

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. M. OULHADJ - Bouira
Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées
Département de Génie des Procédés



Mémoire

Présenté par

RAFA Ahlem
TAIB Kheira

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière: GENIE DES PROCEDES
Spécialité : GENIE PHARMACEUTIQUE

Suivi de fabrication, contrôle physicochimique et
microbiologique du médicament générique
precortyl® 5mg

Soutenu le 24 /09/2017

Devant le jury composé de :

Mme. A.ZAABAR Maitre Conférence B UAMO, Bouira Présidente
Mme. M. AZI Maitre Assistante A UAMO, Bouira Promotrice
Mme.L.MANSOURI Maitre Assistante A UAMO, Bouira Examinatrice

REMERCIEMENTS

Remerciements

En préambule à ce mémoire, nous souhaiterons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apportées leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Nous tenons à remercier Madame AZI.M, notre Promotrice, pour avoir accepté de diriger ce mémoire. On espère qu'elle trouvera dans ce travail de quoi justifier sa confiance.

Nous adressons évidemment nos sincères remerciements à l'ensemble des membres de jury d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail.

Nous remercions également tous les travailleurs de l'unité Pharmal de Saidal (Dar El Beida-Alger) sans exception, pour nous avoir chaleureusement accueillies au sein de leur usine.

MERCI.

DEDICACES

Dédicaces

Je dédie ce travail à tous ceux qui tiennent une place dans mon cœur :

- *A mes très cher parents « **Ben salem et Messaouda** » pour leur amour, leur patience et leur soutien que Dieux les garde pour moi.*
- *A Ma très chère sœur la défunte « **Naima** » qui à partagé avec moi mes peines et mes joies.*
- *A mon cher frère « **Mohamed** » qui m'a donné la force et la volonté de mener ce travail à terme et qui m'a ouvert les portes d'aides tout au long de ma vie scolaires.*
- *A Mes très chères sœurs et surtout « **Zaineb** » qui m'encourage toujours et pour sa patience.*
- *A tous mes amies.*
- *A toute la famille TAIB.*
- *A toute personne qui m'a soutenu et entouré durant cette période difficile de mes études.*
- *A tous les étudiants de génie des procédés.*
- *A ma très chère amie et binôme Ahlem.*
- *A ma promotrice M^{me} AZI.M qui a rendu le chemin vers ce travail facile et instructif.*
- *A tous ceux qui m'aime et que j'aime.*

KHEIRA

Dédicaces

*Je dédie ce travail en premier lieu
à mes très chers parents qui ont, toujours, été dévoués
pour que je puisse réaliser mes travaux de recherche
dans les meilleures conditions et soutenir mon mémoire
de Master, fruit de leur éducation et de leur long
parcours avec leur fierté depuis ma naissance.*

A mon mari fahem.

A mes chers frères : Oussama et Amine.

A mes chères soeurs : Zohra, Hiba et Ranim.

A ma grande mère et mon grand père.

*A tous mes oncles, à toutes mes tantes et à tous mes
cousins et cousines à qui je souhaite beaucoup de
succès dans leurs vies.*

A tous mes enseignants.

*A ma collègue Nadja à qui je souhaite beaucoup de
réussite dans sa vie.*

Mon binôme : Kheira.

*A tous mes collègues sans exception et amies
Merci pour votre soutien, votre amitié, vos
encouragements.....,*

*A toute la promotion Génie des procédés
pharmaceutique de l'année 2017.*

Aux familles RAFA et SELLAM

AHLEM

SOMMAIRE

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I

Synthèse bibliographique

I.1. PARTIE I. Système d'assurance de la qualité	3
I.1.1. Qualité dans l'industrie pharmaceutique	3
I.1.1.1. Définition de la qualité	3
I.1.1.2. Concept du contrôle qualité	3
I.1.2. Assurance de la qualité	5
I.1.2.1. Définition	5
I.1.2.2. Etapes de mise en œuvre d'un système qualité	6
I.1.2.3. Objectifs de l'assurance qualité	7
I.2. PARTIE II. Généralité sur le médicament générique	9
I.2.1. Généralités sur les médicaments	9
I.2.2. Définition d'un médicament	9
I.2.3. Mise en forme d'un médicament	9
I.2.3.1. Principe actif	10
I.2.3.2. Excipient	10
I.2.3.3. Récipient	10
I.2.4. Types de médicaments	10
I.2.4.1. Médicament princeps	10
I.2.4.2. Médicament Générique	11
I.2.5. Les comprimés pharmaceutiques	12
I.2.5.1. Définition	12
I.2.5.2. Propriétés	12

I.2.5.3. Les différentes catégories de comprimés	13
I.2.5.4. Contrôle de la forme comprimé	13
I.2.5.5. Avantages et inconvénients de la forme comprimée	14
I.3. PARTIE III. Généralité sur les corticoïdes	15
I.3.1. Définition des corticoïdes	15
I.3.2. Classification des corticoïdes	15
I.3.3. Mode d'action des corticoïdes	16
I.3.4. Pharmacologie des corticoïdes	16
I.3.4.1. Indications	16
I.3.4.2. Pharmacodynamie	17
I.3.4.3. Pharmacocinétique	17
I.3.4.4. Effets indésirables	18

Chapitre II

Matériels et Méthodes

Objectif du travail	19
Présentation du groupe SAIDAL	19
Pharmal	20
Site de production de Dar El Beida	20
Présentation du médicament (precortyl® 5mg)	20
Présentation des excipients	22
II.1. Matériel	23
II.1.1. Matières premières	23
II.1.2. Appareillage utilisé pour le contrôle pharmacotechnique et pharmaco-chimique	23
II.1.3. Verrerie	23
II.1.4. Réactifs	23
II.1.5. Appareillage et matériel utilisé pour contrôle microbiologique	24
II.1.6. Milieux de culture	24
II.2. Méthodes	25
II.2.1. Procédé de fabrication des comprimés de precortyl® 5mg	25
II.2.1.1. Formule de fabrication	25
II.2.1.2. Préparation des granulés	25
II.2.1.3. Compression	26
II.2.1.4. Conditionnement	26

II.2.2. Contrôle du principe actif	29
II.2.2.1. Contrôles physico-chimiques	29
II.2.2.2. Contrôle de la pureté microbienne des matières premières	31
II.2.3. Contrôle au cours de la fabrication	37
II.2.4 Contrôle de qualité du produit fini	37
II.2.4.1. contrôle pharmacotechnique et physicochimique	37
II.2.4.2. Contrôle de la pureté microbienne des comprimés	40

Chapitre III

Résultats et discussions

III.1. Résultats d'analyse du principe actif	41
III.1.1. Interprétation des résultats de l'analyse CCM de la prednisone	42
III.2. Résultats de contrôle du produit fini	43
III.2.1 Interprétation du résultat de poids moyens	44
III.2.2. Interprétation du résultat de la dureté	44
III.2.3. Interprétation du résultat de la friabilité	44
III.2.4. Interprétation du résultat de l'uniformité de masse	45
III.2.5. Interprétation du résultat de taux de dissolution	46
III.2.6. Interprétation du résultat de dosage	46
III.2.7. Résultats du contrôle microbiologique	47
III.3. Discussion générale	48

<i>Conclusion</i>	49
--------------------------	----

Référence bibliographique

Annexes

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations

AINS : Anti Inflammatoire non Stéroïdien.

AIS : Anti Inflammatoire Stéroïdien.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

C : Carbone.

°C : Degré Celsius.

CCM : Chromatographie sur Couche Mince.

Cp : Comprimé.

CQ : Contrôle de la Qualité.

DA : Dinar Algérien.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie viables Totaux.

DLMT : Dénombrement des Levures et Moisissures.

Ex : Exemple.

g : Gramme.

H : Hydrogène.

h: Heure.

HPLC : Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance.

Kg : kilogramme.

L : Litre.

m : Mètre.

mg : Milligramme.

ml : Millilitre.

min : Minute.

mm : Millimètre.

nm : Nanomètre.

ISO : Organisation International da la Santé.

IR: Infra Rouge.

O : Oxygène.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

PA: Principe actif.

PE: Pharmacopée Européenne.

pH: Potentiel hydrogène.

PVP: Povidone.

R: Pure.

®: Registred.

SCR: Substance Chimique de Référence.

Trs/min: Tour par minute.

TSA : Gélose aux peptones de caséine et de Soja.

TSB : Liquide aux peptones de caséine et de Soja.

Ufc : Unité Formant Colonnie.

UM: Uniformité de Masse.

UV: Ultra Violet.

VRBG: Bile-Violet cristallisé-Rouge avec Glycose.

XLD: Xylose lysine désoxycholate.

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure I.1. Mise en forme d'un médicament	10
Figure I.2. Les comprimés	12
Figure II.1. Représentation du groupe SAIDAL	19
Figure II.2. Boite de comprimé precortyl® 5mg	21
Figure II.3. Procédé de fabrication des comprimés de precortyl® 5mg	28
Figure II.4. Analyse par chromatographie sur couche mince CCM	31
Figure II.5. Schéma du dénombrement de bactéries aérobies viables totaux, les levures et les moisissures	32
Figure II.6. Schéma de la recherche de Staphylococcus aureus et d'Escherichia Coli	34
Figure II.7. Schéma de recherche des Salmonelles	35
Figure II.8. Schéma de titrage des entérobactéries	36
Figure II.9. Le contrôle en cours de la fabrication	37
Figure II.10. Le spectrophotomètre	40
Figure III.1. Résultat de l'analyse de CCM	43

LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau I.1. Contrôle de qualité d'un médicament	4
Tableau II.1. Présentation de principe actif	21
Tableau II.2. Présentation des excipients contenus dans precortyl	22
Tableau II.3. Les poids de matières premières utilisées pour un lot de 180kg	25
Tableau II.4. Les poids des matières contenues dans le mélange des poudres	26
Tableau II.5. : Résumé des contrôles physico-chimiques effectués sur PA	29
Tableau II.6. La technique de contrôle microbiologique des préparations pharmaceutiques non aqueuses pour administration par voie orale	31
Tableau II.7. Résumé de la technique de Recherche des micro-organismes spécifiés	33
Tableau II.8. Limite d'acceptation des résultats microbiologiques des MP	36
Tableau II.9. Limite d'acceptation des résultats microbiologiques de produit fini	40
Tableau III.1. Résumé des résultats du contrôle physicochimiques de la prednisone	41
Tableau III.2. Résumé des résultats du contrôle physicochimique du produit fini	43
Tableau III.3 : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les Cp precortyl®	45
Tableau III.4. Résumé des résultats du contrôle microbiologique du produit fini	47
Tableau III.5. Résumé des résultats du produit fini precortyl®	48

INTRODUCTION

Introduction

L'industrie pharmaceutique est un secteur où l'on conçoit, développe, fabrique, conditionne et commercialise les produits pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire. Le principal objectif de l'industrie pharmaceutique est la mise en œuvre des méthodes plus performantes de fabrication et de contrôle de nouvelles formes pharmaceutiques qui représentent l'ensemble des médicaments. Ils sont de plus en plus distribués dans le monde, en raison de leur coût allégé par rapport aux médicaments princeps. Cette vulgarisation ne doit cependant pas être faite au détriment de la qualité, au risque de nuire à la santé du patient et du consommateur. Or, l'un des moyens proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), est de contrôler leur qualité avant toute distribution[1].

L'assurance de la qualité appliquée à la fabrication des médicaments et garantissant notamment la bonne organisation des activités de production et de contrôle est essentielle pour que le consommateur reçoive des médicaments satisfaisant aux normes. Ainsi, le rôle des laboratoires de contrôle de la qualité est de vérifier, par des essais appropriés recommandés par la pharmacopée que les médicaments satisfont aux normes de qualité, d'efficacité et de sécurité requises.

On entend par spécialité générique d'une autre spécialité, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Le médicament essentiel générique voit son rôle s'accroître peu à peu. La question est de savoir quelle est la qualité souhaitée pour ce produit car, à l'heure actuelle, cette notion de qualité prend de plus en plus d'importance dans les approvisionnements en médicaments, que ce soit au niveau des politiques nationales des pays en développement ou des différents programmes d'aides médicopharmaceutiques.

Precortyl® 5mg est un médicament générique sous forme de comprimé fabriqué au niveau de l'unité Sidal, filiale Pharmed (Dar El Beida-ALGER), un anti-inflammatoire stéroïdien traitant les maladies rhumatismales, l'asthme et un grand nombre de maladies. L'objectif de notre travail est de faire le suivi de la fabrication et le contrôle qualité de Precortyl tout en appliquant les essais sur la qualité microbiologique, physicochimique et pharmaceutique du produit fini. Ce contrôle a pour objectif de garantir la bonne qualité de ce médicament.

Le travail qui fait l'objet de ce mémoire commence par une introduction générale, et est scindé en deux parties :

- ✓ La première est un chapitre qui présente la synthèse bibliographique, il est constitué de trois parties : la première présente les différents concepts liés à la qualité pharmaceutique, la deuxième donne des généralités sur le médicament générique et enfin la troisième partie concerne les corticoïdes la classe pharmacothérapeutique de prednisone, le médicament qui fait l'objet de notre travail.
- ✓ La deuxième partie concerne la partie pratique, elle est constituée de deux chapitres : le premier regroupe la présentation des principes actifs, matières premières et tout matériel utilisé pour la mise en œuvre de ce travail. Ainsi que la description de toutes les méthodes adoptées pour la fabrication ou le contrôle de qualité du médicament. Le deuxième chapitre présente l'ensemble des résultats expérimentaux et leurs interprétations depuis le contrôle des matières premières jusqu'au produit fini. Enfin nous terminons par une conclusion.

CHAPITRE I

Synthèse bibliographique

I.1. PARTIE I : Système d'assurance de la qualité

L'industrie pharmaceutique doit fabriquer et fournir des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et n'exposant les utilisations à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité, ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction, de l'entreprise et le pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tout les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et des distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance qualité, bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept des pratiques de fabrication et ses règles de fonctionnement constitue le moteur de la qualité dans l'industrie pharmaceutique [02].

I.1.1. Qualité dans l'industrie pharmaceutique

I.1.1.1. Définition de la qualité

Selon la norme ISO, la qualité est : « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites » [03].

D'après les BPF européennes, lorsqu'on parle de la « *qualité du médicament* », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM [04].

I.1.1.2. Concept du contrôle qualité

Le mot contrôle peut être utilisé dans le sens de vérification ou dans celui de la maîtrise. Le contrôle à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies [04].

Le contrôle de qualité est donc un outil qui, associé à un référentiel apporte des éléments de vérification de certains critères de la qualité du médicament [05].

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 [06]. Il existe différents types d'erreurs qui peuvent avoir lieu lors de la détermination des analyses quantitatives effectuées dans un laboratoire, l'erreur peut être est grossière, aléatoire ou systématique [06].

Le contrôle effectué à des points clés (points critiques) évite d'engager inopportunément des frais couteux dans la suite des opérations. Le contrôle final détermine la conformité du produit aux objectif et le contrôle de la conformité ont pour finalité de confirmer que le produit fabriqué localement ou importé répond aux normes homologuées et

/ou aux spécifications légales et réglementaires qui le concernent, et en particulier aux prescriptions de l'article 3 de la loi n°89 -09 du 07 février 1989 relative aux analyses de qualité et contrôle de conformité, ainsi que le décret exécutif n°92-65 du 12 février 1992 relatif au contrôle de la conformité des produits fabriqués localement ou importés [07].

a. Contrôle qualité d'un médicament

On entend par Contrôle de la qualité (CQ) un système d'activités techniques systématiques, destinées à mesurer et contrôler la qualité de l'inventaire pendant son élaboration. Un système CQ a pour objet :

- de fournir des vérifications systématiques et cohérentes pour garantir l'intégrité, l'exactitude et l'exhaustivité des données ;
- d'identifier et rectifier les erreurs et omissions ;
- de documenter et archiver le matériel des inventaires et consigner toutes les activités CQ.

