



République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Akli Mohand Oulhadj

BOUIRA



Institut de Technologies

Rapport de Soutenance

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

Génie de la Formulation

THÈME

**Fabrication et contrôle de qualité
d'un médicament:
« Histagan[®] 2mg »**

Réalisé par

MERABTI Basma

Encadré par

M^{me} DAIRI Nassima

Année : 2017 / 2018

Dédicace

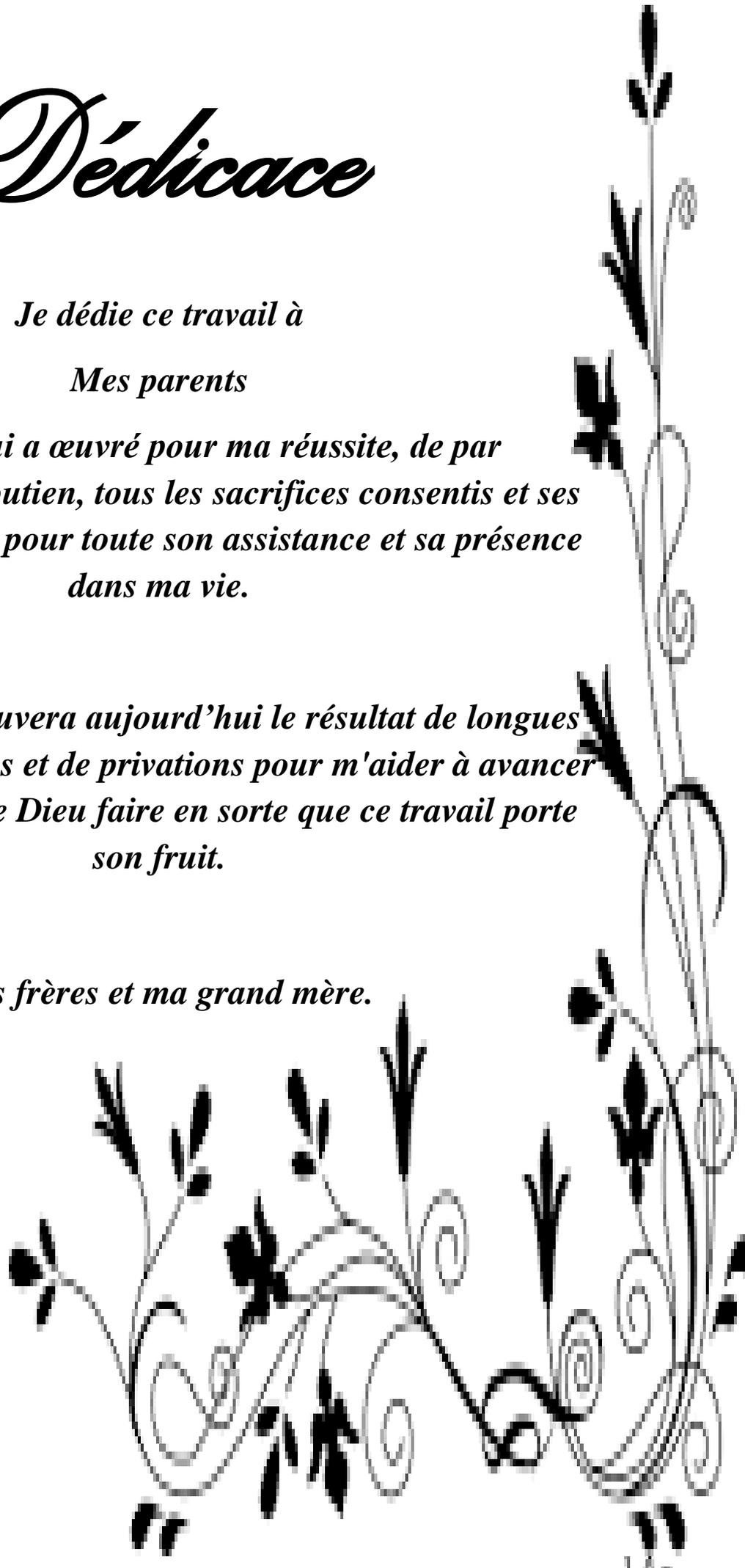
Je dédie ce travail à

Mes parents

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.

Mon père, qui trouvera aujourd'hui le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit.

Mes frères et ma grand mère.



Remerciements

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

J'exprime mes profonds remerciements à mon Tuteur de l'Institut, Madame **N.DAIRI** pour l'aide compétente qu'elle m'a apportée, pour sa patience et son encouragement. Son œil critique m'a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections.

Mes vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leurs propositions.

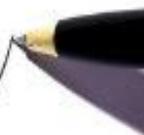
J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur **D.BAKHAT**, **Chef de production** du site Gué de Constantine, pour son accueil, son aide, son attention et sa gentillesse tout au long du stage, merci également à Monsieur **NOUAS**, Monsieur **RAMDANI** et Madame **ABIB** pour leur aide et pour leurs précieux conseils.

Merci également à toute ma famille, et en particulier à mes parents, qui ont toujours su me conseiller et me soutenir dans mes choix. Je leur suis profondément reconnaissante de tous les sacrifices faits et de toute l'aide qu'ils ont pu m'apporter au cours de ces années.

Je n'oublie pas tous les enseignants de l'Institut de Technologie de l'Université de Bouira, qui ont contribué, par leurs enseignements, au bon déroulement de ma formation.

Merci enfin à tous mes camarades pour leurs encouragements et pour leur appui. Merci aussi pour tous ces bons moments qui vont me faire regretter ces années formidables.

Enfin, Je tiens à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

Merci 

Résumé

Dans ce rapport, on s'est intéressé à un médicament antihistaminique qui est « Histagan ® 2mg » fabriqué au sein du site de production Gué de Constantine, groupe SAIDAL. Le contrôle physico-chimique, microbiologique et toxicologique des différents produits confirme la conformité du produit fini aux normes de la Pharmacopée Européenne 2014.

Mots clés : contrôle de qualité, comprimé, Histagan ®2mg.

ملخص

هذا التقرير نهتم بدواء مضاد للهستامين وهو (استقان 2 كغ) مصنوع من طرف موقع الانتاج لجسر قسنطينة المجمع صيدال. المراقبة الفيزيوكيميائية المكر وبيولوجية والمراقبة السمومة لمختلف المواد وهذا بالتحقق من جودة المنتج النهائي بالمطابقة مع الدستور الاوربي 2014 .

كلمات البحث: مراقبة الجودة, اقراص, استقان 2 مغ.

Sommaire

Sommaire

Résumé	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction.....	1

Chapitre I

Synthèse Bibliographique

I.Généralités sur le groupe « SAIDAL »	2
I.1. Présentation du site de travail « SAIDAL »	2
I.2. Historique du Groupe SAIDAL	2
I.3. Organisation du groupe SAIDAL	3
II.Généralités sur les médicaments	4
II.1. Définition d'un médicament.....	4
II.1.1. Définition d'un médicament antihistaminique.....	5
II.1.2. Voies d'administration.....	5
II.2. Composition des médicaments	5
II.2.1. Définition d'un principe actif.....	5
II.2.2. Définition d'un excipient	6
III.Procédés de fabrication des comprimés	6
IV. Conditionnement.....	7
IV.1. Types de conditionnement	7
V.Contrôle de qualité	8
V.1. Définition du contrôle de qualité.....	8
V.2. Types de contrôle de qualité.....	8
V.2.1. Contrôle physico-chimique.....	8
V.2.2. Contrôle microbiologique	9
V.2.3. Contrôle toxicologique	10

V.3. Pharmacopée Européenne 10

Chapitre II

Fabrication et contrôle de qualité de « Histagan[®] 2mg »

I. Identification du médicament 11

 I.1. Mode et voie d'administration 11

 I.2. Effets thérapeutiques de l'Histagan 11

 I.3. PA de l'Histagan 11

 I.3.1. Définition 11

 I.3.2. Structure chimique 11

 I.4. Les excipients de l'Histagan 12

 I.4.1. Amidon de maïs 12

 I.4.2. Lactose 12

 I.4.3. Aerosil 12

 I.4.4. Avicel PH 101 13

 I.4.5. Stéarate de magnésium 13

II. Procédés de fabrication 13

 II.1. Formule du Histagan[®] 2mg 14

 II.2. Etapes de fabrication 14

III. Contrôle de qualité 17

 III.1. Contrôle physico-chimique 17

 III.1.1. Matières premières 18

 III.1.2. Produits en cours de fabrication 22

 III.1.3. Produits Finis 24

 III.2. Contrôle microbiologique du comprimé 27

 III.3. Contrôle toxicologique du comprimé 28

Chapitre III

Résultats et discussion

I. Contrôle physico-chimique.....	29
I.1. Matières premières.....	29
I.1.1. Principe actif (Dexchlorphéniramine).....	29
I.1.2. Excipient	31
I.1. En cours de fabrication du comprimés.....	32
I.2. Produits Fins	33
II. Contrôle microbiologique du produits finis	35
III. Contrôle toxicologique du produits finis	35
Conclusion	37
Liste des références bibliographiques	
Annexe	

Liste des figures

Liste des figures

Figure I- 1: Groupe SAIDAL	4
Figure I- 2: Voies d'administration.....	5
Figure I- 3: Modes et étapes de fabrication d'un comprimé.....	7
Figure I- 4: Tests Microbiologique.....	9
Figure II- 1: Etui de Histagan.....	11
Figure II- 2: Structure chimique de Dexchlorphéniramine	12
Figure II- 3: Amidon de Maïs.....	12
Figure II- 4: Cellulose	13
Figure II- 5: Stéarate de magnésium	13
Figure II- 6: Table des matrices	16
Figure II- 7: Schéma bloc les opérations de fabrication.....	17
Figure II- 8: Pied à coulisse.....	23
Figure II- 9: Friabilimètre.....	23
Figure II- 10: Duretémètre	24
Figure II- 11: Appareil de délitement.....	25
Figure II- 12: Boites de XLD($t = 72h$, $T = 37^{\circ}C$)	28
Figure II- 13: Test toxicologique.....	28
Figure III- 1 : Carbone asymétrique du principe actif.....	30
Figure III- 2 : Chromatogramme du principe actif.....	35
Figure III- 3: Souris après le test toxicologique.....	36

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau I-1 : Historique de SAIDAL.....	2
Tableau II- 1 : Composants de l’Histagan.....	14
Tableau III- 1 : Résultats du contrôle du PA	29
Tableau III- 2 : Résultats du contrôle de la CMC	31
Tableau III- 3 :Taux d'humidité	32
Tableau III- 4 :Masse moyenne	32
Tableau III- 5 : Dimensions de Cp.....	32
Tableau III- 6 : Friabilité.....	32
Tableau III- 7 : Dureté	33
Tableau III- 8 : Masse moyenne	34
Tableau III- 9 : Uniformité de masse	34
Tableau III- 10 : Résultats du contrôle du PF	35

Liste des abréviations

Abréviation

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

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne

SNIC : Société Nationale des Industries Chimiques

EPE : Entreprise Publique Economique

GDC : Gué De Constantine

PA : Principe actif

PF : Produit fini

Cp : Comprimé(s)

CQ : Contrôle de qualité

DCI : Dénomination Commerciale International

Ph.Eur : Pharmacopée Européenne

AC : Article de conditionnement

PVC : Polychlorure de vinyle

Pe : Prise d'essai

CMC : Cellulose microcristalline

SCR : Substance Chimique de Référence

UICPA : Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA, en anglais IUPAC pour International Union of Pure and Applied Chemistry).

