

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

---

**Etude comparative entre deux procédés de  
fabrication industrielle de solutions injectables; cas  
de "Diclofenac" et "Piroxicam".**

---

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juin 2015

Présenté par :

- BENAÏSSA Amina.
- BOUCHELAGHEM Manel.
- ZADI Djihed.

Devant le jury :

- Présidente : M<sup>me</sup> BENAZIZ.O Maitre assistante en pharmacie galénique.
- Examineur : M<sup>me</sup>.GUERFI.B Maitre assistante en chimie thérapeutique.
- Examineur : M IMOUDACHE.H Maitre assistant en chimie minérale.
- Promotrice : M<sup>me</sup>AYACHI.N Maitre assistante en pharmacie galénique.

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
 <b>Etude bibliographique</b>	
 <b>Chapitre I : généralités sur les formes galéniques.</b>	
I.1. Définitions.....	3
I.1.1. Forme galénique.....	3
I.1.2. Les voies d'administration d'un médicament.....	3
I.2. classification des voies d'administration.....	3
I.2.1. La voie orale.....	3
I.2.1.1. Les formes solides pour la voie orale.....	4
I.2.1.1. Les formes liquides pour la voie orale.....	5
I.2.2. La voie parentérale.....	6
I.2.3. La voie cutanée.....	8
I.2.4. Les voies transmuqueuses.....	10
 <b>Chapitre II : Assurance qualité et Bonnes pratiques de fabrication BPF</b>	
II.1. La qualité .....	11
II.2. L'assurance de la qualité.....	11
II.3. Les bonnes pratiques de fabrication .....	13
II.4. Contrôle de la qualité.....	17
II.5. Gestion du risque qualité.....	18
 <b>Chapitre III : Formes parentérales.</b>	
III.1. Définition.....	19
III.2. Classification.....	19
III.3. Les préparations injectables.....	22
III.3.1. Propriétés et spécifications des préparations injectables.....	22
III.3.2. Conditions de fabrication des préparations injectables.....	25
III.3.3. Procédés de fabrication des préparations injectables.....	30
 <b>Partie pratique</b>	
 <b>Présentation du travail</b> .....	 <b>34</b>
<b>Matériel et Méthodes</b> .....	<b>35</b>
I. matériel.....	35
I.1. Présentation des produits étudiés.....	35
I.2. Matériels de fabrication et de contrôle .....	40
I.3. Locaux .....	43
• Conception des locaux et circuit (personnel/MP/PF).....	43
• Les Classes d'air.....	43
• Le système de filtration.....	44
• La mise en surpression.....	44
• Sas et box UV.....	44

I.4. Personnel.....	45
• Tenue vestimentaire.....	45
• Comportement et hygiène.....	45
II. Méthodes .....	46
II.1. Méthode de préparation d'EPPI.....	46
II.2. Méthodes de préparation des produits.....	50
A. PRIXAM® (20mg /ml).....	50
B. CLOFENAL® (75mg/3ml).....	55
II.3. Méthodes de contrôle .....	59
II.3.1. Contrôle microbiologique de l'air des surfaces et du personnel de la ZAC.....	59
Contrôle particulaire de l'air.....	59
Contrôle microbiologique de l'air.....	59
Contrôle microbiologique des surfaces.....	60
Contrôle microbiologique du personnel.....	60
II.3.2. Contrôle des filtres à cartouches (Test t'intégrité).....	61
II.3.3. Contrôle des matières premières.....	62
II.3.4. Contrôle physico-chimique du produit fini.....	62
II.3.5. Contrôle Microbiologique.....	64
II.3.6. Contrôle toxicologique.....	64
<b>Discussion des procédés de fabrication des formes pharmaceutiques choisies pour l'étude.....</b>	<b>66</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>72</b>
<b>Références Bibliographiques.....</b>	<b>74</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Différents modes de pénétration par voie parentérale.....	7
<b>Tableau II</b> : Formes galéniques destinées à la voie cutanée.....	9
<b>Tableau III</b> : Les formes galéniques destinées aux différentes voies transmuqueuses.....	10
<b>Tableau IV</b> : Classification de formes galéniques destinées à la voie parentérale.....	21
<b>Tableau V</b> : Concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air selon l'ANSM .....	26
<b>Tableau VI</b> : Critères d'acceptation pour les essais de l'eau pour préparations injectables.....	28
<b>Tableau VII</b> : Propriétés physico-chimique de « Piroxicam ».....	37
<b>Tableau VIII</b> : Composition et rôle des excipients de Prixam® sol inj.....	37
<b>Tableau IX</b> : Propriétés physico-chimique de « Diclofenac sodique ».....	39
<b>Tableau X</b> : Composition et rôle des excipients de Clofenal® sol inj.....	39
<b>Tableau XI</b> : Quelques équipements de fabrication.....	41
<b>Tableau XII</b> : Quelques équipements de contrôle.....	42
<b>Tableau XIII</b> : Classe d'air des différentes ambiances de travail.....	43
<b>Tableau XIV</b> : Spécifications de remplissage des ampoules de prixam®...	54
<b>Tableau XV</b> : Spécifications de remplissage des ampoules de Clofenal®...	57
<b>Tableau XVI</b> : Schéma de fabrication.....	58
<b>Tableau XVII</b> : limites recommandées de contamination microbiologique dans les ZAC.....	60
<b>Tableau XVIII</b> : Comparaison entre les procédés de fabrication de Prixam® et Clofenal® solutions injectables.....	70

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Classification des formes galéniques parentérales.....	7
<b>Figure 2</b> : Les règles de l'assurance qualité.....	12
<b>Figure 3</b> : Approche des 5M.....	16
<b>Figure 4</b> : Flux d'air unidirectionnel vertical (pseudo-laminaire) dans la ZAC.....	26
<b>Figure 5</b> : Tenue vestimentaire en zone stérile.....	27
<b>Figure 6</b> : Procédé de préparation d'une solution injectable stérilisée à l'autoclave.....	31
<b>Figure 7</b> : Procédé de préparation d'une poudre pour préparation injectable (a) et d'une solution injectable (b) stérilisées par filtration .....	32
<b>Figure 8</b> : Mécanisme d'action des AINS.....	35
<b>Figure 9</b> : Présentation du PRIXAM® sol inj.....	36
<b>Figure 10</b> : Présentation du CLOFENAL® sol inj.....	38
<b>Figure 11</b> : Conception des locaux et circuit (Personnel/MP/PF).....	43
<b>Figure 12</b> : Tenue vestimentaire adaptée au travail en classe A/B/C.....	45
<b>Figure 13</b> : Principe de l'osmose inverse.....	47
<b>Figure 14</b> : Principe de la distillation par thermocompression.....	48
<b>Figure 15</b> : Schéma du traitement de l'eau.....	49
<b>Figure 16</b> : Diagramme représentant le cycle de stérilisation et le test d'étanchéité des ampoules injectable de Prixam® .....	53
<b>Figure 17</b> : Ampoules présentant des défauts au cours de remplissage « Prixam® ».....	54
<b>Figure 18</b> : Diagramme représentant le test d'étanchéité des ampoules injectable de Clofenal®.....	57
<b>Figure 19</b> : Ampoules présentant des défauts au cours de remplissage « Clofenal® ».....	57
<b>Figure 20</b> : Méthode par sédimentation.....	59
<b>Figure 21</b> : Prélèvement microbiologique des empreintes de gant d'un opérateur.....	60
<b>Figure 22</b> : Appareil de contrôle d'intégrité des filtres « Pall tronic ».....	61
<b>Figure 23</b> : Dispositif de mouillage de cartouche.....	61
<b>Figure 24</b> : Test de diffusion.....	61

## ABREVIATIONS

**AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien.

**ANSM** : Agence National de Sécurité du Médicament.

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication.

**DCI** : Dénomination Commune International.

**EPPI** : Eau Pour Préparation Injectable.

**HPLC**: High Pressure Liquid Chromatography

**ISO** : International Organization for Standardization.

**LAL** : Lysat d'Amœbocyte de Limule.

**MP** : Matières Premières.

**OOS** : Out of specifications.

**PA** : Principe Actif .

**PEG** : Polyoxyoéthylène Glycol.

**PR** : Polyarthrite Rumathoïde.

**PVC** : Poly (Chlorure de Vinyle).

**Sol inj** : solution injectable.

**SPA** : Spondylarthrite Ankylosante.

**UFC** : Unité Formant Colonie.

**UI** : Unité Internationale.

**USP**: United States Pharmacopea. (Pharmacopée des Etats Unis).

**UV** : Ultra Violet.

**Vis** : Visible.

**ZAC** : Zone à Atmosphère Contrôlée.

# *Introduction*

## Introduction générale

La pharmacie galénique est « la science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments ». Elle concerne la totalité des médicaments, puisque tout principe actif nécessite pour son administration une mise en forme galénique et on peut la définir plus clairement par l'énoncé de son objectif : trouver pour chaque principe actif la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée. [1]

La mise en forme galénique implique tout un ensemble d'étapes indispensables : ce sont les opérations pharmaceutiques permettant la transformation du principe actif, le choix d'un ou plusieurs excipients, qui jouent un rôle important sur la biodisponibilité, et le conditionnement, qui participe parfois à la conservation et même à l'observance du traitement.

La recherche en pharmacie galénique s'est surtout développée depuis la dernière guerre dans l'industrie comme à l'université. Son objectif est l'amélioration de l'efficacité, de l'innocuité et de la stabilité des médicaments.

On ne doit jamais oublier que le monopole d'un pharmacien en fabrication ne peut se justifier que par une parfaite connaissance des « Bonnes Pratiques de fabrication des Médicaments » et par son aptitude à la maîtrise de la qualité dans l'entreprise.

Pour notre stage, le choix de la firme SAIDAL a été délimité par plusieurs paramètres, notamment la place privilégiée qu'elle occupe mais aussi de part le terrain de stage qui s'avère intéressant.

La firme pharmaceutique SAIDAL la filiale ANTIBIOLTICAL sise à Médéa, occupe une place importante dans l'industrie pharmaceutique algérienne. En effet grâce à une capacité de production supérieure à 50 millions d'unité vente par an, elle couvre le tiers du marché national des médicaments.

La fabrication des produits anti inflammatoires non stéroïdiens tel que les solutions injectables CLOFENAL® 75mg/3ml et PRIXAM® 20mg/ml, occupe une place non négligeable dans les diverses activités pharmaco-industrielles du laboratoire SAIDAL. Par ailleurs l'exercice de cette activité pilote une parfaite connaissance de la technologie appropriée en vue de favoriser l'obtention des conditions les plus favorables pour la fabrication de ces deux médicaments.

Ce travail s'attache à définir le concept d'une étude comparative entre deux procédés de fabrication industrielle de deux anti-inflammatoires sous formes de solution injectable , en faisant ressortir la différence majeure dans le procédé de stérilisation, l'un par la chaleur humide à l'autoclave et l'autre par filtration stérilisante.

Nous présenterons dans la première partie les différentes formes galéniques en fonction des voies d'administration les plus couramment utilisées en thérapeutique, Assurance qualité et Bonnes pratiques de fabrication BPF ainsi que tout le détail sur les formes parentérales.

Nous aborderons dans la seconde partie les procédés de fabrication des deux solutions injectables le PRIXAM<sup>®</sup> et le CLOFENAL<sup>®</sup> toute en détaillant la méthode de préparation et de contrôle optimale pour la conformité de ces préparations.

Et enfin dans la discussion nous relevons les différences entre les deux procédés de fabrication en justifiant le choix de tel ou de tels méthodes de fabrication .Il est à noter que la formulation galénique ( nature d'excipients) et le procédé de fabrication sont adaptés selon la stabilité physico-chimique et la sensibilité du principe actif aux différentes conditions de chaleur, d'humidité et de lumière.

*Etude  
bibliographique*

## Chapitre I : généralités sur les formes galéniques

### 1. Définitions :

**Forme galénique :** Une forme galénique, du nom de Claude Galien, ou pharmaceutique désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients (matières inactives) pour constituer un médicament. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, extraits fluides, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc. **Anonyme 2**

**Les voies d'administration d'un médicament :** La voie d'administration est la manière dont le médicament ou la substance chimique va être introduite dans l'organisme. Le médicament peut donc être administré de façon parentérale ou entérale (la forme entérale étant celle des voies naturelles). Parmi les voies parentérales, outre les injections, on peut également noter la voie cutanée ou transcutanée (pommades, patchs...). **Anonyme 3**

### 2. classification des voies d'administration :

Dans ce chapitre, nous allons aborder les différentes formes galéniques en fonction des voies d'administration les plus couramment utilisées en thérapeutique :

#### 2.1. Voie orale :

La voie orale est la voie d'administration des médicaments la plus fréquente. C'est une voie d'administration facile et elle n'est pas traumatisante pour le patient puisqu'elle utilise le circuit classique de l'alimentation.

Les formes galéniques de la voie orale sont classées en fonction de trois critères principaux :

- Leur présentation : formes unitaires et formes multidoses.
- Leur consistance : formes solides et formes liquides.
- Leur performance : formes à libération immédiate et formes à libération modifiée. [9]

On va présenter la classification des formes galéniques destinées à la voie orale selon la consistance :

### 2.1.1. Les formes solides pour la voie orale :

#### ❖ Les comprimés :

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont 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 (lyophilisation).

Les particules sont constituées d'une ou plusieurs substances actives, additionnées ou non d'excipients tels que : diluants, liants, désagrégeants, agents d'écoulement, lubrifiants, composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif, colorants autorisés par l'Autorité compétente, aromatisants. [8]

Les comprimés destinés à la voie orale peuvent être classés en:

- Comprimés non enrobés ou comprimés nus.
- Comprimés enrobés.
- Comprimés spéciaux:
  - Comprimés effervescents.
  - Comprimés solubles.
  - Comprimés dispersibles.
  - Comprimés gastro - résistants.
  - Comprimés à libération modifiée.
  - Comprimés à utiliser dans la cavité buccale (sublinguale). [8]

#### ❖ Les granulés :

Les granulés sont des préparations constituées de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations. Les granulés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés tels quels, d'autres sont croqués ou dissous ou désagregés dans de l'eau ou d'autres liquides appropriés avant administration. [6]

On distingue plusieurs catégories de granulés : [6]

- Les granulés effervescents.
- Les granulés enrobés.
- Les granulés gastrorésistants.

- Les granulés à libération modifiée.

Les granulés se présentent soit sous forme de préparations unidoses (sachet-dose ou un flacon), soit sous forme de préparations multidoses. [9]

#### ❖ Les poudres :

Les poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnées ou non de substances auxiliaires et, si nécessaire, de matières colorantes autorisées par l'Autorité compétente et d'aromatisants. [6]

Elles peuvent être effervescentes (en contenant un acide et un carbonate ou bicarbonate qui réagissent en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone). [9]

#### ❖ Les capsules :

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance(s) active(s). Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse. [7]

Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées : [7]

- les capsules à enveloppe dure ou gélules.
- les capsules à enveloppe molle.
- les capsules gastrorésistantes.
- les capsules à libération modifiée.
- les cachets.

❖ **Autres formes** : les paquets, les sachets, les cachets, les pilules et granules, les tablettes, les pates officinales, les pastilles. [8]

#### 2.1.2. Les formes liquides pour la voie orale :

On appelle préparations liquides pour usage orale des solutions, émulsions ou suspensions contenant une ou plusieurs substances actives dans un excipient approprié ; certaines préparations liquides pour usage orale (liquides buvables) sont constituées de substances actives liquides utilisées telles quelles. [7]

Il existe plusieurs catégories qui sont souvent classées en fonction de leur présentation et on distingue alors :

➤ Des systèmes homogènes comme : [9]

❖ **Les solutions buvables :**

Ce sont des formes liquides constituées par une seule phase soit avec une substance active solide soluble dans l'excipient soit avec une substance active liquide miscible dans l'excipient.

❖ **Les sirops :**

Ce sont des préparations aqueuses de saveur sucrée et de consistance visqueuse.

❖ **Les gouttes buvables :**

Ce sont le plus souvent des solutions aqueuses qui sont conditionnées en petit volume et dont le système d'administration permet d'être précis.

➤ Des systèmes hétérogènes comme :

❖ **Les émulsions buvables :**

Ce sont des formes constituées de la dispersion d'un liquide dans un autre liquide non miscible.

❖ **Les suspensions buvables :**

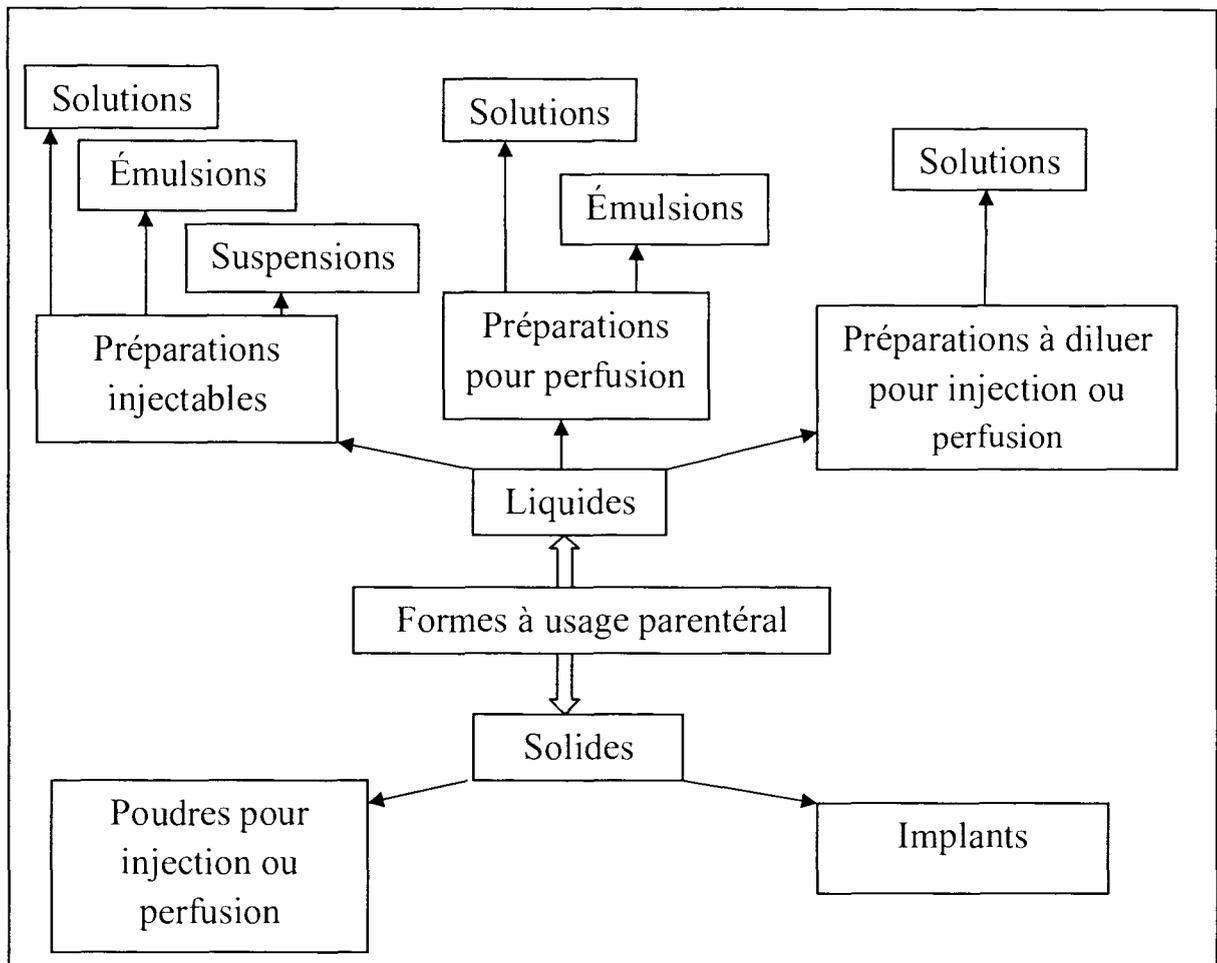
Ce sont des formes constituées de la dispersion d'une substance active solide dans un excipient liquide dans lequel elle n'est pas soluble.

❖ **Les poudres et les granulés pour solutions ou suspensions buvables :**

Ce sont des poudres ou des granulés qui seront reconstitués sous forme liquide au moment de l'utilisation pour une meilleure conservation et stockage dans le temps.

## 2.2. voie parentérale :

C'est la voie la plus directe, car elle met directement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels et évite le tractus digestif (Tableau 1). Les médicaments administrés par voie parentérale sont les préparations injectables liquides (solutions, émulsions, suspensions) ou solides (les implants). [8]



**Figure 1 : classification des formes galéniques parentérales. [12]**

Nous présentons ci-après les différentes voies d'administration des formes parentérales :

**Tableau I : Différents modes de pénétration par voie parentérale [13]**

Voie d'administration	Abréviation	Lieu d'injection
Intraveineuse	IV	Veine au pli du coude, main, poignet
Intramusculaire	IM	Muscles fessiers
Intra-artérielle	IA	Artère fémorale
Intracardiaque	IC	Muscle cardiaque
Sous-cutanée	SC	Sous la peau, dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse)
Intradermique	ID	Sous la peau, à la limite de l'épiderme et du derme
Épidurale	--	Espace épidural (ou péri-dural)

✓ **Avantage et inconvénients des formes galéniques destinées à la voie parentérale : [5]**

❖ **Avantages :**

- Effet rapide, surtout après administration intraveineuse.
- Passage immédiat dans l'organisme.
- Pas de destruction par les enzymes du tube digestif.
- Injection possible au lieu désiré (par exemple injection intracardiaque).
- Voie utile pour un malade inconscient ou incapable d'avaler.

❖ **Inconvénients :**

- L'injection est parfois douloureuse.
- Elle peut entraîner un risque d'infection.

