



Département de Technologie Chimique Industrielle

Rapport de soutenance

En vue de l'obtention du diplôme de Licence professionnelle en :

Génie de la formulation

Thème :

**Fabrication et contrôle de qualité d'un médicament
antifongique sous forme d'un comprimé
LAMIDAZ® 250mg.**

Réalisé par :

- **BENAOUA Ouiame**

Tuteurs :

- Mme. IGGUI. Kahina **MCA/Institut de Technologie**
- Mr. TALBI .Mohamed **Sous-directeur de Production/SAIDAL**

Soutenu devant le jury :

- **Examineur:** Mme. MOULAHCEN.L **M.A.A/ Institut de technologie**
- **Président :** Mme. BENHAMEDA.M **M.M.A/ Institut de technologie**

REMERCIEMENTS

*Tout d'abord, je voudrais remercier Dieu Tout-Puissant de m'avoir hébergé
Compte tenu du courage et des moyens de faire cet humble travail qui a mené
à mon diplôme.*

*Je tiens à remercier mes tuteurs, Mme IGGUI.K et Mr.TALBI pour leurs aides
inestimable, conseils et temps qu'ils ont consacré pour la réalisation de mon
mémoire.*

*Je remercie également tous mes professeurs de l'Institut de Technologie pour
leur contribution à ma formation durant les trois années d'études.*

*Je tiens à adresser mes sincères remerciements aux personnels de la Direction
de SAIDALE Cherchell Tipaza pour le soutien qu'ils m'ont apporté.*

*je remercie vont également aux membres du jury qui ont l'honneur d'examiner
ce travail.*

*Enfin, je remercie toutes les personnes qui de près ou de loin ont contribué à la
finalisation de ce travail.*

BENAOUA Ouiame

Dédicaces

Avec une énorme joie, je dédie ce modeste travail à ceux que j'aime et ceux qui m'aiment et qui sont très chers à mon cœur

A la plus belle bougie de ma vie qui a éclairé ma vie depuis ma naissance à ce jour, avec sa lumière douce j'ai pu parcourir ce chemin sous ses conseils et ses orientations, à ma mère.

A mon très cher père qui n'a jamais cessé de veiller à mon instruction et mon éducation et de m'encourager au cours du long chemin de mes études.

A ma petite sœur Douaa qui est toujours à mes côtés et m'encourage.

BENAOUA Ouiame

Résumé :

Le travail porte sur la fabrication et contrôle de qualité du LAMIDAZ® 250mg, médicament antifongique sous forme d'un comprimé qui a été produit au niveau de l'unité BIOTIC production de SAIDAL-CHERCHELL. L'analyse de qualité physico-chimique et microbiologique du produit pharmaceutique a révélé la conformité des produits finaux selon la norme de la Pharmacopée Européenne 2014.

Mots clé : Médicament, Lamidaz 250mg, Contrôle qualité.

Abstract:

The work focuses on the manufacture and quality control of LAMIDAZ® 250mg, an antifungal drug in tablet form, which was produced at the BIOTIC production unit of SAIDAL-CHERCHELL. The physic-chemical and microbiological analysis confirmed the quality of the pharmaceutical product according to the standards of the European Pharmacopoeia2014.

Keywords: Medication, LAMIDAZ® 250mg, Quality control.

المخلص :

يركز العمل على تصنيع ومراقبة جودة لاميداز 250 مجم ، وهو دواء مضاد للفطريات على شكل أقراص يتم إنتاجه في وحدة الإنتاج الحيوي صيدال شرشال . أظهر تحليل الجودة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية للمنتج الصيدلاني أن المنتجات النهائية تمتثل لمعيار دستور الأدوية الأوروبي 2014.
الكلمات المفتاحية: عقار ، لاميداز 250 مجم ، ضبط الجودة

Table de matière

Résumé	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction générale.....	1
Chapitre I : Présentation de l'entreprise d'accueil SAIDAL	
I. 1. Présentation du site de travail SAIDAL	2
I. 2. Historique du groupe SAIDAL	2
I. 3. Filiales du groupe « SAIDAL »	3
I. 4. Présentation de la filiale BIOTIC.....	4
I. 5. Présentation de BIOTIC CHERCHELL.....	5
I. 5. 1. Situation géographique.....	5
I. 5. 2. Organigramme de BIOTIC CHERCHELL	6
Chapitre II :Généralités sur les médicaments et les comprimés	
II. 1. Définition.....	7
II. 2. Composition du médicament.....	7
II. 2. 1. Principe actif.....	7
II. 2. 2. Excipients	7
II. 3. Origine des médicaments	8
II. 4. Différentes formes pharmaceutiques.....	8
II. 5. La qualité dans l'industrie pharmaceutique	8
II. 5. 1. La qualité d'un médicament	8
II. 6. Les médicaments comprimés.....	9
II.6.1. Méthodes de fabrication des comprimés.....	9
II.7. Les antifongiques	10
II .7. 1.Définition	10
Chapitre III :Matériels et Méthode	
III. 1. Composition de LAMIDAZ ® 250 mg.....	12
III. 2. Description de la molécule	12
Procédé de fabrication de médicament LAMIDAZ® 250mg.....	13
III. 3. 1. Le nettoyage	13
III. 3.2. Tamisage des matières	13

III. 3.3. Pesée des matières premières.....	13
III. 3.4. Préparation de la solution liante (solution de mouillage).....	14
III. 3.5. Mélange des poudres à sec.....	14
Mouillage et granulation	14
Séchage	15
Transfert et calibrage du grain	15
Lubrification	15
III. 3. 10. Compression	16
III.3.11. Conditionnement	18
Analyses et Contrôles de LAMIDAZ®250 mg	19
III.4. 1. Échantillonnage	19
III.4. 2. Contrôles	20
III.4 .2 .1. Contrôle physico-chimique.....	20
III.4 .3. Contrôles microbiologiques	24
III.4.3.1. Contrôles de la pureté microbienne du produit fini (LAMIDAZ®250 mg).....	24
III.4 .2.3. Les normes de contrôle microbologique	25
Chapitre IV :Résultats et discussion	
Résultats du contrôle physico-chimique.....	26
Résultats du contrôle physico-chimique de l'eau purifiée	26
Résultats du contrôle physico-chimique de la matière première.....	27
Terbinafine Chlorhydrate.....	27
Cellulose microcristalline	28
Résultats du contrôle physico-chimique de produit au cours de fabrication.....	28
Au cours de séchage	28
Au cours de compression des comprimés.....	29
Résultats du contrôle physico-chimique au cours de fabrication après le séchage.....	29
IV.1.3 .1. Sur les grains	29
IV.1.3 .2. Sur les comprimés.....	30
Résultats du contrôle physico-chimique de produit fini LAMIDAZ ® 250mg	31
Résultats du contrôle microbologique	37
Résultats du contrôle microbologique de produit fini (Lot N°034).....	37
Conclusion générale	38
Références bibliographiques.....	39

Liste des figures

Chapitre I

Figure I. 1: Organigramme de SAIDAL.....	3
Figure I. 2 : Filiales du groupe SAIDAL.....	4
Figure I. 3 : Situation géographique de la zone industrielle OUED EL BELLAH CHERCHEL	5
Figure I. 4 : Organigramme de BIOTIC CHERCHELLE	6

Chapitre II

Figure II. 1: Schématisation de la fabrication des comprimés	10
Figure II. 2 : Cibles d'action des antifongiques	11

Chapitre III

Figure III. 1: Présentation commerciale de LAMIDAZ ®250 mg.....	12
Figure III. 2 : Structure chimique de Terbinafine.....	13
Figure III. 3: Matériels utilisés lors contrôle in processus.....	17
Figure III. 4 : Machine de conditionnement.....	18
Figure III. 5 : Dissolutest	21
Figure III. 6 : Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC).....	21

Chapitre IV

Figure IV. 1 : Chromatogramme du test de dissolution du Témoin (LAMIDAZ®mg)	33
Figure IV. 2 : Chromatogramme du test de HPLC du témoin (LAMIDAZ®250mg).....	35

Liste des tableaux

Chapitre II

Tableau II. 1: Les différents modes d'action des quelques antifongiques.....	11
--	----

Chapitre III

Tableau III. 1 : Composition de LAMIDAZ ®250 mg	12
Tableau III. 2 : Les paramètres contrôlés au cours de fabrication	16
Tableau III. 3 : Tests d'analyse de Terbinafine chlorhydrate.....	20
Tableau III. 4 : Tests d'analyse de Cellulose microcristalline (Avicel pH 101)	21
Tableau III. 5 : Tests d'analyse de produit fini [14]	23
Tableau III. 6 : Les normes de contrôle microbiologique	25

Chapitre IV

Tableau IV. 1 : Résultats d'analyse de l'eau purifiée.....	26
Tableau IV. 2 : Résultats d'analyse de Terbinafine Chlorhydrate	27
Tableau IV. 3 : Résultats d'analyse de Cellulose microcristalline	28
Tableau IV. 4 : Résultats du LAMIDAZ 250 mg au cours de séchage.....	28
Tableau IV. 5 : Les résultats du contrôle.....	29
Tableau IV. 6 : Résultats du test visuel des grains	29
Tableau IV. 7 : Résultats du dosage des grains.....	30
Tableau IV. 8 : Résultats du test visuel des comprimés	30
Tableau IV. 9 : Résultats du poids moyen des comprimés.....	30
Tableau IV. 10 : Résultats de l'uniformité de masse des comprimés.....	30
Tableau IV. 11 : Résultats du dosage des comprimés	31
Tableau IV. 12 : Résultat du test visuel du produit fini	31
Tableau IV. 13 : Résultat du poids moyen du produit fini	31
Tableau IV. 14 : Résultat d'uniformité de masse (mg) du produit fini.....	32
Tableau IV. 15 : Résultat du temps de désagrégation de produit fini	32
Tableau IV. 16 : Résultat du test de friabilité	32
Tableau IV. 17 : Résultats HPLC du témoin de LAMIDAZ®250mg	33
Tableau IV. 18 : Résultats HPLC sur les 4 essais	34
Tableau IV. 19 : Résultat du test de dissolution du produit fini LAMIDAZ®250mg	34
Tableau IV. 20 : Résultat de test de HPLC du témoin	35
Tableau IV. 21 : Résultat de test de HPLC d'essai	36
Tableau IV. 22 : Résultats du dosage de produit fini	36
Tableau IV. 23 : Résultats du contrôle de pureté microbienne du comprimé	37

Liste des abréviations

BPF : Les bonnes pratiques de fabrication.

°C : Degré Celsius.

Cp : comprimé.

CQ : Contrôle de qualité.

DMLT : Dénombrement des moisissures et levures totaux.

DGTA : Dénombrement des germes aérobie totaux.

F : Indice de fiabilité.

g : gramme.

h : heure(s).

HCl : Hydroxyde de Chlorure.

