



Département de Technologie Chimique Industrielle

Rapport de soutenance

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

Génie de la Formulation

Thème :

*Suivi d'un Procédé de fabrication et contrôle de
qualité des comprimés ORAPEN® 1.500.000 UI*

« Pénicilline V »

Réalisé par :

Mr. ZOUATINI Bilal

Encadré par :

Mr. BOUTICHE Ahmed

Tuteur de l'entreprise

Mr. BORAHILI Abd elkadre

Entreprise

SAIDAL/ MEDEA

Soutenu devant le Jury

Mme.K Iggui

Mme.Z Halem

Examineur

Présidente

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, je tiens à remercier aussi mon encadreur Mr : **Ahmed BOUTICHE**, pour ses précieux conseil et son aide durant toute la période du travail.

Je remercie vivement les membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à ma recherche en acceptant d'examiner mon travail et de l'enrichir par leurs propositions et leurs suggestions

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Enfin je remercie également tous nos professeurs qui nous ont enseigné tout au long de notre cycle d'étude, je tiens à remercier le personnel de l'entreprise **SAIDAL**.

ZOUATINI Bilal

Dédicaces

- ♠ A ma Chère mère ; à mon Père Dont le mérite, les sacrifices et les qualités humaines m'ont permis de vivre ce jour.
- ♠ A mes sœurs, mes beaux frères et mes nièces.
- ♠ A tous ceux qui portent le nom **ZOUATINI**.
- ♠ A toutes les personnes qui me sont chères.
- ♠ A toute la promotion de Génie de la Formulation 2018/2019.
- ♠ A tous ceux que j'ai connus durant tous mon cursus d'étude.
- ♠ Vous les copains je ne vous oublierai jamais.

ZOUATINI Bilal

Liste des figures

Figure 1 : Historique De SAIDAL (1969-2014)	3
Figure 2 : Les filiales du groupe SAIDAL	4
Figure 3: Les filiales ANTIBIOTICAL de SAIDAL	5
Figure 4: L'organigramme de la filiale ANTIBIOTICAL de groupe SAIDAL.....	6
Figure 5: schéma du complexe SAIDAL	7
Figure 6: Mise en forme d'un médicament	10
Figure 7: Les différentes formes de médicament	13
Figure 8: Structure chimique de la pénicilline V.....	15
Figure 9 : Mélangeurs.....	20
Figure 10 : Compacteur	20
Figure 11 : Tamiseur	20
Figure 12 : Compresseur	20
Figure 13 : Schéma de fabrication d'un comprimé ORAPEN®	20
Figure 14 : PH-mètre-conductimètre.....	23
Figure 15: Appareil de Karl Fisher.....	24
Figure 16: Balance.....	26
Figure 17 : Friabilité.....	27
Figure 18: Duré mètre	27
Figure 19: Délité mètre.....	29
Figure 20: Mise en forme d'un médicamentmin % = -1.21 %.....	35

Liste des tableaux

Tableau 1: Les médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTICAL	9
Tableau 2: les valeurs de PH des trois essais	31
Tableau 3: les valeurs de KF des trois essais	31
Tableau 4: Résultats du contrôle physico-chimique du ORAPEN® (principe actif).....	32
Tableau 5: les valeurs des Volume et Poids de la solution standard et échantillon	32
Tableau 6: les valeurs de pèse 20 comprimés	33
Tableau 7: les valeurs de dureté de 10 comprimés.....	35
Tableau 8: les valeurs de pèse le poids 10 comprimés ensemble.....	35
Tableau 9: Résultats du contrôle physico-chimique du ORAPEN (mélange final)	36
Tableau 10: les valeurs des Volume et Poids de la solution standard et échantillon	36
Tableau 11: les valeurs de pèse 20 comprimés	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 12: les valeurs de dureté de 10 comprimés.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 13: les valeurs de pèse le poids 10 comprimés ensemble.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 14: les valeurs de KF des trois essais	37
Tableau 15: Résultats du contrôle physico-chimique du ORAPEN (produit fini).....	38

Liste des abréviations, des symboles et des unités

CP : Comprimés

UI : Unité International

KF : Karl Fisher

MM : Masse Moyen

Std : Standard

Ech : Echantillon

FR : Friabilité

PF : Produit Fini

PV : Pénicilline V

°C : Degré Celsius

Kg : Kilogramme

µg: Microgramme

mg : Milligramme

ml : Millilitre

µg/ml : Microgramme Par Millilitre

min : Minute

mm : Millimètre

M : Mole(S) Par Litre

nm : Nanomètre

N : Newton

% : Pourcent

Résumé

Le travail présenté a porté sur le contrôle de la qualité physico-chimique d'un échantillon de matière première (principes actifs et excipients) d'un antibiotique sous forme sèche (comprimé), le ORAPEN® 1500000UI/CP ; de la classe des sulfamides produit par l'unité ANTIBIOTICAL de SAIDAL-Médéa- et de trois échantillons de produit fini prélevés après blistérage au début, au milieu et à la fin de la fabrication.

Les analyses physico-chimiques de la matière première en principes actifs et en excipients ont englobé les caractères organoleptiques, les tests d'identifications et les différents essais : Etaux lourds, perte à la dessiccation, cendres sulfuriques et la teneur. Cette matière première est de bonne qualité et est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne. Les propriétés physico-chimiques du produit fini (ORAPEN® 1500000UI/CP), telles que le dosage en principes actifs et la libération de ces derniers sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne et analogues aux résultats obtenus par le laboratoire de contrôle de qualité de l'unité ANTIBIOTICAL de SAIDAL.

Mots clés : contrôle de qualité, ORAPEN®1500000UI/CP, Comprimé.

ركز العمل المقدم على التحكم في الجودة الفيزيائية والكيميائية من المواد الأولية، من المضادات الحيوية في شكل قرص جاف، وهو اوربان 1500000 , من فئة السلفوناميد التي تنتجها وحدة المضادات الحيوية في صيدال المدية.

تضمنت التحليلات الفيزيائية والكيميائية للمادة الأولية في مبادئ نشطة وسواغ الشخصيات الحسية، واختبارات تحديد الهوية والاختبارات المختلفة: الرذائل الثقيلة، وفقدان التجفيف، والرماد الكبريتي والمحتوى. هذه المواد الأولية ذات نوعية جيدة وتتوافق مع معايير دستور الأدوية الأوروبي. إن الخواص الفيزيائية والكيميائية للمنتج النهائي، مثل جرعة المكونات النشطة وإطلاقها، تتوافق مع معايير دستور الأدوية الأوروبي وتتشابه مع النتائج التي حصل عليها مختبر مراقبة الجودة بالوحدة المضادات الحيوية في صيدال المدية.

لكلمات المفتاحية: مراقبة الجودة، اوربان 1500000، قرص.

The work presented focused on the control of the physico-chemical quality of a sample of raw material (active ingredients and excipients) of an antibiotic in dry form (tablet), ORAPEN® 1500000UI / CP; of the sulfonamide class produced by the ANTIBIOTICAL unit of SAIDAL- Medea and three finished product samples taken after blistering at the beginning, middle and end of manufacture.

The physicochemical analyzes of the raw material in active principles and excipient included the organoleptic characters, the identification tests and the various tests: heavy vices, loss on drying, sulfuric ash and the content. This raw material is of good quality and complies with the standards of the European Pharmacopoeia. The physico -chemical properties of the finished product (ORAPEN® 1500000UI / CP), such as the dosage of active ingredients and their release are in accordance with the standards of the European Pharmacopoeia and similar to the results obtained by the laboratory of quality control. The ANTIBIOTICAL unit of SAIDAL.

Key words: quality control, ORAPEN®1500000UI/CP, Coprime.

SOMMAIRE

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations, des symboles et des unités

Introduction générale

Chapitre I Historique et présentation du groupe SAIDAL

INTRODUCTION	2
I.1 Historique du groupe SAIDAL	3
I.2 Filiales du groupe SAIDAL	4
I.3 Présentation de la filiale ANTIBIOTICAL	5
I.4 Organisation du groupe SAIDAL	6
I.4.1 La direction générale du groupe	6
I.5 Schéma de complexe	7
I.5.1 Département A : fabrication pénicillinique	8
I.5.2 Département B : fabrication Non pénicillinique	8
I.5.3 Laboratoire de contrôle	8
I.6 Les médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTICAL	9

Chapitre II Généralités sur les médicaments

II.1 Définition d'un médicament	10
II.2 Origines des médicaments	10
II.3 Mise en forme d'un médicament	10
II.4 Compositions du médicament	11
II.4.1 Principe actif	11
II.4.2 Excipient	11
II.4.3 La technologie de fabrication	11
II.4.4 Le conditionnement	12
II.5 La Pharmacologie	12
II.6 Qualité du médicament	12
II.6.1 Définition de la qualité	12
II.6.2 Assurance de la qualité	12
II.7 Les Formes Pharmaceutiques	13

Chapitre III Procédés de fabrication du comprimé ORAPEN au niveau de SAIDAL, Médéa

III.1	Les antibiotiques	14
III.2	Définition générale de pénicilline	14
III.3	Définition ORAPEN® (pénicilline V)	14
III.4	Structure de la pénicilline V	14
III.5	Composition de ORAPEN	15
III.5.1	Le principe actif de ORAPEN	15
III.5.2	Les excipients.....	15
III.6	Indication thérapeutique de l'ORAPEN®	17
III.7	La fabrication d'un Comprimé	18
III.8	Schéma de fabrication d'un comprimé ORAPEN® :	20

Chapitre IV Contrôle de qualité du comprimé ORAPEN®

Introduction.....	21
IV.1 But du contrôle de la qualité	21
IV.2 Contrôle qualité d'un médicament	21
IV.3 Contrôle des comprimés	22
IV.3.1 Le contrôle physico-chimique.....	22

Chapitre V Résultats et discussion

V.1 Résultats obtenus sur la Pénicilline V acide (principe actif)	31
V.2 Résultats du contrôle en cours de fabrication (mélange finale)	32
V.3 Résultats du contrôle du produit fini.....	36

Conclusion	38
-------------------------	-----------

Références bibliographiques.....	40
---	-----------

ANNEXE

Résumé

Introduction générale

Un médicament est un produit pharmaceutique destiné à guérir l'homme, sa conception, sa fabrication et sa consommation doit répondre à des normes strictes, de sorte que son utilisation ne comporte aucun risque pour le consommateur à des quantités bien définies pour éviter toute contre-indication.

L'industrie pharmaceutique doit fournir au patient « le malade », un produit ou médicament exactement conforme : sûr et fiable. Il doit obéir à un système d'assurance et qualité. Il doit aussi garantir l'efficacité du contrôle et la conformité de toutes les opérations avec la fabrication de produit afin d'éviter tous les risques pouvant altérer la qualité du médicament et conforme au codex médical et à la pharmacopée :

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire définissant notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies. La Pharmacopée comprend les textes directement applicables par voie d'arrêtés ministériels publiés au Journal Officiel de la République.

La validation de méthode de dosage d'un médicament est l'un des moyens d'action pour assurer leur qualité ou validation analytique, que ce soit pour les matières premières « au cours de fabrication » et du produit fini.

Cette dernière tâche a été confiée à l'entreprise nationale SAIDAL qui a produit une gamme de produits pharmaceutiques assez large à travers l'unité de production implantée sur le territoire national.

Dans le cadre de notre projet de fin d'étude proposé par l'unité L'ANTIBIOTIQUE de Médéa, notre étude a porté sur le contrôle et la validation d'une méthode de dosage du principe actif d'un médicament « ORAPEN® », sous forme comprimé.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au suivi des étapes de fabrication de cet antibiotique et des contrôles de qualité de ce produit. Ainsi notre travail comportera cinq chapitres :

Le 1^{er} Chapitre consiste en une présentation du complexe SAIDAL.

Le 2^{ème} Chapitre décrira Généralités sur les médicaments.

Le 3^{ème} Chapitre décrira Méthode de fabrication de la comprimé ORAPEN au niveau de SAIDAL, Médéa.

Le 4^{ème} Chapitre décrira Contrôle de qualité de la comprimé ORAPEN®. Tandis que le 5^{ème} Chapitre sera consacré à la présentation de l'ensemble des résultats obtenus.

