

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIÈRE  
FILIERE : CHIMIE

## MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : chimie pharmaceutique

### THEME

Suivi de fabrication, contrôle et conditionnement  
De Zynax 500 mg, comprimé pelliculé

Présenté par : Mr ZIBOUCHE AGHILES M<sup>lle</sup> KERROUCHE LYNDA

déposé, le 30/09/2021, devant le Jury composé de :

<b>BENAZZOZ</b>	<i>Amina</i>	<b>MCB</b>	<b>UMMTO</b>	<b>PRESIDENTE</b>
<b>CHAOUADI</b>	<i>Hiba</i>	<b>MAA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>EXAMINATRICE</b>
<b>OUAMROUCHE</b>	<i>Amel</i>	<b>MAA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>PROMOTRICE</b>
<b>BENAKLI</b>	<i>Kamel</i>	<b>Directeur de production PHARMALLIANCE CO-PROMOTEUR</b>		

Promotion 2020-2021

# Remerciements

Avant tout, nous remercions Dieu, le tout-puissant de nous avoir donnés le courage, la volonté et la force pour l'élaboration de ce travail.

Nous exprimons nos remerciements pour notre promotrice madame OUAMROUCHE AMEL, maître assistant A, qui a accepté de nous encadrer.

Nous exprimons notre profonde gratitude à notre Co-promoteur Monsieur Benakli Kamel, directeur de production au niveau du site B du laboratoire Pharmalliance pour l'aimable accueil qu'il nous a réservé et de nous avoir enrichis par ses précieuses connaissances et informations.

Nous tenons à remercier également toute l'équipe du site B du laboratoire Pharmalliance à leur tête Monsieur BENAKLI KAMEL, directeur de production.

Monsieur MEGHNI BELKACEM, responsable du laboratoire contrôle qualité.

Les superviseurs NOUREDINE HAIFI et MAHMOUDI TOUFIK.

Les responsables de l'assurance qualité, IMAD et MOUAD.

Les analystes, LAMIA ET MANEL.

Les opérateurs JUGURTHA, SOFIANE, SALEH, ALI, HICHEM, MOHAMED et en particulier AHMED OUCHELI qui nous a beaucoup aidés que ce soit au laboratoire ou en dehors, par ses précieuses illustrations techniques et théoriques.

Nous présentons aussi nos vifs remerciements aux membres du jury d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

Sans oublier de remercier tous nos enseignants et ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

## *Je dédie ce modeste travail :*

*A mes très chers parents Mokrane et Malika Qui ont œuvrés pour ma réussite, de par leur amour, leurs affections, leur soutien et leurs précieux conseils. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*

*A ma sœur chanez, en gage de ma profonde estime pour l'aide qu'elle m'a apportée. Elle m'a soutenue, et encouragée malgré la distance.*

*A mes frères Juba et Yanis pour leur appui et leur encouragement.*

*A mes oncles et tantes et mes cousins (es) Je présente ma plus grande reconnaissance et mes remerciements sincères à toute ma famille de m'avoir soutenue tout au long de mes études, que ce travail soit le témoignage de mon affection et de ma reconnaissance*

### *A ma grand-mère paternel TASSADIT*

*A la mémoire de Mes grands-parents maternels Kheloudja et Ahcen et mon grand-père paternel Mohammed Ourabah.*

*A ma meilleure amie sondra, je présente mes remerciements les plus*

*sincères pour son aide précieuse, son soutien durant tout mon cursus et de m'avoir remotivée lorsque le moral était au plus bas.*

*A mes amies Sarah, Lina, Melissa et Yamina pour leur sympathie et de m'avoir écoutée et conseillée.*

*A mon binôme Aghiles avec qui j'ai partagé ce travail.*

*Lynda*



*Je dédie ce modeste travail :*

*A Mes très chers parents MOHAMED et DJAMILA*

*A mes frères : YOUVA, LOUNES, KINAS.*

*A la mémoire de mon défunt grand père que j'appréciais beaucoup.*

*A ma grand-mère OUARDIA.*

*A mon grand oncle paternel Arezki qui m'a beaucoup aidé dans mon cursus d'études.*

*A mes oncles maternels ESSAID, RACHID, KAMEL, DJAMEL, OUIZA, KAHIMA, SADIA avec lesquels j'ai grandi et appris beaucoup de choses qui m'ont permis d'atteindre ce niveau.*

*Ainsi qu'à leurs fils que je considère comme mes neveux*

*Sans oublié de le dédier à la mémoire de toutes les victimes des incendies ravageurs qui ont touché la Kabylie.*

*Aghiles*



## Liste des abréviations :

<b>Abréviation</b>	<b>Signification</b>
Cp	Comprimé
Ph. EUR	Pharmacopée Européenne
PA	Principe Actif
Exp	Excipient
MP	Matières Premières
BSM	Bon Sortie Matière
BPF	Bonnes Pratique de Fabrications
OMS	Organisation mondiale de la santé
CQ	Contrôle Qualité
AQ	Assurance Qualité
MON	Mode opératoire normalisé
ISO	Organisation internationale de normalisation
ICH	Conseil international d'harmonisation
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
DL	Dossier de Lot
DCI	Dénomination Commune Internationale
PPA	Parité de pouvoir d'achat
UV	Ultraviolet
PVC	Polychlorure de vinyle
PH	Potentiel d'hydrogène
µL	Micro litre
N	Newton
M	Masse
RPM	Rotation par minute
E. Coli	Escherichia Coli
DGAT	Dénombrement des germes aérobies totaux
DLMT	Dénombrement des levures/moisissures totaux
C <sub>Max</sub>	La concentration maximale
CMI	Concentration minimale d'inhibition
ORL	Otorhinolaryngologie
TSA	Tryptic Soy Agar ( gélose tryptone soja)
TSB	Bouillon tryptone soja
IPC	Control en cours de fabrication
PF	Produit fini
Mesh	Unité de la taille d'une maille

## *Liste des figures*

<b>N° de la figure</b>	<b>Titre de figure</b>	<b>N° de la page</b>
Figure I.1	Plaquette thermoformé aluminium/PVC de 8 comprimés de Zynax 500mg.	8
Figure II.2	Boite de 8 comprimés de Zynax 500mg	17
Figure II.3	Formule chimique de céfuroxime	18
Figure II.4	Formule chimique de cellulose microstalline	18
Figure II.5	Formule chimique de Croscarmellose sodique	19
Figure II.6	Formule chimique de lauryl sulfate de sodium	19
Figure II.7	Formule chimique de stéarate de magnésium	20
Figure II.8	Formule chimique de dichlorométhane	20
Figure II.9	Formule chimique d'isopropanol	20

## Liste des tableaux

<b>N° du tableau</b>	<b>Titre du tableau</b>	<b>Page</b>
Tableau II.1	Les équipements utilisés lors des différents contrôles	15
Tableau II.2	Norme de l'uniformité de masse de céfuroxime	37
Tableau II.3	Récapitulatif des fréquences de contrôles in process	40
Tableau III.4	Résultat du contrôle visuel de l'aspect de poudre de céfuroxime	50
Tableau III.5	Résultats du test de solubilité effectué par le fournisseur sur la poudre de Céfuroxime	50
Tableau III.6	Résultats du contrôle visuel sur l'aspect du comprimé nu	51
Tableau III.7	Résultats du contrôle visuel effectué sur le comprimé pelliculé	52
Tableau III.8	Résultats du poids moyen de 20 comprimés prélevé au hasard	53
Tableau III.9	Résultats de l'uniformité de masse de 20 comprimés	54
Tableau III.10	Résultats de la masse individuelle de 20 comprimés	54
Tableau III.11	Résultats du test de dureté	55
Tableau III.12	Résultats de l'épaisseur des comprimés	56
Tableau III.13	Résultats du test de friabilité	57
Tableau III.14	Résultats du test de désagrégation	58
Tableau III.15	Résultats des contrôles en cours de conditionnement secondaire	59
Tableau III.16	Résultats des masses individuelles	60
Tableau III.17	Résultats de la masse moyenne des 20 Comprimés	61
Tableau III.18	Résultats du test de désagrégation du produit fini	62
Tableau III.19	Résultats des densités optiques de la solution standard et des 6 Echantillons	62
Tableau III.20	Résultats de la densité optique effectuée sur 6 échantillons	63
Tableau III.21	Résultats du taux de dissolution au bout de 15 et 45min	63
Tableau III.22	Résultats des teneurs en céfuroxime	64
Tableau III.23	Récapitulatif des résultats obtenus sur l'ensemble des tests effectués	65
Tableau III.24	Résultats des germes dénombrés	66
Tableau III.25	Résultats des germes spécifiques <i>E. coli</i>	66

## Tables des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

### Chapitre I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

<i>Introduction générale</i> .....	<i>1</i>
<b>1. GENERALITE SUR LES COMPRIMES</b> .....	<b>2</b>
1.1 Historique .....	2
1.2 Définition d'un comprimé .....	2
1.3 Avantages et Inconvénients.....	2
1.3.1 Avantages .....	2
1.3.2 Inconvénients : .....	3
1.4 Types de comprimés : .....	3
1.5. Méthodes de fabrication des comprimés .....	4
1.6 Contrôle :.....	4
1.6.1 Contrôle des matières premières: .....	5
1.6.2 Contrôle en cours de fabrication : .....	5
1.6.3 Contrôle du produit fini.....	5
<b>2. CONCEPTS GENERAUX LIES A LA QUALITE</b> .....	<b>5</b>
2.1 La qualité.....	6
2.1.1 Bonnes pratiques de fabrication : .....	6
2.1.2 La qualité :.....	6
2.1.3 Assurance qualité : .....	6
2.1.4 Contrôle qualité .....	7
2.1.5 La pharmacopée .....	7
2.2 Aspect réglementaire.....	7
2.2.1 Conseil international d'harmonisation (ICH).....	8
2.2.2 Organisation internationale de normalisation ISO .....	8
<b>3. FICHES TECHNIQUES DE ZYNAX 500 mg</b> .....	<b>8</b>
3.1 Données pharmaceutique .....	8
3.1.1 Présentation du médicament.....	8
3.1.2 Mécanisme d'action. ....	9
3.1.3 Composition (principe actif et excipients) .....	9
3.2 Données pharmaco-thérapeutique .....	9
3.2.1 Classe thérapeutique :.....	9
3.2.2 La pharmacocinétique .....	9
3.2.3 Pharmacodynamie .....	11
3.2.4 Indication.....	11

3.2.5	Contre-indication :.....	11
3.2.6	Posologie et mode d'administration :.....	11
3.2.7	Effets indésirables:.....	12

## **Chapitre II : MATERIELS ET MÉTHODES**

<b>1.</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
<b>2.</b>	<b>MATERIEL ET METHODES :.....</b>	<b>13</b>
2.1	Présentation du Laboratoire Pharmalliance :.....	13
2.2	Laboratoire contrôle qualité.....	14
a.	Le matériel.....	14
b.	Les équipements utilisés lors des différents contrôles.....	15
<b>3.</b>	<b>METHODES DE FABRICATION.....</b>	<b>17</b>
3.1	Composition du médicament.....	17
3.2	Formule de fabrication.....	17
3.2.1	Définition :.....	17
3.2.2	Les différents composés de ZYNAX 500 mg :.....	17
3.3	Préparation du produit :.....	21
3.3.1	La pesée :.....	21
3.3.2	Tamisage :.....	22
3.3.3	Le mélange :.....	23
3.3.4	Compactage et Broyage:.....	24
3.3.5	Lubrification et mélange final.....	25
3.3.6	COMPRESSION.....	26
3.3.7	Pelliculage :.....	29
3.3.8	Le conditionnement.....	31
<b>4.</b>	<b>MÉTHODES DE CONTROLE.....</b>	<b>35</b>
4.1	Contrôle physico-chimique du PA céfuroxime.....	35
4.1.1	Echantillonnage.....	35
4.1.2	Caractérisation.....	36
4.2	Contrôle du comprimé en cours de compression :.....	36
4.2.1	Contrôle d'aspect.....	36

4.2.2	Contrôle du poids moyen et l'uniformité de masse des comprimés :.....	37
4.2.3	Contrôle de dureté.....	38
4.2.4	Contrôle d'épaisseur : .....	38
4.2.5	Contrôle de friabilité .....	38
4.2.6	Test de désagrégation.....	39
4.3	<i>Contrôle en cours de conditionnement primaire</i> .....	40
4.3.1	Test d'étanchéité blister : .....	40
4.3.2	Contrôle physique des blisters : .....	41
4.4	<i>Contrôle en cours de conditionnement secondaire</i> .....	41
4.4.1	Contrôle des vignettes :.....	41
4.4.2	Contrôle de l'étui : .....	42
4.4.3	Contrôle de la notice .....	42
4.4.4	Contrôle des caisses : .....	42
4.4.5	Contrôle de bon de palette .....	43
4.5	<i>Contrôle du produit fini</i> : .....	43
4.5.1	Contrôle physico-chimique.....	43
4.5.1.1	Aspect du comprimé pelliculé.....	43
4.5.1.3	Test de désagrégation : .....	43
4.5.1.4	Test de dissolution :.....	44
4.6	Méthodes d'identification : .....	46
4.7	CONTROLE MICROBIOLOGIQUE : .....	47

### **Chapitre III : RESULTATS ET DISCUSSION**

<b>1.</b>	<b>RESULTATS DU CONTROLE DES MATIERES PREMIERES : .....</b>	<b>50</b>
1.1	Contrôle organoleptique.....	50
1.2	Résultat du test de solubilité : .....	50
<b>2.</b>	<b>RESULTAT DES CONTROLES EN COURS DE FABRICATION .....</b>	<b>51</b>
2.1	Résultat du contrôle de l'aspect.....	51
•	Sur le comprimé nu : .....	51

• Sur le comprimé pelliculé.....	52
2.2 Les résultats du poids moyen et l'uniformité de masse .....	53
• Poids moyen.....	53
• Uniformité de masse .....	54
• La masse individuelle .....	54
2.3 Résultat du contrôle de dureté.....	56
2.4 Résultat de contrôle de l'épaisseur.....	56
2.5 Résultats de contrôle de friabilité.....	57
2.6 Résultats du test de désagrégation.....	<b>58</b>
<b>3. RESULTATS DE CONTROLE EN COURS DE CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>59</b>
3.1 Résultat du contrôle au cours du conditionnement primaire.....	59
3.2 Résultats du contrôle de conditionnement secondaire .....	59
<b>4. RESULTATS DE CONTROLE DU PRODUIT FINI .....</b>	<b>60</b>
4.1 L'aspect de comprimé pelliculé .....	60
4.2 Uniformité de masse.....	60
4.3 Test de désagrégation .....	61
4.5 Test de dissolution.....	62
4.4 Dosage .....	64
4.5 Résultats du test microbiologique : .....	66
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>67</b>

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

La production pharmaceutique fait partie des industries qui ne cessent de se développer, vu le nombre important et incalculable des familles et formes pharmaceutiques qui sont destinées, soit pour traiter des maladies ou bien pour prévenir leurs apparitions.

La fabrication des médicaments passe par des étapes importantes et complémentaires qui sont mises en veille par des personnes qualifiées et suffisamment formées dans le domaine pharmaceutique, ainsi que dans la gestion des équipements qui ont un rôle incontournable dans la fabrication, ces étapes et équipements doivent répondre aux exigences des BPF qui constituent un des éléments de l'assurance qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Au cours de notre stage pratique effectué de avril à mai 2021 au niveau de la firme pharmaceutique Pharmalliance situé à Alger, ( ouled Fayet ), nous avons pu suivre de près le processus de fabrication , le contrôle , ainsi que le conditionnement d'un antibiotique et ça au niveau de site B de cette firme qui s'occupe de la fabrication des antibiotiques (céphalosporines) ainsi que leurs contrôles et conditionnement du moment qu'ils possèdent une zone de production adaptée de plusieurs locaux construit et conçus conformément aux BPF ,ainsi qu'un laboratoire de contrôle qualité pour effectuer les différents contrôles et tests liées à la qualité et la conformité de produit obtenue , plus une zone de conditionnement ou l'on conditionne les médicaments formés (produits vrac) grâce à des articles de conditionnement(primaire et secondaire).