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute Performance (CLHP), en anglais High-performance liquide chromatographie.

IR: Infrarouge.

Kg: kilogram.

KP: Kilo-Pascal.

LCQ : Laboratoire de Contrôle Qualité.

M : Molaire.

MP : Matière première.

N° : Numéro.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA :Principe actif.

PF :Produit fini.

pH : potentiel Hydrogène.

Ppm :mg/L.

® : Registered trademark (une marque déposée ou marque enregistrée)

Ufc/g : Unité formant colonie/masse.

UV-VIS :Ultraviolet Visible.

Introduction générale

Introduction générale

les médicaments ont toujours été assujettis à de nombreuses recherches afin d'améliorer les conditions de la santé et du bien-être des humains. Ce pendant ces médicaments doivent d'être préparés avec des mesures bien précises et des contrôles continus durant chaque étape de leur production, ce qui permet l'obtention d'un produit efficace et de bonne qualité.

D'autre part, l'industrie pharmaceutique de état Tipaza a introduit plusieurs médicaments antifongiques au cours des dernières années, et plusieurs nouveaux agents seront commercialisés prochainement. Face aux enjeux économiques et de concurrence aux quelles les industries sont confrontées, une parfaite connaissance de bonnes pratiques de fabrication des médicaments est indispensable pour l'assurance qualité et contrôle des médicaments [1].

C'est dans cette démarche que s'inscrit notre travail qui a comme objectif principale le suivre du procédé de fabrication et de contrôle physico-chimiques et microbiologiques de LAMIDAZ @250mg, qui est un antifongique composé d'un principe actif Chlorhydrate Terbinafine .C'est un générique sous forme de comprimé utilisé dans le traitement de certaines infections provoquées par des champignons de la peau et des ongles.

Le présent mémoire est organisé en quatre chapitres :

Chapitre I : consacré à la présentation du groupe SAIDAL dans lequel j'ai réalisé mon stage et spécialement à l'unité de BIOTIC de CHERCHELL.

Chapitre II : porte des généralités sur les médicaments, comprimés et les antifongiques.

Chapitre III : dans ce chapitre, est réservé aux « Matériel et méthodes» que nous avons réalisé au laboratoire pour la fabrication de LAMIDAZ@250mg et analyses et Contrôles de LAMIDAZ® 250mg.

Chapitre IV : regroupe les résultats de contrôles de qualité physico-chimiques et microbiologiques obtenus et leurs interprétations.

Ce mémoire se termine par une conclusion.

Chapitre I :

***Présentation de l'entreprise d'accueil
SAIDAL***

I. Généralité sur le groupe SAIDAL

I. 1. Présentation du groupe SAIDAL

SAIDAL est une société par actions, au capital de 2500.000.000 dinars algériens, dont l'objectif primordial est d'accroître, de créer et de distribuer des produits pharmaceutiques à usage humain. Le groupe SAIDAL est un groupe pharmaceutique généraliste algérien créé en 1982, il est leader dans la production des médicaments en Algérie [2].

Sa vision demeure dans son habilité de voir le futur et garantir la position d'un laboratoire leader aux niveaux national et régional tout en perçant le marché international.

I. 2. Historique du groupe SAIDAL

L'entreprise nationale de production pharmaceutique est créée en avril 1982 suite à la restructuration de la pharmacie centrale algérienne. En 1985, elle change de dénomination pour devenir SAIDAL.

En 1989, SAIDAL devient une entreprise publique économique l'une des premières entreprises nationales à acquérir le statut de société par actions en 1993.

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou de filiales.

En 1997, SAIDAL est transformée en groupe industriel auquel sont rattachés BIOTIC, PHARMAL ET ANTIBIOTICAL.

Le 4 Janvier 2016 le centre national de bioéquivalence du groupe premier en Algérie a été inauguré par le ministre de l'industrie et des mines Mr. BOUCHOUAREB .Abdeslam [2].

Le groupe SAIDAL est organisée selon l'organigramme présenté en **figure I. 1**

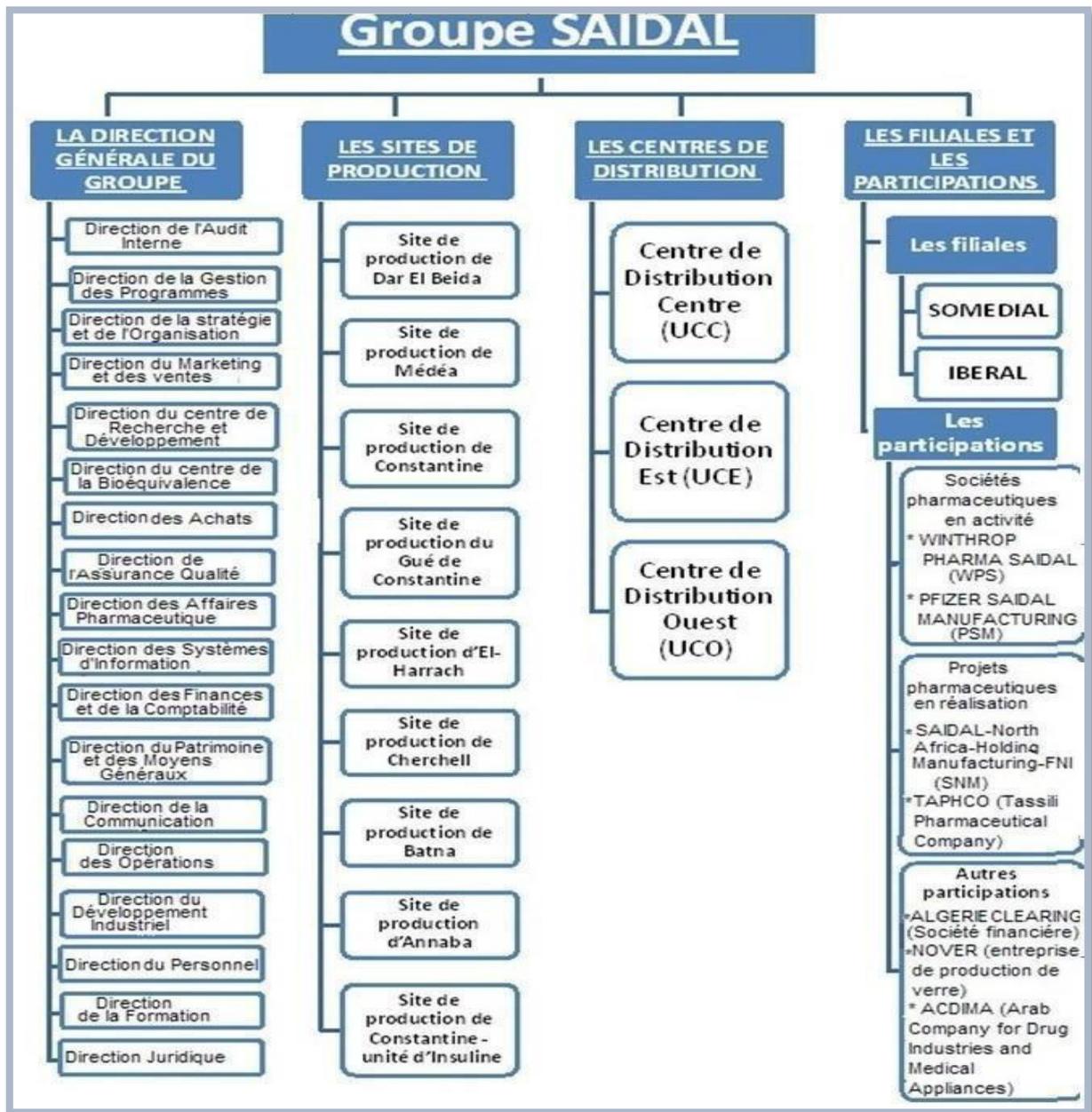


Figure I. 1: Organigramme de SAIDAL.

I. 3. Filiales du groupe « SAIDAL »

SAIDAL a plusieurs filiales sur le territoire national : filiale BIOTIC, filiale FARMAL, filiale ANTIBIOTICAL, et autres. La figure I-2, ci-dessous représente les différentes filiales de groupe SAIDAL [3].

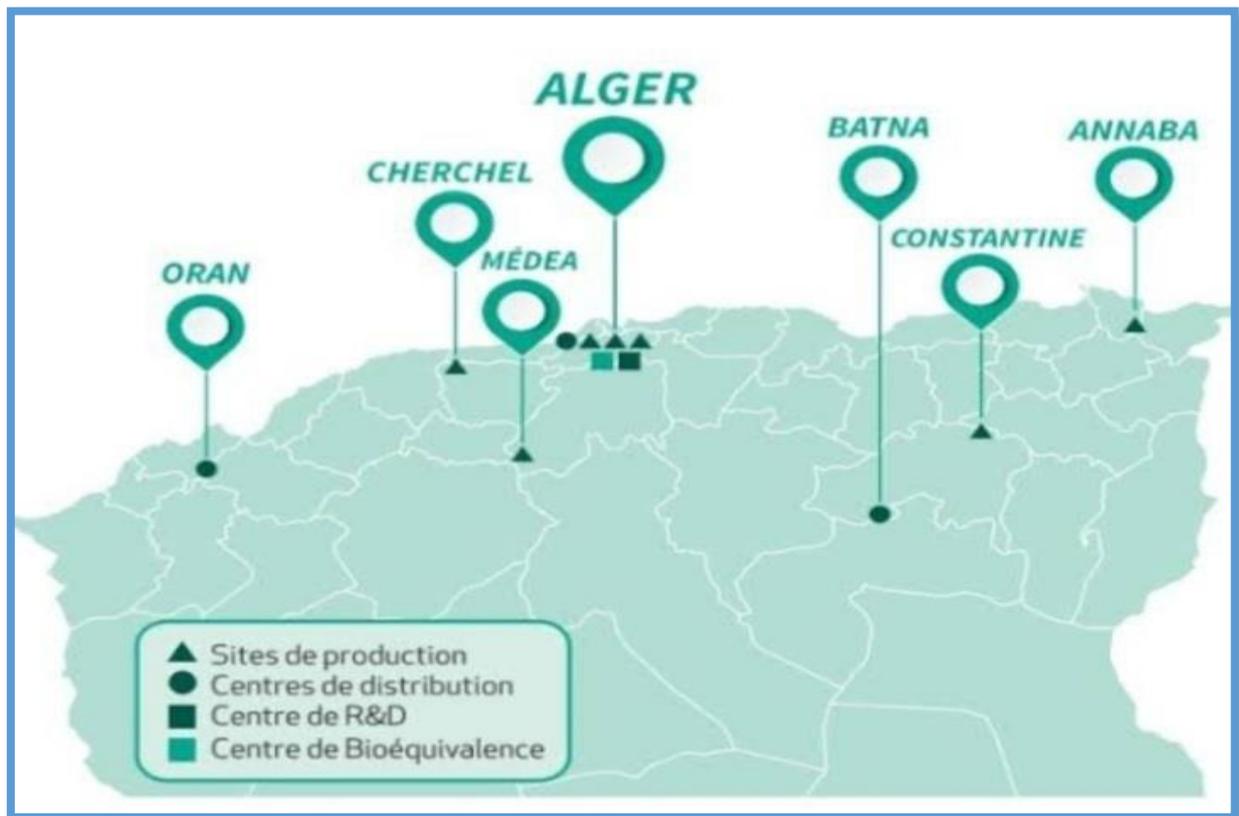


Figure I. 2 : Filiales du groupe SAIDAL.