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

Introduction

Introduction

L'industrie pharmaceutique est un élément important dans le système de santé. Elle comprend de nombreuses entreprises qui découvrent, fabriquent, contrôlent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine [1].

La qualité des médicaments se définit par la maîtrise d'ensemble de paramètres et propriétés qui permettent d'assurer la sécurité des patients, et amener le médicament à un niveau des exigences satisfaisantes.

L'objectif de la réalisation de ce travail est de suivre la fabrication d'un médicament sous forme d'un comprimé qui est **Histagan[®] 2 mg** (médicament antihistaminique), et de contrôler sa qualité tout en passant par les matières premières et le produit au cours de fabrication.

Ce travail s'organise donc autour de trois chapitres:

- Le premier est consacré à une étude bibliographique générale sur SAIDAL, généralités sur les médicaments ainsi les étapes de fabrication dans l'industrie pharmaceutique et le contrôle de qualité.
- Le second porte sur la description des différentes étapes de fabrication de Histagan et les contrôles physico-chimiques, microbiologiques et toxicologiques utilisés.
- Le troisième est réservé aux résultats obtenus, les discuter et les comparer aux normes de la **Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition (2014)**.

Chapitre I

Synthèse Bibliographique

I. Généralités sur le groupe « SAIDAL »

I.1. Présentation du site de travail « SAIDAL »

SAIDAL est une société par actions, au capital de 2.5 milliards dinars algériens, dont l'objectif primordial est d'accroître, de créer et de distribuer des produits pharmaceutiques à usage humain.

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 [2].

Implanté en Algérie, BIOTIC est une des trois filiales du leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie, le groupe SAIDAL. Avec un capital de 590.000.000 DA, BIOTIC a pour principale mission la production et la commercialisation de médicaments génériques [3].

I.2. Historique du Groupe SAIDAL

Tableau I-1 : Historique de SAIDAL [4].

1969	Création de la pharmacie centrale algérienne (PCA) par un décret présidentiel, et ayant pour mission de garantir l'exclusivité de l'état sur l'importation, la conception et la distribution des produits pharmaceutiques à usage humain.
1971	Réalisation de l'unité de production d'El Harrach et rachetée en deux périodes (1971 puis 1975) les unités Biotic et Pharmal par PCA.
1982	Réorganisation de la PCA et la création de l'entreprise nationale de production pharmaceutique.
1985	Le nom de l'entreprise nationale de production pharmaceutique change pour devint SAIDAL.
1988	Intégration du complexe antibiotique de Médéa qui appartenait alors à la SNIC.
1989	SAIDAL devint une entreprise publique économique (EPE)
1997	La transformation de SAIDAL en groupe industriel le 02/02/1998 aux quelle sont conciliées trois filiales Pharmal, Biotic, Antibiotical.
2014	SAIDAL adopte une nouvelle organisation par la fusion par voie d'absorption des filiales Antibiotical, Pharmal, Biotic détenues à 100%

I.3. Organisation du groupe SAIDAL

Le groupe SAIDAL compte 09 usines de production.

Site de production de Dar El Beida

Cette unité elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : comprimés, gélules, sirops (solutés buvables), forme pâteuses (pommades, gel, crème) suspension buvable, sels, et solution dermique.

Site de production de Médéa

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicillinique et non pénicilliniques. Le complexe antibiotique de Médéa produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés.

Site de production de Constantine

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes liquides. L'usine de Constantine se compose de deux ateliers de sirops.

Site de production de Constantine Unité d'Insuline

L'unité est spécialisée dans la production d'insuline humaine à trois types d'action: rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire (Comb 25).

Site de production Cherrhell

Elle dispose de trois ateliers de production : sirops, formes sèches (comprimés, poudre en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse.

Site de production Batna

Elle est consacrée à la production des suppositoires.

Site de production d'Annaba

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches.

Site de production El Harrach

L'usine El Harrach dispose de quatre ateliers de production : sirops, solutions, comprimés et dragées, pommades.

Site de production Gué de Constantine GDC

Il se compose de deux parties distinctes : une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules, gélule et comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches et flacons). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de qualité [5].

Ce site dispose de quatre ateliers de production :

- Atelier des suppositoires ;
- Atelier des solutés massifs flacons ;
- Atelier des ampoules buvables ;
- Atelier des gélules et comprimés.

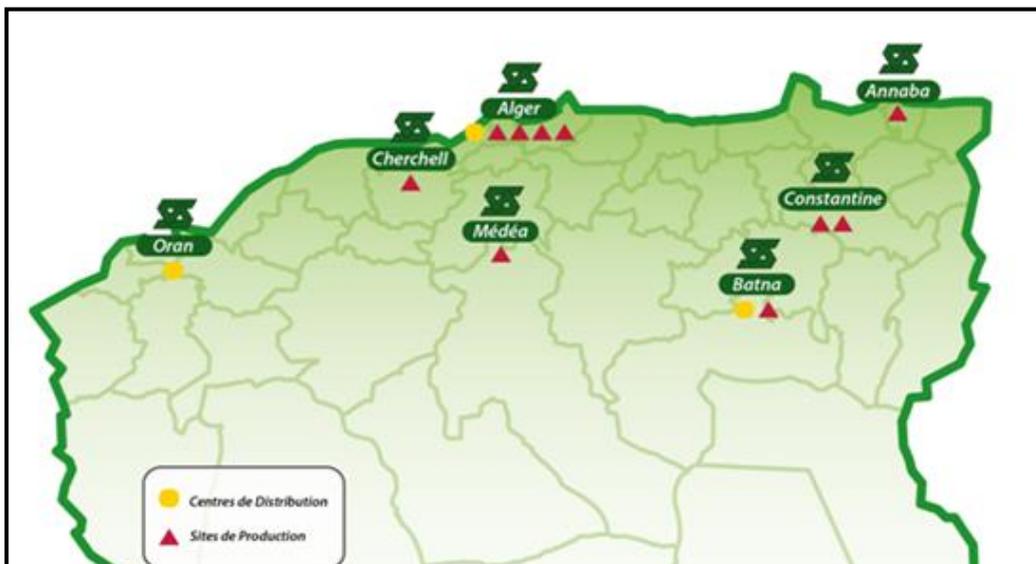


Figure I-1 : Groupe SAIDAL

II. Généralités sur les médicaments

II.1. Définition d'un médicament

Un médicament est une substance possédant des propriétés curatives ou préventives destinées à guérir, soulager ou prévenir les maladies. Il contient à la fois la notion de guérison et de prévention [6].

II.1.1. Définition d'un médicament antihistaminique

Un antihistaminique est un médicament visant à réduire ou éliminer les effets de l'histamine dont l'histamine est un médiateur chimique sécrété par l'organisme notamment lors de réactions allergiques [07].

II.1.2. Voies d'administration

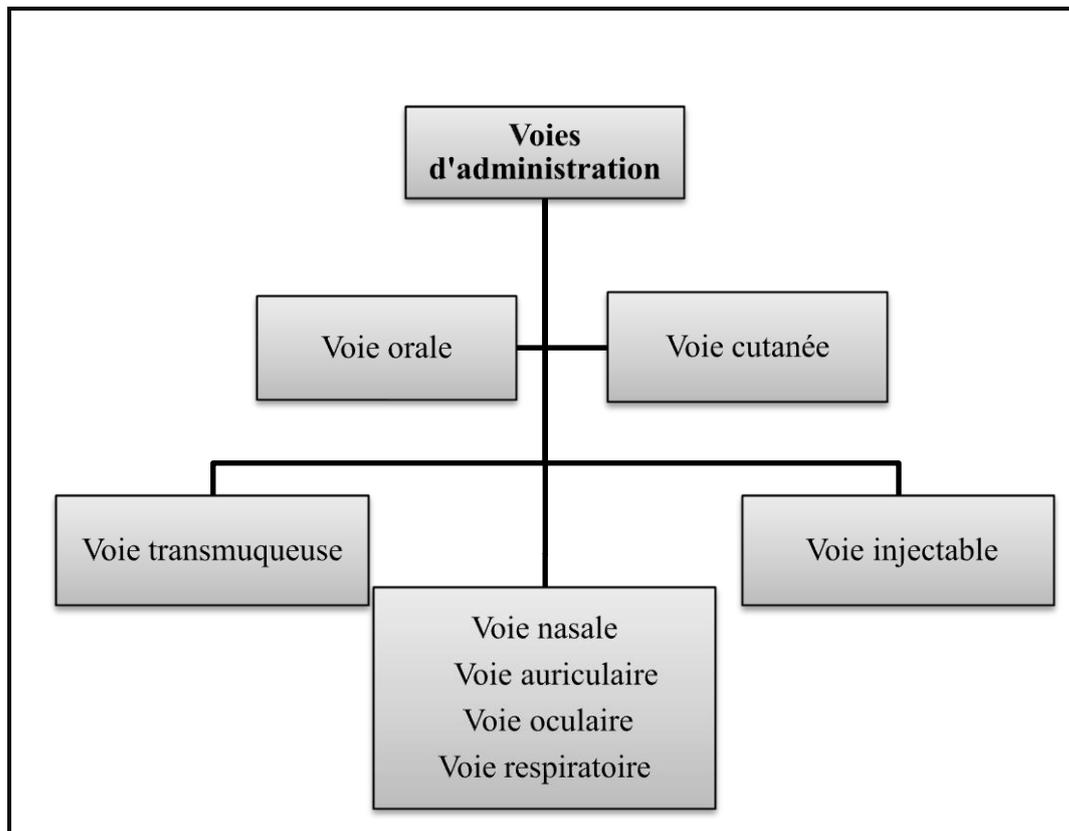


Figure I-2: Voies d'administration [7]

II.2. Composition des médicaments

Un médicament est constitué d'un ou plusieurs principes actifs d'origine animale, végétale, minérale ou chimique, responsables de son effet clinique, et d'excipients nécessaires à la fabrication du produit.

