



Département de Génie de Procédés

Rapport de soutenance

En vue de l'obtention du diplôme

de Licence professionnalisant en :

Génie Chimique

Thème :

**Fabrication et contrôle de qualité d'un
médicament : « Ranitidine MABO »**

Réalisé par :

- M^{elle} BELHAOUA nour elhouda

Devant le jury composé de :

- Pr LATRACHE
- M^{me} BENHOURIA Assia
- M^{me} DAIRI Nassima

Président

Examinatrice

Encadreur

Tuteur de l'entreprise :

- M^R HELLAL sofiane

Chef de service production
A laboratoire merinal

Remerciement

Avant tout, je remercie ALLAH le tout puissant qui m'a donnée le courage, la volonté et la patience pour réaliser ce travail.

Nos vifs remerciements s'adressent à notre promotrice Mme. N. DAIRI pour la prise en charge de la réalisation de ce travail, pour sa disponibilité, pour son aide et ses précieux conseils.

Un grand merci à M^r. HELLAL, mon tuteur au niveau des laboratoires MERINAL pour sa disponibilité, son aide précieuse et son soutien tout au long de ce travail.

Je voudrais adresser mes vifs remerciements aux membres du jury qui ont accepté de juger ce modeste travail.

Tous les enseignants de l'Institut de Technologie, et les personnes de l'administration

Je remercie profondément tous les étudiants de la promotion ainsi le staff administratif

DEDICACE

*C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie ce
modeste travail à :*

*Mes très chers parents, qui m'ont soutenu, encouragé pour
que je puisse mener à bien mes études, et qui ont attendu ce
jour avec impatience.*

Mes chères sœurs et mes belles sœurs

Familles : BELHAOUA et CHAMI

Mes enseignants et mes amis

Tous ceux que j'aime dans le monde

Sommaire

Introduction.....	1
-------------------	---

Chapitre I

Partie théorique

I.1. Généralités sur les médicaments	2
I.1.1. Définition d'un médicament.....	2
I.1.2. Composition des médicaments.....	2
I.1.2.1. Définition d'un principe actif	2
I.1.2.2. Excipient	2
I.1.2.3. Pelliculage.....	3
I.2. Contrôle de qualité des médicaments.....	3
I.2.1. Définition de la qualité	3
I.2.2. Définition du contrôle	3
I.2.3. Objectif du contrôle de qualité	3
I.2.4. Différents types de contrôle de qualité	4
I.2.4.1 Contrôle Physico-chimique	4
I.2.4.1.1. Friabilité	4
I.2.4.1.2. Dureté	4
I.2.4.2. Contrôle Microbiologique	4
I.2.4.3. Contrôle Toxicologique.....	4

Chapitre II

Fabrication et contrôle de qualité de Ranitidine MABO

II.1. Présentation des laboratoires MERINAL	5
II.1.1. Historique.....	5
II.1.2. Laboratoire Contrôle de qualité du médicament	6
II.2. Identification du médicament.....	6
II.2.1. Mode et voie d'administration.....	6
II.2.2. Effets thérapeutiques de la Ranitidine MABO	6

II.2.3. PA de Ranitidine MABO	7
II.2.3.1. Définition	7
II.2.3.2. Structure chimiques.....	7
II.2.4. Les excipients de Ranitidine MABO	7
II.2.4.1. Cellulose microcristalline.....	7
II.2.4.2. Stéarate magnésium	7
II.3. Procèdes de fabrication du « RANITIDINE MABO »	8
II.3.1. Peser et mélanger	8
II.3.2. Compression	9
II.3.3. Pelliculage.....	10
II.3.3.1. Premier pelliculage avec Sepifilm LP030.	11
II.3.3.2. Deuxième pelliculage avec Sepifilm LP770.....	13
II.3.4. Conditionnement	14
II.3.4.1. Conditionnement primaire	14
II.3.4.2. Conditionnement secondaire	15
II.4. Contrôle de qualité.....	16
II.4.1. Contrôle physico-chimique.....	16
II.4.1.1 Matières premières.....	16
II.4.1.2. Produit au cours de fabrication	16
II.4.1.3. Produits finis.....	19

Chapitre III

Résultats et discussion

III.1. Résultats des tests en cours de fabrication	24
III.2. Résultats des tests (produit fini).....	27
Conclusion	30
Références	
Annexes	

Liste des figures

Figure II.1 : Historique des laboratoires MERINAL

Figure II.2 : Etui de la Ranitidine MABO

Figure II.3 : Formule chimique du principe actif

Figure II.4 : Etapes de fabrication de la Ranitidine MABO

Figure II.5 : BIN de 300L

Figure II.6 : Mélangeur

Figure II.7: Salle de compression

Figure II.8 : Tourelle de la compression

Figure II.9 : Salle de pelliculage

Figure II.10 : Pistoles de pulvérisation

Figure II.11 : Conditionnement primaire (blistéreuse)

Figure II.12 : Conditionnement secondaire (encartonneuse)

Figure II.13 : Tapie roulon de sortir les boites de RANITIDINE MABO

Figure II.14: Balance de précision avec imprimante

Figure II.15: Désagrégateur

Figure II.16 : Friabilimètre

Figure II.17: Duromètre

Figure II.18 : Karl Fisher (appareil de mesure teneur en eau)