I. 4. Présentation de la filiale BIOTIC

BIOTIC, créée en Algérie, est l'une des cinq filiales du leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie : le Groupe SAIDAL. Avec un capital de 590 millions, BIOTIC a pour principale mission la production et la commercialisation de médicaments génériques. L'entreprise répond aux besoins du marché pharmaceutique algérien avec différents produits de différentes formes pharmaceutiques (Sirop, comprimés, solution antiseptique) regroupant une large gamme de classes thérapeutiques parmi lesquelles :

- ✓ Allergologie
- ✓ Pneumologie
- ✓ Cardiologie/ Angéologie
- ✓ Rhumatologie
- ✓ Neurologie/Psychiatrie
- ✓ Endocrinologie Métabolisme.

Le siège social de BIOTIC est situé à Alger, au 35, avenue Ben Yousef KHETTAB-MOHAMMADIA. BIOTIC dispose par ailleurs de trois usines de productions :

- **Site de production Gué de Constantine GDC** : Il est spécialisé dans la fabrication et la commercialisation des comprimés, suppositoires, gélules, ampoules buvables et solutés massifs.
- **Site de production El Harrach** : Il est spécialisé dans la production et la commercialisation des sirops, des pommades, des solutions antiseptiques et des comprimés.
- **Site de production de Chercell** : Cette unité est spécialisée dans les formes sèches (comprimée, sachets).

I. 4. 1. Situation géographique

La filiale BIOTIC Chercell est située dans la zone industrielle OUED EL BELLAH CHERCHELL Wilaya de Tipaza avec une surface de stockage de 3800 m² et un potentiel humain de 73 employés [3].

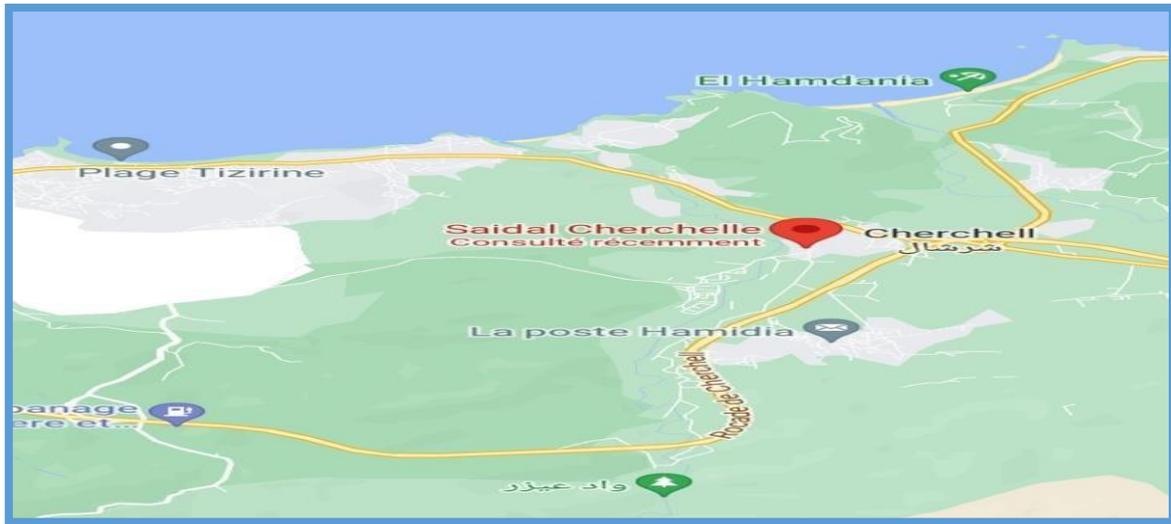


Figure I. 3 : Situation géographique de la zone industrielle OUED EL BELLAH CHERCHEL.

L'usine a été en service depuis la fin de l'an 2018, après sa rénovation en fin 2014 par l'entreprise de construction Italienne BONATTI, l'usine est spécialisée en médicaments de forme sèche (comprimé et sachet), son objectif est la production de 2,3 millions U.V (unité de vente).

I. 4. 2. Organigramme de BIOTIC CHERCHELL

L'organigramme de BIOTIC CHERCHELLE est donné dans la figure I-4 suivante [4] :

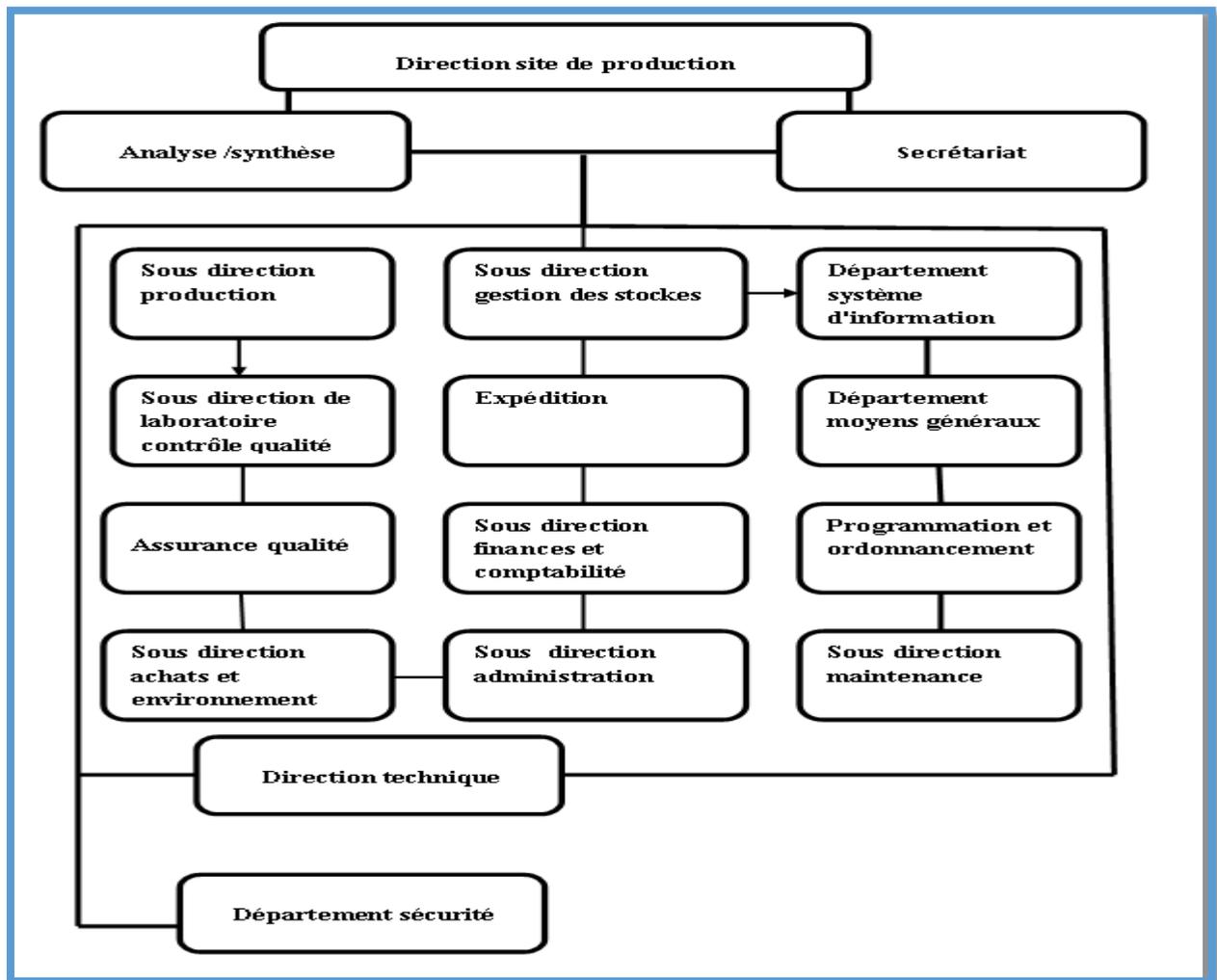


Figure I. 4 : Organigramme de BIOTIC CHERCHELLE.

Chapitre II :

Généralités sur les médicaments et les comprimés

II. Généralités sur les médicaments

II. 1. Définition

L'article L115 du code de la santé publique définit un médicament comme étant un produit :

- Préparé et présenté pour guérir ou prévenir les maladies ;
- Administré en vue d'obtenir un diagnostic ;
- Administré pour restaurer corriger ou modifier les fonctions organiques de l'homme ou de l'animal ;

II. 2. Composition du médicament

Un médicament tel qu'il est présenté au malade est constitué d'un ou plusieurs principes actifs et de substances auxiliaires ou excipients et d'articles de conditionnements [5].

II. 2. 1. Principe actif

Le PA d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme [5]. C'est une substance active douée de propriétés pharmacologique, et est donc à la base de l'effet thérapeutique.

II. 2. 2. Excipients

On définit un excipient comme tout composant autre que le principe actif qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication inactive par lui-même sur la maladie sa fonction est de faciliter l'administration, la diffusion et la conservation du principe actif (P. A). Sa principale qualité est son inertie :

- ✓ Vis -à -vis du principe actif ;
- ✓ Vis -à -vis du conditionnement primaire ;
- ✓ Vis -à -vis de l'organisme ;

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif

- a) Les qualités qui lui manquent Les diluants : Ce sont des substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue ;
- b) Les liants : Ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante ;
- c) Les lubrifiants : Ce sont des agents d'écoulement, des agents antifricition ou anti-adhérents ;

- d) Délitant ou désintégrant : Les délitant sont généralement appelés désintégrant (parfois même super désintégrant) ou désagrégeant. Ce sont, le plus souvent, des produits qui absorbent l'eau et qui par leur gonflement vont favoriser la pénétration du liquide dans la structure du comprimé ainsi que l'éclatement ;
- e) Edulcorants, aromatisants ou/et colorants : Ils sont utilisés afin de modifier l'aspect et la saveur des comprimés ;

II. 3. Origine des médicaments

Les médicaments proviennent de diverses origines :

- ✓ Végétale (plante) ;
- ✓ Animal (tissus humains ou animaux) ;
- ✓ Microbiologique (vaccins) ;
- ✓ Minérale ;
- ✓ Biotechnologique (génie génétique) ;
- ✓ Synthétique pour la grande majorité des matières premières.