II.2.1. Définition d'un principe actif

Tout composant d'un médicament qu'est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la

prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques [7].

II.2.2. Définition d'un excipient

Les excipients sont des composants différents du (des) PA. Leur rôle est d'assurer l'efficacité, la stabilité et la conservation du produit, de faciliter sa fabrication, d'assurer son acceptabilité par le patient. Un excipient doit être inerte vis-à-vis du principe actif, du matériau de conditionnement et de l'organisme [8].

II.2.2.1. Différents types des excipients

Diluant

Est un excipient qu'il faut ajouter au principe actif pour obtenir une masse susceptible de donner naissance à des comprimés de poids déterminé, ils jouent un rôle de remplissage.

Liant

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit à l'état liquide.

Lubrifiant

Les agents lubrifiants sont utilisés dans la fabrication des comprimés pharmaceutiques, soit pour assurer une régularité d'écoulement, soit pour atténuer les frictions au niveau de la paroi de la matrice et éviter le collage de la poudre sur les poinçons soit enfin pour donner un bel aspect brillant et non poussiéreux au Cp [9].

III. Procédés de fabrication des comprimés

Les médicaments sous forme sèche (comprimés) sont produits dans l'industrie pharmaceutique par trois (03) principaux modes de fabrication :

- Mélange direct ;
- Granulation par voie sèche ;

- Granulation par voie humide.

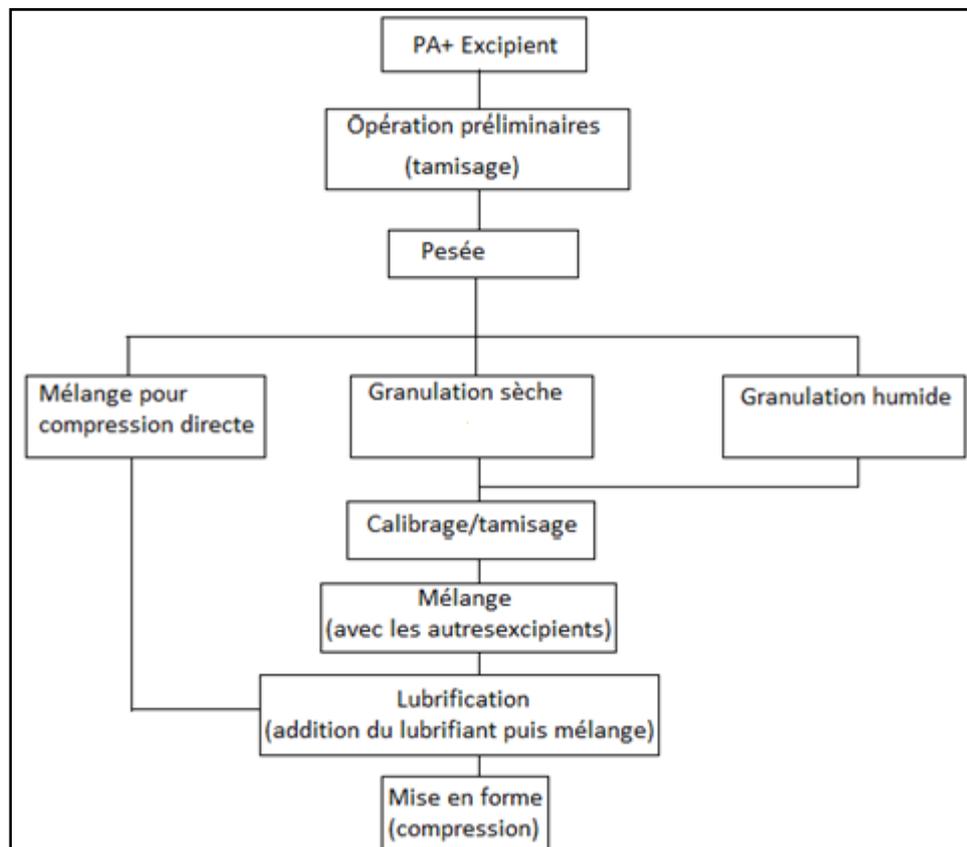


Figure I-3: Modes et étapes de fabrication d'un comprimé [10].

IV. Conditionnement

Le conditionnement constitue un mode de présentation des articles pour la vente.

IV.1. Types de conditionnement

a) Conditionnement primaire

C'est « le récipient ou tout autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ». Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi-ouvré est placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur. Les comprimés sont conditionnés en blisters, ce sont des emballages composés d'aluminium PVC (polychlorure de vinyle) le plus fréquemment, qui sont thermoformés (PVC) et thermo soudés sur la ligne de conditionnement à partir de rouleaux pré-imprimés.

b) Conditionnement secondaire

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice. Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu chers.

IV. Contrôle de qualité (CQ)

IV.1. Définition du CQ

Le contrôle qualité des médicaments est un ensemble de mesures qui permet de savoir si les médicaments fabriqués ou vendus par une entreprise sont conformes.

- Aux exigences du marché ;
- A la demande du client ;
- Aux législations en vigueur ;
- Au cahier des charges de l'entreprise [11].

IV.2. Types de CQ

IV.2.1. Contrôle physico-chimique

Sert à vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il permet ainsi de vérifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée [12].

✓ Test de friabilité

Le test de friabilité permet de s'assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soit pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation [13].

✓ Test de désagrégation

Est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit et dans des conditions expérimentales bien définies [13].

✓ Test de dureté

Consiste à exercer une pression sur le comprimé jusqu'à son point de rupture [14].

✓ Chromatographie liquide haute performance(HPLC)

Technique d'analyse pour séparer les constituants d'un mélange en phase liquide. Les molécules à séparer sont entraînées par un fluide (liquide) = **phase mobile**. Elles interagissent (ou pas) avec un support fixe (solide) = **phase stationnaire** [15].

IV.2.2. Contrôle microbiologique

C'est des méthodes utilisées pour la détection ou le dénombrement des micro-organismes [16].

Le contrôle microbiologique du PF d'un médicament sous forme d'un Cp comporte les tests suivants :

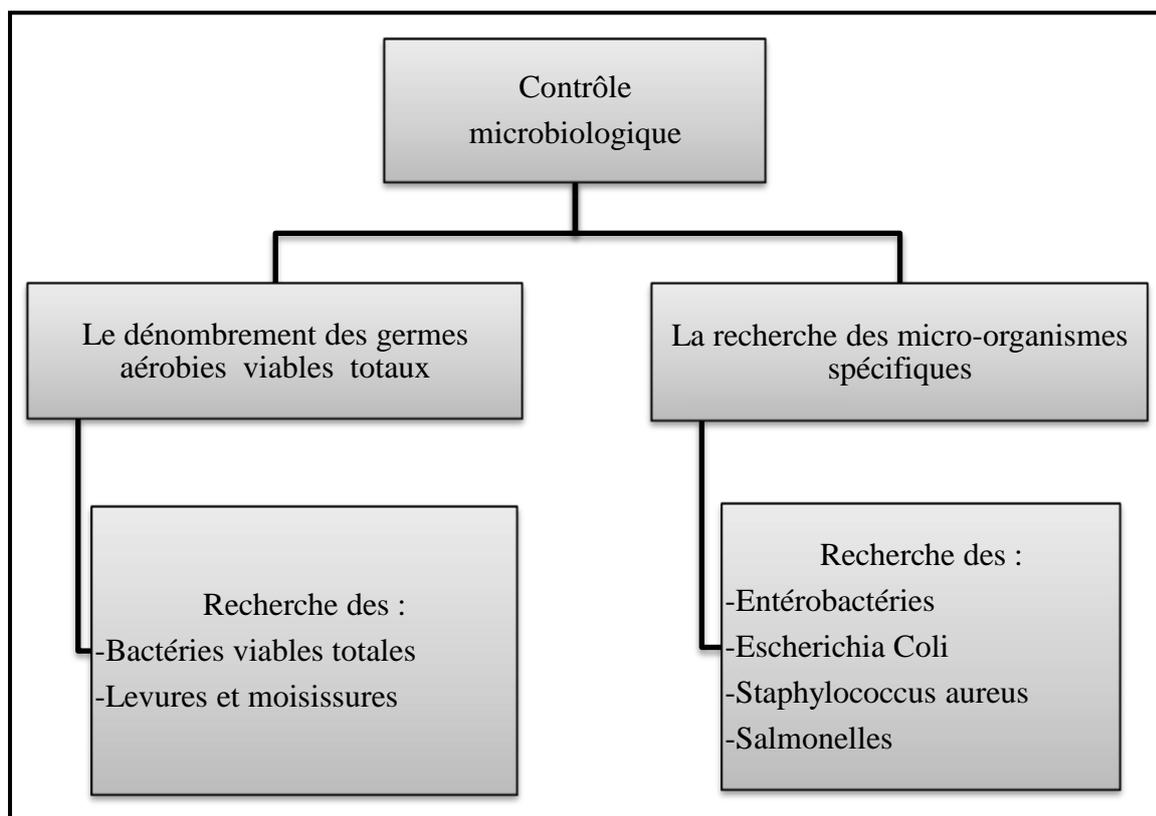


Figure I-4 : Tests Microbiologiques

IV.2.3. Contrôle toxicologique

Toxicologique étudie les effets nocifs des substances chimiques sur les organismes vivants [17].

IV.3. Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.)