I. Chapitre I

Historique et
présentation du
groupe SAIDAL

INTRODUCTION

De nos jours, l'industrie pharmaceutique nationale se voit heurtée à de nombreux défis : Promouvoir l'activité de la recherche, développer de nouveaux produits et améliorer la qualité de ces derniers, gérer son capital humain en fonction de sa stratégie, améliorer le service rendu au client. Pour relever ces défis l'entreprise doit adapter sa stratégie en fonction de son environnement économique et politique et prendre des décisions en fonction des données du marché visé [1].

En effet, le marché algérien du médicament est, et restera longtemps, le plus important et le plus solvable de la région Maghrébine. En effet, les dépenses de santé croient considérablement en Algérie en raison de la combinaison de plusieurs facteurs, notamment l'accroissement de la population et l'évolution de la pyramide des âges, l'aspiration au bien-être et l'accroissement rapide des maladies contemporaines, Tous ces facteurs conjugués révèle une importante couverture sociale qui doit répondre aux normes médicales [1].

Ainsi, le Groupe SAIDAL doit profiter de ce nouveau contexte pour renforcer sa position de Leader National des médicaments génériques et conquérir de nouveaux marchés. Ceci ne peut se faire qu'à travers une politique de marketing qui passe de l'ancienne conception « l'important est de produire » vers une nouvelle conception « l'important est de vendre un produit de qualité et plus performant » à travers :

- L'identification des besoins médicaux du marché,
- La connaissance des perspectives du marché,
- Rester compétitif face à la concurrence.

C'est dans ce courant d'idées que nous avons orienté notre étude. Nous avons établi de façon statistique, un prévisionnel des ventes des produits de l'unité Commerciale Est de SAIDAL et analysé en profondeur la gamme des produits SAIDAL notamment certaines classes thérapeutiques de spécialités : cardiologie, endocrinologie et psychiatrie. Pour ce faire, nous avons entrepris une enquête auprès des pharmaciens d'Officine de la région de Batna visant à évaluer la commercialisation de ces mêmes produits [1].

L'étude du prévisionnel des ventes nous a incité à élargir notre recherche et proposer une analyse de l'environnement de l'entreprise en fonction des résultats obtenus, ce qui constitue une application concrète du prévisionnel des ventes et permet le passage de ce dernier à la décision stratégique [1].

I.1 Historique du groupe SAIDAL

Actuellement, SAIDAL est une Société par actions, au capital de 2,5 milliards de dinars algériens. 80 % du capital du Groupe SAIDAL sont détenus par l'État et les 20 % restants ont été cédés en 1999 à des investisseurs institutionnels et à des personnes physiques [1].

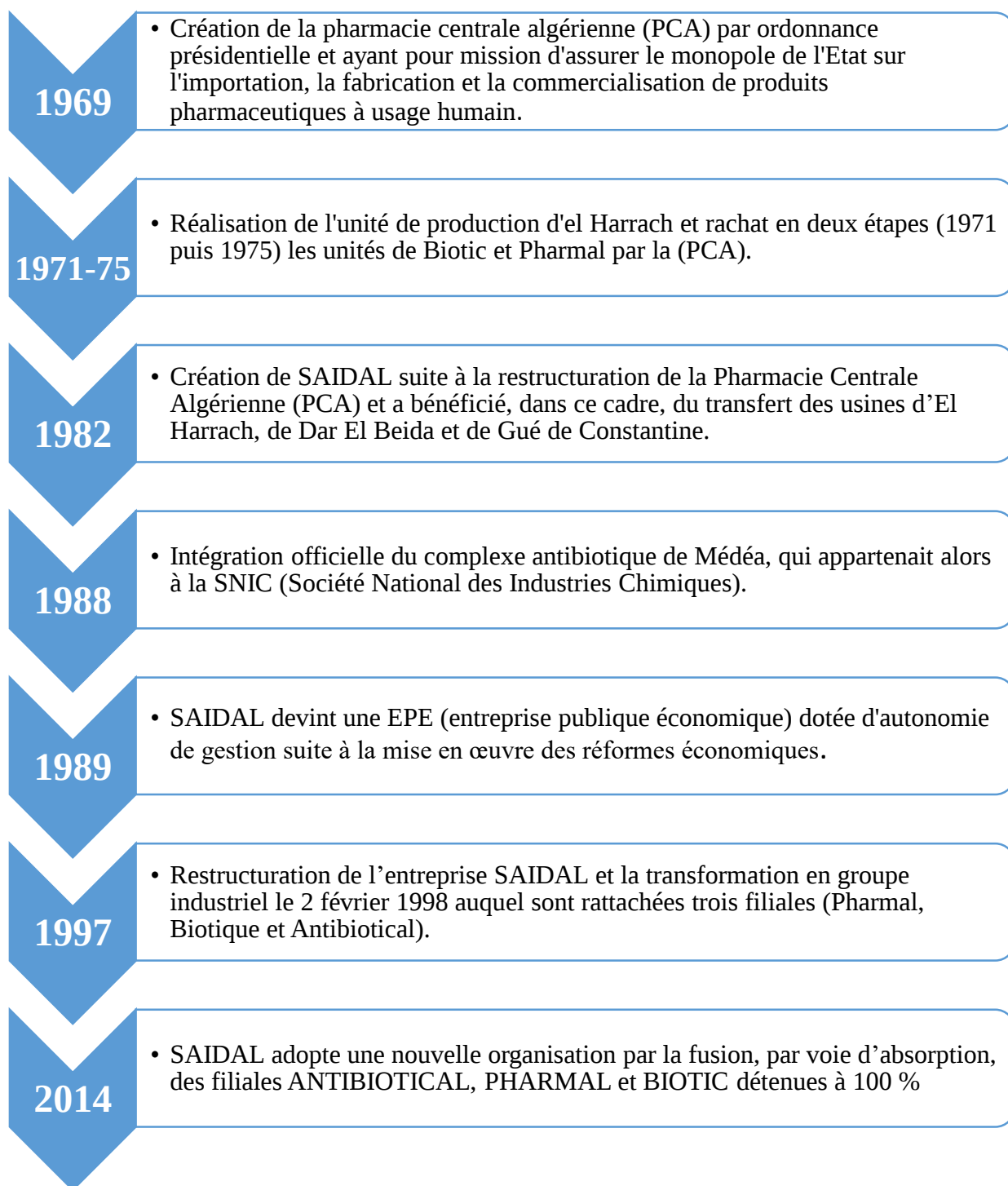


Figure 1 : Historique De SAIDAL (1969-2014)

I.2 Filiales du groupe SAIDAL

SAIDAL a plusieurs filiales sur le territoire national : filiale BIOTIC, filiale FARMAL, filiale ANTIBIOTICAL, et autres. La figure, ci-dessous représente les différentes filiales, leur emplacement et les médicaments fabriqués dans l'entreprise [1].

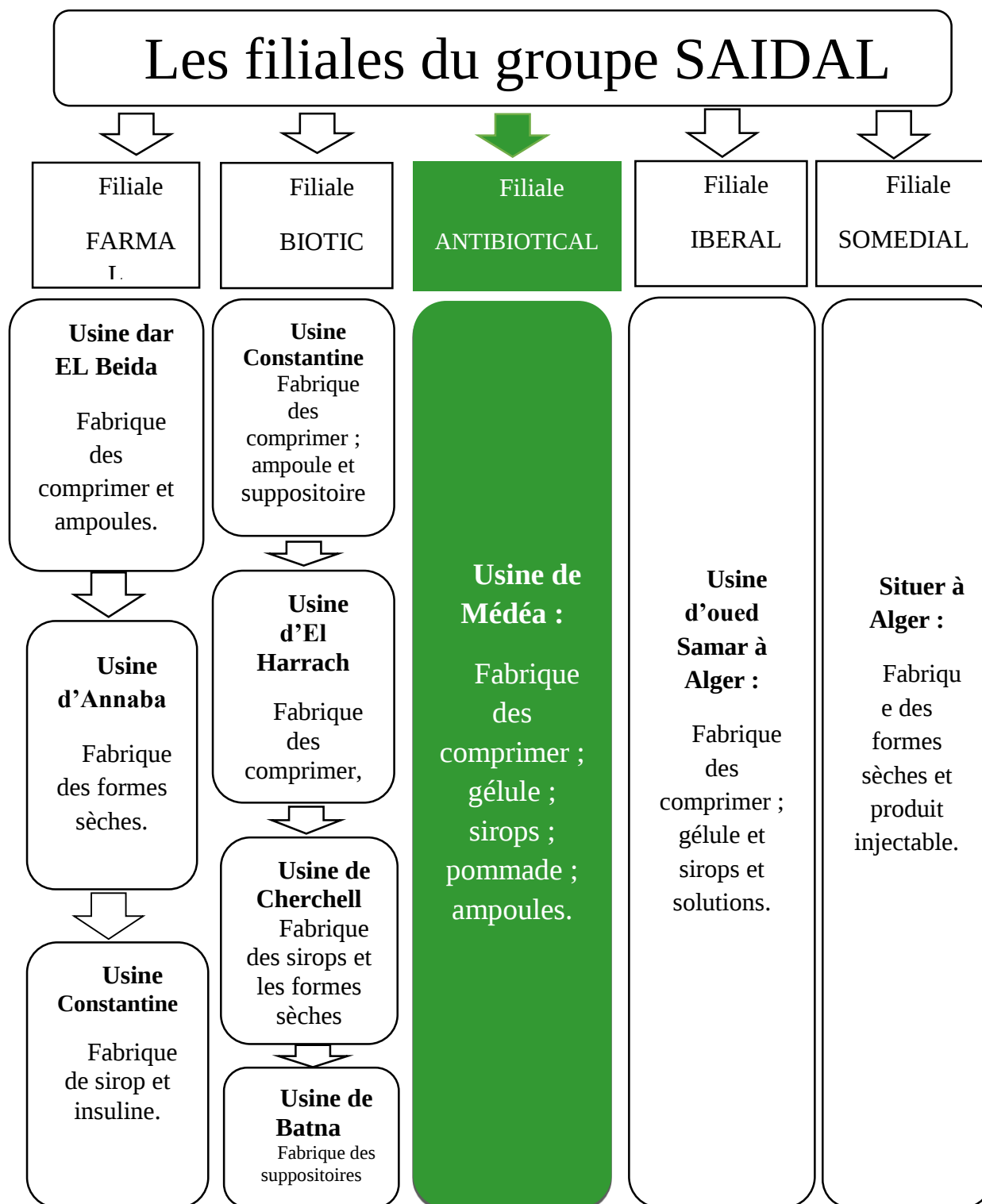


Figure 2 : Les filiales du groupe SAIDAL

I.3 Présentation de la filiale ANTIBIOTICAL

Cette filiale est située à Médéa, démarrée en 1986, est spécialisée dans la production des antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques. Elle est dotée des installations nécessaires à la fabrication des médicaments depuis l'obtention du principe actif jusqu'à sa mise en forme galénique. Le complexe contient 25 hectares, dont 19 hectares bâtis.

Le complexe antibiotique de Médéa dispose de plusieurs bâtiments et annexes à savoir :

- Un bâtiment de production de matières premières en vrac par fermentation.
- Un bâtiment de production des matières premières vrac par synthèse chimique à partir des produits de la fermentation.
- Deux bâtiments de production de Spécialités Pharmaceutiques, l'un consacré aux Produits pénicilliniques et l'autre aux non pénicilliniques.
- Une unité de production d'articles de conditionnement (imprimerie).
- Des services généraux nécessaires au fonctionnement de ces installations [1].



Figure 3: Les filiales ANTIBIOTICAL de SAIDAL

I.4 Organisation du groupe SAIDAL

Le Groupe SAIDAL a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC. Cette décision approuvée par ses organes sociaux a donné lieu à une nouvelle organisation comportant [1].