II. 4. Différentes formes pharmaceutiques

On distingue trois formes pharmaceutiques :

- ✓ Formes liquides : suspensions sirops solutions ...etc ;
- ✓ Formes semi –solides : émulsions, crèmes, gels pommades suppositoires...etc ;
- ✓ Formes sèches : comprimés, gélules, granulés...etc.

II. 5. La qualité dans l'industrie pharmaceutique

II. 5. 1. La qualité d'un médicament

Selon la norme ISO, la qualité d'un médicament est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites. La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par un Contrôle Qualité (CQ) qui vise à la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. Selon le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [6]. On distingue :

- ❖ Contrôle physico-chimique ;
- ❖ Contrôle microbiologique ;

II. 6. Les médicaments comprimés

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les particules sont constituées du ou des principes actifs additionnés ou non d'excipient tels que diluants liant désagrégeant lubrifiants colorants aromatisants et composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif [6]. La pharmacopée distingue plusieurs catégories de comprimés oraux ;

- ✓ Les comprimés non enrobés ;
- ✓ Les comprimés enrobés ;
- ✓ Les comprimés spéciaux : effervescents, solubles, dispensables, à utiliser dans la cavité buccale, gastros résistants à libération modifiée.

Méthodes de fabrication des comprimés

Il existe trois méthodes de fabrication des comprimés comme indiqué en **figure II-1**.

- ✓ Compression directe ;
- ✓ Compression après granulation humide ;
- ✓ Compression après granulation sèche ;

Quel que soit le mode de fabrication choisi, la formule est composée des mêmes adjuvants de fabrication. La différence entre ces modes provient au moment de l'introduction de ces adjuvants.

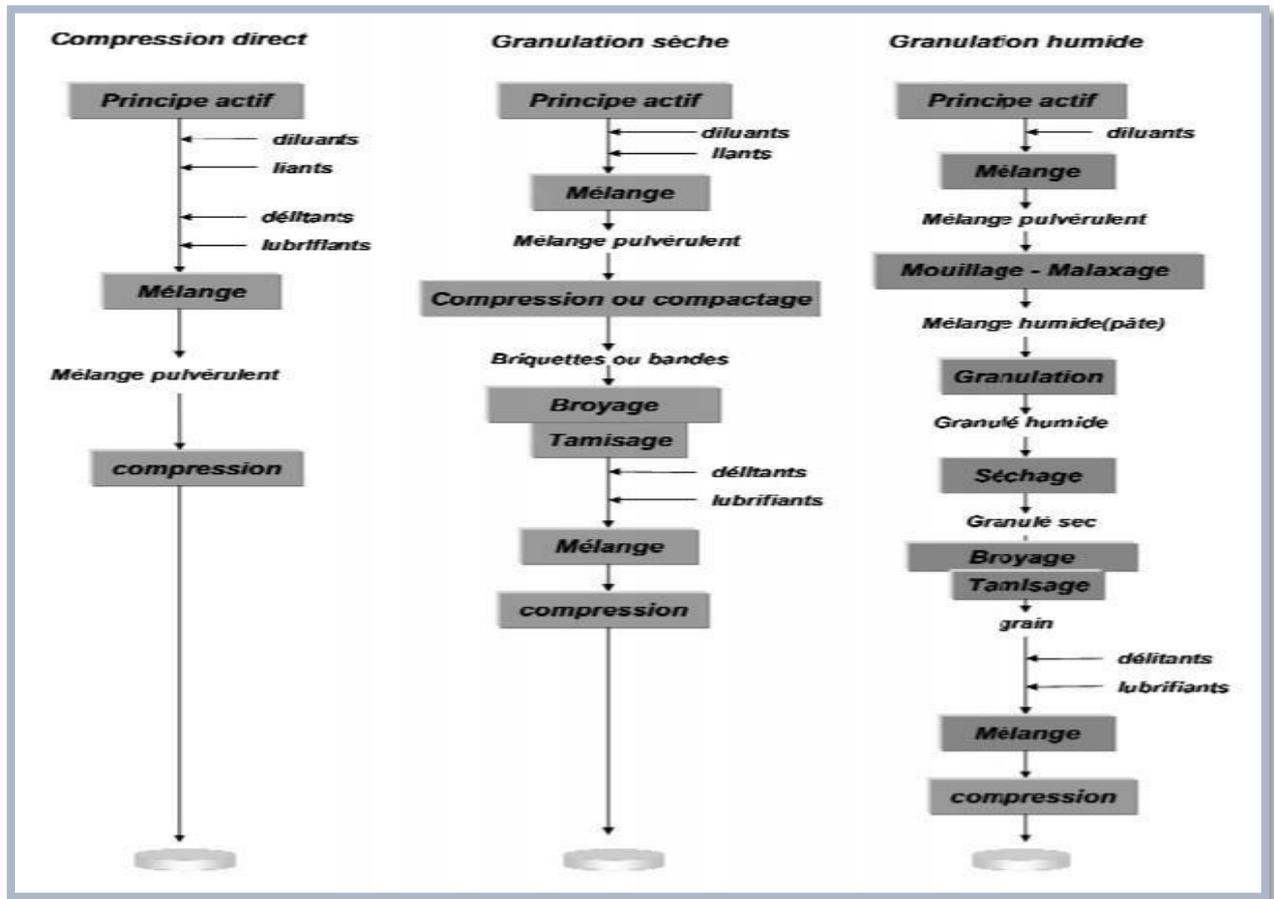


Figure II. 1: Schématisation de la fabrication des comprimés.

II .7. Les antifongiques

II .7. 1. Définition

Ce sont des médicaments qui tuent les champignons (fongicides) ou qui du moins, en limitent le développement (fongistatiques) et de soigner les mycoses. Dont la dénomination commune internationale (DCI) se termine souvent en " nazole". On distingue les molécules fongicides qui vont détruire le champignon pathogène et les molécules fongistatiques qui vont limiter le développement du mycète qui sera ensuite éliminé lors dure nouvellement tissulaire [7].

II .7.2. Type d'antifongiques et mécanisme d'action

La plupart des antifongiques agissent sur la membrane cytoplasmique du champignon et principalement sur l'ergostérol, qui en est le constituant essentiel, par inhibition des enzymes participant à la synthèse de ce dernier ou par la formation avec l'ergostérol de complexes insolubles altérant ainsi la perméabilité membranaire. Certains antifongiques vont inhiber la croissance du champignon en agissant sur le métabolisme intracellulaire en bloquant

la division cellulaire en métaphase ou en inhibant la chaîne respiratoire dans les mitochondries.

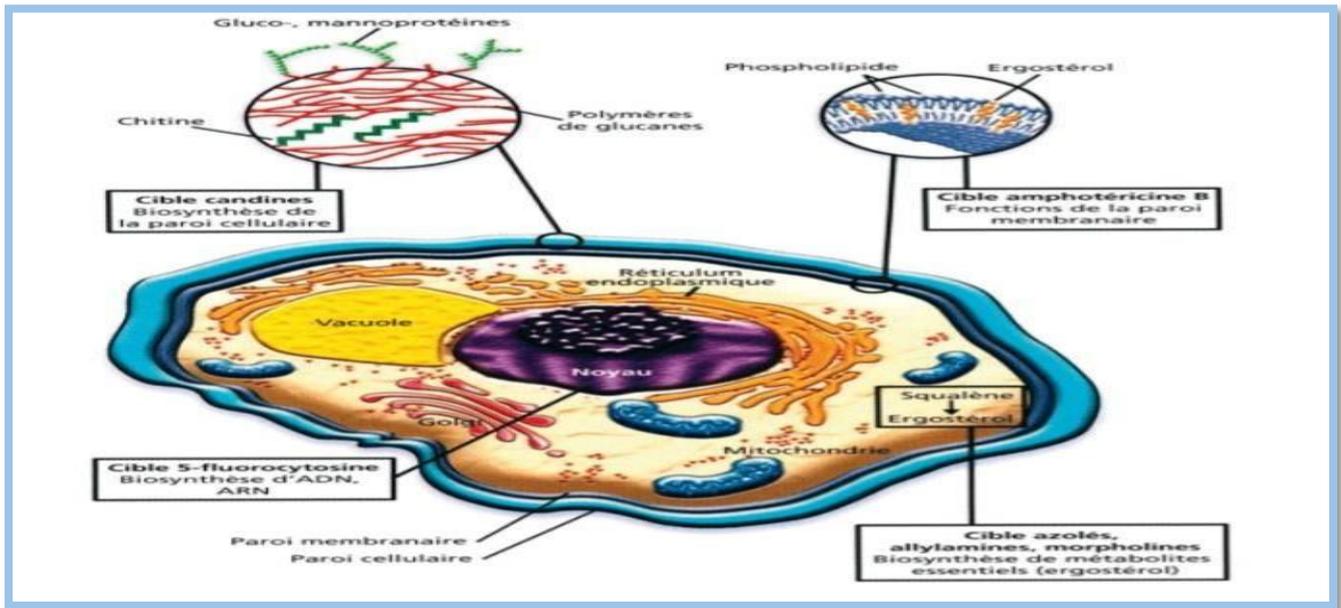


Figure II. 2 : Cibles d'action des antifongiques.

Parmi les antifongiques actuellement utilisés, on dispose de molécules soit d'origine naturelle soit de synthèse. Les antifongiques naturels sont représentés par les polyanes (amphotéricine B et nystatine) et la griséofulvine. La majorité des antimycosiques, employés en médecine, sont des molécules de synthèse. Ce groupe renferme de nombreuses molécules parmi lesquelles on trouve les dérivés azolés, la terbinafine, la ciclopiroxolamine, l'amorolfine...Les différents modes d'action sont résumés dans le tableau II.1 ci-après :

Tableau II. 1: Les différents modes d'action de quelques antifongiques

Structure	Origine	Mode d'action	Exemple
Polyènes		Rupture de la membrane	
Azolés	Synthèse	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol.	Ketonazole
Allylamines		Inhibition de la synthèse de l'ergostérol.	Terbinafines
Pyradone		Rupture de la membrane de la paroi.	Ciclipiroxolamine.
Morpholine	Synthèse	Inhibition de l'ergostérol.	Amorolfine.
Echinocandine		Inhibition de la synthèse du glucane.	Caspofingine
Autres	Naturelle	Anti-mitotique rupture du fuseau cellulaire.	Griséofulvine.

Chapitre III :
Matériels et Méthodes

III. Identification du médicament LAMIDAZ

Le médicament « LAMIDAZ » sous forme comprimé blanc bombé sécable, d'un diamètre de 11 mm, de la dose unitaire est 250 mg, de La dose centésimale est de 68,61% et d'une durée de conservation de 36 mois [8]. La présentation commerciale de LAMIDAZ® 250mg est montrée dans la **figure III. 1**.



