

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGRÉENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISRTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPRÉIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université Frères Mentouri Constantine 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie appliquée

جامعة الاخوة مtentouri قسنطينة

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم: البيولوجيا التطبيقية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biotechnologie, Contrôle Qualité (BCQ)

Intitulé :

«Process de fabrication et contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de PREDNICORT 20 mg »

Date de soutenance le 19 / 06/ 2023

Présenté par :

TERRAI Imen

Devant le jury :

Présidente : Dr. BOUDOUKHANI Meriem

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Rapporteur : Dr. BATAICHE Insaf

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Examinateur : Dr. HALMI Sihem

M.C.A Université Frères Mentouri Constantine 1.

Année universitaire 2022 – 2023

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGRÉENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISRTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPRÉIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université Frères Mentouri Constantine1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie appliquée

جامعة الاخوة مtentouri قسنطينة

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم: البيولوجيا التطبيقية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biotechnologie, Contrôle Qualité (BCQ)

Intitulé :

«Process de fabrication et contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de PREDNICORT 20 mg »

Date de soutenance le 19 / 06/ 2023

Présenté par :

TERRAI Imen

Devant le jury :

Présidente : Dr. BOUDOUKHANI Meriem

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Rapporteur : Dr. BATAICHE Insaf

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Examinateur : Dr. HALMI Sihem

M.C.A Université Frères Mentouri Constantine 1.

Année universitaire 2022 - 2023

Remerciements

En préambule à ce mémoire je suis profondément reconnaissante envers ALLAH tout-puissant et miséricordieux pour sa présence et sa guidance pendant cette période d'étude. Sa grâce et sa bénédiction ont éclairé mon chemin et m'ont donné la force nécessaire pour accomplir ce modeste travail.

A mon encadreur Dr. **BATAICHE Insaf** ; Maître de Conférences B au département de Biologie Appliquée, Faculté des SNV, Université Frères Mentouri Constantine 1, je suis heureuse d'exprimer mes profondes gratitude pour votre encadrement attentif de mon travail. Vos conseils éclairés ont été essentiels pour le développement de mes compétences.

Mes sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury : **Dr. BOUDOUKHANI Meriem** et **Dr. HALMI Siham** pour avoir les acceptés d'examiner ce modeste travail avec bienveillance et d'avoir étaient d'une grande patience.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers le Chef de Département **Pr. KACEM CHAOUCH Noreddine**, votre soutien constant et votre confiance en mes capacités ont été d'une grande importance. Votre expertise et votre leadership ont créé un environnement propice à l'apprentissage et à l'exploration, je le remercier beaucoup.

J'adresse le remercier pour la chance qu'il mon donnée d'élargir mes horizon scientifique et d'approfondir mon apprentissage dans ce domaine qui me passionne toujours autant, celui de L'industrie pharmaceutique **NADPHARMADIC**. Et surtout le groupe du contrôle qualité : **DEROUAZ Manel** responsable du laboratoire, **BENZAID Chouaib**, **RAMOUL Sameh**, qui mon toujours aidé avec gentillesse et leur écoute, remarques et suggestions qui ont été déterminantes pour l'aboutissement de ce projet.

Dédicace

En ce jour spécial, je voudrais prendre un moment pour exprimer ma profonde gratitude envers chacun d'entre vous.

À ma mère, tu as été ma source constante d'inspiration. Tes sacrifices, ton amour infini m'ont guidé toute ma vie. Tes encouragements incessants et ta confiance en moi m'ont donné la force de surmonter tous les obstacles. Je te suis éternellement reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi.

À mon père, je suis fière d'être ta fille. Tu es un homme exceptionnel, un modèle de droiture et de bienveillance. Je suis honorée de pouvoir porter ton nom et de partager ton héritage.

À mes sœurs, votre amour inconditionnel et votre présence réconfortante, votre soutien moral et vos encouragements constants m'ont poussé à donner le meilleur de moi-même. Je vous suis reconnaissante pour vos conseils avisés et votre joie partagée lors de cette réalisation. À mon frère, ta présence solide et ton soutien constant ont été un pilier sur lequel je pouvais m'appuyer.

À ma moitié, tu as été mon pilier, mon allié le plus fidèle. Ta compréhension, tes encouragements et ton amour sincère m'ont donné la force lors de la réalisation de ce mémoire. Chaque instant partagé avec toi a été une source d'inspiration et de réconfort. Je suis profondément heureuse de t'avoir dans ma vie.

À ma copine, ton soutien inébranlable a été ma source de motivation. Ta compréhension et ta patience pendant les moments de stress ont été d'une importance vitale. Je suis reconnaissante d'avoir une personne aussi merveilleuse que toi à mes côtés.

Table des matières

Table des matières

Remerciements

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

1. Introduction	01
2. Revue Bibliographique	05
2.1. Les médicaments	05
2.1.1. Définition des médicaments	05
2.1.2. Composition d'un médicament	05
2.1.3. Origines de médicaments	06
2.1.4. Dénomination des médicaments	07
2.1.5. Différents types de médicament	07
2.1.6. Formes pharmaceutiques et voies d'administration des médicaments	08
2.2. Assurance qualité	11
2.2.1. Qualité	11
2.2.2. Contrôle qualité	11
2.2.3. Assurance Qualité	11
2.2.4. Bonnes pratiques de fabrication	11
2.2.5. Autorisation de mise sur le marché	12
2.2.6. Règle des 5 M	12
2.2.7. Référence de qualité	13
3. Matériel et Méthodes	16
3.1. Process de fabrication	16
3.1.1. Industrie pharmaceutique	16
3.1.2. Présentation de la société NadPharmadic	17

3.1.3. Département de contrôle qualité	17
3.1.4. Présentation du Prednicort 20 mg	18
3.1.4.1. Inflammation et réaction inflammatoire	19
3.1.5. Définition	20
3.1.6. Posologie	22
3.1.7. Contres indications	22
3.1.8. Mise en garde et précaution d'emploi	22
3.1.9. Procédures de fabrication de Prednicort 20 mg	22
3.1.9.1. Pesée des matières premières	23
3.1.9.2. Tamisage des matières premières pesées	23
3.1.9.3. Mélange	23
3.1.9.4. Compression	24
3.1.9.5. Conditionnement	24
3.2. Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique	27
3.2.1. Échantillonnage	27
3.2.2. Caractères organoleptiques	27
3.2.3. Identification du principe actif	27
3.2.4. Masse Moyenne	28
3.2.5. Uniformité de masse	28
3.2.6. Diamètre	29
3.2.7. Dureté	30
3.2.8. Friabilité	30
3.2.9. Test de désagrégation	31
3.2.10. Dissolution (méthode UV Visible)	31
3.2.11. Dosage du principe actif	33
3.2.12. Uniformité De Teneur (Dosage unitaire)	36

3.2.13. Substances Apparentées (Dosage des impuretés)	36
3.2.14. CONTROLE MICROBIOLOGIQUE	38
3.2.14.1. Préparation des échantillons	33
4. Résultats et discussion	42
4.1. Caractère organoleptique	42
4.2. Identification	42
4.3. Masse moyenne(Mm)	43
4.4. Uniformité de Masse	44
4.5. Dimension	45
4.6. Dureté	46
4.7. Friabilité	47
4.8. Désagrégation	47
4.9. Dissolution	47
4.10. Dosage Du Principe Actif	49
4.11. Dosage Unitaire	56
4.12. Substance Apparenté (dosage des impuretés)	63
4.13. Contrôle microbiologique	66
5. Conclusion	69
Références Bibliographiques	71

Résumé

ملخص

Abstract

Annexes

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
Tableau 01	Origines de médicaments	06
Tableau 02	Classe des médicaments génériques	08
Tableau 03	Les formes galéniques les plus courantes	08
Tableau 04	Avantages et inconvénients des comprimés	09
Tableau 05	Différentes activités des unités du laboratoire pharmaceutique	17
Tableau 06	Les propriétés physico-chimiques du PA Prednisolone	20
Tableau 07	Rôles des excipients du produit	21
Tableau 08	Critères d'acceptation des résultats de l'essai d'uniformité de masse des comprimés non enrobés	29
Tableau 09	Normes de test de dimensions	29
Tableau 10	Conditions Opérationnelles d'UV-Visible pour le test de dissolution	31
Tableau 11	Conditions opérationnelle d'HPLC pour le test du dosage	34
Tableau 12	Condition Opérationnelle d'HPLC pour le dosage des	37
Tableau 13	Résultats des valeurs de masse moyenne	43
Tableau 14	Résultats des valeurs d'uniformité de masse.	44
Tableau 15	Résultats de test de dimension	45
Tableau 16	Résultats de test de dureté	46
Tableau 17	Résultats de test de friabilité	47
Tableau 18	Résultats de test de désagrégation	47

Tableau 19	Résultats du standard	48
Tableau 20	Informations du standard de l'essai de dissolution	48
Tableau 21	Résultats de dissolution par Uv-Visible	48
Tableau 22	Informations du standard	52
Tableau 23	Résultats de chromatogramme du standard de l'essai de Dosage	52
Tableau 24	Informations du produit	55
Tableau 25	Résultats de chromatogramme de l'essai de Dosage	55
Tableau 26	Résultats du dosage du Principe actif	56
Tableau 27	Information du standard	56
Tableau 28	Résultats de chromatogramme de l'essai de Dosage	56
Tableau 29	Résultats des échantillons de l'essai d'uniformité de teneur	66
Tableau 30	Résultats de dosage des impuretés	66
Tableau 31	Résultats des tests microbiologiques	67

Liste des figures

N°	Titre	Page
Figure 01	Constitution des médicaments.	05
Figure 02	Diagramme des 5M.	13
Figure 03	La société NadPharmadic.	18
Figure 04	Prednicort 20 mg.	19
Figure 05	Structure du Prednisolone.	20
Figure 06	Principe de la chromatographie liquide haute performance (CHLP).	28
Figure 07	Comprimé du Prednicort 20 mg.	42
Figure 08	Chromatogramme de résultat d'identification, Std : standard, Ech : échantillon.	43
Figure 09	Chromatogramme du standard de l'essai de Dosage (Première injection).	50
Figure 10	Chromatogramme du standard de l'essai de Dosage (Inj 02).	50
Figure 11	Chromatogramme du standard de l'essai de Dosage (Inj 03).	51
Figure 12	Chromatogramme du standard de l'essai de Dosage (Inj 04).	51
Figure 13	Chromatogramme du standard de l'essai de Dosage (Inj 05).	52
Figure 14	Chromatogramme d'échantillon de l'essai de Dosage (Inj 01).	54
Figure 15	Chromatogramme d'échantillon de l'essai de Dosage (Inj 02).	54

Figure 16	Chromatogramme d'échantillon de l'essai de Dosage (Inj 03).	55
Figure 17	Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur (Inj 01).	58
Figure 18	Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur (Inj 02).	58
Figure 19	Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur (Inj 03).	59
Figure 20	Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur (Inj 04).	59
Figure 21	Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur (Inj 05).	60
Figure 22	Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur (Inj 06).	60
Figure 23	Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur (Inj 07).	61
Figure 24	Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur (Inj 08).	61
Figure 25	Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur (Inj 09).	62
Figure 26	Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur (Inj 10).	62
Figure 27	Chromatogramme de la phase mobile de l'essai de dosage des impuretés.	64
Figure 28	Chromatogramme du standard de l'essai de dosage des impuretés.	64
Figure 29	Chromatogramme de l'échantillon 01 de l'essai de dosage des impuretés.	65
Figure 30	Chromatogramme de l'échantillon 02 de l'essai de dosage des impuretés.	66

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication.
CLHP ou HPLC	Chromatographie en phase Liquide Haute Performance.
Cp	Comprimé.
DDF	Date de fabrication.
DDP	Date de péremption.
Kp	Kilo Pend.
Mm	Masse moyenne.
Max	Maximum
Min	Minimum
P.A	Principe Actif.
Ph. Eur	Pharmacopée Européenne.
R-D	Recherche et développement.
SCR	Substance chimique de référence.
Std	Standard.
UT	Uniformité de teneur.
UV	Ultra-violet.

Introduction

1. Introduction

Les médicaments sont des substances administrées ayant pour action de prévenir ou de traiter les maladies, possèdent des actions pharmacologiques, et ont pour but de corriger les différentes fonctions anormales de l'organisme causées par une maladie. Ils résultent d'un long et coûteux processus de recherche et développement (R et D). Après l'explosion démographique des derniers siècles, l'homme a passé à l'échelle industrielle, d'où une nouvelle industrie est née « l'Industrie Pharmaceutique ».

L'industrie pharmaceutique a pour objet la conception, la production et la commercialisation de médicaments à usage humain ou vétérinaire (Goethalset Marcus, 2018). Elle doit s'assurer de la stabilité de ses produits au cours des années pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés, ce qui est fondamentale dans tout système de soins et de santé.

Les fabricants de médicaments sont dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Pour cette raison, la validation pharmaceutique et les contrôles de procédé sont importants. Mais la validation n'est pas seulement un exercice réglementaire, elle représente également un des principaux outils de l'assurance qualité, permettant de construire la qualité du produit et d'en conserver les standards, depuis sa conception jusqu'à la fin de sa commercialisation.

En Algérie, l'industrie pharmaceutique est une branche particulièrement sensible de l'économie. Elle connaît actuellement de profondes évolutions, où l'on trouve de nombreuses usines pharmaceutiques dans diverses villes. En effet, Constantine toute seule regroupe 20 ou plus des usines pharmaceutiques.

NADPHARMADIC a conquis le marché algérien par sa gamme de produits avec différentes formes médicamenteuses. Parmi eux, se trouve L'anti-inflammatoire stéroïdien PREDNICORT 20 mg. Il s'agit d'un médicament générique sous forme de comprimé.

Pour cela, ce travail a été réalisé dans le cadre du contrôle de qualité d'une forme solide « PREDNICORT 20mg » au sein de l'industrie pharmaceutique NADPHARMADIC -Palma Constantine-. L'objectif est d'assimiler comment procéder à la fabrication et de contrôler la qualité physicochimique et microbiologique d'un produit fini pour valider la conformité puis la mise sur le marché du « PREDNICORT 20 mg ».

Ce mémoire s'articule principalement autour de trois grandes parties :

Le premier volet de cette étude a été consacré à la description **des données bibliographiques** relatives au :

- Médicament d'intérêt en mettant exergue ses composés, types, formes pharmaceutiques et voies d'administration, ainsi que les avantages, les inconvénients des comprimés.
- Décrit de l'assurance qualité du médicament Prednicort 20 mg et les différents types de contrôles qui le caractérise.
- Etapes de fabrication du Prednicort 20 mg en commençant par quelques informations sur la société NadPharmadic et son produit.

Quant au second volet du mémoire se focalise principalement sur :

- Le **matériel et les méthodes** utilisés lors de ce travail
- La **discussion des résultats** obtenus.

Enfin, ce mémoire se termine par une **conclusion** de l'étude sur le thème cité.

Revue Bibliographique

Les médicaments

2. Revue bibliographique

2.1 Les médicaments

2.1.1. Définition des médicaments

Le médicament est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé « OMS » par: «On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

2.1.2. Composition d'un médicament

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain qui est le (s) principe (s) actif (s), et une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients, (figure 01).



Figure 1 : Constitution des médicaments

- **Principe actif**

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme (Ansm, 2012). C'est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique (Talbert *et al.*, 2001).

- **Excipients**

La pharmacopée européenne définit un excipient comme : « Tout composant autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication ». La fonction d'un excipient est de servir un vecteur aux principe(s) actif(s) ou d'entrer dans la composition de vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés de produits telles que la

stabilité, le profile biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication (Hir *et al.*, 2011).

- Les excipients sont classés selon leur fonction en :
 - Agrégeants : assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.
 - Diluants ou véhicules : permettent la dilution d'un produit.
 - Intermèdes : permettent la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité.
 - Colorants : servent de témoigné l'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.
 - Edulcorants ou Correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
 - Conservateurs : empêchent la dégradation d'un médicament et également la prolifération des micro-organismes.

2.1.3. Origines de médicaments

Les médicaments peuvent provenir de diverses origines, y compris ce qui figure dans le (tableau 01).

Tableau 1 : Origines de médicaments

Minérale	Eau, Talc, Argiles, Bicarbonate de sodium...
Végétale	Plantes entières ou parties de plantes : Tisanes, gélules, solutions, plantes en nature... Principes actifs extraits de végétaux : Morphine, quinine, digitoxine, camphre, menthol...
Animale	Substances extraites d'organes ou de glandes fraîches. (Remplacées par les techniques de génie génétique)
Humaine	Médicaments dérivés de sang : Albumine facteurs de la coagulation, plaquettes, globules rouges...

Microbiologique	Vaccins : obtenus à partir de bactéries ou virus vivants atténués ou inactivés. Sécrétion de diverses substances par les micro-organismes : Antibiotiques...
Synthétique	Synthèse complète ou héli-synthèse. Représente la principale source de production des médicaments.
Biotechnologique	Par utilisation de cellules vivantes d'organismes ou de cultures cellulaires afin d'obtenir un produit d'origine biologique.
Gazeuse	L'oxygène, le monoxyde d'azote, le protoxyde d'azote...

2.1.4. Dénomination des médicaments

- La dénomination scientifique ou chimique : Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui compose le médicament. Mais Souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique quotidienne.
- La dénomination commune internationale (DCI) : Est le vrai nom du médicament, créée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle est commune aux pays du monde entier. Elle permet aux professionnels de santé et aux patients d'identifier un médicament avec clarté et précision, et éviter des effets parfois graves.
- La dénomination commerciale ou spéciale : C'est le nom de marque déposée par le fabriquant. Ils sont généralement rédigés en lettres majuscules.

2.1.5. Différents types de médicament

Les médicaments peuvent être classés en 2 types ; génériques et princeps.

- **Médicaments princeps**

Un médicament princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou bien synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Donc il peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active de ce médicament, et ce pendant une

durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention d'autorisation de la mise sur le marché (AMM).

- **Médicaments générique**

Un générique peut être défini comme la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet couvrant le principe actif original (Abelli *et al.*, 2001).