I.4.1 La direction générale du groupe

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales

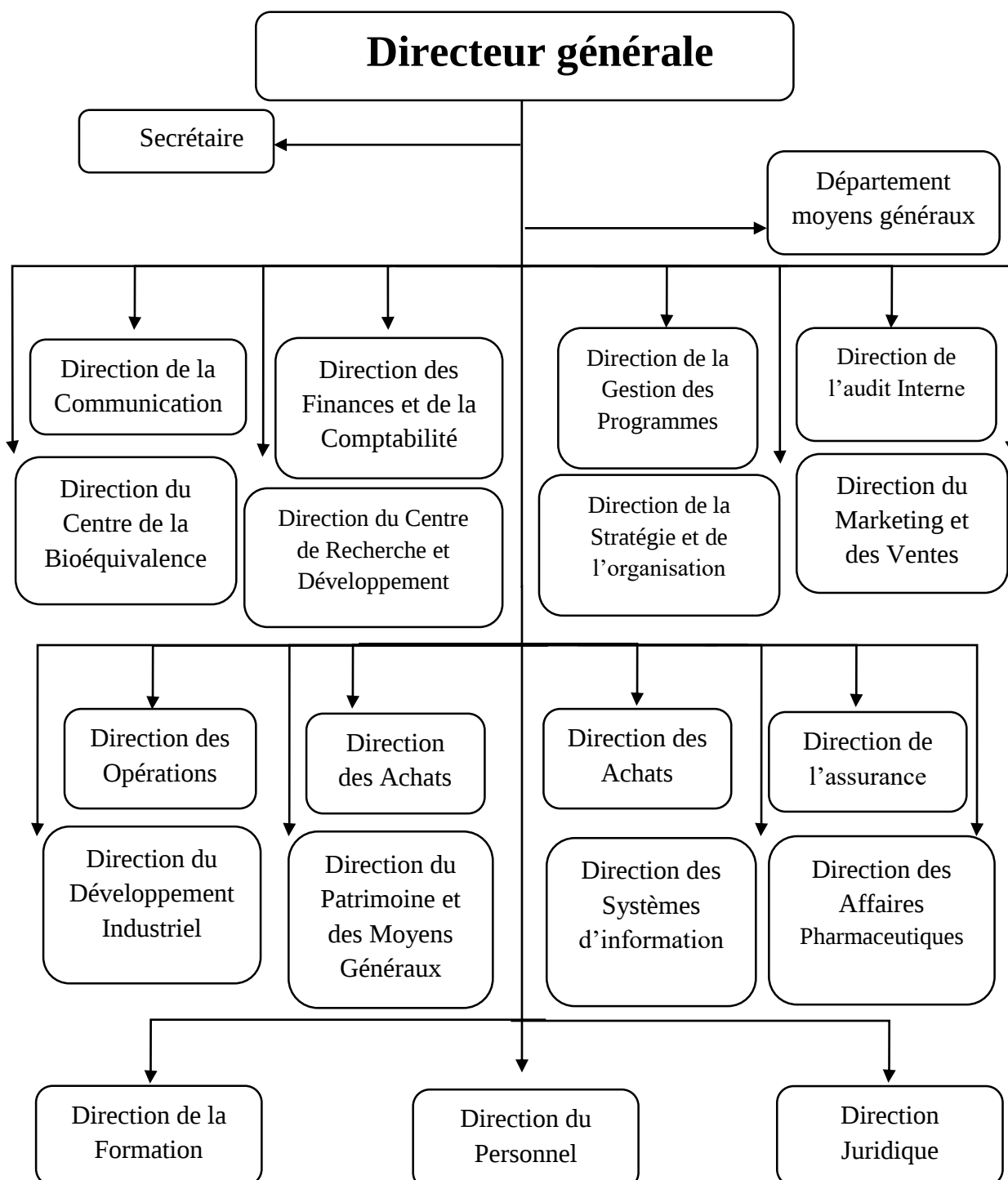


Figure 4: L'organigramme de la filiale ANTIBIOTICAL de groupe SAIDAL

I.5 Schéma de complexe

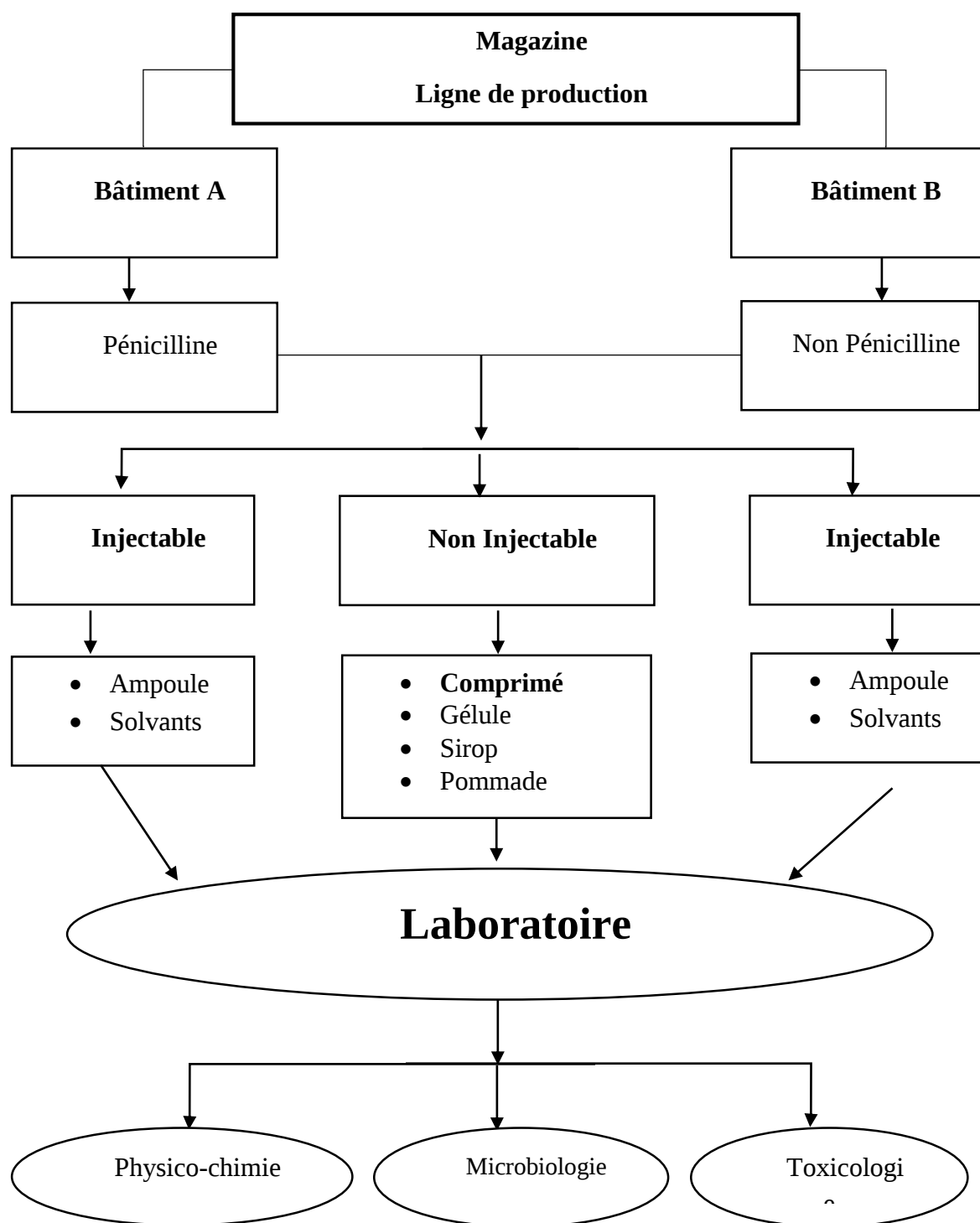


Figure 5: schéma du complexe SAIDAL

I.5.1 Département A : fabrication pénicillinique

C'est un grand bâtiment au quel se fait la production des médicaments à base de pénicilline, il contient plus de 4 ateliers de fabrication. Chaque atelier contient un type de médicament, les différents types de médicaments dans le bâtiment A sont les suivants :

- Les Solutions injectables
- Les comprimés
- Les poudres pour sirop

I.5.2 Département B : fabrication Non pénicillinique

C'est un grand bâtiment au quel se fait la production des médicaments à base des différents principes actifs non pénicillinique, il contient plus de 4 ateliers de fabrication. Chaque atelier contient un type de médicaments, les différents types de médicament dans le bâtiment B sont les suivants :

- Les Solutions injectables
- Les Pommades
- Les comprimés pelliculés
- Les gélules

I.5.3 Laboratoire de contrôle

Le laboratoire de contrôle de qualité fonctionne en parallèle avec la production en effectuent les analyses physico-chimiques, microbiologiques et toxicologiques qui s'imposent en donnant les ordres et les orientations nécessaires.

I.6 Les médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTICAL

Dans la filiale antibiotique, différents médicaments sont fabriqués dans les deux bâtiments A et B, on peut citer :

Tableau 1: Les médicaments fabriqués par filiale ANTIBIOTICAL

Bâtiment A			
Comprimé	Gélule		Sirop
ORAPEN (Médicament Suivi) AMOXILINE PARALGON	AMOXIPENE LAMOCXLINE		ORAPEN AMOXILINE
Bâtiment B			
Gélule	Injectable	Sirop	Pommade
AMLORIDAL DOXILINE MITROJYLE	COBAMINE CLOSAMIDE CLOFINAL TIGZAZON	HEPTAGYL SULAMINE EXIMALEX ALARFAN	MYCOCIDE BITAZONE BITASYLE LAMIDAZE CLOMYCINE

II. Chapitre II

Généralités sur les médicaments

II.1 Définition d'un médicament

Le médicament est défini par l'organisation mondiale de la santé l'OMS comme substance ou composition ayant des propriétés curatives 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 des fonctions organiques. Ils proviennent de végétaux, d'animaux, de microorganismes ou de la chimie fine (synthèse).

On peut distinguer différents types de médicaments selon leur utilisation, leurs composants, leur mode d'enregistrement réglementaire etc. : [3]

- médicament générique.
- médicament bio similaire .
- médicament orphelin.
- médicament biologique.
- médicament à base de plantes.
- médicament essentiel

II.2 Origines des médicaments

A. **Naturelle** : les principes actifs sont isolés dans ce cas à partir du Règne :

-Animal, végétal et minérale

B. **Semi-synthétique** : substance naturelle + substance chimique.

C. **Synthétique** : Molécule obtenue par synthèse organique [2].

II.3 Mise en forme d'un médicament

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principe actifs et d'excipients. L'ensemble étant contenu dans un récipient [4].

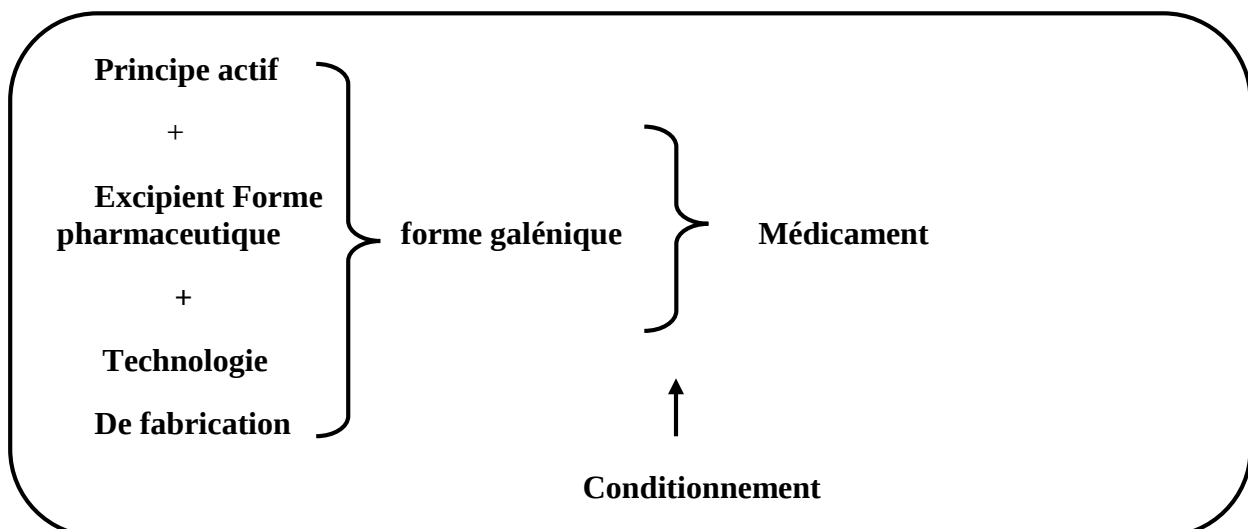


Figure 6: Mise en forme d'un médicament

II.4 Compositions du médicament

Ils sont constitués de principes actifs qui agissent sur la cible, d'excipients et d'additifs pour les caractères organoleptiques [3].