Dans notre cas, nous avons fait une étude sur le Zynax 500 mg comprimé pelliculé qui est un antibiotique de deuxième génération de la famille bêtalactamines des céphalosporines.

Notre travail est composé de trois parties, la première est consacrée à l'étude bibliographique sur la fabrication des comprimés en général, des notions sur la qualité des médicaments et mécanisme d'action des antibiotiques, dans la deuxième partie, nous abordons les différentes étapes de fabrication de Zynax 500mg et les contrôles effectués. La troisième et dernière partie étale les résultats obtenus.

CHAPITRE I  
REVUE  
BIBLIOGRAPHIQUE

## 1. GENERALITE SUR LES COMPRIMES

### 1.1. Historique

L'histoire du comprimé commence avec William Brockedon qui inventa cette forme pour comprimer la poudre de graphite et aboutit à la fabrication d'un comprimé pharmaceutique en 1843 par compactage de poudre entre deux poinçons avec un appareil très rudimentaire.

En 1875, la fabrication manuelle a été remplacée par l'utilisation des machines automatisées, ce n'est qu'en 1878 que le terme comprimé est apparu avec la promotion des comprimés d'exalgine (antalgique à base de méthylacétalide) par le laboratoire Blancard, mais étant de forme abrupt, de consistance pierreuse et exempte d'excipients, le comprimé est considéré comme une forme défectueuse, cherchant à pallier ces inconvénients et à optimiser l'efficacité du comprimé pharmaceutique, les galénistes ont mis au point des excipients rendant le comprimé plus globulaire.

Les comprimés commencent à s'imposer au début du 18<sup>ième</sup> siècle. En 1901, ils obtiennent une opinion favorable de M. Victor Masson, Directeur de la pharmacie centrale du val de Grâce de par sa forme séduite à dosage unitaire, son faible volume et sa facilité d'emploi.

La Première guerre mondiale a popularisé le comprimé auprès du public et des professionnels de santé (médecins et pharmaciens mobilisés).

Au fil des années, les équipements ont évolué, et les procédés de fabrication se sont diversifiés.

La première pharmacopée française comportant des comprimés est l'édition de 1937. [1]

### 1.2 Définition d'un comprimé

D'après la pharmacopée européenne (Ph. EUR. 8<sup>ème</sup> 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. [1]

### 1.3 Avantages et Inconvénients

La monographie comprimé de la pharmacopée concerne essentiellement les comprimés destinés par voie orale. Pour les autres, des propriétés particulières peuvent être exigées en fonction de la voie d'administration. [2]

### 1.3.1 Avantages

Les principaux avantages de forme pharmaceutique comprimé 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 le prix de revient peu élevé.
- La saveur désagréable des principes actifs, est moins perceptible qu'en milieu Liquide et 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. [2]

### 1.3.2 Inconvénients :

Les inconvénients sont moins nombreux :

- Le comprimé constitue une forme concentrée, 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. [2]

### 1.4 Types de comprimés :

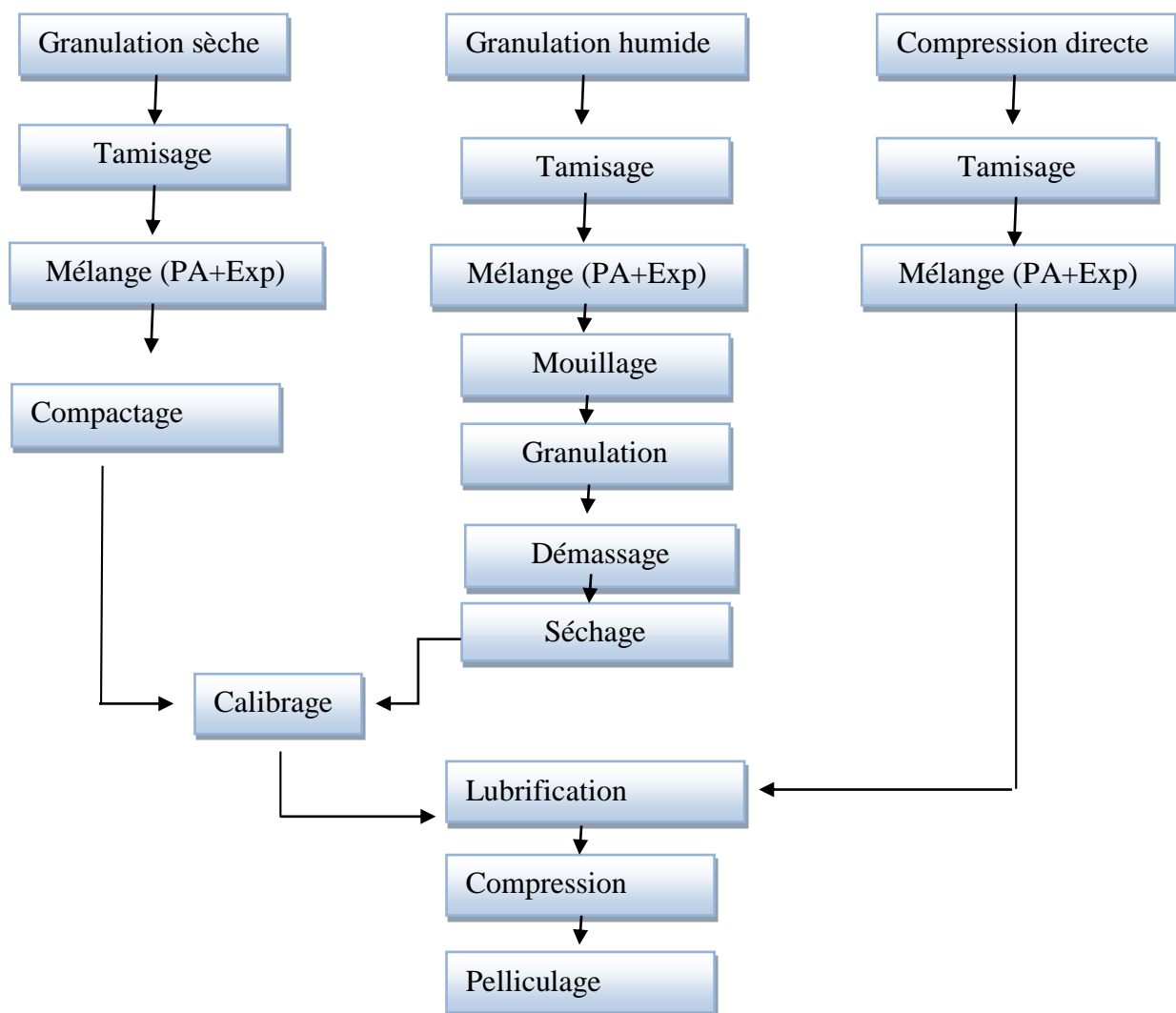
Les comprimés destinés à la voie orale sont classés en :

- **Comprimé classique** : Le comprimé est destiné à être avalé, se dissout et peut être absorbé dans tout le tractus gastro-intestinal.
- **Comprimé effervescent** : Il se désagrège dans un verre d'eau soluble.
- **Comprimé à utiliser dans la cavité buccale** : destiné à se dissoudre dans la bouche tel que les comprimés sublinguaux, comprimé à croquer ...etc.
- **Comprimé dispersible** : Il se désagrège rapidement dans un verre d'eau.
- **Comprimé orodispersible** : Le comprimé se désagrège en quelques secondes dans la bouche.
- **Comprimés enrobés** : Est un comprimé recouvert d'une ou plusieurs couches de substances diverses.

- **Comprimé gastro-résistant** : Ce sont des comprimés à libération modifiée, destinés à résister à l'action du suc gastrique et libérer le PA dans l'intestin.
- **Comprimé à libération prolongée** : Est un comprimé dont le PA est libéré durant un temps assez long. [3]

### 1.5 Méthodes de fabrication des comprimés

La fabrication de comprimés en général se fait par compression. En industrie pharmaceutique, selon les propriétés physico-chimiques des composants, on rencontre trois principales techniques d'obtention des comprimés qui sont présentées dans le schéma ci-dessous :



Process de fabrication d'un comprimé

### 1.6 Contrôle :

Comme pour toutes les autres formes pharmaceutiques, les contrôles sont à effectuer sur les matières premières, les phases intermédiaires en cours de fabrication et sur les produits finis.

#### 1.6.1 Contrôle des matières premières:

En plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des adjuvants, il est important pour les comprimés de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques des matières premières, en particulier la forme cristalline et la granulométrie des poudres, répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré. [2]

#### 1.6.2 Contrôle en cours de fabrication :

Les différents essais préconisés par les pharmacopées pour contrôler la qualité des comprimés sont :

- Contrôle de dureté
- Contrôle de friabilité
- Contrôle de l'uniformité de masse
- Contrôle de la masse moyenne
- Epaisseur
- Désagrégation

#### 1.6.3 Contrôle du produit fini

- Contrôle microbiologique
- Contrôle du dosage et diverses impuretés
- Contrôle de dissolution
- Uniformité de dosage. [4]

## 2. CONCEPTS GÉNÉRAUX LIÉS À LA QUALITÉ

La production des médicaments nécessite de nombreuses réglementations strictes qui ont pour but d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits et la satisfaction des clients et consommateurs, c'est pour cela que chaque entreprise pharmaceutique doit concevoir et mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise, ce système, ainsi mis en place doit couvrir toutes les phases de développement du médicament de sa conception à sa commercialisation.

## 2.1 La qualité

### 2.1.1 Bonnes pratiques de fabrication :

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché.

Les BPF portent sur tous les aspects du processus de fabrication : un processus de fabrication déterminé ; des étapes de fabrication critiques validées ; des locaux, un stockage et un transport convenables ; un personnel de production et de contrôle de la qualité qualifié et entraîné ; des installations de laboratoire suffisantes ; des instructions et des modes opératoires écrits approuvés ; des dossiers montrant toutes les étapes des méthodes précises qui ont été appliquées ; la traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de traitement et de distribution des lots.

L'ensemble de ces contrôles doit suivre des procédures prescrites, officielles, approuvées, rédigées sous forme de protocoles, de MON ou de formules originales, indiquant l'ensemble des tâches effectuées lors d'un processus complet de fabrication et de contrôle. [5]

### 2.1.2 La qualité :

Selon l'ISO, la qualité est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites d'un client ou des utilisateurs. [6]

Dans le domaine pharmaceutique la qualité correspond à l'ensemble des facteurs qui contribuent à l'acceptabilité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament, elle permet également de garantir la maîtrise des systèmes et de leurs progrès. [5]

### 2.1.3 Assurance qualité :

Selon le guide des BPF, l'assurance qualité est définie comme « un large concept qui couvre tout ce qui peut influencer la qualité d'un produit, elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués aient la qualité voulue selon les fins auxquelles ils sont destinés ».

Elle veille au respect des règles et des procédures concernant l'ensemble des processus de l'entreprise : production, conditionnement, logistique, approvisionnement, gestion de production, systèmes d'information et formation. [6]

### **2.1.4 Contrôle qualité**

Le contrôle de qualité consiste à effectuer une série de contrôles et de mesures afin de déterminer si les objectifs en matière de qualité sont atteints.

Le contrôle de qualité d'un médicament est la partie du BPF qui concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante. [6]

### **2.1.5 La pharmacopée**

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment :

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments.
- Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- Les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.
- L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, sont regroupés et publiés sous forme de monographies spécifiques ou générales. Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.

Selon l'état qui publie la pharmacopée, il existe plusieurs éditions: Pharmacopée américaine (ou USP), pharmacopée japonaise(ou JP), pharmacopée européenne ainsi que la pharmacopée britannique (BP), brésilienne, indienne, ...etc. [7]

## **2.2 Aspect réglementaire**

- **Règlementation internationale :**

Les opérations de production pharmaceutique doivent suivre des instructions et des procédures bien définies en vue d'obtenir des produits répondant aux exigences du dossier d'AMM et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité.

Pour réaliser cet objectif et garantir une production et un contrôle cohérent des médicaments, les fabricants industriels sont dans l'obligation de se conformer aux exigences réglementaires et au guide BPF. [8]

### 2.2.1 Conseil international d'harmonisation (ICH)

C'est un conseil international regroupant les autorités réglementaires et les industriels pharmaceutiques d'Europe, du Japon, et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments afin de parvenir à une harmonisation de données et de règlements et de s'assurer ainsi de la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments développés et enregistrés. [9]

### 2.2.2 Organisation internationale de normalisation ISO

C'est une organisation qui regroupe les organismes de normalisation de 164 pays dans le but d'élaborer des normes internationales pour faciliter les échanges mondiaux. L'ISO édite de plus, des normes traitant de la gestion et de l'assurance qualité des entreprises.

Ainsi, la norme ISO 9000 est reconnue dans le monde entier et sert de référence pour le système d'assurance de la qualité. [10]

## 3. FICHES TECHNIQUES DE ZYNAX 500 mg

### 3.1 Données pharmaceutique

#### 3.1.1 Présentation du médicament

Céfuroxime axétil est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, classé parmi les céphalosporines de 2<sup>e</sup> génération.

Le spectre antibactérien naturel du céfuroxime axétil correspond à celui de céfuroxime dont il est la pro drogue. [11]



**Figure 1:** Zynax 500 mg (Plaquette thermoformée aluminium /PVC de 8 comprimés pelliculés).

### 3.1.2 Mécanisme d'action.

Céfuroxime axétil comme toutes les céphalosporines (antibiotiques bêtalactamines) inhibe la production de la paroi cellulaire et il est un inhibiteur sélectif de la synthèse de peptidoglycanes. L'étape initiale de l'effet de la substance consiste en la fixation de celle-ci à des récepteurs cellulaires appelés «protéines liant la pénicilline». Une fois le céfuroxime (un antibiotique de la famille bêtalactamine) lié à ces récepteurs, la réaction de transpeptidation est inhibée et la synthèse des peptidoglycanes est bloquée. Il en résulte une lyse bactérienne. [11]

### 3.1.3 Composition (principe actif et excipients)

- **Principe actif** : Céfuroxime axétil
  
- **Excipients** :
  - ❖ Cellulose microcristalline avicel ph102
  - ❖ Croscarmellose sodique
  - ❖ Lauryl sulfate de sodium
  - ❖ Huile de coton hydrogénée
  - ❖ Silice colloïdale anhydre Aérosil
  - ❖ Stéarate de magnésium
  
- **Solution de pelliculage**
  - ❖ Opadry ii blanc oy-s9622
  - ❖ Dichlorométhane
  - ❖ Isopropanol [11]

## 3.2 Données pharmaco-thérapeutique

### 3.2.1 Classe thérapeutique :

Céfuroxime axétil est un antibiotique appartenant à la famille des céphalosporines de 2eme génération. [11]

### 3.2.2 La pharmacocinétique

➤ **Absorption** : Après administration orale, le céfuroxime axétil, ester 1-acétoxy-éthyl du céfuroxime, est rapidement hydrolysé par des estérases non spécifiques de la muqueuse intestinale. [11]

✓ **Biodisponibilité de Céfuroxime sous forme de comprimé**

Elle est après administration chez le sujet à jeun, de 30 à 40%.

Elle est augmentée par la prise d'aliments atteignant 50 à 60%. Il est donc recommandé que le médicament soit absorbé 15 à 30 minutes après un repas. [11]

✓ **La concentration maximale**

La  $C_{Max}$  suivante a été observé après une prise orale d'une dose unique de céfuroxime axétil : chez l'adulte : 250 mg (comprimé) : 4 à 6 mg/l. [11]

➤ **Distribution :**

✓ **Diffusion tissulaire**

Céfuroxime axétil a une bonne diffusion dans les tissus de l'appareil respiratoire et de la sphère ORL permettant d'obtenir des concentrations supérieures aux CMI des germes habituellement responsables d'infections respiratoires.

Céfuroxime axétil diffuse également bien dans la peau et le secteur interstitiel ainsi que dans la bile et la vésicule biliaire, le tissu osseux et articulaire, le tissu utérin et prostatique, le tissu rénal, le tissu cardiaque et l'humeur aqueuse, elle traverse facilement la barrière fœtus-placentaire.

