

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

# Procédé de fabrication et contrôle qualité des médicaments

**Thèse d'exercice de fin d'études**

**Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie**

**Session : Juin 2017**

**Présenté par :**

Bentafat Meriem

Hireche Aicha

**Promotrice:**

Dr.N.Ayachi

**Devant le jury :**

Présidente : Pr. Djermoune

Examinateur : Dr. Imoudache

Examinatrice : Dr. Benguergoura

2016/2017

## *REMERCIEMENTS*

*Nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail en particulier à:*

*Notre promotrice : Dr. Ayachi. MAT en pharmacie galénique,  
Pour son aide efficace, ses conseils judicieux qui ont amélioré la  
réalisation de ce mémoire.*

*Nos profs de département de pharmacie pour voir accepter  
d'examiner et de présider ce jury :*

*Madame Djermoune professeur en pharmacie galénique,  
Pour accepter au jury, et présider ce travail.*

*Dr. Imoudache pharmacien MAT en chimie minérale,  
Pour accepter au jury, et examiner ce travail.*

*Dr. Benguergoura MAC en chimie,  
Pour accepter au jury, et examiner ce travail.*

*Les personnels du Groupe SAIDAL Médéa ainsi que tous les profs du  
département de pharmacie de l'université de Saad Dahlab Blida  
durant notre cycle d'étude.*

*Meriem & Aïcha*

## *DEDICACE*

*C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie ce modeste travail qui est le fruit de ma profonde reconnaissance à : Mes très chers parents, qui m'ont soutenu, encouragé pour que je puisse mener à bien mes études, et qui attendent ce jour avec impatience, que dieu les gardes et les protèges. Mon frère **Amine** et sa femme **Narimene**. A mes chères sœurs **Amina** et **Amel** et son époux **Younes**. A toute la famille **Bentafat**, Ma binôme : **Aïcha** mon accompagnée fidèle. Mes très chères amies : **Mayada** et **Meriem**. Mes profs et mes amis de l'étude. Tous ceux que j'aime dans le monde.*

*Meriem*

*Je dédie le fruit de ce modeste travail comme un geste de gratitude à : Mes très chers parents pour leur éternel soutien, leur encouragement et leur patience, A mes frères **Imed Eddine**, **Azzedine** et **Amine** et à ma petite sœur **Nour el Houda** pour leur soutien et tout le bonheur apporté. A celle qui m'a accompagné dans la réalisation de cette thèse et à qui j'ai le plaisir de travailler avec elle : ma binôme et ma chère amie **Meriem**. A Mes profs pour leurs enseignements et leur envie de transmettre. A mes amies de l'étude. A tous ceux qui ont une place dans mon cœur et à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.*

*Aïcha*

## Table des matières

Remerciement.....	II
Dédicace.....	III
Sommaire.....	IV
Liste des tableaux.....	IX
Liste des figures.....	X
Liste d'abréviation.....	XII
Introduction générale.....	1

### PARTIE THEORIQUE

#### Chapitre 1 : Formes galéniques et voies d'administration

I. Introduction.....	3
1. La pharmacie galénique.....	3
2. Définition du médicament.....	3
II. Formes galéniques.....	4
1. Définition.....	4
2. Critères de choix de la forme galénique.....	4
3. Formes pharmaceutique et voie d'administration .....	5
3.1. Voie orale.....	5
3.1.1. Le choix de la voie orale.....	5
3.1.2. Les formes solides.....	5
3.1.3. Les formes liquides.....	6
A. Sirop.....	6
B. Emulsion.....	7
C. Suspension.....	7
D. Ampoules de solutés buvables .....	7
3.2. Voie parentérale.....	8
3.2.1. Définition.....	8
3.2.2. Propriétés des préparations.....	8
3.3. Voie ophtalmique.....	9
3.3.1. Définition.....	9
A. Collyres.....	9
a. Propriétés des collyres.....	9
b. Conditionnement.....	9
c. Indication.....	9
B. Les pommades ophtalmiques .....	10
C. Les bains oculaires .....	10
D. Les nouvelles formes galéniques.....	10
3.4. Voie rectale.....	10
3.4.1. Définition.....	10

A. Les suppositoires.....	11
B. Capsules rectales .....	11
C. Lavements.....	11
3.5. Voie vaginale.....	11
A. Les ovules.....	11
B. Les capsules vaginales.....	12
C. Les comprimés vaginaux.....	12
3.6. Voie respiratoire.....	12
3.6.1. Définition.....	12
A. Liquide pour nébulisation.....	12
B. Inhalateur de poudre sèche .....	13
C. Inhalateur pressurisé à valve doseuse.....	13
3.7. Voie cutanée.....	13
3.7.1. Définition.....	13
A. Pansements médicamenteux non adhésifs.....	14
B. Formes médicamenteuses non adhésives .....	14
3.8. Voies destinés à la sphère ORL .....	15
3.8.1. Voie perlinguale.....	15
3.8.2. Application sur les muqueuses rhino-pharyngées .....	15
3.8.3. Voie auriculaire.....	15

## Chapitre 2 : Les comprimés

I. Définition des comprimés.....	16
II. Classification des comprimés.....	17
III. Formulation des comprimés.....	17
1. Choix du principe actif.....	17
2. Choix des excipients.....	18
A. Sélection des excipients.....	18
B. Caractère d'inertie des excipients.....	18
C. Principaux rôles des excipients .....	18
D. Classification et fonctionnalités des excipients.....	19
3. Choix du procédé de fabrication.....	20
IV. Procédés de fabrication des comprimés.....	20
1. Compression directe.....	20
2. La granulation.....	21
A. La granulation par voie sèche .....	21
B. La granulation par voie humide.....	22
a. Les mécanismes entrants en jeu dans la formation des grains au cours de la granulation par voie humide.....	23
b. Description qualitative de la granulation par voie humide.....	23
3. La compression.....	25
❖ Machines à comprimés.....	25
4. Autres procédés.....	25
A. Séchage par atomisation.....	25

B. Granulation par frittage.....	26
C. Granulation par nébulisation.....	26
V. Le contrôle qualité.....	26
1. Le but de contrôle de qualité.....	26
2. Le contrôle de qualité d'un produit pharmaceutique.....	26
3. Contrôle qualité des comprimés pharmaceutiques.....	27
3.1.Sur les matières premières.....	27
3.2.Le contrôle du produit intermédiaire.....	27
a. sur le grain.....	27
b. sur les Cp.....	27
3.3.Contrôle du produit fini.....	28

### Chapitre 3 : Les antibiotiques

I. Définition des antibiotiques .....	29
II. Classification des antibiotiques .....	29
III. Conditions d'activité des ATB.....	30
IV. Familles des ATB.....	30
1. Famille des Béta-lactamines.....	32
1.1.Mode d'action.....	32
1.2.Classification et spectre d'activité.....	32
1.3.Amoxicilline.....	34
1.3.1. Définition.....	34
1.3.2. Indication.....	34
1.3.3. Pharmacocinétique.....	35
1.3.4. Présentation pharmaceutique.....	35
1.3.5. Effets indésirables.....	35
2. Les nitro-imidazolés.....	35
2.1. Mode d'action.....	36
2.2.Paramètres pharmacocinétiques .....	36
2.3.Classification et spectre d'activité.....	36
2.4.Le Métronidazole.....	36
2.4.1. Définition.....	36
2.4.2. Indication.....	37
2.4.3. Présentation.....	37
2.4.4. Effets indésirables.....	37
2.4.5. Contre-indications.....	37
2.4.6. Considérations générales .....	37

### PARTIE PRATIQUE

I. Introduction.....	38
II. Présentation du site Sidal.....	39
1. Historique et organisation du groupe SAIDAL .....	39
1.1. Historique du groupe SAIDAL.....	39

1.2. Organisation du groupe SAIDAL .....	40
1.2.1. La direction générale du groupe .....	40
1.2.2. Les sites de production .....	40
1.2.3. Les centres de distribution.....	40
2. Site de production de Médéa .....	40
III. Objectifs.....	41
IV. Matériels et méthodes.....	41
1. Matériels.....	41
1.1. Présentation des produits.....	41
1.1.1. AMOXYPEN® CP dispersible.....	41
1.1.2. METROGYL® CP sécable .....	41
1.2. Matières premières.....	42
1.2.1. Propriétés physicochimiques des PA .....	42
A. Amoxicilline trihydraté PA .....	42
B. Métronidazole .....	43
1.2.2. Les excipients .....	44
A. AMOXYPEN® CP dispersible.....	44
B. METROGYL® CP sécable.....	44
1.3. Equipements utilisés.....	45
1.3.1. Equipements utilisés dans la fabrication de l'AMOXYPEN ® et du METROGYL®.....	45
1.3.2. Equipement de Conditionnement.....	47
1.3.3. Equipement de contrôle.....	48
2. Méthode .....	50
2.1. Méthode de fabrication.....	50
2.1.1. Méthode de fabrication de l'AMOXYPEN®.....	50
A. Principe .....	50
B. Etapes de fabrication .....	52
a. Mélange initial.....	52
b. Compactage (formation du grain).....	52
c. Tamisage.....	53
d. Mélange final.....	54
e. Compression.....	55
f. Conditionnement.....	56
2.1.2. Méthode de fabrication de METROGYL ®.....	57
A. Principe.....	57
B. Etapes de fabrication.....	59
a. Tamisage.....	59
b. Préparation de la solution liante ou le liquide de mouillage.....	59
c. Mouillage et granulation.....	59
d. Séchage.....	60
e. Calibrage.....	60
f. Lubrification.....	60
g. Compression.....	61
h. Conditionnement.....	61
2.2. Méthode de contrôle qualité.....	61
2.2.1. L'échantillonnage.....	61

2.2.2. Méthode de contrôle qualité de l'AMOXYPEN®.....	61
A. Contrôle des matières premières.....	61
• Contrôle des PA et des excipients.....	61
• Contrôle des articles de conditionnement .....	62
B. Contrôle en cours de fabrication .....	62
• Principe.....	62
a. Contrôle de mélange final, compression et tests pharmaco techniques de l'AMOXYPEN® .....	62
1. Contrôle de mélange final.....	62
2. Contrôle de la compression et tests pharmaco techniques.....	63
C. Contrôle de produit fini.....	64
a. Les tests pharmaco technique du produit fini AMOXYPEN®.....	64
b. Contrôle physico-chimique.....	65
c. Contrôle microbiologique.....	66
2.2.3. Contrôle qualité de METROGYL®.....	68
A. Contrôle des matières premières.....	68
• Contrôle des PA et des excipients.....	68
• Contrôle des articles de conditionnement .....	68
B. Contrôle en cours de fabrication .....	68
a. Contrôle du mélange final, compression et tests pharmaco techniques du METROGYL ®.....	68
C. Contrôle de produit fini.....	70
a. Les tests pharmaco techniques du produit fini METROGYL®...70	
b. Contrôle physico-chimique.....	71
c. Contrôle microbiologique.....	71
3. Résultats et discussion.....	73
3.1.Résultats de contrôle des matières premières.....	73
3.1.1. Résultats de contrôle des principes actifs.....	73
3.1.2. Résultats de contrôle des excipients.....	73
3.1.3. Résultats de contrôle des articles de conditionnement.....	74
3.2.Comparaison des procédés de fabrication des deux produits étudiés.....	74
3.3.Contrôle du produit semi fini.....	76
3.4.Contrôle du produit fini.....	77
Conclusion.....	78
Références bibliographiques.....	79
Annexe	

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Forme galénique et action.

**Tableau 2** : Formes solides

**Tableau 3** : Nature de préparation en fonction de la voie d'administration

**Tableau 4** : Formes médicamenteuses non adhésives pâteuses et semi-solides

**Tableau 5** : Propriétés du principe actif qu'il faut s'efforcer de connaître avant d'aborder une formulation

**Tableau 6** : Les différents excipients (selon l'origine)

**Tableau 7** : Exemples d'excipients (liste non exhaustive) utilisés pour préparer des comprimés, reliés à leurs fonctions précises

**Tableau 8** : Les types de liaisons selon les travaux de Rumpf, Schubert et Pietsch

**Tableau 9** : Les essais réalisés au laboratoire

**Tableau 10** : Familles des Antibiotiques.

**Tableau 11** : ATB et spectre d'action

**Tableau 12** : Données générales sur le Métronidazole.

**Tableau 13** : Propriétés physicochimiques de l'Amoxicilline trihydraté

**Tableau 14** : Les propriétés du Métronidazole

**Tableau 15** : Les excipients utilisés dans la fabrication d'AMOXYPEN®

**Tableau 16** : Les excipients utilisés dans la fabrication du METROGYL®

**Tableau 17** : Principe des équipements utilisés dans la fabrication de l'AMOXYPEN®

**Tableau 18** : Principe des équipements utilisés dans la fabrication du METROGYL®

**Tableau 19** : Les équipements de conditionnement utilisés dans la fabrication des deux produits

**Tableau 20** : Les équipements de contrôle utilisés dans la fabrication de l'AMOXYPEN® et du METROGYL®

**Tableau 21** : Conditions opératoires de dissolution

**Tableau 22** : Conditions opératoires de HPLC

**Tableau 23** : Conditions opératoires de test de délitement

**Tableau 24** : Conditions opératoires de l'HPLC

**Tableau 25** : Contrôle du mélange final, compression et tests pharmaco techniques du METROGYL®

**Tableau 26** : Les tests pharmaco techniques du produit fini METROGYL®

**Tableau 27** : les paramètres du contrôle physico-chimique du produit fini METROGYL®

**Tableau 28** : les résultats de contrôle qualité de l'Amoxicilline et de Métronidazole

**Tableau 29** : les résultats de contrôle qualité des excipients utilisés dans la fabrication de l'AMOXYPEN®

**Tableau 30** : les résultats de contrôle qualité des excipients utilisés dans la fabrication du METROGYL®

**Tableau 31** : les résultats de contrôle qualité des articles de conditionnement

**Tableau 32** : les différences existantes entre les deux procédés de fabrication

**Tableau 33** : les résultats de contrôle qualité de produit semi fini

**Tableau 34** : Résultats des produits finis

## Liste des figures

- Figure 1** : Comprimés
- Figure 2** : Capsules molles
- Figure 3** : Gélules
- Figure 4** : Granulés
- Figure 5** : Sirop
- Figure 6** : Emulsion
- Figure 7** : Ampoule
- Figure 8** : Préparation injectable
- Figure 9** : Collyre
- Figure 10** : Pommade ophtalmique
- Figure 11** : Suppositoires
- Figure 12** : Capsule vaginale
- Figure 13** : Liquide pour nébulisation
- Figure 14** : Inhalateur
- Figure 15** : Aérosol doseur
- Figure 16** : Pommade
- Figure 17** : Crème
- Figure 18** : Pate
- Figure 19** : Gel
- Figure 20** : Gouttes auriculaires
- Figure 21** : Schéma de Fonctionnement d'un compacteur
- Figure 22** : La croissance du grain au cours de la granulation humide.
- Figure 23** : Forces de Van der Waals et forces électrostatiques.
- Figure 24** : Pont solide entre deux particules
- Figure 25** : Phases de la granulation selon Strasy et al. (1973).
- Figure 26** : Phases de la granulation humide selon l'approche moderne d'Ennis et Litster (1997).
- Figure 27** : Les cibles bactériennes des ATB
- Figure 28** : Structure des bêta-lactamines (A.pénicillines et B.céphalosporines)
- Figure 29** : Amoxicilline injectable
- Figure 30** : Amoxicilline gélule
- Figure 31** : La structure de l'azomycine et des 5-N-imidazoles.
- Figure 32** : Usine de Médéa
- Figure 33** : Historique de Sidal (1969-2014)
- Figure 34** : AMOXYPEN®CP conditionné
- Figure 35** : METROGYL® CP sécable conditionné
- Figure 36** : Mélangeur
- Figure 37** : Compacteur
- Figure 38** : Tamiseur
- Figure 39** : Comprimeuse
- Figure 40** : Mélangeur- Granulateur
- Figure 41** : Lit d'air fluidisé

- Figure 42** : Calibreur  
**Figure 43** : Mélangeur cubique  
**Figure 44** : Comprimeuse rotative  
**Figure 45** : Vignetteuse  
**Figure 46** : Encaisseuse  
**Figure 47** : Palettiseur  
**Figure 48** : PH-mètre  
**Figure 49** : HPLC  
**Figure 50** : CCM  
**Figure 51** : Duromètres  
**Figure 52** : Friabilimètre  
**Figure 53** : Appareil de délitement  
**Figure 54** : Appareil de dissolution  
**Figure 55** : Hotte à flux d'air laminaire  
**Figure 56** : Dessiccateur  
**Figure 57** : UV/VIS  
**Figure 58** : Schéma des étapes de fabrication de l'AMOXYPEN®  
**Figure 59** : Le mélangeur convectif  
**Figure 60** : Le mélange initial  
**Figure 61** : Les deux grilles des deux rouleaux du compacteur  
**Figure 62** : Compactât en bâtonnets  
**Figure 63** : Compactât en grains  
**Figure 64** : Mélange final  
**Figure 65** : Comprimeuse : La presse rotative (a) et le détecteur des métaux (b)  
**Figure 66** : Comprimés après la compression  
**Figure 67** : Thermoformage des CP d'AMOXYPEN®  
**Figure 68** : La thermoformeuse  
**Figure 69** : L'encartonneuse (la mise en étui)  
**Figure 70** : Les étapes de la chronologie des opérations et ses contrôles en cours de la fabrication de METROGYL®  
**Figure 71** : Récipient de liquide de mouillage muni d'une pompe à vide  
**Figure 72** : Addition du liquide de mouillage manuellement  
**Figure 73** : Mélange humide obtenu après la granulation  
**Figure 74** : Le mélange après le séchage  
**Figure 75** : Calibrage  
**Figure 76** : Grains Après calibrage

---

## Liste des abréviations

Adm. : Administration.

AMX: Amoxicilline.

ATB: Antibiotique(s).

BP: British Pharmacopeia

BPF : Les Bonnes Pratiques de Fabrication.

C-à-d : C'est-à-dire.

CMB : Concentration minimale bactéricide.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

CP : Comprimé(s).

D.C.I : Dénomination Chimique Internationale.

Exp : Exemple(s).

ID : Intra dermique.

IM : Intra musculaire.

IV : Intra veineuse.

Mdt : Médicament(s).

MTZ : Métronidazole.

NC : Nom Commercial.

Ph.Eur : Pharmacopée Européenne.

PA : Principe Actif.

Ppt : Propriété(s)

R&D: Research and Development.

Réf. : Référence.

SC : Sous cutanée.

S/f : Sous forme.

TEM : un des bétalactamases des bacilles à Gram négatif du nom du malade chez qui on a isolé la première souche porteuse de ce type de beta-lactamase.

TMTS : Traitement des maladies transmises sexuellement.

USP-NF: United States Pharmacopeia and The National Formulary.



## INTRODUCTION GENERALE



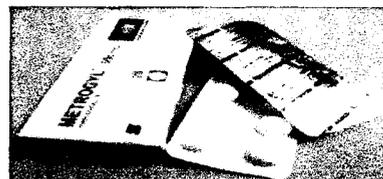
La fabrication des médicaments en Algérie a connu un progrès en termes de qualité et de méthodologie. L'industrie pharmaceutique algérienne produit et distribue environ 300 millions de comprimés par an ce qui représente un pourcentage 40% de la consommation en médicament.

La fabrication des médicaments est basée sur des monographies décrites dans les pharmacopées européennes et américaines tout en appliquant les BPF.



La forme comprimé occupe à elle seule une place importante permis les forme galéniques fabriquées de l'ordre de 70%

L'objectif de travail est de suivre les étapes de fabrication et de contrôle qualité de deux médicaments appartenant à la famille des antibiotiques l'AMOXYPEN® CP dispersible et le METROGYL® CP sécable fabriqués par l'usine de Médéa du groupe SAIDAL. En effet de tel choix technologiques repose essentiellement sur la sensibilité du principe actif aux différentes conditions physiques de fabrication tel que la température, l'humidité, la lumière, etc.



Notre travail est divisé en 3 parties :

- Une partie théorique qui traite trois chapitres :
  - Le premier chapitre qui énumère les différentes formes galéniques des médicaments et les voies d'administration.
  - Le deuxième chapitre dans lequel on se spécialise sur l'étude des comprimés ainsi leur formulation et fabrication.

- Le troisième chapitre qui comporte une étude sur les antibiotiques plus précisément l'Amoxicilline et le Métronidazole.

➤ Une partie pratique :

Qui rassemble tout notre travail effectué au niveau de Sidal de Médéa auquel on a suivi les étapes de fabrication et de contrôle qualité des deux médicaments.

Cette partie nous a permis de connaître d'une part les propriétés des deux principes actifs, des excipients utilisés et des articles de conditionnement et de décrire les différentes étapes de fabrication et de contrôle des deux produits et les équipements utilisés d'autre part. Et ce dans le but de faire une étude comparative des deux procédés de fabrication.

➤ Une dernière partie :

Qui comprend les résultats et discussion de toutes les étapes de fabrication et de contrôle qualité des matières premières et des produits semi-finis ainsi des produits finis et ceux-ci sont accompagnés des commentaires et des explications précises.

## Chapitre I : Formes galéniques et voies d'administration

### I. Introduction

#### 1. La pharmacie galénique

C'est la science qui étudie la préparation des médicaments ou plus complètement, selon le professeur Maurice Marie Janot « la science et l'art de préparer et conserver et présenter les médicaments ». (1) Elle tire son nom de Galien Claudius Galenus un médecin grec qui s'est intéressé à la préparation des médicaments.

#### 2. Définition du médicament

Loi n° 08-13 du 20 Juillet 2008 du code algérien de la santé modifiant et complétant la loi 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé, définit le médicament comme suit :

« Article 4 - médicament : Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animale en vue d'établir un diagnostic médicale ou de restaurer, corriger, modifier ses fonctions organiques... ». (2)

Ils sont aussi considérés comme médicaments les dispositifs médicaux :

Art. 6. Les dispositions de l'article 173 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées comme suit :

Art. 173. On entend par dispositif médical, au sens de la présente loi, tout équipement, appareil, instrument ou produit, à l'exception des produits d'origine humaine ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement destiné à être utilisé chez l'homme à des fins : de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie ou d'une compensation d'une blessure ou d'un handicap, ou d'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique, de maîtrise de l'assistance médicale à la procréation .

Selon l'origine du PA, Il existe plusieurs catégories de médicaments :

- les médicaments à base substances chimiques : obtenus par synthèse ou héli synthèse exemple : acide salicylique, Caféine, Digitaline, Amoxicilline et Métronidazole...
- Les médicaments à base de substances naturelles : extraites à partir des produits naturels: Végétal : Eucalyptus (feuilles) : antiseptique.

Animal : fils et ligatures issus de l'intestin de l'agneau ...

- Les médicaments de biotechnologie : vaccin et médicaments dérivés du sang.

## II. Formes Galéniques

### 1. Définition

La forme galénique d'un médicament, est la forme sous laquelle il se présente comme :

- Comprimé.
- Gélule.
- Suppositoire.

Et aussi le type d'absorption de mdt comme :

- Libération prolongée.
- Gastro-résistant.