Figure II.19 : Dissolutest

Figure II.20 : Plaque CCM

Figure II.21 : Plaque CCM après la révélation

Figure II.22: Lampe UV

Liste des tableaux

Tableau II.1: Matière premières utilisée selon l'ordre

Tableau II.2 : Conditions de chauffage

Tableau II.3 Conditions de la 1^{ère} étape de pulvérisation

Tableau II.4 : Conditions de la 2^{ème} étape de pulvérisation

Tableau II.5 : Conditions du premier séchage

Tableau II.6 : Conditions du 2^{ème} séchage

Tableau II.7: Conditions de refroidissement

Tableau III.1 : Résultats des tests au cours de fabrication

Tableau III.2 : Résultats des tests des produits finis

Liste des abréviations

UICPA : Union international de Chimie Pure et Appliquée

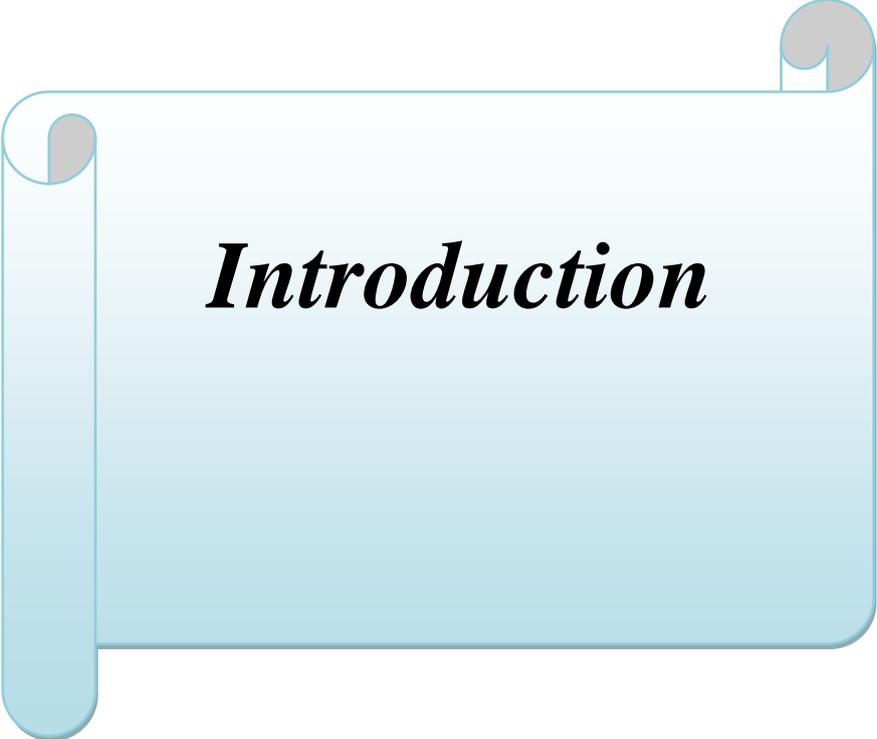
PE : Pharmacopée Européenne

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

CP : Comprimés



Introduction

Introduction

L'industrie pharmaceutique est de nos jours une industrie florissante et importante tant du point de vue de l'innovation que du business. L'enjeu au niveau de la santé publique que représente la production de médicaments nécessite de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour préoccupations premières d'assurer la qualité, la sûreté, l'efficacité des produits et la satisfaction des clients et des consommateurs. C'est pourquoi les industriels n'ont cessé d'améliorer la qualité de leurs services au fil des temps [1].

La qualité a pris une importance considérable au cours de l'histoire dans l'industrie, à tel point que des outils spécifiques ont été créés pour permettre son management et son amélioration continue. Les entreprises pharmaceutiques notamment, doivent se conformer à un système d'assurance qualité strict pour être aux normes et répondre aux exigences en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité [1].

Ce travail a été réalisé dans le cadre de la fabrication et du contrôle de qualité d'un médicament « RANITIDINE MABO ». Pour mener cette étude, le plan de travail suivant a été adopté :

- ✓ Le premier chapitre contient deux parties, la première présente des généralités sur les médicaments. La seconde est consacrée aux contrôles pharmaceutiques.
- ✓ Dans le deuxième chapitre, nous présentons la partie expérimentale qui contient quatre points :
 - Présentation des laboratoires MERINA ;
 - Identification du médicament ;
 - Procèdes de fabrication ;
 - Contrôle de qualité.
- ✓ Le troisième chapitre est réservé aux « résultats et discussion » des tests effectués sur les différents produits.

I.1. Généralités sur les médicaments

L'industrie pharmaceutique algérienne est confortée à la nécessité de se mettre au diapason de l'évolution des exigences internationales en matière de recherche et de développement de leurs objectifs, la fabrication de médicament de dernière génération capable de prendre en compte les pathologies les plus fréquentes, et ce à moindre coût, tout en respectant les critères d'efficacité et de qualité, de sécurité et de tolérance [2].

I.1.1 Définition d'un médicament

Un médicament c'est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, ou guérir une maladie ou ses symptômes [2].

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [2].

I.1.2 Composition des médicaments

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principes actifs et d'excipients [2].

I.1.2.1 Définition d'un principe actif

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme [2].

Est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique [2].

I.1.2.2 Excipient

Tous les éléments entrant dans la composition d'un médicament, autres que le principe actif, sont généralement des excipients [3].

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présente pas d'effet curatif ou préventif.

Les excipients sont classés en plusieurs catégories à savoir :

✓ Les **diluants**

Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité du PA est insuffisante pour faire un Cp de taille convenable [3].

✓ Les **liants** ou **agglutinants**

Leur rôle est de lier entre les. Leur présence permet de réduire la force de compression [3].

✓ Les **lubrifiants**

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication des Cp :

- Amélioration de la fluidité du grain, donc du remplissage de la chambre de compression, qui est important pour la régularité du poids (*pouvoir glissant*),
- Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (*pouvoir anti adhérent*),
- Réduction des frictions entre les particules pendant la compression, ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (*pouvoir anti-friction*).

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux aux Cp [3].

I.1.2.2 Pelliculage

Cette étape consiste à enrober un matériau support (comprimé) par une fine couche d'agents filmogènes.