Les activités de Contrôle de la qualité (CQ) incluent des méthodes générales, telles que des contrôles de l'exactitude de l'acquisition des données et des calculs et l'utilisation de procédure standard approuvée pour les calculs d'émissions, les mesures, l'estimation des incertitudes, l'archivage des informations et la présentation. Les activités CQ de niveau supérieur incluent des examens techniques des données sur les catégories de source, activités et facteurs d'émission, et des méthodes [08].

L'OMS s'occupe non seulement des aspects pharmaceutiques de la qualité des médicaments mais encore de l'innocuité et de l'efficacité intrinsèque de leurs principes actifs [09].

On a deux types de contrôle ; contrôle physico-chimique et contrôle microbiologique :

Tableau I.1. Contrôle de qualité d'un médicament [10].

PHYSICO-CHIMIQUE	MICROBIOLOGIQUE
Pour toute forme pharmaceutique, contrôle des caractères généraux. <ul style="list-style-type: none"> • Conformité de l'étiquetage, du conditionnement • Caractères organoleptiques: Odeur, aspect, Couleur, taille Essais galéniques : <ul style="list-style-type: none"> • Tests de désagrégation, de friabilité, de 	Formes pharmaceutiques liquides solides (ovules, sachets) ou reconstituées. Produits qui doivent être stériles : Essai de stérilité: <ul style="list-style-type: none"> • Recherche de microorganismes • Recherche d'endotoxines Produits non stériles: <ul style="list-style-type: none"> • Dénombrement des germes aérobies

<p>dureté</p> <ul style="list-style-type: none"> • pH • Uniformité du volume • Résistance à la rupture, Uniformité de masse • Test de dissolution <p>Analyse qualitative et quantitative</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identification et dosage du ou des principes actifs • Identification et dosage des impuretés et substances apparentés, produits de dégradation 	<p>viables totaux</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dénombrement des Levures et moisissures • Recherche de microorganismes spécifiés: <i>E. coli</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Staphylococcus aureus</i>
--	---

I.1.2. Assurance de la qualité

I.1.2.1. Définition

Assurance de la qualité est une vaste notion puisqu'elle couvre tous les éléments qui, individuellement ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. Elle concerne l'ensemble des dispositions prises pour garantir que la qualité des produits pharmaceutiques correspond à l'usage auquel ils sont destinés. Il s'agit d'un système d'organisation et de surveillance du processus tout entier, depuis l'acquisition d'une substance pharmaceutique jusqu'à sa transformation en un produit fini mis à la disposition du consommateur. Son but est d'assurer à l'usage un produit qui satisfait à l'ensemble des spécifications et des normes établies tout au long de sa durée de conservation et à toutes les étapes de l'approvisionnement, et qui est sans danger, efficace et de bonne qualité.

L'assurance de la qualité englobe par conséquent les bonnes pratiques de fabrication, les exigences auxquelles doivent aussi se conformer les pharmaciens (généralement appelées bonnes pratiques pharmaceutiques) et d'autres principes à respecter comme les bonnes pratiques de laboratoire et les bonnes pratiques cliniques lors de la conception et du développement du produit [11].

La norme ISO 8402 définit l'assurance qualité comme « un ensemble d'activités préétablies et systématiques mises en oeuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoins pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité ».

Cette définition appelle les commentaires suivants : « activités préétablies et systématiques » : il s'agit d'une notion de prévention. En effet, l'analyse méthodique de l'organisation et des méthodes de travail appliquées aux activités de l'entreprise permet de définir les dispositions adéquates à mettre en œuvre bien avant l'obtention du produit final.

Ces mesures concernent également la prévention et la correction des défauts constatés :

- L'assurance de la qualité ne sera pas complète si les exigences données ne reflètent pas les besoins de l'utilisateur ;
- « approprié » signifie que l'ensemble des dispositions (activités) préétablie est adapté à la fonction et à l'usage prévus du produit ou du service ;
- Donner confiance peut impliquer fournir des preuves.

Le but de l'assurance qualité des produits pharmaceutiques est à la fois de garantir directement la qualité des médicaments et de garantir la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments [12].

Dans un but d'efficacité, l'assurance de la qualité implique généralement une évaluation permanente des facteurs qui influent sur l'adéquation aux applications prévues de la conception ou des spécifications, de même qu'elle implique des vérifications et audits des opérateurs de production, d'installation et de contrôle [13].

Les principes de mise en œuvre sont les suivants :

- Ecrire ce qu'on doit faire ;
- Définir qui doit le faire et comment, avec qui ?
- Faire ce qui est écrit ;
- Saisir et corriger les écarts ce qui doit être fait et ce qui est fait ;
- Evaluer périodiquement le système pour assurer les corrections des dérives éventuelles ;
- Garder trace de l'ensemble selon les besoins d'historique ;
- Transmettre et demander l'application de ces règles à ses fournisseurs.

Ces principes traduisent le passage à une culture de l'écrit. Ils sont applicables à tout type d'entreprise et le font progresser vers un produit ou un service plus fiable par rapport aux attentes des clients [14].

I.1.2.2. Etapes de mise en œuvre d'un système qualité

- **S'engager et se donner les moyens**

La direction de l'entreprise doit d'abord préciser la politique et les objectifs qualités de l'entreprise, définir le domaine à couvrir par le système qualité, choisir le référentiel adéquat,

identifier et mettre en place les moyens pour réussir. Elle doit également désigner à ce stade son représentant en matière de qualité (chef de projet) chargé de piloter le processus permettant d'atteindre les objectifs fixés.

- **Evaluer la situation**

Une phase d'évaluation du système qualité s'avère nécessaire pour apprécier son aptitude à répondre aux besoins du référentiel retenu et par la suite proposer un plan d'action adapté en vue d'apporter les améliorations nécessaires.

- **Définir un plan d'action**

Dans le cas où l'évaluation révèle des faiblesses et des pistes d'amélioration, un plan d'action doit être élaboré en concertation et en collaboration avec les différents responsables concernés. Ce plan d'action définit les moyens, les calendriers détaillés et les actions à mettre en œuvre pour améliorer ou mettre en place un système qualité.

- **Mettre en place un système qualité**

La réalisation du plan d'action, adopté par la direction de l'entreprise, s'effectue par une démarche participative impliquant tout le personnel, et par le biais de sensibilisation, de formation, de pilotage, de conseil, de revue documentaire et de suivi .elle aboutit à l'élaboration et l'amélioration des moyens documentaires du système.

- **Confirmer les résultats**

Après la mise en place du système qualité, il est nécessaire de réaliser un audit de confirmation. Le but de cet audit est de s'assurer de la conformité du système par rapport aux exigences applicables et de vérifier l'efficacité de son fonctionnement.

- **Maintenir les résultats**

Une fois ces objectifs atteints, il s'agit d'organiser le maintien en conformité du système qualité, son amélioration permanente ; il reste à développer d'autres objectifs qualitatifs au rythme de nouvelles ambitions de l'entreprise [14].

I.1.2.3. Objectifs de l'assurance qualité

Les raisons qui conduisent les entreprises à s'investir dans l'assurance qualité sont nombreuses :

- **Qualité, sécurité et santé publique**

Si l'on fixe des standards élevés pour l'assurance de la qualité dans la production et la distribution des médicaments, c'est que la qualité indissolublement liée à la sécurité d'emploi des produits, et par conséquent à la santé du malade.

Lorsque l'insuffisance du contrôle a pour conséquence des produits insuffisamment efficaces, ou que leur mauvaise formulation provoque une mauvaise biodisponibilité, les chances de guérison des malades en seront évidemment diminuées. Le sous dosage des antibiotiques et d'autres antimicrobiens accélère l'émergence de résistants chez les sujets pathogènes. Naturellement les mauvais vaccins présentent aussi un grand risque de santé publique.

L'insuffisance des contrôles en cours de fabrication peut aussi rendre l'existence des produits contenant une quantité excessive de substance active, une substance active indésirable ou un manque de régularité à l'intérieur d'une même charge [15]. Toutes ces erreurs peuvent influencer la réaction d'un malade à un médicament.

- **Qualité et économie**

L'assurance de la qualité a des conséquences économiques pour les producteurs et pour les acheteurs des médicaments. L'application des règles des BPF est onéreuse, elle aura forcément un effet sur le prix des médicaments.

L'expérience montre toutefois qu'il y a un intérêt économique à appliquer les BPF dès le début de la production. Lorsqu'un ingrédient est mauvais, on gagnerait à s'en apercevoir immédiatement et à l'écartier plutôt que de le constater plus tard sur une quantité de produits finis condamnés à la destruction. On risque un gaspillage immense et de devoir éliminer des quantités parfois importantes de produits souffrant de défauts physiques, chimiques ou microbiologiques parce qu'ils ont été mal contrôlés et sont instables.

La qualité a son prix, la volonté de trouver des médicaments bons marchés peut conduire à un abaissement de standards de qualité durant toute la mise au point et toute la production d'un médicament peut coûter beaucoup plus cher en affectant la sécurité des malades. En allongeant les délais de guérison. En menaçant la santé publique ainsi que par le gaspillage de produits qu'il faut éliminer [15].

I.2. PARTIE II : Généralité sur le médicament générique

I.2.1. Généralités sur les médicaments

Le marché pharmaceutique consiste à lui seul un enjeu majeur. En 2003, la consommation mondiale à pratiquement atteint 500 milliers de dollars U.S en progression de 9% par rapport à l'année précédente. Le développement s'inscrit dans une évolution logique de l'accès d'un plus grand nombre de population aux soins médicaux, alors que la croissance de l'économie et plus particulièrement celle des pays en voie de développement ne suit pas la même courbe de croissance. Cette contradiction tend à être corrigée par les politiques nationales de santé volontaires, qui favorisent de plus en plus l'utilisation des médicaments génériques [16].

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 charge les pathologies les plus fréquentes, et ce à moindre cout, tout en respectant les critères d'efficacité, de qualité, de sécurité et de tolérance [17].

L'élaboration d'un médicament est une tâche très prolongée, 10 à 15 ans séparent sa conception de sa commercialisation. On admet que pour 10000 molécules synthétisées et subissant des tests élémentaires in-vitro et in-vivo chez un animal, une vingtaine entreront en préclinique (cinétique et toxicologique), 10 feront l'objet de premiers essais chez l'homme (phase 1), 5 seront testés dans des indications spécifiques (phase 2) [18].

I.2.2. Définition d'un médicament

Un médicament c'est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, ou guérir une maladie ou ses symptômes [19].

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives a 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 » [20].

II.2.3. Mise en forme d'un médicament

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principe actifs et d'excipients. L'ensemble étant contenu dans un récipient [21].

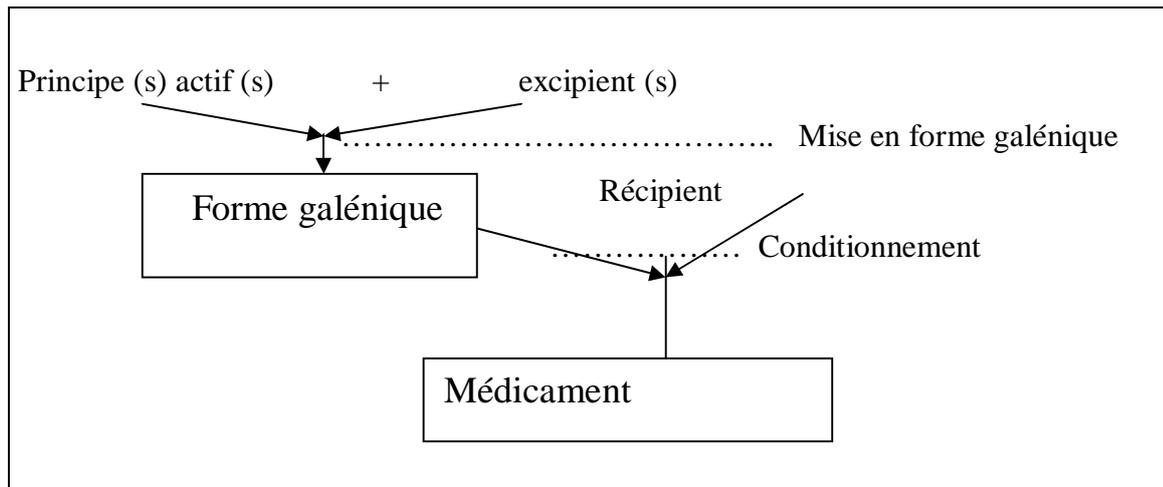


Figure I.1. Mise en forme d'un médicament [21].

I.2.3.1.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 (article L.5111-1). C'est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique [21].

I.2.3.2.Excipient

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif (article L.5111-1).

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication [17].

I.2.3.3.Récipient

Le récipient est destiné au conditionnement, le protégeant ainsi de l'environnement extérieur. L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative [21].

I.2.4.Types de médicaments

Il existe deux types de médicaments : princeps et génériques

I.2.4.1. Médicament princeps

Un médicament « princeps » ou médicament d'origine, est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation), lorsque ce dernier tombe dans le domaine public les

autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce « princeps ». Fabriqué avec la même molécule active, ce médicament est appelé « générique ».

I.2.4.2. Médicament Générique

Selon le Code de la Santé Publique (art. L. 5121.1-5) un médicament générique d'une spécialité de référence dite princeps, est un médicament qui a la même composition qualitative en principe actif (PA), même composition quantitative, même forme pharmaceutique et qui montre une bioéquivalence avec cette spécialité de référence. Il faut souligner que les diverses formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme même forme pharmaceutique [22].

a. Types de génériques

➤ **Copie-copie**

Ce type de médicament est conforme au médicament original présentant la même molécule, la même quantité, la même forme galénique et les mêmes excipients. Il est souvent produit par le même laboratoire pharmaceutique.

➤ **Médicament essentiellement similaires**

Pour ce médicament, l'excipient change sans affecter ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

➤ **Médicament assimilables**

Pour ce type de médicament la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original [23].

b. Intérêts d'un médicament générique

- Economique, c'est le principal avantage des génériques vu leur prix moins cher que les médicaments princeps et sont susceptibles de faire réaliser de substantielles économies à l'assurance maladie.
- Accessibilité financière pour la population.
- Outil permettant la viabilité, l'efficacité et la réussite de la couverture médicale de base en cours dans notre pays.
- Produit de rechange en cas de rupture des médicaments équivalents.
- Permet de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires.
- Création de postes de travail [22].

c. Qualité d'un médicament générique

La qualité d'un médicament générique est déterminée par trois critères :

- La qualité de la matière première.
- La stabilité du produit.
- La bioéquivalence.

Les deux premiers critères sont mis en évidence par des contrôles physicochimiques, donc faciles à mettre en évidence.

La bioéquivalence se rapporte indirectement à la notion de l'efficacité, c'est l'équivalence des biodisponibilités [22].

I.2.5. Les comprimés pharmaceutiques

I.2.5.1. Définition

Préparations solides, contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives, obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation. Destinés à la voie orale, certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant leur administration, certains enfin doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

Même appellation pour des comprimés destinés à d'autres voies (ex : comprimés vaginaux...), d'autres peuvent être introduits sous la peau (comprimés d'implantation) et d'autres sont adaptés à la préparation de solutions (ex : injectables). Propriétés peuvent être exigées en fonction de la voie d'administration [17].



Figure I.2. Les comprimés.

I.2.5.2. Propriétés

C'est une forme qui est largement industrialisée et actuellement on dispose de machines à comprimés qui peuvent fabriquer plusieurs milliers de comprimés par heure. Si tout a été validé, c'est une forme précise et c'est la forme où on a le plus faible dosage

possible (de l'ordre des μg pour quelques substances actives) et, étant donné que le milieu est sec et condensé, elle se conserve bien. On peut camoufler des goûts ou des odeurs désagréables. On peut également protéger les principes actifs sensibles à la lumière pour cette forme. On peut avoir des problèmes par exemple des comprimés qui ne se délitent pas dans l'estomac et on peut même aller jusqu'à la perforation de l'estomac [17].