Elle participe à la protection de la santé publique en élaborant des monographies générales et spécifiques, ainsi que d'autres textes réglementaires. Ces derniers permettent de réglementer la fabrication des produits de santé et d'assurer leur contrôle de qualité. Ils sont applicables sur le territoire des pays membres. Ils répondent aux besoins des autorités réglementaires, des fabricants de matières premières et de médicaments, et des services chargés des contrôles de qualité des médicaments et de leurs constituants [18].

Chapitre II

***Fabrication et contrôle de
qualité de l’Histagan[®] 2mg***

Notre travail a été réalisé au niveau du site de production Gué de Constantine du groupe SAIDAL durant la période mars- juin de l'année 2018.

I. Identification du médicament

Le produit choisi pour notre stage est un comprimé : une boîte de 30 comprimés sécables, portant l'inscription « **Histagan[®] 2mg** » comme le montre la photo ci-dessous.



Figure II- 1: Etui de l’Histagan

I.1. Mode et voie d’administration

Voie orale, les comprimés doivent être avalés tels quels avec de l'eau [19].

I.2. Effets thérapeutiques de l’Histagan

Ce médicament appartient à la classe des antihistaminiques, l'effet thérapeutique de ce comprimé est le traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses telles que : rhinite (rhume des foins, rhinite non saisonnière), conjonctivite, urticaire [20].

I.3. PA de l’Histagan

I.3.1. Définition

Le principe actif de Histagan est le **Dexchlorphéniramine** : c'est un antihistaminique qui fait partie de la famille chimique des Alkylamines substituées.

I.3.2. Structure chimique

- **Formule brute** : $C_{16} H_{19} ClN_2$ [Isomères]
- **Masse molaire** : $274.788 \pm 0.017g/mol$ (C 69,93%, H 6,67%, Cl 12,9%, N 10,19%).
- **Nom UICPA** : (3S)-3-(4-Chlorophényl)-N, N-diméthyl-3-pyridin-3-ylpropan-1-amine [19].

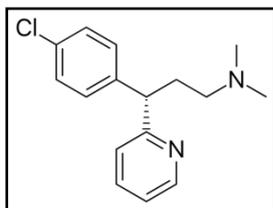


Figure II- 2: Structure chimique de Dexchlorphéniramine

I.4. Les excipients de l’Histagan

I.4.1. Amidon de maïs

L’amidon de maïs est un agent épaississant le plus couramment utilisé dans les produits alimentaires [21]. L’amidon est un polysaccharide d’origine végétale composé d’unités glucose $C_6H_{12}O_6$ [22].

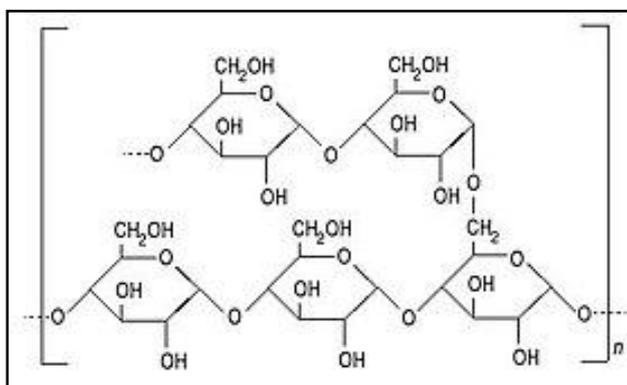


Figure II- 3: Amidon de Maïs

I.4.2. Lactose

Le lactose connu également sous le nom de sucre de lait, est constitué par un disaccharide, c.-à-d. par la réunion de deux sucres: le glucose et le galactose [23].

I.4.3. Aerosil

L’Aerosil 200 est une silice pyrogène (SiO_2) hydrophile avec une surface spécifique $200\text{ m}^2/\text{g}$.

Propriétés

- Employé comme agent suspension, agent épaississant et agent anti colures.
- Amélioration de l’écoulement et anti-mottage des poudres [24].

I.4.4. Avicel PH 101 (CMC)

L'Avicel PH 101 est le nom commercial de la cellulose microcristalline (CMC), présenté dans l'industrie pharmaceutique en tant qu'ingrédient pour la compression directe des comprimés [25]. Elle est principalement utilisée comme agent de suspension, diluant et désintégrant [26].

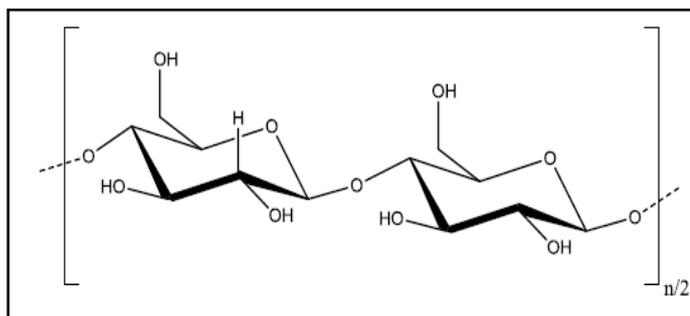


Figure II- 4: Cellulose

I.4.5. Stéarate de magnésium

C'est un mélange en proportions variées de stéarate de magnésium, de palmitate et d'oléate, de formule chimique est $C_{36}H_{70}MgO_4$. Il se présente sous forme de poudre fine, blanche, visqueuse, avec une légère odeur et le goût d'acide stéarique. Pratiquement insoluble dans l'eau, l'éthanol et l'éther [27].

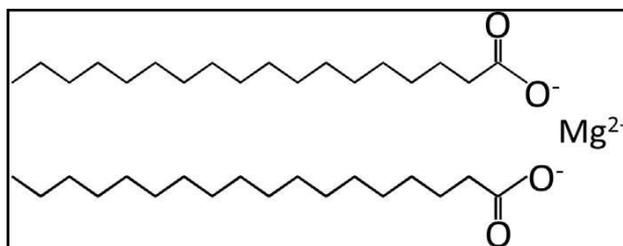


Figure II- 5: Stéarate de magnésium

II. Procédés de fabrication

La fabrication des médicaments comprend toute une série d'opérations de transformation et de conditionnement. La sélection des matières premières est la première étape de la fabrication.

Les matières premières sont choisies en fonction de nombreux critères, y compris leur sécurité pour les humains et pour l'environnement, leur coût, leur compatibilité avec d'autres excipients ainsi que la forme et les caractéristiques de performance du produit fini.

II.1. Formule de l' Histagan[®] 2mg

Le pourcentage des différents excipients utilisés pour la fabrication du médicament Histagan est donné dans le tableau suivant.

Tableau II- 1: Composants de l'Histagan

Fonction	Composant	%
Principe actif	Dexchlorphéniramine	2.5
Diluants ; Liants	Amidon de maïs	15
Diluants	Avicel PH 101(Cellulose microcristalline)	15
Diluants	Lactose monohydrate	66.5
Lubrifiant	Stéarate de magnésium	0.5
Lubrifiant	Aerosil 200	0.5
Solvants	Eau distillée	30L

II.2. Etapes de fabrication

1. Préparation de la solution de mouillage

Dissoudre une masse d'amidon de maïs dans de l'eau distillée. Mettre la solution obtenue dans un cuisseur qui contient de l'eau bouillante. Laisser agiter le mélange pendant 5 minutes afin d'avoir une solution homogène. Verser la solution obtenue dans une cuve plongée dans un bain marie pendant une heure et demi au minimum.

2. Préparation du mélange à sec

Cette étape consiste à mélanger le PA avec les excipients. Introduire dans un Mélangeur Collette des quantités qui sont déjà pesées du PA avec les diluants (Amidon de maïs, Avicel et Lactose). Maintenir le mélange sous agitation pendant 10min.

3. Mouillage

Cette opération consiste à ajouter l'eau distillée et la solution de mouillage préparée précédemment au mélange à sec qui se trouve dans le Mélangeur Collette sous agitation pendant 5min.

La solution de mouillage préparée lors de la première étape a permis de lier les grains du mélange préparé à sec lors de la deuxième étape. C'est pour cette raison cette méthode est appelée **la méthode de granulation par voie humide**.

4. Granulation

C'est une opération qui consiste à transformer les grains obtenus de grande taille en une taille inférieure.

La granulation a été effectuée en utilisant un Calibreur Frewtt de façon à obtenir des grains de taille inférieure à 2.5 mm.

5. Séchage

La masse obtenue est divisée équitablement sur les 30 plateaux de l'étuve pour un séchage de 6 heures à une température de 50°C. Le rôle de cette étape est d'éliminer partiellement l'eau en excès.

6. Calibrage

Cette opération permet d'avoir des particules de taille inférieure à 1.6 mm par l'utilisation d'un Calibreur Frewtt.

7. Lubrification

Dans cette étape on intègre dans le Mélangeur Collette le mélange de particules de taille inférieure à 1.6 mm et les lubrifiants : le Stéarate de magnésium et l'Aerosil. Laisser le tout sous agitation pendant 5min.

8. Compression

C'est une technique utilisée en pharmacie pour former les comprimés (Cp). Elle consiste à éliminer l'air libre qui se trouve entre les grains du médicament.

La formation des Cp est faite par une machine rotative qui s'appelle Comprimeuse KILIN 150.

Le principe de fonctionnement de la Machine à comprimer repose sur les mouvements des poinçons supérieurs et inférieurs. La poudre est chargée dans la trémie d'alimentation puis le sabot va permettre de distribuer la poudre. Après remplissage, la matrice est arasée par le retrait du sabot. La descente du poinçon supérieur permet d'effectuer la compression et la formation du comprimé qui va être éjecté par le retrait du poinçon supérieur et la montée du poinçon inférieur.

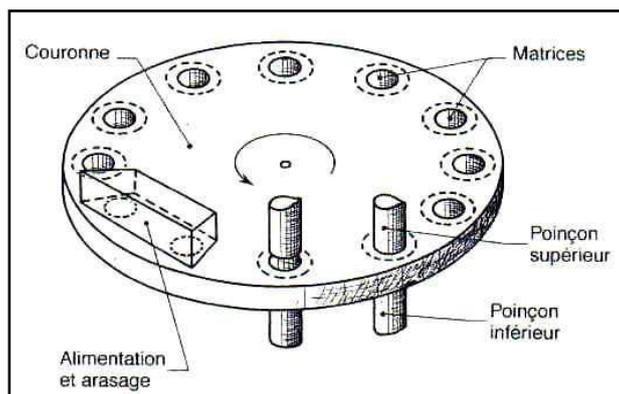


Figure II- 6: Table des matrices

9. Conditionnement des comprimés

Il se divise en deux classes :

9.1. Conditionnement primaire

Le conditionnement primaire se fait à l'aide d'une machine de blistirage, cette étape consiste à mettre les comprimés dans des blistères.