I.2 Contrôle de qualité des médicaments

L'organisation mondiale de la santé (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 [2].

I.2.1 Définition de la qualité

La qualité est : « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites [2].

I.2.2 Définition du contrôle

Le mot contrôle peut-être utilisé dans le sens de vérification ou dans celui de maîtrise. Le contrôle à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies.

I.2.3 Objectif du contrôle de qualité

Le contrôle de qualité consiste à déceler les erreurs dépassants les limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou à les prévenir [2].

I.2.4 Différents types du contrôle de qualité

Le contrôle de qualité des médicaments est divisé en :

I.2.4.1 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 de vérifier la substance annoncée (analyses qualitatives, réaction d'identification les plus sélectives possibles) et s'assurer de son bon usage [2].

✓ Dureté

Le test de dureté permet de s'assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures [3].

✓ Friabilité

Le test de friabilité permet de s'assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient 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 [3].

✓ Uniformité de masse

L'essai d'uniformité de masse des Cp permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque Cp), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en PA pour l'ensemble des Cp d'un même lot [3].

✓ Désagrégation

Le test de désagrégation des Cp permet de s'assurer, que leur vitesse de désagrégation ne constitue pas le facteur limitant de la dissolution du PA qu'ils contiennent [3].

✓ Dissolution

Le test de dissolution in vitro appliqué aux Cp permet de s'assurer, qu'une fois administrés, ces derniers libèreront le PA qu'ils contiennent pour le mettre à la disposition de l'organisme, et ceci dans les limites de concentration et de vitesse déterminées, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré [3].

✓ Test d'identification du PA

L'identification d'un PA contenu dans un Cp, a pour but de s'assurer que ce dernier contient bel et bien le PA spécifié par le fabricant.

Les méthodes d'identification du PA les plus citées par les pharmacopées sont :

- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge ;
- Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible ;
- Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ;
- Chromatographie sur couche mince ;
- Réactions chimiques caractéristiques du PA (réactions colorées en tube par exemple) [3].

I.2.4.2 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 [2].

I.2.4.3 Contrôle Toxicologique

Les molécules destinées à la thérapeutique humaine doivent subir avant tout essai clinique des tests de toxicité aiguë et chronique sur les animaux [2].

Les études toxicologiques permettent d'éliminer de très nombreuses molécules dont les risques outrepassent les avantages [2].

Ce travail a été réalisé aux laboratoires MERINAL d'Oued SMAR, durant trois (03) mois (mars, avril, mai) de l'année 2018. L'objectif était de suivre les étapes de fabrication d'un médicament et également de contrôler sa qualité.

II.1. Présentation des laboratoires MERINAL

II.1.1. Historique

A l'instar de beaucoup de laboratoires pharmaceutiques dans le monde, c'est d'une pharmacie d'officine fondée en 1969, qui est née l'idée de créer les laboratoires MERINAL. Dès le démarrage de l'unité de production en 2002, MERINAL a opté pour une stratégie de développement axée sur le générique et sur la constitution d'une gamme de produits appartenant à MERINAL. En effet l'objectif souhaité est non seulement d'être en mesure de maîtriser ses activités et son développement, mais aussi de se projeter au-delà du marché algérien. Ainsi, MERINAL met sur le marché annuellement plus de 50 millions d'unités de vente, tout en élargissant sa présence à l'international [4].

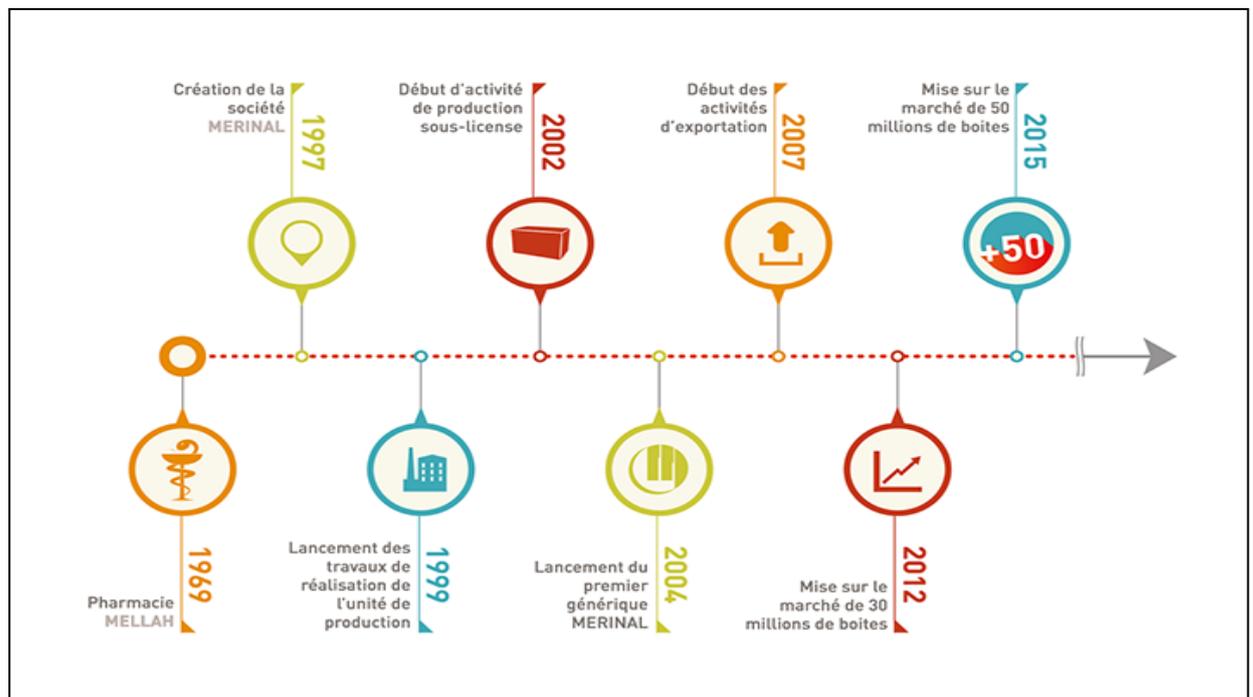


Figure 1: Historique des laboratoires MERINAL

II.1.2. Laboratoire Contrôle de qualité du médicament

Les Laboratoires MERINAL sont équipés d'un laboratoire de contrôle qualité (physico-chimiques et microbiologique), validé par le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques « LNCPP ». Des contrôles sont effectués en amont, au cours ainsi qu'en fin de procès, selon des procédures validées et approuvées [4].

