



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 Appliqué قسم: بيولوجيا تطبيقية

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 du processus de production et de contrôle qualité
physico-chimique et microbiologique du comprimé pelliculé
« Atorvastatine LDM[®] 80 mg »**

Présenté par : REBAI Ghada

Le : 13/06/2024

BECHEKIT Chouaa

Jury d'évaluation :

Président : Dr. AZZOUZ Sarah Maitre de conférences A Université Constantine 1

Rapporteur : Dr. NEMOUCHI Sara Maitre de conférences A Université Constantine 1

Examinatrice : Dr. LATRECHE Asma Maitre de conférences B Université Constantine 1

**Année universitaire
2023 - 2024**



Remerciements

Avant toutes choses, nous remercions Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience pour accomplir cet humble travail.

*Nous tenons tout d'abord à exprimer notre sincère gratitude à notre enseignante, **Dr NEMOUCHI Sara**, Maitre de Conférence A à l'université des Frères Mentouri Constantine 1, pour son encadrement rigoureux, sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'elle nous a témoignée tout au long de ce travail.*

*Avec gratitude, nous tenons à remercier Monsieur le professeur **KACEM CHAOUCH.N** directeur du département biologie appliquée pour ses conseils, son intérêt et la bienveillance qu'il porte à tous les étudiants.*

*Sans oublier les membres de jury **Dr AZZOUZ SARAH** et **Dr LATRECHE ASMA**.*

Nos remerciements vont aussi à toute l'équipe du laboratoire de la production et du contrôle qualité du groupe LDM pour leur précieuse aide.

À tous nos ami(e)s et camarades de master B.C.Q de la promotion 2024.

Dédicace

Tout d'abord, je remercie Dieu, notre créateur, de m'avoir donné la force, la volonté et le courage pour accomplir ce travail.

*À l'homme de ma vie, mon précieux cadeau de Dieu, celui qui a toujours sacrifié pour me voir réussir. À travers les hauts et les bas, tu as été mon roc, ma source d'inspiration et mon guide. Merci pour ton amour inconditionnel, ta sagesse et ton soutien constant. Cette dédicace est un petit geste pour exprimer mon immense gratitude pour tout ce que tu fais, avec tout mon amour et ma reconnaissance, mon très cher père « **Abd El Waheb** ».*

*À la lumière de mes jours, la source de tendresse, je te dédie ce projet avec une immense reconnaissance et un amour profond. Merci de toujours être là, de m'avoir donné des ailes pour voler et des racines pour rester forte. Ton amour et ta sagesse sont les fondations sur lesquelles je bâtis chaque jour de ma vie, mon adorable mère « **Nadira** ».*

*À mon frère, source de force et de soutien. Avec tout mon amour, « **Salah Edine** ».*

*À mes chères sœurs que j'adore, « **Nour Ouiem** » et « **Maram** », pour leur grand soutien moral et leur aide précieuse. Qu'elles trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.*

*À mes grands-pères « **Othman** » et « **Ahmad** ».*

*À mes grands-mères « **Naima** » et « **Khaira** ».*

À mes oncles, tantes, et à tous les membres de ma famille.

*À ma chère amie, « **Chahra** ».*

*Et sans oublier mon binôme, « **Chouaa** ».*

Ghada

Dédicace

"وَأَخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنْ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ"

Après de longues années d'efforts consacrées à la réalisation de mes aspirations et à l'acquisition de connaissances, j'ai porté avec moi les rêves forgés au fil des nuits. Aujourd'hui, je contemple avec satisfaction les fruits de mes travaux, alors que je me tiens au seuil de l'obtention de mon diplôme, fier de ce que j'ai accompli et exprimant ma gratitude. Que Dieu soit loué avant même qu'Il ne soit satisfait, pendant qu'Il l'est, et après Sa satisfaction.

*Avec tout mon amour, je souhaite dédier ma réussite et l'obtention de mon diplôme :
À celui qui a honoré mon nom de titres élogieux, qui m'a soutenu sans réserve et m'a offert son soutien sans rien attendre en retour.*

*À celui qui m'a inculqué la vision de la vie comme un défi, où le savoir et la connaissance sont des armes primordiales, mon premier soutien, ma source de force et de réconfort après Dieu : mon père, **Borhane Eddine**.*

*À celle à qui Dieu a réservé une place au paradis, dont le cœur m'a enveloppé avant même ses bras, qui a allégé mes peines par ses prières, ma mère aimante, la lumière qui a dissipé mes nuits sombres : **Naima**.*

*À celui qui m'a soutenu avec amour dans mes moments de vulnérabilité, en cultivant la confiance et la détermination en moi, celui que Dieu a placé à mes côtés comme un soutien constant, mon frère bien-aimé : **Abed el matin**.*

*À ces anges que Dieu m'a envoyés pour savourer les plaisirs de la vie, qui ont redéfini les notions d'amour, d'amitié et de soutien dans ma vie, mes sœurs : **Chaima, Chahinez et Anfel**.*

À tous ceux qui m'ont prodigué leur force, leur orientation et leur soutien, qui ont cru en moi et m'ont accompagné dans les moments difficiles pour que je puisse atteindre ce que je suis aujourd'hui, mes camarades de classe, que Dieu les guide.

Chouaa

Résumé

Les médicaments, qu'ils soient synthétiques ou naturels, sont essentiels pour prévenir, traiter et atténuer les symptômes des maladies. Leur développement nécessite une attention rigoureuse pour garantir leur sécurité, efficacité et qualité. Ainsi, ils sont soumis à des contrôles qualité stricts à chaque étape, de la recherche à la distribution, pour s'assurer qu'ils respectent les normes requises.

Notre étude a examiné en détail les étapes de production du comprimé « Atorvastatine LDM[®] 80mg » fabriqué par le Laboratoire Diagnostic Maghrébins (LDM). Ce médicament, essentiel pour réduire le cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires, exige une fabrication précise pour garantir une dose correcte et une pureté optimale.

La production commence par la réception et l'inspection des matières premières, soumises à des tests rigoureux pour vérifier leur identité, pureté et conformité aux spécifications. Une fois approuvées, les matières premières sont pesées avec précision, mélangées de façon homogène, puis transformées en granules pour faciliter la compression en comprimés. La compression en comprimés, étape délicate du processus, assure que chaque comprimé a la forme, la taille et la dureté correctes. Les comprimés peuvent être enrobés pour faciliter leur ingestion et protéger le principe actif.

Après la production, chaque lot de comprimés subit des tests de contrôle qualité approfondis, incluant des analyses physico-chimiques et microbiologiques. Ces tests vérifient la teneur en principe actif, la dissolution, la désintégration, la dureté des comprimés et l'absence de contaminants microbiens, garantissant ainsi la sécurité et l'efficacité du médicament. Toutes ces étapes sont réalisées selon les normes de la pharmacopée européenne.

Les résultats de nos analyses ont confirmé que «l'AtorvastatineLDM[®] 80mg» répond pleinement à ces exigences de qualité. Cette rigueur garantit que le médicament peut être commercialisé en toute confiance, offrant aux patients un produit sûr et efficace pour traiter l'hypercholestérolémie et prévenir les maladies cardiovasculaires.

Mots clés : Comprimé, Atorvastatine LDM[®] 80mg, Pharmacopée Européenne, contrôle qualité, physico-chimique, microbiologique, LDM.

Abstract

Drugs, whether synthetic or natural, are essential to prevent, treat and alleviate the symptoms of diseases. Their development requires careful attention to ensure their safety, efficiency and quality. Thus, they are subjected to strict quality controls at every stage, from research to distribution, to ensure that they meet the required standards.

Our study examined in detail the production steps of the tablet «Atorvastatin LDM[®] 80mg» manufactured by the Maghreb Diagnostic Laboratory (LDM). This drug, essential for lowering cholesterol and preventing cardiovascular disease, requires accurate manufacturing to ensure correct dosage and optimal purity.

Production begins with the receipt and inspection of raw materials, subject to rigorous testing to verify their identity, purity and compliance with specifications. Once approved, the raw materials are weighed accurately, mixed homogeneously, then processed into granules to facilitate compression into tablets. Compression into tablets, a delicate step in the process, ensures that each tablet has the correct shape, size and hardness. Tablets can be coated to facilitate ingestion and protect the active ingredient.

After production, each batch of tablets undergoes extensive quality control tests, including physicochemical and microbiological analyses. These tests check the active ingredient content, dissolution, disintegration, tablet hardness and absence of microbial contaminants. All these steps are carried out according to the standards of the European Pharmacopoeia.

The results of our analyses confirmed that «Atorvastatin LDM[®]80mg» fully meets these quality requirements. This rigor ensures that the drug can be marketed with confidence, offering patients a safe and effective product to treat high cholesterol and prevent cardiovascular disease.

Keywords: Tablet, AtorvastatinLDM[®]80mg, European Pharmacopoeia, quality control, physico-chemical, microbiological, LDM.

ملخص

الأدوية، سواء كانت اصطناعية أو طبيعية، ضرورية للوقاية من الأمراض وعلاجها والتخفيف من أعراضها. ويتطلب تطويرها اهتمامًا صارمًا لضمان سلامتها وفعاليتها وجودتها. وبالتالي، فهي تخضع لضوابط جودة صارمة في كل مرحلة، بدءًا من البحث وحتى التوزيع، للتأكد من أنها تلبى المعايير المطلوبة.

تناولت دراستنا بدقة مراحل إنتاج قرص «Atorvastatine LDM[®]80mg» المصنع من قبل مختبرات (LDM). هذا الدواء، الحيوي لتخفيض الكوليسترول والوقاية من الأمراض القلبية والوعائية، يتطلب تصنيعًا دقيقًا لضمان الجرعة الصحيحة والنقاء الأمثل.

تبدأ عملية الإنتاج بتلقي وتفتيش المواد الخام، التي تخضع لاختبارات صارمة للتحقق من هويتها ونقاوتها والامتثال للمواصفات. بمجرد الموافقة عليها، توزن المواد الخام بدقة، وتمزج بشكل متجانس، ثم يتم تحويلها إلى حبيبات لتسهيل ضغطها في أقراص. الضغط على الأقراص، خطوة حساسة في العملية، يضمن أن يكون لكل قرص الشكل والحجم والصلابة الصحيحة. قد يتم تغطية الأقراص لتسهيل الابتلاع وحماية المادة الفعالة.

بعد الإنتاج، تخضع كل دفعة من الأقراص لاختبارات شاملة للتحكم في الجودة، بما في ذلك التحاليل الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية. تتحقق هذه الاختبارات من محتوى المكون الفعال، والنوبان، والتفتت، وصلابة الأقراص، وعدم وجود شوائب ميكروبية، مما يضمن السلامة والفعالية للدواء. تتم جميع هذه الخطوات وفقا لمعايير الفارماكوبية الأوروبية.

أكدت نتائج تحاليلنا أن «Atorvastatine LDM[®]80mg» يفي بالكامل بمتطلبات الجودة هذه. تضمن هذه الدقة تسويق الدواء بثقة، مما يوفر للمرضى منتجًا آمنًا وفعالًا لعلاج فرط الكوليسترول والوقاية من الأمراض القلبية والوعائية.

كلمات مفتاحية: قرص، أتورفاستاتين 80 ملغ، دستور الأدوية الأوروبي، التحكم في الجودة، الفيزيائي الكيميائي، الميكروبيولوجي، LDM.

Liste des figures :

Figure 1 : Constitutions des médicaments.	6
Figure 2 : Médicament ATORVASTATINE LDM [®] 80mg.	13
Figure 3 : La formule squelettique d'ATORVASTATINE Calcique Trihydraté.	13
Figure 4 : Structure chimique de stéarate de magnésium.	14
Figure 5 : Formule squelettique de cellulose microcristalline.	15
Figure 6 : Structure chimique de lactose monohydraté.	15
Figure 7 : Structure chimique de croscarmellose sodique.	16
Figure 8 : Structure chimique de carbonate de calcium.	16
Figure 9 : Structure chimique d'hydroxypropylcellulose.	17
Figure 10 : Formule squelettique de polysorbate 80.	17
Figure 11 : Structure chimique d'Opadry blanc.	18
Figure 12 : Les étapes nécessaires avant le début de la fabrication des médicaments.	21
Figure 13 : Salle de granulation.	24
Figure 14 : La comprimeuse.	26
Figure 15 : La pelliculeuse.	27
Figure 16 : Salle de conditionnement LDM.	27
Figure 17 : Salle de conditionnement primaire LDM.	28
Figure 18 : Structure de l'Assurance qualité des médicaments.	30
Figure 19 : Etapes de la production d'Atorvastatine LDM [®] 80mg.	38
Figure 20 : Etapes de la granulation.	39
Figure 21 : Etapes de la pesée.	40
Figure 22 : Etapes de compression.	42

Figure 23 : Étapes de pelliculage.	44
Figure 24 : Diagramme de fabrication.	48
Figure 25 : Filtre seringue de 0.45µm.	50
Figure 26 : Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	61
Figure 27 : Recherche de <i>pseudomonasaeruginosa</i>	62
Figure 28 : Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i>	62
Figure 29 : Recherche de <i>salmonella</i>	63
Figure 30 : Résumé des analyses microbiologiques de l'Atorvastatine LDM [®] 80mg.	64
Figure 31 : Résumé des analyses microbiologiques de l'Atorvastatine LDM [®] 80mg.	65
Figure 32 : Chromatogrammes de dosage du principe actif.	70
Figure 33 : Chromatogramme de dissolution de l'Atorvastatine LDM [®] 80mg.	73
Figure 34 : Chromatogrammes de dosage des substances apparentées d'Atorvastatine LDM [®] 80mg.	75
Figure 35 : Résultats de contrôle microbiologique d'Atorvastatine LDM [®] 80mg.	76

Liste des tableaux

Tableau 1: Diverses catégories d'excipients.	7
Tableau 2 : Formes galéniques les plus courantes.	8
Tableau 3 : Différents tests physicochimique exigés par la pharmacopée pour contrôler la qualité des matières première.	32
Tableau 4 : Différents tests physicochimique exigés par la pharmacopée pour le contrôle au cours de fabrication.	33
Tableau 5 : Différents tests physico-chimique exigés par la pharmacopée pour qualité de produit fini.	34
Tableau 6 : Caractéristiques de germes pathogènes recherchés.	36
Tableau 7: Contrôle physico-chimique au cours de la granulation (IPC).	42
Tableau 8 : Teste en cours de compression.	43
Tableau 9 : Tests en cours de pelliculage.	46
Tableau 10 : Condition chromatographique pour le dosage.	50
Tableau 11 : Séquence d'injection.	51
Tableau 12 : Séquence d'injection.	52
Tableau 13 : Condition chromatographie de l'HPLC.	53
Tableau 14 : Paramètre de l'appareille de dissolution.	54
Tableau 15 : Nombre d'injection des solutions.	55
Tableau 16 : Conformité du système chromatographie.	55
Tableau 17: Conditions chromatographiques.	56
Tableau 18 : Nombre d'injection des solutions.	58
Tableau 19 : Conformité du système chromatographique.	58
Tableau 20 : Norme des tests physico chimique du produit fini "Atorvastatine LDM [®] 80 mg".	59
Tableau 21 : Les milieux utilisés, la durée d'incubation et normes pour le dénombrement. .	61
Tableau 22 : Contrôle de l'humidité résiduelle d'Atorvastatine LDM [®] 80mg.	66
Tableau 23 : Tests au cours de compression d'Atorvastatine LDM [®] 80mg.	66

Tableau 24 : Contrôle au cours de pelliculage d'Atorvastatine LDM [®] 80mg.....	67
Tableau25 : Aspect de l'Atorvastatine LDM [®] 80mg.	68
Tableau 26 : Identification de l'Atorvastatine LDM [®] 80mg.....	68
Tableau 27 : Masse moyenne de l'Atorvastatine LDM [®] 80mg.	69
Tableau 28 : Uniformité de masse de l'Atorvastatine LDM [®] 80mg.....	69
Tableau 29 : Dosage d'Atorvastatine LDM [®] 80mg.	70
Tableau 30 : Uniformité de la teneur d'Atorvastatine LDM [®] 80mg.....	71
Tableau 31 : Résultats du test de dissolution d'Atorvastatine LDM [®] 80mg.....	72
Tableau 32 : Substances apparentées de l'Atorvastatine LDM [®] 80mg.....	74
Tableau 33 : Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM [®] 80mg (produit fini).....	77

Liste des abréviations

OMS : Organisation mondiale de la santé.

LDM : Laboratoire de Diagnostic Magrébin.

AMM : Autorisation de Mise sur Marché.

L'ANSM : L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de la santé.

DCI : Dénomination commune international.

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie.

PA: Principe Actif.

VLDL: Very Low Density Lipoprotein.

LDL : Lipoprotéine de basse densité.

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

BPD : Bonne Pratique de Distribution.

USP : Pharmacopée des états Unis.

PB : Pharmacopée Britannique.

EP : Pharmacopée Européenne.

ISO: International Organization for Standardization.

MP : Matière première.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

IPC: In process control.

IR: Infra rouge.

CP : Comprimé.

XLD :Xylose-Lysine-Désoxycholate.

BPL: Bonne Pratique De Laboratoire.

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques.

AQ : Assurance qualité.

°C : Degrée celsius.

atm : L'atmosphère.

Kg : Kilogramme.

KN : Kilonewton.

PVC : Polychlorure de vinyle.

DDP : Date de péremption.

DDF : Date de fabrication.

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance.

pH : potential Hydrogène.

STD : Solution standard.

µm: Micromètre.

RPM : Rotation par minute.

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux.

DMLT : Dénombrement des moisissures / levures totaux.

TSB : Trypticsoybroth, milieu liquide aux peptones de caséine et du soja.

TSA : Trypticsoy agar, milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja.

SDA : Milieu sabouraud dextrose gélosé.

UFC/g : Unité formant colonies par gramme de produit.

MCA : Milieu gélosé de maconkey.

RVB : Milieu rappaport –vassiliadis bouillon.

Table des matières

Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des figures :	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Table des matières	
<i>Introduction</i>	1
<i>Synthèse bibliographique</i>	4
Chapitre I : Pharmacologie générale et présentation de L'Atorvastatine LDM® 80mg	3
1. Pharmacologie générale :	4
.....	4
1.1 Définition :	4
2.1 Définition :	4
2.2 Origine des médicaments :	4
2.2.1 Origine naturelle :	4
2.3 Composition d'un médicament :	6
2.4 Différents types des médicaments :	7
2.5 Formes galéniques des médicaments et voies d'administration :	8
2.6 Différentes classes thérapeutiques de médicaments :	10
3. Présentation de l'Atorvastatine LDM® 80mg :	12
3.1 Définition et formule :	12
3.1.2 Dénomination :	13
3.2 Composition :	14
3.2.1 Stéarate de magnésium :	14
3.2.2 Cellulose microcristalline :	15
3.2.3 Lactose monohydraté :	15
3.2.4 Croscarmellose sodique :	16
3.2.5 Carbonate de calcium :	16
3.2.6 Hydroxypropylcellulose	17
3.2.7 Polysorbate 80 :	17
3.2.8 Opadry blanc :	18
3.3 Mode d'action d'Atorvastatine LDM® 80mg :	18
3.4 Effets indésirables :	19

CHAPITRE II :	19
Processus de fabrication des comprimés pelliculés	19
4 . Définition de la fabrication :	20
4.1 Fabrication d'un médicament (comprimé pelliculés):	22
4.1.1 Les comprimés:	22
4.1.2 Stockage des matières premières:	22
4.2 Différentes étapes de fabrication d`un comprimé pelliculé :	23
4.2.1 La pesée :	23
4.2.2 Tamisage :	23
4.2.3 Granulation :	24
4.2.4 Mélange :	25
4.2.5 Compression :	26
4.2.6 L`enrobage des comprimés :	26
4.2.7 Conditionnement :	27
Chapitre III :L`assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique	29
5. Qualité :	30
5.1 Définition :	30
5.2 Assurance qualité :	30
5.2.1 Contrôle qualité :	31
5.2.2 Contrôle physico-chimique :	31
5.2.3 Contrôle microbiologique :	35
5.2.4 Les bonnes pratiques de fabrication «BPF» :	36
5.2.5 Les bonnes pratiques du laboratoire «BPL» :	37
5.2.6 Autorisation de mise sur le marché «AMM» :	37
5.2.7 La pharmacopée :	37
<i>Etude expérimentale</i>	38
Chapitre IV :Matériel et méthodes	37
6. Production de l'Atorvastatine LDM® 80mg avec le contrôle physico-chimique au cours de fabrication (IPC) :	38
6.1 Etapes de fabrication d'Atorvastatine LDM® 80mg :	38
6.1.1 Conditions nécessaires dans les salles de fabrications :	38
6.1.2 Pesée :	39
6.1.3 Tamisage :	40
6.1.4 Granulation :	40
6.1.5 Compression :	42

6.1.7 Conditionnement :	46
7. Contrôle physico-chimique et microbiologique l'Atorvastatine LDM [®] 80mg (produit fini) :..	49
7.1 Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM [®] 80mg (produit fini) :	49
7.1.1 Aspect :	49
7.1.2 Identification :	49
7.1.3 Masse moyenne / Uniformité de masse :	49
7.1.4 Dosage :	49
7.1.5 Uniformité de teneur :	52
7.1.6 Dissolution :	53
7.1.7 Substance apparentées :	56
7.2.7 Les normes des tests réaliser pour le contrôle physico-chimique du produit fini (Atorvastatine LDM [®] 80 mg) :	59
7.2 Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM [®] 80mg (produit fini) :	60
7.2.1 Préparation de l'échantillon :	60
7.2.2 Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et levures et moisissures (DMLT) :	60
7.2.3 Recherche <i>Escherichia coli</i> :	61
7.2.4 Recherche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> :	61
7.2.5 Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i> :	62
7.2.6 Recherche <i>salmonella</i> :	63
ChapitreV :Résultats et discussion	65
1.Résultats et discussion	66
1.1 Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM [®] 80mg en cours de fabrication :	66
1.1.1 Humidité résiduelle au cours de séchage, calibrage et mélange final :	66
1.1.2 Contrôle de lancement et au cours de compression :	66
1.1.3Contrôle au cours de pelliculage :	67
1.1.4 Contrôle au cours de conditionnement :	68
2.2 Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM [®] 80mg (produit fini) :	68
2.2.1 Aspect :	68
2.2.2 Identification par HPLC :	69
2.2.3 Masse moyenne :	69
2.2.4 Uniformité de masse :	69
2.2.5 Dosage :	70
2.2.6 Uniformité de la teneur :	71
2.2.7 Test de dissolution :	72

2.2.8 Substance apparentées :	73
1.3 Contrôle microbiologique du produit fini :	76
Conclusion :	78
<i>Référence bibliographiques</i>	77
<i>Annexes</i>	83



Introduction



Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) donne la définition suivante de la santé: « La santé est un état de bien-être physique, mental et social complet et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » [1].

Auparavant, l'être humain a utilisé des plantes, des minéraux ou des glandes animales comme remède et au fil du temps et avec l'évolution des maladies. L'efficacité des remèdes naturels peut parfois diminuer, c'est pourquoi la recherche médicale a développé de nouveaux médicaments, aux origines, formes et spécificités diverses, pour traiter efficacement les maladies graves [2].

Le médicament est une substance ou composition utilisée pour traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies chez les humains ou les animaux, agissant par le biais d'actions pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques [3].

Effectivement, l'industrie pharmaceutique joue un rôle crucial dans les systèmes de santé mondiaux, elle englobe diverses entreprises et services, tant publics que privés dédiés à la découverte, au développement, à la fabrication et à la commercialisation de médicaments pour le bien-être humain et animal [4]. La production pharmaceutique doit répondre à des normes élevées afin d'assurer la pureté, la qualité de ses produits finaux et la force des ingrédients actifs du produit. Les normes sont définies afin de s'assurer que les consommateurs reçoivent des produits sécurisés et efficaces [5]. L'absence de système de contrôle qualité dans une entreprise pharmaceutique peut conduire à la production de produits défectueux et non conformes aux normes citées par la Pharmacopée ce qui représente un risque sérieux pour la santé des consommateurs, cela peut compromettre la sécurité et l'efficacité des médicaments, mettant ainsi en danger la vie des patients. Un contrôle qualité rigoureux est essentiel pour garantir la qualité, la pureté et la fiabilité des produits pharmaceutiques [6].