**2.3. La voie cutanée :**

Les médicaments sont placés sur la peau et sont destinés à exercer soit une action locale, soit une action générale après pénétration, sans effraction, à travers les différentes couches cellulaires constituant la barrière cutanée. En effet d'une façon générale, la peau est considérée comme peu perméable mais on a pu démontrer le passage dans l'organisme de diverses substances appliquées sur la peau. Ce transfert s'effectue soit par l'intermédiaire des follicules pileux, soit par l'intermédiaire d'une dissolution dans les liquides protido-lipidique qui constituent les cellules de l'épiderme et du derme : c'est la pénétration percutanée. [8]

**Tableau II : Formes galéniques destinées à la voie cutanée [13]**

<b>Formes solides</b>	<b>Formes liquide</b>	<b>Pansements ou adhésifs</b>
Cérat Cold-cream Crème dermique Liniment Pate dermique Pommade Poudre à usage externe	Lotion à usage externe Solution à usage externe	Dispositif transdermique Emplâtre Pansement médicamenteux Timbre

Les principales formes galéniques rencontrées pour cette voie sont :

❖ **Crèmes dermiques :**

Ce sont des pommades de consistance molle, peu grasseuse et peu épaisse, constituée d'une émulsion H/E ou E/H. cette composition favorise la pénétration du principe actif dans les tissus cutanés. Ils sont Conditionnés en pot ou en tube. [13]

❖ **Pates dermiques :**

Ce sont des pommades renfermant de fortes proportions de poudres dispersées dans l'excipient. [13]

❖ **Pommades :**

Ce sont des Préparations de consistance molle, onctueuse et épaisse, d'aspect homogène, destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses, en vue d'une action locale ou parfois générale après pénétration percutanée. Contrairement aux crèmes, les pommades présentent une phase aqueuse en quantité limitée. Son Conditionnement se fait en pot ou en tube. [13]

❖ **Solutions et lotions à usage externe :**

Ce sont des Formes liquides obtenues par dissolution ou dispersion de principes actifs dans un véhicule aqueux ou légèrement alcoolisé, destinées à l'application sur la peau sans friction. [13]

❖ **Dispositif transdermique :**

C'est un petit réservoir fixé sur la peau contenant un principe actif. La membrane, en contact avec la surface cutanée, libère progressivement le

principe actif qui pénètre dans la circulation générale après diffusion à travers la peau. La durée d'action est variable (de 24 à 72 heures, voir une semaine). [13]

#### 2.4. Voies transmuqueuses :

Les formes galéniques destinées à cette voie sont variables et sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau III : Les formes galéniques destinées aux différentes voies transmuqueuses. [8]**

Voies transmuqueuses	Les formes galéniques utilisées
Muqueuse buccale	- Les formes liquides : solution pour gargarisme, bain de bouche, collutoires.
Muqueuse perlinguale	- Les formes solides : les comprimés à sucer, sublinguaux et gingivaux, les capsules buccales, les préparations mucco-adhésives, les granulés et globules utilisés en homéopathie.
Muqueuse bucco-pharyngée	
Muqueuse oculaire	Les collyres, les pommades ophtalmiques, les inserts ophtalmiques, les solutions pour lavage ophtalmique.
Muqueuse auriculaire	Les préparations liquides pour instillation ou pulvérisation auriculaire, les liquides pour lavage auriculaire les pommades auriculaires, les poudres, les tampons.
Muqueuse nasale	Les liquides pour instillation ou pulvérisation nasale présentés en flacons spéciaux, les solutions pour lavage nasale, pommades nasales, poudres nasales, les bâtons.
Muqueuse pulmonaire	Les préparations liquides ou solides pour inhalation.
Muqueuse rectale	Les solutions, émulsions et suspensions rectales (les lavements), suppositoires, capsules rectales, pommades rectales, mousses rectales, poudres et comprimés pour solutions ou suspensions rectales, les tampons.
Muqueuse vaginale	Les ovules, comprimés vaginaux ou ovules secs, capsules vaginales, les solutions, émulsions et suspensions vaginales, les mousses, tampons et inserts vaginaux.
Muqueuse urétrale	Les bougies, les crayons urétraux.

## **Chapitre II : Assurance qualité et Bonnes pratiques de fabrication BPF**

L'assurance de la qualité, les BPF et le contrôle de la qualité sont interdépendants, et ils ont une importance fondamentale dans la production et le contrôle des médicaments.

### **II.1. La qualité :**

Selon ISO (International Standard Organisation), la qualité est un ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.

### **II.2. L'assurance de la qualité :**

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments sont de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments. [2]

Un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir que : [2]

1. Les médicaments soient conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de laboratoire.

2. Les opérations de production et de contrôle soient clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées.

3. Les responsabilités de la direction soient définies sans équivoque.

4. Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects.

5. Tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations.

6. le produit fini ait été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies.

7. Les médicaments ne soient pas vendus ou expédiés avant que le pharmacien responsable n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments.

8. Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir dans la mesure du possible que le stockage, l'expédition et la manutention ultérieure des médicaments se fassent dans des conditions telles que leur qualité soit préservée pendant leur période de validité.

9. Une procédure d'auto-inspection existe et que des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité ou que si la procédure d'auto-inspection n'est pas possible, des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité.

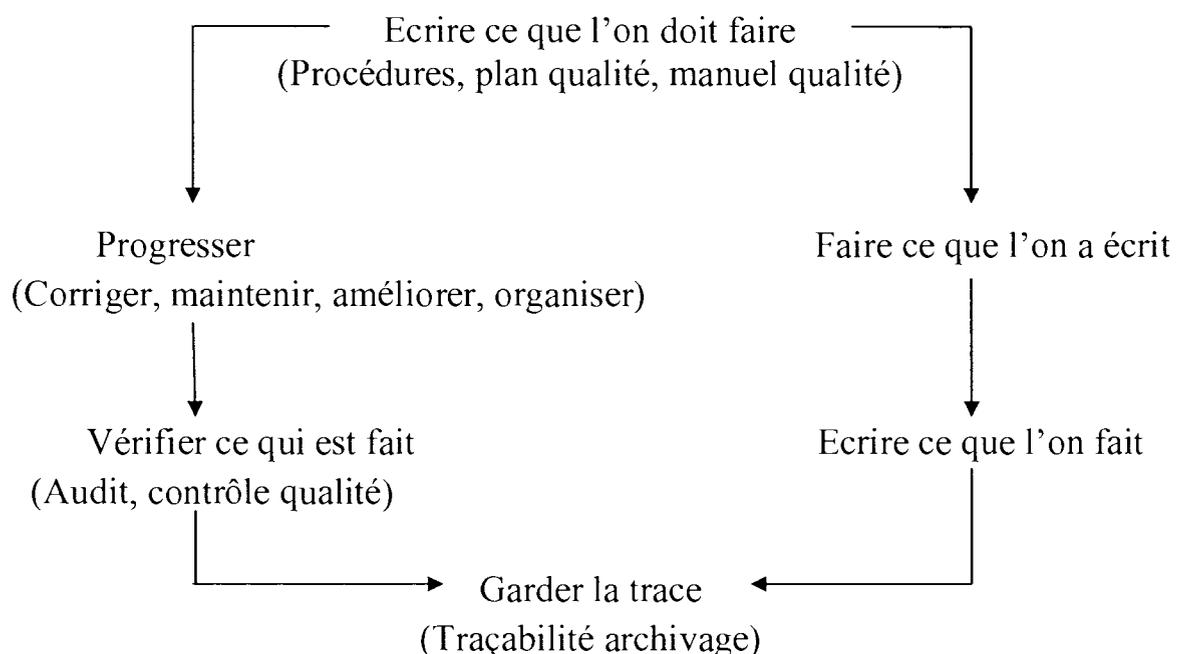


Figure 2 : Les règles de l'assurance qualité. [16]

### II.3. Les bonnes pratiques de fabrication :

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché. [2]

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. [2]

Les exigences de base des BPF sont les suivantes: [11]

➤ Tout procédé de fabrication soit clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications.

➤ Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées.

➤ Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que qualitativement et quantitativement le produit obtenu est conforme à ses spécifications.

➤ Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et examinée.

➤ Toute modification ou erreur doit être justifiée, datée et visée.

➤ Des dossiers de fabrication et notamment de distribution (commerce en gros) sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles.

➤ La distribution des médicaments comporte le minimum de risque de qualité.

➤ Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit.

➤ Les réclamations concernant les produits commercialisés sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne le produit défectueux lui-même mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

➤ Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis à savoir la règle des cinq M qui sont :

- Main d'œuvre
- Milieu
- Matières
- Méthodes
- Matériels

**a) La main d'œuvre : personnel qualifié et formé de façon appropriée : [2]**

L'établissement doit disposer de personnel en nombre suffisant et possédant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne ne doit entraîner aucun risque pour la qualité.

Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation, dont l'efficacité est vérifiée, comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication.

**b) le milieu : locaux convenables et suffisamment spacieux : [2]**

Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente pas de risque de contamination pour les produits.

Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

**c) Le Matériel et services adéquats : [2]**

Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.

Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.

Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec.

Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.

Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.

Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits.

Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.

**d) Matières : produits, récipients et étiquettes corrects : [2]**

Ces matières comprennent les matières premières, les articles de conditionnement, les gaz, les solvants, les auxiliaires de procédé, les réactifs et les articles d'étiquetage.

Les matières premières doivent répondre aux spécifications de la pharmacopée.

**e) Méthodes : procédures et instructions approuvées : [2]**

Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux moyens fournis.

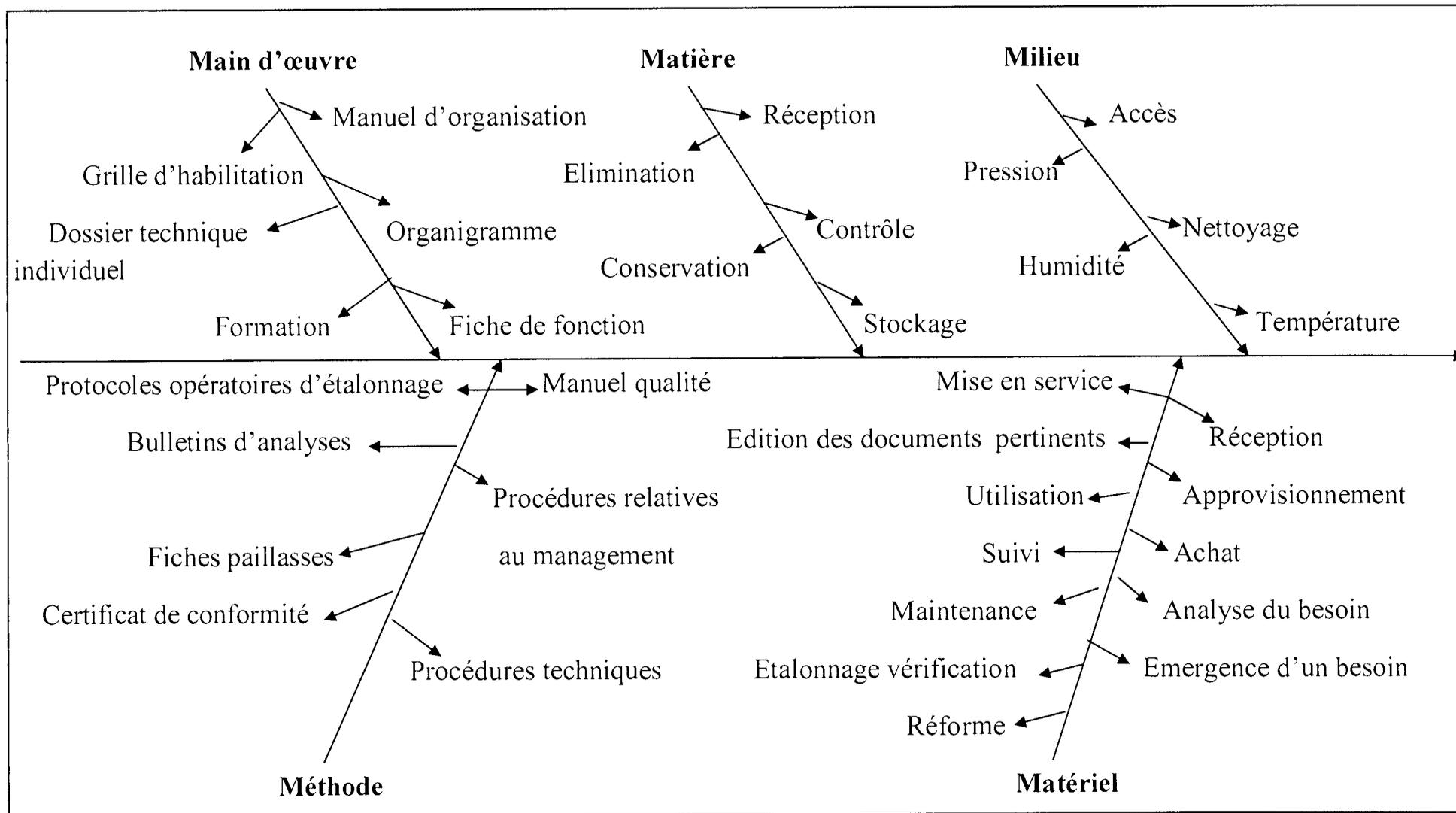


Figure 3 : Approche des 5M. [11]

#### II.4. Contrôle de la qualité :

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. [2]

Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes : [2]

1. Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures agréées sont indispensables pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement en ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication.

2. Le prélèvement des échantillons des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, se fait selon des méthodes approuvées, par le personnel du contrôle de la qualité.

3. Les méthodes de contrôle sont validées.

4. Des relevés sont établis manuellement ou par des appareils d'enregistrement ; ils prouvent que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinée.

5. Les produits finis contiennent les principes actifs prévus dans la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché, ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés.

6. Des relevés sont établis à partir des résultats des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du produit comporte un examen et une revue critique des documents de fabrication, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures établies.

7. Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant que le pharmacien responsable n'ait certifié qu'il répond aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché.

8. Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Le produit est conservé dans son emballage final, sauf lorsqu'il s'agit de conditionnements exceptionnellement grands.

### **II.5. Gestion du risque qualité : [2]**

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective. [2]

Le système de gestion du risque qualité doit garantir que : [2]

- l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection des patients
- le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré.

## Chapitre III : Formes parentérales

### III.1. Définition :

Selon la pharmacopée Européenne, « les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ».

Les préparations parentérales peuvent nécessiter l'emploi d'excipients, par exemple pour assurer l'isotonie au sang, ajuster le pH, augmenter la solubilité, permettre la conservation de la (ou les) substance(s) active(s), assurer une action antimicrobienne. Ces excipients n'affectent pas l'action médicamenteuse recherchée et, aux concentrations choisies, ne provoquent pas de phénomènes de toxicité ou d'irritation locale notable. [6]

Les préparations parentérales sont conditionnées en récipients de verre ou dans d'autres récipients tels que des récipients en matière plastique et des seringues pré-remplies. L'étanchéité de ces récipients est assurée par des moyens appropriés. [6]

### III.2. Classification :

On distingue différentes catégories de préparations parentérales :

- **Les préparations injectables** : qui sont des solutions, émulsions, ou suspensions stériles. Elles sont préparées par mise en solution, émulsion ou dispersion des substances actives et éventuellement des excipients dans de l'eau, dans un liquide non aqueux approprié, ou dans un mélange de ces deux liquides. [6]

- **Les préparations pour perfusion** : qui sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase externe aqueuse, stériles et normalement rendues isotoniques au sang. Elles sont principalement destinées à être administrées en grand volume. Les préparations pour perfusion ne sont pas additionnées de conservateur antimicrobien. Les solutions pour perfusion, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et pratiquement exemptes de particules. Les émulsions pour perfusion ne présentent pas de signe de séparation des phases. [6]

- **Les préparations à diluer pour injection ou perfusion** : qui sont des préparations stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution. Elles sont diluées au volume prescrit avec un liquide spécifié,

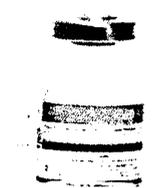
avant l'administration. Après dilution, elles satisfont aux exigences spécifiées pour les préparations injectables ou pour les préparations pour perfusion. [6]

- **Les poudres pour injection ou pour perfusion :** qui sont des substances solides stériles, réparties dans leurs récipients définitifs. Elles donnent rapidement, après agitation avec le volume prescrit d'un liquide stérile spécifié, soit une solution limpide et pratiquement exempte de particules, soit une suspension uniforme. Après dissolution ou dispersion, la préparation satisfait aux exigences spécifiées pour les préparations injectables ou pour les préparations pour perfusion. Les substances cryo-desséchées pour administration parentérale sont classées dans cette catégorie. [6]

- **Les gels injectables :** ce sont des gels stériles dont la viscosité permet de garantir une libération modifiée de la (ou des) substance(s) active(s) au site d'injection. [6]

- **Les implants :** ce sont des préparations solides stériles, de taille et de forme appropriées à l'implantation parentérale. Ils assurent la libération de la (ou les) substance active (s) sur une longue durée. Chaque dose est conditionnée en récipient stérile. [6]

**Tableau IV : Classification des formes galéniques destinées à la voie parentérale. [13]**

	<b>Nature de la préparation</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Conditionnement</b>	<b>Figures</b>
Préparations injectables	solution	IM, SC, ID, IV	Ampoule plastique	
	émulsion	IV	Ampoule verre « bouteille »	
	suspension	IM, SC, ID	Flacon verre Seringue ou cartouche pré-remplie	
Préparations injectables pour perfusion	Solution (volume > 100mL)	IV	Flacon verre ou plastique	
	Emulsion (volume > 100mL)	IV	Poche plastique	
Poudre pour préparations injectables	Poudre lyophilisée donnant après reconstitution une solution ou une suspension	Solution : IM, SC, ID, IV	Flacon verre+ solvant (ampoule séparée)	
		Suspension : IM, SC, ID		
Implants		Implantation sous la peau		

### III.3. Les préparations injectables :

#### 3.1. Propriétés et spécifications des préparations injectables:

Les préparations injectables étant destinées à franchir à la suite d'une effraction les barrières protectrices que constituent la peau et les muqueuses, doivent répondre à un certain nombre d'exigence. [1]

Elles doivent être : *limpides, neutres, isotoniques, stériles et apyrogènes*. [1]

De plus, elles doivent aussi être indolores, la douleur provoquée par une injection peut-être due à:

- L'hypotonicité ou l'hypertonycité de la préparation.
- Un pH très loin de la neutralité.
- Une substance active douloureuse par elle-même.
- Un solvant irritant.
- Préparation très visqueuse.

Quoi qu'il en soit, les raisons suscitant la douleur doivent être évitées. [8]

#### ❖ La limpidité :

D'après la Pharmacopée Européenne : les préparations injectables, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et pratiquement exemptes de particules.

#### ❖ La neutralité :

Le pH joue un rôle très important dans la fabrication des préparations injectables du fait qu'il conditionne la tolérance par l'organisme, sa stabilité donc sa conservation et son activité.

Le pH des liquides de l'organisme (sang, lymphe, LCR) est de l'ordre de 7,35-7,40. On cherche donc, dans les préparations injectables, à ne pas trop s'éloigner de la neutralité. [14]

#### • Relation pH –stabilité des principes actifs :

Certains principes actifs en solution ne sont pas stables à certaines valeurs de pH, ce qui les rend moins bien tolérés et moins efficaces. Il faut donc opter pour un compromis qui tienne compte de la stabilité et de l'efficacité de la préparation, dans certaines situations (par exemple les solutions d'adrénaline, d'insuline et de vitamine C ne se conservent bien qu'à pH acide) ; il ne faut donc pas les neutraliser d'autant plus que l'organisme supporte assez facilement des variations de pH allant de 4 à 10. [1]

- **Tolérance de l'organisme aux variations de pH:**

Le sang possède un pouvoir tampon grâce à ses bicarbonates, phosphates, protides qui lui permet de tolérer l'injection de préparation dont le pH allant de 4 à 10. Cette tolérance de l'organisme aux variations de pH est fonction aussi de la présence ou de l'absence de substances tampons dans la préparation. L'organisme supporte mieux des préparations non additionnées de substances tampons, possédant lui-même son propre système tampon capable de ramener à la neutralité le pH de la préparation sans trop de douleur et sans risque de lésion des tissus, les préparations tamponnées vont entrer en compétition avec les systèmes tampons du sang et le rétablissement de la neutralité sera plus lent, et la douleur sera plus durable. [1]

- ❖ **L'isotonie :**

Les préparations injectables qui doivent entrer en contact avec les liquides tissulaires doivent avoir, dans la mesure du possible la même pression osmotique donc la même concentration molaire que ceux-ci. Ceci est tout particulièrement important pour les solutions intraveineuses qui doivent avoir une pression osmotique voisine de celle du plasma sanguin (279 mosmoles). [1,14]

- **Ajustement de l'isotonie des solutions injectables :**

La concentration d'un principe actif dans une solution médicamenteuse est rarement suffisante pour l'obtention d'une solution isotonique (279 mosmoles). Il faut ajouter des osmoles d'un sel (le plus souvent NaCl) ou d'un sucre (le plus souvent du glucose) qu'on appelle isotonisant pour avoir la concentration isotonique. [1]

- ❖ **Apyrogénicité :**

Les préparations injectables doivent être apyrogène, c'est-à-dire ne pas renfermer de substances susceptibles de provoquer par injection une brusque élévation de température. [1]

- **Origine et nature des pyrogènes:**

Les substances pyrogènes sont d'origine naturelle produites par des champignons ou des bactéries notamment les bactéries gram négatif. Ce sont des endotoxines thermostables (180°C – 200°C) qui passent à travers les filtres. [1]

- **Précautions à prendre pour les pyrogènes :**

Les substances pyrogènes peuvent avoir plusieurs origines : le solvant, les substances à dissoudre et le matériel :

1. Solvant: pour les grands volumes c'est uniquement l'eau qui peut être la cause d'une contamination par les substances pyrogènes, pour cela l'eau doit être fraîchement distillée et conservée dans des conditions ne permettant pas le développement des micro-organismes et les canalisations doivent être fréquemment nettoyées (antiseptique, vapeur d'eau surchauffée). [1]

2. Substances à dissoudre : les substances utilisées (principe actif et excipients) doivent être livrées très pures et en flacons clos et hermétique. [1]

3. Matériel: le Nettoyage du matériels de fabrication en contacte directe avec le produit doit être fait de façon rigoureuse selon les procédures de nettoyage établies et validé pour une durée d'utilisation déterminée. [1]

- **Procédés d'élimination des pyrogènes :** Ces procédés peuvent être appliqués sur le véhicule (eau, ou autre solvant) avant sa répartition en ampoules ou en flacons, jamais sur un lot de produit fini (conditionné). les techniques les plus utilisée sont : [1]

- ✓ adsorption sur charbon actif
- ✓ traitement par les oxydants
- ✓ fixation sur des résines échangeuses d'ions
- ✓ chauffage en milieu acide ou alcalin.