La forme galénique assure la présentation physique d'un médicament et sert de support à l'administration du PA (comprimés,...) **(3)**

### 2. Critères de choix de la forme galénique

- La nature des formes galéniques dépend de la voie d'administration possible ou choisie mais aussi elle dépend de l'action attendue, comme suit :
  - Action locale : exp : désinfection d'une plaie par un médicament antiseptique.
  - Action systémique : exp : traitement de l'hypertension artériel.
- Le choix de la forme galénique va dépendre de la voie d'administration et de l'action attendue mais aussi des propriétés physico-chimiques du PA, comme :
  - La stabilité du PA: en fonction de la voie d'administration, La stabilité du PA va dépendre du milieu physiologique dans lequel il sera libéré: exp : liquides du tube digestif (pH, enzymes...)
  - Les barrières biologiques : Les propriétés physico-chimiques du PA lui permettent en fonction de la forme galénique, de franchir les barrières biologiques pour arriver en concentration suffisante au site d'action.
- Le choix de la forme galénique va dépendre de la voie d'administration, l'action attendue et des propriétés physico-chimiques du PA mais aussi du souhait d'atteindre un site spécifique de l'organisme (notion de ciblage du médicament...)
- Autres paramètres influençant le choix de la forme galénique : tels que le confort et l'âge du patient. **(4)**

### 3. Formes pharmaceutique et voie d'administration

Pour chaque voie d'administration on distingue plusieurs formes galéniques (tableau) :

**Tableau1 : Forme galénique et action(5)**

Mode d'administration	Forme galénique	Action
Voie orale (à avaler)	Formes sèches : comprimés gélules, poudre	Le principe actif se libère plus ou moins rapidement selon la forme galénique. Certains médicaments agissent au niveau du tube digestif sans passer dans le sang et d'autres médicaments doivent rejoindre la circulation sanguine pour agir.
	Formes liquides : sirops. suspensions	
Voie rectale (par le rectum)	Suppositoires et crème locale	Le principe actif est libéré très rapidement pour une action locale ou systémique
Voie transcutanée (par la peau)	Pommades, gels, patches	Application et action locale
Voie respiratoire	Inhalateur, compte gouttes	Action locale utilisée pour les pathologies ORL et respiratoire
Voie parentérale (par aiguilles IM, IV, S/Cou par un cathéter)	Injection, perfusion, implant	Action rapide généralement en milieu hospitalier
Voie oculaire (à travers les yeux)	Collyre, pommade	Traitement local des pathologies ophtalmiques ou allergiques

#### 3.1. Voie orale

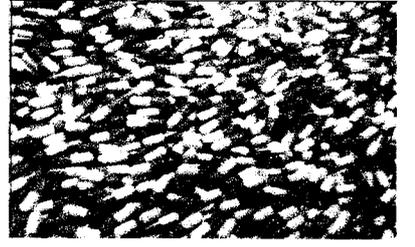
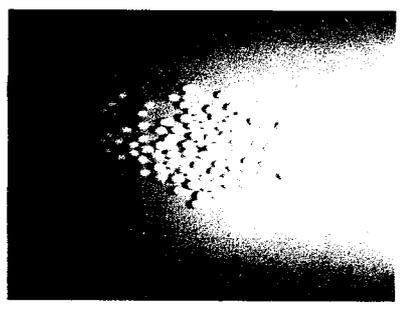
##### 3.1.1. Le choix de la voie orale

La voie orale est la voie d'administration que la nature a destiné à toute substance devant être absorbée par l'organisme et résorbée dans le milieu intérieur, la fonction même de l'appareil digestif est l'absorption de la plupart des éléments nécessaires à l'entretien de la vie : c'est donc la voie la plus naturelle pour l'introduction d'une substance médicamenteuse dans l'organisme.(6)

##### 3.1.2. Les formes solides

Le tableau ci-après résume les différents médicaments sous la forme solide :

**Tableau 2 : les formes solides**

<b>Formes destinées à la voie orale</b>	<b>Définition</b>	<b>Figure</b>
Comprimé	Préparations de consistance solide obtenues en agglomérant par compression des particules de poudre renfermant une unité de prise de PA.	 <p><b>Figure 1 : Comprimé</b></p>
Les capsules molles	Forme ovoïde constituée d'une enveloppe épaisse à base de gélatine et glycérine et contenant à l'intérieur un liquide ou un produit pâteux. Elles permettent l'administration de liquides amers ou de liquides nécessitant un dosage précis.	 <p><b>Figure 2 : Capsules molles</b></p>
Les gélules	Formé de deux capsules cylindriques de forme allongée s'emboitant une dans l'autre. leur contenu est pulvérulent ou granuleux, il est possible d'ouvrir la gélule.	 <p><b>Figure 3 : Gélules</b></p>
Les granulés	Forme sèche principalement à base de sucre, constitué d'agrégats de particules de faibles dimensions. unidose et multidose. -Granulé à croquer. -Granulé à absorber après dissolution ou mise en suspension (granulés pour sirop)	 <p><b>Figure 4 : Granulés</b></p>

### 3.1.3. Les formes liquides

#### A. Sirops

Les sirops sont des préparations aqueuses contenant une forte proportion en sucre (2 /3 en poids), celui-ci est généralement du saccharose rarement le glucose.

Les sirops permettent de masquer une saveur désagréable. Leur concentration élevée en sucre en facilite la conservation et leur goût sucré en facilite l'administration chez les enfants.

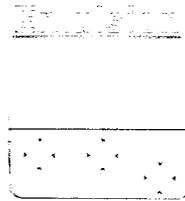
(1)



**Figure 5 : sirop**

### **B. Emulsions**

Les émulsions sont formées de globules d'un liquide dispersé dans autre un liquide non miscible.



**Figure 6 : émulsion**

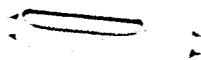
### **C. Suspensions**

Les suspensions sont formées de très petites particules solides insolubles dispersées dans un liquide. Il est nécessaire d'agiter avant l'emploi pour homogénéiser le contenu.

### **D. Ampoules de solutés buvables**

Les ampoules de solutés buvables sont intéressantes lorsqu'on a affaire à des liquides altérables tels que ceux à base d'extraits d'organes ou de vitamines car elles en permettent la conservation.

Elles peuvent être remplies sous gaz inerte pour éviter l'action d'oxygène.



**Figure 7 : ampoule**

### 3.2. Voie parentérale

#### 3.2.1. Définition

La voie parentérale est utilisée pour l'administration des médicaments dans les cas d'urgence ou lorsque les PA ne sont pas absorbés par les muqueuses gastriques et intestinales et ou ils sont émétiques, détruits et inactivé par les sécrétions du tractus digestif. Les modes d'administration les plus utilisés sont : les injections par voie intraveineuse pour laquelle la phase d'absorption est supprimée et par les voies sous cutanée et intramusculaire qui permettent d'obtenir des effets systémiques après résorption des substances actives par le sang.

Les autres modes d'administration : intradermique, intra-articulaire, intrarachidienne, intra-pleurale: qui sont d'utilisation moins courante et réservés à l'obtention d'effet localisé. (6)



**Figure 8 : Préparation injectable**

#### 3.2.2. Propriétés des préparations

Les préparations doivent être : limpides, neutres, isotoniques, stériles et apyrogènes. Le tableau suivant résume les propriétés des préparations injectables selon leur nature :

**Tableau 3 : nature de préparation en fonction de la voie d administration**

	Nature de la préparation	Voie d'adm.	Conditionnement
Préparations injectables	Solution	IM.SC.ID.IV	Ampoule bouteille.
	Emulsion	IV	Flacon verre.
	Suspension	IM.SC.ID	Seringue ou cartouche préremplie.
Préparations injectables pour perfusion	Solution (>100ml)	IV	Flacon verre ou plastique. Poche plastique.
	Emulsion (>100ml)	IV	
Poudre pour Préparations injectables	Poudre lyophilisée donnant après reconstitution une solution ou une suspension.	Solution :	Flacon verre + Solvant.
		Suspension :	
Implants		Implantation sous la peau.	

### 3.3. Voie ophtalmique

#### 3.3.1. Définition

Une voie ophtalmique ou voie oculaire est une voie d'administration de médicaments au niveau de l'œil. Les formes administrées par cette voie sont :

##### A. Collyres

« Les collyres sont des solutions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses destinées à l'instillation oculaire. Dans des cas particuliers et compte tenu de la stabilité de la ou des substances actives dans la préparation finale, la ou les substances médicamenteuses stériles peuvent être présentées à l'état sec et être mises en solution ou suspension dans le liquide stérile approprié, immédiatement avant l'emploi. Les collyres sont préparés avec des matières premières et par une méthode qui assurent leur stérilité et évitent l'introduction de contaminants ainsi que la croissance de micro-organismes ». (7)



**Figure 9 : collyre**

##### a. Propriétés des collyres

Les collyres doivent être : limpides, neutres, isotoniques et stériles.

##### b. Conditionnement

-Récipients multi-doses : de volume <10ml utilisation plusieurs jours contenant un conservateur antimicrobien.

-Récipient uni-dose : administration unique.

##### c. Indication

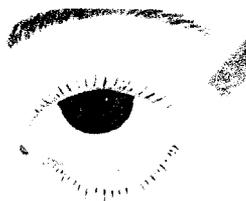
Antiseptiques, anesthésiques locales, anti-infectieux et traitement du glaucome.

## B. Pommades ophtalmiques

« Préparations semi-solides stériles destinées à être appliquées sur les conjonctives. Elles contiennent un ou plusieurs PA dissouts ou dispersés dans un excipient approprié. Elles présentent un aspect homogène » (7)

Les pommades ophtalmiques peuvent contenir des antioxydants, des agents stabilisants et des conservateurs. Elles ont l'intérêt de prolonger le contact du PA avec les tissus oculaires externes et internes.

Elles sont conditionnées dans des tubes flexibles en aluminium vernis intérieurement ou en matière plastique muni d'une canule contenant au plus 5gr de produit.



**Figure 10 : pommade ophtalmique**

## C. Les bains oculaires

Ce sont des solutions pour lavage oculaire, liquides aqueux stériles destinés à rincer ou baigner les yeux ou à imbiber les compresses oculaires.

## D. Les nouvelles formes galéniques

Permettent de prolonger la libération du PA pour avoir une action thérapeutique soutenue :

- **Les Hydrogels** : le but est d'augmenter la viscosité pour prolonger le temps de contact avec la cornée. exp : Acide polyacrylique (Carbomere et Carbopol).
- **Inserts** : ce sont des dispositifs qui sont de petits réservoirs destinés à être placés dans le cul de sac conjonctival, libérant le PA pendant plusieurs heures voire plusieurs jours.

## 3.4. Voie rectale

### 3.4.1. Définition

« Les médicaments destinés à la voie rectale sont utilisés pour leur activité locale, ou par leur activité systémique lorsque les autres voies d'administration sont difficilement utilisables :

- Dans les cas, par exp, de vomissements ou d'obstruction gastro-intestinale.
- Quand les PA risquent d'être inactivés par les sécrétions gastriques acides....
- Lorsque le PA subit une forte altération lors du 1<sup>er</sup> passage hépatique.

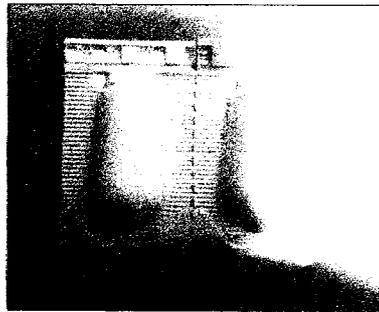
L'utilisation de la voie rectale présente cependant quelques inconvénients :

- Le début de l'activité thérapeutique est souvent plus tardif que par les autres voies.
- La quantité totale de PA absorbé est quelquefois inférieure à celle obtenue par les autres voies. ». (3)

Les formes galéniques utilisées par cette voie sont :

#### A. Les suppositoires

Les suppositoires sont des préparations unidoses solides. leur forme, volume et consistance sont adaptés à l'administration par la voie rectale. Ils contiennent un ou plusieurs PA dispersés ou dissous dans un excipient simple ou composé qui est, suivant le cas soluble ou dispersible dans l'eau ou qui fond à la température du corps. D'autres excipients tels que des agents diluants, absorbants, tensioactifs et des matières colorantes autorisées peuvent être utilisés. (8)



**Figure 11 : suppositoire**

#### B. Capsules rectales

Ce sont des capsules molles de forme légèrement allongée, contenant le PA dispersé dans un excipient pâteux ou liquide. Leur avantage est de contenir le PA avec précision et de bien disséminer dans l'ampoule rectale.

#### C. Lavements

Il existe 2 types : Lavement évacuateurs et lavement nutritifs.

### 3.5. Voie vaginale

Les formes de cette voie sont destinées à exercer une action locale, elles comprennent :

#### A. Ovules

Elles sont de forme ovoïde, lisse pesant 1gr à 15gr. Leur préparation ressemble à celle des suppos. L'excipient utilisé le plus souvent est un mélange de gélatine, de glycérine et d'eau.

### B. Les capsules vaginales

Elles se présentent comme des capsules à enveloppe molle, de forme ovoïde lisse.



**Figure 12 : capsule vaginale**

### C. Les comprimés vaginaux

Ce sont des CP non enrobés de dimension et de masse plus élevés que les CP destinés à la voie orale.

## 3.6. Voie respiratoire

### 3.6.1. Définition

Les muqueuses des voies aériennes peuvent servir de voies d'absorption pour des MDTs. Ces voies peuvent être subdivisées en :

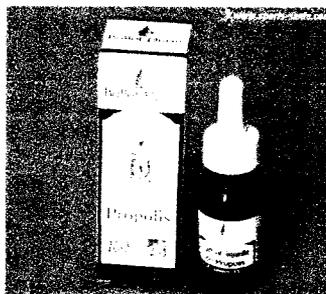
- Voies aériennes supérieures pour lesquelles on distingue différents niveaux : Les fosses nasales et les sinus, la bouche et le pharynx et le larynx.
- Voie pulmonaire : c à d les poumons avec aussi différents niveaux : la trachée, les bronches et les alvéoles pulmonaires. (8)

Les Formes galéniques destinées à la voie respiratoire sont :

#### A. Liquide pour nébulisation

Ce liquide est représenté par des solutions, suspensions ou émulsions aqueuses destinées à être converties en aérosol au moyen de nébuliseur.

Les aérosols sont constitués par une dispersion de particules liquides dans un gaz. Présenté en Conditionnement uni-doses.



**Figure 13 : liquide pour nébulisation**

### B. Inhalateur de poudre sèche

C'est un dispositif permettant l'inhalation d'une poudre médicamenteuse sous l'effet d'une profonde inspiration. On distingue : les formes multi-doses : ou la quantité de poudre mesurée à chaque utilisation est assurée par un système doseur intégré dans l'inhalateur

Et les formes uni-doses: ou la poudre est contenue dans une cupule portée par un disque qui est introduit dans l'inhalateur.



**Figure 14 : inhalateur**

### C. Inhalateur pressurisé à valve doseuse

Cet inhalateur est représenté par une solution, suspension ou émulsion conditionnée dans un récipient comportant une valve doseuse et maintenu sous pression avec un gaz propulseur liquéfié. L'ouverture de la valve permet l'injection d'une quantité déterminée de médicaments sous forme d'aérosol quelque soit la durée d'ouverture. Les gaz utilisés sont le butane ou le propane.



**Figure 15 : aérosol doseur**

## 3.7. Voie cutanée

### 3.7.1. Définition

Selon la liste des termes normalisés de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament, la voie cutanée est une voie d'administration des médicaments au niveau de la peau, en vue d'une action locale. La voie permettant une action générale s'appelle voie transdermique. (9)

Les formes galéniques destinées à cette voie sont :

**A. Pansements médicamenteux non adhésifs**

- **Hydrogel** : Polymères très absorbants, 1ere phase du traitement des plaies.
- **Pansements au charbon actif.**
- **Lipido-colloïde.**

**B. Formes médicamenteuses non adhésives**

- **Forme pâteuse et semi-solide** (représentée dans le tableau 4)

**Tableau 4 : Formes médicamenteuses non adhésives**

Formes médicamenteuses non adhésives	Définition	Figure
<b>Pommade</b>	Préparations composées d'un excipient mono phase hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersés des substances liquides ou solides leur consistance est semi solide, utilisé pour lésion sèche.	 <p><b>Figure 16 : Pommade</b></p>
<b>Crème</b>	Préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide, utilisé pour lésion suintante.	 <p><b>Figure 17 : Crème</b></p>
<b>Pate</b>	Pommade très épaisse. renferme beaucoup de PA sous forme de poudre.	 <p><b>Figure 18 : Pate</b></p>
<b>Gel</b>	Liquides gélifiés à l'aide d'un agent approprié, La consistance est visqueuse.	 <p><b>Figure 19 : Gel</b></p>

### 3.8. Voies destinés à la sphère ORL

#### 3.8.1. Voie perlinguale

Le PA est destiné à être dissout dans la bouche en raison de la vascularisation importante sous la langue, on a une rapidité d'action de l'absorption du PA. Ce sont de petits comprimés destinés à se dissoudre sous la langue.

#### 3.8.2. Application sur les muqueuses rhino-pharyngées

- **Collutoire** : Préparations liquides destinées à être appliquées sur les muqueuses de la cavité buccale et de l'arrière-gorge afin d'exercer une action locale
- **Bains de bouche.**

#### 3.8.3. Voie auriculaire

Ce sont des Préparations liquides, semi-solides ou poudres contenant un ou plusieurs PA dans un véhicule approprié destinés à l'instillation, à la pulvérisation, à l'insufflation ou à l'application dans le conduit auditif ou au lavage.



nu115004 www.fotosearch.com

**Figure 20 : gouttes auriculaires**

## Chapitre II : Les comprimés

### I. Définition des comprimés

Selon la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 8ème édition, 2014), « 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 comprimés sont destinés, dans la plupart des cas, à être absorbés tels quels par la voie orale, néanmoins certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau (comprimés dits effervescents, par exemple). D'autres doivent séjourner dans la bouche en vue d'y exercer une action locale ou de permettre l'absorption directe du médicament (comprimés sublinguaux). Certains comprimés peuvent être placés dans une autre cavité naturelle de l'organisme ou encore être introduits sous la peau (comprimés d'implantation), d'autres comprimés sont adaptés à la préparation de solutions injectables ou non.

La monographie de la Pharmacopée concerne essentiellement les comprimés destinés à la voie orale. Pour les autres, des propriétés particulières peuvent être exigées en fonction de la voie d'administration. Les comprimés peuvent être délivrés nus ou enrobés. **(8)**

Les avantages et les inconvénients de la forme comprimée :

L'importance prise par cette forme s'explique par ses avantages qui sont :

- emploi facile : les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport ;
- dosage précis par unité de prise ;
- milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation ;
- forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles ;
- fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé ;
- la saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage ;
- les comprimés à couches multiples permettent de résoudre des problèmes d'incompatibilités (principes actifs dans des couches différentes) ;
- possibilité de modifier la libération des principes actifs. **(8)**

Les inconvénients des comprimés, sont moins nombreux :

- le comprimé constitue une forme concentrée, ce qui, si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestif ;
- la mise au point est délicate : si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif ;
- les principes liquides et les mélanges déliquescents, sauf s'ils sont en quantités très réduites, ne peuvent être mis en comprimés. **(8)**

## II. Classification des comprimés

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

- **Comprimés non enrobés.**
- **Comprimés enrobés.**
- **Comprimés spéciaux :**
  - Comprimés effervescents.
  - Comprimés solubles.
  - Comprimés dispersibles.
  - Comprimés à utiliser dans la cavité buccale.
  - Comprimés gastro-résistants.
  - Comprimés à libération modifiée. (8)

## III. Formulation des comprimés

Pour avoir un comprimé, il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières.

Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assure un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un comprimé solide non friable mais qui se délite facilement dans les liquides du tube digestif pour assurer la libération du PA.

Toutefois, cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice ou que le comprimé se délite mal dans un peu d'eau ou dans le tube digestif.

En fait, peu de PA peuvent être comprimés directement. Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois la présence d'adjuvants et un traitement spécial, la granulation, pour l'obtention des deux qualités essentielles des comprimés, qui sont : une cohésion suffisante entre les grains et un délitement facile. (8)

### 1. Choix du principe actif

La formulation du principe actif doit prendre en compte :

- Ses caractéristiques physicochimiques.
- Son mécanisme d'action (cible thérapeutique), son devenir dans l'organisme (absorption, métabolisme, transport, élimination) et la dose à administrer.
- La conformité réglementaire et l'aspect économique pour l'entreprise (optimisation du temps de fabrication des coûts) (8)

La démarche de mise au point d'un médicament se base aujourd'hui essentiellement sur la méthodologie des plans d'expériences (en anglais : *Design Of Experiments, DOE*).

L'approche consiste d'obtenir le maximum d'informations avec le minimum d'essais. Les plans d'expériences s'appuient sur une démarche rigoureuse (chronologie des essais...), la modélisation mathématique et la notion d'espace expérimental. (10) (11)

Le tableau suivant représente les ppts du PA à connaître avant la formulation :

**Tableau 5 : Propriétés du principe actif qu'il faut s'efforcer de connaître avant d'aborder une formulation (12)**

Propriétés physico-chimiques	Devenir dans l'organisme
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Caractères organoleptiques</li> <li>* Propriétés physiques : Solubilité</li> <li>* Propriétés chimiques :</li> </ul> Stabilité et incompatibilité <ul style="list-style-type: none"> <li>• Température</li> <li>• Humidité</li> <li>• Oxygène</li> <li>• Lumière</li> <li>• Divers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Pharmacocinétique :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Répartition</li> <li>• Biotransformations</li> <li>• Élimination</li> </ul> </li> <li>* Activité thérapeutique :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lieu</li> <li>• Mécanisme</li> <li>• Effets secondaires</li> </ul> </li> <li>* Biodisponibilité :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil optimal</li> </ul> </li> </ul>

## 2. Choix des excipients

### A. Sélection des excipients

Au même titre que les PA, les excipients jouent un rôle capital dans le médicament à plusieurs niveaux :

- conception
- fabrication
- conservation
- administration du médicament.

La maîtrise de la mise en œuvre des excipients implique de connaître :

- leur toxicité et leur tolérance
- leurs propriétés physico-chimiques
- leurs fonctionnalités
- leurs domaines d'application

### B. Caractère d'inertie des excipients

L'excipient ne doit présenter aucune action pharmacologique propre : en outre, il doit présenter une totale inertie.

- Inertie de l'excipient vis-à-vis du principe actif
- Inertie vis-à-vis du malade ou du patient
- Inertie vis-à-vis du conditionnement

### C. Principaux rôles des excipients

- Permettre la préparation du médicament.
- Permettre ou facilite l'emploi du médicament.
- Permettre la conservation du médicament.
- Moduler la libération d'une substance active à partir du support.
- Moduler la libération et la distribution d'une substance active à partir du support. (13)

### D. Classification et fonctionnalités des excipients

On classe les excipients en deux grands groupes: **minéral** et **organique**, et en fonction des classes chimiques auxquelles ils appartiennent ; ce mode de classification est pertinent dans la mesure où la structure chimique des excipients influence leurs caractéristiques physico-chimiques et donc leurs applications.

Les excipients sont généralement caractérisés par leur(s)fonction(s) : arôme, édulcorant, conservateur, liant,...) et leur emploi doit être justifié dans le dossier de demande d'AMM (module 3 du *Common Technical Document. CTD*) (14)

Le tableau ci-après représente la classification des excipients selon leur origine :

**Tableau 6 : Les différents excipients (selon l'origine) (13)**

Origine	Groupe	Exemple
Origine minérale	Excipients minéraux liquides et semi-solides	Paraffine liquide Vaseline
	Excipients minéraux liquides	Eau
	Excipients minéraux solides	Chlorure de sodium purifié NaCl Stéarate de magnésium : $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2 \text{Mg}$ Alcool éthylique ou Ethanol : $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{OH}$
Origine organique	Excipients dérivés des alcools : R - OH	
	Excipients dérivés des esters : R - COO - R'	Les Glycérides (les Huiles végétales purifiées : Arachide, Olive...) Les Cires ou les cériques (cire d'abeille blanche Graisse de laine de mouton)
	Excipients dérivés des glucides et Dérivés	Le saccharose, le lactose, les amidons, les cyclo dextrines, les celluloses, les gommes.

Le tableau ci-après représente les exemples des excipients utilisés dans la préparation des CPs :

**Tableau 7 : Exemples d'excipients (liste non exhaustive) utilisés pour préparer de comprimés, reliés à leurs fonctions précises (15)**

Fonction de l'excipient	Exemples d'excipients
Diluant	Lactose, sucrose, mannitol, amidon
Liant	Eau, alcool, amidon (état pâteux), solution de polymères (polyéthylène glycol, polyvinylpyrrolidone) dans l'eau, l'alcool ou mélange eau-alcool
Désagrégant	Dérivés cellulosiques, amidon
Lubrifiant/ Agent d'écoulement/ Anti adhérent	Stéarate de calcium, magnésium ou de zinc, amidon, talc, polyéthylène glycol, cires

### ❖ Fonctionnalités des excipients utilisés dans la préparation des comprimés

- \***Agents de remplissage (ou diluants)** : Ils sont incorporés pour augmenter le volume vrac de la poudre, et donc la taille du comprimé. Ils ne sont pas nécessaires si la dose de PA par comprimé est élevée.
- \***Les liants** : Le liant est ajouté au mélange PA-Diluant pour que les granules et les comprimés puissent être formés avec la résistance mécanique souhaitée. Il existe les liants secs et les solutions liantes, ces dernières sont plus efficaces.
- \***Les désagrégants** : Ils sont incorporés à la formulation afin de faire en sorte que, lorsqu'il est en contact avec du liquide, le comprimé se fragmente en particules individuelles de PA.
- \***Les lubrifiants** : La fonction des lubrifiants est de faire en sorte que la formation et l'éjection du comprimé se fasse avec une friction faible entre le solide et la matrice de compression.
- \***Les glissants (Agent d'écoulement)** : Leur rôle est d'améliorer la coulabilité de la poudre.
- \***Les anti-adhérents** : Leur rôle est de réduire l'adhésion entre la poudre et la surface des poinçons et ainsi prévenir le collage des particules de poudre aux poinçons. **(15)**

### 3. Choix du procédé de fabrication

Au fait, la formule (compositions qualitative et quantitative) et le schéma de fabrication sont intimement liés. D'une part la nature des excipients choisis conditionne le choix du schéma de fabrication. D'autre part le schéma de fabrication dépend en premier du matériel disponible, mais aussi de la nature (fonctionnelle et physico-chimique) des composants, et il peut conditionner leur choix.

Le procédé de fabrication des comprimés est choisi selon la sensibilité du PA à la chaleur ou non. En fait, en raison des propriétés physiques et mécaniques de la poudre constituée du PA elle ne peut pas être comprimée directement. Généralement lors de la fabrication des comprimés le mélange des poudres (PA + excipients ou association de plusieurs PA) nécessite une étape préliminaire appelée la granulation soit parce qu'il n'est pas compressible directement soit pour des raisons de biodisponibilité. Il existe deux types de procédé de granulation : la granulation par voie sèche et la granulation par voie humide. **(8)**

## IV. Procédés de fabrication des comprimés

En ce qui concerne les comprimés, leur fabrication nécessite la réalisation de plusieurs étapes appelées opérations unitaires. **(8)** Le nombre d'opérations unitaires va dépendre du type de comprimé à fabriquer, **(16)** du mode de fabrication et des matières premières utilisées. **(17)**

Il existe 3 principaux procédés de fabrication : la compression directe, la granulation par voie sèche et la granulation par voie humide.

