

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---------------|--|
| °C | : Degré Celsius |
| µm | : Micromètre |
| AFNOR | : Agence Française de Normalisation |
| ANSM | : Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament |
| AFAQ | : Association Française pour l'Assurance de la Qualité |
| AMM | : Autorisation de Mise sur le Marché |
| BPF | : Bonnes Pratiques de Fabrication |
| BPL | : Bonnes Pratiques de Laboratoire |
| CCM | : Chromatographie sur Couche Mince |
| CTD | : Common Technical Document |
| CSP | : Code de la Santé Publique |
| Cp | : Comprimé |
| CEE | : Communauté Economique Européenne |
| CE | : Communauté Européenne |
| (c)GMP | : (current) Good Manufacturing Practices |
| CEN | : Comité Européen de Normalisation |
| CFR | : Code of Federal Regulations |
| DGAT | : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux |
| DVS | : Dynamic Vapor Sorption |

DLMT : Dénombrement des Levures et Moisissures Totaux

ECTD : Electronic Common Technical Document

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

HR : Humidité Relative

ICH : International Conference of Harmonization

IPC : In Process Control

ISO : International Standardization of Organization

GABA : Gamma AminoButyric Acide (Acide gamma-aminobutyrique)

KP : Kilo Pound

M.E.B : Microscopie Electronique à Balayage

M.O : Microscopie Optique

mm : Millimètre

MHLW : Ministry of Health Labour and Welfare

NQA : Niveau de Qualité Acceptable

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OCDE : Organisation pour la Coopération et le Développement Economique

PF : Produit Fini

PEG : Polyéthylène Glycol

PSO : Produit Semi-Ouvré

QC : Qualification de Conception

- QI** : Qualification d'Installation
- QO** : Qualification Opérationnelle
- QP** : Qualification de Performance
- RQP** : Revue Qualité Produit
- SIPOA** : Société Industrielle Pharmaceutique Ouest-Africaine
- SFSTP** : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques
- USP** : United States Pharmacopeia
- UCAD** : Université Cheikh Anta Diop

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Structure du format CTD | 19 |
| Figure 2 : Concept de qualité totale | 21 |
| Figure 3 : Médis Sénégal..... | 25 |
| Figure 4 : Structure du 5-éthyl-5-phénylpyrimidine-2, 4,6 (1 H, 3 H, 5 H)-trione | 29 |
| Figure 5 : Structure du méthyl-2 nitro-5 imidazole-1 éthanol | 30 |
| Figure 6 : Courbe de tendance du teneur en métronidazole..... | 52 |
| Figure 7 : Profil granulométrique standard du Flagyl 500mg..... | 53 |
| Figure 8 : Profil granulométrique du lot 8610 | 54 |
| Figure 9 : Profil granulométrique du lot 8611 | 55 |
| Figure 10 : Profil granulométrique du lot 8612 | 56 |
| Figure 11 : Courbe de tendance d'humidité résiduelle Flagyl..... | 57 |
| Figure 12 : Courbe de tendance du teneur en phénobarbital..... | 61 |
| Figure 13 : Profil granulométrique standards du Gardéнал 100 mg..... | 62 |
| Figure 14 : Profil granulométrique du lot 9003 | 63 |
| Figure 15 : Profil granulométrique du lot 9004 | 64 |
| Figure 16 : Profil granulométrique du lot 9079 | 65 |
| Figure 17 : Courbe de tendance d'humidité résiduelle Gardéнал..... | 66 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau I : Liste des équipements utilisés dans les fabrications du Gardéнал 100 mg et du Flagyl 500 mg | 27 |
| Tableau II : Description des procédés de fabrication du Gardéнал 100 mg et du Flagyl 500 mg | 31 |
| Tableau III : Résultats physico-chimiques des lots 8610, 8611 et 8612 du mélange granulé | 52 |
| Tableau IV : Résultats de la granulométrie du mélange final de Flagyl 500 mg des lots standards | 53 |
| Tableau V : Résultats de la granulométrie du mélange final du lot 8610..... | 54 |
| Tableau VI : Résultats de la granulométrie du mélange final du lot 8611 | 55 |
| Tableau VII : Résultats de la granulométrie du mélange final du lot 8612 | 56 |
| Tableau VIII : Résultats des mesures d'humidité résiduelle du Flagyl 500 mg | 57 |
| Tableau IX : Résultats physico-chimiques des comprimés pelliculés du lot 8610 | 58 |
| Tableau X : Résultats physico-chimiques des comprimés pelliculés du lot 8611 | 59 |
| Tableau XI : Résultats physico-chimiques des comprimés pelliculés du lot 8612 | 60 |
| Tableau XII : Résultats physico-chimiques du mélange granulé des lots 9003, 9004 et 9079..... | 61 |
| Tableau XIII : Résultats de la granulométrie du mélange final des lots standards | 62 |
| Tableau XIV : Résultats de la granulométrie du mélange final du lot 9003..... | 63 |
| Tableau XV : Résultats de la granulométrie du mélange final du lot 9004..... | 64 |
| Tableau XVI : Résultats de la granulométrie du mélange final du lot 9079..... | 65 |

| | |
|---|----|
| Tableau XVII : Résultats des mesures d'humidité résiduelle des lots 9003, 9004 et 9079..... | 66 |
| Tableau XVIII : Résultats physico-chimiques des comprimés nus du lot 9003 | 67 |
| Tableau XIX : Résultats physico-chimiques des comprimés nus du lot 9004... | 68 |
| Tableau XX : Résultats physico-chimiques des comprimés nus du lot 9079.... | 69 |
| Tableau XXI : Résultats microbiologiques du mélange granulé du lot 8610.... | 70 |
| Tableau XXII : Résultats microbiologiques du mélange granulé du lot 8611... | 70 |
| Tableau XXIII : Résultats microbiologiques du mélange granulé du lot 8612 . | 71 |
| Tableau XXIV : Résultats microbiologiques des comprimés pelliculés du lot 8610..... | 71 |
| Tableau XXV : Résultats microbiologiques des comprimés pelliculés du lot 8611..... | 72 |
| Tableau XXVI : Résultats microbiologiques des comprimés pelliculés du lot 8612..... | 72 |
| Tableau XXVII : Résultats microbiologiques du mélange granulé du lot 9003 | 72 |
| Tableau XXVIII : Résultats microbiologiques du mélange granulé du lot 9004 | 73 |
| Tableau XXIX : Résultats microbiologiques du mélange granulé du lot 9079 . | 73 |
| Tableau XXX : Résultats microbiologiques des comprimés nus du lot 9003 ... | 74 |
| Tableau XXXI : Résultats microbiologiques des comprimés nus du lot 9004 .. | 74 |
| Tableau XXXII : Résultats microbiologiques des comprimés nus du lot 9079 | 74 |



TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| PREMIERE PARTIE : CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET DEFINITIONS RELATIVES A LA VALIDATION..... | 4 |
| CHAPITRE 1 : CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET DEFINITIONS RELATIFS A LA VALIDATION | 5 |
| I. CONTEXTE REGLEMENTAIRE DE LA VALIDATION..... | 5 |
| I.1. Pourquoi valider ?..... | 5 |
| I.2. Historique de la validation..... | 5 |
| I.3. Les bases réglementaires en vigueur | 7 |
| II. VALIDATION DES PROCEDES DE FABRICATION : DEFINITIONS GENERALES | 8 |
| II.1. Validation prospective..... | 8 |
| II.2. Validation rétrospective..... | 8 |
| II.3. Validation concomitante (ou simultanée)..... | 9 |
| II.4. Maîtrise des changements, revue qualité périodique et revalidation..... | 9 |
| III. AUTRES TYPES DE VALIDATION..... | 10 |
| III.1. Validation de la durée de stockage | 10 |
| III.2. Validation des méthodes analytiques | 10 |
| III.3. Qualification des équipements | 10 |
| III.4. Validation des procédés de nettoyage | 11 |
| III.5. Validation des systèmes informatisés..... | 11 |
| III.6. Validation des méthodes de prélèvement | 11 |
| III.7. Validation des matières premières..... | 11 |
| CHAPITRE 2 : GENERALITES SUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE | 12 |
| I. CONTEXTE..... | 12 |
| II. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE..... | 13 |
| II.1. Le médicament | 13 |
| II.2. Les référentiels de l'industrie pharmaceutique..... | 14 |
| II.2.1. Les référentiels réglementaires | 14 |
| II.2.2. Les référentiels normatifs | 16 |

| | | |
|------------|---|----|
| II.2.3. | Les référentiels professionnels et autres données bibliographiques .. | 17 |
| II.2.4. | Le dossier d'AMM et le CTD..... | 17 |
| II.2.4.1. | Le dossier d'AMM..... | 17 |
| II.2.4.2. | Le CTD..... | 17 |
| III. | LA QUALITE AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE..... | 20 |
| III.1. | Notion de qualité | 20 |
| III.2. | L'assurance qualité | 20 |
| III.3. | Le contrôle Qualité | 20 |
| III.4. | La RQP | 21 |
| III.4.1. | Définition de la RQP..... | 21 |
| III.4.2. | Aspect réglementaire des «RQP» | 22 |
| | DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL EXPERIMENTAL | 23 |
| I. | OBJECTIFS | 24 |
| I.1. | Objectif général..... | 24 |
| I.2. | Objectifs spécifiques | 24 |
| II. | CADRE DE L'ETUDE..... | 24 |
| II.1. | Historique du site de l'étude | 24 |
| II.2. | Présentation de Médis Sénégal | 25 |
| III. | MATERIEL ET METHODES..... | 27 |
| III.1. | Matériel | 27 |
| III.1.1. | Équipements utilisés pour la fabrication | 27 |
| III.1.2. | Matériels de laboratoire..... | 28 |
| III.1.2.1. | Laboratoire microbiologique..... | 28 |
| III.1.2.2. | Laboratoire physico-chimique..... | 28 |
| III.1.3. | Médicaments | 29 |
| III.1.3.1. | Gardéнал 100 mg | 29 |
| III.1.3.2. | Flagyl 500 mg..... | 30 |
| III.2. | Méthodes | 31 |
| III.2.1. | Description des procédés de fabrication et des contrôles en cours | 31 |
| | | 31 |

| | |
|---|----|
| III.2.2. Contrôles physico chimiques | 32 |
| III.2.2.1. Flagyl 500 mg | 32 |
| III.2.2.1.1. Contrôles physico chimiques du mélange granule de Flagyl 500 mg | 32 |
| III.2.2.1.2. Contrôles physico chimiques des comprimés pelliculés du Flagyl 500 mg | 33 |
| III.2.2.2. Gardéнал 100 mg | 38 |
| III.2.2.2.1. Contrôles physico chimiques du mélange granulé du Gardéнал 100 mg | 39 |
| III.2.2.2.2. Contrôles physico chimiques des comprimés nus du Gardéнал 100 mg | 40 |
| III.2.3. Contrôles microbiologiques | 48 |
| III.2.3.1. Préparation de l'échantillon | 48 |
| III.2.3.2. Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et moisissures et les levures totaux (DMLT) | 49 |
| III.2.3.2.1. Ensemencement | 49 |
| III.2.3.2.2. Incubation | 49 |
| III.2.3.2.3. Lecture et Interprétation..... | 49 |
| III.2.3.3. Recherche d' <i>E. Coli</i> | 50 |
| III.2.3.3.1. Ensemencement | 50 |
| III.2.3.3.2. Lecture et Interprétation..... | 51 |
| IV. RESULTATS..... | 52 |
| IV.1. Résultats physico-chimiques..... | 52 |
| IV.1.1. Flagyl 500 mg | 52 |
| IV.1.1.1. ...Résultats physico-chimiques du mélange granulé du Flagyl 500 mg | 52 |
| IV.1.1.1.1. Profils granulométriques..... | 53 |
| IV.1.1.1.2. Résultats des mesures d'humidité résiduelle | 57 |
| IV.1.1.2. Résultats physico-chimiques des comprimés pelliculés du Flagyl 500 mg | 58 |

| | |
|--|----|
| IV.1.2. Gardéнал 100 mg | 61 |
| IV.1.2.1. Résultats physico-chimiques du mélange granulé de Gardéнал 100 mg | 61 |
| IV.1.2.1.1. Profils granulométriques..... | 62 |
| IV.1.2.1.2. Résultats des mesures d'humidité résiduelle | 66 |
| IV.1.2.2. Résultats physico-chimiques des comprimés nus du Gardéнал 100 mg | 67 |
| IV.2. Résultats microbiologiques..... | 70 |
| IV.2.1. Flagyl 500 mg | 70 |
| IV.2.1.1. Résultats microbiologiques du mélange granulé du Flagyl 500 mg.... | 70 |
| IV.2.1.2... Résultats microbiologiques des comprimés pelliculés du Flagyl 500 mg | 71 |
| IV.2.2. Gardéнал 100 mg | 72 |
| IV.2.2.1. Résultats microbiologiques du mélange granulé du Gardéнал 100 mg | 72 |
| IV.2.2.2. Résultats microbiologiques des comprimés nus du Gardéнал 100 mg | 74 |
| V. COMMENTAIRES | 75 |
| CONCLUSION..... | 77 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIE..... | 84 |



INTRODUCTION

Le développement d'un médicament est un procédé long, impliquant la découverte de la molécule active, les essais de laboratoires, les études sur l'animal, les essais cliniques et les enregistrements réglementaires. Afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité du médicament après sa mise sur le marché, les agences réglementaires exigent que le médicament soit testé sur son identité, son dosage, sa qualité, sa pureté et sa stabilité avant libération. Les fabricants de médicaments sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Pour cette raison, la validation pharmaceutique et les contrôles de procédés sont importants [1]. Cependant la validation n'est pas seulement un exercice réglementaire, elle représente également un des principaux outils de l'assurance qualité, permettant de construire la qualité du produit et d'en conserver les standards, depuis sa conception jusqu'à la fin de sa commercialisation. C'est aussi une démarche de progrès qui, par une meilleure connaissance et une meilleure maîtrise des procédés, permet une diminution des coûts de production et de contrôles.

La validation est l'expression complète d'une séquence d'activités ayant pour but de démontrer et documenter qu'un médicament peut être fabriqué de façon fiable par des procédés déterminés, avec une qualité appropriée. Les contrôles en cours de procédé et l'analyse à libération seuls ne sont pas suffisants pour assurer cette qualité. La validation est la preuve qu'un procédé fonctionne correctement : elle doit être effectuée en utilisant des principes scientifiques, afin d'établir la capacité du procédé et de confirmer l'acceptabilité du médicament.

Un intermédiaire de production existe dès lors que la forme chimique ou physique du produit change entre des étapes consécutives de production. Après chaque étape de production, l'intermédiaire de production peut être stocké : stockage exceptionnel (suite à un problème technique par exemple) ou faisant partie intégrante du processus de fabrication (stockage de produits vrac avant conditionnement) [3]. La durée du stockage peut influencer l'efficacité et la pureté du principe actif ainsi que l'aspect ou les propriétés physiques et

chimiques du produit. Etant donné que la durée de stockage des intermédiaires peut affecter la qualité et la sécurité du produit, elle doit être validée. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude qui a pour objectif de valider la durée de stockage des comprimés nus / pelliculés et du mélange granulé de Flagyl 500 mg et Gardéнал 100 mg.