II.2. Identification du médicament

Le produit choisi pour notre stage est un comprimé pelliculé : une boîte de 30 ou 60 comprimés portant l'inscription **Ranitidine MABO** comme le montre la photo ci-dessous.



Figure 2 : Etui de la Ranitidine

II.2.1. Mode et voie d'administration

Voie orale, les comprimés doivent être avalés tels quels avec de l'eau. Il peut être pris au cours ou en dehors des repas [5].

II.2.2. Effets thérapeutiques de la Ranitidine MABO

Ce médicament est indiqué dans :

- L'ulcère gastrique ou duodéal évolutif ;
- L'œsophagite par reflux gastro-œsophagien ;
- Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal ;
- Syndrome de Zollinger –Ellison (hypersécrétion acide de l'estomac) [5].

II.2.3. PA de la Ranitidine MABO

II.2.3.1. Définition

Ranitidine chlorhydrate

Le pourcentage du PA qui se trouve dans un comprimé est de 150 mg [5].

II.2.3.2. Structure chimique

- **Formule brute** : $C_{13}H_{23}ClN_4O_3S$
- **Nom UICPA** : Chlorhydrate de N-(2-(((5-((diméthylamino) méthyl) furan-2-yl) méthyl) sulfanyl) éthyl)-N-méthyl-2-nitroéth-1-ène-1,1-diamine [5].
- **Formule chimique** :

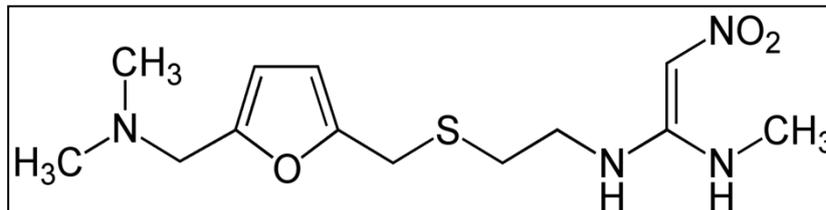


Figure 3: Formule chimique du principe actif

II.2.4 Les excipients de la Ranitidine MABO

- Cellulose microcristalline
- Stéarate magnésium [5].

II.3. Procèdes de fabrication de la Ranitidine MABO

La fabrication de la **Ranitidine MABO** est basée sur quatre étapes présentées sur la figure ci dessous:

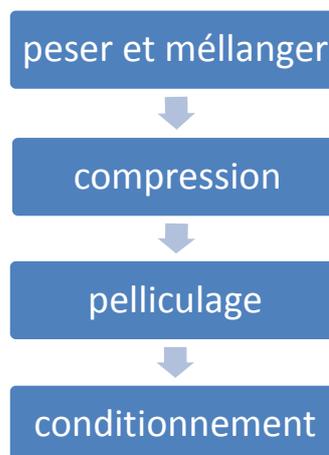


Figure 4: Etapes de fabrication de la Ranitidine MABO

II.3.1 Peser et mélanger

Le but de cette étape est de préparer le mélange constitué du principe actif et des excipients.

A/ La pesée des matières premières se fait dans un BIN de 300 L qui contient un sac de gel de silice pour chasser l'humidité.

L'introduction des matières premières est réalisée selon l'ordre présenté sur le tableau 01, afin d'avoir un lot de 112.5 Kg.

Tableau01 : Matières premières utilisées selon l'ordre

Désignation	Quantité introduite (Kg)
Cellulose microcristalline	20.000
Chlorhydrate de RANITIDINE compactée	62.775
Stéarate de magnésium	1.875
Cellulose microcristalline	20.000
Cellulose microcristalline	7.850

B/ Pour bien homogénéiser le mélange des matières premières, le BIN est combiné avec le mélangeur pendant 10 min à 12 tours par minute.



Figure 5: BIN de 300L



Figure 6 : Mélangeur

II.3.2. Compression

Dans cette étape de fabrication, le mélange préparé précédemment est transformé en comprimés.



Figure 7 : Salle de compression

Après avoir mélangé les matières premières, le BIN est détaché du mélangeur et placé au dessus de la Compresseuse à l'aide d'un élévateur. Par la suite, le BIN sera ouvert pour que la poudre s'écoule dans le sabot d'alimentation à travers la trémie de la compresseuse, ce dernier distribue la poudre à l'aide d'une roue dans la tourelle qui contient les chambres qui seront remplis par la poudre. Par des mouvements de rotation de la tourelle, les poinçons supérieurs de diamètre de 9,5 mm pénètrent dans les chambres pour compresser la poudre, les comprimés seront conservés dans des futs de 25 Kg.

Au cours de la compression, et chaque 20 min, les comprimés seront déplacés au chekmaster qui va contrôler chaque 10 comprimé à la fois. Le chekmaster permet de déterminer la masse, l'épaisseur et la dureté de chaque comprimé.