### 1. Compression directe

C'est la compression sans faire appel à des opérations intermédiaires de transformation physique des poudres. Elle a les avantages d'avoir un nombre limité d'étapes et une désagrégation générale plus rapide.

Il s'agit donc de compresser le PA sans l'addition d'excipient, les phénomènes qui interviennent dans la possibilité d'une compression sont complexes. **(16)**

On sait que la forme cristalline a son importance, parmi les PA qui se compriment directement sans adjuvants, beaucoup cristallisent dans le système cubique. La taille des cristaux intervient aussi. Donc la compression directe est possible quand le PA se cristallise dans le système cubique et lorsqu'il a les dimensions qui lui rendent comprisable.

Dans la pratique, peu de PA peuvent être comprimés directement. La majorité des PA nécessite à la fois la présence d'adjuvants (excipients) et un traitement spécial qui est la granulation, mais il est possible par le choix de certains adjuvants, de réaliser (après mélange et sans recours à la granulation) une compression directe de la poudre à comprimer. (8)

Lorsque cette compression directe n'est pas possible techniquement, il faut passer par la deuxième étape de fabrication des CP qui est la granulation. (16)

## 2. La granulation

La granulation, encore dénommée agglomération ou pelletisation selon les secteurs industriels concernés, est définie selon Ennis et Litster (1997) comme un procédé consistant en l'agglomération de petites particules primaires d'un matériau pulvérulent pour former des agrégats de taille supérieure appelés granulés ou grains, au sein desquels les particules initiales sont toujours distinguables. Le terme de granulation est principalement réservé aux procédés par agitation.

La granulation est mise en œuvre dans le but d'augmenter la « processabilité » d'une poudre. Ainsi, la forte utilisation du procédé de granulation dans le monde industriel peut s'expliquer principalement par les nombreux avantages que présente une poudre granulée par rapport à la poudre de départ.

- Amélioration des propriétés de coulabilité
- Accroissement de la cohésion sous pression et meilleure aptitude à la compression
- Minimisation des phénomènes de ségrégation
- Réduction de l'état pulvérulent
- Contrôle des cinétiques de dissolution selon les propriétés des grains

Il existe deux procédés de granulation ;

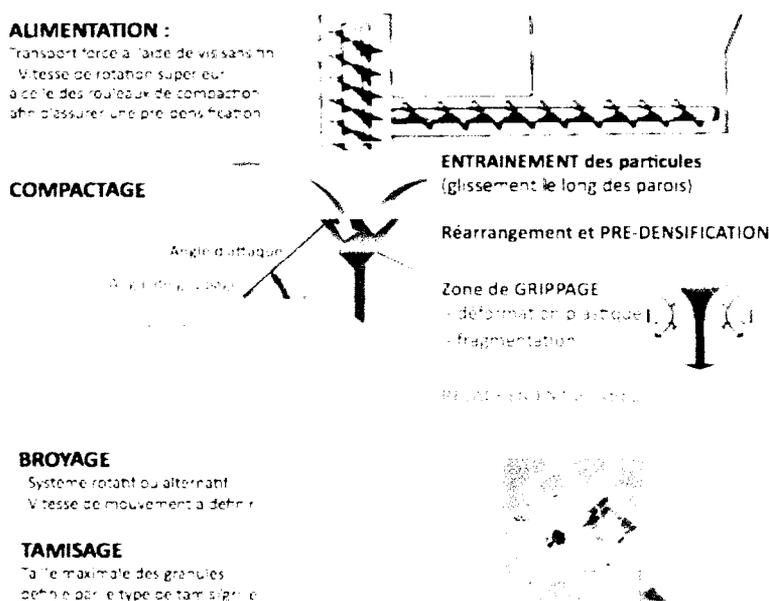
### A. La granulation par voie sèche

La granulation par voie sèche n'est utilisée que lorsque le principe actif ne supporte ni l'humidité ni le séchage par la chaleur ou qu'il est trop soluble dans l'eau ou l'alcool. Ce procédé est plus long. Il s'agit d'une technique d'accroissement de la taille des poudres par compactage ou double compression suivi généralement d'un broyage et d'un calibrage pour ajuster la taille des grains produits. L'agglomération est alors le produit d'une action mécanique.

Les particules de poudre sèche sont agglomérées par compression dans des presses ou plus fréquemment par passage dans des rouleaux compresseurs. Le compactage des particules de poudre est généralement réalisé à l'aide de presses à cylindres nommées « compacteur ».

Le compacteur peut être divisé en trois zones successives dédiées respectivement à l'alimentation, le compactage et l'étape de broyage-tamisage (8). La poudre de la trémie d'alimentation est conduite dans une chambre de dégazage par une vis de pré-compression

avant d'être compactée entre les deux cylindres. La surface des cylindres (lisse, creusée d'alvéoles, conjuguées,...) détermine la forme des agglomérats (plaques, briquettes, bâtonnets,...). Les agglomérats sont ensuite broyés en granules jusqu'à ce leur taille soit suffisamment petite (inférieure à la maille du tamis) pour leur permettre de traverser la grille de tamisage. (18)



**Figure 21 : Schéma de Fonctionnement d'un compacteur (19)**

### B. La granulation par voie humide

La granulation humide est une opération unitaire d'agglomération importante dans la fabrication des formes pharmaceutiques solides.

Il s'agit d'une technique d'accroissement de la taille des poudres par agitation et collision, associée à la pulvérisation d'un liquide de mouillage permettant de créer des liaisons entre les particules par des « ponts liquides », qui, après séchage, donnent naissance à des ponts solides assurant la cohésion.

Une opération de granulation humide peut généralement être décomposée en trois étapes successives.

- La première étape consiste à mélanger préalablement les différentes poudres de principes actifs et d'excipients entrant dans la composition de la formulation à granuler.
- La seconde étape est l'addition du liquide de mouillage au mélange de poudres soumis à une agitation. Cette étape est plus ou moins longue selon que le liquide est ajouté en une seule fois ou de manière progressive. La durée de l'étape de mouillage dépend aussi de la durée de mélange jugée nécessaire à une répartition homogène du liquide ajouté. Pour que l'agglomération ait lieu, la présence d'un excipient à rôle de liant est indispensable. (20) Ce dernier peut être incorporé au mélange de poudres initial ou au liquide de mouillage dans lequel il est dissous. La présence du liant et sous l'effet de l'agitation va permettre la croissance des grains par combinaison de forces capillaires et visqueuses. Après vient la granulation proprement dite qui permet, par passage dans un granulateur, de fractionner la masse pâteuse homogène obtenue après mouillage en des granules humides. (21) Ici, il existe des mécanismes qui jouent un rôle important dans la formation des grains.

- Enfin, la dernière étape a lieu lorsque les granulés sont formés et consolidés. L'agitation est alors stoppée et la phase de séchage débute. Cette dernière peut être mise en œuvre au sein du même équipement où la poudre peut être transvasée dans un lit fluidisé ou à l'étuve. Le liquide de mouillage est alors évaporé et les ponts liquides contenant du liant deviennent des ponts solides constitués exclusivement de liant. Ce sont ces ponts qui assurent la cohésion et la solidité des grains formés. Aussi, l'opération de séchage doit être choisie de manière à ne pas détériorer les grains. (22)  
A la fin, le calibrage permet d'obtenir par tamisage à partir des granulés secs et de taille hétérogène, des granulés secs et de taille homogène. (8)



**Figure 22 : la croissance du grain au cours de la granulation humide. (20)**

**a. Les mécanismes entrants en jeu dans la formation des grains au cours de la granulation par voie humide**

La nature et la force des liaisons mises en jeu jouent un rôle déterminant sur les propriétés finales des grains obtenus. Les travaux de Rumpf (1962), repris ensuite par Schubert (1981) puis Pietsch (1991, 2002) ont permis d'identifier deux types de liaisons : les liaisons sans pont matériel et les liaisons avec présence d'un pont matériel. (20)

Ces liaisons sont représentées dans le tableau suivant :

**Tableau 8 : Les types de liaisons selon les travaux de Rumpf, Schubert et Pietsch.**

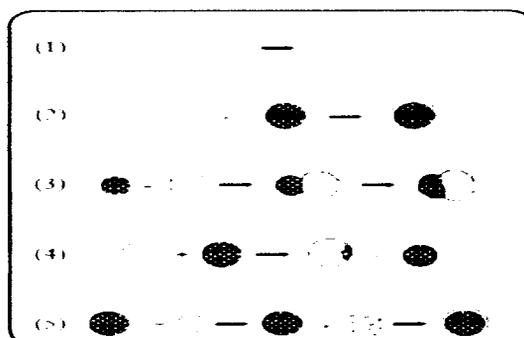
Liaison sans pont matériel	Liaison avec pont matériel
 <p><b>Figure 23 : Forces de Van der Waals et forces électrostatiques.</b></p>	 <p><b>Figure 24: Pont solide entre deux particules.</b></p>

**b. Description qualitative de la granulation par voie humide**

Plusieurs travaux ont été publiés concernant le mode de formation des granulés en se plaçant à l'échelle particulière. Ces études ont permis d'identifier plusieurs phases qui peuvent avoir lieu successivement ou simultanément (20) :

- **Approche traditionnelle de Strasy et al. (1973)**

Strasy et al. (1973) sont les premiers à publier une étude décrivant qualitativement la granulation par voie humide. Celle-ci a conduit les auteurs à proposer une description en cinq phases (Figure 25).



**Figure 25 : Phases de la granulation selon Strasy et al. (1973).**

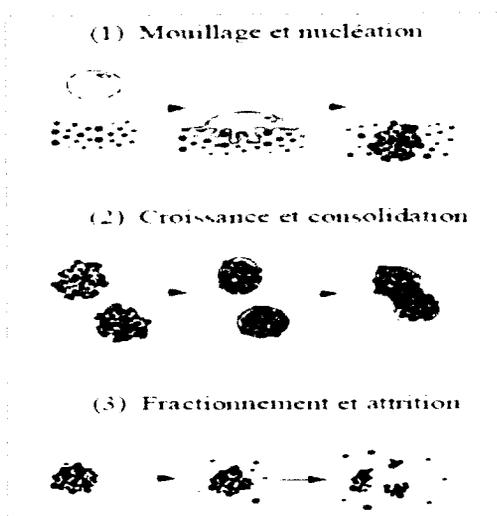
- (1) La nucléation
- (2) L'effet boule de neige
- (3) La coalescence
- (4) Le transfert abrasif
- (5) Le broyage-enrobage

D'autres études menées sur la granulation humide n'ont pas toujours mis en évidence les mêmes comportements que ceux observés par Strasy et al. (Selon les conditions d'agitation, les conditions opératoires et de formulation)

- **Approche moderne d'Ennis et Litster (1997)**

Des études ultérieures, notamment celles d'Ennis et Litster (1997) ont montré la faiblesse de l'approche en cinq phases. Ils proposent alors une approche dite « moderne » composée de trois phases pouvant intervenir successivement ou simultanément (Figure 26) :

1. Mouillage et nucléation : Au cours de cette étape, le liquide est mis au contact de la poudre sèche. Il se forme alors par attraction capillaire des agrégats peu résistants appelés nucléi.
2. Consolidation-croissance : Les nucléi s'associent entre eux ou avec des particules primaires pour former des grains qui croissent et se consolident sous l'effet de l'agitation. La consolidation par collision est à l'origine d'une réduction de taille et de porosité des grains.
3. Fractionnement et attrition : Lors de cette phase, les grains humides ou secs se brisent sous l'effet du cisaillement élevé ou lors des opérations de caractérisation. Le fractionnement des grains a été mis en évidence par Pearson et al. (2001).



**Figure 26 : Phases de la granulation humide selon l'approche moderne d'Ennis et Litster (1997).**

### 3. La compression

Les comprimés sont classiquement fabriqués par compression. « procédé mécanique répétitif permettant d'obtenir des agglomérats de forme simple et précise par compression uni axiale à froid d'une poudre dans une matrice au moyen de poinçons à déplacement rectiligne » (23).

Le procédé de compression est également appelé sous le terme de « pastillage » (24).

Dans le cadre de la fabrication de comprimés, le procédé de compression comprend différentes étapes : alimentation (remplissage de la matrice), arasage (élimination de l'excès de poudre à l'aide d'un sabot), compression entre deux poinçons d'un volume constant de poudre puis éjection du comprimé (8). Les conditions opératoires dépendent du type de machine ou presse à comprimés et il est à souligner que l'outillage (matrice et poinçons) à toute son importance dans le succès de la production de comprimés.

#### ❖ Machines à comprimés

Les premières presses à comprimés sont constituées d'un unique poinçon et la compression se fait manuellement (25). On parle de presse alternative ou excentrique.

Bien que l'automatisation des presses permette d'augmenter la cadence de production, les presses alternatives sont de nos jours réservées aux activités de R&D et ont été remplacées en production par des presses à comprimés dites rotatives. En effet, les presses rotatives ont un rendement nettement supérieur (poinçons multiples) et compriment de manière plus uniforme (mouvement des deux poinçons). (8)

### 4. Autres procédés de fabrication des comprimés

#### A. Séchage par atomisation

Le séchage par atomisation, appelé également séchage par pulvérisation (spray drying) (26) permet d'obtenir un solide divisé à partir d'un mélange liquide par séchage quasi instantané des gouttelettes dispersées (brouillard de très fines gouttelettes de 5 à 1000  $\mu\text{m}$ )

au contact d'un gaz chaud, la distribution granulométrique des granules obtenus est généralement resserrée. (27)

### **B. Granulation par frittage**

Cette méthode assez particulière utilise l'eau de cristallisation de certains cristaux pour réaliser l'agglomération. (8)

### **C. Granulation par nébulisation**

La poudre à granuler est mise en suspension et traitée ensuite dans un séchoir par dispersion. (8)

## **V. Le contrôle qualité**

La réglementation pharmaceutique fait l'obligation aux industrielles de mettre un système d'assurance de qualité et d'appliquer les règles définies dans les bonnes pratiques de fabrications (BPF) afin d'assurer un produit de qualité, sécurité et d'efficacité. (28)

Le contrôle de qualité est la vérification de la conformité à des normes préétablies, il est suivi d'un jugement. La vérification du niveau de qualité se fait sur des échantillons représentatifs par l'intermédiaire des laboratoires de contrôle. (17)

### **1. Le but de contrôle qualité**

Le contrôle qualité consiste à déceler les différents types d'erreurs, dépassant les limites jugées raisonnable, de manière à en corriger les causes ou les prévenir.

En général, dans tous les laboratoires d'analyse, le contrôle de qualité permet de vérifier la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique afin d'éviter qu'un résultat faux ne soit rendu, ce qui porte atteinte à la santé des patients et la renommée du laboratoire. (29)

### **2. Le contrôle qualité d'un produit pharmaceutique**

Pour les produits pharmaceutiques, il s'agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences figurants dans la pharmacopée, la vérification étant généralement suivie d'un trait entre entités conforme et non conforme. (30)

Les différents contrôles effectués sont :

- **Le contrôle physico-chimique** : c'est essentiellement l'étude des propriétés physico-chimiques du PA, des articles de conditionnement, du produit fini et d'autres produits qui entrent en contact avec le médicament. (8)
- **Le contrôle toxicologique** : son but est de mettre en évidence les altérations fonctionnelles ou anatomopathologiques consécutives à l'administration du PA et les organes cibles sur lesquels s'exerce la toxicité. (31)

- **Le contrôle microbiologique** : il doit permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué et minimiser les pertes dues à des mauvaises conditions de fabrication afin d'avoir le moins possible des produits non conformes. **(32)**

### 3. Contrôle qualité des comprimés pharmaceutiques

Lors de la fabrication des comprimés différents contrôles sont réalisés à différents niveaux :

1. Contrôle qualité sur les matières premières.
2. Contrôle qualité sur le produit intermédiaire.
3. Contrôle qualité sur le produit fini. **(33)**

#### 3.1. Contrôle des matières premières

Afin d'assurer la qualité des CP, des essais sont réalisés sur les matières premières utilisées pour leur fabrication :

- Contrôle de l'identité (contrôles des propriétés physiques et mécaniques).
- Contrôle de la pureté (des PA et des adjuvants). **(33)**

#### 3.2. Contrôle des produits intermédiaires

Des contrôles sont effectués sur le grain à comprimer et sur les CP au cours de la compression.

##### a. Sur le grain

Au cours de la fabrication, le contrôle de qualité de la poudre issue du mélange des matières premières est très important. Ce contrôle est principalement réalisé par échantillonnage de la poudre après le mélange et/ou après la granulation. Les 3 principaux essais à réaliser sont les suivants :

- Vérification de l'homogénéité du mélange par dosage du PA sur une prise d'essai.
- Dosage de l'humidité résiduelle (après granulation par voie humide) dont le taux optimum varie en général de 4 à 6%.
- Contrôle de la fluidité du grain. Celle-ci est essentielle pour le remplissage précis et rapide de la chambre de compression.

##### b. Sur les CP

Il est important de faire des prélèvements périodiques de CP dont on vérifie leur dureté et leur masse.

- Pour la dureté des CP, on la mesure par le duromètre.
- Pour la masse des CP, sa variation au cours de la fabrication est appréciée par comparaison périodique de la masse moyenne d'un échantillon de CP. **(33)**

### 3.3. Contrôle du produit fini

Le contrôle de qualité des CP est réalisé en pratiquant au laboratoire, ces tests sont décrits dans les différentes pharmacopées.

Le contrôle final des comprimés pharmaceutiques s'effectue grâce à la réalisation d'analyses physico-chimiques et microbiologiques. (34)

Le tableau suivant résume les essais effectués sur le CP fini :

**Tableau 9 : Les essais réalisés sur les Cp au laboratoire(33)**

<b>Les essais</b>	
essais pharmaco techniques	Test de sécabilité
	Test de dureté ou de résistance à la rupture
	Test de friabilité
	Essai d'uniformité de masse
	Essai d'uniformité de teneur
	Test de désagrégation
	Test de dissolution in vitro
essais liés à la nature du PA	
essais d'identification et de dosage de diverses impuretés	
essais microbiologiques	

## Chapitre III : Les antibiotiques

### I. Définition des antibiotiques

Pendant longtemps, on a appelé antibiotique (selon Selman Waksman ,1943) :« toutes les substances chimiques produites par des micro-organismes capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres micro-organismes.» (35)

Cette définition est aujourd'hui trop restrictive et doit être abandonnée car des molécules obtenues par synthèse ou par modification chimique d'une molécule naturelle peuvent être douées des mêmes propriétés, et l'apparition de ces antibiotiques de synthèse mena à une nouvelle définition énoncée en 1957 par TURPIN et VELU : « Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimio thérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certains êtres pluricellulaires. » (36)

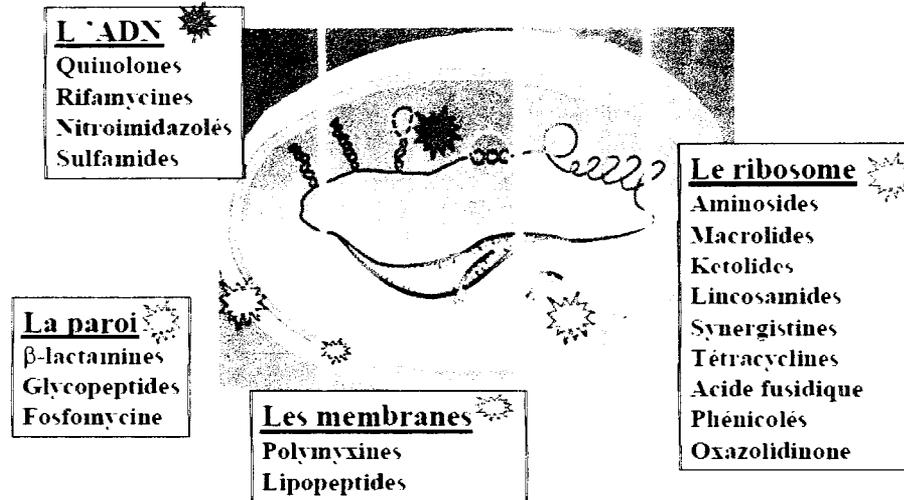
Maintenant un antibiotique signifie : « Nom d'ensemble des substances naturelles produites par des microorganismes et leurs analogues synthétiques, capables d'enrayer la multiplication des bactéries (bactériostatiques) ou de les détruire (bactéricides).» (37)

### II. Classification des antibiotiques

Les ATBs sont classés selon :

- **Leurs origines** : Les antibiotiques sont classés en suivant leur origine en :
  - Antibiotiques naturels : élaborés par des microorganismes telluriques procaryotes ou eucaryotes : -Bactéries du sol : Streptomyces - Actinomyces (2/3), Bacillus, Pseudomonas. -Champignons : Penicillium, Fusidium.
  - Antibiotiques de synthèse : Rarement issus de pure synthèse : ex. quinolones (1962). Actuellement, les antibiotiques sont très souvent obtenus par semi-synthèse comme l'Amoxicilline. (38)
- **La structure** : Les molécules qui présentent une structure chimique de base identique sont regroupées dans une même famille, bien que certaines ne comportent parfois qu'un ou deux représentants. (Voir tableau 10)
- **L'activité antibactérienne** : En se basant sur les paramètres suivants: temps dépendance, concentration dépendance et l'effet post antibiotique, on distingue deux classes d'antibiotiques: Antibiotiques bactéricides et bactériostatiques : (39)
  - Les bactéricides : Entraînent une destruction bactérienne (CMB  $\approx$  CMI).
  - Les bactériostatiques : Arrêt de la multiplication bactérienne. (CMB très élevée).

- **Le mode d'action** : Le mécanisme d'action des antibiotiques est le support de leur toxicité sélective ; c'est ce qui les différencie des antiseptiques. Ils interviennent généralement soit au niveau de la paroi bactérienne, de la membrane cytoplasmique, de la synthèse des protéines ou des acides nucléiques (voir **Figure 38**).



**Figure 27 : les cibles bactériennes des ATB**

### III. Conditions d'activité des ATBs

Les conditions d'activité des ATBs sont :

- Atteindre la cible en pénétrant la paroi ou la membrane cytoplasmique.
- Persister à des concentrations suffisantes.
- Reconnaître la cible.

### IV. Familles des ATBs

En générale, c'est la classification chimique qui est le plus souvent en usage. Elle part du principe que les antibiotiques sont composés d'unités chimiquement définies dont le nombre est toujours faible.

Les familles des antibiotiques sont représentées dans le tableau ci-après :

**Tableau 10 : Familles des antibiotiques**

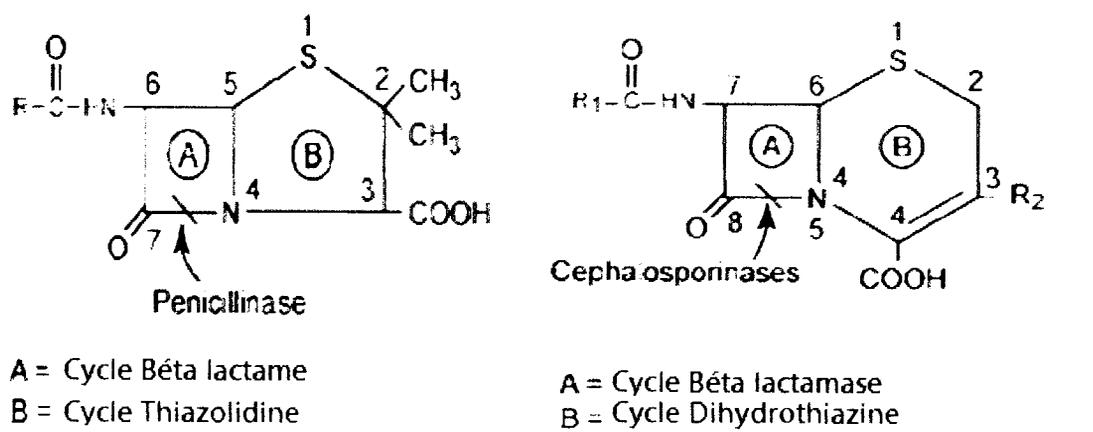
Familles des ATB			Exemple (D.C.I)	
Inhibiteurs de synthèses des enveloppes bactériennes	B-lactamines	<b>Pénicillines</b>	Pénicilline du grp G et V : exp : Benzylpénicilline, Phénoxyéthylpénicilline. Pénicilline du grp M :exp : Oxacilline. Cloxacilline. Pénicilline A : exp : Amoxicilline.Ampicilline. Carboxypénicillines : exp : Técarcilline. Ureidopénicillines :exp : Pipéracilline. Aminidopénicillines : exp : Pivmécillinam. Témocillines	
		<b>Carbopénemes</b>	Ertapénem , Méropénem	
		<b>Monobactame</b>	Aztréonam	
		<b>Céphalosporines</b>	<b>1<sup>er</sup> génération</b>	Céfaclor, Céfadroxil, Céfalexine
			<b>2<sup>em</sup> génération</b>	Céfamandol. Céfoxitime, Céfuroxime sodique
			<b>3<sup>em</sup> génération</b>	Céfixime orale Céfuroxime injectable
		<b>Fosfomycine</b>		
		<b>Glycopéptides</b>	Vancomycine, Teicoplanine.	
		<b>Lipopeptides</b>	Daptomycine	
		<b>Polymixines</b>	Polymyxine E ou Colistine	
Inhibiteurs de la synthèse des protéines	<b>Aminosides</b>		Gentamycine, Amikacine sulfate, Neomycine.	
	<b>Macrolides et apparentés</b>	<b>Macrolides vrais</b>	Amphotéricine B, Azithromycine, clarithromycine.	
		<b>Lincosamides</b>	clindamycine, Lincomycine.	
		<b>Kétolides</b>	Télithromycine	
		<b>Synergistines</b>	pristanamycine	
	<b>Phénicolés</b>		Thiamphénicole	
	<b>Cyclines</b>		Doxycyclines	
<b>Acides fusidique</b>				
Inhibiteur de la synthèse des acides quinolo	<b>Q. urinaire</b>	<b>Q. 1<sup>er</sup> génération</b>	Fluméquine	
		<b>Fluoroquinolone</b>	Enoxacine	
	<b>Q. systémique</b>	<b>Fluoroquinolone</b>	Ciprofloxacine	
	<b>Q. antipneumococque</b>	<b>Fluoroquinolone</b>	Levofloxacine	
	<b>Quinoleines</b>		Hydroxyquinoleines	
	<b>Mupirocine</b>			
<b>Autres : Rifamycine</b>				

<b>Inhibiteur de la synthèse de l'acide folique</b>	<b>Sulfamides</b>		Sulfadiazine, Sulfaméthizol
<b>Mécanismes Complexe ou méconnu</b>	<b>Produit nitrés</b>	<b>Nitrofuranes</b>	Nifuroxazide
		<b>Nitre-imidazolés</b>	Métronidazole
	<b>Anti-tuberculeux</b>		Isoniazide...