Notre travail sera divisé en deux parties :

- Une première partie consacrée aux généralités sur la validation et sur l'industrie pharmaceutique ;
- Une deuxième partie qui sera consacrée à la validation des procédés et durées de stockage du mélange granulé et des comprimés pelliculés/nus des produits Flagyl 500 mg et Gardéнал 100 mg.

Rapport Gratuit.com

PREMIERE PARTIE :

**CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET DEFINITIONS
RELATIFS A LA VALIDATION**

CHAPITRE 1 : CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET DEFINITIONS RELATIFS A LA VALIDATION

I. Contexte réglementaire de la validation

I.1. Pourquoi valider ?

L'industrie pharmaceutique utilise des matériels coûteux, des installations et des équipements sophistiqués et du personnel qualifié. L'utilisation efficace de ces ressources est nécessaire pour le succès continu de l'industrie : il ne serait pas possible d'utiliser les équipements sans savoir s'ils produiront le médicament ayant les qualités requises.

I.2. Historique de la validation

Avant le début des années 1960, la validation n'était pas une exigence réglementaire, les compagnies pharmaceutiques n'avaient pas l'obligation de prouver la sécurité de leurs médicaments. Avant 1962, la seule voie pour les autorités pour prouver qu'un procédé n'avait pas fait ce qu'il devait faire était de prendre des échantillons du produit final, les analyser et montrer des écarts aux spécifications.

En 1962, aux Etats-Unis l'amendement Kefauver-Harris [1] (respectivement sénateur américain et procureur) est approuvé suite aux malformations de nouveau-nés en Europe, liées à la prise de thalidomide pendant la grossesse de leur mère (loi signée par le président John F. Kennedy le 10 octobre 1962) [2].

Les habitudes ont commencé à changer à la fin des années 1960 et au début des années 1970 où de nouveaux événements, tels que des comprimés de teneur non uniforme, fortement dosés et des procédures de stérilisation insuffisantes ont eu des répercussions sérieuses sur les patients [3]. L'enquête a permis de mettre en évidence des hétérogénéités de teneur résultant de procédés de fabrication mal contrôlés. Beaucoup de discours indiquant le besoin d'une validation de procédés ont été faits par les autorités et l'expression « procédé de fabrication

validé » a finalement été définie dans le programme de conformité d'inspections de processus de médicament en 1978 [4]. En Mai 1987, une directive sur les principes généraux de validation de procédés était écrite pour les industries pharmaceutiques et vétérinaires et depuis, des inspections complètes de procédés sont régulièrement exécutées par la FDA [5]. Cette directive est rapidement devenue une source importante d'informations pour les fabricants pharmaceutiques, intéressés par l'établissement d'un programme de validation de procédés. Au même moment, la validation informatique, ou la validation de procédés informatisés, sont devenues également des sujets importants.

Récemment, cette directive a été mise à jour et donne la définition la plus précise du concept de validation de procédés [6].

En 1989, la première édition du Guide européen GMP a remplacé toutes les directives nationales dans l'Union Européenne. Ce guide de la Commission Européenne, en accord avec les directives de l'EMA, a servi de modèle pour tous les pays européens. Comme aux Etats-Unis, la validation des procédés stériles et aseptiques fut acceptée et mise en pratique dès que les premières directives réglementaires l'ont exigées [7].

Pendant les années 1980, les inspecteurs rapportaient souvent que les procédés n'avaient pas été validés ou avaient été insuffisamment validés. Les échecs de fabrication des lots étaient souvent associés à des procédés de fabrication non validés. La FDA a publié un certain nombre de lettres réglementaires aux fabricants concernés citant le manque de validation adéquate du procédé comme une déviation réglementaire vis-à-vis des cGMP, engendrant la non-conformité du médicament.

En 1997, S. Roman [8] a trouvé la validation comme étant l'un des outils principaux de l'assurance qualité, aboutissant à des coûts de production et des contrôles réduits. Il présenta des calculs montrant que le coût de validation comparé aux coûts totaux de l'usine était approximativement de 1,2 % et de 7,8% comparé aux coûts totaux du département qualité. De l'AFSSAPS a évalué

la signification des directives et a déclaré qu'elles devaient servir principalement de structure pour la validation[9] . Elles devraient donner des conseils pour une pratique documentaire raisonnable mais elles devraient donner seulement des instructions détaillées dans des cas particulièrement sensibles, comme la prévention des contaminations croisées [10]. La validation de procédés est devenue une partie de gestion stratégique de qualité et d'amélioration de performances ; tous ces avantages (pour les patients aussi bien que les fabricants) ont été reconnus et dorénavant, le défi est de trouver le juste niveau de validation rentable, sans sacrifier la sécurité des patients.

La validation de procédés pharmaceutiques s'est grandement développée pendant ces dernières années. Pour la plupart des industries, elle est, à l'origine, apparue comme une exigence réglementaire et, de là, était souvent considérée comme un fardeau. Malgré les critiques initiales, la validation de procédés de fabrication est maintenant bien acceptée et considérée comme une partie de la gestion de qualité. L'avenir de la validation de procédé est d'un grand intérêt, particulièrement avec l'expansion mondiale de la fabrication pharmaceutique et le désir de normes et d'exigences internationales harmonisées. De nombreux fabricants travaillent sur des stratégies pour réduire le coût de la validation et considèrent la validation dès la conception même du produit et son développement. De nouvelles technologies en développement pour l'analyse à 100 % des médicaments et d'autres innovations dans l'industrie pharmaceutique peuvent aussi avoir un effet significatif sur les concepts de validation de procédés [11].

I.3. Les bases réglementaires en vigueur

Compte tenu de l'importance de la validation en termes de qualité du médicament, les tendances de l'inspection pour le futur s'articulent autour de la formation continue de ses agents, du renforcement de sa collaboration dans l'évaluation des dossiers d'AMM, en particulier lors du changement de site de

fabrication, et de sa participation à l'évolution des textes afin que ceux-ci tiennent compte au mieux des réalités du terrain.

Un certain nombre de facteurs doivent être respectés pour fournir l'assurance de la qualité d'un médicament, incluant la sélection des matières, la conception du procédé, le contrôle du procédé et les essais en cours de fabrication et à libération.

Chaque étape du procédé de fabrication doit être contrôlée pour augmenter la probabilité que le produit fini possède toutes les spécifications de qualité désirées. Pour chaque étape de fabrication, deux types de contrôles peuvent être réalisés : le contrôle des paramètres du procédé de fabrication (par exemple, lors d'une granulation, le suivi continu de la température du produit) et le contrôle du produit après chaque étape (par exemple, la réalisation d'un test d'aptitude à l'écoulement après granulation).

II. Validation des procédés de fabrication : définitions générales

II.1. Validation prospective

C'est une validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente ou sur un produit fabriqué selon un procédé modifié, comportant des modifications importantes pouvant se répercuter sur les caractéristiques du produit [12].

II.2. Validation rétrospective

Pour des produits plus anciens, la validation prospective n'était pas encore applicable. Par conséquent, ces produits doivent être à présent validés par une validation rétrospective [12].

La validation rétrospective est réalisée pour un médicament déjà commercialisé et est définie comme l'établissement de la preuve documentée qu'un système fait ce qu'il prétend faire, « sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot » [12].

II.3. Validation concomitante (ou simultanée)

C'est une validation réalisée durant la production de routine de produits destinés à la vente qui n'est utilisée qu'à titre exceptionnel et qui doit être justifiée [12].

II.4. Maîtrise des changements, revue qualité périodique et revalidation

II.4.1. Maîtrise des changements

La maîtrise des changements est un système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs, susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés [13].

II.4.2. Revue qualité périodique

La RQP s'intègre dans le cycle développement / validation / maîtrise des changements. C'est une revue régulière, périodique, concernant tous les médicaments commercialisés par une industrie pharmaceutique. Cette revue doit être menée avec l'objectif de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, de mettre en évidence toute évolution et d'identifier toutes les améliorations pour les produits et les procédés. Elle permet, selon la réglementation en vigueur, de mettre en place des mesures préventives et de détecter les éventuelles variations réglementaires ou qualité à introduire [12].

II.4.3. Revalidation

La revalidation fait suite à la maîtrise des changements et à la revue qualité périodique. La revalidation est divisée en 2 catégories :

- revalidation après introduction d'un changement : renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé ou l'équipement, conformément aux procédures de

maîtrise des changements, ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit [12] ;

- revalidation périodique : Renouvellement régulier de la validation suivant une fréquence bien définie.

III. Autres types de validation

III.1. Validation de la durée de stockage

Durée pendant laquelle un médicament, s'il est convenablement stocké, est censé rester conforme aux spécifications. La durée de validité est déterminée par les études de stabilité pratiquées sur un certain nombre de lots. Elle est utilisée pour fixer la date limite d'utilisation de chaque lot [12].

III.2. Validation des méthodes analytiques

C'est l'évaluation d'attributs de qualité du produit par des essais, pour démontrer que la fiabilité est maintenue tout au long du cycle de vie du produit et que l'exactitude, le dosage, la pureté et les spécifications n'ont pas été modifiés [12].

III.3. Qualification des équipements

Le terme qualification est utilisé pour les équipements, installations, utilités et locaux. La validation du procédé de fabrication ne peut être réalisée que sur des équipements qualifiés. La qualification est essentielle pour une mesure précise et juste : si le matériel n'est pas qualifié, n'assurant pas que les résultats indiqués sont dignes de confiance, tout autre travail basé sur l'utilisation de ce matériel sera suspect. La qualification est l'action de fournir et documenter que l'équipement ou les matériels annexes sont correctement installés, fonctionnent correctement et fournissent en réalité les résultats attendus [12].

III.4. Validation des procédés de nettoyage

Le nettoyage des équipements fait partie du procédé pharmaceutique. La conception des équipements de production doit permettre un nettoyage et une inspection visuelle facile.

Valider un procédé de nettoyage, c'est démontrer de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans des conditions préétablies une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée, ceci de manière reproductible [12].

III.5. Validation des systèmes informatisés

La validation informatique est la preuve documentée que le système informatisé a été développé dans les standards de qualité, est adapté à l'usage prévu, continue de répondre aux critères définis durant son utilisation, est protégé contre tout accès ou intervention non autorisé et fonctionne sous contrôle [12].

III.6. Validation des méthodes de prélèvement

Les méthodes de prélèvements doivent être validées et leur reproductibilité doit être démontrée. Les prélèvements doivent être représentatifs du lot prélevé. En fin de fabrication de chaque lot de routine, ou dans le cadre de développement, de validation du procédé de fabrication d'un produit, ou de validation de la durée de stockage, des intermédiaires de production ou des produits finis vrac sont prélevés par des personnes formées [12].

III.7. Validation des matières premières

Le processus de validation d'une forme solide commence par une validation des matières premières, aussi bien pour le principe actif que les excipients.

Il est important de contrôler la qualité des matières premières en qualifiant ces matériaux et leurs fournisseurs [2].

CHAPITRE 2 : GENERALITES SUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

I. CONTEXTE

Dans le contexte économique actuel marqué par la mondialisation des échanges et l'évolution des exigences de plus en plus grandes des marchés internes et externes, les entreprises pharmaceutiques, en particulier ont été amenées à améliorer la qualité de leurs produits en vue de renforcer la compétitivité. La qualité est devenue un impératif vital de pérennité et de développement.

La mise en œuvre d'une politique de la qualité, a pour objet de garantir dans l'intérêt de la santé publique que les médicaments délivrés répondent aux spécifications de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

Par conséquent, les moyens mis en œuvre pour produire les médicaments doivent :

- garantir la qualité du produit manufacturé et assurer qu'un contaminant externe n'a pu venir modifier les propriétés du médicament. Cela consiste à privilégier les circuits fermés, ne permettre aucun contact du produit avec l'environnement externe et à limiter les interventions humaines, sources de contamination ;
- assurer la meilleure productivité, c'est-à-dire avec du matériel qualifié et fiable, procurant les meilleurs rendements, faisant appel à du personnel qualifié et formé ;
- assurer la sécurité du produit, mais aussi de l'homme.

Par ailleurs, la formation d'un comprimé non conforme ou l'arrêt de production suite à une mauvaise production de comprimés ne remet pas forcément en cause la formulation parce que les paramètres du procédé tels que la vitesse de compression, la forme du comprimé, l'état de la lubrification, les changements de température et d'humidité ou l'état de maintenance des outils de compression (matrices, poinçons) peuvent souvent causer des perturbations.

D'autres difficultés peuvent survenir :

- le comportement mécanique lié à la taille granulométrique des poudres pharmaceutiques (poudres fines) et à la nature des matériaux ;
- le mélange de poudres (homogénéité) et le caractère cohésif des poudres ;
- le temps de lubrification ;
- l'expansion du comprimé relativement importante lors de l'éjection.

Ceci montre que la réalisation d'un comprimé reste complexe car il ne suffit pas de placer la dose de poudre destinée à faire un comprimé dans la matrice d'une machine et de la comprimer.

Donc, il est primordial pour l'entreprise d'optimiser ses propres procédés de fabrication, et ce aussi bien au niveau de la conception des procédures que dans leur application. Tout procédé de fabrication non maîtrisé entraîne inévitablement une augmentation des coûts de production.

II. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

II.1. Le médicament [14]

Le code de la Santé publique (article L.511-1) définit le médicament comme : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.»

Le médicament contient :

- **un principe actif**, substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme ;

- **des excipients**, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.

II.2. Les référentiels de l'industrie pharmaceutique [15]

Les référentiels de l'industrie pharmaceutique regroupent un ensemble d'éléments formant un système de référence. Différents types de référentiels s'appliquent au secteur de la santé et plus particulièrement à l'industrie pharmaceutique. On distingue deux catégories de référentiels :

- ceux d'application obligatoire ; ils découlent de textes de loi (exemples les BPF, les Pharmacopées...) ;
- ceux d'application volontaire (exemples normes ISO).

II.2.1. Les référentiels réglementaires

Ils regroupent :

❖ Le CSP (Code de la Santé Publique)

Ce « Code de grande ampleur » (sa publication récente a occupé 804 pages au Journal Officiel et il compte plus de 10 000 articles) détermine matériellement le champ du droit de la santé publique.

Il comporte six parties, elles-mêmes divisées en livres, titres, chapitres et articles :

- le droit des personnes en matière de santé (droit des malades hospitalisés ou non, droit bioéthique - le livre II bis introduit par la loi Huriet de 1988 - environnement et santé) ;
- le droit particulier propre à certaines populations (mère - interruption volontaire de grossesse et aide médicale à la procréation et enfant);

- le droit particulier propre à certaines maladies (maladies mentales, sida) et dépendances (tabagisme, alcoolisme, toxicomanie) ;
- le droit des professions de santé (professions médicales, professions pharmaceutiques, auxiliaires médicaux) ;
- le droit des produits de santé (médicaments, produits apparentés dont cosmétiques et dispositifs médicaux) ;
- le droit des établissements et services de santé (droit hospitalier, laboratoires d'analyses de biologie médicale, transports sanitaires).

