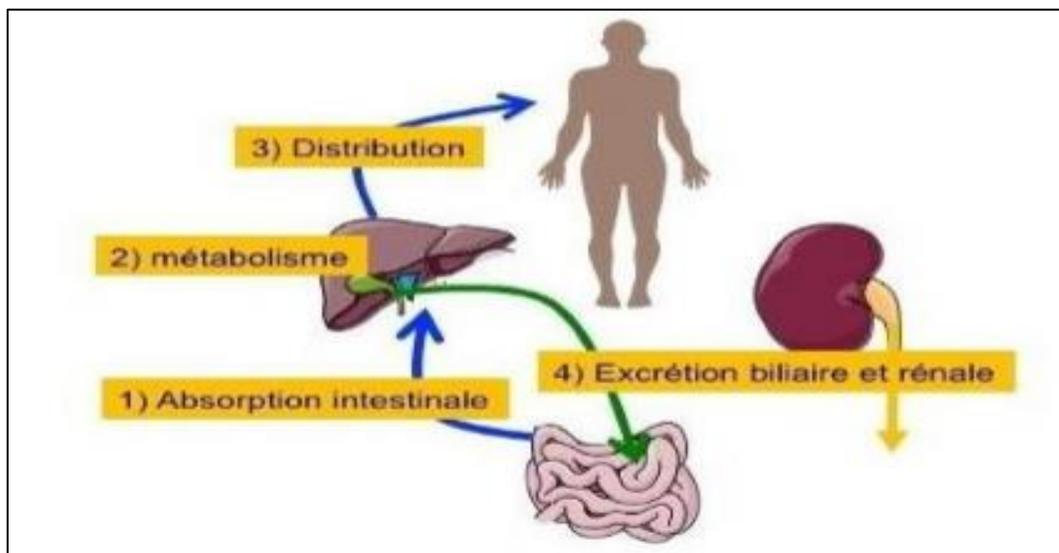


Figure 4: Représentation schématique des principales étapes de la pharmacocinétique

3.2 La pharmacopée européenne

3.2.1 Définition

La Pharmacopée Européenne constitue un ensemble de textes connus sous le nom de « monographie ». Chaque monographie expose les standards de qualité (ensemble de critères contrôlés et de spécifications) qui s'appliquent spécifiquement à une substance ou à un ingrédient, que ce soit pour des matières premières ou pour des produits finis.

Collectivement, il s'agit d'une famille d'ingrédients (comme les produits de fermentation) ou d'un type de forme médicale. La Pharmacopée Européenne expose également les techniques d'analyse générales (telles que l'essai de dissolution des formes solides et l'uniformité de masse des préparations unidoses). Elle englobe tous les domaines médicaux.

La Pharmacopée Européenne, publiée et régulièrement actualisée, est devenue un ouvrage de référence incontournable qui établit les normes européennes officielles en matière de qualité.

L'application de ses textes est l'une des conditions à respecter pour la commercialisation d'un médicament en Europe. Elle s'applique dans 38 pays européens et est utilisée dans plus d'une centaine de pays à travers le monde. (16)

3.2.2 L'objectif de la pharmacopée

L'objectif de la Pharmacopée Européenne est de fournir des normes de qualité communes et harmonisées permettant de développer, fabriquer et contrôler les médicaments à usage humain ou vétérinaire et leurs composants. (16)

3.2.3 Monographie

Une monographie est constituée d'un ensemble de spécifications qui déterminent les propriétés qualitatives et quantitatives d'une substance afin de garantir une qualité optimale conforme aux normes de santé publique. Son contenu inclut une liste de noms communs et scientifiques des substances. (17)

Les dispositions de la monographie générale sont applicables à toutes les substances actives et tous les excipients décrits dans la Pharmacopée Européenne (18).

Les monographies sont divisées en plusieurs sections :

- Titre, Définition, Caractère, Essai, Identification, Impuretés.

Chapitre 2: Assurance qualité

1. La qualité

Selon la définition de l'AFNOR dans la norme NF X50-109, la qualité d'un produit ou d'un service est définie comme sa capacité à satisfaire les besoins des utilisateurs.

Il est suivi de la note suivante :

- Il est possible que les utilisateurs soient des individus, des entreprises ou des services publics, souvent représentés par des clients. Il est nécessaire de transformer et de formuler les exigences exprimées ou latentes en fonction des différentes étapes (définition, conception, mise en œuvre, utilisation) requises pour atteindre la qualité.
- La qualité peut inclure divers éléments tels que les caractéristiques et les performances, la fiabilité, la maintenabilité, la disponibilité, la durabilité, la sécurité d'utilisation, les propriétés non polluantes et le coût global de possession.

Ainsi, un produit de qualité est un produit qui offre une satisfaction maximale à l'utilisateur, que ce soit par ses caractéristiques et ses performances techniques, son prix, sa disponibilité, sa sécurité d'utilisation, sa durée de vie, sa facilité d'entretien et son délai d'achat.

Le coût total de possession est l'ensemble des dépenses que les acheteurs et les utilisateurs ont à supporter de l'achat jusqu'à la fin de l'utilisation. (19)

2. Assurance qualité

2.1 Définition

Elle est incluse dans la gestion de la qualité et a pour objectif de créer la confiance en respectant les normes de qualité. (20). Autrement dit, l'objectif est de mettre en place, au sein d'un système qualité, un ensemble d'activités préétablies et systématiques visant à rendre un produit ou un service conforme aux critères établies. Avant que des problèmes ne se produisent, l'assurance qualité est effectuée en amont du processus, tandis que le contrôle qualité vérifie en aval du processus que des problèmes ne se sont pas produits. Ainsi, cela prévient la baisse du niveau de qualité. (21)

2.2 La qualité du médicament

Les normes à respecter dans le secteur pharmaceutique afin d'obtenir un produit de qualité, notamment le médicament, sont expliquées dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ces BPF décrivent les méthodes, l'organisation et les contrôles à instaurer.

L'industrie pharmaceutique vise à fabriquer des médicaments de haute qualité, ce qui nécessite des études cliniques et précliniques approfondies, une production maîtrisée, afin d'obtenir une balance bénéfice/risque adéquate pour répondre aux besoins du patient. On peut qualifier un médicament de qualité lorsqu'il est :

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

Toutes ces informations sont consignées dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), qui constitue en quelque sorte la carte d'identité du produit, car il regroupe l'efficacité et la sécurité du médicament (par le biais des essais cliniques et précliniques) et la qualité (par le biais des contrôles mis en œuvre par le fabricant). Éléments qui garantissent que le médicament est reproductible et de haute qualité, ainsi que le fabricant possède un système de qualité efficace. (22)

2.3 Définition de la norme ISO

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une entité non gouvernementale internationale autonome. Il s'agit d'un réseau de 161 organismes nationaux de normalisation. Les normes internationales créées par l'ISO sont élaborées de manière volontaire, basées sur le consensus, pertinentes pour le marché, favorisent l'innovation et offrent des solutions aux défis globaux. Plus de 22053 normes internationales et publications associées ont été publiées par l'ISO, faisant ainsi référence à pratiquement tous les secteurs industriels. (23)

3. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments sont des normes et des directives établies afin d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits. Ces mesures sont prises afin de garantir que les médicaments respectent les normes de qualité requises tout au long du processus de production, depuis la réception des matières premières jusqu'à la distribution du produit final. (24)

Les BPF portent sur tous les aspects du processus de fabrication :

- Un processus de fabrication déterminé.
- Des étapes de fabrication critiques validées.
- Des locaux, un stockage et un transport convenables.

- Un personnel de production et de contrôle de la qualité qualifié et entraîné.
- Des installations de laboratoire suffisantes.
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés.
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés.
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de traitement et de distribution des lots.
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des plaintes

Le principe des BPF est que la qualité est intégrée au produit, pas seulement testée dans le produit fini. Par conséquent, l'assurance qualité indique que le produit répond aux spécifications finales et il est fabriqué par la même méthode et dans les mêmes conditions à chaque fois. (25)

4. Les bonnes pratiques de laboratoire

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) sont un système de gestion de la qualité qui englobe les procédures organisationnelles et les conditions de planification, d'exécution, de contrôle, d'enregistrement, de rapport et d'archivage de la recherche non clinique en laboratoire. GLP garantit la qualité et l'intégrité des données des tests de sécurité soumis au gouvernement pour obtenir des autorisations de recherche. (26)

Les dix principes des bonnes pratiques de laboratoire :

- Organisation et personnel de l'installation d'essai.
- Programme d'assurance qualité.
- Installations.
- Appareils, matériels, réactif.
- Systèmes d'essai.
- Articles de test et de référence.
- Procédures des opérations et des standards.
- Performance de l'étude.
- Communication des résultats de l'étude.
- Stockage et conservation des dossiers et des documents. (26)

5. Les références de la qualité du médicament Flucazole

5.1 La pharmacopée européenne

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence unique sur le contrôle qualité des médicaments dans les pays signataires de la convention. Les normes officielles qui y sont publiées constituent la base juridique et scientifique du contrôle qualité lors du développement, de la production et de la commercialisation. Ils concernent la composition qualitative et quantitative ainsi que les tests effectués sur les produits pharmaceutiques, les matières premières utilisées dans la production et les intermédiaires de synthèse. Par conséquent, tous les fabricants de médicaments et/ou de substances médicinales doivent adopter ces normes de qualité afin de pouvoir commercialiser leurs produits dans les pays signataires de la convention. (27)

5.2 USP

La United States Pharmacopoeia (une revue médicale) est une publication annuelle de la United States Pharmacopoeia Convention (souvent connue sous le nom de USP), une organisation à but non lucratif avec des droits de marque et propriétaire de la Pharmacopée elle-même. Le National Formulary est une collection qui publie l'USP (comme "USP-NF"). (28)

6. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'autorisation de mise sur le marché fournit des informations qui permettent le contrôle de la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. Il fournit des ingrédients pertinents et formulation détaillée du produit, identification de ses principes actifs, durée de conservation, conditions de stockage et caractéristiques d'emballage. (29)

7. Contrôle qualité des médicaments

Il est essentiel de surveiller la qualité des médicaments tout au long de la chaîne de production pharmaceutique. Il permet d'assurer que les médicaments respectent les normes de qualité établies par les autorités de santé. Il est possible de réaliser ce contrôle à diverses étapes de la production, depuis les matières premières jusqu'au produit final. On peut utiliser différentes méthodes de contrôle, telles que des tests physico-chimiques et microbiologiques, afin de garantir l'efficacité et la sécurité des médicaments, de prévenir les risques de contre façon ou encore d'assurer la confiance des patients et des médecins. (30)

7.1 Contrôles physico-chimiques

Les diverses techniques de surveillance physique et chimique des médicaments mettent l'accent sur la qualité des produits pharmaceutiques et de leurs composants. Il traite des bases de la chimie pharmaceutique, des méthodes de contrôle physicochimique des médicaments, des critères de qualité des produits pharmaceutiques, ainsi que des questions réglementaires et normatives concernant la qualité des médicaments. (31)

7.2 Contrôle microbiologique

Le contrôle microbiologique a pour objectif d'assurer une qualité sanitaire optimale de la vente des produits fabriqués et de réduire au minimum les pertes causées par les défauts de fabrication. Un test microbiologique a été mis au point pour évaluer les bactéries, telles que les bactéries mésophiles, les moisissures et les levures, qui peuvent se développer en aérobiose. La première étape consiste à réaliser ces épreuves afin de déterminer si le produit est soumis à la monographie. Les exigences microbiologiques de cette monographie sont satisfaites par la pharmacopée.

Des éléments tels que le type et le nombre de produits, les micro-organismes suspects influencent le choix de la méthode. Peu importe la méthode sélectionnée, elle doit être validée de manière adéquate. (32)

8. L'auto inspection

L'auto-évaluation joue un rôle essentiel dans la préservation et l'amélioration de la qualité de la gestion. Elle offre la possibilité de vérifier le respect des consignes, des procédures et des réglementations. De la même manière, elle veille à ce que le système qualité mis en œuvre garantisse au client l'obtention d'un produit sans risque, ce qui favorise l'amélioration continue.

L'autotest vise principalement à fournir des informations, à améliorer les services et à établir des stratégies d'action avant le contrôle réglementaire.

Ainsi, instaurer un lien de confiance et de transparence entre l'équipe d'auto inspection et l'audit est essentiel. (33)

9. Stabilité des médicaments

Les études de stabilité visent à étudier la variation d'un produit pharmaceutique ou d'une substance active dans des conditions spécifiques (température, humidité de l'air, lumière) pendant une période

donnée. Les résultats déterminent la durée de vie et les conditions de stockage recommandées d'une substance active ou d'un médicament.

Toutes les études de stabilité sont en quelque sorte personnalisées. Selon le produit et la phase du projet, il est nécessaire d'avoir une gamme de services qui correspond à votre entreprise, tels que les tests physiques, chimiques et microbiologiques, en fonction des conditions climatiques. (34)

9.1 Différents types de stabilité des médicaments

- Chimique : teneur en principe actif (95-105%).
- Physique : aspect, goût
- Microbiologique : contamination, prolifération
- Thérapeutique : effet thérapeutique inchangé
- Toxicologique : pas d'augmentation de la toxicité (produits de dégradation). (35)

10. Techniques de contrôle physico-chimiques utilisées

Parmi les techniques de contrôles physicochimiques, la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et spectrophotométrie infrarouge sont les plus préconisés par la pharmacopée européenne 8^{ème} édition.

10.1 Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP)

La chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP), également connue sous le nom de HPLC (High pressure liquid chromatography), est une méthode de séparation analytique et/ou préparatrice de molécules présentes dans un mélange. Elle permet de séparer ou de purifier un ou plusieurs composés d'un mélange afin de les identifier et de les quantifier.

A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on a appelé la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC)

Un liquide (connu sous le nom de phase mobile) est utilisé pour propulser l'échantillon à analyser dans une colonne contenant une phase stationnaire de granulométrie fine (les « grains » sont de très petite taille). La phase mobile présente un débit d'écoulement élevé, ce qui entraîne une hausse de la pression dans le système. Ce taux de débit élevé réduit la durée requise pour les composants soient séparés le long de la phase stationnaire.

Effectivement, si les "grains" qui composent une phase stationnaire ont un diamètre plus petit, la surface d'échange augmente. Les pics obtenus sont plus étroits, ce qui améliore la résolution et le seuil de détection. La fusion de ces caractéristiques de rapidité et de résolution élevées entraîne l'utilisation de l'expression « haute performance ». Les mélanges d'eau et d'un solvant organique miscible ou des combinaisons de solvants organiques miscibles entre eux sont utilisés comme phases mobiles. Le mode « gradient » ou « élution graduée » est souvent utilisé pour modifier la composition de la phase mobile lors de l'analyse, contrairement au mode « isocratique », où la composition de la phase mobile reste la même tout au long de la séparation.

Les résultats obtenus sont sous la forme d'un chromatogramme, qui retrace représentativement la concentration de chaque constituant en fonction du temps, dont un pic représente une molécule.(36)

10.2 Spectroscopie infrarouge

L'infrarouge (IR) a été découvert par Frédéric Wilhelm Herschel en 1800. Ces ondes, qui se trouvent au-delà des longueurs d'onde dans le rouge, se trouvent entre le spectre visible et les ondes hertziennes. Le spectre infrarouge varie entre 0,8 μm et 1000 μm . On le classe de manière arbitraire en trois catégories : le proche infrarouge (0,8 à 2,5 μm , soit 12500-4000 cm^{-1}), le moyen infrarouge (2,5 à 25 μm , soit 4000-400 cm^{-1}) et l'infrarouge lointain (25 à 1000 μm , soit 400-10 cm^{-1}). À partir de 1924, il a été constaté que l'intensité du rayonnement infrarouge moyen correspondait à celle des mouvements internes de la molécule. La relation entre l'absorption d'un rayonnement infrarouge par une molécule est donc établie.(37)

Et sa composition moléculaire est révélée. Bien que les domaines du proche IR et du lointain IR aient été intéressants, la spectroscopie moyen IR demeure la méthode la plus appropriée pour élucider la composition moléculaire d'un composé. Les spectromètres infrarouges sont fabriqués à partir de composants essentiels, avec quelques variations dans les matériaux utilisés ou leur configuration en fonction du domaine de l'IR utilisé et du type d'interaction entre la matière et le rayonnement.(38)

Chapitre3 : FLUCAZOLE

1. Les antifongiques

1.1 Définition

Les antifongiques sont des molécules capables de détruire spécifiquement les différents champignons impliqués en mycologie médicale (fongicide), ou au moins de réduire leur prolifération (fongistatique). (39)

1.2 Cibles des antifongiques

- **L'ergostérol membranaire**

La membrane plasmique de la levure est constituée d'une bicouche lipidique incrustée de protéines. Cette membrane joue le rôle de barrière entre le microorganisme et l'extérieur, tout en permettant les échanges.

L'ergostérol est un constituant essentiel nécessaire au maintien de la structure.

L'activité fongique des dérivés azolés repose sur l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol, empêchant la constitution d'une membrane plasmique fonctionnelle.

Les polyènes, tel que l'amphotéricine B (AMB), quant à eux, interagissent directement avec ce constituant membranaire. Cette interaction forme des pores perméables dans la membrane de la levure. (39)

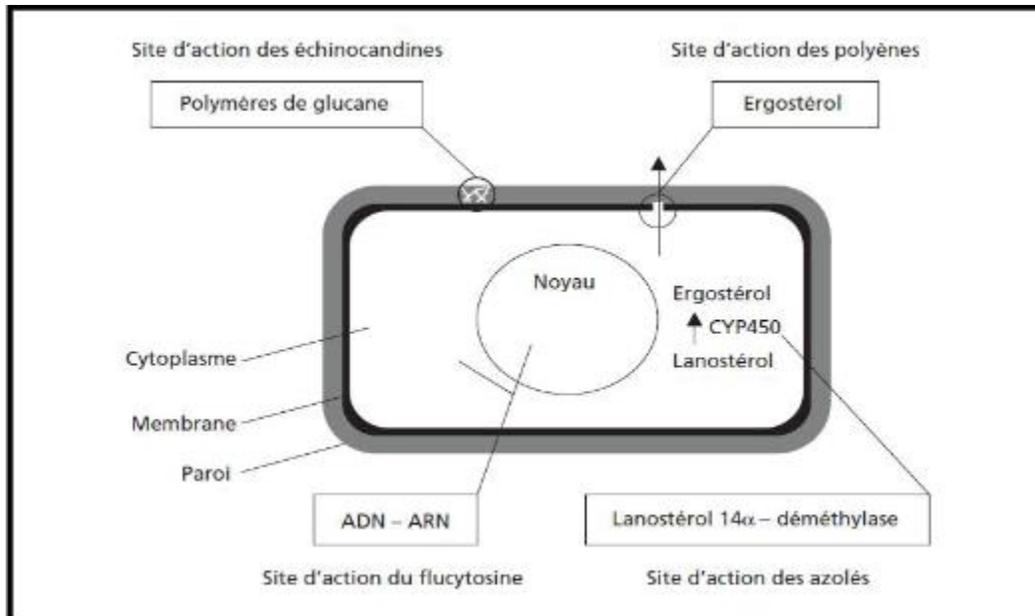


Figure 5: Sites d'action des antifongiques (Gales.; 2009).

- **La paroi cellulaire fongique**

C'est la cible privilégiée des échinocandines. Elles inhibent la biosynthèse des glucanes de la paroi par l'inhibition de la β -1,3- glucane synthétase. Cela entraîne l'arrêt de la synthèse de la paroi cellulaire (effet fongicide).

- **Le métabolisme pyrimidique**

Certains antifongiques tels que les dérivés pyrimidiques peuvent inhiber la biosynthèse d'ADN ou encore interférer avec la traduction des ARN en protéines fongiques.(39)

1.3 Classe thérapeutique des antifongiques

Il n'existe à ce jour que quatre classes d'antifongiques : les polyènes, les dérivés azolés, les dérivés pyrimidiques et les échinocandines.

Tableau 2: classification des antifongique

Polyènes	Azolés	Echinocandines	Pyrimidine
Amphotéricine B	Fluconazole	Caspofungine	Flucytosine
Amphotéricine B forme Liposomale	Itraconazole	Micafungine	/
Amphotéricine B Forme lipidique	Voriconazole	Anidulafungine	/
/	Posaconazole	/	/
/	Isavuconazole	/	/
Produit par actinomyceten= <i>Streptomyces nodosus</i>	Synthèse chimique	Produit par <i>Aspergillus nidulans</i>	Synthèse chimique

1.3.1 Les polyènes

Dans cette classe on trouve:

- **L'amphotéricine B (Fungizone®)**

Cet antifongique a un spectre large comprenant les levures, les champignons filamenteux et les champignons dimorphiques. Il est utilisé par voie intraveineuse pour traiter les mycoses systémiques ou profondes. (39)

- **La nystatine (Mycostatine®)**

Cet antifongique a une absorption digestive quasi nulle, ce qui en fait un traitement de choix pour les mycoses buccales pouvant être étendues au restant du tube digestif. (39)

1.3.2 Les azolés

Ce sont des molécules synthétiques, utilisées en applications locales ou par voie systémique ; elles trouvent leurs indications aussi bien dans les mycoses superficielles que profondes. (39)

- **Les imidazolés** : On distingue:
- **Le miconazole (Daktarin®)**

En applications buccales.

- **Le kétoconazole (Nizoral®)**

A été le premier dérivé azolé actif par voie systémique, réservé aux mycoses buccales sévères

1.3.3 Les tris azolés

- **Le Fluconazole (Triflucan ®)**

Utilisé par voie orale ou systémique est très actif sur la plupart des levures, notamment *Candida albicans*.

- **L'itraconazole (Sporanox ®)**

Utilisé par voie intraveineuse dans certaines mycoses exotiques comme l'histoplasmosse.

1.3.4 Les dérivés pyrimidiques

- **Le 5-fluorocytosine (Ancotil®)**

Est le seul analogue structural des bases pyrimidiques. La 5-Fluorocytosine inhibe la biosynthèse d'ADN ou interfère avec la traduction des ARNm en protéines fongiques.

La 5-Fluorocytosine est fongicide et sélective des champignons car les cellules des mammifères ne possèdent pas la cytosine désaminase, enzyme cible de cet anti métabolite, de la voie de métabolisation des pyrimidines. (39)

- **Les échinocandines**

Les échinocandines sont une nouvelle classe d'antifongiques systémiques présentant un mode d'action innovant, spécifique et original. Ces molécules interfèrent avec la synthèse de la paroi fongique par inhibition non compétitive de la 1, 3 β -D-glucanesynthétase, système enzymatique présent chez la plupart des champignons pathogènes. Leur spectre d'action est étendu, englobant les *Candida spp.*, les *Aspergillus spp.* et *Pneumocystis carinii*. (40)

1.4 Mode d'action des antifongiques :

- Les antifongiques interfèrent avec le fonctionnement des cellules fongiques, organismes unicellulaires (levures).
- En fonction de leur cible cellulaire, ils seront :

- Fongicides ou fongistatiques, selon qu'ils provoquent la lyse cellulaire ou inhibent la prolifération cellulaire.

L'**amphotéricine B** et la **caspofungine** sont fongicides, tandis que les **azolés** et la **flucytosine** sont fongistatiques.

- Plus ou moins spécifiques des cellules fongiques, selon que le constituant avec lequel ils interfèrent existe ou non dans les cellules humaines.