II.4.1 Principe actif

Le principe actif est la molécule biologique, minérale ou organique, naturelle ou synthétique, qui confère au médicament son activité thérapeutique. L'activité biologique et la toxicité de cette molécule sont appréciées par des tests appropriés et comparatifs. Sa structure chimique est le plus souvent connue [3].

II.4.2 Excipient

C'est une substance inactive par elle-même sur la maladie, mais qui facilite l'administration, la diffusion et la conservation du principe actif médicament. Son principe de qualité est l'inertie vis-à-vis du principe actif, de l'emballage et de l'organisme.

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manque.

- Les diluants : ce sont des substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue
- Les liants : ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante.
- Les lubrifiants : ce sont des agents d'écoulement, des agents antifriction ou anti adhérents.
- Déliant : les déliant sont généralement appelés désintégrant. Ceux 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 [5].

II.4.3 La technologie de fabrication

Dans l'industrie pharmaceutique, de nombreux procédés de fabrication sont validés afin d'assurer la qualité des produits. Le procédé de fabrication de n'importe quel médicament peut contenir différentes étapes : la pesé, mélangeage, homogénéisation, compression, broyage, opération et laboratoire ...et autres [3].

II.4.4 Le conditionnement

Le produit fini peut être conditionné dans de nombreux emballage : flacons de verre ou de matière plastique, boîtes, pots, tubes, sachets, ampoules stériles...etc. Ces boîtes sont destinées à protéger ce médicament tout au long de son parcours. C'est aussi un support important d'information dont la qualité contribue au bon usage du médicament. A l'intérieur de la boîte, il y a la notice explicative qui a pour rôle de guider le mode d'utilisation selon la prescription médicale afin d'éviter les erreurs ou les quantités administrées au patient, et à informer des effets indésirables, des interactions du médicament, des conditions de conservation, etc [3].

II.5 La Pharmacologie

La pharmacologie est la science du médicament (Pharmaco= médicament, logo= discours)

L'effet thérapeutique d'un médicament dépend de :

- Sa pharmacocinétique = son « devenir » dans l'organisme
(Absorption, distribution, métabolisme, élimination)
- Sa pharmacodynamie = son action sur l'organisme (action sur des récepteurs, des enzymes...)

II.6 Qualité du médicament**II.6.1 Définition de la qualité**

C'est l'ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit qui lui confère l'efficacité. Ou bien ; c'est l'aptitude d'un produit à satisfaire les besoins des utilisateurs [6].

II.6.2 Assurance de la qualité

C'est la mise en œuvre d'un ensemble approprié des dispositions préétablies et systématiques nécessaire pour l'obtention de la qualité requise.

L'assurance de la qualité comprend donc :

- Bonnes pratiques de fabrications (B.P.F) :

Les bonnes pratiques de fabrication (B.P.F) visent à promouvoir les dispositions prises pour que les produits soient constamment fabriqués et contrôlés selon les normes appropriées à leurs usages en conformité avec les exigences de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans le domaine pharmaceutique des règles de B.P.F ont été proposées afin de valoriser les études scientifiques destinées à définir les propriétés des produits pharmaceutiques.

Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et à l'importance des fabrications [6].

- Contrôle de la qualité :

Le contrôle des matières première et des produits finis est obligatoire et pour qu'il puisse être exercé efficacement il faut que la conjugaison de laboratoire soit bien équipée, aminée par des pharmaciens analystes dans au moins deux département de base :

- Département des essais physico-chimique.
- Département des essais microbiologiques [6].

II.7 Les Formes Pharmaceutiques

La mise en forme pharmaceutique de l'ensemble principe actif et excipient est le domaine de la pharmacie galénique [7].

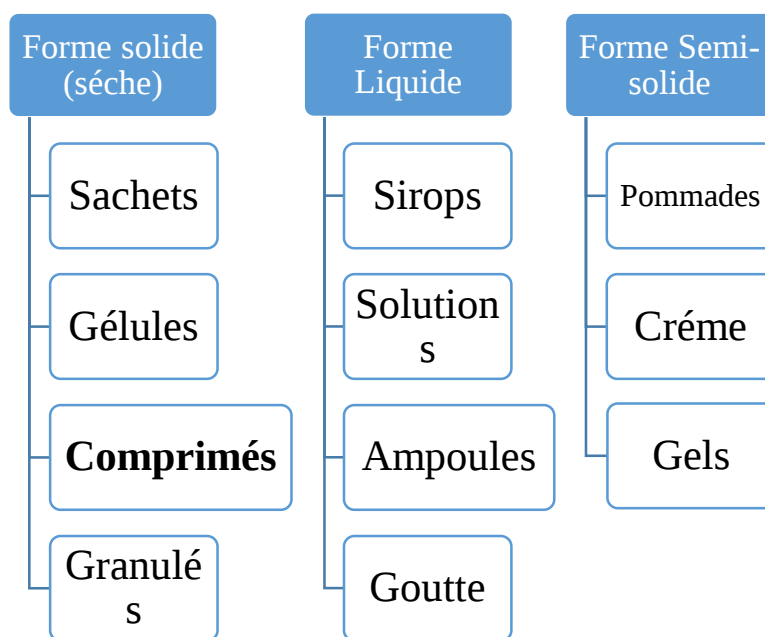


Figure 7: Les différentes formes de médicament

III. Chapitre III

Procédés de fabrication du
comprimé ORAPEN au
niveau de SAIDAL, Médéa

III.1 Les antibiotiques

Les antibiotiques sont les médicaments les plus connus du public. Ce sont des substances qui ont la propriété de détruire les bactéries. Les antibiotiques sont inactifs contre les virus et ne s'attaquent qu'aux bactéries. Ce sont plus que des " bactériostatiques " qui sont des substances qui empêchent la multiplication des bactéries sans pour autant les détruire, et que les " antiseptiques " qui évitent seulement le développement de germes en général.

L'origine du mot antibiotique vient du grée anti : « contre » et bios : « la vie » [6].

III.2 Définition générale de pénicilline

Les pénicillines naturelles sont des molécules synthétisées par certains champignons microscopiques de la famille des *Penicillium*.

Elles ont des propriétés antibiotiques bactériostatiques : elles empêchent la synthèse de la paroi bactérienne et bloquent donc la prolifération des bactéries.

Ce sont les premiers antibiotiques obtenus à l'échelle industrielle et leur utilisation pour traiter les infections a entraîné une véritable révolution médicale au cours de la deuxième moitié du vingtième siècle [8].

III.3 Définition ORAPEN® (pénicilline V)

La phénoxy méthylpénicilline (pénicilline V) est un antibiotique bactéricide de la famille des bêta lactamines, du groupe des pénicillines naturelles, du type des phynoxypénicillines. La phénoxy pénicilline est l'acide (2S, 5R, 6R) -3,3-diméthyl-7-oxo-[(phénoxyacétyl)amino] -4-thia-1-azabicycloheptane-2-carboxylique, substance élaboré par certaines souches de *Penicillium notatum* ou par d'autres organismes apparentés, dans un milieu de culture additionné d'un précurseur de chaîne latérale (acide phénoxyacétique), ou obtenu par tout autre moyen (acylation de l'acide 6-aminopénicillanique).

La pénicilline V ou phénoxy méthylpénicilline est administrable par voie orale [8].

III.4 Structure de la pénicilline V

La structure de base des pénicillines consiste en un noyau thiazolidine (5 membres dont le soufre avec lequel débute la nomenclature des liaisons chimiques) fusionné à un noyau β -lactame (4 membres ayant un carbone à la position 6).

Pour la pénicilline V, la chaîne latérale en C 6 est composée de l'acide phénoxyacétique [8].

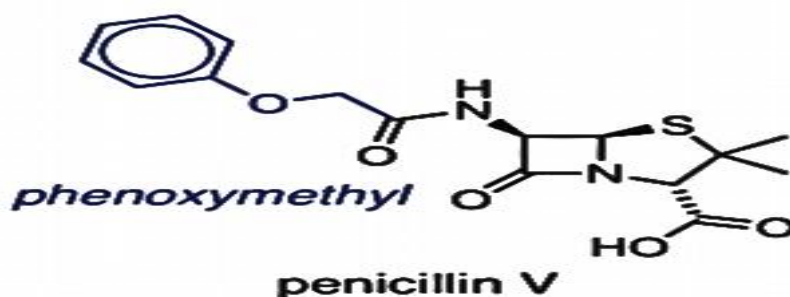


Figure 8: Structure chimique de la pénicilline V

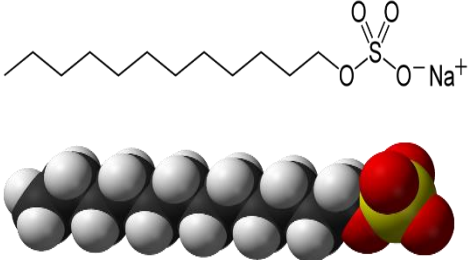
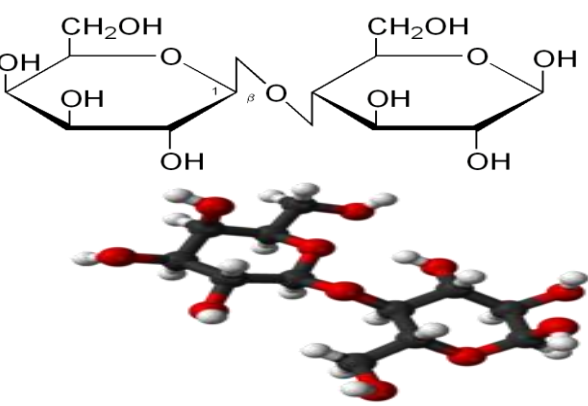
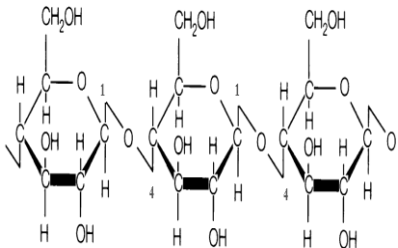
III.5 Composition de ORAPEN

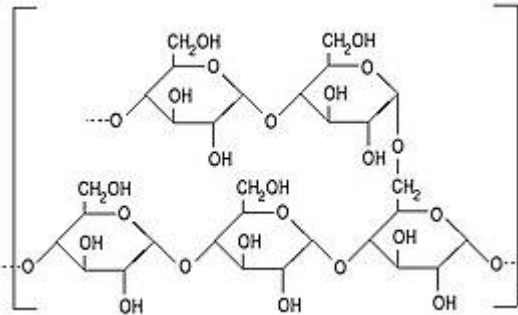
III.5.1 Le principe actif de ORAPEN

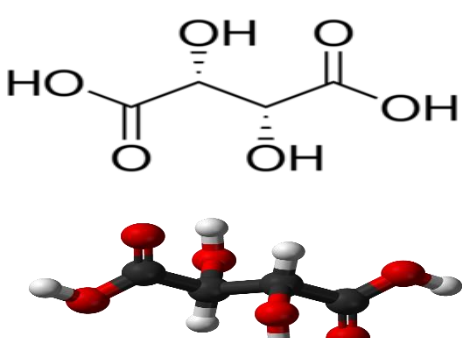
Pénicilline V(phénoxyméthylpénicilline)	
Formule chimique	Formule brute : $C_{16}H_{18}O_5S$ Masse molaire : 350.39g/mol Phenoxyethylpenicillin $C_{16}H_{18}N_2O_5S$
Caractères	Aspect : • Poudre cristalline blanche, inodore Solubilité : • Très peu soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'alcool et dans acétone, insoluble dans les huiles fixes.