### 1. Famille des Béta-lactamines

La famille des  $\beta$ -lactamines se compose de quatre groupes de molécules : les pénames (pénicillines..), les pénemes (carbapénemes..), les céphemes (céphalosporines) et les monolactames (monobactame) et les inhibiteurs de B-lactamases.

La structure de base des B-lactamines est le noyau azétidinone qui contient la structure carbonyle lactame laquelle est indispensable pour l'activité des molécules. Sur cette structure est fixé un cycle penta-atomique saturé (pénames), insaturé (pénemes) ou hexa-atomique (céphemes) (40)



**Figure 28 : Structure des bêta-lactamines (A.pénicillines et B.céphalosporines)**

#### 1.1. Mode d'action

Principalement,  $\beta$ -lactamine interrompt le processus de transpeptidation qui lie les peptidoglycanes de la paroi bactérienne. Les bêta-lactamines se lient et inactivent des cibles enzymatiques situées sur la paroi interne de la membrane bactérienne : les protéines de liaison des pénicillines, transpeptidases, carboxypeptidases, endopeptidases.

L'inactivation des protéines PBP, provoque la mort cellulaire. Les bêta-lactamines inactivent également des inhibiteurs endogènes des autolysines bactériennes. (41)

## 1.2. Classification et spectre d'activité :

Le spectre d'action d'un antibiotique est l'éventail des agents pathogènes qui lui sont sensibles. Ce spectre est différent d'une famille à une autre, mais peut se recouper avec celui d'autre antibiotique.

On trouve ainsi des antibiotiques à spectre très large, large, moyen ou étroit, le tableau suivant représente le spectre d'action de chaque ATB :

**Tableau 11 : Antibiotique et spectre d'action**

(spectre étroit)	(spectre modérément large)	(spectre étroit)	(spectre très large)
- Penicilline G	- Ampicilline	-Oxacilline	Ticarcilline-clavulanate
- Procaine Penicilline	- Amoxicilline	-Nafcilline	Piperacilline-tazobactam
- Benzathine Pénicilline	- Amoxicilline-	-Cloxacilline	
- Penicilline V-K	clavulanate	dicloxacilline	
	- Ampicilline-		
	stulbactam		
<i>Streptococcus pyogenes.</i>	Couvrent les mêmes	Spectre plus étroit que les	Couvrent les mêmes
<i>S. pneumoniae. S. viridans.</i>	germes que les pén-	pén-naturelles	germes que les pén-
Enterocoques pénicilline	naturelles avec en	Pas d'activité contre les	naturelles avec en plus:
sensibles	plus	aérobie, <i>Enterococcus.</i>	Staphylocoque
Les germes de la flore	<i>Escherichia coli.</i>	ou les espèces gram-	Méthicilline sensible
buccale qui inclut:	<i>Proteus</i>	negatif	(SASM)
<i>Actinomyces israelii.</i>	Enterocoques	Drogue de choix contre le	<i>E. coli.</i>
<i>Campylobacter</i>	pénicilline sensibles	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Proteus mirabilis.</i>
<i>canimorsus.</i>	<i>Salmonella sp.</i>	sensible	<i>Klebsiella pneumoniae.</i>
<i>Fusobacterium nucleatum.</i>	<i>Shigella sp.</i>		<i>Enterobacter sp.</i>
<i>Eikenella corrodens.</i>	L'ajout du		<i>Citrobacter freundii.</i>
<i>Clostridium perfringens.</i>	clavulanate permet		<i>Serratia sp.</i>
<i>Clostridium tetani.</i>	de couvrir aussi		<i>Morganella sp.</i>
<i>Pasteurella multocida.</i>	<i>H. influenzae.</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa.</i>
<i>Erysipelothrix</i>	<i>Moraxella</i>		<i>Bacteroides fragilis.</i>
<i>rhinopathiae.</i>	<i>catarrhalis</i>		
Spirochetes	Staphylocoque		
<i>Treponema pallidum.</i>	sensible à la		
<i>Borrelia burgdorferi.</i>	méthicilline		
<i>Leptospira interrogans.</i>	(SASM)		
<i>Neisseria gonorrhoeae.</i>			
<i>Neisseria meningitidis.</i>			
<i>Listeria monocytogenes</i>			

### 1.3. Amoxicilline (pénicilline A)

#### 1.3.1. Définition

L'Amoxicilline est un ATB Bêta-lactamine bactéricide de la famille des amino-pénicillines indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles. L'Amoxicilline est l'ATB le plus couramment utilisé, notamment en pédiatrie, car elle présente une bonne absorption par voie orale, un spectre d'action antimicrobien large et un coût faible.

L'Amoxicilline est parfois utilisée en combinaison avec une autre molécule, l'acide clavulanique, un inhibiteur de la bêta-lactamase. Cette association a pour but de stopper l'inactivation de l'antibiotique (Amoxicilline) par les bêta-lactamases, et ainsi de lui permettre d'être actif sur les germes résistants par production des bêta-lactamases à sérine active, pénicillinases plasmidiques (type TEM), des pénicillinases chromosomiques et des céphalosporinases chromosomiques.

Il est utilisé dans le traitement de diverses maladies infectieuses, notamment celles des poumons, des bronches, du nez, de la gorge ou des oreilles, du sang, de l'appareil digestif ou urinaire, des voies génitales, des gencives et des dents.

Il est également utilisé dans le cadre de l'éradication d'*Helicobacter pylori* (responsable d'ulcères gastroduodénaux récidivants), dans la maladie de Lyme et dans la prévention de l'endocardite bactérienne. (42)

#### 1.3.2. Indication

L'Amoxicilline est indiquée, seule, dans les cas suivants :

- **En traitement initial des :**
  - Pneumopathies aiguës.
  - Surinfections de bronchites aiguës et exacerbations de bronchites chroniques.
  - Infections ORL (otite, sinusite, angine documentée à streptocoque A bêta-hémolytique) et stomatologiques.
  - Infections génitales masculines et infections gynécologiques. -Maladie de Lyme: traitement de la phase primaire (érythème chronique migrant) et de la phase primo-secondaire (érythème chronique migrant associé à des signes généraux: asthénie, céphalées, fièvre, arthralgies...).
  - Méningites, endocardites, septicémie (pour la voie intraveineuse).
- **En traitement relais** (pour la voie orale) de la voie injectable des endocardites, septicémies.
- **En traitement préventif** de l'endocardite bactérienne.

L'Amoxicilline est indiquée, en association avec l'acide clavulanique, dans les cas suivants :

- Sinusites maxillaires aiguës et autres formes de sinusites.
- Otite moyenne aiguë.
- Exacerbation de bronchite chronique.

- Infections sévères O.R.L. (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épi glottite et sinusite, lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères).

L'Amoxicilline est également indiquée, en association à un autre antibiotique (clarithromycine ou imidazolé) et à un anti sécrétoire, pour l'éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale chez l'adulte.

### 1.3.3. Pharmacocinétique

L'Amoxicilline a une excellente absorption orale. Elle n'est pas affectée par les aliments. Les pics élevés réalisables avec l'Amoxicilline permettent un intervalle de traitement plus long, ce qui les rend plus pratiques par voie orale que l'Ampicilline.

Comme observé avec les pénicillines naturelles, la demi-vie est courte (1 heure) et ces médicaments sont excrétés principalement, non métabolisée, dans l'urine.

### 1.3.4. Présentation pharmaceutique

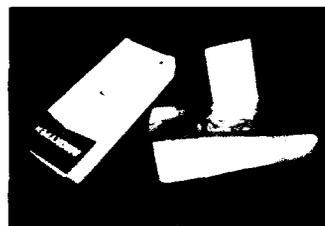
L'Amoxicilline existe sous diverse forme orale et injectable (CP, suspension), représente une modicité de son coût ce qui explique son utilisation préférée.

### 1.3.5. Effets indésirables

L'Amoxicilline peut donner naissance à des manifestations allergiques digestives ou plus rarement toxiques. Rappelons que son utilisation ne pose pas de problèmes au cours de grossesse.



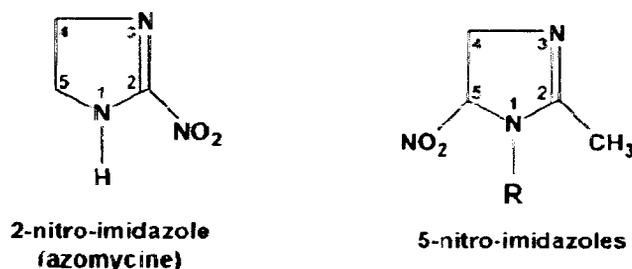
**Figure 29 : Amoxicilline injectable**



**Figure 30 : Amoxicilline gélule**

## 2. Famille des nitro-imidazolés

Les dérivés nitro-imidazolés, produits de synthèse, possèdent la particularité d'avoir une action antiparasitaire sur les protozoaires (43). Les 5-N-imidazoles sont des dérivés semi-synthétiques provenant de la modification d'un 2-N-imidazole : l'**azomycine**, produite par Streptomyces. (44)



**Figure 31 : La structure de l'azomycine et des 5-N-imidazoles.**

## 2.1. Mode d'action

Les N-imidazolés ont un mode d'action particulier, qu'ils sont les seuls à posséder. La molécule pénètre par simple diffusion dans la bactérie, subit une réduction intracellulaire, se trouve ainsi activée et fabrique des produits cytotoxiques qui entraînent la mort de la bactérie ou du protozoaire. Seuls les germes anaérobies, quelques rares espèces microaérophiles (*Helicobacter pylori*) et certains protozoaires possèdent cette capacité de réduction des N-imidazolés (transformation de la molécule par perte de son groupement nitro).

Cette oxydoréduction en absence d'oxygène ne peut s'effectuer que grâce à une enzyme indispensable que seuls les germes anaérobies et les protozoaires sensibles possèdent, alors que les bactéries anaérobies résistantes naturellement en sont dépourvues. (43)

## 2.2. Paramètres pharmacocinétiques

- **Diffusion** : les nitro-imidazolés possèdent une excellente diffusion tissulaire, y compris dans le système nerveux central(SNC) et dans le liquide céphalo-rachidien(LCR).
- **Résorption digestive** : elle est rapide et importante.
- **Elimination** : elle est principalement urinaire et biliaire.

La demi-vie plasmatique des nitro-imidazolés est de 8 à 10 heures. (45)

Ces différents paramètres pharmacocinétiques autorisent l'adm de la forme orale du produit à raison de 3 comprimés par jour, et de la forme injectable à raison de 2 à 3 perfusions intraveineuses lentes, par jour. (46)

## 2.3. Classification et spectre d'activité

Il existe 3 principaux 5 nitro-imidazoles qui sont : le Métronidazole, l'Ornidazole et le Tinidazole. (44)

Le mode d'action des nitro-imidazolés explique leur spectre d'activité original, puisqu'ils sont actifs à la fois sur les germes anaérobies et sur les protozoaires (amibes). Ils ont une activité bactéricide sur : les bacilles anaérobies Gram-, les bacilles Gram+, sporulés (clostridium) et le *Gardnérella vaginalis*, et une activité parasitaire sur : l'*Entamoeba histolytica*, le *Giardia intestinalis* et le *Trichomonas vaginalis*. (43)

Les CMB sont pratiquement égales aux CMI. (47)

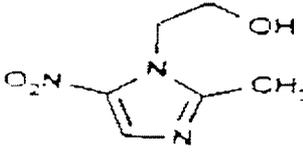
## 2.4. Le métronidazole

### 2.4.1. Définition

Le métronidazole, le premier 5-nitro-imidazole, commercialisé en 1959. Par rapport aux dérivés imidazolés qui possèdent uniquement une activité antifongique ou antiparasitaire, c'est l'addition d'un substituant nitro en position 5 qui confère à ces molécules l'activité antibactérienne ciblée spécifiquement sur les bactéries anaérobies. (44)

Le tableau suivant résume les données générales de Métronidazole :

**Tableau 12 : Données générales sur le Métronidazole.**

<b>Dénomination commune</b>	Métronidazole
<b>Nom chimique</b>	méthyl-2 nitro-5 imidazole-1 éthanol
<b>Formule développée</b>	

#### 2.4.2. Indication

- Protozooses (48) (Infections à Trichomonas chez l'homme et chez la femme, Amibiase hépatique ou intestinale, Giardiase (49)).
- Vaginose bactérienne (les Lignes directrices canadiennes pour le TMTS)
- Infections bactériennes (50)

L'emploi du métronidazole est indiqué pour le traitement des infections anaérobies abdominales graves causées par des bactéries anaérobies sensibles.

Le métronidazole a également été employé dans le traitement d'un petit nombre de cas d'infections cérébrales ou pulmonaires dues à des bactéries anaérobies. (51)

#### 2.4.3. Présentation

Le métronidazole existe sous forme : CP, sirop, ovules et sous forme d'injection. (52)

#### 2.4.4. Effets indésirables

Les effets indésirables sont : des troubles des systèmes sanguin et lymphatique (Éosinophilie transitoire, neutropénie), des troubles cardiovasculaires (Palpitations et douleurs thoraciques), des troubles gastro-intestinaux (Diarrhée, nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale...), (53) des troubles neurologiques (Crises convulsives, somnolence, insomnie) et des troubles psychiatriques. (54)

#### 2.4.5. Contre-indications

Les sujets ayant déjà manifesté une hypersensibilité au métronidazole ou à d'autres dérivés du N-imidazole.

IL ne doit pas être administré aux malades présentant des troubles neurologiques actifs, des antécédents de dyscrasie, d'hypothyroïdie ou d'hyposurréalisme. (47)

#### 2.4.6. Considérations générales

On a démontré que le métronidazole était carcinogène chez la souris et le rat. (55)

## Partie pratique

### I. Introduction

Notre étude a été réalisée au complexe Saidal à Médéa, entre le mois de Janvier et Février 2017.

Cette unité fabrique et contrôle environ 215 produits pharmaceutiques sous différentes formes tel que gélules, comprimés, sirops, suspensions, pommades, crèmes....

Pour notre stage, on a effectué un suivi du procédé de fabrication et de contrôle qualité de l'AMOXYPEN® CP dispersible et de METROGYL® CP sécable, depuis la matière 1<sup>ère</sup> jusqu'au produit fini.

- La matière 1<sup>ère</sup> utilisée est importée, mise dans un magasin de stockage dans une zone d'attente (en cours d'analyse). Lorsque le contrôle s'effectue, le personnel formé transporte celle ci à la zone des produits conformes étiquetés en vert.
- Le matériel utilisé et les méthodes utilisées sont décrits dans le dossier pharmaceutique en conformité avec les monographies en vigueur et les bonnes pratiques de fabrication BPF.
- Toute opération est effectuée sous la responsabilité des opérateurs de production, pilotée et contrôlée par le chef d'équipe de production et le directeur de production selon un programme validé par la direction de l'usine.



**Figure 32 : Usine de Médéa**

## II. PRÉSENTATION DU SITE «LE GROUPE SAIDAL» (56) (57) (58) (59)

### 1. Historique et organisation du groupe SAIDAL

#### 1.1 Historique du groupe SAIDAL

- Création de la pharmacie centrale algérienne (PCA) par ordonnance présidentielle et ayant pour mission d'assurer le monopole de l'Etat sur l'importation, la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain.
- Réalisation de l'unité de production d'el Harrach et rachat en deux étapes (1971 puis 1975) les unités de Biotic et Pharmal par la (PCA).
- Création de SAIDAL suite à la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine.
- Intégration officielle du complexe antibiotique de Médéa, qui appartenait alors à la SNIC (Société National des Industries Chimiques).
- SAIDAL devint une EPE (entreprise publique économique) dotée d'autonomie de gestion suit à la mise en oeuvre des réformes économiques.
- Restructuration de l'entreprise SAIDAL et la transformation en groupe industriel le 2 février 1998 auquel sont rattachées trois filiales (Pharmal, Biotique et Antibiotical).
- SAIDAL adopte une nouvelle organisation par la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC détenues à 100 %.

**Figure 33 : Historique de groupe Saidal (1969-2014)**

## 1.2 Organisation du groupe SAIDAL

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

### 1.2.1 La direction générale du groupe

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales.

### 1.2.2 Les sites de production

SAIDAL compte 09 usines de production :

1. Site de production de Dar El Beida
2. Site de production de Médéa
3. Site de production de Constantine
4. Site de production du Gué de Constantine
5. Site de production d'El-Harrach
6. Site de production de Cherchell
7. Site de production de Batna
8. Site de production d'Annaba
9. Site de production de Constantine- unité d'Insuline

### 1.2.3 Les centres de distribution

2. Centre de Distribution Centre (UCC)
  3. Centre de Distribution Est (UCE)
  4. Centre de Distribution Ouest (UCO)
- Plus les filiales et les participations.

## 2. Site de production de Médéa

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques, doté des installations nécessaires à la fabrication des médicaments depuis l'obtention du principe actif jusqu'à sa mise en forme galénique.

Le complexe antibiotique de Médéa, qui dispose de:

- Une unité à la pointe de la biotechnologie pour la production des principes actifs pénicilliniques et non pénicilliniques par fermentation/semi synthèse.
- Deux unités de semi synthèse pour les produits oraux et stériles injectables et d'une entité des spécialités pharmaceutiques.
- Deux bâtiments de production de Spécialités Pharmaceutiques, l'un consacré aux Produits pénicilliniques et l'autre aux non pénicilliniques.
  - Une unité de production d'articles de conditionnement (imprimerie).
  - Des services généraux nécessaires au fonctionnement de ces installations.

Le Complexe Antibiotiques, dont la production a démarré en 1988, produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, sirops, pommades et comprimés.

Le site est caractérisé par une capacité de production importante dans la fabrication de matières premières en vrac et des spécialités pharmaceutiques et des laboratoires d'analyse permettant le contrôle complet de la qualité.

### III. Objectifs

L'objectif de notre étude est de suivre les étapes des procédés de fabrication de formes galéniques sèches : des comprimés. La famille pharmaco-thérapeutique est celle des ATBs l'un est un bêta-lactamine (Amoxicilline) et l'autre un nitro-imidazolé (Métronidazole). Le choix de ces deux produits est justifié par les procédés différents de fabrication dont l'un est le procédé de granulation par voie sèche et l'autre le procédé de granulation par voie humide. Et ce dans l'objectif de faire une étude comparative des deux procédés de fabrication d'une part et de comprendre les arguments de choix de l'un ou l'autre procédés. En effet de tel choix technologiques repose essentiellement sur la sensibilité du principe actif aux différentes conditions physiques de fabrication tel que la température, l'humidité, la lumière, etc.

Dans notre stage, on va essayer d'énumérer les étapes de fabrication et de contrôles qualité des deux produits choisis et de mettre en exergue les différences existantes tout en justifiant ces dernières.

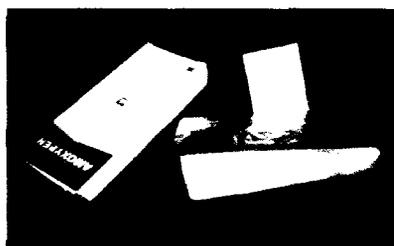
### IV. Matériels et méthodes

#### 1. Matériels

##### 1.1. Présentation des produits

###### 1.1.1. AMOXYPEN® CP dispersible (D.C.I : Amoxicilline)

L'AMOXYPEN® (Nom Commercial) est présenté sous forme CP dispersible c-à-d il se dissout dans l'eau pour l'administration orale, il appartient à la famille des ATB plus exactement des bêta-lactamines pénicilliques. Les CPs sont de couleur blanche avec une odeur de menthe. la dose unitaire est 1gr par CP avec une boîte de 16 CP. Il est très souvent prescrit pour le traitement des angines avec une posologie de 1 CP 2 fois par jour pendant 8 jours.



**Figure 34 : AMOXYPEN® CP dispersible**

###### 1.1.2. METROGYL® CP sécable (D.C.I : Métronidazole)

Le METROGYL® (Nom Commercial) est présenté sous forme de CP sécable administré par voie orale, il appartient à la famille des ATBs plus exactement des nitro-imidazolés. Les CP sont de couleur jaunâtre avec une forme ronde et un goût amère. La dose unitaire est 500mg par CP pour une boîte de 20 CP. Il est très souvent prescrit pour traiter des infections bactériennes ou parasitaires avec une posologie de 1CP 3fois par jour pendant 7à10jours.



**Figure 35 : METROGYL® CP sécable**

## 1.2. Matières premières

Notre étude a porté sur le suivi des étapes de la fabrication et de contrôle qualité de deux médicaments appartenants à la famille des ATB, il s'agit de deux PA : Amoxicilline et Metronidazole.

### 1.2.1. Propriétés physicochimiques des PA

#### A. Amoxicilline trihydraté

Le tableau ci après résume les propriétés physicochimiques de l'Amoxicilline trihydraté :

**Tableau 13 : Propriétés physicochimiques de l'Amoxicilline trihydraté**

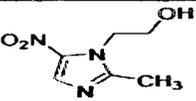
Propriétés physicochimiques du Pa	Définition	Référence
Aspect	C'est une poudre cristalline blanche, pratiquement inodore.	USP 39
Nom et structure chimique	C'est l'acide 7-[2-amino-2-(4-hydroxyphényl)-acétyl] amino-3,3-diméthyl-6-oxo-2-thia-5-azabicyclo [3.2.0] heptane-4-carboxylique. <b>C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, 3H<sub>2</sub>O</b>	USP 39
Solubilité	Peu soluble dans l'eau et dans le méthanol, Insoluble dans le benzène, dans le carbone, dans le tétrachlorure de méthyle et dans le chloroforme et dans les huiles grasses. Il se dissout dans les acides dilués et les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.	USP 39
Dégradation	Dans des conditions d'humidité contrôlée, l'Amoxicilline trihydraté présente une dégradation de premier ordre.	Mary Bellis Octobre 05, 2015

<b>Stabilité</b>	La stabilité de l'Amoxicilline trihydraté dépend du pH. La stabilité augmente avec la diminution du pH. La catalyse acide-base semblait être le mécanisme de dégradation de l'Amoxicilline dans des solutions tampons.	Rolinson GN. 1998; 41: 589-603.
<b>Conservation</b>	L'Amoxicilline se conserve dans un récipient étanche à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25°C.	Pharmacopée européenne
<b>DL 50</b>	> 8 000 mg/kg/jour (voie orale chez les rats)	<a href="http://www.auropharma.ca">http://www.auropharma.ca</a>

### B. Métronidazole

Le tableau ci après résume les différentes propriétés du Métronidazole :

**Tableau 14 : Les propriétés du Métronidazole**

	Propriétés	Définition	Référence
Identification	Nom	Métronidazole	DrugBank ( supported by the Canadian Institutes of Health Research 2017)
	Type	Petite molécule	DrugBank
	Structure		DrugBank
Propriétés chimiques	Formule brute	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	DrugBank
	Masse molaire	171,154 ± 0,0069 g/mol	Atomic weights of the elements 2007, sur <a href="http://www.chem.qmul.ac.uk">www.chem.qmul.ac.uk</a> .
	IUPAC	2-(2-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)éthan-1-ol	DrugBank
Propriétés physiques	T° fusion	160.5 °C	PhysProp
	Etat	Solide	Material Safety Data Sheet Metronidazole MSDS Sciencelab.com. Inc.14025 Smith Rd.Houston, Texas 77396US
	pH	Solution de 1% = 7	
	Solubilité	peu soluble dans l'alcool. très peu soluble dans l'eau et le chloroforme. insoluble dans l'éther.	USP34
Toxicité	Classification du CIRC	Groupe 2B : Peut-être cancérigène pour l'homme	IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
	DL 50	500 mg/kg/jour (par voie orale chez les rats).	The Fourth Annual Report on Carcinogens (NTP 85-002, 1985, p133). (Merck, 11 <sup>th</sup> ed).