❖ **Les cGMPs ((current) Good Manufacturing Practices)**

Aux Etats-Unis, les recommandations de la FDA sont émises par l'intermédiaire de ce document. Ses textes sont issus du Code Fédéral Register et constituent le référentiel utilisé par la FDA lors de ses inspections.

Les parties 210 («Current good manufacturing practices in manufacturing processes, packing or holding of drugs: general») et 211 («Current good manufacturing practices for finished pharmaceuticals ») du CFR (Code of Federal Regulations) sont applicables à l'industrie pharmaceutique. Elles constituent le minimum à satisfaire.

Les cGMPs sont des règlements qui décrivent les méthodes, les équipements, les installations et les contrôles nécessaires pour la production de produits à usage humain et vétérinaire (21 CFR 210 et 211), pour le matériel médico-chirurgical (21 CFR 820) et pour les produits alimentaires (21 CFR 100).

La commercialisation de médicaments sur les marchés américains implique la conformité aux cGMPs.

❖ **Les BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoire)**

Les directives des BPL font partie de l'environnement des industries pharmaceutiques depuis les années 1970.

Les principaux textes en vigueur sont :

- les principes de BPL de la décision du conseil de l'OCDE (12 mai 1981) ;
- les deux directives européennes concernant les BPL (directive 87/18/CEE et 88/320/CEE).

Les BPL permettent d'assurer la qualité des études toxicologiques et cliniques destinées à être soumises aux autorités d'enregistrement (dans le cadre des études précliniques). Les thèmes abordés dans les BPL sont les suivants : locaux, matériel, méthodes d'analyse, réactifs, échantillonnage, exploitation des résultats, sous-traitance et informatique.

❖ Les Pharmacopées

Elles indiquent les caractères des médicaments, les moyens qui permettent de les identifier, les méthodes d'essais et d'analyses à utiliser pour assurer leur contrôle, les procédés de préparation, de stérilisation, de conservation des dits médicaments ainsi que les règles de leur conditionnement, leurs principales incompatibilités et un ensemble de données qui peuvent être utiles au pharmacien pour leur préparation et leur délivrance. »

Il existe plusieurs Pharmacopées :

- la Pharmacopée Française, X^{ème} édition,
- la Pharmacopée Européenne,
- la Pharmacopée américaine (USP).

II.2.2. Les référentiels normatifs

Les référentiels normatifs ou normes générales sont des textes de référence issus de différents organismes officiels de normalisation à différents niveaux :

- national : (AFNOR) ;
- plurinational : (CEN) ;
- mondial: (ISO).

II.2.3. Les référentiels professionnels et autres données bibliographiques

Ce sont des textes et des recommandations professionnels, organismes techniques, ou des publications diverses comme par exemple les recommandations de la SFSTP (Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques) ou l'AFAQ (Association Française pour l'Assurance de la Qualité).

II.2.4. Le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et le CTD (Common Technical Document) [16]

II.2.4.1. Le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)

Pour pouvoir être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une (AMM) délivrée par l'autorité compétente concerné.

Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de l'autorité compétente un dossier de demande d'AMM, qui sera évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. En effet, le dossier de demande d'AMM doit décrire :

- la fabrication de la substance active et du produit fini (Qualité) ;
- les études non-cliniques (Sécurité) ;
- les études cliniques (Efficacité).

Ce dossier réglementaire doit, à un instant t, contenir toutes les données scientifiques connues concernant le médicament et refléter les méthodes de fabrication et de contrôle utilisées pour produire le médicament.

II.2.4.2. Le CTD (Common Technical Document)

Afin de faciliter la soumission des dossiers réglementaires et l'enregistrement des produits pharmaceutiques, un processus d'harmonisation international de

la réglementation régissant le développement et l'enregistrement des médicaments a été mis en œuvre en 1990 via l'ICH ; le CTD.

Ce CTD est organisé en 5 modules (figure1) :

- Module 1 : **Information administrative et données sur la prescription.**
Ce module est spécifique à chacune des trois régions et son contenu sera défini par chacune d'elle.
- Module 2 : **Résumés** et vues d'ensemble des modules 3, 4 et 5
Ce module comprend une introduction générale d'une page, un résumé global sur la qualité, un aperçu général de la préclinique et de la clinique ainsi que les résumés rédigés et tabulés des études précliniques et cliniques.
- Module 3 : information sur la **qualité.**
- Module 4 : rapports des études **précliniques.**
- Module 5 : rapports des essais **cliniques.**

Il existe aujourd'hui l'**eCTD** (Electronic Common Technical Document) :

C'est la version électronique du CTD, format de dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament. Le eCTD est le fruit du travail du groupe M2 au sein de l'ICH et a pour but d'être commun aux trois régions (Europe, États-Unis, Japon).

La figure 1 montre la structure du CTD.

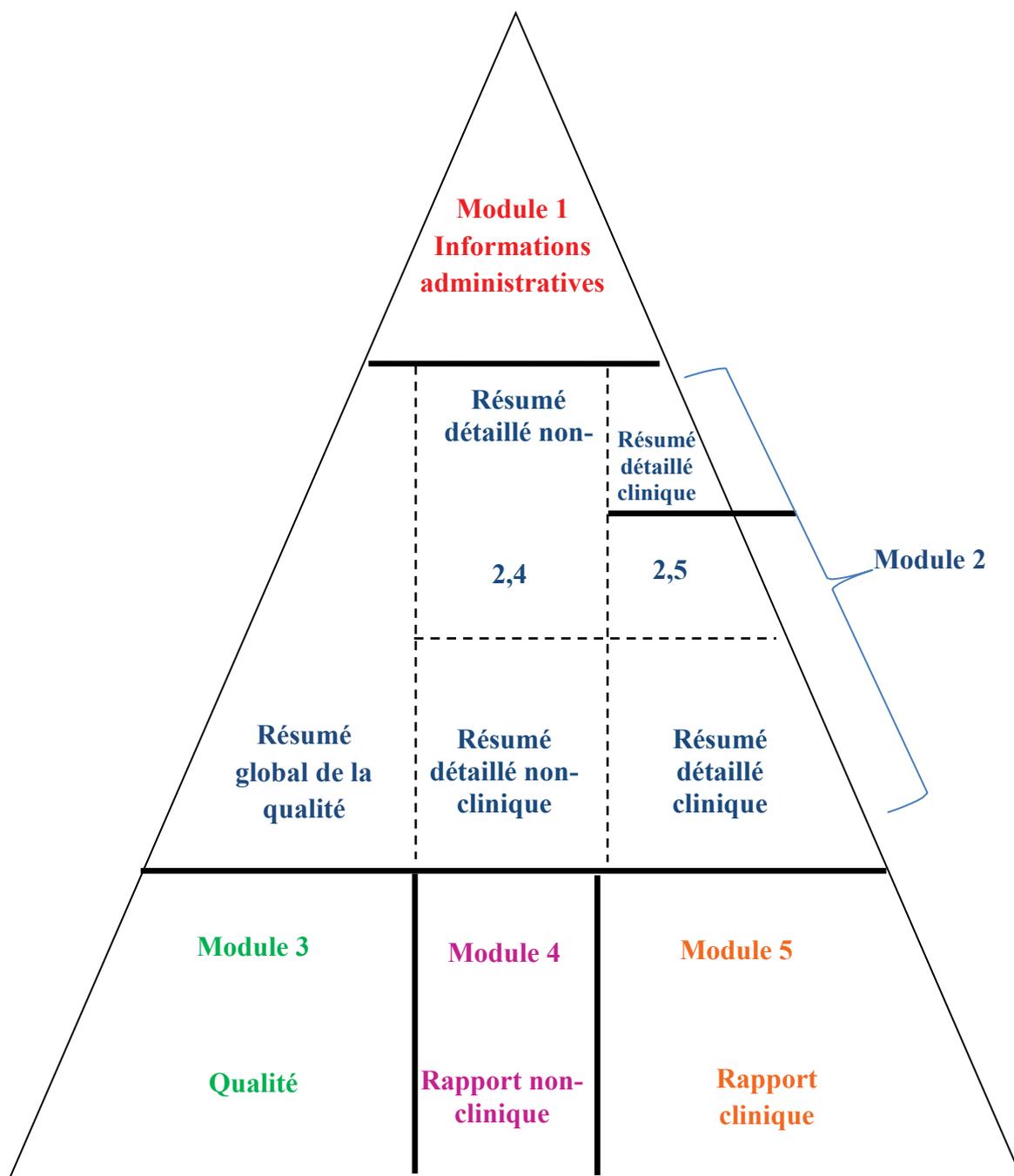


Figure 1 : Structure du format CTD

III. LA QUALITE AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

La mise en œuvre d'une politique de la qualité, a pour objet de garantir dans l'intérêt de la santé publique que les médicaments délivrés, répondent aux spécifications de l'autorisation de mise sur le marché afin d'offrir et de conserver la qualité, la sécurité et l'efficacité requises pour l'usage prévu.

III.1. Notion de qualité

La qualité est définie par l'AFNOR comme étant « l'ensemble des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites des consommateurs. »

Appliquée au domaine pharmaceutique, cette notion équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. Chaque entreprise pharmaceutique se doit donc, de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise.

III.2. L'Assurance qualité

L'Assurance Qualité est définie comme étant un large concept qui couvre tout ce qui peut individuellement et collectivement influencer la qualité d'un produit.

L'assurance de la qualité des médicaments regroupe toutes les mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr, efficace, de bonne qualité et acceptable pour le patient.

III.3. Le Contrôle Qualité

Le contrôle Qualité est une branche des BPF qui a pour mission de mettre en place des procédures relatives à l'échantillonnage, aux spécifications, aux analyses, à la documentation et à la libération.

Son bon fonctionnement nécessite des exigences fondamentales, des installations adéquates, un personnel formé et des procédures approuvées pour assurer l'échantillonnage, l'analyse, le contrôle des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, en vrac ou finis ainsi que le suivi des paramètres d'environnement.

Le plan directeur des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non simplement testée dans un produit fini. Par conséquent, l'Assurance de la qualité signifie non seulement que le produit répond aux spécifications définies, mais aussi qu'il a été obtenu par les mêmes méthodes et dans les mêmes conditions chaque fois qu'il est fabriqué.

Ce qui revient à dire que le contrôle final de la production ne suffit pas pour garantir sa qualité. Cette constatation a donné naissance au concept de « Qualité totale » (figure 2).

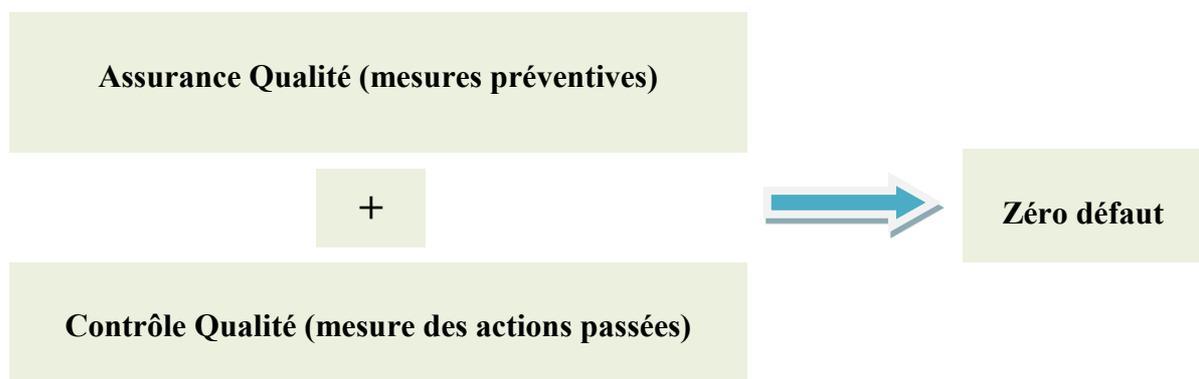


Figure 2 : Concept de qualité totale

III.4. La RQP (revues qualité produits)

III.4.1. Définition de la RQP

Les revues qualité produits sont des revues régulières, périodiques ou continues, de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation. Elles sont menées afin de vérifier la respectabilité des procédés existants et la pertinence des spécifications pour les matières premières et les

produits finis. Elles permettent de mettre en évidence les tendances et d'identifier les améliorations pour les produits et les procédés [17]. Les RQP doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les conclusions issues des revues précédentes.

III.4.2. Aspect réglementaire des «RQP»

La Revue Qualité des Produits pharmaceutiques est une exigence réglementaire. Plusieurs référentiels réglementaires y font référence tels que : la guidance notes on product quality review [17], le Code Federal Regulation (CFR) de la FDA (Food and Drug Administration) dans le titre 21CFR- parts 210& 211 [18], ISO9004 [19], ISO 9001 [20].



DEUXIEME PARTIE :
TRAVAIL EXPERIMENTAL

I. OBJECTIFS

I.1. Objectif général

L'objet général de ce travail est de réaliser la validation des procédés de stockage des comprimés nus / pelliculés et mélange de Flagyl 500 mg et Gardéнал 100 mg.

I.2. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques sont de :

- réaliser des contrôles physico-chimiques sur des comprimés nus / pelliculés et mélange de Flagyl 500 mg et Gardéнал 100 mg stockés pendant une période bien déterminée et contrôlés à des échéances prédéfinies ;
- réaliser des contrôles microbiologiques sur des comprimés nus / pelliculés et mélange de Flagyl 500 mg et Gardéнал 100 mg stockés pendant une période bien déterminée et contrôlés à des échéances prédéfinies.

II. CADRE DE L'ETUDE

II.1. Historique du site de l'étude [21]

Sanofi Sénégal est une industrie pharmaceutique née de la fusion-absorption entre les groupes Sanofi Synthélabo et Aventis Pharma survenue en 2004. Le groupe Sanofi-Aventis Médis est un leader mondial de l'industrie pharmaceutique qui recherche, développe et diffuse des solutions thérapeutiques pour améliorer la vie de chacun. Située sur la route de Rufisque, l'usine de Dakar est implantée depuis 1973 sous le nom de SIPOA. Elle appartenait à l'allemand BOHRINGER et à l'Etat sénégalais.

En 1989, BOHRINGER cédait une partie de ses actions à RHONE POULENC RORER qui devient l'actionnaire majoritaire.

En 1999, la fusion entre RHONE POULENC RORER et HOESCHST MARION ROUSSEL donne naissance à Aventis Pharma.

Suite à la fusion-absorption de Sanofi Synthélabo et Aventis Pharma, elle devient Sanofi-Aventis en 2004 puis Africasoins production groupe Sanofi-aventis en 2006 afin de répondre à sa vocation africaine et marquer son identité.

En 2009, elle est devenue Winthrop pharma Sénégal- groupe Sanofi-Aventis.

En Mai 2011, elle est devenue Winthrop pharma Sénégal groupe SANOFI. Depuis avril 2017, elle est devenue MEDIS Sénégal.