I.2.5.3. Les différentes catégories de comprimés

Plusieurs catégories de comprimé pour administration par voie orale peuvent être distinguées :

1. Les comprimés non enrobés
2. Les comprimés enrobés (cela facilite la déglutition)
3. Comprimés effervescents (se désintègrent suite à un dégagement de CO_2 au contact de l'eau)
4. Comprimés solubles (ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une solution)
5. Comprimés à libération modifiée
6. Comprimés dispersibles (ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une suspension)
7. Comprimés orodispersibles (placés dans la bouche directement, ils subissent une désintégration rapide dans la bouche avant d'être avalés)
8. Comprimés gastro-résistants
9. Comprimés à utiliser dans la cavité buccale
10. Lyophilisats oraux [24].

I.2.5.4. Contrôle de la forme comprimé

le contrôle qualité des comprimés se fait à différents niveaux :

➤ Sur les matières premières

Contrôles d'identité, pureté, propriétés physiques et mécaniques des matières premières.

➤ En cours de fabrication Sur les comprimés

Les contrôles seront réalisés d'une part, sur le mélange pulvérulent pour évaluer l'homogénéité et les propriétés d'écoulement et d'autre part, sur les comprimés produits avec le suivi dans le temps de l'uniformité de masse de différentes unités, de la résistance à la rupture et de la friabilité [25].

➤ Sur les comprimés terminés

Les contrôles effectués sur le produit fini sont les essais pharmacotechnique, biopharmaceutiques et analytiques. Ces essais sont des tests effectués sur les comprimés afin

de s'assurer que le produit répond aux normes exigées par les pharmacopées. Ils comprennent généralement les tests suivants :

- Uniformité de teneur
- Uniformité de masse
- Friabilité
- Dureté
- Désagrégation
- Dissolution [26].

I.2.5.5. Avantages et inconvénients de la forme comprimée

➤ Avantage

- emploi facile
- dosage précis par unité de prise
- milieu sec et condensé : favorise une bonne conservation
- forme intéressante pour les PA peu solubles
- fabrication industrielle à grande échelle (prix de revient peu élevé)
- PA à saveur désagréable moins perceptible que sous forme liquide et masquage total possible par enrobage
- Comprimés à couches multiples : résoudre problème d'incompatibilité et de libération modifiée

➤ Inconvénients

- forme concentrée
- délitement rapide à assurer
- mise au point de la formulation peut être délicate
- nom adaptée pour les PA liquide ou déliquescent (sauf si quantité réduite) [27].

I.3. PARTIE III : Généralité sur les corticoïdes

Le traitement par les corticoïdes permet de lutter contre le processus inflammatoire de la maladie. L'inflammation est un mécanisme naturel de défense de l'organisme. Elle doit être traitée quand elle s'exprime en excès. Les corticoïdes sont des traitements très efficaces qui permettent d'améliorer ou de guérir un grand nombre de maladies, ils sont immunosuppresseurs et anti-allergiques, ils agissent comme antalgique grâce à leur propriétés anti-inflammatoire.

I.3.1. Définition des corticoïdes

Hormones naturelles, les corticoïdes remplissent de nombreuses fonctions. Synthétisées à partir du cholestérol par les glandes surrénales situées au pôle supérieur de chaque rein, ces hormones constituent les anti-inflammatoires les plus puissants connus. Ils sont également appelés corticostéroïdes. On en distingue plusieurs types ayant chacun des fonctions variées.

Le terme corticoïde désigne communément les glucocorticoïdes, un certain type de corticostéroïdes. Ces derniers tirent leur nom du fait qu'ils exercent un effet prépondérant sur le métabolisme du glucose au niveau du foie. Mais c'est leur propriété anti-inflammatoire plus ou moins marquée, qui est la principale utilisée en médecine. Les autres actions participent aux effets secondaires.

Aujourd'hui, "corticoïde" signifie donc anti-inflammatoire stéroïdien dans le langage courant, par opposition aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'aspirine ou l'ibuprofène [28].

La corticothérapie est l'administration de substances à action glucocorticoïde dans un but thérapeutique [29].

I.3.2. Classification des corticoïdes

Les corticoïdes sont proches des hormones naturelles mais plus puissantes et plus spécifiques. Isolés à la fin des années 1930, les corticoïdes ont été utilisés pour la première fois avec succès pour traiter une femme atteinte d'une maladie rhumatismale grave, à la fin des années 1940. Depuis, la recherche a fait de gros progrès et les laboratoires ont développé, à partir d'une version de synthèse, une multitude de produits, à action générale ou locale : comprimés, injectables, infiltrations articulaires, crèmes, pommades, aérosols (asthme), collyres, etc.

- **Les Corticoïdes Naturels**

Ce sont la cortisone et l'hydrocortisone (ou cortisol) hormone élaborée par la corticosurrénale. Sont également utilisés : l'acétate de cortisone et l'hydrocortisone tous deux inscrits dans la liste I, et aussi l'hémisuccinate d'hydrocortisone.

- **Les Corticoïdes de Synthèse**

Ce sont des médicaments fabriqués par synthèse pour essayer de palier les nombreux effets secondaires des corticoïdes naturels, ces produits de synthèse sont tous inscrits dans la liste I.

Il y a la Prednisone à activité anti-inflammatoire supérieure à celle de la cortisone. La Prednisolone, même propriété que la Prednisone. La Triamcinolone, utilisée et active dans l'asthme réelle [30].

I.3.3. Mode d'action des corticoïdes

Le mode d'action de ces médicaments est assez complexe. Leurs effets sont perceptibles au niveau de presque tous les organes. Pour simplifier, après avoir pénétré dans les cellules, les corticoïdes vont entrer dans le noyau pour se fixer directement sur l'ADN. Au niveau de cette molécule géante contenant notre patrimoine génétique, leurs actions sont très diverses. Globalement, ils réduisent la production des facteurs inflammatoires et immunitaires.

Dans notre corps, la production de corticoïdes est régulée par d'autres hormones d'origine cérébrale : l'ACTH (adénocorticotrophine) et la CRH (hormone de libération de la corticotrophine). Ces dernières stimulent sa production face à une baisse de la concentration. En retour, les corticoïdes freinent la sécrétion d'ACTH et de CRH pour ne pas excéder certains seuils.

La prise sur une longue période de corticoïdes va donc provoquer la mise au repos de la sécrétion d'ACTH et de CRH et, par conséquent, celle des corticoïdes naturels. Un traitement au long cours est donc toujours arrêté de manière progressive pour laisser le temps à l'organisme de reprendre le contrôle.

I.3.4. Pharmacologie des corticoïdes

I.3.4.1. Indications

Les corticoïdes constituent une classe dont les actions pharmacologiques sont très variées ce qui fait qu'ils ont de nombreux emplois en thérapeutique, dans des domaines aussi divers que:

- La maladie d'Addison et les insuffisances surrénaliennes : on associe à la cortisone ou à l'hydrocortisone un minéralocorticoïde (désoxycorticostérone ou 9 α -fluorohydrocortisone).
- Les maladies rhumatismales : on les utilise avec succès dans toutes les maladies où l'on observe une réaction inflammatoire articulaire aigüe ou RAA, polyarthrite rhumatoïde. Les corticoïdes sont parmi les anti-inflammatoires les plus puissants.
- Les collagénoses : lupus érythémateux, périarthrite noueuse.
- Les allergies : asthme, eczéma, etc.
- En cancérologie, on administre également des corticoïdes.
- Les états septicémiques, les méningites purulentes, la tuberculose, les hépatites virales, sont aussi justiciables des corticoïdes.
- ORL : otites séreuses [31].

I.3.4.2. Pharmacodynamie

a) Mécanisme d'action tissulaire

L'action des AIS est analysée à 3 niveaux :

- * La diminution de la mobilité des cellules impliquées dans l'inflammation ;
- * La diminution de la production des substances vaso-actives intervenant dans les phénomènes inflammatoires ;
- * La diminution de la fonction des cellules immunocompétentes intervenant dans l'inflammation chronique [32].

I.3.4.3. Pharmacocinétique

➤ **Absorption**

L'absorption digestive (dans la partie initiale du jéjunum) de la prednisone est rapide, d'environ 80 % par voie orale après dose unique. Le pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 1 à 2 heures. La demi-vie plasmatique est de 205 minutes (3,4 à 3,8 heures). Après absorption, la prednisone est transformée en Prednisolone, métabolite actif, par 11 β - hydroxylation hépatique. Le métrasulfobenzoate de Prednisolone (Solupred®) est toutefois moins bien absorbé que la prednisone (precortyl®) ce qui lui confère une moins bonne biodisponibilité. Cela incite donc à choisir plutôt la prednisone dans le traitement des maladies inflammatoires.

➤ **Fixation protéique**

Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée, 90 % pour la prednisone et la prednisolone, 77 % pour la Méthylprednisolone à deux protéines de transport.

➤ **Métabolisme**

Les voies métaboliques des différents glucocorticoïdes sont mal connues. Le métabolisme de la prednisone est hépatique. Les principales enzymes impliquées dans l'élimination hépatique de la prednisolone et de la méthylprednisolone semblent être la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase ainsi que les 20 céto-stéroïde réductases.

➤ **Elimination**

L'élimination est urinaire sous forme de métabolites conjugués (80 %) et de Prednisolone non transformée (20 %). La demi-vie d'élimination plasmatique des corticoïdes est de l'ordre de 1,5 à 3,5 heures [33].

I.3.4.4. Effets indésirables

Ces médicaments sont rarement à l'origine de problèmes lorsqu'ils sont pris en traitement court. Par contre, en traitement au long cours, des effets secondaires se manifestent systématiquement. Les conséquences peuvent être variées : agressivité vis-à-vis de l'estomac, amaigrissement de la peau, régression des défenses immunitaires, répartition anormale des graisses, fragilisation des os ainsi que certains phénomènes de cortico-dépendance...

Ces produits ne doivent jamais être pris en automédication. Dès la prescription initiale, le médecin doit ainsi prévoir l'arrêt du traitement [34].

CHAPITRE II

Matériel et

Méthodes

❖ Objectif du travail

Notre travail qui fait l'objet d'un travail de fin d'étude a été réalisé à l'unité PHARMAL de SAIDAL (Dar El Beida-ALGER) durant deux mois dont l'objectif est le suivi de fabrication, contrôle physico-chimique et microbiologique d'un médicament générique precortyl® 5mg.

Dans un premier temps, notre travail a porté sur le suivi de toutes les étapes de fabrication du médicament precortyl® 5mg (mélange des poudres, granulation humide, séchage, calibrage, compression) ainsi que les contrôles effectués tout au long de la fabrication (contrôle du grain), et enfin le contrôle de qualité du produit fini (contrôle physicochimique, microbiologique et pharmacotechnique).

L'ensemble de tous ces contrôles permet d'assurer ainsi la qualité, l'efficacité et la sécurité d'utilisation des comprimés de precortyl® 5mg.

❖ Présentation du groupe SAIDAL

SAIDAL est l'une des plus grandes sociétés algériennes par action avec un capital de 2.500.000 Da, sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

Sa vision réside dans sa capacité de se projeter dans le futur et assurer la position d'un laboratoire leader au niveau régional, national tout en perçant le marché international.

L'entreprise nationale de production pharmaceutique avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs ainsi d'approvisionner des quantités suffisantes pour la couverture du marché algérien [35].

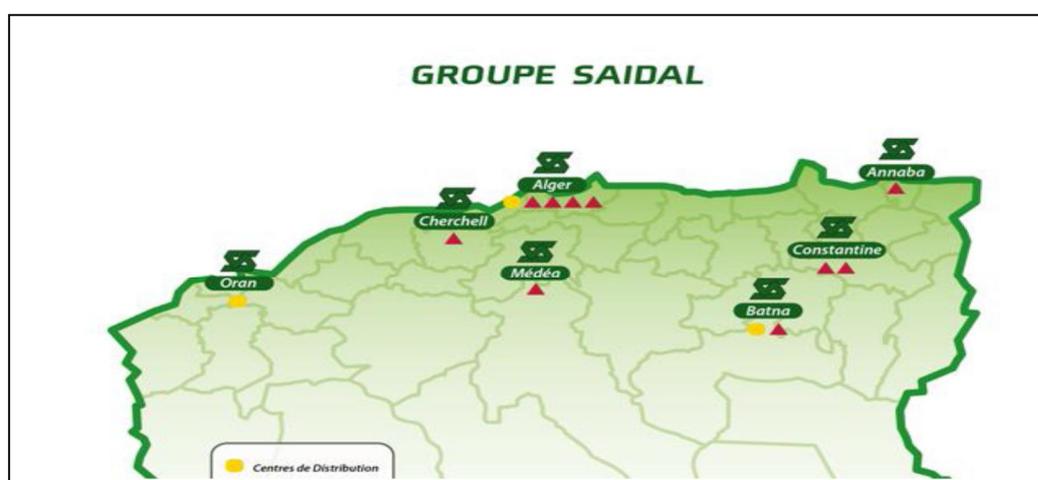


Figure .II.1. Représentation du groupe SAIDAL [35].

❖ Pharmal

- Capital social : 800 millions DA. Pharmal SPA, est l'une des trois filiales issue de la restructuration de l'entreprise SAIDAL en groupe industriel le 2 février 1998. Elle dispose de trois unités de production dont l'une est dotée d'un laboratoire de contrôle ayant pour mission d'assurer des prestations pour les unités de la Filiale Pharmal et pour les entreprises publiques et privées.
- Unité de Dar El Beida : elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : Comprimés, Gélules, Sirops, Formes pâteuses...etc. Unité d'Annaba : elle est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et Gélules).
- Unité de Constantine : elle est spécialisée dans la fabrication des formes liquides.

❖ Site de production de Dar El Beida

L'unité de Dar El Beida existe depuis 1958, elle appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation en 1970, depuis le temps il y a eu lieu aux transformations suivantes :

- Agrandissement de l'unité de 3600m² à 6600 m².
- La mise au point des produits pharmaceutiques algériens.
- Extension du magasin de stockage.
- Modernisation des chaînes et des ateliers.

L'activité de cette unité était limitée en la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement 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.

L'unité de Dar el Beida est caractérisée par une capacité de production très importante (43 millions unités de vente par an). Aussi l'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse Physico-chimique et microbiologique et d'une surface de stockage [36].

❖ Présentation du médicament (precortyl® 5mg)

Precortyl® est le médicament qui fait l'objet de notre travail, c'est un corticoïde sous forme de comprimés blancs, biconvexes, ce médicament est préconisé dans le traitement de certaines affections ou maladies inflammatoires. Precortyl® dosé à 5mg fabriqué par SAIDAL est le nom commercial de la prednisone (DCI) qui est le principe actif.



Figure .II.2. Boite de comprimés de precortyl® 5mg.

Tableau .II.1. Présentation de principe actif.

Caractère	Principe actif Prednisone
Structure chimique	
Formule brute	$C_{21}H_{26}O_5$ La prednisone présente le phénomène du polymorphisme.
Nom chimique	17,21-Dihydroxypregna-1,4-diène-3, 11,20-trione. Teneur : 97,0 % à 103,0 % (substance desséchée).
Masse moléculaire	$358,4281 \pm 0,0201$ g/mol C 70,37 %, H 7,31 %, O 22,32 %,
Température de fusion	234 °C déc
Aspect	poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.
Solubilité	pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 % et dans le chlorure de méthylène.

❖ **Présentation des excipients****Tableau II.2.** Présentation des excipients contenus dans precortyl.