<b>Dégradation</b>	Lente, devient noir si exposé à la lumière.	USP34
<b>Toxicité des produits de dégradation</b>	Plus toxiques que le Métronidazole.	Material Safety Data Sheet Métronidazole MSDS
<b>Incompatibilité avec autre substance</b>	Réactive avec les agents oxydants.	Sciencelab.com, Inc.14025 Smith Rd.Houston, Texas 77396US

### 1.2.2. Les excipients

#### A. AMOXYPEN® CP dispersible

Les excipients ayant servi à la préparation de l'AMOXYPEN® sont représentés dans le tableau ci-après :

**Tableau 15 : Les excipients utilisés dans la fabrication d'AMOXYPEN®**

<b>Excipient</b>	<b>Rôle</b>	<b>Référence</b>
<b>Stéarate de magnésium</b>	Rôle lubrifiant : utilisé pour les forces de frottement entre les particules et entre les particules et les surfaces de contact métalliques des équipements de fabrication tels que des poinçons de comprimés et des matrices utilisés dans la fabrication de formes posologiques solides.	USP 33
<b>Aspartame</b>	Rôle édulcorant : utilisé pour adoucir les formes galéniques orales et pour masquer des arômes désagréables.	USP33
<b>Avicel 102 PH microcristalline cellulose</b>	Rôle diluant agent de remplissage	USP33
<b>Arôme de menthe</b>	Aromatisant	USP33
<b>Aérosil 200 Silicone dioxyde</b>	Role anti-agglomérant pour améliorer les propriétés des poudres. Améliore aussi les propriétés du comprimé telles que la dureté et la friabilité Role dessicant pour les matières sensibles à l'humidité. Role désintégrant.	USP33
<b>Crospovidone PVP XL 10</b>	Agent de la dispersion super désintégrant.	USP33

#### B. METROGYL® CP sécable

Les excipients ayant servi à la préparation de METROGYL® sont représentés dans le tableau ci-après :

**Tableau 16 : Les excipients utilisés dans la fabrication du METROGYL®**

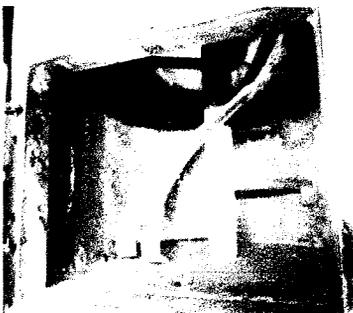
	Constituants	Fonction	Référence
Noyau	P'eau purifiée	Solvant (dissolution de PVP k 30 lors de la préparation de la solution de mouillage)	BP 2008
	Povidon PVP k30	Liant (solution de mouillage)	USP 30
	Amidon de maïs	Liant	USP 30
	Stéarate de magnésium	Lubrifiant	USP 30

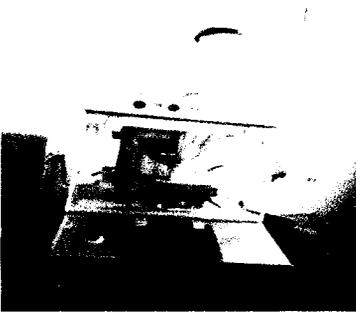
### 1.3. Equipements utilisés

#### 1.3.1. Equipements utilisés dans la fabrication de l'AMOXYPEN® et du METROGYL®

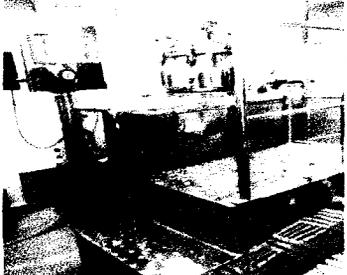
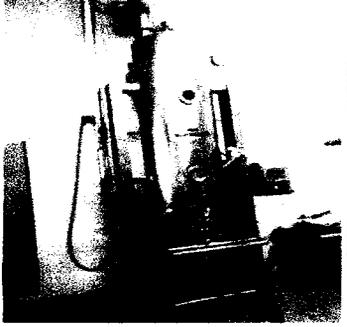
Les équipements de fabrication ayant servi à notre étude sont représentés dans les deux tableaux ci-dessous :

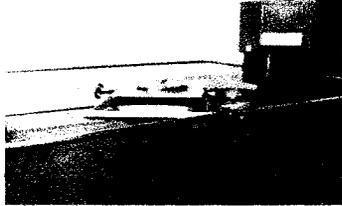
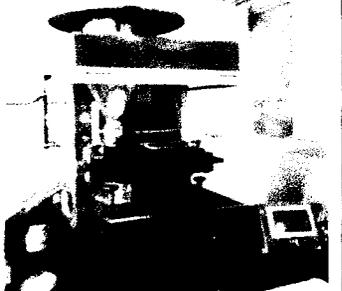
**Tableau 17 : Principe des équipements utilisés dans la fabrication de l'AMOXYPEN®**

Equipement	Principe	Figures
<b>Mélangeur convectif</b> « XX4452A »	Dans la majorité des mélangeurs convectifs, un système d'agitation est installé dans un appareil statique et les particules se déplacent par groupes d'un endroit à un autre dans la cuve de mélange. Les vitesses de rotation varient de 20 à 60 tours/min pour une capacité de cuve allant de quelques litres à plusieurs dizaines de m <sup>3</sup> . Le mélangeur à ruban (figure) est l'exemple le plus courant.	 <b>Figure 36 : Mélangeur</b>
<b>Compacteur à rouleaux</b> « Alexanderwerk »	Dans le procédé de compactage à rouleaux, la mise en forme de la poudre est réalisée par une presse à rouleaux. La poudre arrive aux rouleaux par un système d'alimentation. Le système d'alimentation horizontal où le transport de la poudre est assuré par une vis sans fin placée horizontalement sous la trémie.	 <b>Figure 37 : Compacteur</b>

<p><b>Tamiseur vibrant « WESTON »</b></p>	<p>Les tamiseurs circulaires sont dédiés à la classification de poudres atomisées et matières solides en général. Ils assurent également une fonction de tamisage de sécurité.</p> <p>Très bon rendement due à l'importante force centrifuge appliquée au tamis, muni d'un auto-vibrateur.</p>	 <p><b>Figure 38 : Tamiseur</b></p>
<p><b>Comprimeuse rotative « IM A S250 SMART »</b></p>	<p>Machine à presse de comprimé rotative est une presse double-pression continue et automatique « Rotatif tablette ». Il peut presser des matières premières granulaires en comprimés. La partie extérieure de la machine est entièrement clos. et il est fait d'acier inoxydable, une unité de protection contre les surcharges est inclus dans le système pour éviter les dégâts des coups de poing et appareils, en cas de surcharge.</p>	 <p><b>Figure 39 : Comprimeuse</b></p>

**Tableau 18 : principe des équipements utilisés dans la fabrication du METROGYL ®**

	L'équipement utilisé	Le principe	Figure
Mouillage	<p><b>Mélangeur-Granulateur (M/G) (RMG-50LTR JOB NO-2700)</b></p>	<p>La tâche du mélangeur est d'assurer un mélange aussi correct que possible de la poudre à granuler et du liant.</p> <p>Cet appareil intègre dans la cuve de malaxage un autre arbre muni de couteaux rotatifs, dont le rôle sera de casser les mottes de granulé au fur et à mesure de leur formation, et d'éviter une prise en masse du mélange humide.</p>	 <p><b>Figure 40 : Mélangeur-Granulateur</b></p>
Séchage	<p><b>Lit d'air fluidisé (LF) (TAPASYA JOB 2701)</b></p>	<p>Le principe repose sur le passage d'un gaz, en l'occurrence l'air, à travers un lit de poudres au repos sur un fond perforé.</p>	 <p><b>Figure 41: Lit d'air fluidisé</b></p>

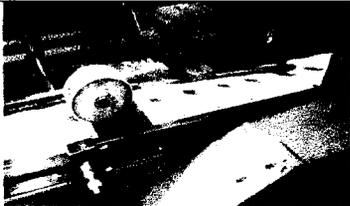
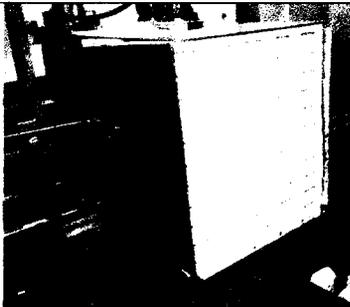
Calibrage	<p align="center"><b>Calibreur (GRANULATORE VIANI XX_4203)</b></p>	Sert au calibrage du mélange par vibration après le séchage.	 <p align="center"><b>Figure 42 : Calibreur</b></p>
Lubrification	<p align="center"><b>Mélangeur cubique (JOB N2702)</b></p>	Utilisé dans la dernière étape de la préparation du mélange avant qu'il soit prêt à la compression, c'est où se passe la lubrification.	 <p align="center"><b>Figure 43 : Mélangeur cubique</b></p>
Compression	<p align="center"><b>Comprimeuse rotative (IMA KILIAN Pressima)</b></p>	Le même type de compresseuse que l'Amoxypèn® sauf le changement des poinçons (13mm de diamètre)	 <p align="center"><b>Figure 44 : Comprimeuse rotative</b></p>

### 1.2.3. Equipement de Conditionnement

Le terme de conditionnement recouvre un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-œuvré (ou produit vrac) et d'articles de conditionnement, conduisent à un produit fini.

Nos produits subissent trois types de conditionnement : primaire, secondaire et tertiaire, ils sont décrits dans le tableau ci-dessous :

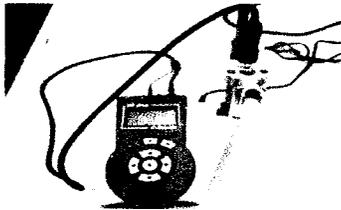
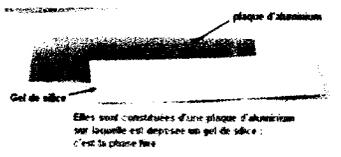
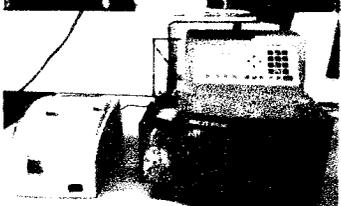
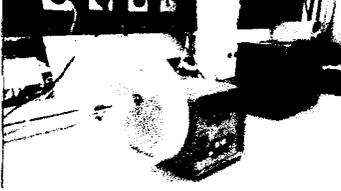
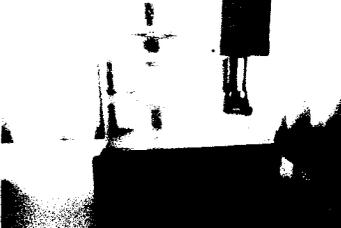
**Tableau 19 : les équipements de conditionnement utilisé dans la fabrication des deux produits**

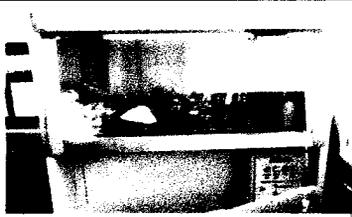
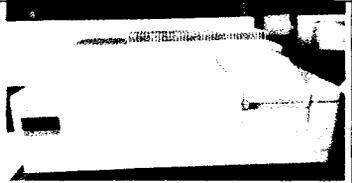
Equipement	Principe	Figure d'équipement
<b>Conditionnement primaire</b> (FAMAR W4401C)	<p>↓ <b>La thermoformeuse</b></p> <p>Le rôle de la thermoformeuse est de former les blisters constitué de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PVC : transparent pour l'Amoxypen, opaque pour le Métrogyl.</li> <li>• Feuille d'Aluminium.</li> </ul>	<p>Un schéma de thermoformeuse est présenté en annexe.</p>
<b>Conditionnement secondaire</b> (Encartonneuse ZANASI W4402C et Vigneteuse AVERY W4404C)	<p>↓ <b>L'encartonneuse</b></p> <p>L'objectif de cette étape est d'introduire les blisters et la notice dans leur étui. Pour cela, la machine dispose de magasins à étuis et à notices.</p>	<p>Un schéma est présenté en annexe.</p>
	<p>↓ <b>La vignetteuse</b></p> <p>permet de disposer automatiquement une vignette autocollante sur la boîte en sortie d'encartonneuse. C'est en quelque sorte une étiqueteuse équipée pour la pose de vignettes pharmaceutiques.</p>	 <p><b>Figure 45 : vignetteuse</b></p>
<b>Conditionnement tertiaire</b> (Encasseuse GNC W4403C)	<p>↓ <b>Les encasseuses</b></p> <p>Les encasseuses regroupent les étuis en caisses pour l'expédition. Cette caisse ou carton est ensuite scotché et marqué avant d'être placé sur la palette</p>	 <p><b>Figure 46 : encasseuse</b></p>
	<p>↓ <b>Les palettiseurs</b></p> <p>Placé en fin de ligne de conditionnement, le palettiseur permet de mettre les cartons sous forme de palettes. Il suit des plans définis qui sont optimisés pour permettre un gain de place et une bonne stabilité (ceci est nécessaire pour l'expédition et le stockage).</p>	 <p><b>Figure 47 : palettiseur</b></p>

#### 1.2.4. Equipement de contrôle

Les équipements de contrôle ayant servi à notre étude sont représentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 20 : Les équipements de contrôle utilisés dans la fabrication de l'AMOXYPEN® et du METROGYL®**

Equipements	Description/Principe	Figure
<p><b>PH mètre (Metrohm)</b></p>	<p>Le PH mètre est constitué d'une électrode de mesure reliée à un voltmètre composant une graduation en unité de PH.</p>	 <p><b>Figure 48 : PH-mètre</b></p>
<p><b>HPLC (SHIMADZU)</b></p>	<p>La chromatographie est une méthode analytique largement utilisée pour la séparation, l'identification et le dosage des constituants chimiques dans des mélanges complexes. Les constituants de l'échantillon à analyser sont dans la phase mobile liquide et les séparations résultent de la différence entre les vitesses de progression.</p>	 <p><b>Figure 49 : HPLC</b></p>
<p><b>Plaque CCM</b></p>	<p>La chromatographie sur couche mince est une technique de chromatographie couramment utilisée pour séparer des composants pour analyse analytique ou purification. Le principe repose sur le choix des phases stationnaires et mobiles.</p>	<p>Plaques chromatographiques</p>  <p><b>Figure 50 : CCM</b></p>
<p><b>Duromètre (SOTAX HT1)</b></p>	<p>Le duromètre détermine la dureté du comprimé, il exerce une pression sur le comprimé jusqu'à sa cassure. Le comprimé testé doit avoir une épaisseur de 1,5 à 12 mm et un diamètre de 3 à 30 mm.</p>	 <p><b>Figure 51 : Duromètres</b></p>
<p><b>Friabilimètre (ERWEKA)</b></p>	<p>Test de vérification de la résistance des comprimés au cours du déplacement. La vitesse de rotation : 25tr/min Le temps de rotation : 4min</p>	 <p><b>Figure 52 : Friabilimètre</b></p>
<p><b>Appareil de délitement (ERWEKA)</b></p>	<p>Appareil de délitement mesure le temps de désagrégation qui est déterminé sur un échantillon de 06 comprimés en milieu liquide (eau distillée).</p>	 <p><b>Figure 53: Appareil de délitement</b></p>

<p><b>Appareil de dissolution « SOTAX »</b></p>	<p>L'essai de dissolution est un test pharmacotechniques destinée à déterminer la plus au moins grande aptitude les comprimés à se dissoudre en solution en milieu déterminé le ou les PA qu'elles conditionnent.</p>	 <p><b>Figure 54 : Appareil de dissolution</b></p>
<p><b>Hotte à flux d'air laminaire</b></p>	<p>C'est une hotte conçue pour éviter la contamination microbienne d'échantillons biologiques ou tout autre objet sensible aux particules. Elles sont généralement équipées d'une lampe UV-C à effet germicide pour stériliser le plan de travail et son contenu lorsqu'il n'est pas utilisé.</p>	 <p><b>Figure 55 : Hotte à flux d'air laminaire</b></p>
<p><b>Le dessiccateur (OHAUS MB 45)</b></p>	<p>Il mesure l'humidité résiduelle du mélange humide après le séchage.</p>	 <p><b>Figure 56 : Dessiccateur</b></p>
<p><b>UV/VIS Spectromètre (PerkinElmer precisely Lambda 25)</b></p>	<p>IL mesure l'intensité de la lumière passant au travers d'un échantillon et la compare à l'intensité de la lumière passant dans un échantillon de référence contenant le même solvant que celui utilisé pour l'échantillon.</p>	 <p><b>Figure 57 : UV/VIS</b></p>

## 2. Méthodes

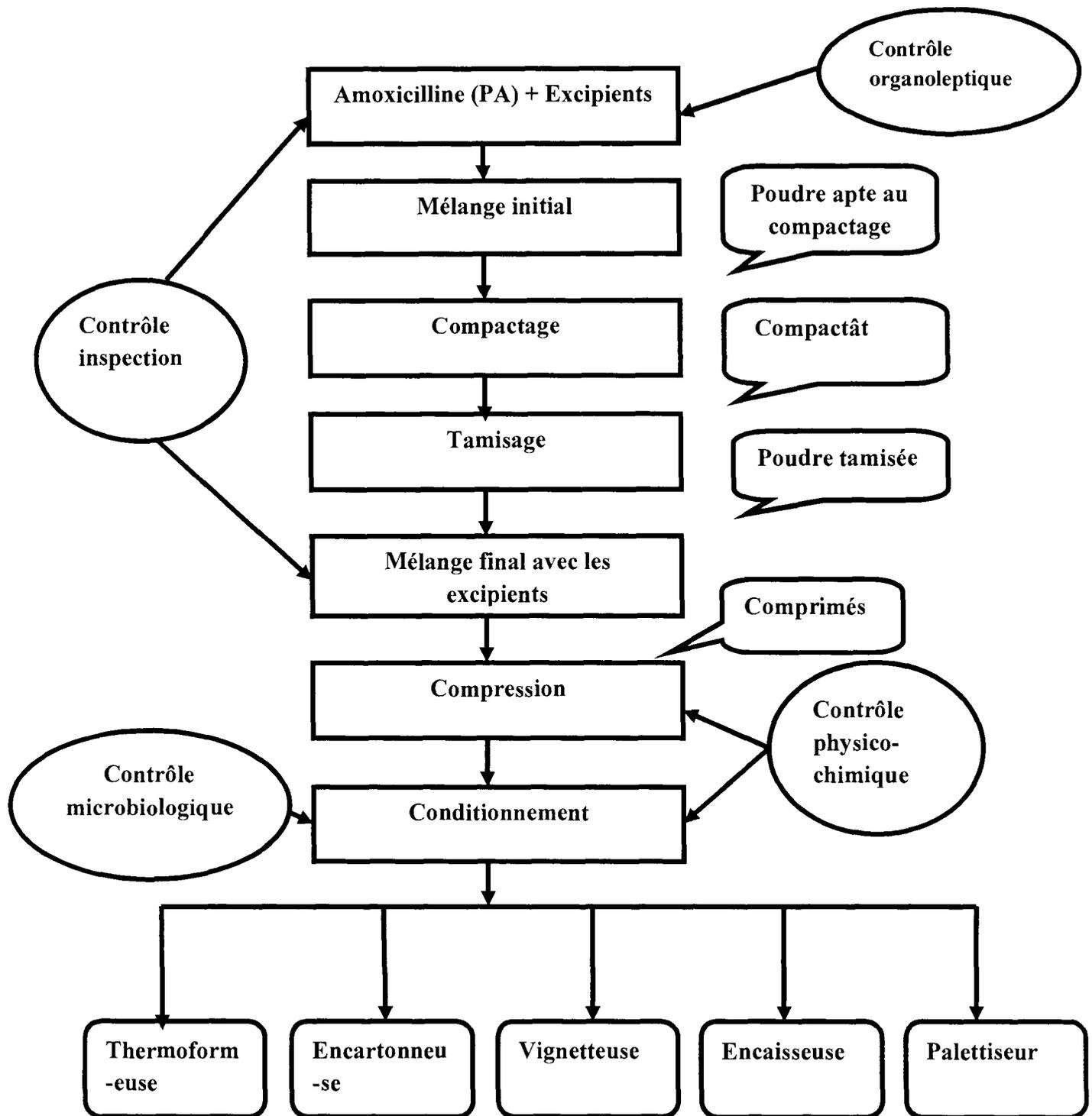
### 2.1. Méthodes de fabrication

#### 2.1.1. Méthode de fabrication de l'AMOXYPEN®CP dispersible

##### A. Principe

Le principe de la production de l'AMOXYPEN CP dispersible repose sur une granulation par voie sèche qui consiste à former des granulés sans utiliser de solution liquide car le produit à granuler peut être sensible à l'humidité et à la chaleur ou ne se comprime pas bien. La production passe par 5 étapes : le mélange initial, le compactage, le tamisage, le mélange final, la compression et le conditionnement. Chaque étape est suivie d'un contrôle précis.

Les étapes de fabrication de l'AMOXYPEN® sont représentées dans le schéma ci après :

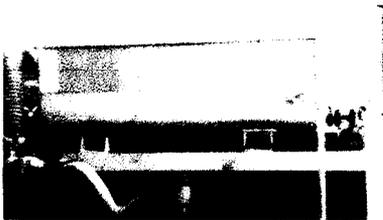


**Figure 58 : Schéma des étapes de fabrication de l'AMOXYPEN®**

## B. Etapes de fabrication

### a. Mélange initial

A l'aide de mélangeur convectif, la poudre de l'Amoxicilline est mélangée au stéarate de magnésium qui en facilite l'écoulement au cours de compactage. Le mélange se fait pendant 5min.



**Figure 59 : Le mélangeur convectif**



**Figure 60 : Le mélange initial**

### b. Compactage (formation du grain)

#### • Définition

Le compactage est une technique de granulation par voie sèche qui consiste à compacter une substance afin d'obtenir des compactas de densité importante qui seront ensuite broyés et calibrés.

Ici nous nous intéressons à la granulation par voie sèche à l'aide d'une presse à rouleaux. Ce procédé, appelé procédé de compactage à rouleaux, est un procédé continu et économique.



**Figure 61 : Les deux grilles des deux rouleaux du compacteur**

#### • Avant le compactage

Avant toute opération, il faut assurer que:

- Le système abattage poudre est fonctionnel ainsi la présence d'eau adoucie.
- Les futs du mélange initial sont transportés vers le local de compactage.
- La vitesse de vis d'Archimède d'alimentation de poudre est réglée à 28-45 tours/min.
- La pression est de 45 à 50 bars.

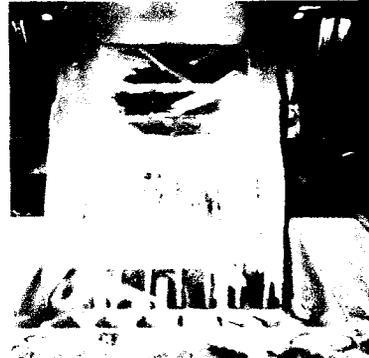
- La maille de la grille du granulateur inférieur a le diamètre de 0.71mm
- **En cours le compactage**

Nous pouvons décliner l'opération de compactage de poudre en trois étapes :

- L'acheminement de la poudre entre les rouleaux,
- Le compactage de la poudre sous forme de plaquettes.
- Le concassage des plaquettes sous forme de granulés.



**Figure 62 : Compactât en bâtonnets**



**Figure 63 : Compactât en grains**

L'étape d'acheminement peut se faire de deux manières différentes : par gravité ou forcée par une ou plusieurs vis sans fin. Là on utilise les vis sans fin d'Archimède. Après le passage de poudre à travers les rouleaux, la poudre passe par une 1<sup>ère</sup> grille dont le diamètre est 5mm pour la compacter sous forme de plaquettes, reste à passer par la maille de 2<sup>ème</sup> grille de diamètre 0.7mm pour donner une poudre compactée.

La poudre compacte est récoltée dans des futs recouvrant un sachet en polyéthylène, se prépare pour le tamisage.

### c. Tamisage

#### ● Définition

Le tamisage est le passage d'un produit solide ou d'une suspension au tamis pour réaliser la séparation et éventuellement l'analyse granulométrique de certains éléments.

#### ● Méthode

Une fois les futs de récolte de la poudre compactée sont remplis, on tamise fut par fut, sur une grille de 0.25mm.

On récupère la poudre tamisée inférieurs à 0.25mm pour la recycler au fur et à mesure dans le compacteur, à la fin, on prend 50 % de la poudre tamisée +50% de la poudre compactée supérieurs à 0.25mm et on les met dans les futs. Les futs seront par la suite pesés.