Le passage dans le lait maternel est extrêmement faible, elle ne traverse pas la barrière hémato-méningée sauf en cas d'inflammation des méninges. [11]

✓ **Taux de liaison aux protéines plasmatiques :**

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 33%.

Le volume apparent de distribution est de 25-30 L chez le sujet sain. [11]

➤ **Métabolisme**

Céfuroxime axétil n'est pas métabolisée dans l'organisme. . [11]

➤ **Elimination**

La quantité absorbée est éliminée à plus de 85% par voie rénale sous forme inchangée dans les urines durant les 12 premières heures. L'élimination se fait à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, cette dernière étant ralentie par le probénécide. [11]

### 3.2.3 Pharmacodynamie

C'est un antibiotique utilisé chez l'adulte et l'enfant. Il agit en détruisant les bactéries responsables d'infections. [11]

### 3.2.4 Indication

Il est utilisé pour traiter les infections de

- La gorge
- Des sinus
- De l'oreille moyenne
- Des poumons ou des bronches
- Des voies urinaires
- De la peau et des tissus mous. [11]

### 3.2.5 Contre-indication :

- Hypersensibilité Céfuroxime
- Hypersensibilité céphalosporines
- Réaction d'hypersensibilité sévère aux bêtalactamines
- Enfant avant 6 ans
- Phénylcétonurie
- Grossesse
- Allaitement. [11]

### 3.2.6 Posologie et mode d'administration :

#### ➤ Dose recommandée

##### ✓ Adultes

La dose recommandée de céfuroxime axétil est de 250 mg à 500 mg deux fois par jour, en fonction de la sévérité et du type d'infection. [11]

##### ✓ Enfants

La dose recommandée de céfuroxime axétil est de 10 mg/kg, (jusqu'à un maximum de 125 mg deux fois par jour) à 15 mg/kg, deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 250 mg) en fonction de la sévérité et du type d'infection.

Le Zynax 500 mg est déconseillé chez l'enfant âgé de moins de 3 mois car la sécurité et l'efficacité ne sont pas connues dans cette tranche d'âge.

- ✓ Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.
- ✓ Prenez Zynax 500 mg après un repas. Ceci contribuera à rendre le traitement plus efficace.
- ✓ Avalez les comprimés de Zynax 500 mg entiers avec un peu d'eau.
- ✓ Ne mâchez pas, n'écrasez pas et ne coupez pas les comprimés : ceci peut diminuer l'efficacité du traitement. [11]

### **3.2.7 Effets indésirables :**

- ✓ Infections fongiques (telles que candidoses)
  - ✓ Maux de tête
  - ✓ Sensations vertigineuses
  - ✓ Diarrhées
  - ✓ Nausées
  - ✓ Douleurs abdominales
- Effets indésirables pouvant être révélés lors d'une analyse de sang :
- ✓ Augmentation d'un certain type de globules blancs (hyper éosinophilie)
  - ✓ Augmentation du taux des enzymes du foie. [11]

Chapitre II

**MATERIELS ET**

**METHODES**

## 1. INTRODUCTION

Un médicament est un produit pas comme les autres, dont la composition possède des propriétés curatives et préventives à l'égard des maladies, il doit donc répondre à cinq exigences fondamentales : qualité, efficacité, pureté, identité et sûreté ; il ne peut être mis en circulation qu'à l'issue de contrôles de la qualité portant sur toute la chaîne de production ; qui se fait à l'aide des matériels et méthodes qui sont conçues construites adaptées et entretenues de façon à remplir au mieux les opérations à effectuer et de minimiser les risques d'erreur et permettre un nettoyage et un entretien efficace en vue d'éviter les contaminations et d'assurer la qualité des produits conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

## 2. MATERIEL ET METHODES :

### 2.1 Présentation du Laboratoire Pharmalliance :



Pharmalliance est une entreprise pharmaceutique algérienne privée créée en 1997, spécialisée dans la production pharmaceutique (sirop, comprimés et gélules, crèmes et gels). Aujourd'hui Pharmalliance compte 1200 employés et contrôle tout le process depuis le développement galénique, en passant par la production et le contrôle de qualité jusqu'à la libération et la vente aux distributeurs.

Notre travail a été réalisé au niveau du laboratoire Pharmalliance au sein du site de production B (l'unité de production des céphalosporines) et du laboratoire de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique, Nous avons suivi la fabrication de l'antibiotique Zynax (Céfuroxime 500 mg) de la famille des céphalosporines 2<sup>ème</sup> génération.

## 2.2 Laboratoire contrôle qualité

Le laboratoire de contrôle qualité a pour tâche l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisations de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectués et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Le laboratoire de contrôle qualité dans lequel nous avons effectué notre stage est muni du matériel et des salles suivantes :

- **Salle des réactifs** : C'est la salle où l'on stocke les réactifs utilisés lors de contrôle des échantillons, on trouve des réactifs solides, liquide et microbiologique, tous les réactifs stockés doivent être bien étiquetés afin d'éviter tout risque liée à l'incendie ou à l'explosion.
- **Salle de stabilité** : Pour étudier la stabilité des médicaments et découvrir comment un produit pharmaceutique ou une substance active se modifie dans des conditions données (température, humidité de l'air, lumière) pendant une période déterminée. Les résultats détermineront entre autres la durée de vie et les conditions de stockage recommandées d'une substance active ou d'un médicament.
- **Salle de pesée** : C'est la salle dans laquelle on pèse les réactifs nécessaires, à l'aide des balances analytiques pour préparer la solution standard.
- **Salle microbiologique** : C'est la salle dans laquelle on fait des contrôles microbiologiques dans l'optique de savoir si notre échantillon est contaminé par des microorganismes.
- **Salle d'instruments** : C'est la salle dans laquelle se trouvent les différents appareils d'identification et de séparation tel que l'UV-VISIBLE, L'HPLC, IR.
- **Laverie physico-chimique** : C'est la salle dans laquelle on lave les différents matériels utilisés lors de contrôle des échantillons (pipettes, fioles, béchers .....etc.).

### a. Le matériel




Lors de contrôle du Zynax 500mg on a utilisé le matériel suivant :




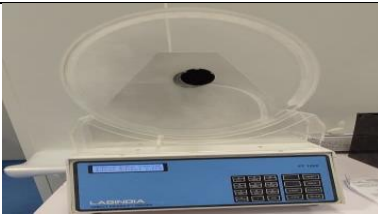

- Balance analytique
- Agitateur magnétique
- Bain à ultrason

- PH mètre
- Centrifugeuse
- HPLC
- Dissolutest
- Spectrophotomètre UV-VISIBLE

**b. Les équipements utilisés lors des différents contrôles**

**Tableau 1** : Les équipements utilisés lors des différents contrôles

N° de l'appareil	Nom de l'appareil	Marque	Intérêt	Photos
1	HPLC	Labindia	L'HPCL permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange	
2	UV-Visible	Labindia	Permet d'identifier les groupes fonctionnels ou de confirmer l'identité d'un composé en comparant le spectre d'absorbance	
3	balance analytique	Starios	Permet de peser les quantités nécessaires en matières premières	

4	Dissolutest	Labindia	Il permet de suivre la biodisponibilité du médicament dans l'organisme.	
5	appareil de désagrégation	Labindia	Il permet de déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger dans un temps prescrit et en milieu approprié (37 °C)	
6	Duromètre	Labindia	Il est destiné à déterminer, la force minimale pour laquelle le comprimé va être endommagé et à vérifier la conformité de l'épaisseur	
7	Friabilimètre	Labindia	Il est destiné à déterminer, la perte en masse des comprimés	
8	Dessiccateur pour étanchéité	Labindia	Il sert à contrôler l'étanchéité des blisters	

### 3. METHODE DE FABRICATION

#### 3.1 Composition du médicament

Zynax 500 mg est un médicament générique sous forme de comprimé pelliculé à base de céfuroxime axétil.



Figure 2 : Boite de Zynax 500 mg

#### 3.2 Formule de fabrication

##### 3.2.1 Définition :

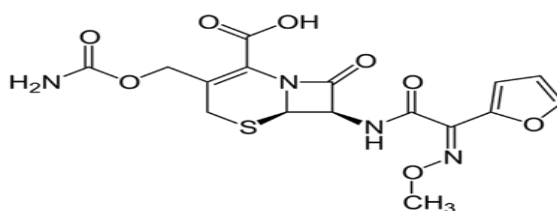
La formulation d'un médicament correspond à l'ensemble des substances qui entrent dans sa composition, on distingue deux types :

- **Le principe actif** : La substance qui confère au médicament des propriétés thérapeutique, curative ou préventives ou qui sert à faire un diagnostic
- **Les excipients** : C'est toutes autre substances que le PA, qui doit être inertes vis-à-vis de ce dernier dont le rôle est de faciliter l'administration, la conservation et le transport du PA jusqu'à son site d'absorption. [5]

##### 3.2.2 Les différents composés de ZYNAX 500 mg :

###### ➤ Principe actif

- **Céfuroxime axétil** : C'est la substance active qui confère au comprimé les propriétés antibactériennes.

❖ **Formule chimique :**

**Figure 3 :** Formule chimique de céfuroxime [11]

❖ **Formule brute:** C<sub>16</sub> H<sub>16</sub> N<sub>4</sub> O<sub>8</sub> S❖ **Nom IUPAC :**

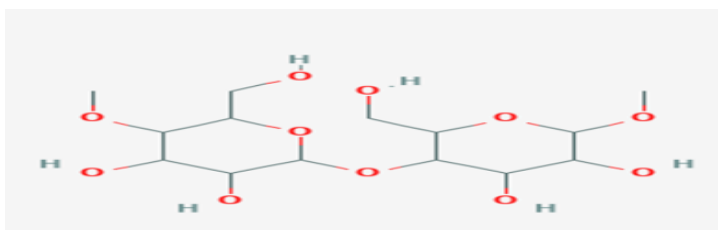
Acide (6R, 7R) -3{[aminocrboxyl] oxy} méthyl} -7-{{{(2Z) -2(furan-2-yl) -2-(méthoxymino) acétyl}amino}-8oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0] oct-2-éne-2-carboxylique.

❖ **Masse molaire :** 424,385±0,022g/mol

C : 45,28%, H : 3,8%, N : 13 %, O : 30,16%, S : 7.56%.

➤ **Excipients :**

- **Cellulose microcristalline 102 (diluant/liant) :** Il joue un double rôle, d'une part il permet le remplissage de manière à atteindre le volume de poudre nécessaire pour l'obtention d'un comprimé et de l'autre part, il lie les particules qui ne peuvent se lier entre elle sous la seule action de la pression. [12]

❖ **Formule chimique :**

**Figure 4 :** Formule chimique de la cellulose microstalline [13]

❖ **Formule brute** : C<sub>14</sub> H<sub>26</sub> O<sub>11</sub>

❖ **NOM IUPAC** :

2- [4,5-dihydroxy-2-(hydroxy méthyl) -6-méthoxyoxan-3-yl] oxy-6-(hydroxy méthyl) -5-méthoxyoxane-3,4-diol.

❖ **Masse molaire** 370,35 g/mol.

**Croscarmellose sodique (désintégrant)** : IL est employé afin d'assurer une rupture rapide des particules élémentaires et faciliter la libération de PA.

❖ **Formule chimique**

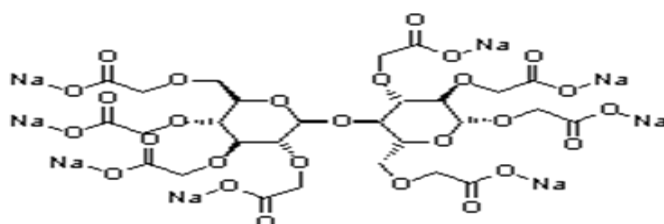


Figure 5 : Formule chimique de croscarmellose sodique. [14]

❖ **Formule brute** : C<sub>28</sub>H<sub>30</sub> Na<sub>8</sub> O<sub>27</sub>

❖ **Masse molaire** : 982,44g/mol.

- **Lauryl sulfate de sodium (lubrifiant)** : Utilisé pour atténuer les frictions au niveau de la paroi de la matrice et éviter le collage de la poudre sur les poinçons. [15]

❖ **Formule chimique**

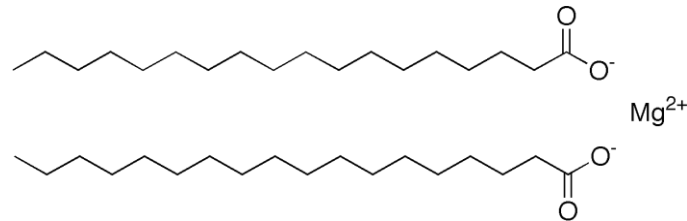


Figure 6 : Formule chimique de lauryl sulfate de sodium. [16]

- **Aérosil (anti agglomérant)** : Limite l'agglutination des particules de poudre pour assurer sa fluidité.

- **Huile de coton hydrogénée (lubrifiant)** : Améliore la fluidité du grain, donc du remplissage de la chambre de compression, comme il est utilisé pour sa capacité à prolonger la durée de conservation.
- **Stéarate de magnésium (anti agglomérant)** : Utilisé pour atténuer les frictions au niveau de la paroi de la matrice et éviter le collage de la poudre sur les poinçons.

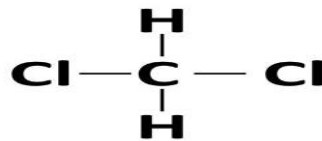
❖ **Formule chimique**



**Figure 7** : Formule chimique de stéarate de magnésium [17]

- **Opadray** : Utilisé dans le pelliculage pour préparer la solution de pulvérisation.
- **Dichlorométhane** : C'est un solvant idéal pour les procédés chimiques grâce à son caractère et sa capacité à dissoudre de nombreux composés organique

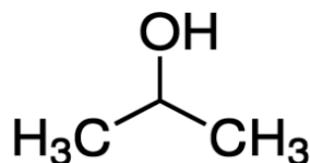
❖ *Formule chimique*



**Figure 8** : Formule chimique de dichlorométhane [18]

- **Isopropanol** : Il est utilisé dans l'industrie comme décapant, dégraissant et dissolvant.

❖ *Formule chimique*



**Figure 9** : Formule chimique de l'isopropanol

### 3.3 Préparation du produit :

#### 3.3.1 La pesée :

La première étape de production d'une forme pharmaceutique, se manifeste dans la pesée des matières premières. Cette opération se déroule dans la centrale de pesée sous une hotte munie d'un flux d'air laminaire qui aspire la poussière de la poudre afin d'éviter toute contamination.

Cette opération se fait en présence des équipements adéquats et parfaitement adaptés comme

- Balances de précision
- Des contenants adéquats (sacs, carton, Fux...etc.)
- Un flux d'air laminaire : pour éviter toutes contaminations bactériennes
- Etiquette mentionnant le nom, le lot, la quantité de la matière première
- Une tenue spécifique (combinaison, gants, lunette, bavette, charlotte, surchaussure).

#### ✓ L'opération de pesée :

Avant de lancer la pesée il faut s'assurer :

- De la propreté du local, la hotte de pesée, des balances et du matériel utilisé (pelles, flexibles, congés).
- Que les conditions atmosphériques (pressions différentielles du local de pesée/locaux adjacents, l'humidité relative et la température) sont conformes.
- Vérifier l'identité des intrants fournis selon le BSM et le DL correspondant.
- Vérifier l'étiquetage des contenants (identification, conformité avec N° de contrôle).
- Vérifier la présence des tickets d'identification et de nettoyage (local/équipement).
- Vérifier la propreté du matériel de pesée.
- Procéder à la pesée des MP une par une à l'aide d'une pelle sous la hotte de pesée changeant la pelle pour chaque produit.
- Peser les matières selon la formule de pesée sur la balance Sartorius, portée (min=50g max=64 kg).
- Peser dans un double sac transparent (capacité des sacs **25 kg et de 1.5kg**).