II.2. Présentation de Médis Sénégal

La figure 3 donne un aperçu de MEDIS SENEGAL :



Figure 3 : Médis Sénégal.

Les laboratoires pharmaceutiques Médis et Sanofi ont annoncé dans un communiqué publié le jeudi 13 avril 2017 le rachat des titres de Sanofi dans la société Winthrop Pharma Sénégal par le groupe Médis.

Ce groupe qui se nomme désormais Médis Sénégal, vient élargir le nombre de sites de production déjà présents en Tunisie, en Algérie et en République Tchèque.

Selon le communiqué, le groupe Médis a pour perspective de se développer activement en Afrique subsaharienne à partir de cette nouvelle base sénégalaise. Le président exécutif du groupe Médis, a déclaré que la reprise de cette société permettra de donner un nouvel élan aux laboratoires Médis par ce développement à l'international.

Le DG de Sanofi Sénégal a pour sa part indiqué que ce partenariat constitue « une belle opportunité pour Sanofi au Sénégal ».

Winthrop Pharma Sénégal, société à capitaux mixtes, a été créée en 1973 à Dakar et compte environ 150 employés. Son activité est dédiée à la fabrication et à la distribution d'ampoules stériles, de comprimés et de sirops pour le compte de Sanofi au Sénégal et en Afrique sub-saharienne

Elle se focalise sur trois (3) formes pharmaceutiques :

- les comprimés : compression directe et granulation par voie humide ;
- les liquides buvables (sirops, suspensions) ;
- les préparations pour usage parentéral.

Les locaux de l'entreprise sont constitués par :

- le bâtiment administratif ;
- les zones de production (primaire et secondaire) ;
- le département informatique ;
- le bâtiment de la maintenance ;
- la Supply Chain qui abrite le magasin ;
- le bâtiment extension qui abrite la logistique ;
- le laboratoire de contrôle qualité;
- le bâtiment social qui regroupe la cantine et le bureau du médecin.
- le bâtiment de l'assurance qualité qui abrite le laboratoire de contrôle microbiologique.

III. MATERIEL ET METHODES

III.1. Matériel

III.1.1. Équipements utilisés pour la fabrication

La liste des équipements utilisés dans les fabrications du Gardéнал 100 mg et du Flagyl 500 mg est dressée dans le tableau I suivant :

Tableau I : Liste des équipements utilisés dans les fabrications du Gardéнал 100 mg et du Flagyl 500 mg

| Désignation | Statut de qualification |
|---|-------------------------|
| Balance SARTORIUS | Calibrée |
| Balance CDP | Calibrée |
| Granulateur DEV SAIZONER avec buse de mouillage | Qualifié |
| Tamiseur FREWITT | Qualifié |
| Lit d'air fluidisé GLATT TA 683 | Qualifié |
| Mélangeur Bicône MIRAS | Qualifié |
| Presse COURTOY R190 | Qualifiée |
| Détecteur de métal LOCK MET 30+ 1 | Qualifié |
| Elévateur de poudre VOLKMANN | Qualifié |
| Turbine de pelliculage Manesty | Qualifiée |
| Balance METTLER AG 204 | Calibré |
| Dessiccateur HB 43 | Calibré |
| Friabilimètre ERWEKA TA 10 | Qualifié |
| SQC | Qualifié |
| Duromètre ERWEKA TBH20 | Calibré |
| Délitomètre ERWEKA | Qualifié |
| Pied à coulisse | Calibré |
| Blistéreuse PHARMAPACK | Qualifiée |
| Blistéreuse ROTOVAC n°1 | Qualifiée |
| Encartonneuse K150 | Qualifié |

III.1.2. Matériels de laboratoire

III.1.2.1. Laboratoire microbiologique

❖ Appareillages et verreries

- Boîtes de Pétri stériles ;
- Pipettes stériles de 10 ml ;
- Vortex ;
- Etaleurs stériles ou ensemenceur ;
- Balance ;
- Incubateur 30-35°C ;
- Incubateur 22-25°C ;
- Incubateur 42-44°C.

❖ Solutions et milieux de culture

- Solution tamponnée au chlorure de sodium pH 7 (EPT) ;
- Gélose trypticase soja (TSA) ;
- Gélose sabouraud glucosé 4% (SGA) ;
- Bouillons Trypticase soja (TSB) ;
- Gélose Mac conkey (MCA) ;
Bouillon Mac Conkey (MCB).

III.1.2.2. Laboratoire physico-chimique

❖ Appareillages

- Balance calibrée
- Spectrophotométrie UV
- Chromatographique couche mince C.C.M
- Dissolutest à palette
- Délitomètre

❖ Réactifs

- Solution tampon acide borique pH 9,0
- Acide borique 3,1 g
- Chlorure de potassium 3,72 g
- Hydroxyde de sodium en pastilles 0,8 g
- Eau R 100mL
- Isopropanol R 50 volumes
- Chloroforme R 50 volumes
- Ammoniaque R 7 volumes
- HCl 0,01 N 20 ml
- Tampon p H 9,0 q.s.p. 200 ml

III.1.3. Médicaments

Les médicaments utilisés sont :

III.1.3.1. Gardéнал 100 mg

❖ Identification

- Classe CAS : 50-06-6
- Code ATC : N05 CA24 N03 AA02
- Formule brute : $C_{12}H_{12}N_2O_3$
- Nom chimique : 5-éthyl-5-phénylpyrimidine-2, 4,6 (1 H, 3 H, 5 H)-trione.

❖ Structure

La figure 4 montre la structure du Gardéнал.

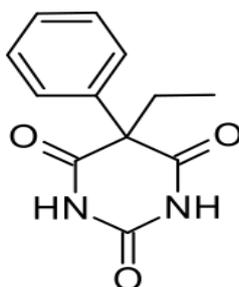


Figure 4 : Structure du 5-éthyl-5-phénylpyrimidine-2, 4,6 (1 H, 3 H, 5 H)-trione
(Gardéнал)

- Masse moléculaire : 232,235 g / mol ;
- pKa (constante de dissociation) : [7,2-7,9] ;
- Température de fusion : 174 à 178 °C.

III.1.3.2. Flagyl 500 mg

❖ Identification

- Dénomination commune : métronidazole ;
- Nom chimique : méthyl-2 nitro-5 imidazole-1 éthanol.

❖ Structure

La figure 5 montre la structure du Flagyl.

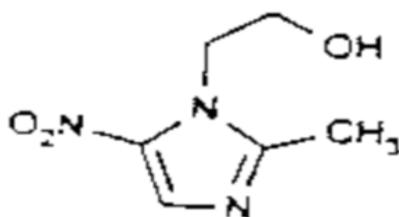


Figure 5 : Structure du méthyl-2 nitro-5 imidazole-1 éthanol (Flagyl)

- Formule moléculaire : C₆H₉N₃O₃ ;
- Masse moléculaire : 171,15 g/mol;
- Description : Cristaux ou poudre cristalline de couleur blanche à jaune pâle ;
- Solubilité : Modérément soluble dans l'eau et l'alcool, légèrement soluble dans l'éther et le chloroforme ;
- P^{Kα} : 2,6 ;
- pH : 5,8 (solution saturée) ;
- Point de fusion : 159-163 °C.

III.2. Méthodes

L'étude sera menée sur 3 lots consécutifs de fabrication industriels de Flagyl 500 mg et de Gardéнал 100 mg.

III.2.1. Description des procédés de fabrication et des contrôles en cours

Les procédés de fabrication et des contrôles réalisés à chaque étape sont présentés dans le tableau II suivant :

Tableau II : Description des procédés de fabrication du Gardéнал 100 mg et du Flagyl 500 mg

| Etapes | Equipements | Séquence des opérations | Contrôles en cours (in process) |
|--------|-----------------------------|-------------------------|---|
| 1 | Mélangeur | Mélange primaire ↓ | – Vitesse – Temps |
| 2 | Mélangeur | Mouillage ↓ | Quantité d'eau |
| 3 | Granulateur | Granulation ↓ | – Vitesse – Temps |
| 4 | Broyeur | Calibrage ↓ | Taille des mailles |
| 5 | Lit d'air fluidisé | Séchage ↓ | Humidité résiduelle |
| 6 | Broyeur | calibrage ↓ | Taille des mailles |
| 7 | Mélangeur | Mélange final ↓ | – Humidité résiduelle – Temps de mélange |
| 8 | Presse à comprimer rotative | Compression ↓ | – Aspect – Masse moyenne – Uniformité de masse – Epaisseur |
| 9 | Blistéreuse | Conditionnement | Conformité et lisibilité de l'impression |

III.2.2. Contrôles physico chimiques

III.2.2.1. Flagyl 500 mg

Environ 150 comprimés pelliculés sont prélevés et envoyés au laboratoire pour le contrôle des paramètres suivants [24] :

- Aspect des comprimés ;
- Identification du métronidazole spectrophotométrie par UV ;
- Identification du métronidazole par CCM ;
- Substances apparentées/CCM ;
- Dosage du teneur en métronidazole ;
- Masse moyenne ;
- Uniformité de masse ;
- Temps de désagrégation.

III.2.2.1.1. Contrôles physico chimiques du mélange granule de Flagyl 500mg

❖ Dosage par spectrophotométrie UV du métronidazole [24]

Procéder selon la monographie 2.2.25 de la Pharmacopée Européenne en vigueur.

➤ Solvant

HCl à ~ 0,1 N.

➤ Solution Témoin

Dans une fiole jaugée de 500 ml, introduire une prise d'essai voisine de 160 mg de Métronidazole (MT), dissoudre dans du HCl 0,1 N. Compléter au volume puis homogénéiser.

Mettre dans une fiole jaugée de 200 ml, un volume de 10 ml de cette solution et compléter au volume avec du HCl 0,1 N.

➤ **Solution Essai**

Dans une fiole jaugée de 500 ml, introduire une prise d'essai exacte de 225 mg ± 1 mg de poudre de comprimés finement broyés et homogène (ME). Ajouter 200 ml de solvant HCl 0,1 N et agiter mécaniquement. Compléter au volume, mélanger et centrifuger (ou filtrer) une partie du liquide.

Dans une fiole jaugée de 200 ml, introduire 10 ml du filtrat. Compléter au volume avec du volume HCl 0,1 N. Mélanger.

➤ **Mesures spectrophotométriques**

Mesurer l'absorbance des solutions Témoin et Essai par rapport au solvant, avec des cuves de quartz de 1 cm, à 276 nm.

Calculs

Soit :

- **AE** : Absorbance de la solution Essai
- **AT** : Absorbance de la solution Témoin
- **MT** : Prise d'essai du témoin
- **ME** : Prise d'essai de l'échantillon (essai)
- **MM** : Masse moyenne en mg

Le titre unitaire moyen en métronidazole (mg/comprimé) est donné par la formule suivante :

$$\text{Mg de Métronidazole / comprimé} = \frac{AE \times MT}{AT \times ME} \times MM$$

III.2.2.1.2. Contrôles physico chimiques des comprimés pelliculés du Flagyl 500mg

❖ **Aspect**

➤ **Mode opératoire**

Prélever au hasard 10 comprimés, placer les comprimés sur un verre de montre propre et les examiner à l'œil nu sous la lumière.

Décrire selon les spécifications en vigueur du produit la couleur, l'aspect, la forme, la présence éventuelle d'un enrobage, d'une ligne de sécabilité, d'une barrette esthétique d'un sigle ou d'une autre marque.

❖ **Masse moyenne /Uniformité de masse [24]**

➤ **Mode opératoire**

Peser 20 unités de comprimés prélevées au hasard et déterminer la masse moyenne.

Peser individuellement les 20 unités issues de la détermination de la masse moyenne. 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 l'instruction de contrôle, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

❖ **Uniformité de teneur du mélange [24]**

➤ **Mode opératoire**

L'uniformité de teneur est effectuée sur les comprimés selon la monographie 2.9.6 de la Pharmacopée Européenne en vigueur.

Les comprimés dont la teneur en substance active est inférieure à 2 mg ou dans lesquels la substance active représente moins de 2% de la masse doivent satisfaire à ce test.

Doser individuellement 10 unités par une méthode d'analyse appropriée en s'inspirant de la méthode de dosage du principe actif. Calculer la valeur moyenne sur les 10 unités.

➤ Critères d'acceptation

La préparation satisfait à l'essai si :

- la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne ;
- une seule unité n'est pas comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne.

La préparation ne satisfait pas à l'essai si :

- la teneur individuelle de plus d'une unité n'est pas comprise entre ces limites (85% et 115%) ;
- la teneur individuelle d'une unité se situe en dehors des limites de 75 % à 125 % de la teneur moyenne.

Si la teneur individuelle d'une seule unité est comprise entre 75% et 125% de la teneur moyenne, effectuer le même test sur 20 autres unités prélevées au hasard.

La préparation satisfait à l'essai si :

- la teneur individuelle d'une unité au plus dans les 30 unités se situe en dehors des limites de 85 % à 115 % de la teneur moyenne.
- aucune unité n'est en dehors des limites de 75% à 125% de la teneur moyenne.

❖ Temps de désagrégation [24]

L'essai est effectué selon la monographie 2.9.1 de la pharmacopée européenne en vigueur.

➤ Mode opératoire

Prélever 06 comprimés au hasard et placer chaque unité de la préparation à examiner dans chacun des 6 tubes du râtelier. Utiliser comme liquide d'immersion celui qui est recommandé dans l'instruction de contrôle du produit. Faire fonctionner l'appareil pendant le temps prescrit, puis examiner l'état des échantillons.

➤ Critères d'acceptation

Si les comprimés ne satisfont pas à l'essai en raison de l'adhérence au disque, les résultats sont non valides. Répéter l'essai sur 6 autres comprimés en omettant les disques.

Si la non-conformité n'est pas liée à l'adhérence au disque, répéter l'essai sur 12 unités supplémentaires. Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées.

❖ Dosage [24]

La technique est décrite dans l'instruction de contrôle du produit.

Les échantillons du mélange ne sont pas broyés avant prélèvement ; ils sont prélevés tels quels. Le broyage des comprimés pour tous les produits doit être obligatoirement respecté pour assurer une bonne homogénéité de la poudre.

Suivre les étapes suivantes :

- Transférer l'échantillon reçu dans un mortier approprié
- L'échantillon devra être broyé de façon uniforme pendant obligatoirement **5 minutes** avant de procéder à une prise d'essai.

❖ Identification du métronidazole [24]

➤ Par Spectrophotométrie UV. Visible

Lors du dosage du métronidazole, enregistrer le spectre d'absorption de la solution Essai entre 220 et 320 nm.

Il devra présenter :

- Un maximum vers 276 nm
- Un minimum vers 240 nm

Il devra être identique à celui de la solution Témoin.

➤ **Par Chromatographie sur couche mince C.C.M**

Lors de la recherche de substances apparentées par CCM, vérifier que les tâches principales Témoins et Essai présente les mêmes Rf et se révèlent de façon identique.

$$RF = \frac{\text{Distance parcourue par l'échantillon(tâche)}}{\text{Distance parcourue par le solvant}}$$

❖ **Recherche de substances apparentées par CCM [24]**

➤ **Description de la méthode**

La chromatographie sur couche mince (PH. EUR 2.2.27) est effectuée sur une plaque recouverte de gel de silice.