L'Algérie a fait des progrès significatifs dans le domaine de l'industrie pharmaceutique récemment, le pays a investi dans le développement de ses capacités de production locale et dans la recherche pharmaceutique, ce qui a contribué à améliorer l'accès aux médicaments et à réduire la dépendance aux importations [7]. C'est la raison pour laquelle nous avons effectué notre stage de fin d'études au sein de la société LDM « Laboratoires de Diagnostic Maghrébins » un groupe contribuant à la production de diverses formes médicamenteuses,

pour acquérir une expérience pratique dans le domaine pharmaceutique et pour approfondir nos connaissances dans la fabrication de médicaments.

Les hypolipémiants sont les médicaments les plus récents de la famille des statines et ceux qui sont prescrits en premier lorsqu'un traitement contre les maladies du cœur et des vaisseaux est nécessaire. Ils permettent de faire baisser efficacement le taux de cholestérol dans le sang en bloquant une enzyme qui participe à sa synthèse dans l'organisme [8].

C'est pourquoi, nous avons opté pour un hypolipémiant utilisé par voie orale sous forme d'un comprimé sous le nom de « Atorvastatine LDM[®] 80mg »

Dans ce travail, nous présentons les étapes de fabrication du médicament « Atorvastatine LDM[®] 80mg » et son contrôle de la qualité tout en passant par les matières premières et le produit au cours de fabrication jusqu'au produit fini. Nous essayons également de savoir si les procédures appliquées répondent aux normes fixées par La Pharmacopée Européenne et L'autorisation De Mise Sur Le Marché. Pour réaliser ce travail, nous avons défini nos objectifs de la manière suivante:

Valoriser et acquérir des connaissances pratiques et une meilleure connaissance du secteur d'activité de l'entreprise d'accueil afin de développer nos compétences.

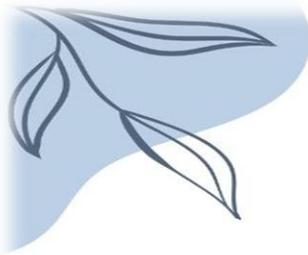
Notre travail est organisé en deux parties:

- La première partie c'est la synthèse bibliographique comprenant trois chapitres:
 - ✚ Le premier chapitre est une introduction à la pharmacologie générale, avec une présentation des médicaments hypolipémiants, et la description du médicament «Atorvastatine LDM[®] 80mg ».
 - ✚ Le deuxième chapitre est consacré aux processus de fabrication d'un comprimés pelliculé.
 - ✚ Le troisième chapitre se concentre sur l'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique et des généralités sur les tests physico-chimiques et microbiologiques réalisés sur ce médicament depuis sa matière première.
- La deuxième partie représente l'étude expérimentale :
 - ✚ Dans cette partie, nous avons exposé les différentes étapes de fabrication du médicament "Atorvastatine LDM[®] 80mg". Le processus démarre par la pesée des matières premières, puis passe par la granulation, la compression, le pelliculage et

enfin le conditionnement. tout au long de la fabrication, des contrôles qualité sont effectués, incluant des tests physico-chimiques et microbiologiques du produit final. ces contrôles visent à garantir la haute qualité du médicament "Atorvastatine LDM® 80mg".

Synthèse
bibliographique





Chapitre I :
Pharmacologie générale et présentation de
L'Atorvastatine LDM[®] 80mg



1. Pharmacologie générale :

1.1 Définition:

La pharmacologie est la branche de la médecine et de la biologie qui se consacre à l'étude de l'action des médicaments, de l'effet de substances chimiques ou biologiques sur les fonctions de l'être vivant et ceci principalement dans un cadre thérapeutique ou susceptibles d'entrer dans la composition de médicaments, leurs propriétés chimiques ainsi que leurs interactions entre elles et avec l'organisme [9]. Elle englobe la recherche, le développement, la fabrication et l'utilisation des médicaments pour le traitement et la prévention des maladies [10]. Le domaine de la pharmacologie est divisé en plusieurs spécialités, mais les deux principales sont la pharmacodynamie et la pharmacocinétique.

2. Médicament :

2.1 Définition :

Le code de la santé publique à l'article L. 5111-1 définit le médicament comme « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Les médicaments sont donc des substances actives, qui peuvent être dangereuses et dont la conception, la fabrication, la commercialisation et l'utilisation doivent, pour ces motifs, être contrôlées [11].

La substance active désigne un produit simple d'origine minérale, animale ou végétale.

2.2 Origine des médicaments :

2.2.1 Origine naturelle :

Les principes actifs provenant des trois règnes naturels (végétal, animal et minéral) ont le potentiel de servir de base à la création de médicaments.

2.2.1.1 Origine végétale :

De nombreux composés actifs dérivés de plantes sont essentiels en médecine et peuvent être reproduits synthétiquement. On distingue:

- **Les alcaloïdes :** substances végétales ou reproduites par synthèse, ont une activité pharmacologique remarquable à faibles doses, la cocaïne, la morphine et la quinine sont des exemples d'alcaloïdes.
- **Les hétérosides:** (ou glucosides) sont des molécules complexes contenant des glucides dans leur structure chimique d'où leur nom, et qui possèdent, comme les alcaloïdes, une action pharmacologique remarquable à faible dose, la digitaline, l'ouabaïne sont des exemples d'hétérosides.

On trouve également dans les végétaux : l'amidon, les gommes et les mucilages, les résines, les latex [12].

2.2.1.2 Origine animale :

Le règne animal fournit aussi de nombreux médicaments : l'opothérapie (traitement par les organes d'animaux) est peu utilisée. Les produits d'origine bovine sont même interdits pour éviter le risque de transmission de l'encéphalopathie spongiforme bovine ou « maladie de la vache folle », l'huile de foie de morue, la lanoline, les sérums thérapeutiques sont d'origine animale [12].

2.2.1.3 Origine minérale :

Certains principes actifs sont d'origine minérale, leur emploi est très ancien et actuellement limité. Dans cette catégorie on compte le bicarbonate de sodium comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique, le silicate d'aluminium et de magnésium comme pansement gastro-intestinal, sulfates de sodium et de magnésium comme purgatifs [13].

2.2.2 Origine synthétique:

Les principes actifs d'origine synthétique sont très nombreux et sont obtenus par héliosynthèse ou synthèse chimique.

2.2.2.1 Origine semi-synthétiques :

Ces médicaments sont produits à partir d'une combinaison de produits chimiques synthétiques et naturels, tels que la pénicilline, qui est produite à partir de la moisissure *Penicillium*, mais est ensuite modifiée en laboratoire pour créer des antibiotiques plus efficaces [14].

2.2.2.2 Origine microbiologique :

L'origine microbiologique des médicaments fait référence à leur source de production à partir de micro-organismes tels que des bactéries, des champignons et des virus. Certains médicaments sont produits à partir de micro-organismes vivants, tandis que d'autres sont produits à partir de produits dérivés de micro-organismes [14].

2.3 Composition d'un médicament :

Un médicament est constitué d'un composant actif (**principe actif**), c'est la substance qui possède l'effet thérapeutique, et (**d'excipients**), qui sont des substances inertes utilisées pour donner au médicament sa forme finale, faciliter sa diffusion dans l'organisme et garantir sa conservation.

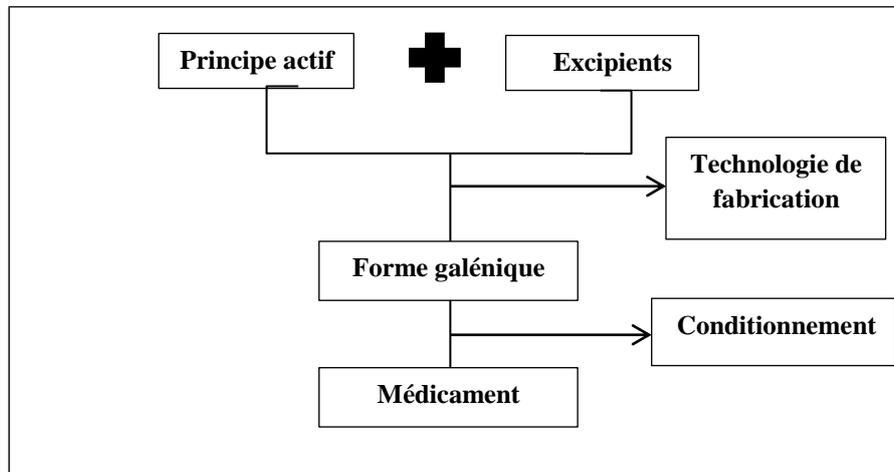


Figure 1 : Constitutions des médicaments.

2.3.1 Principe actif :

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs [15].

Les substances actives peuvent provenir de différentes origines : végétale, animale, synthétique, microbiologique et biotechnologique.

2.3.2 Excipient :

Les excipients sont des éléments non thérapeutiques qui sont inclus dans un médicament ou utilisés pour sa fabrication.

L'excipient vise à améliorer l'aspect ou le goût, à assurer la conservation, à faciliter la configuration et l'utilisation du médicament, il a aussi un impact sur le déplacement du principe actif vers son emplacement et sur la régulation de son absorption par l'organisme [16].

Il existe de nombreuses catégories d'excipients utilisés dans les médicaments :

Tableau (1) : Diverses catégories d'excipients [17].

Catégories	Rôle
Les agrégants	Ils permettent la cohésion d'un mélange de poudres.
Les diluants	Ils permettent la dilution et complètent le volume d'un mélange..
Les intermédiaires	Ils peuvent stabiliser le médicament et permettre de le fabriquer.
Les colorants	Ils servent pour l'identification d'un médicament.
Les édulcorants	Ils donnent un goût acceptable voire agréable, on les appelle aussi les correctifs.
Les conservateurs	Ils empêchent la dégradation des médicaments, ils empêchent également la prolifération de micro-organismes.

2.4 Différents types des médicaments :

2.4.1 Médicaments princeps :

Un médicament appelé « princeps » ou spécialité de référence correspond au médicament initial à partir duquel les médicaments génériques sont élaborés, il est constitué d'un ou plusieurs composants actifs ou « substances actives » qui sont responsables de son effet thérapeutique, ainsi que d'excipients. Les principes actifs des médicaments génériques restent inchangés, seuls les excipients peuvent être modifiés par rapport à ceux du premier médicament [18].

2.4.2 Médicaments générique :

Un médicament générique est similaire à un médicament original, appelé médicament princeps et doit avoir :

- La même composition qualitative et quantitative en principe actif.
- La même forme pharmaceutique.
- Seuls les excipients peuvent différer entre un princeps et son générique.
- Les médicaments génériques doivent avoir une AMM délivrée par L'ANSM.
- Les médicaments génériques peuvent être dénommés de deux manières différentes : DCI + nom du laboratoire ou avec un nom de fantaisie suivi de «Gé».
- Le prix du médicament générique est moins élevé que celui du médicament princeps.
- Le pharmacien possède un droit de substitution du médicament princeps en médicament générique (art. 1.5125-23/csp), sauf si le médecin indique la mention «non substituable» sur l'ordonnance.
- La prescription par le médecin en DCI favorise l'acceptation du patient lors de la substitution en pharmacie d'officine [19].

2.5 Formes galéniques des médicaments et voies d'administration :

La forme galénique correspond à la forme donnée à un médicament, il peut s'agir d'un comprimé, d'une poudre, d'un sirop, elle est en général choisie de manière à ce que les principes actifs atteignent le plus facilement et le plus rapidement les organes ou les zones du corps auxquels ils sont destinés, elle permet aussi d'adapter un médicament aux contraintes particulières d'un patient. Elle est obtenue en choisissant les excipients adaptés [20].

La forme galénique d'un médicament est définie par le dictionnaire médical comme étant l'étude des différentes formes d'administration des médicaments.

Tableau (2) : Formes galéniques les plus courantes [21].

Voies	Formes principales
Orale	Comprimés, les gélules solutions ou suspensions aqueuses.
Parentérale	Solutions aqueuses.
Rectale	Suppositoires.
Vaginal	Comprimés, solutions aqueuses.
Ophtalmique	Solutions aqueuses.
ORL	Solutions aqueuses pulvérisées ou non.
Percutanée	Pommades et solutions.

2.5.1 Formes destinées à la voie orale :

Les formes orales sont en effet les plus couramment utilisées, représentant environ 80 % des formes pharmaceutiques disponibles sur le marché .La voie orale consiste [22]. L'administration du médicament se fait par la bouche. Le médicament est avalé grâce à un mouvement spécial de la langue [23].

2.5.1.1 Formes orales sèches :

On retrouve différentes formes orales sèches telles que les comprimés.

- Les comprimés effervescents.
- Les comprimés dispersibles.
- Les comprimés orodispersibles.
- Les comprimés gastro-résistants.
- Les comprimés à croquer ou à sucer.
- Les gélules [24].

2.5.1.2 Comprimés:

Selon la Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition, « Les comprimés sont des préparations solides contenant une dose unitaire d'une ou plusieurs substances actives. Procédé de fabrication tel que l'extrusion, le moulage ou la lyophilisation (lyophilisation) ». Les comprimés se présentent sous forme sèche et sont avantageusement conservés à l'état concentré et sec. En

tant que formulation à dose unique, le comprimé garantit l'administration d'une dose précise de principe actif (PA) et les ajustements de dose dépendent des doses existantes [25].

2.5.1.3 Différents types de comprimés :

On peut classer les comprimés en différentes catégories :

- Comprimés non enrobés.
- Comprimés enrobés.
- Comprimés effervescents.
- Comprimés solubles.
- Comprimés dispersibles.
- Comprimés orodispersibles.
- Comprimés à libération modifiée.
- Comprimés gastrorésistants [26].

2.5.1.4 Comprimés enrobés:

«Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : les résines naturelles ou synthétiques, gommages gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires colorants autorisés par l'autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé» [26].

2.6 Différentes classes thérapeutiques de médicaments :

Les médicaments sont répartis en différentes catégories thérapeutiques en fonction de leur mécanisme d'action et de leur utilisation médicale. Voici quelques-unes des principales catégories thérapeutiques :

2.6.1 Médicaments antidiabétiques :

Médicament antidiabétique utilisé pour traiter le diabète, les antidiabétiques agissent en général en abaissant la glycémie. Il y a différents types d'antidiabétiques, et leur utilisation dépend de la nature du diabète, de l'âge et de la situation de la personne, et de bien d'autres facteurs [27].

2.6.2 Médicaments antibiotiques :

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales et la plupart des autres infections. Les antibiotiques peuvent tuer les bactéries ou bien empêcher leur reproduction, permettant ainsi aux défenses naturelles de l'organisme de les éliminer [28].

2.6.3 Médicaments anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires sont des médicaments utilisés pour lutter contre les mécanismes de l'inflammation, qu'elle soit locale ou généralisée et quelle qu'en soit la cause. Il appartient à des classes chimiques différentes les unes des autres :

- Anti-inflammatoires stéroïdiens.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens [29].

2.6.4 Médicaments anticancéreux :

Les anticancéreux sont des médicaments utilisés pour traiter les cancers dans l'organisme. Leur utilisation dans le traitement du cancer est connue sous le nom de chimiothérapie. Environ 28 % des patients atteints de cancer reçoivent une chimiothérapie dans le cadre de leur traitement. Cette méthode peut atteindre un taux de réussite de 90 % contre certaines formes de cancer. [30].

2.6.5 Médicaments de l'insuffisance cardiaque :

De nombreux produits permettent de traiter (l'insuffisance cardiaque, l'ischémie, l'arythmie cardiaque) par différents mécanismes, certains agissent sur le système rénine-angiotensine, ce sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (énalapril entre autres) et les antagonistes de l'angiotensine 2 (losartan par exemple). Ils n'agissent pas directement sur le muscle cardiaque mais provoquent une vasodilatation et une diminution de la sécrétion d'aldostérone, responsable de la rétention sodée [31].

2.6.6 Médicaments hypolipémiants :

L'athérosclérose est la principale cause des maladies cardiovasculaires et de leurs complications cliniques, telles que les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde. Chaque année, ces maladies entraînent plus de 16 millions de décès, représentant

près d'un tiers des décès mondiaux. Dans les pays industrialisés, l'athérosclérose est responsable d'environ 50 % des décès, en faisant la première cause de mortalité. Les traitements actuels se concentrent sur la gestion des facteurs de risque de cette maladie, notamment le taux élevé de cholestérol plasmatique. Les médicaments les plus efficaces contre l'athérosclérose sont les hypocholestérolémiants (**hypolipidémiants**) [32].

Il y a plusieurs types d'hypoéipidimians : les hypolipidémians de la famille des statines, les hypolipidémians de la famille des fibrates, l'ézétimibe et les traitements hypolipidémians combinés. Plus précisément ont va définir les hypolipidémians de la famille des statines.

Les hypolipidémians de la famille des statines sont les médicaments les plus récents et ceux qui sont prescrits en premier lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire. Ils permettent de baisser efficacement le taux de cholestérol dans le sang en bloquant une enzyme qui participe à sa synthèse dans l'organisme. Plusieurs études ont montré que les statines ont un rôle important pour prévenir les événements cardiovasculaire et pour réduire le risque de mortalité chez les patients présentant un haut risque cardiovasculaire [33].

3. Présentation de l'Atorvastatine LDM® 80mg :

3.1 Définition et formule :

L'Atorvastatine LDM® 80mg appartient à la famille des statines est un médicament générique de TAHOR produit par laboratoire LDM groupe. La découverte de la molécule a été réalisée par la société américaine Warner-Lambertte elle a été commercialisée en 1997. Elle est devenue accessible aux états-unis le 30 novembre 2011 (**figure2**).

Ce médicament est un hypolipidémiant de la famille des statines. il permet d'abaisser le taux de cholestérol et de triglycérides circulant dans le sang. Des recherches ont également démontré que l'Atorvastatine avait la capacité de réduire le risque de décès et d'événements cardiovasculaires tels que les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux.

Il est également utilisé dans la prévention des accidents cardiovasculaires chez les patients à risque élevé [34].

3.1.2 Dénomination :

- **Nom de la spécialité/ commercial** : ATORVASTATINE LDM® 80mg.

La molécule reçoit son nom de la part du fabricant pharmaceutique qui la produit. Contrairement à la DCI, ce nom peut varier d'un pays à l'autre.

- **Dénomination Commune International « DCI »** : Atorvastatine.

La Dénomination Commune Internationale (DCI) d'un médicament correspond au nom scientifique de la molécule (ou principe actif) responsable de l'effet thérapeutique. Créée par l'organisation mondiale de la santé, la DCI est utilisée de manière uniforme dans tous les pays. Elle figure généralement sur les boîtes de médicaments, qu'ils soient génériques ou non, sous le nom de marque [35].

- **Nom chimique** : Atorvastatine Calcique Trihydraté.

Le nom chimique, également appelé nom scientifique, fait référence à la substance qui compose le médicament et est principalement utilisé par les chercheurs [36].

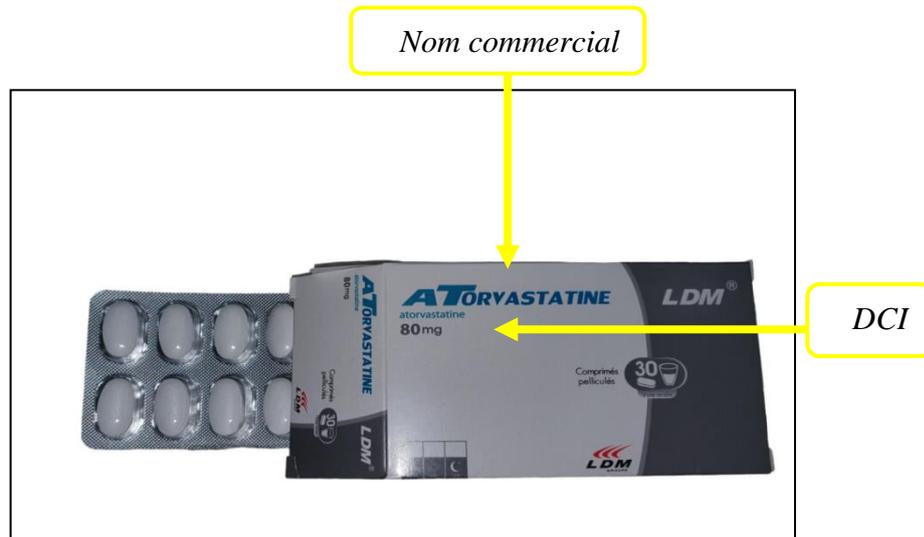


Figure 2 : Médicament Atorvastatine LDM® 80mg.

La formule brute de l'Atorvastatine calcique trihydraté est de $C_{33}H_{35}FN_2O_5$. La formule squelettique est illustrée dans la figure ci-dessous (**Figure 3**).

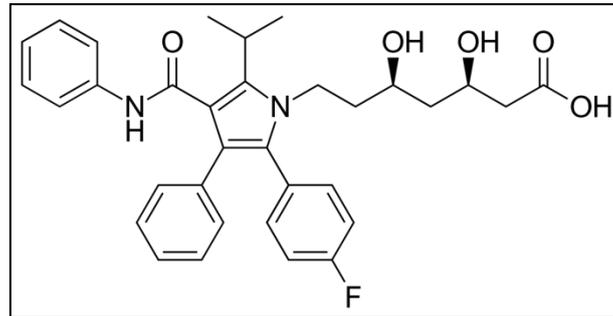


Figure 3 : Formule squelettique d'Atorvastatine Calcique Trihydraté [37].

3.2 Composition :

Le comprimé pelliculé ATORVASTATINE LDM® 80mg renferme une dose de 80mg du principe actif, l'Atorvastatine calcique trihydraté, ainsi que divers excipients qui sont : le Stéarate de magnésium, le Cellulose microcristalline, le Lactose monohydraté, Le Croscarmellose sodique, le Carbonate de calcium, l'Hydroxypropylcellulose, le Polysorbate 80 et l'Opadry blanc.

3.2.1 Stéarate de magnésium :

Sa formule brute $C_{36}H_{70}MgO_4$. le stéarate de magnésium est une fine poudre blanche, soit précipitée soit broyée, qui est impalpable et possède une faible densité apparente. il dégage une légère odeur d'acide stéarique et a une sensation caractéristique au toucher. étant hydrophobe, le stéarate de magnésium ne se dissout pas dans l'eau, l'éthanol ou l'éther, ce qui peut ralentir la dissolution d'un médicament. Dans les formulations pharmaceutiques sous forme solide, on préfère utiliser la plus faible concentration possible de stéarate de magnésium pour cette raison [38].

La formule squelettique est illustrée dans la figure ci-dessous (**Figure 4**).

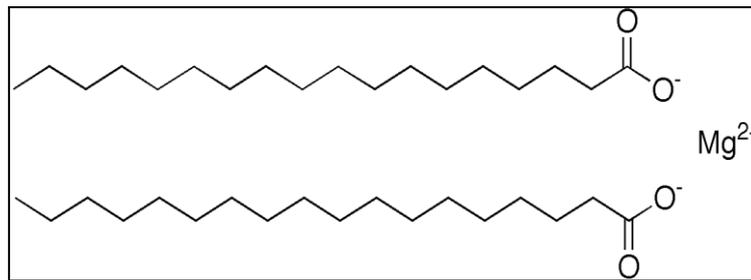


Figure 4 : Structure chimique de stéarate de magnésium [37].

3.2.2 Cellulose microcristalline :

La cellulose microcristalline est une poudre blanche ou presque blanche, fine ou granuleuse, qui ne présente ni odeur ni goût. Sa formule brute est C₆H₁₀O₅. Elle se compose de particules poreuses capables d'absorber plusieurs fois leur poids en eau, ce qui en fait un ingrédient fréquemment utilisé dans la granulation pharmaceutique [39].

La formule squelettique illustre dans la figure ci-dessous (**Figure 5**).