➤ **Classe des médicaments génériques**

Les médicaments génériques sont classés dans le tableau 02.

Tableau 2 : Classe des médicaments génériques

Auto-générique	Essentiellement similaire	Assimilable
<ul style="list-style-type: none">- Même Principe actif que le médicament princeps- Même dosage- Même forme galénique- Même (s) excipient (s)	<ul style="list-style-type: none">- Même P.A que le médicament princeps- Même dosage- Même forme galénique- Excipients différents	<ul style="list-style-type: none">- Même P.A que le princeps, sous une autre forme chimique- Même dosage- Galénique différente

2.1.6. Formes pharmaceutiques des médicaments et voies d'administration

On appelle forme galénique ou la forme pharmaceutique, l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration dans le but de livrer les molécules au site d'action pour obtenir l'effet thérapeutique désiré, et de garantir leur stabilité. Elle est obtenue en choisissant les excipients adaptés (tableau 03).

Tableau 3 : Les formes galéniques les plus courantes (Le Hir, 2009)

Voies	Forme principale
Orale	Comprimés, gélule, solution ou suspension aqueuse

Parentérale	Solution aqueuse
Rectale	Suppositoires
Vaginale	Comprime, solution aqueuse
Ophtalmique	Solution aqueuse
ORL	Solution aqueuse pulvérisée ou non
Percutanée	Pommade et solution

- **Formes destinées à la voie orale**

Les médicaments dont la forme pharmaceutique permet une administration par voie orale, sont les plus utilisées (70% à 80% des médicaments). Après administration orale, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale (Gionard *et al.*, 2001).

- **Formes orales sèches**

Les trois principales formes pharmaceutiques orales sèches sont le comprimé, la gélule et la capsule. Leur administration se fait par la bouche : elle est dite *per os* (Caruba et Jaccoulet, 2015).

- **Comprimés**

Des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active (le Hir., 2009).

- **Avantages et inconvénients des comprimés**

Comme chaque forme galénique des médicaments, les comprimés présentent de nombreux avantages et inconvénients et c'est ce que l'on trouve dans le (tableau 04)

Tableau 4 : Avantages et inconvénients des comprimés (Caruba et Jaccoulet, 2015)

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Dosage précis de principe actif. - Libération du principe actif dans le tube digestif. - Bonne conservation. - Faible coût de fabrication. - Facilité d'utilisation par le consommateur. 	<ul style="list-style-type: none"> - Taille de comprimé qui est parfois très grande. - Délai d'action qui est relativement long (30 à 60 minutes)

- **Types des comprimés destinés à la voie orale**

Les comprimés peuvent être classés en :

- Comprimés non enrobés.
- Comprimés effervescents.
- Comprimés solubles ou dispersibles.
- Comprimés enrobés.
- Comprimés gastorésistants.
- Comprimés à libération modifiée.
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale.

- **Comprimés non enrobés**

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives exercées sur des ensembles différents de particules (Ph. Eur., 2019).

Assurance Qualité

2.2. Assurance qualité

2.2.1. Qualité

Selon l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO), la qualité est « L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites » (Willy A.S). Et selon l'Association Française de Normalisation (AFNOR), la qualité est « L'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics et sont généralement représentés par le client » (Feinberg M).

2.2.2. Contrôle qualité

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 (Hir *et al.*, 2009).

2.2.3. Assurance Qualité

Dans l'industrie pharmaceutique, on appelle « Assurance qualité » un ensemble de mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr, efficace, de bonne qualité et acceptable pour le patient (depuis l'étape de sa mise au point jusqu'à son utilisation par le patient).

2.2.4. Bonnes pratiques de fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Le guide est scindé en trois parties :

Partie I : présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments cette partie comporte 9 chapitres.

Partie II : s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières.

Partie III : regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires.

2.2.5. Autorisation de mise sur le marché

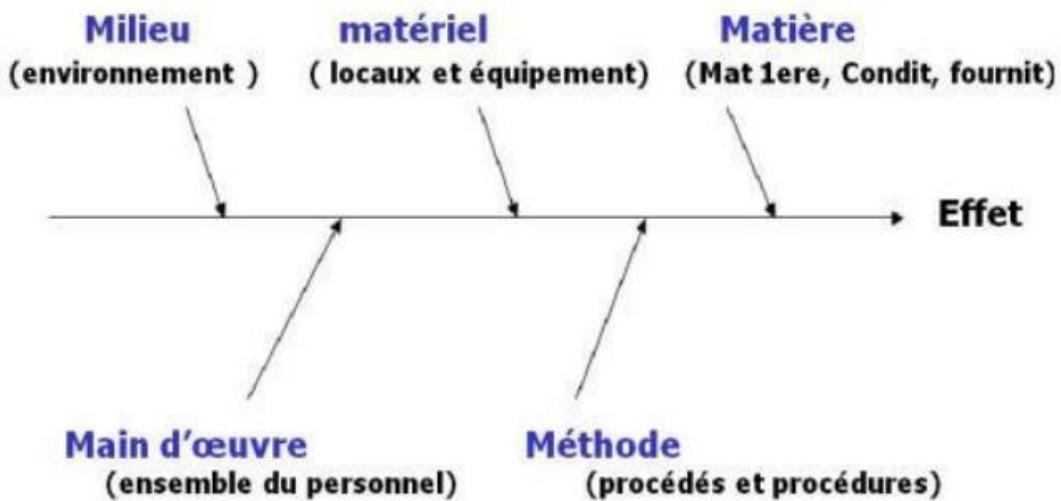
Une AMM, ou autorisation de mise sur le marché, est une autorisation nationale ou européenne délivrée à un titulaire responsable de la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique après son évaluation. Ce document officiel est constitué d'une décision et d'annexes dont le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage.

Le médicament « candidat » à l'obtention d'une AMM est examiné à partir d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Aujourd'hui ce dossier est rédigé dans un format standardisé : le format CTD « Common technical document ». Dans le format CTD, les informations sont organisées en cinq parties :

- Module 1 : Informations administratives.
- Module 2 : « Résumés » des modules 3,4 et 5.
- Module 3 : Document sur les propriétés chimiques (et/ou biologique) du médicament, sa fabrication et son contrôle (stabilité, etc.)
- Module 4 : Les informations non-cliniques, c'est-à-dire chez l'animal.
- Module 5 : Les informations cliniques, c'est-à-dire chez l'Homme.

2.2.6. Règle des 5 M

Pour éviter les risques de non qualité qui peuvent survenir en cours de fabrication et de conditionnement et ainsi maîtriser la qualité, il est mis en place selon les BPF la règle des 5M dont la qualification fait partie intégrante (figure 02). L'observance de cette règle vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit (Ernoul.R, 2013).

Figure 2 : Diagramme des 5M

2.2.7. Référence de qualité

La pharmacopée européenne est un recueil de normes communes, à l'échelle européenne, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leurs compositions.

Son objectif est d'assurer à tous les patients, sur l'ensemble du continent européen, l'accès à des médicaments de même niveau de qualité. Les textes de la Ph.Eur. « Les monographies » définissent des exigences de qualité, générales ou spécifiques, auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques qui composent les médicaments, ainsi que les formes pharmaceutiques finales.

La Ph.Eur. Décrit également les méthodes d'analyse de référence (Joel Franck, 2008).

Le référentiel du contrôle de la qualité des médicaments utilisé dans le laboratoire NadPharmadic est la Ph.Eur. (2008, 2019).

Matériel et Méthodes

Process de fabrication du Prednicort 20 mg

3. Matériel et méthodes

L'objectif de ce travail s'inscrit sur le suivi de la production et le contrôle de qualité physicochimique et microbiologique du produit fini «PREDNICORT® 20 mg». Ce travail a été réalisé à l'unité de production et l'unité de contrôle qualité au niveau de la société Nadpharmadic durant la période du 23 Mars au 15 Mai 2023.

Le principe de cette étude est de valider notre produit fini PREDNICORT® 20 mg en suivant les normes de la pharmacopée européenne et en mesurant plusieurs paramètres physiques (organoleptique, masse moyenne et l'uniformité de mass, dureté, friabilité, désagrégation, dissolution), chimique (identification du principe actif, dosage du P.A, dosage unitaire, dosage des impuretés) et microbiologique (recherche des : germes totaux, levures et moisissures, Germes spécifiques) avant de le mettre sur marché.

3.1. Process de fabrication

3.1.1 Industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale (Gennaro, 1990).

L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche développement (R-D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Les différents médicaments ont une action pharmacologique et des propriétés toxicologiques très variables (Reynolds, 1989 ; Hardman et Limbird, 1996).

De nombreux groupes pharmaceutiques sont présents sur les marchés nationaux et multinationaux, de sorte que leurs activités et leurs produits sont soumis aux lois, aux règlements et aux politiques qui s'appliquent à la mise au point, à la fabrication, à l'autorisation, au contrôle de la qualité et à la commercialisation des médicaments dans de nombreux pays (Spilker, 1994).

L'industrie pharmaceutique en Algérie a connu une révolution importante durant ces dernières années, dans lequel Constantine a devenu le pole gestionnaire de ce secteur. Les travaux présentés dans ce mémoire, ont été réalisé dans l'une ces industries « NADPHARMADIC » dans l'objectif de développer, fabriquer, commercialiser des médicaments.

3.1.2. Présentation de la société NadPharmadic

NadPharmadic est une entreprise fondée en 2007 par Mr Nadir Bendjabeur, Située dans la zone industrielle El-Rhumel N°24, dès le départ elle s'est lancée directement dans la production de médicaments en Full-process « fabrication à partir de la matière première », produit des molécules de haute qualité dans des domaines thérapeutiques, en possédant une gamme plus que 64 produits. Tel que les anti-inflammatoires, les antibiotiques, les antalgiques, les médicaments des maladies cardiaques, la neurologie, l'allergologie, la gastrologie, le métabolisme, la rhumatologie.

NadPharmadic a un permis d'exploitation valide délivré par le ministère de la santé pour la fabrication des produits pharmaceutiques présentés sous les formes : sèches (comprimés enrobées et non enrobées, poudre), pâteuses (pommade, et gels), et injectable.

3.1.3. Département de contrôle qualité

Le département de contrôle qualité est constitué de trois laboratoires, l'un pour le contrôle microbiologique et le second pour le contrôle physico-chimique. Et le dernier pour le contrôle en cours de fabrication (tableau 05, figure 03).

Tableau 5 : Différentes activités des unités du laboratoire pharmaceutique (Monographie interne de la société NadPharmadic)

Laboratoire	Activité
Laboratoire d'analyses physico-chimiques Comprend : -Une salle de pesée - Une laverie - Une salle comportant plusieurs chaines HPLC, spectrophotomètre infrarouge et UV- visible,	- Réalisation des analyses physicochimiques des produits finis - Rédaction des comptes rendus d'analyses de contrôle physico-chimique.

<p>- une salle de manipulation pour réaliser toutes les analyses.</p>	
<p>Laboratoire d'analyses microbiologiques est composé de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une laverie - Une salle de préparation et stérilisation du matériel et des milieux de culture - Une salle de manipulation où sont réalisées toutes les analyses - Une salle de culture cellulaire. 	<ul style="list-style-type: none"> -Réalisation des analyses microbiologiques sur les produits. -Rédaction des comptes rendus d'analyses de contrôle microbiologique.
<p>Laboratoire de contrôle en cours de fabrication Une unité comporte une salle munie de différents appareils de contrôle de qualité in process.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Vérification des procédés pendant la production et ajustement des procédés si nécessaire.



Figure 3 : La société NadPharmadic

3.1.4. Présentation du Prednicort 20 mg

Le Prednicort est un anti-inflammatoire son action est utile dans le traitement de nombreuses affections inflammatoires ou allergiques (figure 04).



Figure 4 : Prednicort 20 mg

3.1.4.1. Inflammation et réaction inflammatoire

L'inflammation est un processus physiologique de défense immunitaire de l'organisme en réponse à une agression d'origine exogène (brûlure, infection, allergie, traumatisme) ou endogène (cellules cancéreuses ou pathologies auto-immunes) dont le but est d'éliminer l'agent pathogène (bactérie, virus, parasite, tissu lésé), de réparer les lésions tissulaires et de favoriser le retour à l'homéostasie et la cicatrisation du tissu lésé (Barton, 2008). Les signes cliniques de ce processus sont : la chaleur, la rougeur, le gonflement et la douleur, de plus, une altération du fonctionnement de l'organe touché peut survenir (Scott et al., 2004).

- **Anti-inflammatoires**

Les médicaments anti-inflammatoires sont des médicaments utilisés dans le traitement local ou général de l'inflammation. Ce sont des médicaments symptomatiques, qui n'agissent pas sur l'étiologie de l'inflammation, ils sont indiqués quand ce processus physiologique devient gênant, notamment à cause de la douleur qu'il provoque.

Les anti-inflammatoires se subdivisent en deux grandes familles : Anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes (AIS) et les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- **Anti-inflammatoires stéroïdiens**

Les médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol. Les glucocorticoïdes (GC) traversent librement les membranes cellulaires, se fixent sur des récepteurs spécifiques qui appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes et migrent vers le noyau et agissent directement sur l'ADN en se fixant sur des séquences spécifiques, dites GRE (Glucocorticoid Réponse Élément). Ce complexe intervient dans la régulation de la transcription des gènes

cibles en réduisant la perméabilité capillaire, la production de facteurs chimiotactiques, la phagocytose, bloquant ainsi la libération de sérotonine, d'histamine et de bradykinines (Rhen et Cidlowski, 2005).

3.1.5. Définition

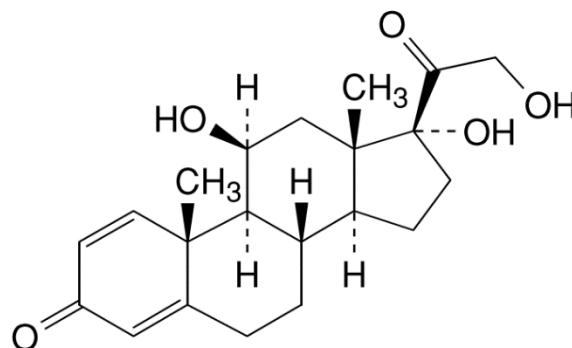
Prednicort est un médicament anti-inflammatoire stéroïdien, générique de Solupred sous forme de comprimé orodispersible. Il se présente sous forme de comprimés non enrobée contenant 20 mg de Prednisolone.

Les comprimés du générique ont une forme rende biconvexe et une couleur blanche à blanc cassé, avec une gravure «NAD» d'un côté et une rainure sur l'autre côté. Le générique Prednicort 20 mg est conditionné dans une boîte de 2 blisters contenant 20 comprimés.

- **Composition et Propriétés physico-chimique**

Appartiennent dans la figure (05) et le tableau (06), que chaque comprimé contient :

➤ **Principe actif :** Prednisolone 20 mg



Act

Figure 5 : Structure du Prednisolone

Tableau 6 : Les propriétés physico-chimiques du PA Prednisolone (Ph.Eur., 2019)

Formule brute	C ₂₁ H ₂₈ O ₅
Formule chimique	11 β , 17,21-Trihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione.
Masse molaire	360,44 g / mol

Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.
Solubilité	Très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 % et dans le méthanol, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans le chlorure de méthylène

- **Excipients** : Cellulose microcristalline, Dioxyde de silicium colloïdal, Crospovidone, Stéarate de magnésium, Mannitol présenté dans le (tableau 07).

Tableau 7 : Rôles des excipients du produit

Excipient	Rôles
Cellulose microcristalline	une poudre blanchâtre, elle est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique comme : émulsifiant, stabilisateur, agent antiagglomérant, dispersion, assure la fluidité de la solution en évitant l'accumulation de particules.
Dioxyde de silicium colloïdal	Une poudre blanche bleuâtre, utilisée comme Adsorbant, stabilisateur d'émulsion, stabilisateur thermique, augmentant la viscosité
Crospovidone	une poudre fluide inerte et insoluble de couleur blanche à jaune clair. Utilisée comme désintégrant et liant
Mannitol	Le mannitol est un polyol (isomère du sorbitol) couramment utilisé dans les industries pharmaceutiques. Il est généralement utilisé comme diluant pour la formulation de comprimés.
Stéarate de magnésium	une poudre blanche, insoluble dans l'eau, utilisée comme agent de démoulage, ou lubrifiant (pour une libération prolongée) dans la production de produits pharmaceutiques.

3.1.6. Posologie

Le dosage utilisée de Prednicort 20 mg est déterminée par le médecin en charge en fonction du poids de malade et la maladie traitée. Prednicort 20 mg est adapté aux traitements d'attaque et aux traitements de courte durée nécessitant des doses moyennes ou fortes chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 Kg.

Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau au cours des repas, chez les enfants de 6 ans, le comprimé pourra être délité au préalable dans un verre d'eau puis avalé (Notice de Prednicort 20 mg, 2020).

3.1.7. Contres indications

Prednicort 20 mg est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la Prednisolone ou à l'un des excipients.
- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées du médecin en charge.
- Certaines maladies virales en évolution (hépatite virale, varicelles, zona).
- Vaccination par des vaccins vivants.
- Certains états psychotiques non traités (Notice de Prednicort 20 mg, 2020).

3.1.8. Mise en garde et précaution d'emploi

Avant de prendre Prednicort 20 mg, il faut avertir le médecin en charge dans les cas suivants :

- Ulcère gastroduodénal ou colite ulcéreuse.
- Intervention chirurgical récente au niveau de l'intestin.
- Infection.
- Insuffisance rénale ou hépatique.
- Diabète ou hypertension artérielle.

Pendant le traitement le médecin en charge demande de suivre un régime pauvre en sel, en sucre, riche en protéine (Notice de Prednicort 20 mg, 2020).

3.1.9. Procédures de fabrication de Prednicort 20 mg

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

Tous les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF. Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur bonne conformité aux normes de l'AMM, Elles concernent les locaux, le matériel de fabrication et les conditions de fabrication à tous les stades (Talbert *et al.*, 2001).