L'excipient	Aspect	Solubilité	Rôle
PVP K90	-Poudre ou paillettes, blanches ou blanc-jaune, hygroscopique.	-Facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétone.	-Agent de solubilisation et stabilisant dans les formes pharmaceutique liquides.
L'amidon de maïs	-Poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.	-Pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96%. La présence de grains ayant des fentes ou des irrégularités sur leur bord est exceptionnelle.	-Un diluant et un liant
Stéarate de magnésium	-Poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher.	-Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.	-Lubrifiant dans les comprimés et les capsules.
Lactose	-Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.	-Facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96% .	-Utilisé comme matière de remplissage/diluant dans les formes pharmaceutiques solides (comprimés et poudres).

II.1. Matériel

II.1.1. Matières premières

- Principe actif :
 - ✓ Prednisone.
- Excipients :
 - ✓ PVP K90
 - ✓ Amidon de maïs
 - ✓ Lactose
 - ✓ Stéarate de magnésium

II.1.2. Appareillage utilisé pour le contrôle pharmacotechnique et physico-chimique

- ✓ Balance analytique de précision.
- ✓ Plaque chauffante.
- ✓ Dessiccateur.
- ✓ Étuve.
- ✓ Bain marie.
- ✓ HPLC.
- ✓ Spectrophotomètre d'absorption dans l'IR.
- ✓ Spectrophotomètre d'absorption dans l'UV visible.
- ✓ Lumière ultra violette.

II.1.3. Verrerie

- ✓ Tubes à essai.
- ✓ Bécher.
- ✓ creuset en platine.
- ✓ plaque au gel de silice F₂₅₄ pour CCM .

II.1.4. Réactifs

- ✓ Acétone ;
- ✓ Méthanol ;
- ✓ Chlorure de méthylène ;
- ✓ Éther ;
- ✓ Éthanol ;
- ✓ Bétamétasone.

II.1.5.Appareillage et matériel utilisé pour contrôle microbologique

- ✓ Bec bunsen
- ✓ Rompe de filtration
- ✓ Membranes filtrantes stériles.
- ✓ Boites pétri.
- ✓ Pipettes pasteur stériles
- ✓ Tubes à essais.

II.1.6.Milieus de culture

- ✓ Milieux gélose TSA (liquéfié à base de peptones de caséine de soja).
- ✓ Milieux gélose liquéfié Sabouraud.
- ✓ Milieu TSB (milieu liquide aux peptones de caséine et soja.
- ✓ Milieu liquide Mac Conkey
- ✓ Milieu Gélose Mac Conkey.

II.2.Méthodes

II.2.1.Procédé de fabrication des comprimés de precortyl® 5mg

II.2.1.1.Formule de fabrication

Tableau II.3. Les poids de matières premières utilisées pour un lot de 180kg.

Les Matières premières	Poids (kg)
Prednisone	6
Amidon de maïs	49.2
Stéarate de magnésium	2.4
Lactose	120
PVP K90	2.4

Avant d'entamer les différentes étapes de fabrication on s'est assuré de la qualification et la validation de tous les équipements utilisés dans la fabrication ainsi que la pesée des matières premières qui se déroule dans des conditions appropriées.

II.2.1.2.Préparation des granulés

1. Tamisage des matières premières

Procéder au tamisage des matières premières sur grille de 1mm d'ouverture. De maille, par ordre :

- ✓ Lactose.
- ✓ PVP K90.
- ✓ Prednisone.
- ✓ Amidon de maïs.
- ✓ Stéarate de magnésium.

2. Chargement des matières dans la cuve collette

- **1^{er} étape** : mélanger les poudres en les introduisant dans le collette par ordre.

Tableau II.4. Les poids des matières contenus dans le mélange des poudres.

Les matières	Poids en kg
½ lactose	60
Prednisone	6
½ lactose	60
Amidon de maïs	49
PVP K90	2.4

- **2^{ème} étape** : mouillage et granulation en incorporant la solution de mouillage, soit 20l d'eau distillé à l'aide d'une pompe de pulvérisation, dans le mélangeur granulateur contenant initialement le mélange des poudres avec une vitesse de mélangeur (98 trs /min) pendant un temps de mélange de 3min.

Après la fin de mouillage rajouter 30 secondes d'agitation avec une vitesse de 129 trs/min.

3. Demassage : Démasser le grain à l'aide d'une grille de 02 mm d'ouverture de maille.

4. Séchage

Étaler le grain sur les plateaux en inox recouverts de papier blanc sans trop les charger. Laisser sécher dans l'étuve à 50°C pendant un temps de séchage de 10h; il faut contrôler l'humidité résiduelle du granulé et qui doit être entre [2.5-3.5] %.

5. Calibrage de grain

Le grain séché est calibré sur le calibre oscillant frewitt avec une ouverture de maille de 1mm, en déterminant le taux d'humidité du grain calibré comparée entre 3% à 4.5%.

6. Lubrification et mélange final

Transformer la totalité du grain calibré dans le mélangeur granulateur collette, en incorporant la quantité exacte de stéarate de magnésium 2.4kg et mélanger pendant 5 min à la vitesse de 98 trs/min.

II.2.1.3.Compression

Le grain est comprimé sur machine rotative type Kilirns250 équipée de 32 poinçons ronds biconvexes (bombé) et de 7mm de diamètre.

- réglés la force de compression, l'uniformité de poids et la dureté pour réaliser des comprimés de 150mg ;
- des paramètres pharmaco- technique sont contrôlés, pendant toute la durée de compression ;
- vérifier par des prélèvements réguliers au cours de la compression et relever sur la carte de contrôle :

-Aspect ;

-Poids moyen sur 10 comprimés (machiniste) Blanc biconvexe 150mg \pm 2.5% [146 à 153] mg

II.2.1.4.Conditionnement

➤ **Conditionnement primaire**

Le conditionnement se fait sous thermofermeuse type IMA C60 plus.

- vérifier le vide de ligne et remplir la fiche correspondant ;
- vérifier la conformité des matériaux de conditionnement.

Le conditionnement primaire est réalisé sous blisters sous la thermofermeuse dans les films de PVC/PVDC ou en aluminium.

➤ **Conditionnement secondaire**

Conditionnement secondaire se fait manuellement dans des étuis carton contenant :

- 1 prospecté ;
- 3 plaquette thermoformées de 10 comprimés chacune ;
- 1 vignette avec bonde verte.

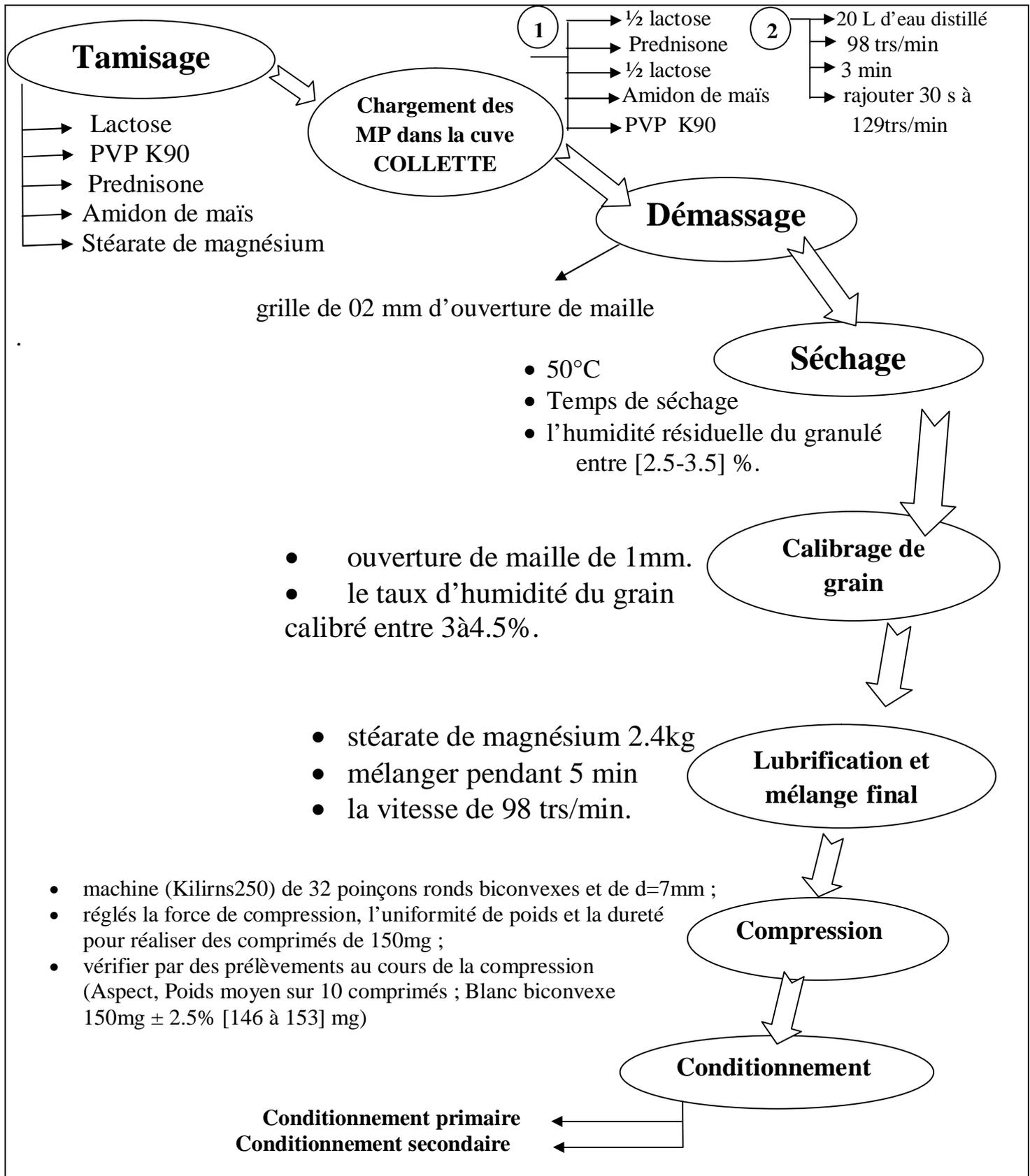


Figure .II.3. Procédé de fabrication des comprimés de precortyl® 5mg.

II.2.2. Contrôle du principe actif**II.2.2.1. Contrôles physico-chimiques**

Toutes les analyses effectuées sur la prednisone sont résumées dans le tableau ci dessous [37] :

Tableau II.5. : Résumé des contrôles physico-chimiques effectués sur PA.

Paramètres	Normes
Caractères -aspect -solubilité : <ul style="list-style-type: none"> • Eau • Ethanol à 96%, chlorure de méthylène 	-Poudre cristalline blanche -Pratiquement insoluble -Peu soluble
Identification A- IR B- CCM -Conformité du système solution témoin (b)	-Identique au spectre de référence prednisone SCR -Résultats : La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin(a). - le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.
Essais -Pouvoir rotatoire spécifique -Perte à la dessiccation(%) : déterminée à l'étuve à 105C° sur 0.500g de prednisone	+167 à 175 ≤1.0
Dosage : par spectrophotométrie ❖ Teneur en $C_{21}H_{26}O_5$ (%)	97.0à 103.0

a. Identification de la prednisone (PA) par chromatographie sur couche mince CCM**• Principe d'une analyse par CCM**

La chromatographie est une méthode permettant de séparer les constituants d'un mélange et éventuellement de les identifier.

1. Le mélange à étudier ainsi que les substances de référence sont déposés sur un support appelé phase stationnaire, dans le cas d'une chromatographie sur couche mince, il s'agit d'un gel de silice déposé en couche mince sur une plaque d'aluminium.
2. Les dépôts sont entraînés par un solvant approprié (phase mobile ou éluant) qui migre par capillarité sur la plaque. Les constituants du mélange se séparent par migration différentielle, chacun d'eux est d'autant plus entraîné par l'éluant qu'il est plus soluble dans celui-ci et moins absorbé par la phase stationnaire.
3. Après migration, les tâches incolores doivent être révélées. C'est la détection qui peut se faire par immersion dans un bain de permanganate de potassium ou encore par observation à la lumière UV (Ultra-violet) si la plaque de silice comporte un indicateur de fluorescence.

• Mode opératoire**1. Préparation des échantillons à analyser**

- Mélange de solvants : méthanol R, chlorure de méthylène R.
- Solution à examiner. Dissolvez 10mg de prednisone dans le mélange de solvants, puis complétez à 10ml avec le mélange de solvants.
- Solution témoin (a). Dissolvez 20mg de prednisone dans le mélange de solvants, puis complétez à 20ml avec le mélange de solvants.
- Solution témoin (b). Dissolvez 10mg de bétaméthasone SCR dans le mélange de solvants, puis complétez à 10ml avec la solution témoin (a).

2. Préparation de la plaque CCM (phase stationnaire)

Sur une plaque au gel de silice F₂₅₄ pour CCM R, tracer la ligne de dépôt à environ 1 cm du bord inférieur, mettre des dépôts de 5µl des différents échantillons à analyser à distance égale sur la ligne de dépôt.

3. Préparation de la phase mobile

Ajoutez un mélange de 1:2 volumes d'eau R et de 8 volumes de méthanol R à un mélange de 15 volumes d'éther R et de 77 volumes de chlorure de méthylène R.

4. Opération et révélation

Disposez la plaque dans la cuve à chromatographie puis recouvrir et attendre que le mélange de solvant arrive à environ un 1cm du bord supérieur. Sécher la plaque à l'air, puis la détection se fait par observation en lumière ultraviolette à 239 nm.

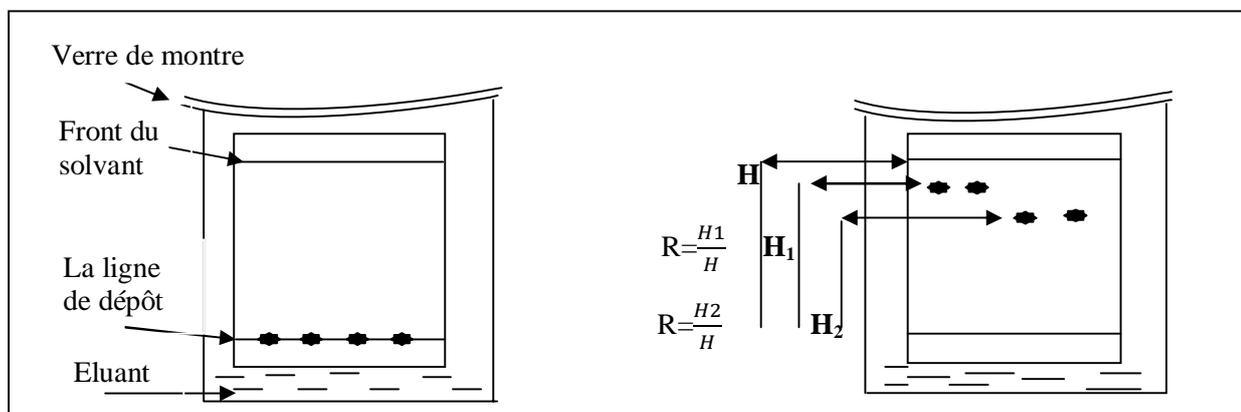


Figure II.4. Analyse par chromatographie sur couche mince CCM.

II.2.2.2. Contrôle de la pureté microbienne des matières premières

Ce mode opératoire décrit la technique de contrôle microbiologique des préparations pharmaceutiques non aqueuses pour administration par voie orale.