- ❖ **La stérilité :**

Le terme de préparation injectable est synonyme de « préparation stérile », ce qui signifie que la forme finale doit correspondre à la définition d'un produit stérile : absence de micro-organismes viables avec une probabilité théorique de présence de micro-organismes égale à  $10^{-6}$ . D'autre part le conditionnement et les conditions de conservation doivent permettre de maintenir cet état stérile. [26]

### 3.2. Conditions de fabrication des préparations injectables :

Des précautions particulières doivent être prises lors de la fabrication des préparations injectables, des dispositions plus strictes que pour les autres formes. Ces précautions concernent : les locaux, le personnel, les matières premières et les matériaux de conditionnement.

#### 3.2.1. Les locaux :

La conception des locaux participe à l'assurance de la stérilité. La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée ; l'entrée dans ces zones doit se faire par des sas réservés au personnel et/ou au matériel et aux substances. [2]

Dans les ZAC, les surfaces doivent être lisses, imperméables, sans fissures, avec un minimum d'anfractuosités pour réduire l'accumulation de micro-organismes. Il faut pouvoir y utiliser de manière répétée des produits de nettoyage et des désinfectants. Ces détergents et désinfectants eux-mêmes doivent être stériles et renouvelés pour éviter le développement des souches résistantes. [2]

Aux fins de la fabrication de médicaments stériles, on distingue ordinairement quatre classes de zones d'atmosphère contrôlée :

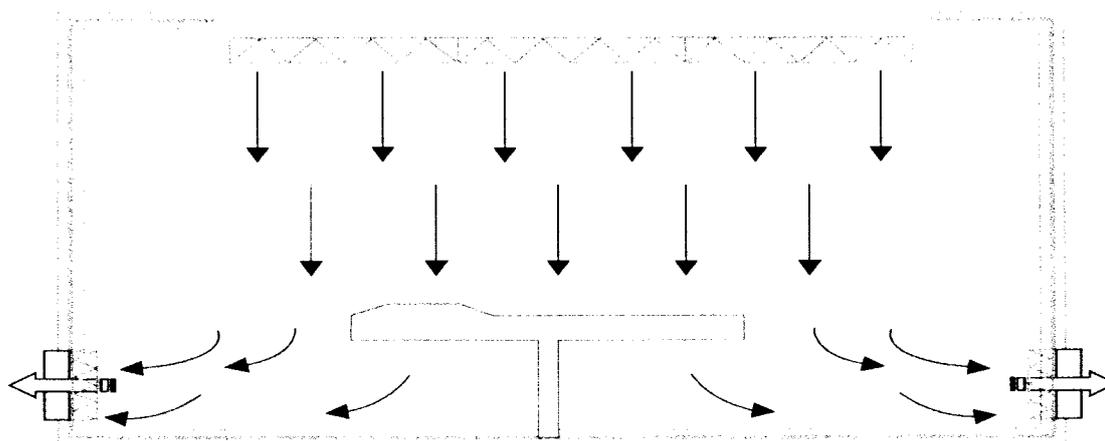
**Classe A** : les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les emplacements des bols vibrants de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ou les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire satisfont normalement aux conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène 0,36 – 0,54 (valeur guide) au niveau du poste de travail. [2]

**Classe B** : dans le cas d'opérations de préparation et de remplissage aseptiques, environnement immédiat d'une zone de travail de classe A. [2]

**Classes C et D** : zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles. [2]

L'atmosphère qui garantit ces classes est obtenue par une filtration stérilisante ; cette filtration ne se suffit pas à elle-même. Il faut également contrôler la circulation de cet air dans les ZAC selon les exigences de l'aérodynamique : le flux d'air unidirectionnel, dont le cheminement est

notamment vérifié par des tests aérauliques, doit provoquer un effet de balayage des bio-contaminants éventuels vers l'extérieur pour protéger la zone la plus critique. La pression de l'air, plus élevée dans les salles de classe A, diminue en Classe B, C et D, pour rejoindre la pression atmosphérique. C'est cette « cascade de pression » qui fait circuler l'air de la partie la plus contrôlée vers la moins contrôlée, de l'intérieur vers l'extérieur. [24]



**Figure 4: Flux d'air unidirectionnel vertical (pseudo-laminaire) dans la ZAC. Anonyme 1**

Les zones doivent être soumises à une surveillance « en activité », afin de contrôler la propreté particulaire correspondante aux différentes classes.

Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production, par exemple après des opérations de validation, de nettoyage ou de désinfection. [2]

**Tableau V: Concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air selon l'ANSM 2014.**

Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> de taille égale ou supérieure aux tailles précisées			
	Au repos		En activité	
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

### 3.2.2. Le personnel :

➤ **La formation :** Chaque personne travaillant dans les locaux de production suit, en préalable à tout travail autonome, des formations qui la certifient à exercer les tâches qui lui seront confiées. Cette formation et cette qualification initiale sont ensuite relayées par une formation continue et une revalidation périodique qui assurent le respect des bonnes pratiques de production. [24]

➤ **L'habillement :** Les vêtements de travail portés par les opérateurs de production participent au dispositif de contrôle des particules dans les locaux classés. Les tenues, elles-mêmes stériles, sont donc conçues pour ne libérer ni fibres ni particules et doivent retenir les particules émises par l'opérateur. Enfilée selon une gestuelle stricte, cette tenue comprend une cagoule qui enferme totalement les cheveux, un masque couvrant le bas du visage et des lunettes raccordant cagoule et masque. Une combinaison serrée aux poignets avec un col montant est complétée par des bottes qui ensèrent le bas du pantalon et des gants qui ensèrent les poignets. [24]

Cheveux	Chariotte / coiffe enveloppante
Respiration toux / salive	Masque et sous-masque
Effet soufflet	Conception du col
Aisselles	Combinaison
Biocontamination	Sous-tenue microfibre (double barrière)
Effet soufflet	Bords cotes
Mains	Gants
Biocontamination	Conception de la combinaison et/ou sous-tenue
Effet soufflet	Surbottes

Figure 5 : Tenue vestimentaire en zone stérile. [3]

### 3.2.3. Matières premières :

#### ❖ Le principe actif :

Les principes actifs des préparations parentérales doivent être : **purs, apyrogènes et stériles.**

❖ **Le véhicule:** le véhicule le plus utilisé est l'eau mais d'autres solvants peuvent aussi être utilisés tel que les alcools...

**A. Eau :** L'eau est un élément important dans la production des injectables.

Selon la pharmacopée européenne (6<sup>ème</sup> édition Janvier 2008) : L'EPPI ou eau pour préparation injectable est une eau destinée à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicules aqueux (EPPI en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou de préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables).

Ces eaux sont obtenues soit à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établie par l'autorité compétente, soit à partir d'une eau purifiée, par distillation dans un appareil dont les surfaces en contact avec l'eau sont constituées de verre neutre, de quartz ou d'un métal approprié. Cet appareil est muni d'un dispositif efficace pour empêcher le primage.

Cette eau doit satisfaire aux essais des préparations injectables et doit être exempte de substances pyrogènes.

**Tableau VI: Critères d'acceptation pour les essais de l'eau pour préparations injectables. [7]**

	<b>Critères d'acceptation</b>
<b>Aspect</b>	Liquide, limpide et incolore
<b>Conductivité</b>	$\leq 1,1$ S/cm à 20°C
<b>Carbone organique total</b>	$< 0,5$ mg/L
<b>Nitrates</b>	$\leq 0,2$ ppm
<b>Germes aérobies viables totaux</b>	$< 10$ germes / 100 mL
<b>Pyrogènes</b>	$< 0,25$ UI/mL

**B. Solvants non aqueux :**

Lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser l'eau (principe actif insoluble ou instable dans l'eau, avoir un effet prolongé), on peut faire appel à d'autres

solvants :

- Huiles végétales (olive, arachide), minérales (de vaseline) (jamais administrées en IV risque d'accidents graves)

- Alcools : éthanol

- Polyols : glycols, éthylène glycol

- Esters : acétate d'éthyle, benzoate de benzyle

- Ethers : polyoxyéthylène glycols (PEG 200, 300, 400). [1]

#### ❖ Les excipients :

Les excipients les plus utilisés sont *les solubilisants*, *les neutralisants* (ajustement de pH), *les isotonisants*, *les antioxydants* et *les conservateurs antimicrobiens* pour les multidoses. [29]

#### ❖ Articles de conditionnement :

##### A. Conditionnement primaire :

Les articles de conditionnements ou emballages primaires ou récipients destinés aux préparations pour usage parentéral sont fabriqués dans un matériau : [21]

➤ Suffisamment transparent pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu, sauf dans le cas des implants et d'autres cas justifiés et autorisés.

➤ Inactif vis-à-vis de la préparation avec la quelle il est en contact, donc inerte.

➤ Dont la nature ne permet pas la diffusion dans ou à travers le matériau du récipient et l'introduction de matières étrangères dans la préparation.

Les préparations injectables sont conditionnées en ampoules ou en flacons en verre ou d'autres récipients, tels que les flacons en matière plastique, les poches et les seringues pré-remplies : [6]

##### 1. Récipients en verre :

Depuis la nuit des temps, le verre a constitué le conteneur préféré pour les produits pharmaceutiques. Actuellement sa part du marché de l'emballage primaire des préparations injectables est de l'ordre de 98 %. [22]

Les verres utilisés pour la fabrication des récipients destinés aux préparations injectables sont classés en fonction de la résistance hydrolytique qu'ils présentent. Il existe 3 types de verre utilisables pour les préparations injectables : [6]

Le verre de type I : verre neutre ou borosilicaté. En raison de sa composition, ce verre a une forte résistance hydrolytique et une forte résistance aux chocs thermiques. Il constitue un matériau de choix pour le stockage des injectables.

Le verre de type II : verre calco-sodique dont la résistance hydrolytique élevée résulte d'un traitement de surface approprié. Les récipients de verre de type II conviennent pour la plupart des préparations aqueuses acides et neutres, pour usage parentéral.

Le verre de type III : verre calco-sodique de résistance hydrolytique moyenne. Ils conviennent pour les préparations en véhicule non-aqueux pour usage parentéral et pour les poudres pour usage parentéral (à l'exclusion des préparations lyophilisées).

Les récipients pour préparations injectables sont en verre incolore, sauf dans le cas de préparations extrêmement sensibles à la lumière ou ils peuvent être en verre coloré. [6]

## **2. Récipients en matière plastique :**

Les polymères les plus souvent utilisés sont : le polyéthylène (avec ou sans additif), le polypropylène, le poly (chlorure de vinyle) ou PVC et le poly (éthylène-acétate de vinyle). [6]

Pour choisir un récipient en matière plastique appropriée, il est nécessaire de connaître la formulation complète de ce matériau, y compris les produits ajoutés au cours de la fabrication du récipient. [6]

## **B. Conditionnement secondaire :**

Les matériaux utilisés pour le conditionnement secondaire des préparations parentérales sont surtout à base de papier et dérivés (carton plat). Les articles sont les étiquettes en papier ou thermoplastiques, les notices et les étuis. [21]

## **3.3. Procédés de fabrication des préparations injectables:**

Plus que pour toutes les autres formes pharmaceutiques, la préparation des solutions injectables stériles ou des préparations pour usage parentéral en général, exige un travail dans une atmosphère la plus propre possible.

Il existe trois principaux procédés de préparation des formes parentérales : [2]

- La stérilisation terminale.
- La filtration stérilisante.
- La préparation aseptique.

**A. La stérilisation terminale ou stérilisation par la chaleur humide :**

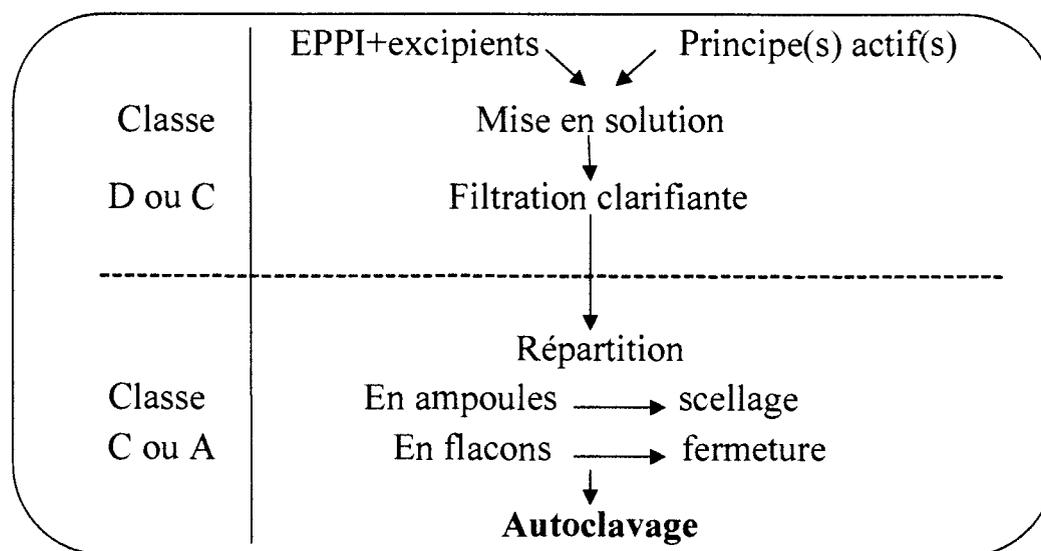
Cette méthode est utilisée lorsque la préparation, en particulier sa ou ses substance(s) active(s), présente des caractéristiques physico-chimiques lui permettant d'être stérilisée. C'est le cas de certaines solutions injectables. [23]

Après la mise en solution, la filtration clarifiante et la répartition de la solution injectable dans son récipient final, s'effectue la stérilisation à la vapeur d'eau (figure 6).

- **Principe de stérilisation par la vapeur d'eau :** à pression atmosphérique normale, l'eau bout à 100°C. A une pression de 2 atmosphères, l'eau bout à 121°C et à une pression de 3 atmosphères, l'eau bout à 134°C. [10]

*L'action conjuguée de la vapeur d'eau sous pression et de la température (supérieure à 120°C) provoque la dénaturation des protéines des micro-organismes et la destruction de ceux-ci. [10]*

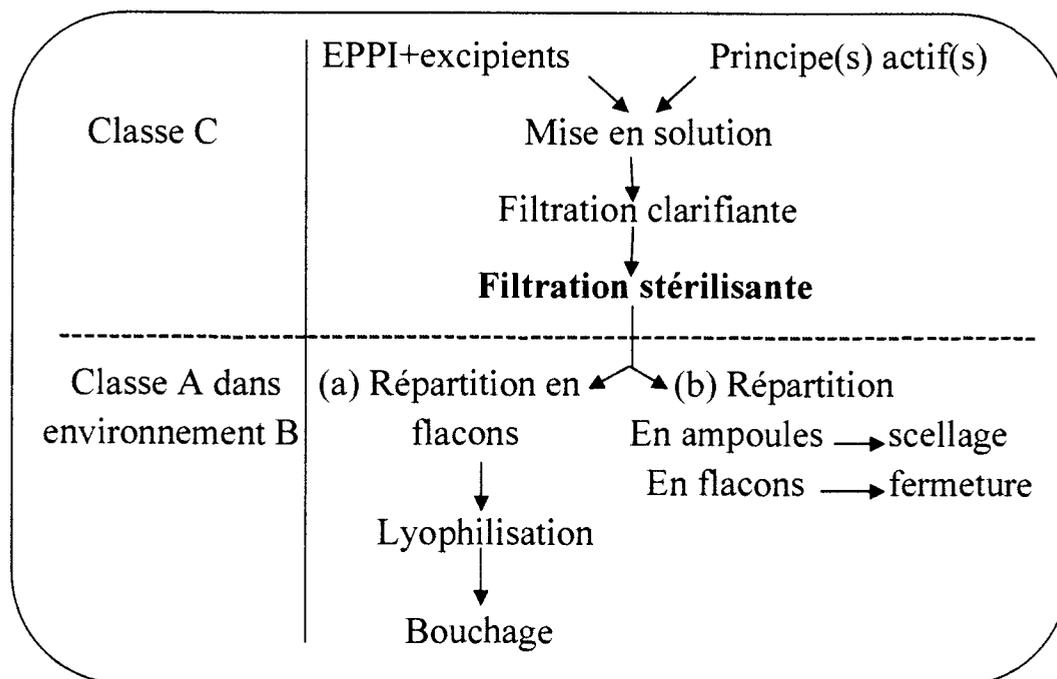
La stérilisation à la vapeur d'eau s'effectue dans un autoclave, dont le principe de fonctionnement est basé sur la production de la vapeur d'eau par chauffage sous pression, de manière à obtenir une vapeur saturante. C'est en effet cette vapeur d'eau qui constitue le gaz stérilisant. [1]



**Figure 6 : Procédé de préparation d'une solution injectable stérilisée à l'autoclave. [23]**

## B. La filtration stérilisante :

Certains principes actifs ou matières premières qui ne peuvent pas faire l'objet d'une stérilisation terminales peuvent être traités par filtration, avec un type de filtre reconnu satisfaisant, en conformité avec les exigences de la pharmacopée [2]. C'est la méthode utilisée pour la production de certaines solutions injectables et des poudres pour préparation injectable dont le schéma de fabrication est représenté dans la figure ci- dessous. [23]



**Figure 7 : Procédé de préparation d'une poudre pour préparation injectable (a) et d'une solution injectable (b) stérilisées par filtration. [23]**

Les solutions sont filtrées sur une membrane antibactérienne, de porosité nominale inférieure ou égale à  $0,22 \mu\text{m}$ , ou sur un autre type de filtre possédant des propriétés de rétention bactérienne équivalentes. Il est recommandé d'effectuer la filtration aussi près que possible du point de remplissage et les opérations qui suivent la filtration stérilisante sont réalisées dans des conditions aseptiques [6]. Ceci entraîne un certain nombre de précautions à suivre rigoureusement :

- L'équipement, les récipients et fermetures et, si possible, les composants du produit sont soumis à un procédé de stérilisation approprié. [1]
- l'environnement de production et choisis de façon à limiter les risques de contamination microbienne, il faut partir d'une solution aussi pauvre en germes que possible. [1]

- L'intégrité des filtres stérilisants doit être vérifiée avant et après usage, et un filtre clarifiant ou un pré-filtre peut être placé avant le filtre stérilisant non seulement pour réduire la biocharge mais aussi pour éviter que ce dernier soit rapidement colmaté par des particules en suspension. [1]

### **C. La préparation aseptique :**

La préparation aseptique concerne toutes les préparations pour les quelles la stérilisation dans le conditionnement final est impossible [2]. C'est la méthode utilisée pour la préparation des émulsions et des suspensions injectables. [23]

L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité du produit obtenu à partir de composants préalablement stérilisés (matières premières, articles de conditionnement). Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne (ZAC).

Pour maintenir la stérilité des composants et du produit au cours de la préparation, il convient de porter une attention vigilante aux aspects suivants : environnement, personnel, surfaces critiques, stérilisation des récipients /fermetures et opérations de transfert, durée maximale de stockage du produit avant mise en récipient final. [6]

*Matériel*  
*et*  
*Méthodes*

## **Présentation du travail**

Notre projet de fin d'études a été réalisé au sein de la filiale ANTIBIOLICAL de SAIDAL à Médéa au niveau du bâtiment B unité de production des préparations injectables, pendant une durée de 2 mois allant du mois de janvier jusqu'au mois de février 2015.

**Présentation du site :** La filiale ANTIBIOLICAL de SAIDAL située à Médéa est spécialisée dans la production des antibiotiques, pénicilliniques et non pénicilliniques, dotée de toutes les installations nécessaires à la production des médicaments. Elle dispose de deux unités de semi synthèse des antibiotiques oraux et stériles injectables, d'une entité de production des spécialités pharmaceutiques et de deux bâtiments l'un pour la fabrication de produits pénicilliniques et l'autre de produits non pénicilliniques.

### **Objectif principal du travail:**

l'objectif de notre étude est de faire une étude comparative de deux procédés de stérilisation par la chaleur humide et par filtration stérilisante utilisés dans la fabrication de deux anti-inflammatoires sous formes de solution injectable.

### **Objectif détaillé :**

En effet dans notre étude, nous avons fait ressortir les différences dans le procédé de fabrication de deux anti-inflammatoires le piroxicam et le diclofénac en solution injectable. les différences observées relèvent essentiellement du choix de la méthode de stérilisation adoptée pour chacun des deux médicaments. Le piroxicam subit un procédé de stérilisation par la chaleur humide en autoclave alors que le diclofenac subit une stérilisation par filtration stérilisante. Ceci nous a amené à illustrer le motif de choix de tel ou de tel procédé de stérilisation très déterminant pour la conformité d'une préparation injectable et ce à travers une étude comparative des deux procédés de stérilisation.