III.5.2 Les excipients

Excipients	Caractères	Formule chimique
	Aspect : Petits cristaux, blancs ou jaune clair ayant une	Formule brute : $C_{12}H_{25}NaO_4S$

Laurylsulfate De Sodium	légère odeur caractéristique. Solubilité : facilement soluble dans l'eau en formant une solution opalescente.	Masse molaire : 288.379g/mol 
Lactose Monohydrate	Aspect : poudre blanchie, à écoulement facile. Solubilité : facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol.	Formule brute : $C_{12}H_{22}O_{11}$ Masse molaire : 342.297 g/mol Lactose 
Cellulose Microcristalline (Avicel Ph102)	Aspect : poudre fine, et couleur blanche, inodore. Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans les solvants organiques et dans les acides dilués, peu soluble dans la solution diluée de l'hydroxyde de sodium.	Formule brute : $C_6H_{10}O_5$ Masse molaire : 162.1406 g/mol 

Carboxymethyl Amidon Sodique (Amidon Glycolate Sodique)	Aspect : poudre blanche, insipide (sans saveur), inodore, relativement fluide. Solubilité : une dispersion à 2%(p/v) dans de l'eau froide, après repos donne une couche fortement hydratée	Formule brute : $(C_6H_{10}O_5)_n$ Masse molaire : 152 g/mol 
--	--	--

Acide Tartrique	Aspect : poudre blanchie, cristalline, inodore, stable à l'air, de granulométrie (<à150Nm). Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool.	Formule brute : $C_4H_6O_6$ Masse molaire : 150.0868 g/mol 
------------------------	--	---

III.6 Indication thérapeutique de l'ORAPEN®

ORAPEN® est indiqué dans le traitement et la prévention de certaines infections dues à des bactéries considérées sensibles à cet antibiotique, notamment :

- Dans le traitement de certaines angines et de certaines infections de peau.
- Dans la prévention :
 - Des rechutes de rhumatisme articulaire aigu
 - De l'érysipèle récidivant.
 - De la scarlatine pour les personnes en contact avec un malade.

- De certaines infections chez les personnes n'ayant plus la rate fonctionnelle et chez les personnes atteintes de certaines formes de drépanocytose (malade héréditaire des globules rouges).

III.7 La fabrication d'un Comprimé

Lors de la fabrication, les médicaments suivent un cycle industriel qui les fait passer des matières premières au produit fini tel qu'on le voit dans les pharmacies. Ce cycle n'est pas exactement le même en fonction de la forme galénique qu'aura le médicament au final.

➤ Matières premières

Nous apportons les matières premières nécessaires à la fabrication du médicament et fournissons les quantités nécessaires pour démarrer le processus de fabrication.

Principe actif :

- Pénicilline V

Les excipients :

- Laurylsulfate De Sodium
- Lactose Monohydrate
- Cellulose Microcristalline (Avicel Ph102)
- Carboxyméthyl Amidon Sodique (Amidon Glycolate Sodique)
- Acide Tartrique

➤ Mélange initial

Lors de la préparation des matières premières, nous les mettons dans un mélangeur. Nous ouvrons un mélangeur et introduisons complètement le principe actif dans le mélangeur et y ajoutons les quantités d'excipients pondérés tels que le monohydrate de lactose, l'acide tartrique, la cellulose microcristalline et le carboxyméthylamidon, amidon sodique. Nous fermons le mélangeur, l'allumons et attendons 30 minutes.

➤ Compactage

C'est une compression à l'aide de presses :

- Presses à comprimer qui donnent des comprimés très durs appelés « briquettes ».
- Presses à cylindres où la poudre est compactée en plaques entre les 2 cylindres.

➤ **Tamisage**

Après la phase de compactage, nous la tamisons pour obtenir une poudre fine.

➤ **Mélange final**

Lorsque vous avez terminé les phases compactage et tamisage, nous prenons une quantité de chaque étape et la plaçons dans un mélangeur. Nous ajoutons également des quantités d'excipients. Fermez le mixeur et attendez 15 minutes

➤ **Compression**

Cette étape a lieu uniquement pour les comprimés. Cela consiste à transformer la poudre en comprimés en les compressant.

➤ **Conditionnement**

Le conditionnement primaire est le début de la préparation du médicament à sa sortie de l'usine. C'est une série d'opérations comme la mise en sachet pour la poudre ou en pilulier pour les pilules. Tout cela est fait sous une atmosphère contrôlée par une centrale de traitement d'air afin que les médicaments soient aux finals contenus dans un environnement saint.

C'est la dernière étape majeure, le médicament maintenant dans les sacs, boîtes de conserve, plaquettes. Il est placé dans une boîte, les notes sont imprimées et placées dans des boîtes.

III.8 Schéma de fabrication d'un comprimé ORAPEN® :

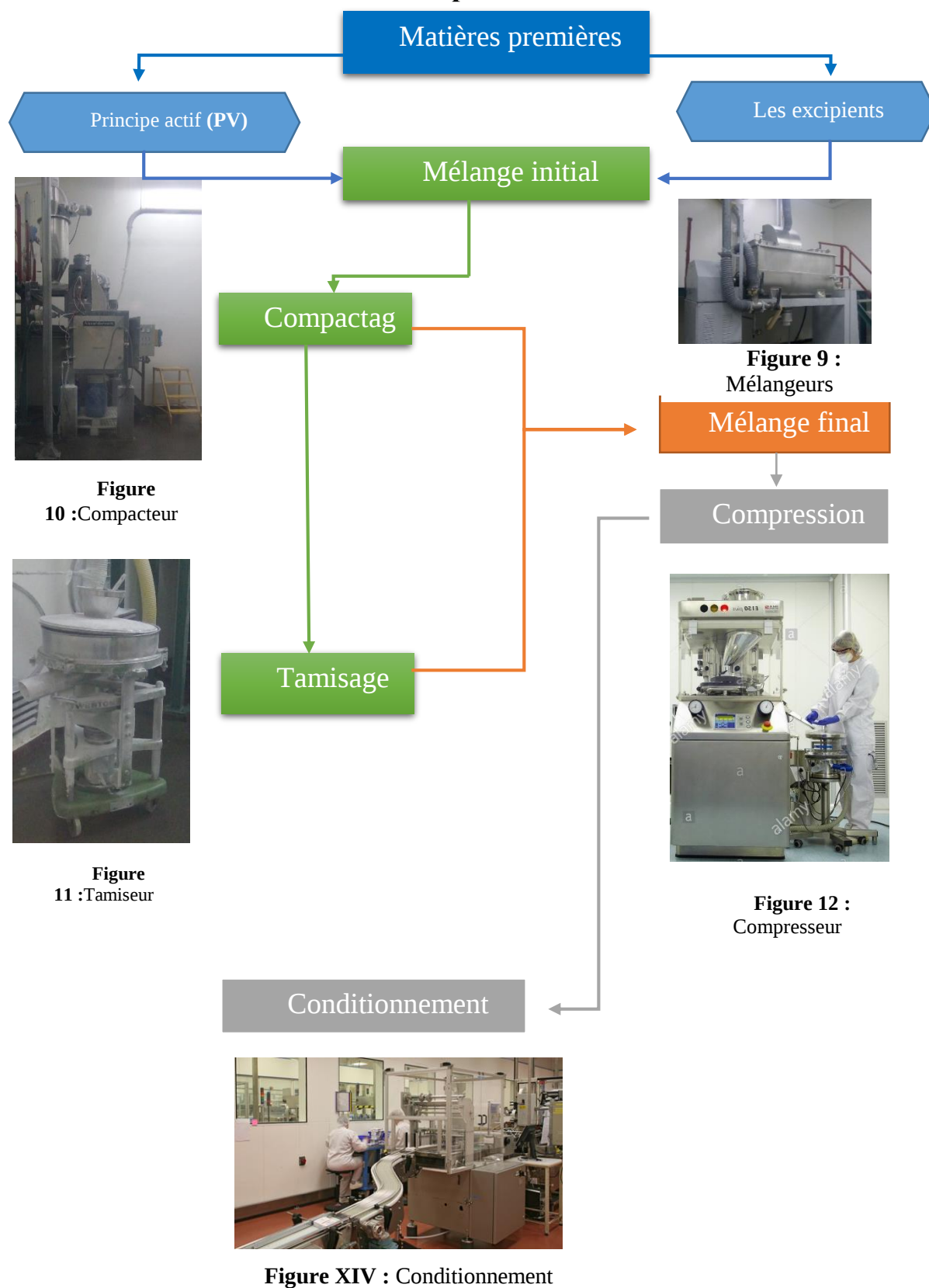


Figure 13 : Schéma de fabrication d'un comprimé ORAPEN®

IV. Chapitre IV

Contrôle de qualité du
comprimé ORAPEN®

Introduction

Le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Le contrôle de qualité permet de déceler les différents types d'erreurs qui existent lors des déterminations d'analyses quantitatives effectuées dans un laboratoire.

- L'erreur peut être grossière lorsqu'elle est due au non-respect du protocole expérimental, à une confusion de réactif, de matériel, à une faute de calcul ou de transcription du résultat. C'est le type d'erreur qui peut être évité. Sa fréquence dépend essentiellement du manipulateur (niveau de formation, cadence de travail, etc.).

- L'erreur est aléatoire lorsqu'elle se produit de façon fortuite ou accidentelle. Elle est due à l'impression d'une mesure consécutive à la défaillance momentanée du manipulateur ou d'un appareil.

- L'erreur systématique lorsqu'elle est due à un appareil déréglé un mauvais réactif [7].

IV.1 But du contrôle de la qualité

Le contrôle de qualité consiste à déceler les erreurs dépassant les limites jugées raisonnables de manière à en corriger les causes ou à les prévenir. En général dans tout laboratoire de biologie, le contrôle du fonctionnement des appareils, de la manipulation ainsi que de la précision et l'exactitude d'une technique sont obligatoires.

Le contrôle effectué à des points clés (points critiques) évite d'engager inopportunément des frais couteux dans la suite des opérations.

Le contrôle final détermine la conformité du produit aux objectifs et le contrôle de la conformité a pour finalité de confirmer que le produit fabriqué localement ou importé répond aux normes homologuées et /ou aux spécifications légales et réglementaires qui le concernent [4].

IV.2 Contrôle qualité d'un médicament

L'OMS s'occupe non seulement des aspects pharmaceutiques de la qualité des médicaments mais encore de l'innocuité et de l'efficacité intrinsèque de leurs principes actifs.

Le contrôle de la qualité consiste à vérifier que les caractéristiques sont conformes à des spécifications préétablies.

Il se fait :

- En amont, sur les intrants (les matières premières).
- En cours de fabrication : étapes intermédiaires (grains, comprimés avant pelliculage...).
- En fin de fabrication, sur le produit fini.
- Le contrôle physico-chimique

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

Le contrôle microbiologique

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

- Le contrôle toxicologique

Les molécules destinées à la thérapeutique humaine doivent subir avant tout des essais cliniques des tests de toxicité aiguë et chronique sur les animaux. Ces tests toxicologiques permettent d'éliminer de très nombreuses molécules dont les risques outrepassent les avantages [4].

IV.3 Contrôle des comprimés

Les contrôles doivent être effectués sur :

- les matières premières : principe actif et excipients.
- sur les phases intermédiaires de fabrication
- sur les comprimés finis

IV.3.1 Le contrôle physico-chimique

IV.3.1.1 Contrôle des matières premières (mélange initiale)

En plus du contrôle de l'identification et de la pureté des principes actifs, des excipients, il est important pour les comprimés de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques des

matières premières (granulométrie, temps d'écoulement...) répondent aux exigences fixées par la réglementation.

Principe actif :

- Pénicilline V

Les excipients :

- Laurylsulfate de Sodium
- Lactose Monohydrate
- Cellulose Microcristalline (Avicel Ph102)
- Carboxyméthyl Amidon Sodique (Amidon Glycolate Sodique)
- Acide Tartrique

➤ **Contrôle Principe actif (Pénicilline V acide) :**

Décrire la méthode d'analyse des paramètres de contrôle physico-chimique de la matière première : pénicilline V

☞ **Matériels**

- Balance
- Karl Fisher
- PH-mètre

➤ **Méthode**

☞ **Aspect**

- Poudre cristalline blanche, inodore.