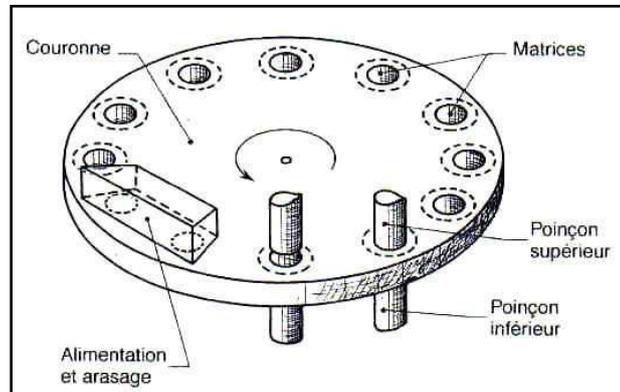


Figure 8 : Tourelle de la compression

II.3.3. Pelliculage



Figure 9 : Salle de pelliculage

II.3.3.1. Premier pelliculage avec Sepifilm LP030

- Solution de pelliculage

La solution de Sepifilm LP030 est un mélange de 130L d'eau purifiée et de 17,750 Kg de sepifilm LP030. Cette solution a pour but de protéger les comprimés contre l'humidité.

- **Chargement**

Charger les comprimés nus de Ranitidine MABO dans la turbine de pelliculage.

- **Chauffage**

Les comprimés ont été chauffés sous les conditions données dans le tableau ci après :

Tableau 2 : Conditions de chauffage

Paramètre	Valeur
Température d'entrée d'air	65°C
Débit d'entrée d'air	3000 m ³ /h
Dépression tambour	-150 Pa

L'arrêt du chauffage est déterminé par la température de sortie d'air T= 44°C

- **Pulvérisation**

La pulvérisation est effectuée en deux étapes :

✓ **1^{ère} étape :**

Tableau 3 : Conditions de la 1^{ère} étape de Pulvérisation

Paramètre	Valeur
Pression de pulvérisation	2.5 bars
Débit de pulvérisation	19%(260 g/min)
Rotation turbine	3 tours /min
Température sortie d'air	44°C
Débit d'entrée d'air	3000m ³ /h

✓ **2^{ème} étape**

Tableau 4 : Conditions de la 2^{ème} étape de Pulvérisation

paramètre	Valeur
Pression de pulvérisation	3.5 bars
Débit de pulvérisation	16%(180g/min)
Rotation turbine	3.5 tour/min
Température sortie d'air	44°C
Débit d'entrer d'air	3000 m ³ /h

L'arrêt de la pulvérisation est déterminé par la masse du comprimé pelliculé qui est de 320 mg (300mg + 20 mg), la masse initiale du comprimé est de 300 mg.

- **Séchage**

Le séchage s'effectue en deux étapes :

1^{ère} étape :

Tableau 5 : Conditions du 1^{er} séchage

Paramètre	Valeur
Durée	01min
Température de sortie d'air	44°C
Vitesse rotation tambour	5 tour /min
Débit d'air	3000 m ³ /h

2^{ème} étape : s'effectue selon les paramètres suivants :

Tableau 6 : Conditions du 2^{ème} séchage

Paramètre	Valeur
Durée	5 min
Température	44°C
Débit d'air	3000 m ³ /h

- **Refroidissement**

S'effectue selon les paramètres suivants :

Tableau 7 : Conditions de refroidissement

Paramètre	Valeur à introduite
Température entrée d'air	10°C
Débit d'entrée d'air	3000 m ³ /h

L'arrêt du refroidissement est déterminé par la température de sortie d'air T=25°C.

II.3.3.2. Deuxième pelliculage avec Sepifilm LP770

Après le premier pelliculage, les comprimés pelliculés de masse de 320 mg ont été récupérés après refroidissement pour un deuxième pelliculage.

- **Solution de pelliculage**

La solution Sepifilm LP770 composée de 43 L d'eau purifiée et de 5,850 Kg de Sepifilm LP770. L'objectif de cette solution est de donner une couleur, un goût et une odeur au comprimé, et encore pour différencier le médicament des autres.

La deuxième étape de pelliculage a été faite par la solution Sepifilm LP770. Les mêmes étapes suivies dans le premier pelliculage ont été repris dans ce deuxième pelliculage.

La pulvérisation de la deuxième étape de pelliculage est déterminée par la masse du comprimé pelliculé qui du 326 mg (320 mg + 6 mg).

Remarques :

- ✓ La préparation des deux solutions de pulvérisation a été faite dans une cuve en acier, sous une agitation vigoureuse durant 45min, puis à faible vitesse pendant 60 min.
- ✓ La pulvérisation a été réalisée par un des pistolets déposés sur un support, la distance entre chaque pistolet est de 17 cm et entre le pistolet et le lit des comprimés est de l'ordre de 23 cm.



Figure 10 : Pistolets de pulvérisation

- **Vidange de la turbine et stockage des comprimés**

Après le refroidissement, les comprimés pelliculés sont récupérés et stockés dans des futs tarés, étiquetés, dans des sacs en plastique à usage unique, chaque fut pèse 22 kg.

II.3.4. Conditionnement

Le conditionnement a été fait en étapes

II.3.4.1 Conditionnement primaire

L'objectif du **Conditionnement primaire** est de conserver les comprimés pelliculés dans des blistères. Cette étape est réalisée par une blistéreuse.



Figure 11 : Conditionnement primaire (Blistéreuse)

Les conditions de fonctionnement de la blistéreuse sont les suivants :

- **Paramètre généraux** (vitesse de la machine =20-50s /m², vitesse alimentation produit=50-70 s/m²).
- **Matériau de formage** (film utilisé : Alu-tropicalisé (inférieur), Alu imprimé (supérieur))
- **Préchauffage:** T=23C°
- **Formage** (matrice de formage)
- **Chargement** (plaque de distribué le comprimé dans les alvéoles dans les blisters)
- **Scellage** (film supérieur est fixé au film inférieur)
- **Découpe** (copie les blisters chacune à 10 comprimés)
- **Sortie** (rassemblement des blisters dans le magasin).