2. Flucazole 150 mg

2.1 Classification pharmaco-thérapeutique

Classe thérapeutique : Antimycosique (Antifongique)

Le Flucazole est commercialisé sous différentes formes galéniques :

- forme orale :
 - poudre pour suspension buvable
 - gélule
- solution pour perfusion.

2.2 Définition de Flucazole

Le Flucazole est un antifongique bis-triazolé utilisé pour traiter les infections à champignons de la bouche (muguet), de l'œsophage, de l'appareil génital (infection à levures) et d'autres régions. Il peut aussi être utilisé pour prévenir la récurrence de méningite à *Cryptococcus* (infection du cerveau).(41)



Figure 6: boîte de Flucazole 150 mg.

Les caractéristiques d'identification de Flucazole 150 mg sont montrées dans le tableau 3

Tableau 3: caractéristiques d'identification de Fluconazole

Nom Commerciale	Flucazole
DCI	Fluconazole
Code DCI	J02AC01
Forme	Gélule
Dosage	150 mg
Type	Générique
Liste	L
Pays	Algérie

2.3 Composition du médicament

Substance active : Fluconazole

Excipients : Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium.

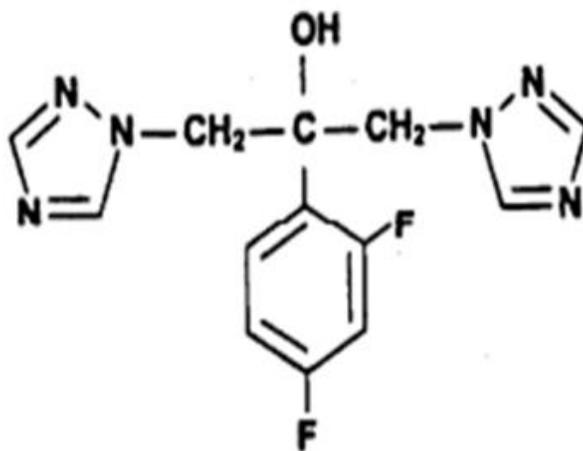


Figure 7:La structure chimique de Fluconazole

2.3.1 Propriété physico-chimique du Flucazole

Tableau 4 : Les propriétés physico-chimiques de Fluconazole

Nom propre	Fluconazole
Formule moléculaire	C ₁₃ H ₁₂ F ₂ N ₆ O
Dénomination systématique	2-(2,4-difluorophenyl)-1,3-bis (1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2propanol.
Masse molaire	306,270 8 ± 0,012 7 g/mol C 50,98 %, H 3,95 %, F 12,41 %, N 27,44 %, O 5,22 %
T° fusion	138 à 140 °C
Solubilité	Le Flucazole est légèrement soluble dans l'eau et grandement soluble dans le méthanol
PKa	1,76
Ph	3,11
Coefficient de partition octanol/eau:	Log P=0,5
Description	Le Flucazole est une poudre cristalline blanche à blanc cassé, grandement soluble dans le méthanol, soluble dans l'acétone et modérément soluble dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 M et l'éthanol, peu soluble dans l'eau et une solution saline, et très peu soluble dans l'hexane.

2.4 Mode d'action et pharmacologie clinique

Blocage de la voie de biosynthèse de l'ergostérol membranaire. (42)

2.5 Propriété pharmaceutique

2.5.1 Mécanisme d'action

Son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation en 14- α du lanostérol médiée par le cytochrome P450, une étape essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique.

L'accumulation de stérols méthylés en 14- α est corrélée avec la perte subséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et pourrait être responsable de l'activité antifongique du Fluconazole. Il a été montré que le Fluconazole est plus sélectif vis-à-vis des enzymes à cytochrome P450 fongiques que de divers systèmes enzymatiques à cytochrome P450 chez les mammifères.

Le Fluconazole a une affinité hautement sélective pour les enzymes fongiques dépendantes du cytochrome P450. Le Fluconazole, administré à la posologie de 50 mg par jour pendant 28 jours, n'a montré aucun effet sur les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes ou les concentrations de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le Fluconazole à la posologie de 200 mg à 400 mg par jour n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse induite par la corticotropine (ACTH) chez des volontaires sains de sexe masculin. Les études d'interaction avec l'antipyrine montrent que des doses uniques ou répétées de 50 mg de Fluconazole n'influencent pas le métabolisme de l'antipyrine. (43)

2.5.2 Pharmacodynamique

On a évalué les effets du Fluconazole sur le métabolisme des glucides, des lipides et des hormones surrénaliennes et sexuelles. Chez des volontaires sains, l'administration de Fluconazole (à des doses de 150 à 400 mg, 1 fois par jour, durant 14 jours au maximum) a altéré faiblement et de façon inconstante les concentrations de testostérone et des corticostéroïdes endogènes ainsi que la réponse du cortisol à une stimulation par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Par ailleurs, le Fluconazole ne semble avoir aucun effet d'importance clinique sur le métabolisme des glucides ou des lipides chez l'humain. (43)

2.5.3 Pharmacocinétique

Le Fluconazole est un antifongique bistriazolé. Des études ont démontré que le Fluconazole inhibe de façon sélective les réactions qui s'opèrent sous la médiation du cytochrome P450 fongique; cependant, son effet est bien moindre sur les réactions liées au cytochrome P450 mammalien, y compris la biosynthèse des stéroïdes et la biotransformation des médicaments. Bon nombre des bienfaits cliniques du Fluconazole résultent de ses propriétés pharmacocinétiques uniques.(43)

2.5.4 Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du Fluconazole sont similaires, que la voie d'administration soit intraveineuse ou orale; le pH gastrique ne semble pas non plus avoir d'effet sur celles-ci. Chez des volontaires sains, on a constaté que la biodisponibilité du Fluconazole administré par voie orale équivaut à plus de 90 % de celle qui suit l'administration intraveineuse. La majeure partie du médicament administré passe dans la circulation sanguine, ce qui évoque l'absence de métabolisme de premier passage. En outre, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie quand on passe de la voie orale à la voie intraveineuse et vice versa.(43)

2.5.5 Distribution

Le volume apparent de distribution du Fluconazole se rapproche de celui de l'eau corporelle totale. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est faible (de 11 % à 12 %), et il est demeuré constant avec toute la gamme des concentrations qui ont été évaluées (de 0,1 à 10 mg/L). Ce taux n'a pas d'importance sur le plan clinique.(43)

2.5.6 Métabolisme et élimination

Le Fluconazole est éliminé principalement par les reins, et environ 80 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. À la suite de l'administration de Fluconazole marqué, plus de 90 % du traceur radioactif est excrété dans l'urine. À peu près 11 % de la radioactivité de l'urine est attribuable aux métabolites. En outre, 2 % de la substance radioactive est excrétée dans les fèces.(44)

Les propriétés pharmacocinétiques du Fluconazole ne semblent pas modifiées par l'âge; cependant, toute atteinte de la fonction rénale les altère de façon marquée. Il y a une relation inversement proportionnelle entre la demi-vie d'élimination et la clairance de la créatinine. Il n'est pas nécessaire de régler la posologie (dose unique) du Fluconazole pour traiter la candidose vaginale chez les femmes souffrant d'un dysfonctionnement rénal.(43)

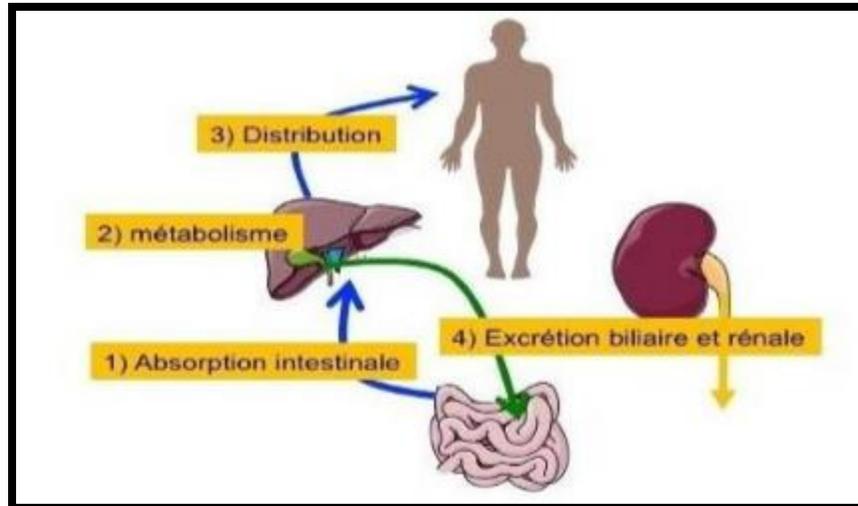


Figure 8:Schéma générale de devenir le médicament dans l'organisme.

2.5.7 Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans les études chez l'animal, une corrélation a été observée entre les valeurs de la CMI (concentration minimale inhibitrice) et l'efficacité contre des mycoses expérimentales dues au genre *Candida*. Dans les études chez l'humain, une relation quasi linéaire 1/1 a été observée entre l'ASC et la dose de Fluconazole. Il existe également une relation directe bien qu'imparfaite entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique favorable dans la candidose buccale et, dans une moindre mesure, dans la candi demie. Ce type de succès clinique est moins probable pour des infections dues à des souches pour lesquelles les CMI du Fluconazole sont plus élevées.(43)

2.5.8 Microbiologie

Le Fluconazole est un antifongique polaire bistriazolé qui exerce un effet fongistatique *in vitro* contre diverses espèces de champignons, y compris les levures, et *in vivo* contre une vaste gamme de mycoses profondes et superficielles.

Comme les autres antifongiques azolés, le Fluconazole semble plus efficace *in vivo* qu'*in vitro* contre la plupart des champignons. Qu'il ait été administré par voie orale ou intraveineuse, le Fluconazole s'est montré efficace contre diverses mycoses provoquées chez l'animal de laboratoire. Il s'est montré efficace contre les mycoses opportunistes causées entre autres par le genre *Candida*, y compris la candidose profonde, ainsi que chez des animaux immunodéprimés;

par *Cryptococcus neoformans*, y compris les atteintes intracrâniennes; par le genre *Aspergillus*, y compris les infections profondes chez des animaux immunodéprimés; et par les genres *Microsporum* et *Trichophyton*. Le Fluconazole s'est également révélé efficace contre les mycoses endémiques provoquées chez l'animal de laboratoire, y compris les infections causées par *Blastomyces dermatitidis*, par *Coccidioides immitis*, y compris les infections intracrâniennes, et par *Histoplasma capsulatum*, tant chez l'animal sain que chez l'animal immunodéprimé.(44)

2.5.9 Effets indésirables

- Sifflement respiratoire soudain.
- Difficultés à respirer ou oppression dans la poitrine.
- Gonflement des paupières, du visage ou des lèvres.
- Rougeur de la peau avec démangeaisons sur tout le corps ou démangeaisons au niveau des taches rouges.
- Éruption cutanée.
- Réactions cutanées sévères telles qu'une éruption entraînant la formation de bulles (pouvant toucher la bouche et la langue).
- FLUCAZOLE peut affecter votre foie.(45)

2.5.10 Contre-indication

- Si vous êtes allergique au Fluconazole, aux autres médicaments que vous avez pris pour traiter des infections fongiques ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament.
- En cas d'association avec un médicament contenant de l'astémizole, de la terfénadine, du cisapride, du pimozide, de la quinidine ou de l'érythromycine.(45)

2.5.11 Surdosage

Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Les symptômes d'un éventuel surdosage peuvent être d'entendre, de voir, de ressentir ou de penser des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations et comportement paranoïaque). Une prise en charge (avec un traitement symptomatique et un lavage d'estomac, si nécessaire) peut être nécessaire.(45)

[Partie expérimentale]

Le but de ce travail est de vérifier la conformité de la Flucazole 150mg aux normes de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition en examinant sa production et la qualité physico-chimique et microbiologique à partir de la matière première jusqu'au produit fini. Les différents laboratoires de l'unité Pharmidaln.s à savoir le laboratoire de contrôle de la qualité physico-chimique et le laboratoire de microbiologie, ont été utilisés pour effectuer la partie expérimentale.

1. Lieu de réalisation du travail :

Le travail est réalisé au niveau de l'entreprise pharmaceutique Pharmidal n.s, dont l'objectif principal est le processus de fabrication et le contrôle physico-chimique et microbiologique du produit fini Flucazole 150 mg gélules selon les normes.



Figure 9: logo de l'entreprise pharmaceutique Pharmidal n.s.

1.1 Présentation de l'industrie pharmaceutique Pharmidal n.s :

"Pharmidaln.s est une entreprise économique à capitaux privés appartenant au groupe Vetopharm. Fondé en 2005, Pharmidaln.s est un laboratoire pharmaceutique privé qui, depuis 2012, est en partenariat avec la Sarl Pharmaghreb, une entreprise pharmaceutique tunisienne. Cet accord vise spécifiquement le développement de médicaments génériques. D'importants efforts ont été déployés en matière d'investissements et d'acquisitions de matériel de haute technicité afin de respecter les normes internationales de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et de Distribution (BPD), garantissant ainsi des produits de qualité pour répondre à une demande constamment croissante en médicaments accessibles sur l'ensemble du territoire national. L'entreprise est située dans la zone industrielle Le Rhumel, wilaya de Constantine.

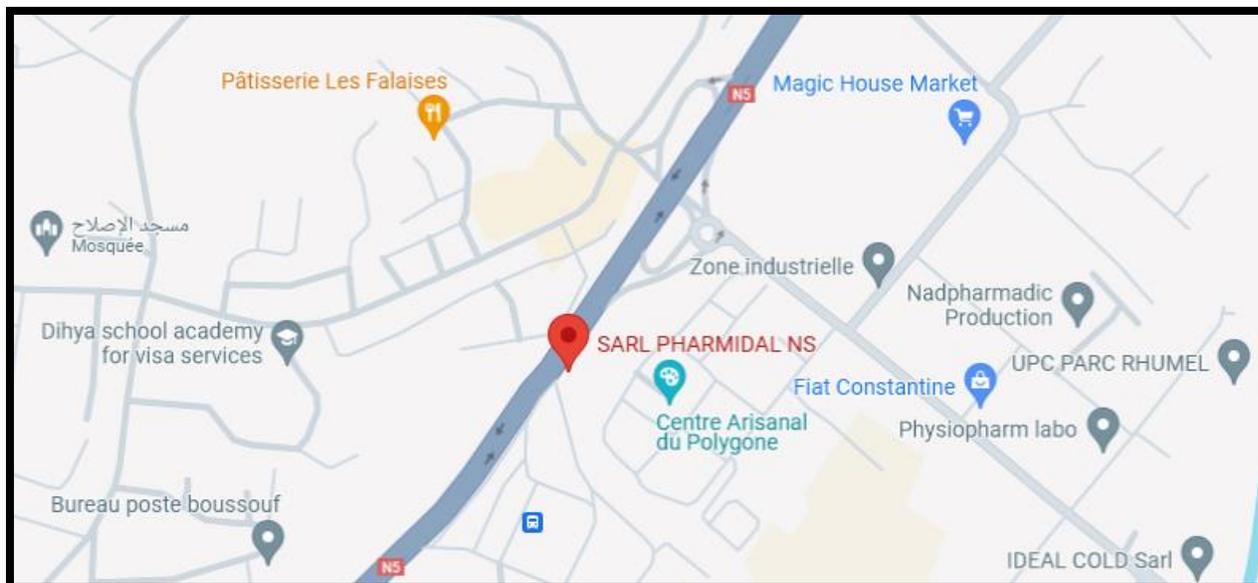


Figure 10: Carte représentative du site géographique de laboratoire pharmaceutique Pharmidal n.s.

1.2 Les activités de fabrication de produits pharmaceutiques autorisées et réalisées sur le site

L'équipe Pharmidal n.s, s'assure de :

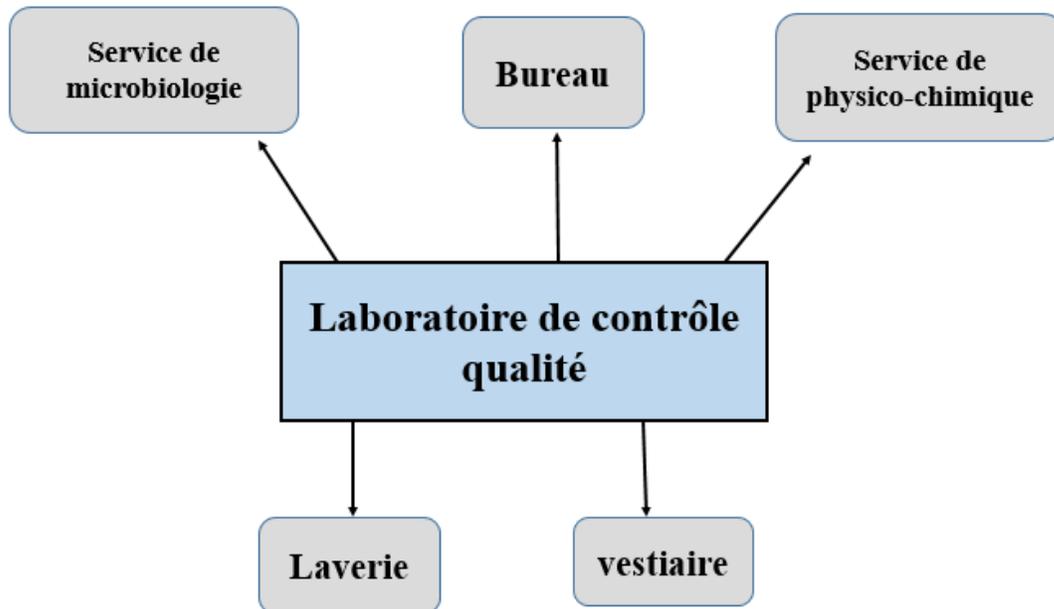
- La fabrication, le conditionnement et la commercialisation des produits, y compris l'obtention d'une décision d'inscription.
- La formulation et le développement.
- La fabrication de médicaments sous forme :
 - ✓ Sèche non antibiotique.
 - ✓ De gélules, comprimés, poudre pour suspension buvable « forme sèche ».
 - ✓ Liquide.

1.3 Les différents compartiments de l'industrie Pharmidal n.s

- Unité de production.
- Stockage de la matière première et du produit fini.
- Le département de contrôle qualité.
 - ✓ Laboratoire de contrôle physico-chimique.
 - ✓ Laboratoire de contrôle microbiologique.

1.4 Description du département de contrôle de qualité Pharmidal n.s

Ce laboratoire comporte deux unités, l'une pour le contrôle physicochimique et l'autre pour contrôle microbiologique, son organisation est schématisée comme suit :



2. La production

2.1 La production du Flucazole 150 mg

Pendant leur production, les médicaments font l'objet d'un processus industriel qui les conduit de la matière première au produit final, comme on peut le constater dans les pharmacies. La production des gélules est séparée en différentes étapes:

2.1.1 La pesée

La pesée et l'étiquetage de la matière première (principe actif et excipients) est effectuée à cette étape. Le numéro de lot interne de la matière première, la date de fabrication, la quantité et l'étiquette sont vérifiés avant la pesée.

La pesée des quantités exactes de principe actif « Fluconazole » est effectuée à l'aide d'une balance de précision.

2.1.2 Le mélange

a. Mélange à sec

Il se fait en 3 étapes.

- **Etape 1**

Le tamisage

La préparation de la poudre est une étape essentielle dans la production de médicaments, appelée tamisage. Le processus implique de passer une poudre à travers un tamis de taille « 0.250mm » afin de retirer les particules de taille inadaptée. Grâce à cette procédure, on obtient une poudre homogène et de taille régulière, ce qui simplifie les étapes suivantes de la fabrication, notamment le mélange.

Les excipients tamisés sont :

- ✓ Lactose monohydrate (tamis 0.250mm).
- ✓ Cellulose microcristalline (tamis 0.250mm).
- ✓ Silice colloïdale anhydre (tamis 0.250mm).
- ✓ Amidon de maïs pré-gélatinisé (tamis 0.250mm).
- ✓ Stéarate de magnésium (tamis 0.250mm).
- ✓ Laury sulfate de sodium (tamis 0.250mm).

Le Principe actif tamisé est le Fluconazole.

- **Etape 2**

Pré-mélange

Le mélange est une solution qui contient le PA (Fluconazole) avec les excipients. Cela se fait dans une machine appelée mélangeur à une vitesse de 50 tr/min pendant 10 minutes pour que le mélange soit homogénéisé. Le processus implique de mélanger les excipients tamisés avec l'amidon à une vitesse de 50 tr/min pendant 15 min, puis de prendre la moitié de la quantité des excipients et mélanger avec le PA (Fluconazole tamisé) pendant 10 min.

- **Etape 3**

Le mélange final

On ajoute le reste de la quantité des excipients mélangés et tamisés dans le mélangeur qui contient le prémélange à une vitesse de rotation 50 tr/min pendant 15 min. Une fois l'opération terminée, le mélange est collecté dans des sachets et conduit à la sale de mise en gélule dans des chariots.

2.1.3 La mise en gélule

La vérification du montage et de l'intégrité de l'appareil consiste à prélever la production de 10 tours successifs de la machine à gélule.

-Tout d'abord, la poudre et les gélules sont introduites dans la trémie sur le côté de l'appareil

-On vérifie l'absence de variations de forme.

- Les contrôles physiques des gélules sont effectués lors du lancement.

- Après l'obtention de l'accord de la conformité du contrôle physique, la production est lancée.

- Les contrôles en cours de fabrication devront être effectués toutes les 30 minutes.

2.1.4 Le conditionnement

a. Conditionnement primaire

Cette étape a pour objectif de créer un blister complet comprenant du PVC, des produits et de l'aluminium.

Le processus de conditionnement initial suit les étapes ci-dessous :

- ✓ Sous une feuille thermoformée, le PVC thermoplastique est moulé en cellules. En augmentant la température du PVC, le Flucazole 150mg peut s'amollir en fonction des dimensions spécifiées (profondeur et longueur). Ensuite, le PVC refroidit et se solidifie.
- ✓ Le PVC produit se déplace sur la ligne de production jusqu'à la station de remplissage où les gélules sont placées. On remplit l'espace créé, puis on l'envoie au poste de scellage.
- ✓ La station de scellage en feuilles imprimées transporte également l'aluminium sous forme de rouleaux. L'étape de thermo-scellage implique la scellations du PVC par air chaud.
- ✓ Par la suite, les articles emballés sont soumis à une station de découpe afin d'être coupés et de donner au blister la forme finale selon la configuration désirée.
- ✓ Après que les cloques ont été formées et marquées, on les transporte à l'aide d'une ceinture jusqu'à l'encartonneuse pour l'emballage secondaire.

b. Conditionnement secondaire :

Le but est de placer les blisters et la notice dans leur étui, ce qui nécessite l'utilisation de magasins étuis et de notices sur la machine.

- ✓ Une fois que le blister est arrivé dans l'encartonneuse, il est transporté dans cette dernière par le tapis roulant qui conserve les blisters. Dans notre cas, le magasin fournira deux blisters par seau.
- ✓ Un signal sera transmis au magasin de notice par une cellule de détection lorsque les blisters arrivent. Une notice, pliée en ligne par une plieuse à notice intégrée à l'encartonneuse, sera placée en face des blisters.
- ✓ Le plat est retiré du magasin et ouvert en ligne, puis il est placé devant les blisters et la notice.

- ✓ Le poussoir permet de placer les blisters et les notices dans les boîtes. Après avoir été marquées avec les informations nécessaires par les autorités du statut sanitaire (numéro de lot, DDP et DDF), les boîtes sont pliées.
- ✓ Lorsque le conditionnement sera terminé, une vignette sera automatiquement placée sur la boîte à la sortie de l'encartonneuse.