☞ **Solubilité**

- Facilement soluble dans l'alcool et acétone.
- Très peu soluble dans l'eau.
- Insoluble dans les huiles fixes.

☞ **Cristallinité**

☞ **Ph : 2.5 à 4.0**

Préparez une suspension contenant 30mg/ml de pénicilline V dans l'eau distillée.



Figure 14 : PH-mètre-conductimètre

☞ Teneur en eau (par Karl Fisher)

Détermination sur 100mg de la matière, calculez la teneur en eau en utilisant la formule suivante :

$$\text{Teneur en eau} = \frac{V * F}{P} * 100$$

V : volume de la solution KF (ml).

F : facteur de la solution de dosage KF = 4.2671 (mg/ml)

P : pesée de l'échantillon (mg).



Figure 15: Appareil de Karl Fisher

IV.3.1.2 Contrôle En Cours De Fabrication (mélange finale)

Décrire la méthode d'analyse des paramètres de contrôle physico-chimique du mélange final de ORAPEN.

☞ Matériels

- Balance
- Fioles jaugées de 20ml, 50ml et 100ml.
- Pipette jaugée de 2ml, 5ml, 4ml et 20ml.
- Pipette graduée de 5ml.
- Erlenmeyer.

➤ Méthode

☞ Dosage du principe actif

✓ Titre par méthode iodométrique

L'iodométrie est une méthode chimique où l'on fait appel au couple redox I_2/I^- pour réaliser un dosage indirect. Généralement, on utilise le thiosulfate pour doser le diiode formé

✓ Préparation de la solution standard

Peser 125mg de pénicilline acide standard de référence dans une fiole jaugée de 100ml.

Faire dissoudre avec 3ml de la méthode pour analyse et compléter avec de l'eau distillée jusqu'au trait jauge.

✓ **Préparation de la solution échantillon**

Peser 1800mg de l'échantillon dans une fiole jaugée de 100ml.

Dissoudre et compléter jusqu'au trait de jauge avec le méthanol pour analyse.

Filtrer la solution précédente puis prélever 5ml du filtrat dans une fiole jaugée de 50ml et compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

✓ **Description de la méthode iodométrique**

Après avoir préparé la solution du standard de référence et la solution échantillon nous procédons à deux étapes de la façon suivante :

Etapes inactif

Prélever 4ml de la solution standard dans erlenmeyer de 250ml.

Ajouter 20ml de la solution d'iode à 0.01 N et 0.2ml de l'acide chlorhydrique à 1.2 N

Titre immédiatement cette solution à l'aide du thiosulfate de sodium à 0.01 N, en utilisant quelques gouttes d'amidon à 1% comme indicateur coloré.

Prendre le volume consommé du thiosulfate de sodium à 0.01N soit $V_{inatstd}$.

La solution d'échantillon est traitée de la même façon que la solution standard et Prendre le volume consommé du thiosulfate de sodium à 0.01N soit $V_{inatech}$.

Etapes actif

Prélever 4ml de la solution standard dans erlenmeyer de 250ml.

Ajouter 4ml de la solution d'hydroxyde de sodium à 1 N et 2 goutte de solution de phénolphthaléine à 1%. Laisser reposer pendant 15 min.

Ensuite ajouter 4ml de l'acide chlorhydrique à 1.2 N et 20ml de la solution d'iode à 0.01 N et laisser reposer pendant 15 min.

Titre à l'aide du thiosulfate de sodium à 0.01 N, utilisant quelque goutte de l'amidon à 1% comme indicateur coloré.

Prendre le volume consommé du thiosulfate de sodium à 0.01N soit V_{inatstd} .

La solution d'échantillon est traitée de la même façon que la solution standard et Prendre le volume consommé du thiosulfate de sodium à 0.01N soit V_{inatech} .

✓ Formule de calcul

L'équivalent est donné par la formule suivant :

$$Eq = \frac{\text{Pesée(std)} * \text{puiss(std)} * 4}{\Delta V_{\text{std}} * 100}$$

Pesée (std) : pesée du standard de référence exprimée en mg.

Puiss(std) : puissance du standard de référence exprimée en UI/mg.

$\Delta V(\text{std})$: la différence de volume entre l'actif et l'inactif de la solution standard.

Le titre en pénicilline V dans le mélange est donné par la formule suivant :

$$\text{titre} \left(\frac{\text{UI}}{\text{cp}} \right) = \frac{\Delta V(\text{ech}) * 100 * 50 * Eq(\text{std})}{\text{pesée}(\text{ech}) * 5 * 4} * 1100$$

$\Delta V(\text{ech})$: la différence de volume entre l'actif et l'inactif de la solution échantillon.

Pesée (ech) : pesée du l'échantillon exprimée en mg.

Eq : l'équivalent de standard de référence.

➤ Identification

☞ Uniformité de masse

Pour uniformiser la masse, on réalise des tests sur 2 à 20 comprimés dont l'écart du poids moyen ne doit pas dépasser les 5%.

☞ Poids moyen

Peser 20 comprimés et calculer la moyenne.



Figure 16: Balance

☞ **Titre**

$$\text{titre} \left(\frac{UI}{cp} \right) = \frac{T \left(\frac{UI}{cp} \right) * Pm(mg)}{1100}$$

Pm : Poids moyen des 20 comprimés en mg.

☞ **Test de friabilité**

Les comprimés à tester sont placés dans un friabili mètre qui va leur faire subir des chutes et des frottements pendant 4 min.

La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale. La perte de masse doit être inférieure à 1%.

Conditions opératoire :

- Vitesse : 25tr/mn.
- Durée : 4 min.
- Nombre de comprimés à tester : 10

Méthode :

- Peser les dix comprimé (P₀)
- Introduire les dix comprimés pesés dans l'appareil.
- Mettre en marche l'appareil.
- Le temps d'essai écoulé, reprendre les dix comprimés pour une deuxième pesée (P₁).

✓ **Formule calcul :**

$$FR = \frac{P_0 - P_1}{P_0} * 100$$

FR : friabilité (%).

P₀ : pesée initiale(g).

P₁ : pesée finale(g).



Figure 17 : Friabilité



Figure 18: Duré mètre

☞ Test de dureté

L'essai consiste à faire subir au comprimé une pression croissante jusqu'à écrasement à l'aide d'un Duromètre constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe. En cours de fabrication cet essai permet de fixer la force exercée par les poinçons, si la dureté évolue en cours de compression, on règle la force exercée par les poinçons.

Nombre des comprimés à tester : dix comprimés.

Placer à tour de rôle les dix comprimés dans la partie de l'écrasement du duromètre.

Mettre en marche l'appareil.

Relever la mesure obtenue de chaque comprimé et mentionner dans le cahier de paillasse, calcule la moyenne ou imprime.

IV.3.1.3 Contrôle produit fini

Décrire la méthode d'analyse des paramètres de contrôle physico-chimique du produit fini: ORAPEN comprimé 1500000UI.

➤ Matériels

- Balance
- Karl Fisher
- Fioles de 10ml, 100ml.
- Bain ultrasons
- Plaque de gel de silice.

➤ Méthode**✓ Aspect**

- Comprimés blancs de forme ovale, avec un trait de sociabilité.

✓ Dosage par iodométrie**☞ Préparation de la solution standard**

Peser 120mg de pénicilline V acide standard de référence.

Ajoute 3ml de la méthode, agité et porter au volume de 100ml à l'aide de tampon Ph6.0.

☞ Préparation de la solution échantillon

Peser 1800mg de poudre dans une fiole jaugée de 100ml.

Porter à volume à l'aide du méthanol, puis diluer 10ml de cette dernière dans 100ml de tampon Ph6.0.

☞ Description de la méthode iodométrique

Formule de calcul

La calculez quantité pénicilline V en UI/Comprimé selon la formule suivant :

$$T\left(\frac{UI}{cp}\right) = \frac{\Delta V(ech) * C(std) * puiss(std) * MM}{\Delta V(std) * C(ech)}$$

T : teneur en pénicilline V en UI/Comprimé.

$\Delta V(ech)$: la différence de volume entre l'actif et l'inactif de la solution échantillon.

$\Delta V(std)$: la différence de volume entre l'actif et l'inactif de la solution standard.

Puiss : puissance du standard en pénicilline V en UI/mg.

MM : masse moyenne en mg/Cp.

C_{std} : concentration de standard en mg/ml.

C_{ech} : concentration de l'échantillon en mg/ml.

✓ Masse moyen :

Voir la méthode sur la page25

✓ Uniformité de masse :

Voir la méthode sur la page25

✓ Teneur en eau :

Voir la méthode sur la page23

✓ Test de friabilité :

Voir la méthode sur la page26

✓ Test de dreté :

Voir la méthode sur la page26

✓ Test de dissolution

La méthode de dissolution par spectrophotomètre UV-VIS.

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de libération du principe actif à partir du comprimé. Il consiste à placer six comprimés au fond de récipients contenant un bain de dissolution maintenu à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.



Figure 19: Délité mètre

☞ Conditions opératoires

- Milieu : l'eau distillée.
- Volume : 900ml.
- Vitesse d'agitation : 50tr/min.
- Température : 37±0.5°C.
- Blanc : l'eau distillée.
- Longueur d'onde : 276nm.
- Type d'agitation : palette.
- Temps d'agitation : 45 min.

☞ Préparation de la solution standard

Peser 20mg de pénicilline acide standard de référence pénicilline V dans une fiole jaugée de 100ml.

Dissoudre et compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

☞ Préparation de la solution échantillon

Le test est réalisé sur 6 comprimés

Mettre un comprimé dans chaque vase de dissolution contenant 900ml de l'eau distillée

Après un temps d'agitation prélever du vase une quantité de la solution puis filtrer à l'aide d'un filtre de 0.45µm.

Prélever 5ml du filtrat dans une fiole de 20 ml et compléter jusqu'au trait de jauge avec le même solvant.

Lire les densités optiques des solutions finales du standard et échantillon dans le spectrophotomètre.

☞ Formule de calcul

$$\varphi(\%) = \frac{DO(ech)}{DO(std)} * C(std) * \frac{900}{\text{titre théorique} \left(\frac{UI}{CP} \right)} * \frac{20}{5} * \text{puiss}(std) * 100$$

DO(ech) : densité optique de la substance à examiner.

DO(std) : densité optique de standard de référence.

Puiss(std) : puissance de standard de référence.

C(std) : concentration de standard de référence.

V. Chapitre V

Résultats et discussion

V.1 Résultats obtenus sur la Pénicilline V acide (principe actif)

➤ Aspect

- Poudre cristalline blanche, inodore.

➤ Solubilité

Les résultats du test de solubilité sont comme suit :

- Facilement soluble dans l'alcool et acétone.
- Très peu soluble dans l'eau.
- Insoluble dans les huiles fixes.

Ces résultats coïncident avec les normes certifiées dans la pharmacopée européenne alors on peut dire que le test de solubilité est positif.

➤ Cristallinité :

- Cristalline

➤ pH(30mg/ml) : 2.5à 4.0

Mesure du pH

Tableau 2: les valeurs de PH des trois essais

Essai	pH	C°
01	2.89	25.2
02	2.91	25.1
03	2.90	25.0

D'après ses résultats on peut dire que le pH du principe actif est acceptable, Parce que c'est un domaine recommandé

Teneur en eau (par Karl Fisher) : <2.0%

Tableau 3: les valeurs de KF des trois essais

Essai	P (mg)	V (ml)	F (mg/ml)
01	136.8	0.06	4.2671
02	126..8	0.04	
03	172.4	0.12	

✓ Calcul :

$$\text{Teneur en eau} = \frac{V * F}{P} * 100$$

$$\text{Teneur en eau (01)} = \frac{0.06 * 4.2671}{136.8} * 100 = 0.1871\%$$

$$\text{Teneur en eau (02)} = \frac{0.04 * 4.2671}{126.8} * 100 = 0.1346\%$$

$$\text{Teneur en eau (03)} = \frac{0.12 * 4.2671}{172.4} * 100 = 0.2970\%$$

D'après ses résultats on peut dire que le teneur en eau du principe actif est acceptable, vu qu'elle est largement inférieure au pourcentage recommandé.