II.3.4.2. Conditionnement secondaire

L'objectif du **Conditionnement secondaire** est de conserver les blistères dans des boites. Cette étape est réalisée par une Encartonneuse.



Figure 12: Conditionnement secondaire (Encartonneuse)

Les étapes de conditionnement secondaires sont :

- Magasin des blisters ;
- Palpeur (nombre des blisters +l'ordre des notices et les étuis) ;
- Des poussoirs (poser le blister et la notice dans la boîte) ;
- Des fermetures (fermer la boîte) ;
- Numérateur (N° de lot) ;
- Vignetteuse (placer la vignette à l'extérieure de la boîte) ;
- Capteur +caméra (vérification de la boîte) ;
- Sortie des boites et remplissage des cartons.



Figure13:Tapie roulon de sortie les boites de RANITIDINE MABO

II.4. Contrôle de qualité

II.4.1 Contrôle physico-chimique

II.4.1.1 Matières premières

Les analyses sont été faites bien avant la fabrication des comprimés par les laboratoires **MERINAL**.

II.4.1.2 Produit au cours de fabrication

A / Au cours de la compression

Au cours de la compression, les comprimés ont subi des contrôles avant l'éjection finale, ces contrôles ont été faits par le **Chekmaster** relié à la machine de compression.

1. Masse individuelle, masse moyenne

La masse individuelle et la masse moyenne de 10 comprimés sont déterminées chaque 20 min.

2. Epaisseur et dureté

L'épaisseur et la dureté des 10 comprimés sont déterminées chaque 30 min.

Au niveau du laboratoire de contrôle, les comprimés seront contrôlés une deuxième fois.

1. Uniformité de masse et la masse moyenne

Chaque une heure, la masse et la masse moyenne de 20 comprimés ont été déterminées en utilisant une balance connectée à une imprimante présentée sur la figure ci-dessous.

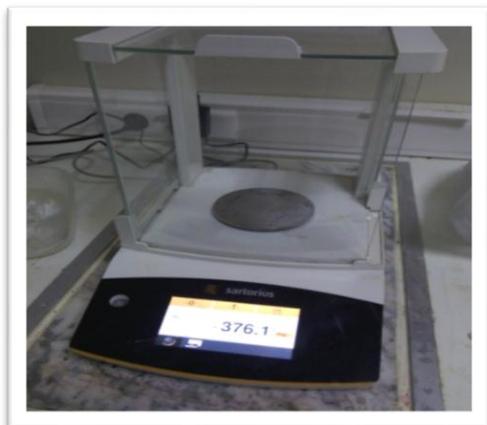


Figure 14 : Balance de précision avec imprimante

Ces analyses ont été faites chaque une heure, au début, au milieu et en fin du lot.

2. Aspect : Observation visuelle

3. Désagrégation

Dans chacun des 6 tubes, introduire un comprimé, et placer l'assemblage dans le vase cylindrique contenant de l'eau à une température de 37°C, faire fonctionner l'appareil, l'essai est satisfait si tous les échantillons sont désagrèges au temps prescrit.

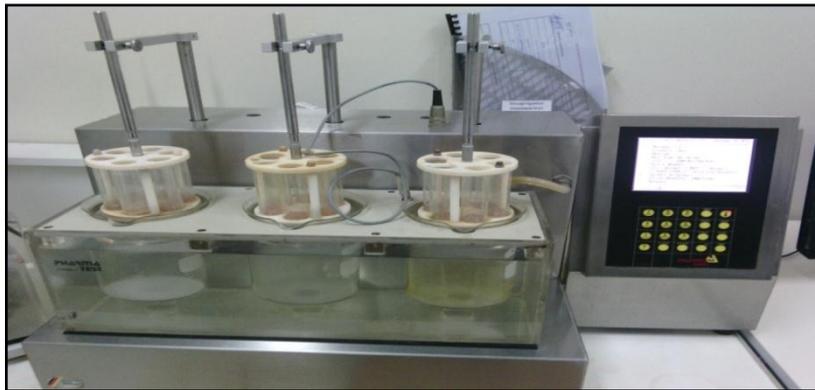


Figure 15 : Désagrégateur

4. Friabilité

Entrer 20 comprimés de masse initial m_i dans un friabilimètre et régler l'appareil à 100 tours pendant 4 min, la masse finale m_f des comprimés a été calculée.



Figure 16 : Friabilimètre

Le pourcentage de friabilité est calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ (friabilité)} = \frac{m_f}{m_i} \times 100$$

5. Dureté

Le comprimé est placé à plat. Deux mâchoires se faisant face et se déplaçant l'une vers l'autre va exercer une pression constante sur le comprimé jusqu'à sa cassure. C'est cette force qui va être mesurée en Kilo Pound et qui va exprimer la dureté.

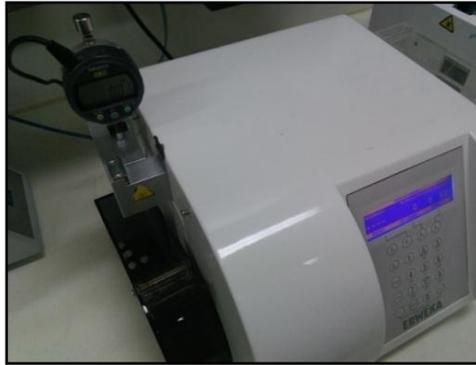


Figure 17 : Duromètre

B/ Au cours de pelliculage

Chaque 20 min, contrôler la masse moyenne des 100 comprimés tout au long du procédé de pelliculage.