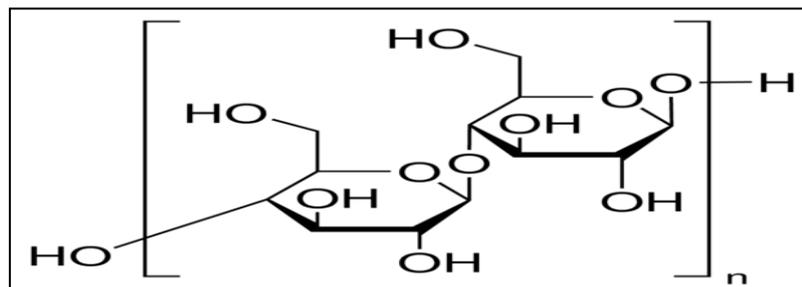


Figure 5 : Formule squelettique de cellulose microcristalline [37].

3.2.3 Lactose monohydraté :

Ce produit est largement utilisé comme agent de remplissage et diluant dans les comprimés et les capsules, et dans une mesure plus limitée dans les lyophilisés et les préparations pour nourrisson. Sa formule brute est C₁₂H₂₂O₁₁.H₂O. Il se présente sous forme de poudre ou de cristaux blancs inodores avec un goût largement sucré, le lactose utilisé pour la compression sous forme d'α-lactose monohydraté [38].

La figure ci-dessous présente la structure chimique (**Figure 6**).

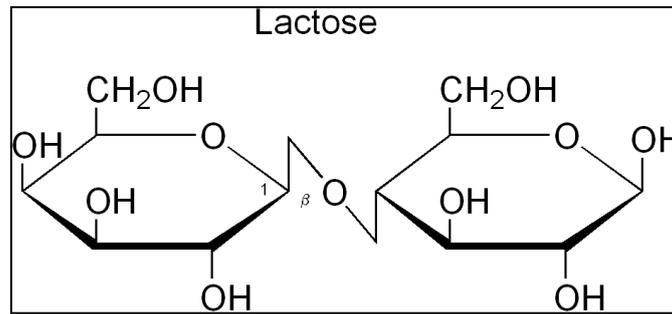


Figure 6 : Structure chimique de lactose monohydraté [37].

3.2.4 Croscarmellose sodique :

Ce polymère réticulé de carboxyméthylcellulose sodique est employé dans les formulations pharmaceutiques orales en tant que désintégrant pour les gélules, les comprimés et les granulés. Il se présente sous forme d'une poudre blanche sans odeur. Lorsqu'il est utilisé dans des comprimés, il peut être intégré à la fois dans le processus de compression directe et dans celui de la granulation humide. Sa formule brute est $C_6H_7NaO_2$ [38].

La figure ci-dessous illustre la structure chimique (**Figure 7**).

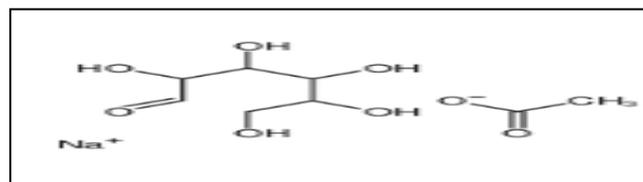


Figure 7 : Structure chimique de croscarmellose sodique [37].

3.2.5 Carbonate de calcium :

Le carbonate de calcium, de formule brute $CaCO_3$, se présente sous forme d'une fine poudre blanche, sans odeur. Il est utilisé comme excipient pharmaceutique, principalement dans les formes posologiques solides en tant que diluant. Il sert également d'agent de charge lors de l'enrobage du sucre des comprimés et d'opacifiant lors de l'enrobage des comprimés [38].

La structure chimique présente dans la figure ci-dessous (**Figure 8**).

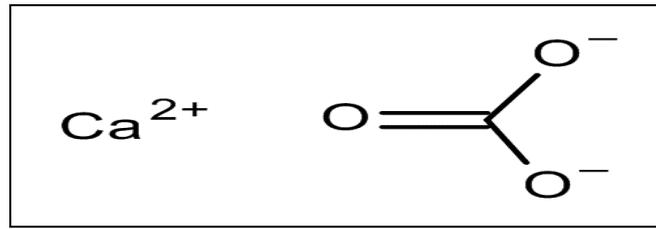


Figure 8 : Structure chimique de carbonate de calcium [37].

3.2.6 Hydroxypropylcellulose :

C'est une poudre blanche granuleuse légèrement jaune qui se dissout dans l'eau chaude. Elle est sans goût ni odeur et est utilisée comme excipient dans les formulations orales, agissent en tant que liant ou agent filmogène, en fonction de la pharmacodynamie de la formulation. Son poids moléculaire varie de 10 000 à 1 500 000 daltons. sa formule brute est $(C_6H_{10}O_5)_n$ [38].

La figure ci-dessous présente la structure chimique (**Figure 9**).

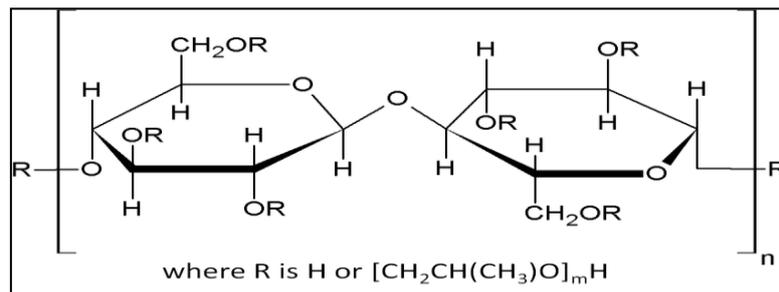


Figure 9 : Structure chimique d'hydroxypropylcellulose [37].

3.2.7 Polysorbate 80 :

Un produit désigné également sous le nom de mono-oléate de polyoxyéthylène-sorbitan-20 ou tween 80, est un liquide jaune visqueux soluble dans l'eau. Sa formule brute est $C_{64}H_{124}O_{26}$. Il est employé dans l'industrie pharmaceutique comme émulsifiant pendant le processus de production [38].

La figure ci-dessous présente la formule squelettique (**Figure 10**).

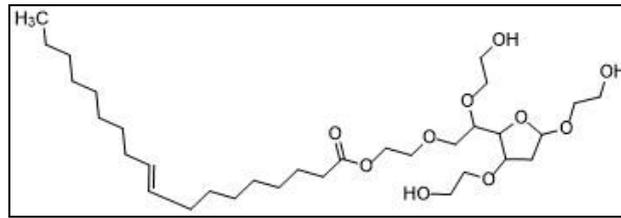


Figure 10 : Formule squelettique de polysorbate 80 [37].

3.2.8 Opadry blanc :

L'Opadry est un excipient de pelliculage sous forme de solution aqueuse de film à base de polyvinyle alcool. Ce film offre une excellente rétention d'humidité et une stabilité accrue de la couleur du produit final, tout en permettant des temps de traitement rapides [40].

La structure chimique présente dans la figure ci-dessous (**Figure 11**).

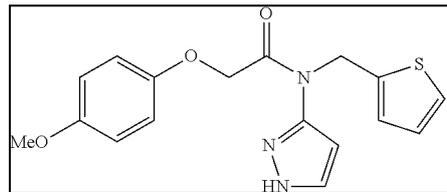


Figure 11 : Structure chimique de opadry blanc [37].

3.3 Mode d'action d'Atorvastatine LDM® 80mg :

L'Atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols et en particulier du cholestérol.

Les triglycérides et le cholestérol synthétisés dans le foie sont incorporés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et sont libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont essentiellement catabolisées au niveau des récepteurs présentant une affinité importante pour les LDL (récepteur LDL).

L'Atorvastatine diminue la cholestérolémie et les taux plasmiqes de lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et la synthèse hépatique du cholestérol. L'Atorvastatine augmente également le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes,

amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des LDL, ainsi diminue la synthèse des LDL et le nombre de particules de LDL. Elle entraîne une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL ainsi qu'une amélioration qualitative des particules de LDL circulantes [41].

3.4 Effets indésirables :

Comme avec tout médicament, des effets indésirables peuvent survenir, mais ils ne se manifestent pas nécessairement chez tous les patients. En cas de survenue de l'un des effets indésirables graves suivants, il est impératif d'arrêter la prise des comprimés et de contacter immédiatement son médecin ou de se rendre aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Les effets indésirables les plus courants sont :

- Réaction allergique sévère entraînant un gonflement du visage, de la langue et de la gorge pouvant provoquer d'importantes difficultés à respirer.
- Pathologie sévère avec pelade et gonflement graves de la peau, cloques sur la peau, dans la bouche, sur la zone génitale et autour des yeux et une fièvre. Eruption cutanée de taches roses-rouges, particulièrement sur la paume des mains ou la plante des pieds, qui peuvent former des cloques.
- Faiblesse musculaire, endolorissement ou douleurs musculaires, associées à une sensation de malaise ou de fièvre, pouvant être causé par une atteinte musculaire anormale. La dégradation anormale des muscles ne disparaît pas toujours, même après l'arrêt de l'Atorvastatine et peut engager le pronostic vital et entraîner des problèmes aux reins [42].



CHAPITRE II :
Processus de fabrication des
comprimés pelliculés



4 . Définition de la fabrication:

«La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes telles, qu'elles sont définies par les bonnes pratiques » [43].

Dans l'industrie pharmaceutique, avant d'entamer la production de tout médicament, il est impératif de suivre les étapes suivantes : **(figure 12)**.

Le service commercial, incluant les grossistes et les pharmacies, reçoit la demande initiale de production. Cette demande est ensuite transmise au service de planification, qui doit obtenir l'accord des départements de fabrication et de conditionnement au sein des services de production. Une fois la demande acceptée, le gestionnaire de stock vérifie la disponibilité des matières premières et des articles de conditionnement nécessaires. Si ces derniers sont disponibles, des ordres de fabrication et de conditionnement sont créés. L'assurance qualité assure la conformité des produits. Des copies des documents nécessaires pour le stock et pour la production sont générées, accompagnées d'un bon de commande. La livraison des matières premières et des articles de conditionnement est ensuite organisée, finalisant ainsi le processus de production des comprimés.

Chaque étape est cruciale pour assurer une production fluide et conforme aux normes de qualité.

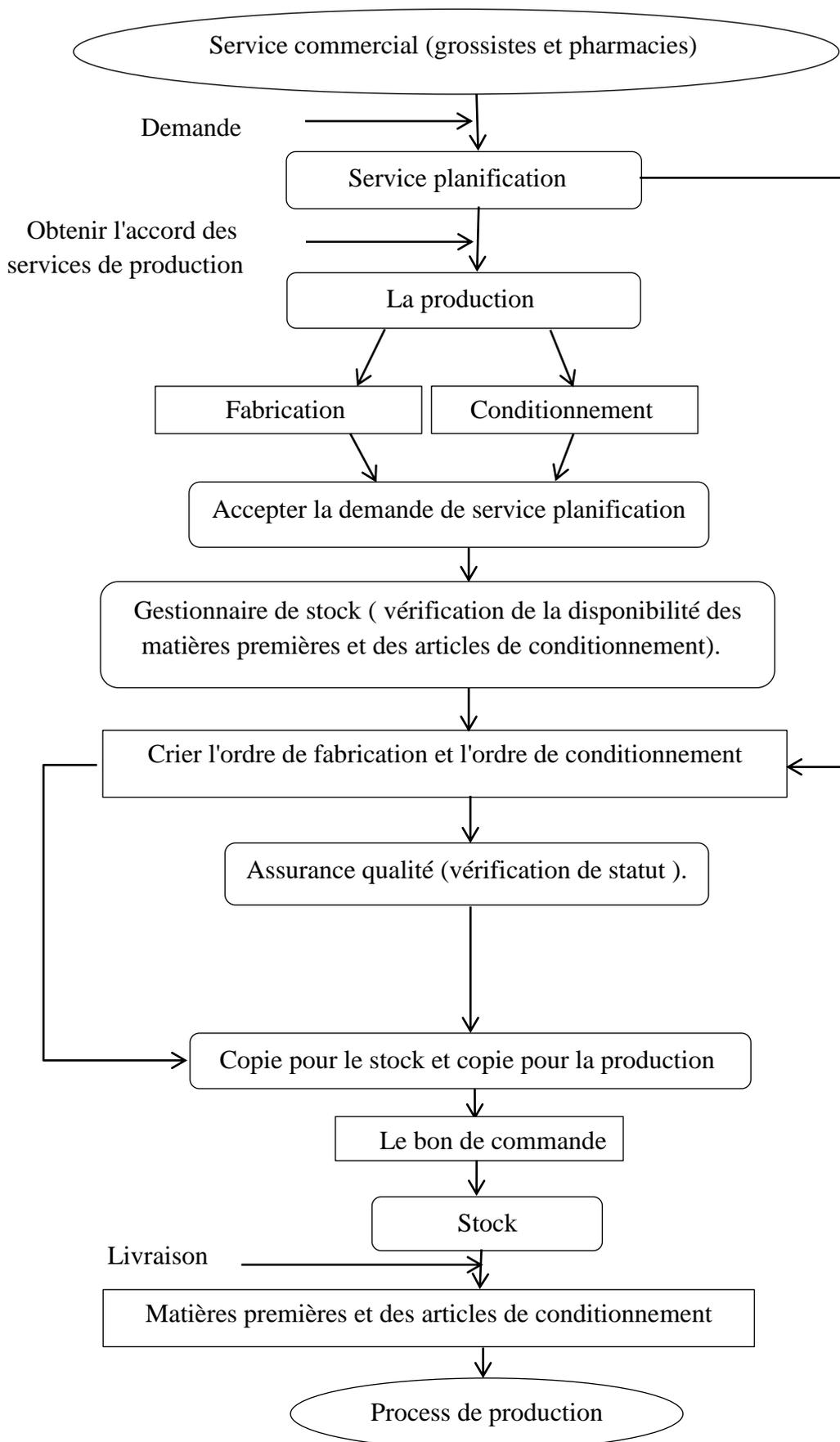


Figure 12 : Etapes nécessaires avant le début de la fabrication des médicaments.

4.1 Fabrication d'un médicament (comprimé pelliculés):

Pendant le processus de fabrication des formes sèches tels que les sachets, les comprimés ou certaines gélules. Le mélange peut ne pas être compressible directement ou pour des raisons de biodisponibilité il doit passer par une étape préliminaire appelée **granulation**.

4.1.1 Les comprimés:

Les comprimés sont réalisés par compression, selon un principe très simple mais de réalisation assez complexe. Le comprimé fini doit avoir une cohésion suffisante entre ses particules, un délitement facile, présenter une régularité de poids (masse moyenne, uniformité de masse), présenter une résistance suffisante (test de dureté).

On distingue trois principales voies de fabrication:

- Compression directe.
- Compression indirecte : compression après granulation par voie humide.
- Compression indirecte : compression après granulation par voie sèche.

4.1.2 Stockage des matières premières:

Les matières premières à usage pharmaceutique sont : fabriquées et stockées selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), puis distribuées selon les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD). Il est recommandé aux fabricants de médicaments de s'approvisionner en matières premières de préférence auprès de fournisseurs agréés (audités par les autorités concernées).

Après la réception de la matière première le gestionnaire de stock doit préparer une fiche de réception ainsi qu'une fiche de contrôle qui doivent être remises au laboratoire de contrôle qualité. Ce dernier intervient à ce niveau-là pour effectuer un plan d'échantillonnage afin d'analyser la matière et confirmer sa conformité selon les différents protocoles d'analyse (dossier technique, USP, PB, EP).

Les matières premières peuvent se comprimer directement sans passer par un traitement préliminaire (granulation) si :

- Elles ont la forme cristalline désirée.
- Présentent la bonne taille des cristaux.

- Si elles sont en quantité suffisante et présente de bonnes propriétés technologique.

Dans ce cas on passe directement à l'étape de la pesée (PA + excipients) en utilisant une balance puis au mélange qui consiste à rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs poudres, c'est-à-dire que chaque fraction prélevée au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation. Pour finir enfin avec la compression directe (faire passer le mélange dans la comprimeuse).

La compression indirecte se fait lorsque le principe actif est en faible quantité ou présente de mauvaises propriétés technologiques. Dans ce cas le grain de la matière première nécessite un traitement spéciale d'où la granulation. On distingue la granulation sèche et la granulation humide.

4.2 Différentes étapes de fabrication d'un comprimé pelliculé :

4.2.1 La pesée :

Les quantités de matières premières nécessaires sont mesurées ou comptées dans un local proche du magasin central : la salle de pesée est un lieu à hauts risques car les produits s'y succèdent en grand nombre et y sont manipulés à l'air libre. Cette opération est effectuée par une personne qualifiée qui doit veiller à :

- Ne rien oublier.
- Ne rien confondre.
- Ne rien contaminer.
- Bien se protéger [21].

4.2.2 Tamisage :

Le tamisage est une opération permettant de séparer les Particules trop grossières qui seront de nouveau pulvérisées. Il est réalisé par des tamis qui peuvent être soit intégrés au broyeur soit indépendants de celui-ci.

Un tamis se compose d'un entrelacement de fils métalliques ou de nylon, créant des espaces carrés entre eux appelés ouvertures ou mailles. La dimension entre les fils ou les mailles est définie par une mesure précise en micromètres, déterminant ainsi le numéro du tamis correspondant [44].

4.2.3 Granulation :

La granulation est une opération de densification réalisée avant l'étape de compression. L'objectif principal de la granulation dans l'industrie pharmaceutique est d'augmenter la taille des particules dans le mélange de poudres pour garantir que les granulés résultants conviennent à un traitement ultérieur en formes posologiques solides administrées par voie orale [45].

La granulation offre plusieurs avantages significatifs : elle réduit considérablement la production de fines poudres, qui peuvent entraîner une pollution atmosphérique et des pertes de matière coûteuses. De plus, elle facilite la création de mélanges de poudres plus uniformes, où chaque grain contient une proportion égale de tous les composants. Elle améliore également le remplissage homogène des moules de pressage lors de la fabrication de comprimés et peut même réduire le volume global du produit final [46].



Figure 13 : Salle de granulation [47].

Il existe deux types de granulation:

- Granulation par voie humide.
- Granulation par voie sèche.

4.2.3.1 Granulation par voie humide :

La méthode de granulation par voie humide implique d'agiter le produit en présence d'un liant afin de favoriser l'agrégation des grains. Cette opération se divise généralement en deux étapes :

- Mouillage du mélange de poudres sous agitation par pulvérisation.
- Séchage des granulés formés (opération coûteuse en termes d'énergie) et solidification des ponts liquides .

On distingue quatre principaux types d'équipement pour la granulation humide : le plateau tournant, le tambour-granulateur, le mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement, et le lit d'air fluidisé [48].

4.2.3.2 Granulation par voie sèche :

La granulation sèche est adaptée aux principes actifs sensibles à l'humidité et thermolabiles . Le compactage des particules de poudre est généralement réalisé à l'aide de presses à cylindres nommées « compacteur » le compacteur peut être divisé en trois zones successives dédiées respectivement à l'alimentation, le compactage et l'étape de broyage-tamissage.

La poudre de la trémie d'alimentation est conduite dans une chambre de dégazage par une vis de pré-compression avant d'être compactée entre les deux cylindres. La surface des cylindres (lisse, creusée d'alvéoles, conjuguées) détermine la forme des agglomérats (plaques, briquettes, bâtonnets). Les agglomérats sont ensuite broyés en granulés jusqu'à ce que leur taille soit suffisamment petite (inférieure à la maille du tamis) pour leur permettre de traverser la grille de tamisage [43].

4.2.4 Mélange :

Le mélange peut être effectué de diverses manières selon la nature des ingrédients et les exigences particulières du médicament. Les techniques habituellement employées comprennent le mélange par voie sèche et le mélange par voie humide.

4.2.4.1 Mélange par voie sèche :

Les ingrédients solides sont associés grâce à diverses techniques, notamment le mélange en lit fluidisé, le mélange en tambour, le mélange en vrac et le mélange en poudre. On utilise des équipements spécialisés pour garantir un mélange uniforme et homogène tels que des mélangeurs à vis, des mélangeurs à haute vitesse, des mélangeurs à pales et des mélangeurs à cône [49].

4.2.4.2 Mélange par voie humide :

Les ingrédients solides sont combinés avec un liquide, habituellement de l'eau ou une solution adaptée, pour créer une pâte ou une suspension. Ce processus peut être effectué en

utilisant des agitateurs à hélice, des mélangeurs à pales, des agitateurs sous vide ou des mélangeurs à agitateurs [39].

4.2.5 Compression :

La compression vise à compacter la poudre et à la transformer en comprimé en utilisant un poinçon supérieur qui s'enfonce dans la matrice. Ce processus est régulé par une charge ou un déplacement spécifié. Au début de la compression, les particules se réorganisent par glissement et rotation pour former une structure plus dense [50].



Figure 14 : La comprimeuse [51].

4.2.6 L'enrobage des comprimés :

L'enrobage est une couverture ou enduit plus ou moins épais, inerte ne possède aucune activité thérapeutique, il recouvre totalement et parfaitement une forme pharmaceutique appropriée : comprimé, gélule. Forme enrobée= noyau + couverture. Parmi les divers types d'enrobage utilisés par l'industrie LDM, on trouve le pelliculage.

4.2.6.1 Pelliculage :

Le pelliculage des comprimés est un processus dans lequel une fine couche de matériau est appliquée sur la surface du comprimé pour diverses raisons telles que la protection du médicament contre l'humidité, l'amélioration de son apparence, le masquage du goût ou de l'odeur, ou encore la libération contrôlée du médicament dans le corps.

L'instrument utilisé dans cette méthode est constitué d'un récipient cylindrique doté de perforations où les comprimés sont placés, tandis que sa partie supérieure est reliée à une cheminée d'évacuation. Les comprimés sont exposés à un courant d'air intense qui les élève

et les faits tourbillonnés. Un dispositif d'injection de la solution d'enrobage est situé dans la partie inférieure du récipient, appliquant ainsi une couche de résine sur les comprimés [52].



Figure 15 : La pelliculeuse [53].

4.2.7 Conditionnement :

Le conditionnement est l'un des constituant du dossier de demande d'AMM auprès des autorités de santé au même titre que les résultats des études cliniques, des études de pharmacologie de toxicologie ainsi que des processus de fabrication et de contrôle.

Le conditionnement proposé par l'industriel est celui qui assure au mieux la conservation et la sécurité d'utilisation du médicament. Un conditionnement bien fait permet d'identifier précisément le dosage des médicaments, et d'éviter des confusions entre médicaments au moment de leur utilisation. Ces conditionnements se divisent en deux catégories selon leur fonction par rapport au produit semi-fini, ce qui nous amène à distinguer les conditionnements primaires des conditionnements secondaires.



Figure 16 : Salle de conditionnement LDM.

4.2.7.1 Conditionnement primaire :

Les emballages primaires font référence à ceux qui entrent en contact direct avec le médicament, comme les flacons, ampoules, seringues, sachets, etc. Des précautions doivent être prises lors de la sélection de ces matériaux pour éviter toute contamination du médicament par des produits chimiques ou des micro-organismes étrangers. Des tests de compatibilité peuvent être effectués pour garantir que les matériaux d'emballage n'interagissent pas avec le médicament et n'affectent pas sa qualité [54].



Figure 17 : Salle de conditionnement primaire LDM.

4.2.7.2 Conditionnement secondaire :

Le conditionnement secondaire concerne les emballages extérieurs tels que les cartons, les étiquettes, les notices et les accessoires. Leurs objectifs est de préserver le produit contre les dommages physiques, la lumière, l'humidité et les polluants environnementaux.

En outre, ces conditionnements peuvent intégrer des données cruciales sur le produit, comme les indications de dosage, les contre-indications et les effets secondaires, afin de veiller à une utilisation sûre et adaptée du médicament [19].



Chapitre III :

L'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique



5. Qualité :

5.1 Définition :

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), détermine la qualité du médicament, par son efficacité et son innocuité, en accord avec ce qui est indiqué sur l'étiquette ou ce qui a été promu ou annoncé, et par conformité aux spécifications concernant son identité, sa pureté et d'autres caractéristiques [55].