3. Contrôle physico-chimique de la matière première

Le contrôle physico-chimique du principe actif « Fluconazole ».

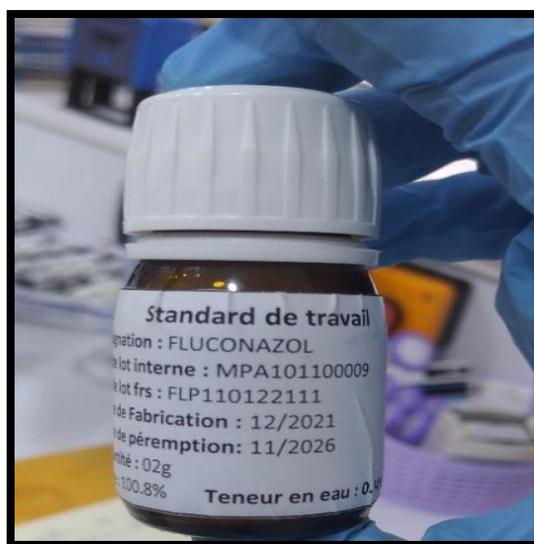


Figure 11: principe actif de la Fluconazole "MPA1011".

3.1 Caractères

L'aspect du principe actif des lots, cités précédemment, a été vérifié à l'œil nu et la solubilité du principe actif a été testée dans divers solvants (tableau 5).

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

La masse de P.A (g)	Solvants	La quantité (ml)
01g	Acétone	20ml
01g	méthanol	20ml
01g	eau	20ml

3.2 Identification

Dans le but d'assurer que la matière première testée correspond au principe actif spécifié par le fabricant, la spectrophotométrie d'absorption infrarouge a été utilisée pour identifier le principe actif.

La pureté de PA a été comparée à un Standard de Contrôle et de Référence (SCR) en ajoutant environ 3 mg du principe actif au support de l'échantillon IR, ce qui permet d'obtenir des spectres variés. L'analyse a été effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre infrarouge connecté à un ordinateur.

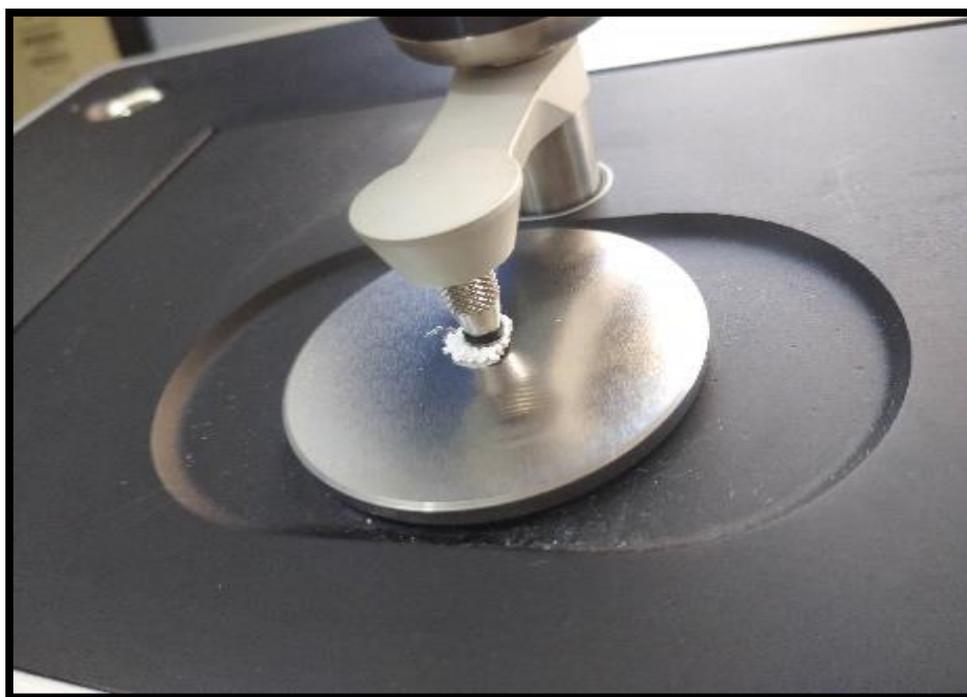


Figure 12: identification du PA par IR.

4. Contrôle physicochimique du produit fini « Flucazole 150mg » :

4.1 Caractères organoleptiques:

- **Test visuel (description) :**

La forme et la couleur de la capsule (gélule) jaune contenant une poudre blanche à blanchâtre et une odeur légèrement distinctive du Flucazole 150mg ont été observées visuellement.

4.2 La masse moyenne et l'uniformité de masse :

Le contenu moyen des gélules permet de déterminer en pourcentage la variation de la masse des gélules, le plus lourd et le moins lourd par rapport à la masse théorique du comprimé.

- ✓ On commence d'abord par le nettoyage, la calibration de l'équipement, On ramène 20 gélules du Flucazole 150 mg
- ✓ Faire peser individuellement le contenu de 20 unités prélevées au hasard (la masse de la gélule pleine moins la masse de la gélule vide) et puis déterminer la masse moyenne

L'essai de l'uniformité de masse de capsule du Flucazole 150 mg permet d'assurer et de garantir le produit (les gélules du même lot possèdent la même masse et donc même teneur en principe actif).

- ✓ 20 gélules ont été prélevées au hasard et pesés séparément.
- ✓ Le contenu individuelle de 2 au plus des 20 unités « uni dose » peut s'écarter de la masse moyenne de $\pm 7.5\%$ mais aucune unité ne doit s'écarter de $\pm 15\%$ de la masse moyenne.
- ✓ La masse moyenne doit être correspondre à $320\text{ mg} \pm 7.5\%$ (notre cas).

- **Mode opératoire**

Pesez une capsule pleine et sans perdre des fragments de l'enveloppe, ouvrez la capsule et videz-la complètement que possible ; Pesez l'enveloppe et calculez la masse du contenu par différence. Répétez l'opération sur 19 autres capsules.

4.3 Test de désagrégation :

- **Mode opératoire :**

- ✓ Mettre un volume de 700ml (volume fixe pour notre équipement) de l'eau purifiée dans le vase pour que le treillis métallique soit, en haut de course, à au moins de 15mm de la surface du l'eau, et en bas de course, à au moins de 25mm de fond du vase.
- ✓ A aucun moment le haut du panier ne doit être submergé.
- ✓ Allumez l'appareil et fixer la température afin de maintenir l'eau à une température entre 35-39°C.
- ✓ Après avoir atteint la température désirée, insérez une gélule dans chacun des 6 tubes du râtelier, puis ajouter un disque.
- ✓ Ajuster la durée de fonctionnement de l'appareil à 15 min.
- ✓ Au temps indiqué, remontez le port-tubes hors du liquide et examinez l'état des unités soumises à l'essai.

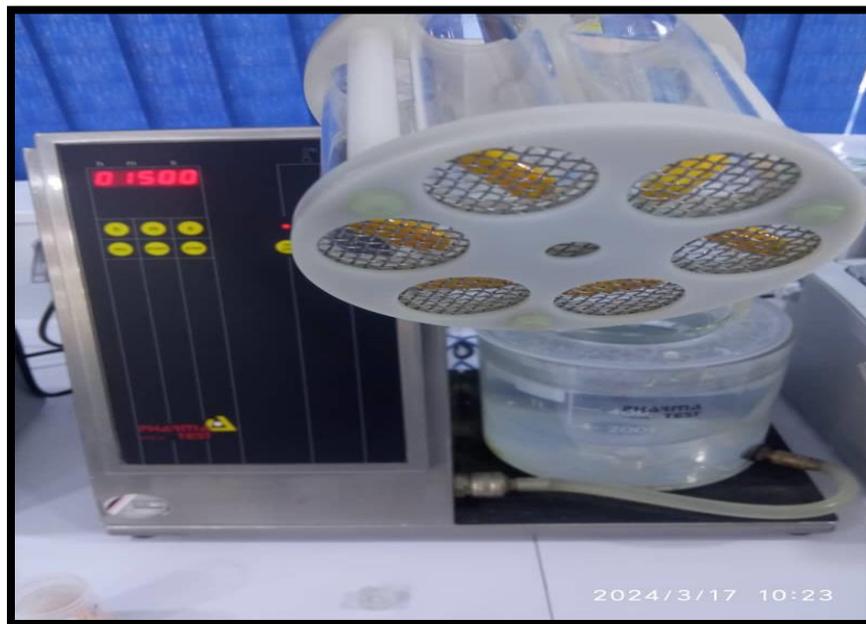


Figure 13: Test de désagrégation.

4.4 Test de dissolution

Le test de dissolution est effectué par un Dissolutest. La lecture est faite par HPLC réalisée par le milieu de dissolution, une solution standard et une solution de l'échantillon :

Utilisez 6 gélules pour réaliser le test.

Tableau 6: Paramètres de l'appareil de dissolution.

Appareil	Dissolutest a palette
Vitesse de rotation	100 rpm
Température	37°C ± 0.5°C
Milieu de dissolution	900ml HCl 0.1N
temps	30 minutes

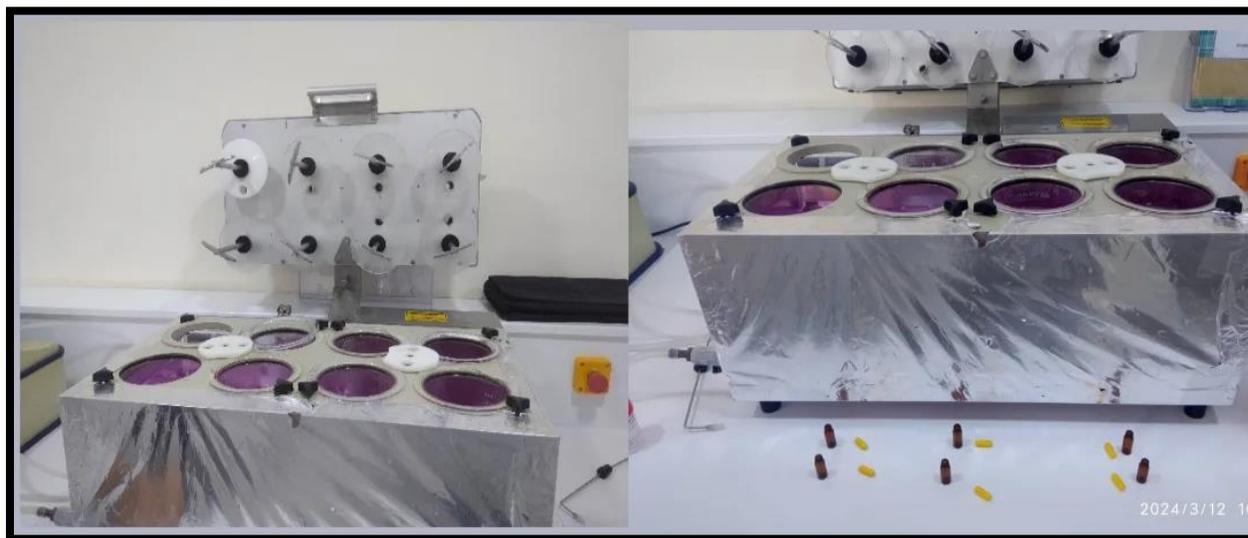


Figure 14:L'appareil de dissolution

a. Préparations des solutions

✓ **Solution témoin (standard)**

Une prise d'essai de 55,5 mg de Fluconazole pesée avec précision dans 50 ml de HCL (0.1N) doit être dissoute dans une fiole jaugée de 50 ml.

5 ml de cette solution doivent être dilués dans 100 ml de HCL(0.1N).



Figure 15 : les solutions standards.

✓ **Solution d'essai**

Afin d'effectuer le test de dissolution en utilisant 900 ml d'HCL 0.1N dans chacun des 6 godets, dont la température a été équilibrée à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Vider le contenu d'une gélule pesée dans le milieu de dissolution après 30 minutes.

Ensuite, filtrer 5 ml du milieu de dissolution à travers un filtre à seringue (porosité $0.45 \mu\text{m}$), puis rejeter le premier ml du filtrat.

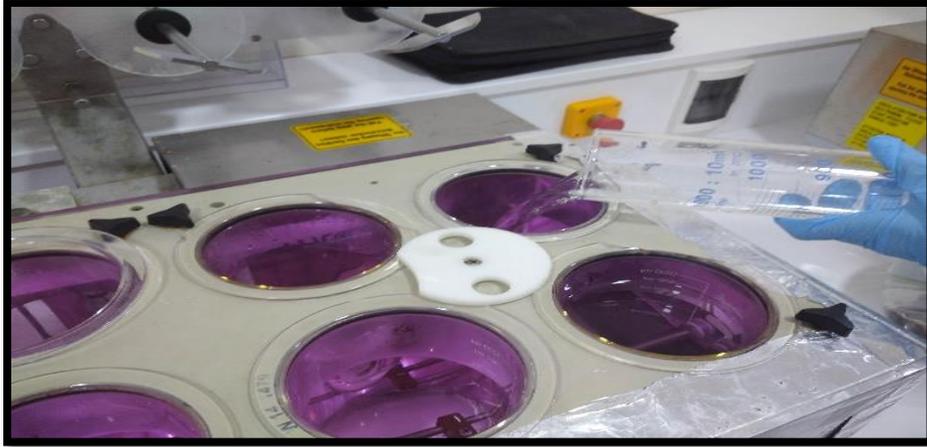


Figure 16: remplissage de milieu de dissolution.



Figure 17: Le contenu de capsule vide dans le milieu de dissolution.

b. Lecture par HPLC :

✓ **Les Conditions chromatographiques :**

Les conditions chromatographiques sont illustrées dans le tableau suivant :

Tableau 7: Les Conditions chromatographiques

Phase mobile	Acetonitrile, méthanol et tampon (0.01M) pH=5
Colone	Hypersil C8,4.6*250mm, 10µm
Débit	2ml/min
Longueur d'onde	UV à 261 nm
Volume d'injection	20µl
Température	Ambiante
Temps d'analyse	06 min pour chaque injection

✓ **Préparation de la phase mobile :**

Dissoudre 0.82g d'acétate de sodium anhydre dans 1000ml d'eau puis ajuster le pH =5.0 avec l'acide acétique.



Figure 18: la pesé d'acétate de sodium.



Figure 19: préparation de la phase mobile.

✓ **Les procédures**

Injecter la solution standard 1 «05 injections », solution standard 2 «02 injections » et le coefficient de variation des réponses doit être ≤ 2 , et de la solution à examiner « 01 injection ».

✓ **Mode opératoire**

Après avoir équilibré la colonne à l'aide de la phase mobile, injecter le diluant, le standard et les échantillons séparément et enregistrer les surfaces des pics majeurs.

Calcul :

$$D = \frac{A\epsilon}{At} \times Pt \times 1.8 \times \frac{T}{100} \times \frac{100 - H}{100}$$

D : Dissolution.

Pt : Prise d'essai du témoin (mg).

A ϵ : Moyenne des aires du pic du Fluconazole dans la solution essai.

At : Moyenne des aires du pic du Fluconazole dans la solution témoin.

T : Titre de Fluconazole du standard de travail.

H : Teneur en eau de Fluconazole du standard de travail.

✓ **La séquence d'injection**

La procédure d'injection des solutions est décrite dans le tableau 8

Tableau 8: La séquence d'injection des solutions.

Description	Nombre d'injection	Position Vial
Standard 1	05	1
Standard 2	02	2
Echantillon 1	01	3
Echantillon 2	01	4
Echantillon 3	01	5
Echantillon 4	01	6
Echantillon 5	01	7
Echantillon 6	01	8

4.5 Tests au cours de fabrication (in process)

Le contrôle physico-chimique pendant la production nécessite la réalisation de plusieurs tests, tels que : Test d'étanchéité.

Le test d'étanchéité a été réalisé afin de vérifier la qualité et le scellage des blisters. Afin de démontrer et prouver l'étanchéité du blister.

✓ **Mode opératoire**

Ce test a été réalisé en plongeant les blisters dans un testeur d'étanchéité rempli par un liquide coloré du bleu de méthylène. Puis nous avons branché la pompe à vide et appliqué le vide. Ensuite nous avons laissé les blisters dans ces conditions pendant 10 minutes, l'étape suivante c'est l'ouverture du robinet pour ajuster les pressions. Enfin nous avons essayé les blisters.



Figure 20: testeur d'étanchéité.

4.6 Identification et Dosage du principe actif Fluconazole par (HPLC)

✓ Identification du Fluconazole

Dans l'analyse du dosage du Fluconazole, nous avons examiné les chromatogrammes obtenus. Le pic principal du chromatogramme de la solution test présente des caractéristiques de temps de rétention similaires à celui de la solution témoin.

✓ Dosage du fluconazole

On a utilisé l'appareil HPLC pour le dosage du Fluconazole, les conditions chromatographiques sont déjà précisées par la Pharmacopée Européenne pour ce principe actif comme suit :

Tableau 9: Les Conditions chromatographiques.

Système chromatographique	
Colone	Hypersil C8,250*4 ,6mm,10µm ou (équivalente)
Débit	2ml /min
Volume d'injection	20µl
Détecteur	UV a 261 nm
Phase mobile	
Tampon	Acétate de sodium(0,01M),ph=5 ; 700mL
Méthanol	200mL
Acétonitrile	100mL

✓ **Mode opératoire**

• **Phase mobile**

Dans 1000 ml d'eau, nous avons dissous 0,82 g d'acétate de sodium anhydre, puis nous avons ajusté le pH à 5 en utilisant de l'acide acétique.



Figure 21: La pesé d'acétate de sodium.

✓ **Préparation des solutions**

• **Solution témoin**

Une prise d'essai (Pt) de 75mg de Fluconazole a été dissoute dans 50 ml de méthanol dans une fiole jaugée de 50 ml.

- **Solution essai**

Nous avons vidé le contenu de 05 gélules préalablement pesées, puis nous avons effectué une homogénéisation. Ensuite, nous avons effectué une prise d'essai PE de 175 mg de poudre dissoute dans 50 ml de méthanol dans une fiole jaugée de 50 ml.

- **Mode opératoire**

Une fois que la colonne a été équilibrée en utilisant la phase mobile, il est nécessaire d'injecter séparément le standard et les essais, puis d'enregistrer les surfaces des pics majeurs obtenus.

Tableau 10: La séquence d'injection des solutions du dosage.

	Description	Nombre d'injection	Position de Vial	
Expression	Standard	5 fois	1	des résultats
	Essai	2 fois	2	

Le dosage du principe actif

Fluconazole dans les gélules est calculé comme suit:

$$T = \frac{A_e}{A_T} * \frac{P_T}{pe} * MM * \frac{T}{100} \frac{100 - H}{100}$$

Avec :

D : Dosage en Fluconazole dans les gélules

Pt : Prise d'essai du témoin (mg)

Pe : Prise d'essai de l'essai (mg).

Ae : Moyenne des aires du pic du Fluconazole dans la solution essai.

At : Moyenne des aires du pic du Fluconazole dans la solution témoin.

MM : Masse moyenne du contenu des cinq gélules (mg).

T : Titre de Fluconazole du standard de travail (%).

H : Teneur en eau de Fluconazole du standard de travail.

4.7 Uniformité de teneur

✓ Principe

Il s'agit de dissoudre 10 gélules individuellement dans un environnement approprié afin de libérer le principe actif et pour le dosage on utilise des techniques analytiques adéquates (Tableau 11). Il est important que les gélules pesées contiennent une concentration similaire.

Tableau 11: Les Conditions chromatographiques

Système chromatographique	
Colonne	Hypersil C8,250*4 ,6mm,10µm ou (équivalente)
Débit	2ml /min
Volume d'injection	20µl
Détecteur	UV a 261 nm
Phase mobile	
Tampon	Acétate de sodium(0,01M),ph=5 ; 700mL
Méthanol	200µl
Acétonitrile	100µl

Ce Système est identique à celui décrit pour le dosage du Fluconazole.

✓ Mode opératoire

- Préparation des solutions
- Phase mobile

0,82 g d'acétate de sodium anhydre a été dissous dans 1000 ml d'eau, puis le pH a été ajusté à 5 en utilisant de l'acide acétique.

- Solution témoin

Une prise d'essai Pt de 50 mg de Fluconazole a été pesée et dissoute dans 50 ml de méthanol dans une fiole jaugée de 50 ml.

- **Solution essai**

Nous avons transféré le contenu d'une gélule dans une fiole jaugée de 50 ml, puis nous l'avons dissout dans du méthanol. Le volume a été complété avec le même solvant. Cette opération a été répétée pour 9 autres gélules.

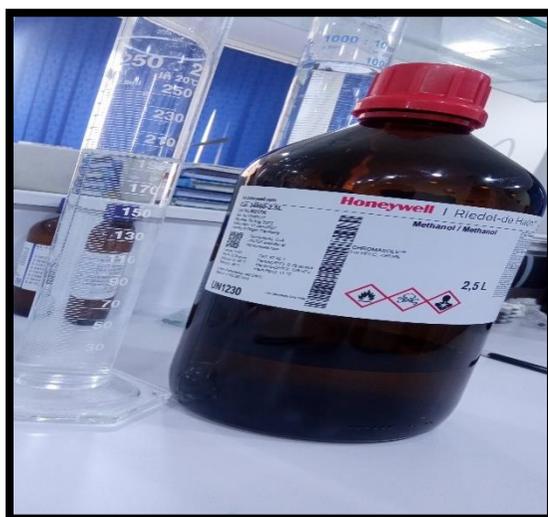


Figure 22: préparation des solutions avec le solvant « Méthanol ».

✓ **Mode opératoire:**

Cinq injections de la solution ont été effectuées, suivies d'une injection de chacune des 10 solutions expérimentales.

Calcul :

$$T = \frac{A_e}{A_T} * \frac{P_T}{p_e} * MM * \frac{T}{100} \frac{100 - H}{100}$$

Avec :

D : Dosage en Fluconazole dans les gélules.

P_t : Prise d'essai du témoin (mg).

P_e : Prise d'essai de l'essai (mg).

A_e : Moyenne des aires du pic du Fluconazole dans la solution essai.

At : Moyenne des aires du pic du Fluconazole dans la solution témoin.

MM : Masse moyenne du contenu des cinq gélules (mg).

T : Titre de Fluconazole du standard de travail (%).

H : Teneur en eau de Fluconazole du standard de travail.

4.8 Substances apparentées

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) a été employée pour détecter les impuretés. Toutes les impuretés présentes dans le principe actif ont été étudiées et quantifiées dans le but de garantir que les teneurs en substances apparentées se situent dans les normes de concentrations acceptées par la pharmacopée européenne 8ème édition. Avant d'initier l'HPLC, nous avons préparé une phase mobile ainsi qu'une solution d'essai selon le protocole suivant :

✓ Phase mobile

0,82 g d'acétate de sodium anhydre a été dissous dans 1000 ml d'eau, puis le pH a été ajusté à 5 en utilisant de l'acide acétique.

✓ Solution essai

Le contenu de cinq gélules a été vidé et ensuite homogénéisé dans une fiole de 10 ml. Une quantité de 233 mg de poudre pesée (équivalent à 100 mg de Fluconazole) a été dissoute dans 10 ml de phase mobile.

✓ Mode opératoire

La phase mobile et la solution essai ont été injectées dans l'ordre.