9.1.1. Articles de conditionnement

- Une bobine d'aluminium imprimé avec le nom du médicament, sa dose et le PA.
- Une bobine de PVC transparent.

9.1.2. Etapes de conditionnement

A/ Les chambres des comprimés ont été réalisés par thermoformage du film de PVC à une température 150°C ;

B/ Remplissage des chambres par les Cps à l'aide de distributeur ;

C/ Collage de la couche d'aluminium avec le film de PVC qui contient les comprimés sous l'effet de la température ;

D/ Découpage en blistères à 30 comprimés ;

E/ Thermoformage de N° de lot, la date de fabrication et la date de péremption.

9.2. Conditionnement secondaire

Consiste à mettre les blistères et la notice dans les étuis avec la vignette, mettre le N° de lot, la date de fabrication et la date de péremption.

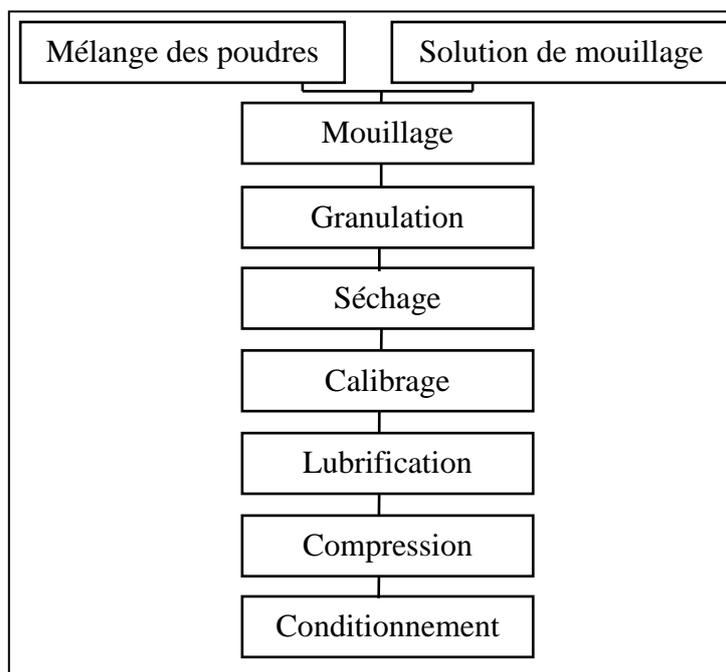


Figure II- 7: Schéma bloc les opérations de fabrication

III. Contrôle de qualité

Avant de commercialiser un médicament sous la forme d'un comprimé, il faut s'assurer de sa qualité. Divers tests sont nécessaires afin d'effectuer le contrôle de la qualité d'un médicament. Par exemple, il faut vérifier que le comprimé ne se cassera pas dans son emballage, ou encore qu'il sera facile à digérer. Il faut s'assurer que le médicament respecte les normes de fabrication.

Toutes les méthodes d'analyses utilisées au cours de notre travail sont décrites par la Pharmacopée européenne 2014.

III.1. Contrôle physico-chimique

L'analyse physico-chimique d'un médicament nécessite l'utilisation de plusieurs techniques et la mise en œuvre des différents tests spécifiques sur le principe actif, les excipients et le produit fini.

III.1.1. Matières premières

III.1.1.1. PA (Dexchlorphéniramine)

L'objectif de ces tests est de confirmer l'identité d'une substance par une comparaison avec les normes.

a) Caractère

✓ **Aspect:** L'aspect de la poudre de Dexchlorphéniramine est estimé visuellement.

La poudre de PA est cristalline, blanche ou sensiblement blanche, conforme aux normes.

✓ **Solubilité:**

A l'aide d'une balance de précision, peser des quantités égales du PA. Mettre chaque masse dans des tubes qui contiennent séparément de l'eau distillée, de l'éthanol à 96% et du chlorure de méthylène. Agiter vigoureusement les trois tubes.

La solubilité de chacun des trois tubes a été déterminée visuellement.

b) pH

La mesure du pH permet de connaître le degré d'acidité d'une solution. La concentration de la solution du PA utilisée pour la détermination du pH est de 0.1 g/ml.

c) Perte à la dessiccation

- Rincer un bécher avec de l'eau distillée et l'éthanol, le sécher à l'étuve, le déposer dans un dessiccateur pendant 15 min puis le peser à vide ($M_v = 98.4166$ g);

- Mettre 1g ($P_e = 1.0113$ g) du PA dans le même bécher et le mettre dans l'étuve à une température de 65°C pendant 4 heures ;

- Remettre le bécher dans le dessiccateur pendant 15 min et le repeser une deuxième fois ($M_f = 99.4267$ g).

La perte à la dessiccation est donnée par la relation suivante :

$$\text{Pert} = \frac{(M_v + P_e) - M_f}{P_e} \times 100 \dots\dots\dots 01$$

$$\text{Pert} = \frac{(98.4166 + 1.0113) - 99.4267}{1.0113} \times 100$$

$$\text{Pert} = 0.12 \%$$

M_v : masse du bécher à vide

M_f : masse finale du bécher

d) Pouvoir rotatoire spécifique

Le pouvoir rotatoire spécifique est une propriété de certaines molécules en solution de provoquer une rotation du plan de polarisation de la lumière traversant la solution. C'est une propriété de composés chimiques possédant une structure asymétrique

Le test se fait à l'aide d'un polarimètre. Premièrement on effectue un essai à blanc avec de l'eau distillée, par la suite on examine la solution S. La lecture est faite après la stabilité de l'angle de rotation.

Le rapport de concentration est calculé par la formule suivante :

$$[a] = \frac{\alpha \times v \times 100}{Pe \times (100 - Perte)} \dots\dots\dots 02$$

$$[a] = \frac{2.3 \times 20 \times 100}{2.0530 \times (100 - 0.12)}$$

$$[a] = 22.43^\circ ml/g$$

[a] : Rapport de concentration

α : Angle de rotation

v : Volume de solvant

e) Métaux lourds

Solution du Plomb

- Mélanger 1 ml d'une solution du plomb (0.1 N) avec 9 ml d'eau distillé dans un tube à essai.
- Ajouter à 1 ml de la solution précédente à 9 ml d'eau distillée pour avoir une solution plus diluée.

Solution à examiner

- Dans un premier creuset, mettre 1 g du PA et 4 ml de sulfate de Mg ($MgSO_4$).

Solution témoin

- Dans un deuxième creuset, mélanger 2 ml de la solution du plomb diluée avec 4 ml d'une solution de MgSO₄.
- Mettre les deux creusets sur la plaque chauffante pendant quelques minutes puis sur le minéralisateur jusqu'à l'élimination totale de toutes les vapeurs.
- Mettre les deux creusets dans le four pendant une heure. Laisser refroidir à l'air libre.
- Ajouter dans chaque creuset :
 - 5 ml d'eau distillée
 - 5 ml de HCl
 - Une goutte de phénolphthaléine 0.1N
 - Ammoniaque jusqu'à apparition de la couleur rose
 - Acide acétique jusqu'à disparition totale de la couleur rose.
- Filtrer les deux solutions,
- Préparation de deux tubes :
 - **1^{er} tube** : 12 ml de la solution à examiner (creuset 01) et 2ml d'une solution tampon pH = 3,5.
 - **2^{ème} tube** : 2 ml de la solution à examiner et 2ml d'une solution tampon pH 3,5 et 10 ml de la solution témoin. Agiter les deux tubes.
 - Dans chaque tube, ajouter 1ml de la solution thioacetamide mélange avec 0.2 ml de solution thiocetamide pure et on agite les deux.

Le témoin est comparé à l'essai, observation d'une légère coloration brune.

f) Dosage du PA

Une masse $m = 0.15\text{g}$ ($P_e = 0.1502$) du PA est mise dans un erlenmeyer qui contient 25 ml d'acide acétique glacial (CH₃COOH), le mélange est agité jusqu'à la dissolution complète du PA. 3 gouttes du violet de cristal ont été ajoutées. Le titrage par l'acide perchlorique (HClO₄) de la solution préparée a donné un volume équivalent de $V_{eq} = 7.6\text{ ml}$.

Le dosage est calculé par la relation suivante :

$$D = \frac{V_{eq} \times 19.54 \times 100}{P_e \times (100 - \text{Perte})} \times 100$$

.....03

$$D = \frac{7.6 \times 19.54 \times 100}{150.2 \times (100 - 0.12)} \times 100$$

$$D = 98.99 \%$$

V_{eq} : volume équivalent.

D : dosage du PA.

III.1.1.2. Excipient (Cellulose microcristalline)

Pour les excipients, nous avons réalisé l'analyse sur un seul excipient qui est la cellulose microcristalline.

a) Caractère

✓ **Aspect** : poudre blanche ou sensiblement blanche fine ou granuleuse.

b) pH

Dissoudre 2.5 g de la CMC dans 20 ml d'eau distillée. Le pH de la solution S' préparée est déterminé par le pH mètre.

c) Conductivité

La conductivité de la solution S' a été comparée avec celle d'eau distillée. Selon la norme, la conductivité de la solution de la CMC doit être inférieure à la conductivité d'eau distillée c.à.d. < 75 µs/cm.

d) Perte à la dessiccation

Rincer un bécher avec l'eau distillé, le sécher à l'étuve, le déposer dans dessiccateur pendant 15 min puis le peser à vide ($M_v=98.4168$ g). Mettre 1 g ($P_e = 1.0056$ g) de la CMC dans le même bécher et le mettre dans l'étuve à une température de 105°C pendant 3 heure, remettre le bécher dans le dessiccateur pendant 15 min et le repeser une deuxième fois ($M_f = 99.3873$ g).