Figure III. 1: Présentation commerciale de LAMIDAZ ®250 mg.

III. 1. Composition de LAMIDAZ ® 250 mg

La composition de l'antifongique LAMIDAZ ®250 mg est regroupées dans le tableau III-1

Tableau III. 1 : Composition de LAMIDAZ ®250 mg

Matières premières	Rôles
Terbinafine chlorhydrate	Principe actif
Cellulose microcristalline (Avicel PH101)	Diluant
Hydroxy propy méthyle (hypromellose)	Liant
Carboxy méthyl amidon sodique	Désintégrant
Silice colloïdale anhydre (Aérosil)	Agent d'écoulement
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Talc	Lubrifiant
Eau purifiée	Dissolvant

III. 2. Description de la molécule

La formule moléculaire du chlorhydrate de Terbinafine est : $C_{21}H_{26}NCl$ de masse moléculaire de 327,90 g/mol. La structure chimique est présentée dans la **figure III-2**.

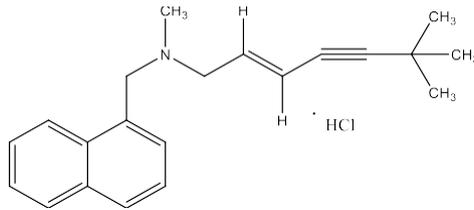


Figure III. 2 :Structure chimique de Terbinafine.

III. 3.Procédé de fabrication de médicament LAMIDAZ® 250mg

III. 3. 1. Le nettoyage

Avant de commencer la préparation :

- ✓ Il faut d'abord assurer un bon nettoyage des locaux et des équipements de fabrication afin de minimiser la contamination microbienne ;
- ✓ Tout le matériel en contact avec le produit ;
- ✓ Les ports des gants et des masques sont obligatoires lors de la manipulation du produit ;

III. 3.2. Tamisage des matières

Tamiser le PA et les excipients sur une grille de 1,5 mm de maille.

III. 3.3. Pesée des matières premières

Cette opération est très courante et importante dans le domaine pharmaceutique. Elle fait partie à la fois du processus de fabrication intervient aussi tout au long de la fabrication pour contrôler d'autres opérations [9].

III. 3.4. Préparation de la solution liante (solution de mouillage)

Dans une cuve de préparation à double paroi en inox, muni d'un agitateur à hélice, dissoudre 2,55kg d'hypermellose dans 49 litres d'eau purifiée à froid avec une vitesse de 250 trs/min jusqu'à une parfaite dissolution [9].

- Laisser reposer jusqu'à disparition de la mousse.

III. 3.5. Mélange des poudres à sec

❖ Changement des matières premières :

Introduire par aspiration dans le mélangeur granulateur P800, en respectant l'ordre d'incorporation suivant : la moitié de Terbinafine Hcl, cellulose microcristalline, Hypermellose (2,55 kg), et l'autre moitié de Terbinafine Hcl, sous une agitation de 50 trs/min et avec décolmatage chaque 30secondes.

❖ Mélange des poudres à sec :

Mélanger les matières premières préalablement chargées dans le mélangeur granulateur, pendant 10 minutes sous une vitesse d'agitation de 50 tr/min.

Mouillage et granulation

- Introduire par pulvérisation la totalité de la solution liante préalablement préparée dans le mélangeur granulateur en mélangeant les poudres à une vitesse de 50 tr/min pendant 7 minutes avec un débit de pulvérisation de 7 kg/minute (vitesse de la pompe 300 tr/min).

- Diamètre de la buse de pulvérisation : 5,5 mm ;
- Après épuisement de la solution liante, continuer la granulation pendant 30 secondes à la vitesse 50 tr/min et en déclenchant l'émoteur ;
- Prélever un échantillon du grain obtenu et mesurer le taux d'humidité résiduelle initial ;

Séchage

❖ Préchauffage du lit d'air fluidisé :

Procéder au préchauffage du LAF à 60°C puis au refroidissement à 30°C.

❖ Transfert du grain humide vers LAF :

Transférer le grain humide du mélange vers le lit d'air fluidisé en passant par le calibreur humide pour Dé massage et en respectant les paramètres suivants :

- 1) **Calibreur humide** : Ouverture de maille du tamis : 8 mm. Vitesse de rotation : 300 tr/min
- 2) **Lit d'air fluidisé** : Ouverture du clapet d'air entrant : 40 %. Ouverture du clapet d'air sortant : 60 %, Température d'air entrant : 30°C.

Augmenter la vitesse d'agitation du mélangeur progressivement pour faciliter le transfert et pour éviter le colmatage du calibreur humide .

❖ Séchage du grain :

Sécher le grain humide au lit d'air fluidisé jusqu'à obtention d'un taux d'humidité de 1,5% à 2%, les paramètres de séchage sont les suivants : Débit d'air : 3200m³/h à 4000m³/h, Température d'air entrant : 60°C.

Transfert et calibrage du grain

Transférer le grain sec du lit d'air fluidisé vers le mélangeur BIN à travers le calibreur sec FREWITT muni d'une grille d'ouverture de maille de 1,2 mm avec une vitesse de rotation de 400 tours/min.

Lubrification

Cette étape se devise en deux étapes, l'une complétant l'autre :

❖ **Pré-lubrification :**

- ✓ Ajouter au grain calibré le carboxyle méthyl amidon sodique et la silice colloïdale anhydre.
- ✓ Mélanger pendant 4 minutes à la vitesse 20 tr/min.

❖ **Lubrification :**

- ✓ Ajouter au grain obtenu le stéarate de magnésium et mélanger pendant 3 minutes à la vitesse 20 tours/min.
- ✓ Prélever 03 échantillons du mélange final (haut, milieu et bas) pour dosage du principe actif.

III. 3.10. Compression

La compression des grains de LAMIDAZ se fait à l'aide d'une machine à comprimer rotative : Sur ce type de machine, le sabot est fixe. Le système mobile, composé de l'ensemble matrice et jeux de poinçons, se déplace horizontalement et passe sous le sabot d'alimentation. Les matrices sont réparties à égale distance du centre d'un plateau circulaire horizontal tournant autour de son axe. Un jeu de poinçons inférieur et supérieur est associé chaque matrice et tourne en même temps qu'elle.

Le grain est comprimé sur une machine rotative équipée de 32 poinçons de diamètre 11 mm de fond bombés sécables.

Contrôler au cours de la compression, selon le mode d'utilisation des équipements les paramètres suivants :

Tableau III. 2 : Les paramètres contrôlés au cours de la fabrication

Paramètres	Normes
Aspect	Cp rond sécable, de couleur blanche, aux bords chanfreinés (Toutes les 15 min).
Taux d'humidité Des grains	1.5 à 2%
Poids unitaire moyen	399.75 mg \pm 2.5 % (380,25 mg à 399,75 mg) : toutes les 15 min (sur 10 comprimés)
Dureté	4 KP à 14 KP : toutes les 15 min (sur 10 comprimés)
Epaisseur	4,9 mm \pm 0,2 mm : toutes les 15 min
Friabilité	\leq 1% : en début, milieu et fin de compression (sur 6,5g)
Délitement	\leq 15min en début, milieu et fin de compression (sur 6 comprimés)

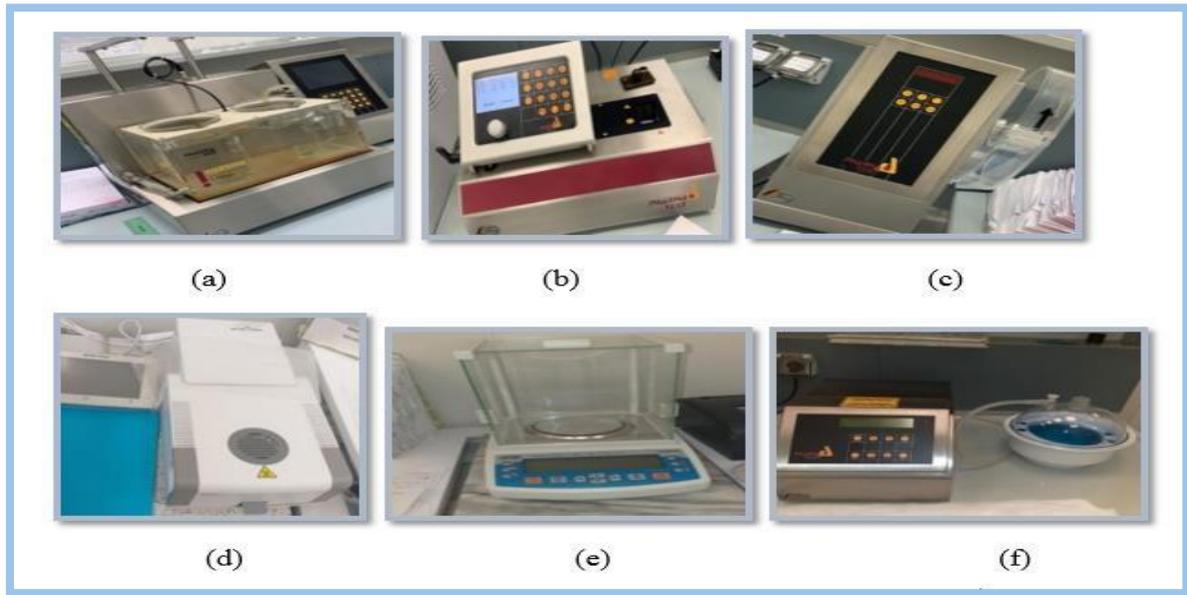


Figure III. 3: Matériels utilisés lors contrôle in process

- a) Délitement ;
- b) D'uromètre ;
- c) Friabilimètre ;
- d) Balance dessiccateur ;
- e) Balance analytique avec imprimante ;
- f) Cloche à vide avec pompe ;

Le technicien de production met les comprimés en vrac dans des sacs en polyéthylène dans des fûts, les sceller, les peser puis les étiqueter en mentionnant :

- Le nom du produit ;
- Numéro de lot ;
- Le poids ;
- La date de fabrication, date de péremption ;
- Visa ;

Puis les transférer à l'aide de l'opérateur dans les fûts vers le conditionnement.

III.3.11. Conditionnement

a) Le conditionnement primaire

Il se fait automatiquement par mise en pilulier, ou autre blister- aluminium, cette dernière méthode est détaillée comme suit :

- ✓ Passage de film blister sur un moule à alvéole (blisterisation) ;
- ✓ Remplissage des comprimés dans les alvéoles ;
- ✓ Passage sur mini balais, et apposition de plaque d'Al au-dessus ;
- ✓ Mise du N° du lot, date de fabrication et d'expiration, puis scellage ;
- ✓ Refroidissement, étirage, découpage et ébarbage ;

Cette machine est dotée d'un programme, qui commande la température des différents compartiments et leurs vitesses de réalisation.

b) Le conditionnement secondaire

- ✓ Addition de la notice et mise en étui (semi- automatiquement) ;
- ✓ Vignettage et transcription à l'aide d'une cellule photoélectrique du N° de lot, date de péremption et fabrication [10].

c) Le conditionnement tertiaire (la mise en carton)



Figure III. 4 : Machine de conditionnement.