Le tableau suivant présente les paramètres de la colonne utilisée pour la HPLC :

Tableau 12: Les Conditions chromatographiques

Système chromatographique	
Colone	Hypersil C8,250*4 ,6mm,10µm ou (équivalente)
Débit	2ml /min
Volume d'injection	20µl
Détecteur	UV a 261 nm

5. Contrôle Microbiologique du Flucazole 150 mg (Produit fini)

Au hasard, 8 boîtes de Flucazole 150 mg ont été prélevées pour chaque lot, avec des niveaux de production différents. Afin de mener à bien cette expérience, 30 gélules ont été utilisées dans l'analyse microbiologique (qui est équivalent à 10 g de Flucazole 150 mg).



Figure 23: Boîte de Flucazole 150 mg.

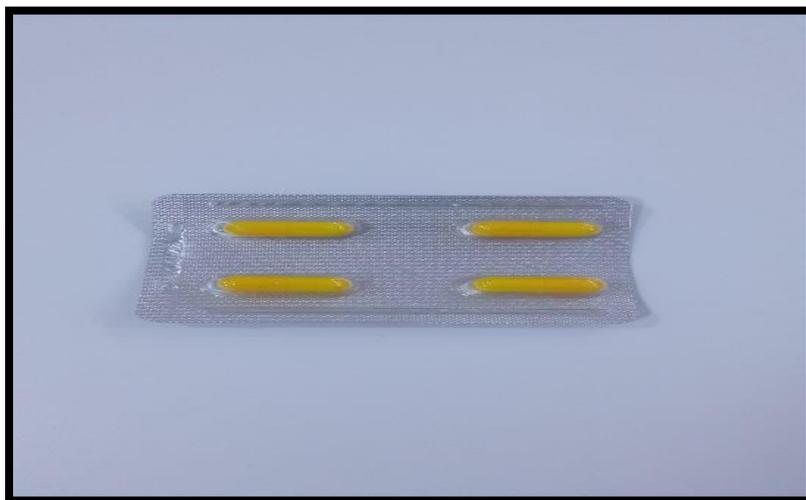


Figure 24: Blistère de Flucazole prélevé.

Ces tests visent à vérifier que le médicament respecte les normes microbiologiques établies par les réglementations pharmaceutiques. En repérant et en éliminant les micro-organismes indésirables, la sécurité et la qualité des produits sont assurées, ce qui permet de diminuer leurs impacts, éventuels dangers pour les patients.

Ces tests d'identification sont utilisés pour confirmer la qualité du produit : s'il n'y a pas de colonies du type décrit ou si les tests biochimiques de confirmation sont négatifs, le produit est satisfait à l'essai.

Les étapes du protocole d'analyse microbiologique sont les suivantes :

- ✓ La préparation de l'échantillon.
- ✓ Le dénombrement des GAT et LMT.
- ✓ La recherche d'*Escherichia Coli*.

- ✓ **Préparation de l'échantillon (Solution mère)**

- **Etape de pré-enrichissement**

⇒ En utilisant une balance, 10 g de flucazole ont été pesés.

⇒ Dans le flacon contenant le Flucazole, 90 g d'eau péptonée ont été ajoutés pour faciliter sa dissolution.

⇒ Ensuite, la solution a été placée dans un bain marie pendant 5 minutes à une température de 60 °C jusqu'à ce qu'elle soit soluble.

⇒ La solution mère obtenue a été agitée sur un agitateur afin de garantir son homogénéité.



Figure 25: préparation de la solution mère e 26 :Solution mère au bain marie

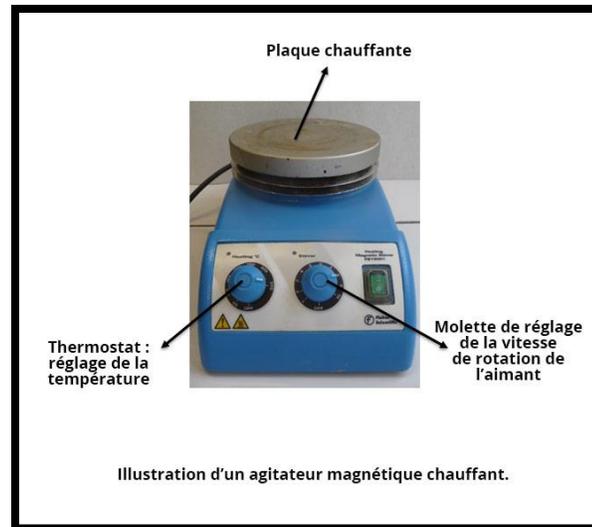


Figure 27:Agitateur magnétique.

4.1 Dénombrement des GAT (germes aérobies mésophiles viables totaux)

⇒ A l'aide d'une pipette graduée ,1 ml de la solution mère a été transféré dans chaque boîte de pétri.

⇒ Ensuite, 15 à 20 ml du milieu gélose Trypto-Soja-Agar ont été écoulés dans les boîtes destinées au DGAT.

⇒ puis les boîtes ont été incubées à 35 °C pendant cinq jours (une lecture intermédiaire a été faite le 3^{ème} jour).

4.2 Dénombrement des MLT (levures et moisissures)

⇒ 1 ml de la solution mère a été introduit dans chaque boîte de Pétri.

⇒ un écoulement de 15 à 20 ml de gélose Sabouraud a été réalisé dans les boîtes destinées au DMLT.

⇒ incubation dans un incubateur à 25 °C pendant 7 jours (une lecture intermédiaire a été faite le 5^{ème} jour).

Deux boîtes de Pétri ont été préparées par milieu ; les colonies ont été comptées sur les boîtes des milieux de culture, gélose Trypto-soja-agar et gélose Sabouraud, puis les résultats obtenus ont été notés.

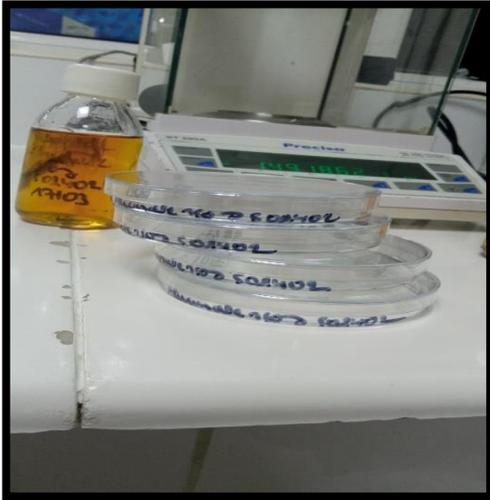


Figure 29: Identification des boîtes de Pétri

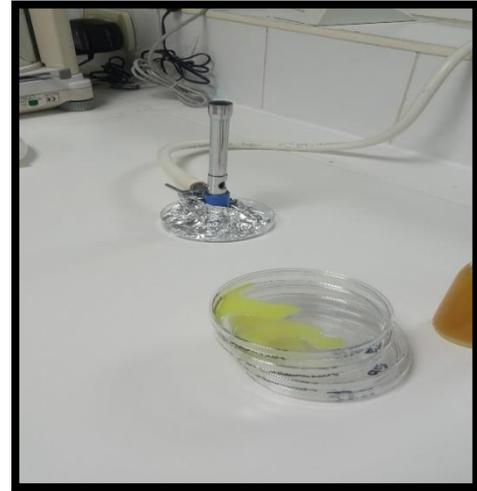


Figure 28: Ecoulement de la solution mère

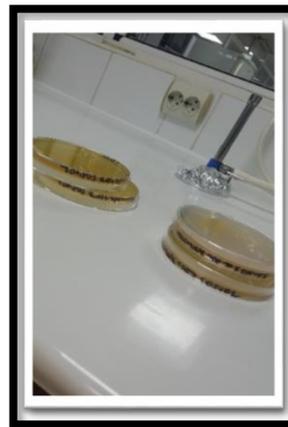


Figure 30: Préparation des milieux de culture pour l'incubation (boîte de pétri).

4.3 Recherche d'*Escherichia coli* (germe spécifique)

Étape 01 : (Préparation de la solution 1)

⇒ 10 ml de la solution mère ont été transférés dans 100 ml du milieu TSB (Trypyo-Soja-Bouillon) et incubés à 35°C pendant 24 h .

Étape 02 : (Préparation de la solution 2)

⇒ 100 ml de la solution 1 (S1) ont été introduits dans 100 ml du milieu liquide de Mac Conkey , puis incubés à 44 °C pendant 48 h .

Étape 03 :

⇒ Un volume de 0.1 ml l'équivalent d'une goutte a été ensemencé sur des boites de pétri contenant préalablement le milieu gélosé de MacConKey (MCA). L'incubation a été faite à 33°C pendant 72h.



Figure 31:Le milieu gélosé utilisé (Mac Conkey et TSB)

Chapitre 2: Résultats et discussion

1. Contrôle physicochimique de la matière première « PA Fluconazole »

1.1 Caractères

Les résultats de l'aspect de Fluconazole sont présentés dans le tableau ci-dessous:

Tableau 13: Aspect et solubilité de Fluconazole

Test	Observation	Norme	Interprétation
L'aspect	Une poudre blanche cristalline ,Ou sensiblement blanche	Une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique	Conforme
La solubilité	Peu soluble dans l'eau et soluble dans le méthanol et l'acétone La solution est incolore et limpide (Figure 30)	Peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, et soluble dans l'acétone La solution est limpide et incolore	



Figure 32: résultat de test de solubilité.

Le Fluconazole présente le phénomène du polymorphisme.

Ces résultats obtenus indiquent que l'aspect des gélules répond aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

1.2 Identification

Une comparaison des spectres du Fluconazole détectés par infrarouge avec le spectre du Standard de Contrôle et de Référence (SCR) a été effectuée. Selon les résultats obtenus, il est démontré que les spectres peuvent être superposés au spectre standard, ce qui prouve que le principe actif Fluconazole est pur et respecte les normes (Figure 31, Figure 32).

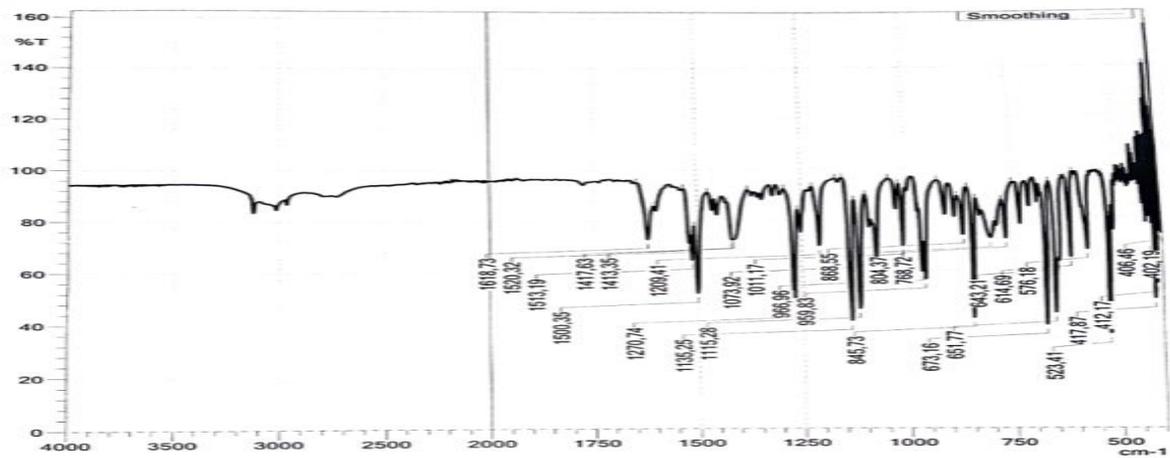


Figure 33: Spectre du Standard de Contrôle et de Référence.

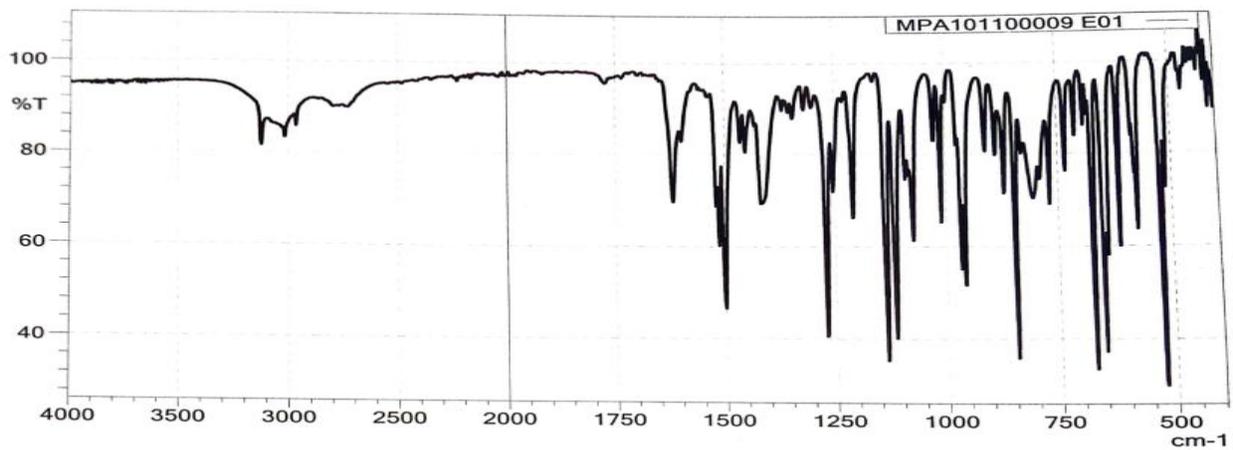


Figure 34: Spectre du Fluconazole MP

2. Contrôle physicochimique du produit fini Flucazole 150mg

2.1 Aspect macroscopique (Description)

Le tableau ci-dessous présente les résultats de l'analyse de l'aspect de Flucazole 150 mg.

Tableau 14:l'aspect de Fluconazole 150 mg.

teste	Observation	Norme	Interprétation
L'aspect	Capsule jaune contenant à l'intérieur une poudre blanche	Capsule jaune contenant à l'intérieur une poudre blanche a sensiblement blanche d'une odeur légèrement caractéristique	Conforme

Ces résultats montrent que l'aspect du produit fini Flucazole 150 mg est conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne

2.2 La mase moyenne

Après la pesée de 20 gélules on a obtenu les résultats présentés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 15: Résultat de la pesé des gélules pleines et vides

Nombre de gélule	La masse des gélules pleines	La masse des gélules vides
01	448.6	350.2
02	453.4	357.3
03	446.1	351.7
04	449.6	350.4
05	441.2	344.8
06	448.2	353
07	449.5	352.2
08	448.6	353.8
09	454.3	357.8
10	448.6	354.4
11	451.3	354.8

12	452.3	354.2
13	456	356.9
14	448.2	351.5
15	451.4	354.8
16	451.1	353.9
17	450.5	354.2
18	453.9	354.7
19	451.2	354.7
20	455.6	358.5

Tableau 16: Résultat du test de la masse moyenne

Test	Intervalle de la norme en mg	Poids moyen obtenu en mg	Interprétation
La masse moyenne	(323.352-375.787)	353.69	conforme

Un échantillon du lot commercial de Flucazole présente une masse moyenne de 353.69mg, ce qui correspond à la quantité théorique requise [$320 \text{ mg} \pm 7.5\%$]. Cela démontre que la distribution de la poudre dans les gélules de Flucazole 150 mg a été réalisée avec succès pendant le processus de fabrication.

2.3 L'uniformité de masse

Le résultat du contenu moyen est présenté dans le tableau 17

Tableau 17: Résultat du test d'uniformité de masse

Test	Norme pratique en mg	Résultat obtenu	Conformité de contenu moyen
Contenu moyen $\pm 7.5\%$	(327.16 - 380.22)	353.69	Conforme
Contenu moyen $\pm 15\%$	(300.64 - 406.74)		

Les 20 gélules de Flucazole 150 mg présentent des résultats d'uniformité de masse qui respectent les normes. En effet, les dimensions des gélules sont comprises dans l'intervalle [$C_m \pm 7,5\%$ - $C_m \pm 15\%$].

2.4 Test de désagrégation :

Le temps de désagrégation des gélules de Flucazole 150 mg est montré dans le tableau suivant:

Tableau 18: Résultat du test de désagrégation.

Test	Résultat	Norme	Interprétation
Désagrégation	08 min 45s	≤ 15 min	Conforme



Figure 35: Test de désagrégation.

Avant la fin des 15 minutes, il ne reste plus de résidus de gélule de Fluconazole 150 mg sur la grille de l'appareil de désagrégation (Figure 33). En se référant aux normes de la Pharmacopée Européenne, on conclut que les gélules sont satisfaisantes au test de désagrégation.

2.5 Test de dissolution

La réalisation d'un essai de dissolution est essentielle pour évaluer la qualité des médicaments, car elle permet de comprendre le comportement du produit *in vivo*, c'est-à-dire la libération du principe actif à partir de sa forme galénique.

Les chromatogrammes des standards sont illustrés dans les figures « voir Annexe 1 et Annexe 2 »

Les résultats de dissolution des principes actifs sont résumés dans les tableaux suivant :

Tableau 19: Résultats de dissolution standard 1 de PA.

Standard 1	Aire
Pe (mg)	55.5
Pureté	100.8
TE	0.34
Aire	
Inj 1	189112
Inj 2	189246
Inj 3	189660
Inj 4	189607
Inj 5	190156
Moyenne	189556.2
CV	0.22

Tableau 20: Résultats de dissolution standard 2 de PA.

Standard 2	Aire
Pe (mg)	55.5
Pureté	100.8
TE	0.34
Aire	
Inj 1	189393

Inj 2	189844
Moyenne	189618.5

Tableau 21: Résultats de conformité de dissolution de standard.

Résultat de Recouvrement	Norme	Interprétation
100.0	98.0-102.0	Conforme

Les chromatogrammes de dissolution des échantillons sont présentés dans les figures dans « l'Annexe 3 ».

Les résultats de dissolution des échantillons sont montrés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 22: Résultats de dissolution d'Ech

Ech	Résultat	Norme	Interprétation
01	102.68	≥ 85	Conforme
02	100.57		
03	101.87		
04	101.26		
05	102.37		
06	99.97		
Moyenne	101.45		
Min	99.97		
Max	102.68		

Selon les résultats du test de dissolution de ce lot, il a été constaté que les principes actifs des gélules testées ont été libérés à un pourcentage moyen de 101.45% à la fin de 90 minutes.

D'après les données collectées sur les 6 gélules du lot de contrôle, il est observé qu'après 90 minutes, toutes les gélules présentent un pourcentage dissous supérieur à (85%).

Donc il est acceptable selon les pharmacopées.

2.6 Test au cours de fabrication (in process)

Résultat du test d'étanchéité

Le résultat d'analyses physico techniques pratiqués sur le produit semi fini est résumé dans le tableau suivant :

Tableau 23: Résultat obtenu du test d'étanchéité

Test	Résultat	Conformité
Test d'étanchéité	Blistères intacts et gélules saines. Aucune infiltration à l'intérieur du blister.	Conforme

Selon les spécifications décrites dans la Pharmacopée européenne, 8^{ème} édition, les résultats des analyses physicochimiques obtenus in-process se situent dans l'intervalle de confiance, ce qui signifie que le produit semi-fini est considéré comme conforme et peut être transféré au conditionnement secondaire pour l'analyse microbiologique.

2.7 Dosage du PA Fluconazole dans le produit Flucazole 150 mg

Le résultat du dosage du principe actif dans la solution standard et la solution d'échantillon (essai) est présenté par le tableau suivant :

Tableau 24: Résultat obtenu du dosage de PA Fluconazole 150mg.

Injection	Témoin	Début	Milieu	Fin
1	1784178	1769984		
2	1786500	1769772		
3	1786784			
4	1783319			
5	1785788			
Moyenne	1785331,8	1769878,0	# Div/0	# Div/0
Ecart type	1512,8		# Div/0	# Div/0
Cv %	0,085		# Div/0	# Div/0
PE (mg)	75	175		
MM mg		350,88		
Eau %	0,34			
T stand %	100,8			
Tanneur mg/gélule		149,76	# Div/0	# Div/0
Norme	142,5 mg – 157,5 mg /gélule			
Conforme				

D'après le tableau 24, la teneur en principe actif dans la solution essai est de 149.76 mg. Cette valeur est située dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne [142,5-157,5] ce qui signifie que le dosage de ce lot est conforme.

Uniformité de masse

La masse de cinq gélules pesées séparément, à la fois avec leur contenu plein et vide, est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 25: Pesée des gélules de Flucazole 150 mg.

G1	G2	G3	G4	G5
448,6	453,4	446,1	449,6	441,2
98,4	96,1	94 ;4	99,2	96,4
350,2	357,3	351,7	350,4	344,8
350,88				

- Les gélules de Flucazole de 150 mg présentent pratiquement la même masse et donc la même quantité de principe actif, ce qui signifie que les résultats sont conformes aux normes.

Vérification conformité de système

Tableau 26: Résultat obtenu de vérification conformité du système std 1.

Témoin 1	1
PE (mg)	75
Pureté(%)	100,8
T E(%)	0,34
Aire	
Inj 1	1784178
Inj 2	1786500
Inj 3	1786784
Inj 4	1783319
Inj 5	1785887
Moyenne	1785331,8
CV (%)	0,08

Tableau 27: Résultat obtenu de vérification conformité du système std2.

Témoin 2	
PE(mg)	75
Pureté	100,8
T E (%)	0,34
Aire	
Inj 1	1777803
Inj 2	1779338
Moyenne	1778570,5

Tableau 28: résultat de conformité.

Recouvrement (%)
Norme : 98,0 à 102,0 %
99,6

Après avoir vérifié que le dosage du Flucazole 150 mg était conforme, nous avons remarqué que le taux de recouvrement du témoin 1, qui a été injecté 5 fois « voir annexe 4 », et du témoin 2 qui a été injecté 2 fois « voir l'annexe 5 », est de 99,6%, correspondant à la norme (98 à 102 %). Donc, tout est conforme.

Les temps de rétention du dosage de principe actif des gélules de Flucazole 150 mg sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 29: Identification du principe PA Fluconazole 150 mg dans la solution standard avec le temps de rétention de chaque chromatogramme.

Name	Sample Name	Inj	Ret.Time	Area	Tailing Factor	Number of theoretical plate	S / N
Fluconazole	STD	1	5,195	1784178	1,043	1797	116,87
Fluconazole	STD	2	5,191	1786500	1,043	1804	112,60
Fluconazole	STD	3	5,189	1786784	1,043	1797	101,54
Fluconazole	STD	4	5,186	1783319	1,043	1800	114,52
Fluconazole	STD	5	5,186	1785878	1,043	1801	111,91

Tableau 30: Temps de Rétention de chaque chromatogramme (solution Essai + PA)

Name	Sample Name	Inj	Ret.Time	Area	Tailing Factor	Number of theoretical plate	S / N
Fluconazole	Essai	2- 1	5,181	1777803	1,042	1801	111,82
Fluconazole	Essai	2- 2	5,182	1799	1,042	1799	113,29
Fluconazole	PA	1	5,184	1786784	1,043	1802	109,93
Fluconazole	PA	2	5,187	1769772	1,043	1806	109,20

Le temps de rétention obtenu pour chaque solution d'essai est proche de celui de la solution standard, confirmant ainsi l'identité du principe actif, le Fluconazole.

Les chromatogrammes de la solution d'essai « annexe 6 » présentent une similitude avec celui de la solution standard « annexe 5 ». Les temps de rétention ainsi que la surface du pic du principe actif (le Fluconazole) sont comparables.