✓ **Phase mobile**

Introduire dans une cuve, les solvants dans les proportions suivantes :

- Chloroforme R : 80 Volumes
- Ethanol R : 10 Volumes
- Diéthylamine R : 10 Volumes

✓ **Préparation des solutions**

▪ **Solution Témoin (Solution à 1%)**

Dans une fiole jaugée de 10 ml, introduire une prise d'essai de 0,1g de métronidazole. Compléter au volume avec du méthanol R. Homogénéiser.

▪ **Solution Témoin diluée**

Dans une fiole jaugée de 50 ml, introduire 1 ml de la solution précédente et compléter au volume avec du méthanol R. Homogénéiser.

▪ **Solution Essai**

Dans une fiole jaugée de 50 ml, dissoudre 0,710 g de poudre de comprimés finement broyés dans 25 ml de méthanol R.

Agiter magnétiquement pendant 15 mn. Compléter à 50 ml puis filtrer.

✓ **Dépôts**

Déposer sur la plaque 10 µl des solutions Témoin et Essai. Déposer 5 µl de la solution Témoin diluée.

Laisser développer par migration ascendante. La révélation se fera sous UV à 254 nm.

✓ **Interprétation**

Les tâches des chromatogrammes Témoin et Essai doivent migrer et se révéler de façon identique.

Si des impuretés apparaissent sur le chromatogramme Essai, leurs intensités ne doivent pas dépasser celle de la tâche de 5 µl de témoin dilué (correspondant à 1% d'impureté).

III.2.2.2. Gardéнал 100 mg

Un échantillon de comprimés est prélevé puis transmis au laboratoire pour le contrôle des paramètres suivants [23] :

- Aspect des comprimés ;
- Masse moyenne ;
- Uniformité de masse ;
- Identification du phénobarbital ;
- Temps de désagrégation ;
- Dosage du phénobarbital ;
- Recherche de substances apparentées ;
- Essai de dissolution.

III.2.2.2.2.1. Contrôles physico chimiques du mélange granulé de Gardéнал 100mg

❖ Dosage [23]

➤ Principe

Le dosage se fait par spectrophotométrie UV (PH. EUR 2.2.25).

➤ Réactifs

Solution tampon acide borique pH 9,0 :

| | |
|------------------------------------|---------|
| – Acide borique | 3,1 g |
| – Chlorure de potassium | 3,72 g |
| – Hydroxyde de sodium en pastilles | 0,8 g |
| – Eau R | 1000 ml |

❖ Préparation des solutions [23]

➤ Solution de référence

Dans une fiole jaugée de 250 ml, introduire 0,100 g de phénobarbital acide. Dissoudre dans 200 ml de solution tampon pH 9,0. Agiter mécaniquement (dissolution lente) et compléter au volume avec la solution tampon.

Introduire 5 ml de cette solution dans une fiole jaugée de 200 ml et compléter au volume avec la solution tampon. On obtient la solution R.

➤ Solution Essai

Introduire dans une fiole jaugée de 250 ml une prise d'essai exacte de 175 mg de poudre de comprimés finement broyée. Ajouter 200 ml de solution tampon pH 9,0. Agiter mécaniquement pendant 1 heure et compléter au volume avec la solution tampon pH 9,0. Centrifuger.

Introduire 5 ml de cette solution dans une fiole jaugée de 200 ml et compléter au volume avec la solution tampon. On obtient la solution E.

❖ Mesures et calculs [23]

Mesurer l'absorbance des solutions de référence et d'essai à 240 nm par rapport à la solution tampon pH 9,0.

Calculer le titre unitaire moyen (en mg / comprimé) selon la formule suivante :

$$\frac{AE \times MT \times MM \times P}{AT \times ME}$$

- **MM** : masse moyenne en mg d'un comprimé
- **AE** : Absorbance de la solution essai
- **AT** : Absorbance de la solution témoin
- **ME** : Masse prise d'essai pour l'échantillon
- **MT** : Masse prise d'essai pour le témoin
- **P** : Pureté du témoin de Phénobarbital acide utilisé (%)

III.2.2.2.2. Contrôles physico chimiques des comprimés nus du Gardéнал 100mg

❖ Aspect

➤ Mode opératoire

Prélever au hasard 10 comprimés, placer les comprimés sur un verre de montre propre et les examiner à l'œil nu sous la lumière.

Décrire selon les spécifications en vigueur du produit la couleur, l'aspect, la forme, la présence éventuelle d'un enrobage, d'une ligne de sécabilité, d'une barrette esthétique d'un sigle ou d'une autre marque [23] .

❖ **Masse moyenne /Uniformité de masse [23]**

➤ **Mode opératoire**

✓ **Masse moyenne**

Peser 20 unités de comprimés prélevées au hasard et déterminer la masse moyenne.

Celle-ci ne devra pas s'écarter de la limite spécifiée dans l'instruction de contrôle du produit.

✓ **Uniformité de masse**

Peser individuellement les 20 unités issues de la détermination de la masse moyenne. 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 l'instruction de contrôle, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

❖ **Uniformité de teneur [23]**

➤ **Mode opératoire**

L'uniformité de teneur est effectuée sur les comprimés selon la monographie 2.9.6 de la Pharmacopée Européenne en vigueur.

Les comprimés dont la teneur en substance active est inférieure à 2 mg ou dans lesquels la substance active représente moins de 2% de la masse doivent satisfaire à ce test.

Doser individuellement 10 unités par une méthode d'analyse appropriée en s'inspirant de la méthode de dosage du principe actif. Calculer la valeur moyenne sur les 10 uniformités.

➤ Critères d'acceptation

La préparation satisfait à l'essai si :

- La teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne.
- Une seule unité n'est pas comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne.

La préparation ne satisfait pas à l'essai si :

- La teneur individuelle de plus d'une unité n'est pas comprise entre ces limites (85% et 115%)
- La teneur individuelle d'une unité se situe en dehors des limites de 75 % à 125 % de la teneur moyenne.

Si la teneur individuelle d'une seule unité est comprise entre 75% et 125% de la teneur moyenne.

Effectuer le même test sur 20 autres unités prélevées au hasard.

La préparation satisfait à l'essai si :

- La teneur individuelle d'une unité au plus dans les 30 unités se situe en dehors des limites de 85 % à 115 % de la teneur moyenne.
- Aucune unité n'est en dehors des limites de 75% à 125% de la teneur moyenne.

❖ Identification [23]

- L'identification se fait lors du dosage par spectrophotométrie UV à 240 nm. Le spectre de la solution essai obtenu est identique à celui du témoin.

❖ Temps de désagrégation [23]

L'essai est effectué selon la monographie 2.9.1 de la pharmacopée européenne en vigueur.

➤ Mode opératoire

Prélever 6 comprimés au hasard et placer chaque unité de la préparation à examiner dans chacun des 6 tubes du râtelier. Utiliser comme liquide d'immersion celui qui est recommandé dans l'instruction de contrôle du produit. Faire fonctionner l'appareil pendant le temps prescrit, puis examiner l'état des échantillons.

➤ Critères d'acceptation

Si les comprimés ne satisfont pas à l'essai en raison de l'adhérence au disque, les résultats sont non valides. Répéter l'essai sur 6 autres comprimés en omettant les disques.

Si la non-conformité n'est pas liée à l'adhérence au disque, répéter l'essai sur 12 unités supplémentaires. Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées.

❖ Recherche de substances apparentées [23]

➤ Principe

Chromatographie sur couche mince (Ph. EUR 2.2.27) avec dépôt limite d'impureté à partir d'une gamme d'étalonnage appropriée.

➤ Support

Plaque de gel de silice F 254 prête à l'emploi.

➤ **Phase mobile**

| | | |
|-------------|---|------------|
| Isopropanol | R | 50 volumes |
| Chloroforme | R | 50 volumes |
| Ammoniaque | R | 7 volumes |

➤ **Préparation des solutions**

✓ **Solution Témoin**

Dans une fiole jaugée de 10 ml, introduire 0,200 g de phénobarbital acide, puis compléter au volume avec de l'éthanol à 96 %. On obtient la solution T.

✓ **Solution Gamme**

Dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire 1 ml de la solution T, puis compléter au volume avec de l'éthanol à 96%.

✓ **Solution Essai**

Dans une fiole jaugée de 10 ml, introduire une prise d'essai de 0,350 g de poudre de comprimés finement broyée, dissoudre, puis compléter au volume avec de l'éthanol à 96%. Agiter mécaniquement pendant 15 minutes. Centrifuger. On obtient la solution E.

➤ **Développement**

Déposer sur la plaque 5 µl de chacune des solutions Témoin et Essai et 1-2-5 et 7 µl de la solution Gamme.

Laisser migrer selon une technique ascendante en utilisant une cuve saturée.

Marquer le front du solvant. Sécher.

✓ Réactifs de révélation

▪ Réactif à la diphénylcarbazonne mercurique

- Dans une fiole jaugée de 50 ml, introduire 0,1 g de Diphénylcarbazonne R puis compléter au volume avec de Ethanol à 96%. On obtient la solution I.
- Dans une fiole jaugée de 50 ml, introduire 1 g de Chlorure mercurique R puis compléter au volume avec de Ethanol 96%. On obtient la solution II.
Mélanger les deux solutions à volumes égaux.

▪ Solution alcoolique d'hydroxyde de potassium (à préparer extemporanément)

Dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire 3 g d'hydroxyde de potassium, dissoudre dans 5 ml d'eau puis compléter au volume avec de l'alcool R.

Dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire 5 ml de la solution précédente puis compléter au volume avec de l'alcool R.

✓ Révélation

Examiner la plaque en lumière UV à 254 nm.

Pulvériser abondamment la plaque avec le réactif à la diphénylcarbazonne-mercurique R et laisser sécher la plaque à l'air.

Pulvériser avec la solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R et chauffer la plaque à :

- 100 - 105°C pendant 5 minutes.
- Examiner immédiatement la plaque.

✓ **Interprétation**

Les tâches principales des solutions Témoin et Essai doivent migrer de façon identique et présenter une intensité voisine.

Si des impuretés apparaissent sur le chromatogramme, les évaluer par comparaison avec la gamme de phénobarbital.

Pourcentage : $0,1 \frac{V}{V}$ avec V le volume de dépôt de la gamme dont l'intensité est la plus proche de l'impureté à évaluer.

Si l'intensité du spot d'une impureté dans l'essai est plus faible que l'intensité du spot du point de gamme le plus bas : prendre comme résultat $< 0,1 \%$ (limite de report des impuretés fixée par ICH Q3B pour une spécialité dont la dose maximale journalière n'excède pas 1 g de principe actif).

❖ **Dissolution [23]**

La dissolution est effectuée conformément à la monographie 2.9.3 de la Pharmacopée européenne en vigueur.

Conditions opératoires

GARDENAL 100 mg

- Volume par récipient : 1000 ml
- Solvant de dilution : Solution tampon pH = 9,0
- Température du milieu : $37,0^{\circ}\text{C} \pm 0,5$
- Vitesse de rotation : 100 rpm
- Milieu de dissolution : HCl 0,01 N
- Appareil : Palettes (Apparatus II)
- Temps de dissolution : 45 minutes
- Longueur d'onde : 240 nm

❖ **Préparation de la solution tampon pH = 9,0**

- | | |
|--------------------------------------|---------|
| - Acide borique | 3,1 g |
| - Chlorure de potassium | 3,72 g |
| - Eau R | 1000 ml |
| - Hydroxyde de sodium R en pastilles | 0,8 g |

❖ **Mode opératoire**

➤ **Solution Témoin (Solution T)**

Dans une fiole jaugée de 250 ml, introduire 0,1 g de phénobarbital acide, compléter au volume avec le tampon pH 9,0 puis agiter mécaniquement.

Dans une fiole jaugée de 200 ml, introduire 5 ml de la solution précédente, ajouter 20 ml d'HCl 0,01 N puis compléter au volume avec la solution tampon pH 9,0. On obtient la solution T.

➤ **Solution Essai (Solution E)**

Au bout du temps prescrit de 45 minutes prélever un volume de 10 ml de chaque récipient et filtrer en rejetant les premiers. Utiliser un filtre papier, ou filtre Wattman GF/D ou filtre en cellulose régénérée.

Dans une fiole jaugée de 50ml, introduire 5 ml de filtrat puis compléter avec la solution tampon pH 9,0. On obtient la solution E.

➤ **Lectures spectrophotométriques : (Ph.EUR 2.2.25)**

Mesurer à 240 nm, l'absorbance des solutions Témoin et Essai par rapport à la solution suivante :

- HCl 0,01 N 20 ml
- Tampon p H 9,0 q.s.p. 200 ml

➤ Expression des résultats

Calculer le pourcentage de phénobarbital, dissout après 45 minutes, selon la formule suivante :

$$= \frac{AE \times MT \times 1000 \times P}{AT}$$

Avec :

- **AE** : Absorbance de la solution Essai
- **MT** : Masse de la Prise d'essai Témoin (en gramme) de Phénobarbital
- **AT** : Absorbance de la solution Témoin
- **P** : Pureté du témoin de Phénobarbital acide utilisé (%)

III.2.3. Contrôles microbiologiques

L'objet de cette partie est de décrire la méthodologie utilisée pour le contrôle microbiologique des comprimés nus/pelliculés et mélange granulé du Flagyl 500 mg et Gardéнал 100 mg [26].

III.2.3.1. Préparation de l'échantillon [26]

- Peser 10 g du produit à analyser.
- Transférer les 10 g du produit dans un flacon contenant 90 ml de solution tampon peptonée au NaCl à pH 7.

On obtient une solution diluée au 1/10.

❖ Fermer le flacon de dilution et homogénéiser la dilution.

Les flacons de dilution doivent être ouverts avec une pince stérilisée à la flamme, si le bouchon rouge est resté lors de l'ouverture du flacon.

A la fermeture du flacon de dilution éviter de toucher les parties qui entrent en contact avec le contenu du flacon.

III.2.3.2. Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et moisissures et les levures totaux (DMLT)

III.2.3.2.1. Ensemencements [26]

❖ Les Bactéries

Introduire dans deux (2) boîtes de pétri, à l'aide de la pipette stérile, 1 ml de la dilution préparée et couler 15 à 20 ml de gélose TSA.

Agiter doucement par un mouvement circulaire pour assurer un mélange homogène de l'échantillon et de la gélose sans faire de bulles et sans mouiller les rebords des boîtes.

Laisser solidifier sous la hotte ou sur une surface plane et parfaitement horizontale.

❖ Les levures et moisissures

Procéder de la même manière que pour les bactéries sauf qu'à la place du TSA, utiliser la gélose Sabouraud glucosé (dénombrement des levures et moisissures).

III.2.3.2.2. Incubation [26]

Les boîtes contenant le milieu TSA (dénombrement des bactéries) sont incubées entre 30°C-35°C pendant 3 à 5 jours. Celles contenant la gélose de Sabouraud (dénombrement des levures et moisissures) entre 20°C – 25°C pendant 5 à 7 jours.