III.4 Analyses et Contrôles de LAMIDAZ®250 mg

Cette étape concerne des analyses physico-chimiques et microbiologiques qui se font au niveau du laboratoire de contrôle de qualité ou dans le laboratoire in-process pour affirmer que le produit fabriqué est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne.

III.4.1 Échantillonnage

Afin de mener à l'opération et pour s'assurer de la qualité des analyses, il faut que l'échantillonnage doit être représentatif et effectué dans des conditions d'asepsie rigoureuse pour éviter toute source de contamination :

- ✓ Veiller à la présentation de l'échantillon à analyser plus particulièrement le produit fini. Les prélèvements sont faits après homogénéisation : en surface, en profondeur, et sur les côtés ;
- ✓ Subdiviser le prélèvement en deux conteneurs l'un à utiliser pour les analyses et l'autre à archiver en tant qu'échantillon en cas de contamination ;
- ✓ Bien fermer l'emballage à l'aide d'un ruban adhésif après avoir terminé le prélèvement des échantillons ;
- ✓ Etiquetage des échantillons prélevés qui doit comporter toutes les informations nécessaires pour avoir une bonne exploitation des résultats de l'analyse (La date de prélèvement, numéro de lot et la date de fabrication) ;
 - Pour les grains : on prélève 20g ;
 - Pour le produit en cours de fabrication : on prélève 30 comprimés en vrac ;

- Pour chaque lot du produit fini : on prélève 03 boîtes du produit fini pour le contrôle microbiologique, 03 boîtes pour le contrôle physicochimique [11].

III.4. 2. Contrôles

III.4 .2 .1. Contrôle physico-chimique

Le but de ces contrôles est de s'assurer que la matière première et le produit fini sont conformes aux normes à partir de la pharmacopée Européenne (2014).

Les procédures utilisées et les normes à suivre, concernant cette partie de contrôle sont inspirées à partir de la pharmacopée Européenne (2014), tel que pratiqué au niveau de l'unité BIOTIC.

III. 4 .2.1.1. Contrôles physicochimiques de la matière première MP

a) Terbinafine chlorhydrate :

Ce contrôle comporte les analyses suivantes [12]:

Tableau III. 3: Tests d'analyse de Terbinafine chlorhydrate.

Matière	Test d'analyse
Terbinafine chlorhydrate	Aspect
	Solubilité
	Identification par ions de chlorures.
	Identification par spectroscopie Infrarouge
	Cendre sulfurique
	Perte à la dessiccation
	Dosage par titrimétrie

b) Cellulose microcristalline (Avicel pH 101) :

Cellulose purifiée, partiellement dépolymérisée, préparée par traitement avec des acides minéraux de l'alpha-cellulose obtenue sous forme de pulpe à partir de matière végétale fibreuse.

Sa formule chimique est : $C_6nH_{10n+2}O_{5n+1}$.

Ce contrôle comporte les analyses suivantes [12]:

Tableau III. 4 : Tests d'analyse de Cellulose microcristalline (Avicel pH 101).

Matière	Test d'analyse
Cellulose microcristalline (Avicel pH 101)	Aspect
	Solubilité
	Identification
	PH
	Aspect de la solution
	Substance soluble dans l'éther
	Substance soluble dans l'eau l'éther
	Métaux lourds
	Perte à la dessiccation
	Cendre sulfurique

**Figure III. 5 :** Dissolutest.**Figure III. 6 :** Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC).

III.4.2.1.2. L'analyse physico-chimique de l'eau purifiée :

Les analyses physico-chimiques de l'eau purifiée à usage pharmaceutique permettent d'estimer le risque lié à des substances physico-chimique (sels minéraux, métaux lourds, sulfate, ...) qui ont un impact négatif sur la santé des patients lorsqu'elles dépassent les normes dictées par la pharmacopée européenne, pour cela l'eau purifiée nécessite des contrôles physico-chimiques, à différentes étapes afin d'assurer une qualité ultérieure optimale.

1. L'aspect :

L'aspect de l'eau à analyser doit être : claire, liquide, limpide et incolore (transparent).

2. La conductivité électrique :

❖ Méthode de mesure par conductimètre :

On a commencé par le rinçage de la cellule de mesure de conductivité avec l'eau purifiée, puis on la plonge dans l'échantillon d'eau purifiée jusqu'à la stabilisation du conductimètre sur une valeur de température et de la conductivité[13].

3. Nitrate :

❖ Méthode de test nitrate :

Deux solutions sont préparées. Une solution essai et une solution témoin afin d'avoir une comparaison colorimétrique.

- ✓ **Solution essai** : un tube à essai contenant 5 ml d'eau analysée avec 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium et 0.1 ml de solution de diphénylamine, puis goutte à goutte on a rajouté 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote.
- ✓ **Solution témoin** : contient 4.5 ml d'eau distillée et 0.5 ml de solution à 2 ppm de nitrate avec 0.4 ml d'une solution de chlorure

4. Substances oxydables :

❖ Méthode de test substances oxydables :

100 ml d'eau purifiée ont été mélangés avec 10 ml d'acide sulfurique dilué 0.01M (H₂SO₄) et 0.1 ml de permanganate de potassium 0.02 M (KMnO₄). Le mélange est chauffé à ébullition pendant 5 min [13].

5. Métaux lourds (Plomb)

❖ Méthode de mesure de métaux lourds :

A 200 ml d'eau purifiée, 0.15 ml d'acide nitrique à 0.1 M ont été ajoutés, le mélange obtenu est chauffé au bain-marie dans une capsule de verre jusqu'à réduction du volume à 20 ml (la solution concentrée). Cette étape à chaud correspond à une oxydation du métal résiduel.

Trois solutions sont préparées :[13]

- **La solution à examiner** : contient 12 ml de la solution concentrée ;
- **La solution témoin** : 10 ml de la Solution 1 ppm de Pb et 0.075 ml d'acide nitrique à 0.1M ;
- **La solution à blanc**, renferme 2 ml de la solution concentrée, 10 ml d'eau distillée et 0.075 ml d'acide nitrique à 0.1M ;

2 ml de solution tampon pH 3,5 R et 1,2 ml de réactif au Thio acétamide R ont été ajoutés à chaque solution puis mélangés immédiatement. L'examen des solutions est après 2 min à l'abri de la lumière.

L'ajout du réactif Thio acétamide en solution permet de générer lentement du sulfure d'hydrogène (H₂S)

Le sulfure forme alors un précipité insoluble qui donne une coloration brune à la solution.

III.4 .2.1. 3. Contrôles physico-chimiques du produit fini

Tableau III. 5 : Tests d'analyse de produit fini.

Matière	Test d'analyse
Produit fini	Aspect
	Poids moyen
	Uniformité de masse
	Friabilité
	Temps de délitement (désagrégation)
	Test de dissolution
	Dosage du principe actif par chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

III. 4.3 Contrôles microbiologiques

III.4.3.1 Contrôles de la pureté microbienne du produit fini (LAMIDAZ®250 mg)

A. Un dénombrement des germes viables totaux :

➤ Préparation de l'échantillon :

- On pèse 10g de comprimés, à partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, et on les dilue dans 90ml de la solution tampon peptone au chlorure de sodium pH 7,0 contenant du tween 80%.
- On effectue deux autres dilutions au 1/10, à partir de la première dilution, dans la même solution tampon.

➤ Dénombrement sur plaque :

Le dénombrement peut être effectué par deux méthodes :

1. Ensemencement en surface ;
2. Etalement en surface ;

➤ Ensemencement en surface :

❖ Mode opératoire :

- On utilise des boîtes de pétri d'un diamètre de 90 mm ;
- On introduit dans chacune d'elle 1ml de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler, on ajoute 15ml à 20ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfié pour les bactéries, et 15 à 20ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé sabouraud-glucose avec antibiotique liquéfié pour les levures et moisissures ;
- On prépare au moins deux boîtes de pétri par dilution et par milieu ;
- On incube à 30-37°C pour les bactéries et à 20-25°C pour les levures et moisissures pendant 5 j ;

➤ Etalement en surface :

❖ Mode opératoire :

- On utilise des boîtes de pétri d'un diamètre de 90mm ;
- On introduit dans chacune d'elles 15 à 20 ml d'un milieu gélosé liquéfié aux peptones de caséine et de soja pour le dénombrement des bactéries et d'un milieu gélosé sabouraud-glucosé avec antibiotiques pour les levures et moisissures, puis on laisse solidifier

- On étale à la surface du milieu un volume mesuré de 0,1 de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler ;
- On prépare aux moins deux boites de pétri par milieu et par dilution ;
- On incube à 30-37°C pour les bactéries, et à 20 à 25°C pour les levures et moisissures pendant 5 j.

B. Recherche de micro-organismes spécifiés :

➤ Recherche d'*Escherichia coli* :

❖ Mode opératoire :

- A partir de « l'homogénéisât A », on prélève 10 ml d'échantillon qui correspond à 1g de produit et on ensemence 90 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja contenant du Tween ;
- On homogénéise et on incube à 35-37°C pendant 18 à 48°C ;
- On agite le récipient puis on prélève 1ml et on ensemence 90ml de milieu liquide aux peptones de Mac-Conkey ;
- On incube à 43-45°C pendant 18 à 24h ;
- On effectue des subcultures sur milieu gélosé de Mac-Conkey ;
- On incube à 35-37°C pendant 18 à 72h .[13]

III.4.3.2. Les normes de contrôle microbiologique

Tableau III. 6: Les normes de contrôle microbiologique.

Test	Norme
Dénombrement des germes aérobies viables totaux DGAT (UFC/g)	1000
Dénombrement des moisissures et levures totaux DMLT (UFC/ g)	100
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Absence

Chapitre IV :
Résultats et discussion

IV. Résultats et discussion

Les résultats des différents contrôles effectués sur LAMIDAZ®250mg sont présentés dans les tableaux suivants :

IV. 1. Résultats du contrôle physico-chimique

IV.1.1 Résultats du contrôle physico-chimique de l'eau purifiée

Tableau IV. 1 : Résultats d'analyse de l'eau purifiée.