2.8 Uniformité de teneur

Les résultats obtenus dans cette analyse fournissent des informations essentielles sur la cohérence et la fiabilité des produits, impactant directement leur qualité et leur conformité aux normes :

Tableau 31: Résultat de l'uniformité de teneur du Flucazole 150 mg.

	Moye	ET	CV	PE mg	MM mg	T PA %	EAU %	TENEUR %
Témoin	1249336	1951,196	0,156	50	354,34	100,8	0,34	
1	3497593			353				94,10
2	3531204			352,2				95,22
3	3563502			353,8				95,66
4	3746901			357,8				99,46
5	3554305			354,4				95,25
6	3546859			354,8				94,94
7	3543281			354,2				95,01
8	3522145			356,9				93,73
9	3593117			351,5				97,08
10	3608220			354,8				96,59

Tableau 32; résultat de la conformité

Moyenne	95,70 %
Norme	85 – 115 %
Conforme	

La moyenne de la teneur en principe actif, qui est 95,70 %, se situe bien à l'intérieur de la plage de référence standard, allant de 85 % à 115 %. Le respect strict de ces normes établies confirme la qualité et la fiabilité du lot testé, démontrant ainsi sa conformité aux critères de contrôle de qualité requis.

Les résultats de l'Uniformité de la teneur dans la solution standard « annexe 7 et 8 » et la solution d'Essai (1-10) sont présentés par les chromatogrammes « voir annexe 9 ».

Après avoir examiné ces chromatogrammes, il est impératif de connaître le temps de rétention de chacun des constituants afin de pouvoir les comparer efficacement.

Tableau 33: Résultat de la conformité l'uniformité de teneur du Fluconazole 150 mg

Name	Sample Name	INJ	Ret.Time	Tailing Factor	Number of theoretical plate
Fluconazole	STD 1	1	5,203	1,034	1797
Fluconazole	STD 1	2	5,207	1,034	1796
Fluconazole	STD 1	3	5,210	1,035	1794
Fluconazole	STD 1	4	5,211	1,035	1793
Fluconazole	STD 1	5	5,212	1,035	1795
Fluconazole	STD 2	1	5,168		
Fluconazole	STD 2	2	5,165		
Fluconazole	Essai 1	1	5,181	1,073	1799
Fluconazole	Essai 2	1	5,185	1,073	1803
Fluconazole	Essai 3	1	5,174	1,074	1799
Fluconazole	Essai 4	1	5,166	1,029	1735
Fluconazole	Essai 5	1	5,168	1,073	1799
Fluconazole	Essai 6	1	5,164	1,073	1801
Fluconazole	Essai 7	1	5,161	1,072	1802
Fluconazole	Essai 8	1	5,157	1,072	1804

Fluconazole	Essai 9	1	5,154	1,073	1803
Fluconazole	Essai 10	1	5,154	1,073	1803

L'interprétation des chromatogrammes du standard du Flucazole 150 mg a donné le temps de rétention du pic principal 1 qui est de 5,203.

Les chromatogrammes résultant de l'utilisation du standard détecté à 261 nm « annexe 7 et 8 » et ceux des échantillons analysés « annexe 9 » ont été employés afin de déterminer l'homogénéité de teneur (teneur en PA dans le Flucazole 150 mg). L'analyse de ces chromatogrammes montre l'apparence du pic principal du Flucazole 150 mg ainsi que les autres pics des essais relatifs à l'uniformité de teneur du PA.

2.9 Substances apparentées

Les impuretés présentes dans le Flucazole 150 mg du lot précédent ont été identifiées par HPLC. Les chromatogrammes obtenus du placebo, phase mobile et du dosage des impuretés sont présentés dans le tableau (34) et les figures (7,8,9) respectivement :

Tableau 34: Résultats des Substances apparentées

	TRR	TR	
FLUCONAZOLE	1	6,78	
IMP A	0,54	3,66	
IMP B	1,4	9,49	
IMP C	2,5	16,95	
	AIR DU PIC	% SA	NORME
FLUCONAZOLE	8951515		
IMP A		0,000	
IMP B		0,000	
IMP C		0,000	

IMP NS	2096	0,023	≤0,2%
IMP NS	461	0,005	
IMP NS	1551	0,017	
IMP NS	4140	0,046	
IMP NS	2233	0,025	
IMP NS		0,000	
IMP NS		0,000	
TOTAL DES IMP	10481	0,117	≤ 1,00
			CONFORME

Les résultats de la moyenne totale des impuretés dans le tableau précédent révèlent que les impuretés (A, B, C) présentes dans le Fluconazole (PA), ainsi que les autres impuretés détectées, représentent seulement 0,117 %. Cette valeur est nettement inférieure à la norme autorisée, qui est de 2 % ou moins. Par conséquent, nous pouvons affirmer avec confiance que le Fluconazole 150 mg est conforme aux normes. En comparaison avec le seuil maximum permis, notre produit présente une proportion d'impuretés très faible, ce qui atteste de sa qualité et de sa conformité aux exigences réglementaires.

Résultats du chromatogramme sont présentés dans « l'annexe 10 ».

Tous les tests de contrôle physico-chimique sur le Fluconazole 150 mg sont en conformité avec les normes de la Pharmacopée européenne 8^{ème} édition. À cet effet, un certificat de conformité a été établi par l'opérateur, vérifié par l'examineur et validé par la hiérarchie. En ce qui concerne les autres excipients tels que le Fluconazole, l'amidon de maïs, pré-gélatinisé, le lactose, la cellulose et la silice, des contrôles physico-chimiques et microbiologiques ont été effectués et les résultats obtenus sont conformes aux normes.

3. Résultats du contrôle microbiologique

Les résultats du contrôle microbiologique sont présentés comme ceci (figure 37) et le tableau (35) :

3.1 La vérification de la présence d'*Escherichia Coli*

Milieu gélose de MacConkey :

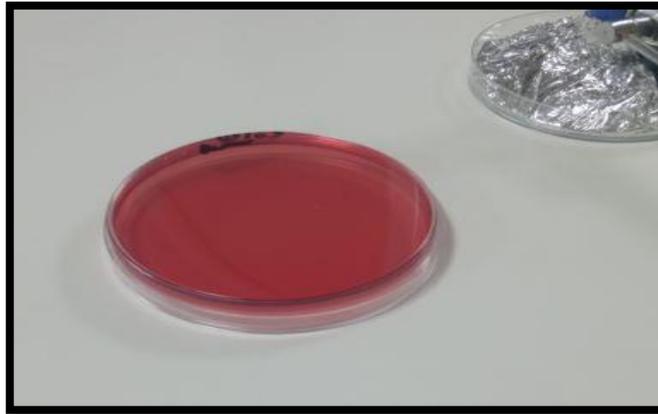


Figure 36: Milieu Gélose Mac Conkey après l'incubation.

La figure (38) indique l'absence Totale d'*Escherichia coli* dans le médicament.

3.2 La vérification de la présence de Moisissures, de levures et de germes aérobies totaux:

Dénombrement des GAT et MLT (tableau 35):

Effectué à l'œil nu, l'examen révèle une absence totale de colonies dans les milieux de culture TSA (Trypto-Soja-Agar). Cette vérification microbiologique assure sa conformité. Des tests d'identification sont ensuite réalisés pour confirmer : le produit est considéré conforme si aucun type de colonie décrit n'est détecté ou si les tests biochimiques de confirmation donnent des résultats négatifs

Tableau 35: Résultats du test microbiologique du Flucazole 150 mg.

Caractère recherché	Critères d'acceptation	Résultats
DGAT UFC/g	$\leq 10^3$	0 UFC/g
DMLT UFC/g	$\leq 10^2$	0 UFC/g
<i>Escherichia Coli</i>	Absence totale	Absence totale

D'après les résultats présentés dans le tableau ci-dessus, on peut certifier que le produit fini, « Flucazole 150 mg », ne contient pas de contaminations microbiologiques. Cela signifie que la qualité du produit et la conformité de ce dernier sont garantis par le respect de la bonne pratique de fabrication et des règles d'hygiène. Les résultats correspondent donc aux critères de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition.

Conclusion et perspectives

Découvrir le fonctionnement interne d'une entreprise pharmaceutique est une expérience précieuse pour tout étudiant ou professionnel aspirant à évoluer dans ce domaine. Notre stage au sein de l'entreprise « Pharmidal n.s » nous a offert l'opportunité d'explorer le milieu professionnel et de renforcer nos compétences dans le domaine pharmaceutique.

Nous avons constaté que, avant de commercialiser un médicament, la première étape consiste à effectuer un contrôle physico-chimique et microbiologique pour garantir la qualité du produit qui sera administré aux patients. Ainsi, les sociétés pharmaceutiques doivent démontrer que les techniques employées lors de cette vérification sont conformes et que leur produit est sans aucun danger.

Ce travail est fait pour s'assurer que nos produits répondent aux normes et exigences de la Pharmacopée Européenne, et qu'ils sont de la qualité exigée dans le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

Dans cette étude, Nous avons examiné les différentes étapes de fabrication du médicament « Flucazole 150mg » et nous avons évalué sa qualité. Afin d'accomplir cela, diverses études physicochimiques et microbiologiques ont été effectuées dans le laboratoire de contrôle qualité de la société.

Les études physico-chimiques ont inclus des tests de dissolution, de pureté, de dosage et de stabilité. Les résultats ont montré que :

Dissolution : Le taux de dissolution du Flucazole 150 mg était conforme aux standards de la pharmacopée européenne, avec un pourcentage de dissolution de 101.45% en 90 minutes.

Pureté : Les analyses chromatographiques ont révélé une pureté supérieure à 99 %, ce qui est bien au-dessus des exigences minimales.

Dosage : Le dosage du principe actif a été déterminé avec une précision, assurant que chaque gélule contient exactement 150 mg de Flucazole.

Désagrégation : les gélules de Flucazole 150 mg se sont désagrégées de manière satisfaisante dans un délai de 8 minutes et 45 secondes. Cette rapidité de désagrégation est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne.

Les études microbiologiques comprenaient des tests de stérilité et de charge microbienne. Les résultats ont montré que :

Stérilité : Aucune contamination microbienne n'a été détectée dans les échantillons testés, confirmant que le produit est stérile.

Charge microbienne : Les niveaux de bactéries, levures et moisissures étaient bien en dessous des limites acceptables, garantissant ainsi la sécurité du produit pour les patients.

Ces résultats ont montré que le contrôle du médicament est efficace et répond aux normes, donc notre produit est apte à être commercialisé sur le marché pharmaceutique.

Cette étude a révélé l'importance de mettre en œuvre des procédures de contrôle de qualité rigoureuses dans le secteur pharmaceutique. Pour assurer la qualité et la sécurité des médicaments pour les patients, il est primordial de poursuivre l'amélioration des méthodes de contrôle de qualité et de surveillance.

Résumé

Dans le domaine pharmaceutique, assurer la qualité et la sécurité des médicaments est primordial. Les patients s'attendent à recevoir des produits efficaces et exempts de contaminants. Pour répondre à ces exigences, les laboratoires pharmaceutiques doivent réaliser des tests rigoureux et conformes aux normes internationales. Le but de cette étude, menée au sein du laboratoire pharmaceutique Pharmidal n.s à Constantine, est de procéder à la fabrication et au contrôle physicochimique et microbiologique du Flucazole 150 mg sous forme de gélule, qui contient le principe actif Fluconazole. Ce projet repose sur un ensemble de tests : Le test physicochimique réalisé à l'aide d'un spectrophotomètre infrarouge, d'HPLC et de Dissolutest ; Il y a aussi plusieurs paramètres à contrôler, et chaque paramètre a des limites à respecter afin de garantir la conformité et le respect des normes de la pharmacopée européenne (Description, Contenu moyen, Uniformité de masse, Test dissolution, Etanchéité, Identification, Dosage, Uniformité de teneur, Substances apparentées.). Les résultats démontrent la conformité de notre produit.

Le contrôle microbiologique a pour but de certifier que notre produit ne contient pas des germes pathogènes. Plusieurs tests ont été effectués (Dénombrement des GAT et LMT, recherche des germes spécifiés : *Escherichia coli*), les résultats obtenus répondent aux exigences de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition, et confirment que le produit finis est de bonne qualité microbiologique.

Le médicament Flucazole 150 mg possèdent une bonne qualité pharmaceutique.

Mots-clefs : Flucazole 150 mg, Pharmidal n.s, Contrôle qualité, Gélule, Fluconazole.

Summary

In the pharmaceutical field, ensuring the quality and safety of medicines is paramount. Patients expect to receive effective, contaminant-free products. To meet these requirements, pharmaceutical companies must perform rigorous tests that comply with international standards. The aim of this study, conducted at the pharmaceutical laboratory Pharmidal n.s in Constantine, is to manufacture and test the physicochemical and microbiological Flucazole 150 mg capsule, which contains the active ingredient Fluconazole. This project is based on a set of tests: The physicochemical test performed using infrared spectroscopy, HPLC and Dissolutest; There are also several parameters to check, and each parameter has limits to be respected in order to ensure compliance and compliance with the standards of the European Pharmacopoeia (Description, Average content, Mass uniformity, Dissolution test, Tightness, Identification, Dosage, Uniformity of content, Related substances). The results demonstrate the compliance of our product.

The microbiological control is to certify that our product does not contain pathogenic germs. Several tests have been carried out (GAT and LMT enumeration, search for specified germs: Escherichia coli), the results meet the requirements of the European pharmacopoeia 8th edition, and confirm that the finished product is of good microbiological quality.

Flucazole 150 mg drug have good pharmaceutical quality.

Keywords:Flucazole 150 mg, Pharmidal n.s, capsule, Fluconazole.

في مجال المستحضرات الصيدلانية، يعد ضمان جودة الأدوية وسلامتها أمرا بالغ الأهمية. يتوقع المرضى الحصول على منتجات فعالة خالية من الملوثات. لتلبية هذه المتطلبات، يجب على شركات الأدوية إجراء اختبارات صارمة تتوافق مع المعايير الدولية. الهدف من هذه الدراسة، التي أجريت في مختبر Pharmidal n.s للأدوية في قسنطينة، هو تصنيع وفحص كبسولة Flucazole 150 ملغ الفيزيائية والكيميائية الميكروبيولوجية، والتي تحتوي على الفلوكونازول المكون النشط. ويستند هذا المشروع إلى مجموعة من الاختبارات: الاختبار الفيزيائي الكيميائي الذي أجري باستخدام التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء، وHPLC ومقياسالطيفالمذاب؛ هناك أيضا العديد من المعلمات التي يجب فحصها، ولكل معلمة حدود يجب احترامها من أجل ضمان الامتثال والامتثال لمعايير دستور الأدوية الأوروبي (الوصف، متوسط المحتوى، التوحيد الشامل، اختبار الذوبان، الضيق، تحديد الجرعة، المحتوى الموحد، المواد ذات الصلة). تظهر النتائج الامتثال لمنتجاتنا.

تتمثل المكافحة الميكروبيولوجية في التصديق على أن منتجنا لا يحتوي على جراثيم مسببة للأمراض. تم إجراء العديد من الاختبارات (عد GAT و LMT، والبحث عن جراثيم محددة: *Escherichia Coli*)، تلبية النتائج متطلبات الطبعة الثامنة

منالأدويةالأوروبية وتؤكد ان المنتج النهائي ذو جودة ميكروبيولوجية جيدة

150 Flucazole ملغ تمتلك نوعية صيدلانية جيدة.

References bibliographiques

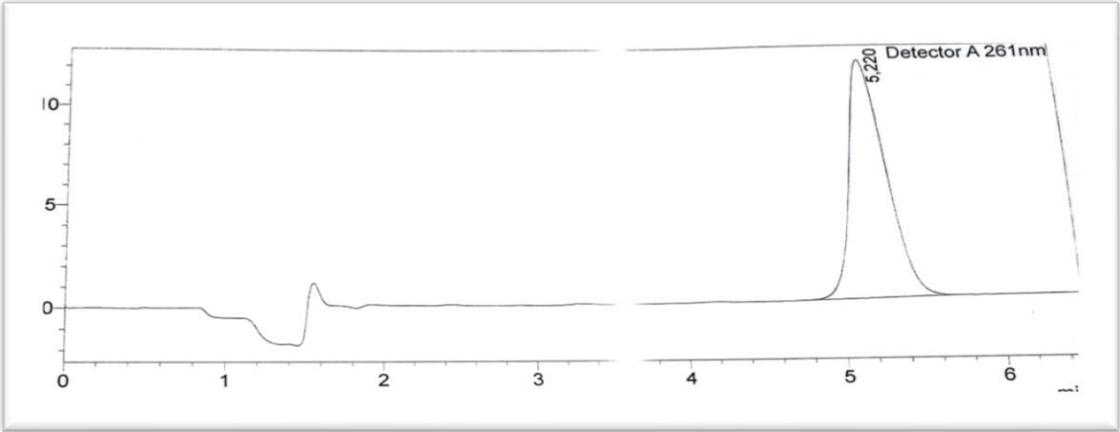
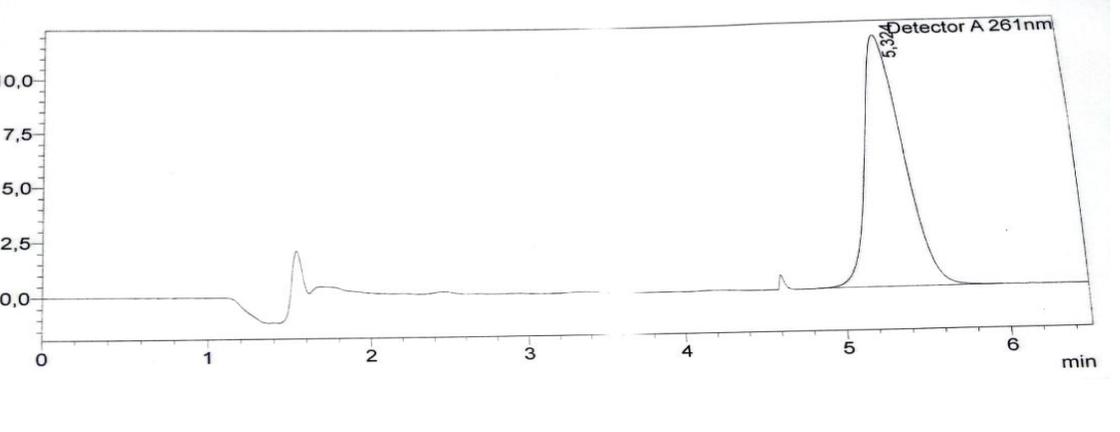
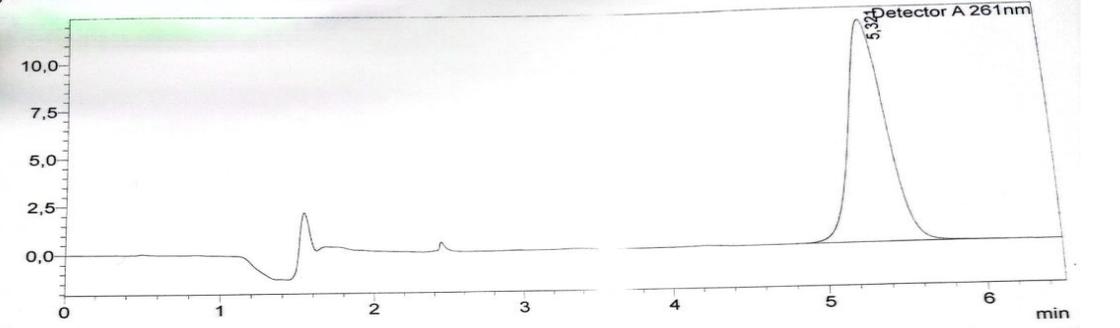
1. Anonyme 1 : <https://fr.wikipedia.org/wiki/France>. Consulté le 25/05/2024.
2. Anonyme 2 : <https://www.pharmacos-media.fr/>. Consulté le 25/05/2024.
3. Anonyme 3 : <https://fr.wikipedia.org/wiki/>. Consulté le 25/05/2024.
4. Anonyme 4 : <https://www.techno-science.net/>. Consulté le 25/05/2024.
5. M. LESNE. mai 2019 « Pharmacologie générale », p. 103
6. J. dANGOUMAU. 2006. Pharmacologie générale. Département de pharmacologie. Université victorsegalen–Bordeaux 2.P23
7. Article L. 5111.1 du code de la santé publique française du livre de la pharmacologie des cibles à la thérapeutique de l'auteur yveslandry.
8. S. ADANI et H.AOUADJ. 2022. Suivi de fabrication et contrôle de qualité physicochimique du PARALGAN 500mg. Mémoire master. Université Akli Mohand Oulhadj - Bouira. P6.
9. J.M. AIACHE .S.AIACHE et RRENOU.1995 «Initiation à la connaissance des médicaments» Masson, Paris .2e édition p.24.
10. L. BENSEGUENITOUNSE. 2013-2014. Cours pharmacologie générale.3ème année Docteur vétérinaire - ISVK Constantine.
11. Dominique P, 2002. Pharmacologie. (ed.). Vuibert.
12. J. DANGOUMAU et al 2006 « PHARMACOLOGIE GENERALE ». Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2. TORCHE.S. PHARMACOLOGIE GENERALE.
13. Les voies d'administration des médicaments. Unité d'enseignement 2.11 – S1 – compétence 4 Pharmacologie – thérapeutiques PTT .
14. J. M. AIACHE. E. BEYSSAC. J. M. CARDOT. V. HOFFART et R. RENAUX, 2008.Initiation à la connaissance du médicament, 5ème. Elsevier Masson.
15. M.BARDOU.F GOIRAND. (2023). Pharmacologie. Elsevier Health Sciences. Livre p 13 - 14 .
16. « EDQM : European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé).Page 8 ».
17. Anonyme 5 : <http://www.cismef.org/> consulté le 17/05/2024.