## Matériel et méthodes

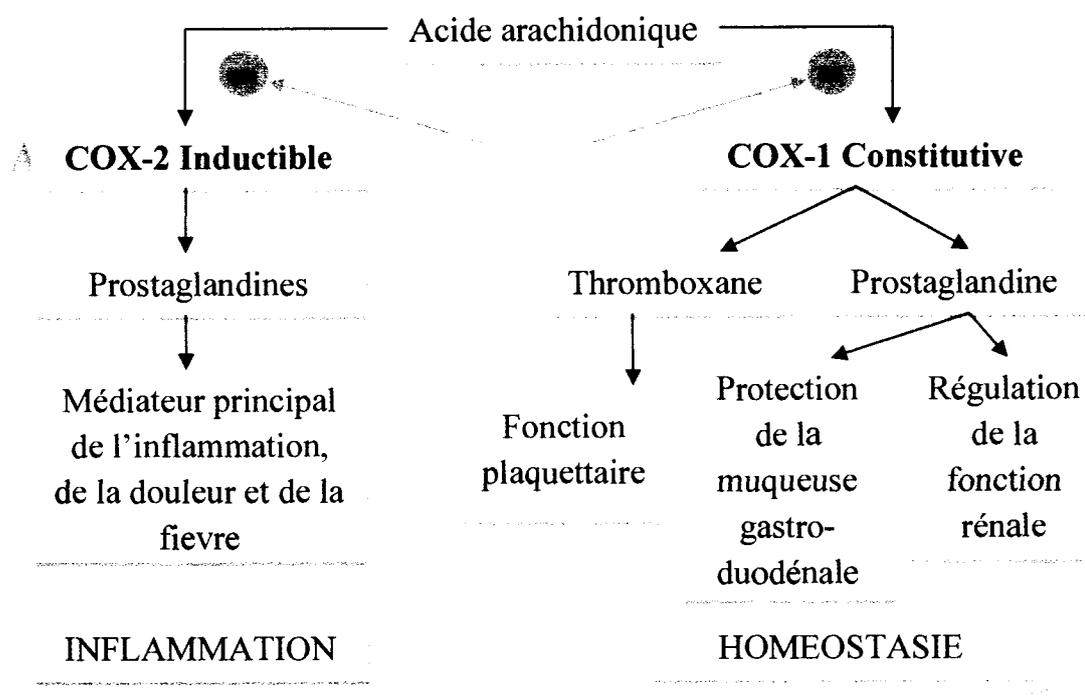
### I. Matériel :

#### I.1. Présentation des produits étudiés :

Le diclofenac de sodium et le piroxicam font partie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont leur mécanisme d'action est détaillé ci-après :

- **Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques des AINS :**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments symptomatiques à action rapide qui ont des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Malgré leur hétérogénéité chimique, ils ont un mode d'action commun : diminution de la production tissulaire des prostaglandines (PG) et thromboxanes (TX), par inhibition réversible de la cyclooxygénase (COX) dont il existe deux isoenzyme (COX-1, constitutive et ubiquitaire et COX-2, inductible dans les monocytes macrophages et les polynucléaires).[27]



**Figure 8: Mécanisme d'action des AINS.**

**A. Prixam<sup>®</sup> :**



**Figure 9 : Présentation du PRIXAM<sup>®</sup> sol inj.**

**Nom commercial:** PRIXAM<sup>®</sup>

**DCI :** Piroxicam.

**Forme et Dosage :** solution injectable de 20mg/ml(IM).

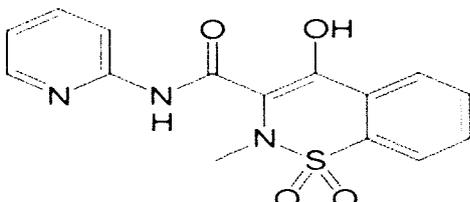
**Présentation :** deux ampoules à col fermé en verre ambré conditionnées dans une barquette .

**Indication :** traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde (PR), spondylarthrite ankylosante (SPA) et l'arthrose.

• **Principe actif : « Piroxicam »**

Le piroxicam présente une monographie à la pharmacopée européenne 6<sup>ème</sup> édition . Il contient au minimum 98,5 % et au maximum l'équivalent de 101,0% du (1,1-Dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide), calculé par rapport à la substance desséchée. Il présente le phénomène du polymorphisme. Le tableau ci-dessous, regroupe les propriétés physico-chimiques du PA :

**Tableau VII: Propriétés physico-chimique de « Piroxicam »**

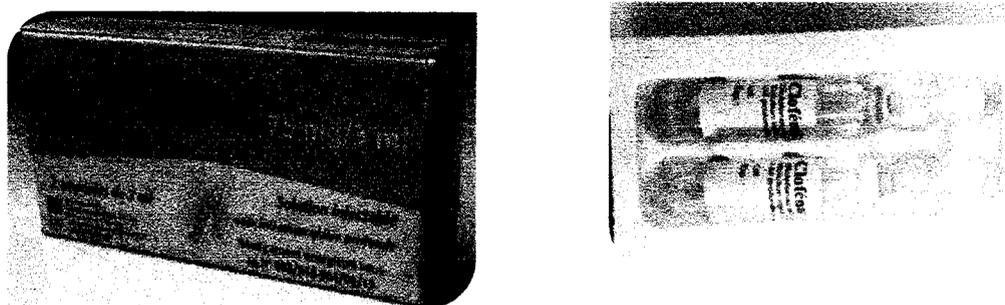
<b>DCI</b>	<b>PIROXICAM</b>
Formule brute	$C_{15}H_{13}N_3O_4S$
Structure chimique	
Dénomination chimique	1,1-Dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-1,2- benzothiazine-3-carboxamide.
Poids moléculaire	331,4
Aspect	Poudre cristalline blanche ou légèrement jaune
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau Soluble dans le chlorure de méthylène Peu soluble dans l'éthanol.
Impuretés	Présente douzes impuretés spécifiées : A,B,C,D,E,F,G,H,I,J,K,L

- **Excipients** : les excipients qui entrent dans la formulation du Prixam<sup>®</sup> solution injectable sont résumés dans le tableau ci-après :

**Tableau VIII: Composition et rôle des excipients de Prixam<sup>®</sup> sol inj.**

<b>Excipient</b>	<b>Rôle</b>	<b>Référence</b>
Le Di-hydrogénophosphate de sodium dihydraté	Agent tampon	Ph .Eur 6 <sup>ème</sup> éd
Nicotinamide	anesthésiant	Ph.Eu6 <sup>ème</sup> éd
Alcool éthylique	agent solubilisant (Co-solvant)	Handbook 6 <sup>ème</sup> éd
Alcool benzylique	agent antimicrobien	Handbook 6 <sup>ème</sup> éd
Propylène glycol	agent solubilisant (Co-solvant)	Ph.Eur 6 <sup>ème</sup> éd
Hydroxyde de sodium	Agent isotonisant	Ph.Eur 6 <sup>ème</sup> éd
Acide chlorhydrique	Agent isotonisant	Ph.Eur 6 <sup>ème</sup> éd
EPPI	Solvant	Ph.Eur 6 <sup>ème</sup> éd

**B. Clofenal® :**



**Figure 10 :Présentation du CLOFENAL® sol inj.**

**Nom commercial:**CLOFENAL®

**DCI :**Diclofénac sodique.

**Forme et Dosage :**Solution injectable de 75mg/3ml (IM).

**Présentation :**deux ampoules à col fermé en verre transparent conditionnées dans une barquette.

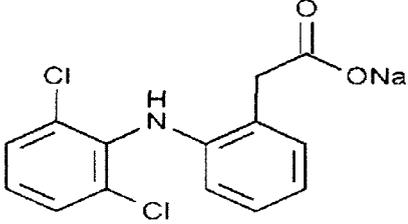
**Indications :**traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires en poussée, lombalgies aiguës, radiculalgie, crises de coliques néphrétiques.

• **Principe actif : « Diclofenac sodique »**

Le diclofénac sodique présente une monographie à la pharmacopée européenne 6ème édition. Il contient au minimum 99,0 % et au maximum l'équivalent de 101,0 % du [2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]acétate de sodium, calculé par rapport à la substance desséchée.

Le tableau suivant représente les propriétés physico- chimiques du Diclofenac sodique :

**Tableau IX : Propriétés physico-chimique de « Diclofenac sodique »**

<b>DCI</b>	<b>DICLOFENAC SODIQUE</b>
Formule brute	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
Structure chimique	
Dénomination chimique	[2-[(2,6-Dichlorophényl)amino]phényl]acétate de sodium.
Poids moléculaire	318,1
Point de fusion	Vers 280°C en se décomposant
Aspect	Poudre cristalline blanche à faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique
Solubilité	assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol, peu soluble dans l'acétone.

- **Excipients** : les excipients entrant dans la formulation de la solution injectable Clofenal® sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau X: Composition et rôle des excipients de Clofenal® sol inj.**

<b>Excipient</b>	<b>Rôle</b>	<b>Référence</b>
Mannitol	agent d'ajustement de tonicité	Ph.Eur 6 <sup>ème</sup> éd
Méta bisulfite de sodium	Antioxydant	Ph.Eur 6 <sup>ème</sup> éd
Alcool benzylique	agent antimicrobien	Handbook 6 <sup>ème</sup> éd
Propylène glycol	agent solubilisant (Co-solvant)	Ph.Eur 6 <sup>ème</sup> éd
La soude (pH : 8-9)	ajustement du pH	Ph.Eur 6 <sup>ème</sup> éd
EPPI	Solvant	Ph.Eur 6 <sup>ème</sup> éd

## **I.2. Matériels de fabrication et de contrôle :**

### **I.2.1. Equipement de fabrication :**

- Centrale de pesée :
  - Des balances .
- Atelier de fabrication :
  - Réacteur à double parois muni d'un agitateur à hélice, un thermomètre et un système de barbotage d'azote. (capacité de 300L).
  - Quatre récipients en inox munis d'un agitateur et d'un système de barbotage d'azote.
  - Cartouche de filtration ( Filtre de 0,45µm et de 0,22µm).
  - Ballons de récolte d'une capacité de 60L ( en verre ambré et verre transparent).
- Ateliers de stérilisation :
  - Etuve ( Stérilisation des ampoules vides).
  - Autoclaves.
- Atelier de remplissage :
  - Remplisseuse placée sous hotte à flux laminaire (capacité de 11000/L).
- Atelier de conditionnement :
  - Etiqueteuses automatiques.
  - Thermoformeuse.
  - Mise en étuis.
  - Vigneteuse.
  - Mise en carton.

### **I.2.2. Equipement de contrôle :**

- **Mirage optique.**
- **Contrôle physico-chimique :**
  1. **pH :** pH mètre.
  2. **Dosage :**
    - A. **Clofenal<sup>®</sup>** : méthode de dosage par Spectrophotomètre UV-VIS.
    - B. **Prixam<sup>®</sup>** : méthode de dosage par HPLC.
- **Contrôle microbiologique :**
  - Hotte à flux laminaire horizontal.
  - Etuve bactériologique réglée à 20°C-25°C et 30°C-35°C.
  - Pompe péristaltique.
- **Contrôle toxicologique**
  - Incubateur à sec

**Tableau XI: Quelques équipements de fabrication.**

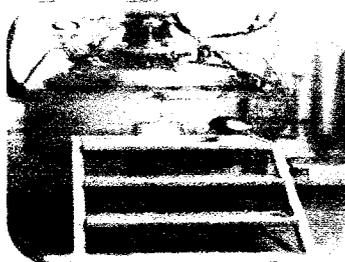
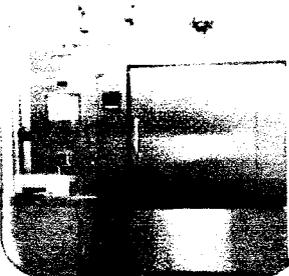
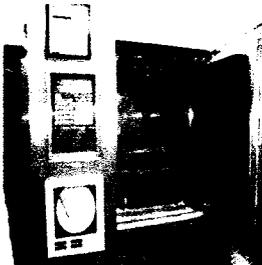
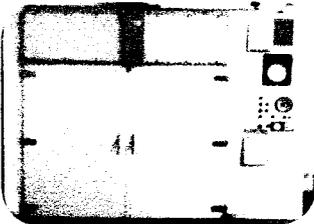
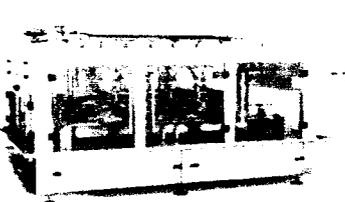
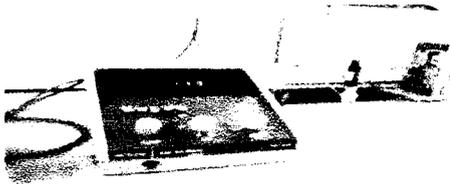
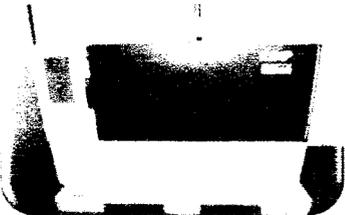
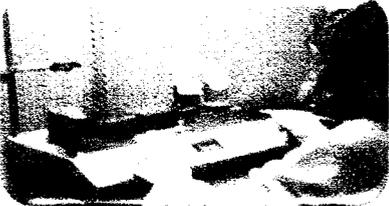
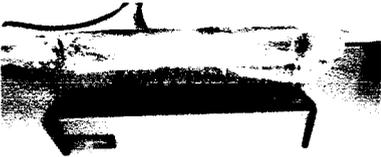
Nom	Model	Photo
<b>Atelier de fabrication</b>		
<b>Réacteur</b>	/	
<b>Ballons de recolte intermédiaire</b>	<b>En verre ambré /transparent</b>	
<b>Atelier de stérilisation</b>		
<b>Autoclaves</b>	<b>Delama NF 3040</b>	
	<b>Delama NF 3726</b>	
<b>Etuve</b>	<b>OLSA</b>	
<b>Atelier de remplissage</b>		
<b>Remplisseuse</b>	<b>ROMACO</b>	

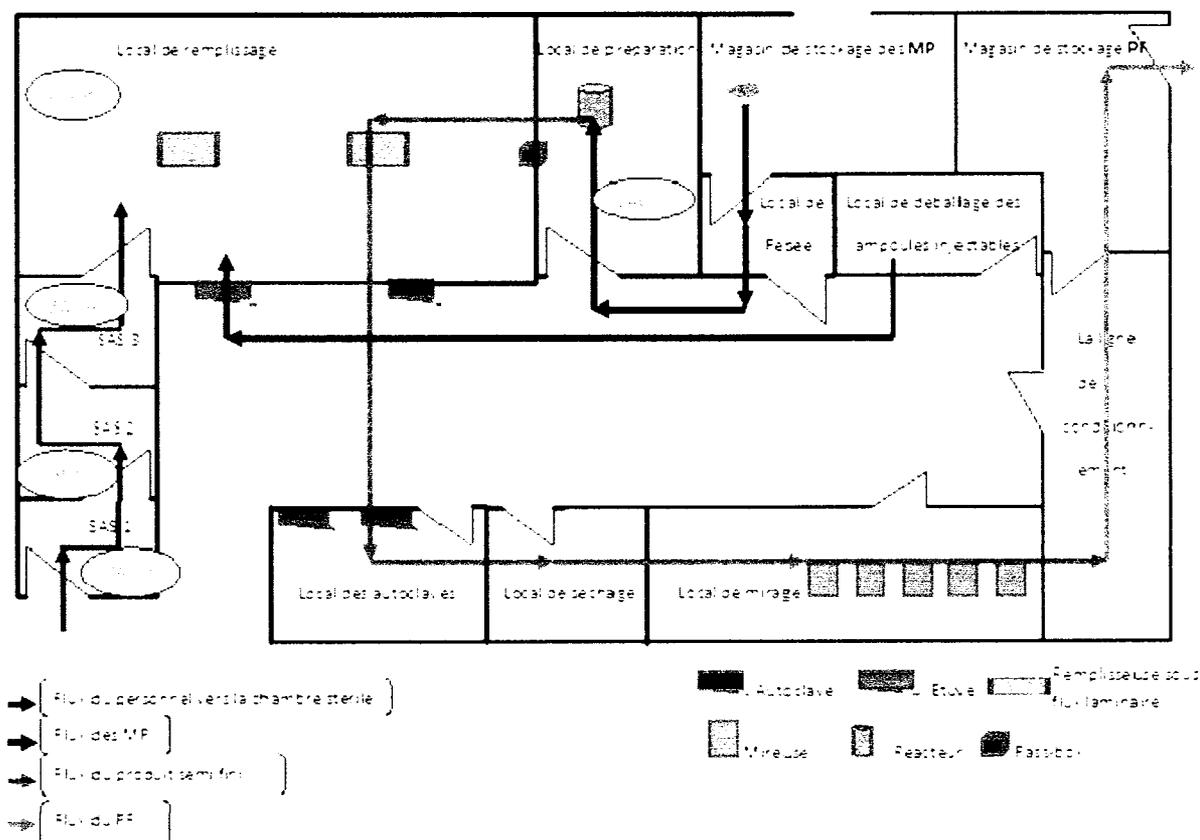
Tableau XII:Quelques équipements de contrôle.

Nom	Photo
Contrôle physico-chimique	
pH mètre	
Dispositif d'HPLC	
Spectrophotomètre UV-vis	
Contrôle microbiologique	
Etuve bactériologique	
Pompe péristaltique	
Contrôle toxicologique	
Incubateur à sec	

### I.3. Locaux :

- **Conception des locaux et circuit (personnel/MP/PF) :**

Les circuits matières premières, produits et personnels obéissent à un tracé régulier établi et validé préalablement de façon à limiter la contamination et faciliter le mouvement produit et personnel ces flux sont schématisés dans la figure ci-après :



**Figure 11: Conception des locaux et circuit (Personnel/MP/PF)**

- **Les Classes d'air :** le tableau ci-après représente les opérations réalisées dans les différentes classes air :

**Tableau XIII: Classe d'air des différentes ambiances de travail.**

	<b>Classe d'air</b>	<b>Classe de l'environnement immédiat</b>
<b>zone de Préparation</b>	<b>Classe C</b>	<b>Classe C</b>
<b>Zon de Remplissage (ZAC avec hotte à flux d'air laminaire)</b>	<b>Classe A</b>	<b>Classe B</b>

• **Le système de filtration** : afin de maintenir le bon fonctionnement de la ZAC, un système de filtration d'air est mis en place ce qui permet de préserver la ZAC de la contamination extérieure apportée par l'air neuf et d'éliminer la génération de contaminants intérieurs. Le régime d'écoulement d'air dans la classe A est unidirectionnel (flux d'air laminaire vertical), il se fait à travers des filtres à haute efficacité (capacité de rétention des particules de  $0,3\mu\text{m}$  est de 99,99%).

• **La mise en surpression** : afin d'éviter toute propagation de particules d'une salle de classe inférieure vers une salle de classe supérieure, un système de mise en surpression de salle est installé. Cette pression se fait par un système d'arrivée d'air filtré à un certain débit dans la salle avec une sortie de cet air avec un débit plus faible, on obtient donc une salle en surpression par rapport à la pression atmosphérique. La différence de pression entre deux salles adjacentes est de 10 à 15 Pascals.

• **Sas et box UV** : l'entrée dans la ZAC est assortie d'une série de conditions visant à limiter le plus possible l'apport de particules et la contamination de la salle par le personnel et/ou le matériel.

L'entrée des opérateurs se fait en deux étapes : l'entrée dans les sas, et le passage des sas à la ZAC proprement dites.

Les sas sont divisés en 3 zones (déshabillage/ préparation/ mise des tenues) qui sont classées en surpression l'une par rapport à l'autre dont la dernière zone relève de la même classe de la zone à laquelle elle mène :

- ✓ D'abord l'opérateur passe sur les tapis capteurs de poussières situés dans le couloir d'accès au sas de la salle propre.
- ✓ Zone de déshabillage (armoires, vestiaires, casiers à chaussures, stockage divers, bancs sièges, poubelles).
- ✓ Zone de préparation (lavage des mains, séchage, désinfection).
- ✓ Zone de mise des tenues.

Les portes des sas ne peuvent être ouvertes en même temps afin d'éviter toute variation de pression (risque de contamination).

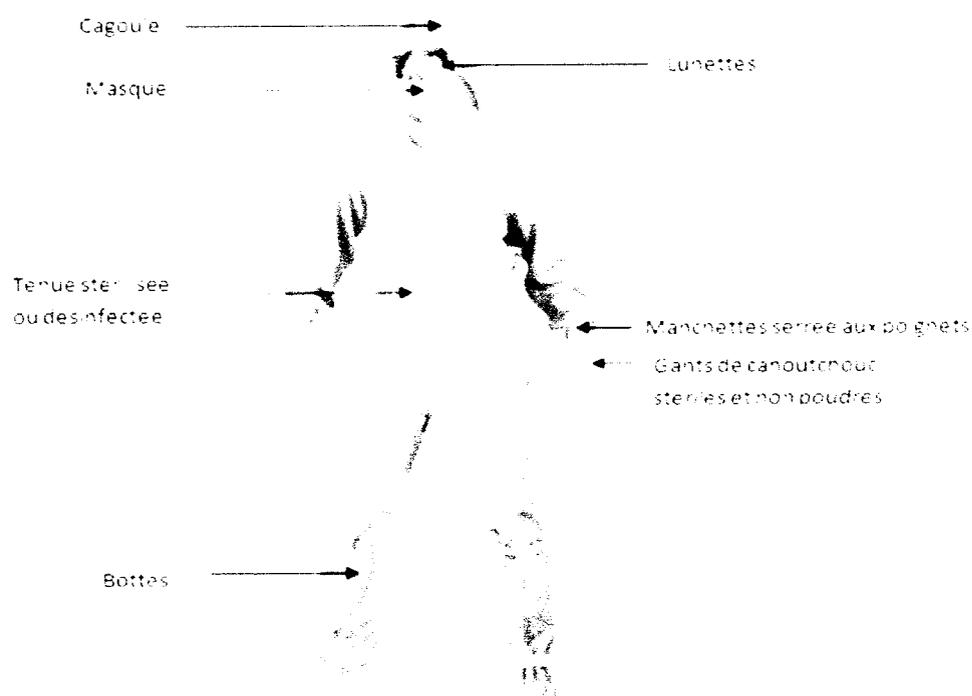
Pour sortir de la ZAC il faut simplement prendre les actions précédentes et les appliquer en sens inverse.

En parallèle du sas, il existe un box (UV) qui permet la désinfection de tous les objets qui vont entrer dans la salle propre.

#### I.4. Personnel :

Le personnel est une source et surtout un vecteur potentiel important de la contamination, la prévention reste la seule solution pour l'éviter:prévention par la formation, la qualification, l'hygiène, le comportement, le port de vêtements aseptiques, l'utilisation de sas et le respect rigoureux des procédures d'accès.