La perte est calculée par la formule suivante :

$$Pert = \frac{(M_v + P_e) - M_f}{P_e} \times 100$$

.....04

$$Pert = \frac{(98.4168 + 1.0113) - 99.3873}{1.0056} \times 100$$

$$Pert = 3.49\%$$

e) Cendres sulfuriques

- Chauffer un creuset dans un four pendant 30 min à 600°C. Laisser refroidir dans un dessiccateur sur du gel de silice, le peser à vide ($M_v = 27.6108$ g).
- Dans le creuset, introduire 1 g de la CMC ($P_e = 1.0042$ g).
- Humecter la substance à examiner avec 1ml d'acide sulfurique, chauffer doucement sur une plaque chauffante à une température aussi faible que possible,
- Mettre le creuset sur un minéralisateur, chauffer doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement total de fumées (ébullition total de toutes les vapeurs).
- Calciner à 600 C° pendant ≤ 2 heures jusqu'à incinération complète du résidu ;
- Laisser refroidir le creuset dans un dessiccateur pendant 15 min puis le peser à nouveau ($M_f = 27.6113$ g). Calculez le pourcentage du résidu.
- Le calcul du taux des cendres sulfuriques se fait à l'aide de la formule suivante :

$$CS\% = \frac{M_f - M_v}{P_e} \times 100 \quad \dots\dots\dots 05$$

$$CS\% = \frac{27.6113 - 27.6108}{1.0042} \times 100$$

$$CS\% = 0.05\%$$

III.1.2. Produits au cours de fabrication

a) Humidité

Le séchage du grain est confirmé par le test d'humidité avant l'étape de lubrification. Prendre 5 g de la poudre (grains) de maximum de plateaux possible. Mettre cette masse dans le dessiccateur pendant 5 min à une température de 65°C.

b) Caractère

- ✓ **Aspect** : Comprimés ronds, plats, blancs et sécables.

c) Masse moyenne et masse unitaire

Peser 10 comprimés ensemble et chaque comprimé séparément. La masse moyenne est calculée par la formule suivante :

$$M_m = \sum_{i=1}^{10} \frac{M_i}{10} \dots\dots\dots 06$$

d) Diamètre et épaisseur

Le diamètre et l'épaisseur du comprimé ont été déterminés à l'aide du pied à coulisse, au début, en cour de fabrication et à la fin de la compression.



Figure II- 8: Pied à coulisse

e) Friabilité

Mettre (m) 6.5 g de comprimés dans le testeur de friabilité pendant 4 minutes en faisant des rotations en cylindre tout en vérifiant que les comprimés font des chutes régulières et les repeser ((m')masse après le test). Le pourcentage de friabilité est calculé par la formule suivante :

$$\text{Friabilité}(\%) = \frac{m - m'}{m} \times 100 \dots\dots\dots 07$$

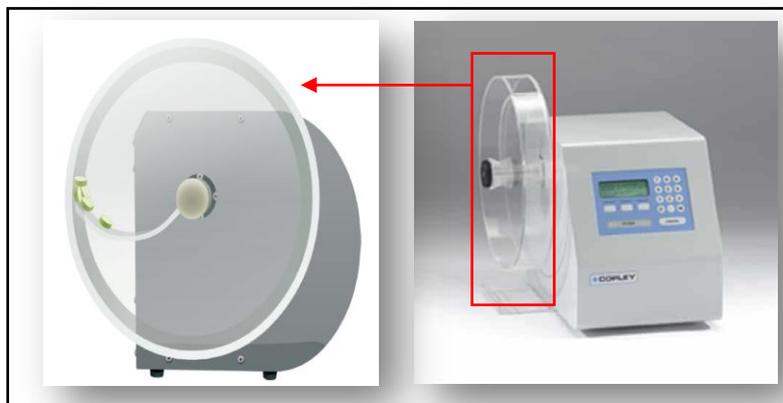


Figure II- 9: Friabilimètre

f) Dureté

Elle permet d'assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser dans le conditionnement et le transfert des médicaments.

Le test de dureté consiste à mesurer l'intensité de force qui lui est diamétralement appliquée pour provoquer sa rupture par écrasement. Le durtémètre comporte 2 mâchoires, l'un se déplace vers l'autre. On place un Cp entre les deux mâchoires et on lance le test qui est effectué sur 05 comprimés.



Figure II- 10: Durtémètre

III.1.3. Produits Finis**a) Caractère**

✓ **Aspect** : Comprimés ronds, plats, bords et chanfreinés, blancs et sécables.

b) Masse moyenne

À l'aide d'une balance de précision on pèse 10 Cp de Histagan 2 mg. La masse moyenne est calculée par la formule (06) citée préalablement.

c) Uniformité de masse

Prélever 20 comprimés ; peser chaque comprimé sur une balance de précision.

d) Temps de désagrégation

Prélever 6 comprimés ; introduire 1 comprimé par tube, chaque tube est émergé dans un bécher qui contient de l'eau distillée chauffée à 37°C. Relever le temps de désagrégation.



Figure II- 11: Appareil de délitement

e) Dosage du PA par HPLC

❖ Préparation de la phase mobile

La phase mobile est composée de deux solutions de même volume, solution A et B.

- ✓ **Solution A** : constituée de 980 ml du méthanol, 15 ml d'acide acétique glacial et de 6 ml de triéthylamine.
- ✓ **Solution B** : constituée de 980 ml d'eau distillée, 15 ml d'acide acétique glacial et 6 ml de triéthylamine. La solution B préparée est ajoutée à la solution A.

❖ Préparation du diluant

Introduire 10 ml d'acide orthophosphorique à 85% dans une fiole de 1000 ml, ajuster le volume avec du l'eau distillée.

❖ Préparation de la solution témoin

Introduire 40 mg ($P_e=0.04070g$) du PA de référence (SCR) dans une fiole de 100 ml, ajuster jusqu'au trait de jauge par le diluant. Le mélange est laissé sous agitation jusqu'à dissolution complète du PA. La dilution de cette solution a été faite dans une fiole de 50 ml par ajout de 5 ml de la solution précédente, compléter jusqu'au trait de jauge par le diluant.

❖ Préparation de la solution essai

Peser 30 Cp séparément, leur masse moyenne est de l'ordre de 0.07893 g. Après le broyage des Cps, introduire 1.6 g ($P_e = 1.6006 g$) du comprimé en poudre dans une fiole de

100 ml, compléter par le diluant en agitant jusqu'à la dissolution de la poudre. Filtrer la solution, 5 ml de la solution obtenue est ajoutée à 50 ml de diluant.

Les conditions de l'analyse chromatographique

- Régime isocratique
- Colonne : [C18 ; 5µm (150×4.6mm)]
- Température de la colonne : 30°C
- Température de l'échantillon : 25°C
- Détection : longueur d'onde de 229 nm
- Volume d'injection : 40 µL
- Débit : 1.2 ml

Détermination du :

1. Dosage du PA

Le dosage du PA dans le comprimé est calculé par la formule ci après

$$D = \frac{S_e \times P_{et} \times 5 \times 100 \times 50 \times M_{moy} \times T}{S_t \times 100 \times 50 \times P_{eE} \times 5} \dots\dots\dots 08$$

$$D = \frac{1519736 \times 40.70 \times 78.93 \times 0.9331}{1539138 \times 1600.6}$$

$$D = 1.85mg/Cp$$

2. Pourcentage du PA

Le pourcentage du PA est calculé par la formule 09.

$$D = \frac{S_e \times P_{et} \times M_{moy} \times T}{S_t \times P_{eE} \times D_{th}} \dots\dots\dots 09$$

$$D = \frac{1519736 \times 40.70 \times 78.93 \times 93.31}{1539138 \times 1600.6 \times 2}$$

$$D = 92.46 \%$$

S_E : Surface du pic du Dexchlorphéniramine obtenu avec la solution essai.

S_T: Surface du pic de Dexchlorphéniramine obtenu avec la solution témoin

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

P_{eT} : Prise d'essai du témoin

M_{moy} : Masse moyenne des 30 Cps.

T : Titre de Dexchlorphéniramine

D_{th} : Dosage théorique

III.2. Contrôle microbiologique du comprimé

Ces contrôles ont pour objectif de garantir la qualité microbiologique des médicaments et leurs compositions et permettent la vérification de la stérilité et l'absence des micro-organismes.

Notre test porte sur la recherche des micro-organismes spécifiques qui est Salmonelles

Recherche des Salmonelles

Les Salmonelles (Sallmonellas) sont des bactéries de la famille des entérobactériacées. Elles sont responsables d'une infection touchant le tube digestif [28].

III. 2. 1. Pré-enrichissement

La prise d'essai est de 10g du produit, c'est l'équivalent de 125 Cps où la masse d'un comprimé est de 0.08g.

- Introduire les 125 Cp dans 90 ml du bouillon à base de Peptone de Caséine de Soja, avec Tween 80.
- Incuber le mélange à 37 °C pendant 24 heures.

III. 2. 2. Enrichissement

- Introduire 1 ml de la solution de pré-enrichissement préparée en 1^{ère} étape dans 9 ml d'un milieu Rappaport Vaissiadis.
- Incubation à 44 °C durant 24 heures.

III. 2. 3. Isolement

- Etalement de quelques gouttes de la solution d'enrichissement sur une boîte de pétri contenant le milieu gélose Xulose-Lysine-Désoxycholate XLD.
- Incubation à 37°C pendant 72 heures.

Lecture

Après 37°C pendant 72 heures des boîtes de XLD, des colonies bien développées rouges ou rougeâtres avec ou sans centre noir sont observées.



Figure II- 12: Boites de XLD ($t = 72h$, $T = 37^{\circ}C$)

Conclusion : Absence totale de colonies.

III.3. Contrôle toxicologique du comprimé

Mode opératoire

- Le test est effectué sur 5 souris par lot de Race Swiss du même sexe. Leurs poids est entre 17 et 24 g, les souris ont été privées de nourriture, sauf de l'eau pendant 12 heures.
- Dans un mortier, broyer 6 Cp de Histagan 2 mg, ajouter 10 ml d'une solution de NaCl à 0.9 % puis homogénéiser la solution.
- Par une seringue, prendre 2 ml du mélange préparé pour administrer 0,5 ml à chaque souris par voie intra gastique (voie orale).

Elle consiste à observer la mort ou non des souris dans les 48 heures après le test.