Les résultats obtenus sur la Pénicilline V acide dans le tableau suivant :

Tableau 4: Résultats du contrôle physico-chimique du ORAPEN® (principe actif)

Tests	Spécification	Résultats
Aspect	poudre cristalline blanche, inodore	Conforme
Solubilité	Facilement soluble dans l'alcool et acétone. Très peu soluble dans l'eau. Insoluble dans les huiles fixes.	Conforme
Cristallinité	cristalline	Conforme
pH(30mg/ml)	2.5 à 4.0	Conforme
Teneur en eau (par Karl Fisher)	<2.0%	Conforme

V.2 Résultats du contrôle en cours de fabrication (mélange finale)

➤ Dosage du principe actif

✓ Titre par méthode iodométrique

Tableau 5: les valeurs des V et P de la solution std et ech

	V inactif (ml)	V actif (ml)	P (mg)	Puiss (UI/mg)
Solution standard	21.1	8.1	125.5	1676.11

Solution échantillon	20.1	5.35	1801.6	/
-----------------------------	------	------	--------	---

✓ **Calcul**

$$\Delta V(\text{std}) = V \text{ inactif} - V \text{ actif}$$

$$\Delta V(\text{std}) = 21.1 - 8.1$$

$$V(\text{std}) = 13 \text{ ml}$$

✓ **L'équivalent**

$$Eq = \frac{\text{Pesée}(\text{std}) * \text{puiss}(\text{std}) * 4}{\Delta V_{\text{std}} * 100}$$

$$Eq = \frac{125.5 * 1676.11 * 4}{13 * 100}$$

$$Eq = 647.236$$

➤ **Le titre en pénicilline V dans le mélange**

Calcul :

$$\Delta V(\text{ech}) = V \text{ inactif} - V \text{ actif}$$

$$\Delta V(\text{ech}) = 20.1 - 5.35$$

$$\Delta V(\text{ech}) = 14.75 \text{ ml}$$

$$T \left(\frac{UI}{cp} \right) = \frac{\Delta V(\text{ech}) * 100 * 50 * Eq(\text{std})}{\text{pesée}(\text{ech}) * 5 * 4} * 1100$$

$$T \left(\frac{UI}{cp} \right) = \frac{14.75 * 100 * 50 * 647.236}{1801.6 * 5 * 4} * 1100$$

$$T \left(\frac{UI}{cp} \right) = 1457233.028 \text{ UI/CP}$$

➤ **Poids moyen**

Peser 20 comprimés et calculer la moyenne.

Tableau 6: les valeurs de pèse 20 comprimés

Cp	P (mg)	Cp	P (mg)
01	1.1120	06	1.1164
02	1.1433	07	1.1185

03	1.1267	08	1.1274
04	1.1347	09	1.1152
05	1.1262	10	1.1316
11	1.1094	16	1.1362
12	1.1254	17	1.1262
13	1.1191	18	1.1281
14	1.1170	19	1.1060
15	1.1155	20	1.1201

$$P_m = \sum_{n=1}^k \frac{P_n + P_1 + \dots + P_k}{n_1 + n_2 + \dots + n_k}$$

$$P_m = \sum_{n=1}^{20} \frac{P_1 + P_2 + P_3 + P_4 + P_5 + P_6 + P_7 + P_8 + P_9 + P_{10} + P_{11} + P_{12} + P_{13} + P_{14} + P_{15} + P_{16} + P_{17} + P_{18} + P_{19} + P_{20}}{20}$$

$$P_m = \bar{x} = 1.1230 \text{ mg}$$

Le poids moyen que peut contenir de ORAPEN est acceptable, vu que la norme est comprise entre (1045 à 1155) mg/ CP.

➤ Titre

$$\text{titre} \left(\frac{UI}{cp} \right) = \frac{T \left(\frac{UI}{cp} \right) * P_m (mg)}{1100}$$

$$\text{titre} \left(\frac{UI}{cp} \right) = \frac{1457233.028 * 1123.00}{1100}$$

$$\text{titre} \left(\frac{UI}{cp} \right) = 1487702.4458 \text{ IU}$$

➤ Uniformité de masse

$$\text{max \%} = \frac{P_{\text{max}} - P_m}{P_m} * 100$$

$$\text{max \%} = \frac{1.1433 - 1.1230}{1.1230} * 100$$

$$\text{max \%} = 1.8 \%$$

$$\text{min \%} = \frac{\quad}{P_m} * 100$$

$$\text{max \%} = \frac{1.1094 - 1.1230}{1.1230} * 100$$

$$\text{min \%} = -1.21 \%$$

D'après ses résultats on peut dire que l'Uniformité de masse du principe actif est acceptable, car il s'agit du rapport recommandé

➤ **Test de dureté**

Tableau 7: les valeurs de dureté de 10 comprimés

CP	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
D (N)	119	141	149	114	162	145	105	154	172	155

$$D(N) = \sum_{n=1}^k \frac{Dn + D1 + \dots + Dk}{n1 + n2 + \dots + nk}$$

$$D(N) = \bar{x} = 141.6 N$$

D'après ses résultats on peut dire que l'Uniformité de masse du principe actif est acceptable, car il s'agit du rapport recommandé

➤ **Test de friabilité**

Tableau 8: les valeurs de pèse le poids 10 comprimés ensemble

	Mesure (mg)
P ₀	11.2435
P ₁	11.2178

$$FR = \frac{P0 - P1}{P0} * 100$$

$$FR = \frac{11.2435 - 11.2178}{11.2435} * 100$$

$$FR = 0.22 \%$$

Les résultats du contrôle En Cours De Fabrication dans le tableau suivant :

Tableau 9: Résultats du contrôle physico-chimique du ORAPEN (mélange final)

Tests	Spécification	Résultats
Titre	Limite : (1350000-1800000) UI/CP	Conforme
Uniformité de masse	<[- 5% ;+5%]	Conforme
Test de dureté	Limite : <1%	Conforme
Test de friabilité	Limite : (50-250) Newtons	Conforme
Poids moyen	Limites : (1045à1155) mg/ CP	Conforme
Dosage par méthode iodométrique	Limite : (1350000-1800000) UI/CP	Conforme

V.3 Résultats du contrôle du produit fini

➤ Aspect

- Boite de 12 comprimés avec trait de sociabilité, de couleur blanche et de forme ovale

➤ Dosage du principe actif

✓ Titre par méthode iodométrique

Tableau 10: les valeurs des V et P de la solution std et ech

	V inactif (ml)	V actif (ml)	P (mg)	Puiss (UI/mg)
Solution standard	17	5.1	125.2	1676.11
Solution échantillon	17	5.4	1461.0	/

✓ Calcul $\Delta V(\text{std})$

$$\Delta V(\text{std}) = V \text{ inactif} - V \text{ actif}$$

$$\Delta V(\text{std}) = 17 - 5.1$$

$$\Delta V(\text{std}) = 11.9 \text{ ml}$$

✓ Calcul $\Delta V(\text{ech})$

$$\Delta V(\text{ech}) = V \text{ inactif} - V \text{ actif}$$

$$\Delta V(\text{ech}) = 17 - 5.4$$

$$\Delta V(\text{ech}) = 11.6 \text{ ml}$$

$$T \left(\frac{UI}{cp} \right) = \frac{\Delta V(\text{ech}) * C(\text{std}) * \text{puiss}(\text{std}) * MM}{\Delta V(\text{std}) * C(\text{ech})}$$

$$T \left(\frac{UI}{cp} \right) = \frac{11.6 * 1.2 * 1676.11 * 1113.43}{11.9 * 1.8}$$

$$T \left(\frac{UI}{cp} \right) = 1412788.8753 \text{ IU/CP}$$

➤ Titre

$$\text{titre} \left(\frac{UI}{cp} \right) = \frac{T \left(\frac{UI}{cp} \right) * Pm(mg)}{1100}$$

$$\text{Titre} \left(\frac{UI}{cp} \right) = \frac{1457233.028 * 1123.00}{1100}$$

$$\text{Titre} \left(\frac{UI}{cp} \right) = 1487702.4458 \text{ IU}$$

➤ Teneur en eau (par Karl Fisher) <2.0%

Tableau 11: les valeurs de KF des trois essais

Essai	P (mg)	V (ml)	F (mg/ml)
01	105.5	0.13	4.5818
02	106.7	0.19	
03	105.4	0.20	

✓ Calcul

$$Teneur\ en\ eau = \frac{V * F}{P} * 100$$

$$Teneur\ en\ eau\ (01) = \frac{0.13 * 4.5818}{105.5} * 100 = 0.566\%$$

$$Teneur\ en\ eau\ (02) = \frac{0.19 * 4.5818}{106.4} * 100 = 0.818\%$$

$$Teneur\ en\ eau\ (03) = \frac{0.20 * 4.5818}{105.4} * 100 = 0.87\%$$

➤ Test de dissolution

$$\varphi(\%) = \frac{DO(ech)}{DO(std)} * C(std) * \frac{900}{titre\ théorique\left(\frac{UI}{CP}\right)} * \frac{20}{5} * puiss(std) * 100$$

$$DO(std)=0.481067$$

$$DO(ech)=0.4747$$

$$P(std)=20.8mg$$

$$Puiss(std)= 1676.11$$

$$Titre\ théorique(UI/CP) =1500000$$

$$C(std)=0.208$$

$$\varphi(\%) = \frac{0.4747}{0.481067} * 0.208 * \frac{900}{1500000} * \frac{20}{5} * 1676.11 * 100$$

$$Q(\%)=82.56\%$$

Les résultats du contrôle produit fini le tableau suivant :

Tableau 12: Résultats du contrôle physico-chimique du ORAPEN (produit fini)

Tests	Spécification	Résultats
Aspect	biote de 12 comprimés avec trait de sociabilité, de couleur blanche et de forme ovale	Conforme
Teneur en eau (par Karl Fisher)	< 3.0%	Conforme
Titre	Limite : (1350000-1800000) UI/CP	Conforme
Taux de dissolution	Q>75.00% en 45min	Conforme
Dosage par méthode iodométrique	Limite : (1350000-1800000) UI/CP	Conforme

En comparant tous les résultats obtenus avec leurs normes on a pu constater que le produit **ORAPEN®1500000UI/CP** fabriqué par le complexe de Médéa est bien conforme avec le produit d'origine.

Conclusion

Depuis sa fabrication, sa présentation, sa commercialisation et jusqu'à son utilisation, le médicament est un produit très sensible et très fragile. Des mesures préventives s'avèrent nécessaires pour garantir la sécurité d'emploi du médicament.

Le travail réalisé sur le contrôle qualité du médicament sous forme sèche : le **ORAPEN®1500000UI/CP**, antibiotique, fabriqué par l'unité ATIBIOTICAL de SAIDAL, Médéa. Nous donnons une envelopure sur l'emplacement de ce médicament et sa nécessité de fabrication.

Au cours de notre travail nous avons suivi le protocole complet incluant les méthodes d'analyses physico-chimiques de son élaboration.

A l'issue de ce travail il apparaît que :

- Les résultats de contrôle physico-chimique de la matière première sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne, ce qui traduit la stabilité du produit.
- Les résultats de contrôle physico-chimique du mélange final ne présentent aucune anomalie et sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne et le dossier pharmaceutique.
- Les résultats du produit fini sont également conformes à la norme décrite par la pharmacopée européenne. Cela révèle une bonne salubrité du **ORAPEN®1500000UI/CP**.

A la lumière de ce travail, on peut conclure que le **ORAPEN®1500000UI/CP** comme produit fini correspond aux normes exigées par la pharmacopée européenne, donc ne comporte aucun risque lié à des carences en matière de sécurité et d'efficacité qui peut nuire la santé humaine d'où sa bonne qualité.

Références bibliographiques

[1] Ali OUNISSI, Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL, le : 07 octobre 2014, p 3.4.5.6.7.8.9.10.11.

[2] BERROUAG Moncef et GANDI Hichem, Contrôle de Qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique de l'Acide Folique (comprimé ZANITRA® 5mg), 2016/2017.