3.1.9.1. Pesée des matières premières

C'est une opération pharmaceutique qui représente les quantités et doses de matières premières nécessaires pesées à l'aide d'une balance à 150 kg (Annexe 01) dans un local spécifique répondant à la norme de pesage (humidité, température, étalonnage et qualification, tenue vestimentaire réglementaire...).

Après avoir pesé les matières premières, il faut remplir les étiquettes de pesées et les attacher à chaque sac.

3.1.9.2. Tamisage des matières premières pesées

Cette technique présente l'avantage d'être peu coûteuse et simple d'utilisation mais son emploi est limité aux particules supérieures à 50 µm. Son principe consiste à faire passer une masse connue à travers une colonne de tamis soumis à des vibrations (Annexe 01). Chaque fraction refusée est ensuite pesée (Ph.Eur., 2019)

3.1.9.3. Mélange

Le mélange est une opération qui intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques et ce terme désigne à la fois une opération et aussi son résultat (Annexe 01). La finalité du mélange est d'obtenir une association homogène de constituants qui est indispensable pour assurer un dosage constant en principe actif dans chaque unité de prise.

Après la pesée exacte, les matières premières sont mélangées (sauf le stéarate de magnésium) pendant 10 min. Au suivant une étape de lubrification est effectuée pendant 5 min, C'est l'étape de l'addition de stéarate de magnésium pour répartir le PA et les excipients d'une façon homogène (Monographie interne de la société).

La DDF du produit ce compte lors du versement du P.A dans le mélangeur.

3.1.9.4. Compression

C'est l'étape qui nous donne la forme finale de Prednicort®. Elle consiste à transformer la poudre en comprimés (compression directe). En éliminant l'air libre trouvé entre la poudre du médicament. La formation des Cps est faite par une machine rotative, comprimeuse (Annexe 01), son fonctionnement est le suivant : Après le remplissage du silo de comprimeuse par le mélange final, la poudre va remplir l'espace libre de la matrice, la compression se fait par les poinçons supérieurs. L'éjection des comprimés est réalisée par le poinçon inférieur. Un contrôle de l'aspect et du poids ainsi que l'épaisseur du comprimé est réalisé tous les 15 min (Monographie interne de la société).

3.1.9.5. Conditionnement

De manière globale, le conditionnement équivaut à l'emballage d'un produit en général. Le conditionnement appliqué au médicament se définit comme :

- 1- Ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriqué industriellement.
- 2- Ensemble des éléments assurant la présentation d'un médicament terminé avant sa remise au public à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition.
- 3- Ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours.

- **Les différents types de conditionnement**

- Conditionnement primaire (Annexe 01) : Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct.

Il consiste à mettre les comprimés dans les blisters en film PVC (20 Cps dans 02 blisters). Il s'agit d'un conditionnement unitaire qui assure la protection individuelle de chaque comprimé et permet son identification jusqu'au moment de l'administration.

- Conditionnement secondaire (Annexe 01) : Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le

conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament.

Ce type de conditionnement permet la manipulation et le transport du médicament, ainsi l'identification et les informations pour le malade. Il consiste à mettre deux blistères et la notice dans les étuis avec la vignette, le N° de lot (PN087), la date de fabrication (Avril 2023) et la date de péremption (Avril 2025) (Monographie interne de la société).

Avant de livrer le produit, il est mis en quarantaine, cette étape consiste à étiqueté le produit en orange en attendant sa validation après le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique.

Dès que le certificat d'analyse assure la conformité du produit l'étiquette devient vert ce qui signifier l'autorisation de le mettre au marché (Monographie interne de la société).

Contrôle qualité physico- chimique et microbiologique

3.2. Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique

3.2.1. Échantillonnage

L'échantillonnage a été effectué dans une chambre de prélèvement par les techniciens de l'entreprise. Le prélèvement se fait de manière aléatoire à partir d'un seul lot (PN0487) (DDF : 04 /23, DDP : 04/25), dans différents points, on rassemble les différents prélèvements dans des flacons étiquetés qui sont acheminés vers le service du contrôle physico-chimique et microbiologique.

3.2.2. Caractères organoleptiques

Il s'agit de déterminer la forme, la couleur, la consistance du produit à analyser.

-Mode opératoire du test d'apparence

Le test a été effectué sur un échantillon de 10 comprimés mise dans un verre de montre puis de les observer dans un fond noir (**Ph.Eur., 2008**).

Les Comprimé doivent être rend biconvexe, couleur blanche à blanc cassé, NAD poinçonné sur une face une rainure sur l'autre (**Monographies interne de la société**).

3.2.3. Identification du principe actif

Le test d'identification est effectué par Chromatographie liquide haute performance (Annexe 2), dans le but d'assurer que le principe actif dans le Prednicort testé correspond au principe actif spécifié par le fabricant (le standard Prednisolone).

Mode opératoire

L'essai consiste à broyer quelques comprimés, la poudre est mélangée avec l'acétone, filtrée puis le mélange est évaporée jusqu'à l'obtention d'un résidu, qui sera tester avec l' HPLC (HPLC).

Le Chromatogramme obtenu doit être correspond à celui de Prednisolone (**Ph.Eur, 2008**).

➤ Chromatographie liquide haute performance (HPLC)

La chromatographie liquide haute performance utilise la séparation basée sur les interactions entre les composés et la phase stationnaire pour analyser les échantillons. Elle permet une séparation et une quantification précises des différents composés, ce qui en fait une technique largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique (figure 06).

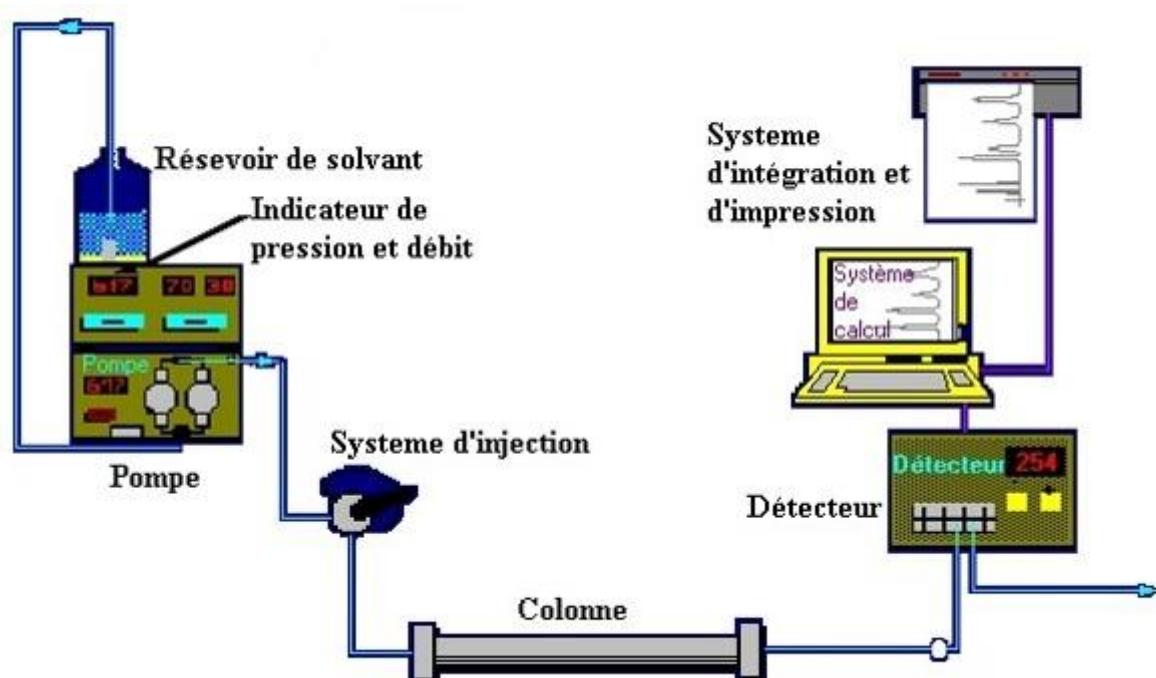


Figure 6 : Principe de la chromatographie liquide haute performance (CHLP)

3.2.4. Masse Moyenne

La masse moyenne est le poids moyen de 20 Cps du même lot en les pesants à l'aide d'une balance de précision (Annexe 2) selon la **Ph.Eur. (2019)**.

Mode opératoire

La masse moyenne des comprimés était faite sur 20 comprimés pesant à l'aide d'une balance de précision, les résultats obtenus doivent être confirmé avec les spécifications. La Masse Moyenne doit être comprise dans l'intervalle = $160 \text{ mg} \pm 7.5\% [148 \text{ mg} - 172 \text{ mg}]$ (**Ph.Eur., 2019**).

3.2.5. Uniformité de masse

L'essai d'uniformité de masse permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre, en unités de prises (chaque Cp.), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif (PA) pour l'ensemble des Cps d'un même lot.

Cet essai fait partie des méthodes proposées par les pharmacopées pour vérifier l'uniformité des préparations unidoses (Ph.Eur., 2019)

Mode opératoire

Le test est réalisé après avoir pesé individuellement 20 comprimés prélevés de façon aléatoire du même lot puis le calcul de la masse moyenne doit être réalisé. Les résultats obtenus vont être confirmés avec les normes (Ph.Eur., 2019).

On notant que pas plus de 2 comprimés dévient de la masse moyenne $\pm 7,5\%$ et aucun comprimé ne dévie de la masse moyenne $\pm 15\%$ (tableau 08).

Tableau 8 : Critères d'acceptation des résultats de l'essai d'uniformité de masse des comprimés non enrobés (Ph.Eur., 2019)

Forme pharmaceutique	Masse moyenne (Mm)	Ecart limite en pourcentage de la masse moyenne (%)
Cp non enrobé	$Mm \leq 80 \text{ mg}$	10
	$80 \text{ mg} < Mm < 250 \text{ mg}$	7,5
	$Mm \geq 250 \text{ mg}$	5

3.2.6. Diamètre

Cet essai permet de vérifier la conformité du diamètre et de l'épaisseur des comprimés. Ce contrôle s'effectue à l'aide d'un pied à coulisse (Annexe 2). Ce test est important, car seule la constance des dimensions autorise un conditionnement automatique.

Mode opératoire

À l'aide d'un pied de coulisse Mesurer le diamètre de 20 comprimés et les résultats obtenus doivent être confirmés avec les spécifications. Les résultats doivent être comme suit (tableau 09) (**Ph.Eur., 2008**)

Tableau 9 : Normes de test de dimensions

Diamètre	[7.5 – 7.9] mm
Epaisseur	[2.9 – 3.8] mm

3.2.7. Dureté

Le test de dureté permet de s'assurer que les Cps présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures (**Ph.Eur., 2008**).

Mode opératoire

L'essai est effectué sur dix Cps individuellement, d'abord le Cp est placé entre les mâchoires du duromètre (Annexe 2) en respectant la direction de l'application de force. Ensuite le bouton est tourné jusqu'à ce que le Cp soit rompu, en prenant soin d'éliminer tout débris de Cp avant chaque détermination (**Ph.Eur., 2008**). Les résultats obtenus doivent être confirmés avec les normes.

Les résultats obtenus doivent être exprimés en dureté moyenne, minimale et Selon la **Ph.Eur**, la dureté des Cps non enrobés doit se trouver dans l'intervalle [06.00 – 20.00] kp.

3.2.8. Friabilité

Cet essai est destiné à déterminer dans des conditions définies, la friabilité des comprimés. Cette dernière représente le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécanique, frottements ou d'une attrition), Qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation.

Mode opératoire

Le test de friabilité est effectué sur un nombre de comprimé équivalent à 6.5 g. L'échantillon est pesé précisément puis placé dans le tambour et faire fonctionner l'équipement (Annexe 2) à plat avec la base de la table pendant 4 min à 25 tour/ min.

Après la récolte d'échantillon des comprimés, et l'élimination des résidus et poussières des corps des comprimés pris individuellement, une seconde pesée est réalisée pour obtenir la masse d'échantillon après essai. La friabilité est déterminée comme suit :

$$\text{La perte de masse effectuée sur (6.5 g) (\%)} = \frac{\text{masse Initiale} - \text{masse Finale}}{\text{masse Initiale}} \times 100$$

La perte de masse effectuée sur (6.5g) = Pas Plus de 1.0% selon la **Ph.Eur. (2008)**.

3.2.9. Test de désagrégation

Cet essai est destiné à la détermination du temps de désintégration des Cps non enrobés dans un milieu liquide sous agitation. La désintégration est atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu solide, c'est-à-dire lorsque le résidu n'est constitué que d'une masse molle. Ce test est important car la capacité d'un comprimé à se désagréger rapidement dans l'estomac est cruciale pour assurer une absorption rapide et efficace des principes actifs.

Mode opératoire

À l'aide du testeur de désagrégation (Annexe 2) déterminer le temps de désagrégation de 6 comprimés en maintenant la température de l'eau dans : 37 ± 2 °C. Le test est terminé après la désagrégation totale des comprimés dans les 6 tubes. Les résultats obtenus sont Confirmé avec les normes. Le temps de Désagrégation ne doit pas passer 05 min (**Ph.Eur., 2008**).

3.2.10. Dissolution (méthode UV Visible)

Le test de dissolution permet de s'assurer qu'une fois les comprimés sont administrés, ces derniers libèreront le PA qu'ils contiennent, pour le mettre à la disposition de l'organisme. Ceci sera dans les limites de concentration et de vitesse déterminées, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré.

Le test est réalisé seulement dans la validation primaire du produit car c'est un médicament orodispersible.

➤ **Spectrophotométrie ultraviolet/Visible**

Le spectre UV-visible (Annexe 2) est basé sur l'absorption de la lumière par les composés chimiques dans la plage des ultraviolets et du visible. Il permet d'obtenir des informations sur la concentration, l'identification et les transitions électroniques des composés, ce qui en fait une technique largement utilisée en industrie pharmaceutique. Les conditions opérationnelles sont démontrées dans le tableau 10.

Tableau 10 : conditions Opérationnelles d'UV-Visible pour le test de dissolution
(Monographies interne de la société NadPharmadic)

Appareil	à palette
Rotation	50 RPM
Température	37 ± 0.5 °C
Temps	30 min
Milieu	Eau
Volume	900 ml
Longueur d'onde	246 MN

Mode opératoire

- **Préparation des solutions**
- ✓ **Echantillon**

L'essai de dissolution est réalisé dans un dissolu test (Annexe 2) à palettes contient six bols dont lesquelles 900 ml de la solution sont placées. Par la suite, il faut assembler l'équipement et le milieu est chauffé à 37 ± 0.5 °C.

Chaque comprimé de Prednicort est introduit dans chaque godet de dissolu test puis Immergé dans le milieu à une distance de 2.5 ± 0.2 cm. Ceci s'effectue entre la palette et le fond du bol et l'appareil se fonctionne à 50 Rpm.

A la fin du temps de dissolution 10 ml des échantillons ont été prélevés de chaque vase de dissolution puis filtré à travers un filtre seringue et injectée dans l'UV-Visible (Annexe 1) (Ph.Eur., 2008).

- ✓ **Standard**

Dans une fiole jaugée de 100 ml, une prise d'essai exactement pesée, voisine de 22 mg est transférée ; puis 5 ml de méthanol sont ajoutés. La solution est placée dans un bain à ultrasons pour la dissolution complète (compléter au volume avec l'eau). Ensuite, 2.5 ml de cette solution est diluée dans une fiole de 100 ml (compléter au volume avec l'eau).

Le calcul concerne le pourcentage de la libération du P.A dans le milieu à une longueur d'onde de 246nm au maximum, en utilisant l'eau comme blanc (**Ph.Eur., 2008**) ; et en utilisant la formule suivante (annexe 2) :

$$Q \text{ Prednisolone } (\%) = \frac{Absorbance \text{ Ech} \times Pstd(mg) \times \text{Facteur de dilution} \times \text{Titre de Std } (\%)}{Absorbance \text{ std} \times \text{Dosage de prednisolone } (mg)}$$

Les normes suivies sur les six comprimés (**Monographies interne de la société NadPharmadic**) :

-Prednisolone : tous les $Q+5 \geq 75\%$ après 30 min. Soit le stade S1. En cas de non-conformité, refaire le test avec 6 autres comprimés puis calculer la quantité de prednisolone libérée dans le milieu (Q moyenne) des 12 comprimés.

-Prednisolone : Q moyenne des 12 comprimés $\geq 70\%$, aucun comprimé n'est $< 55\%$ ($70 - 15\%$) (conforme au stade 2). En cas de non-conformité refaire le test sur 12 autres comprimés puis calculer Q moyenne des 24 comprimés.

-Prednisolone : Q moyenne des 24 comprimés $\geq 70\%$, pas plus de deux unités $< 55\%$ ($70 - 15\%$) et aucune unité $< 45\%$ ($70 - 25\%$) (conforme stade S3). En cas de non-conformité au stade S1 préciser le stade de conformité dans le résultat.

3.2.11. Dosage du principe actif

Le dosage de Prednicort 20 mg a été réalisé selon la monographie interne de la société Nad Pharmadic pour s'assurer que la teneur de Prednisolone est identique aux normes indiquées dans la **Ph.Eur.**

- **Préparation des solutions**
- ✓ **Standard**

Solution(3) : dans cet essai 5 mg de Prednisolone standard et 7.5 mg de Déexaméthasone (contrôle positif) ont été transférés dans une fiole de 100 ml. Le volume était complété avec la phase mobile. La solution obtenue est filtrée à travers un filtre seringue 0.45 µm. En éliminant

toujours les premières gouttes de filtrat et injectant seulement le reste de filtrat dans des vials puis une analyse par HPLC sera effectuée (**Ph.Eur., 2019**).

✓ Echantillon

Solution(1) : la préparation commence par le broyage fin des 20 comprimés. Dans une fiole de 100 ml, transférer l'équivalent de 5mg de Prednisolone, Puis ajouter 58 ml de méthanol. La solution obtenue est ultrasonnée (Annexe 2) durant 10 min. La filtration de la solution est réalisée par un filtre seringue de 0.45 µm, puis on doit les injectées dans des vials (**Ph.Eur., 2019**).