Figure II- 13: Test toxicologique

Chapitre III

Résultats et discussion

I. Contrôle physico-chimique

I.1. Matières premières

I.1.1. Principe actif (Dexchlorphéniramine)

Les résultats obtenus du contrôle physico-chimique du principe actif sont présentés dans le tableau suivant:

Tableau III- 1 : Résultats du contrôle du PA

Test	Résultat	Norme	Conformité
Aspect	Cristallin, blanc	Cristallin, blanc	Conforme
Solubilité	Soluble	Soluble	Conforme
pH	4.68	[4.5 - 5.5]	Conforme
Perte à la dessiccation	0.12%	< 0.5%	Conforme
Pouvoir rotatoire spécifique	22.43 °ml/g	[+22 - +23] °ml/g	Conforme
Métaux lourds	Légère coloration brune	Légère coloration brune	Conforme
Dosage du PA	98.99 %	[98 – 100.5] %	Conforme

✓ Solubilité

Les résultats de la solubilité s'accordent aux normes de la Pharmacopée Européenne 2014 qui déduisant la pureté des matières premières testées.

✓ pH

La valeur du pH de la solution du PA obtenue est de 4.68, cette valeur est conforme à la norme de la Pharmacopée Européenne 2014.

La mesure du pH, indique la disponibilité des ions H⁺ en solution, c'est-à-dire la possibilité de fournir des ions H⁺ à une base, qu'une solution peut présenter.

✓ **Perte à la dessiccation**

Le résultat obtenu reste inférieur aux limites recommandées par la pharmacopée Européenne 2014.

L'intérêt de l'étude de la perte à la dessiccation est qu'elle permet d'étudier les conditions d'élimination de la totalité d'eau libre, sans toucher à la structure de la matière, d'un autre côté, cette étude sert à limiter en voir empêcher la prolifération microbienne.

✓ **Pouvoir rotatoire spécifique**

La molécule active comporte un Carbone asymétrique (C), la mesure du pouvoir rotatoire donne 22,43°. Ce résultat confirme l'état de pureté de notre composé sur le plan chimique mais aussi il confirme la pureté isométrique (c'est l'isomère actif) qui est à la base de l'activité pharmaco chimique de la molécule.

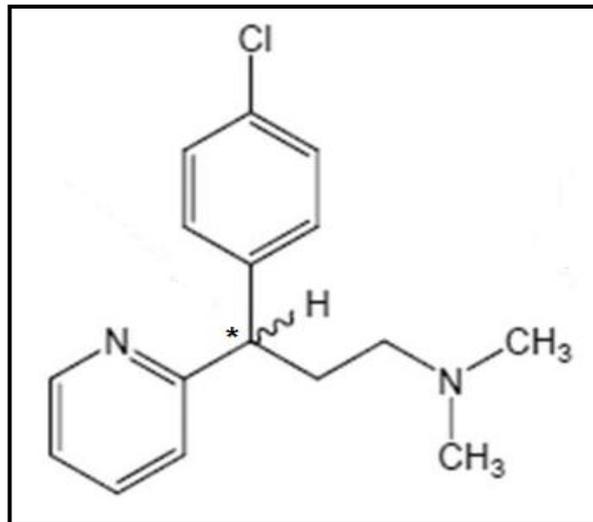


Figure III- 1 : Carbone asymétrique du PA

✓ **Métaux lourds**

La vérification de la pureté (présence de métaux) dans le principe actif est importante, car le composé est destiné à l'obtention d'un médicament comportant la dose efficace du principe actif, elle permet donc de s'assurer de l'absence d'effet toxique [29].

Les résultats de la recherche des métaux lourds dans les matières premières ont montré que la coloration des solutions à examiner est moins intense que celle du témoin. Selon la pharmacopée Européenne 2014, le résultat est conforme.

✓ **Dosage de PA**

Le test du dosage du PA permet de s'assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur un certain nombre de Cp d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration exigées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique escompté.

I.1.2. Excipient (CMC)

Les résultats obtenus des différents essais effectués sur la cellulose microcristalline sont illustrés dans le tableau suivant.

Tableau III- 2 : Résultats du contrôle de la CMC

Test	Résultat	Norme	Conformité
Aspect	Blanche fine ou granuleuse	Blanche fine ou granuleuse	Conforme
pH	6.02	[5 - 7.5]	Conforme
Conductivité	35.9 $\mu\text{s/cm}$	< 75 $\mu\text{s/cm}$ (eau distillée).	Conforme
Perte à la dessiccation	3.49%	7%	Conforme
Cendres sulfuriques	0.05%	< 0.1%	Conforme

✓ **Cendres sulfuriques**

Le pourcentage des cendres sulfuriques est de 0.05%, la valeur est conforme à la norme, ce pourcentage présente les impuretés existantes dans le comprimé.

I.1. Au cours de fabrication (Cp)

a) Humidité

Tableau III- 3: Taux d'humidité

Comprimés	1	2	3	4	5	Moyenne
Taux d'humidité (%)	2.4	2.45	2.95	2.26	2.40	2.492

Si l'humidité résiduelle dépasse la limite de l'intervalle des normes [2-3] %, l'écoulement dans la chambre de compression sera mal fait et le comprimé sera à la matrice

et aux poinçons. La cohésion des comprimés sera insuffisants, ils seront plus friables et se cliveront facilement. Le résultat est conforme aux normes de la pharmacopée européenne.

Si les valeurs du taux d'humidité sont dans la norme entre 2 et 3%, le séchage doit être arrêté pour poursuivre l'étape de lubrification.

b) Aspect

Comprimés ronds, plats, blancs et sécables.

c) Masse moyenne et masse unitaire

Tableau III- 4: Masse Moyenne

Comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Masse moyenne
Masse unitaire (mg)	80	80	80	79	77	82	83	82	77	79	79,9

Et on fait la comparaison avec la norme qui est $80 \pm 5\text{mg}$ donc est conforme.

d) Diamètre et l'épaisseur

Tableau III- 5: Les dimensions de Cp

	Au début	Au cours	A la fin
Epaisseur (mm)	2.17	2.19	2.19
Diamètre (mm)	6	6	6

Le diamètre est toujours 6 mm l'épaisseur est dans l'intervalle ($2.2 \pm 0.2\text{mm}$) qui est conforme aux normes.

e) Test de friabilité

Tableau III- 6: Friabilité

	Au début	Au cours	A la fin
Friabilité (%)	0.35	0.30	0.38

La valeur limitée de friabilité est $< 1\%$.Et on remarque que toutes les valeurs sont inférieures à la norme, donc nous déduisons que les Cp sont conformes et peuvent supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation.

f) Dureté

Tableau III- 7: Dureté

Lots	01	02	03	04	05
Dureté (kPa)	4.79	4.38	3.26	3.83	3.20

Les résultats obtenus ne sont pas conformes à la norme [2- 4] kPa. Mais si le test de friabilité répond aux normes de la Ph.Eur, on peut continuer la production. Ce problème est dû à la cellulose microcristalline qui provoque ce décalage.

Le tableau suivant regroupe les résultats du contrôle physico-chimique des produits au cours de fabrication.

Tableau III- 3 : Résultats du contrôle du produit au cours de fabrication

Test	Résultat	Norme	Conformité
Aspect	Rond, blanc, sécable	Rond, blanc, sécable	Conforme
Humidité	2.492	[2 - 3] %	Conforme
Masse Moyenne (mg)	79.9	80 ± 5	Conforme
Epaisseur	2.19	2.2 ± 0.2 mm	Conforme
Diamètre	6	6	Conforme
Friabilité	0.34	$< 1\%$	Conforme
Dureté	4.79	[2 – 4] kPa	Conforme

I.2. Produits Fins

a) Aspect

Comprimés ronds, plats, bords et chanfreinés, blancs et sécables.

b) Masse moyenne

La masse moyenne est : $m_{\text{moy}} = 0.08106\text{g}$

On a trouvé une valeur de 0.08106g qui est dans la norme [0.0750g - 0.0850g], donc est conforme.

Tableau III- 8: Résultats de test de masse moyenne

Cp	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
m (g)	0.0786	0.0818	0.0802	0.0827	0.0785	0.0802	0.0823	0.0817	0.0803	0.0775
Cp	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
m (g)	0.0804	0.0786	0.0790	0.0772	0.0831	0.0834	0.0757	0.0770	0.0806	0.0794

c) Uniformité de masse

Les comprimés de l'Histagan ont presque une même masse et donc une même teneur en principe actif pour l'ensemble des comprimés testés, donc les résultats sont dans les normes.

Tableau III- 9: Résultats de test d'uniformité de masse

Cp	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
m(g)	0.0799	0.0845	0.0785	0.0815	0.0779	0.0845	0.0800	0.0809	0.0794	0.0835

d) Temps de désagrégation

Nous avons constaté qu'au bout de 1 minute et 45 secondes aucun résidu n'est présent sur la grille, donc le résultat est concluant et répond aux normes de la Pharmacopée Européenne.

Ce qui permet de dire que ce médicament est très soluble, c'est-à-dire, la libération du principe actif se fait dans un temps très réduit.

e) Dosage du PA par HPLC

Le chromatogramme obtenu par HPLC est représenté sur la figure ci après. Le dosage et le pourcentage du PA dans le comprimé est déterminé par la surface du pic chromatographique. Le résultat confirme clairement le pourcentage qui se trouve dans le comprimé, qui est de 2 mg.

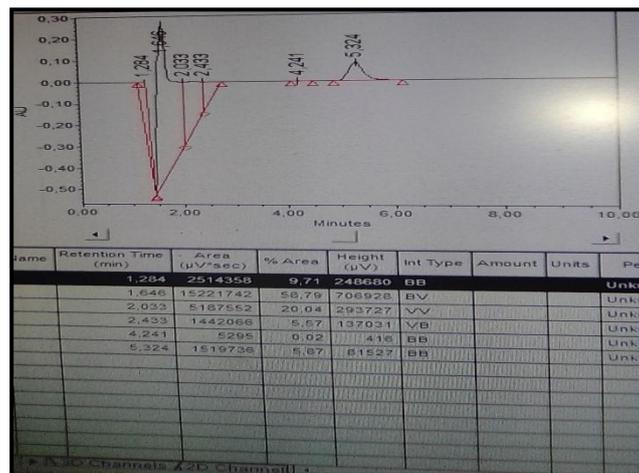


Figure III- 2 : Chromatogramme du PA

Les résultats du contrôle physico-chimique du produit fini sont récapitulés dans le tableau ci dessous.