- Éditer deux tickets de pesée de chaque sac de MP pesée et les viser.
- Mettre les tickets de pesée entre les deux sacs de chaque matière correspondante.
- Introduire à l'aide de la douchette et pour chaque matière pesée la quantité figurant sur son étiquette de pesée.
- Effectuer la vérification des contenants pesés et fermés.
- Disposer les contenants pesés sur la palette blanche en PVC dédiée au lot de PF.
- Filmer et éditer un bon de palette de livraison MP.
- Joindre au dossier le BSM.
- Transférer la palette dans la salle de réconciliation appropriée accompagnée du DL.
- Peser les quantités restantes dans les contenants de MP entamés (retour).
- Imprimer et coller l'étiquette de pesée sur le contenant faisant objet de retour.
- Renseigner et apposer l'étiquette INCOMPLET sur le contenant faisant objet de retour.
- Transférer les quantités restantes après pesée des MP (les retours) au SAS Retour MP.
- A la fin de cette l'étape, prélever les étiquettes de nettoyage et d'identification et les joindre au dossier.

### 3.3.2 Tamisage :

Le tamisage consiste à séparer les particules d'une poudre, en les faisant passer à travers une maille de tamis ; sachant que les poudres passées ont des dimensions inférieures à la maille du tamis comme il permet de définir la granulométrie d'une poudre ; qui peut avoir un impact important sur la compressibilité de celle-ci.

Il existe plusieurs types de tamisage mais dans notre étude on a utilisé que deux types qui sont :

- **Tamisage de sécurité** : Il permet d'éliminer d'éventuels corps étrangers dans la matière à utiliser. Ce tamisage rapide se fait sur un tamis à mailles relativement grosses
- **Le tamisage granulométrique** : Il permet d'éliminer les particules dont la taille est supérieure à celle des mailles du tamis. Au contraire, le tamisage peut aussi permettre de récupérer les particules d'une taille supérieure. Ainsi, un double tamisage est envisageable pour récupérer des poudres d'une taille particulière.

Avant de lancer le mélange il faut s'assurer :

- De la propreté du local, l'élévateur mélangeur, bins/mélangeur bins, propreté du tamiseur et de ces grilles **35 mesh** et **1 mm**.
- Que les conditions atmosphériques (pressions différentielles du local de tamisage /locaux adjacents, l'humidité relative et la température) sont conformes

✚ **Utiliser le tamiseur et l'élévateur mélangeur bins selon le mode d'utilisation en vigueur.**

### 3.3.3 Le mélange :

#### a- Préparation du mélange 1 :

- Mélanger géométrique **1.2 kg de Silice colloïdale anhydre avec 4.932 kg** de céfuroxime axétil et tamiser à travers une grille de **0.8mm**.
- Charger dans le bin de 600 L selon l'ordre d'incorporation suivant :
  - **60 kg** de céfuroxime axétil.
  - **6.132 kg** ((1.2 + 4.932) kg de Silice colloïdale anhydre tamisé avec **céfuroxime axétil**
  - **14.932 kg céfuroxime axétil:**
- Mélanger le contenu de Bin pendant 5 min a une vitesse de 18 RPM
  - ✓ Vitesse du mélange : **18 RPM**
  - ✓ Temps de mélange : **5 min**

#### b- Préparation du mélange 2 :

- Charger dans le bin de 600 L selon l'ordre les intrants suivant :
  - **17.820 kg** de cellulose microcristalline AVICEL PH105
  - **8.700 kg de croscarmellose sodique**
  - **0.792 kg de lauryl sulfate de sodium**
- Mélanger le contenu de Bin pendant 10 min a une vitesse de 18 RPM
  - ✓ Vitesse du mélange : **18 RPM**
  - ✓ Temps de mélange : **10 min**

### 3.3.4 Compactage et broyage :

#### ➤ Le compactage :

Le compactage est une opération qui permet de transformer la poudre en grain grâce à un compacteur

Dans le cas de notre étude le mélange de poudre obtenue étant très fin subit deux compactages afin de densifier encore plus le grain.

- ✓ **Compactage 1** : Le premier compactage, donne des comprimés grossiers appelés 'briquettes'. Ces dernières sont ensuite broyées et calibrées pour donner des granulés.
- ✓ **Compactage 2** : Les granulés obtenus lors du premier compactage n'étant pas de poids approprié, subissent un deuxième compactage, puis un broyage pour donner des granulés plus dense.

Avant de lancer le compactage il faut s'assurer :

- De la propreté du local, compacteur, broyeur et la grille 1.2 mm
  - Que les conditions atmosphériques (pressions différentielles du local de compactage /locaux Adjacents, l'humidité relative et la température) sont conformes.
- Charger le mélange à sec dans le compacteur et régler les paramètres de compactage :
- ✓ Pression de compactage : **99 KN/cm**
  - ✓ Vitesse de la vis horizontale N° 1 : **10 -15 RPM**
  - ✓ Vitesse de la vis horizontale N° 2 : **6 - 8 RPM**
  - ✓ Vitesse de la vis verticale : **10 -15 RPM**
  - ✓ Distance entre les Rolls : **2.65 mm**
  - ✓ Vitesse Rolls : **01 RPM**

✚ Utiliser le compacteur LBB BOHLE et le broyeur selon le mode d'utilisation en vigueur.

#### ➤ Le broyage :

Le broyage est une opération qui permet de diminuer la taille des particules d'une poudre, grâce à une contrainte mécanique.

La taille des particules, dépend de plusieurs facteurs comme la vitesse de dissolution, l'homogénéité de répartition des mélanges pulvérulents, la stabilité des dispersions, la plus ou moins bonne conservation des produits, la biodisponibilité des PA. Ou encore d'éventuelles interactions physico-chimiques.

➤ **Calibrage :**

Le calibrage est une opération qui consiste à réduire la taille de particules ou d'agglomérats grossiers par des moyens mécaniques appropriés.

Avant de lancer le broyage, il faut :

- ✓ Vérifier l'intégrité de la grille
- ✓ Broyer les briquettes avec une grille de **1.2 mm**
- ✓ Vitesse 300 RPM
- ✓ Charger les granules dans le Bin.

### 3.3.5 Lubrification et mélange final

➤ **Lubrification :**

C'est l'étape où l'on ajoute le lubrifiant au mélange afin d'améliorer l'écoulement du grain et donc le remplissage de la chambre de compression qui conditionne l'uniformité de masse, il permet également la réduction de l'adhésion du grain aux poinçons et à la matrice.

➤ **Mélange final**

Les granulés broyés et le lubrifiant sont placés dans un mélangeur, ce dernier reste actionné jusqu'à l'homogénéisation complète des composés.

L'objectif de cette opération est l'obtention d'un mélange final qui possède une fluidité adéquate pour la compression et la répartition homogène du principe actif/excipients

Avant de lancer la lubrification et le mélange final il faut s'assurer :

- De la propreté du local, l'élévateur mélangeur bins/mélangeur bins, propreté du tamiseur et de ces grilles 35 mesh.
- Que les conditions atmosphériques (pressions différentielles du local de tamisage/locaux adjacents, l'humidité relative et la température) sont conformes.

- ✓ Utiliser l'élevateur mélangeur bins selon le mode d'utilisation en vigueur
- ✓ Tamiser la Silice colloïdale anhydre aérosol : 1 sac de 0.5 kg via la grille 0.8mm
- ✓ Tamiser l'huile de coton hydrogénée : 1 sac 0.536 via la grille de 0.5mm
- ✓ Charger les granules broyés dans le Bin
- ✓ Rajouter :
  - **7.52 kg** de cellulose microcristalline AVICEL PH102
  - **3kg** de croscarmellose sodique
  - **0.5 kg** de silice colloïdale anhydre AEROSIL tamisé
  - **0.536 kg** d'huile de coton hydrogénée tamisé
- ✓ Mélanger :
  - Vitesse de mélange : **18 RPM**
  - Temps de mélange : **10 min**
- ✓ Déconnecter le BIN et désinfecter sa surface à l'aide d'un chiffon imbibé d'alcool
- ✓ Peser le BIN à l'aide de la balance Platform :  $P_1 = \text{poids brut du BIN plein}$
- ✓ Peser le BIN à vide :  $P_0$
- ✓ Calculer le poids net du grain  $P_G : P_G = P_1 - P_0$

### 3.3.6 Compression

#### ➤ Définition :

C'est une opération qui consiste à faire subir une pression à des particules (poudre, mélange pulvérulent, grain) afin d'aboutir à des comprimés.

Dans notre étude le type de presse utilisée est la presse rotative qui est constitué de :

- ✓ Une trémie.
  - ✓ Sabot (qui contient des hélices pour racler les poudres ainsi qu'un distributeur pour la distribuer dans les matrices).
  - ✓ Une tourelle (qui portent les poinçons supérieurs, les poinçons inférieurs, et les matrices).
  - ✓ Dépoussiéreur.
  - ✓ Détecteur de métaux.
- . Au niveau d'une presse rotative l'ensemble poinçons et matrices se déplace horizontalement tandis que la trémie et le sabot sont fixes.

La compression se fait de façon continue et progressive donc elle est moins brutale et elle se fait sur les deux faces du comprimé, ce qui lui donne les caractéristiques souhaitées en termes de forme, épaisseur et dureté.

Le cycle de compression comprend 5 étapes :

- ✓ **L'alimentation** : Après avoir alimenté la trémie par le grain ces derniers seront évacués par le sabot qui contient un racleur sous forme d'hélice, les granulés sont ensuite distribués dans les matrices, le poinçon supérieur est relevé tandis que le poinçon inférieur est en position basse (position réglée avec précision par un système de vis pour laisser libre un volume appelé chambre de compression).
- ✓ **L'arasage** : Dans cette étape les deux poinçons sont dans la même position est cette opération se fait lorsque le sabot se déplace horizontalement en arasant la poudre au niveau supérieur de la matrice c'est ce qu'on appelle le réglage de masse
- ✓ **Pré-compression** : Cette opération se fait lorsque le poinçon supérieur pénètre dans la matrice, cette pré-compression va permettre de chasser l'air contenue dans les granulés.
- ✓ **La compression** : Dans cette opération le poinçon inférieur est immobile tandis que le poinçon supérieur descend brutalement sur les granulés pour les comprimer en exerçant une force
- ✓ **Ejection** : Dans cette étape le poinçon supérieur est soulevé et revient à sa position initiale tandis que le poinçon inférieur éjecte le comprimé au niveau supérieur de la matrice, le sabot revient à sa position de départ en déplaçant le comprimé vers une goulotte d'évacuation pour arriver au dépoussiéreur. Les comprimés formés passent dans un détecteur de métaux, ils sont ensuite remplés dans des lots correspondants.

- Les comprimés non-conformes sont éjectés, par un déflecteur de sort.

Avant de lancer la compression il faut s'assurer :

- De la propreté du local, compresseuse S250 SMART, détecteur de métaux, Dépoussiéreur et l'aspirateur.

- Que les conditions atmosphériques (pressions différentielles du local de compression / locaux adjacents, l'humidité relative et la température) sont conformes.

➤ **Préparation du produit :**

- Transférer le BIN vers le local de compression.
- Utiliser la compresseuse S250 SMART selon le mode d'utilisation en vigueur.
- Montage du format et des pièces formats.
  - ✓ Format : Poinçons oblongs de **18\*7.8 mm** avec une barre de cassure.
- Déclencher l'aspirateur.
- Déclencher le détecteur de métaux.
- Régler les paramètres de compression à l'aide des galets de réglage.
- Mentionner la hauteur des chambres correspondantes aux galets suivants :
  - ✓ Galet de réglage pré compression ou hauteur du méplat pré compression
  - ✓ Galet de réglage compression ou hauteur de la chambre de compression
  - ✓ Galet de réglage poids ou profondeur de remplissage
  - ✓ Galet ajustage poids
- Comprimer à faible vitesse
- Vérifier l'aspect des comprimés obtenus **Aspect des comprimés** : « comprimé biconvexe, oblong de couleur blanche avec une barre de cassure ».
- Vérifier le poids moyen sur 20 comprimés qui doit être compris entre **902.902 mg ± 3**  
Soit [**875.814 -929.989**] mg.

Une fois tous les paramètres sont conformes :

- Démarrer la compression en mode automatique
- Mentionner ici le poids moyen au démarrage de la compression.
- Mentionner la cadence de la compression.

Au cours de la compression :

- Renseigner La fiche de suivi de la compression et la fiche de suivi du poids moyen.
- Recueillir les comprimés dans des fux dédiés préalablement muni de doubles sacs en plastique transparent et d'une étiquette d'identification fux
- Peser chaque fut vide (la tare), et mentionner la tare sur l'étiquette fux.

- Sceller les sacs pleins et les futs avec une attache inviolable.
- Peser chaque fut plein (poids brut).
- Identifier chaque fut avec une étiquette d'identification fux renseignée et visée.
- Renseigner **la fiche de présentation du VRAC** pour chaque fût plein.

A la fin de l'étape compression, calculer le rendement de la compression.

### **3.3.7 Pelliculage :**

C'est une opération qui consiste à couvrir un noyau (un comprimé nu) avec des agents filmogènes, le séchage de ces derniers permet de former une fine pellicule à l'ordre de quelques dizaines de microns d'épaisseur, ce qui permet de protéger le comprimé des facteurs extérieurs tel que la lumière, l'humidité, l'oxygène pour masquer son gout désagréable, et modifier la libération de PA.

#### **a- Préparation du local de pelliculage :**

Avant de lancer le pelliculage il faut s'assurer :

- De la propreté du local, pelliculeuse et cuve de préparation de la solution de pelliculage
- Que les conditions atmosphériques (pressions différentielles du local de pelliculage/locaux adjacents, l'humidité relative et la température) sont conformes.

#### **b- Préparation de la turbine**

Régler les paramètres de préchauffage comme suit :

- Température d'entrée d'air : 50-60°C
- Relever la température de sortie d'air
  - ✓ Quantité d'air entrant 25-30 m<sup>3</sup>/h
  - ✓ Dépression turbine : -10 mmH<sub>2</sub>O à 25 mmH<sub>2</sub>O
  - ✓ Vitesse turbine : 4 RPM
  - ✓ Temps de préchauffage : 15-25 min
- Relever la température de sortie d'air
- Contrôler la stabilité de la température du lit.

**c- Préparation de la solution de pelliculage :**

Dans la cuve de préparation de la solution de pelliculage

- Verser **54 kg** de l'isopropanol
- Saupoudrer **8.1 Kg** de l'opadry-ii blanc oy-s-9622
- Ajouter **54 kg** du dichlorométhane.
- Mélanger à l'aide d'un agitateur à hélice pendant 45 min
- Vérifier l'aspect de la solution qui doit être blanche homogène.

**d- Pulvérisation :**

- Charger les comprimés nus dans la turbine de pelliculage.
- Saturer le circuit de pulvérisation avec la solution de pelliculage.

Lorsque la température du noyau atteint 40°C procéder à la pulvérisation de la solution de pelliculage :

- ✓ Vitesse turbine : 3 RPM
- ✓ Quantité d'entrée d'air : 25-30 m<sup>3</sup>/h
- ✓ Débit de la pompe de pelliculage : 300-600 mg/mn
- ✓ Vitesse de la pompe de pelliculage : 10-18 RPM
- ✓ Pression d'atomisation : 1.2 -1.50 Bar
- ✓ Température d'air d'entrée : 35 ±5°C
- ✓ Distance noyaux/pistolets :30...cm
- Contrôler le poids du comprimé à la consommation de ½ de la solution de pelliculage.
- Arrêter la pulvérisation de la solution lorsque le poids moyen du comprimé atteint la fourchette de : 929,989 mg ±5% [883,489 - 976,488] mg.
- Mentionner le poids à la fin du pelliculage.

**NB :** Le gain massique doit être 3% par rapport au poids moyen du comprimé nu.

**e- Séchage :**

- ✓ Vitesse turbine : 4-6 RPM
- ✓ Quantité d'entrée d'air : 25-30 m<sup>3</sup>/h
- ✓ Température d'entrée d'air : 30-40 °C
- ✓ Temps de séchage : 10 min.