Le calcul de la quantité prélevé de Prednisolone se fait par l'équation suivante (**Monographies interne de la société NadPharmadic**):

$$\frac{5 \times (Poid\ net\ du\ comprimé\ (mg)(160mg))}{Poid\ de\ Prednisolone\ dans\ un\ comprimé\ (mg)\ (20mg)} = 40\ mg$$

✓ Conditions Chromatographiques

Le test est effectué selon les conditions opératoires résumées dans le tableau 11.

Tableau 11 : conditions Opérationnelle d'HPLC pour le test du dosage du principe actif (**Monographies interne de la société NadPharmadic**)

Colonne	dimensions : l = 20cm
	Ø = 4,6 mm
	Phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R (5 µm).
Phase mobile	Eau purifiée, Méthanol HPLC (42 :58 V/V).
Débit	1ml/min.
Détection	spectrophotomètre à 254 nm.
Volume d'injection	20 µl.

- **Procédure**

L'essai consiste à injecter séparément des volumes égaux de l'échantillon et du standard et d'enregistrer le chromatogramme. La déviation standard relative pour les 5 injections (six injections sont réalisés mais dans les résultats soit de la première injection à cinquième, soit de la deuxième au sixième échantillon sont prise en considération) sont répétées successivement du standard et ne doit pas dépasser 2.0 %. Chaque échantillon est injecté au moins deux fois (On injecte 03 fois).

Dans le chromatogramme obtenu avec *la solution (3)*, Le facteur de résolution entre les deux pics du Prednisolone et le Déexaméthasone est supérieure à 2.5 et le nombre de plateaux théorique du pic de Prednisolone est supérieur à 15000/m. La teneur doit être Calculée et confirmée avec les spécifications. Teneur de Prednisolone est donnée par la formule suivante

$$\text{Teneur de Prednisolone par comprimé (mg)} = \frac{\text{Surface pic Ech} \times \text{Masse Std(mg)} \times \text{Masse Moy.comp(mg)} \times \text{Titre Std}}{(\text{Surface pic Std} \times \text{Masse Ech(mg)})}$$

La Teneur de Prednisolone par comprimé doit se situer dans l'intervalle $20 \text{ mg} \pm 10\% [18.0 - 22.0] \text{ mg}$ (**Ph.Eur., 2019**).

3.2.12. Uniformité De Teneur (Dosage unitaire)

L'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon (**Ph.Eur, 2019**).

- **Préparation des solutions**
- ✓ **Echantillon**

Solution(1) : Elle consiste à dissoudre 10 comprimés sélectionnés de façon aléatoire pour le test. Dans 10 fioles, placer séparément 20 ml puis 20 ml de phase mobile. La solution est mélangée à l'aide d'un bain ultrasons. Ensuite, la solution obtenue est diluée 01ml/20ml avec la phase mobile, puis filtrée en utilisant le filtre seringue 0,45 µm. enfin les préparations sont injectées dans des vials (**Ph.Eur., 2019**).

✓ **Standard**

Solution(3) : représentée par une solution de Prednisolone 0.0050% et une solution de Dexaméthasone 0.0075% (standard interne dans la phase mobile).

✓ **Condition Chromatographique :**

Les mêmes conditions pour le dosage du principe actif (tableau 11) (**Monographies interne de la société NadPharmadic**)

• **Procédure**

Des volumes égaux de l'échantillon et du standard sont injectés séparément et enregistrés dans un chromatogramme. La déviation standard relative pour les 05 injections (le même cas dans le dosage) répétées successivement du standard ne doit pas dépasser 2.0 %. Chaque échantillon est injecté au moins deux fois (On injecte 03 fois).

Dans le chromatogramme obtenu avec *la solution (3)* : Le facteur de résolution entre les deux pics du Prednisolone et le Dexaméthasone est supérieure à 2.5 et le nombre de plateaux théorique du pic de Prednisolone est supérieur à 15000/m. un calcul de la teneur sera effectuée et les résultats sont confirmés avec les spécifications (**Ph.Eur., 2019**).

La Teneur en principe actif individuelle pour les 10 comprimés comme suit :

$$\text{XI} = \frac{\text{Surface pic Ech} \times \text{Masse Std(mg)} \times \text{Titre Std} \times \text{Facteur de dilution}}{\text{Surface pic Std}}$$

Le test est déclaré conforme si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne. Pour les 10 comprimés ; il est conforme si la teneur individuelle d'une seul unité n'est pas comprise entre 85% et 115% mais elle est comprise entre 75 % et 125 % de la teneur moyenne.

Il faut prélever au hasard 20 autres unités et doser individuellement la substance active dans chacune d'elles. La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle d'une unité au plus parmi les 30 unités se situe en dehors des limites de 85% et 115% de la teneur moyenne et si aucune d'entre elle ne se situe en dehors des limites de 75% et 125% de la teneur moyenne. (**Ph.Eur., 2019**).

3.2.13. Substances Apparentées (Dosage des impuretés)

Dans ce test toutes les impuretés contenues dans le principe actif ont été recherchées et identifiées quantitativement, dans le but d'assurer que les teneurs en substances apparentées se situent dans les normes de concentrations acceptées par la pharmacopée européenne et d'éviter d'avoir un impact indésirable sur le produit. Avant de lancer L'HPLC, une phase mobile et quatre solutions (*solution mère d'échantillon 01, solution 02, solution 03 du standard, solution 04 de diluant*) ont été préparées comme suit :

- **Préparation des solutions**
- ✓ ***Solution (1) (Solution mère d'échantillon)***

Dans une fiole de 25 ml l'équivalent de 10mg de Prednisolone est placée après que quelques comprimés ont été broyés finement et pesés ; par la suite, 25 ml de méthanol sont ajoutés puis la solution est agitée pendant 10 min, ultrasonnée pendant 02 min et filtrée à travers un filtre Whatman °1. Il faut rincer le filtre avec 10 ml de méthanol, puis combiner le filtrat avec les 20ml de rinçage. Ensuite, la solution obtenue est évaporée pour chasser le méthanol. Le résidu dissout avec 10 ml de Tetrahydrofurane puis il est dilué à 20 ml avec l'eau (**Ph.Eur., 2019**)

Le poids prélevé de Prednisolone est calculé comme suit :

$$\frac{10 \times (\text{Poid net du comprimé (mg)}(160\text{mg}))}{\text{Poid de Prednisolone dans un comprimé mg (20mg)}} = 80 \text{ mg}$$

- ✓ ***Solution (2)(Echantillon)***

Dans une fiole la *solution (1)* est diluée 1 ml / 100 ml le volume est complété avec le diluant (**Ph.Eur., 2019**).

- ✓ ***Solution (3) (standard)***

Dans une fiole de 50ml, 10mg de Prednisolone SCR et 10mg d'hydrocortisone SCR sont dissous dans la phase mobile. Dans une fiole la solution obtenue est diluée 1 ml /10 ml puis complété au trait de jauge avec la phase mobile (**Ph.Eur., 2019**)

- ✓ ***Solution (4) (Diluant)***

C'est un mélange de solvant de la solution (1) et [50% Eau, 50% Tetrahydrofurane]. (**Ph.Eur., 2019**)

✓ **Système chromatographique**

Le test est effectué selon les conditions chromatographiques du tableau 12.

**Tableau 12 : Condition Opérationnelle d'HPLC pour le dosage des impuretés
(Monographies interne de la société NadPharmadic)**

Colonne	5 µm (C18 - 4.6mm × 250mm)
Température	45°C.
Longueur d'onde	254 nm
Débit	1.0 ml/ min.
Volume d'injection	20 µl.

Il faut d'abord équilibrer la colonne avec la phase mobile pendant 30 min avant de commencer la chromatographie. Le temps de rétention du pic principal de *la solution 3* est approximativement 14 min du Prednisolone et 15.5 min d'hydrocortisone. Le temps d'analyse est de 4.5 fois le temps de rétention du Prednicort.

✓ **Phase mobile**

Un mélange adéquat de 220 volumes de Tetrahydrofurane, 700 volumes d'eau est préparé ; puis complété à 1000 ml (**Ph.Eur., 2019**).

✓ **Conformité du système**

Dans le chromatogramme obtenu avec *la solution (3)*, le facteur de résolution entre le pic du Prednisolone et hydrocortisone est moins de 2.2. Si nécessaire, il faut ajuster la concentration en Tetrahydrofurane dans la phase mobile pour obtenir la résolution désirée (**Monographies interne de la société NadPharmadic**).

✓ **Limites**

Dans le chromatogramme obtenu avec *la solution (1)* :

L'aire de tout autre pic secondaire n'est pas supérieure à l'aire du pic principal obtenu dans le chromatogramme avec *la solution (2)* (1.0%).

La somme des aires de tous les pics secondaires n'est pas supérieure à 3 fois l'aire du pic principal obtenu dans le chromatogramme avec *la solution (2)* (3%).

Ignorer tout pic dont l'aire est inférieure à 0.05 fois l'aire du pic principal obtenu dans le chromatogramme avec *la solution (2)* (0.05%). Ainsi que tout pic dont le temps de rétention est ≤ 3 (**Monographies interne de la société NadPharmadic**).

3.2.14. CONTROLE MICROBIOLOGIQUE

Le contrôle microbiologique est effectué selon les méthodes mentionnées dans la pharmacopée européenne. Ces tests doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et de même de minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication.

Objectifs

Le contrôle microbiologique consiste en un dénombrement de germes viables totaux et recherche de germes spécifique

3.2.14.1 *Préparation des échantillons*

- **Echantillons :**

Le test commence par la peser de 10g du produit PREDNICORT® 20 mg l'équivalent de 63 comprimés (prise d'essai d'un comprimé 0.160g). Ensuite une dilution de 1/10 du produit est effectuée et complétée à 100 ml avec la solution tampon peptonée au chlorure de sodium à pH 7 additionnée à 0.5% de polysorbate 80 le tout dans un flacon stérile. La solution est mélangée soigneusement.

Cet échantillon servira pour le dénombrement des germes aérobies totaux et les recherches spécifiques ; on le considère comme étant la solution (a) (**Monographie interne de la société NadPharmadic**).

- **Examen de l'échantillon**

- ✓ **Dénombrement de germes aérobies viables totaux** C'est un essai préconisé par la Pharmacopée européenne pour la recherche des bactéries aérobies mésophiles. Ce dénombrement permet d'apprécier la pollution des échantillons préparé précédemment.

Il consiste à ensemencé de 2 ml de la solution(a) dans une boite de Pétri qui contient le milieu gélosé : gélose aux peptones de caséine et de soja (TSA). Le résultat apparait après 5 jours d'incubation à 32,5°C. En sachant que la première lecture ce fait après 3 jours.

✓ **Dénombrement de levure et moisissures**

Cet essai préconisé pour le Dénombrement des moisissures et levures pour déterminer si la qualité microbiologique du produit est satisfaisante.

2 ml de la solution(a) sont ensemencé en surface du le milieu gélosé (gélose Sabouraud). Les colonies formées sont comptées après 07 jours d'incubation à 22,5°C. En sachant que la première lecture se fait le 5 ème jour.

✓ **La recherche d'*Escherichia coli***

C'est une recherche spécifique d'*Escherichia coli*.

- **L'étape de Pré-enrichissement**

Une solution (**a2**) est préparée à partir de l'échantillon solution (a), en prenant 10 ml de la solution(a) et l'inoculer dans 100 ml de TSB. La solution obtenue est mise dans flacon et incubée pendant 18 à 24h à 32,5°C.

- **L'étape d'enrichissement**

Solution (**a3**) : Après la récupération du récipient, le flacon est agitée, puis 1ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB) est transféré dans 100 ml de bouillon de MacConkey puis incubé à 42°C pendant 24 à 48 h.

- **Subculture**

Une subculture est préparée en prenant 0.1 ml de la solution (**a3**) sur le milieu gélosé MacConkey et l'incuber à 32.5°C pendant 72 heures.

Le produit est considéré comme conforme s'il repend aux normes suivant :

- **Microorganismes viables totaux** : Pas plus de 10^3 UFC / g.
- **Levures et moisissures** : Pas plus de 10^3 UFC / g.
- ***Escherichia coli*** : Absence dans un gramme.

Résultats et Discussion

4. Résultats et discussion

Dans ce présent chapitre une présentation de l'ensemble des résultats obtenus ainsi que l'interprétation des contrôles effectuées sur Prednicort 20 mg du lot PN0487 sera exposé.

L'ensemble des résultats obtenus sont comparés aux normes de la Pharmacopée Européenne. Le contrôle de la qualité a été effectué à l'aide de plusieurs techniques d'analyse physicochimiques, et microbiologiques.

4.1. Caractère organoleptique

L'observation visuelle de l'aspect des Cps non enrobés testés Prednicort 20 mg a montré que comprimé est rend biconvexe de couleur blanche à blanc cassé, NAD poinçonné sur une face une rainure sur l'autre. Les Cps contrôlés ne présentent pas de défauts de fabrication ou de conservation visibles à l'œil nu (figure 07). Donc l'analyse organoleptique est conforme.



Figure 7 : Comprimé du Prednicort 20 mg

4.2. Identification

Le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution test correspond à celui du standard de référence de la Prednisolone

Le chromatogramme du Prednicort 20 mg identifié par HPLC est comparé avec le chromatogramme du Standard de Contrôle et de Référence SCR. Les résultats obtenus (figure

08) montrent que le spectre est superposable au spectre du standard (Prednisolone), ce qui prouve que le Prednicort est pur et conforme aux normes.

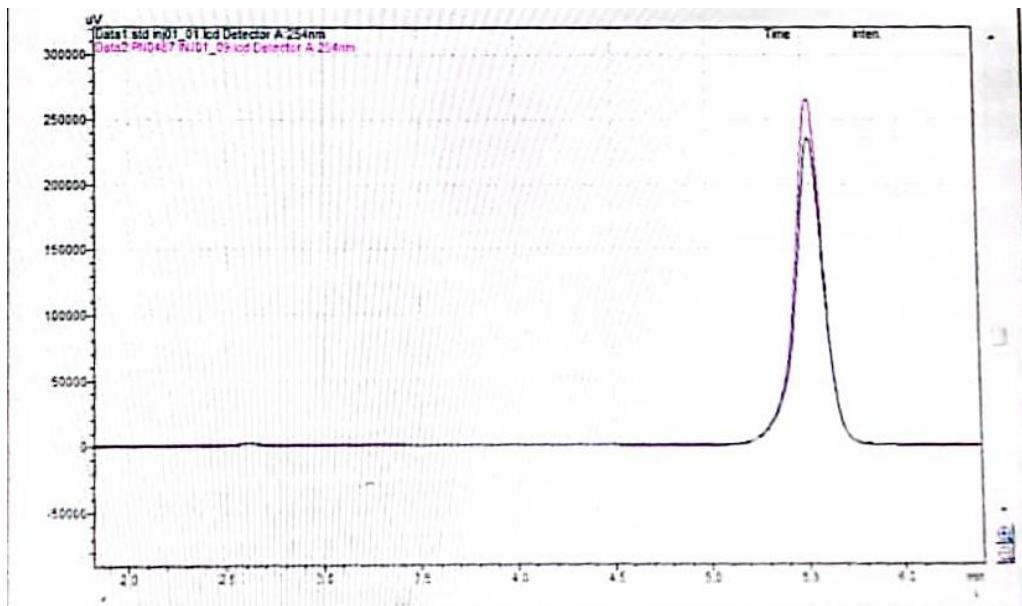


Figure 8 : Chromatogramme de résultat d'identification, Std : standard, Ech : échantillon

4.3. Masse moyenne(Mm)

D'après les résultats obtenus (tableau 13), on constate que les 20 Cps du Prednicort 20 mg du lot, choisi et testé, ont presque une même masse dont la Mm est le suivante : 159,62 mg. Donc aucun Cp ne dévie de l'intervalle $160 \text{ mg} \pm 7.5\% [148 \text{ mg} - 172 \text{ mg}]$. Les résultats satisfont à l'essai de la masse moyenne selon la Ph.Eur.

Tableau 13 : Résultats des valeurs de masse moyenne

Comprimé	Taille (mg)	Comprimé	Taille (mg)
01	157,3	11	162,1
02	159,4	12	163,8
03	158,1	13	158,4
04	161,0	14	153,1

05	158,8	15	158,0
06	158,2	16	162,2
07	159,2	17	158,2
08	160,6	18	166,3
09	158,4	19	160,6
10	162,8	20	155,9
MM (mg)	159,62 mg		
Min	153,1 mg		
Max	166,3 mg		

4.4. Uniformité de Masse

Etant donné que le test d'uniformité de masse permet de vérifier que les poids individuels de chaque unité se trouvent dans les limites établies par rapport à la masse moyenne de l'échantillon. Les résultats démontrent qu'aucun comprimé n'est en dehors de l'intervalle [147,65 mg – 171,59 mg] et aucun comprimé n'est en dehors de l'intervalle [135,68 mg – 183,56mg] (tableau 14). Ce qui assure la conformité et l'homogénéité des comprimés selon la **Ph.Eur.**

Tableau 14 : Résultats des valeurs d'uniformité de masse.

Normes	Ecarts limites calculés par rapport à $\pm 7,5\%$ de la masse moyenne d'un comprimé	Ecarts tolérés calculés par rapport à $\pm 15\%$ de la masse moyenne d'un comprimé
Prednicort 20 mg	De 147,65 à 171,59 mg	De 135,68 à 183,56 mg

4.5. Dimension

Selon les résultats obtenus (tableau 15), le diamètre et l'épaisseur des 20 comprimés prélevés au hasard ne dépasse pas l'intervalle [7,5 mm – 7,9 mm] pour le diamètre [3,00 mm – 4,00 mm] pour l'épaisseur. Ceci indique que les résultats sont conformes selon les normes de la Pharmacopée Européenne.