III.2.3.2.3. Lecture et Interprétation [26]

Au bout de la période d'incubation, les colonies apparues sont dénombrées pour chacune des boîtes. La moyenne arithmétique des 2 boîtesensemencées par type de test est calculée puis multipliée par l'inverse de la dilution c'est à dire 10. Le résultat obtenu est exprimé en unité formant colonie par ml (ufc/ml).

NB : Vérifier si le critère d'acceptation entre boîtes répliquât est conforme avant d'effectuer la moyenne arithmétique.

Le critère d'acceptation entre deux boîtes répliquant (compte minimum/Compte maximum x 100) doit être compris entre 50 et 200 et est applicable pour une numération supérieure ou égale à 10 ufc.

Pour une numération inférieure à 10 ufc, la moyenne est calculée sans vérification du critère d'acceptation :

- Si le critère d'acceptation entre deux répliquât n'est pas conforme conclure résultats non concluant. Dans ce cas, le retest à partir du même échantillon est autorisé et des investigations sont ouvertes.
- Si aucune colonie n'est détectée sur les boîtes DGAT ou DMLT reporter < 05 ufc/ml.
- Si les boîtes présentent plus de 250 ufc, reporter incomptable.
- Si des colonies de levures et moisissures sont détectées sur le milieu TSA, elles sont comptabilisées dans le dénombrement des germes aérobies totaux.
- Si des colonies de bactéries sont détectées sur le milieu Sabouraud glucosé, elles sont comptabilisées dans le dénombrement des levures et moisissures totaux.
- Si l'on prévoit que le DMLT risque de dépasser le critère d'acceptation du fait de la croissance bactérienne, du milieu Sabouraud glucosé contenant des antibiotiques peuvent être utilisés.

III.2.3.3. Recherche d'*E. Coli*

III.2.3.3.1. Ensemencement [26]

- Inoculer un flacon contenant 90 ml de TSB avec 10 ml de la dilution 1/10 préparée.
- Mélanger et incuber entre 30 et 35°C pendant 18 à 24H.

- Au bout de ces 24 à 48 H, repiquer sur de la gélose Mac Conkey et incuber entre 30 et 35°C pendant 18 à 72H.

NB : Au moment de repiquer sur la gélose Mac Conkey, faire de même sur une boîte de gélose TSA. Ceci permet d'avoir des colonies disponibles à l'identification.

III.2.3.3.2. Lecture et Interprétation [26]

Si on observe une pousse sur la gélose Mac Conkey, faire l'identification complète de la colonie.

L'échantillon satisfait à l'essai si l'on observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification d'E. Coli sont négatifs.

IV. RESULTATS

IV.1. Résultats des contrôles physico-chimiques

IV.1.1. Flagyl 500 mg

IV.1.1.1. Résultats des contrôles physico-chimiques du mélange granulé de Flagyl 500 mg

Les résultats des teneurs en métronidazole des lots 8610, 8611 et 8612 du mélange granulé sont présentés dans le tableau III ci-dessous :

Tableau III : Résultats physico-chimiques des lots 8610, 8611 et 8612 du mélange granulé

| Mélange granulé | LOT | T0 | T0+ 15J | T0 + 1 M | T0 + 45J | T0 + 2M | Limite inférieure | Limite supérieure | Ecart (%) |
|-----------------------------|------|-------|---------|----------|----------|---------|-------------------|-------------------|-----------|
| Teneur en métronidazole (%) | 8610 | 69,1 | 71,42 | 71,6 | 73,15 | 71,82 | 68,57 | 74,29 | 0,92 |
| | 8611 | 69,57 | 71,43 | 70,93 | 69,4 | 69,95 | 68,57 | 74,29 | 0,73 |
| | 8612 | 70,32 | 71,53 | 71,11 | 71,85 | 71,55 | 68,57 | 74,29 | 0,44 |

La courbe de tendance de teneur en métronidazole des lots 8610, 8611 et 8612 est présentée dans la figure 6 ci-dessous :

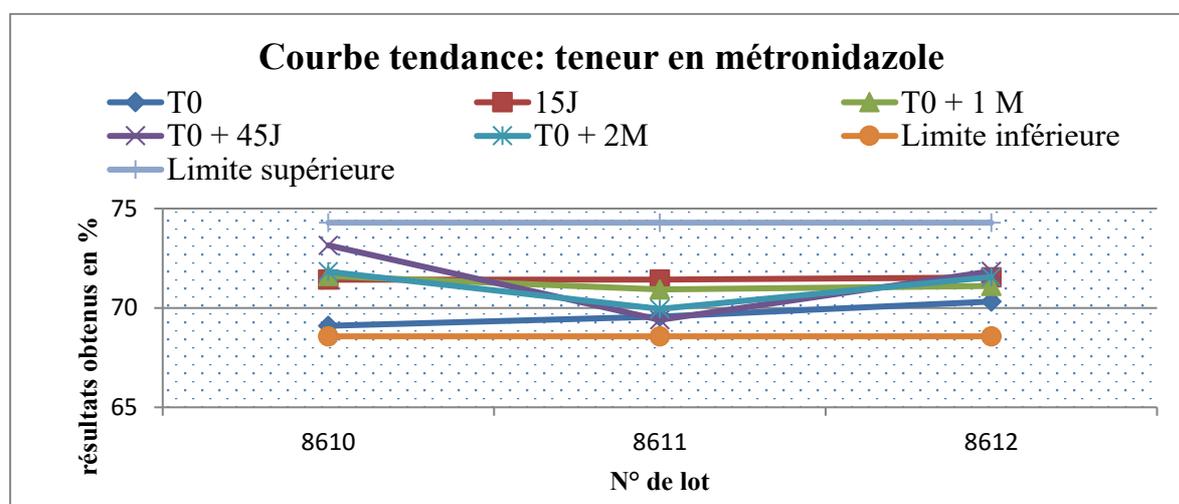


Figure 6 : Courbe de tendance du teneur en métronidazole

IV.1.1.1.1. Profils granulométriques

Les résultats de la granulométrie du mélange final de Flagyl 500 mg des lots standards sont présentés dans le tableau IV ci-dessous :

Tableau IV : Résultats de la granulométrie du mélange final de Flagyl 500 mg des lots standards

| Maille (µm) | Lot 7407 | Lot 7408 | Lot 7409 | Lot 7410 | Lot 7411 | Lot 7412 | Lot 7413 | Lot 7414 | Lot 7668 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 710 | 27,02% | 26,80% | 25,80% | 27,02% | 25,95% | 26,15% | 25,95% | 26,05% | 25,90% |
| 500 | 17,01% | 16,40% | 8,68% | 15,90% | 17,10% | 16,76% | 17,05% | 16,86% | 17,14% |
| 355 | 20,46% | 19,20% | 12,03% | 20,00% | 20,06% | 20,02% | 19,75% | 20,09% | 20,07% |
| 250 | 16,79% | 16,01% | 16,44% | 16,13% | 17,00% | 16,91% | 16,86% | 16,84% | 16,95% |
| 180 | 8,10% | 7,02% | 12,83% | 8,01% | 7,42% | 8,60% | 9,20% | 8,70% | 7,55% |
| 125 | 6,01% | 6,48% | 11,96% | 5,92% | 6,73% | 7,09% | 6,50% | 7,01% | 6,76% |
| Fond | 4,25% | 7,09% | 11,93% | 6,55% | 5,44% | 4,12% | 4,54% | 4,06% | 5,16% |

Le profil granulométrique standard du Flagyl 500mg est présenté dans la figure 7 ci-dessous :

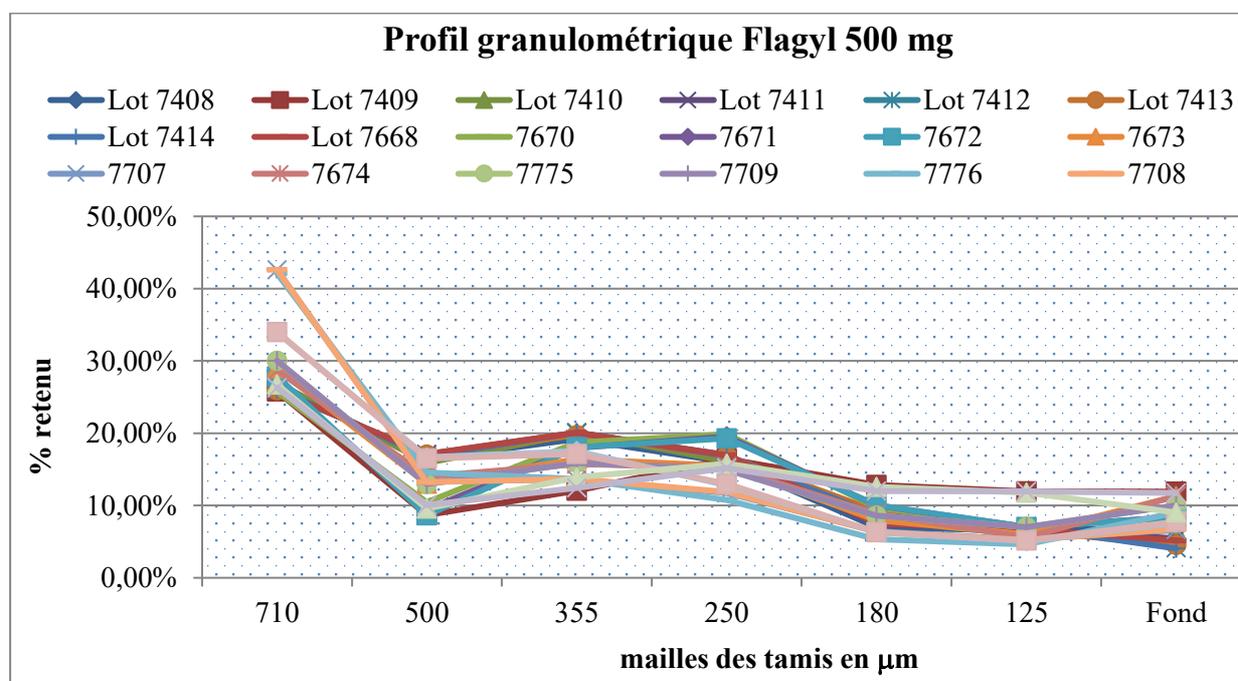


Figure 7 : Profil granulométrique standard du Flagyl 500mg

Les résultats de la granulométrie du mélange final des lots 8610, 8611 et 8612 sont présentés dans les tableaux V, VI et VII ci-dessous :

Tableau V : Résultats de la granulométrie du mélange final du lot 8610

| Maille (µm) | 8610/T0 | 8610/T15J | 8610/T1M | 8610/T45J | 8610/T2M |
|-------------|---------|-----------|----------|-----------|----------|
| 710 | 37,51 | 39,79 | 39,99 | 41,8 | 39,85 |
| 500 | 12,61 | 10,66 | 10,85 | 11,02 | 10,64 |
| 355 | 13,32 | 8,01 | 7,95 | 7,8 | 7,97 |
| 250 | 12,77 | 10,96 | 11,02 | 10,7 | 11,02 |
| 180 | 8,43 | 8,54 | 8,42 | 8,01 | 8,5 |
| 125 | 7,29 | 6,23 | 6,16 | 6,75 | 6,33 |
| Fond | 7,91 | 15,43 | 15,12 | 13,12 | 15,33 |

Les profils de granulométriques des différents lots 8610, 8611 et 8612 sont présentés sur les figures 8, 9 et 10 ci-dessous :

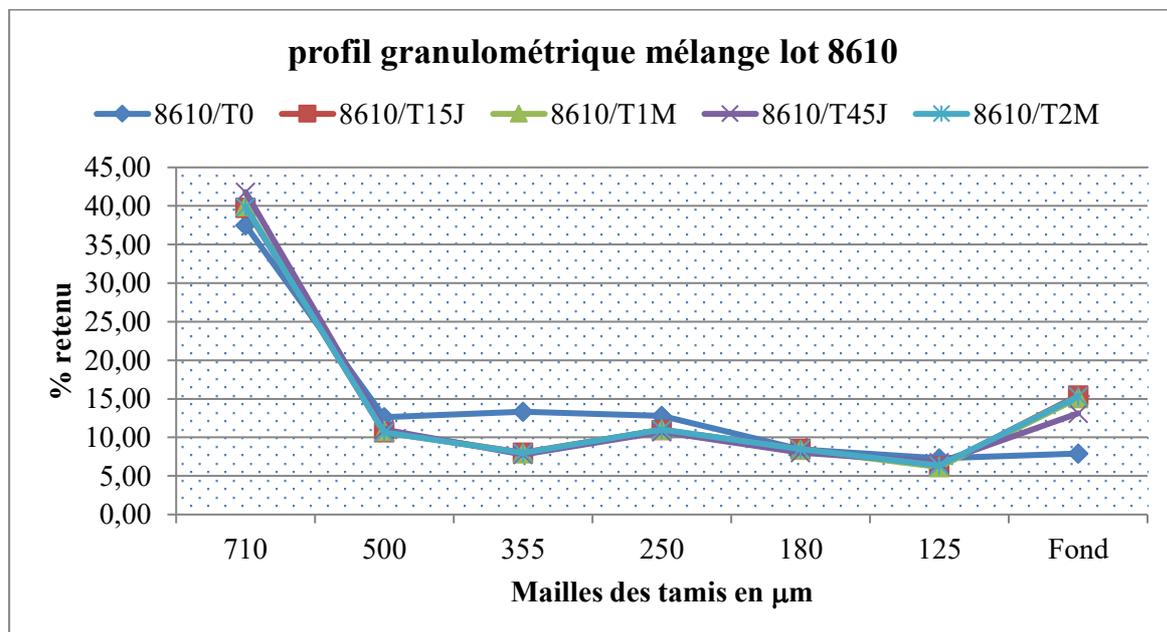


Figure 8 : Profil granulométrique du lot 8610

Tableau VI : Résultats de la granulométrie du mélange final du lot 8611

| Maille (µm) | 8611/T0 | 8611/T15J | 8611/T1M | 8611/T45J | 8611/T2M |
|-------------|---------|-----------|----------|-----------|----------|
| 710 | 26,23 | 39,90 | 41,03 | 40,13 | 40,07 |
| 500 | 13,28 | 10,40 | 11,04 | 10,97 | 11,01 |
| 355 | 16,02 | 8,01 | 7,90 | 7,95 | 7,99 |
| 250 | 14,23 | 11,12 | 10,15 | 10,81 | 10,79 |
| 180 | 6,40 | 8,40 | 9,01 | 8,92 | 8,86 |
| 125 | 7,81 | 7,01 | 6,62 | 5,94 | 6,52 |
| Fond | 13,55 | 14,10 | 13,34 | 14,97 | 14,32 |