**f- Refroidissement :**

- ✓ Vitesse turbine : 4-6 RPM
  - ✓ Quantité d'entrée d'air : 25-30 m<sup>3</sup>/h
  - ✓ Température d'entrée d'air : 15- 20°C
  - ✓ Temps de refroidissement : 15 min.
- Arrêter le refroidissement lorsque la température du noyau atteint les 30°C
  - Récupérer les comprimés pelliculés dans des sacs en Polyéthylène les fermer et les mettre dans des futs en PEHD
  - Renseigner la fiche de présentation du vrac.

A la fin de l'étape de pelliculage calculer le rendement.

**3.3.8 Le conditionnement****a- Le conditionnement primaire :**

Le conditionnement primaire désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct qui est dans notre cas le blister, ce dernier doit satisfaire certaines conditions telles que l'inertie et la conservation.

Avant de lancer la Blistereuse, il faut s'assurer :

- De la propreté du local, blistereuse
- Que les conditions atmosphériques (pressions différentielles du local de blistereuse/locaux adjacents, l'humidité relative et la température) sont conformes.

 **Utiliser la blistéreuse marchesini selon le mode d'utilisation en vigueur**

- Monter le format ZYNAX ® 500 mg Comprimé pelliculé/ boîte de 08 comprimés
- Monter les caractères de marquage : N° de lot et date d'expiration.
- Monter les bobines de PVC/PVDC transparent et d'Aluminium ZYNAX ® 500 mg Comprimé pelliculé.
- Sélectionner programme du ZYNAX ® 500 mg Comprimé pelliculé / boîte de 08 comprimés sur le panel de la machine
- Effectuer les réglages machine à vide
- Régler le variateur de vitesse de la machine à la cadence : 200 coups/min
- Régler la température de thermoformage : [125 °C- 135 °C] °C
- Régler la température de thermo scellage : [165 °C - 175 °C] °C
- Remettre le compteur de blisters à zéro

En fin de réglage :

- Vérifier sur 20 blisters successifs :
  - ✓ L'aspect du PVC/PVDC transparent (alvéoles) et du scellage.
  - ✓ La qualité du marquage des blisters.
  - ✓ La qualité de la découpe
- Faire un prélèvement de blisters vides et le transmettre à l'IPC pour test d'étanchéité
- Lancer un blister vide composté (spécimen).
- Agrafier le spécimen du premier blister vide et composté sur la fiche spécimen blisters et le faire valider par le responsable conditionnement et l'assurance qualité produit.
- Coller et faire valider un spécimen de blisters vide compostés sur la fiche spécimen blisters à chaque changement de bobine d'aluminium imprimé
- Alimenter la machine en comprimés, en respectant l'ordre chronologique croissant de la numérotation des fûts.
- Joindre au dossier de lot l'étiquette d'identification produit de chaque fux de comprimés conditionnés.
- Faire un prélèvement de blisters remplis pour contrôle du test d'étanchéité
- Sans arrêter la thermo formeuse, produire une quantité suffisante de blisters pleins afin de régler l'encartonneuse.
-

Au cours du conditionnement primaire :

- Renseigner la fiche de suivi du conditionnement primaire.
- Contrôle des blisters : Au cours du conditionnement primaire, faire des prélèvements sur les blisters à leur sortie de la thermo formeuse et effectuer les contrôles selon :
  - ✓ La fiche de contrôle en cours de conditionnement primaire (production).
  - ✓ La fiche test d'étanchéité (production).

A la fin de l'étape, prélever les étiquettes de nettoyage et d'identification et les joindre au dossier.

En fin de l'étape de conditionnement primaire s'assurer que toutes les étiquettes d'identification des futs soient jointes au DL.

#### **b- Conditionnement secondaire**

Le conditionnement secondaire est en général un étui dans lequel sont introduits un ou plusieurs conditionnements primaires, une notice ou livret et parfois un accessoire (cuillère, seringue doseuse, .....etc.)

Avant de lancer l'encartonneuse, il faut s'assurer :

- De la propreté du local, encartonneuse
- Que les conditions atmosphériques (pressions différentielles du local de l'encartonneuse/locaux adjacents, l'humidité relative et la température) sont conformes.

 **Utiliser l'encartonneuse CAM selon le mode d'utilisation en vigueur.**

#### **➤ Alimentation de l'encartonneuse :**

- Vérifier l'identité des étuis avant d'alimenter la machine.
- Alimenter la machine en étuis plats.

➤ **Alimentation de la plieuse notices :**

- Vérifier l'identité des notices avant d'alimenter la machine.
- Alimenter la machine en notices plate.

➤ **Alimentation de la vignetteuse :**

- Vérifier l'impression des vignettes (désignation / N° de lot / date de fabrication / date d'expiration / N° D.E : 20/ 13B 296 / 035).
- Alimenter la machine en vignettes imprimées.

➤ **Alimentation de la ligne en caisses américaines :**

- Préparer, en sortie d'encartonneuse, les caisses américaines à étiqueter et à remplir manuellement, à raison de 152 unités de vente par caisse, au fur et à mesure du déroulement des opérations de conditionnement.

➤ **Montage et réglage de l'encartonneuse :**

- Monter les poussoirs à **01 blister / boîte**.
- Monter les caractères de compostage (N° de lot, date de fabrication et date d'expiration).
- Remettre le compteur d'étuis à zéro.
- Sélectionner le programme en cours sur le panel de l'encartonneuse.
- Mettre en marche le lecteur code à barre.
- Effectuer les réglages machine.
- Mentionner ici la cadence de l'encartonneuse.

➤ **Validation de la première boîte :**

En fin de réglage et avant démarrage lancer le conditionnement de la première boîte et la faire valider par le responsable de conditionnement, l'IPC et l'assurance qualité, en vérifiant les paramètres suivants :

- La qualité du compostage de l'étui : N° de lot, FAB et PER,
- La présence de la notice et la qualité de son pliage/ N° DE 20/ 13B 296 / 035
- La présence, la qualité et le nombre de blisters (01 blister par boîte).

**NB :** La première boîte validée sera transmise avec les échantillons du contrôle qualité à la validation de la première unité de vente par l'IPC et l'AQP (autorisation de démarrage).

- Coller le premier spécimen étui composté, notice pliée, vignette et étiquette caisse sur fiche spécimen des AC II aire des unités de vente à chaque changement de caisse
- Coller un spécimen étui composté, notice pliée sur la fiche spécimen des AC II aire des unités de vente à chaque changement de caisse.
- Coller un spécimen de vignette sur la fiche spécimen vignette à chaque changement de bobine.

**NB :** En cas de besoin supplémentaire en fiche, coller au verso.

Au cours du conditionnement secondaire renseigner :

- La fiche de suivi du conditionnement secondaire.
- La fiche mise en caisse.

➤ **Contrôle des unités de vente :**

Au cours du conditionnement secondaire, faire des prélèvements sur les unités de vente à leur sortie de l'encartonneuse et effectuer les contrôles selon :

- La fiche de contrôle en cours de conditionnement secondaire (production)
- Un échantillonnage des unités de vente au cours du conditionnement (début, milieu, fin) doit être effectué par l'analyste IPC en renseignant :
- La fiche d'échantillonnage des unités de vente au cours de conditionnement.
- Le bon de prélèvement PF.

**NB :** Joindre le bon de prélèvement PF renseigné au dossier de lot.

Chaque caisse remplie à raison de 152 unités de vente par caisse, fermée, avec l'étiquette caisse renseignée est placée sur une palette à raison de **40 caisses** par palette.

## 4. METHODES DE CONTROLE :

### 4.1 Contrôle physico-chimique du PA céfuroxime

#### 4.1.1 Echantillonnage

Dès l'arrivée des MP dans le magasin en provenance du fournisseur, le responsable assurance qualité va leur coller une étiquette « quarantaine ». L'agent de prélèvement va faire des prélèvements des lots réceptionnés et les acheminer vers le laboratoire de contrôle qualité pour le contrôle et l'identification selon des méthodes d'échantillonnages adaptées à celles décrites et mentionnées dans la pharmacopée.

Si les résultats obtenus sont identiques à celle escomptées, le responsable de laboratoire contrôle qualité va coller sur les lots de ces matières premières une étiquette verte « Accepté », donc ils sont aptes à une éventuelle préparation pharmaceutique.

Dans le cas contraire, le responsable contrôle qualité colle une étiquette rouge qui signifie que notre matière première est inapte pour une éventuelle préparation pharmaceutique.

#### 4.1.2 Caractérisation

##### 4.1.2.1 L'aspect :

L'aspect de la poudre de céfuroxime axétil est vérifié visuellement et concerne généralement la couleur et la forme.

**Norme :** Poudre cristalline, de couleur blanche.

##### 4.1.2.2 Test de solubilité :

Les tests de solubilité de céfuroxime axétil sont décrits dans un rapport ou un certificat d'analyse fourni par le fournisseur de la matière première, selon les normes de la pharmacopée européenne.

**Norme :** Soluble dans l'acétone, légèrement soluble dans l'éthanol pure, peu soluble dans le chloroforme et le méthanol, insoluble dans l'eau.

## 4.2 Contrôle du comprimé en cours de compression :

### 4.2.1 Contrôle d'aspect

#### 4.2.1.1 Sur le comprimé nu :

Sur un échantillon de 10 comprimés, nous avons vérifié la conformité de l'aspect de ces derniers par rapport aux spécifications décrite dans le dossier de lot, l'aspect des comprimés doit répondre aux spécifications suivantes :

- La forme régulière et l'intégrité du comprimé (absence de décapotage ou de clivage)
- La surface lisse sans cassure ni fissure ni bosse
- L'uniformité de couleur du comprimé (absence de taches ou particules étrangères).

#### 4.2.1.2 Sur le comprimé pelliculé

A la fin du pelliculage, sur un échantillon de 10 cp, nous avons vérifié la conformité de l'aspect par rapport aux critères ci-dessous :

- ✓ L'uniformité de la répartition de la couche de pelliculage sur les comprimés
- ✓ Absence d'érosion du bord des comprimés
- ✓ Absence de taches ou de collage des comprimés
- ✓ Absence d'écaillage des comprimés

## 4.2.2 Contrôle du poids moyen et l'uniformité de masse des comprimés :

### 4.2.2.1 Le poids moyen

Le contrôle de poids moyen s'effectue sur 20 comprimés, d'un même lot, nous les avons pesés individuellement à l'aide d'une balance de précision et nous avons déterminé le poids moyen.

Le poids moyen doit être compris dans les normes inscrites sur le dossier de lot.

Dans notre cas la norme est :  $902,902 \pm 3\% \rightarrow [875.814 - 929.989]$ .

#### 4.2.2.2 Uniformité de masse

Les normes retenues pour le contrôle de l'uniformité de masse sont issues de celles de la pharmacopée européenne (8<sup>ème</sup> édition) en serrant les intervalles de tolérance par rapport à ceux de libération.

- **Pharmacopée européenne (8<sup>ème</sup> Edition) :**

Peser individuellement 20 unités, la masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau ci-dessous (T1) mais aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage (T2) :

**Tableau 2** : Normes des uniformités de masses des comprimés

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Limite de tolérance en IPC		Limite de libération	
		<b>T1</b>		<b>T2</b>	
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	Moins de 80%	7.5%	10%	10%	20%
	Plus de 80mg et moins de 250mg	5%	7.5%	7.5%	15%
	250mg et plus	3%	5%	5%	10%

La masse moyenne est supérieure à 250mg, elle est de l'ordre de 902.902 mg donc la masse individuelle de 2 au plus des 20 comprimés peuvent s'écarter de  $902.902 \pm 3\%$  mais aucun comprimé ne peut s'écarter de  $902.902 \pm 5\%$ .

#### 4.2.3 Contrôle de dureté

Le contrôle s'effectue sur un échantillon de 10 comprimés afin de déterminer la force minimale provoquant la rupture du comprimé par écrasement.

- **Mode opératoire :**

Placer le comprimé en longueur entre les mâchoires du duromètre, les résultats sont exprimés en newton ils doivent être compris entre [150 – 200] N, aucun comprimé ne doit avoir une dureté en dehors de cet intervalle.

**La norme** : La dureté [150 – 200] N

#### 4.2.4 Contrôle d'épaisseur :

Le contrôle s'effectue sur un échantillon de 10 comprimés choisis au hasard, le principe est de mesurer l'épaisseur de chaque comprimé à l'aide d'un duromètre.

**La norme :** L'épaisseur de comprimé Zynax 500 mg est de **6.6 mm ± 0.2** soit **[6.4 -6.8] mm**.

#### 4.2.5 Contrôle de friabilité

La friabilité est le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion sous l'effet de choc mécanique provoqué par le mouvement de rotation du friabilimètre.

Nous identifions deux cas de figures pour la taille de l'échantillon à analyser en fonction de la masse moyenne des comprimés

- ✓ Comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 650 mg : prélever un échantillon de 20 comprimés
- ✓ Comprimés de masse unitaires supérieure à 650 mg : prélever un échantillon de 10 comprimés.

#### • Mode opératoire :

Le test de friabilité s'effectue Chaque 2 heures et après chaque réglage machine il se fait comme suit :

- Prélever 20 comprimés,
- Peser les comprimés prélevés à l'aide d'une balance
- Noter la masse trouvée  $M_0$
- Mettre les cps dans le tambour de l'appareil réglé à 100 rotations soit 4min à 25 trs/min.
- Récupérer les comprimés à la fin de l'opération
- Peser les comprimés et noter la masse trouvée  $M$
- Calculer la perte de masse selon la formule suivante :

$$\text{Friabilité \%} = \frac{(M_0 - M)}{M_0} 100 \dots \dots \dots (1)$$

**Norme :** La perte de masse maximale acceptable doit être inférieure à 1%

#### 4.2.6 Test de désagrégation

- **Mode opératoire**

Le test de désagrégation s'effectue Chaque 2 heures il se fait comme suit :

- Prélever 6 comprimés.
- Placer chaque comprimé dans la colonne du panier.
- Mettre l'appareille en marche en utilisant comme liquide d'immersion le milieu spécifié à  $37\text{ C}^0 \pm 2\text{ C}^0$ .
- Remonter le porte-tube hors du liquide.
- Examiner l'état des unités soumises à l'essai.

Si 1 ou 2 des unités ne sont pas désagrégés répéter l'essai sur 12 unités supplémentaires.

Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 comprimés soumis à l'essai sont désagrégés.

**La norme :** Pour le comprimé nu le temps de désagrégation doit être :  $\leq 15\text{min}$

Pour le comprimé pelliculé le temps de désagrégation doit être :  $\leq 30\text{min}$

- **Tableau récapitulatif**

**Tableau 3 :** Récapitulatif des fréquences de contrôles in process

Paramètre à contrôler	Echantillonnage	Fréquence de contrôle
Aspect	10 comprimés	Chaque 30 min et après chaque réglage machine
Poids moyen	20 comprimés	Chaque 30 min et après chaque réglage machine
Uniformité de masse	20 comprimés	Chaque 30 min et après chaque réglage machine
Dureté/épaisseur/diamètre	10 comprimés	Chaque 30 min et après chaque réglage machine
Friabilité	6.5 g	Chaque 2 heures et après chaque réglage machine
Délitement	6 comprimés	Chaque 2 heures

### 4.3 Contrôle en cours de conditionnement primaire

#### 4.3.1 Test d'étanchéité blister :

Placer 10 blisters dans un bécher contenant une solution colorée de bleu de méthylène (0.1g dans 1L d'eau distillée), puis placer le bécher dans un appareil sous vide pour créer une dépression d'environ 0.8 bar pendant 1 min, la pression normale est ensuite rétablie. Les blisters sont rincés et séchés avec de la gaze pour vérifier la pénétration de la solution dans l'alvéole ou entre l'aluminium et le PVC/PVDC.

**Norme :** Le nombre de blister non étanche ne doit pas dépasser 1 comprimé sur 10 blisters, sinon refaire le test d'étanchéité sur 20 blisters, dans ce cas le nombre de blisters non étanches ne doit pas dépasser 2 comprimés si le nombre de blisters non étanches dépasse 2 comprimés, le résultat n'est pas conforme.