5.2 Assurance qualité :

D'après la norme ISO 8402-94, l'assurance qualité c'est l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité". L'assurance qualité a un rôle aussi bien dans la conception et le développement des médicaments, que dans l'acquisition des matières premières, l'importation et la fabrication industrielle des produits pharmaceutiques, ainsi que dans toutes les formes de distribution, y compris la vente de gros et de détail. Par conséquent, L'assurance qualité englobe l'ensemble des bonnes pratiques, des contrôles de qualité, des autorisations de mise sur le marché et des normes de pharmacopée [56].

L'assurance qualité reste toutefois toujours composée de plusieurs facettes telles qu'elles sont illustrée dans la (Figure 18) :



Figure 18 : Structure de l'Assurance qualité des médicaments [56].

5.2.1 Contrôle qualité :

Le contrôle qualité est une procédure ou une série de procédures visant à s'assurer qu'un produit manufacturé ou un service satisfait un ensemble défini de critères de qualité ou répond aux exigences du client [57].

Le contrôle qualité est une obligation juridique imposée à tout fabricant de médicament. Il concerne toutes les mesures prises, à savoir la définition des spécifications, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et l'autres caractéristiques [21].

Les contrôles sont effectués :

- Avant la production (sur les matières premières).
- Pendant la fabrication.
- A la fin du processus de fabrication [58].

Pour garantir un contrôle efficace, il est essentiel d'avoir des laboratoires bien équipés, avec la présence de pharmaciens analystes dans au moins deux départements de base (des essais physico-chimique et des essais microbiologiques). Cela permet d'assurer une surveillance rigoureuse et une qualité optimale dans la production et la distribution des produits pharmaceutiques.

5.2.2 Contrôle physico-chimique :

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques [59].

Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques quantitatives et qualitatives et consiste à :

- Identifier les caractéristiques organoleptiques des diverses formes pharmaceutiques.
- Évaluer et mesurer la quantité des composants actifs ainsi que des autres excipients des médicaments.
- Identifier les éventuelles impuretés et mesurer leur quantité.

- Identifier les caractéristiques pharmaco-techniques liées à la composition pharmaceutique [60].

5.2.2.1 Tests utilisés dans le contrôle physico-chimique d'un médicament:

- **Contrôle des matières premières (MP) :**

Les matières premières utilisées dans la production des substances actives pour essais cliniques doivent être évaluées par des analyses, ou reçues avec une analyse du fournisseur et être soumises à un test d'identification. Lorsqu'une matière est considérée comme dangereuse, une analyse du fournisseur peut suffire [61].

Tableau(3) : Différents tests physicochimique exigés par la pharmacopée pour contrôler la qualité des matières première [62];[59].

Méthodes pharmacopées	Objectif	Appareil et méthodes analytiques utilisées
Caractères organoleptiques	Pour repérer les imperfections de leurs caractéristiques (forme, couleur, texture).	Aspect Solubilité
Identifications	Vérifier l'identité de la matière.	-Spectrométrie d'absorption IR Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN). -Chromatographie en phase liquide. -Chromatographie en phase gazeuse. -Point de fusion. -Pouvoir rotatoire. -Réaction de coloration. -Réaction de précipitation. -Chromatographie sur couche mince.
Essai	Pour faire disparaître les impuretés présentes dans les substances chimiques.	-Essais des substances apparentées. -Essai des solvants résiduels. -Essai des métaux lourds. -Essai de la perte la dessiccation. - Essai du dosage de l'eau.
Dosage	Pour vérifier la teneur en substance dans la matière première.	-Titration acido-basique. -Titration de précipitation. -Titration de complexation. -Titration d'oxydoréduction.

- **Contrôle in-process (IPC) :**

Les contrôles de qualité en cours de fabrication sont essentiels pour garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments. Cela implique de surveiller et de vérifier chaque étape du processus de fabrication pour s'assurer qu'elles respectent les normes et les spécifications requises.

Tableau (4) : Différents tests physicochimique exigés par la pharmacopée pour le contrôle au cours de fabrication [62];[59].

Méthodes Pharmacopée	Objectifs	Appareil et méthodes analytiques utilisées
La teneur en humidité	Pour évaluer l'humidité de la matière et vérifier si elle est conforme ou non à la norme de séchage.	-Mesure de la perte à la dessiccation à l'aide d'un dessiccateur IR.
Friabilité	Pour garantir que les Cp présentent une résistance mécanique adéquate, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées	-mesure la friabilité à l'aide d'un friabilimètre.
Désagrégation	évaluer la capacité des comprimés à se dissoudre dans un milieu liquide dans le temps précis.	-mesure la désagrégation à l'aide d'un appareil de test désagrégation.
Uniformité de masse et masse moyenne	Pour mesurer la masse unitaire des solides divisés, et assurer l'uniformité du pourcentage du principe actif dans chaque comprimé.	-En utilisant une balance analytique, et de calculer la masse moyenne.
Dureté	Afin de garantir que les Cp possèdent une résistance mécanique adéquate afin de ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'autres étapes de production.	-mesure la dureté à l'aide d'un duromètre.

- **Contrôle du produit fini :**

Le contrôle de produit fini est essentiel pour garantir la qualité des produits avant leur distribution. Cela implique souvent des tests et des inspections pour s'assurer qu'ils répondent aux normes de qualité et de sécurité établies.

Tableau (5) : Différents tests physicochimique exigés par la pharmacopée pour qualité de produit fini [62];[59].

Méthodes Pharmacopée	Objectifs	Appareil et méthodes analytiques utilisées
Aspect	Pour révéler des défauts potentiels dans la production ou la conservation, vous pouvez examiner des aspects tels que la texture, l'odeur, la couleur et la forme. indiquer des problèmes de production ou de conservation.	-examen à l'œil nu.
Identification	Pour confirmer l'identité du principe actif pour garantir l'efficacité et la sécurité d'un médicament.	-Spectrométrie d'absorption IR. -Chromatographie en phase liquide. - Chromatographie surcouche mince.
Dosage	Pour garantir que la quantité moyenne du principe actif (PA) dans un lot donné se situe dans les limites de concentration requises par les pharmacopées, assurant ainsi l'effet thérapeutique attendu.	-La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)
Substance apparentées	Pour assurer que les concentrations des substances apparentées et des produits de dégradation dans les médicaments correspondent aux normes établies par les pharmacopées.	-La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)
Masse moyenne	Pour mesurer la masse unitaire des solides divisés, et assurer l'uniformité du pourcentage du principe actif dans chaque comprimé.	-En utilisant une balance analytique, et de calculer la masse moyenne.
Dissolution	Pour garantir l'efficacité thérapeutique souhaitée, il est important de garantir que les Cp libèrent le PA une fois administrées, afin de le mettre à la disposition de l'organisme.	-Détermination de la vitesse de la diffusion de substance active dans l'organisme à l'aide de dissolutest.
Uniformité de teneur	Pour assurer de la cohérence de la quantité de substance active sur tous les Cp d'un même lot.	-la chromatographie Liquide à haute performance(HPLC)

- **Principe de la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) :**

Le principe de la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) repose sur la séparation des composants d'un mélange à l'aide d'une phase mobile (liquide sous haute pression) qui traverse une phase stationnaire (colonne). Cette séparation est basée sur les différentes affinités des composants de l'échantillon avec la phase stationnaire et la phase mobile. Cela permet d'analyser et de quantifier les composants d'un échantillon avec une grande précision et sensibilité.

5.2.3 Contrôle microbiologique :

Les contrôles microbiologiques doivent garantir à la fois la qualité hygiénique et commerciale du produit fabriqué tout en minimisant les pertes résultant de conditions de production défavorables [63].

Il s'agit d'un aspect crucial de leur capacité à répondre aux attentes des consommateurs en matière de sécurité. Quel que soit le produit concerné, les conditions de sa production, de sa transformation ou de sa distribution influencent la garantie de qualité [64].

5.2.3.1 Préparation des échantillons :

La technique de préparation des échantillons varie en fonction des caractéristiques physiques du produit à étudier. Généralement, les échantillons sont préparés en ajoutant des diluants contenant des agents tampons pour neutraliser l'action des antimicrobiens et des tensioactifs sur les composés insolubles dans l'eau [59].

5.2.3.2 Méthodes utilisées pour l'examen des échantillons :

La Pharmacopée Européenne propose plusieurs techniques de référence pour le comptage des germes : la filtration sur membrane, la méthode du nombre le plus probable et le comptage sur plaque. Le choix de la méthode doit être basé sur la nature du produit et la limite microbienne spécifiée. Pour chaque analyse, il est essentiel de vérifier que la méthode choisie est appropriée et que la taille de l'échantillon est adéquate pour évaluer le respect du cahier des charges [59].

5.2.3.3 Caractéristiques des germes recherchés :

Tableau (6) : Caractéristiques de germes pathogènes recherchés [59].

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

5.2.4 Les bonnes pratiques de fabrication «BPF» :

Les bonnes pratiques de fabrication constituent un élément essentiel de l'assurance qualité, assurant une fabrication et un contrôle uniformes des produits conformément aux normes de qualité définies dans l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou le dossier interne du produit. Leur objectif principal est de réduire les risques liés à la production pharmaceutique et de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits [65].

5.2.5 Les bonnes pratiques du laboratoire «BPL» :

Les bonnes pratiques de laboratoire ont été développées par l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques). Ce système vise à assurer la qualité des études de sécurité non cliniques concernant la santé et l'environnement, en régulant leur organisation, leur planification, leur exécution, leur supervision, leur documentation, leur archivage et leur diffusion [66].

5.2.6 Autorisation de mise sur le marché «AMM» :

Ce texte officiel émis par l'autorité réglementaire compétente dans le domaine pharmaceutique vise à approuver la mise sur le marché ou la distribution gratuite d'un produit [67].

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) fournit des informations permettant de vérifier la qualité, l'efficacité et l'innocuité du produit. Elle comprend des détails sur la composition et la formulation du produit, l'identification de ses principes actifs, leur équivalence chimique, l'emballage, la durée de conservation et l'étiquetage [68].

5.2.7 La pharmacopée :

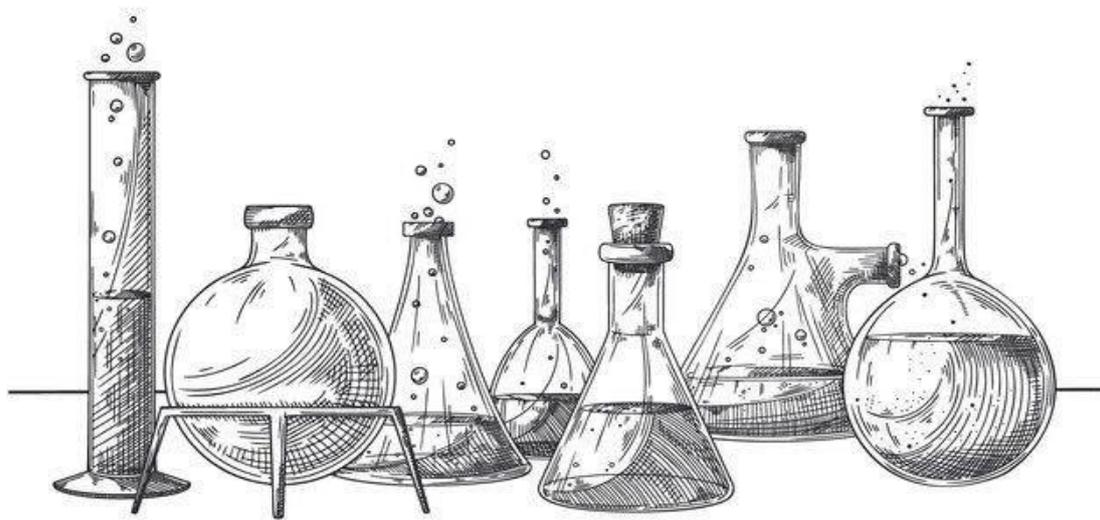
La Pharmacopée établit des normes de pureté pour la production de médicaments destinés à l'usage humain ou vétérinaire, couvrant les matières premières, les préparations, les contenants et les produits finis, ainsi que les méthodes d'analyse nécessaires pour garantir leur contrôle. Ces critères, regroupés sous forme de monographies, visent à assurer un contrôle de qualité optimal.

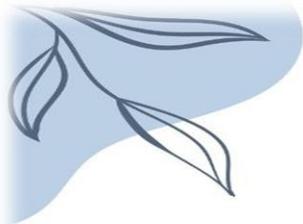
Ces documents sont la référence officielle pour toutes les substances ou formulations répertoriées dans la pharmacopée, et ils sont régulièrement actualisés pour rester contraignants.

La Pharmacopée comprend:

- Les textes de la Pharmacopée européenne
- Et ceux présents dans la pharmacopée française, incluant ceux relevant de la Pharmacopée des outre-mer, doivent satisfaire aux exigences de la réglementation en vigueur dans le domaine [69].

Etude expérimentale





Chapitre IV :
Matériel et méthodes



6. Production de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg avec le contrôle physico-chimique au cours de fabrication (IPC) :

La production englobe toutes les étapes de transformation des matières premières en produits finis. Elle respecte les normes de qualité nationales, européennes et internationales les plus rigoureuses, et assure le respect de la qualité, l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.

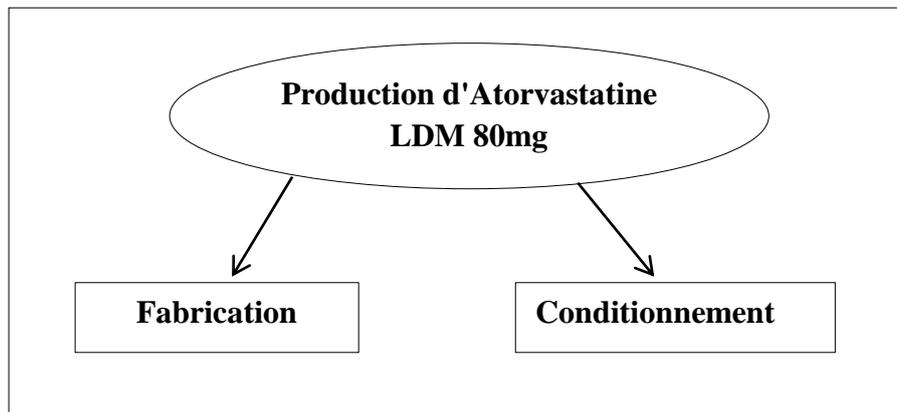


Figure 19 : Etapes de la production d'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

6.1 Etapes de fabrication d'Atorvastatine LDM[®] 80mg :

L'Atorvastatine LDM[®] 80mg est fabriquée en plusieurs étapes, et entre chaque étape, nous effectuons des tests physico-chimiques afin de garantir la qualité de notre produit.

6.1.1 Conditions nécessaires dans les salles de fabrications :

Le superviseur doit procéder aux vérifications avant le démarrage de chaque opération de la fabrication :

- Vérifier que les équipements et les locaux sont libères de tous matériaux et des documents du produit précédent.
- Nettoyage des équipements et locaux.
- Identifier le local et les machines.
- Coller les étiquettes (nettoyé) et (utilisation salle).
- Renseigner les logs book de suivi des opérations.
- Vérifier la qualification du matériel de production.
- Vérifier les conditions d'ambiance du local (température, humidité, pression).
- En cas d'anomalies, stopper l'opération et alerter le responsable.
- Vérifier la propreté et l'intégrité des contenants (MP) réceptionnés.

- Personnel qualifié.
- Attendre l'autorisation (AQ) avant chaque étape de la fabrication.

6.1.2 Pesée :

La pesée est l'étape initiale et le plus délicat dans la fabrication des médicaments, elle joue un rôle essentiel dans le cycle de la fabrication, elle nécessite des conditions aseptiques rigoureuses.

Dans cette salle, les matières premières seront pesées étiquetées, acceptées et libérées pour la fabrication (principe actif, excipients), mais uniquement après avoir reçu les documents nécessaires du lot :

- Qualification de matériel (les balances).
- Etalonnage des balances.
- La validation des lots réceptionnée.
- La vérification de milieu :
 - ✓ La température doit être comprise entre 15°C et 25°C.
 - ✓ L'humidité doit être $\leq 60\%$.
 - ✓ La pression doit être supérieure à 1 atm.

La pesée se compose de trois étapes (**Figure 20**).

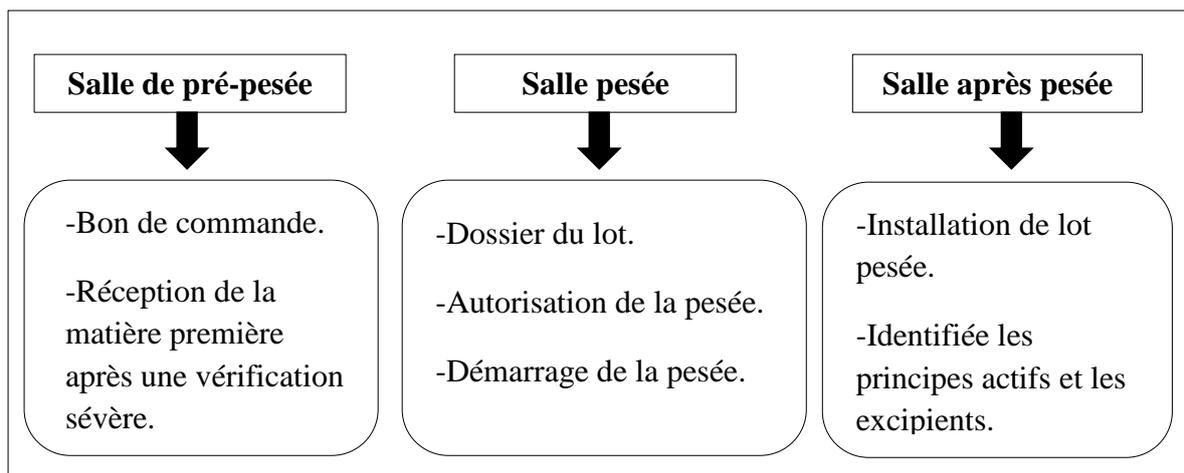


Figure 20 : Etapes de la pesée.

6.1.3 Tamisage :

Le tamisage s`applique à l'aide d'un tamis 0.8mm, pour tamiser le principe actif et les excipients.

- Le but de tamisage est d`obtenir une distribution granulométrique uniforme.

6.1.4 Différentes étapes de la granulation :

Dans le processus de la granulation nous avons plusieurs étapes (**Figure 21**).

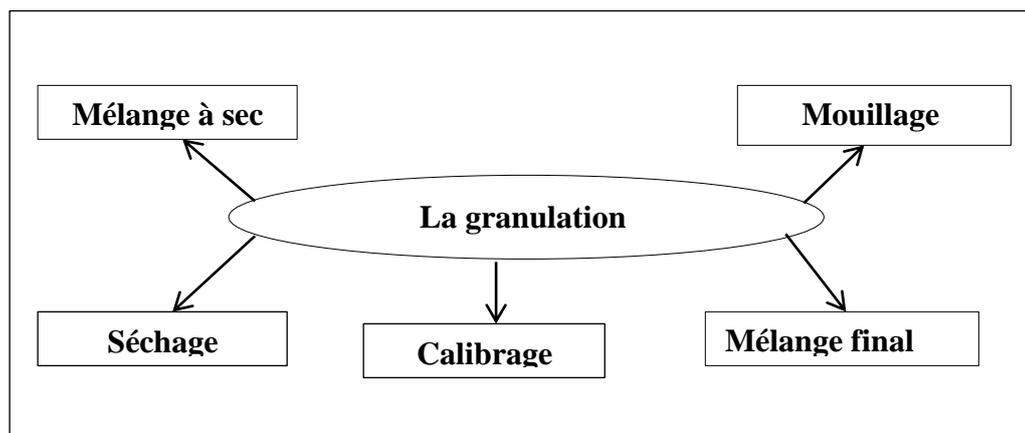


Figure 21 : Etapes de la granulation.

6.1.4.1 Mélange à sec (pré-mélange) :

Cette étape consiste à mélanger le principe actif et les excipients par le mélangeur pendant 10 minutes à une vitesse de 50 tr/min.

- Le but de cette étape est l'homogénéité de tous les composants.

6.1.4.2 Mouillage :

Le processus de mouillage est réalisé à l'aide d'un liant liquide, connu sous le nom de solution liante. La préparation de cette solution implique un mélange précis de plusieurs composants. La solution liante comprend de l'eau chaude, totalisant 12.40 kg . En plus de cela, elle contient du polysorbate "tween 80" dans une quantité de 0.438 kg. Enfin, l'hydroxypropylcellulose est intégrée à la solution, avec une quantité de 2.196 kg. Ce mélange précis de composants forme la base de la solution liante, essentielle au processus de mouillage.

Tout d'abord, chauffer l'eau à 100°C, puis la refroidir à 50°C. Ensuite, ajouter le polysorbate et l'hydroxypropyl cellulose tout en agitant. La solution liante est ensuite transférée au granulateur à l'aide d'une pompe de pulvérisation pendant 10 minutes.

6.1.4.3 Séchage :

Après l'étape de mouillage on va passer à l'étape de séchage, le granulé humide subit un séchage par LAF (lit d'air fluidisé) pendant 90 à 120 minutes, la température est entre 60°C < T° < 65°C. A la fin du séchage, l'humidité résiduelle du produit doit être entre (2% et 4%).

- Le but de séchage est d'évaporer le solvant de la solution liante, pour faciliter la compression.

6.1.4.4 Calibrage :

Durant cette phase, les granules sont soumis à un processus de calibrage à l'aide d'un calibre équipé d'un tamis de 2 mm. L'objectif principal de cette opération est d'obtenir des grains ayant des dimensions spécifiques et uniformes.

6.1.4.5 Mélange final :

Dans la dernière étape de granulation il faut transférer le mélange (principe actif et excipients) dans des fûts à la salle de mélange, ce processus est effectué par mélangeur, durant 20 minutes après l'ajout du lubrifiant stéarate de magnésium.

6.1.4.6 Contrôle physico-chimique au cours de la granulation (IPC) :

Le contrôle est effectué dans l'étape de calibrage, séchage et mélange final.

Tableau (7) : Contrôle physico-chimique au cours de la granulation (IPC).

Contrôle de l'humidité résiduelle		L'appareil
Au cours et à la fin de calibrage.	Taille : 5g Norme : 2% à 4%	Dessiccateur (IR /105°C)
Au cours et à la fin de séchage.	Taille : 5g Norme : 2% à 4%	
Au cours et à la fin de mélange final.	Taille : 5g Norme : 2% à 4%	

6.1.5 Compression :

Les étapes de la compression sont illustrés dans la (Figure 22).

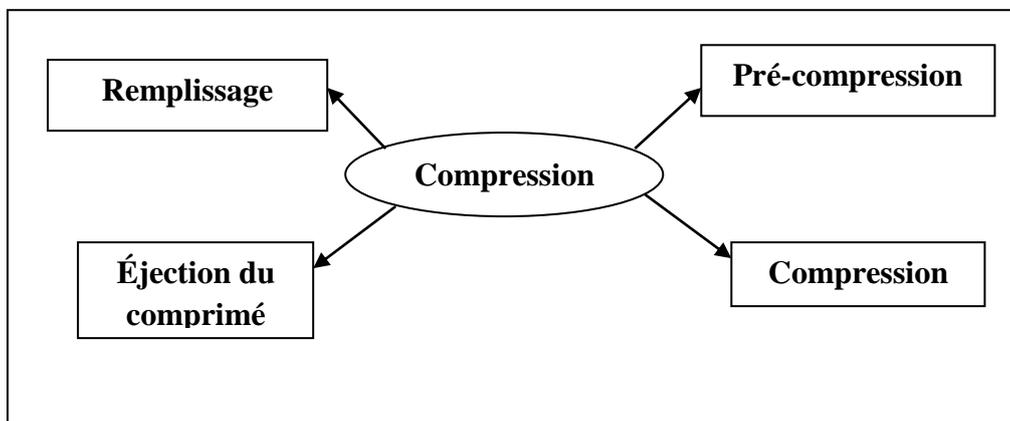


Figure 22 : Les étapes de compression.