• **Tenue vestimentaire** :cette tenue stérilisée au préalable est confortable, elle couvre un maximum de surface corporelle, ne libère ni fibres ni particules et retient les particules émises par l'opérateur.La figure N°12 représente un exemple de tenue vestimentaire adaptée à chacune des ZAC A , B et C.



**Figure 12 : Tenue vestimentaire adaptée au travail en classe A/B/C. Anonyme 4**

• **Comportement et hygiène** :afin de minimiser les risques de contamination à l'intérieur de la salle propre, l'opérateur désinfecte systématiquement les gants après chaque contact et avant d'intervenir sous flux unidirectionnel, limite ses gestes et évite de se déplacer inutilement, se déplace lentement et fait des gestes calmes (un déplacement rapide peut perturber le flux et créer une turbulence qui soulève les particules et les microorganismes qui peuvent être disséminés dans la salle),et dans tous les cas il garde son calme et la maîtrise de ses gestes.

#### II. Méthodes :

## **II.1.Méthode de préparation d'EPPI :**

Au niveau de Saidal, l'eau pour préparation injectable est obtenue à partir d'une eau purifiée, par une bidistillation par thermocompression.

### **A. La purification de l'eau :**

L'eau purifiée est une eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogène sauf exception justifiée et autorisée. [6]

Cette eau est obtenue à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'autorité compétente.[6]

L'eau potable utilisée pour la production d'eau purifiée est obtenue par traitement d'une eau de surface (eau brute) dont le procédé comprendra :

- **Floculation/coagulation et décantation** : un produit chimique (chlorure de fer ou sulfate d'aluminium) est ajouté à l'eau qui provoque le regroupement (agglomération) des particules en flocons. Ceux-ci s'agglomèrent et se déposent au fond du bassin par décantation.

- **La filtration sur sable** : elle consiste à faire passer l'eau à travers une épaisse couche de sable fin, les particules encore présentes dans l'eau sont alors retenues au fil de leur cheminement.

- **La désinfection** : (par le chlore) : la chloration de l'eau vise deux buts: elle sert à rendre inactif les organismes pathogènes présents dans l'eau et maintenir une bonne qualité de l'eau tout au long de son parcours.

- **La filtration sur charbon actif** : l'eau filtrée et désinfectée subit une filtration sur charbon actif. les filtres au charbon actif possèdent des propriétés d'adsorption et peuvent réduire les matières en suspension et agissent aussi comme catalyseurs après un surtraitement au chlore (déchloration), selon la réaction :  $2 \text{Cl}_2 + 2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{HCl} + \text{O}_2$

A la fin de cette opération, on obtient de l'eau potable qui va subir une purification par :

- **Osmose inverse** : L'osmose inverse est un traitement physico-chimique et antimicrobien. Il est réalisé par passage de l'eau à traiter sous pression supérieure à la pression osmotique à travers une membrane semi-perméable en acétate de cellulose qui assure la rétention de la majorité des composés présents

dans l'eau (particules, colloïdes, ions contaminants organiques y compris endotoxines bactériennes et micro-organismes) pour obtenir de l'eau pure.

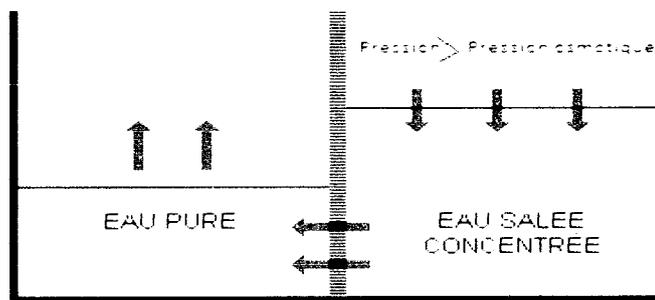


Figure 13 : Principe de l'osmose inverse.

- **Décarbonatation** : Ce procédé utilise des résines échangeuses de cations. Ces résines sont capables d'éliminer la dureté de l'eau lorsque celle-ci contient aussi des bicarbonates, qui sont des anions alcalins. Après le traitement, l'eau contient du dioxyde de carbone (gaz carbonique) qui peut être éliminé à l'aide d'un dégazeur.

Réactions : l'exemple du calcium :  $2 R-H + Ca^{++} (HCO_3^-)_2 \longrightarrow R_2-Ca + 2 H^+ + 2 HCO_3^-$

Les cations hydrogène ( $H^+$ ) se combinent avec les anions bicarbonate pour former du dioxyde de carbone et de l'eau :  $H^+ + HCO_3^- \longrightarrow CO_2 + H_2O$

- **Adoucissement (démminéralisation partielle)** : L'adoucissement consiste à remplacer les ions magnésium et calcium par des ions sodium grâce à des résines échangeuses de cations (permutation sodique). Les adoucisseurs sont présents afin de garantir l'abattement du Titre Hydrotimétrique (TH) qui mesure la dureté de l'eau (responsable de l'entartrage des canalisations et des chaudières).

Une partie d'eau adoucie obtenue va être stockée pour la production de la vapeur, d'eau froide et d'eau glacée utilisées au niveau de l'industrie et l'autre partie subit une déminéralisation totale pour produire de l'eau purifiée.

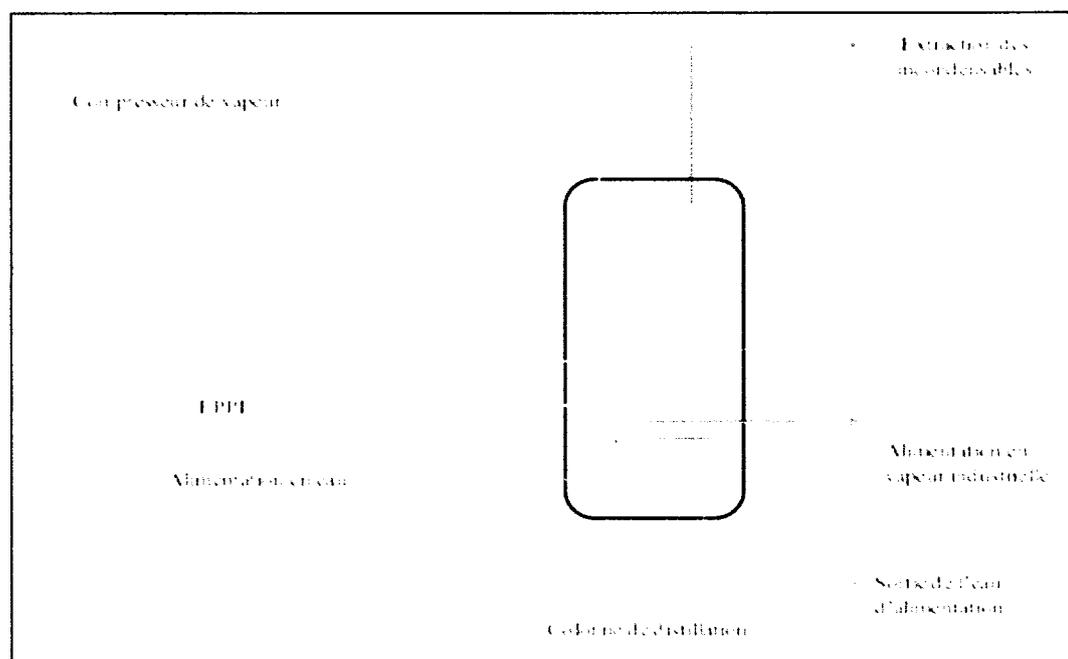
- **Démminéralisation totale** : l'eau adoucie est traitée par des résines échangeuses d'anions et de cations (démminéralisateurs ou échangeurs en lits mélangés), les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions  $H^+$  et  $OH^-$ . L'eau obtenue est une eau purifiée qui sert à la production d'EPPI.

## B. La distillation par thermocompression :

La distillation est le procédé exigé pour la production de l'EPPI en accord avec la pharmacopée européenne. Au niveau de Sidal la distillation d'eau déminéralisée s'effectue par thermocompression.

Dans ce procédé, la colonne à distillation est couplée à un compresseur pour condenser la vapeur pure produite. Le principe de la thermocompression est présenté en « figure 14 ».

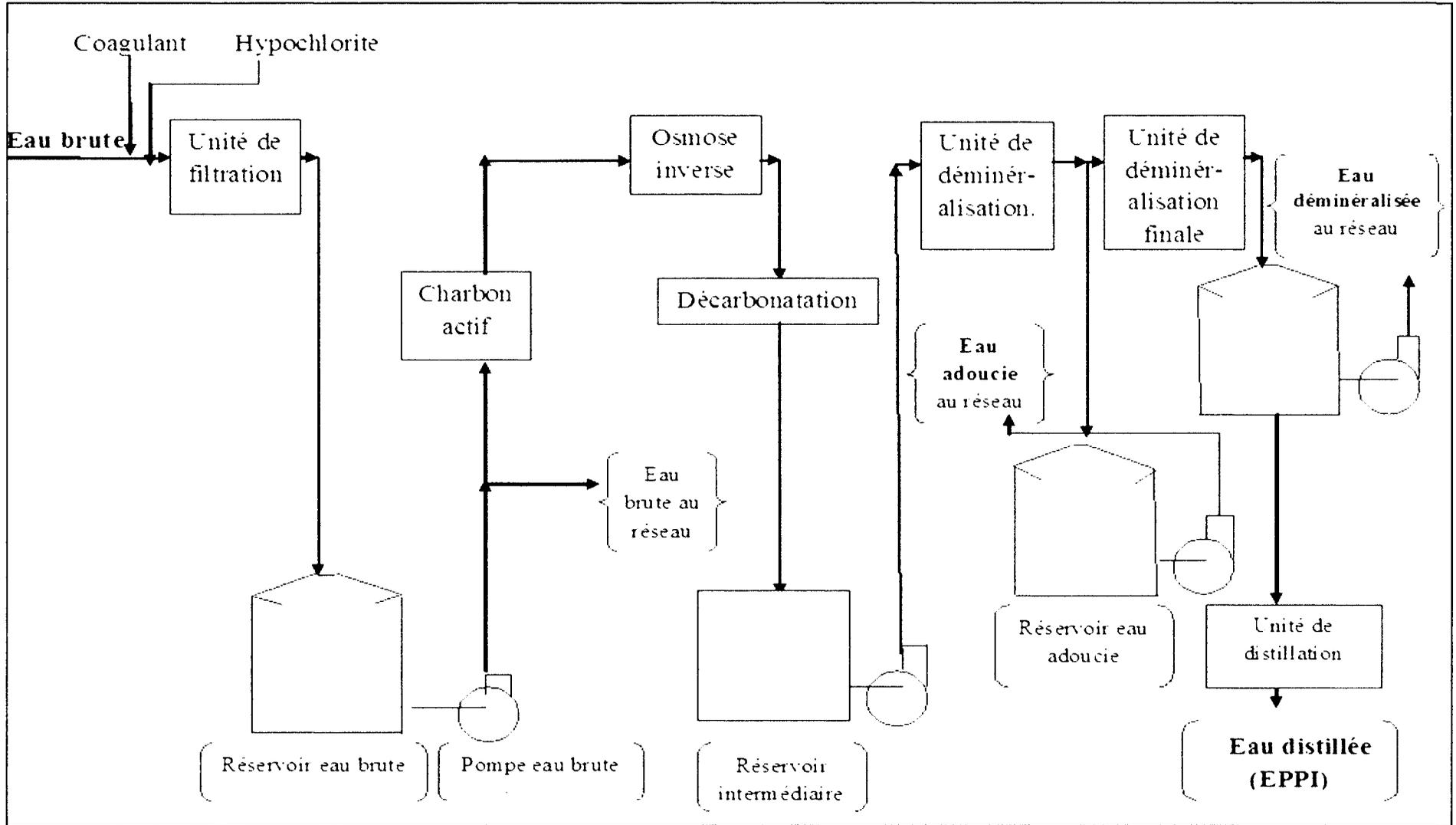
L'eau d'alimentation (eau déminéralisée) est préchauffée par l'EPPI déjà produite puis injectée dans la colonne de distillation. Un apport d'énergie au niveau de la colonne (vapeur sous pression de 0,4-0,6) vaporise l'eau d'alimentation en tête de colonne. La vapeur produite est comprimée (à l'aide du compresseur) et atteint une température de 120°C. Cette vapeur à haute température est ramenée par une canalisation dans le distillateur où elle se condense et provoque l'évaporation d'eau déminéralisée.



- (1) : Echangeur thermique EPPI surchauffée / eau d'alimentation.
- (2) : Echangeur thermique alimenté en vapeur industrielle servant à chauffer l'eau de la colonne jusqu'à ébullition.

**Figure 14 : Principe de la distillation par thermocompression.[20]**

Figure 15: Schéma du traitement de l'eau.



## II.2. Méthodes de préparation des produits :

• **Principe de fabrication :** Le principe de fabrication des deux solutions injectables est simple, il repose sur la dissolution des principes actifs dans leur solvant approprié. Le piroxicam et le diclofenac étant donné qu'ils sont faiblement solubles dans l'eau donc leur solvant préférentiel est constitué d'un mélange (alcool + propylène glycol) additionnée d'eau pour préparation injectable pour permettre une dissolution maximale des PA.

La solution de principe actif diclofenac, subit une filtration stérilisante dans des rampes de filtration tandis que la solution de Piroxicam subit une filtration clarifiante suivie d'une stérilisation à la chaleur humide dans des autoclaves.

### A. PRIXAM® (20mg /ml)

La préparation de cette solution injectable passe par les étapes suivantes :

#### ❖ Etape 0 : Pesée de matière première (MP)

- Piroxicam
- Di-hydrogénophosphate de sodium
- Nicotinamide
- Alcool éthylique
- Alcool benzélique
- Propylène glycol
- EPPI

On laisse les sacs contenant les MP exposés au rayonnement UV pendant 30 minutes dans le local de préparation.

#### ❖ Etape 1 : Dissolution et mélange des MP

On prépare d'abord une solution de soude 1N pour l'ajustement du pH .

Dissolution des MP :

- Solution A : Introduire dans le réacteur en inox les quantités nécessaires de propylène glycol et d'alcool benzélique et laisser agiter pendant 20 minutes.
- Solution B : Faire disperser la quantité du piroxicam dans l'alcool éthylique et ce dans un autre récipient en inox, agiter la solution pendant 10 minutes.
- Solution C : Faire dissoudre la quantité du tampon ( Di-hydrogénophosphate de Na<sup>+</sup> dihydraté) avec l'EPPI dans un 2<sup>ème</sup> récipient en inox et agiter la solution pendant 10 minutes.

- Solution D : Faire dissoudre la quantité de nicotinamide dans l'EPPI dans un récipient en inox, agiter la solution pendant 15 minutes.

Introduire la solution B dans le réacteur contenant la solution A, laisser agiter pendant 20 minutes.

Ajouter la solution C au mélange précédant puis laisser agiter pendant 15 minutes.

Ajuster le pH du mélange (A+B+C) à 8,5 à l'aide de la solution de soude et laisser agiter pendant 15 minutes.

Ajouter la solution D au mélange (A+B+C) et laisser agiter pendant 10 minutes.

Ajuster le volume final avec l'EPPI en vrac et poursuivre l'agitation pendant 30 minutes.

#### **Remarques :**

L'incorporation de la soude doit se faire progressivement sous agitation et faible barbotage d'azote jusqu'à disparition de l'aspect laiteux et l'obtention d'une solution limpide de couleur jaunâtre.

Toutes les opérations précédentes se déroulent sous UV et barbotage d'azote à débit faible et à une température de 30°C. l'EPPI utilisée pour la préparation est de 30°C.

#### **❖ Etape 2 : Filtration**

Effectuer une filtration clarifiante à l'aide d'un filtre de porosité 0,45µm. Le filtrat est recueilli dans des ballons de récolte en verre ambré préalablement stérilisés au niveau de la chambre de remplissage (ZAC A).

#### **❖ Etape 3 : Conditionnement primaire**

Le remplissage de la solution préparée s'effectue dans des ampoules ambrées de 1ml (à cause de la sensibilité du principe actif « Piroxicam » à la lumière) sous flux d'azote en utilisant la technique de remplissage à l'aiguille puis au scellage automatique de ces ampoules stérilisées à l'étuve au préalable.

**Remarque :** Les pièces de machines et les tuyaux en contact avec la solution auront été préalablement stérilisés à l'autoclave pendant 20 minutes à 121°C.

❖ **Etape 4 : Stérilisation à l'autoclave et test d'étanchéité :**

• **Stérilisation à l'autoclave :**

Technique : Stérilisation par la chaleur humide.

Conditions de stérilisation : 121°C pendant 15 minutes.

• **Test d'étanchéité :**

Le test d'étanchéité est réalisé dans le même autoclave par la méthode sous vide.

Après remplissage les ampoules vont être transférées dans des chariots vers le local de stérilisation. Avant d'introduire le chariot à l'intérieur de l'autoclave on doit placer le papier indicateur (témoin de stérilisation) au niveau des trois étagères (haut, milieu et bas) tout en mentionnant clairement : le nom du produit, date de stérilisation et le niveau.

✓ **Autoclavage :**

Au niveau de l'autoclave le produit passe par les phases suivantes :

▪ **Phase 1 : le prétraitement**

Il s'agit de substituer entièrement l'air (purge) contenu dans la chambre par de la vapeur d'eau et de créer ainsi les conditions d'humidité et de T° optimale pour la phase de stérilisation ( 2bar et 121°C).

Dans cet autoclave, l'évacuation d'air hors de la chambre s'effectue par la méthode de pré-vide, c'est une succession de purge et d'injection de vapeur (3x15min) ce qui permet d'obtenir dans la chambre de la vapeur d'eau de moins au moins mélangée à l'air jusqu'à atteindre 100% de vapeur à la fin du prétraitement.

▪ **Phase 2 : le plateau de stérilisation**

La stérilisation commence lorsque la T° et la pression choisies sont atteintes et dure 15 minutes.

A la fin du plateau, l'ouverture d'une vanne permet l'évacuation de la vapeur hors de la chambre, la pression chute rapidement et la T° baisse également.

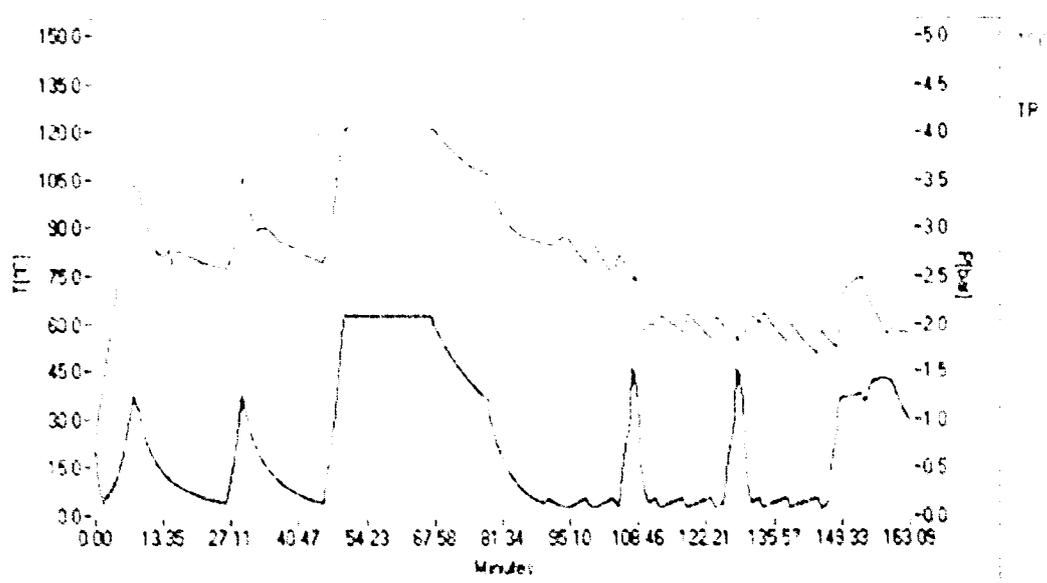
▪ **Phase 3 : test d'étanchéité**

L'étanchéité des ampoules de PRIXAM<sup>®</sup> s'effectue par la méthode sous vide (impossibilité d'utiliser le bleu de méthylène à cause de leur conditionnement dans des ampoules ambrées) à une température de 60°C par une succession de vide et d'injection de vapeur (3x15min).

▪ **Phase 4 : lavage**

La dernière phase au niveau de l'autoclave est le lavage des ampoules par l'eau déminéralisée pendant 5 minutes.

Le retour à la pression atmosphérique se fait grâce à une entrée d'air filtré afin de pouvoir effectuer une ouverture de porte. Cette entrée d'air doit se faire à l'aide d'un filtre à air " très haute efficacité " retenant toutes les particules de dimensions supérieures à 1mm et n'autorisant le passage que de 0,1% au maximum de particules comprises entre 0,3mm et 1mm.



**Figure 16 : Diagramme représentant le cycle de stérilisation et le test d'étanchéité des ampoules injectables de Prixam® (TE01 : T° de la chambre / TP : T° de la chemise / TP : Pression ).**

A la fin du cycle, on s'assure du changement de couleur vers le noir de l'indicateur de passage et on décharge les ampoules vers le local de séchage.

❖ **Etape 5 : Mirage optique**

Le mirage optique de la solution injectable, également appelé « inspection visuelle », est un essai prescrit par les diverses pharmacopées, qui a pour but d'identifier de manière systématique toute contamination particulaire et d'éliminer les ampoules concernées.

La pharmacopée européenne définit une contamination particulaire comme : « les particules étrangères, non dissoutes, mobiles autres que des bulles de gaz, qui se trouvent involontairement dans ces solutions ».

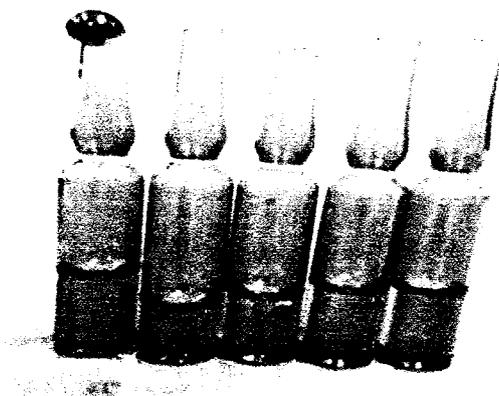
Au niveau du site de production des solutions injectables de SAIDAL , le mirage optique s'effectue de manière semi automatique à l'aide d'un dispositif appelé «Mireuse».