Tableau III- 10 : Résultats du contrôle du produit fini

Test	Résultat	Norme	Conformité
Aspect	ronds, plats, bords et chanfreinés, blancs et sécables	ronds, plats, bords et chanfreinés, blancs et sécables	Conforme
Masse Moyenne (mg)	0.08106	[0.0750 - 0.0850] g	Conforme
Uniformité de masse	0.0800	[0.0720 - 0.0880] g	Conforme
Temps de désagrégation (min)	1.45	< 15	Conforme
HPLC	D = 1.85mg/Cp % = 92.46 %	[1.8-2.2]g/Cp [90-110]%	conforme

II. Contrôle microbiologique du PA

Ces essais permettent de contrôler la qualité microbiologique des Cp, en vérifiant que les limites de contaminations microbiennes ne sont pas dépassées.

Les résultats obtenus montrent l'absence totale de *Salmonella*. Cette absence signifie que la substance analysée n'est pas contaminée.

III. Contrôle toxicologique

Après 48 heures d'administration du médicament, aucune mortalité remarquée n'a été observée. Ce résultat est en concordance avec les normes décrites dans la pharmacopée Européenne 2014.

Nous concluons alors que notre produit est classé comme un produit non toxique et non nocif pour la santé.



Conclusion

Conclusion

Ce rapport de stage a pour objectif de répondre à la question d'étude, 'comment fabriquer un médicament comprimé 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 l'Histagan, d'acquérir des idées sur le contrôle de qualité de médicament et d'enrichir nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

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

Sur le plan microbiologique, nous avons révélé une absence totale des germes recherchés la *Salmonelle*.

Sur le plan toxicologique, le test d'innocuité sur le produit fini n'a révélé aucune mortalité de souris étudiées. Ce résultat confirme la qualité et la conformité du médicament Histagan chez les souris.

L'ensemble des résultats obtenus ont montré la conformité du produit fabriqué aux normes exigées, ce qui explique la bonne qualité de médicament.

*Liste des références
bibliographiques*

Références

[1] <http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm>

[2] **M.BERROUAG, H.GANDI**, "*Contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique de l'Acide folique*", Mémoire de Master, Université M.BOUGARA-Boumerdes, (2017).

[3] **A.GUENDOUI**, "*Processus de fabrication des solutés massifs poches et validation de la durée d'utilisation des filtres*", Mémoire de fin d'études présentée en vue l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie, Université d'Alger Centre, (2017).

[4] **A.OUNISSI**, "*Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments d'entreprise SAIDAL*", Mémoire de fin d'étude pour l'obtention d'un Master en Pharmacie Industrielle, Université Abou bekr BELKAID-Tlemcen, (2014).

[5] <http://www.saidalgroup.dz/fr/nos-filiales/iberal>

[6] **VANDAMME, RIVAL, PABST, HEITZ**, "*Initiation à la connaissance du médicament*", Lavoisier, (2010).

[7] **N.AIT AHMED, R.AMIRI, M.BOUDOIR**, "*Contrôle de qualité d'un médicament non obligatoirement Stérile : cas de comprimé « HISTAGAN 2mg »*", Mémoire de fine d'étude de master II, Université M'hamed Bougra de Boumerdes, (2016).

[8] **Agnès Dessaigne**, "*Maitrisez la fiche posologique d'un médicament : 45 questions/réponses pour percer les secrets du Résumé des caractéristiques d'un produit et de son environnement*", Heures de France, (2004).

[9] <file:///C:/Users/star/Downloads/537e1ea7008b4.pdf>

[10] "**Opération de granulation**", formation en interne, groupe industriel SAIDAL Nov/2015

[11] **ABOLI THIERRY**, "*CONTRÔLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS*".

[12] **S.ATOUI, I. MIDOUNA**, "*Contrôle microbiologique et physico-chimique d'une formule sèche d'un antibiotique*", Mémoire de Fin de Cycle du diplôme Master, Université A. Mira–Bejaia.

[13] **KOISSI JOEL FRANCK**, "*Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un principe de doxycycline*", *Université MOHAMMED V*, (2008).

[14] <https://www.htds.fr/fr/laboratoire/instrumentation-analytique/analyses-physico-chimiques/tests-physiques-des-comprimés/test-de-durete/>

[15] Présentation des outils du laboratoire: les techniques chromatographiques.

[16] **Leclercq, A. Lombard, B Mossel, DA**, "*Normaliser les méthodes d'analyse dans le cadre de la maîtrise de la sécurité microbiologique française des aliments : atout ou contrainte*".

[17] Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec, "**Notion de Toxicologie**", Bibliothèque nationale du Québec, (2004).

[18] "*Pharmacopée Européenne*", Université de Paris SUD, (2014).

[19] [http://wikimonde.com/article/Dexchlorph% c3% A9niramine](http://wikimonde.com/article/Dexchlorph%c3%A9niramine)

[20] [http://www.saidalgroup.dz/fr/nos-produits/allergologie/item/292-histagan% c2% AE](http://www.saidalgroup.dz/fr/nos-produits/allergologie/item/292-histagan%c2%AE)

[21] **S.TIPHAINE**, "*Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules*", Thèse de Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université HENRI POINCARÉ-NANCY 1, (2005).

[22] **J. WERTZ**, "*L'amidon et le PLA : deux bio-polymères sur le marché*", (2011).

[23] **G. Génin**, "*LE LACTOSE ET SES APPLICATIONS DANS L'INDUSTRIE ALIMENTAIRE*", (1959).

[24] **Evonik Resurce Efficiency GmbH**, "*Information Produit AEROSIL[®] 200*", (2018).

[25] **Serif S.Z.Hindi**, "*Microcrystalline Cellulose : The Inexhaustible Treasure For Pharmaceutical Industry*", King Abdullaziz University, .vol.4, (2017).

[26] **J.TEA**, "*Evaluation de coulabilité des poudres comparaison de Méthodes de Mesure* ", Thèse de Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université de Lorraine, (2015).

[27] **D.ABBAS**, "*Synthèse, Etude physico-chimique et preformulation d'un dérive Pyrido[3,2g] Quinoleine Trimethyle*", Thèse de Doctorat, université de la méditerranée alx-Marseille 2 ,(2010).

[28] **N. Kubab, I. Hakawati, S. Alajati-Kubab** , "*Guide des examens biologiques 6^{ème} édition - Editions Lamarre*", Initiatives Sante, (2015).

[29] Guide technique pour l'élaboration des monographies. Pharmacopée Européenne 6 eme édition (2011).

Annexe

Appareillage utilisé



Figure 1 : Etuve à plateau



Figure 2: Mélangeur Collette



Figure 3: Calibreur



Figure 2 : Comprimeuse



Figure 3 : Cuiseur



Figure 4 : Polarimètre

HISTAGAN® 2 mg

Dexchlorphéniramine

FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION :

Comprimés blancs sécables, sous plaquettes thermoformées : boîte de 30.

COMPOSITION :

Dexchlorphéniramine (DCI) maléate 2 mg

Excipients : amidon de maïs, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Excipients à effet notoire : lactose.

CLASSE PHARMACO - THERAPEUTIQUE :

Antihistaminique H1 anticholinergique à usage systémique.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire.

CONTRE - INDICATIONS :

Absolues :

- * Hypersensibilité à l'un des composants ;
- * Risque de glaucome par fermeture de l'angle ;
- * Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques ;
- * Chez l'enfant de moins de 6 ans en raison de la forme pharmaceutique.

Relatives :

- * Femme qui allaite.

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

MISES EN GARDE SPECIALES :

En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes allergiques (détresse respiratoire, oedème, lésions cutanées...) ou de signes associés d'infection virale, la conduite à tenir devra être réévaluée.

PRECAUTIONS D'EMPOI :

La dexchlorphéniramine doit être utilisée avec prudence :

- Chez le sujet âgé présentant :

- * Une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
- * Une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
- * Une éventuelle hypertrophie prostatique.

- En cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère, en raison du risque d'accumulation.

La prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est déconseillée.

EN CAS DE DOUTE, NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres déprimeurs du système nerveux central : antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs, méthadone), neuroleptiques, anxiolytiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- Autres et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS, IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Grossesse :

Ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse ; son utilisation ne doit être envisagée au cours du 3^{ème} trimestre que si nécessaire, en se limitant à un usage ponctuel. Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau - né.

Allaitement :

La prise de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT DE TOUJOURS PREVENIR VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER CE MEDICAMENT.

CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES :

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool. Il est préférable de commencer le traitement le soir.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

- Enfant de 6 à 12 ans : ½ comprimé, 2 à 3 fois par jour.

- Adulte et enfant de plus de 12 ans : 1 comprimé, 3 à 4 fois par jour.

Les prises seront espacées de 4 heures au minimum.

La durée du traitement doit être courte.

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif de la dexchlorphéniramine.

CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE :

Symptômes d'un surdosage en dexchlorphéniramine : convulsions (notamment chez l'enfant) ; troubles de la conscience, coma. Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

EFFETS INDESIRABLES :

Les caractéristiques pharmacologiques de la dexchlorphéniramine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose.

Effets neurovégétatifs :

- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;
- Hypotension orthostatique ;
- Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé ;
- Incoordination motrice, tremblements ;
- Confusion mentale, hallucinations ;

Réactions de sensibilisation :

- Erythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante ;
- Oedème, plus rarement oedème de Quincke ;
- Choc anaphylactique.

Effets hématologiques :

leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique.

SIGNALER A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITE OU GENANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNE DANS CETTE NOTICE.

CONDITIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION :

A conserver à une température inférieure à 25° C

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.

Notice révisée : MAI 2012 .

Détenteur et numéro de la D.E :

Laboratoire GROUPE SAIDAL - Société par Action

Route de la wilaya n° 11 BP 141 Dar El Beida Alger - ALGERIE

DE N° : 98/01A 005/003

NOM ET ADRESSE DU FABRICANT ET DU CONDITIONNEUR :

Site Gué de Constantine - Route de Baraki

BP 67 KOUBA 16231 - ALGER - ALGERIE

NE JAMAIS LAISSER LES MÉDICAMENTS A LA PORTÉE DES ENFANTS