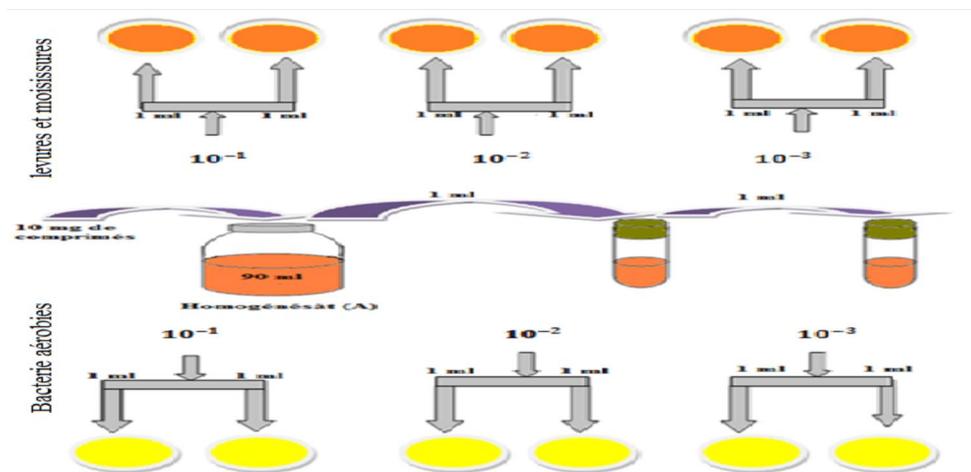
- a. **Dénombrement des germes aérobies viables totaux (DGAT)**
- b. **Dénombrement des levures et moisissures totales (DLMT)**

Tableau II.6. La technique de contrôle microbiologique des préparations pharmaceutiques non aqueuses pour administration par voie orale.

Préparation de l'échantillon	-A partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, on pèse 10 g (comprimé : produit fini) et on les dilue dans 90 ml (1/10) de la solution tampon peptonée, au chlorure de sodium PH7, 0 contenant de Tween. -Homogénéiser pour obtenir l'homogénéisât A. Effectuer deux autres dilutions (1/100, 1/1000) dans la même solution tampon.
Dénombrement sur plaque	-Le dénombrement peut être effectué par deux méthodes : l'ensemencement en profondeur ou bien l'étalement en surface.
Ensemencement en profondeur	-Utiliser des boîtes de pétri d'un diamètre de 90mm ; -Introduire dans chacune d'elles 1ml de la dilution préparé de l'échantillon à contrôler ; -Ajouter 15 à 20 ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfié pour les bactéries, et 15à 20 ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé Sabouraud liquéfiés pour les levures et

	moisissures ; -Incuber à 30 à 35°C pour les bactéries pendant 24h, et à 20 à 25°C pour les levures et moisissures pendant 5 jours.
Lecture et interprétation des résultats	-Sélectionner les boîtes correspondant à une dilution présentant le plus grand nombre des colonies inférieures à 300 (100 pour les levures et moisissures) ; -Faire la moyenne arithmétique des dénombrements des deux boîtes de la dilution sélectionnée ; -Calculer le nombre d'unités formant colonie par gramme de produit en multipliant par l'inverse de la dilution sélectionnée.

Incuber les boîtes 30-35°C pendant 5 jours



Incubation des boîtes à 20-25° pendant 5 jours

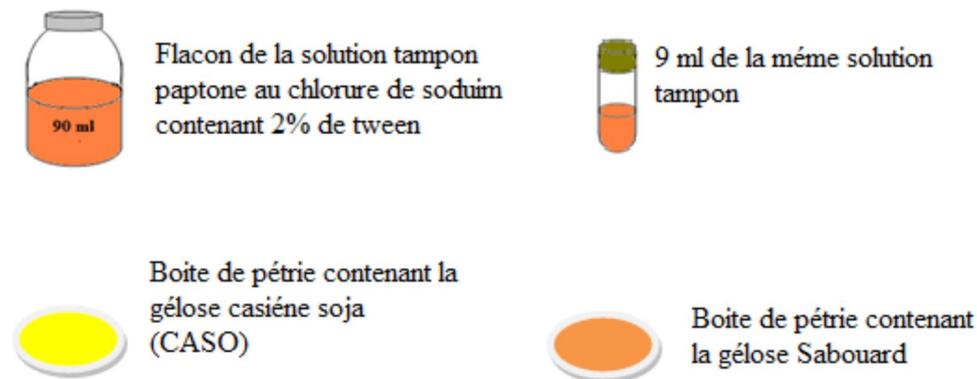


Figure. II.5. Schéma du dénombrement de bactéries aérobies viables totaux, les levures et les moisissures.

a. Recherche des micro-organismes spécifiés

Tableau II.7. Résumé de la technique de Recherche des micro-organismes spécifiés.

	Mode opératoire
Recherche des <i>Escherichia coli</i>	<p>-A partir de « homogénéisat A » prélever 10ml d'échantillon et ensemer 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.</p> <p>-Homogénéiser et incuber à 35-37°C pendant 18-48h.</p> <p>-agiter le récipient puis prélever 1ml et ensemer 100ml de milieu de Mac-Conkey.</p> <p>-effectuer des subcultures sur milieu gélosé de Mac-Conkey.</p> <p>-Incuber à 35 -37°C pendant 18 -72.</p> <p>-Lecture et interprétation des résultats.</p>
Recherche des <i>Staphylococcus aureus</i>	<p>-A partir de « homogénéisât A » prélever 10 ml d'échantillon qui correspond à 1 g de produit et ensemer 100ml de milieu liquide aux peptones de caséine de farine de soja.</p> <p>-Homogénéiser et incuber à 35 -37°C pendant 18 -48.</p> <p>-Effectuer des subcultures sur milieu gélosé Vogel-Johnson.</p> <p>-Incuber à 35 37°C pendant 18- 72 H.</p> <p>- Lecture et interprétation des résultats.</p>
Recherche des <i>salmonelles</i>	<p>A partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, peser 10g du produit et les diluer dans 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.</p> <p>-Homogénéiser et incuber à 35-37°C pendant 18-24h.</p> <p>-Agiter le récipient puis prélever 1 ml et ensemer 10ml du milieu liquide au tétrathionate-bile-vert-brillant.</p> <p>-Incuber à 41-43 pendant 18-24h.</p> <p>- Effectuer des subcultures sur milieux gélosés</p> <p>Milieu : Gélosé-xylose-lysine-désoxycholate (XLD)</p> <p>-Incuber à 35-37°C pendant 18à72 h.</p> <p>-Lecture et interprétation des résultats :</p> <p><u>*Caractères biochimiques</u></p> <p>La présence des Salmonelles est confirmée s'il apparait un virage de coloration du rouge au jaune du milieu dans la culture en profondeur mais non dans les cultures en surfaces généralement accompagnées de formation de gaz dans la gélose, avec ou sans production de sulfure d'hydrogène.</p> <p><u>*Les colonies</u></p> <p>- Sur milieu gélosé «XLD » : Colonies bien développées, rouge ou rougeâtre avec ou sans centre noir.</p>
Recherche des <i>entérobactéries</i>	<p>-A partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, peser 10g et les diluer dans 90ml de bouillon lactose « homogénéisât B» contenant du Tween.</p> <p>-Mettre au bain marie à une température ne dépasse pas 40°C pendant 15 min jusqu'à dissolution totale.</p>

	<p>Homogénéiser et incubé à 35-37°C pendant 2-5h pour réification.</p> <p>-Agiter le récipient, puis prélever 10ml qui correspondent à une quantité de 10 g de produit à contrôler.</p> <p>L'inoculer à 100 ml de milieu d'enrichissement pour les Entérobactéries Mossel et incubé à 35à37°C pendant 18-48h.</p> <p>-Effectuer des subcultures sur milieu gélosé à la bile-violet cristallisé-rouge neutre avec glucose(VRBG) et incubé à 35-37°C pendant 18-48h.</p> <p>-Lecture des résultats</p>
--	--

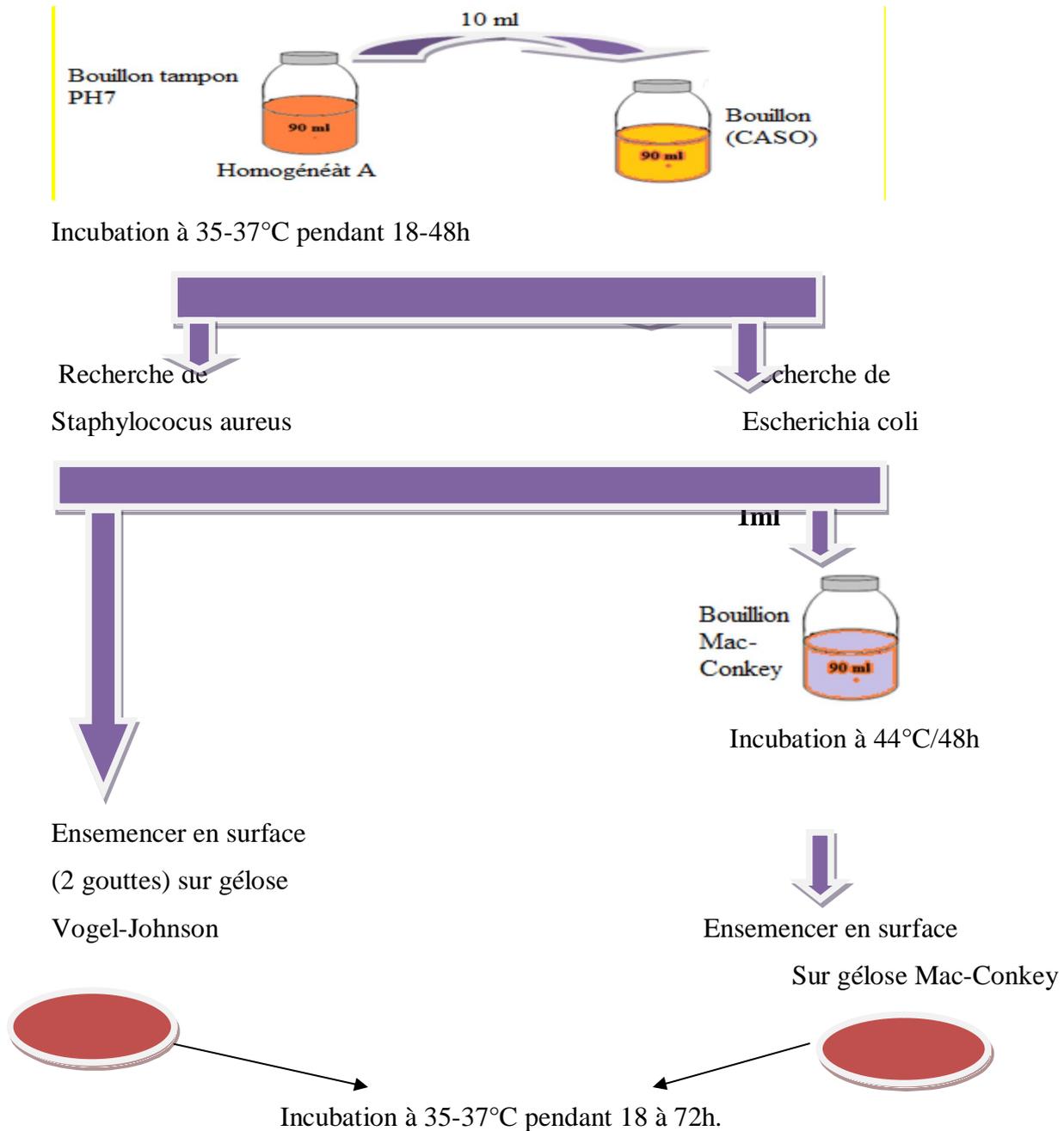


Figure II.6. Schéma de la recherche de *Staphylococcus aureus* et d'*Escherichia Coli*.

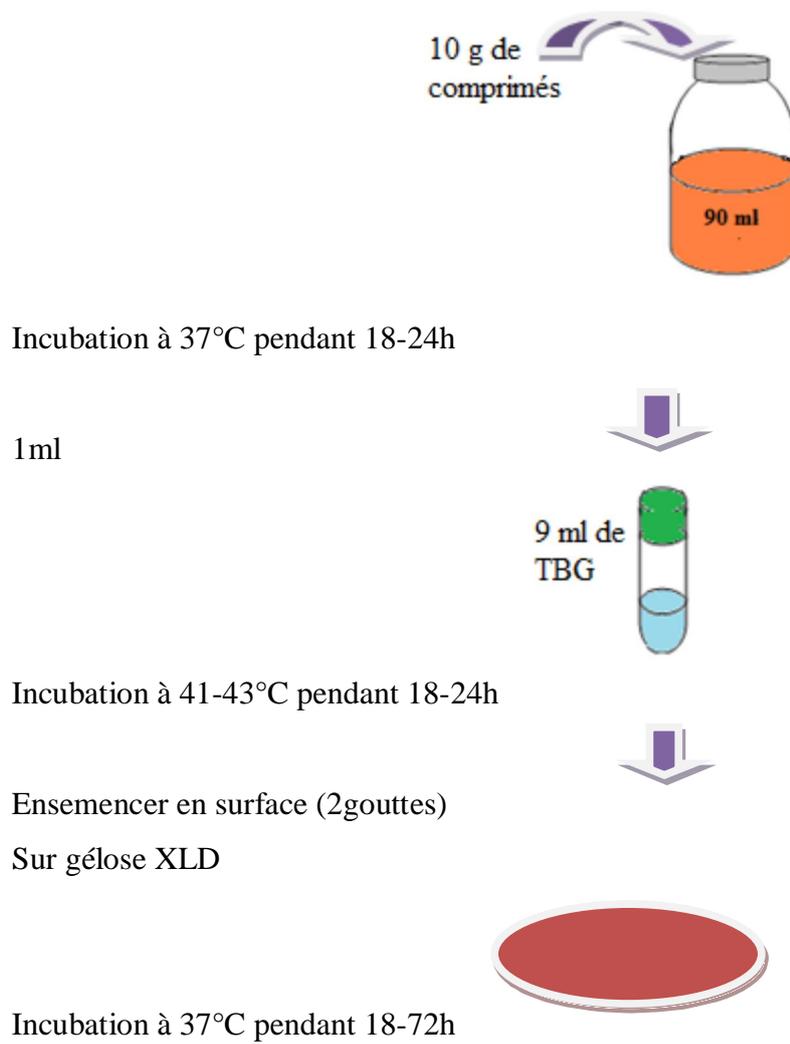


Figure II.7. Schéma de recherche des *Salmonelles*.

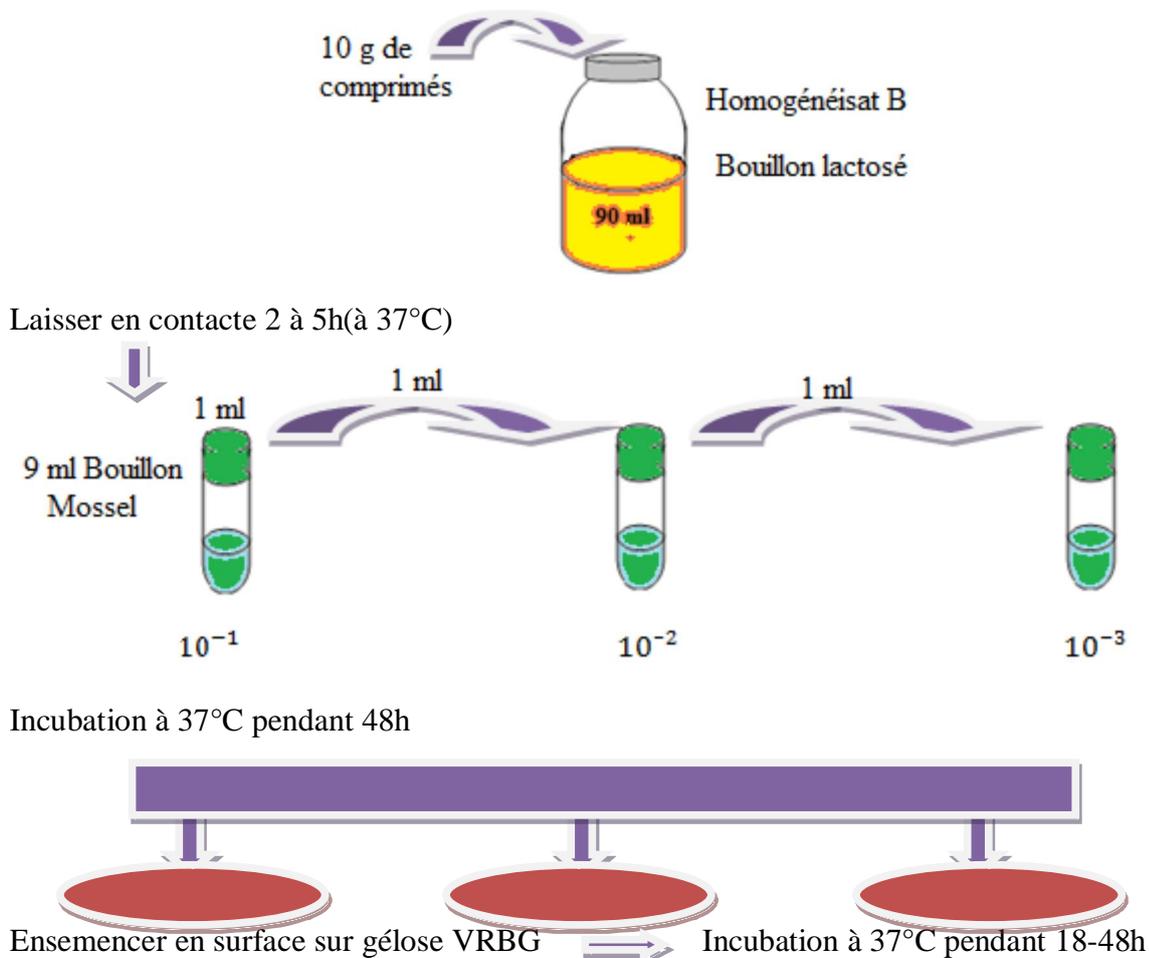


Figure II.8. : Schéma de titrage des *entérobactéries*.