Tests	Résultats	Normes
Aspect	Liquide limpide, inodore et incolore	Liquide limpide, inodore et incolore
Conductivité	2.9 μ S/cm	≤ 4.3 μ S/cm
Nitrates	Coloration bleue, moins intense que la coloration de la solution témoin	S'il apparait une coloration bleue, celle-ci n'est pas plus intense que celle du témoin (≤ 0.2)
Substances oxydables	La solution reste légèrement colorée en Rose	La solution reste légèrement colorée en rose
Métaux lourds	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$

- ✓ **Pour l'aspect** : L'observation visuelle de l'aspect de l'eau purifié, a montré que le liquide est limpide, inodore et incolore. Cela veut dire que notre eau purifiée est propre parce qu'elle garde son aspect intact.
- ✓ **Pour la conductivité** : Les résultats obtenus lors de notre étude montrent que les valeurs de la conductivité sont inférieures à la valeur maximale recommandée (≤ 4.3 μ S/cm) par la pharmacopée européenne, ce qui indique la pureté de notre eau.
- ✓ **Pour les nitrates** : La coloration bleue constatée dans la solution témoin n'est pas plus intense que celle du témoin, alors le test est conforme.
- ✓ **Pour les substances oxydables** : La couleur rose légère observable, signifie que le test des substances oxydables est conforme selon la pharmacopée Européenne. La couleur

est obtenue pendant toute la période des prélèvements, cela signifie le bon travail de la station de purification qui assure l'absence quasi-totale des substances oxydables.

IV.1.2 Résultats du contrôle physico-chimique de la matière première

IV.1.2.1 Terbinafine Chlorhydrate

Tableau IV. 2: Résultats d'analyse de Terbinafine Chlorhydrate.

Test d'analyse	Résultats	Norme
Aspect	Poudre blanche ou sensiblement blanche	Conforme
Solubilité	Dans l'eau : peu soluble ou très peu soluble. Dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol : facilement soluble. Dans l'acétone : peu soluble	Conforme
Identification par ions de chlorures.	Le produit se dissout facilement à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement.	Conforme
Identification par spectroscopie Infrarouge	Le spectre de l'essai est semblable au spectre de référence.	Conforme
Cendre sulfurique	0,008%	≤0,1Conforme
Perte à la dessiccation	0,45 %	≤0,5Conforme
Dosage par titrimétrie	105,1%	(90 -110%)

IV.1.2.2 Cellulose microcristalline

Tableau IV. 3: Résultats d'analyse de Cellulose microcristalline.

Test d'analyse	Résultats	Norme
Aspect	Poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse.	Conforme
Solubilité	Dans l'eau, l'acétone, l'éthanol anhydre, le toluène, les acides dilués et dans une solution NaOH 50g/l : Pratiquement insoluble	Conforme
Identification par réaction chimique.	La substance se colore en bleu-violet	Conforme
Ph	6,58	5,0 à 7,5
Conductivité	29,76	≤75
Cendre sulfurique	0,089	≤1,0
Perte à la dessiccation	4,63	≤7,0
Substances solubles dans l'éther	0,016	≤0,05/≤5,0
Substances solubles dans l'eau	0,193	≤0,25/≤12,5
Métaux lourds	La coloration brune éventuelle de la solution à examiner n'est pas intense que celle du témoin.	Conforme

IV .1.3. Résultats du contrôle physico-chimique de produit au cours defabrication

Au cours de séchage

Tableau IV. 4: Résultat du test humidité.

Test	Lecture	Norme	Résultat
Humidité	1,6%	<2%	Conforme

Si la valeur du taux d'humidité est dans la norme <2%, le séchage doit être arrêté pour poursuivre l'étape de calibrage.

Au cours de la compression des comprimés

Au cours de la compression, l'opérateur doit contrôler certains paramètres avant de compresser tout le mélange. Les résultats du contrôle sont mentionnés dans le **Tableau IV .5**

Tableau IV. 5: Les résultats du contrôle de qualité.

Echelle horaire	Dureté (Kp)	Epaisseur (mm)	Poids Max (mg)	Poids Min (mg)	Poids moy (mg)	Friabilité (%)	Délitement (min)
08.41am	9.60	4.87	395.6	381.0	390.18	0.21	2
11.38Am	9.47	4.83	391.4	382.0	387.32	0.30	2
13.14 pm	8.60	4.83	391.0	381.7	386.11	0.28	2
Norme	[4-14] Kp	[4,9±0,2] mm	[380,25 399,75] mg	[380,25 399,75] mg	[380,25 399,75] mg	≤1%	≤15 min

IV.1.4 Résultats du contrôle physico-chimique au cours de fabrication après le séchage

IV.1.4 .1. Sur les grains

A. Caractère organoleptique :

Aspect :

Le résultat de l'analyse visuelle portant sur les critères de forme et de couleur du lot 034 du grain (**Tableau IV.6**), est conforme aux normes exigées par la pharmacopée Européenne.

Tableau IV. 6: Résultats du test visuel des grains.

N° de lot	Norme	Résultat
034	Grain de couleur blanche sans particules étrangères.	Conforme

B. Essai :**Dosage par HPLC :****Tableau IV. 7:** Résultats du dosage des grains.

N° de lot	Norme	Résultat	Conformité
034	(90 -110%)	102,65%	Conforme

IV.1.4 .2. Sur les comprimés**A. Caractère organoleptique :****Aspect :****Tableau IV. 8:** Résultats du test visuel des comprimés.

N° de lot	Norme	Résultat
034	Comprimés ronds bombés, sécables de couleur blanche	Conforme

Poids moyen :

Le résultat du poids moyen de 10 comprimés pour le lot 034 est représenté dans le **Tableau IV.9**

Tableau IV. 9: Résultats du poids moyen des comprimés.

N° de lot	Norme	Résultat	Conformité
034	(380.25 - 399.75) mg	390.30mg	Conforme

Uniformité de masse**Tableau IV. 10:** Résultats de l'uniformité de masse des comprimés.

N°	Poids (mg)						
1	391,5	6	390,9	11	399,8	16	393,8
2	395,0	7	395,6	12	385,1	17	395,3
3	382,7	8	397,1	13	397,3	18	394,9
4	393,2	9	398,1	14	386,2	19	388,8
5	387,7	10	388,3	15	384,6	20	398,3

Les résultats d'uniformité de masse de 20 comprimés pour le lot 034 (Tableau IV. 10), sont conformes aux normes prescrites par la pharmacopée Européenne. En effet, pas plus de (02) comprimés à $\pm 2.5\%$.

Dosage (%) HPLC :

Tableau IV. 11: Résultats du dosage des comprimés.

N° de lot	Résultat	Norme
034	98.464%	(90%-110%)

IV.1.5. Résultats du contrôle physico-chimique de produit fini LAMIDAZ® 250mg

A. Caractères organoleptiques :

Aspect :

Tableau IV. 12: Résultat du test visuel du produit fini.

N° de lot	Norme	Résultat
034	Comprimés ronds bombés, sécables de couleur blanche	Conforme

B. Essais :

Poids moyen :

Le résultat du poids moyen de 10 comprimés pour le lot 034 du produit fini « LAMIDAZ®250mg » est représenté dans le **Tableau IV. 13 :**

Tableau IV. 13: Résultat du poids moyen du produit fini.

N° de lot	Résultat	Norme
034	392,28 mg	(380,25 -399,75) mg

$$PM = \frac{PR}{N}$$

- ✓ **PM** : Poids moyen ;
- ✓ **PR** : Poids des 10 comprimés ;
- ✓ **N** : Nombre de comprimés pesés;

D'après le tableau, la moyenne des valeurs du poids moyen de 10 comprimés est 392,28mg, ce résultat est conforme aux normes exigées par la pharmacopée Européenne qui doit être compris entre 380, 25 et 399,75mg.

Uniformité de masse :

Les résultats d'uniformité de masse de 20 comprimés pour le lot 034 du produit fini LAMIDAZ250 mg (**Tableau IV.14**), sont conformes aux normes prescrites par la pharmacopée Européenne. En effet, pas plus de (02) comprimés à $\pm 2.5\%$.

Tableau IV. 14: Résultats d'uniformité de masse (mg) du produit fini.

N°	Poids (mg)						
1	388,1	6	388,8	11	390,1	16	388,3
2	388,5	7	391,0	12	381,7	17	384,3
3	382,0	8	383,5	13	386,3	18	387,6
4	387,9	9	383,6	14	385,9	19	385,4
5	386,0	10	382,0	15	385,0	20	387,6

Temps de désagrégation :

Le résultat du test de la désagrégation des comprimés du lot 034 est représenté dans le **Tableau IV. 15 :**

Tableau IV. 15: Résultat du temps de désagrégation de produit fini.

N° de lot	Résultat	Norme
034	1 min 25 s	$\leq 15\text{min}$

D'après le **Tableau IV.15**, le temps de désagrégation est de 1min 25 sec, c'est un temps bref et conforme aux normes prescrites par la pharmacopée Européenne.

Taux de friabilité :

Tableau IV. 16: Résultat du test de friabilité.

N° de lot	Pi	Pf	Taux de friabilité(%)	Norme
034	P ₁ =6.6785	P ₂ =6,6705	0,11%	$\leq 1\%$

- ✓ **F (%)** : Pourcentage de fiabilité, avec $F(\%) = [(P_i - P_f) / P_i] * 100$
- ✓ **P_i** : Poids initial ;
- ✓ **P_f** : Poids final ;

D'après le tableau ci-dessus, le résultat de friabilité est de 0,11 (%) qui est inférieur à 1% ce qui montre une concordance parfaite avec la norme exigée par la pharmacopée Européenne 2014.

Taux de dissolution (%) par HPLC :

➤ Chromatogramme du témoin de LAMIDAZ®250mg

Tableau IV. 17 : Résultats HPLC du témoin de LAMIDAZ®250mg.

	Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,562	1885039	5,05
2	1,958	11631	0,03
3	3,234	29592	0,08
4	6,835	35388561	94,84

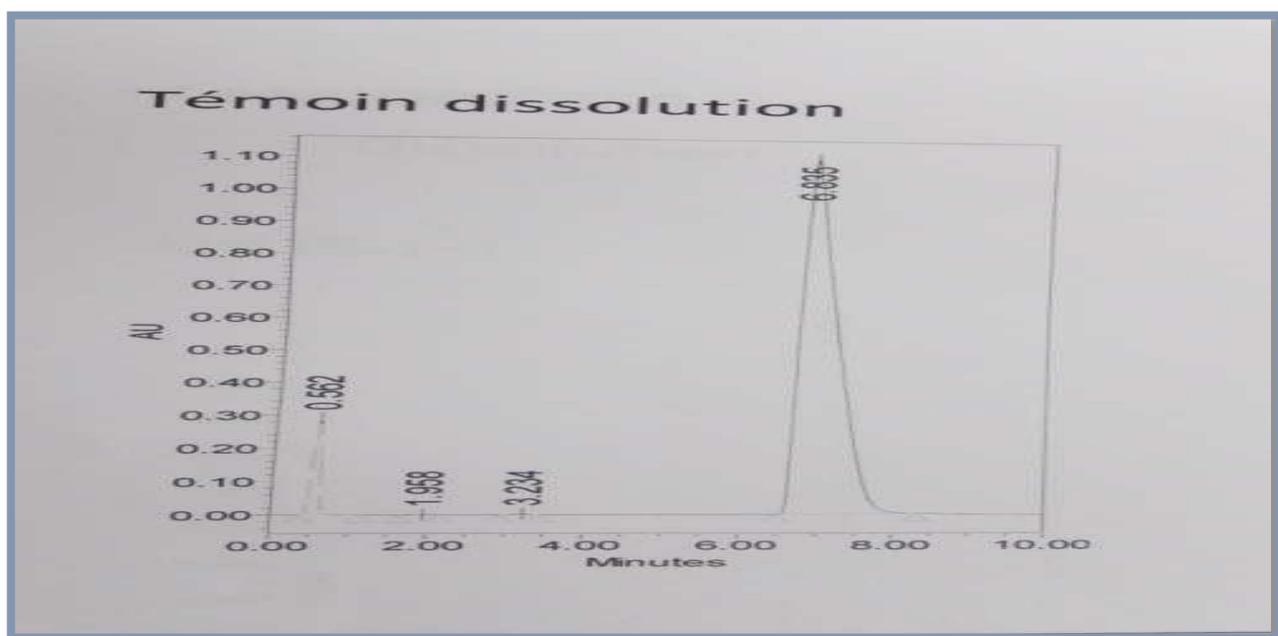


Figure IV. 1: Chromatogramme du test de dissolution du Témoin (LAMIDAZ®mg).

➤ Chromatogramme des 4 essais de LAMIDAZ®250mg :

Tableau IV. 18: Résultats HPLC sur les 4 essais.

	Temps de rétention	Surface	Surface %		Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,559	1724514	4,48	1	0,560	1748774	4,55
2	1,956	16755	0,04	2	1,956	12716	0,03
3	3,229	27682	0,07	3	3,229	27504	0,07
4	6,808	36737095	95.41	4	6,808	36663257	95.35
	Temps de rétention	Surface	Surface %		Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,561	1796448	4,68	1	0,560	1761092	4,38
2	1,958	10443	0,03	2	1,958	7454	0,02
3	3,229	27546	0,07	3	3,228	28809	0,07
4	6,808	36552735	95.22	4	6,787	38441829	95.53

Tableau IV. 19 : Résultat du test de dissolution du produit fini LAMIDAZ®250mg.

N° de lot	SE (mm ²)	Pc (mg)	Taux de dissolution(%)	Norme
1	36737095	388.8	94.38%	>80 en 30min
2	36663257	387.6	94.61%	>80 en 30min
3	36552735	385.9	94.65%	>80 en 30min
4	38441829	391.0	98.32%	>80 en 30min

- ✓ P_M = 392,28mg ;
- ✓ Diss%MOY = 95.49% ;
- ✓ Titre % : Dosage de la matière première (Chlorhydrate de Terbinafine)=100,67% ;
- ✓ P_{ET} = 28,131mg ;

$$\text{Diss\%} = \frac{Se \times pet \times 900 \times 100}{st \times 100 \times pc \times 281.31}$$

SE: Surface du pic de terbinafine obtenu avec la solution essai ;

ST: Surface du pic de terbinafine obtenu avec la solution témoin ;

Pet: Prise d'essai témoin ;

Pc: Poids du comprimé ;

PM : Poids moyen effectué sur 10 comprimés ;

D'après le **tableau IV.19**, la moyenne des valeurs du test de dissolution égale à 95,49% est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne.

Dosage par HPLC :

➤ **Chromatogramme du témoin de LAMIDAZ®250mg**

Tableau IV. 20: Résultat de test de HPLC du témoin.

	Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,406	50230	0,23
2	0,738	1252	0,01
3	1,629	2662	0,01
4	2,644	24079	0,11
5	4,840	22136468	99,65

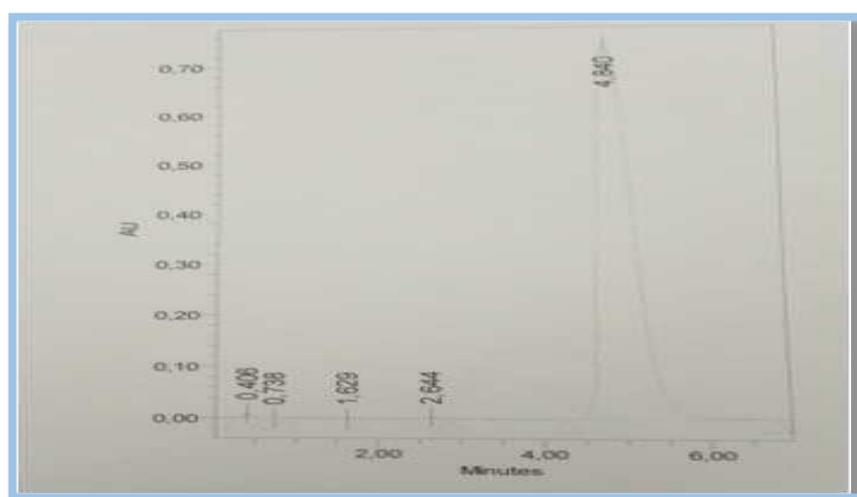


Figure IV. 2 : Chromatogramme du test de HPLC du témoin (LAMIDAZ®250mg).

➤ Chromatogramme de l'essai de LAMIDAZ®250mg :

Tableau IV. 21: Résultat de test de HPLC d'essai.

	Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,397	20545	0,09
2	0,533	1368	0,01
3	2,051	2887	0,01
4	2,650	22033	0,10
5	4,869	22549439	99,79

Tableau IV. 22: Résultats du dosage de produit fini.

N° de lot	Résultat	Norme
034	101.65%	(90%-110%)

- ✓ **P_M** = 392,28mg ;
- ✓ **Titre %** : Dosage de produit fini (LAMIDAZ®250mg) =101.65% ;
- ✓ **P_{et}** : 140.2 mg ;
- ✓ **P_{eE}** : 391.30mg ;

$$\text{Diss}\% = \frac{Se \times pet \times 2 \times pm \times \text{titre du témon}}{st \times 100 \times peE \times 281.31}$$

SE : Surface du pic de Terbinafine obtenu avec la solution essai ;

ST : Surface du pic de Terbinafine obtenu avec la solution témoin;

P_{et}: Prise d'essai témoin ;

P_{eE}: Prise d'essai de l'échantillon ;

PM : Poids moyen effectué sur 10 comprimés ;

IV.2 Résultats du contrôle microbiologique

IV.2.1 Résultats du contrôle microbiologique de produit fini (Lot

N°034) : **Tableau IV. 23:** Résultats du contrôle de pureté microbienne du comprimé.

Test	Résultat	Norme
Dénombrement des germes aérobies viables totaux DGAT (U.F.C /g).	00	≤1000
Dénombrement des moisissures et levures totaux DMLT (U.F.C /g).	00	≤100
Recherche d'<i>Escherichia coli</i>	Absence	Absence

D'après le **tableau IV.23**, les résultats de contrôle de pureté microbienne du produit fini (Lot 034) présentent une absence totale des germes viables totaux et des germes spécifiés ce qui coïncide avec les normes sur le plan microbiologique, exigées par la pharmacopée.

Conclusion générale

Conclusion générale

Ce travail rentre dans le cadre de mon projet de fin d'étude pour l'obtention du diplôme licence Professionnalisant en Génie Formulation. Le séjour que j'ai passé au sein de l'unité SAIDAL- CHERCHELL m'a donnée l'opportunité de découvrir le milieu industrielle d'une part, et d'autre part de consolider mes connaissances théoriques sur le procédé industrielle de fabrication et contrôle de qualité du médicament LAMIDAZ®250 mg, notamment dans le domaine des méthodes d'analyses, et appareillage de laboratoire. J'ai pu mettre en pratique mes connaissances théoriques acquises durant ma formation.

Le rapport de stage a pour objectif de répondre à la question d'étude, 'comment fabriquer un médicament LAMIDAZ®250 mg et quel est le contrôle effectué pour l'assurance de sa qualité ?

Le suivi de la fabrication nous a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication de LAMIDAZ®250 mg comprimé, d'acquérir des idées sur le contrôle de qualité de médicament et le renforcement de nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

Les résultats du contrôle physico-chimique et microbiologique sont conformes aux normes décrites par la Pharmacopée Européenne 2014. Ceci confirme la bonne qualité des produits.

L'ensemble des analyses et divers contrôle effectués ont révélé la conformité du LAMIDAZ®250 mg, un médicament générique sous forme sachet qui répond à toutes les critères de qualité, d'efficacité et de sécurité du produit.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. **"OPERATION DE GRANULATION"**, formation en interne, groupe industriel SAIDAL Nov. /2015 (document SAIDAL).
2. Ounissi, « Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL ». Université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen. Mémoire du Master.2014. Pp16-21.
3. Historique de groupe SAIDAL, <http://Fr.Wikipedia.org/Wiki/Group-SAIDAL>. Consultée : 25-03-2016.
4. Les sites de production et de distribution du groupe SAIDAL, <http://www.saidalgroup.dz/Notre-group/Organisation>. Consulté le : 25-03-2016.
5. AIACHE J.M., AIACHE S. ; RENOUX R. ; « Initiation à la connaissance du médicament ». 7ème édition, Masson, (2016).
6. THIBAUT C., EMMANUEL J. ; « Formes pharmaceutiques solides et liquides ». Pharmacologie et thérapeutiques, (2015), 1, pp. 22-28.
7. CHAVATTE P., « Les Antifongiques ». (2009), Thèse de doctorat. Université de Lille, France.
8. HADDAD Y., AYOUAZ L. ; « Contrôle de qualité et validation d'une méthode de dosage de LAMIDAZ® 250mg ». (2008), Mémoire d'ingénieur d'état. Université Abderrahmane Mira de Bejaia, Algérie
9. NDINDAYINO F. ; « ISOMALT comme excipient dans la fabrication des comprimés (2002), Thèse de doctorat. Université de Gand, France
10. Bulletin officiel N°2014/1 bis fascicule spéciale, décision de 04/12/2013 relative BPF, issue de journal officiel de république française de 07/01/2014 (partie 1, chapitre 4), dossier pharmaceutique.
11. HADDAD Y., AYOUAZ L. ; « Contrôle de qualité et validation d'une méthode de dosage de LAMIDAZ® (250 mg) ». (2008), Mémoire d'ingénieur d'état. Université Abderrahmane Mira. Bejaia, Algérie.
12. La pharmacopée Européenne, 2014.
13. BELLEATRACHE Y, KETFI M.; « Contrôle qualité d'un médicament non Obligatoirement stérile sous forme de comprimé LAMIDAZ®250mg, DCI Terbinafinechlorhydrate ». (2013), Mémoire d'ingénieur d'état. Université de Houari Boumediene, Algérie.