Tableau 15 : Résultats de test de dimension

Comprimé n°	Diamètre (mm)	Epaisseur (mm)
01	7,56	3,66
02	7,55	3,69
03	7,56	3,76
04	7,68	3,65
05	7,56	3,76
06	7,56	3,82
07	7,57	3,64
08	7,57	3,76
09	7,55	3,59
10	7,57	3,56
11	7,55	3,75
12	7,56	3,67
13	7,55	3,59
14	7,56	3,62
15	7,57	3,75
16	7,57	3,73
17	7,57	3,69
18	7,56	3,73
19	7,56	3,66

20	7,58	3,78
Moyenne	7,57	3,69
Max	7,68	3,82
Min	7,55	3,56

4.6. Dureté

D'après les résultats obtenus dans le Tableau 16, on constate que les valeurs de la dureté des 10 comprimés se situent dans l'intervalle correspondant aux normes [6 - 20] KP. Donc les comprimés sont conformes aux normes de la monographie interne de la société.

Tableau 16 : Résultats de test de dureté

Comprimé	Dureté (kp)
01	15,1
02	14,9
03	8,4
04	11,6
05	13,8
06	9,8
07	6,4
08	14,0
09	13,6
10	14,0
Dureté Moyenne	12,16
Min	6,4
Max	15,1

4.7. Friabilité

La friabilité est exprimée en termes de perte de masse, et calculée en pourcentage de la masse initiale des Cps prélevés. D'après les résultats obtenus dans le tableau 17, La perte de masse dans les 10 Cps étant inférieure à 1%. On conclut, en se référant aux normes de la Ph.Eur, que les Cps de Prednicort 20 mg satisfont à l'essai de friabilité.

Tableau 17 : Résultats de test de friabilité

Massé totale des 10 Cps avant l'essai (g)	Massé totale des 10 Cp après l'essai (g)	Perte de masse des 10 Cps en (g)	Perte de masse des 10 Cps en % de masse totale initiale	Norme pour la perte de masse de 10 Cps
6,5494	6,5354	0,014	0,21%	≤ 1

4.8. Désagrégation

D'après les résultats du tableau 18. Il n'y a plus des résidus des 6 comprimés testés sur la grille de l'appareil de désagrégation, avant la fin de 5minutes. On conclut donc et en se référant aux normes de la Pharmacopée Européenne que les comprimés non enrobés de Prednicort 20 mg sont satisfaisants au test de désagrégation au cours de la production.

Tableau 18 : Résultat de test de désagrégation

N° de lot	Temps De Désagrégation
PN0487	3 Min 16 Sec

4.9. Dissolution

Les résultats obtenus du test de dissolution dans le tableau 19,20 ont confirmé que le standard est conforme. Les résultats ont montré qu'à la fin de 30 min, les principes actifs des comprimés testés ont été libérés à un pourcentage moyen qui est 105.64 %. Sur les 6 comprimés de lot contrôlé, on constate qu'au bout de 30 min, tous les comprimés ont un pourcentage de Prednisolone dissoute supérieur à **Q+5 (75%)** (Tableau 21).

On conclut en se référant à la **Ph.Eur** que les échantillons de Prednicort 20 mg satisfont au test de dissolution.

Tableau 19 : Résultats du standard

Injection du standard n°	Absorbance Std
01	0,178
02	0,178
03	0,178
Moyenne	0,178
Ecart type	0,00
Ecart type relatif (doit être ≤ 2%)	0,32

Tableau 20 : Informations du standard de l'essai de dissolution

Information du standard	Prednisolone
Masse du std (mg)	22,1
Concentration du standard (mg/g)	100,2%

Tableau 21 : Résultats de dissolution par Uv-Visible

Comprimé	Surface de Prednisolone	Q de Prednisolone %
01	0,714	99,74
02	0,767	107,15
03	0,798	111,42
04	0,735	102,60
05	0,798	111,42
06	0,727	101,56
Moyenne		105,64
Min		99,74
Max		111,42

4.10. Dosage Du Principe Actif

- **Conformité du système**

Les chromatogrammes (des 5 injections) du standard « Prednisolone » obtenus par HPLC, montre qu'il apparait deux pics séparé clairement, le premier concerne le Prednisolone est le deuxième pic représente le Dexaméthasone (figures 09, 10, 11, 12, 13). Cette séparation est importante car elle permet d'identifier et de quantifier spécifiquement le Prednisolone dans les échantillons, sans interférence de la présence de Dexaméthasone. Les résultats du tableau 23 montrent que les pics des 05 injections ont un temps de rétention presque identique également pour leurs aires. Cela suggère une bonne reproductibilité des mesures, indiquant que le système est stable et cohérent dans la détermination de la quantité de Prednisolone (tableau 22).

La déviation standard relative inférieure à 2% (tableau 23) pour les cinq injections indique une faible variation entre les résultats obtenus. Cela démontre une précision élevée du système de dosage, avec une cohérence étroite des mesures répétées.

Le facteur de résolution inférieur à 2,5 (tableau 23) entre les pics de Prednisolone et de Dexaméthasone indique une bonne séparation des deux composants. Cela permet une mesure précise et spécifique du Prednisolone sans interférence du Dexaméthasone.

Le nombre de plateaux supérieur à 15 000/m pour le pic de Prednisolone indique une bonne efficacité de séparation obtenue par la colonne de chromatographie. Cela garantit une meilleure résolution des composants et contribue à des mesures plus précises et fiables du Prednisolone.

De ce fait on peut conclure la conformité et l'aptitude du système à donner des résultats claire pour le dosage du P.A.

<Chromatogram>

mV

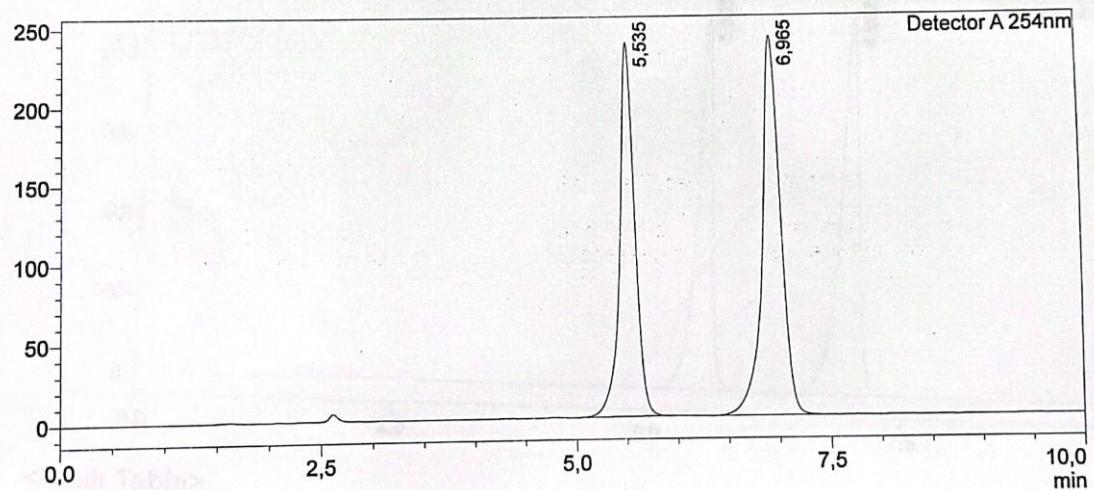


Figure 9 : Chromatogramme du standard de l'essai de Dosage (Première injection)

<Chromatogram>

mV

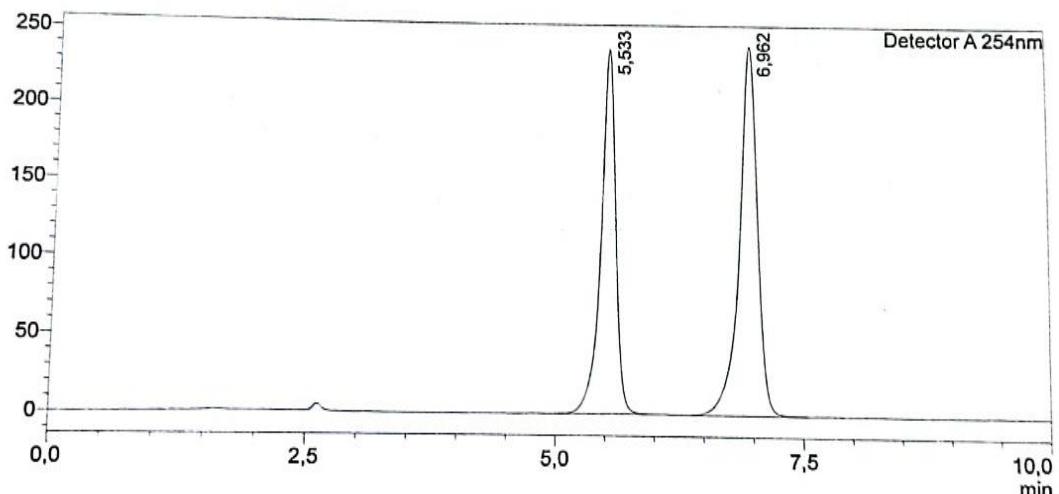


Figure 10 : Chromatogramme du standard de l'essai de Dosage (Inj 02)

<Chromatogram>

mV

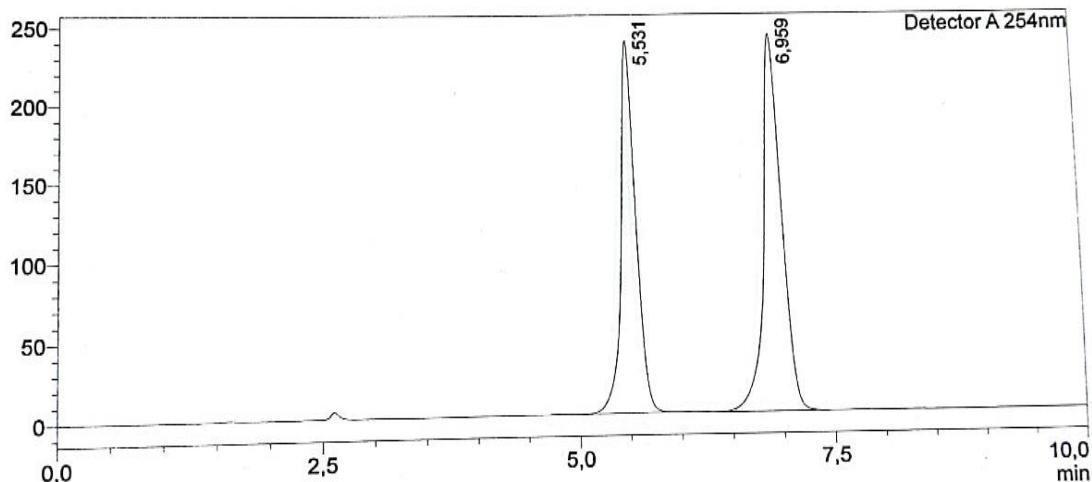


Figure 11 : Chromatogramme du standard de l'essai de Dosage (Inj 03)

<Chromatogram>

mV

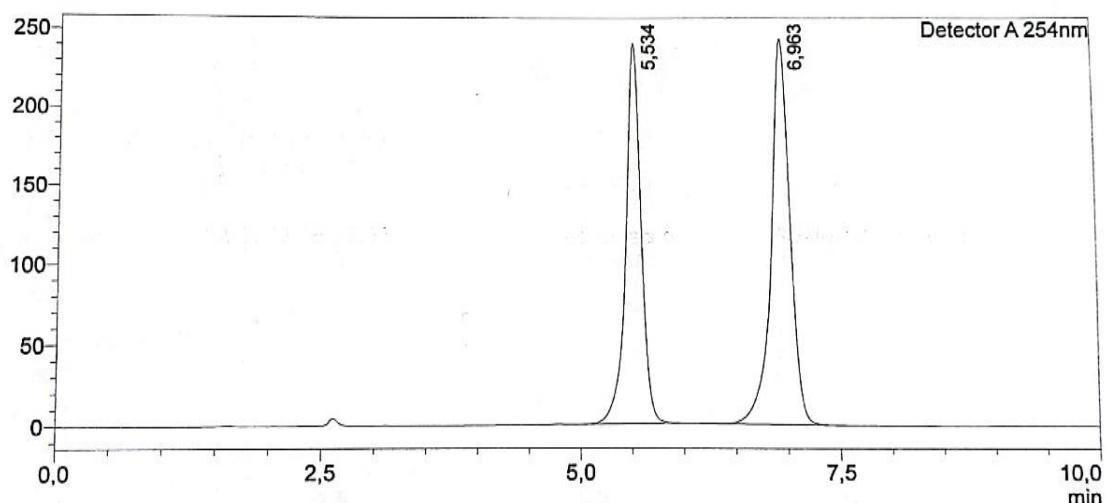


Figure 12 : Chromatogramme du standard de l'essai de Dosage (Inj 04)

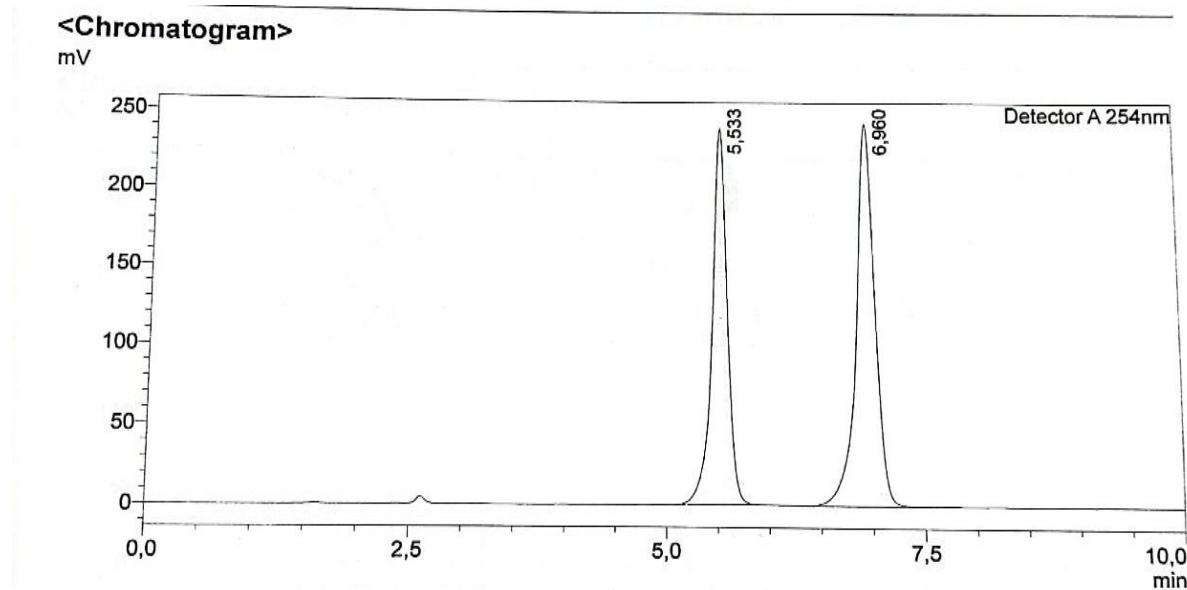


Figure 13 : Chromatogramme du standard de l'essai de Dosage (Inj 05)

Tableau 22 : Informations du standard

Information du standard	Prednisolone
Masse du standard (mg)	5,1
Concentration du standard (mg/g)	0,9952

Tableau 23 : Résultats de chromatogramme du standard de l'essai de Dosage

Prednicort 20 mg	PN0487		
Injection du standard n°	Surface du Prednisolone	Temps de rétention de Prednisolone	Facteur de résolution
01	2468393	5,535	4,931
02	2466763	5,533	4,936
03	2467524	5,531	4,938
04	2472606	5,534	4,941

05	2467330	5,533	4,939
Moyenne	2468523,20		
Ecart type	2356,20		
Ecart type relatif (doit être≤ 2%)	0,10 %		

- Dosage du principe actif**

Le dosage du Principe actif contenu dans le Prednicort 20 mg a été fait par HPLC, afin de déterminer la teneur de Prednisolone contenue dans un comprimé.

En comparaison avec les standards de référence utilisés. Les résultats des chromatogrammes (figure 14, 15, 16) et les résultats mentionnés dans les tableaux (24,25, 26) sont similaires à ceux du standard. Les temps de rétention ainsi que les surfaces des pics du principe actif sont proches.

Le dosage du produit consiste à déterminer la teneur en principe actif présent dans chaque comprimé, il est calculé par la formule suivante :

Teneur de Prednisolone par comprimé (mg) =

$$\frac{Surface \ pic \ Ech \times Masse \ Std(mg) \times Masse \ Moy. \ comp(mg) \times Titre \ Std}{(Surface \ pic \ Std \times Masse \ Ech(mg))}$$

Et donc ;

$$\frac{2672888,00 \times 5,1 \times 159,62 \times 0,9952}{2468523,20 \times 40,30} = 21,77 \ mg$$

La teneur de Prednisolone par comprimé est comprise dans l'intervalle [18,00 – 22,00] mg. Ces résultats nous confirment que l'échantillon est conforme aux exigences revendiquées.