Limites d'acceptation

Tableau. II.8. Limite d'acceptation des résultats microbiologiques des matières premières.

	Lactose	Amidon de maïs	Prednisone	Stéarate de Mg
Dénombrement des germes aérobies viables totaux D G A T (u.f.c/g)	10^2	10^3	-----	10^3
Dénombrement des bactéries (u.f.c/g)	-----	-----	10^3	-----
Dénombrement des levures et moisissures D L M T (u.f.c/g)	-----	10^2	10^2	10^2
<i>E-coli</i>	Absence	Absence	-----	Absence
<i>Salmonelles</i>	-----	Absence	-----	Absence

II.2.3. Contrôle au cours de la fabrication

Le contrôle de precortyl® au cours de la fabrication se fait sur 3 niveaux :

- Au début : le contrôle s'effectue sur les grains pour contrôler le taux d'humidité (voir annexe).
- Au milieu : en cours de compression, on fait le contrôle pharmacotechnique pour s'assurer de la qualité des comprimés, sinon dans le cas où les comprimés s'avèrent non conformes. Il faut procéder à la correction en réglant les paramètres de la machine de compression.

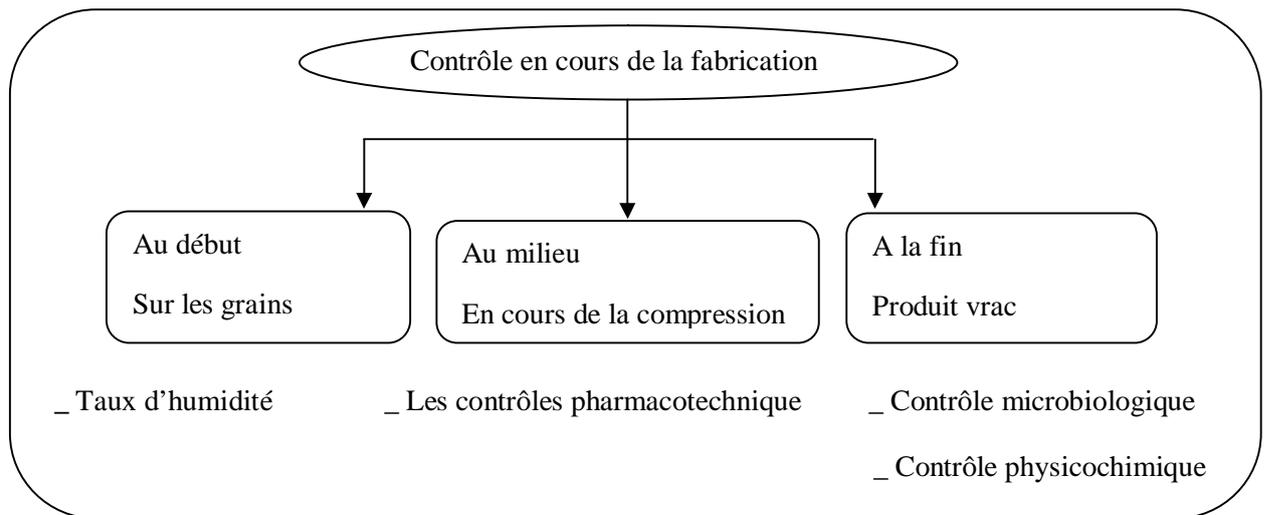


Figure II.9. Le contrôle en cours de la fabrication.

II.2.4. Contrôle de qualité du produit fini

II.2.4.1. contrôle pharmacotechnique et physicochimique

a. Caractères organoleptiques

Comprimé biconvexes de diamètre 7mm, de couleur blanche, inodore.

b. Poids moyen

Peser 10 comprimés et calculer le poids moyen rapporté à l'unité ; il devra être compris entre 138.75mg et 161.25mg.

Calculer la masse moyenne :

Pm : le poids moyen.

P : le poids de 10 comprimés.

$$Pm = \frac{P}{10}$$

c. Temps de délitement

Immerger successivement 6 comprimés dans un appareil muni d'une agitation mécanique et contenant 1000 ml d'eau distillée (R) maintenu à température de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ au moyen d'un bain d'eau thermostat.

Le temps moyen de désagrégation des comprimés doit être inférieur ou égale à 30 minutes.

d. Uniformité de masse

Peser 20 comprimés un par un puis on calcule les limite d'où :

La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarte de la masse de 7.5% mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 15%.

e. Friabilité

Le test de friabilité appliqué aux comprimés finis consiste à apprécier la perte de masse de ces Cp, sous l'effet des frottements et des chutes qui ont été imposés dans certaines conditions.

Prélevez un nombre de comprimés entiers correspondant que possible à une masse de 6,5g.

La fiabilité est exprimée en termes de perte de masse et calculée en pourcentage de la masse initiale :

$$\frac{p_i - p_f}{p_i} * 100$$

✓ P_i : masse initial

✓ P_f : masse finale

f. La dureté

La dureté des comprimés est généralement définit comme la résistance à l'écrasement, elle est exprimée en kilopoids-force(kpf). C'est un caractère intéressant le conditionnement, la manutention, le transport et l'utilisateur qui n'apprécie pas de broyer son comprimé lorsqu'il est sorti de son alvéole. Pour la mesure on utilise un duromètre.

g. Dosage de prednisone**❖ Essai**

Pulvériser finement dans un mortier 10 comprimés de precortyl, sur la poudre obtenue, prélever 150 mg et les introduire dans une fiole jaugée de 100ml.

Ajouter environ 50ml d'éthanol, agiter immédiatement pendant 2min puis porter au bain marie à 60°C pendant 5 min en agitant doucement. Retirer du bain marie et agiter encore

vigoureusement pendant 10 min laisse refroidir puis compléter à 100ml avec de l'éthanol et filtrer.

Prélever 5 ml du filtrat et diluer à 25 ml avec de l'éthanol.

❖ **Standard**

Dans une fiole de 100 ml, peser exactement 50mgde prednisone standard, ajouter environ 50 ml d'alcool éthylique absolu, agiter immédiatement pendant 2min. Laisser refroidir, compléter à 100ml avec de l'alcool éthylique.

Prélever 2 ml de la solution précédente et mettre dans une fiole de 100 ml puis ajuster avec de l'alcool éthylique jusqu'au trait de jauge.

❖ **Lecture**

Mesurer les densités optiques des solutions préparées au spectrophotomètre à une longueur d'ordre $\lambda=239$ nm, en utilisant comme blanc l'alcool éthylique.

❖ **Calcul**

$$T = \frac{DO E}{DO T} * \frac{Pe T}{Pe E} * D * PM$$

DO E : la densité optique de l'essai ;

DO T : la densité optique du témoin ;

Pe T : la prise d'essai du témoin exprimé en mg ;

Pe E : la prise d'essai de l'essai exprimé en mg ;

D : dilution ;

PM : poids moyen théorique.

• **Principe de spectroscopie UV**

C'est l'étude quantitative des interactions entre la lumière et la matière, il permet de déterminer la nature et la concentration des espèces chimiques dans la matière.

Dissolvez 0.100g de prednisone dans de l'éthanol à 96 % R et complétez à 100ml avec le même solvant. Prélevez 2 ml de cette solution et complétez à 100ml avec l'éthanol à 96%R. Mesurez l'absorbance au maximum d'absorption à 238 nm.

Calculez la teneur en $C_{21}H_{26}O_5$ en prenant 425 comme valeur de l'absorbance spécifique.

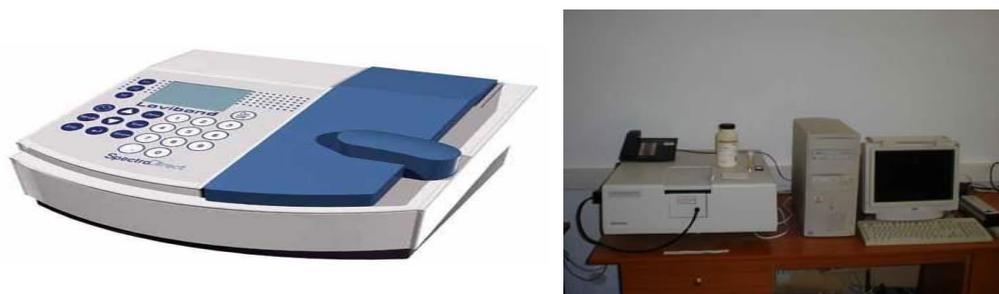


Figure II.10. Le spectrophotomètre.

II.2.4.2. Contrôle de la pureté microbienne des comprimés

But : ce mode opératoire décrit la technique de contrôle microbiologique des préparations pharmaceutiques non aqueuses pour administration par voie orale.

❖ Méthode

L'analyse doit réaliser le contrôle de la pureté microbienne des comprimés par :

- Le dénombrement des germes aérobies viables totaux.
- la recherche de micro-organismes spécifiés : *Entérobactéries*, *Escherichia coli*, *salmonelles*, *Staphylococcus aureus*.

Limites d'acceptation : les limites d'acceptation prescrites dans la pharmacopée européenne 2011, 7ème édition sont données dans le tableau suivant :

Tableau. II.9. Limite d'acceptation des résultats microbiologiques de produit fini [38].

Test	Norme
Dénombrement des germes aérobies viables totaux D G A T (u.f.c/g)	2000
Dénombrement des levures et moisissures D L M T (u.f.c/g)	200
Dénombrement des <i>entérobactéries</i> autres qu' <i>Escherichia coli</i> et <i>Salmonelle</i> (u.f.c/g)	200
Recherche d' <i>E-coli</i>	Absence
Recherche de <i>salmonelles</i>	Absence
Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i>	Absence

CHAPITRE III

Résultats et discussion

III.1. Résultats d'analyse des principe actif

Tableau III.1. Résumé des résultats du contrôle physicochimiques de la prednisone.

Analyse effectuée	Normes	Lecture	Résultat
Caractères : -Aspect	-Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.	-Poudre cristallin, blanche, ou sensiblement blanche.	Conforme
-Solubilité	-Pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.	-Pratiquement insoluble dans l'eau. -Peu soluble dans l'éthanol à 96%. -Peu soluble dans le chlorure de méthylène.	Conforme Conforme Conforme
Identification : A- IR	Le spectre de l'échantillon analysé est identique au spectre de reference de la prednisone.	Annexe	Conforme
B- CCM	-Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). - la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin(a).	Annexe	Conforme
Essai : -Pouvoir rotatoire spécifique	+167 à +175	+170.40	Conforme

-Perte à la dessiccation	$\leq 1\%$	0.12%	Conforme
Dosage: par spectrophotométrie ❖ Teneur en $C_{21}H_{26}O_5$, Calculée par rapport desséchée(%)	97.0 à 103.0	99.59	Conforme

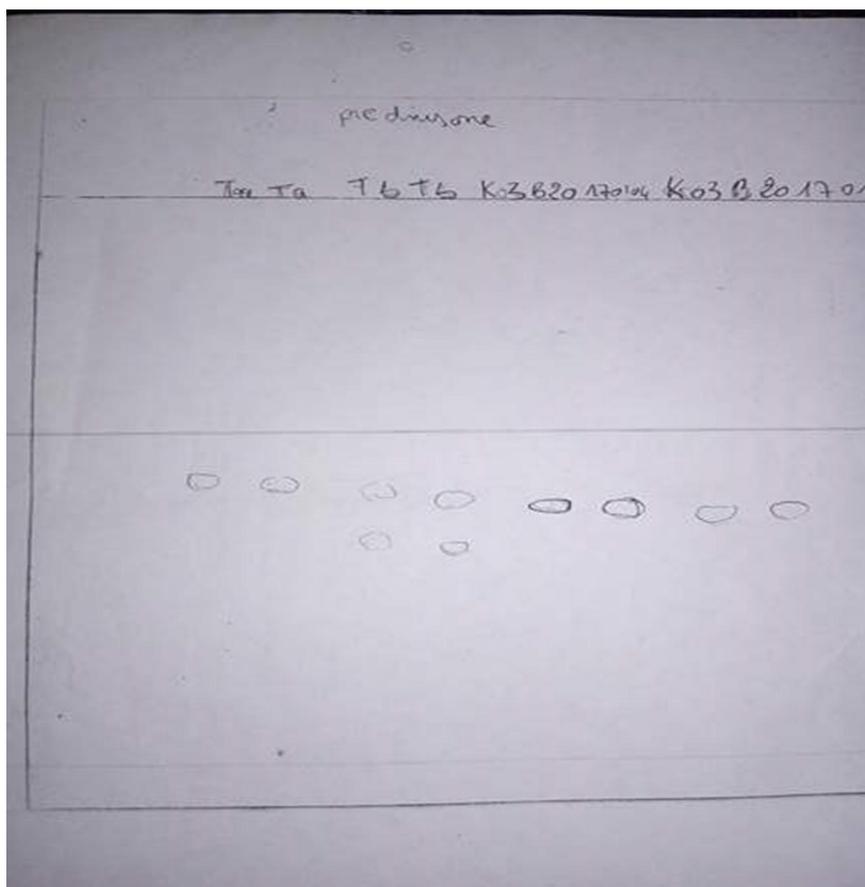
Les résultats du contrôle physicochimique de la prednisone sont conformes aux normes décrites par la Pharmacopée Européenne(2014). Ce qui confirme la bonne qualité du principe actif.

III.1.1. Interpretation des résultats de l'analyse CCM de la prednisone

Pour interpréter le chromatogramme, on doit calculer le rapport frontal de chaque échantillon analysé et qui est égale au rapport entre la distance parcourue par le dépôt sur la distance parcourue par le solvant. Des rapports frontaux égaux induit qu'il s'agit de la même substance. Le témoin (a) a donné une seule tâche avec un rapport frontal égale à celui de l'échantillon analysé de la prednisone, ce qui donne un résultat conforme quand à la qualité et la pureté du principe actif. Le témoin (b) a donné deux tâches séparées, l'une est située dans le même axe que celui de la tâche attribué à l'échantillon de la prednisone et celui du témoin (a) et ce par analogie du rapport frontal. Quand à la deuxième tâche, elle ne correspond à aucun témoin et donc on déduit que la bétaméthasone n'est pas pur car elle est constituée de deux composé dont l'un est la prednisone.

D'après la figure ci-dessous, et après l'étape de révélation sous la lampe UV, on remarque l'apparition de plusieurs tâche qui représentent l'élution des différents dépôts d'échantillons analysés par l'éluant à travers la phase stationnaire (adsorbant) qui est le gel de silice gréffés dans le support d'aluminium.