C/ Au cours de conditionnement

1. Contrôle du conditionnement primaire

- Contrôler l'état général de blister : centrage des alvéoles, n° de lot, date de péremption, centrage aluminium, nombre de comprimé par blister.

- **Teste d'étanchéité**

Ce test a pour objectif de contrôler la pénétration de l'air et de l'eau à l'intérieur des blisters.

Ce test consiste à mettre 6 blisters dans la solution bleue de méthylène et régler la pression $p = 0.2$ b et le temps à une minute.

2. Contrôle du conditionnement secondaire

Contrôler l'état général de la boîte : 3 blisters (30 comprimés), ou bien 6 blisters (60 comprimés), la notice, N° de lot, la date de préparation et péremption, la vignette.

II.4.1.3. Produits finis

1. Aspect

Observation visuelle

2. Masse moyenne et uniformité de masse

Peser individuellement 20 comprimés et déterminer la masse moyenne (M_m) par la formule ci-dessous :

$$M_m = \sum_{i=1}^{i=20} m_i / 20$$

L'uniformité de masse (UM) par la loi suivante :

$$UM = MM \pm 5\% (18/20), UM = MM \pm 10\% (20/20)$$

3. Désagrégation

Le mode opératoire est cité préalablement.

4. Teneur en eau

Réactifs : hydranal titrant, hydranal solvant

La teneur en eau est déterminée sur une prise d'essai de 200 mg.



Figure18 : Karl Fisher

5. Dissolution

Solutions à préparer

✓ Solution standard

- Peser et transférer une prise d'essai de 18,6mg de Ranitidine HCL (substance de référence) standard dans une fiole de 100 ml d'eau. (concentration de la Ranitidine = 0,186 mg/ml).
- Diluer 1ml de cette solution dans 10 ml d'eau.

✓ Solution de l'échantillon

- Remplir les 6 cloches par 900 ml d'eau dans chacune.
- La température de cette dernière doit atteindre 37°C.
- Régler la vitesse de rotation des palettes à 50 tr/ min.
- Placer 1 comprimé dans chacune des 6 cloches, les comprimés doivent être au fond des cloches.
- Au bout de 45 mn de dissolution, prélever 15ml dans une zone située à mi-distance de la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette, et à moins 1 cm de la paroi du récipient en utilisant des seringues individuelles.
- Filtrer les solutions avec un filtre PVDF 0,45µm, laisser refroidir le filtrat.
- Diluer 1 ml du filtrat dans 10 ml d'eau.
- Utiliser une cuve de 1cm en quartz.
- Mesurer l'absorbance de la solution standard et des solutions échantillons à 314 nm en utilisant l'eau purifiée comme blanc.



Figure 20 : Dissoluteste

Le pourcentage du principe actif dans le comprimé est calculé par l'opérateur des laboratoires MERINAL.

6. Identification et dosage des substances apparentes

Substance de référence : Ranitidine HCL, Imp A

- Plaque CCM de silicagel F254 (20 × 20)
- Saturation de la cuve avec la phase mobile
- Volume de dépôt : 10 µl
- Parcours : 15 cm

Solutions à préparer

✓ **Phase mobile**

- Mélanger 50 ml d'acétate d'éthyle, 30ml d'Isopropanol, 10 ml d'hydroxyde d'ammonium et 2ml d'eau.

✓ **Solution standard de résolution**

- Dans une fiole de 10 ml, dissoudre une prise d'essai de 12.7 mg de la Ranitidine impureté A dans du méthanol.
- Agiter pendant 5 min (concentration en Ranitidine impureté A = 1.27 mg/ml).

✓ **Solution essai**

- Préparer une solution de la Ranitidine en broyant 20 comprimés traités de la même façon que pour le dosage moyen (eau purifiée).
- Peser une quantité de poudre équivalente à 200 mg de la Ranitidine base dans une fiole de 10 ml.
- Dissoudre avec 8 ml de méthanol ;
- Agiter pendant 10 min, compléter au volume avec du méthanol ;
- Filtrer cette solution et utiliser le filtrat comme solution essai.

✓ **Solution standard**

- Peser et transférer 22 mg de la Ranitidine HCL standard dans une fiole de 100 ml.
- Dissoudre et compléter au volume avec du méthanol (concentration en Ranitidine = 0.20 mg/ml).

- **Solution standard diluée A**
 - Diluer 5ml de la solution standard dans 10 ml de méthanol (concentration en Ranitidine = 0.1 mg/ml) ;
- **Solution standard diluée B**
 - Diluer 6 ml de la solution standard dans 20 ml de méthanol (concentration en Ranitidine =0.06 mg /ml)
- **Solution standard diluée C**
 - Diluer 1ml de la solution standard dans 10 ml de méthanol (concentration en Ranitidine =0.02mg/ml).
- **Solution standard diluée D**
 - Diluer 1ml de la solution standard diluée A dans 10 ml de méthanol (concentration en Ranitidine =0.01 mg/ml)
 - Déposer séparément sur une plaque CCM 10 µl de chacune des solutions suivantes : solution essai, solution standard et les solutions diluées A, B, C, D.
 - Déposer également sur un même point (différent des points précédemment cités), 10 µl de la solution essai et 10µl de la solution de résolution (tache combinée)
 - Laisser sécher les taches puis mettre la plaque dans la cuve à CCM.
 - Après une migration de 15 cm environ, retirer la plaque et laisser la sécher à l'aire à siccité.

Les limites d'acceptation : l'analyse est considérée correcte :

- ✓ S'il existe une séparation complète entre les taches principales du chromatogramme combiné c'est –à-dire entre la solution essai et la solution de résolution
- ✓ Si dans le chromatogramme de la solution standard diluée d'une tache est observée.
- ✓ Pour déterminer la pureté de l'échantillon, comparer toutes les taches secondaires possibles obtenues avec la solution à évaluer avec les taches principales obtenues avec la solution standard diluée A, B, C, D.
- ✓ Aucune tache secondaire n'est plus intense que la tâche principale obtenue avec la solution témoin diluée A (0.5%)
- ✓ Aucune tache secondaire éventuelle n'est plus intense que la tâche principale obtenue avec la solution diluée B (0.3%).