#### 4.3.2 Contrôle physique des blisters :

Nous nous sommes assurés de la conformité de :

- L'aluminium correspondant au produit à conditionner
- L'impression sur l'aluminium (nom commercial du produit, dosage, Pharmalliance, nature et forme du produit en arabe et en français)
- Numéro de lot correspondant à celui de l'étiquette d'identification de la chaîne de conditionnement, l'étiquette du flux et le dossier de lot
- Date de péremption
- Nombre de comprimés par blister
- L'aspect du blister
- Le PVC/PVC correspondant

### 4.4 Contrôle en cours de conditionnement secondaire

Le contrôle s'effectue visuellement sur 2 boîtes prises au hasard au niveau du conditionnement secondaire.

Le démarrage du conditionnement secondaire n'est autorisé qu'après conformité de tous ses composants (vignettes, étuis, notices, étiquette, compostage, carton).

**4.4.1 Contrôle des vignettes :**

Nous avons vérifié :

- ✓ La mention vignette-Pharmalliance
- ✓ Nom du produit
- ✓ Le dosage
- ✓ DCI
- ✓ La présentation
- ✓ Contenance de la boîte
- ✓ Le numéro de la DE
- ✓ La date de fabrication
- ✓ La date d'expiration
- ✓ L'état de la vignette (déchiré, froissé, taché. etc.)
- ✓ Présence de la bande verte pour les produits remboursable et la bande rouge pour les produits non remboursables.

**4.4.2 Contrôle de l'étui :**

Nous avons confirmé que l'étui

- Est spécifique au produit conditionné, au nombre de blisters dans chaque étui propre, bien fermé non cabossé, non déchiré, non taché.
- Contient le tube, la notice, la vignette.
- Contient le numéro de lot date de fabrication et d'expiration.
- Contient le nom commercial du produit, DCI, la nature et la forme du produit, contenance de la boîte, numéro d'enregistrement, toutes ces informations doivent être écrite en arabe et en français.

**4.4.3 Contrôle de la notice**

Nous avons vérifié que la notice :

- Correspond au produit à conditionner
- Contient le nom commercial du produit, DCI, la nature et forme du produit, contenance numéro d'enregistrement, toutes ces informations doivent être mentionnées en arabe et en français.
- Présente, propre, bien imprimée et bien pliée
- Il y a une seule notice dans une boîte.

#### 4.4.4 Contrôle des caisses :

Nous avons vérifié l'état de la caisse et que l'étiquette caisse contient :

- Impression, désignation.
- Logo.
- Code pH du produit.
- Nom du produit.
- DCI.
- Présentation.

Nous avons également vérifié :

- Le nombre de boîte par caisse.
- La contenance de la boîte.
- La date de fabrication.
- La date de péremption.
- PPA. Prix.

#### 4.4.5 Contrôle de bon de palette

Nous avons vérifié :

- La désignation.
- N<sup>0</sup> de lot.
- N<sup>0</sup> de palette.
- L'état.

### 4.5 Contrôle du produit fini :

#### 4.5.1 Contrôle physico-chimique

##### 4.5.1.1 Aspect du comprimé pelliculé

Le contrôle se fait visuellement en vérifiant la conformité de l'aspect par rapport aux critères ci-dessous :

- ✓ L'uniformité de la répartition de la couche de pelliculage sur le comprimé
- ✓ La forme oblongue biconvexe du comprimé
- ✓ La couleur blanche du comprimé

#### 4.5.1.2 Uniformité de masse :

La masse individuelle de 02 ou plus des 20 comprimés peuvent s'écarter de la masse moyenne qui est de l'ordre  $929.989 \pm 5\%$  mais aucun comprimé ne peut s'écarter de  $929.989 \pm 10\%$ .

**Remarque :** 929.989 c'est la masse moyennes des comprimés pelliculé et la norme est  $929.989 \pm 5\%$  donc il doit être dans l'intervalle de [883.449- 976.479].

#### 4.5.1.3 Test de désagrégation :

- **Critères d'acceptation**

La désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- Il n'y a plus de résidu sur la grille
- S'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné.
- Il ne subsiste que des fragments d'enrobage (comprimés) ou des fragments d'enveloppe (capsules) qui peuvent éventuellement adhérer à la face inférieure du disque en cas d'utilisation de celui-ci.
- Le temps de désagrégation de comprimé qui est pelliculé est inférieur ou égale à 30 minutes.

#### 4.5.1.4 Test de dissolution :

Le test de dissolution est un outil important pour l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du médicament in vivo. Pour cela le test de dissolution doit être bien mené et maîtrisé.

- **Dissolution par spectrophotométrie UV-Visible :**

- **Condition opératoire :**

- Milieu de dissolution : HCL 0.07N
- Volume : 900ml
- Temps d'agitation : 15 à 45 mn
- Vitesse d'agitation : 100 RPM
- Température : 37 °C
- Système palette

- **Condition opératoire UV-Visible**

- Blanc HCL (milieu)
- Longueur d'onde : 278nm

- **Préparation du milieu de dissolution**

Préparer 6.1ml d'HCL dans 100ml d'eau purifié.

- **Préparation standard**

Peser avec précision 33mg de céfuroxime axétil (étalon de travail équivalent à 27mg céfuroxime), le transvaser dans une fiole jaugée de 100 ml, le dissoudre dans 10 ml de méthanol puis le mettre sous ultrasons (jusqu'à obtention d'une solution parfaitement claire), et compléter avec le milieu de dissolution.

Diluer 5ml de la solution dans une fiole de 100ml et compléter toujours avec le milieu de dissolution.

- **Test de dissolution :**

Remplir 6 godets du dissolutest avec 900ml du milieu de dissolution et introduire un comprimé dans chaque godet.

Après 15mn, à l'aide d'une seringue, prélever 10ml de chaque godet et l'introduire dans un flacon. Diluer 5ml du filtrat dans une fiole de 20 ml, compléter avec le milieu de dissolution et remplacer le volume prélevé avec 10 ml du milieu de dissolution.

Après 45mn, prélever 10ml d'échantillon avec un filtre seringue et les diluer dans une fiole de 20ml.

- **Taux de dissolution**

Le pourcentage de céfuroxime libéré lors de la dissolution est calculé par la formule suivante

$$\text{Taux de dissolution \%} = \frac{DO \text{ échantillon} \times PSTD \times 9 \times T \times F}{DO \text{ STD} \times 500} \dots\dots\dots (2)$$

**DO échantillon** : densité optique de l'échantillon

**Pstd** : prise d'essai de standard

**T** : teneur en céfuroxime dans la matière première

**DO std** : densité optique de standard

**F** : facteur de conservation

$$F = \frac{\text{MASSE MOLAIRES DE CEFUROXIME}}{\text{MASSE MOLAIRES DE CEFUROXIME AXETIL}} = \frac{424.28 \text{ mol/l}}{510.5 \text{ mol/l}} = 0.8317 \dots \dots \dots (3)$$

• **La norme du taux de dissolution :**

Le taux de dissolution doit être :

≥ 60% après 15 minutes

≥ Q + 5 soit 70 + 5 (75 %) après 45 minutes

**4.6 Méthodes d'identification :**

L'identification du céfuroxime se fait par différentes techniques chromatographiques. Dans notre travail nous avons utilisé l'identification par HPLC.

➤ **Identification par HPLC :**

➤ **Condition :**

- Colonne C<sub>18</sub> (250×4.6 mn) 5µm
- Débit 1.2ml/mn
- Volume d'injection : 20µl
- Détection UV-Visible
- Température : 30 °C

➤ **Préparation de la phase mobile :**

➤ **Préparation de la solution A :**

Dissoudre 23mg d'ammonium phosphate monobasique NH<sub>4</sub>PO<sub>4</sub> dans 100ml d'eau purifié puis mélanger le méthanol et la solution A à des proportions appropriées.

➤ **Préparation de la solution à PH= 2.4**

A l'aide d'une balance analytique, peser 2.3g de NH<sub>4</sub>PO<sub>4</sub> et le dissoudre dans 1000ml d'eau purifié, ajuster le PH à 2.4 avec l'acide phosphorique.

➤ **Préparation de la solution mère de suitability :**

Prendre 25mg de céfuroxime axétile dans une fiole de 50 ml, le dissoudre avec le méthanol sous agitation pendant 20mn et compléter avec le méthanol.

Diluer 10ml dans une fiole de 50ml et compléter avec la phase mobile puis transférer dans des viales à l'aide des seringues filtre de 0.45 um.

➤ **Préparation de la solution finale de suitability**

Prendre 1ml de la solution de suitability mère et 36mg de céfuroxime axétil équivalent à 30mg de céfuroxime dans une fiole de 100ml, les dissoudre avec la phase mobile, et les mettre sous agitation pendant 20mn puis compléter avec la phase mobile.

Filtrer et protéger la solution à l'abri de la lumière dans un milieu réfrigéré.

➤ **Préparation du standard :**

Peser 36mg de céfuroxime axétil équivalent à 30 mg de céfuroxime dans une fiole de 100ml, dissoudre avec la phase mobile puis la filtrer et la mettre à l'abri de la lumière.

➤ **Préparation de l'échantillon pour dosage moyen :**

Broyer 20 comprimés de céfuroxime 500 mg, peser 931mg de poudre équivalent à 500 mg de PA puis transférer dans une fiole de 10ml, dissoudre avec 5ml du solvant, passer à l'ultrason pendant 20mn puis compléter avec le méthanol filtrer et diluer 6ml de la solution mère filtré.

➤ **La teneur en céfuroxime :**

La teneur de Céfuroxime est donnée par la formule suivante :

$$\frac{[std]}{[ech]} \times \frac{air\ ech}{air\ std} \times 100 \dots \dots \dots (4)$$

**LA NORME :** La teneur en céfuroxime doit être dans l'intervalle **[90-110] %**

#### **4.7 CONTROLE MICROBIOLOGIQUE :**

Cette procédure a pour but de décrire la méthode de dénombrement des germes aérobies totaux (levure/moisissures) totaux et la recherche des germes spécifiés *E. coli* conformément à la pharmacopée.

• **Dénombrement des germes aérobies viables totaux (levure/moisissures) totaux :**

➤ **Préparation des échantillons :**

Peser une prise d'essai de 10g constitué d'un échantillon majeur prélevé sur plusieurs échantillons du produit à analyser dans 90 ml de solution tamponnée, peptoné de chlorure de sodium contenant 10 g/l de tween 80.

- **Ensemencement par étalement en surface :**

- Utiliser deux boîtes de pétri ; par dilution et par milieu de culture pour les dénombrements des germes aérobies totaux (*DGAT*) levure/moisissures *DLMT*
- Introduire dans chacune 15-30 ml du milieu gélose liquéfié *TSA* (bactéries) et *sabouraud dextrosé* (levure/moisissures) puis laisser solidifier.
- Les boîtes sont pré identifiées (désignation du milieu, numéro de coulage) selon la procédure générale de gestion de milieu de culture.
- Étaler à la surface du milieu un volume d'au moins 0.1ml de l'échantillon préparé après identification de boîte.
- Incuber à 32 °C pendant 3 à 5 jours (bactéries), 5 à 7 jours (levure/moisissures).

- **Ensemencement en profondeur :**

- Prélever 1ml de l'échantillon préparé à l'aide d'une pipette stérile et déposer dans chacune des boîtes de pétri identifiées.
- Couler 15-20 ml du milieu gélosé liquéfié *TSA* (bactéries) et *sabourai* (levure/moisissures) dont les températures  $\leq 45$  °C.
- Incuber les boîtes à 32 °C.

- **Témoin négatif :**

Pour vérifier les conditions opératoires, effectuer un contrôle sur un témoin négatif préparé en substituant le diluant à l'échantillon à examiner.

- **Recherche de germes spécifiés *E. coli***

- **Enrichissement :**

A partir de l'échantillon préparé ensemencer 10ml dans 90ml du bouillon *TSB* homogénéisé puis incuber à 32 °C pendant 18-24h.

- **Sélection subculture :**

Après incubation prendre 1ml de bouillon *TSB* dans 99ml de bouillon liquéfié *MC Conkey* homogénéisé puis incuber à 43 °C pendant 24-48h.

Après incubation si le bouillon sélectif *MC Conkey* présente un trouble avec un virage du milieu, faire une subculture sur deux boîtes de pétri de milieu de culture gélosé sélectif *MC Conkey*.

Incuber à 32 °C pendant 18-72h.

• **Résultats et interprétation :**

Les résultats sont exprimés en UFC/g, en utilisant le compteur de colonie si nécessaire et en tenant compte du facteur de dilution utilisé.

Le nombre *DGAT* et *DLMT* est considéré comme la moyenne des colonies des deux boîtes de pétriensemencés multiplié par l'inverse de la dilution réalisé pour la recherche des germes spécifiés.

La croissance des colonies rouge indique la présence d'*E.Colie* probable.

**La norme :**

- ✓ Micro-organismes viables totaux (*DGAT*) pas plus de  $10^3$  UFC/g
- ✓ Levure et moisissures (*DLMT*) pas plus de  $10^2$  UFC/g
- ✓ *E. coli* absence dans un gramme

**Chapitre III**  
**RESULTATS ET**  
**DISCUSSION**

### 1. RESULTATS DU CONTROLE DES MATIERES PREMIERES :

Les échantillons prélevés des matières premières réceptionnées du fournisseur et correspondants aux céfuroxime axétil (substance active) et les excipients se sont avérés conformes et adaptés à celle décrite dans la pharmacopée 8<sup>ème</sup> édition.

Le laboratoire de contrôle qualité leur aura collés une étiquette verte d'acceptation substance.

#### 1.1 Contrôle organoleptique

**Tableau 4** : Résultats de contrôle visuelle sur l'aspect la poudre céfuroxime axétil

Test	Observation	Norme	Résultats
L'aspect	Poudre cristalline de couleur blanche	Poudre cristalline de couleur blanche	Conforme

#### ➤ Interprétation :

Après le contrôle visuel fait sur la poudre de céfuroxime axétil, nous avons constatés que la poudre est cristalline est de couleur blanche, ces résultats concordent avec les normes exigées par la pharmacopée **8<sup>ème</sup> Edition**, ce qui nous mène à dire que l'aspect de la poudre céfuroxime est conforme.

#### 1.2 Résultat du test de solubilité :

**Tableau 5** : Résultats des tests de solubilité effectué par le fournisseur sur la poudre de céfuroxime axétil

Test	Observation	Norme	Résultat
Solubilité	Soluble dans l'acétone légèrement soluble dans l'alcool, peu soluble dans le chloroforme, insoluble dans l'eau	Soluble dans l'acétone légèrement soluble dans l'alcool, peu soluble dans le chloroforme, insoluble dans l'eau	Conforme

➤ **Interprétation**

D'après le test de solubilité fourni par le fournisseur, il s'est avéré que la solubilité de céfuroxime axétile est conforme de moment qu'il est librement soluble dans l'acétone, peu soluble dans le chloroforme légèrement soluble dans l'alcool déshydraté et insoluble dans l'eau.

## 2. Résultat des contrôles en cours de fabrication

### 2.1 Résultat du contrôle de l'aspect

➤ **Sur le comprimé nu :**

**Tableau 6 :** Résultats de contrôle visuel sur l'aspect de comprimé

Contrôle	Observation	Norme	Résultats
L'aspect du comprimé nu	Présence de barre de sécabilité au centre de comprimé. La surface de comprimé est lisse et ne présente aucune fissure. La couleur de comprimé est blanche et elle est uniforme tout au long de comprimé avec l'absence des taches. Il est d'une forme oblong et biconvexe.	Le bon centrage et la présence de la barre de sécabilité. La surface de comprimé doit être lisse sans casseur ni bosse. L'uniformité de la couleur de comprimé Il doit être d'une forme oblong et biconvexe.	Conforme

➤ **Interprétation :**

Lors de contrôle visuel de l'aspect de comprimé nu on a constaté que le comprimé est d'une forme oblong biconvexe avec une barre de sécabilité au milieu, il possède une surface lisse sans présence de cassure ni de fissure comme il présente une couleur blanche qui est uniforme tout au long de sa surface avec l'absence des tâches, ces résultats obtenues satisfait les normes exigées par la pharmacopée ce qui nous mène à dire que l'aspect du comprimé nu Zynax 500 mg est conforme.