Avant de commencer le processus de compression, plusieurs vérifications doivent être effectuées :

- Examiner le montage ainsi que la qualité des poinçons en prélevant la production de 10 cycles successifs de la comprimeuse. Il s'agit de s'assurer qu'aucun défaut de forme n'est causé par un poinçon défectueux.
- Effectuer des contrôles physiques des comprimés dès le début de la production.

La compression des comprimés implique les étapes suivantes :

- Initialement, la poudre est introduite dans la trémie située sur le côté de l'appareil, puis elle s'écoule du sabot distributeur.

6.1.5.1 Remplissage :

La poudre est égalisée par le déplacement du sabot, éliminant ainsi l'excès de poudre. Ce mouvement peut être effectué soit de manière avant/arrière, soit de droite à gauche, selon un axe horizontal.

6.1.5.2 Pré-compression :

Les granulés subissent une pré-compression afin de créer une base solide pour la compression finale. Cette phase vise également à réduire les variations de poids et à compacter les granulés de manière uniforme à une force de (2.5-4.5 KN).

6.1.5.3 Compression :

Sous une force de compression de 10,5 à 12,5 KN, le poinçon supérieur descend pour comprimer le volume de poudre.

6.1.5.4 Éjection du comprimé :

Le comprimé formé sera expulsé lorsque le poinçon inférieur remontera pour amener le comprimé au bord supérieur de la matrice.

6.1.5.5 Contrôle physico-chimique au cours de la compression (IPC) :

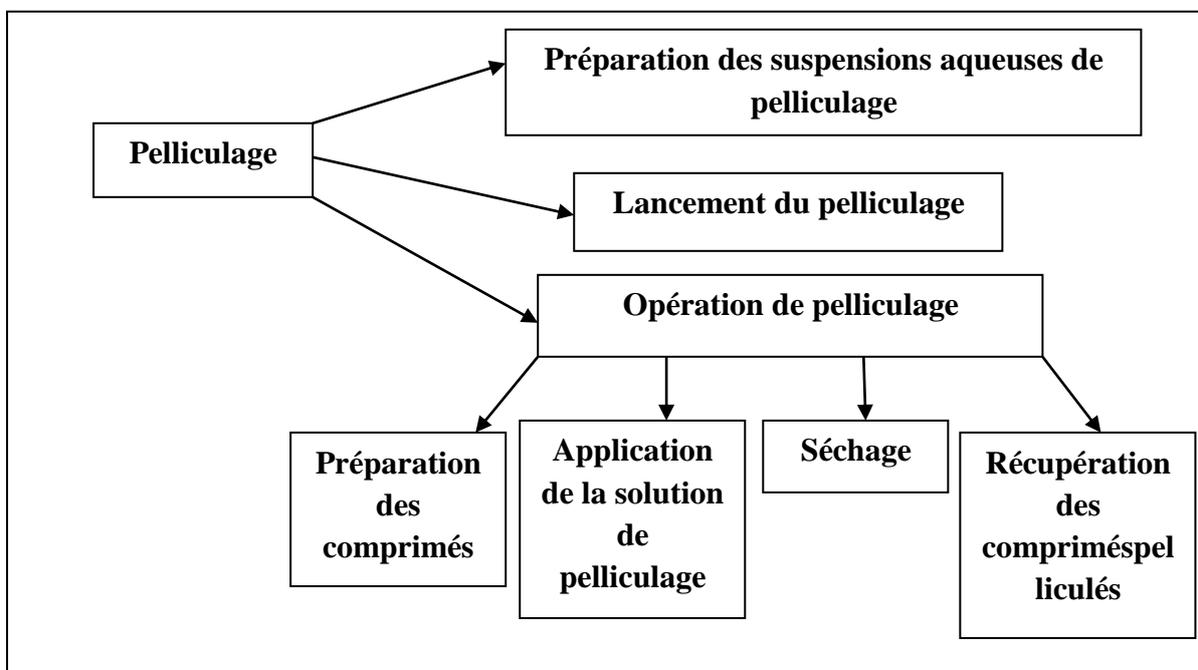
Plusieurs tests ont été réalisés pour garantir la conformité des comprimés non enrobés : le contrôle de l'aspect, le test d'uniformité de masse, le test de dureté, le test de friabilité et le test de désagrégation.

Tableau (08) : Teste en cours de compression.

Test	Taille de l'échantillon	Norme
Aspect	21 comprimés	-Couleur blanche. -Absence de point noir, clivage, collage, marbrures et bavures.
Masse individuelle	20 comprimés	Max : 1200mg+4% Min : 1200mg-4%
Dureté	10 comprimés	Valeur moyenne : 100-200N
Friabilité	10 comprimés	≤1% de perte de masse
Désagrégation	06 comprimés	≤15 minutes
Épaisseur	20 comprimés	7.2-7.6 mm

6.1.6 Pelliculage :

Les étapes de pelliculage sont illustrés dans la (Figure 23) :

**Figure 23 :** Étapes de pelliculage.

6.1.6.1 Excipient du pelliculage :

La première étape consiste à préparer les suspensions aqueuses de pelliculage en utilisant Opadry blanc et de l'eau purifiée.

6.1.6.2 Préparation des suspensions aqueuses de pelliculage :

Tout d'abord, de l'eau purifiée est introduite dans la cuve de préparation, suivie de l'ajout lent d'Opadry blanc sous légère agitation. A l'aide du réacteur, la solution est mélangée pendant 45 minutes jusqu'à dissolution complète. Enfin, la solution de revêtement est passée à travers un tamis dont les mailles sont de 0,075 mm.

6.1.6.3 Lancement du pelliculage :

Les comprimés nus sont introduits dans la turbine de pelliculage, puis le processus de pelliculage se poursuit jusqu'à ce que 4.5 mg de suspension par comprimé soient appliqués. Cette opération est réalisée en ajustant la quantité de suspension libérée en fonction des différentes vitesses de la pompe péristaltique à l'aide de contrôles situés à l'extérieur du tambour.

6.1.6.4 Opération de pelliculage :

L'opération de pelliculage passe par quatre étapes :

6.1.6.4.1 Préparation de comprimés :

Les comprimés subissent un processus de tri, de calibrage et de nettoyage afin d'éliminer toute particule ou impureté présente.

6.1.6.4.2 Application de la solution de pelliculage :

Les composants utilisés dans une machine à pelliculer ou ont une résistance de la solution de pellicule sur le site de pulvérisation.

6.1.6.4.3 Séchage :

La réalisation de la solution pelliculaire est incluse dans un processus de nettoyage pour permettre l'évaporation du solvant et la durée du lit de polymère (refroidissement des comprimés pelliculés $T^{\circ} < 30$).

6.1.6.4 Récupération des comprimés pelliculés :

Les pellicules sélectionnées sont installées dans les fils de réparation et équipées de sacs doubles et de polyéthylène, elles sont placées dans la salle de conditionnement pour la charge.

6.1.6.5 Contrôle physico-chimique au cours de pelliculage (IPC) :

Tous les tests sont faits à la fin du pelliculage.

Tableau (09) : Tests en cours de pelliculage.

Test	Nombre de comprimés	Norme
Aspect	20 comprimés	Comprimés pelliculés ovale, biconvexe de couleur blanche.
Masse moyenne	20 comprimés	1199-1273mg
Désagrégation	06 comprimés	≤30 minutes

6.1.7 Conditionnement :

6.1.7.1 Conditionnements primaires :

Cette étape a pour but de façonner un blister complet (PVC+ produits+ aluminium)

- Le PVC thermoplastique transparent est positionné sous une feuille thermoformée et moulé en cellules en augmentant sa température, ce qui permet son adoucissement selon les dimensions prescrites pour les comprimés d'Atorvastatine LDM®80mg. Ensuite, le PVC refroidit et se solidifie. Le matériau ainsi formé est transporté le long de la ligne de production jusqu'à la station de remplissage où les comprimés sont placés. Tout espace restant est comblé, puis l'ensemble est acheminé vers la station de scellage.
- Les rouleaux d'aluminium sont également acheminés vers la station de scellage sous forme de feuilles imprimées. Là, ils sont scellés au PVC à l'aide d'air chaud, dans ce qu'on appelle l'étape de thermo-scellage.
- Ensuite, les articles emballés sont acheminés vers une station de découpe où ils sont découpés pour prendre la forme finale du blister conformément à la configuration requise. Une fois les cavités formées et marquées, elles sont transférées à

l'encartonneuse dans le processus d'emballage secondaire à l'aide d'une ceinture transporteuse.

6.1.7.2 Conditionnement secondaire :

La fonction du conditionnement secondaire est d'insérer les blisters et les notices dans leur emballage. Pour ce faire, la machine est équipée de magasins pour les emballages et les notices.

Quand le blister parvient à l'encartonneuse, il est transporté à l'intérieur par le tapis roulant réservé aux blisters. Dans notre configuration, le magasin fournira deux blisters par seau. Une fois les blisters arrivés, une cellule de détection envoie un signal au magasin de notices. Une notice pliée en ligne par une plieuse à notices intégrée à l'encartonneuse est alors positionnée en face des blisters.

La plaque est rangée dans le magasin, ouverte dans la police et positionnée au recto des blisters et des notices. Les blisters et notices reprennent les emplacements dans les livres dans un poussoir. Celui-ci affiche les informations demandées par l'auto sanitaire (nombre de lots, DDP et DDF), qui sont également disponibles. À la clôture du processus de conditionnement, une vignette sera automatiquement placée sur la boîte à la sortie de l'encartonneuse.

6.1.7.3 Contrôle physico-chimique au cours de conditionnement (IPC) :

À la fin du conditionnement primaire, des essais d'étanchéité ont été réalisés. Pour réaliser cette étape, les blisters ont été plongés dans un caisson sous vide rempli d'eau et de bleu de méthylène, soumis à une pression de 5 bars pendant 5 minutes. Ensuite, les blisters ont été séchés avec du papier absorbant et examinés visuellement pour confirmer qu'il n'y avait pas d'eau colorée dans les alvéoles.

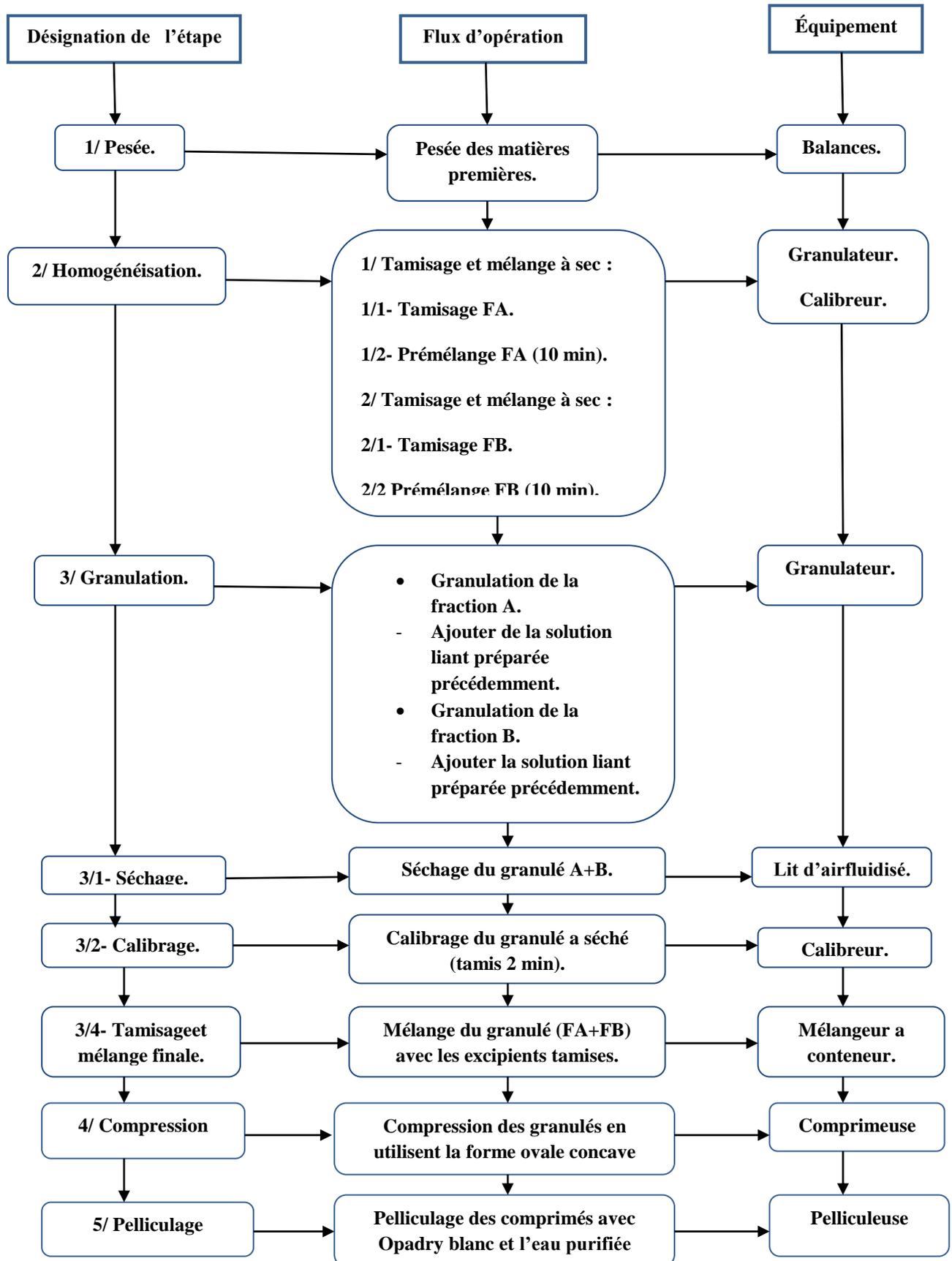


Figure 24 : Diagramme de fabrication d'atorvastatine LDM® 80 mg.

7. Contrôle physico-chimique et microbiologique l'Atorvastatine LDM[®] 80mg (produit fini) :

Le présent travail ayant pour objet, le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique de la Atorvastatine LDM[®] 80 mg (produit fini), afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

7.1 Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg (produit fini) :

A la fin du processus de fabrication, le produit final de Atorvastatine LDM[®] 80mg à été soumis à une série de tests afin d'évaluer différents qualités, telle que l'aspect, l'identification, l'uniformité de masse et masse moyenne, l'uniformité de teneur en PA, ainsi que le dosage du PA et les substances apparentées.

7.1.1 Aspect :

L'aspect de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg est examiné visuellement pour vérifier qu'il est comprimé pelliculé, ovale, biconvexe, de couleur blanche à sensiblement blanche.

7.1.2 Identification :

Le test est effectué par HPLC pour vérifier que le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution essai du dosage correspond à celui du standard.

7.1.3 Masse moyenne / Uniformité de masse :

Pour commencer, 20 comprimés sont pesés individuellement. Ensuite, la masse moyenne de ces comprimés est calculée en appliquant l'équation suivante :

$$MM = \frac{\sum 20 \text{ comprimés}}{20}$$

7.1.4 Dosage :

Le dosage de principe actif (PA) contenu dans le comprimé l'Atorvastatine LDM[®] 80 mg est dosé à l'aide d'une HPLC avec une solution tampon, une solution standard (le blanc) et une solution essai.

- **Conditions chromatographiques pour le dosage :**

Tableau (10) : condition chromatographique pour le dosage.

Colonne	Inertsil ODS 3V 250 × 4.6 mm, 5µm.
Phase mobile	Acetonitrile HPLC (400 : 600), tampon pH 2.
Débit	1.5ml/minute.
Longueur d'onde	245 nm.
Volume d'injection	20 µl.
Température de la colonne	30°C.
Température du compartiment des échantillons	25°C.
Temps d'analyse	10 minutes.

- **Préparation du diluant :**

Le diluant : Eau : Méthanol (300 :700).

- **Le blanc :**

Utiliser le blanc comme diluant.

- **Solution standard (STD) :**

On introduit 42mg d'Atorvastatine calcium Trihydraté standard dans une fiole jaugée de 200 ml, puis 140 ml de diluant sont ajoutés et placés dans un bain à ultrasons jusqu'à dissolution complète, le volume est complété jusqu'à 200 ml avec un diluant, et filtré à travers un filtre seringue de 0.45µm.



Figure 25 filtre seringue de 0.45µm.

- **Solution essai :**

Tout d'abord, les 20 comprimés d'Atorvastatine ayant été broyés, 1545 mg de la poudre ont été pesés à l'aide d'une balance (équivalant à 100 mg d'Atorvastatine). Ensuite, cette poudre a été ajoutée dans une fiole jaugée de 500 ml et 300 ml de diluant y ont été versés. La fiole a été placée dans un bain à ultrasons pendant 30 minutes avec agitation intermittente, puis agitée magnétiquement pendant 30 minutes. Le volume a été complété à 500 ml avec le diluant, puis la solution a été filtrée à travers une seringue munie d'un filtre de 0,45 µm.

Tableau (11) : séquence d'injection.

Injection	Nombre d'injection
le blanc	1
Solution standard	5
Solution essai	2

Le pourcentage d'Atorvastatine est calculé selon la formule suivante :

$$\%d'Atorvastatine = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{100 - LOD}{100} \times Mm \times \frac{100}{80} \times 0.9671$$

Ae : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution essai.

As : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution standard.

Cs : Concentration de la solution standard.

Ce : Concentration de la solution essai.

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

LOD : Teneur en eau de l'Atorvastatine calcium trihydratéstandard (%).

Mm: Masse moyenne des 20 comprimés (mg).

0.9671 : Facteur de conversion d'Atorvastatine calcium en atorvastatine.

7.1.5 Uniformité de teneur :

L'objectif de ce test est de vérifier l'uniformité de la quantité de substance active dans tous les comprimés de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg ce test s'est déroulé dans les mêmes conditions que le dosage du principe actif en utilisant les mêmes (condition chromatographique, conformité du système, préparation du diluant et de la solution standard).

- **Solution essai :**

Ce test est réalisé sur 10 comprimés. Chaque comprimé placé dans une fiole jaugée de 200 ml, 170 ml de diluant ajoutés dans chaque fiole. Les fioles placées dans un bain à ultrasons pendant 30 minutes avec agitation intermittente, puis agitées magnétiquement pendant 30 minutes. Le volume des fioles complété à 200 ml avec le diluant, la solution filtrée à travers une seringue munie d'un filtre de 0,45 µm.

Tableau (12) : Séquence d'injection.

Injection	Nombre d'injections
Blanc	1
Solution standard	5
Solution essai	1

La teneur d'Atorvastatine dans chaque comprimé est calculer selon la formule suivante :

$$\% \text{Atorvastatine} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{100}{80} \times 0.9671$$

Ae : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution essai.

As : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution standard.

Cs : Concentration de la solution standard.

Ce : Concentration de la solution essai.

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

LOD : Teneur en eau de l'Atorvastatine calcium trihydratéstandard (%).

0.9671 : Facteur de conversion d'Atorvastatine calcium en Atorvastatine.

7.1.6 Dissolution :

Ce test a été effectué en utilisant deux dispositifs : un dissolutest à palette et une chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). L'objectif était d'évaluer la quantité de principe actif dissous dans un milieu gastro-intestinal artificiel.

Tableau (13) : Condition chromatographie de l'HPLC.

Colonne	Inertsil ODS 3V (250 x 4,6 mm) 5.
Débit	1,5 tr/minutes.
Longueur d'onde	245 nm.
Volume d'injection	50 µl.
Température du tour	30°C.
Température du compartiment des échantillons	25°C.
Temps d'analyse	10 minutes (temps de rétention : 5,5 minutes).

- **Préparation du milieu de dissolution :**

La première étape consiste à dissoudre 27,22 g de phosphate de potassium dans 1000 ml d'eau purifiée pour obtenir une solution de 0,2 M, puis à homogénéiser le mélange. La seconde étape implique la dissolution de 8 g d'hydroxyde de sodium dans 1000 ml d'eau purifiée, suivie d'une agitation vigoureuse. Ensuite, 250 ml de la solution de phosphate de potassium monobasique et 112 ml de la solution d'hydroxyde de sodium sont prélevés et mélangés. De l'eau est ajoutée jusqu'à ce que le volume total atteigne 1000 ml, puis le mélange est homogénéisé. Enfin, le pH est ajusté à 6,8 à l'aide de l'une des deux solutions préparées précédemment.

Tableau (14) : Paramètre de l'appareille de dissolution.

Appareil	Palettes.
Vitesse de rotation	75 rpm.
Milieu de dissolution	0,05 M de tampon phosphate pH 6,8.
Volume	900 ml.
Température	37°C ± 0,5°C.
Durée	30 minutes.

- **Préparation de la solution tampon pour la phase mobile :**

Le pH de l'eau est réglé à 2,0 en utilisant de l'acide orthophosphorique, puis le liquide est filtré à travers des filtres de 0,45 µm.

- **Préparation de la phase mobile :**

Préparer un mélange tampon en combinant de l'acétonitrile (400,600 v/v). Après une agitation adéquate, le mélange est dégazé à l'aide d'un bain à ultrasons pendant 5 minutes. Ensuite, la phase mobile est filtrée à travers des filtres de 0,45 µm.

- **Préparation du blanc :**

Utiliser le milieu de dissolution comme blanc.

- **Préparation de la solution standard mère :**

58 mg du standard d'ATORVASTATINE calcium pesés, combinés avec 70 ml de méthanol. Le mélange placé dans un bain à ultrasons jusqu'à dissolution complète. Enfin, le volume complété à 100 ml avec du méthanol.

- **Préparation de la solution standard :**

Prendre 1 ml de la solution standard mère et on dilue à 50 ml avec le milieu de dissolution et filtrer avec des filtres de 0.45µm.

- **Procédure de la solution essai :**

900 ml du milieu de dissolution ajoutés dans chaque récipient et l'appareil laissé s'équilibrer à une température de 37 °C ± 0,5°C. Ensuite, un comprimé placé dans chaque récipient. Le

fonctionnement effectué à une vitesse de 75 rpm, environ 20 ml de chaque récipient prélevés pour filtration à travers des filtres de 0,45 µm.

- **Procédure :**

Tableau (15) : Nombre d'injection des solutions.

N°	Injection	Nombred'injections
1	Blanc	1
2	STD	5
3	E	1

Tableau (16) : Conformité du système chromatographie.

RSD	≤0.2%
Facteur de trainee	≤0.2
Nombre de plateau théorique	≥2000

Le taux de libération du principe actif est calculé en accord avec la formule ci-dessous.

$$\%d'Atorvastatine = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{T}{100} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{100}{80} \times 0.9671$$

Ae : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution essai.

As : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution standard.

Cs : Concentration de la solution standard.

Ce : Concentration de la solution essai.

Ts : Pureté du standard d'atorvastatine (%).

LOD : Teneur en eau de l'Atorvastatine calcium trihydraté standard (%).

Q : Le pourcentage de l'Atorvastatine dissoute.

7.1.7 Substance apparentées :

Tableau (17) : Conditions chromatographiques.

Colonne	Zobrax RXC8 (250 x 4,6 mm).
Débit	1,5 ml/minutes.
Longueur d'onde	244 nm.
Volume d'injection	20 µl.
Température du four	30°C.
Température du compartiment des échantillons	25°C.
Temps d'analyse	40 minutes pour la solution standard et la solution de résolution. 115 minutes pour le blanc, le placebo et la solution essai.

Temps de rétention d'Atorvastatine : environ 30 minutes.

- **Préparation de la solution tampon pour la phase mobile :**

Dissoudre 3,9 g d'acétate d'ammonium dans 1000 ml d'eau. Ajuster ensuite le pH à $5,0 \pm 0,1$ à l'aide d'une solution d'acide acétique glacial, puis filtrer la solution à travers un filtre de 0,45 µm.

- **Préparation de la phase mobile A :**

Un mélange tampon est préparé en utilisant de l'acétonitrile (670 :120 :210 v/v). Le mélange est soigneusement mélangé et dégazé aux ultrasons pendant 10 minutes.

- **Préparation de la phase mobile B :**

Un mélange tampon est préparé en utilisant de l'acétonitrile dans les proportions de 270:120:610 (v/v). Bien mélanger, puis dégazer par ultrasons pendant 10 minutes.