18. Guide technique pour l'élaboration des Monographies ». 2015.
19. P. VANDEVILLE. 1985. Gestion et contrôle de la qualité. AFNOR. P 18.
20. Anonyme6: <https://www.iso.org/fr/iso-9001-quality-management.htm>. Consulté le 13/05/2024
21. S. VANDEWOESTYNE. 2018. Pharmacie hospitalière et qualité : Parcours d'une démarche ISO 9001. Thèse Doctorat en pharmacie. Unité de pharmacotechnie-Toulouse. Pp 16-38.
22. B. LAURENT. (2016). La qualité et son management en industrie pharmaceutique: s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons Thèse doctorat, Faculté de pharmacie. à Nancy.
23. S. VANDEWOESTYNE. 2018. Pharmacie hospitalière et qualité : Parcours d'une démarche ISO 9001. Thèse Doctorat en pharmacie. Unité de pharmacotechnie-Toulouse. Pp 16-38.
24. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (2018). Guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.
25. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 1 : Modes opératoires normalisés et formules originales de fabrication. p 2.
26. Anonyme7: <https://safetyculture.com/fr/themes/bonnes-pratiques-de-laboratoire/>. Consulté le 20/5/2024
27. Anonyme9: https://www.medicinenet.com/national_formulary/definition.htm. Consulté le 20/5/2024.
28. Anonyme 8: <https://www.edqm.eu/fr/background-and-mission>. Consulté le 20/5/2024
29. S. K.KOMGUEP. (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.
30. T.LECOMTE. (2014). Contrôle qualité des médicaments. Journal de Pharmacie Clinique.
31. J. P. PACCIONI. (2013). Contrôle physique et chimique des médicaments: Qualité des formes pharmaceutiques et de leurs matières premières.
32. N. TCHENAR. 2022. Cours de pharmacie industrielle. Dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

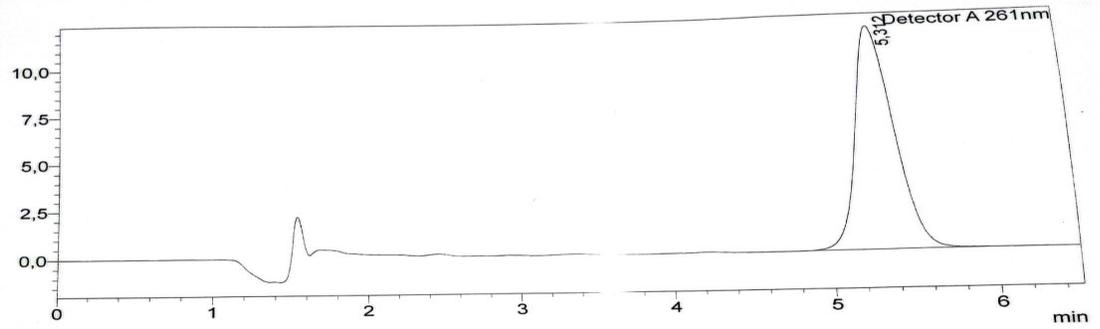
33. E.MOUCHATY. 2011. Inspection.auto- inspection et inspection readiness dans l'industrie pharmaceutique. Illustration par un apprentissage à Sanofi Pasteur. Université de Limoges, France. P57.
34. R.WICKI. Cours : Tests de stabilité. Etudes personnalisées et analyses de mission pour chaque phase de développement.
35. C. FONZO-CHRISTE .B .GUIGNARD . 2008. Pharmacie. stabilité et conservation des médicaments. P2.
36. B.MORRISON. (2014). Chromatography .Shimadzu's .LC world talk newsletter.
37. P.MAYE. (2003). Les infrarouges en électronique. Paperback .
38. Y.ROGGO.(2010).Spectroscopie proche infrarouge pour l'industrie agroalimentaire: Détermination de la qualité de la betterave sucrière par spectroscopie proche Paperback .
39. A.GALES. (2009). Rôle centrale des Monocytes /Macrophages dans la défense anti-infectieuse . implication de la polarisation M2 et des marqueurs associés. Dentine-1. Récepteur Mannose et Interleukine-10. Université de Toulouse. France. Pages 70-72. Thèse pour obtenir le grade.
40. C, LACROIX. M, DUBACH., et M. FEUILHADE. (2003). Les échinocandines : une nouvelle classe d'antifongiques. Médecine et Maladies Infectieuses .Volume 33. Issue 4 .Pages 183–191.
41. Monographie de Diflucan' MC (fluconazole). Kirkland.Qc.Canada : Pfizer Canada Inc. 2001. Préparé par le Ontario HIV Pharmacy Professional Specialty Group.2003.
42. C.MURIEL.(2022-2023)DU de thérapeutiques anti-infectieuses Grenoble page 6.
43. MONOGRAPHIE DE PRODUIT AVEC RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT MAR-FLUCONAZOLE-150 Antifongique (2014-2022).Marcan Pharmaceuticals Inc. 2. chemin Gurdwara . Suite# 112 Ottawa. Ontario K2E 1A2 .
44. MONOGRAPHIE DE PRODUIT pms-FLUCONAZOLE 2014 PHARMASCIENCE INC. 6111 Avenue Royalmount, Suite 100 Montréal. Québec H4P 2T4.
45. Anonyme 10: <file:///D:/document%20formatage%20du%2020-10->. Consulté le 25/05/2024.

Annexes

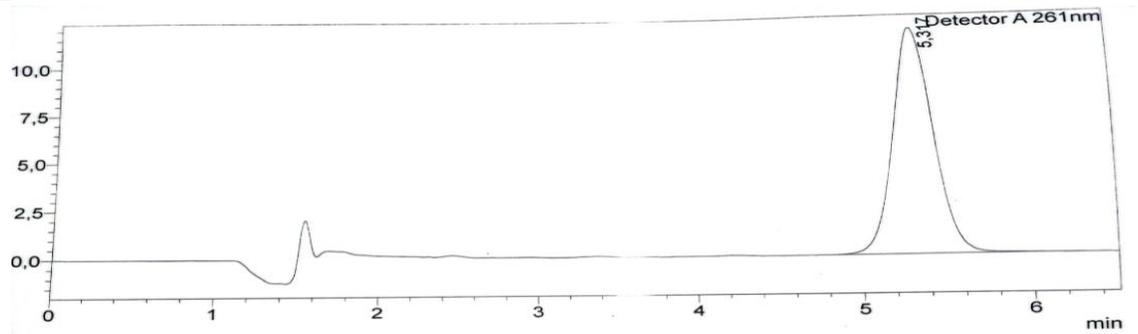
Annexe 1 : Chromatogrammes des injections de la solution standard 1 du test de dissolution :

Numéro d'injection	Chromatogrammes
Injection 1	 <p>The chromatogram for Injection 1 shows a baseline with a small peak at approximately 1.5 minutes and a large, sharp peak at 5.220 minutes. The y-axis is labeled 'Detector A 261nm' and ranges from 0 to 10. The x-axis is labeled 'min' and ranges from 0 to 6. The peak at 5.220 minutes reaches a height of approximately 10.</p>
Injection 2	 <p>The chromatogram for Injection 2 shows a baseline with a small peak at approximately 1.5 minutes and a large, sharp peak at 5.324 minutes. The y-axis is labeled 'Detector A 261nm' and ranges from 0.0 to 10.0. The x-axis is labeled 'min' and ranges from 0 to 6. The peak at 5.324 minutes reaches a height of approximately 10.0.</p>
Injection3	 <p>The chromatogram for Injection 3 shows a baseline with a small peak at approximately 1.5 minutes and a large, sharp peak at 5.324 minutes. The y-axis is labeled 'Detector A 261nm' and ranges from 0.0 to 10.0. The x-axis is labeled 'min' and ranges from 0 to 6. The peak at 5.324 minutes reaches a height of approximately 10.0.</p>

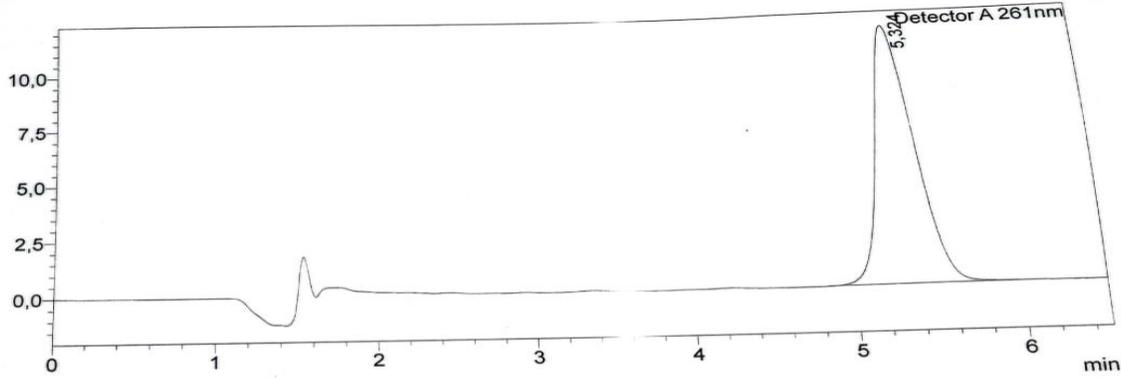
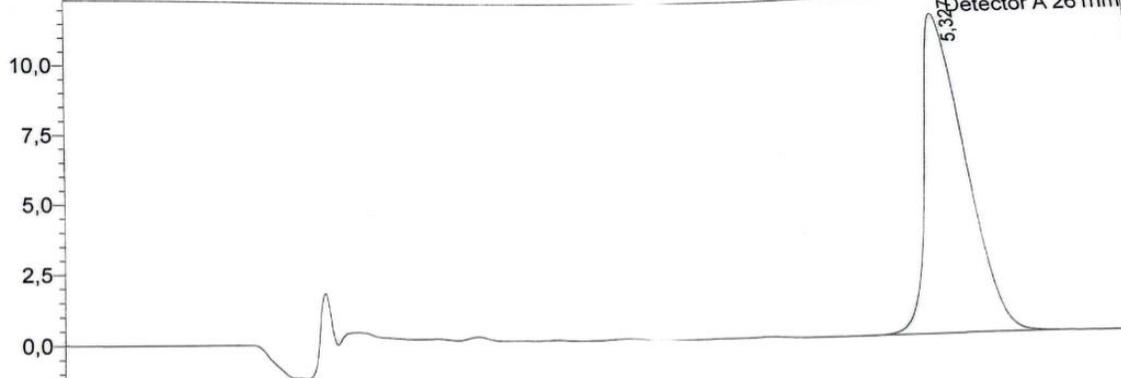
Injection4



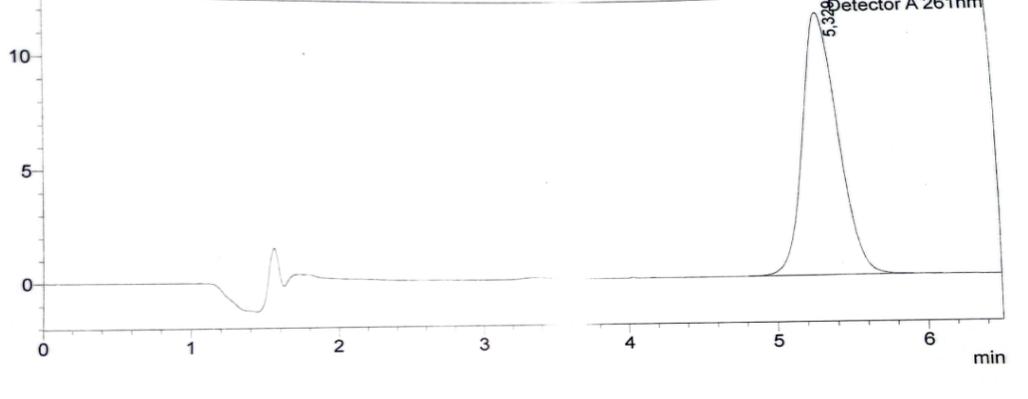
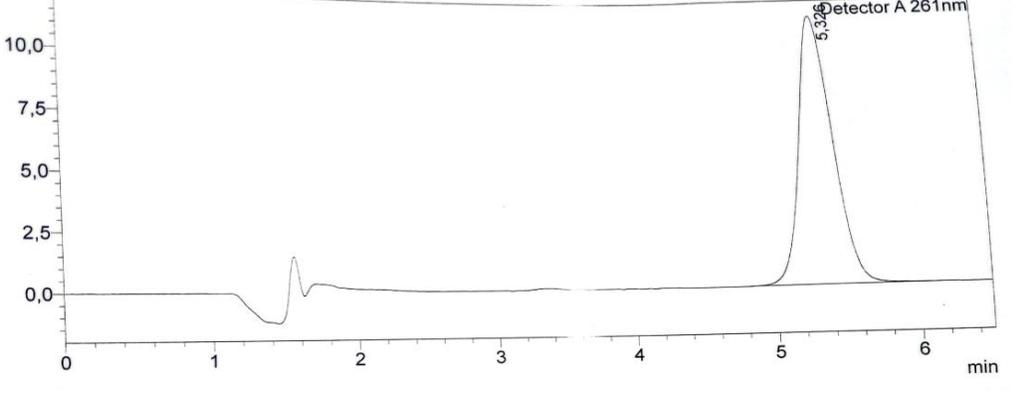
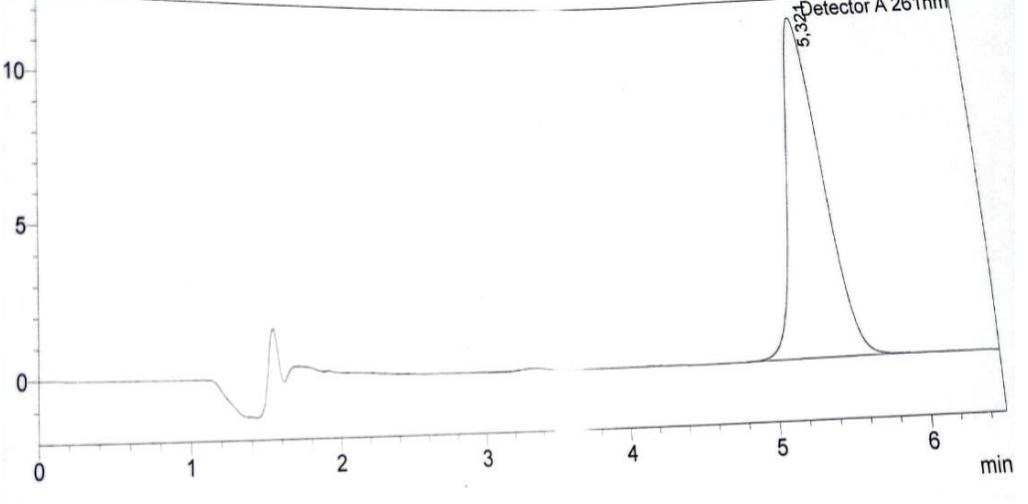
Injection5

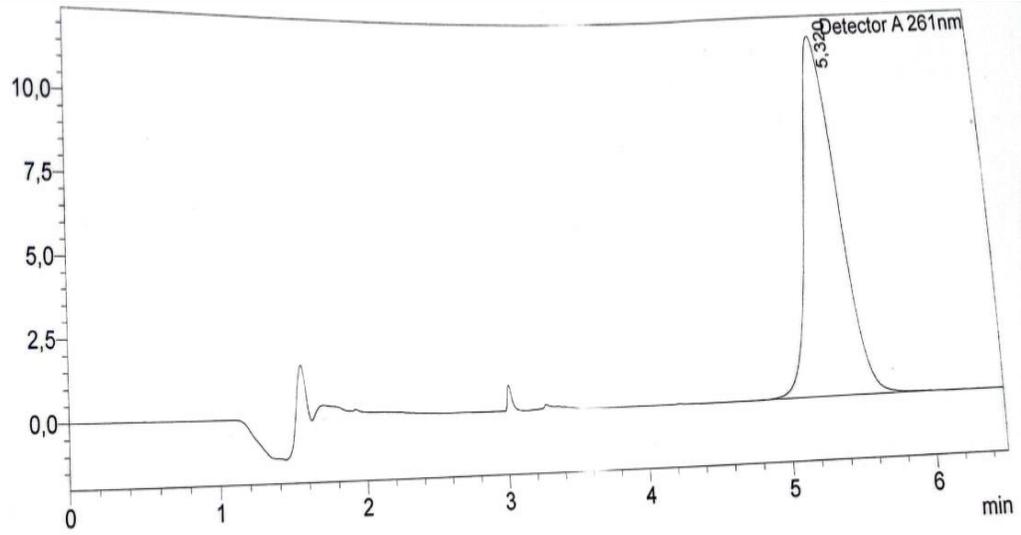
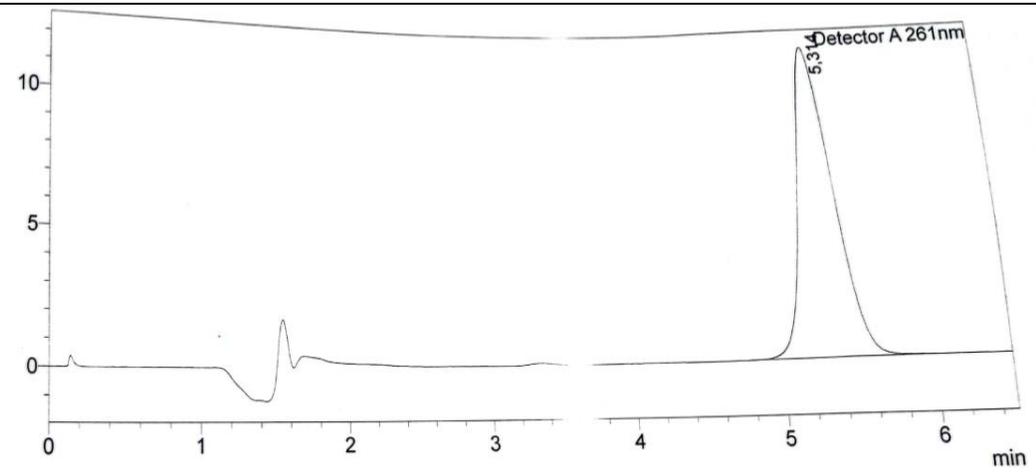
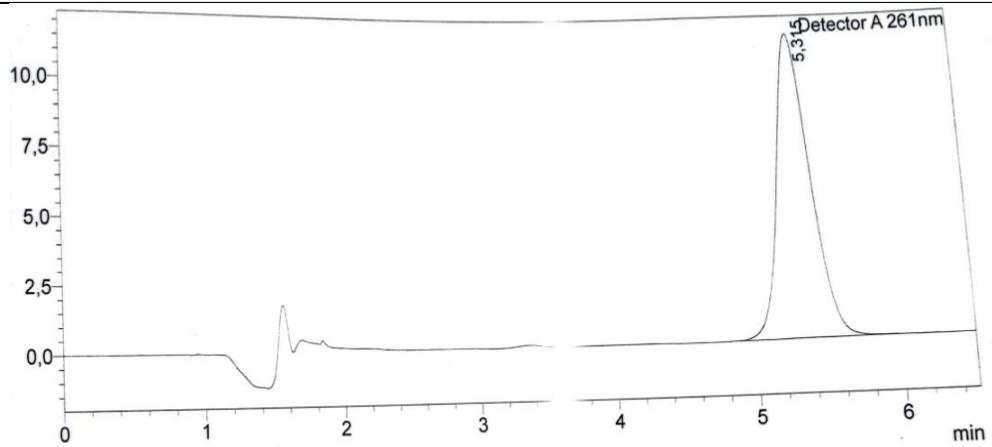


Annexe 2 :Chromatogrammes des injections de la solution standard 2 du test de dissolution

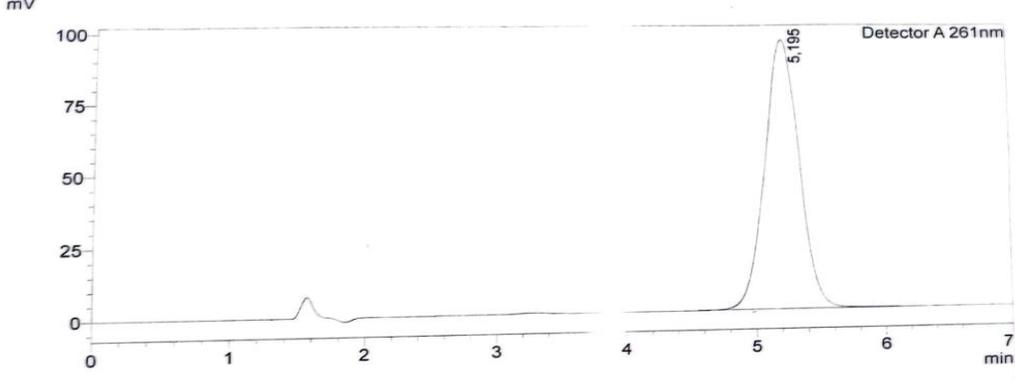
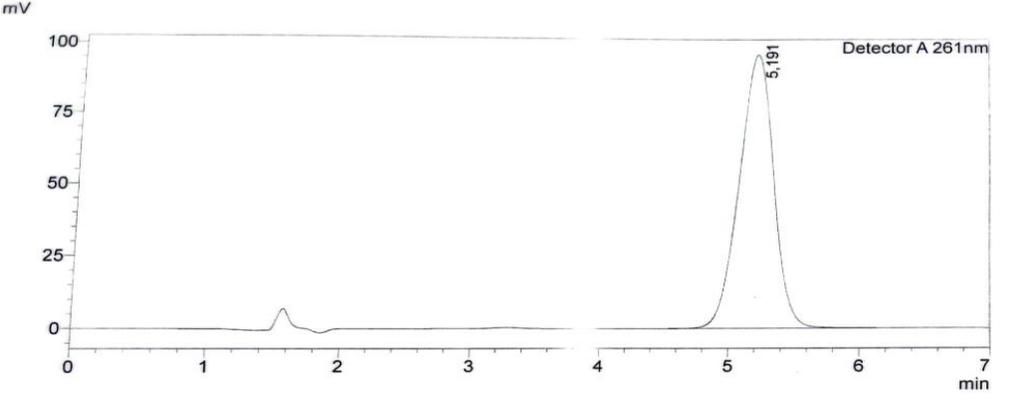
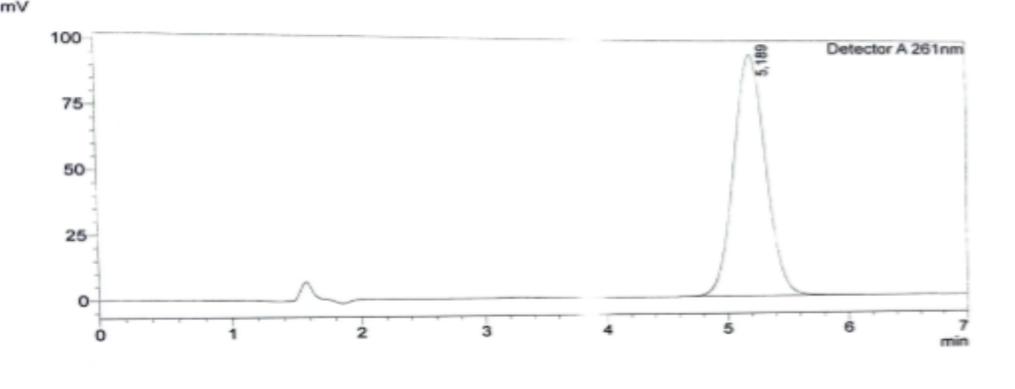
Numéro d'injection	Chromatogrammes
Injection 1	 <p>The chromatogram for Injection 1 shows a baseline with a small peak at approximately 1.5 minutes and a large, sharp peak at 5.324 minutes. The y-axis is labeled from 0.0 to 10.0, and the x-axis is labeled from 0 to 6 minutes. The detector is identified as 'Detector A 261nm'.</p>
Injection 2	 <p>The chromatogram for Injection 2 shows a baseline with a small peak at approximately 1.5 minutes and a large, sharp peak at 5.327 minutes. The y-axis is labeled from 0.0 to 10.0, and the x-axis is labeled from 0 to 6 minutes. The detector is identified as 'Detector A 261nm'.</p>