<Chromatogram>

mV

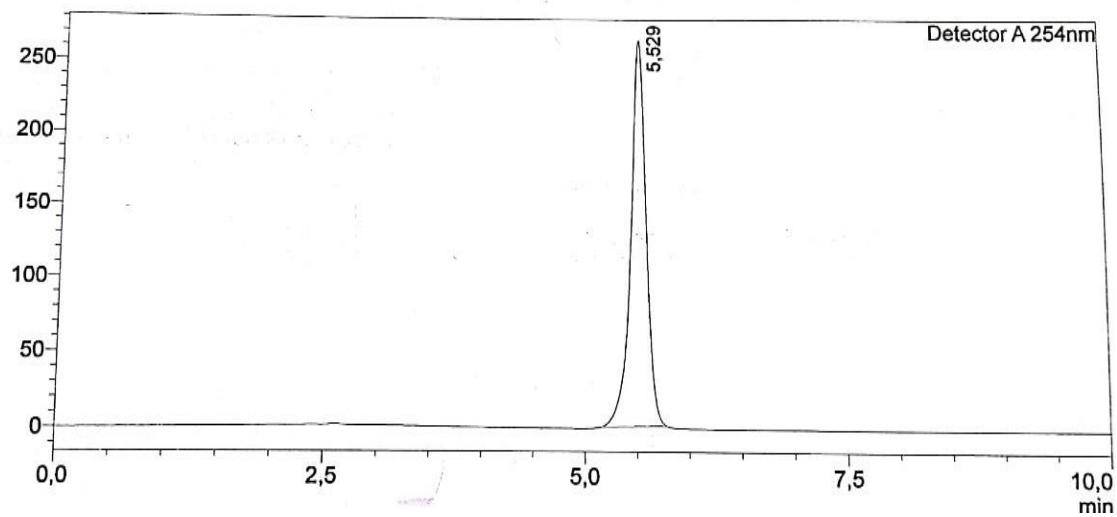
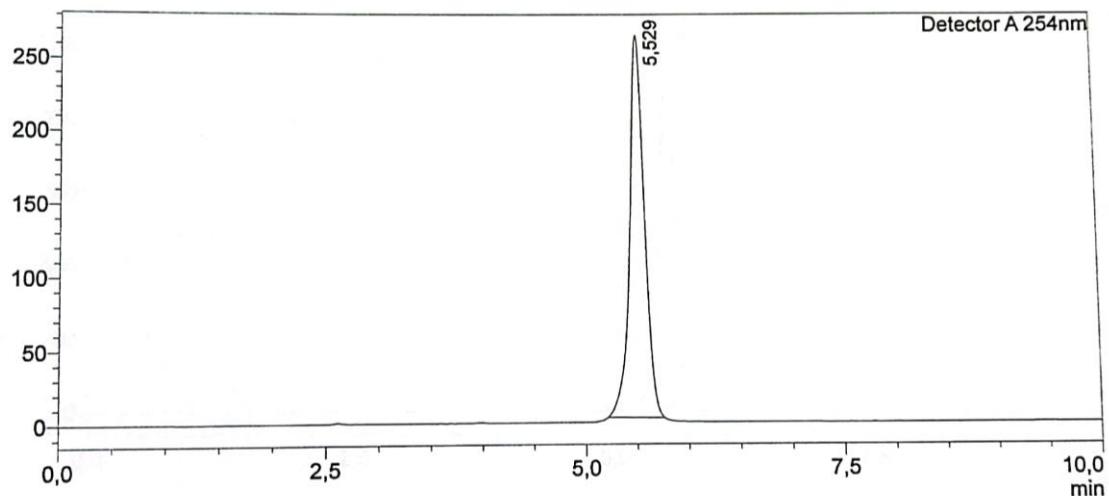


Figure 14 : Chromatogramme d'échantillon de l'essai de Dosage (Inj 01)

Figure 15 : Chromatogramme d'échantillon de l'essai de Dosage (Inj 02)

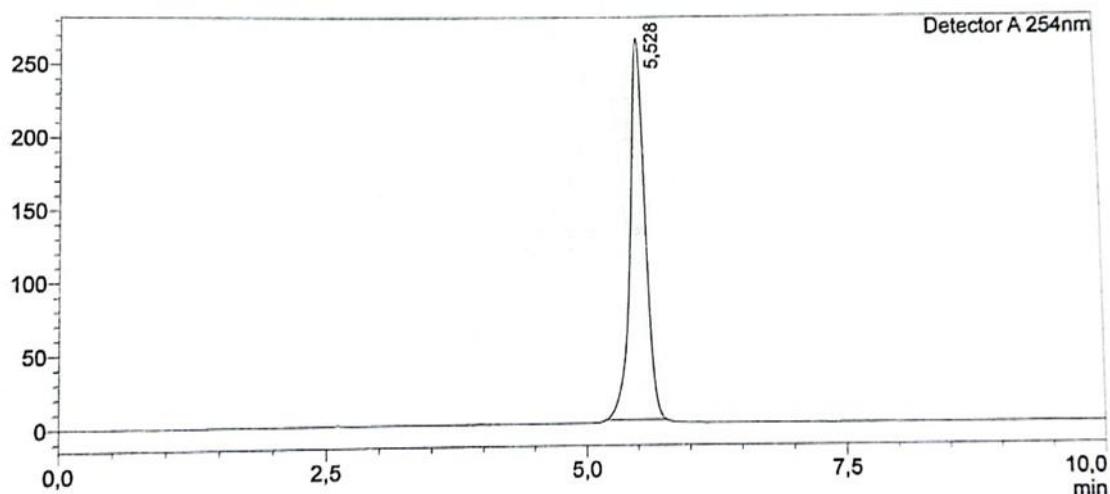
<Chromatogram>

mV



<Chromatogram>

mV

**Figure 16 :** Chromatogramme d'échantillon de l'essai de Dosage (Inj 03)**Tableau 24 :** Informations du produit

Information du produit	Prednicort
Mm des Cps (mg)	159,62
Masse de l'échantillon analysé (mg)	40,30

Tableau 25 : Résultats de chromatogramme de l'essai de Dosage

Injection de l'échantillon n°	Surface du Prednisolone
01	2698762
02	2645793
03	2674109
Moyenne	2672888,00
Ecart type	26505,60
Ecart type relatif (doit être $\leq 2\%$)	0.99%

Tableau 26 : Résultats du dosage du Principe actif

Dosage du principe actif	Prednisolone
Norme (\pm %)	10,00 %
Limites (mg)	[18,00 – 22,00]
Résultat pour un Cp (mg)	21,77
Résultat pour un Cp (%)	108,84 %

4.11. Dosage Unitaire

Ce test a été effectué pour vérifier que le Prednisolone est présent dans le comprimé Prednicort 20 mg en quantité conforme aux normes.

- **Conformité du système**

Le standard utilisé dans cet essai est le même dans l'essai de dosage du principe actif. De ce fait les tableaux (27 et 28) montrent que les résultats sont similaires à celle du test de conformité du dosage du P.A (tableau 22 et 23). Donc le standard est apte pour effectuer le dosage unitaire.

Tableau 27 : Information du standard

Information du standard	Prednisolone
Masse du standard (g)	5,1
Concentration du standard (mg)	0,9952

Tableau 28 : résultats de chromatogramme de l'essai de Dosage

Injection du standard n°	Surface du Prednisolone
01	2468393
02	2466763

03	2467524
04	2472606
05	246330
Moyenne	2467560,00
Ecart type	815,60
Ecart type relatif (doit être $\leq 2\%$)	0,03

- **Dosage unitaire (uniformité de teneur U.T)**

Les résultats indiquent la quantité de Prednisolone présente dans chaque comprimé de Prednicort 20 mg testé. Ces valeurs permettent d'évaluer la teneur en Prednisolone de chaque comprimé individuel.

D'après les résultats des chromatogrammes (figures 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26) montrent la présence de pics correspondant au Prednisolone. Un pic distinct et bien défini pour le Prednisolone est observé. Les temps de rétention similaires pour le Prednisolone dans les différents chromatogrammes indiquent une cohérence dans la composition des échantillons testés.

Les résultats du tableau 29, montre des résultats presque identique à la quantité de Prednisolone, ce qui indiquent que la quantité du P.A est uniformément répartie entre les comprimés. Donc on peut garantir que le médicament a une dose cohérente et efficace du principe actif.

Une faible variation de teneur indique une distribution homogène du principe actif, ce qui signifie que chaque comprimé contient une quantité similaire de Prednisolone.

Le pourcentage de la teneur individuelle de la Prednisolone de chaque Cp est compris dans l'intervalle [85 – 115] % qui est satisfaisant aux exigences de la pharmacopée (tableau 29).

<Chromatogram>
mV

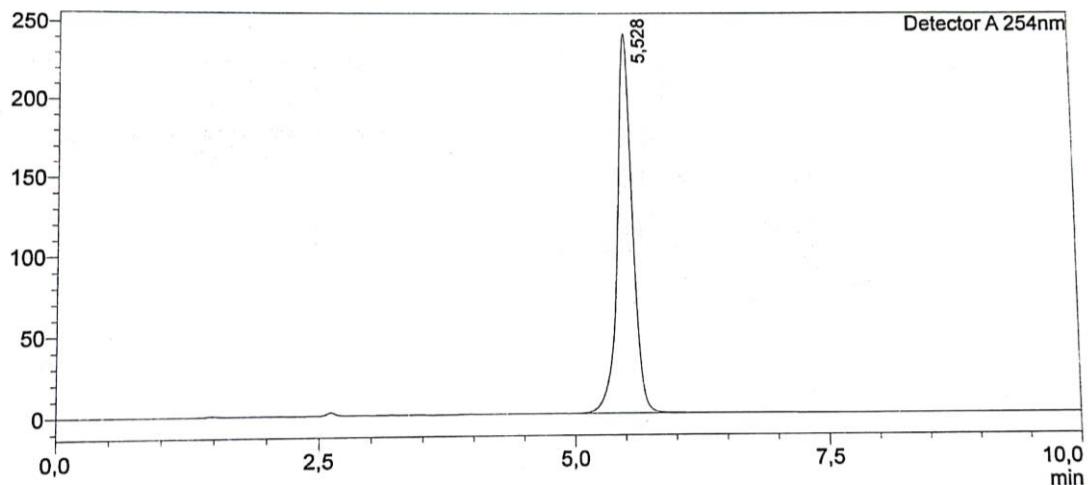


Figure 17 : Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur (Inj 01)