- **Préparation du diluant :**

Un mélange a été préparé eau/Acétonitrile (60 :40 v/v), ensuite dégazé à l'ultrason.

- **Préparation de la solution standard mère :**

D'abord on a pesé 52 mg de standard calcique d'Atorvastatine dans une fiole jaugée de 100 ml, puis 30 ml de diluant ont été ajoutés. Ensuite la fiole a été placée dans un bain à ultrasons jusqu'à dissolution complète. Enfin, le volume a été ajusté jusqu'à 100 ml avec le diluant.

- **Préparation de la solution standard diluée :**

La dilution de 1 ml de la solution étalon mère a été faite avec 50 ml de diluant. Ensuite, 3 ml de cette solution ont été prélevés et dilués avec 25 ml de diluant.

- **Préparation de la solution mère de l'impureté B :**

On a pesé 2 mg d'impureté B d'Atorvastatine dans un flacon de 10 ml. Ensuite 7 ml de diluant ont été ajoutés, puis placé le mélange dans un bain à ultrasons jusqu'à dissolution complète. Enfin, ajuster le volume à 10 ml avec le diluant.

- **Préparation de la solution de résolution :**

Combiner 5 ml de la solution mère d'impureté B avec 1 ml de la solution standard mère, puis ajuster le volume à 20 ml avec le diluant.

- **Préparation de la solution essai :**

Broyer 20 comprimés en une poudre fine, puis peser une quantité équivalente à 25 mg d'Atorvastatine dans une fiole jaugée de 50 ml. Ajouter ensuite 30 ml de diluant. Placer le mélange dans un bain à ultrasons pendant 10 minutes sous agitation intermittente, suivi d'une agitation magnétique pendant encore 10 minutes. Enfin, ajuster le volume au trait avec le diluant et filtrer à travers des filtres de 0,45 µm.

- **Préparation de la solution Placebo :**

Peser 361,25 mg du placebo dans une fiole jaugée de 50 ml. Ajouter ensuite 30 ml de diluant et placer le mélange dans un bain à ultrasons pendant 10 minutes sous agitation intermittente. Ensuite, ajuster le volume au trait avec le diluant, suivi d'une filtration à travers un filtre de 0,45 µm.

- Séquence d'injection :

Tableau (18) : Nombre d'injection des solutions

Désignation	Nombre d'injection
Blanc	01
Solution placebo	01
Solution de résolution	01
Solution standard diluée	06
Solution essai	01

- Procédure :

Nous évaluons l'aire de tous les pics, à l'exclusion de ceux correspondant au blanc et au placebo de la solution à tester.

Tableau (19) : Conformité du système chromatographique.

RSD	≤10.0%
Résolution entre l'atorvastatine et l'impureté B	≥1.5

Le calcul du pourcentage de chaque impureté :

$$\% \frac{P}{P} \text{ de chaque impureté} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{100 - LOD}{100} \times Mm \times \frac{100}{80} \times 0.9671$$

Ae : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution essai.

As : Aire moyenne du pic d'Atorvastatine dans la solution standard.

Cs : Concentration de la solution standard.

Ce : Concentration de la solution essai.

Ts : Titre de l'Atorvastatine (%).

LOD : Teneur en eau de l'Atorvastatine (%).

Mm : Masse moyenne des 20 comprimés.

7.2.7 Les normes des tests réaliser pour le contrôle physico-chimique du produit fini (Atorvastatine LDM[®] 80 mg) :

Tableau (20) : Norme des tests physico chimique du produit fini (Atorvastatine LDM[®] 80 mg).

Test	Norme
Aspect	Comprimé pelliculé, ovale, biconvexe, de couleur blanche à sensiblement blanche.
Identification	Le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution essai du dosage correspond à celui du standard.
Masse moyenne /uniformité de masse	1236.0mg \pm 5% ou (1174.2 à 1297.8mg). Deux comprimés au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne \pm 5%.
Dosage	[72 à 88] mg/Cp ou [90% - 110%].
Uniformité de teneur	1 des 10 comprimés testés peut s'écarter de 15% de la teneur moyenne et aucun comprimé ne s'écarte de 25 % de la teneur moyenne.
Teneur de dissolution	Q=70% et (Q+5 \geq 75%) après 30 minutes.
Substance apparantée	Chaque impureté \leq 0.2%. Total des impuretés \leq 2.0%.

7.2 Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg (produit fini) :

L'objectif du contrôle microbiologique est de quantifier les micro-organismes aérobies totaux, moisissures et levures, ainsi que la recherche spécifique d'*Escherichia coli*, *Salmonelle*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* afin de garantir une hygiène de qualité et de prévenir les risques de contamination microbiologique.

7.2.1 Préparation de l'échantillon :

Après avoir brièvement exposé le blister à la chaleur émise par la flamme du bec Bunsen, retirer 9 comprimés, équivalant à 10 g d'atorvastatine. Ensuite, dissoudre ces comprimés dans 90 ml d'une solution tampon peptonée au chlorure de sodium, additionnée de 1 % de tween 80, stérile et ayant un pH de 7, pour obtenir un rapport de dilution de 1/10. Puis, mélanger minutieusement le contenu au vortex, en maintenant une température constante, sachant que la masse moyenne d'un comprimé de ce produit est de 154.5 mg \pm 5%.

La norme :

(146.8mg-162.2mg)

7.2.2 Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et levures et moisissures (DMLT) :

- **Ensemencement en profondeur :**

Une seconde dilution décimale est réalisée en transvasant 10 ml de la première dilution dans 90 ml du même diluant, suivie de la préparation de deux boîtes de pétri par milieu. Dans chaque boîte de pétri, 1 ml de la deuxième dilution est ajouté, suivi de l'incorporation de 15 à 20 ml du milieu gélosé liquéfié, maintenu à 45 °C et adapté à chaque milieu de culture. Ensuite, les boîtes de pétri sont soigneusement mélangées.

Tableau (21) : Milieux utilisés, la durée d'incubation et normes pour le dénombrement.

Dénombrement	Milieu	Incubation	Norme (limited'acceptation)
Germes aérobie mésophiles viable totaux	TSA	30-35°C pendant 3- 5 jours	$\leq 10^3$ UFC/g
Levures et moisissures	SDA	20-25°C pendant 5- 7 jours	$\leq 10^2$ UFC/g

7.2.3. Recherche d'*Escherichia coli* :

Dans un premier temps, 10 ml d'échantillon ont été ajoutés à 100 ml du milieu TSB et incubés à une température entre 30 et 35°C pendant 18 à 24 heures dans un incubateur dédié. Ensuite, 1 ml a été transféré dans 100 ml du milieu MCB et incubé à une température de 42 à 44°C pendant 72 heures dans un incubateur spécifique. Enfin, la solution a été réinoculée sur une boîte MCA et placée en incubation à 35°C pendant 72 heures. L'Atorvastatine LDM80mg est conforme à l'essai si les tests de confirmation de l'identification sont négatifs.

**Figure 26 :** Recherche d'*Escherichia coli*.

7.2.4 Recherche de *Pseudomonas aëroginosa* :

Tout d'abord, 10 ml de l'échantillon ont été transférés dans 100 ml du milieu TSB, puis incubés pendant 24 heures à une température de 35 °C. À la fin de cette période, 0,1 ml a été prélevé sur des boîtes de Pétri contenant le milieu gélosé cétrimide. L'incubation s'est faite à une température de 33 °C pendant 72 heures. La croissance de colonies indique la

présence possible de *Pseudomonas aeruginosa*, confirmée par des tests d'identification.

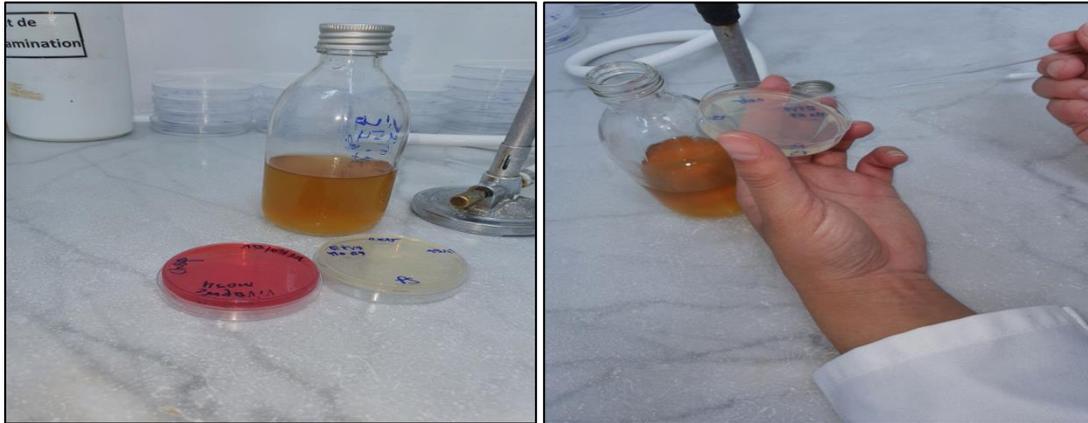


Figure 27 : Recherche de *pseudomonas aeruginosa*.

7.2.5 Recherche de *Staphylococcus aureus* :

Dans un premier temps 10 ml de l'échantillon ont été transférés dans 100 ml du milieu TSB + 1% Tween 80 et incubés pendant 24 heures à une température de 35 °C. Une fois cette période terminée, 0,1 ml a été prélevé sur des boîtes de Pétri contenant le milieu gélosé Chapman. L'incubation a été réalisée à une température de 33 °C pendant une période de 72 heures. La croissance de colonies (jaunes, blanches) entourées d'une zone jaune, indique la présence possible de *staphylococcus aureus*, ceci peut être confirmé par des tests d'identification.



Figure 28 : Recherche de *Staphylococcus aureus*.

7.2.6 Recherche *salmonella* :

D'abord 10 g du produit ont été dissous dans 90 ml de milieu TSB, puis incubés à 33°C pendant 24 heures. Ensuite, 0,1 ml de ce milieu ensemencé a été transféré dans le bouillon Rappaport-Vassiliadis (RVB) et incubé à 33°C pendant 24 heures. Un repiquage a été effectué sur le milieu gélosé sélectif xylose-lysine-désoxycholate (XLD). L'incubation s'est poursuivie à 33°C pendant 48 heures.

- La croissance de colonies rouge bien développées, avec ou sans centre noir, indique la présence possible de *salmonella* qui doit être confirmé par des essais d'identification.

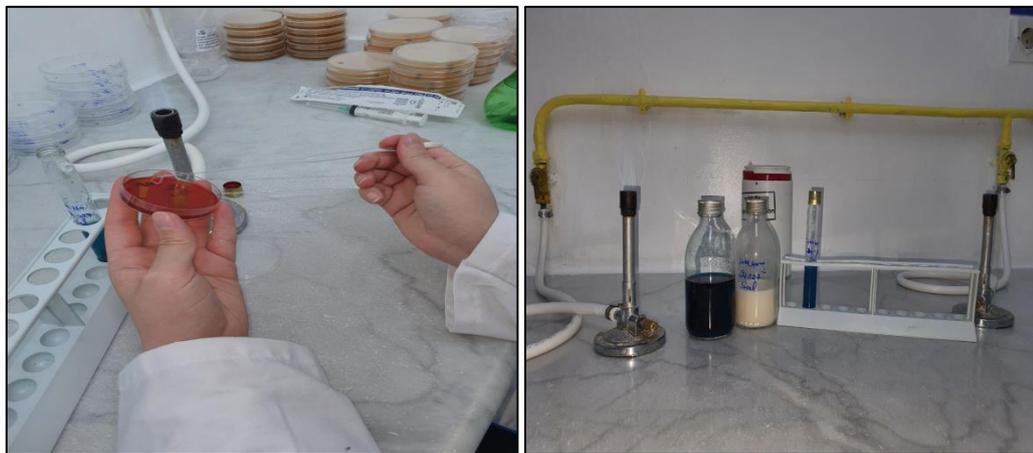


Figure 29 : Recherche de *salmonella*.

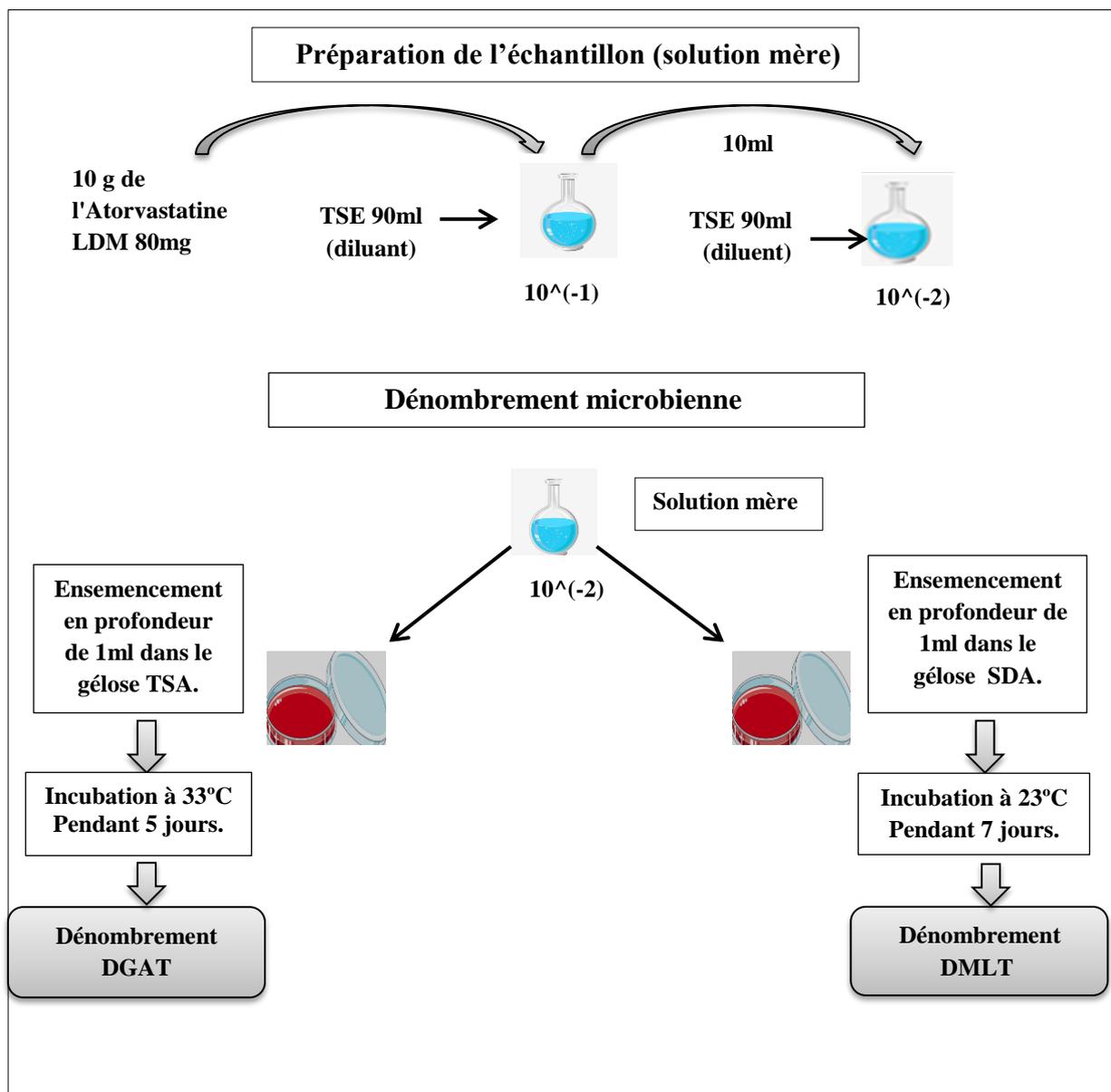


Figure 30 : Résumé des analyses microbiologiques de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

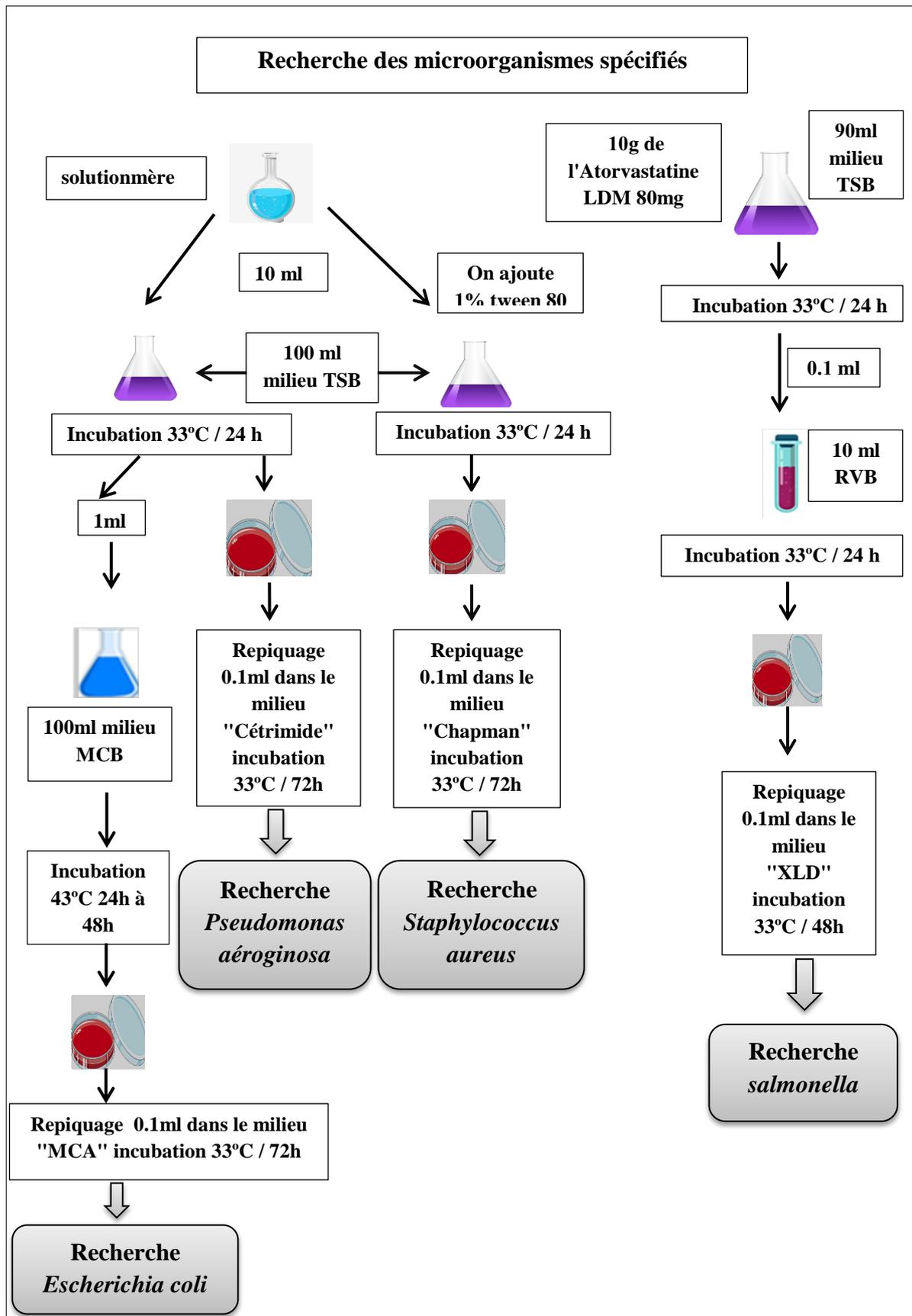
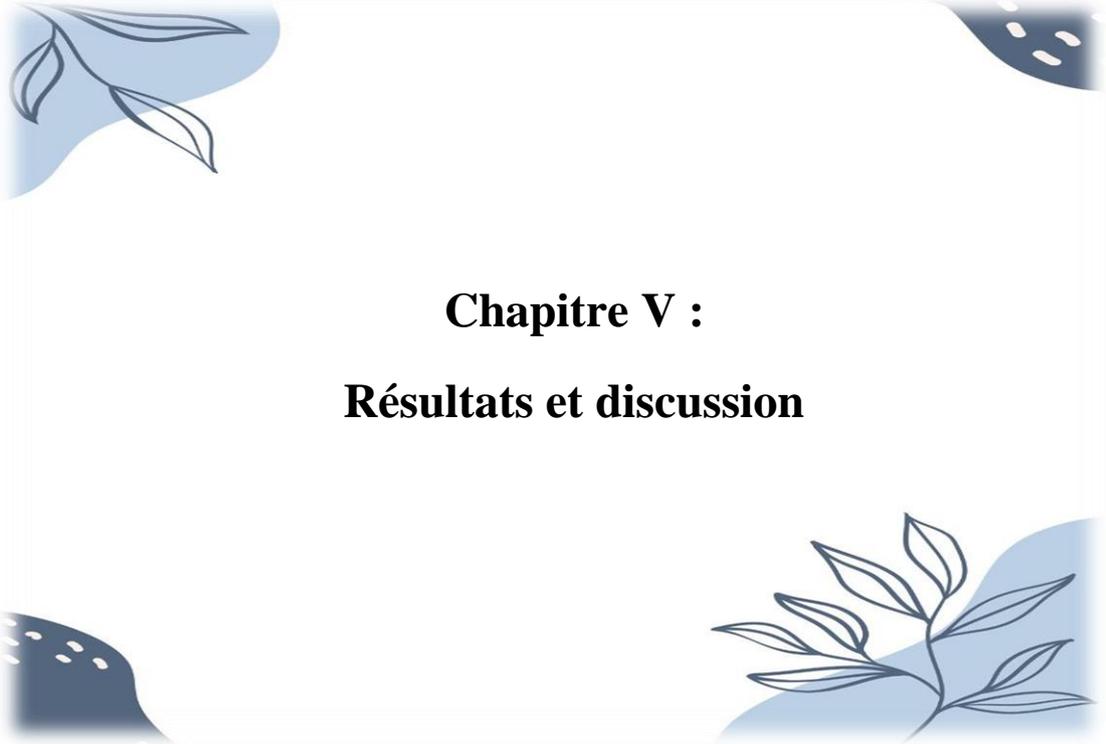


Figure 31 : Résumé des analyses microbiologiques de l'Atoravastatine LDM® 80mg.



Chapitre V :
Résultats et discussion

1. Résultats et discussion

Toutes les données obtenues sont confrontées aux critères définis par la Pharmacopée Européenne 9ème édition pour évaluer la conformité de l'Atorvastatine 80 mg.

1.1 Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg en cours de fabrication :

1.1.1 Humidité résiduelle au cours de séchage, calibrage et mélange final :

Les résultats concernant les niveaux d'humidité résiduelle du granulé d'Atorvastatine LDM[®] 80 mg sont détaillés dans le tableau 22 ci-dessous.

Tableau (22) : Contrôle de l'humidité résiduelle d'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

Humidité résiduelle	Résultats	Normes	Conformité
Fin de séchage	2.44%	[2%-4%]	Conforme.
Fin de calibrage	2.54%		
Mélange final	2.76%		

Ce résultat est conforme aux exigences de la Pharmacopée européenne (2 à 4%), ce qui indique que les processus de séchage, de calibrage et de mélange final ont maintenu une humidité résiduelle adéquate.

1.1.2 Contrôle de lancement et au cours de compression :

Les résultats de la compression d'Atorvastatine LDM[®] 80mg sont présentés en détail dans le tableau 23 ci-dessous.

Tableau (23) : Tests au cours de compression d'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

Tests	Résultats	Normes	Conformité
Contrôle de l'aspect	Comprimé nus ovale biconvexe de couleur blanche.	Comprimé ovale biconvexe de couleur blanche	Conforme
Masse individuelle	Max : 1231.6mg Min : 1166.0mg	Max : 1200+4%mg Min : 1200-4%mg	
Test de la dureté	185.0 N	100-200N	
Test de la friabilité	0.005%	≤1% de perte de masse	
Test de desegregation	2 minutes et 30 secondes	≤15 minutes	

Selon les résultats du tableau, les tests effectués de la compression sont conformes aux normes établies par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

1.1.3 Contrôle au cours de pelliculage :

Les détails des résultats du pelliculage de l'Atorvastatine 80 mg sont fournis dans le tableau 24 ci-dessous.