➤ **Sur le comprimé pelliculé****Tableau 7 :** Résultat du test visuel réalisé sur le comprimé pelliculé

<b>Contrôle</b>	<b>Observation</b>	<b>Norme</b>	<b>Résultats</b>
L'aspect du comprimé pelliculé	La couche de pelliculage est répartie d'une manière uniforme tout au long de la surface de comprimé, avec l'absence d'érosions. Absence des taches dues au collage des comprimés entre eux par la solution de pelliculage. Il est d'une forme oblong biconvexe avec la présence d'une barre de sécabilité.	L'uniformité de la répartition de la couche de pelliculage sur le comprimé Absence d'érosion du bord des comprimés Absence de taches ou de collage des comprimés. De formes oblongues biconvexes avec une barre de sécabilité.	Conforme

➤ **Interprétations**

D'après les résultats de contrôle de l'aspect de comprimé pelliculé effectué visuellement, nous avons constaté que les comprimés pelliculés sont de forme oblong biconvexe avec une barre de sécabilité, la couche de pelliculage est répartie d'une manière uniforme tout au long de la surface de comprimé avec l'absence d'érosions ainsi que les taches due au collage des comprimés entre eux par la solution de pelliculage.

Ces résultats répondent favorablement aux normes exigées par la pharmacopée ; donc l'aspect de comprimé pelliculé est conforme.

## 2.2 Les résultats du poids moyen et l'uniformité de masse

## ➤ Poids moyen

**Tableau 8** : Résultats du poids moyen calculé des 20 CP prélevés au hasard

Comprimé/masse moyenne/ norme/résultat	Masse de comprimé en mg
Cp 1	911.932
Cp 2	916.442
Cp 3	911.932
Cp 4	889.362
Cp 5	893.872
Cp 6	916.442
CP 7	922.762
Cp 8	920.962
Cp 9	884.842
Cp 10	883.042
Cp 11	916.442
Cp 12	911.932
Cp 13	893.872
Cp 14	889.362
Cp 15	911.932
Cp 16	883.872
Cp 17	922.762
Cp 18	920.962
Cp 19	884.842
Cp 20	883.042
Masse moyenne	903.53
Norme	[875.814 – 929.989]
Résultats	Conforme

➤ **interprétations**

Après avoir calculé la masse moyenne des 20 comprimés prélevés au hasard nous avons obtenu une masse moyenne de **903.53 mg** qui est dans les normes de **902.902 mg  $\pm$  3 %** c'est-à-dire dans l'intervalle de **[875.14 - 929.989]** mg ce qui nous mène à dire que la masse moyenne des comprimés de Zynax 500 mg est conforme.

➤ **Uniformité de masse**

**Tableau 9** : Résultats d'uniformité de masse effectué sur 20 Comprimés prélevés au hasard

Médicament	Masse moyenne	Ecart limite calculé par rapport à $\pm$ 3 % de la masse moyenne d'un comprimé	Ecart limite par rapport à $\pm$ 5 % de la masse moyenne d'un comprimé
Zynax 500 mg	903.53 mg	[876.43 – 930.63] mg	[858.36 – 948.7] mg

➤ **La masse individuelle**

**Tableau 10** : Résultats des masses individuelles des 20 comprimés prélevés au hasard

Comprimé	Masse individuelle
Cp 1	911.932
Cp 2	916.442
Cp 3	911.932
Cp 4	889.362
Cp 5	893.872
Cp 6	916.442
Cp 7	922.762
Cp 8	920.962
Cp 9	884.842
Cp 10	883.042
Cp 11	916.442
Cp 12	911.932
Cp 13	893.872

Cp14	889.362
Cp15	911.932
Cp16	893.872
Cp17	922.762
Cp18	920.962
Cp19	884.842
Cp20	883.042

### ➤ Interprétation

Ces résultats montrent qu'aucune valeur des masse individuelle mesuré sur les 20 comprimé ne s'écarte de **903.53 mg ± 3 %** c'est-à-dire de l'intervalle **[876.43 -930.63]** et de **903.53 mg ± 5 %** qui forme l'intervalle **[858.36 -948.7]** même si 2 au plus des masse individuelle des comprimés peuvent s'écarter de l'intervalle **[876.43 – 930.53] mg**, ces résultats satisfait les normes exigées par la pharmacopée ce qui nous mène à dire que l'uniformité de masse des comprimés Zynax 500 mg est conforme.

### 2.3 Résultat du contrôle de dureté

**Tableau 11** : Résultats des tests de dureté réalisés sur 10 comprimés

Comprimé / dureté moyenne / norme / résultats	Dureté d'un comprimé (N)
Cp1	157.5
Cp2	159
Cp3	188
Cp4	190
Cp5	159.75
Cp6	190
Cp7	194
Cp8	160.5
Cp 9	159.75
Cp 10	197.5

Moyenne de la dureté (N)	175.6
Norme	[150 -200] (N)
Résultat	Conforme

➤ **Interprétation**

D'après les résultats obtenus on constate que la dureté moyenne calculée est 10 comprimés de Zynax 500 mg est de l'ordre de **175.6 N** soit dans les normes de l'intervalle [**150 -200**] exigée par la pharmacopée d'où la conformité de la dureté des comprimés Zynax 500 mg.

#### 2.4 Résultat de contrôle de l'épaisseur

**Tableau 12** : Résultats de contrôle de l'épaisseur de 10 comprimés

Comprimé/ épaisseur moyen /norme / résultats	Epaisseur des comprimées (mm)
Cp 1	6.40
Cp 2	6.79
Cp 3	6.40
Cp 4	6.79
Cp 5	6.42
Cp 6	6.77
Cp 7	6.40
Cp 8	6.79
Cp 9	6.40
Cp 10	6.79
Moyenne de la dureté (N)	175.6
Norme	[150 -200] (N)
Résultats	Conforme

➤ **Interprétation**

D'après les résultats obtenus lors du contrôle de l'épaisseur des 10 comprimés de Zynax 500mg prélevés au hasard, on constate que l'épaisseur moyenne de ces 10 comprimés est de

l'ordre de **6.59 mm** cette valeur appartient à l'intervalle de conformité exigé par la pharmacopée [6.4 – 6.8] donc on déduit que l'épaisseur de ces comprimés est conforme.

### 2.5 Résultats de contrôle de friabilité

La masse unitaire des comprimés est supérieure à 650 mg donc on prend un échantillon de 10 comprimés :

**Tableau 13** : Résultat de contrôle de friabilité effectué sur 10 comprimés de Zynax 500 mg

Comprimé / masse totale des comprimés avant l'essai /masse totale des comprimés après l'essai / perte de masse /norme /résultat	Masse unitaire des comprimés
Cp1	911.932
Cp2	916.442
Cp3	911.932
Cp4	889.362
Cp5	893.872
Cp6	916.442
Cp7	889.362
Cp8	920.962
Cp9	884.884
Cp10	883.042
Masse totale des comprimés avant l'essai	9018.232
Masse totale des comprimés après l'essai	8983.112
Perte de masse des comprimés en pourcentages(%)	0.38 %
Norme	≤ 1%
Résultats	Conforme

➤ **Interprétation**

D'après les résultats enregistrés dans le tableau ci-dessus, on observe que la perte de masse des comprimés est inférieure à 1% soit dans les normes exigées par la pharmacopée donc, la friabilité des comprimés est acceptable.

### 2.6 Résultats du test de désagrégation

**Tableau 14** : Résultat de contrôle de désagrégation

Paramètre de désagrégation	Résultats
Temps de désagrégation	7 min 15 s
Aspect du résidu des Cp sur la grille après l'essai	Pas de résidus sur la grille

➤ **Interprétation**

Les résultats de tests de désagrégation révèlent que les 6 comprimés placés dans les tubes de râtelier se désagrègent au bout de 7 minutes à 15 secondes soit en moins de **15 minutes** avec l'absence des résidus sur la grille, en contrepartie on constate que le milieu de désagrégation présente de gros fragments des comprimés qui sédimentent rapidement, ces résultats s'avèrent concordants avec ceux mentionnés dans la pharmacopée, ce que nous mène à dire que la désagrégation des comprimés de Zynax 500 mg est conforme.

## 3. Résultats de Contrôle en cours de conditionnement

### 3.1 Résultat du contrôle au cours du conditionnement primaire

- Aucun blister des 10 soumis au test d'étanchéité n'est non étanche
- L'aluminium des blisters contient les informations suivantes :
  - Nom commercial de produit
  - Le dosage
  - La date de péremption
  - Nombre de comprimés par blister
  - Numéros de lot correspondant à l'étiquette d'identification
- Les pvc sont sous forme d'alvéoles thermoformer et d'une couleur transparente.

➤ **Interprétation**

Les résultats révèlent que les 10 blisters soumis à l'essai sont tous étanches et que l'aluminium des blisters contient toutes les informations nécessaires sur le produit tel que le nom commercial le dosage la date de péremption, le nombre de comprimés par blisters ainsi que le numéro de lot et il possède des pvc sous forme d'alvéole thermoformée d'une couleur transparente qui correspond au comprimés de Zynax 500 mg.

Ces résultats sont conformes avec ceux exigés par la pharmacopée, ce qui prouve que les résultats du contrôle au cours du conditionnement primaire sont conformes.

### 3.2 Résultats du contrôle de conditionnement secondaire

**Tableau 15** : Résultats de contrôle en cours de conditionnement secondaire

<b>Contrôle au court de conditionnement secondaire</b>	<b>Observation</b>	<b>Résultat</b>
Contrôle d'étui	Elle est spécifique au produit conditionner, elle est propre non déchiré et bien fermer, elle contient les informations suivantes : le numéro de lot, la date de fabrication, date d'expiration, nom commercial du produit, DCI, la décision d'enregistrement.	Conforme
Contrôle de vignette	La vignette possède les informations suivantes : le nom de produit, le dosage, la DCI, contenance de la boite, la PPA, prix, la date de fabrication, la date d'expiration	Conforme
Contrôle notice	Elle est bien imprimée et bien pliée, elle correspond au produit à conditionner il contient le nom commercial de produit, la DCI, l'indication de produit la posologie, sa contre-indication, l'effet souhaitable et l'effet indésirable.	conforme

Contrôle des caisses	Les caisses contiennent les informations suivantes : le nombre de boites par carton, le logo de la société, nom de produit, date de fabrication et de péremption PPA, prix.	Conforme
Contrôle de palette	La palette contient un bon de palette ou on trouve la désignation de produit le Numéro de lot ainsi que numéro de palette.	Conforme

➤ **Interprétation :**

Les résultats obtenus lors de contrôle en cours de conditionnement secondaire montrent que les contrôles effectués visuellement sur un échantillon de deux boites prélevés au hasard sont dans les fréquences prédéfinies par le dossier de lot, ce que nous mène à dire que le conditionnement secondaire de notre produit Zynax 500 mg est conforme.

## 4. Résultats de Contrôle du produit fini

### 4.1 L'aspect de comprimé pelliculé

Ce contrôle a été effectué préalablement lors de contrôle en cours de fabrication et les résultats ont été conformes

### 4.2 Uniformité de masse

Les résultats de l'uniformité de masse effectuée sur les comprimés pelliculés (produit finis) sont mentionnés dans les tableaux suivant :

**Tableau 16 :** Résultats de la masse moyenne

Médicament	Masse moyenne	Ecart limite par rapport à $\pm 5\%$ d'un comprimé	Ecart limite par rapport à $\pm 10\%$ d'un comprimé
Zynax 500 mg	929.989 mg	[883.49 – 976.479]	[836.999 -1022.979]

**Tableau 17** : Masse individuelle des 20 comprimés prélevés au hasard

Comprimé	Masse individuelle
Cp 1	957.879
Cp 2	976.479
Cp 3	883.499
Cp 4	902.099
Cp 5	906.749
Cp 6	953.226
Cp 7	948.579
Cp 8	911.399
Cp 9	929.974
Cp 10	929.989
Cp 11	906.749
Cp 12	902.099
Cp 13	883.499
Cp 14	976.479
Cp 15	957.879
Cp 16	929.989
Cp 17	929.974
Cp 18	911.399
Cp 19	948.579
Cp 20	953.226

➤ **Interprétation :**

D'après les résultats obtenue dans les deux tableaux, on constate qu'aucune valeur des 20 comprimés pesés ne s'écarte de la masse moyenne **929.989 ± 5 %** ni de la masse moyenne **929.989 ± 10 %** soit respectivement des deux intervalles **[883.49- 976.479]** et **[836.999 – 1022.972]** même si deux valeurs au plus peuvent s'écarter de l'intervalle **[883.49 – 976.479]**, ce qui nous mène à dire que l'uniformité de masse des comprimés pelliculés de Zynax 500 mg est respectée.

### 4.3 Test de désagrégation

**Tableau 18** : Résultats du test de désagrégation effectué sur les comprimés pelliculés

Paramètre de désagrégation	Résultats
Temps de désagrégation	12 minutes 15 secondes
Aspect du résidu des comprimés sur la grille après l'essai.	Pas de résidus sur la grille
Aspect de milieu de désagrégation	Présence de gros fragments des cps qui se sédimente rapidement

#### ➤ Interprétation

Les résultats révèlent que les comprimés pelliculés de Zynax 500 mg se désagrègent au bout de **12 minute et 15 s**, donc qui inférieur à **30 minutes**, l'absence des résidus sur la grille et la présence de gros fragments qui ne comporte pas de noyau palpable dans le milieu de désagrégation qui sédimente rapidement, ces résultats répondent aux critères d'acceptabilité exigées par la pharmacopée, donc la désagrégation des comprimés pelliculées de Zynax 500 mg est vérifiée.

### 4.5 Test de dissolution

Les résultats des tests de dissolution sont mentionnés dans les tableaux suivants :

**Tableau 19** : Les résultats de la densité optique de la solution standard

Numéro d'injection	Densité optique
1	0.576
2	0.576
3	0.576
4	0.576
5	0.577
Moyenne	0.576

➤ **Résultat de densités optiques effectuées sur 6 échantillons**

**Tableau 20** : Résultats des densités optiques effectués sur 06 échantillons effectués au bout de 15 et 45 minutes

	15 minutes	45 minutes
Densité optique	(A <sub>1</sub> )	(A <sub>2</sub> )
Unité 1	0.410	0.570
Unité 2	0.410	0.570
Unité 3	0.446	0.565
Unité 4	0.433	0.609
Unité 5	0.434	0.571
Unité 6	0.447	0.568
Moyenne	0.430	0.575

➤ **Résultats du taux de dissolution de céfuroxime**

**Tableau 21** : Résultats de taux de dissolution de céfuroxime au bout de 15 et 45 minutes

Taux de dissolution %		
Numéro d'unité	15 minutes	45 minutes
Unité1	64.58	89.78
Unité1	64.58	89.78
Unité2	70.25	95.92
Unité3	68.20	95.92
Unité4	68.36	89.94
Unité5	70.41	89.46
Moyenne	67.73	91.80

➤ **Interprétation**

D'après les résultats, on constate que la densité optique des échantillons au bout de 15 minutes qui est de l'ordre de **0.444** est loin de la densité optique de la solution standard **0.576**, contrairement à celle au bout de 45 minutes qui est très proche de celle de standard avec une

valeur **0.575**, on déduit qu'au bout de 45min la densité optique est plus conforme que celle de 15 minutes et que les valeurs sont très proches **0.575  $\approx$  0.576**.

En ce que concerne le taux de dissolution calculé par la formule (2), on constate que la moyenne de taux de dissolution au bout de 15 minutes est de 67.73% tandis que celle calculée au bout de 45 minutes est de 91.80 %, ces résultats satisfont les exigences de la pharmacopée, ce qui nous mène à dire le taux de dissolution de PA céfuroxime est encore une fois, conforme.