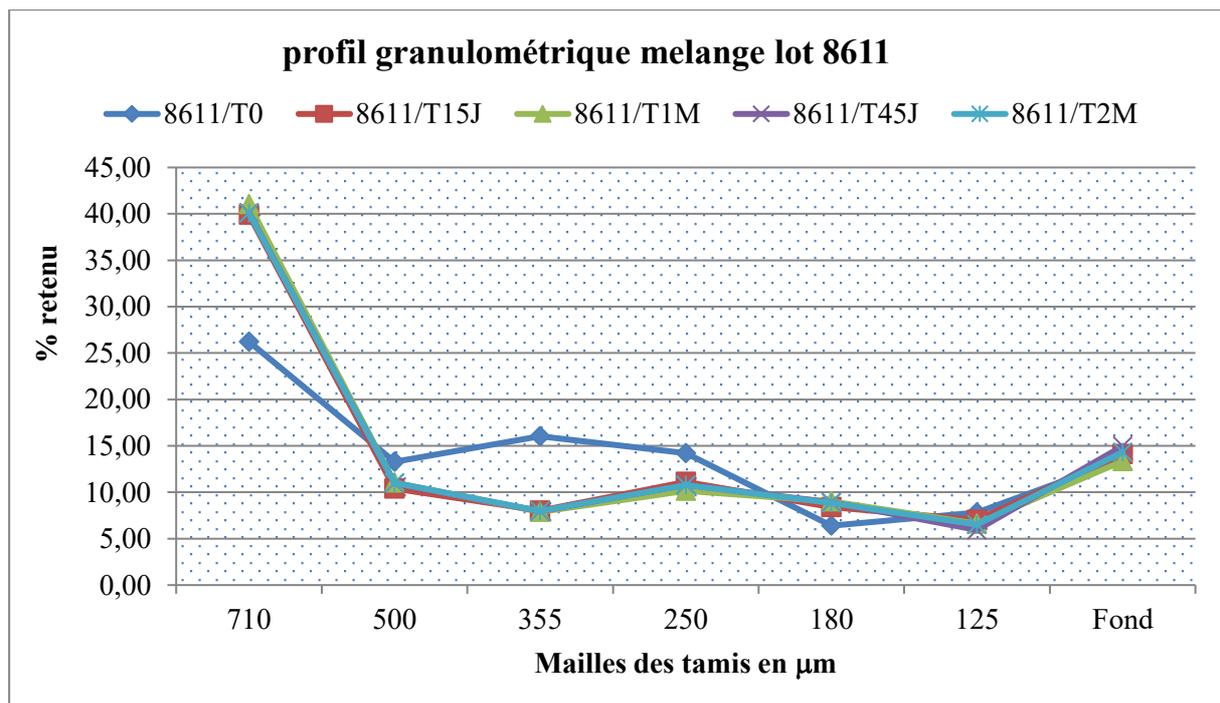


Figure 9 : Profil granulométrique du lot 8611

Tableau VII : Résultats de la granulométrie du mélange final du lot 8612

| Maille (µm) | 8612/T0 | 8612/T15J | 8612/T1M | 8612/T45J | 8612/T2M |
|-------------|---------|-----------|----------|-----------|----------|
| 710 | 41,06 | 40,70 | 41,08 | 41,06 | 40,95 |
| 500 | 10,01 | 10,90 | 10,92 | 10,96 | 11,07 |
| 355 | 8,16 | 8,60 | 8,15 | 8,06 | 8,01 |
| 250 | 9,60 | 10,04 | 10,93 | 11,08 | 10,45 |
| 180 | 8,75 | 7,84 | 8,71 | 8,62 | 9,1 |
| 125 | 6,15 | 6,60 | 6,44 | 6,17 | 6,65 |
| Fond | 15,28 | 14,92 | 13,59 | 13,81 | 13,09 |

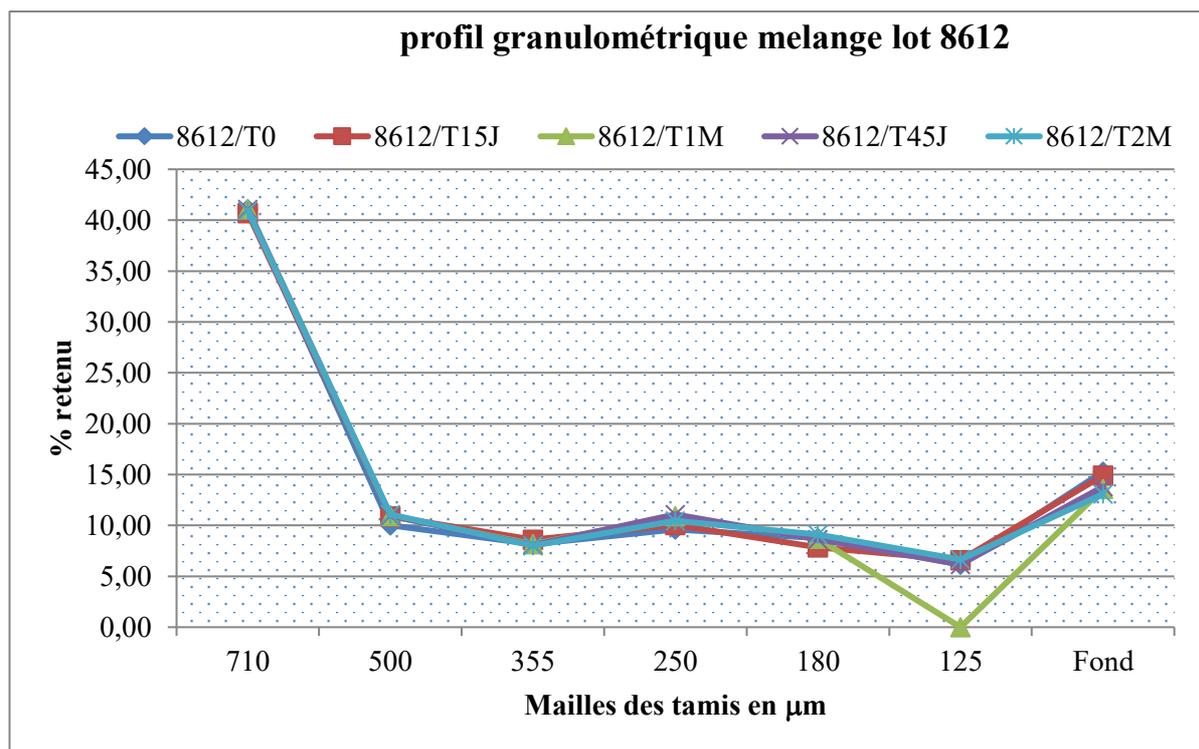


Figure 10 : Profil granulométrique du lot 8612

IV.1.1.1.2. Résultats des mesures d'humidité résiduelle

Les résultats des mesures d'humidité résiduelle du Flagyl 500 mg sont présentés dans le tableau VIII ci-dessous :

Tableau VIII : Résultats des mesures d'humidité résiduelle du Flagyl 500 mg

| N°LOT | T0 | T0+15J | T0+1M | T0+45J | T0+2M | Maximum |
|-------|-------|--------|-------|--------|-------|---------|
| 8610 | 4,23% | 4,37% | 4,40% | 4,18% | 3,98% | 5,00% |
| 8611 | 4,16% | 4,10% | 4,46% | 4,09% | 3,99% | 5,00% |
| 8612 | 4,18% | 4,41% | 4,78% | 4,21% | 4,47% | 5,00% |

Les courbes de tendance de L'humidité résiduelle du Flagyl 500 mg sont présentées dans la figure 11 ci-dessous :

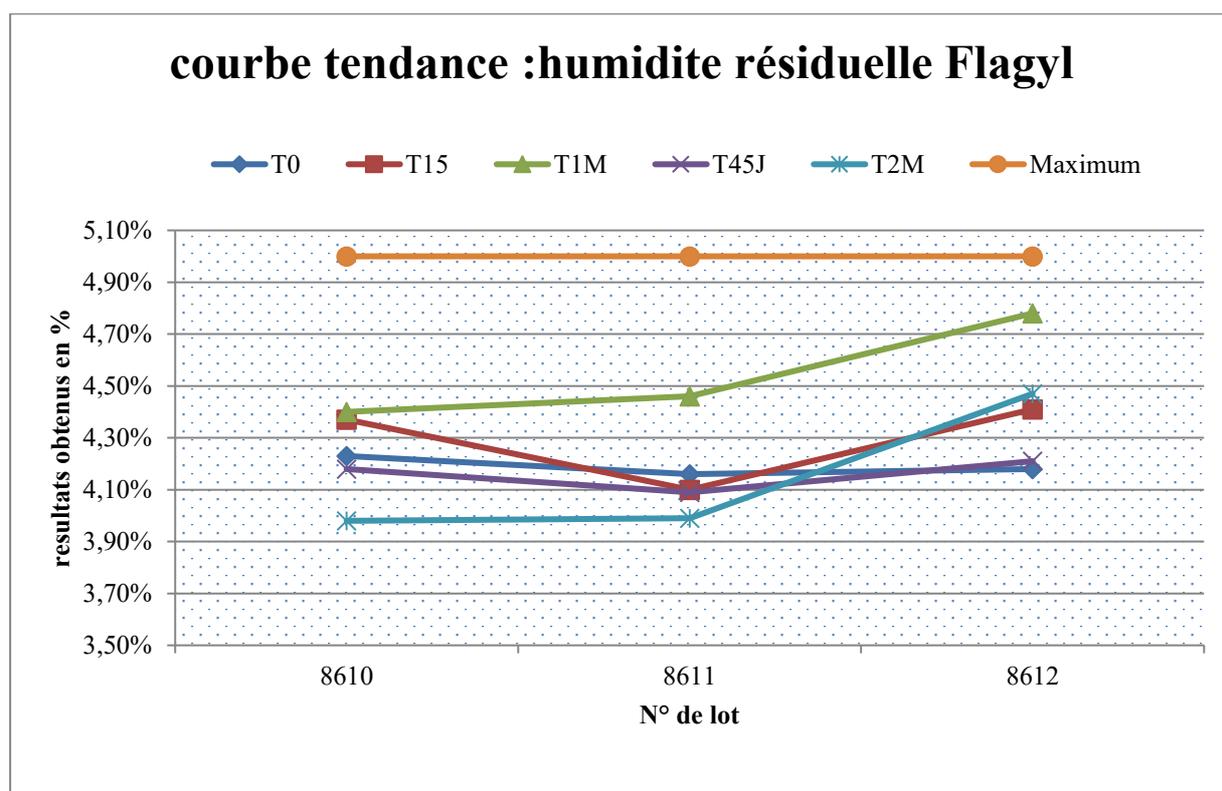


Figure 11 : Courbe de tendance d'humidité résiduelle Flagyl

IV.1.1.2. Résultats des contrôles physico-chimiques des comprimés pelliculés du Flagyl 500 mg

Les résultats des contrôles physico-chimiques des comprimés pelliculés des lots 8610, 8611 et 8612 sont présentés dans les tableaux IX, X et XI :

Tableau IX : Résultats des contrôles physico-chimiques des comprimés pelliculés du lot 8610

| Lot 8610 | T0 | T0+1M | T0+2M | T0+3M | Normes |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---|
| Aspect | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Comprimés ronds, biconvexes, pelliculés, blancs à blanc crème. Gravure : 1 face : neutre 1 face avec la mention ^{F500} |
| Masse moyenne | 702,46 mg | 704,56 mg | 709,75 mg | 706,44 mg | 670,23mg à 740,88mg |
| Uniformité de masse | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Max 2 à MM ± 5%, 0 à MM ± 10% |
| Test de désagrégation | 08min35s | 10mn27s | 09mn13s | 08mn26s | Max 30 min |
| Identification Métronidazole | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Les tâches des chromatogrammes Témoin et Essai doivent migrer et se révéler de façon identique |
| Dosage du Métronidazole | 498mg/cp | 495mg/cp | 507 mg/cp | 506 mg/cp | 475 - 525mg/cp |
| Substances apparentées | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | max 2% |

Tableau X : Résultats des contrôles physico-chimiques des comprimés pelliculés du lot 8611

| Lot 8611 | T0 | T0+1M | T0+2M | T0+3M | Normes |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---|
| Aspect | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Comprimés ronds, biconvexes, pelliculés, blancs à blanc crème. Gravure : 1 face : neutre 1 face avec la mention ^{F500} |
| Masse moyenne | 701,46 mg | 700,01 mg | 702,25 mg | 704,46 mg | 670,23mg à 740,88mg |
| Uniformité de masse | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Max 2 à MM ± 5%, 0 à MM ± 10% |
| Test de Désagrégation | 08min57s | 11mn22s | 10mn13s | 08mn56s | Max 30 min |
| Identification Métronidazole | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Les tâches des chromatogrammes Témoin et Essai doivent migrer et se révéler de façon identique |
| Dosage du Métronidazole | 501mg/cp | 495mg/cp | 498 mg/cp | 495 mg/cp | 475 - 525mg/cp |
| Substances apparentées | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Max 2% |

Tableau XI : Résultats des contrôles physico-chimiques des comprimés pelliculés du lot 8612

| Lot 8612 | T0 | T0+1M | T0+2M | T0+3M | Normes |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---|
| Aspect | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Comprimés ronds, biconvexes, pelliculés, blancs à blanc crème. Gravure : 1 face : neutre 1 face avec la mention ^{F500} |
| Masse moyenne | 704,48 mg | 701,47 mg | 703,97 mg | 703,78 mg | 670,23mg à 740,88mg |
| Uniformité de masse | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Max 2 à MM ± 5%, 0 à MM ± 10% |
| Test de désagrégation | 08min24s | 09mn12s | 08mn03s | 08mn50s | Max 30 min |
| Identification Métronidazole | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Les tâches des chromatogrammes Témoin et Essai doivent migrer et se révéler de façon identique |
| Dosage du Métronidazole | 502mg/cp | 502mg/cp | 496 mg/cp | 506 mg/cp | 475 - 525mg/cp |
| Substances apparentées | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | max 2% |

IV.1.2. Gardéal 100 mg

IV.1.2.1. Résultats des contrôles physico-chimiques du mélange granulé du Gardéal 100 mg

Les résultats des contrôles physico-chimiques des teneurs en phénobarbital du mélange granulé des lots 9003, 9004 et 9079 sont présentés dans le tableau XII suivant :

Tableau XII : Résultats des contrôles physico-chimiques du mélange granulé des lots 9003, 9004 et 9079

| | lot | T0 | T0+15J | T0+ 1M | T0+ 45J | T0+ 2M | Limite inférieure | Limite supérieure | Ecart (%) |
|-----------------------------|------|------|--------|--------|---------|--------|-------------------|-------------------|-----------|
| Teneur en phénobarbital (%) | 9003 | 57,5 | 56,9 | 56 | 58,2 | 58,3 | 54,8 | 59,4 | 0,74 |
| | 9004 | 57,4 | 57,6 | 57,5 | 57,2 | 57,4 | 54,8 | 59,4 | 0,10 |
| | 9079 | 57,4 | 57,2 | 57,7 | 57,5 | 56,8 | 54,8 | 59,4 | 0,25 |

Les courbes de tendance des teneurs en phénobarbital sont présentées dans la figure 12 :