Tableau (24) : Contrôle au cours de pelliculage.

Tests	Résultats	Conformité
Aspect	Comprimés pelliculés ovale biconvexe de couleur blanche.	Conforme.
Masse moyenne	1200.44mg	
Désagrégation	04 minutes	

Les résultats du contrôle à la fin du pelliculage sont conformes aux normes établies par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

1.1.4 Contrôle au cours de conditionnement :

Tous les échantillons analysés ont démontré une étanchéité satisfaisante des blisters, assurant ainsi un conditionnement adéquat lors du stockage. Cette observation permet de conclure que le produit est conforme aux normes établies par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

2.2 Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM[®]80mg (produit fini):

L'ensemble des résultats obtenus a été confronté à la norme Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

2.2.1 Aspect :

Le résultat de l'Atorvastatine LDM[®]80mg l'aspect de présenté dans le tableau 25. Indique que l'aspect de comprimé répond aux exigences de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

Tableau (25) : Aspect de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

Test	Norme	Résultats
Aspect	Comprime pelliculé, ovale, biconvexe, de couleur blanche à sensiblement blanche.	Conforme

2.2.2 Identification par HPLC :

Les résultats obtenus concernant l'identification par HPLC sont illustrés dans le tableau 26.

Tableau (26) : Identification de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

Test	Norme	Résultats
Identification	Le temps de rétention du pic principal de l'essai est compatible avec celui du standard.	Conforme

2.2.3 Masse moyenne :

Les résultats obtenus concernant la masse moyenne sont illustrés dans le tableau 27. Les résultats obtenus indiquent que la taille moyenne du comprimé est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

Tableau (27) : Masse moyenne de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

Test	Norme	Résultats	Conformité
Masse moyenne	1236.0mg \pm 5% (1174.2 mg à 1297.8 mg).	1226.0mg	Conforme

2.2.4 Uniformité de masse :

Les résultats obtenus concernant la masse moyenne sont illustrés dans le tableau 28.

Les résultats obtenus indiquent que la masse moyenne des comprimés, ainsi que la masse minimale et la masse maximale, sont dans l'intervalle prescrit par la Pharmacopée, ce qui garantit l'homogénéité des comprimés, ainsi, les résultats respectent les normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

Tableau (28) : Uniformité de masse de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

Test	Norme	Résultats	Conformité
Uniformité de masse	1236.0mg \pm 5% (1174.2 mg à 1297.8 mg).	Min = 1233.4 Max = 1295.2 Moy = 1226.1 mg	Conforme

2.2.5 Dosage :

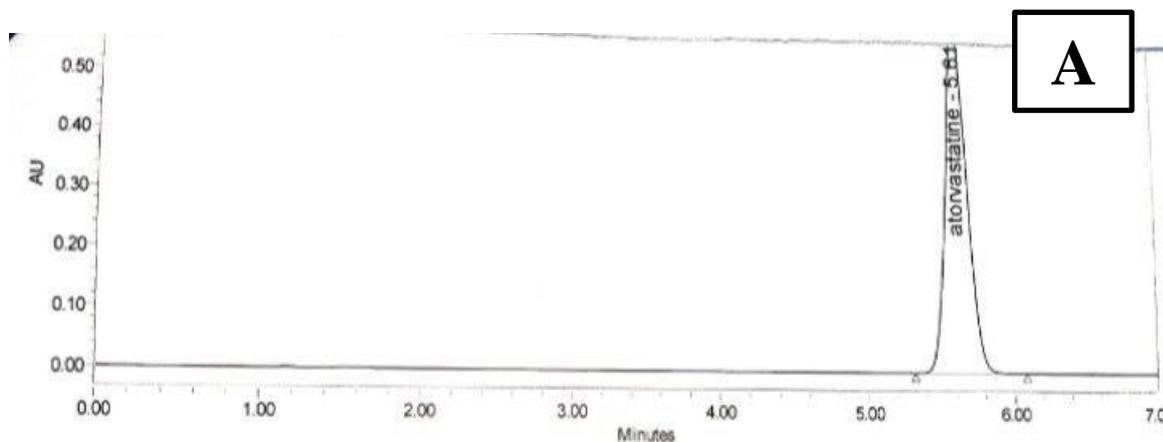
Les résultats du dosage de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg sont illustrés dans le tableau 29.

Tableau (29) : Dosage d'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

Test	Lecture	Norme	Conformité
Dosage	Facteur de trainée : 1	≤ 2.0	Conforme
	Nombre de plateaux théoriques	≥ 2000	
	Temps de rétention : (5.610 minutes)	Identique ou proche du TR du standard (5.606 minutes)	
	% atorvastatine : 98.9%	[90% -110%]	

Le pourcentage obtenu du principe actif est de 98.9% Cette valeur appartient à l'intervalle (90% -110%) de la norme citée dans la Pharmacopée Européenne 9ème édition. Ainsi, la teneur de l'Atorvastatine en principe actif est conforme.

La solution essai (figure 32) présente un temps de rétention similaire à la solution standard (figure 32) (5.160 minutes pour l'essai et 5.606 minutes pour la solution standard), ce qui confirme l'identité du principe actif.



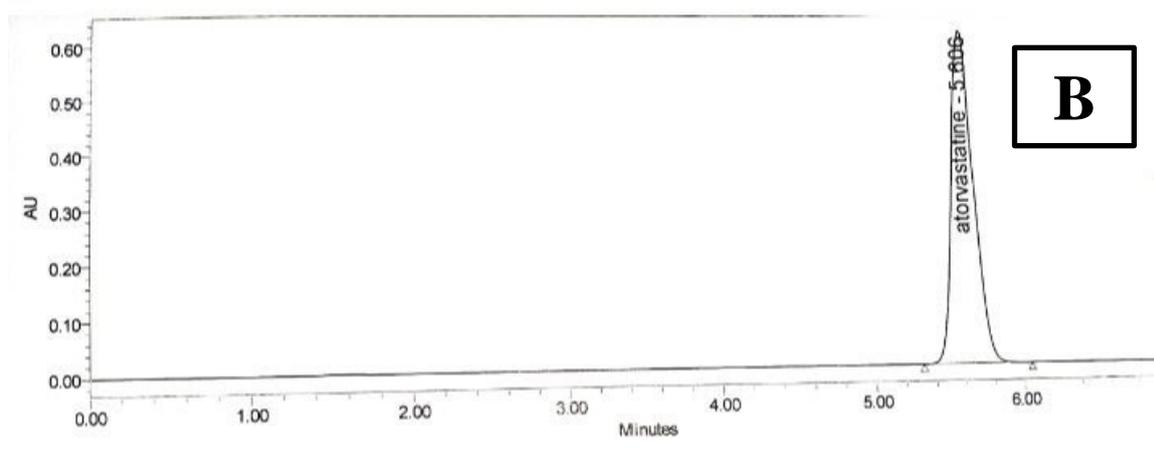


Figure 32 Chromatogrammes de dosage du principe actif

A : Solution essai. **B** : Solution standards.

2.2.6 Uniformité de la teneur :

Les résultats du dosage de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg sont illustrés dans le tableau 30.

Tableau (30) : Uniformité de la teneur d'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

Test	Lecteur	Norme	Conformité
Uniformité de la teneur	RSD : 0.5%	$\leq 2\%$	Conforme
	Plateaux théorique : 9000	≥ 2000	
	Facteur de ta teneur 1	≤ 2	
	TR : 5.546	Identique ou proche du temps de rétention du standard (5.447 minutes)	
	%d'Atorvastatine = 98 %	1 comprimé sur 10 peut s'écarter de cet intervalle :(95 % - 100%)	

Les 10 comprimés contiennent une teneur moyenne de 98 % de principe actif (Atorvastatine calcique trihydraté) qui varie entre 95 % et 100 %. ce test est conforme à la norme mentionnée dans la Pharmacopée Européenne 9ème édition, ce qui démontre que la quantité de principe actif est constante dans chaque comprimé d'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

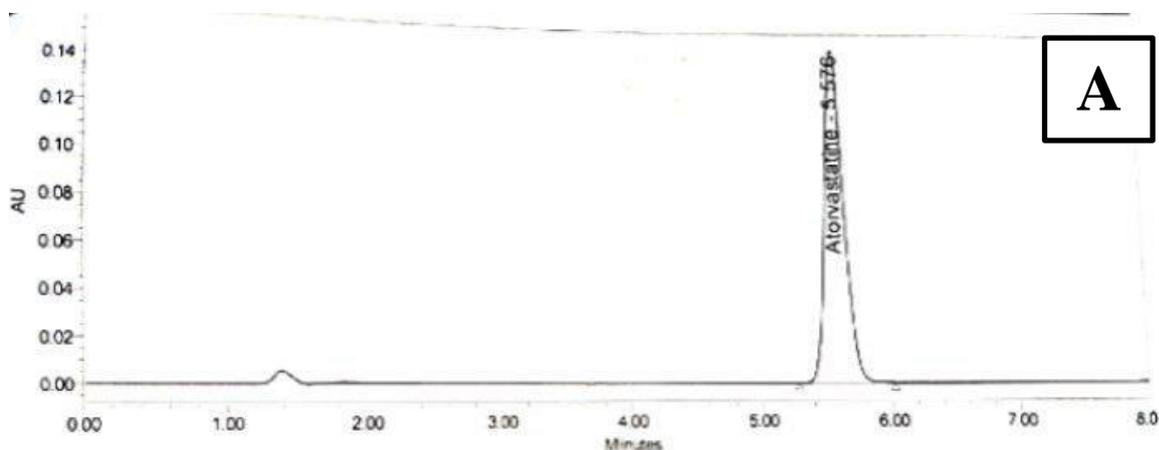
2.2.7 Test de dissolution :

Les résultats de dissolution de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg sont illustrés dans le tableau 31.

Tableau (31) : résultats du test de dissolution d'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

Test	Norme	Résultats	Conformité
Dissolution	Plateaux théoriques : 9000	≥ 2000	Conforme
	Facteur de trainée : 1	≤ 2	
	Identique ou proche du temps de rétention du standard (5.579 minutes)	Temps de rétention: Moy : 5.576	
	Q = 98 %	$\geq 75 \%$	

Le nombre de plateaux théoriques est de 9000 et le facteur de trainée est de 1, ce qui confirme la conformité du système avec les exigences de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition. La durée moyenne de rétention des comprimés d'Atorvastatine LDM[®] 80mg est de 5.576 minutes (Figure 33), ce qui est proche de celle du standard qui est de 5.579 minutes (Figure 33), ce qui confirme l'identité et la pureté du principe actif.



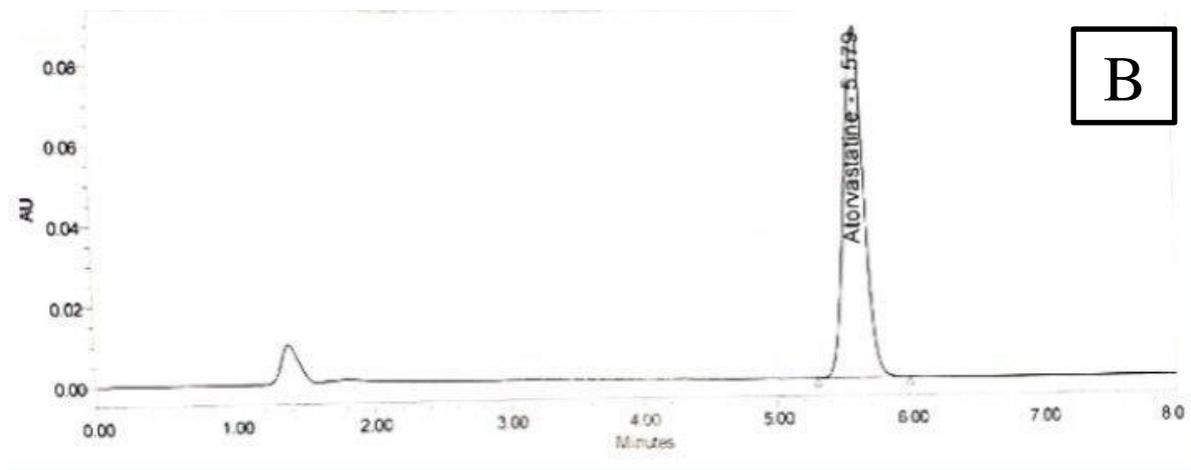


Figure 33 : Chromatogramme de dissolution de l'Atorvastatine LDM[®]

80mg. **A** : Solution Essai ; **B** : Solution standards.

2.2.8 Substance apparentées :

Les résultats du dosage des substances apparentées de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg sont illustrés dans le tableau 32.

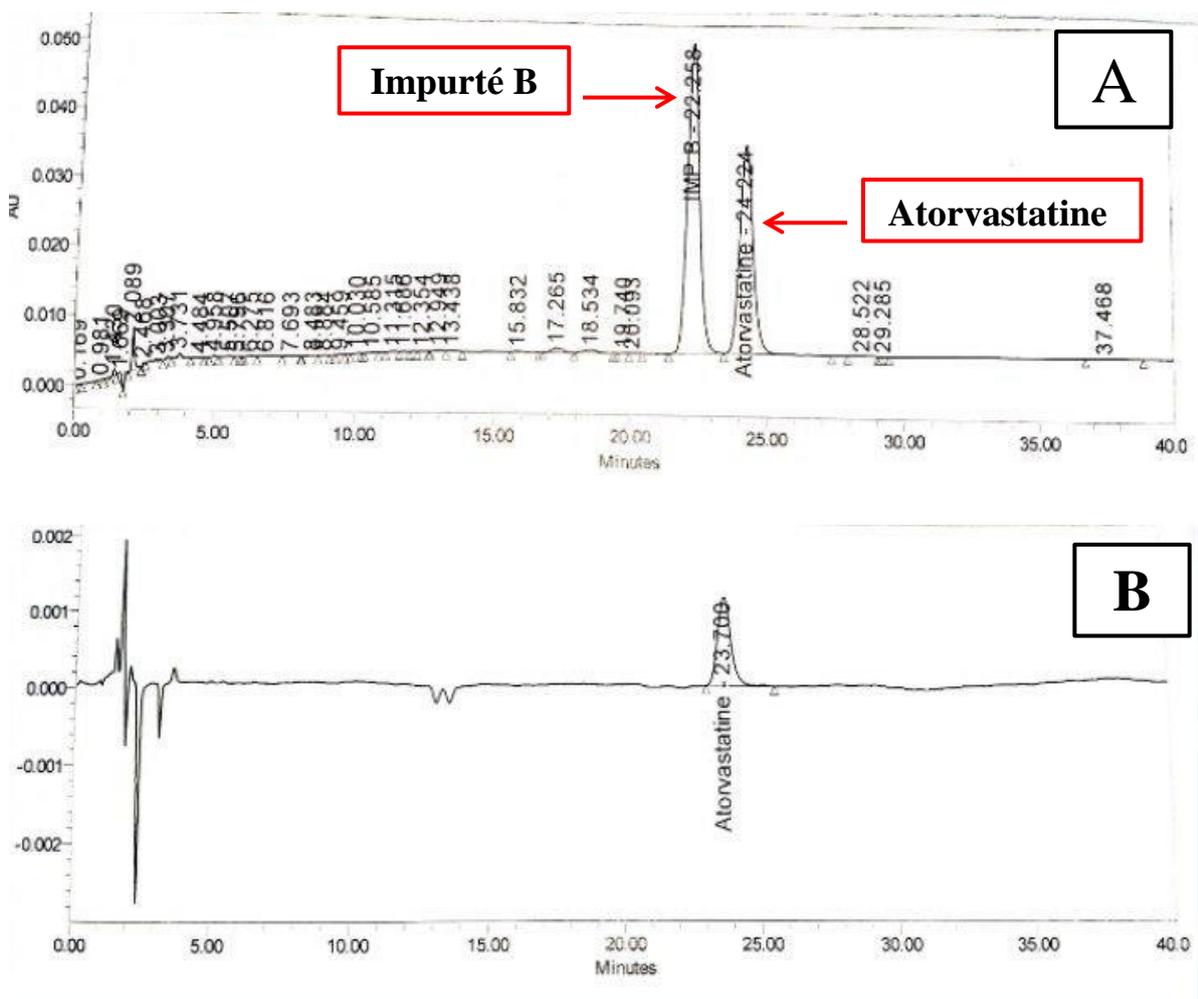
Tableau (32) : Substances apparentées de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

Test	Norme	Résultats	Conformité
Substances apparentées	$\leq 10 \%$	RSD : 0.74 %	Conforme
	≥ 1.5	Résolution entre l'Atorvastatine et l'impureté B = 1.5	
	Identique ou proche du temps de rétention du standard (23.700 minutes)	TR de l'atorvastatine: 23.871 minutes	
	Chaque impureté $\leq 0.2 \%$ Total des impuretés $\leq 2 \%$	Aucune impureté n'a été détectée	

Selon les données du tableau, le RSD est de 0,74%, ce qui signifie qu'il est inférieur à 10 %. La conformité du système HPLC est confirmée par ce résultat.

La résolution entre le pic de l'Atorvastatine et le pic de l'impureté B est de 1,5 selon la norme ($\geq 1,5$), la séparation entre les deux pics est visible dans la figure 32 A.

Selon la figure 30 , la solution d'Atorvastatine présente un temps de rétention de 23.871 minutes, tandis que la solution standard d'Atorvastatine présente un temps de rétention de 23.700 minutes. les deux valeurs sont similaires, ce qui confirme la nature du principe actif (Atorvastatine).



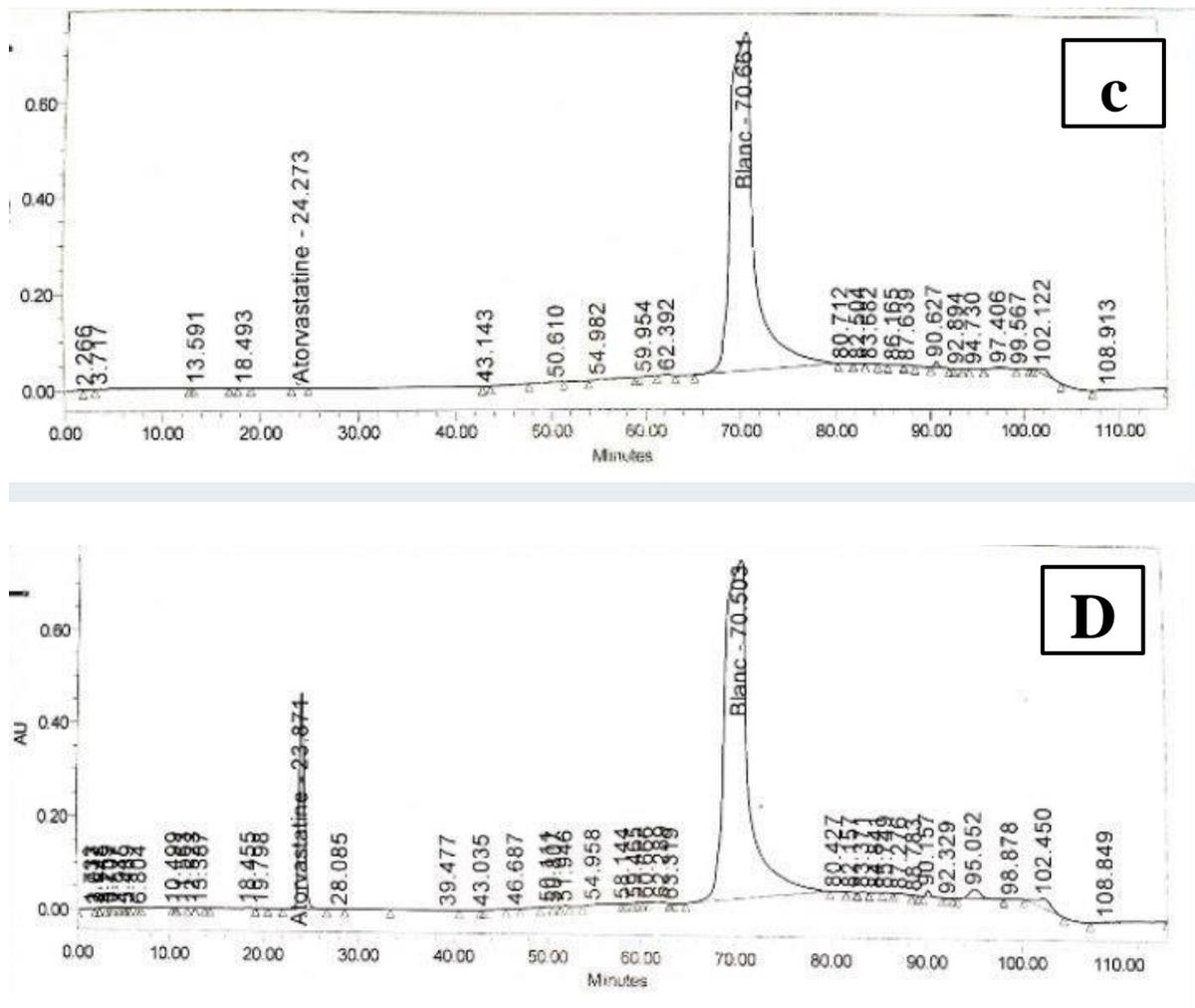


Figure 34 : Chromatogrammes de dosage des substances apparentées d'Atorvastatine LDM[®] 80mg **A** : la solution de la résolution ; **B** : la solution du blanc; **C** : la solution de placebo; **D**:solution essai.

Selon le chromatogramme obtenu, il n'y a pas eu d'impuretés inconnues (Figure 34). Ainsi, l'Atorvastatine LDM[®]80mg respecte les normes Pharmaceutiques Européennes 9ème édition.

1.3 Contrôle microbiologique du produit fini :

Les résultats des analyses microbiologique du produit fini Atorvastatine LDM[®]80mg sont présentés dans le tableau 33 et la figure ci-dessous (Figure 35).

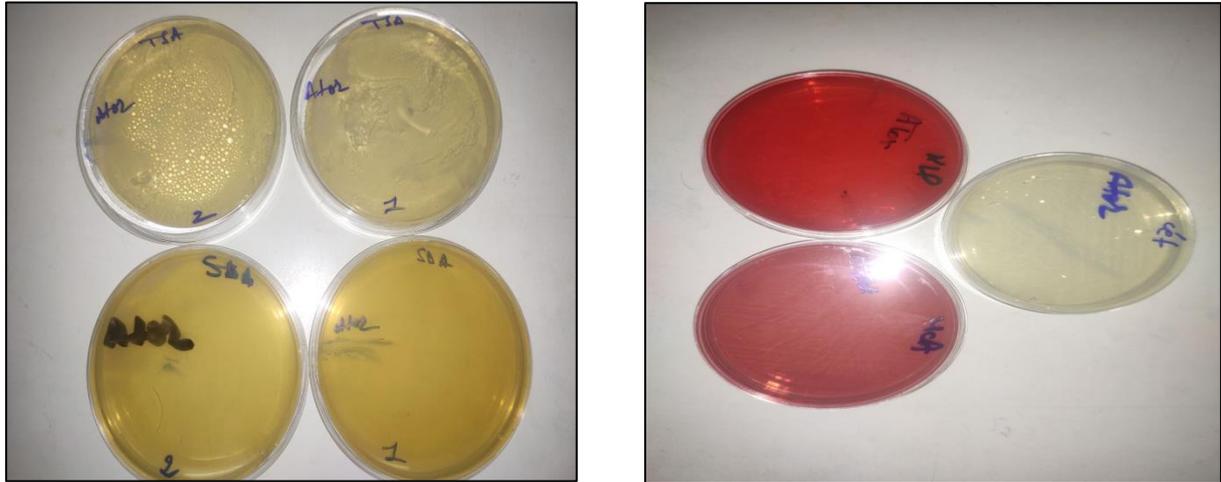


Figure 35 : Résultats de contrôle microbiologique d'Atorvastatine LDM[®] 80mg.

Tableau (33) : Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM[®] 80mg (produit fini).