Au cour du contrôle optique les ampoule mirées bonnes sont récupérées et les ampoules mauvaises qui présentent les défauts suivants sont éjectées :

- Ampoules mal soudées.
- Ampoules vides.
- Ampoules contenant des particules.
- Ampoules présentant des volumes hors limites.
- Ampoules présentant des hauteurs hors limites.

**TableauXIV: Spécifications de remplissage des ampoules de Prixam®**

Ampoule de	Volume minimal	Volume maximal	Hauteur minimale	Hauteur maximale
1ml	0,9ml	1,1ml	58,0 mm	60,0mm



**Figure 17: Ampoules présentant des défauts au cours de remplissage « Prixam® ».**

**❖ Etape 6 : Etiquetage et conditionnement secondaire**

- Conformité de l'emplacement de l'étiquette sur l'ampoule.
- Conformité de l'impression d'identification du lot.
- Conformité par rapport au nombre d'ampoules par boîte.

## **B.CLOFENAL ® (75mg/3ml)**

La préparation de la solution injectable de Diclofénac sodique (75mg/3ml) passe par plusieurs étapes:

### **❖ Etape 0: Pesée de matière première**

- Diclofénac sodique
- Mannitol
- Méta bisulfite de sodium
- Alcool benzylique
- Propylène glycol
- EPPI

Les sacs contenant les MP sont exposés au rayonnement UV pendant 30 minutes dans le local de préparation pour les désinfecter.

### **❖ Etape 1: Dissolution et mélange des MP**

Cette étape se déroule à une température comprise entre 25°C et 30°C.

- **Solution A:** Dans le réacteur, faire dissoudre la quantité de mannitol nécessaire dans une quantité d'EPPI de 180L et laisser sous agitation et barbotage d'azote pendant 20 minutes.

- **Solution B:** Dans un récipient en inox, faire dissoudre la quantité du PA (diclofénac sodique) dans l'alcool benzylique et laisser sous agitation basse pendant 10 minutes.

Ajouter à cette solution (PA+Alcool benzylique) la quantité du propylène glycol nécessaire et laisser sous barbotage d'azote jusqu'à disparition de l'aspect laiteux et l'obtention d'une solution claire.

- **Solution C:** Dissolution de la quantité du métabisulfite dans 12L d'eau distillée dans un autre récipient et l'ajustement du pH de cette solution (pH=4) à 8 à l'aide d'une solution de soude à 4%.

- Transverser la solution B dans le réacteur contenant la solution A et laisser sous agitation et barbotage d'azote pendant 15 minutes.

- Introduire dans le réacteur la solution C et laisser le mélange sous agitation et barbotage d'azote pendant 15 minutes.

- Ajuster le volume final à 300L avec l'EPPI en vrac et poursuivre l'agitation sous barbotage d'azote pendant 15 minutes.

## ❖ Etape 2: Pré-filtration et filtration stérilisante

On effectue d'abord une pré-filtration (filtration clarifiante) à l'aide d'un filtre de porosité  $0,45\mu\text{m}$  suivie d'une filtration stérilisante.

La filtration stérilisante s'effectue aussi proche que possible du point de remplissage sous pression d'un gaz inerte (azote) à l'aide d'un filtre à cartouche de porosité  $0,22\mu\text{m}$ .

Le filtrat est recueilli dans des ballons en verre transparent préalablement stérilisés qui se trouvent au niveau de la chambre de remplissage.

Le recueillement et la répartition de la solution injectable stérile se font de manière aseptique dans une enceinte stérile (chambre de remplissage : ZAC A), ceci entraîne un certain nombre de précautions à suivre rigoureusement :

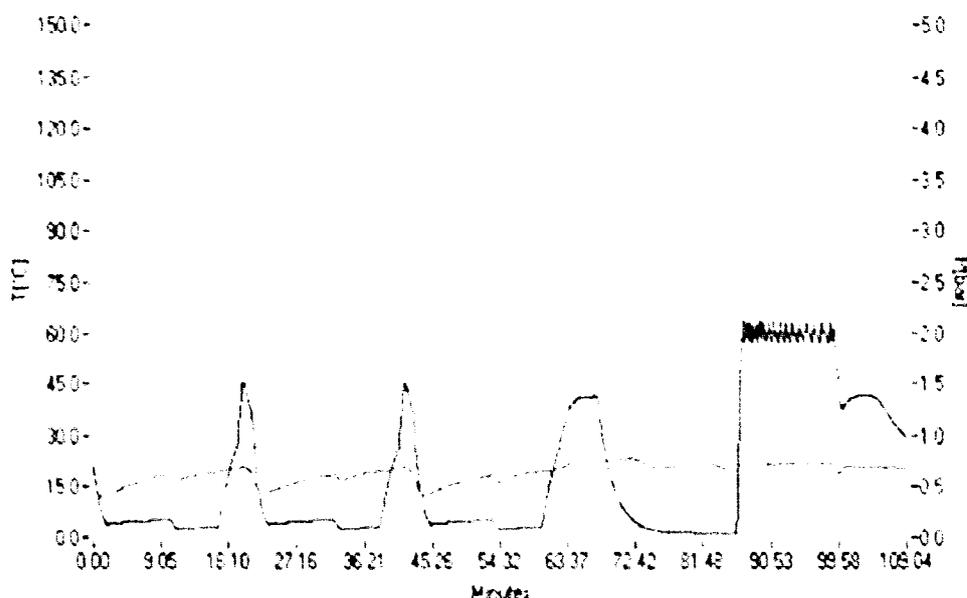
- ✓ Tout le matériel de filtration et de répartition doit être stérilisé au préalable.
- ✓ On doit partir d'une solution aussi pauvre en germe que possible.
- ✓ On doit assurer un débit régulier : éviter toute surpression et ne pas prolonger la filtration.
- ✓ Les filtres à cartouche sont réutilisables, donc ils doivent être contrôlés avant et après chaque utilisation car leur porosité peut évoluer.

## ❖ Etape 3: Conditionnement primaire

Le remplissage de la solution préparée s'effectue dans des ampoules transparentes de 3ml sous flux d'azote en utilisant la technique de remplissage à l'aiguille puis au scellage automatique de ces ampoules stérilisées à l'étuve au préalable.

## ❖ Etape 4: test d'étanchéité

Le test d'étanchéité est réalisé dans un autoclave par la méthode sous vide (impossibilité d'utiliser le bleu de méthylène ( $50^{\circ}\text{C}$ ) à cause de la sensibilité du diclofénac à la chaleur) à une température de  $28^{\circ}\text{C}$  par une succession de vide et d'injection de vapeur ( $3 \times 15\text{min}$ ) suivie d'un lavage des ampoules par l'eau déminéralisée pendant 15 minutes, évacuation d'eau et retour à la pression atmosphérique afin de pouvoir effectuer une ouverture de porte.



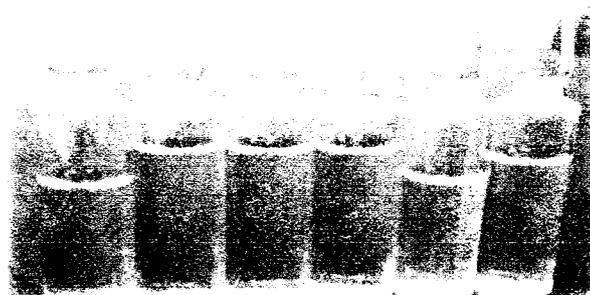
**Figure 18: Diagramme représentant le test d'étanchéité des ampoules injectable de Clofenal®.**  
 (TE01: T° de la chambre / T° de la chemise / TP: Pression ).

- déchargement des ampoules vers le local de séchage.

❖ Etape 5: Mirage optique.

**Tableau XV: Spécifications de remplissage des ampoules de Clofenal®.**

Ampoule de	Volume minimal	Volume maximal	Hauteur minimale	Hauteur maximale
3ml	3ml	3,1ml	69,0 mm	70,0mm



**Figure 19 : Ampoules présentant des défauts au cours de remplissage « Clofenal® ».**

❖ Etape 6: Etiquetage et conditionnement secondaire.

**Tableau XVI : Schéma de fabrication.**

Etapas	Opérations	Contrôles en cours
0	Pesée des MP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrôle de la stérilité de la salle de remplissage</li> <li>• Stérilisation du matériel et des articles de conditionnement</li> <li>• Contrôle de l'EPPI</li> <li>• Conformité des MP, AC et des pesées</li> <li>• Vérification du niveau d'agitation</li> <li>• Vérification et réglage du système de barbotage d'azote</li> </ul>
1	Dissolution et mélange des MP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrôle de la dispersion du PA dans l'alcool éthylique (Prixam<sup>®</sup>)</li> <li>• Contrôle de la solubilité et l'aspect des différentes solutions</li> <li>• Contrôle du pH du mélange (avant et après ajustement du volume final)</li> <li>• Contrôle du volume final</li> <li>• Détermination du titre en PA et alcool benzylique, mesure du pH.</li> </ul>
2	Filtration	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test d'intégrité des filtres avant et après filtration</li> <li>• Détermination du titre en PA et l'alcool, pH (après filtration)</li> </ul>
3	Conditionnement primaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• contrôle du volume et de la soudure de l'ampoule</li> <li>• contrôle du produit semi-fini : pH, titre en PA et en conservateur</li> </ul>
4	Stérilisation a l'autoclave et test d'étanchéité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrôle de la T° et la durée de stérilisation (Prixam<sup>®</sup>)</li> <li>• Contrôle de l'étanchéité des ampoules</li> </ul>
5	Mirage optique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrôle de la limpidité de la solution et l'absence de particules</li> <li>• Contrôle du volume, de la hauteur et de la soudure</li> </ul>
6	Etiquetage et conditionnement secondaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conformité de l'emplacement de l'étiquette sur l'ampoule</li> <li>• Conformité de l'impression d'identification du lot</li> <li>• Conformité par rapport au nombre d'ampoules par boîte</li> </ul>

## II.3. Méthodes de contrôle :

### II.3.1. Contrôle microbiologique de l'air des surfaces et du personnel de la ZAC :

#### Contrôle particulaire de l'air

- **Objectif** : détection de toute variation de la qualité d'air dans la ZAC.
- **Méthode** : par des compteurs particulaires fixes.

Un volume d'air prédéfini est prélevé de façon régulière, et tout dépassement du seuil entraîne une mise en alarme du système.

Ce contrôle permet de montrer que la classification de la salle est maintenue.

#### Contrôle microbiologique de l'air

- **Objectif** : Le contrôle de la contamination microbiologique de l'air dans les ZAC.

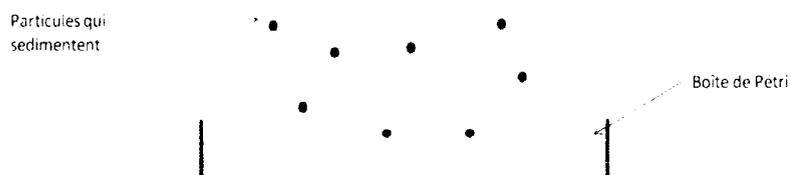
- **Méthode** : méthode de boîte de pétri (par sédimentation : prélèvement passif de l'air) :

Des boîtes de pétri contenant un milieu gélosé (le soja agar) sont laissées ouvertes à raison d'une boîte par mètre carré pendant une durée prédéterminée (quatre heures pour éviter une éventuelle perte de fertilité du milieu de culture en raison de son dessèchement), afin de recueillir les particules par sédimentation.

- **Fréquence** :

Contrôle de routine quotidien sauf le jeudi et vendredi.

Contrôle exceptionnel : à la demande ou en cas de problème.



**Figure 20: Méthode par sédimentation.**

### Contrôle microbiologique des surfaces

Toutes les surfaces des ZAC doivent faire l'objet d'un monitoring que se soient les sols, les murs ou les surfaces des équipements.

- **Méthode** : par écouvillonnage.

Un écouvillon est frotté contre la surface à contrôler. Cet écouvillon sert ensuite àensemencer des milieux de cultures. Il s'agit d'un contrôle qualitatif.

### Contrôle microbiologique du personnel

Des échantillons microbiologiques des surfaces de gants de chaque opérateur doivent être prélevés par des empreintes de gants sur les boîtes de sédimentation avant et pendant la production, afin de déterminer leur contamination microbiologique.



**Figure 21 :Prélevement microbiologique des empreintes de gant d'un opérateur.**

**Tableau XVII:Limites recommandées de contamination microbiologique dans les ZAC.[2]**

Classe	Boîte de pétri (diamètre 90mm)(ufc /4 heures)	Empreinte de gant (5doigts)(ufc/gant)
A	< 1	< 1
B	5	1
C	50	-

### II.3.2. Contrôle des filtres à cartouches (Test t'intégrité) :

- **Objectif** : le test d'intégrité à pour but le contrôle de fiabilité et d'efficacité de rétention particulaire et microbienne du filtre.
- **Méthode** : test de débit d'air (test de diffusion).
- **Fréquence** : avant et après chaque opération de filtration.

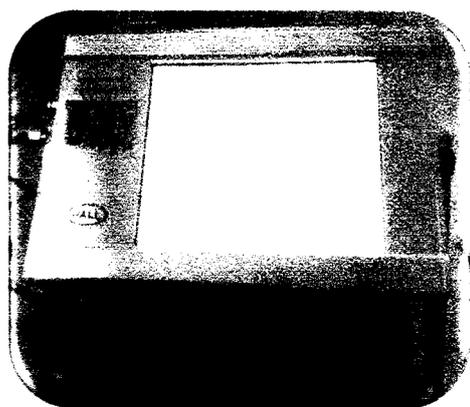


Figure 22 : Appareil de contrôle d'intégrité des filtres « Palltronic ».



Figure 23 : Dispositif de mouillage de cartouche.

- **Principe** : Mesure de débit de diffusion d'air, à travers la membrane mouillée, sous une pression de 900 mbar et pendant une durée de 5 minutes.

Débit maximal = 10,1 ml/min

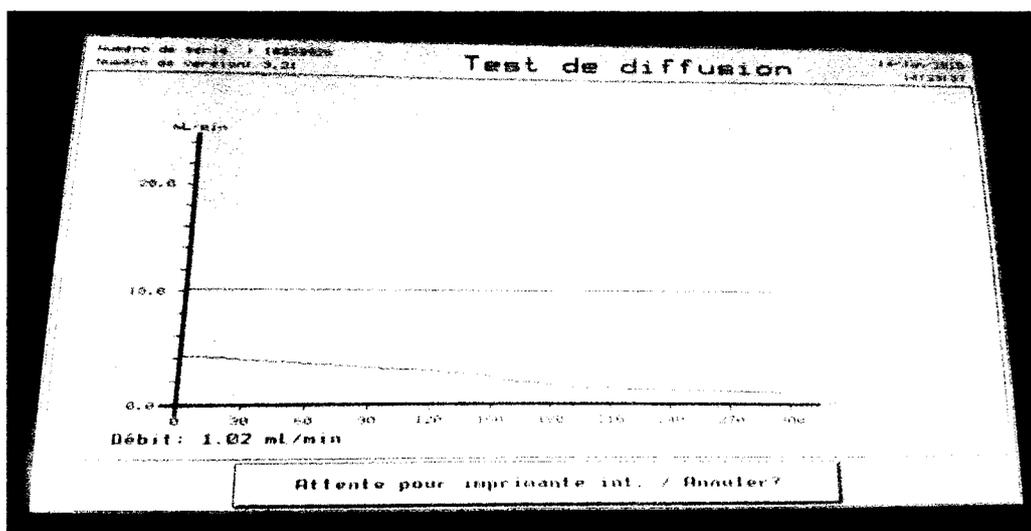


Figure 24 : Test de diffusion.

### II.3.3. Contrôle des matières premières

Le contrôle des matières premières rentrants dans la composition des deux produits Prixam<sup>®</sup> et Clofenal<sup>®</sup> se fait à la réception selon les spécifications de la monographie en vigueur tel que la pharmacopée européenne ou des méthodes internes.

### II.3.4. Contrôle physico-chimique du produit fini

#### 1) Aspect :

Selon la Pharmacopée Européenne, l'aspect des solutions injectables est estimé par un simple contrôle visuel des ampoules et de leurs contenus

#### 2) volume extractible :

Sa détermination s'effectue par le calcul du volume moyen contenu dans cinq ampoules selon la formule suivante :

$V_m$  : volume moyen (en ml).

$V_c$  : volume contenu dans le cylindre (en ml).

$N$  : nombre d'ampoules utilisées.

$$V_m = V_c / N$$

#### 3) pH :

Selon l'USP (2007), le pH d'une solution aqueuse est le cologarithme décimal de la concentration de la solution en ions hydronium. Sa détermination est effectuée par mesure de la différence de potentiel entre deux électrodes judicieusement choisies en les plongeant dans la solution à examiner. (Le pH-mètre).

#### 4) Dosage et identification :

##### A. Par HPLC pour « Prixam » :

\* **L'HPLC** : Chromatographie Liquide à Haute Pression est une chromatographie sur colonne avec élution en phase liquide dont le principe de séparation est basé sur le partage des solutés à analyser entre deux phases:

- Une phase stationnaire sous forme de gel tassé dans une colonne ; elle permet la rétention des solutés.
- Une phase mobile liquide, permettant l'entraînement des solutés fixés sur la colonne. [15]

\* **Principe** : Elle est fondée sur des phénomènes d'adsorption, de partage, d'échange d'ions ou d'exclusion. [15]

★ **Conditions opératoires :**

- Longueur d'onde : 254 nm.
- Colonne : C18 lichrospher 100 RP-18 (5µm) (4,6x250mm).
- Phase mobile : Tampon phosphate (pH=7,65)/Méthanol 60/40(v/v).
- Débit : 1ml/min.
- Volume à injecter : 20µl.

**B. Par UV pour « Clofenal<sup>®</sup> » :**

★ **Principe :** La spectroscopie d'absorption dans l'UV est une méthode basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée.

★ **Appareil :** l'appareil utilisé est un spectrophotomètre utilisé pour l'étude des régions ultraviolettes et visibles du spectre qui est constitué par un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 200-800 nm, et par un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance.

Après identification par spectrophotométrie d'une solution de standard et d'échantillon, on calcule le titre du diclofenac sodique dans la solution injectable Clofenal<sup>®</sup> en utilisant l'absorbance maximale des deux solutions ( $\lambda=275$  nm).

T : titre en (mg/3ml).

Aech : absorbance de l'échantillon.

Astd : absorbance du standard.

Pstd : poids du standard.

Vech : volume d'échantillon.

Pi : puissance.

Vi : volume total d'une ampoule de Clofenal (3ml).

$$T = \frac{Aech}{Astd} \times \frac{Pstd}{Vech} \times Pi \times Vi$$

### II.3.5. Contrôle Microbiologique

#### 1. Test de stérilité :

- **Objectif :**

Vérifier l'absence de contaminations bactériennes et fongiques dans les préparations pharmaceutiques obligatoirement stériles comme les solutions injectables. L'essai de stérilité permet la recherche de bactéries anaérobies et aérobies, des levures et des moisissures.

- **Conditions opératoires :**

L'essai de stérilité est réalisé dans des conditions aseptiques; il est de ce fait effectué sous hotte à flux laminaire, dans une chambre spéciale (ZAC A).

Les conditions dans lesquelles est réalisé l'essai sont régulièrement vérifiées par des prélèvements adéquats effectués dans la zone de travail et par des contrôles appropriés.

#### 2. Test de fertilité (challenge test) :

- **Objectif :**

S'assurer de la qualité des milieux de culture utilisés, par introduction de quelques germes (aérobies et anaérobies).

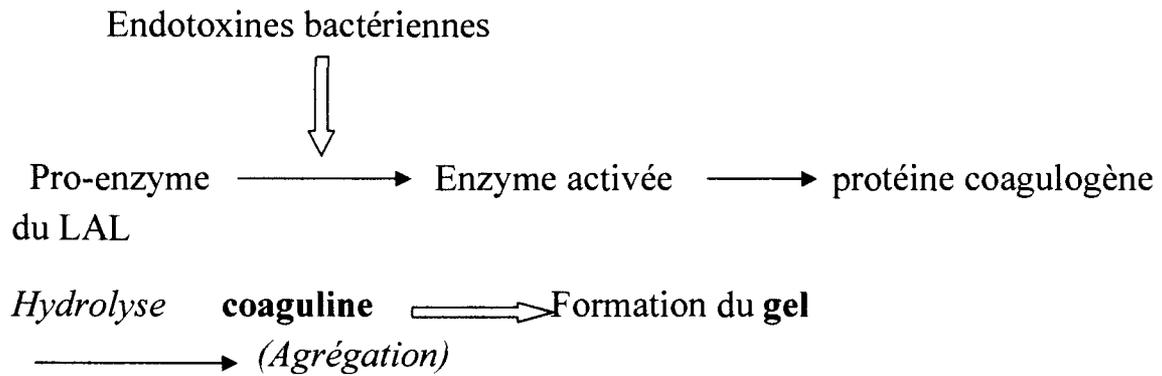
### II.3.6. Contrôle toxicologique :

#### 1. Recherche des endotoxines bactériennes par le test LAL :

- **Objectif :**

L'essai des endotoxines bactériennes a pour but la détection ou la quantification in vitro des endotoxines produites par les bactéries Gram négatives, au moyen d'un Lysat d'Amoebocytes de Limule (LAL). Cet essai peut être réalisé par la technique de la gélification (induction de la formation d'un gel) qui est la méthode standard pour sa simplicité de lecture du résultat (essai positif ou négatif). Celle -ci repose sur la présence ou l'absence de gélification visible à l'œil nu.