Figure 21 : Cuve à élution

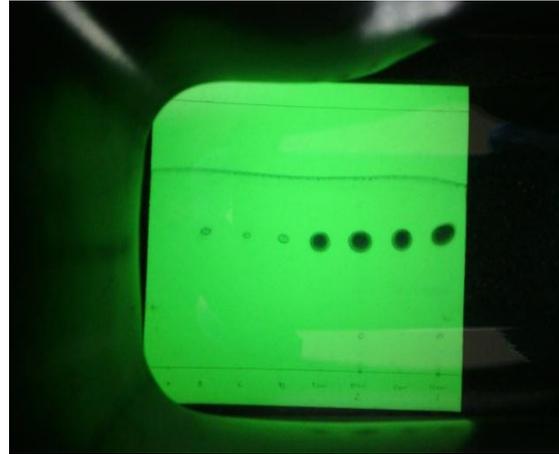


Figure22 : Plaque CCM après révélation



Figure 23 : Lampe UV

III.1. Résultats des tests au cours de fabrication

➤ Au cours de la compression

La masse individuelle et moyenne des comprimés

Tableau10 : Résultats des tests au cours de fabrication

Test	Résultat	Norme	Conformité
Masse individuelle (mg)	292 297 301 291 306 302 305 298 307 299	300 ±5% [285-312]	conforme
Masse moyenne (mg)	299 ,8	300 ± 3% [295-309]	conforme
Epaisseur (mm)	4,5 4,8 4,4 4,7 4,5 4,8 4,7 4,6 4,4 4,7	[4,4 –4,8]	conforme
Dureté (kp)	9 5 6 7 8 10 7 5 8 9	[5kp -10 kp]	Conforme
Aspect	comprimé rond, biconvexe de couleur blanche crémeuse.	Comprimé rond, biconvexe de couleur blanche crémeuse.	conforme
Désagrégation (min)	28	≤ 30	conforme
Friabilité	$m_f=5995, m_i=6000$ $\% \text{ (friabilité)} = \frac{5995}{6000} = 0,99$	≤ 1%	conforme

Discussion

III.1.1.Masse individuelle

Les résultats de la masse individuelle sont conformes à la norme.

III.1.2. Masse moyenne

Pour la masse moyenne, le résultat trouvé est de 299,8 mg, il est conforme à la norme [295-309] mg.

III.1.3. Epaisseur

Nous notons que les valeurs obtenus sont tous concluantes ; l'épaisseur des 20 comprimés se situe dans l'intervalle recommandé et ne dépasse pas la norme [4,4 - 4,8] mm

III.1.4. Dureté

D'après le résultat obtenu, on observe que les valeurs de la dureté des 10 comprimés se situent dans l'intervalle correspondant aux normes [5 - 10] KP. Donc la dureté est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne.

III.1.5. Aspect

Les comprimés nus (non pelliculés) sont de couleur blanche. Un résultat qui conforme aux normes.

III.1.6. Désagrégation

Nous avons constaté qu'au bout de 28 min aucun résidu n'est présent dans le bécher, donc le résultat est concluant et répond aux normes de la **PE**.

III.1.7. Friabilité

D'après le résultat obtenu, on remarque que la friabilité est inférieure 1% ($\leq 1\%$), le résultat est conforme.

III.2. Résultats des tests (produit fini)

Tableau 11 : Résultats des tests produit fini

Test	Résultat	Norme	Conformité
Aspect	Comprimé pelliculé rond, biconvexe de couleur blanche crémeuse.	Comprimé pelliculé rond, biconvexe de couleur blanche crémeuse.	conforme
Masse moyenne (mg)	310	$315 \pm 5\%$ [229 – 331]	conforme
Teneur en eau (%)	4	$\leq 5\%$	conforme
Désagrégation (min)	28	≤ 30	conforme

Discussion

III.2.1.Aspect

On n'observe que les comprimés pelliculés de couleur blanche crémeuse. Un résultat qui conforme aux normes

III.2.2.Masse moyenne

Pour la masse moyenne Le résultat calculé est 310 mg, donc est conforme à la norme [229 – 331] mg.

III.2.3.Teneur en eau

Le pourcentage d'eau est de 4%, une valeur inférieure à 5%, donc le résultat est confirme aux normes de la PE.

III.2.4.Désagrégation

On a constaté qu'au bout de 28 min aucun résidu n'est présent dans le bécher, donc le résultat est concluant et répond aux normes de la PE.

III.2.5. CCM

Le résultat de la chromatographie sur couche mince montre que toutes les solutions analysées sont pures, car on observe une seule tache sur la même ligne. Ceci traduit la pureté des solutions du principe actif de la Ranitidine MABO.

Conclusion

Ce rapport de stage a pour objectif de répondre à la question d'étude, 'comment fabriquer un médicament comprimé pelliculé 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 la **Ranitidine MABO**, d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication 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 du médicament.

Références

[1] N.HAMADOU, A.MOKHNACHE, « Evaluation microbiologique (bioévaluation) et physicochimique dans l'industrie pharmaceutique, (2017)

[2] S.MERSELLAB, H.ANGOUD, « Contrôle physico-chimique, microbiologique, et toxicologique d'une solution injectable clofenal 75mg /3 ml, (2015)

[3] Koissi Joël Franck, « contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un principe de doxycycline, (2008)

[4] sitweb : WWW.MERINAL.COM.

[5] Notice de la « Ranitidine MABO »