La migration des différents dépôts est régit par des phénomènes physicochimiques qui sont la force d'élution et la force de rétention par l'adsorbant. Plus la force d'élution est grande et plus la migration est importante, plus la force de rétention par l'adsorbant est grande et plus la migration est faible.



Figuer III.1. résultat de l’analyse de CCM.

III.2.Résultats de contrôle du produit fini

Tableau III.2. Résumé des résultats du contrôle physicochimique du produit fini.

Contrôle	Norme	Calcul	Résultats																				
Caractères -Aspect	-Comprimé blanc, biconvexes de 7mm de diamètre, inodore.	-Comprimé blanc, biconvexe de diamètre 7mm, inodore.	Conforme																				
-poids moyen	138.75 à 161.25 mg.	<table border="1"> <tr><td>148</td><td>152</td></tr> <tr><td>152</td><td>151</td></tr> <tr><td>149</td><td>145</td></tr> <tr><td>146</td><td>147</td></tr> <tr><td>151</td><td>147</td></tr> </table> <p>$P_m=148.8$</p>	148	152	152	151	149	145	146	147	151	147	Conforme										
148	152																						
152	151																						
149	145																						
146	147																						
151	147																						
-Temps de délitement	≤ 30 min.	2.54	Conforme																				
-Uniformité de masse	<table border="1"> <tr><td>148</td><td>152</td><td>152</td><td>151</td><td>149</td></tr> <tr><td>145</td><td>146</td><td>147</td><td>151</td><td>147</td></tr> <tr><td>147</td><td>148</td><td>147</td><td>147</td><td>145</td></tr> <tr><td>149</td><td>149</td><td>149</td><td>146</td><td>147</td></tr> </table>	148	152	152	151	149	145	146	147	151	147	147	148	147	147	145	149	149	149	146	147	[137-170.31]	Conforme
148	152	152	151	149																			
145	146	147	151	147																			
147	148	147	147	145																			
149	149	149	146	147																			

-Friabilité	$\leq 1\%$.	0.32%	Conforme
-Dureté	2kp à 5kp	3.86kp	Conforme
-Taux de dissolution	≥ 80 en 30 min.	97.48%	Conforme
Dosage Par UV-Visible -Titre en Prednisone	4.6 à 5.4 mg/cp	5.24 mg/cp.	Conforme

III.2.1 Intrepretation du résultat de poids moyens

- calculs :

$$Pm = \frac{P}{10}$$

$$Pm = \frac{148+152+149+146+151+152+151+145+147+147}{10}$$

$$P_m = 148.8$$

la masse moyenne des dix comprimés est comprise dans l'intervalles des normes prescrites dans la pharmacopée(2014). On peut déduire que les résultats sont conformes.

III.2.2. Interpretation du résultat de la dureté

- calculs

$$\text{La moyenne de 10 comprimés} = \frac{4.2+3.15+4.5+3.25+4.65+3.8+3.5+4.25+3.9+3.45}{10}$$

$$= 3.86$$

III.2.3. Interprétation du résultat de la friabilité

- calculs

$$F = \frac{p_i - p_f}{p_i} * 100$$

$$F = \frac{6.562 - 6.541}{6.562} * 100 = 0.32\%$$

La perte de masse des 20 Cp du precortyl®(0,32 %) étant inférieure à 1%, on conclut en se référant à la PE-08, que les Cp de Precortyll® satisfait à l'essai de friabilité. On conclut

alors, en se référant aux normes de la Pharmacopées Européenne (2014) que les Cp de ce dernier contrôlé satisfont à l'essai de la friabilité .

III.2.4. Interpretation du résultat de l'uniformité de masse

- **calculs**

- **Pour 7.5%**

On a la masse moyenne 148.1mg d'où : $UM = \frac{148.1 \times 7.5}{100} = 11.10$

Donc on a [148.1-11.10 ; 148.1+11.10]

Uniformité de masse est [137 ;159.2]

- **Pour 15%**

$$UM = \frac{148.1 \times 15}{100} = 22.21$$

Donc on a [148.1-22.21; 148.1+22.21]

Uniformité de masse est [125.89;170.31]

Les limites des normes d'évaluation du test d'uniformité de masse sont présent dans le tableaux ci-dessous :

Tableau III.3 : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les Cp precortyl®.

Spécialités	Masse moyenne d'un Cp	Ecarts limites calculés par rapport à +/-7.5% de la masse moyenne d'un comprimé	Ecarts limites calculés par rapport à +/-15% de la masse moyenne d'un comprimé
Precortyl® 5mg	148.1mg	137mg à 159.2mg	125.89mg à 170.3mg

En comparant nos résultats (tableau V.2) aux normes (tableau V.3), nous constatons que la masse individuelle des 20 Cp de precortyl® contrôlés varie de 145mg à 152 et donc aucun des Cp de precortyl® contrôlés ne s'écarte de +/-7.5% de la masse moyenne des Cp de precortyl® (145mg à 152mg). On conclut alors, en se référant aux normes de la Pharmacopées Européenne (2014) que les Cp de ce dernier contrôlé satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

III.2.5. Interpretation du résultat de taux de dissolution

- **Calculs**

$$Q(\%) = \frac{DO_e}{DO_t} * \frac{P_e}{P_t} * \frac{T_p}{T_m}$$

avec $P_e=25.5\text{mg}$ et $\frac{T_p}{T_m} = 100.725$, $DO_t= 0.4448$ et $P_t=25$

$$1^{\text{er}} \text{ essai } Q = \frac{0.448 * 25.5}{0.4448 * 25} * 100.725 = 103.65\%$$

$$2^{\text{ème}} \text{ essai } Q = \frac{0.451 * 25.5}{0.4448 * 25} * 100.725 = 104.35\%$$

$$3^{\text{ème}} \text{ essai } Q = \frac{0.408 * 25.5}{0.4448 * 25} * 100.725 = 94.40\%$$

$$4^{\text{ème}} \text{ essai } Q = \frac{0.431 * 25.5}{0.4448 * 25} * 100.725 = 99.72\%$$

$$5^{\text{ème}} \text{ essai } Q = \frac{0.395 * 25.5}{0.4448 * 25} * 100.725 = 91.39\%$$

$$6^{\text{ème}} \text{ essai } Q = \frac{0.395 * 25.5}{0.4448 * 25} * 100.725 = 91.39\%$$

$$Q_m = \frac{103.65 + 104.35 + 94.40 + 99.72 + 91.39 + 91.39}{6} = 97.48 \%$$

Les résultats de la test de dissolution de produit fini sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne(2014).

III.2.6. Interpretation du résultat de dosage

- **Calculs**

$$T = \frac{DO E}{DO T} * \frac{PE T}{PE D} * \frac{1}{10} * Pm$$

$$T = \frac{0.4205}{0.4025} * \frac{50}{150.9} * \frac{1}{10} * 150.96$$

$$= 5.24 \text{ mg/cp.}$$

Les résultats du contrôle physicochimique du produit fini sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne.

III.2.7. Résultats du contrôle microbiologique

Tableau III.4. Résumé des résultats du contrôle microbiologique du produit fini.

Analyse effectuée	Lecture	Norme	Résultats
Dénombrement des germes aérobies viables totaux D G A T (u.f.c/g)	00	2000	Conforme
Dénombrement des levures et moisissures D L M T (u.f.c/g)	00	200	Conforme
Dénombrement des entérobactéries autres qu' <i>Escherichia coli</i> et <i>Salmonelle</i> (u.f.c/g)	00	200	Conforme
Recherche d'E-coli	Absence	Absence	Conforme
Recherche de salmonelles	Absence	Absence	Conforme
Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i>	Absence	Absence	Conforme

D'après le tableau ci-dessus, les résultats de contrôle microbiologique de produit fini montrent une absence totale des bactéries aérobies viables totaux, des levures et moisissures ainsi que l'absence totale des entérobactéries et germes recherchés (*E.Coli*, *Staphylococcus aureus* et *salmonelles*). On conclue que le produit fini est conforme aux normes décrites par la Pharmacopée Européenne(2011).

III.3.Discussion générale

Tableau III.5 : Résumé des résultats du produit fini precortyl®.

Analyses effectuées	Résultats de contrôle de médicament precortyl®	Norme
Masse moyenne	148.8mg	[138.75mg à 161.25mg]
Uniformité de masse	148.1mg	[137mg à 159.2mg]
Friabilité	0.32%	≤ 1%.
Le temps de délitement	2min 54s	≤30 min.
Dureté	3.86 Kp	2Kp< DR<5 Kp.
Dissolution	97.48%	≥80%.

L'étude réalisée consiste à contrôler le produit fini precortyl®, les résultats obtenus ont montré :

- ✓ **Sur le plan physicochimique et pharmacotechnique** : les analyses effectuées sont le test de la masse moyenne, l'uniformité de masse, la friabilité, la dureté, le temps de désagrégation ainsi que le dosage de principe actif ont donné des résultats conformes aux normes exigées par la pharmacopée Européenne(2014) et les monographies internes de Sidal.
- ✓ **Sur le plan microbiologique** : les analyses microbiologiques de principe actif prednisone et de produit fini precortyl® ont donné des résultats conformes exigés par la Pharmacopée Européenne(2011) et les monographies internes de Sidal.

CONCLUSION

Conclusion

Ce travail nous a permis de mettre le point sur toutes les méthodes de contrôle appliquée sur Precortyl au niveau du laboratoire de contrôle qualité de Sidal, filiale Pharmal selon les méthodes de la Pharmacopée européenne (2014).

Les analyses réalisées sur le principe actif nous ont permis de vérifier l'identité, la qualité et la pureté des matières première avant d'entamer la formulation.

Le suivi de la fabrication nous a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication de Precortyl et ainsi d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication et d'enrichir nos connaissances dans le domaine de la formulation pharmaceutique.

Sur le plan microbiologique, nous avons révélé une absence totale des germes recherchés tels que *E.coli* et les germes aérobie viable totaux.

Du point de vue pharmacotechnique, tous les résultats étaient conforme aux spécifications de la P.E en ce qui concerne les critère de qualité des comprimés (friabilité, dureté, uniformité de masse, désagrégation, dissolution..).

Le dosage précis du principe actif dans les comprimés a révélé des résultats conformes aux exigences de la pharmacopée européenne 2014. Ces résultats en associations avec les résultats du test de dissolution qui ont révélés un pourcentage de 97.48% de Precortyl en 30 min.

Cependant, en se basant essentiellement sur les résultats du test de dissolution, ainsi que les essais pharmacotechnique et le dosage, on peut conclure que notre médicament générique fabriqué au sein de Sidal satisfait aux critères de qualité et d'efficacité requise. Precortyl représente une bonne alternative aux traitement des maladie inflammatoire lorsqu'on le substitue au médicament princeps.

On a constaté au cours de notre stage que le respect des bonnes pratique de fabrication est décelée dans:

- ✓ Le respect des conditions d'hygiène et le maintien d'un nettoyage rigoureux de tout l'appareillage et les locaux ;
- ✓ La qualification du personnel et du matériel utilisé ;
- ✓ La validation de toutes les méthodes d'analyse ainsi que le procédé de fabrication.

En outre, il a été constaté durant notre stage qu'une étude de bioéquivalence a été réalisée pour la prednisonne precortyl du groupe saidal avec la spécialité de référence cortancyl des laboratoires sanofi aventis [39], la bioéquivalence étant un facteur déterminant de la qualité pour les génériques. Ces études présentent un intérêt majeur pour le développement de la production locale du médicament et constituent une étapes obligatoire de validation de l'efficacité des médicament génériques. Les deux médicaments qui ont fait l'objet d'étude sont considérés comme équivalent d'un point de vue thérapeutique.

A travers notre travail, on a pu démontrer que les génériques fabriqués par l'entreprise Saidal répondent aux normes les plus strictes en terme de qualité, d'efficacité et de sécurité et permettent de garantir la mise sur le marché des médicaments sains.

REFERENCE
BIBLIOGRAPHIQUE

[01] SAIDAL

[02] Pharmacopée européenne, 2001. 4ème Edition, Strasbourg, Cedex France, Conseil de l'Europe, pp : 54890-57204-62584-65431.

[03] Willya S., 1996 le manager. *La qualité et les normes ISO*. Paris : Edition Masson. pp : 148.

[04] Le Hir, A., 2001. Vie d'un médicament, de la conception aux bonnes pratiques de fabrication. In : *Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 8ème édition. Masson, p : 1-35.

[05] Andriollo, O., Machuron,L., Videau, J.Y., et al. 1997. *Approvisionnement pour l'aide humanitaire ou les pays en développement : la qualité du médicament essentiel multisource*. STP Pharma pratiques 7(6). p : 412-429.

[06] Sussland (W.- A.), 1996, Le manager, *la qualité et les normes ISO*. Press polytechniques et universitaires romandes. pp : 185

[07] 1997 : Pharmacie, Documentation juridique 2ème Edition, Alger, pp : 258.

[08] Organisation internationale de normalisation (ISO) (1994). *Air Quality, Détermination of Performance Characteristics of Measurement Methods*. ISO 9196:1994. ISO, Genève, Suisse.

[09] 1998 : Assurance de qualité des produits pharmaceutiques, volume 1.Genève : OMS, pp : 1-2.

[10] Bourin, M., et Jolliet, P., 1999. *Pharmacologie générale et pratique*. Edition Ellipses. Paris. pp : 98-119.

[11] Lambert, R., 2013. *L'importance de l'approche qualité mise en place et la réalisation d'un projet pharmaceutique*. Université de Lorraine. Faculté de Pharmacie.

[12] Alexandre, P., 2014. *La qualité et ses outils applicatif*. Université de Nantes. Faculté de Pharmacie.

[13] Lanet, j., 1991. *La qualité pharmaceutique*. Association M.E.R.I. Editions de santé,

[14] Ministère des Finances, du commerce, de l'industrie et de l'artisanat, 1998. *Assurance de la qualité : Objectif Confiance du client*. France.

[15] Hammoumi,M., 2002. *Bonne Pratique de Fabrication*. Doctorat en Pharmacie. Faculté de Médecine. Université Cheka Anta Diop de Dakar.

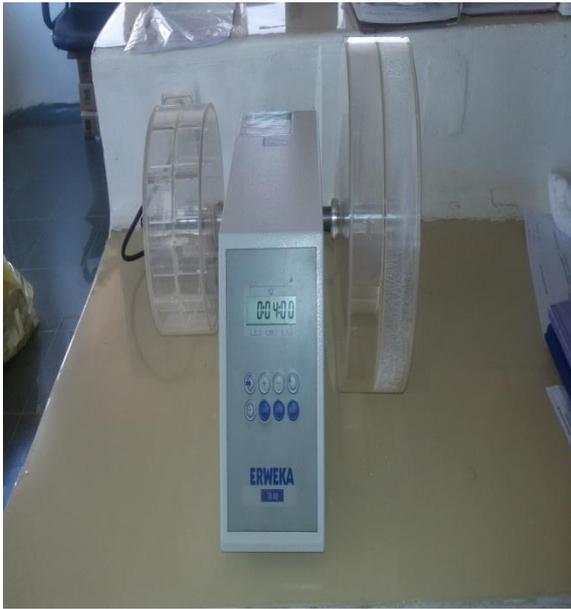
[16] Baronas, Ph., 2006. Guide de l'Ultra propreté, 400 activités analysées, référence détaillées, 1000 entreprises contacts clés (France- Belgique –Suisse). 5®Edition. France. pp : 16.