<Chromatogram>
mV

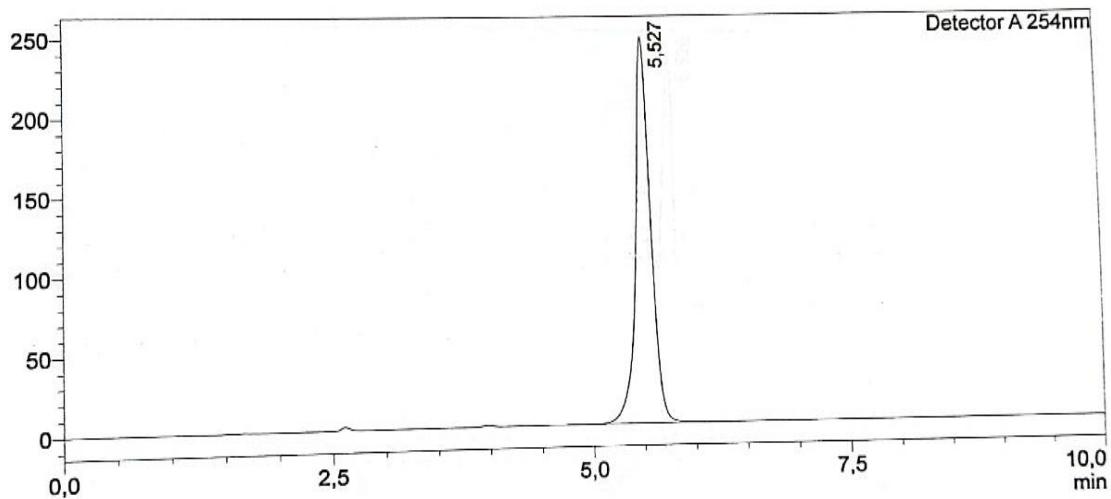


Figure 18 : Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur 02

<Chromatogram>

mV

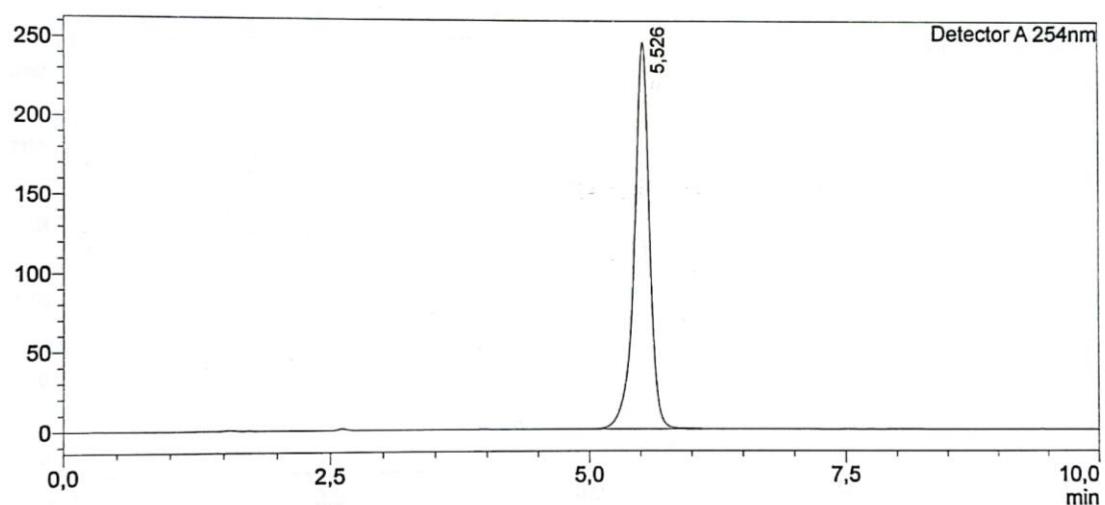


Figure 19 : Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur 03

<Chromatogram>

mV

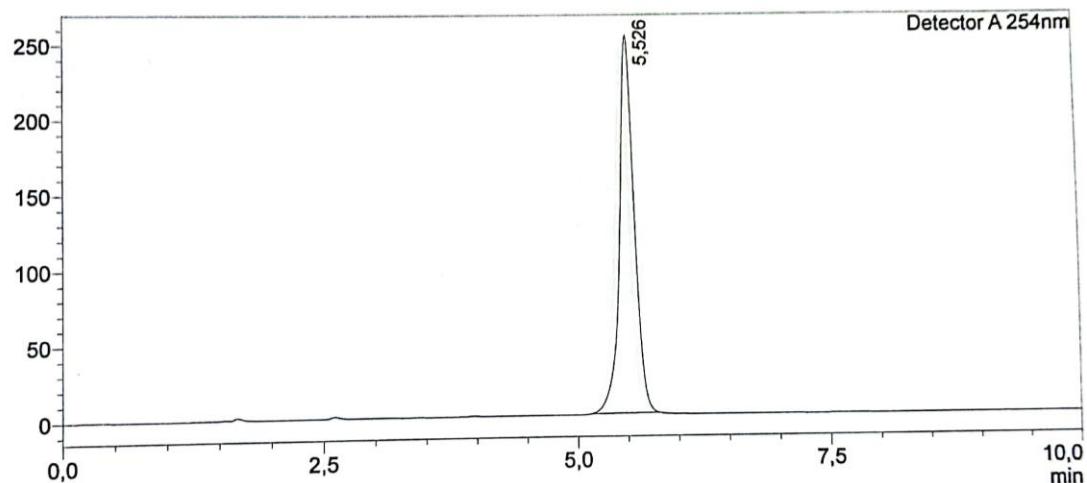


Figure 20 : Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur 04

<Chromatogram>

mV

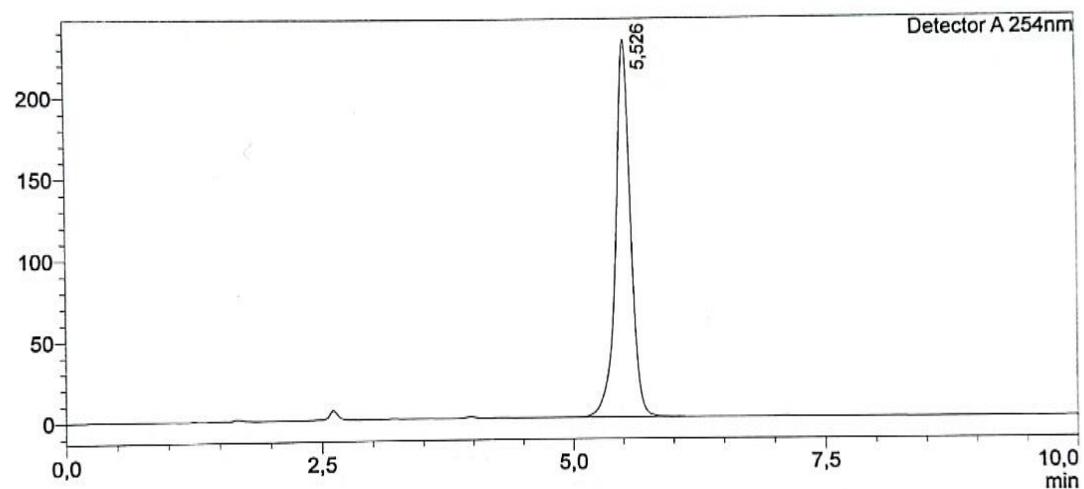


Figure 21 : Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur 05

<Chromatogram>

mV

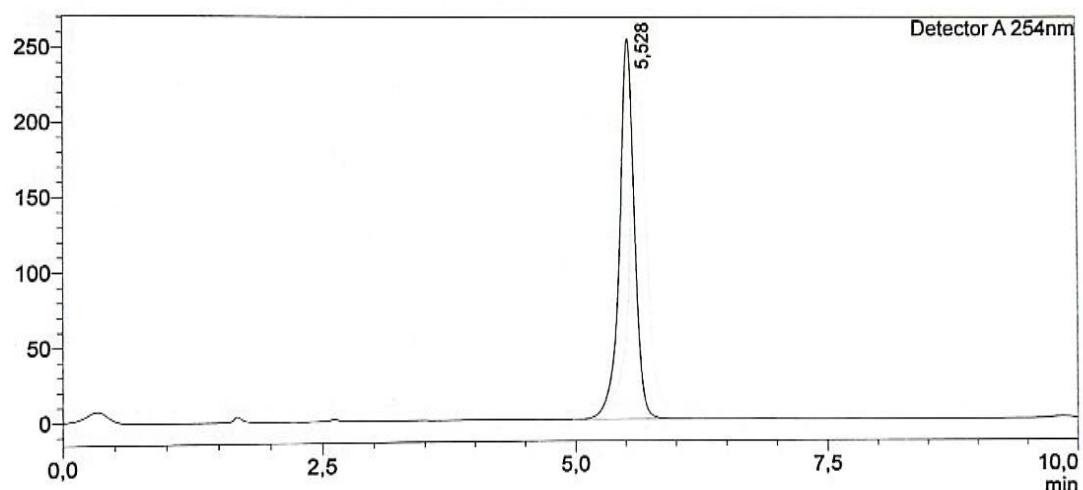


Figure 22 : Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur 06

<Chromatogram>

mV

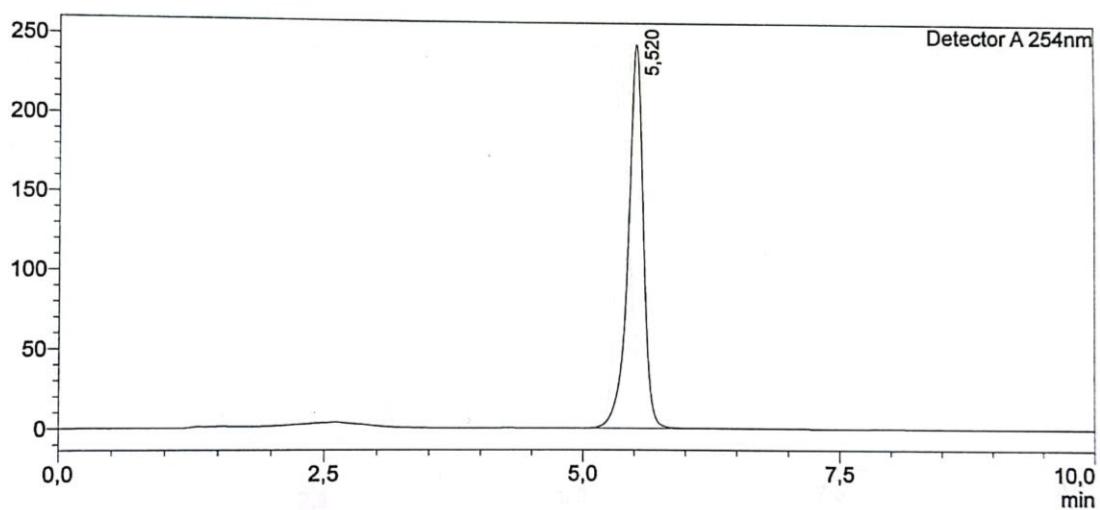


Figure 23 : Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur 07

<Chromatogram>

mV

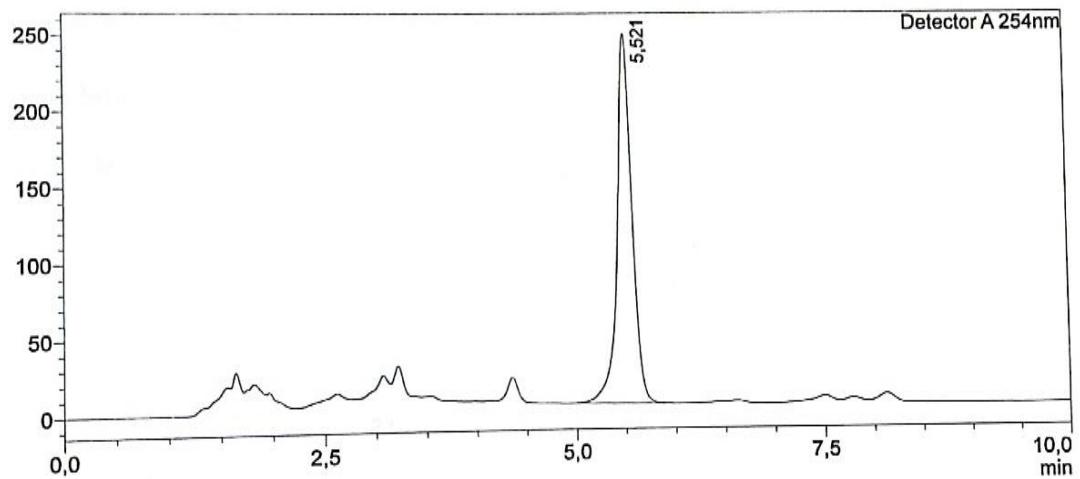


Figure 24 : Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur 08

<Chromatogram>

mV

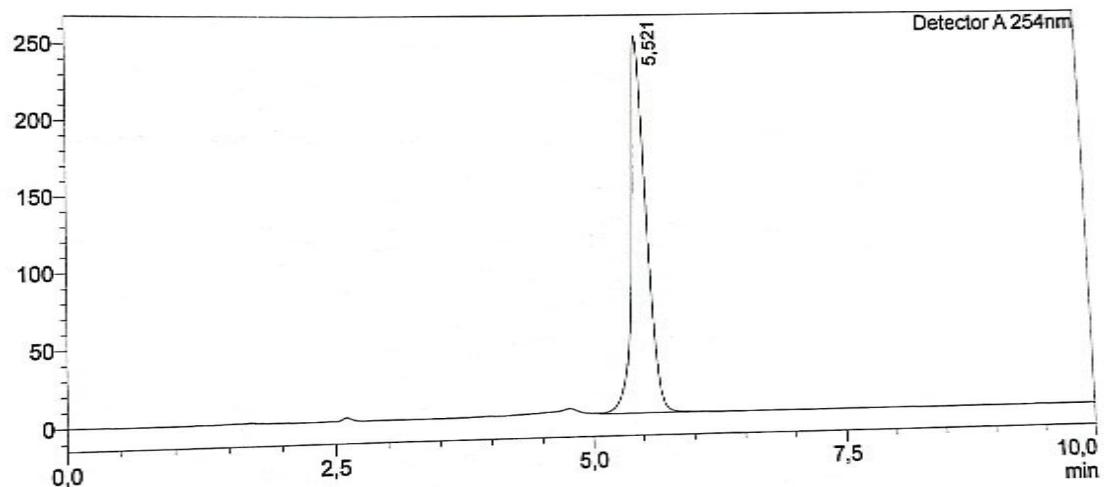


Figure 25 : Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur 09

<Chromatogram>

mV

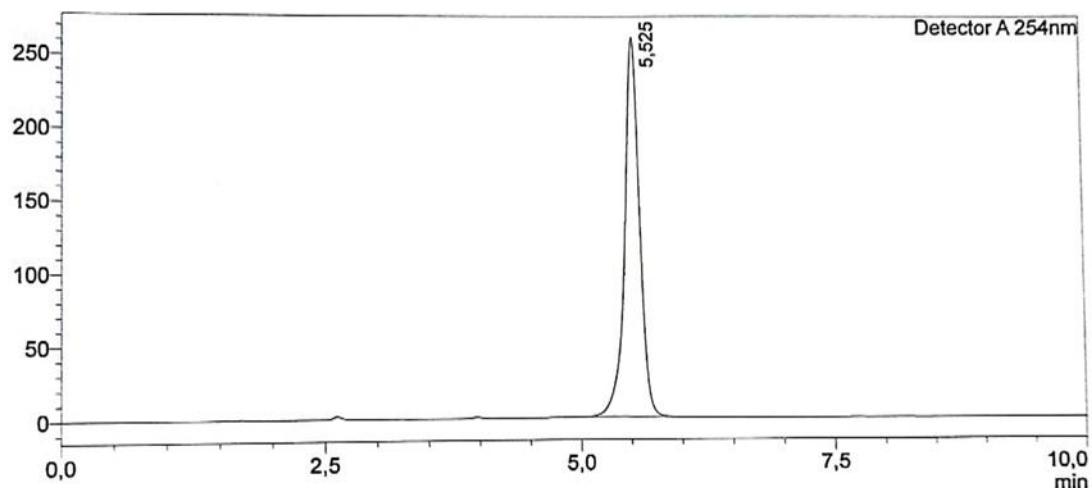


Figure 26 : Chromatogramme d'échantillon de l'essai d'uniformité de teneur 10

Tableau 29 : Résultats des échantillons de l'essai d'uniformité de teneur

Injection n°	Surface Prednisolone	Résultat du dosage du P.A pour un comprimé (mg)	Résultat du dosage du P.A pour un comprimé (%)
01	2501251	20,58	102,90
02	2573530	21,17	105,87
03	2560038	21,06	105,31
04	2594542	21,35	106,73
05	2418471	19,90	99,49
06	2654058	21,84	109,18
07	2539725	20,90	104,48
08	2581797	21,24	106,21
09	2687022	22,11	110,54
10	2626557	21,61	108,05
Moyenne			105,88 %
Min			99,49 %
Max			110,54 %

4.12. Substance Apparenté (dosage des impuretés)

- **Conformité du système**

L'analyse de la phase mobile permet de déterminer la composition de la solution utilisée pour l'analyse chromatographique. Le chromatogramme de phase mobile (figure 27) permet d'observer le profil de rétention des différentes substances, dont chaque pic correspond à une substance spécifique, le temps de rétention des différentes substances et la forme des pics obtenus.

Dans le chromatogramme du standard (*solution 03*) (figure 28), il apparaît deux pics principaux : Prednisolone et Hydrocortisone, ce qui permet d'évaluer la sélectivité du système de dosage utilisé. Un système sélectif permet de détecter et de quantifier spécifiquement les substances apparentées sans interférence d'autres composés présents dans l'échantillon. La

sensibilité du système de dosage se réfère à sa capacité de détecter et de quantifier avec précision de faibles concentrations de substances apparentées. Ce qui permet de confirmer que le système est valide.

Figure 27 : Chromatogramme de la phase mobile de l'essai de dosage des impuretés

<Chromatogram>

mV

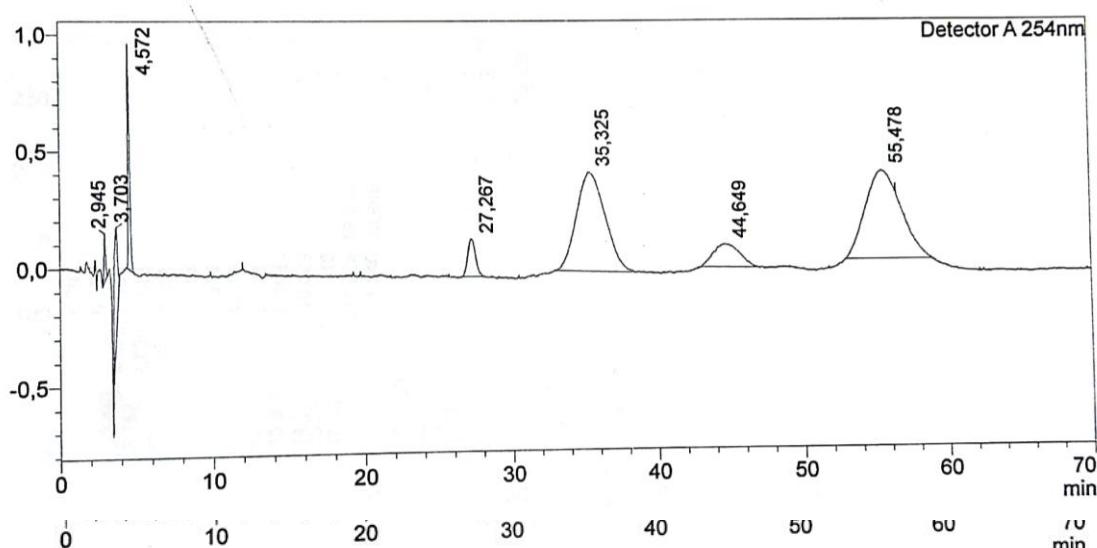


Figure 28 : Chromatogramme du standard de l'essai de dosage des impuretés

- **Dosage des échantillons**

Les chromatogrammes obtenus (figure 29, 30) montrent la présence du pic de Prednisolone avec un aire élevé ce qui signifie la dominance du P.A. ainsi que d'autres pics à un aire très faible non identifiés.

Les résultats du tableau 30 indiquent la quantité de chaque substance apparentée présente dans l'échantillon. Cela permet de déterminer les niveaux de chaque substance et d'évaluer si ces niveaux sont conformes aux spécifications réglementaires.

Par conséquent, on conclut que nos résultats sont conformes aux spécifications et aux limites (acceptables) établies, pour les substances apparentées, dans la monographie interne de la société Nad Pharmadic. Ce qui permet d'assurer que les niveaux de substances apparentées sont maîtrisés pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

<Chromatogram>

mV

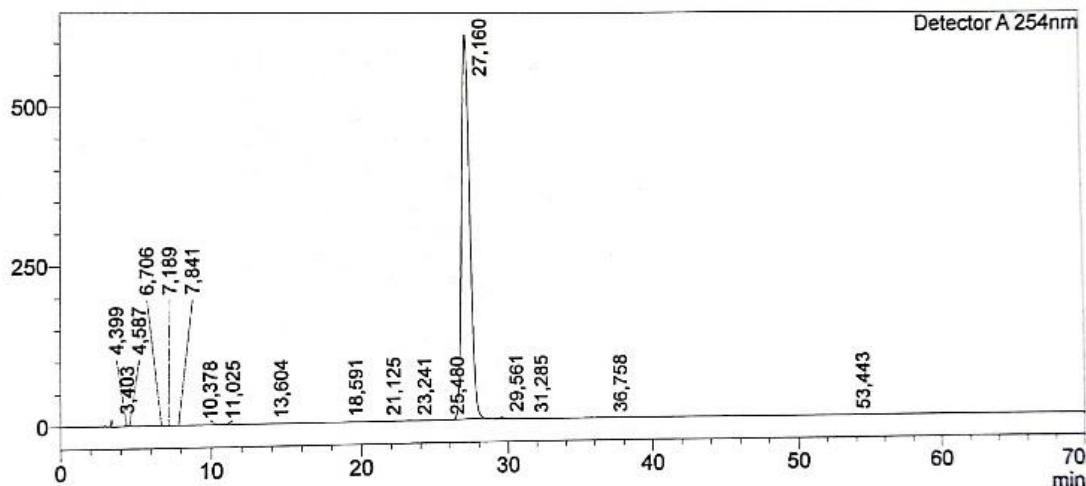


Figure 29 : Chromatogramme de l'échantillon 01 de l'essai de dosage des impuretés

<Chromatogram>

mV

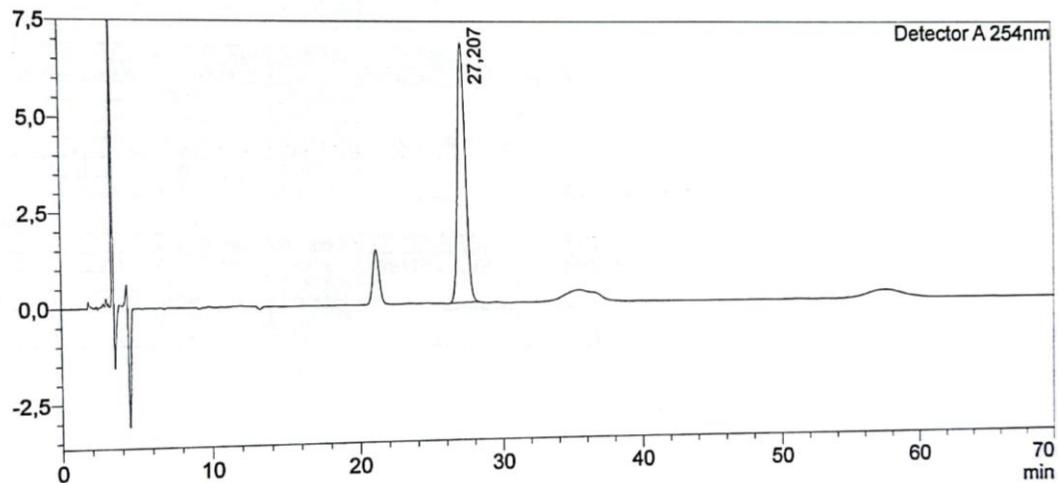


Figure 30 : Chromatogramme de l'échantillon 02 de l'essai de dosage des impuretés

Tableau 30 : Résultats de dosage des impuretés

Surface Pic Secondaire S1	Surface Pic Principal S2	% Imp	Norme Imp	Total	Norme Total
58448	269899	0,216555082	1,00%	0,633548105	3,00%
15473	269899	0,057328853			
80077	269899	0,296692466			
16996	269899	0,062971704			

4.13. Contrôle microbiologique :

Après la période d'incubation (07 jours), la lecture des résultats de dénombrement des germes aérobies viables totaux, des levures et des moisissures a été effectuée par un comptage des colonies. Alors que la lecture des résultats de la recherche des germes spécifiques a été effectuée par l'observation à l'œil nu puis confirmée par des tests d'identification.

Les résultats du contrôle microbiologique du produit Prednicort 20 mg sont récapitulés dans le tableau 31.

Tableau 31 : Résultats des tests microbiologiques

Paramètres	Résultats	Normes
Dénombrement des germes totaux	00 UFC	$\leq 10^3$ UFC / g
Dénombrement des levures et moisissures	00 UFC	$\leq 10^2$ UFC / g
Recherche d'<i>Escherichia coli</i>	Absence / 1g	Absence / 1g

Ce tableau indique que tous les résultats appartiennent à l'intervalle de spécification. Ce qui conclut que le Prednicort 20 mg est stérile et ne contient pas de contaminations microbiologiques, et donc il est conforme et de bonne qualité hygiénique.

Conclusion

5. Conclusion

Dans cette étude, un contrôle physico-chimique et microbiologique d'un médicament générique qui a pour objectif de répondre à la question d'étude, "comment fabriquer Prednicort 20 mg et quel est le contrôle effectué pour l'assurance de sa qualité ? A été effectué suivant la norme de la **pharmacopée européenne (2008, 2019)**

Le processus de fabrication d'un médicament du Prednicort 20 mg est une étape cruciale qui nécessite une compréhension précise des différentes phases impliquées, depuis la sélection des matières premières jusqu'à l'obtention du produit final. Les procédures appliquées dans la société NADPHARMADIC sont strictes ce qui permet d'assurer la constance de la qualité, la stabilité et l'efficacité du produit.

Les résultats des essais qui se résument essentiellement aux essais pharmaco techniques, et aux essais liés à la nature du principe actif obtenus ont montré que le générique de Prednicort 20mg est de qualité satisfaisante, conforme aux spécifications décrites dans le dossier technique et répond aux exigences de la pharmacopée européenne.

Aussi, il a été conclu à partir de cette étude au niveau du NADPHARMADIC, que toute installation de production des médicaments fonctionne avec l'aval des autorités de santé, et elle a mis en œuvre une politique de la qualité afin de garantir, dans l'intérêt de la santé publique, que ses médicaments délivrés soient conformes à la qualité requise dans le dossier d'autorisation sur le marché.