Contrôle	Spécifications	Résultats
Dénombrement de germes aérobies mésophiles viables totaux.	$\leq 10^3$ UFC/g	00 UFC/g
Dénombrement des levures et moisissures totales.	$\leq 10^2$ UFC/g	00 UFC/g
Recherche <i>Escherichia coli</i> .	Absence /g	Absence /g
Recherche <i>Staphylococcus aureus</i> .	Absence /g	Absence /g
Recherche <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Absence /g	Absence /g
Recherche <i>Salmonelle</i> .	Absence /10g	Absence /10g

Les données présentées dans le tableau indiquent l'absence des germes viables totaux, des levures, des moisissures et des germes pathogènes tels que *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonelle*. Ces résultats sont conformes aux normes requises par la Pharmacopée Européenne 9ème édition, ce qui confirme la bonne qualité microbiologique du produit fini.

Conclusion :

En conclusion, la vitalité des médicaments pour la vie humaine exige une attention et un suivi rigoureux de la part des fabricants. Les formes galéniques par voie orale demeurent les plus populaires pour l'administration des médicaments en raison de leur commodité, de leur facilité d'utilisation et de leur acceptabilité par les patients, malgré certains inconvénients tels que la variabilité de l'absorption et les effets gastro-intestinaux.

Notre stage au sein de la société pharmaceutique "Laboratoire Diagnostic Maghrébins" nous a offert une occasion précieuse de découvrir le monde du travail et d'approfondir nos compétences dans l'industrie pharmaceutique. Cette expérience nous a permis de comprendre de manière concrète les processus complexes et minutieux impliqués dans la fabrication des médicaments.

Au cours de cette étude, nous avons examiné les différentes étapes de fabrication du médicament "Atorvastatine LDM[®] 80mg" le processus commence par la pesée précise des matières premières, suivi de la granulation pour former les comprimés, puis de la compression pour leur donner leur forme finale. Ensuite, les comprimés sont pelliculés pour améliorer leur stabilité et leur aspect, avant d'être conditionnés pour la distribution, et évalué sa qualité. Pour ce faire, nous avons réalisé diverses analyses physicochimiques et microbiologiques dans le laboratoire de contrôle qualité de LDM. Ces analyses, effectuées conformément aux méthodes rigoureusement définies par la Pharmacopée européenne, visent à garantir le respect des normes de qualité et de sécurité requises.

Les résultats du contrôle qualité se sont avérés conformes, attestant de la robustesse et de l'efficacité du processus de fabrication et de contrôle mis en œuvre pour produire l'Atorvastatine. Ce succès assure que le produit est prêt à être commercialisé et utilisé en toute sécurité pour le traitement des patients souffrant d'hypercholestérolémie.

Ces conclusions soulignent l'importance des pratiques de qualité rigoureuses dans la production pharmaceutique. La conformité aux normes établies par des autorités reconnues comme la Pharmacopée européenne est essentielle pour garantir que les médicaments mis sur le marché sont à la fois sûrs et efficaces. En fin de compte, ce stage nous a non seulement permis d'acquérir une expérience pratique précieuse, mais il a aussi renforcé notre compréhension de l'importance cruciale de la qualité et de la rigueur dans l'industrie pharmaceutique.

Référence
bibliographiques

- [1] **Robert, G.E., Morris, L.B, Theodore, R.M. (1996).** Etre ou ne pas être en bonne santé biologie et déterminations sociaux de la maladie.
- [2] **Boucenane, K (2018).** Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une formeliquide, sirop antitussif « Eupnex ». Mémoire. Université Frères Mentouri Constantine 1.
- [3] **HEITZ C., PABST J.-Y., RIVAL Y., VAN DAMME T.(2010).**Initiation à la connaissance du médicament, collection « Lavoisier », Éditions médicales internationales.
- [4] <https://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/XrefXML2HTMLfr.asp?fileid=22030&lang=fr>
- [5] **HAMADOU et MOKHNACHE(2017).** Evaluation microbiologique « bioévaluation» et physicochimique dans l'industrie pharmaceutique. Mémoire. Université Frères Mentouri Constantine 1.
- [6] **Haider, S. I. (2006).**Validation standard operating procedures: A step by step guide for achieving compliance in the pharmaceutical, medical device, and biotech industries. CRC Press.
- [7] <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/cholesterol/medicaments.html>
- [9] **Moulin, M., Coquerel, A. (2002).** Pharmacologie. 2ème édition.
- [10] **Paul M. tulkens (2012).** Pharmacologie générale : cours. Université de Mons.
- [11] <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=m%C3%A9dicament>.
- [12] **Yvan, T. (2011).** Pharmacologie. Diplôme d'état d'infirmière. Professionnels.Masson 11ème édition.
- [13] <https://drogues-medicaments.webnode.fr/substance-naturelles-aux-medicaments/>.
- [14] **Bezzaz et Slimani (2022).** Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide,sirop Antiasthmatique, Broncho-dilatateur. «Salbutamol 2mg/5ml ». mémoire. Université Frère Mentouri Constantine1.
- [15] **Aiache J.M., Beyssac E., Cardot J.M., Hoffart V. et Renoux R., (2008).**Initiation à la connaissance du médicament. Elsevier Masson SAS.
- [16] <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>.

- [17] <https://www.superprof.fr/ressources/physique-chimie/physique-chimie-2nde/formulation-medicament.html>.
- [18] <https://www.superprof.fr/ressources/physique-chimie/physique-chimie-2nde/formulation-medicament.html>
- [19] **Laurent, C., Nadine, D. (2016).** Méga guide pharmaco infirmier.
- [20] <http://webphysique.fr/forme-galenique-dun-medicament/>
- [21] **Le Hir A., Chaumeil J-C., Brossard D., et S Crauste-Manolet S. (2009).** Pharmaciegalénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Elsevier-Masson.
- [22] <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html>
- [23] **Aiache J.M., Cardot J., Hoffart V. (2012).** Médicaments et autres produits de santé. Elsevier Masson SAS.
- [24] <http://www.omedit-centre.fr/preparation/co/7- Les formes orales seches 1 .html>
- [25] **Vo, M. (2015).** Les comprimés, une forme d'avenir?. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université De Lorraine, Faculté De Pharmacie.
- [26] <https://clemedicine.com/les-comprimes/>
- [27] <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Antidiabetique.html>
- [28] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-pr%C3%A9sentation/pr%C3%A9sentation-des-bact%C3%A9ries>
- [29] **Léon P., Gabriel P. (2020).** Guide pratique infirmier. 6ème édition.
- [30] <https://www.studysmarter.fr/resumes/physique-chimie/chimie/anticancereux/>
- [31] **Roland B., (2021).** Chimie des médicaments des pathologies cardiovasculaires.
- [32] <https://www.erudit.org/en/journals/ms/2004-v20-n6-7-ms753/008689ar/abstract/>
- [33] <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/cholesterol/medicaments.html>
- [34] <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/atorvastatine-sandoz-48337.html>

- [35] <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/denomination-commune-internationale-dci#:~:text=La%20D%C3%A9nomination%20commune%20internationale%20du,aux%20pays%20du%20monde%20entier>
- [36] <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/divers-medicament-difference-nom-commercial-nom-generique-3919/>
- [37] **Pharmacopée européenne (2022).**
- [38] **Rowe, R. C., Sheskey, P. J. et Weller, P. (2009).** Handbook of pharmaceutical excipients. PHARMACETICAL PRESS. 6^{ème} édition.
- [39] **Parikh, D.M. (1997).** Handbook of pharmaceutical granulation technology. Drugs and pharmaceutical science.
- [40] **Zaid, A., Abualhacan, M., Qaddume A. et Jodeh S. (2012).** Development of film coated atorvastatin calcium tablet using opadry. International journal of drug delivery
- [41] <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/atorvastatine-17825.html#:~:text=L'atorvastatine%20diminue%20la%20cholest%C3%A9rol,et%20le%20catabolisme%20des%20LDL>
- [42] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0282537.htm>
- [43] **VO, M. (1989).** Les comprimés, une forme d'avenir.
- [44] **Benabdallah. K (2022).** Pharmacie galénique : cours.
- [45] **Rapara, T. C. (2007).** Pharmaceutical polymers. Basel, Switzerland, 20th-21st June, Comparaison des différentes technologies de granulation <https://www.gea.com/fr/customer-cases/comparing-granulation-techniques.jsp>
- [46] **Lecompte T. (2005).** Etude expérimentale et numérique de la compression de poudre organique en presse à rouleaux, alimentée par une vis sans fin. Thèse de Doctorat de l'INPG de Grenoble .
- [47] <https://www.medicalexpo.fr/cat/industrie-pharmaceutique/systemes-enrobage->

[48] **SALEH K., GUIGON P. (2009)**. Mise en œuvre des poudres - Technique de granulation humide et liants [en ligne]. In : Techniques de l'ingénieur. J2254. Disponible sur : <http://www.techniques-ingenieur.fr/bases-doc.univ-lorraine.fr/base-docu>

[49] **Gad, S. C. (2008)**. Pharmaceutical Manufacturing Handbook : Production and Processes.

[50] **Bureau International Du Travail. GENÈVE, Jeanne, M. S. (2000)**. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. 4^{ème} édition Anglaise.

[51] **Michael E. Aulton, Graham Cole, John Hogan.(1995)**. Pharmaceutical coating technology handbook. Estelle Caramigeas (1999). Compression de matériaux pharmaceutique : influence de la technologie conséquences sur la dissolution. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de LIMOGES faculté de pharmacie.

[52] **Estelle Caramigeas, 1999**. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Limoges faculté de pharmacie.

[53] Guide d'achat de la machine de pelliculage pour débutants et professionnels de l'industrie pharmaceutique. Source : Guide d'achat d'appareils de pelliculage pour débutants et professionnels de l'industrie pharmaceutique - CONNAISSANCE - TRUSTAR Pharma Pack Equipment Co., Ltd (cofpack.com).

[54] **D A Dean, E R Evans, I H Hall, 2005**. Handbook : Pharmaceutical packagingtechnologie

- [55] WHO. (2000). Stratégie pharmaceutique de l'OMS : Cadre d'action pour les médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques.
- [56] Keravec, Joël. (2004). Assurance qualité des médicaments. Management science for health.
- [57] <https://whatis.techtarget.com/fr/definition/Controle-qualite>
- [58] MATHIEU S., DEL CERRO C., NOTIS M-H. (1996). Gérer et assurer la qualité : qualité et efficacité des organisations AFNOR, 6e édition.
- [59] Pharmacopée Européenne. (2016). 9ème édition.
- [60] Albert L., Cœur A., Lespagnol C., Lesieur D., (1974). Chimie des médicaments, 1ère édition. Maloine.
- [61] WHO. (2010). Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives pharmaceutiques.
- [62] Le Hir, A. (2001). « Pharmacie galénique bonnes pratique de fabrication des médicaments ». Masson, 8ème édition.
- [63] Scriban R. (1999). Biotechnologie Tec & Doc. 5^{ème} Edition.
- [64] Aiche, A.M. Aiche, S. et Renoux, R., (2001), « Initiation à la connaissance du médicament », Masson, 4^{ème} édition.
- [65] WHO. (2014). Bonne pratique de fabrication des produits pharmaceutique : grands principes Technical Report Series 986.
- [66] Organisation de Coopération et de Développement Economique, (1998). Publication de l'OCDE sur l'Hygiène et la Sécurité de l'Environnement : Série sur les principes de Bonnes pratique de laboratoire et vérification du respect de ces principes, N°1-paris.
- [67] Vadeville, P. (1983). Gestion et contrôle de la qualité, Association Française de normalisation, Edition Masson.
- [68] Komgueo, S.K. (2005). Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artemether, Artesunate, Dihydrortemisinine) au laboratoire National de la Santé. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Bamako.
- [69] <https://ansm.sante.fr/documents/referance/pharmacopee>

Annexes

Annexe 1. Notice de l'Atorvastatine LDM® 80mg .

ATORVASTATINE LDM®

Atorvastatine 10 mg
20 mg 40 mg 80 mg

FORME ET PRESENTATION :

ATORVASTATINE LDM® 10, 20, 40, 80 mg : Boîte de 30 comprimés pelliculés.

COMPOSITION : Atorvastatine LDM® 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg : 01 comprimé.

Atorvastatine (DCI) calcium trihydraté : 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg

Atorvastatine (DCI) calcium trihydraté : 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg

Excipients (q.s.p 1 comprimé ATORVASTATINE LDM® 10mg/20mg/40mg/80mg) :

Lactose monohydraté, Cellulose microcristalline, Croscarmellose de sodium,

Carbonate de calcium, Polysorbate 80, Hydroxypropyl cellulose, Stéarate de magnésium,

Pelliculage : Opadry blanc (YS-1-7040).

Excipients à effet notable : Lactose : 34,060 mg (ATORVASTATINE LDM® 10 mg)

68,120 mg (ATORVASTATINE LDM® 20 mg)

136,240 mg (ATORVASTATINE LDM® 40 mg)

272,480 mg (ATORVASTATINE LDM® 80 mg)

NOM ET ADRESSE DU DETENTEUR DE LA D.E./FABRICANT/CONDITIONNEUR : LDM

Zi Oued Hamimine - El Khroub, Constantine - Algérie.

CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE :

Hypolipémiant, inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

-ATORVASTATINE LDM® est indiqué en complément d'un régime pour réduire les taux élevés

de cholestérol total, de LDL-cholestérol, d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les

adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie

primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale ou les hyperlipidémies mixtes.

-Lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas

suffisante.

-Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes ayant un risque

élevé de présenter un premier événement cardiovasculaire.

CONTRE - INDICATIONS :

CE MEDICAMENT NE DOIT PAS ETRE UTILISE DANS LES CAS SUIVANTS :

-Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament.

-Chez les patients atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations

persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite

supérieure de la normale.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU VOTRE

PHARMACIEN.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Posologie :

-Avant de commencer un traitement par ATORVASTATINE LDM®, le patient doit suivre un

régime alimentaire hypocholélestérolémiant standard. Ce régime sera ensuite continué pendant

toute la durée du traitement par ATORVASTATINE LDM®.

-Le traitement par ATORVASTATINE LDM® doit débuter à une posologie de 10 mg

par jour en respectant un intervalle minimum de 4 semaines jusqu'à 40 mg par jour.

Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum.

-La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-

cholestérol et de l'efficacité thérapeutique et de la réponse au traitement du patient.

-ATORVASTATINE LDM® doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant

une insuffisance hépatique.

-Chez les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour.

Cette augmentation doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients

pédiatriques au traitement.

Mode et voie d'administration : Voie orale.

Les comprimés ATORVASTATINE LDM® peuvent être pris au cours ou en dehors des

repas en une prise quotidienne unique et doivent être avalés avec un verre d'eau.

En cas de surdosage :

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage à l'ATORVASTATINE LDM®.

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures d'accompagnement

adaptées doivent être mises en œuvre selon les besoins. La fonction hépatique et les taux des

CPK doivent être contrôlés. En raison de l'importance de la liaison de l'atorvastatine aux

protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clearance

de l'atorvastatine.

En cas d'oubli : Si vous avez oublié de prendre ATORVASTATINE LDM®, ne prenez pas

de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

CONSULTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

UTILISEZ CE MEDICAMENT AVEC PRECAUTION DANS LES CAS SUIVANTS :

-Insuffisance rénale.

-Hypothyroïdie.

-Antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires.

-Antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibraté.

-Antécédents d'affection hépatique et/ou de consommation excessive d'alcool.

-Chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ces mesures doit être évaluée, en fonction

de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse.

-Si le taux basal de CPK est significativement élevé (> 5 fois la L.N.B) le traitement ne doit pas

débuter.

-Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de

certaines statines.

-Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner

une hypoglycémie.

-Association avec certains médicaments : ils peuvent augmenter la concentration plasmatique

de l'atorvastatine.

-En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de

galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose ou de déficit en

lactase (maladies métaboliques rares).

Grossesse :

ATORVASTATINE LDM® ne doit pas être administré pendant la grossesse. Vous devez

informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte.

Allaitement :

ATORVASTATINE LDM® est contre-indiqué chez la femme qui allaite.

EN CAS DE DOUTE IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE

MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

Conduite de véhicules et utilisation des machines :

Sans objet.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS :

-Cyclosporine P450 3A4 : L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du

CYP3A4 ou de transporteur protéique peut augmenter les concentrations plasmatiques

d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie (en cas des fibrates et Vésiculaire

inhibiteurs du CYP3A4 (tels que érythromycine, diltiazem , vérapamil et le fluconazole)

peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine .

-Inhibiteurs du CYP3A4 : L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du

cytochrome P450 3A4(tels que l'éfavénir, la rifampicine ou le millepertuis) peut entraîner des

diminutions variables de la concentration plasmatique d'atorvastatine.

-Inhibiteurs des transporteurs : Les inhibiteurs des transporteurs (telle que la ciclosporine)

peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine .

-Gemfibrozil /dérivés de l'acide fibrique,Ezetimibe, Colestipol, Acide fusidique.

-Digoxine, contraceptifs oraux, Warfarine.

SI VOUS PRENEZ OU AVEZ PRIS RECENTEMENT UN AUTRE MEDICAMENT, Y COMPRIS

UN MEDICAMENT OBTENU SANS ORDONNANCE PARLEZ EN À VOTRE MEDECIN OU

À VOTRE PHARMACIEN.

LES EFFETS INDESIRABLES :

COMME TOUTS LES MEDICAMENTS, ATORVASTATINE LDM® EST SUSCEPTIBLE

D'AVOIR DES EFFETS INDESIRABLES, SEIN QUE TOUT LE MONDE N'Y SOIT PAS

SUJET.

Fréquent (≥1/100 à <1/10) : Nasopharyngite, Réactions allergiques, Hypoglycémie,

Céphalées, Douleurs pharyngolaryngées, Epistaxis, Constipation, Flatulences, Dyspepsie,

Nausées, Diarrhées, Myalgies, Arthralgies, Douleurs des extrémités, Spasmes musculaires,

Gonflement des articulations, Douleurs dorsales, Anomalies des tests de la fonction

hépatique, Douleurs abdominales, Augmentation de l'alanine aminotransférase,

Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine.

Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) : Hypoglycémie, Prise de poids, Anorexie, Cauchemars,

Insomnie, Vertiges, Paresthésies, Hypertension, Dysgueusie, Aménorrhée, Vision floue,

Acouphènes, Vomissements, Douleurs abdominales hautes et basses, Érection, Pancéatite,

Hépatite, Ulcère, Éruption cutanée, Prurit, Alopecie, Douleurs cervicales, Fatigue,

Musculaire, Maladie, Asthénie, Douleurs thoraciques, Œdème périphérique, Fatigue, Fysect,

Leucocyturie.

Rare (≤1/10000 à <1/1000) : Thrombocytopénie, Neuropathie périphérique, Troubles visuels,

Cholestase, Œdème angineux, Dermite bulleuse, Douleur érythème polymorphe,

Syndrôme de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, Myopathie, Myosite, Rhabdomyolyse,

Tendinite, Toux, parfois compliquée d'une rupture.

Très rare (≤ 1/10000) : Anaphylaxie, Perte d'audition, Insuffisance hépatique,

Gonorrhée.

CONSERVATION :

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conservez dans l'emballage d'origine.

Liste I

Décision d'enregistrement N°: 143091/19/2005 ATORVASTATINE LDM® 10 mg

Décision d'enregistrement N°: 143092/19/2005 ATORVASTATINE LDM® 20 mg

Décision d'enregistrement N°: 143093/19/2005 ATORVASTATINE LDM® 40 mg

Décision d'enregistrement N°: ATORVASTATINE LDM® 80 mg

Date de la dernière révision : Août 2015

N/C99/99/100/101K



Annexe 2. Paramètre dans le laboratoire microbiologique.

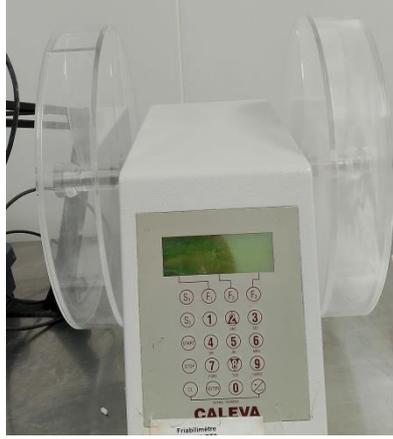
Matériel microbiologique

- Boîtes de pétri stériles.
- Pipettes pasteur stériles.
- Pipettes graduées stériles.
- Flacon ou erlens avec bouchons stériles.
- Propipettes ou poires.

Equipements microbiologique

- Bec bunsen.
- Hotte à flux laminaire.
- Incubateurs à : 23°C, 35°C, 43°C.
- Compteur de colonies.
- Agitateur vortex.
- Bain marie.

Annexe 3. Equipements utilisés dans les contrôle physico-chimique au cours de la fabrication (IPC)" d' Atorvastatine LDM[®] 80mg "

Balance analytique	Testeur d'etanchéité	Duromètre
 A white analytical balance with a glass enclosure and a digital display showing '0.0000'.	 A white waterproofness tester with a glass dome and a digital display showing 'TIME 9.100'. A blue perforated basket is inside.	 A white durometer with a digital display and a keypad. The brand name 'CALEVA' is visible.
friabilimètre	Dessiccateur IR	Appareil de désagrégation
 A white friabilimeter with a digital display and a keypad. The brand name 'CALEVA' is visible.	 A white IR desiccator with a digital display showing '-0.96' and a keypad. The brand name 'METTER TOLEDO' is visible.	 A white disintegration apparatus with a digital display and a keypad. The brand name 'CALEVA' is visible.

Etude du processus de production et de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique du comprimé pelliculé « Atorvastatine LDM[®] 80 mg »

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en biotechnologie et contrôle qualité

Résumé :

Les médicaments, qu'ils soient synthétiques ou naturels, sont essentiels pour prévenir, traiter et atténuer les symptômes des maladies. Leur développement nécessite une attention rigoureuse pour garantir leur sécurité, efficacité et qualité. Ainsi, ils sont soumis à des contrôles qualité stricts à chaque étape, de la recherche à la distribution, pour s'assurer qu'ils respectent les normes requises.

Notre étude a examiné en détail les étapes de production du comprimé « Atorvastatine LDM[®] 80mg » fabriqué par le Laboratoire Diagnostic Maghrébins (LDM). Ce médicament, essentiel pour réduire le cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires, exige une fabrication précise pour garantir une dose correcte et une pureté optimale.

La production commence par la réception et l'inspection des matières premières, soumises à des tests rigoureux pour vérifier leur identité, pureté et conformité aux spécifications. Une fois approuvées, les matières premières sont pesées avec précision, mélangées de façon homogène, puis transformées en granules pour faciliter la compression en comprimés. La compression en comprimés, étape délicate du processus, assure que chaque comprimé a la forme, la taille et la dureté correctes. Les comprimés peuvent être enrobés pour faciliter leur ingestion et protéger le principe actif.

Après la production, chaque lot de comprimés subit des tests de contrôle qualité approfondis, incluant des analyses physico-chimiques et microbiologiques. Ces tests vérifient la teneur en principe actif, la dissolution, la désintégration, la dureté des comprimés et l'absence de contaminants microbiens, garantissant ainsi la sécurité et l'efficacité du médicament. Toutes ces étapes sont réalisées selon les normes de la pharmacopée européenne.

Les résultats de nos analyses ont confirmé que « L'Atorvastatine LDM[®] 80mg » répond pleinement à ces exigences de qualité. Cette rigueur garantit que le médicament peut être commercialisé en toute confiance, offrant aux patients un produit sûr et efficace pour traiter l'hypercholestérolémie et prévenir les maladies cardiovasculaires.

Mots-clefs : Comprimé, Atorvastatine LDM[®] 80mg, Pharmacopée Européenne, contrôle qualité, physico-chimique, microbiologique, LDM.

Laboratoires de recherche : (Laboratoire de Diagnostic Maghrébins LDM).

Président du jury : Dr. AZZOUZ Sarah (Maitre de conférences A - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : Dr. NEMOUCHI Sara (Maitre de conférences A - UFM Constantine 1).

Examineur(s) : Dr. LATRECHE Asma (Maitre de conférences B - UFM Constantine 1).