**d. Mélange final****• Pré-mélange A****➤ Avant le mélange**

D'abord, il faut :

- Transférer les futs des matières 1<sup>ères</sup> vers le local de mélangeur.
- Mettre le mélangeur sous tension et que la vanne de décharge de mélangeur est fermée ainsi que la vanne d'abattage poudre est ouverte qui permet d'aspirer la poudre et qui sera arrêtée dès que le mélange commence.
- Régler le débit de la vanne d'azote à 20 l/min pour éviter toute explosion ou étincelle, pour cela ne pas oublier d'ouvrir la soupape de sécurité du mélangeur.
- Effectuer un mélange pendant 20min avec l'Aérosil200 et l'aspartam pour éviter l'effet mousseux de l'Aérosil.

**➤ Au cours le mélange**

A l'aide d'un mélangeur, on effectue un mélange de l'Amoxicilline trihydraté compacté avec les excipients suivants pendant 20min :

- ❖ Aérosil 200+aspartam
- ❖ Arôme de menthe
- ❖ PVP XL10
- ❖ Avicel pH102 environ 66% de la quantité totale
- ❖

**• Pré-mélange B**

Mélanger d'abord le stéarate de magnésium avec l'Avicel (34% restante) dans un sac.

**• Mélange final**

Ajouter le pré-mélange A au pré-mélange B dans le mélangeur pendant 30min.

Prendre un échantillonnage du mélange au laboratoire pour l'analyse du titre de principe actif.

Si l'échantillon s'avère conforme, on a recours à la compression.



**Figure 64 : Mélange final**

### e. Compression (formation des comprimés)

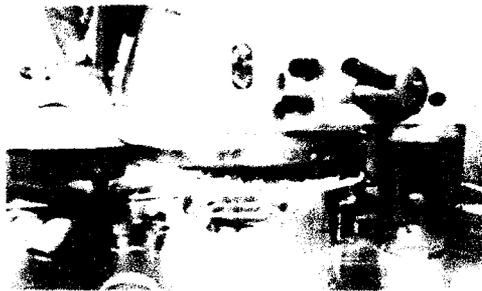
- Définition

La compression est une opération qui permet la mise en forme de poudres en comprimés.

- Avant la compression

D'abord il faut :

- Transférer les futs de mélange final vers le local de la compression.
- Faire monter la pression jusqu'à 5 bar ainsi faire marcher l'aspirateur.
- Mettre la comprimeuse sous tension.
- Charger la poudre dans la trémie d'alimentation de la comprimeuse.



**La presse rotative (a)**



**Le détecteur des métaux (b)**

**Figure 65 : Comprimeuse : La presse rotative (a) et le détecteur des métaux (b)**

- La compression proprement dite

Cette étape permet de densifier la poudre et de la mettre en forme de comprimé. Les comprimés pharmaceutiques sont élaborés industriellement à partir de poudres à l'aide de presses à comprimer rotatives. La maîtrise des tous les paramètres de compression est fondamentale pour permettre de caractériser les phénomènes ayant lieu pendant la compression et pouvoir les relier aux propriétés finales des comprimés. Nous utilisons des simulateurs de presses rotatives qui vont nous permettre de recréer les conditions de qu'au cours du cycle, il est possible de suivre le déplacement des poinçons ainsi que les efforts imposés sur les poinçons (efforts axiaux) et sur la matrice (effort radial). Ces différents paramètres permettent d'obtenir des informations sur les modes de déformations des poudres sous sollicitations.

- La décharge

C'est la phase du retrait du poinçon qui réalise la compression. Au cours de la compression, le lit de poudre a gagné de l'énergie fournie par les différents mécanismes qui ont contribué à la densification.

- L'éjection

Cette opération est réalisée en général par remontée du poinçon supérieur ou descente de la matrice. Pendant l'éjection, le comprimé continue à se dilater et des contraintes de cisaillement s'exercent inégalement sur le comprimé.

- **La relaxation**

Une fois le comprimé éjecté, il continue à se dilater pour atteindre au bout d'un certain temps un état d'équilibre stable, ou se fissurer quand la poudre est sensible à l'humidité par exemple.



**Figure 66 : Comprimés après la compression**

**f. Conditionnement**

Dans le cas de l'AMOXYPEN, le conditionnement se fait en blister de type PVC transparent /ALU en deux plaquettes thermoformées de 8 comprimés.



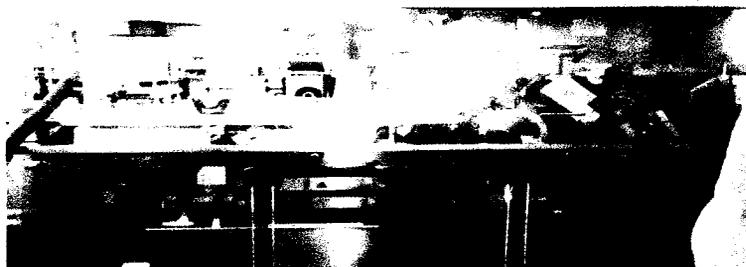
**Figure 67 : Thermoformage des CP d'AMOXYPEN®**

- **Alimentation en comprimés**

Les comprimés sont amenés sur la ligne de conditionnement après le formage du PVC et avant le soudage avec l'aluminium. L'arrivée de ces comprimés est effectuée par simple phénomène de gravité en plaçant les comprimés dans des systèmes de trémie d'alimentation reliant le comprimé au conditionnement.

- **Thermoformage**

Le PVC est une matière thermoplastique c'est-à-dire qu'il se ramollit sous l'action de la chaleur et se fige par refroidissement. Le PVC vierge est amené sous des plaques de thermoformage qui le moulent sous forme d'alvéoles dont la taille correspond aux comprimés à conditionner. L'aluminium est lui aussi acheminé jusqu'au poste de scellage à partir de rouleaux et sous forme de feuilles imprimées. Il est scellé c'est l'étape de thermoscellage ou d'operculage. L'épaisseur de la feuille d'aluminium est une caractéristique très importante.



**Figure 68 : La thermo-formeuse**

- **Mise en carton**

Le blister est amené par le tapis de transfert dans un magasin blisters. Ce magasin va distribuer un nombre de blisters déterminé dans un emplacement appelé godet. En effet, le produit fini est constitués de deux blisters, le magasin va lâcher les blisters dans un emplacement spécifique. Ces blisters empilés avancent ensuite sur un tapis. Une cellule de détection va transmettre un signal au magasin notice quand les blisters arrivent. Une notice, pliée en ligne par une plieuse à notice intégrée à l'encartonneuse, est positionnée face aux blisters.

Les cartons sont livrés à plat. La machine met en forme le carton à l'aide de bras à ventouses pendant que les étuis s'empilent en plusieurs couches. Le fond du carton est plié puis les étuis sont ensuite insérés dans le carton qui continue sa course, prêt à être fermé. Il est ensuite fermé par des bandes collantes. Puis le palettisage représenté par un bras mécanique qui prend les cartons dans leur ordre de sortie et les place sur la palette dans la configuration demandée.

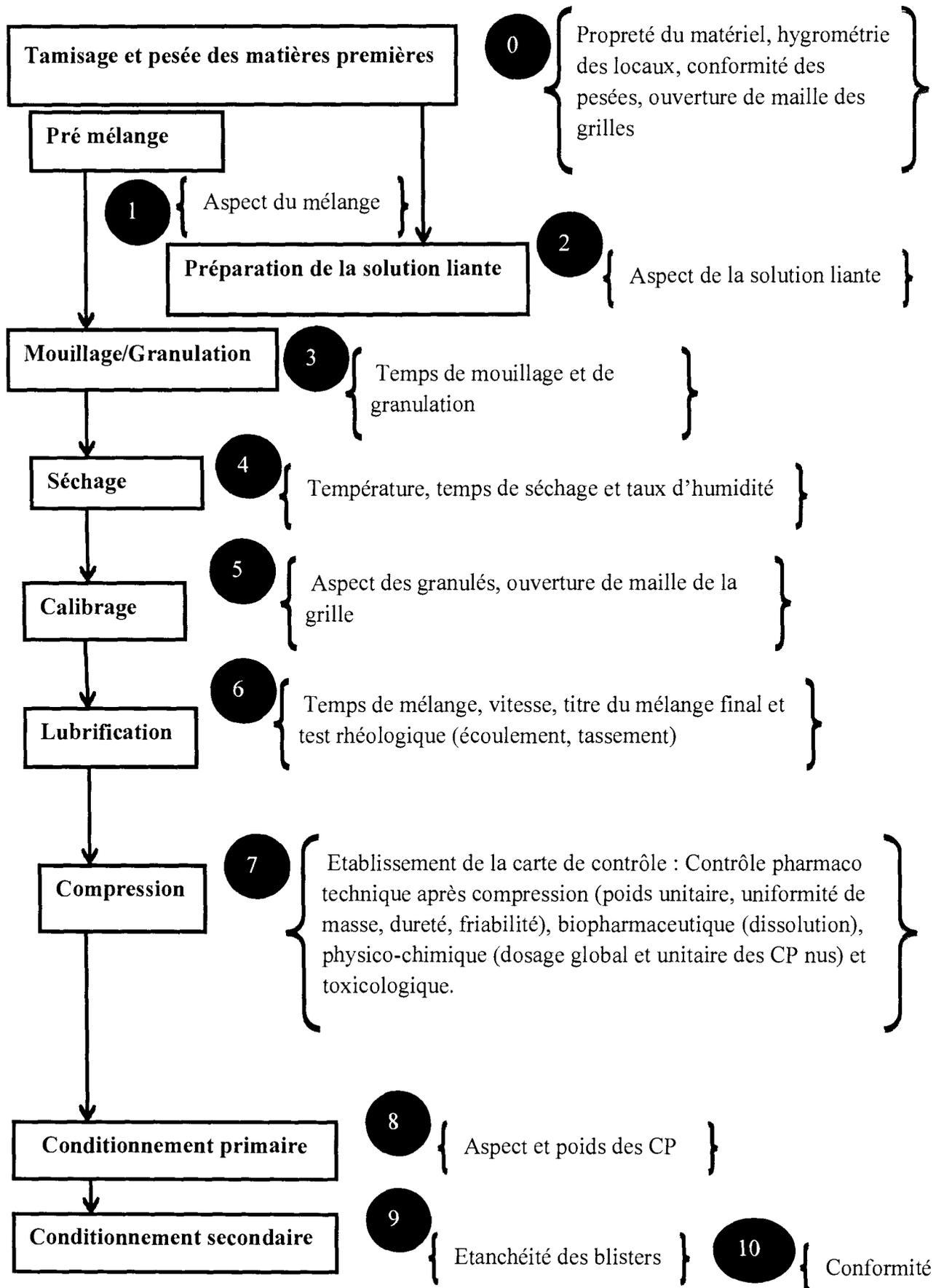


**Figure 69 : L'encartonneuse (la mise en étui)**

## 2.1.2. Méthode de fabrication de METROGYL®

### A. Principe

Le procédé de fabrication du produit METROGYL® comprimés sécables à 500mg consiste en une granulation par voie humide (60) suivie d'une étape de compression. La granulation par voie humide consiste en l'obtention du grain par humidification avec un liquide de mouillage puis un séchage pour éliminer l'excès d'humidité, un calibrage et enfin une lubrification. Le procédé de fabrication est illustré dans la figure (70)



**Figure 70 : les étapes de la chronologie des opérations et ses contrôles en cours de la fabrication de METROGYL®**

## B. Etapes de fabrication

### a. Tamisage

Les matières premières suivantes sont tamisées successivement à travers un tamis de 1000 $\mu$ m :

- L'amidon de maïs
- Povidon k30
- Stéarate de magnésium
- Le Métronidazole (dû à son aspect en bloc, le Métronidazole subit un calibrage au lieu du tamisage)

### b. Préparation de la solution liante ou le liquide de mouillage

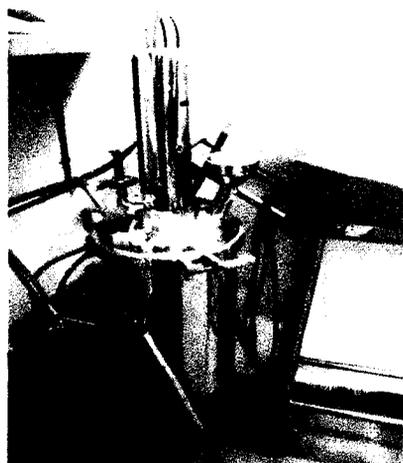
La préparation du liquide de mouillage se fait dans un récipient en inox ou en plastique ; on fait dissoudre la quantité du povidone k30 dans l'eau distillée à l'aide d'un agitateur à hélice et on laisse reposer pendant 24h dans un récipient en verre jusqu'à ce que sa couleur vire du blanc au jaune.

### c. Mouillage et Granulation

On commence en introduisant à sec dans le mélangeur-granulateur les quantités du Métronidazole et l'amidon de maïs (pré mélange). On agite à vitesse lente pendant 15 mn.

On introduit la solution liante (le liquide de mouillage) au mélange sec sous agitation lente ; On augmente la vitesse d'agitation pendant 2 mn afin d'accélérer la formation des grains.

L'addition du liquide de mouillage se fait soit manuellement ou bien en introduisant ce dernier dans un dispositif attaché au mélangeur-granulateur et le liquide va monter à l'aide d'une pompe à vide puis pulvérisé dans la cue du granulateur.



**Figure 71 : récipient de liquide de mouillage muni d'une pompe à vide**



**Figure 72 : addition du liquide de mouillage manuellement**

A la fin de l'opération on obtient un mélange humide et granulé qui va être déchargé et orienté vers le séchoir.

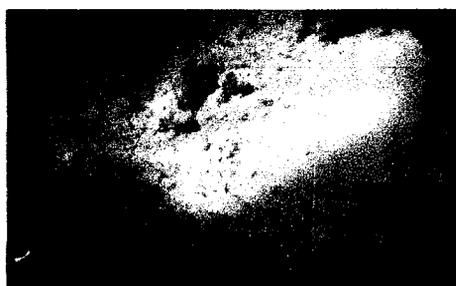


**Figure 73 : Mélange humide obtenu après la granulation**

#### **d. Séchage**

Le séchage va durer 30mn à 50°C.

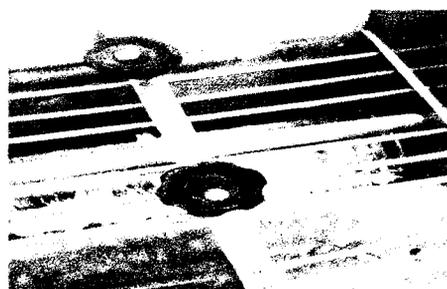
L'humidité résiduelle du mélange doit être comprise entre 3% et 4% à la fin de séchage. Le contrôle de l'humidité se fait grâce à un dessiccateur.



**Figure 74: Le mélange après le séchage**

#### **e. Calibrage**

Il s'agit de faire passer le mélange à travers le calibre muni d'une grille de 1000µm.



**Figure 75 : Calibrage**



**Figure 76 : Grains Après calibrage**

#### **f. Lubrification**

Elle se passe dans un mélangeur cubique. On ajoute aux grains calibrés le stéarate de magnésium et on laisse agiter à vitesse lente pour 3mn.

A la fin de la lubrification ; un contrôle de titre de mélange est fait après une demande d'échantillonnage.

### **g. Compression**

- Elle est effectuée avec une comprimeuse rotative muni d'un poinçon rond plat sécable de diamètre de 13mm. La force de compression est réglée pour obtenir des comprimés à poids moyen de 676 mg  $\pm$ 5% soit 642.2 à 709.8 mg.

Au cours de la compression chaque 30 mn, 20 comprimés sont prélevés afin de contrôler le poids moyen et la dureté, et les valeurs trouvées sont écrites sur le dossier de lot.

Un autre échantillonnage est demandé ; pour le contrôle de paramètres suivants : dureté, friabilité et poids moyen.

### **h. Conditionnement**

Idem que l'AMOXYPEN®, sauf qu'il s'agit de 10 comprimés par blister en conditionnement primaire, et chaque boîte contient deux blisters en conditionnement secondaire avec une différence du matériel utilisé.

## **2.2. Méthode de contrôle qualité**

### **2.2.1. L'échantillonnage**

L'échantillonnage est une étape fondamentale souvent délicate défini par la pharmacopée européenne comme étant une suite d'opérations destinées à sélectionner une fraction représentative d'une substance afin d'effectuer les contrôles nécessaires.

Les échantillons sont prélevés par des personnes qualifiées suivant le protocole interne de Sidal, puis ces prélèvements sont transmis dans des bonnes conditions au laboratoire d'analyse.

L'échantillonnage se passe sur le produit pharmaceutique au cours des différentes étapes de la fabrication: sur les matières premières, sur le produit intermédiaire et sur le produit fini.

### **2.2.2. Méthode de contrôle qualité de l'AMOXYPEN®**

#### **A. Contrôle des matières premières**

##### **• Contrôle des PA et des excipients**

Le contrôle des matières premières que ce soit PA ou excipients est rédigé dans le dossier pharmaceutique selon les méthodes décrites par l'USP. Le but est d'obtenir des résultats qui répondent à ceux des propriétés physicochimiques de PA et des excipients. D'abord, un contrôle organoleptique par lequel on détermine l'aspect et la solubilité de l'Amoxicilline trihydraté ainsi pour les excipients puis l'identification et le dosage par spectrophotométrie et par HPLC ainsi que le dosage des impuretés de synthèse.

- **Contrôle des articles de conditionnement**

Le contrôle des articles de conditionnement comporte le contrôle de l'aspect et la qualité de PVC et d'aluminium et cela se fait par les tests d'identifications et les tests physico-chimiques.

### B. Contrôle en cours de fabrication

- **Principe**

Au cours de la production de l'AMOXYPEN®, on réalise trois contrôles importants : Contrôle physico-chimique, contrôle inspection et le contrôle microbiologique

- **Méthode de contrôle**

#### a. Contrôle de mélange final, compression et tests pharmaco techniques de l'AMOXYPEN®

##### 1. Contrôle de mélange final

- **Dosage du PA**

Le PA est titré par méthode iodométrique (USP) par la méthode suivante :

#### Préparation de la solution standard

Peser 100mg de l'AMX trihydraté standard dans une fiole jugée de 100ml, dissoudre et compléter avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge → analyse iodométrique (voir USP 34 NF 29 <425> - page 161-)

On calcule l'équivalent qui est donné par la formule suivante :

$$Eq = \frac{\text{pesée (std)} * \text{puissance (std)} * 4}{\Delta V * 100}$$

#### Préparation de la solution échantillon

Peser 120mg de l'échantillon dans une fiole jugée de 100ml, dissoudre et compléter avec l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

#### Formule de calcul

Le titre de l'Amoxicilline dans le mélange final est donné par la formule suivante :

$$\text{Titre}(\%) = \frac{Eq * 100 * 100 * \Delta V}{\text{pesée (éch)} * 4}$$

Le titre varie de 60 à 73%

$\Delta V$  : Différence de volumes utilisés.

## 2. Contrôle de la compression et tests pharmaco techniques

- **Uniformité de masse**

On pèse 20 comprimés, leur poids moyens représente un lot homogène de fabrication. Le poids individuel de 2 au plus de 20 CPs peut s'écarter du poids moyen plus de 5%.

- **Poids moyen**

La masse moyenne est effectuée sur 20 comprimés. Critère d'acceptabilité :

$$1425\text{mg} \leq \text{MM} \leq 1575\text{mg}.$$

- **Titre**

$$\text{Titre (gr /CP)} = \frac{\text{T}(\%) \cdot \text{Pm}(\text{gr})}{100}$$

**Pm** : poids moyen des 20 CP gr

**T%** : Titre de PA calculé précédemment

**Normes** 0.9-1.1 gr /CP en Amoxicilline

- **Test de friabilité**

Test de vérification de la résistance des comprimés au cours du déplacement. Pour réaliser ce test les conditions opératoires sont les suivants :

- Vitesse de rotation : 25tr/min
- Temps de rotation : 4min

On pèse 10 comprimés et on note la pesée initiale (pi) et on introduit les 10 CPs pesés dans le friabilimètre. Après 4min, on refait la pesée (pf)

$$\text{F}(\%) = \frac{(\text{Pi} - \text{Pf})}{\text{Pi}} \cdot 100$$

**Pi**=Pesée initial,

**Pf**=Pesée final

**Limite**  $\leq 1\%$

- **Test de dureté**

On prélève 10 CPs et on détermine la dureté et le diamètre d'un CP puis on calcule la moyenne à l'aide d'un duromètre.

**Limite** : [60-160] Newton

### C. Contrôle de produit fini

#### a. Les tests pharmaco technique du produit fini AMOXYPEN®

- Test de dissolution

Le dosage est par HPLC selon l'USP.

#### a. Conditions opératoires :

**Tableau 21: Conditions opératoires de dissolutest**

Paramètres	Conditions opératoires	Référence
Milieu	900 ml de l'eau distillée	USP 39
Vitesse d'agitation	75 tr /min pendant 30min	USP 39
Température	37+- 0.5	USP 39
Blanc	Eau distillée	USP 39

#### b. Mode opératoire (voir annexe)

#### c. Conditions opératoires

**Tableau 22 : Conditions opératoires de HPLC**

Condition opératoire	Valeur	Référence
Colonne C18	30cm*3.9mm, 5.9µm	USP 39
Débit	0.7 ml/min	USP 39
Température	40°C	USP 39
Longueur d'onde	230nm	USP 39
Volume d'injection	20µl	USP 39
Phase mobile	Diluant/acétonitrile : 97.5% /2.5% agiter et filtrer à l'aide d'un filtre de membrane de 0.45µm puis dégazifier.	USP 39

#### d. Mode opératoire (Voir annexe)

#### e. Formule de calcul

$$Q (\%) = \frac{A(ech)}{A(std)} * C(std) * \frac{900}{Titre\ theorique(\frac{mg}{cp})} * 100/4 * puiss(std) * 100$$

Q (%): Quantité libérée du PA à partir du produit pharmaceutique.

A (ech): Aire de la substance à analyser.

A (std): Air de standard de référence.

**C (std)** : Concentration de standard de référence en mg/ml

**Puiss(std)** : Puissance du standard de référence.

**Limite** :  $\geq 80\%$  en 30 min

- **Test de délitement**

**Conditions opératoires :**

**Tableau 23 : Conditions opératoires de test de délitement**

Paramètres	Conditions opératoires	Référence
Volume	600 ml de l'eau distillée	USP 39
Température	25± 2 degré	USP 39
Nombre de comprimés à tester	6 comprimés	USP 39
Appareil	Appareil pour test de délitement	USP39

Introduire le volume indiqué de l'eau distillée dans le vase et les comprimés dans chaque six tubes en verre, dès que les comprimés soient complètement désagregés on note le temps de délitement.

**Limite  $\leq 3$ min**

- **les tests de friabilité et de dureté**

On les refait de la même façon que pour les tests en cours de la compression.

#### **b. Contrôle physico-chimique**

- **Aspect**

Boite contenant 16 CP dispersible de couleur blanche et de forme ovoïde.

- **Identification par CCM selon la méthode USP**

- **Principe :**

La phase stationnaire est formée d'une mince couche de 0.25mm d'un matériau adsorbant (gel de silice...).

La phase mobile est formée d'un solvant ou d'un mélange de solvants qui va entrainer les composés à séparer le long de la phase stationnaire.

- **Mode opératoire :** (voir annexe)
- **Dosage par HPLC**

HPLC est une méthode physique de séparation basée sur les différences d'affinité des substances à analyser à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe et l'autre mobile.

- **Les conditions opératoires :**

**Tableau 24 : Conditions opératoires de l'HPLC**

Condition opératoire	Valeur	Référence
Colonne C18	4mm*250mm	USP 39
Débit	1.5ml/min	USP 39
Détecteur	UV	USP 39
Longueur d'onde	230nm	USP 39
Volume d'injection	10µl	USP 39
Phase mobile	tampon KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 13.4gr par 2litre PH à5 par NAOH 96% tampon et 4% ACN	USP 39

- **Le mode opératoire : (Voir annexe)**
- **Formule de calcul :**

$$Teneur = \frac{A_{éch} * P_{std}}{A_{std} * P_{éch}} * pm * p$$

**Limite 0.9-1.1g/CP en Amoxicilline**

P<sub>m</sub> : poids moyen      P : puissance du standard en µg/ mg

### c. Contrôle microbiologique

L'objectif des analyses microbiologiques est de vérifier l'absence de tous microorganismes vivants dans les produits obligatoirement stériles ; c'est donc le test de stérilité, ou de tolérer un taux limite de contamination avec absence d'espèces pathogènes dans les produits non obligatoirement stériles ; c'est donc le test de pureté.

Selon la pharmacopée Européenne (2008) les comprimés sont classés parmi les produits pharmaceutiques non obligatoirement stériles.

Le contrôle effectué pour le produit AMOXYPEN® consiste à :

- Un dénombrement des germes aérobies viables totaux.
  - Un dénombrement des levures et moisissures.
  - Une recherche de micro organismes spécifiés : Escherichia coli, par la méthode de recherche sur milieu gélosé.
- } Par la méthode de filtration sur membrane

➤ **Préparation de l'échantillon (voir annexe)**

### 1. Dénombrement des germes aérobies viables totaux (GAVT)

Le dénombrement des GAVT est réalisé par la méthode de filtration sur membrane 0.22µm.