#### 4.4 Dosage

**Tableau 22** : Résultats des tests effectués sur la teneur en céfuroxime

Ne lot	001	002	003	004	005	006
Masse moyenne (mg)	932.42	944.32	439.76	938.28	921.5	927.73
L'air de l'échantillon	10971640	11268504	11479601	114316531	11431253	11415484
L'air de standard	11634947					
Dosage unitaire (mg)	473.84	493.03	499.68	496.31	488.19	490.47
Teneur en CEFUROXIME (%)	94.8	98.6	99.9	99.3	97.6	98.1

#### ➤ Interprétation :

Le tableau 22 montre les résultats obtenus lors du test de dosage effectué sur 06 lots de Zynax 500 mg, nous avons obtenu les valeurs de la teneur en céfuroxime en se référant à la formule (3).

Les valeurs de la teneur en céfuroxime varient entre 94% et 99% avec une masse moyenne de 98.15 % qui est dans l'intervalle de conformité [90% - 110%] exigée par la pharmacopée ; ce qui nous mène à dire que la teneur en Céfuroxime est conforme.

➤ Récapitulatifs de l'ensemble des résultats effectués

**Tableau 23 :** Tableau récapitulatif des résultats obtenus sur l'ensemble des tests effectués sur Zynax 500mg comprimé pelliculé

<b>Analyses effectués</b>	<b>Normes</b>	<b>résultats</b>
<b>Caractère</b>	Comprimé oblong biconvexe d'une coloration blanche	conforme
<b>Masse moyenne</b>	902.902 mg $\pm$ 3 % [875.884 – 929.983] → comprimé nu 929.989 $\pm$ 5 % [883.49 -976.479] → comprimé pelliculé	conforme
<b>Test d'uniformité de masse</b>	Comprimé nu MM $\pm$ 3 % → [2/20] MM $\pm$ 5 % → [0/20] Comprimé pelliculé MM $\pm$ 5 % → [2/20] MM $\pm$ 10% → [0/20]	conforme
<b>désagrégation</b>	$\leq$ 15mn Cp nu $\leq$ 30mn Cp pelliculé	Les comprimés sont désagrégés à un temps inférieur aux normes
<b>Friabilité</b>	< 1%	0.38% → conforme
<b>Dureté</b>	Il doit être dans l'intervalle [150 – 200] N	175.5(N) → conforme
<b>dissolution</b>	Au bout de 15 minutes il doit être : $\leq$ 60 % Au bout de 45 minutes il doit être : $\leq$ 75 % (Q + 5)	conforme
<b>dosage</b>	Les teneurs en céfuroxime axétil doivent être compris entre 90 % et 110 %	La moyenne en teneur de céfuroxime axétil est : 98.15 % → conforme

## 4.5 Résultats du test microbiologique :

Tableau 24 : Résultat du dénombrement bactérien

Germes dénombrés	normes	Résultats en ufc/g
Dénombrement des microorganismes viables totaux( <i>DGAT</i> )	$\leq 10^3$	0 ufc/g
Dénombrement des levures/moisissures( <i>DLMT</i> )	$\leq 10^2$	0 ufc/g

Tableau 25 : Résultat de la recherche spécifique

germe spécifique	norme	Résultat
<i>Escherichia coli</i>	Absence dans 1g	Conforme

➤ **Interprétation :**

D'après les résultats, on constate l'absence de l'*Escherichia Coli* dans 1g, du moment que les résultats des tests d'identification biochimiques sont négatifs, avec l'absence de croissances dans les colonies rouges.

En ce qui concerne les *DGAT* et les *DLMT*, après les avoir calculés, on a obtenu un résultat de 0 UFC/g pour chacun, soit inférieur à  $10^2$  pour les *DLMT* et inférieur à  $10^3$  pour les *DGAT*.

Ces résultats sont concordants avec ceux exigé par la pharmacopée européenne (8<sup>ème</sup> édition), ce qui nous mène à dire que les résultats des contrôles microbiologiques effectués sur Zynax 500 mg sont conformes.

# INTRODUCTION GENERALE

La fabrication des médicaments fait partie des fabrications les plus complexes vu que chaque étape de fabrication exige des tests et des contrôles qui doivent être dans les normes exigées par pharmacopée afin de garantir aux patients des médicaments de la qualité requise. Notre travail consiste à suivre le processus de fabrication, le contrôle ainsi que le conditionnement de Zynax 500 mg au sein de laboratoire pharmaceutique Pharmalliance et cela, conformément aux exigences de la pharmacopée.

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

Le suivi de la fabrication nous a conduits à mettre le point sur toutes les étapes de fabrication de Zynax 500 mg et ainsi d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication et d'enrichir nos connaissances dans le domaine pharmaceutique. Du point de vue résultats que ce soit pharmaco-technique (friabilité, dureté, masse moyenne, uniformité de masse, désagrégation) ou bien physicochimique (dosage, dissolution) étaient conforme aux spécifications de la pharmacopée européenne.

A travers notre étude, nous avons confirmé que Zynax 500 mg est de la qualité requise puisqu'il répond rigoureusement aux spécifications et aux normes exigées par la pharmacopée.

REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUE

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [1] : Myriam VO.2015. Les comprimés, une forme d'avenir ? Thèse de doctorat. Pharmacie. Université de Lorraine. France.
- [2] : A. Le Hir. G, C. Chaumeil. D. Brossard. 2009. Pharmacie Galénique, bonnes pratique de fabrication des médicaments.9eme édition. Elsevier Masson.
- [3] : M. Charles-Vianney MOUTON.2018.Validation d'un process pharmaceutique appliquée à une forme orale solide. Thèse de doctorat. Pharmacie. Université de Lille. France
- [4]: G.Chaloner-Larsson. 1997. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication BPF partie 1 : Modes opératoires normalisés et formules originales de fabrication. WHO/VSQ/97.01.
- [5] : A. Le Hir. G, C. Chaumeil. D. Brossard.2009. Pharmacie Galénique, bonnes pratique de fabrication des médicaments.9eme édition. Elsevier Masson.
- [6]: A.MAMERI, H.SEKHANE.2017. Techniques d'analyse et contrôle qualité microbiologique et physico-chimique d'un produit pharmaceutique. Mémoire en vue d'obtention d'un diplôme de master. Sciences biologique spécialité Bio-industrie, Analyse et Contrôle. Université des frères MENTOURI. Constantine.
- [7] : H. SEKHANE. 2017.Technique d'analyse et contrôle microbiologique, physico chimique d'un produit pharmaceutique mémoire en vue d'obtention d'un diplôme de master. Pharmacie industrielle option production. Université de Constantine.
- [8] : N. KECHMIR. 2013.Validation d'un procédé de fabrication d'une forme sèche Lyrica<sup>R</sup> Gélule. Université Aboubakr Belkaid. Tlemcen.
- [9]: J.SENÉ.2015. Optimisation d'un système qualité dans une PME pharmaceutique. Thèse de doctorat. Pharmacie. Université de Lorraine. France.
- [10]: G.CHAMPOUX.1996.ISO 9000 dans les petites et moyennes entreprises manufacturières. Mémoire en vue d'obtention d'un diplôme de master. Maitrise en gestion des PME et de leur environnement. Université de Québec. Canada.
- [11] : K. EL AZIMANI. 1995.Cephalosporines orales critères de choix. Thèse de doctorat. Pharmacie. Université de Grenoble. France
- [12] A. BOUDENDOUNA.2010.Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Thèse de doctorat. Pharmacie. Université de Toulouse. France.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

[13] : A. Raul, G. Arroyo. 2005. Evaluation du potentiel d'une matrice protéique malléable de lactosérum fermenté en tant qu'excipient pharmaceutique. Mémoire. Sciences en microbiologie appliqué. Université de Québec. Canada.

[14] : D.ABBAS.2010. Synthèse, Etude physico-chimique et préformulation d'un dérivé pyrido [3.2g] quinoléine triméthyle. Thèse de doctorat. Sciences chimiques. Université de Marseille. France.

[15]: EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Sodium lauryl sulfate used as an excipient. Report published in support of the 'Questions and answers on sodium lauryl sulfate used as an excipient in medicinal products for human use' (EMA/CHMP/606830/2017). Publié Le 9 octobre 2017.

[16] : M.LARROUY.2015. Le sodium lauryl sulfate .Monographie. Université de Québec. Canada.


[17] : A. Le Hir. G, C. Chaumeil. D. Brossard. 2009. Pharmacie Galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 10<sup>ème</sup> édition. Elsevier Masson.

[18] : A. MAROUF. G. TREMBLIN.2013. MEMENTO TECHNIQUE à l'usage des biologistes et biochimistes. Edition EDP Sciences. Collection Grenoble Sciences.

[19] : K. Krim.2014. Hétéropolycomposés phosphomolybdénique et phosphotungstique préparation caractérisation réactivité dans la réaction de décomposition de l'isopropanol. Mémoire en vue d'obtention d'un master. chimie-physique. UMMTO.

# Annexe 1

## Annexe 1 : Résultats du dosage du PA par HPCL

		<b>Laboratoires PHARMALLIANCE</b>	
Pharmalliance		Assay by HPLC	
Product Name :		Cefuroxime cps 500mg	
Date of Analysis :	30/05/2021	Instrument No. :	LCH009

STANDARD PREPARATION	
STD Name	Cefuroxime Axetil
STD Lot No.	CXMAXA-1810226
STD expiry date	juil-21
STD Potency in % (P)	100,04
STD wt in mg (Ws)	36,22
Diluted to in mL (SD1)	100
Vol. Taken in mL (SV1)	1
Diluted to in mL (SD2)	1
Vol Taken in mL (SV2)	1
Diluted to in mL (SD3)	1

Inj No	Area/Absorbance
1	11669867
2	11682250
3	11613383
4	11598595
5	11610638
Average (AS)	11634946,600
ST DEV	38191,56219
%RSD	0,3
USP Tailing	
USP Plate count	
USP Resolution	Not applicable

Mol. Wt-1	424,48
Mol. Wt-2	510,39

Component Name :	cefuroxime
------------------	------------

SAMPLE PREPARATION						
	Spl-1	Spl-2	Spl-3	Spl-4	Spl-5	Spl-6
Batch No.	001/20 MT118	002/20 MT118	003/20 MT118	004/20 MT118	005/20MT118	006/20MT118
Condition	Initial	Initial	Initial	Initial	Initial	
Average wt in mg (AW)	932,42	944,32	939,76	938,28	921,54	927,73
Label Claim in mg (L)	500	500	500	500	500	500
Spl wt inmg (Wt)	932	931,7	932	931,7	931,5	932,1
Diluted to in mL (TD1)	100	100	100	100	100	100
Vol. taken in mL (TV1)	3	3	3	3	3	3
Diluted to in mL (TD2)	50	50	50	50	50	50
Vol. taken in mL (TV2)	1	1	1	1	1	1
Diluted to in mL (TD3)	1	1	1	1	1	1

Inj-1	10996414,000	11255646,000	11522583,000	11420450,000	11462322,000	11418521,000
Inj-2	10946866,000	11281362,000	11436619,000	11412611,000	11400183,000	11412446,000
Inj-3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Avg (AT)	10971640,000	11268504	11479601	11416530,5	11431252,5	11415483,5
mg/unit	473,84	493,03	499,68	496,31	488,19	490,47
% Assay	94,8	98,6	99,9	99,3	97,6	98,1

mg/unit =	$\frac{AT \times Ws \times SV1 \times SV2 \times P \times TD1 \times TD2 \times TD3}{AS \times SD1 \times SD2 \times SD3 \times 100 \times Wt \times TV1 \times TV2} \times AW$
% Assay =	$\frac{mg/unit}{Label\ claim} \times 100$

Analyzed by		Reviewed by	
Date		Date	



### Annexe 3

- ✓ Le calcul de masse moyenne pour le comprimé nu :

$$M_{\text{moyenne}} = \frac{\Sigma \text{ masse unitaire}}{20}$$

$$M_{\text{moyenne}} = \frac{18070.588}{20} = 903.52 \text{ mg}$$

- ✓ Uniformité de masse de comprimé nu :

$$903.52 \longrightarrow 100\%$$

$$X \longrightarrow 3\%$$

- ✓ Uniformité de masse des comprimés nus à  $\pm 3\%$

$$X = \frac{903.52 * 3}{100} = 27.1056 \text{ mg}$$

-  $903.52 - 27.1056 = 876.41 \text{ mg}$

-  $903.52 + 27.1056 = 930.63 \text{ mg}$

Deux comprimés au plus peuvent s'écarter de l'intervalle [876.41 – 930.63] mg

- ✓ Uniformité de masse des comprimés nus à  $\pm 5\%$

$$903.52 \longrightarrow 100\%$$

$$X \longrightarrow 5\%$$

$$X = \frac{903.52 * 5}{100} = 45.176 \text{ mg}$$

-  $903.52 - 45.176 = 858.34 \text{ mg}$

-  $903.52 + 45.176 = 948.696 \text{ mg}$

Aucun comprimé ne peut s'écarter de l'intervalle [858.34 – 948.696]

- ✓ **Le calcul de friabilité :**

$$\text{La fiabilité} = \frac{\text{Masse initial} - \text{Masse finale}}{\text{Masse initial} * 100}$$

$$\text{La friabilité} = \frac{9018.232 - 8983.112}{9018.232 * 100} = 0.38\%$$

Il est inférieure à 1% donc il est conforme

✓ **Le calcul de la masse moyenne pour le comprimé pelliculé**

$$M_{\text{moyenne}} = \frac{\Sigma \text{ masses unitaires}}{20}$$

$$M_{\text{moyenne}} = \frac{1859.9744}{20} = 929.989 \text{ mg}$$

✓ **Uniformité de masse des comprimés pelliculés à ±5 %**

$$929.989 \longrightarrow 100\%$$

$$X \longrightarrow 5\%$$

$$x = \frac{929.989 * 5}{100} = 46.50 \text{ mg}$$

$$- 929.989 - 46.50 = 883.398 \text{ mg}$$

$$- 929.989 + 46.50 = 976.489 \text{ mg}$$

Deux comprimés au plus peuvent s'écarter de l'intervalle [883.398 – 976.489] mg

✓ **Uniformité de masse des comprimés pelliculés à ± 10 %**

$$929.989 \longrightarrow 100\%$$

$$X \longrightarrow 10\%$$

$$X = \frac{929.989 * 10}{100} = 92.99 \text{ mg}$$

$$- 929.989 - 92.99 = 836.99 \text{ mg}$$

$$- 929.989 + 92.99 = 1022.97 \text{ mg}$$

Aucun comprimé ne peut s'écarter de l'intervalle [836.99 - 1022.97] mg



## **Résumé :**

L'objectif de notre étude est de suivre la fabrication, le contrôle ainsi que le conditionnement de Zynax 500 mg, comprimé pelliculé qui a été réalisé au sein du site B du Laboratoire Pharmalliance, spécialisé dans la fabrication des antibiotiques.

La qualité du médicament est assurée par une chaîne de contrôles effectués tout au long de la chaîne de fabrication : contrôle physico-chimique pour l'identification des matières premières par spectrophotométrie UV-visible , contrôle en cours de fabrication : contrôle pharmaco technique tel que la dureté, la friabilité, la masse moyenne en utilisant de différents tests décrits par la pharmacopée européenne et contrôle du produit fini (dosage du PA par HPLC et sa dissolution en utilisant un dissolutest) pour établir la conformité du médicament.

Les résultats ont montré que le médicament Zynax 500 mg répond aux normes et exigences de la pharmacopée européenne d'où la conformité de notre produit.

**Mot clés :** Zynax 500 mg, Contrôle physico-chimique, Contrôle pharmaco technique, HPLC, UV-visible, Dissolutest.

## **Abstract**

The objective of this study is to follow the production line, the quality control and packaging of a drug Zynax 500 mg in the form of coated tablet which was carried out at the Pharmalliance laboratory.

The quality of the drug is ensured by a chain of controls carried out throughout the production chain: physicochemical control for the identification of raw materials by UV-visible spectrophotometry, control during manufacture: pharmaco-technical control such as hardness, friability, average mass using different tests described by the European Pharmacopoeia and control of the finished product (assay of PA by HPLC and its dissolution using a dissolutest) to demonstrate that the drug is compliant.

The results showed that the drug Zynax meets pharmaceutical quality standards.

**Keywords:** Physico-Chemical Control, Pharmacotechnical Control, HPLC, UV-Visible, Dissolutest.