❖ **Le lysat d'amoebocytes** est un réactif extrait des cellules sanguines (amoebocytes de Limule) et lyophilisé par la suite. Les endotoxines bactériennes activent une pro-enzyme du réactif Lysat d'amoebocyte de Limule ; ceci conduit à l'hydrolyse de coagulogène en coaguline insoluble. Une certaine quantité d'endotoxines est nécessaire pour activer l'enzyme gélifiante et former un gel comme le démontre le schéma suivant :



Ce test constitue un paramètre de sécurité, il nous permet de savoir si le procédé de dépyrogénéation a été réussi car l'absence de substances pyrogènes est un critère très important lorsqu'il s'agit des produits injectables ; de ce fait, l'essai doit être effectué dans une salle propre réservée uniquement à la recherche d'endotoxines, à l'abri des courants d'air et des déplacements du personnel ; le matériel utilisé doit être apyrogène, exempt d'endotoxines.

*Discussion  
générale*

## Discussion des procédés de fabrication des formes pharmaceutiques choisies pour l'étude

### I. Formulation galénique :

	<b>Prixam ®</b>	<b>Clofenal ®</b>
PA	Piroxicam	Diclofenac sodique
Solvant	Alcool éthylique, alcool benzylique, propylène glycol, EPPI	Alcool benzylique, propylène glycol, EPPI
Autres excipients	Di-hydrogénophosphate de sodium dihydraté	Mannitol
	Nicotinamide	Méta bisulfite de sodium
	Acide chlorhydrique	la soude
	la soude	

Selon le tableau, on remarque qu'il s'agit de formulation de solution injectable avec un solvant organique qui est le mélange (alcool + propylène glycol) additionnée d'eau pour préparation injectable.

Cette formulation organique est justifiée par rapport aux propriétés de solubilité des deux principes actifs (piroxicam et diclofenac sodique). Selon la Pharmacopée Européenne :

★ **Piroxicam :**

- ✓ Pratiquement insoluble dans l'eau.
- ✓ Peu soluble dans l'éthanol.
- ✓ Soluble dans le propylène glycol.

★ **Diclofenac sodique :**

- ✓ assez soluble dans l'eau.
- ✓ Soluble dans le propylène glycol.

La solubilité optimale est recherchée pour les solutions injectables pour que le principe actif ne se recristallise pas sous certaines conditions par exemple l'effet de la chaleur lors de la stérilisation ou le vide lors du remplissage des ampoules. Ce risque de recristallisation peut d'une part compromettre l'efficacité du principe actif qui est sensé être soluble en vue d'une biodisponibilité immédiate et d'autre part constitue un risque d'embolie des artères dû à la présence de ces particules insolubles. Les produits de références principes correspondants aux deux produits présentent la même composition qualitative. Il s'agit des produits

Feldene<sup>®</sup> solution injectable (20mg/1ml) (laboratoire PFIZER) pour le piroxicam et le Voltarène<sup>®</sup> solution injectable (75mg/3ml) (laboratoire Novartis Pharma SA) pour le diclofenac sodique.

➤ **Rôle des autres excipients dans la formule :**

★ **Prixam<sup>®</sup> :**

- Le Di-hydrogénophosphate de sodium dihydraté : agent tampon.
- Nicotinamide : anesthésiant.
- Acide chlorhydrique et la soude : ajustement du pH.

Le piroxicam est facilement soluble dans un mélange de solvant organique / eau si la valeur du pH de la solution est convenablement tamponnée à un pH d'environ 8-9. Si le pH de la solution s'écarte légèrement de façon à se rapprocher de la valeur 7, une réduction considérable du degré de solubilité aura lieu et une cristallisation du piroxicam peut se produire. Pour cette raison il est nécessaire d'ajuster le pH de la solution de piroxicam à l'aide d'une solution de soude caustique et d'ajouter un tampon phosphate pour tamponner le pH et maintenir sa valeur dans un intervalle compris entre 8-9. [25]

Le nicotinamide : cette matière ne présente pas un rôle technologique dans la formule et étant donné que cette molécule présente des propriétés anesthésiantes il est plausible qu'elle a été ajoutée pour atténuer la douleur à l'endroit de l'injection causée par les solvants organiques de la préparation.

★ **Clofenal<sup>®</sup> :**

- Mannitol : agent d'ajustement de tonicité.
- Méta bisulfite de sodium : antioxydant ou agent stabilisant.
- La soude : ajustement du pH.

Pour ce produit le mannitol est introduit dans la formule pour ramener à l'isotonicité la solution injectable quand celle-ci est très loin de la pression osmotique physiologique qui est de 279 mosmol/l.

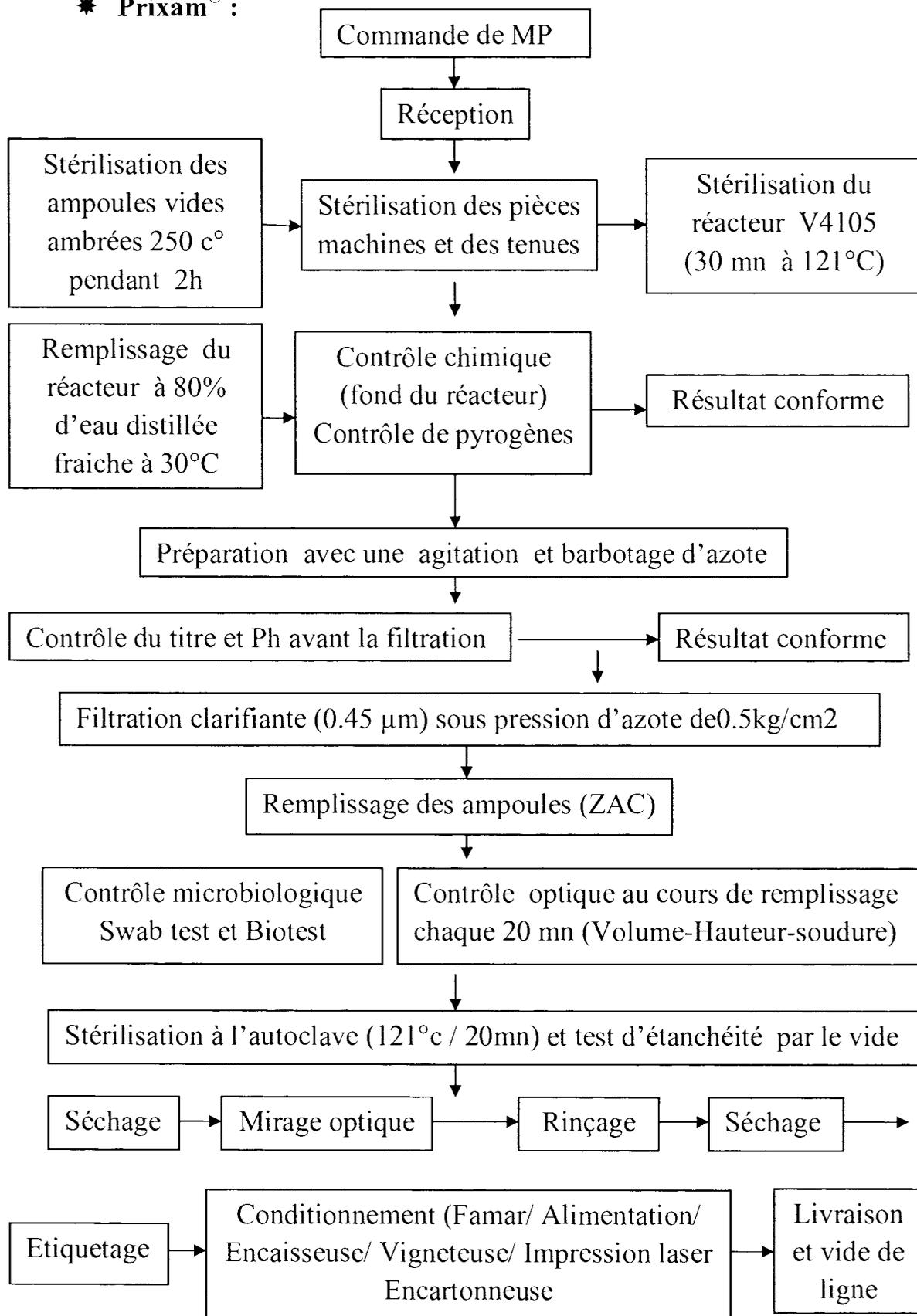
D'autre part un agent antioxydant a été utilisé qui est argumenté par la susceptibilité du diclofenac à s'oxyder en solution ce qui nécessite l'utilisation d'antioxydant de la famille des sels de sulfites. [18]

Il est à signaler que cette formulation n'est pas tamponnée mais plutôt ajustée à une valeur de 8 à 9 [18] car la solubilité du diclofenac ne nécessite pas une valeur étroite de pH justifiant l'introduction de système tampon.

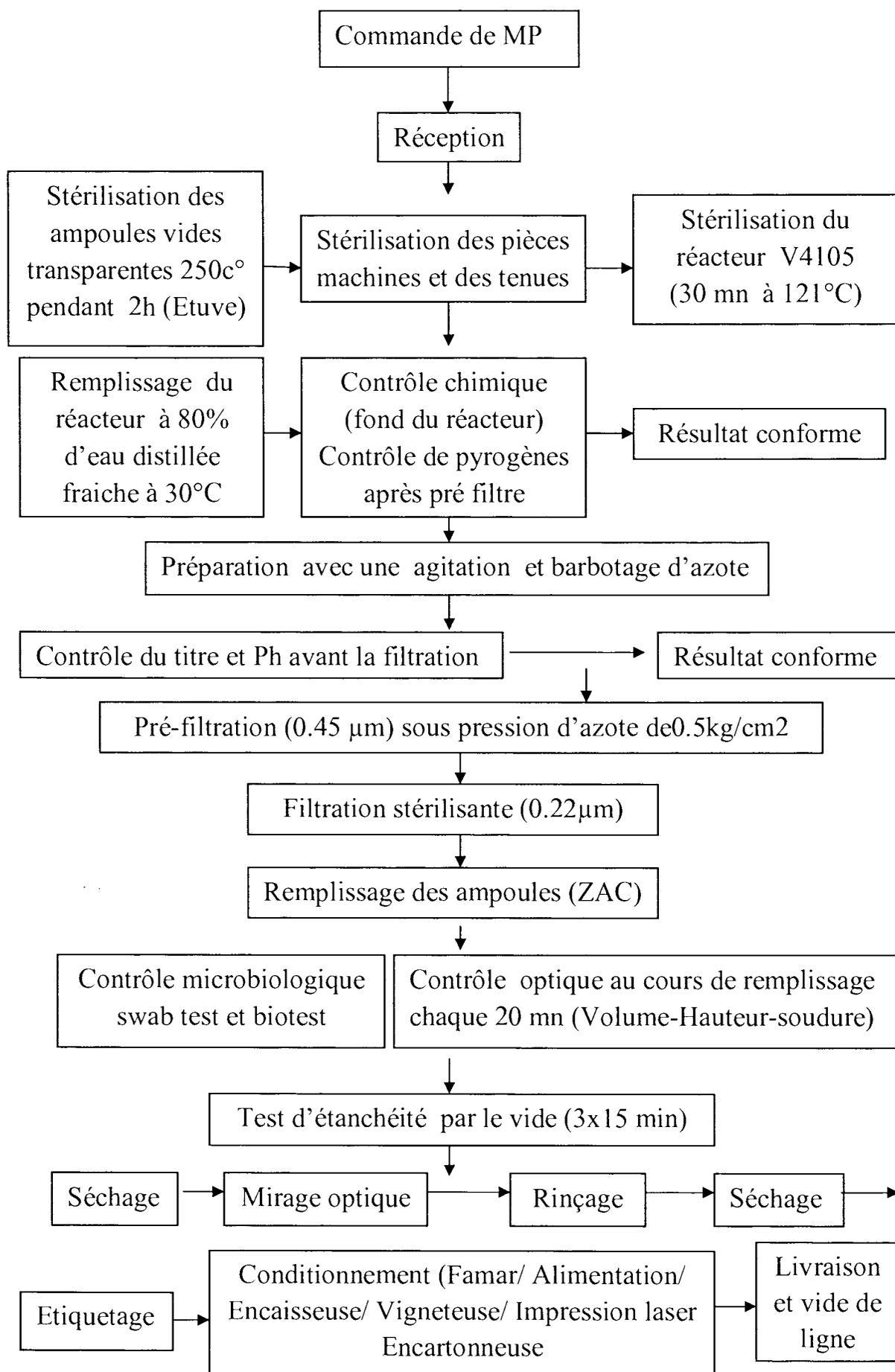
## II. Procédés de fabrication :

Les deux schémas de fabrication du diclofenac et du piroxicam sont représentés dans les figures ci-après :

### \* Prixam<sup>®</sup> :



★ Clofenal<sup>®</sup> :



**Tableau XVIII : Comparaison entre les procédés de fabrication de  
Prixam® et Clofenal® solutions injectables**

<b>Prixam®</b>	<b>Clofenal®</b>
Pesée de matière première	Pesée de matière première
Dissolution et mélange des MP	Dissolution et mélange des MP
filtration clarifiante	Pré- filtration et filtration stérilisante
Conditionnement primaire	Conditionnement primaire
Stérilisation à l'autoclave et test d'étanchéité	test d'étanchéité
Mirage optique	Mirage optique
Etiquetage et conditionnement secondaire	Etiquetage et conditionnement secondaire

➤ Au vue des deux procédés de fabrication des deux produits le diclofenac et le piroxicam nous remarquons que l'un des procédés de fabrication celui du piroxicam empreinte la technique de stérilisation par la chaleur humide à l'autoclave alors que le deuxième procédé se fait uniquement par la filtration stérilisante ne faisant pas appel à l'élévation de la température.

Cette différence réside en fait dans la sensibilité des deux principes actifs vis-à-vis de la température. Le diclofenac serait sensible à des traitements thermiques pouvant dégrader la molécule et la rendre ainsi inactive ce qui a donc orienté la stérilisation de ce produit par la technique de filtration stérilisante. [28]

➤ La préparation des deux solutions injectables s'effectue sous barbotage d'un gaz inerte insoluble dans l'eau qui est l'azote. Le rôle d'azote dans le procédé de fabrication est d'assurer la prévention de l'oxydation par le remplacement de l'oxygène présent dans les lignes du procédé. Et d'autre part assurer la prévention de la contamination des solutions injectables par l'élimination des contaminants. **Anonyme 5**

### **III. Conditionnement :**

<b>Prixam®</b>	<b>Clofenal®</b>
Ampoule en verre type I ambré	Ampoule en verre type I transparent

➤ Le conditionnement de deux solutions injectables Prixam® et Clofenal® est effectué dans des ampoules en verre de type I ou verre borosilicaté qui selon la pharmacopée Européenne est un verre neutre qui en raison de sa composition (des quantités importantes d'oxydes borique, d'oxydes d'aluminium alcalins

et/ou d'oxydes alcalino-terreux), présente une forte résistance hydrolytique et une forte résistance aux chocs thermiques et donc il convient pour la plupart des préparations parentérales subissant une stérilisation par la chaleur. [6]

➤ Dans notre cas, on ne peut pas utiliser le verre type II car il convient en général pour des préparations aqueuses pour usage parentéral de pH inférieur à 7, le verre type III convient pour les préparations en véhicule non aqueux pour usage parentéral, pour les poudres pour usage parentéral et pour les préparations pour usage non parentéral. [8]

➤ On a utilisé des ampoules en verre ambré pour le conditionnement de la solution injectable de Piroxicam® à cause de la sensibilité du principe actif (Piroxicam) à la lumière, cela a été confirmé par les travaux de M.Aminuddin et al (2011) qui ont montrés que la lumière a un effet considérable sur la dégradation de piroxicam dans des solutions aqueuses. [25]

Par contre le conditionnement de la solution injectable de Clofenal® a été effectué dans des ampoules en verre transparent à cause de la non sensibilité du principe actif à la lumière. [28]

#### **IV. Locaux :**

Les deux produits sont fabriqués dans le même atelier donc ils subissent les mêmes conditions environnementales de température et de charge particulaire et microbienne. Sauf au niveau de la stérilisation, le Piroxicam® subit une stérilisation par la chaleur à l'autoclave après le remplissage et le Clofenal® une filtration stérilisante avant le remplissage.

# *Conclusion*

## Conclusion

Les préparations injectables représentent de nos jours une forme galénique d'intérêt majeur en thérapeutique et en soins d'urgence ; néanmoins la fabrication et la mise au point pharmaceutique de ces formes nécessitent tout d'abord une connaissance parfaite du principe actif en terme de ses propriétés physico-chimiques et de sa stabilité dans les différentes conditions de température, d'humidité et de lumière. Mais aussi des moyens colossaux au niveau de la production industrielle notamment les locaux de fabrication qui doivent être de classe d'air très propre pour éviter les contaminations particulières et microbiennes , des équipements de fabrication et de stérilisation de pointe afin de garantir un maximum de sécurité et d'efficacité de ces produits destinés à être introduits directement dans l'organisme .

C'est ainsi que nous nous sommes intéressés dans le présent travail aux procédés de fabrication de deux formes injectables sous forme de solution appartenant à la même famille puisqu'il s'agit de deux médicaments anti-inflammatoires (le Diclofenac et le Piroxicam) mais dont le schéma de fabrication est complètement différent du point de vue méthode de stérilisation.

Cette expertise technique a été menée au niveau du complexe Antibiotical Saidal de Médéa qui est dotée d'atelier de fabrication et de conditionnement de formes stériles injectables de différentes classes thérapeutiques. Lequel site est spécialisé dans la production des formes injectables depuis plusieurs années voir des décennies le mettant au rang de leader national dans les formes injectables stériles.

Nous avons illustré à travers notre stage les motifs de choix de tel et de tel procédé de fabrication en s'appuyant sur les caractéristiques principales des principes actifs et les travaux antérieurs. En l'occurrence le choix de la nature du solvant par rapport à la solubilité des PA, le choix de la formule galénique, le choix de la technique de stérilisation par la chaleur humide pour (piroxicam) et par la filtration stérilisante pour le (diclofenac) selon la sensibilité des PA à la chaleur et enfin le choix de la nature de l'article de conditionnement (type de verre, transparence du verre..etc)

Au terme de notre étude nous avons pu démontrer les différences existants dans les deux procédés de fabrication notamment dans le choix de la technique de stérilisation , mais qu'il serait intéressant par ailleurs de poursuivre par une

étude de stabilité des principes actifs dans différentes conditions de température, pression, lumière, etc... et d'identifier les réactions de dégradation mises en jeu pour donner des arguments scientifiques quand au développement galénique de ces formes très sensibles.

*Références  
bibliographiques*

## Références bibliographiques

### ➤ Les ouvrages :

- [1]. A.Le Hir, J,-C.Chaumeil, D.Brossard, Pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9<sup>ème</sup> édition, Masson, Paris, pp 202-302, 2009.
- [2]. ANSM, Bonnes Pratiques de Fabrication, Bulletin officiel No 2014/1 bis, 2014.
- [3]. BCMI: Bureau Pour la Connaissance des Marchés Industriels, Guide de l'Ultra-Propreté, 2013
- [4]. D.Stora, Les différentes voies d'administration, Pharmacologie B.P Classes pharmacologiques, 4<sup>ème</sup> édition, Wolters Kluwer, France, pp 22-25, 2010.
- [5]. D.Stora, Pharmacologie et thérapeutique, 2<sup>ème</sup> édition, Wolters Kluwer, France, 2013.
- [6]. EDQM. Pharmacopée Européenne, 6<sup>ème</sup> édition, 2008.
- [7]. EDQM. Pharmacopée Européenne, 7<sup>ème</sup> édition, 2011.
- [8]. J,-M.Aiache, E.Beyssac, J,-M.Cardot, V.Hoffart et R.Renoux, Initiation à la connaissance du médicament, 5<sup>ème</sup> édition, Masson, Paris, pp 185-189, 234, 239-263, 269, 2008.
- [9]. J,-M.Gazengel, A,-M.Orecchioni, « Pharmacie galénique », Le préparateur en pharmacie guide théorique et pratique, 2<sup>ème</sup> édition, Lavoisier, Paris, pp 1458-1466, 2013.
- [10]. J.Peeters, Modalités de validation et de contrôle des autoclaves dans le cadre de l'inactivation confinées d'organismes génétiquement modifiés et/ou pathogènes, Institut scientifique de santé publique, Belgique, pp 7 ,2011.
- [11]. Lncpp , Cecomed, Gestion de la qualité BPL et BPF , 2010.
- [12]. M,-J.Mathieu, J,-M. Fonteneau, Le manuel porphyre du préparateur en pharmacie, Wolters Kluwer, France, pp 812, 2008.

[13]. M.Talbert, G.Willoquet, R.Gervais, 2011, Guide pharmaco clinique, Wolters Kluwer, France, pp 39-52.

[14]. M.Vaubourdolle, Médicaments, 3<sup>ème</sup> édition, Wolters Kluwer, France, pp 232-233, 2007.

[15]. P. Kamoun, Appareils et méthodes en biochimie et biologie moléculaire. Edition Flammarion, paris, pp 418, 1997.

[16]. P.Yannick, Assurance qualité de la centrale d'approvisionnement créés par pharmaciens sans frontière : application des normes ISO 9002, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en, université de Clermont I, pp 19, 1996.

[17]. R, -C .Rowe, P, -J .Sheskey, M , -E .Quinn ,Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth edition, Pharmaceutical Press, pp 17,64 , 2009.

[18]. Shimoda Biotech (PTY) LTD, 2004, Préparations stables et injectables comprenant du diclofénac, Belgique, EP1767219, 30/11/2004.

[19]. United states pharmacopoeial Convention, USP 30, 2007.

[20]. Y.Boudier, Qualification d'un système de production et de distribution d'eau pour préparations injectables. Pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université Toulouse III Paul Sabatier, pp 136, 2014.

➤ **Les articles :**

[21]. B.Dedewanou, Conditionnement pharmaceutique, Techniques de l'ingénieur. L'Entreprise industrielle, vol. AGL3, n°A9860, pp. A9860.1-A9860.20, 1994.

[22]. C,- R. Flynn, D. Kraus, M. McMaster, D. McNerney et P. Shah, Conteneurs pharmaceutiques en verre : une solution pour l'emballage primaire des parentéraux qui a fait ses preuves, La Vague, N° 34, pp 21-24, Juin 2012.