- **Mode opératoire (voir annexe)**
- **Lecture et interprétation**

La présence de colonie sur les plaques après l'incubation n'indique pas forcément la non-conformité du produit, car la Ph.Eur tolère la présence d'un nombre limite de GAVT. Le produit est considéré conforme si on n'observe pas de colonies sur boîte de pétri incubée ou bien si le nombre d'unité formant colonie par gramme présente la limite suivante :

Le nombre d'unité formant colonies des GAVT  $\leq 1000$ UFC/g.

### 2. Dénombrement des levures et moisissures

- **Mode opératoire (voir annexe)**
- **Lecture et interprétation des résultats**

La présence de colonie sur les plaques après l'incubation n'indique pas forcément la non-conformité du produit, car la Ph.Eur tolère la présence d'un nombre limite des levures et moisissures. Le produit est considéré conforme si on n'observe pas de colonies sur boîte de pétri incubée ou bien si le nombre d'unité formant colonie par gramme présente la limite suivante :

Le nombre d'unité formant colonies des levures et moisissures  $\leq 100$ UFC/g.

### 3. Recherche de micro organismes spécifiés

C'est une recherche orientée de certains micro-organismes pathogènes qui exige l'utilisation de méthodes spécifiques hautement sélective, pour l'AMOXYPEN® il s'agit uniquement d'*Escherichia coli*.

Pour éviter l'action ATB de l'amoxicilline on ajoute les pénicillinases pour inhiber ce dernier.

- **Mode opératoire (voir annexe)**
- **Lecture et interprétation**

La croissance de colonies rouges, non mucosides, de bactéries gram négatives en bâtonnet indique la présence possible d'*E.coli*, à confirmer par des tests biochimiques appropriés (comme celui de l'indole)

Le produit satisfait à l'essai s'il n'est pas observé de colonies du type décrit ou si les tests biochimiques de confirmation sont négatifs.

### 2.2.3. Contrôle qualité de METROGYL®

#### A. Contrôle des matières premières

- **Contrôle des PA et des excipients**

Le contrôle des matières premières que ce soit PA ou excipients est rédigé dans le dossier pharmaceutique selon les méthodes décrites par l'USP. Le but est d'obtenir des résultats qui répondent à ceux des propriétés physicochimiques de PA et des excipients. D'abord, un contrôle organoleptique par lequel on détermine l'aspect et la solubilité de Métronidazole ainsi pour les excipients puis l'identification et le dosage par spectrophotométrie et par HPLC ainsi que le dosage des impuretés de synthèse.

- **Contrôle des articles de conditionnement**

Le contrôle des articles de conditionnement comporte le contrôle de l'aspect et la qualité de PVC et d'aluminium et cela se fait par les tests d'identifications et les tests physico-chimiques.

#### B. Sur le produit semi fini (en cours de la fabrication)

Au cours de la fabrication du METROGYL on contrôle le mélange et les comprimés obtenus après compression.

Pour le mélange final on a le contrôle de : titre en PA, la taille des graines et la compressibilité du mélange et l'humidité résiduelle. Pour les comprimés on mesure la dureté et le poids des comprimés.

- a. **Contrôle du mélange final, compression et tests pharmaco techniques du METROGYL®**

Les paramètres à contrôler et les méthodes sont décrits dans le tableau suivant :

**Tableau 25 : Contrôle du mélange final, compression et tests pharmaco techniques du METROGYL ®**

	Paramètre	Méthode
Mélange final	<b>Dosage du PA</b>	<p>Le dosage se fait par chromatographie à haute performance phase liquide (HPLC).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les conditions opératoires :            Colonne L7 : 15 cm*4.6mm.            Débit : 1ml/min.            Longueur d'onde : = 254 nm.            Volume d'injection : 20µl.            Température : ambiante.</li> <li>Le titre en Métronidazole dans le mélange final est calculé par la formule suivante :               <math display="block">\text{Titre\%} = \frac{A \text{ éch}}{A \text{ std}} \times \frac{C \text{ std}}{C \text{ éch}} \times \text{Puiss (std)}</math> <p>A éch : Aire de la substance à examiner.                A std : Aire de standard de référence.                Puiss (std) : Puissance de Métronidazole en % du standard de référence.                C std : Concentration de standard de référence en mg/ml.                C éch : Concentration de l'échantillon en mg/ml.</p> </li> <li>Les limites : 70.16-77.66%</li> </ul>
	<b>Uniformité de masse</b>	Le poids individuel de 2 au plus des 20 CP peut s'écarter du poids moyen de plus de 5%, mais le poids individuel d'aucun CP ne doit s'écarter de plus de 10% du poids moyen.
Les comprimés	<b>Le poids moyen</b>	Doit être compris dans les limites : 676 mg ±5% soit 642.2 à 709.8 mg.
	<b>Le titre en mg/CP</b>	<p>Doit être compris entre 450 et 550 mg/CP, il est calculé par la formule suivante :</p> $\text{Titre(mg/cp)} = \frac{T\% \times PM\text{mg}}{100}$ <p>PM (mg) : poids moyen des 20 CP en mg.            T% : le titre du mélange final.</p>
	<b>Test de friabilité</b>	<p>10 CP sont pesés puis sont introduits dans le friabilimètre réglé à une vitesse de 25 tr/min pour 4min. On pèse le poids à la fin de l'essai, la friabilité est donnée par la formule suivante :</p> $F\% = \frac{P0 - P1}{P0} \times 100$ <p>F% : friabilité. Elle doit être ≤1%.            P0: pesé initial (g).            P1: pesé final (g).</p>
	<b>Test de dureté</b>	10 CP sont placés dans la partie d'écrasement du duromètre et on obtient la mesure pour chaque CP (≥70N).

### C. Sur le produit fini

Un CP de métronidazole doit contenir pas moins de 90.0% et pas plus de 110.0% de PA. (USP38 NF33)

#### a. Les tests pharmaco techniques du produit fini METROGYL®

Les tests pharmaco techniques sont résumés dans le tableau ci-après.

**Tableau 26: Les tests pharmaco techniques du produit fini METROGYL®**

Le test	Méthode
<p><b>Test de dissolution</b></p>	<p>méthode de dissolution par UV-VIS : Après la dissolution par le dissolumètre, la valeur de PA libéré est déterminée par UV.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conditions opératoires : Milieu : acide chlorhydrique 0.1N Volume 900 ml Vitesse d'agitation : 100tr/min. Température : 37±0.5°C. Blanc : Acide chlorhydrique 0.1N. Longueur d'onde : 278nm.</li> <li>Formule de calcul :</li> </ul> $\text{Titre\%} = \frac{DO(\text{éch})}{DO(\text{std})} \times C(\text{std}) \times \frac{900}{\text{titre théorique} \left( \frac{\text{mg}}{\text{CP}} \right)} \times \frac{50}{2} \times \text{puiss}(\text{std})$ <p>Q% : quantité du PA libéré dans le produit fini. DO(std) : densité optique du PA. DO(éch) : densité optique d'échantillon. C(std) : concentration du standard de référence en mg. Puiss(std) : puissance du standard de référence en %. (Les limites d'acceptation ≥85% en 60 min)</p>
<p><b>Test de délitement</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conditions opératoires : 600 ml d'eau distillée. Température= 37°±2°C. Nombre de CP à tester : 6CP.</li> <li>Dés que les CP sont complètement désagrégés on note le temps du délitement. Les limites : ≤30 min</li> </ul>
<p><b>Test de friabilité et test de dureté</b></p>	<p>De même façon telle qu'elle était déjà décrite dans l'étape de contrôle effectué lors de la compression.</p>

**b. Contrôle physico chimiques**

C'est l'analyse des paramètres physico-chimiques du produit fini effectuée au niveau du laboratoire des analyses : département physico-chimie.

**Tableau 27 : les paramètres du contrôle physico-chimique du produit fini METROGYL®**

Les paramètres		Le principe	Les normes
Aspect		Il s'agit de vérifier le blister contenant des CP ronds, sécables, de couleur blanche légèrement jaunes.	
Identification	Par UV	Le spectre obtenu avec la solution échantillon correspond à celui obtenu avec la solution de référence. Les solutions standard et échantillon sont préparées à une concentration de 20 µg/ml dans le méthanol contenant de l'acide sulfurique (1 dans 350).	
	Par HPLC	Le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution échantillon correspond à celui de l'étalon de référence.	
Uniformité de masse		La masse individuelle de 2 au plus des 20 CP peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que 5%, mais la masse d'aucun CP ne peut s'écarter de plus de 10%.	2CP sur 20 ≥ ±5% du PM. Aucun CP sur 20 ≥ ±10% du PM.
Poids moyen		676 mg ±5%. Soit : (642.2 à 709.8) mg.	
Dosage (HPLC)		Idem que le dosage du PA lors du contrôle du mélange final. • Formule de calcul pour le dosage de Métronidazole en mg/ CP :	450-550 mg/CP
		$\text{titre}(mg/CP) = \frac{T\% \cdot PM}{100}$	

**c. Contrôle microbiologiques**

Le contrôle effectué pour le produit METROGYL ® consiste à :

- Un dénombrement des germes aérobies viables totaux.
  - Un dénombrement des levures et moisissures.
  - Une recherche de micro organismes spécifiés : Escherichia coli, par la méthode de recherche sur milieu gélosé.
- } Par la méthode de filtration sur membrane

➤ Préparation de l'échantillon (voir annexe)

### **1. Dénombrement des germes aérobies viables totaux (GAVT)**

Le principe est le même que celui effectué pour l'AMOXYPEN®.

### **2. Dénombrement des levures et moisissures**

Le principe est le même que celui effectué pour l'AMOXYPEN®.

### **3. Recherche de micro organismes spécifiés**

C'est une recherche orientée de certains micro-organismes pathogènes qui exige l'utilisation de méthodes spécifiques hautement sélective, pour le METROGYL ® il s'agit uniquement d'Escherichia coli.

L'E.coli est une entérobactérie et donc une bactérie Gram négatif aéro-anaérobie facultatif réduisant les nitrates, d'où l'interférence avec le mode d'action du Métronidazole et alors l'activation de ce dernier, ce qui va entraîner la mort de la bactérie (E.coli) (61) et donnant ainsi un faux résultat négative en cas de présence éventuelle de cette dernière, on doit donc inhiber la nitro réductase par une superoxyde dismutase (SOD) pour assurer la non action antibiotique du produit.

- **Mode opératoire (voir annexe)**

- **Lecture et interprétation**

La lecture est de même façon que l'AMOXYPEN®.

### 3. Résultats et discussion

#### 3.1. Résultats de contrôle des matières premières

Les résultats de contrôle comprennent à ceux des PA, des excipients et des articles de conditionnement.

##### 3.1.1. Résultats de contrôle des principes actifs

Le tableau suivant résume les résultats de contrôle qualité des deux PA :

**Tableau 28 : les résultats de contrôle qualité de l'Amoxicilline et de Métronidazole**

Paramètres	PA1 (AMX)	Réf.	PA2 (MTZ)	Réf.
Aspect	Poudre cristalline blanche	USP 30	Bloques légèrement jaunes	USP 38
Pesée	Poids indiqué	USP 30	Poids indiqué	USP 38
Solubilité	légèrement soluble dans l'eau	USP 30	Très peu soluble dans l'eau.	USP 38
Teneur en eau (11.5-14.5)	13.5%	USP 39	R.A.S	
Impuretés	≤0.1%	USP 39	≤0.1%	USP 38
PH (3.5-6)	4.5	USP 39	5.7	USP 38
Qualité	Contrôle visuel satisfaisant et les valeurs sont dans les normes			

##### 3.1.2. Résultats de contrôle des excipients

Les contrôles des matières premières (excipients des produits d'AMOXYPEN® et de METROGYL®) ont été effectués selon la méthode USP et ont révélé des résultats conformes (voir tableau ci-après)

**Tableau 29: les résultats de contrôle qualité des excipients utilisé dans la fabrication de l'AMOXYPEN®**

Paramètres	Aspect	Solubilité	Réf.
Stéarate de Mg	Poudre blanche avec une odeur et un goût légers	Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.	USP 33
Arome de menthe	Poudres cristallines à odeur de la menthe	Légèrement soluble dans l'eau; très soluble dans l'alcool.	USP 33
Avicel	Poudre blanche fine	Insoluble dans l'eau	USP 33
Aspartame	Poudre cristalline blanche, inodore, ayant un goût sucré.	Soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool.	USP 33
Aerosil	Fine, blanc, hygroscopique, inodore, poudre amorphe	Insoluble dans l'eau, dans l'alcool.	USP 33
PVP	Poudre blanche crémeuse avec une légère odeur	Insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques	USP 33
Qualité	Conforme	Conforme	

**Tableau 30: les résultats de contrôle qualité des excipients utilisé dans la fabrication du METROGYL®**

Paramètres	Identification	pH	Dénombrement des micro-organismes.	Réf.
Povidon k30	Méthodes de précipitation	3-7	RAS	USP 34
Amidon de maïs	Examination sous microscope	4-7	les aérobies totaux <1000CFU/g, levures et moisissures <100CFU/g, absence d'E.coli. Staphylococcus aureus et Pseudomonas aeruginosa.	USP 34
Stéarate de Mg	Par HPLC	RAS	les aérobies totaux <1000CFU/g, levures et moisissures <500CFU/g. absence d'E.coli et les Salmonelles.	USP 34
Qualité	Conforme	Conforme	Conforme	

### 3.1.3. Résultats de contrôle des articles de conditionnement

L'article de conditionnement utilisé dans notre étude de la fabrication et de contrôle qualité des deux produits est le PVC transparent pour le PA1 et opaque pour PA2 et l'aluminium. Les résultats de contrôles sont représentés dans le tableau ci-après :

**Tableau 31 : les résultats de contrôle qualité des articles de conditionnement**

Paramètres	Aspect	Test d'identification	Test physicochimique	Référence
Pvc transparent	Conforme	Conforme	Conforme	USP 33
Pvc opaque	Conforme	Conforme	Conforme	USP 33
Aluminium	Conforme	Conforme	Conforme	USP 33

#### Commentaires :

D'après les résultats obtenus, on peut conclure que les matières premières utilisées concernant l'AMOXYPEN® et METROGYL® que ce soit PA ou excipients ou articles de conditionnement sont conformes et répondent aux monographies décrites dans l'USP il est à noter que l'aspect de Métronidazole s'avère non conforme (aspect en bloc), néanmoins les résultats des analyse physico-chimiques sont conformes. Cet aspect non conforme peut être dû aux conditionnements de la matière première (matière hygroscopique) et aux conditions de stockage (taux d'humidité et température).

### 3.2. Comparaison des procédés de fabrication des deux produits étudiés

Le tableau suivant indique les différences existantes entre les deux procédés de fabrication de l'AMOXYPEN® et de METROGYL® :

**Tableau 32 : les différences existantes entre les deux procédés de fabrication**

Paramètre	Voie sèche	Voie humide
PA	AMX sensible aux variations de température et d'humidité et de PH.	MTZ supporte ces variations alors qu'il est sensible à la lumière.
Excipients utilisés	Aspartame	Povidone
	Arome de menthe	
	Aerosil	Amidon
	PVP XL 10	
	Avicel	
Stéarate de Mg	Stéarate de Mg	
Procédé de fabrication	Mélange initial	Tamissage et Préparation du liquide de mouillage
	Compactage	Mélange et granulation
	Tamissage	Séchage et Calibrage
	Mélange final	Lubrification
	Compression	Compression
	Conditionnement	Conditionnement
Forme des comprimés	Comprimés oblong de couleur blanche sécable	Comprimés ronds de couleur légèrement jaunâtre sécable
Conditionnement utilisé	Blisters PVC transparents /ALU	Blisters PVC opaque /ALU

**Commentaire :**

La nature du PA est le critère de choix de procédé de fabrication des comprimés. Le choix de procédé de fabrication de deux médicaments dépend des propriétés physico-chimiques du PA. Les pénicillines sont connues pour leur instabilité vis-à-vis des variations de pH. de température, de pression et d'humidité rencontrées lors de la fabrication ce qui justifie le procédé de la granulation par voie sèche qui ne fait appel ni à l'humidité ni à la température ; alors que le Métronidazole n'est pas sensible à ces variations ce qu'il nous a permis d'effectuer la granulation par voie humide.

La structure chimique de l'AMX est constituée d'une chaîne latérale de d-4-hydroxyphénylglycine attachée au fragment acide 6-aminopénicillanique. (62)

L'augmentation de la température touche en premier lieu la d-4- hydroxyphénylglycine qui est utilisée dans l'AMX semi-synthétique, elle est responsable de sa racémisation et épimérisation qui va perturber l'activité de la molécule. Selon la Ph.Eur, l'AMX se conserve à une température ne dépassant pas 25°C. (63)

L'humidité relative accélère la dégradation de l'AMX (la rupture entre la d-4-hydroxyphénylglycine et l'acide 6-aminopénicillanique) et lui rend plus exposé à la contamination microbienne. (64)

Les différences existantes dans les excipients utilisés s'expliquent par :

- La nature de comprimé : dans le cas de l'AMOXYPEN CP dispersible le comprimé doit se disperser complètement dans l'eau en moins de 3min, cette dispersion rapide est assurée par les excipients à rôles désintégrant rapide tel que la crospovidone qui est un agent de dispersion appelé encore super désintégrant, l'action de ce dernier s'accroît en présence d'Aérosil qui a aussi le rôle de délitant.
- Le type de procédé de fabrication utilisé, citant l'exemple de l'Avicel pH 102 qui est un grade connu par sa bonne compressibilité ainsi que l'adhérence, l'écoulement, la désintégration et d'autres effets qui le rend très adapté à la granulation par voie sèche, alors que la Povidone K30 est spécifique de la voie humide par son effet liant.

L'odeur de menthe de l'Amoxypen est justifiée par l'ajout de l'excipient arôme de menthe qui masque la mauvaise odeur de PA et la couleur jaune de METROGYL est justifiée par la couleur jaunâtre de PA et la couleur jaune de povidone.

La justification de la différence de l'étape de tamisage de l'AMOXYPEN est expliquée par la non utilisation de l'étape de calibrage avant le tamisage qui donne des grains de taille inférieure que la maille de tamiseur.

La non-conformité de l'aspect de MTZ est expliquée par les mauvais conditionnements de la matière première (matière hygroscopique) et aux conditions de stockage (taux d'humidité et de température). Ce qui lui donne un aspect des blocs c'est pour cela qu'on a recourt au calibrage au lieu le tamisage.

L'utilisation des blisters opaque est expliquée par la sensibilité de MTZ à la lumière, dans sa présence, il devient noir. (Selon l'USP)

### 3.3. Résultats de contrôle du produit semi fini

Les résultats de contrôle de produit semi-fini comprennent ceux de mélange initial et ceux de comprimé et ceux-ci sont représentés dans le tableau ci-après :

**Tableau 33 : les résultats de contrôle qualité de produit semi fini**

Sur le Mélange initial	PA1	Qualité	Référence	PA2	Qualité	Référence
<b>Titre</b>	70%	Conforme	USP 39	72%	Conforme	USP 38
Sur le comprimé	PA1	Qualité	Référence	PA2	Qualité	Référence
<b>Titre</b>	1gr	Conforme	USP 39	497 mg	Conforme	USP 38
<b>Durété</b>	140 N	Conforme	USP 39	70 N	Conforme	USP 38
<b>Friabilité</b>	0.8%	Conforme	USP 39	0.7%	Conforme	USP 38
<b>Poids</b>	1500 mg	Conforme	USP 39	645mg	Conforme	USP 38

**Commentaires :**

Le contrôle de produit semi-fini s'effectue en deux niveaux :

- Le contrôle de mélange initial qui comprend le contrôle de titre de PA
- Le contrôle de la compression qui comprend surtout deux paramètres importants qui sont la dureté et la friabilité qui confèrent un comprimé de dureté convenable et un délitement conforme.

D'après les résultats obtenus, il s'avère que les produits semis finis sont conformes aux monographies décrites dans l'USP selon les BPF.

**3.4. Résultats du contrôle de produit fini**

Les résultats de contrôle de produit fini comprennent ceux des comprimés conditionnés et ceux-ci sont représentés dans le tableau ci-après :

**Tableau 34 : Résultats des produits finis**

Paramètres	PA1	Qualité	Réf.	PA2	Qualité	Réf.
<b>Aspect</b>	16 CPs blancs ovoïdes	Conforme	USP 39	20 CPs ovales jaunâtres	Conforme	USP 38
<b>Délitement</b>	1min	Conforme	USP 39	26 min	Conforme	USP 38
<b>Dissolution</b>	90% en 30min	Conforme	USP 39	87% en 60 min	Conforme	USP 38
<b>Poids</b>	1.5gr/CP	Conforme	USP 39	645 mg	Conforme	USP 38
<b>Contrôle microbiologique</b>	Absence de colonies	Flotte conforme	USP 39	Absence de germes	Flotte conforme	USP 38
<b>Contrôle physico- chimique (Dosage et Identification)</b>	1gr /CP	conforme	USP 39	515 mg /CP	Conforme	USP 38

**Commentaires :**

D'après les résultats obtenus, il s'avère que les produits finis sont conformes aux monographies décrites dans l'USP et selon les BPF.

Le dosage du PA dans le produit fini montre qu'il est dans les limites pour les deux mdts, chose qui confirme leur stabilité et donc l'absence des produits de dégradation, ce qui prouve le bon choix du procédé de fabrication pour chaque produit.

## Conclusion

La forme comprimé occupe une place importante permis les formes galéniques fabriquées s'explique par son énorme avantage sur l'emploi, le dosage, le prix....

L'Algérie est l'un des pays où l'on consomme le plus d'antibiotiques. Ces produits sont utilisés pour lutter contre les infections bactériennes...

Au terme de notre travail expérimental nous avons conclu :

La fabrication des comprimés se fait selon l'un des procédés de granulation par voie sèche ou par voie humide.

Le choix des procédés se fait essentiellement en fonction de la sensibilisation du principe actif aux différents agents physiques tel que la température, l'humidité et à la lumière etc....

Pour l'Amoxicilline, un PA sensible à la chaleur et à l'humidité (selon la référence) nécessite un procédé de granulation par voie sèche

Le Métronidazole ne présente pas de sensibilité ni à l'humidité ni à la chaleur ; sa fabrication se fait par voie humide. Néanmoins, il présente une sensibilité à la lumière d'où un conditionnement en blister opaque

La forme comprimé dispersible est garantie par un excipient appelé super désintégrant qui est la crospovidone qui va assurer une désintégration immédiate du comprimé.

Toutes les étapes de fabrication des deux produits ont été réalisées en conformités des BPF et du dossier AMMM et en application des monographies en vigueur.

**Références bibliographiques :**

- (1) Rachid Denine : cours de pharmacie galénique.
- (2) Journal Officiel de La République Algérienne, n° 44, Loi n° 08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, l'article 4.
- (3) J.M Aiache, J-PH Devissaguet, A-M Guyot Hermann : Galénica biopharmacie.
- (4) cf. cours de F. Stanke
- (5) <http://medicament.ooreka.fr/comprendre/forme-galenique>
- (6) A-M Guyot Hermann: Galénica 2 biopharmacie 2em Edition.
- (7) Pharmacopée européenne.
- (8) A. Le Hir, Chaumel, et Brossard Abrégé de Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition. Paris (France).
- (9) Termes normalisés, Direction Européenne de la Qualité du Médicament, <https://www.edqm.eu/fr/liste-termes-normalises-DEQM-590.html>
- (10) Dagnelie, 2008.
- (11) Goupy, 2000.
- (12) Pascal Wehrlé, Valérie LaurelleBancel : pharmacie galenique: Formulation et Technologie Pharmaceutique. Maloined. Paris: Maloine; 2007
- (13) Professeur Denis Wouessi Djewe : Chapitre 3 : Etapes d'élaboration d'un médicament : du PA. au produit fini Place de la pharmacie galénique origines & classification des excipients Année universitaire 2011/2012 Université Joseph Fourier de Grenoble.
- (14) ICH M4 (R3), Organisation Including the Granularity document that provides guidance on document location and paginations [en ligne]. 2004 ; Disponible sur : [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/CTD/M4\\_R3\\_Organisation/M4\\_R3\\_organisation.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_R3_organisation.pdf)
- (15) Allen, 1998
- (16) Aiache, M. Médicaments. 3<sup>ème</sup> Edition. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer, 2007,
- (17) Wehrlé P. et al. Pharmacie Galénique, formulation et technologie pharmaceutique [Livre]. - Paris : Maloine, 2012.
- (18) Peck, SO et Morris, 2008
- (19) Fitzpatrick, 2014 Compacteur à rouleau [en ligne]. Special Features and Models. The Fitzpatrick Company, 2014. Disponible sur: [http://www.fitzmill.com/pharmaceutical/dry\\_granulation/features\\_models/features\\_models\\_dg.html](http://www.fitzmill.com/pharmaceutical/dry_granulation/features_models/features_models_dg.html)
- (20) Abberger T., Seo A., Schaefer T., The effect of droplet size and powder particle size on the mechanisms of nucleation and growth in fluid bed melt agglomeration, International Journal of Pharmaceutics, 249;185-197, 2002
- (21) Alkhatib A.K., Briens L., Influence of initial mixing on granule properties; 5<sup>th</sup> International Granulation Workshop, Lausanne, 20 -22 Juin 2011.
- (22) Alcalá M., Blanco M., Bautista M., González J.M., On-Line Monitoring of A Granulation Process ByNIR Spectroscopy; Journal of Pharmaceutical Sciences, 99(1); 336-345; 2010.
- (23) Castel, B. Mise en forme des solides - Procédés et appareils. In : Techniques de l'ingénieur [en ligne]. J3382. Paris : Editions T.I., 1996, 26 p. Disponible sur : <http://www.techniques-ingenieur.fr/bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/archives->

th12/archivesoperations-unitaires-genie-de-la-reaction-chimique-tiajb/mise-en-forme-des-solides-j3382/

(24) Duchene.D. Pastillage. In : Techniques de l'ingénieur [en ligne]. A5760. Paris : Editions T.I., 1988, 10 p. Disponible sur : <http://www.techniques-ingenieur.fr/bases-doc.univlorraine.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-operations-unitaires-genie-de-lareaction-chimique-tiajb/archive-2/pastillage-a5760/>

(25) Frogerais, 2013

(26) Gomez ET Saleh, 2012

(27) Glatt, 2011

(28) Levacher(2006)

(29) Vandeville(1983)

(30) Multon(1994)

(31) Pradeau(1992)

(32) Scriban(1999)

(33) Feinberg (2006)

(34) Muzzio, et al., 1997

(35) A. Philippon. Cours de Bactériologie Générale Faculté de Médecine COCHIN-PORT-ROYAL, Université PARIS V.