[3] ABADI Khadidija et OMRI REGAIA, Etude vérificatif de la validité des concentrations des quelques composés actifs dans les médicaments commercialisés, 2014.

[4] MERSELLAB Sabrina et ANGOUD Hayet, le contrôle physico-chimique, microbiologique, et toxicologique d'un solution injectable Clofenal (75 mg/ 3ml), 2014-2015.

[5] CHEMACHE Faouzi et KHARMENE Katia, Etude comparative des profils de dissolution de la prednisone comprimé à 20 mg (princeps Cortancyl® et son générique), 2016.

[6] BENMAADI Amira, Contrôle de qualité et microbiologique d'une forme sèche de comprimés, 2015 / 2016.

[7] Baaziz Salima, Contrôle de qualité physico-chimique de Bronchocalme adulte 0.2% sirop, 2016-2017. P-9-

[8] AOUCHICHE Lamia et BAKOURI Ouissam, Influence de la température sur la production de la pénicilline V par *Penicillium chrysogenum*, 2012/2013. P-6-

ANNEXE

ANNEXE N° 01 : Figure de boîte d'une médicaments ORAPEN® 1500000UI/CP

ANNEXE N° 01



ANNEXE N° 02 : Forme de comprimés ORAPEN® 1500000UI/CP

ANNEXE N° 02





ORAPEN®
Phénylméthylpénicilline



**1 000 000 UI / 1 500 000 UI
250 000 UI/5ml**

Comprimé / Poudre pour suspension buvable

Remarque importante : L'intégrité de cette notice doit être préservée. Le médicament ORAPEN® est, vous pouvez avoir besoin d'un avis médical.

Si vous avez toute autre question, si vous avez eu toute réaction plus défavorable à votre avis, consultez votre pharmacien.

Les manifestations sont à être considérées comme graves si le symptôme persiste à plusieurs d'autres, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être mortel.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

FORME ET PRÉSENTATION :
Comprimé à 1 000 000 UI-boîte de 12.
Comprimé strié à 1 500 000 UI-boîte de 12.
Poudre pour suspension buvable à 250 000 UI/5ml-boîte de 60 ml-avec gobelet doseur (2,5-5-10 et 15ml).

Composition

Comprimé	Pour 1 comprimé
Phénylméthylpénicilline (ECS)	1 000 000 UI et 1 500 000 UI
Excipients : Acide tartarique, inositolidone, cellulose microcristalline, carboxyméthyle amidon sodique, lauryl sulfate de sodium, lactose.	

Excipients à effet notable : Lactose.

Suspension buvable : Pour 5 ml de suspension
Phénylméthylpénicilline (ECS) 250 000 UI

Excipients : Carboxyméthyle cellulose de sodium, acide citrique monohydrate anhydre de sodium, citrate de sodium, sucre colloïdale anhydre, arôme de fraise poudré, arôme d'orange en poudre, vanilline.

Excipients à effet notable : Saccharose, sodium.

1. QU'EST-CE QUE ORAPEN® ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

CLASSE PHARMACOLOGIQUE THÉRAPEUTIQUE :
ORAPEN® est un antibiotique de la famille des pénicillines, du groupe des pénicillines V, utilisé en cas d'infections bactériennes, à cet effet uniquement sur certaines sources.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :
ORAPEN® est indiqué dans le traitement et la prévention de certaines infections dues à des bactéries sensibles aux antibiotiques, notamment :

- Dans le traitement de certaines angines et de certaines otites de la gorge.
- Dans la prévention :
 - Des rhinorhées de rhinorhée articulaire aigüe.
 - De la grippe rhéumatisme.
 - De la scarlatine pour les personnes en contact avec un malade.
 - De certaines infections chez les personnes ayant globalement une fonctionnalité et chez les personnes atteintes de certaines formes de érythémateux infectieux fébrile des globules rouges.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER ORAPEN® ?

CONTRE-INDICATIONS :
N'utilisez jamais ORAPEN® si vous êtes allergique à la phénylméthylpénicilline, à d'autres antibiotiques de la famille des pénicillines, à d'autres antibiotiques ou aux oligosaccharides, ou à l'un des composants contenus dans ORAPEN®.

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : MISES EN GARDE SPÉCIALES

Toutes attention avec ORAPEN®

Mises en garde spéciales :

- La prise de médicament est contre-indiquée chez les enfants de moins de 6 ans, car il peut avoir de graves et parfois graves effets d'autres perturbations plus sévères à l'ordonner de soins de soins.
- Avant de prendre ce traitement, prévenez votre médecin de la réaction due à l'antibiotique ampicilline, ampicilline ou à l'antibiotique ampicilline ampicilline.

vous avez présenté une réaction allergique sévère ou autres réactions sévères, dermatiques, urinaires, de Quincke, jaunisse d'origine, ou les troubles graves du foie et du rein.

- Lors d'une manifestation allergique sévère en cas de traitement, elle doit être suspendue immédiatement à un médecin et arrêté de prendre ce médicament.
- La survenue, en cours de traitement, d'une réaction sévère à tout le corps avec des pustules, et accompagnée de fièvre, impose l'arrêt de traitement, cette réaction ne contre-indique toute nouvelle administration.
- Une cholestase peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la jaunisse devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, arrêtez immédiatement de prendre le traitement. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal et contactez votre médecin.
- Si vous avez une dépression ou si votre état n'est pas satisfaisant, ou si vous avez une dépression ou si vous avez une dépression, consultez votre médecin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

ORAPEN® à 1 000 000 UI et à 1 500 000 UI comprimé : Les patients doivent être surveillés chez les patients présentant une intolérance au lactose, un effet de lactose de l'appareil ou une réaction de malabsorption de glucose ou du lactose (maladies héréditaires, etc.).

ORAPEN® à 250 000 UI/5 ml poudre pour suspension buvable : Les patients doivent être surveillés chez les patients présentant une intolérance au lactose, un effet de lactose de l'appareil ou une réaction de malabsorption de glucose ou du lactose (maladies héréditaires, etc.).

En cas de doute, ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS :
Afin d'éviter d'éventuelles interactions entre plusieurs médicaments notamment avec le méthotrexate, signalez systématiquement tout autre traitement en cours à votre médecin ou à votre pharmacien.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
Ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, si le nouveau-né présente des troubles tels que diarrhée, nausée, sur la peau, candidate infection due à certains champignons microscopiques, arrêtez immédiatement votre médecin car ces effets sur votre enfant sont peut-être dus à l'utilisation de ce médicament.

D'une façon générale, il convient aux cours de la grossesse ou de l'allaitement de toujours demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant d'utiliser un médicament.

CONDUITE DE VÉHICULES ET UTILISATION DE MACHINES :
Aucun effet n'est signalé sur l'utilisation des machines ou la conduite des véhicules.

3. COMMENT UTILISER ORAPEN® ?

POSOLOGIE, MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION, FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION ET DURÉE DU TRAITEMENT

Posologie :
ORAPEN® comprimés à 1 000 000 UI et à 1 500 000 UI est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Mode d'administration : la posologie adulte est :
Chez l'adulte : 1 000 000 UI à 1 500 000 UI/jour, chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à 40 kg : 250 000 UI/jour, chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à 40 kg : 250 000 UI/jour, chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à 40 kg : 250 000 UI/jour.

Mode et voie d'administration :

Les comprimés sont à avaler avec un verre d'eau.

La suspension buvable doit être prise avec un gobelet doseur.

Le médicament peut être pris indifféremment des repas.

Avant le gobelet doseur forme, prenez 12,5 ml à 15 ml et 15 ml pour mesurer la quantité de produit à administrer.

Fréquence d'administration :
Ce médicament doit être pris en plusieurs prises par jour de 2 à 4 prises quotidiennes selon les indications.

Durée du traitement :
La durée du traitement de certaines angines est de 10 jours.

VERBODEN :
Si vous avez pris plus d'ORAPEN®, que vous n'avez été contacté votre médecin.

4. QUELLES SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ?

Effets indésirables :
Comme tous les médicaments, ORAPEN®, est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous le soient très rares.

- Manifestations allergiques : fièvre, urticaire, éruption cutanée de certains globules blancs (leucopénie) dans le sang les autres organes, lorsque combinés du sang et du nez d'origine allergique, parfois de Quincke, éruption cutanée, parfois brutale avec chute de la peau et parfois pouvant mettre la vie en jeu chez les enfants.
- Manifestations cutanées : érythème, éruption, sur la peau peuvent être rouges et sous forme de papules et de macules, parfois, déclenchés de la peau peuvent rapidement s'étendre de façon très grave à tout le corps (syndrome de Stevens-Johnson) ou même à l'ensemble du corps (syndrome de Lyell) ou même à l'ensemble du corps (syndrome de Lyell) ou même à l'ensemble du corps (syndrome de Lyell).
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, inflammation des intestins (colite), liée à l'utilisation d'antibiotiques comme ORAPEN®, lorsque nous en cas de traitement prolongé.
- Troubles du sang : diminution des globules rouges (anémie), des plaquettes (anémie), des globules blancs (leucopénie), des globules blancs (leucopénie) dans le sang, troubles de la coagulation.

Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet non voulu ou effet qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. COMMENT CONSERVER ORAPEN® ?

Seul dans son emballage et de la notice patient.

DATE DE PÉREMPTION :
Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Comprimés : Pas de précautions particulières de conservation.
Poudre pour suspension buvable : À conserver à l'abri de l'humidité et de la lumière.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES :

Liste 1

Numéro de la déclaration d'enregistrement :
ORAPEN® Comprimé à 1 000 000 UI :
16/05/13/07/103
ORAPEN® Comprimé strié à 1 500 000 UI :
16/05/13/07/103

ORAPEN® Poudre pour suspension buvable à 250 000 UI/5ml :
16/05/13/07/103

Date de révision de la notice : Mars 2016.

Détenteur de la déclaration d'enregistrement (DE) : SABEL, S.A.

Nom et adresse du fabricant et conditionneur : Site de production SABEL, Route d'El Khroua, 31000 El Khroua - Algérie.

ANNEXE N° 05 : Feuille de fiche technique de principe actif (pénicilline V)



IMPRIME

SPECIFICATIONS TECHNIQUES (PRINCIPE ACTIF)

Référence : IMP.01 (PR.SP.MED.DT.02)

Version : 03

Page : 1 sur 1

Version spécification : F

ANNEXE N° 05

Code : 09310008 Z

Produit : PHÉNOXYMÉTHYLPÉNICILLINE

N° CAS : 87-08-1

Durée de validité : 60 Mois

Monographie Réf : USP 40

Durée Maximale de validité avant re-contrôle : 12 Mois

Fabriquants Homologués : SANDOZ GmbH

TESTS	SPECIFICATIONS
CARACTERES	
Aspect	Poudre cristalline blanche, inodore.
Solubilité	Facilement soluble dans l'alcool et dans l'acétone, très peu soluble dans l'eau, insoluble dans les huiles fixes.
IDENTIFICATION	
Spectrophotométrie d'absorption dans l'IR	Le spectre obtenu à partir de la substance à examiner correspond à celui obtenu à partir de l'étalon de référence
ESSAIS	
Cristallinité	Cristalline
pH (30 mg/ml)	2,5 à 4,0
Teneur en eau (Méthode I)	≤ 2,0 %
Acide phénoxyacétique (HPLC)	≤ 0,5 %
Limite en p-hydroxypénicilline V (HPLC)	≤ 5,0 %
DOSAGE	
HPLC	1525 à 1780 UI/mg de pénicilline V

Emballage : Sac en polyéthylène bien fermé et fut de protection en kraft. Indiquer sur l'étiquette la mention "utilisation exclusive pour la fabrication de produit non parentéral"

Conservation : Température ne dépassant pas 30 °C

Expédition : Sans conditions particulières

Risques particuliers : Allergisant

Fonction :	DIRECTEUR CONTRÔLE QUALITE	RESPONSABLE ASSURANCE QUALITE	PHARMACIEN DIRECTEUR TECHNIQUE
Date :	02/07/17	02.07.17	02/07/2017
Visa :			

Site de Production de Média
Groupe Industriel Média

A. DJELLALI

Groupe Média

ANNEXE N° 06