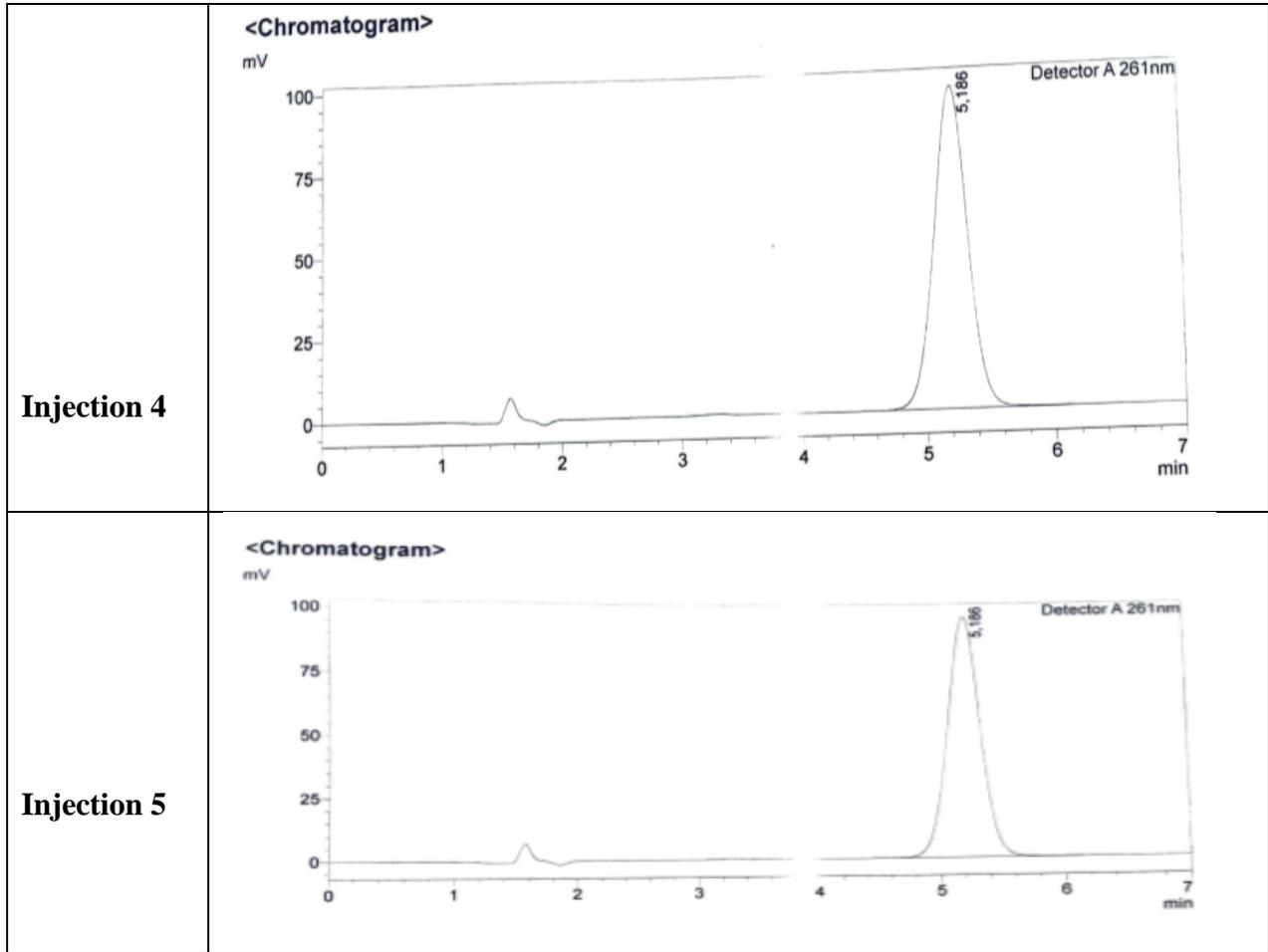
Annexe 3 : Chromatogrammes des injections de la solution d'échantillons du test de dissolution

Echantillon	Chromatogrammes
Ech 1	 <p>Chromatogram for Ech 1. The y-axis represents detector response with a scale from 0 to 10. The x-axis represents time in minutes from 0 to 6. A major peak is observed at 5.326 minutes, reaching a response of approximately 10. A smaller peak is visible around 1.5 minutes. The detector is labeled 'Detector A 261nm'.</p>
Ech 2	 <p>Chromatogram for Ech 2. The y-axis represents detector response with a scale from 0.0 to 10.0. The x-axis represents time in minutes from 0 to 6. A major peak is observed at 5.326 minutes, reaching a response of approximately 10.0. A smaller peak is visible around 1.5 minutes. The detector is labeled 'Detector A 261nm'.</p>
Ech 3	 <p>Chromatogram for Ech 3. The y-axis represents detector response with a scale from 0 to 10. The x-axis represents time in minutes from 0 to 6. A major peak is observed at 5.326 minutes, reaching a response of approximately 10. A smaller peak is visible around 1.5 minutes. The detector is labeled 'Detector A 261nm'.</p>

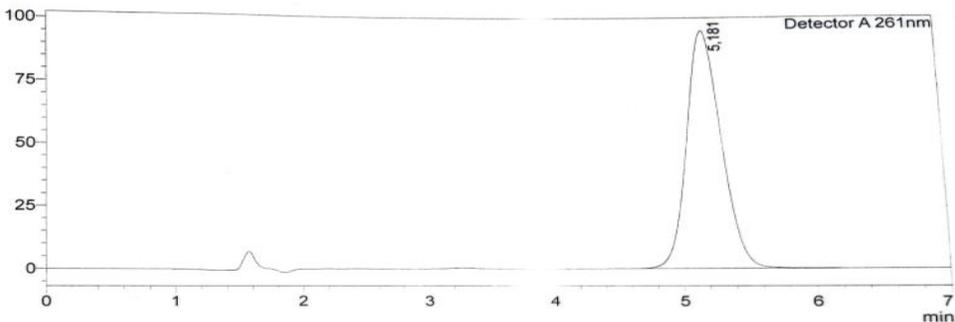
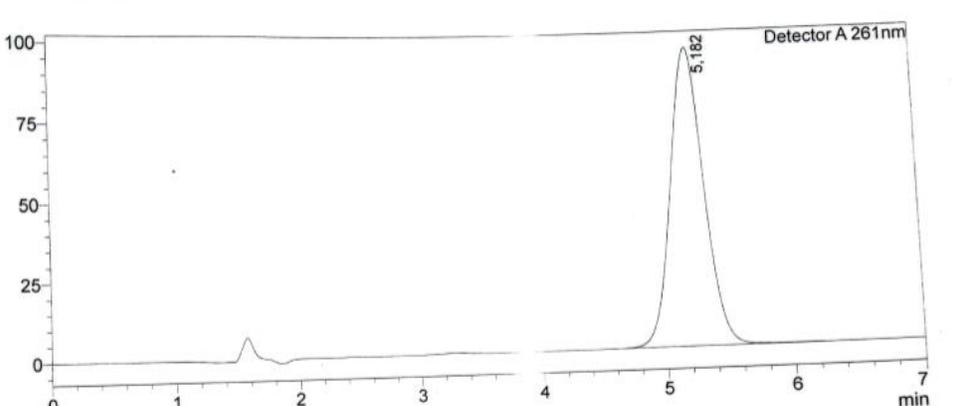
Ech 4**Ech 5****Ech 6**

Annexe 4: Chromatogrammes des injections de la solution standard 1 du test de dosage.

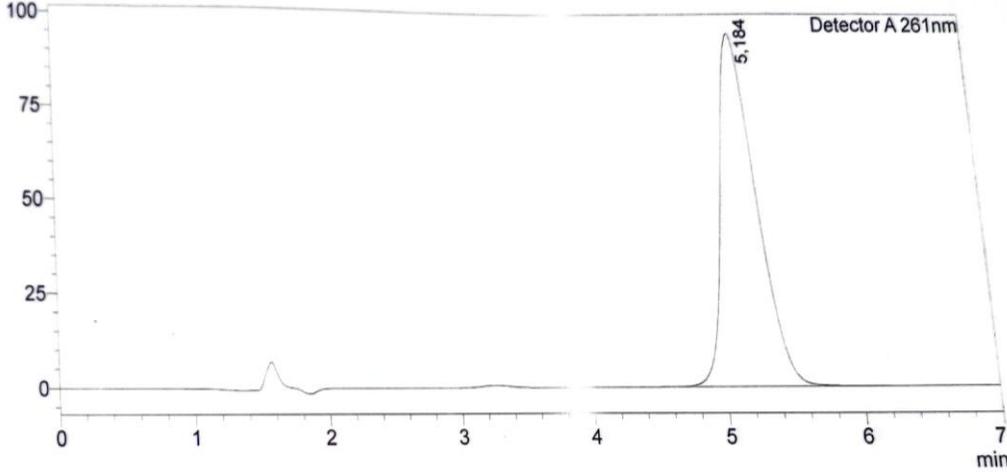
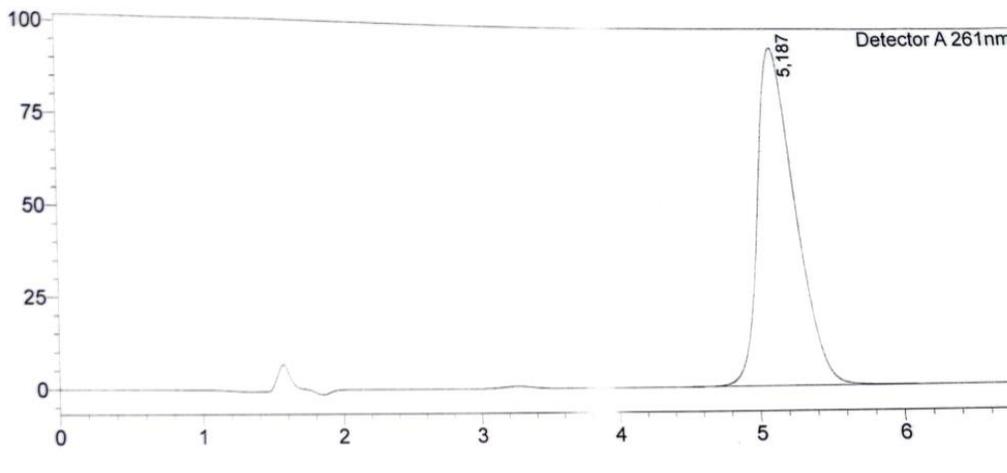
Numéros d'injections	Chromatogrammes
Injection 1	<p data-bbox="391 390 618 411"><Chromatogram></p>  <p data-bbox="391 422 423 443">mV</p> <p data-bbox="1247 443 1398 464">Detector A 261nm</p> <p data-bbox="1166 453 1198 474">5.195</p> <p data-bbox="1365 768 1398 789">7 min</p> <p>The chromatogram for Injection 1 shows a baseline with a small peak at approximately 1.5 minutes and a major peak at 5.195 minutes. The y-axis is labeled 'mV' and ranges from 0 to 100. The x-axis is labeled 'min' and ranges from 0 to 7. The detector is identified as 'Detector A 261nm'.</p>
Injection 2	<p data-bbox="391 837 618 858"><Chromatogram></p>  <p data-bbox="391 869 423 890">mV</p> <p data-bbox="1247 911 1398 932">Detector A 261nm</p> <p data-bbox="1166 921 1198 942">5.191</p> <p data-bbox="1365 1236 1398 1257">7 min</p> <p>The chromatogram for Injection 2 shows a baseline with a small peak at approximately 1.5 minutes and a major peak at 5.191 minutes. The y-axis is labeled 'mV' and ranges from 0 to 100. The x-axis is labeled 'min' and ranges from 0 to 7. The detector is identified as 'Detector A 261nm'.</p>
Injection 3	<p data-bbox="391 1327 618 1348"><Chromatogram></p>  <p data-bbox="391 1358 423 1379">mV</p> <p data-bbox="1247 1400 1398 1421">Detector A 261nm</p> <p data-bbox="1166 1411 1198 1432">5.189</p> <p data-bbox="1365 1705 1398 1726">7 min</p> <p>The chromatogram for Injection 3 shows a baseline with a small peak at approximately 1.5 minutes and a major peak at 5.189 minutes. The y-axis is labeled 'mV' and ranges from 0 to 100. The x-axis is labeled 'min' and ranges from 0 to 7. The detector is identified as 'Detector A 261nm'.</p>



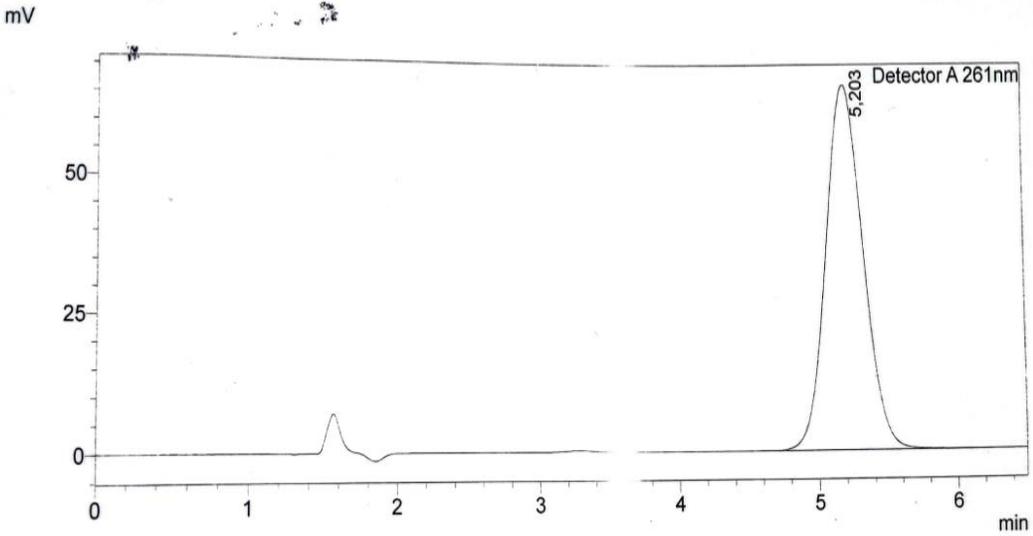
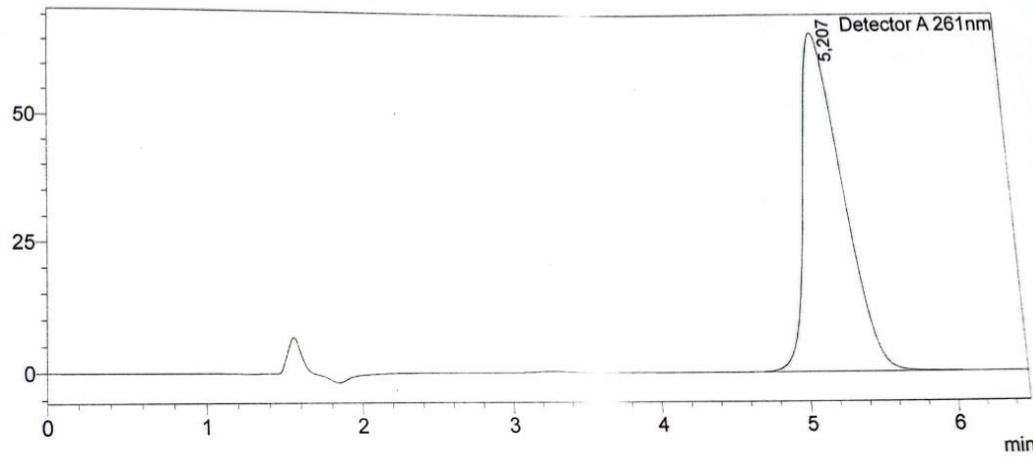
Annexe 5: Chromatogrammes des injections de la solution standard 2 du test de dosage.

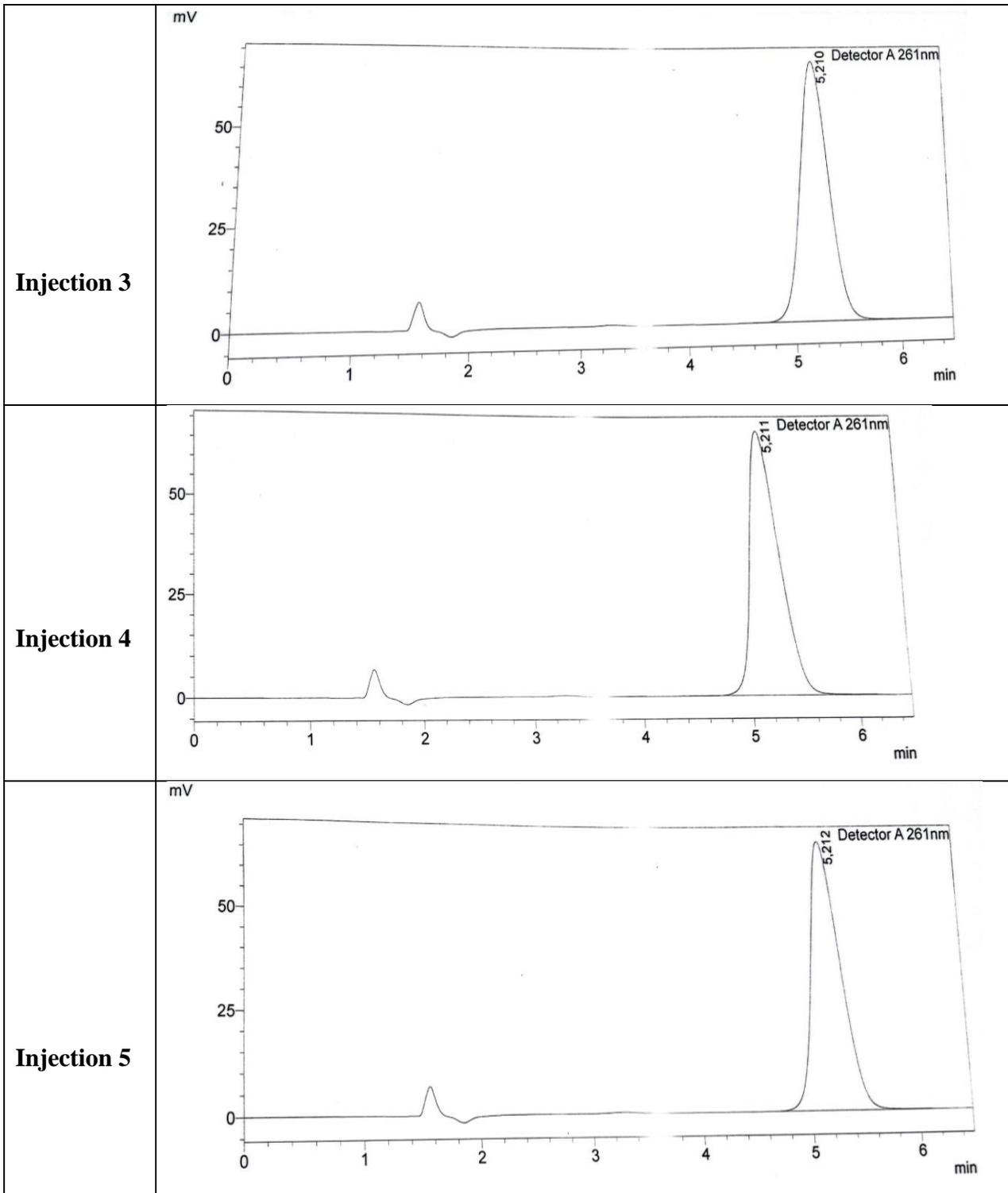
Numéros d'injections	Chromatogrammes
Injection 1	<p data-bbox="394 384 610 411"><Chromatogram></p> <p data-bbox="394 411 427 432">mV</p>  <p data-bbox="1222 447 1377 468">Detector A 261nm</p> <p data-bbox="1360 737 1393 758">min</p> <p>Detailed description: This chromatogram shows a baseline with a small peak at approximately 1.5 minutes and a major peak at 5.181 minutes. The y-axis represents signal intensity in mV, ranging from 0 to 100. The x-axis represents time in minutes, ranging from 0 to 7. The detector is labeled as 'Detector A 261nm'.</p>
Injection 2	<p data-bbox="394 804 610 831"><Chromatogram></p> <p data-bbox="394 831 427 852">mV</p>  <p data-bbox="1222 867 1377 888">Detector A 261nm</p> <p data-bbox="1360 1241 1393 1262">min</p> <p>Detailed description: This chromatogram shows a baseline with a small peak at approximately 1.5 minutes and a major peak at 5.182 minutes. The y-axis represents signal intensity in mV, ranging from 0 to 100. The x-axis represents time in minutes, ranging from 0 to 7. The detector is labeled as 'Detector A 261nm'.</p>

Annexe 6: Chromatogrammes des injections de la solution d'essai du test de dosage.

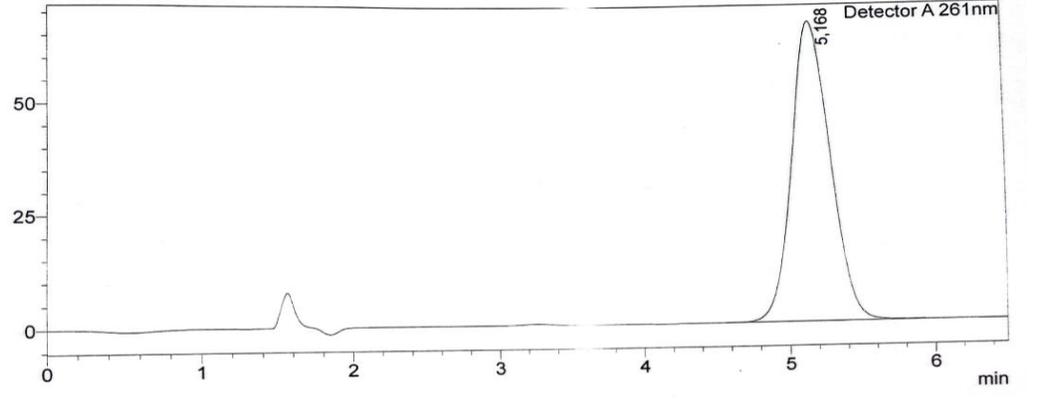
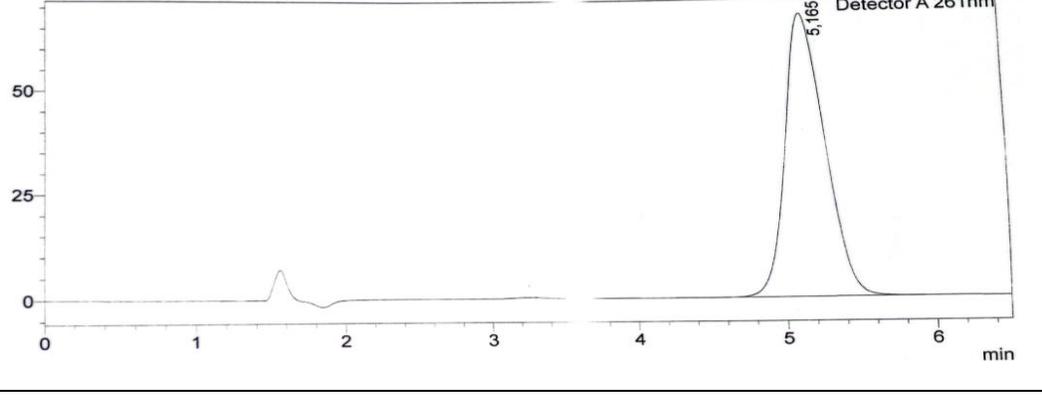
Numéro d'essai	Chromatogrammes
Essai 1	 <p>Chromatogram for Essai 1. The y-axis represents relative intensity from 0 to 100, and the x-axis represents time in minutes from 0 to 7. A major peak is observed at 5.184 minutes, reaching a relative intensity of approximately 95. A smaller peak is visible at approximately 1.5 minutes. The detector is labeled 'Detector A 261nm'.</p>
Essai 2	 <p>Chromatogram for Essai 2. The y-axis represents relative intensity from 0 to 100, and the x-axis represents time in minutes from 0 to 7. A major peak is observed at 5.187 minutes, reaching a relative intensity of approximately 95. A smaller peak is visible at approximately 1.5 minutes. The detector is labeled 'Detector A 261nm'.</p>

Annexe 7: Chromatogrammes des injections de la solution standard1 du test d'uniformité de teneur de PA.