(36) Yves Cohen et Christian Jacquot, Pharmacologie, Elsevier Masson, 2008, p345.

(37) L. Manvila, A. Manvila, N. Nicolin. Dictionnaire médical de poche, Édition Masson (1995).

(38) A Petit, Cours de microbiologie, Université François-Rabelais Tours, 2012.

(39) Françoise Van Bambeke, Paul Tulkens MD. Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire Université catholique de Louvain, 2007.

(40) A.Mayer, J.Deiana, A.Bernard, cours microbiologie générale 2ème édition, Doin, France, 2004

(41) Pharmacol and Therapeutics 1985;27:1-35

(42) André Bryskier, cours de recherche Hoechst Marion Roussel, Romainville et centre hospitalier V. Dupouy, Argenteuil.

(43) <http://www.sante.lefigaro.fr>

(44) <http://www.123bio.net> site Biologie et Recherche © 123bio.net.

(45) Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Metronidazole in Anaerobic Infections: w of its Activity, Pharmacokinetics and Therapeutic Use. Drugs 1978; 16: 386-417.

(46) A Revie Houghton GW, Thorne PS, Smith J, Templeton R, Collier J. Comparison of the Pharmacokinetics of Metronidazole in Healthy Female Volunteers Following either a Single Oral or Intravenous Dose. Br J Clin Pharmacol 1979; 8: 337-341.

(47) « FLAGYL », notice AVENTIS, 1999

(48) Cosar C, Ganter P, Julou L. Etude expérimentale du métronidazole (8823 R.P.). Activités trichomonacide et amoebicide. Toxicité et propriétés pharmacologiques générales. Presse Méd 1961; 69: 1069.

(49) Darbon A, Portal A, Girier L, Pantin J, Leclaire C. Traitement de la giardiose (lamblia) par le métronidazole - À propos de cent observations. Presse Méd 1962; 70: 15.

- (50) Sutter VL, Finegold SM. In Vitro Studies with Metronidazole against anaerobic bacteria. ExcerptaMedica, I.C.S. 438. Actes de la conférence internationale sur le métronidazole. Montréal, mai 1976. pp. 279-285.
- (51) Ingham HF, Selkon JB, Roxby CM. The bacteriology and chemotherapy of cerebral abscesses secondary to middle ear disease and dental sepsis. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series No. 18. Actes du 2e symposium international sur les infections anaérobies tenu à Genève. Avril 1979. pp. 91-96.
- (52) <http://www.santedoc.com> site SanteDoc © 2014-2017 Santé D'oc
- (53) Chow AW, Bednorz D, Guze LB. Susceptibility of Obligate Anaerobes to Metronidazole: An Extended Study of 1,054 Clinical Isolates. ExcerptaMedica, 1977 I.C.S. 438: Actes de la conférence internationale sur le métronidazole. Montréal, mai 1976. 286-292.
- (54) Corey WA, Doebbeling BN, Dejong KJ, Britigan BE. Metronidazole-induced acute pancreatitis. Rev Infect Dis 1991; 13: 1213-1215.
- (55) Bost RG. Metronidazole: Toxicology and Teratology. ExcerptaMedica, I.C.S. 438 Actes de la conférence internationale sur le métronidazole. Montréal, mai 1976, pp. 112-118.
- (56) Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz/>.
- (57) Bulletins d'informations internes du Groupe SAIDAL, « SAIDAL NEWS ».
- (58) Rapports de gestion du Groupe SAIDAL 2004, 2009, 2010, 2013.
- (59) Brochure présentation du groupe SAIDAL
- (60) Aulton ME (2002). Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design. Intl. Student's Ed. Churchill Livingstone. Edinburgh, 360:417-422, 451-453.
- (61) Sisson G, Jeong JY, Goodwin A, Bryden L, Rossler N, Lim-Morrison S, Raudonikiene A, Berg DE, Hoffman PS: Metronidazole activation is mutagenic and causes DNA fragmentation in Helicobacter pylori and in Escherichia coli containing a cloned H. pylori RdxA(+) (Nitroreductase) gene. J Bacteriol. 2000 Sep;182(18):5091-6. [PubMed:10960092
- (62) Louwrier A., Knowles C.J., Enzym. Microb. Techn., 1996, 19, 562-571;
- (63) Lee D.C., Lee S.G., Kim H.S. Enzym. Microb. Techn., 1996, 18, 35-40
- (64) Kiron s S, Arun Shirwaikar, Saritha : Influence of storage conditions on the potency of amoxicillin dispersible tablets stored in hospital and community pharmacies (Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research Vol. 4, Issue 3, 2011 ISSN - 0974-2441).

### Les USP utilisées

USP 39 NF 34 (2016)

USP 38 NF 33 (2015)

USP 34 NF 29 (2011)

USP 33 NF 28 (2010)

USP 30 NF 25 (2007)

# Annexe

## 1. Contrôle qualité de l'AMOXYPEN®

### 1.1. Contrôle des matières premières

#### A. Contrôle de PA : (Amoxicilline trihydraté)

✚ D'abord un contrôle organoleptique par lequel on détermine l'aspect et la solubilité de PA.

✚ **Test spécifiques :**

Cristallinité : Répondre aux exigences

Diméthylaniline : Répondre aux exigences

PH : 3.5-6

Contenance en eau : 11.5%-14.5%

Test de stérilité et test de la présence d'endotoxine : décrit dans l'USP

✚ **Identification :**

L'identification de l'Amoxicilline trihydraté se fait par infrarouge d'absorption à 197k et par la chromatographie liquide.

#### Essai IV: selon USP 39 2017

**Diluant :** 6.8g/l de Phosphate monobasique de potassium dans l'eau. Ajuster avec 45% de la solution d'hydroxyde de potassium à ph 5±0.1.

**Phase mobile :** Acétonitrile et diluant.

**Solution standard :** 1.2mg/ml d'Amoxicilline trihydraté + Diluant (utiliser cette solution dans les 6h prochaines)

**Echantillon :** 1.2mg/ml d'Amoxicilline dans le diluant (utiliser cette solution dans les 6h prochaines)

#### Identification par la chromatographie liquide :

Condition	Valeur	Référence
Détecteur	UV 230nm	USP 39 2017
Colonne	4mm*25cm	USP 39 2017
Débit	1.5ml/min	USP 39 2017
Dose	10µl	USP 39 2017
Echantillon	Solution standard	USP 39 2017

#### Analyse :

**Echantillons :** solution standard et solution d'échantillon, calculer la quantité de C16 H19N3O5S dans la quantité d'Amoxicilline prise en µg/mg :

**Result= (ru/rs)\*(Cs/Cu)\*P avec:**

- **ru:** Réponse maximale de la solution échantillon
- **rs :** Réponse maximale de la solution standard
- **Cs :** Concentration de l'Amoxicilline dans la solution standard (mg/ml)
- **Cu :** Concentration de la solution échantillon (mg/ml)

- **P** : Puissance de l'Amoxicilline dans l'USP ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )

**Limite** : 900-1050 $\mu\text{g}$  de C16 H19N3O5S par mg en milieu anhydre

## **B. Contrôle des excipients et des articles de conditionnement**

- Le contrôle des excipients utilisés lors la fabrication de l'Amoxypen CP dispersible comprend un contrôle organoleptique par lequel on détermine l'aspect et la solubilité ainsi des excipients puis l'identification et le dosage par spectrophotométrie et par HPLC ainsi que le dosage des impuretés de synthèse.
- Le contrôle des articles de conditionnement comporte le contrôle de l'aspect et la qualité de PVC et d'aluminium et cela se fait par les tests d'identifications et les tests physico-chimiques.

### **1.2. Contrôle de produit fini de l'AMOXYPEN®**

#### **1. Test de dissolution**

Le test de la dissolution de l'AMOXYPEN® est dosé par HPLC selon l'USP.

**Diluant** : on introduit 13.6 gr de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dans une fiole de 2000ml. On le fait dissoudre avec de l'eau puis on ajuste le PH à 5 par KOH 45%.

#### **A. Préparation de la solution standard :**

On pèse 50 mg de standard de référence d'Amoxicilline trihydraté dans une fiole jugée de 100ml. On dissout et on complète jusqu' au trait de jauge avec le diluant.

On prélève 10ml dans une fiole de 100ml et on complète avec le diluant.

#### **B. Préparation de la solution échantillon :**

Le test est réalisé sur 6 CPs :

On met un comprimé dans le vase de dissolutest contenant 900ml d'eau distillée.

Après 30min d'agitation, on prélève une quantité de la solution et on filtre à l'aide d'un filtre wattman de 0.45 $\mu\text{m}$ .

On prélève du filtrat 4ml dans une fiole jugée de 100ml et on complète au trait de jauge avec l'eau distillée.

On injecte et on lit les aires de la solution standard et d'échantillon.

#### **C. Préparation du tampon :**

Peser 6.8gr de potassium phosphate monobasique, diluer dans 90ml d'eau distillée puis agiter.

Ajuster le PH à 5 avec l'hydroxyde de potassium à 45%.

## 2. Identification par CCM selon la méthode USP

### Mode opératoire :

Dans le cas de l'AMOXYPEN, on prépare une solution contenant 4mg/ml de l'Amoxicilline contenu dans les CP et on ajoute 0.1N de l'acide chlorhydrique  $\implies$  laissé la solution se reposer pendant 5min.

Ensuite, on prépare la solution standard contenant 4 mg/ml de l'Amoxicilline +0.1N de l'acide chlorhydrique. On dépose séparément 5 $\mu$ l de deux solutions standard et un échantillon sur la plaque chromatographique puis on place la plaque dans la chambre chromatographique. On laisse développer le chromatogramme avec un mélange composé de : méthanol, chloroforme, eau, pyridine dont les proportions sont : 90, 80, 30,10 quand le solvant traverse le 3/4 de la hauteur de la plaque on enlève la plaque et on la laisse sécher à l'air chaud puis on asperge la plaque avec une solution de ninhydrine 3mg/ml puis la met dans l'étuve pendant 15min à 110°C. La valeur de l'échantillon doit correspondre à celle de standard.

## 3. Dosage par HPLC

### Mode opératoire :

**Diluant :** on introduit 13.6 gr de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> dans une fiole de 2000ml. On le fait dissoudre avec de l'eau puis on ajuste le PH à 5 par KOH 45%.

**Solution standard :** on fait dissoudre 120 mg d'Amoxicilline avec le diluant dans une fiole de 100 ml.

**Solution échantillon :** on fait broyer 10 CP, on pèse 180 mg de la poudre et on la dissout avec le diluant dans une fiole de 100ml  $\implies$  filtration à travers une membrane de 0.45 $\mu$ m.

## 4. Contrôle microbiologique :

### 4.1. Mode opératoire :

Peser 10gr de l'AMOXYPEN® +90ml eau physiologique à pH 7+ pénase(enzyme qui inhibe l'action des pénicilline)  $\longrightarrow$  solution mère

Prélever 10ml de la solution mère+10ml de BS (milieu d'enrichissement de soja)

$\longrightarrow$  Mélange 1

Prélever 10ml du mélange 1 +eau physiologique à PH7  $\longrightarrow$  mélange 2

Filtrer 10ml du mélange 2 avec un filtre de diamètre 0.45 $\mu$ m.

Déposer trois boîtes ouvertes de soja agar (SA) pour la détection des bactéries aérobies totales et trois boîtes ouvertes de sabouraud (SAB) pour détection des levures et moisissures (Escherichia coli).

Incuber le milieu SAB à 25°C et le milieu SA à 35° pendant 48heures.

Incuber le bouillon d'enrichissement à 35° pendant 18-24H.

Prélever 1cc et l'insérer dans MCA agar bouillon, incubé à 42° pendant 18-24H.

Ensemencer par un écouvillon dans MCA agar et incubé à 35° pendant 18-24h.

**a. Dénombrement des germes aérobies viables totaux (GAVT)**

➤ **Mode opératoire**

- Placer un dispositif de filtration stérile sur la rampe de filtration,
- Déposer une membrane filtrante 0.22µm stérile sur le dispositif de filtration avec une pince inox stérile,
- Transvaser l'échantillon dilué, puis filtrer sous vide,
- Déposer à l'aide de la pince la membrane à la surface de la plaque du milieu gélosé,
- Faire incubé la boîte de pétri à 35 °C pendant 5 jours.

**b. Dénombrement des levures et moisissures**

➤ **Mode opératoire**

- Procéder à l'analyse comme précédemment en utilisant un milieu Sabouraud,
- Faire incubé à 25°C pendant 7 jours.

**c. Recherche de micro organismes spécifiés**

**Escherichia coli**

➤ **Mode opératoire**

- Prélever 10 ml de <<homogénéisât A>> et on les ensemence dans un flacon contenant 100 ml du milieu liquide au soja agar,
- Incuber à 35°C pendant 24h,
- Ensemencer 1 ml du milieu liquide au soja agar dans 100 ml du milieu liquide de Mac Conkey,
- Incuber à 44°C pendant 24h,
- Effectuer une subculture sur milieu gélosé de Mac Conkey,
- Incuber à 35°C pendant 24h.

**5. Identification par CCM selon la méthode USP**

**Mode opératoire :**

Dans le cas de l'AMOXYPEN, on prépare une solution contenant 4mg/ml de l'Amoxicilline contenu dans les CP et on ajoute 0.1N de l'acide chlorhydrique  $\implies$  laissé la solution se reposer pendant 5min.

Ensuite, on prépare la solution standard contenant 4 mg/ml de l'Amoxicilline +0.1N de l'acide chlorhydrique. On dépose séparément 5µl de deux solutions standard et un échantillon sur la plaque chromatographique puis on place la plaque dans la chambre chromatographique. On laisse développer le chromatogramme avec un mélange composé de : méthanol, chloroforme, eau, pyridine dont les proportions sont : 90, 80, 30,10 quand le solvant traverse le 3/4 de la hauteur de la plaque on enlève la plaque et on la laisse sécher à l'air chaud puis on

asperge la plaque avec une solution de ninhydrine 3mg/ml puis la met dans l'étuve pendant 15min à 110°C. La valeur de l'échantillon doit correspondre à celle de standard.

## 6. Dosage par HPLC

### Mode opératoire :

**Diluant :** on introduit 13.6 gr de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> dans une fiole de 2000ml. On le fait dissoudre avec de l'eau puis on ajuste le PH à 5 par KOH 45%.

**Solution standard :** on fait dissoudre 120 mg d'Amoxicilline avec le diluant dans une fiole de 100 ml.

**Solution échantillon :** on fait broyer 10 CP, on pèse 180 mg de la poudre et on la dissout avec le diluant dans une fiole de 100ml ⇒ filtration à travers une membrane de 0.45µm.

### 2. Le contrôle qualité de METROGYL®

#### 2.1. Sur les matières premières :

##### A. Le PA :

Après le prélèvement d'une quantité adéquate du principe actif, une série de test est réalisée sur la matière.

**Tableau : Les paramètres du contrôle du Métronidazole**

	Définition	Référence
Caractères organoleptiques	Le Métronidazole est une poudre cristalline, de saveur amère. Il est peu soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'eau et le chloroforme, pratiquement insoluble dans l'éther.	USP38 NF33
Pureté	pas moins de 99.0% et pas plus de 101.1% de C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> calculé sur la base sèche.	USP38 NF33
Conditionnement et stockage	dans des conteneurs bien fermés, résistant la lumière et stocker dans une chambre à température contrôlée.	USP38 NF33
Identification	*Absorption infrarouge (IR) <197k > *HPLC (le temps de rétention obtenu par l'échantillon correspond à celui obtenu par le standard).	USP38 NF33
Perte à la dessiccation	après séchage : Séchage à 105°C pour 2h ; la perte de poids doit être <0.5% du poids initial.	USP38 NF33
Cendre sulfurique	pas plus de 0.1%.	USP38 NF33
Dosage métaux lourds	se fait Sur le résidu de cendre sulfurique obtenu. Le taux de métaux lourds ne doit pas être supérieur à 10ppm.	USP38 NF33

## B. Les excipients

Selon l'USP34 NF29 les excipients entrants dans la fabrication du METROGYL ® passent par les contrôles suivants :

**Tableau : les contrôles effectués sur les excipients utilisés dans la fabrication du METROGYL ®**

Povidone k30	Amidon de maïs	Stearate de Mg
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identification.</li> <li>• pH : 3-7.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen sous microscope</li> <li>• Dénombrement des micro-organismes.</li> <li>• pH : 4-7.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identification par HPLC</li> <li>• Dénombrement des micro-organismes.</li> </ul>

### 2.2. Sur le produit semi fini

#### Le mélange final

#### Dosage du PA (par HPLC)

#### Principe

La phase mobile est composée de l'eau et du méthanol filtrés et dénazifiés 80/20 (v/v).

La solution standard est composée de 50 mg de standard de référence métronidazole dissoute dans la phase mobile.

La solution échantillon est préparée à partir de 338 mg d'échantillon dissout dans le méthanol, le méthanol est additionné en deux temps, le premier temps on laisse la solution sous agitation pour 30 mn puis on complète avec le même solvant et on laisse reposer. On fait la dilution de 5 ml de la solution échantillon préparée dans 100 ml de la phase mobile puis on filtre la solution obtenue.

On injecte les deux solutions : standard et échantillon, puis on lit les aires.

### 2.3. Sur le produit fini

#### ❖ Les tests pharmaco techniques

#### Test de dissolution

#### La méthode de dissolution par UV-VIS : (Principe)

- Préparation du milieu :

Prélever 8.6 ml d'acide chlorhydrique concentré dans une fiole jaugée de 1000ml.

Compléter jusqu'au trait de jauge avec l'eau distillée.

- Préparation de la solution standard :

Peser 10 mg de standard de référence Metronidazole dans une fiole jaugée de 100 ml.

Ajouter l'acide chlorhydrique à 0.1ml et agiter puis compléter jusqu'au trait jauge avec le même solvant.

Prélever 1 ml de la solution précédente dans une fiole jaugée de 10 ml puis compléter jusqu'au trait de jauge avec l'acide chlorhydrique à 0.1N.

- Préparation de la solution échantillon :

Le test est réalisé sur 6 comprimés :

Mettre un CP dans le vase de dissolution contenant 900ml d'acide chlorhydrique à 0.1N diluant.

Après un temps d'agitation prélever du vase une quantité puis filtrer à l'aide d'un filtre de 0.22 $\mu$ m.

Prélever de la solution précédente 2ml dans une fiole jaugée de 50ml, compléter au trait de jauge avec d'acide chlorhydrique à 0.1N.

Lire les densités optiques des solutions finales standard et échantillon dans le spectromètre (UV-VIS), à  $\lambda_{max}=278$  nm. Blanc : HCl 0.1N.

#### ❖ Les analyses physico chimiques

##### Dosage (HPLC) :

- Préparation de la solution standard :

Peser 25 mg du PA (Metronidazole RS= standard de référence) dans une fiole jaugée à 50 ml. Dissoudre et compléter au volume avec la phase mobile.

- Préparation de la solution échantillon :

Peser 338 mg de l'échantillon de METROGYL CP dans une fiole de 25 ml, dissoudre dans le méthanol, laisser sous agitation pendant 30 min et compléter avec le même solvant.

Diluer 5 ml de la solution préparée dans un volume de 100 ml de la phase mobile.

Filtrer la solution.

- Conditions opératoires :

Colonne L7 : 15cm $\times$ 4.6mm.

Débit : 1ml/min.

Longueur d'onde :  $\lambda=254$ nm.

Volume d'injection : 10 $\mu$ l.

Température : ambiante.

Phase mobile : eau/méthanol (80 /20) (v/v).

#### ❖ Les analyses microbiologiques

##### ➤ Préparation de l'échantillon

- Déposer l'échantillon et le matériel sous la hotte et allumer le flux laminaire,
  - Allumer la lampe UV pendant 20 min pour décontamination,
  - Eteindre la lampe UV après décontamination.
  - Préparation de la dilution 1/10 <<homogénéisât A>> : mettre une quantité de 5g du produit à examiner (10 CP de 500mg) dans un flacon de 100 ml de solution tampon péptonée au chlorure de sodium pH=7.
- Les autres modes opératoires sont effectués de même façon que celle de l'AMOXYPEN®.

### Milieus de culture utilisés

Milieu	Composants	Milieu	
<b>Solution tampon péptonée au chlorure de sodium pH=7</b>	Phosphate monopotassique	<b>Milieu Sabouraud</b>	Peptone de viande et de caséine
	Phosphate disodique déshydraté		Glucose monohydraté
	NaCl		Gélose
	Peptone de viande		Eau purifiée
	Tween 80 ou 20		
	Eau distillée		
<b>Gélose Soja Agar (gélose tripticase soja)</b>	Peptone de caséine	<b>Milieu liquide de Mac Conkey</b>	Hydrolysât pancréatique de gélatine
	Peptone de farine de soja		Lactose monohydraté
	Glucose		Bile de bœuf déshydraté
	Chlorure de Sodium		Pourpre de bromocrésol
	Phosphate dipotassique		Eau purifiée
	Eau purifiée		
<b>Milieu gélosé de Mac Conkey</b>	Hydrolysât pancréatique de gélatine		
	Peptone de viande et de caséine		
	Lactose monohydraté		
	Chlorure de Sodium		
	Sels biliaires		
	Gélose		
	Rouge neutre		
	Violet cristallisé		
Eau purifiée			



**Nom et Prénom :**

Hireche Aicha

**Adresse mail :**

lg.lifesgoodhmd@gmail.com

**Nom et Prénom :**

Bentafat Meriem

**Adresse mail :**

miimipharmaa@gmail.com

## **Résumé**

La fabrication des médicaments en Algérie a connu un progrès en termes de qualité et de méthodologie. L'industrie pharmaceutique algérienne produit et distribue environ 300 millions de comprimés par an ce qui représente un pourcentage 40% de la consommation en médicament.

L'objectif de notre étude est de suivre les étapes des procédés de fabrication de formes galéniques sèches : des comprimés. La famille pharmaco-thérapeutique est celle des antibiotiques l'un est un bêta-lactamine (Amoxicilline) et l'autre un nitro-imidazolé (Métronidazole). Le choix de ces deux produits est justifié par les procédés différents de fabrication dont l'un est le procédé de granulation par voie sèche et l'autre le procédé de granulation par voie humide. Et ce dans l'objectif de faire une étude comparative des deux procédés de fabrication d'une part et de comprendre les arguments de choix de l'un ou l'autre procédés. En effet de tel choix technologiques repose essentiellement sur la sensibilité du principe actif aux différentes conditions physiques de fabrication tel que la température, l'humidité, la lumière, etc...

**Mots clés :** Médicament, comprimé, forme galénique, antibiotiques, bêta lactamine, Amoxicilline, nitro imidazolé, Métronidazole, granulation par voie sèche, granulation par voie humide, principe actif.

## **Abstract**

The manufacture of medicines in Algeria has progressed in terms of quality and methodology. The Algerian pharmaceutical industry produces and distributes about 300 million tablets per year, which represents 40% of drug consumption.

The objective of our study is to follow the steps of the manufacturing processes of dry galenic forms: tablets. The pharmacotherapeutic family is that of the antibiotics one is a beta-lactam (Amoxicillin) and the other a nitro-imidazol (Metronidazol). The choice of these two products is justified by the different manufacturing processes of which one is the dry granulation process and the other the wet granulation process. And this in order to make a comparative study between the two of them and on the other hand to understand the arguments of choice of one or the other processes. Indeed, such technological choices depend essentially on the sensitivity of the active pharmaceutical ingredient to the various physical conditions of manufacture such as temperature, humidity, light, etc.

**Keywords:** Medicine, tablet, galenic forms, antibiotics, beta lactam, amoxicillin, nitro imidazol, Metronidazol, dry granulation, wet granulation, active pharmaceutical ingredient.