Cependant, je n'ai pas l'intention de prétendre que les études menées au cours de ce travail sont complètes quant aux différents contrôles qui ont été effectués, néanmoins, j'affirme que ce travail m'a permis d'acquérir une expérience et de consolider mes connaissances dans le domaine pharmaceutique.

Références Bibliographiques

6. Références Bibliographiques

- « Abelli C, Andriollo O, Machuron L, Videau J.Y, Vennat B, Pouget M.P. 2001, Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques, Stp pharma pratiques vol 11, n 2, pp: 89-101 - Recherche Google ».
- « Académie nationale de pharmacie. Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques. Paris : Edition Louis Pariente, 2001 : 1650 p. - Recherche Google ».
- « Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication, Edition 2007. Bulletin officiel N°2007/1bis- fascicule spécial. - Recherche Google ».
- « Ansm. (2012). Code de la santé publique article 15138-1 - Recherche Google ».
- « Article. L.5121-8 du Code de la Santé publique - Recherche Google ».
- « Barton GM. 2008. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. The Journal of clinical investigation, 118(2), 413-420 - Recherche Google ».
- « Caruba, T., et Jaccoulet, E. 2015. Formes pharmaceutiques solides et liquides. In Pharmacologie et thérapeutiques (p. 22 28). Elsevier. - Recherche Google ».
- « Chellakh Ahlem , «Formulation et détermination de qualité d'un produit pharmaceutique par une méthode d'analyse», Mémoire de Master, UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA - Algérie, 2017/2018 - Recherche Google ».
- « Conditionnement des spécialités pharmaceutiques : sécurité et praticité avant tout. La Revue Prescrire, Octobre 2001 ; 221 (21) : pp 701-703. - Recherche Google ».
- « Conditionnements des médicaments : un élément de choix d'un traitement. La Revue Prescrire, Août 2011 ; 334 (31) : pp 577-578 - Recherche Google ».
- « Ernoul. Roger., 2013. Le grand livre de la qualité - Recherche Google ».
- « Feinberg Max . 2001. L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques. 2ème édition. Paris : Lavoisier Tec et Doc P2. - Recherche Google ».
- « Forme galénique d'un médicament. <http://webphysique.fr/forme-galenique-d-un-medicament/>. (08.07.2017/21:20). - Recherche Google ».

- « Gennaro, A., 1990: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18e édition (Easton, Pennsylvania, Mack Publishing Company). - Recherche Google ».
- « Gionard Françoise, Bardou Marc, 2011. Pharmacologie et thérapeutiques UE 2.11. Elsevier Masson. - Recherche Google ».
- « Goethals, G., & Marcus, W. (2018). Courrier hebdomadaire du CRISP. <https://www.cairn.info/revue-courrier-hebdomadaire-du-crisp-2018-1-page-5.htm> - Recherche Google ».
- « Hardman, J.G. et Limbird, L.E. (directeurs de publication), 1996: Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics (New York, McGraw-Hill Inc.). - Recherche Google ».
- « Joel Franck, K. (2008). Contrôle de Qualité des Comprimés non enrobés : Cas d'un générique et d'un principe de Doxycycline. 195 - Recherche Google ».
- « KARAIB, HAMOUDI N, Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop ENCOFLUIDE® Adulte 180 mg du groupe pharmaceutique SAIDAL , Mémoire de Master, Université Larbi Ben Mhidi Oum El Bouaghi- Algérie, 2018/2019 - Recherche Google ».
- « kervec j, « assurance qualité des médicaments », msh/rpm plus-brésil - Recherche Google ».
- « Le guide BPF - Recherche Google ».
- « Le Hir Alain, Jean-Claude Chaumeil and Denis Brossard. (2009). Pharmacie galénique (p. 226 375). - Recherche Google ».
- « Le Hir Alain, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard, 2011 Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 9ème Edition, Masson. - Recherche Google ».
- « Le Hir. A, 2009. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Paris : Elsevier Masson - Recherche Google ».
- « Le Hir. A.2009, Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, Masson, pp: 4-8 - Recherche Google ».
- « MAHDI FI, cours de « L'autorisation de la Mise sur le Marché », Université de L'arbi Ben M'hidi- Oum El Bouaghi- Algérie, 2020. - Recherche Google ».

- « Moussaoui A, Dahman M. Contrôle physico-chimique, microbiologique et pharmacotoxicologie d'un anti-inflammatoire Kétoprofène [Mémoire]. Blida : Université Saad Dahlab ; 2012 - Recherche Google ».
- « Notice de Prednicort 20 mg, 2020 ».
- « Pharmacopée Européenne, 6ème édition ». Commission européenne pour l'évaluation de la qualité des médicaments Pharmacopée Européenne. Strasbourg, France : Conseil de l'Europe. (2008).
- « Pharmacopée Européenne, 10ème édition ». Commission européenne pour l'évaluation de la qualité des médicaments. Strasbourg, France : Conseil de l'Europe. (2019).
- « Rayene ZIDI, «Contrôle de qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE® (400mg/ 20 mg) », Mémoire de Master, Université Badji Mokhtar- Annaba - Algérie, 2018 - Recherche Google ».
- « République Française. Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement. Ministère de la santé et des Solidarités. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Préparation0. Bulletin officiel N° 2007/7 bis Fascicule spécial, Janvier 2008 : pp 1-79. JORF n°270 du 21 novembre 2007, p 19029, texte n° 23. - Recherche Google ».
- « Reynolds, J., 1989: Martindale: The Extra Pharmacopoeia , 29e édition (London, Pharmaceutical Press). - Recherche Google ».
- « Rhen T,Cidlowski JA.2005. Anti-inflammatory action of glucocorticoids new mechanisms for old drugs. New England Journal of Medicine, 353(16), 1711-1723. - Recherche Google ».
- « Scott A, Khan KM, Cook JL, Duronio V.2004. What is inflammation ? Are We ready to move beyond Celsus? . British Journal of sports medicine, 38(3),248-249. - Recherche Google ».
- « Sébastien Faure, Mathieu Guerriaud, Nicolas Clère, 2014 « Bases fondamentales en pharmacologie (science de médicament) »,1 ére édition : pp.153. - Recherche Google ».
- « Spilker, B., 1994: Multinational Pharmaceutical Companies: Principles and Practices, 2e édition (New York, Raven Press). - Recherche Google ».
- « Talbert M., Willoquet G. et Labayle D. 2001. Guide pharmaco, Edition Lamare, France,pp : 25-44 - Recherche Google ».

« Willy A. Sussland. 1996 le manager. La qualité et les normes ISO. Paris : Edition Masson. pp : 148. - Recherche Google ».

Résumé

Résumé

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique et stratégique qui travaille au développement, à la production et à la commercialisation de médicaments, après les avoir contrôlés et documentés selon les normes internationales et nationales. L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de fabrication du médicament « PREDNICORT ®20 mg ; De même, à suivre le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique en s'appuyant sur diverses analyses physiques (organoleptique, masse moyenne et l'uniformité de mass, dureté, friabilité, désagrégation, dissolution), chimiques (identification, dosage du principe actif ; dosage unitaire, substances apparentés), et les analyses microbiologique (recherche des : germes totaux, levures et moisissures, germes spécifiques).

Tous les résultats d'analyses physico-chimiques effectuées sur le produit fini, ont donné des valeurs conformes selon la Pharmacopée Européenne. L'analyse microbiologique a révélé l'absence totale des germes recherchés dans le produit fini.

En se référant principalement à la Ph.Eur. (2008, 2019) Et la monographie interne de la société, les essais ont montré que les Comprimés du lot PN087 sont de qualité satisfaisante. Le produit fini «PREDNICORT ®20 mg» est donc considéré de bonne qualité pharmaceutique.

Mots clés : Fabrication, contrôle qualité, Prednicort 20 mg, analyse physico-chimique, analyse microbiologique.

الملخص

صناعة الأدوية هي قطاع اقتصادي واستراتيجي يعمل على تطوير وإنتاج وتسويق الأدوية بعد التحكم فيها وتوثيقها وفقاً للمعايير الدولية والوطنية. الغرض من هذه الدراسة هو اتباع خطوات تصنيع دواء «بريدنيكورت 20 ملغ». ومتتابعة مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية والمicrobiologique بالاعتماد على التحليلات الفيزيائية (الخصائص الحسية، متوسط الكثافة ووحدة الكثافة، الصلابة، القابلية للتفكك، الانحلالية، الذوبان)، الكيميائية (التعرف، تحديد المكون النشط، تحديد الوحدة، المواد ذات الصلة)، والتحليلات المicrobiologique (الكشف عن: الكائنات الحية الدقيقة الإجمالية، الخمائير والعنف، والكائنات الحية الدقيقة المحددة).

جميع نتائج التحاليل الفيزيائية الكيميائية التي أجريت على المنتج النهائي أعطت قيماً تتوافق مع الفارماكونوبية الأوروبية. أظهر التحليل المicrobiologique عدم وجود أي كائنات حية دقيقة مستهدفة في المنتج.

بالاستناد في المقام الأول إلى الفارماكونوبية الأوروبية (2008، 2019) والمنشور الداخلي للشركة، أظهرت الاختبارات أن كبسولات الدفع PN087 هي ذات جودة مرضية. وبالتالي يعتبر المنتج النهائي "بريدنيكورت 20 ملغ" ذو جودة صيدلانية جيدة.

الكلمات المفتاحية: التصنيع، مراقبة الجودة، بريديكورت 20 ملغ، التحليل الفيزيائي الكيميائي، التحليل المicrobiologique.

Abstract

The pharmaceutical industry is an economic and strategic sector that works on the development, production and marketing of drugs after having controlled and documented them according to international and national standards. The purpose of this study is to follow the manufacturing steps of the drug "PREDNICORT ®20 mg". In addition, to follow the physico-chemical and microbiological quality control by relying on various physical analyses (organoleptic, mean mass and mass uniformity, hardness, friability, disintegration, and dissolution), chemical (identification, determination of active ingredient; unit determination, related substances), and microbiological analyses (investigation of: total germs, yeast and mould, specific germs).

All the results of physico-chemical analyses carried out on the finished product gave values according to the European Pharmacopoeia. Microbiological analysis revealed the total absence of the germs sought in the finished product.

Referring mainly to Ph.EUR. (2008, 2019) And the company's internal monograph, the tests showed that the Cps of lot PN087 are of satisfactory quality. The finished product «PREDNICORT ®20 mg» is therefore considered to be of good pharmaceutical quality.

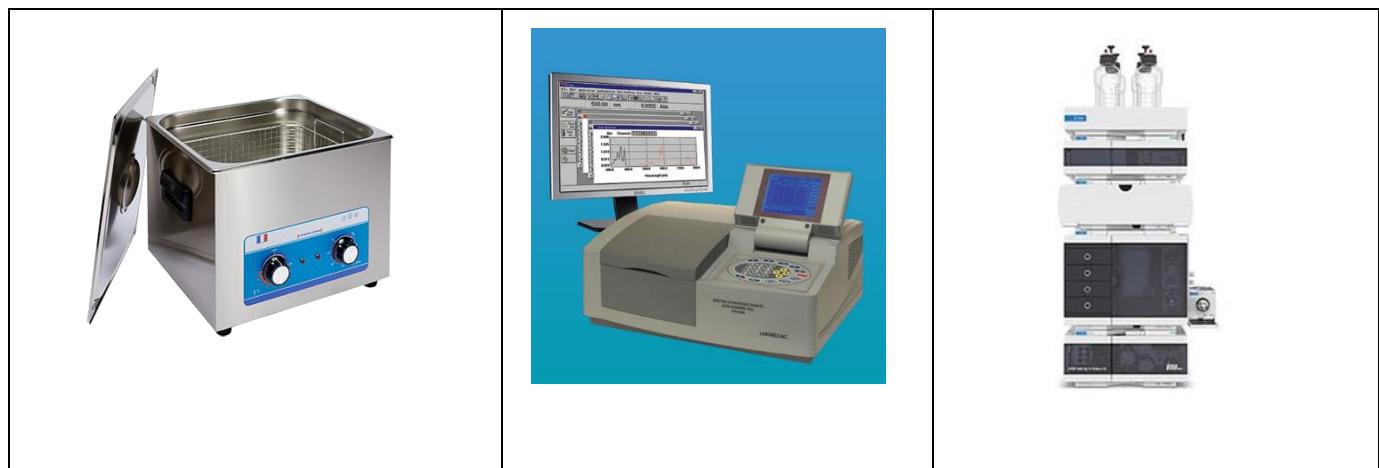
Keywords: Manufacturing, quality control, Prednicort 20 mg, physico-chemical analysis, microbiological analysis.

Annexes

Annexe 1 : Equipements utilisés dans la fabrication du Prednicort 20 mg (Monographie interne de la société Nadpharmadic).

Balance à 150 kg	Tamis	Mélangeur
		
Comprimeuse Rotative		Conditionnement primaire et secondaire
 		

Balance analytique	Pied de coulisse	Duromètre
		
Testeur de friabilité	Testeur de désagrégation	Dissolu-test
		
Bain ultrason	Spectrophotométrie ultraviolet/Visible	Chromatographie en phase liquide à haute performance



Annexe 2 : Equipements utilisés dans le contrôle qualité du Prednicort 20 mg (Monographie interne de la société Nadpharmadic).

Annexe 3 : lois utilisés dans les calculs lors du contrôle qualité du Prednicort 20 mg (Monographie interne de la société Nadpharmadic).

Test	Lois	Démonstration
Friabilité	La perte de masse= $\frac{\text{masse Initiale} - \text{Masse Finale}}{\text{Masse Initiale}} \times 100$	<i>masse initiale</i> : est la masse des échantillons avant effectuer le test
		<i>masse finale</i> : est la masse des échantillons après le test
Dissolution	Q Prednisolone (%) = $\frac{\text{Absorbance Ech} \times \text{Pstd(mg)} \times \text{Facteur de dilution} \times \text{Titre de Std} (\%)}{\text{Absorbance std} \times \text{Dosage de prednisolone (mg)}}$	<i>Q Prednisolone</i> La quantité de Prednisolone libéré.

		<i>Absorbance Ech</i> : est une mesure de la quantité de lumière absorbée par une substance à une longueur d'onde donnée pour quantifier la concentration d'un principe actif dans un échantillon.
		<i>P std</i> : C'est la quantité de principe actif (prednisolone) présente dans la solution d'échantillon (standard) en mg
		<i>Facteur de dilution</i> : Il s'agit du facteur de dilution appliqué à l'échantillon lors du test de dissolution.
		<i>Titre std</i> : la concentration connue du principe actif (prednisolone) dans la solution d'échantillon en %.
		<i>Absorbance std</i> : l'absorbance mesurée pour la solution d'échantillon
		<i>Dosage de prednisolone</i> : C'est la quantité de prednisolone présente dans l'échantillon analysé lors du test
		<i>Surface pic Ech</i> :

Dosage du P.A	Teneur de Prednisolone par comprimé (mg) = $\frac{\text{Surface pic Ech} \times \text{Masse Std(mg)} \times \text{Masse Moy.comp(mg)} \times \text{Titre Std}}{(\text{Surface pic Std} \times \text{Mase Ech(mg)})}$	C'est la surface de la région sous la courbe d'un pic spécifique observé dans un chromatogramme de l'échantillon <i>Masse Std</i> : C'est la masse du composé étalon (standard) utilisé lors de l'analyse <i>Masse Moy.comp</i> : C'est la masse moyenne des comprimés exprimés en mg <i>Titre Std</i> : est la concentration connue du composé étalon <i>Surface pic Std</i> : C'est la surface du pic correspondant au composé étalon observé dans le chromatogramme. Cette surface est mesurée de manière similaire à la surface du pic de l'échantillon. <i>Mase Ech</i> : C'est la masse de l'échantillon analysé lors de l'analyse. exprimée en mg.
Dosage unitaire	XI $= \frac{\text{Surface pic Ech} \times \text{Masse Std(mg)} \times \text{Titre Std} \times \text{Facteur de dilution}}{\text{Surface pic Std}}$	La même démonstration que la teneur de prednisolone par comprimé

Université Frères Mentouri Constantine 1	Présenté par : Terrai Imen	
Département : Biologie Appliquée	Date de soutenance : 19 / 06/ 2023	
Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master professionnel en Bio-industrie Analyse et Contrôle (BAC)		
Process de fabrication et contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de PREDNICORT 20 mg		
<p>Résumé</p> <p>L'industrie pharmaceutique est un secteur économique et stratégique qui travaille au développement, à la production et à la commercialisation de médicaments, après les avoir contrôlés et documentés selon les normes internationales et nationales. L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de fabrication du médicament « PREDNICORT ®20 mg ; De même, à suivre le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique en s'appuyant sur diverses analyses physiques (organoleptique, masse moyenne et l'uniformité de mass, dureté, friabilité, désagrégation, dissolution), chimiques (identification, dosage du principe actif ; dosage unitaire, substances apparentés), et les analyses microbiologique (recherche des : germes totaux, levures et moisissures, germes spécifiques).</p> <p>Tous les résultats d'analyses physico-chimiques effectuées sur le produit fini, ont donné des valeurs conformes selon la Pharmacopée Européenne. L'analyse microbiologique a révélé l'absence totale des germes recherchés dans le produit fini.</p> <p>En se référant principalement à la Ph.Eur. (2008, 2019) Et la monographie interne de la société, les essais ont montré que les Comprimés du lot PN087 sont de qualité satisfaisante. Le produit fini «PREDNICORT ®20 mg» est donc considéré de bonne qualité pharmaceutique.</p>		
<p>Mots clés : Fabrication, contrôle qualité, Prednicort 20 mg, analyse physico-chimique, analyse microbiologique.</p>		
<p>Laboratoire d'accueil : NADPHARMADIC – Constantine.</p>		
<p>Jury d'évaluation :</p>		
Présidente :	Dr. BOUDOUKHANI Meriem	M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.
Rapporteur :	Dr. BATAICHE Insaf	M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.
Examinateur :	Dr. HALMI Sihem	M.C.A Université Frères Mentouri Constantine 1.
Année universitaire : 2022- 2023		