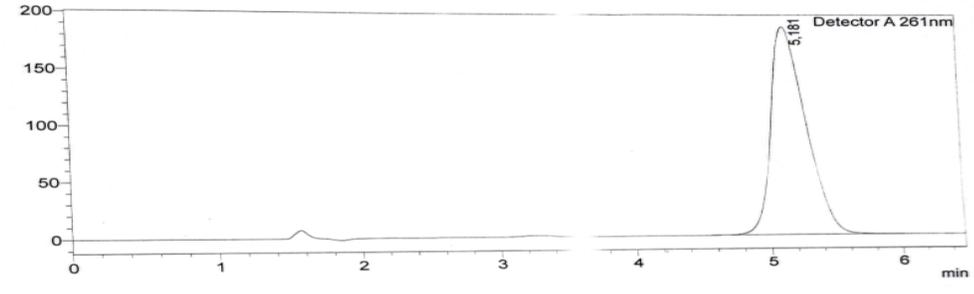
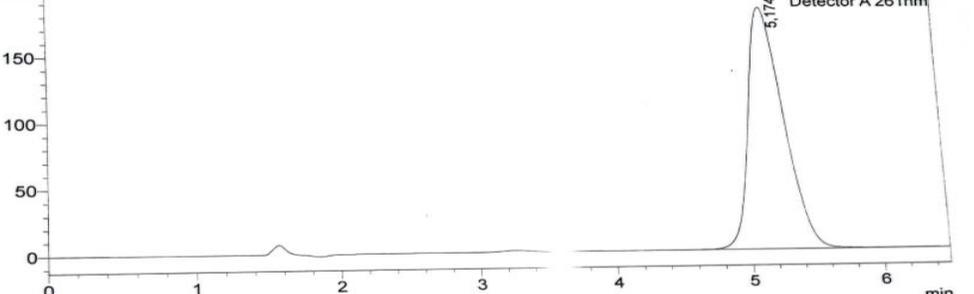
Numéros d'injections	Chromatogrammes
Injection 1	 <p>The chromatogram for Injection 1 shows a signal in mV over a 6-minute period. The y-axis ranges from 0 to 50 mV. A small peak is visible at approximately 1.5 minutes. A major, sharp peak is observed at 5.203 minutes, reaching a height of approximately 50 mV. The detector is labeled 'Detector A 261nm'.</p>
Injection 2	 <p>The chromatogram for Injection 2 shows a signal in mV over a 6-minute period. The y-axis ranges from 0 to 50 mV. A small peak is visible at approximately 1.5 minutes. A major, sharp peak is observed at 5.207 minutes, reaching a height of approximately 50 mV. The detector is labeled 'Detector A 261nm'.</p>

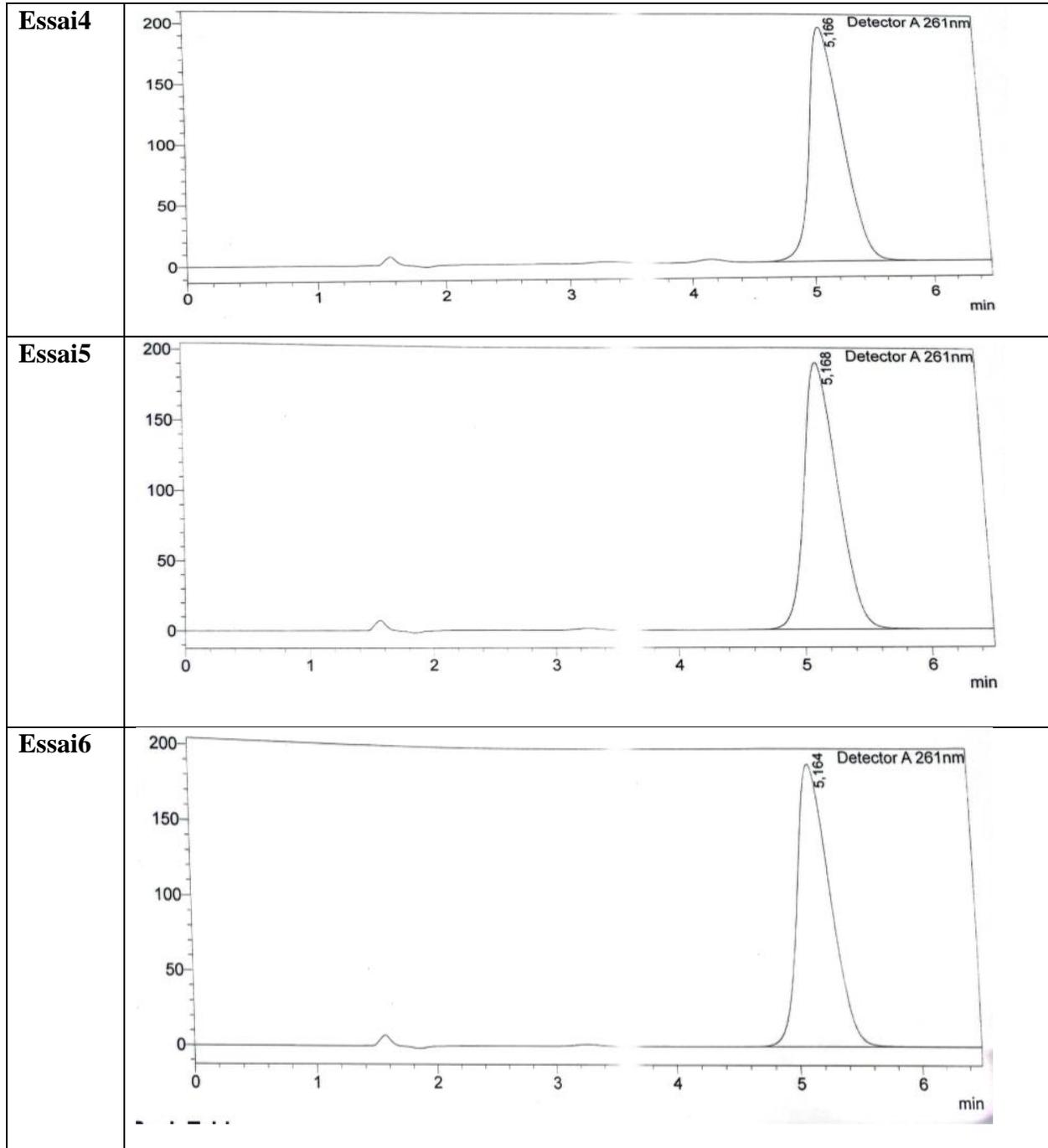


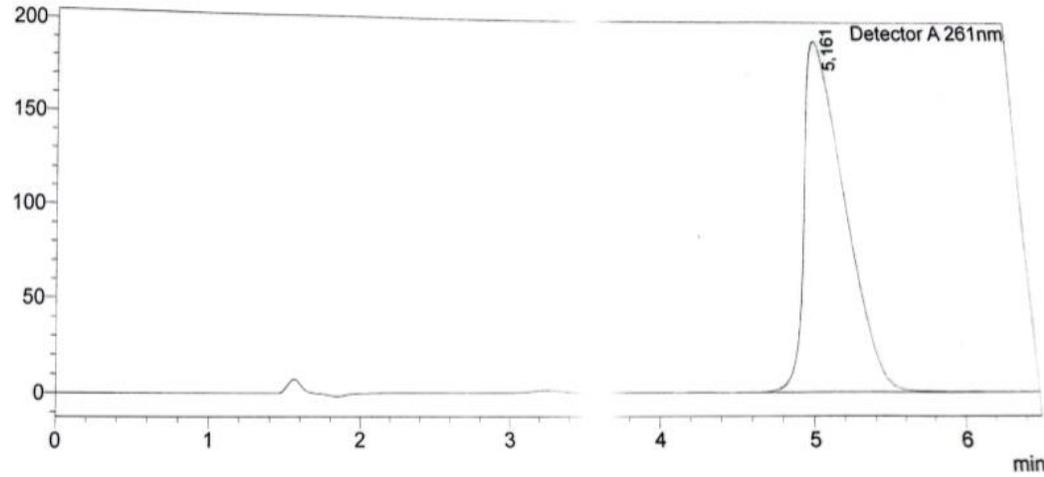
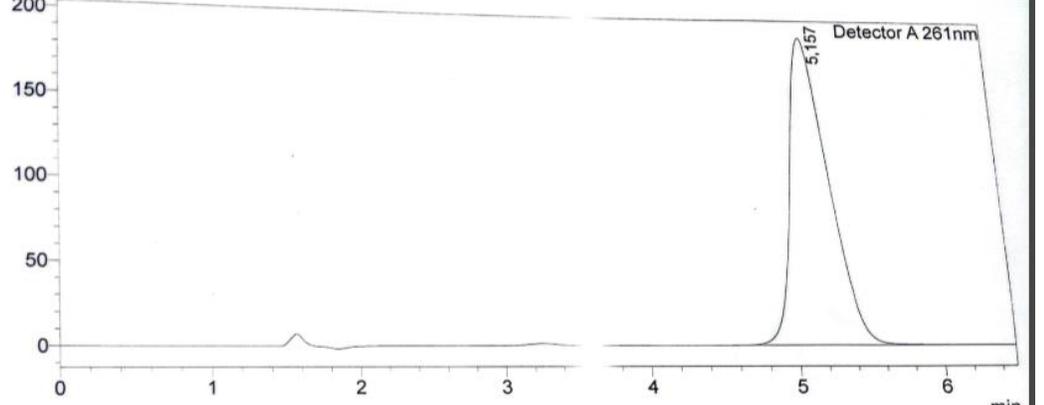
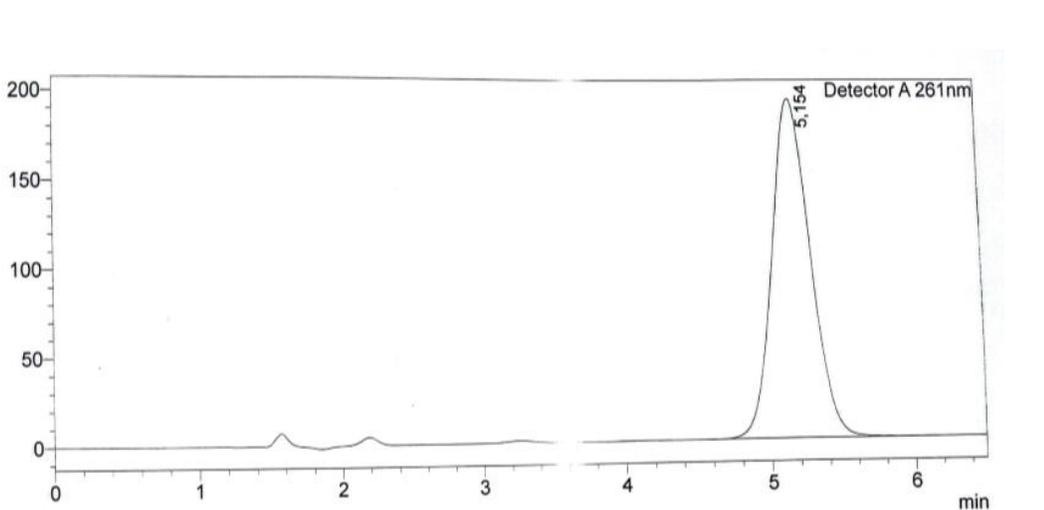
Annexe 8: Chromatogrammes des injections de la solution standard 2 du test d'uniformité de teneur de PA.

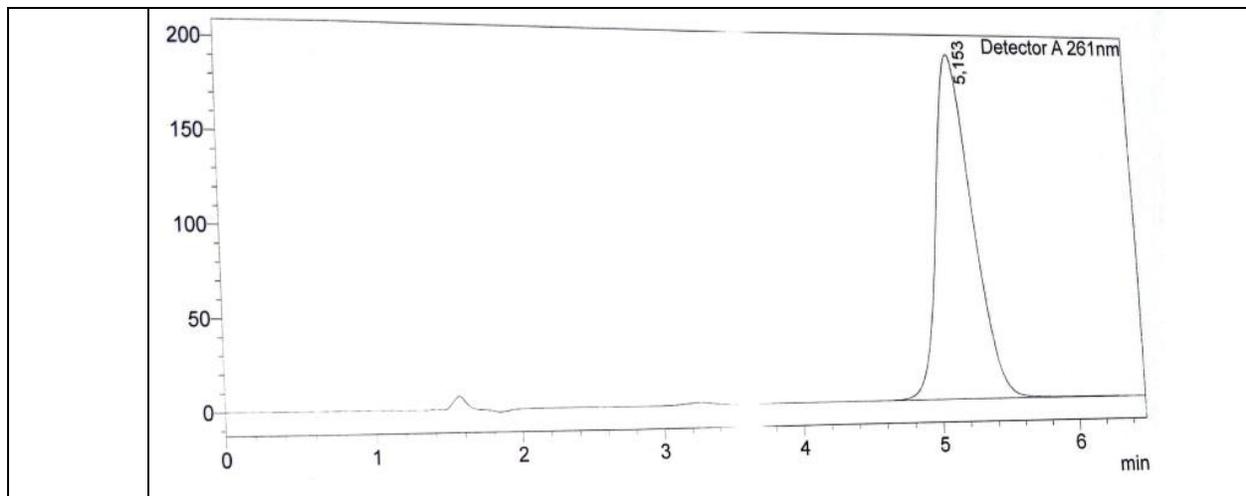
Numéro d'injection	Chromatogrammes
Injection 1	 <p>The chromatogram for Injection 1 shows a baseline with a small peak at approximately 1.5 minutes and a large, sharp peak at 5.168 minutes. The y-axis represents detector response, with markers at 0, 25, and 50. The x-axis represents time in minutes, with markers from 0 to 6. The detector is labeled 'Detector A 261nm'.</p>
Injection 2	 <p>The chromatogram for Injection 2 shows a baseline with a small peak at approximately 1.5 minutes and a large, sharp peak at 5.165 minutes. The y-axis represents detector response, with markers at 0, 25, and 50. The x-axis represents time in minutes, with markers from 0 to 6. The detector is labeled 'Detector A 261nm'.</p>

Annexe 9: Chromatogrammes des resultats de la solution essai du test d'uniformité de teneur de PA.

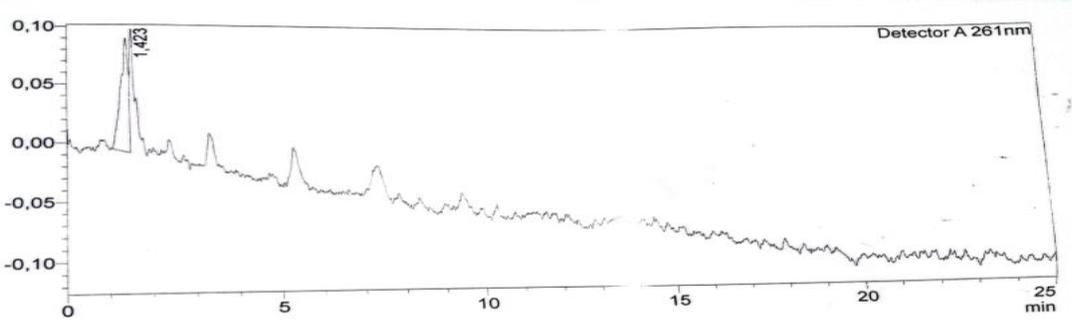
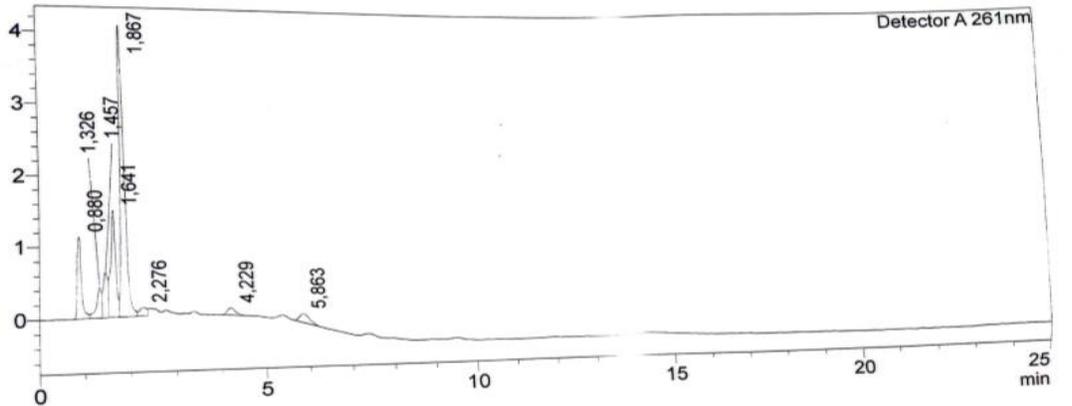
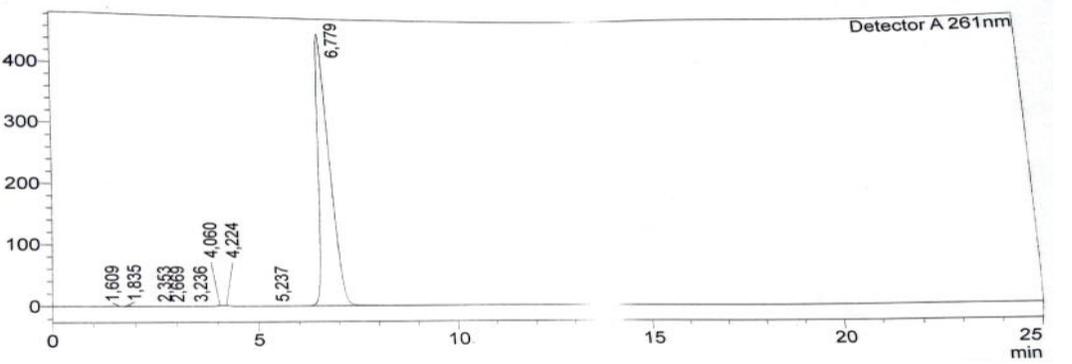
Résultats d'essais	chromatogrammes
Essai1	 <p>Chromatogramme pour l'essai 1. L'axe des ordonnées (intensité) est gradué de 0 à 200. L'axe des abscisses (temps) est gradué de 0 à 6 minutes. Une seule pic principal est observé à 5,181 minutes, atteignant une intensité d'environ 180. Un pic très faible est visible à environ 1,5 minutes. Le détecteur est noté 'Detector A 261nm'.</p>
Essai2	 <p>Chromatogramme pour l'essai 2. L'axe des ordonnées (intensité) est gradué de 0 à 200. L'axe des abscisses (temps) est gradué de 0 à 6 minutes. Une seule pic principal est observé à 5,185 minutes, atteignant une intensité d'environ 180. Un pic très faible est visible à environ 1,5 minutes. Le détecteur est noté 'Detector A 261nm'.</p>
Essai3	 <p>Chromatogramme pour l'essai 3. L'axe des ordonnées (intensité) est gradué de 0 à 200. L'axe des abscisses (temps) est gradué de 0 à 6 minutes. Une seule pic principal est observé à 5,174 minutes, atteignant une intensité d'environ 180. Un pic très faible est visible à environ 1,5 minutes. Le détecteur est noté 'Detector A 261nm'.</p>



Essai7	 <p>Chromatogram for Essai7. The y-axis represents intensity (0 to 200) and the x-axis represents time in minutes (0 to 6). A major peak is observed at 5.161 minutes, reaching an intensity of approximately 180. A minor peak is visible at approximately 1.5 minutes. The detector is labeled "Detector A 261nm".</p>
Essai8	 <p>Chromatogram for Essai8. The y-axis represents intensity (0 to 200) and the x-axis represents time in minutes (0 to 6). A major peak is observed at 5.157 minutes, reaching an intensity of approximately 180. A minor peak is visible at approximately 1.5 minutes. The detector is labeled "Detector A 261nm".</p>
Essai9	 <p>Chromatogram for Essai9. The y-axis represents intensity (0 to 200) and the x-axis represents time in minutes (0 to 6). A major peak is observed at 5.154 minutes, reaching an intensity of approximately 180. A minor peak is visible at approximately 1.5 minutes. The detector is labeled "Detector A 261nm".</p>
Essai10	



Annexe 10: Chromatogrammes des résultats de test de la substance apparentée

Résultats	Chromatogrammes
La phase mobile	 <p>Chromatogramme de la phase mobile. L'axe des ordonnées (signal) varie de -0,10 à 0,10. L'axe des abscisses (temps) va de 0 à 25 minutes. Un pic principal est observé à 1,423 minute. Le détecteur est noté 'Detector A 261nm'.</p>
placebo	 <p>Chromatogramme placebo. L'axe des ordonnées (signal) varie de 0 à 4. L'axe des abscisses (temps) va de 0 à 25 minutes. Plusieurs pics sont observés et étiquetés avec leurs temps de rétention : 0,880, 1,326, 1,457, 1,641, 1,867, 2,276, 4,229, et 5,863. Le détecteur est noté 'Detector A 261nm'.</p>
Dosage d'impureté	 <p>Chromatogramme dosage d'impureté. L'axe des ordonnées (signal) varie de 0 à 400. L'axe des abscisses (temps) va de 0 à 25 minutes. Un pic principal est observé à 6,779 minute. D'autres pics sont étiquetés avec leurs temps de rétention : 1,609, 1,835, 2,353, 2,669, 3,236, 4,060, 4,224, et 5,237. Le détecteur est noté 'Detector A 261nm'.</p>

Année universitaire : 2023-2024	Présenté par : Guedaoura Rayen Ksouri Nada Houria
Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité de Flucazole 150 mg	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie et contrôle qualité	
<p>Dans le domaine pharmaceutique, assurer la qualité et la sécurité des médicaments est primordial. Les patients s'attendent à recevoir des produits efficaces et exempts de contaminants. Pour répondre à ces exigences, les laboratoires pharmaceutiques doivent réaliser des tests rigoureux et conformes aux normes internationales. Le but de cette étude, menée au sein du laboratoire pharmaceutique Pharmidal n.s à Constantine, est de procéder à la fabrication et au contrôle physicochimique et microbiologique du Flucazole 150 mg sous forme de gélule, qui contient le principe actif Fluconazole. Ce projet repose sur un ensemble de tests : Le test physicochimique réalisé à l'aide d'une spectroscopie infrarouge, d'HPLC et de Dissolutest ; Il y a aussi plusieurs paramètres à contrôler, et chaque paramètre a des limites à respecter afin de garantir la conformité et le respect des normes de la pharmacopée européenne (Description, Contenu moyen, Uniformité de masse, Test dissolution, Etanchéité, Identification, Dosage, Uniformité de teneur, Substances apparentées.). Les résultats démontrent la conformité de notre produit.</p> <p>Le contrôle microbiologique a pour but de certifier que notre produit ne contient pas des germes pathogènes. Plusieurs tests ont été effectués (Dénombrement des GAT et LMT, recherche des germes spécifiés : <i>Escherichia coli</i>), les résultats obtenus répondent aux exigences de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition, et confirment que le produit fini est de bonne qualité microbiologique.</p> <p>Le médicament Flucazole 150 mg possède une bonne qualité pharmaceutique.</p>	
Mots-clefs : Flucazole 150 mg, Pharmidal n.s, contrôle qualité, Gélule, Fluconazole.	
Laboratoires de recherche : laboratoire de Pharmidal n.s Constantine	
Président : Dr. Nemouchi Sara (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1).	
Encadrant : Dr. Halmi.Sihem (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1).	
Examineur(s): Dr. Gherboudj Ouissem (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1).	