[23]. I.Limayem Blouza, « Fabrication des formes parentérales », Les préparations pour usage parentéral, université de Monastir, Tunisie, pp 39-40, 2014.

[24]. Laboratoire Lilly, Médicaments injectables, La production pharmaceutique, France, 2005.

[25]. M.Aminuddin , U.Nazim and I. Ahmad, Photo- and thermal degradation of piroxicam in aqueous solution , Revue « Indian journal of pharmaceutical sciences », Vol.73, N°4, pp 387-391, ( 2011).

[26].O. Chancel, « Un injectable stérile, c'est bien. Un injectable qui le reste, c'est encore mieux ! », La Vague, N° 33, pp 23-28, Février 2012.

[27]. P. JUNI, A. WS. RUTJES, and P. A. DIEPPE, Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case, British medical journal, Vol.324, p. 1287, 2002.

[28]. S.Derraji, M. EL M'Rabet, A. Dahchour , Y. Cherrah et A. Bouklouze, Journal of Materials and Environmental Science, Validation d'une méthode de dosage du diclofénac sodique par UV-visible : Application à la décontamination de ce principe actif par des Adsorbants Naturels, Vol.6 , N°3 , pp 820-821, (2015).

[29]. S.Pramanick, D.Singodia and V. Chandel, Excipient Selection In Parenteral Formulation Development, Pharma Times, Vol. 45, No. 3, 2013.

➤ **Les sites internet :**

**Anonyme 1:** <http://www.ultraproprete.com/dossierstechniques/normes/norme-nf-s-90-351.html>.

**Anonyme 2:** <http://www.iesv.org/article.php?idM=3&idA=11>.

**Anonyme 3:** <http://sante-medecine.commentcamarche.net>.

**Anonyme 4:**

<http://cleanroom.elis.com/fr/habillement/tenuesetaccessoires/combinaison-protection-absolue-pa/>

**Anonyme 5:** <http://www.industrie-techno.com/azote-choisir-sa-technologie-de-production.26015>

# *Annexes*

# Plan des annexes

**Annexe I :** Spécifications des produits finis.

- **Tableau I :** Spécifications de « PRIXAM<sup>®</sup> ».
- **Tableau II :** Spécifications de « Clofenal<sup>®</sup> ».

**Annexe II :** Spécifications des matières premières.

- **Tableau I :** Spécifications de Piroxicam.
- **Tableau II :** Spécifications de Diclofenac.

**Annexe III :** Flux physique de l'échantillon et flux informationnel de la matière première.

**Annexe IV :** Flux physique de l'échantillon et flux informationnel du produit intermédiaire.

**Annexe V :** Flux physique de l'échantillon et flux informationnel du produit fini.

## Annexe I : Spécifications des produits finis.

### Tableau I : Spécifications de « Prixam<sup>®</sup> ».

TESTS	SPECIFICATIONS	Monographie
Aspect de la solution	Solution limpide, de couleur jaune	Ph. Eur 6 <sup>ème</sup> édi
Identification (HPLC)	Temps de rétention de l'échantillon identique à celui de l'étalon de référence	USP 30
Volume extractible	1.0 – 1.15 ml	USP 30
Densité	1.02 – 1.04	Ph. Eur 6 <sup>ème</sup> édi
pH	8.0 – 9.0	USP 30
Dosage du Piroxicam (HPLC)	18 – 22 mg/ml	USP 30
Dosage de l'alcool benzylique (HPLC)	18 – 22 mg/ml	USP 30
Endotoxines bactériennes	≤ 175 UI/ml	Ph. Eur 6 <sup>ème</sup> édi
Stérilité	Stérile	Ph. Eur 6 <sup>ème</sup> édi
Contrôle des particules	Absence	Ph. Eur 6 <sup>ème</sup> édi

### Tableau II : Spécifications de « Clofenal<sup>®</sup> ».

TESTS	SPECIFICATIONS	Monographie
Aspect	Solution incolore, limpide et sans particules en suspension.	Ph. Eur 6 <sup>ème</sup> édi
Identification par UV	Maximum d'absorption à la longueur d'onde 275 nm.	USP 30
Volume extractible	3.0 – 3.3 ml	USP 30
pH	8.0 – 9.0	USP 30
Dosage (UV)	67.5 – 82.5 mg/3ml	USP 30
Endotoxines bactériennes	≤ 2.33 UE/mg	Ph. Eur 6 <sup>ème</sup> édi
Stérilité	Stérile	Ph. Eur 6 <sup>ème</sup> édi
Contrôle des particules	Absence	Ph. Eur 6 <sup>ème</sup> édi

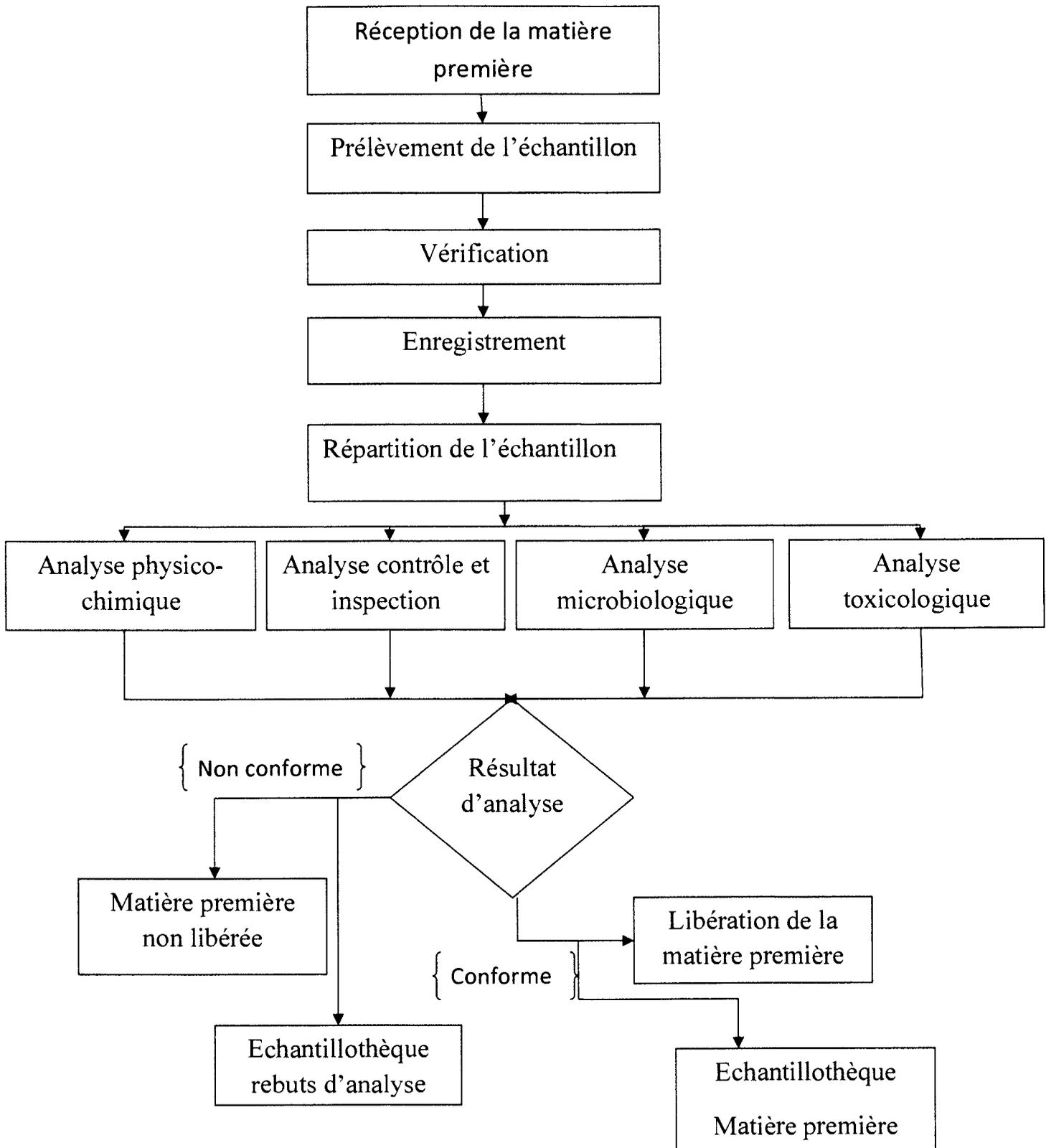
**Annexe II : Spécifications des matières premières.****Tableau I : Spécifications de Piroxicam.**

<b>TESTS</b>	<b>SPECIFICATIONS</b>
<b>Aspect</b>	Poudres cristalline, blanche ou légèrement jaune.
<b>Solubilité</b>	Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol.
<b>Identification (IR)</b>	Spectre de l'échantillon correspondant à celui de l'étalon de référence.
<b>Substances apparentées (HPLC)</b>	Aucune surface représentant les pics secondaires éventuels dans l'échantillon n'est supérieure à celle représentant le pic principal de l'étalon de référence (b) (0.2%). La somme des surfaces des pics secondaires dans l'échantillon doit être inférieure à 2 fois celle du pic principal de l'étalon de référence (b) (0.4%).
<b>Métaux lourds</b>	≤ 20 ppm
<b>Perte à la dessiccation</b>	≤ 0.5%
<b>Cendres sulfuriques</b>	≤ 0.0%
<b>Dosage (potentiométrie)</b>	98.5% - 101% en Piroxicam

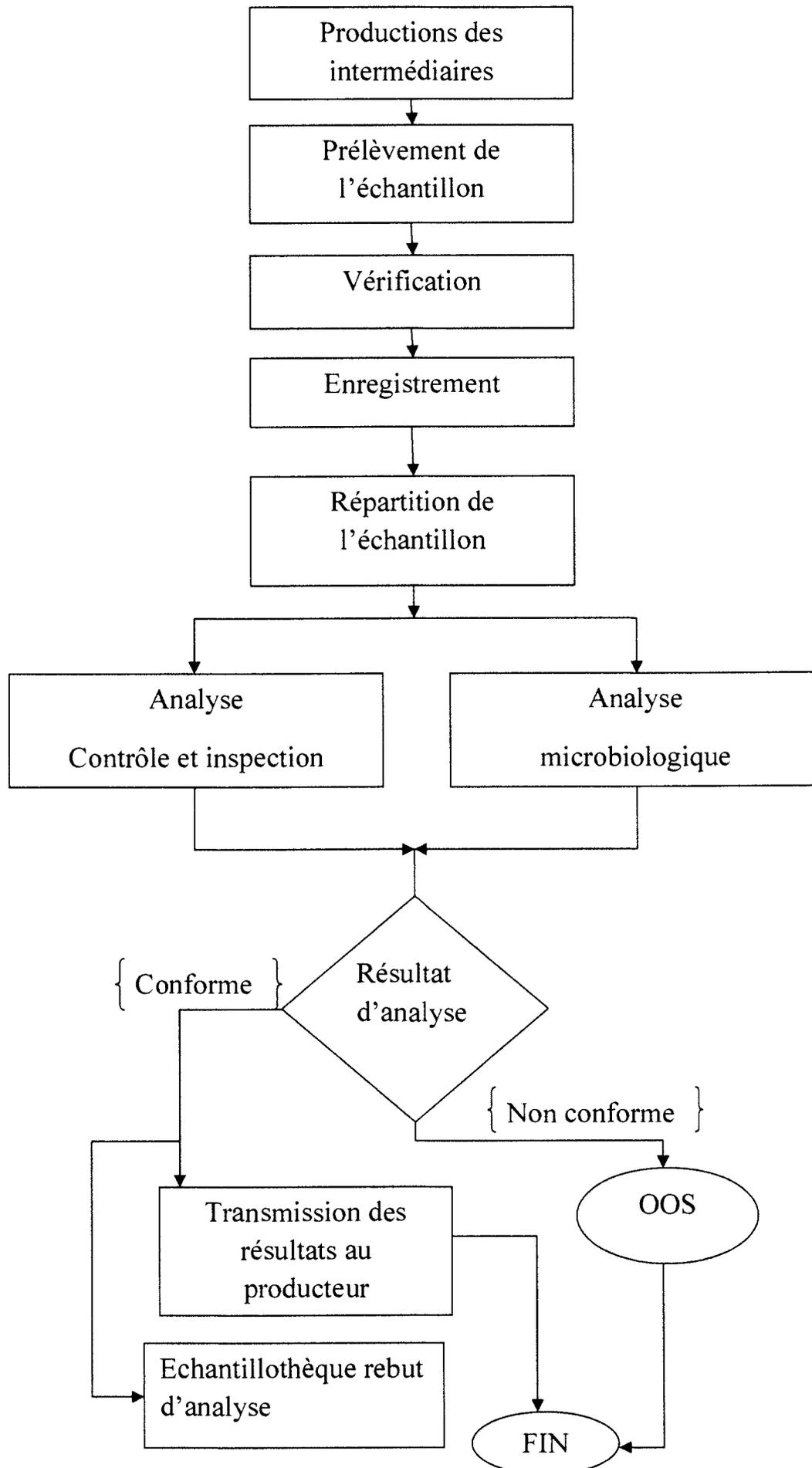
Tableau II : Spécifications de Diclofenac.

TESTS	SPECIFICATIONS
<b>Aspect</b>	Poudre cristalline blanche à faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.
<b>Identification :</b>	
<b>Première identification :</b>	
A, D	
<b>Deuxième identification :</b>	
B, C, D	
<b>A- Infra-rouge</b>	A- Spectre de l'échantillon identique à celui du témoin de référence.
<b>B- CCM</b>	B- Tache principale du chromatogramme de la solution échantillon identique à celle du chromatogramme de la solution témoin (a). Identification valable seulement si le chromatogramme de la solution témoin (b) présente 2 taches bien séparées.
<b>C- Réaction chimique</b>	C- Développement d'une coloration bleue et formation d'un précipité.
<b>D- Réaction du sodium</b>	D- La flamme devient jaune.
<b>Solubilité : - Eau</b>	- Assez soluble
- Méthanol	- Facilement soluble
- Alcool	- Soluble
- Acétone	- Peu soluble
<b>Point de fusion</b>	Vers 280°C en se décomposant.
<b>Aspect de la solution</b>	Limpide et absorbance inférieure à 0.05 à 440nm
<b>Substances apparentées (HPLC)</b>	La surface d'aucun pic secondaire de la solution échantillon n'est supérieure à celle du pic principal du chromatogramme de la solution témoin (a). La somme des surfaces des pics secondaires n'est pas supérieure à 2.5 fois celle du pic principal du chromatogramme de la solution témoin (a).
<b>Métaux lourds</b>	≤ à 10 ppm
<b>Perte à la dessiccation</b>	≤ à 0.5%
<b>Dosage (Titrimétrie)</b>	99% - 101% sur base anhydre

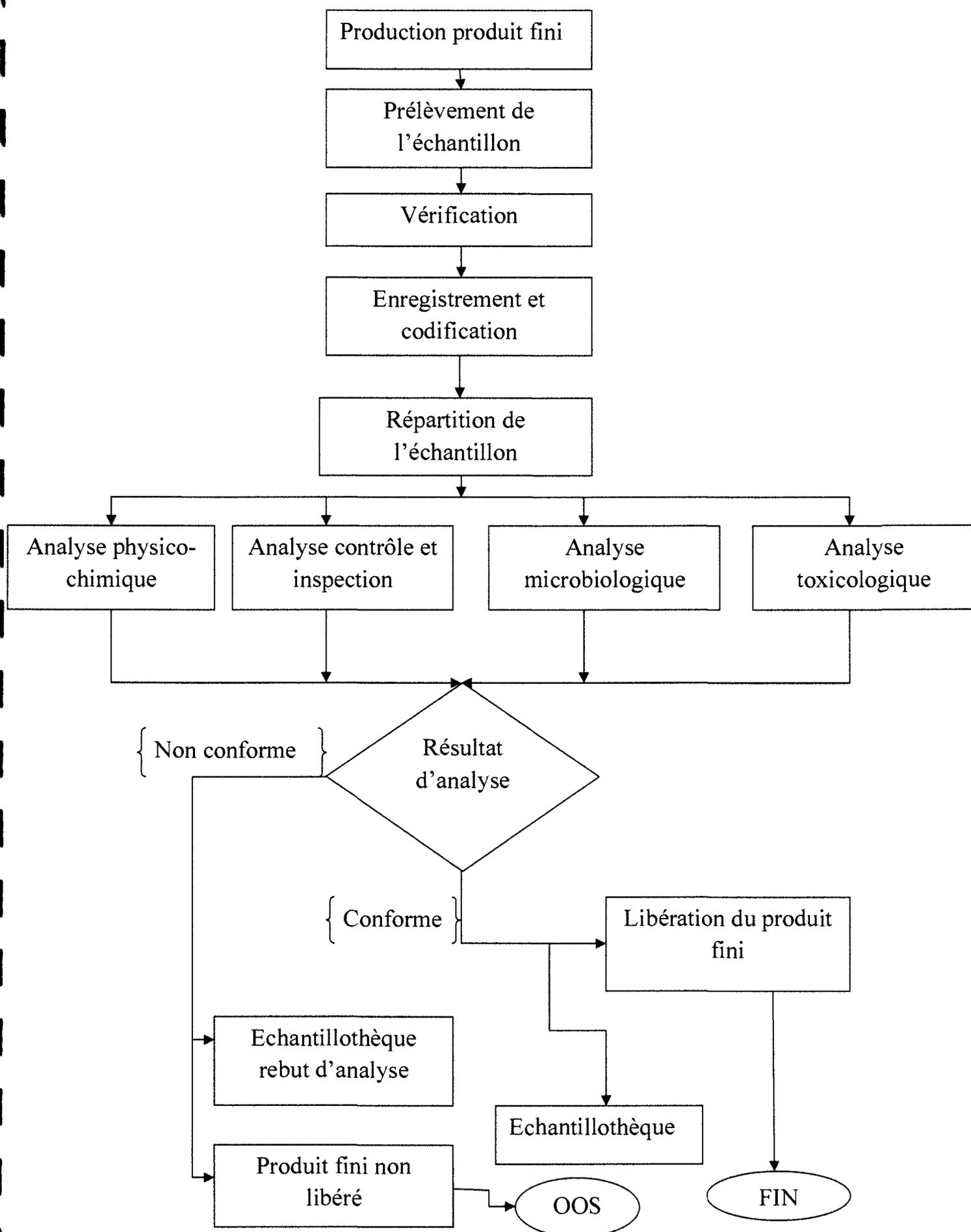
**Annexe III : Flux physique de l'échantillon et flux informationnel de la matière première.**



**Annexe IV : Flux physique de l'échantillon et flux informationnel du produit intermédiaire.**



**Annexe V : Flux physique de l'échantillon et flux informationnel du produit fini.**



## Résumé

Le thème de notre mémoire a porté sur une étude comparative des procédés de fabrication industrielle de deux anti-inflammatoire sous forme de solution injectable produits par la filiale ANTIBIOTICAL de SAIDAL (Médéa) :il s'agit de piroxicam et diclofenac sodique commercialisés respectivement sous le nom de PRIXAM® (20mg/ml) sol inj et CLOFENAL® (75mg/3ml) sol inj .

Les différences observées dans la fabrication, résident essentiellement dans la méthode de stérilisation choisie pour chacune des deux solutions injectables. Le PRIXAM® a fait l'objet d'une stérilisation par la chaleur humide à l'autoclave alors que le CLOFENAL® a subi une filtration stérilisante afin d'éviter la dégradation de cette molécule très sensible à l'élévation de température.

---

**Mots clés :** Solution injectable, Procédé de fabrication, Stérilisation, filtration température.

---

## Abstract

The theme of our memory focus on a comparative study of industrial manufacturing processes of two anti-inflammatory form of an injectable solution produced by the subsidiary ANTIBIOTICAL of SAIDAL (Medea) : It is piroxicam and diclofenac sodium sold respectively under the name of PRIXAM® (20mg/ml) injection and injection CLOFENAL® (75mg/3ml).

The differences observed in manufacturing, mainly reside in the sterilization method chosen for each of the two injectables. The PRIXAM® was the subject of a moist heat sterilization in an autoclave while CLOFENAL® has undergone a sterilizing filtration to prevent the degradation of this molecule which is very sensitive to the temperature rise.

---

**Keywords :** injectable solution, manufacturing processes, sterilization, filtration, temperature.

---

- BENAÏSSA Amina
- aminabenaïssa.pharm@hotmail.com

- BOUCHELAGHEM Manel
- manelbouchelaghem@hotmail.com

- ZADI Djihed
- zdjihed@hotmail.com

## Résumé

Le thème de notre mémoire a porté sur une étude comparative des procédés de fabrication industrielle de deux anti-inflammatoires sous forme de solution injectable produits par la filiale ANTIBIOTICAL de SAIDAL (Médéa) : il s'agit de piroxicam et diclofenac sodique commercialisés respectivement sous le nom de PRIXAM® (20mg/ml) sol inj et CLOFENAL® (75mg/3ml) sol inj .

Les différences observées dans la fabrication, résident essentiellement dans la méthode de stérilisation choisie pour chacune des deux solutions injectables. Le PRIXAM® a fait l'objet d'une stérilisation par la chaleur humide à l'autoclave alors que le CLOFENAL® a subi une filtration stérilisante afin d'éviter la dégradation de cette molécule très sensible à l'élévation de température.

---

**Mots clés :** Solution injectable, Procédé de fabrication, Stérilisation, filtration température.

---

## Abstract

The theme of our memory focus on a comparative study of industrial manufacturing processes of two anti-inflammatory form of an injectable solution produced by the subsidiary ANTIBIOTICAL of SAIDAL (Medea) : It is piroxicam and diclofenac sodium sold respectively under the name of PRIXAM® (20mg/ml) injection and injection CLOFENAL® (75mg/3ml).

The differences observed in manufacturing, mainly reside in the sterilization method chosen for each of the two injectables. The PRIXAM® was the subject of a moist heat sterilization in an autoclave while CLOFENAL® has undergone a sterilizing filtration to prevent the degradation of this molecule which is very sensitive to the temperature rise.

---

**Keywords :** injectable solution, manufacturing processes, sterilization, filtration, temperature.

---