- [17] Le Hir, 2001. *Pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments*. 7^{ème} Edition. Masson. Paris. pp : 120-269.
- [18] Marcel (G.- A.), et Garnier M., 1987. *Le médicament de l'an 2000*. Edition Masson. Paris. pp : 5-33.
- [19] Gaignault (G.-A.), 1982. *Principe de la recherche du médicament*. Edition Masson. Paris. pp : 75.
- [20] Gouraud, A., 2012. *Généralité sur la pharmacologie et les médicaments*. pp :8-42-43-48
- [21] Talbert, M., Willoquet, G., et Labayle, D., 2001. *Guide pharmaco*. Edition Lamare. France. pp : 25-44
- [22] Code de la santé publique - Article L5121 - 1. Code de la santé publique.
- [23] Ouazouaz, M., 2013. *Etude d'un produit pharmaceutique, médicament générique à usage humain*. Thèse en vue de l'obtention d'un diplôme de doctorat. Université Badji Mokhetar-Annaba Faculté des sciences, Département de Biochimie, Option : Biochimie Appliquée.
- [24] THIBAUT, C., EMMANUEL, J., 2015. « Formes pharmaceutiques solides et liquides ». *Pharmacologie et thérapeutiques*. 1, pp, 22-28.
- [25] RIEG, F., 2004. « Nouvelles formes médicamenteuse ». 2^{ème} édition, Lavoisier.
- [26] A. Le Hir, 2001. *Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments*, 8^{ème} Edition, Masson.
- [27] PASQUIER, M., 1946. « *Les opérations et les formes pharmaceutiques : étude galénique générale* ». 4^{ème} édition, 1.
- [28] KENTH, D., BRANDT, 1987-1994. «Arthrose »*Principe de médecine interne*. 15^è édition Médecine science Flammarion Paris.
- [29] MAURICE, RAPIN, 1986. *Le grand dictionnaire Encyclopédique Médical*» Tome 1, A-H, Médecine et sciences Flammarion Paris France.
- [30] WESCHLER, B., 1997. «*Corticoïdes et corticothérapie*» Collection pathologie-sciences, Paris France ISBN : 2-7420 ; P 9-11
- [31] WESCHLER, B., ETIENNE S., CHOSIDOW, O., al. 1991. *Corticoïdes en cure prolongée : De la théorie à la pratique*. Edition Encyclopédie Médecine Chirurgie. Paris France.
- [32] MOULIN, M., COQUEREL A., 1998-2002. *Pharmacologie*. Edition Masson, Paris France. 3 p.

- [33] DRAMANE, KONE, 2001. *Traitement médicale des arthroses dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital Gabriel Touré*. Thèse de pharmacie : N° 15 Bamako Mali.
- [34] CRASH Trial collaborators, 2004. *Effect of intravenous corticosteroids on death with in 14 days in 10008 adults with clinically heard injury: randomized placebo controlled trial*. Lancet.
- [35] Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz>.
- [36] Ounissi, A., (2014). *Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL*. Mémoire du Master. Université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen.
- [37] Pharmacopée Européenne 2014, 8^{ème} édition.
- [38] pharmacopée européenne 2011, 7ème édition.
- [39] Saïdal Revue N°10, 2011. *Science & Santé . LES ALLERGIES*. 1er Trimestre Numéro 10
ISSN 2170-080X

ANNEXE

I. Matériel :



Friabilimètre



Balance électronique à mono plateau



Appareil de contrôle désintégration



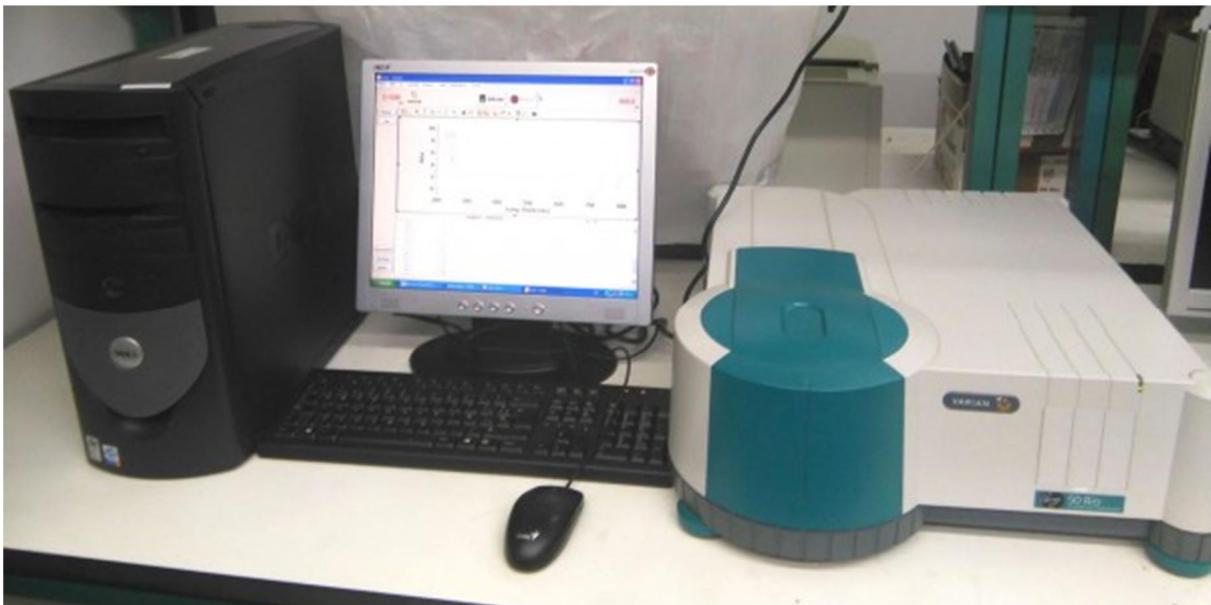
Dissolutest



Balance analytique



Agitateur



Spectrophotomètre UV-Vis

II. Contrôle physico-chimique des matières premières :

II.1. Amidon de maïs :

Les analyses effectuées sur l'amidon de maïs sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau IV.1. Résumé des contrôles physico-chimiques de l'amidon de maïs.

Analyse effectué	Normes
Caractères : - Aspect -Solubilité	- Poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts. - Pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96 %.
Essai : -PH -Perte de dessiccation -Cendres sulfurique	4.0 à 7.0. ≤ 15 % ≤ 0.6 %

II.2. PVP K90 :

Les analyses sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau IV.2. Résumé des contrôles physico-chimique de PVP K90.

Analyse effectué	Normes
Caractères : -Aspect -Solubilité	-Poudre ou paillettes, blanches ou blanc –jaune hygroscopiques. - Soluble dans l'eau et l'éthanol à 96%, dans le méthanol, très soluble dans l'acétone.
Identification -Eau -Cendres sulfurique -PH -Viscosité	≤ 5 % déterminé sur 1g de povidone. ≤ 0.1 %. 4.0 à 7.0 300-700 a.s

II.3. Stéarate de magnésium :

Les analyses sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau IV.3. Résumé des contrôles physicochimique de stéarate de magnésium.

Analyse effectué	Normes
Caractères : -Aspect -Solubilité	-poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher. -insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.
Identification :	

-Réaction chimique Essai : - Acidité ou alcalinité - Chlorures - Sulfates -Perte à dessiccation Dosage : -Magnésium - Acide stéarique et acide palmitique	-Il se forme un précipité cristallin blanc. - Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.05ml d'acide chlorhydrique 0.1m ou d'hydroxyde de sodium0.1m. - ≤ 5 ppm. - ≤ 10 ppm. - ≤ 6 %. ≥ 40
---	--

II.4. Lactose :

Les analyses sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau IV.4.Résumé des contrôles physico-chimique de lactose.

Analyse effectuée	Normes
Caractères : -Aspect -Solubilité:	-poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche -facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 %.
Essai : -Pouvoir rotatoire spécifique -Métaux lourds -Eau -Cendres sulfuriques	+ 54,4 à + 55,9 (substance anhydre). ≤ 5 ppm. : 4,5 pour cent à 5,5 pour cent ≤ 0.1 %

III. Contrôle au cours de la fabrication (le contrôle effectuée sur les grains) :

Au démarrage de la compression, l'analyste in process doit effectuer un prélèvement du grain à partir des fûts à l'aide d'une spatule dans un sachet étiqueté mentionnant le nom du produit, le numéro de lot et la date de prélèvement.

*fermer ce sachet à l'aide d'un lien twist,

*contrôler le taux d'humidité résiduelle du grain en utilisant le dessiccateur SARTORIUS (MU.PUD.S/DLCQ.032),

Pour les poudres blanches peser 5g à 100°C pendant 4min.

IV. Les calculs d'analyse effectuée sur le principe actif :

- **Pouvoir rotatoire spécifique :**

$$P_R = \frac{\alpha}{\text{Prise d'essai}} * \text{Dilution} * \frac{100}{100 - \text{Perte}}$$

$$P_R = \frac{0.851}{0.250} * 50 * \frac{100}{100 - 0.12}$$

- **Perte à la dessiccation :**

$$\%Pd = \frac{(Ta + Pi) - Pf}{Pi} * 100$$

$$Pd = \frac{(2.1769 + 0.5017) - 2.6780}{0.5017} * 100$$

$$= 0.119$$

- **Dosage :**

$$A = \frac{0.8450}{100 * 2} * 100 * 100 * 10 * \frac{100}{100 - 0.12} = 423.26$$

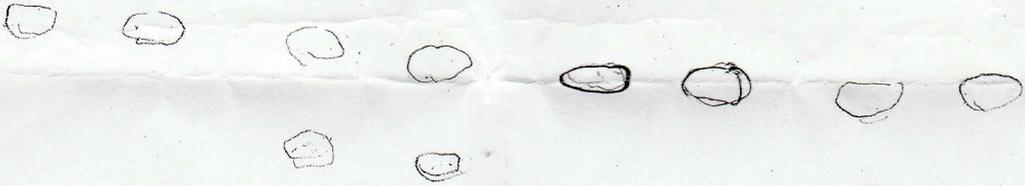
$$425 \longrightarrow 100\%$$

$$423.26 \longrightarrow x$$

$$= 99.59.$$

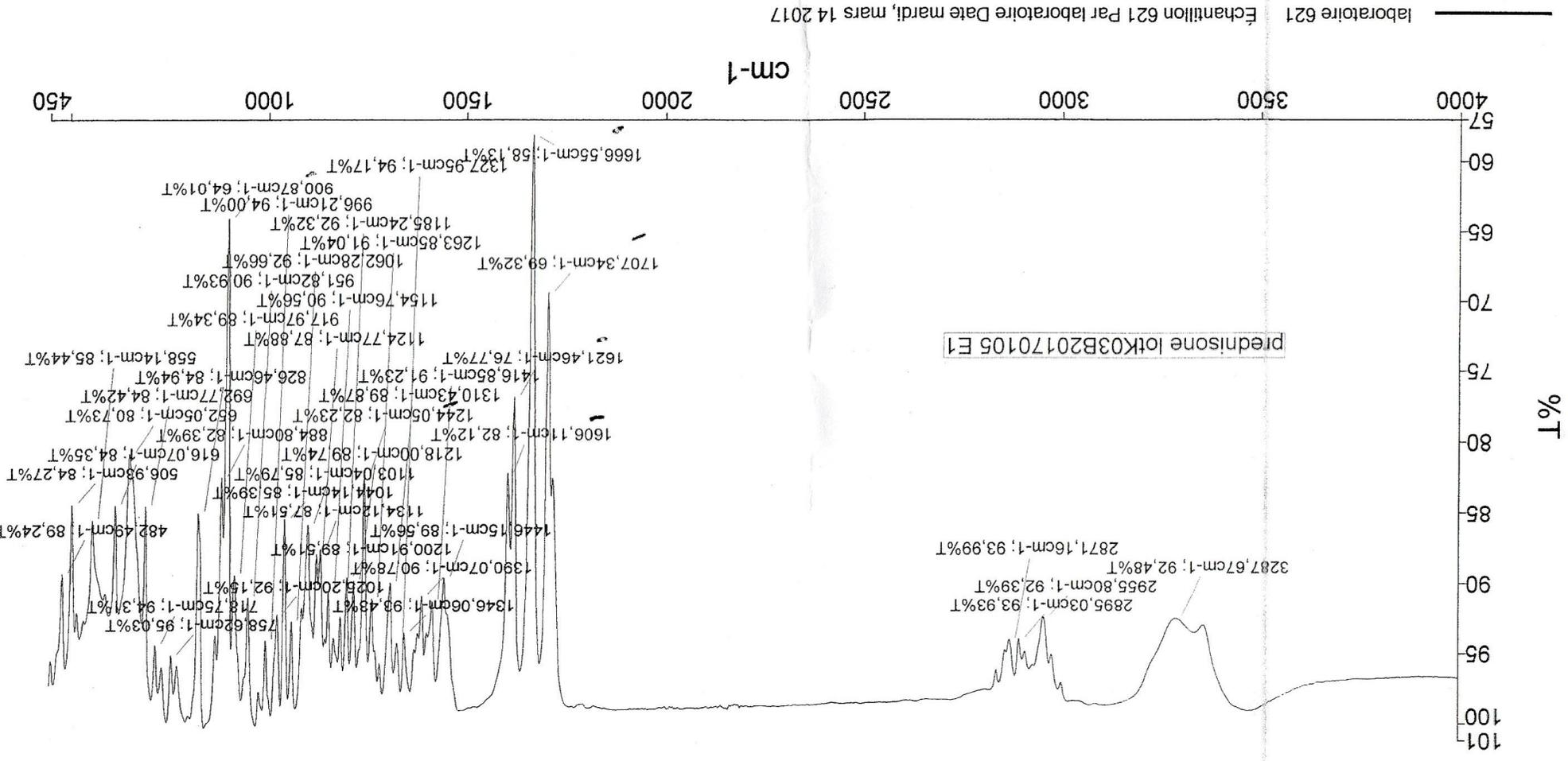
prednisone

T₀ T_a T_b T_b K03 B20 170104 K03 B20 170105



laboratoire
mardi 14 mars 2017 13:16

Analyse
Date



laboratoire 621 Echantillon 621 Par laboratoire Date mardi, mars 14 2017

RÉSUMÉ

Precortyl 5mg est un médicament anti-inflammatoire sous forme de comprimé fabriqué au sein de Sidal, filiale Pharmal. Notre travail a porté sur le suivi de toutes les étapes de fabrication du médicament ainsi que le contrôle de qualité du produit fini sur le plan microbiologique, physicochimique et pharmacotechnique. Les essais réalisés comme la friabilité, la dureté, la dissolution et le dosage ont révélé la conformité de Precortyl aux spécifications de qualité des comprimés et la conformité de ce médicament générique aux critères de qualité, d'efficacité et de sécurité.

Mots clés : contrôle de qualité, comprimé, essais pharmacotechniques, médicament générique, Precortyl.

SUMMARY

Precortyl 5mg is an anti-inflammatory drug in the form of a tablet manufactured at Sidal, a subsidiary of Pharmal. Our work focused on the follow-up of all stages of manufacture of the medicinal product as well as the quality control of the finished product on the microbiological, physicochemical and pharmacotechnical levels. Tests performed such as friability, hardness, dissolution and dosage revealed Precortyl's compliance with the tablet quality specifications and the compliance of this generic drug with the criteria of quality, efficacy and safety.

Key words: quality control, tablet, test pharmacotechnic, generic drug, Precortyl.

ملخص

بريكورتيل 5مغ هو عقار مضاد للالتهابات على شكل أقراص مصنوعة من طرف شركة صيدال ، وهي شركة تابعة لل فارمال. ركز عملنا على متابعة جميع مراحل تصنيع المنتج الطبي وكذلك مراقبة جودة المنتج النهائي على المستويات الميكروبيولوجية، الفيزيائية والكيميائية. نتائج التحاليل المتحصل عليها مطابقة للمعايير المطلوبة من قبل الشركة المصنعة لهذا الدواء، و قد تحصلنا على مطابقة مواصفات جودة أقراص دواء بريكورتيل مع معايير الجودة و الكفاءة و السلامة (الأمن).

كلمات البحث : مراقبة الجودة، أقراص، التحاليل الصيدلانية، الأدوية الجينية، بريكورتيل