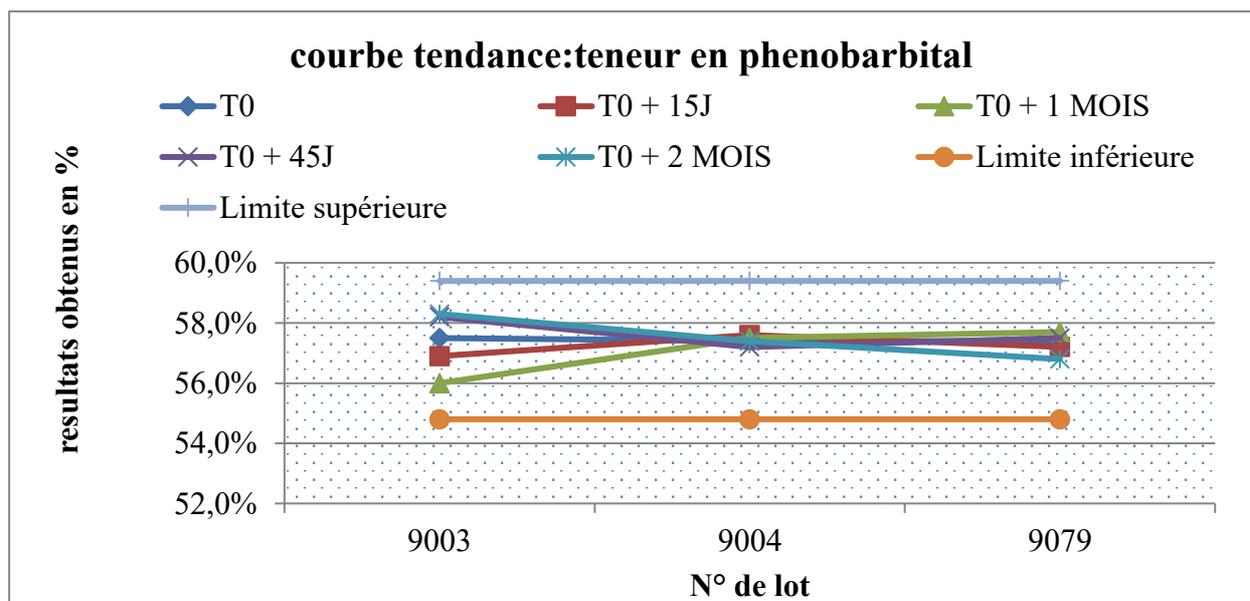


Figure 12 : Courbe de tendance de la teneur en phénobarbital

IV.1.2.1.1. Profils granulométriques

Les résultats de la granulométrie du mélange final des lots standards sont présentés dans le tableau XIII suivant :

Tableau XIII : Résultats de la granulométrie du mélange final des lots standards

| Maille (µm) | lot 7651 | 7652 | 7372 | 7657 | 7705 | 7925 |
|-------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 710 | 11,30% | 11,76% | 11,84% | 9,28% | 8,80% | 8,47% |
| 500 | 5,15% | 5,23% | 5,41% | 4,12% | 3,60% | 3,26% |
| 355 | 5,72% | 5,63% | 5,84% | 4,28% | 4,25% | 4,31% |
| 250 | 8,20% | 8,30% | 8,33% | 5,90% | 6,75% | 6,82% |
| 180 | 9,77% | 9,36% | 9,44% | 8,33% | 9,17% | 8,96% |
| 125 | 15,23% | 15,14% | 15,20% | 16,89% | 17,36% | 16,97% |
| Fond | 44,44% | 44,41% | 43,89% | 50,76% | 50,47% | 51,14% |

Le profil granulométrique standard du Gardénal 100 mg est présenté dans la figure 13 ci-dessous :

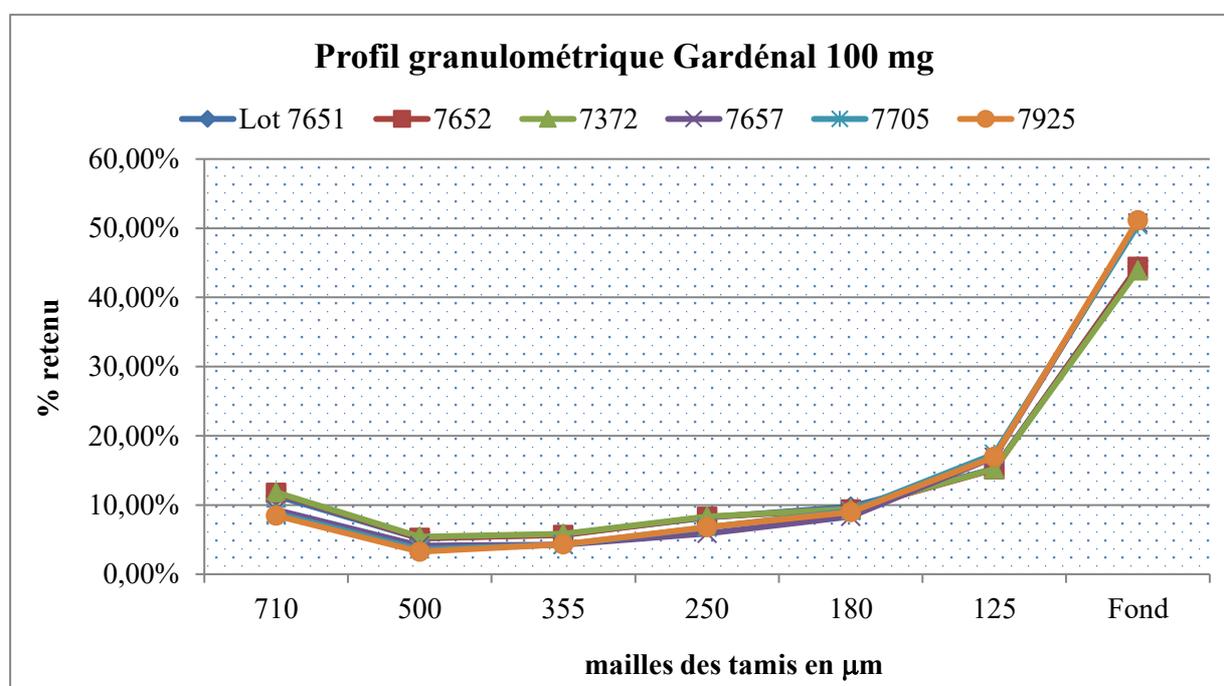


Figure 13 : Profil granulométrique standards du Gardénal 100 mg

Les résultats de la granulométrie du mélange final du lot 9003 sont présentés dans le tableau XIV suivant :

Tableau XIV : Résultats de la granulométrie du mélange final du lot 9003

| Maille (µm) | 9003/T0 | 9003/T15J | 9003/T1M | 9003/T45J | 9003/T2M |
|-------------|---------|-----------|----------|-----------|----------|
| 710 | 18,95 | 18,95 | 19,02 | 19,02 | 18,64 |
| 500 | 5,34 | 5,34 | 5,29 | 5,25 | 5,23 |
| 355 | 6,22 | 6,22 | 6,18 | 6,31 | 6,42 |
| 250 | 8,99 | 8,99 | 9,01 | 9,07 | 8,96 |
| 180 | 10,03 | 10,03 | 10,07 | 10,06 | 10,12 |
| 125 | 15,89 | 15,89 | 15,93 | 15,68 | 15,92 |
| Fond | 35,49 | 35,49 | 34,55 | 34,58 | 34,66 |

Les profils de granulométriques des différents lots 9003, 9004 et 9079 sont présentés sur les figures 14, 15 et 16 ci-dessous :

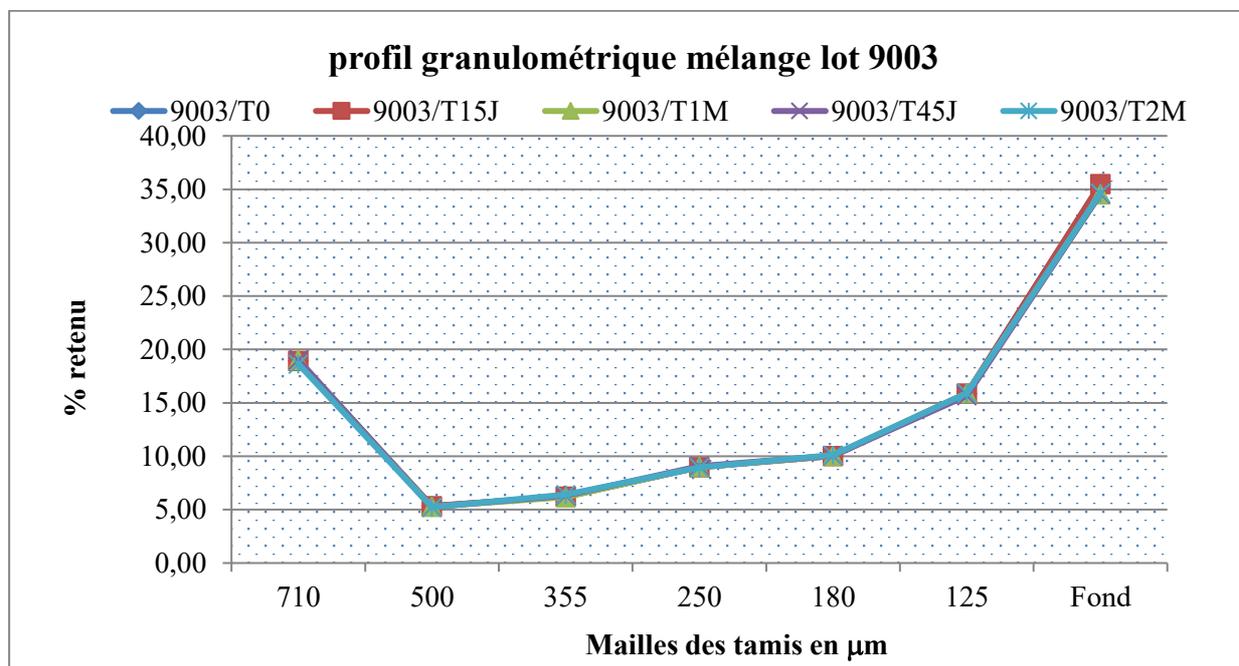


Figure 14 : Profil granulométrique du lot 9003

Les résultats de la granulométrie du mélange final du lot 9004 sont présentés dans le tableau XV suivant :

Tableau XV : Résultats de la granulométrie du mélange final du lot 9004

| Maille (µm) | 9004/T0 | 9004/T15J | 9004/T1M | 9004/T45J | 9004/T2M |
|-------------|---------|-----------|----------|-----------|----------|
| 710 | 18,05 | 19,01 | 18,49 | 18,89 | 19,06 |
| 500 | 6,45 | 5,24 | 5,32 | 5,11 | 5,36 |
| 355 | 11,04 | 6,34 | 6,20 | 6,36 | 6,21 |
| 250 | 10,45 | 9,05 | 9,06 | 8,92 | 8,95 |
| 180 | 10,05 | 9,97 | 10,08 | 9,94 | 10,12 |
| 125 | 12,01 | 16,02 | 16,02 | 16,06 | 15,93 |
| Fond | 33,11 | 34,39 | 34,84 | 34,7 | 34,39 |

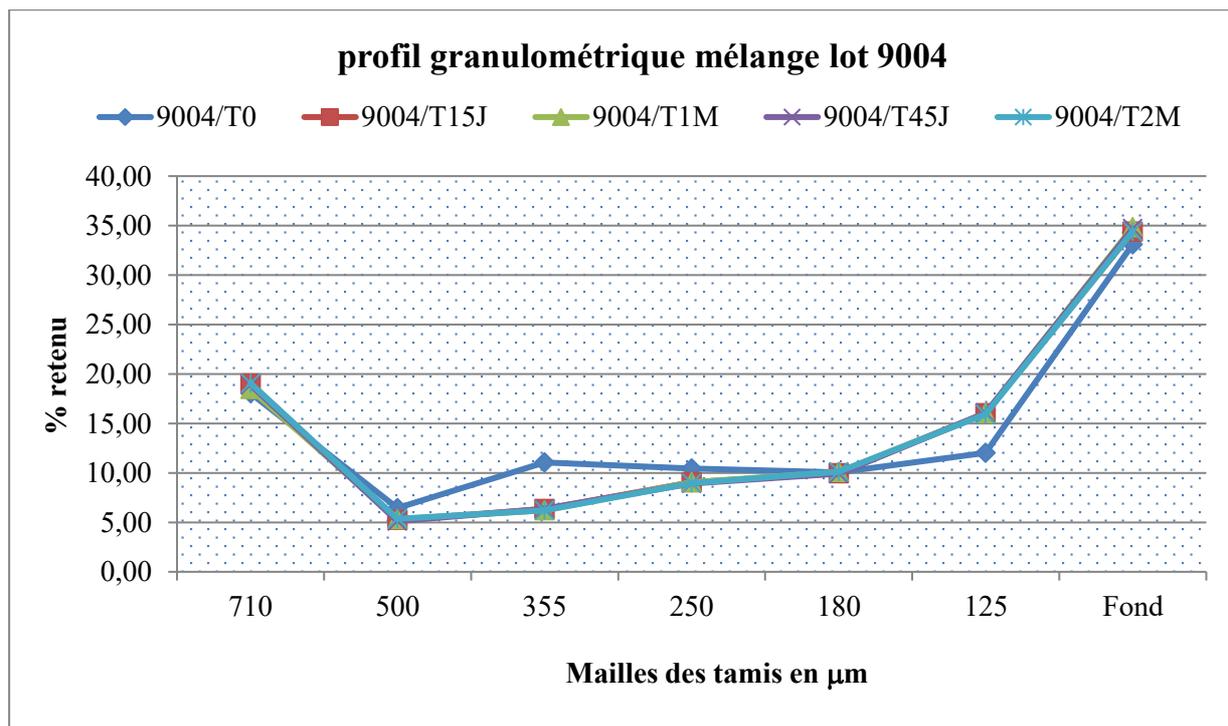


Figure 15 : Profil granulométrique du lot 9004

Les résultats de la granulométrie du mélange final du lot 9079 sont présentés dans le tableau XVI suivant :

Tableau XVI : Résultats de la granulométrie du mélange final du lot 9079

| Maille (µm) | 9079/T0 | 9079T15J | 9079T1M | 9079/T45J | 9079/T2M |
|-------------|---------|----------|---------|-----------|----------|
| 710 | 17,18 | 18,79 | 18,36 | 18,69 | 18,97 |
| 500 | 6,35 | 5,18 | 5,17 | 6,01 | 5,39 |
| 355 | 11,03 | 6,32 | 6,34 | 6,15 | 6,13 |
| 250 | 10,30 | 9,08 | 9,04 | 8,98 | 9,1 |
| 180 | 10,01 | 9,96 | 9,97 | 10,07 | 9,98 |
| 125 | 12,58 | 16,13 | 16,07 | 15,82 | 15,9 |
| Fond | 33,15 | 34,65 | 35,15 | 34,27 | 34,5 |

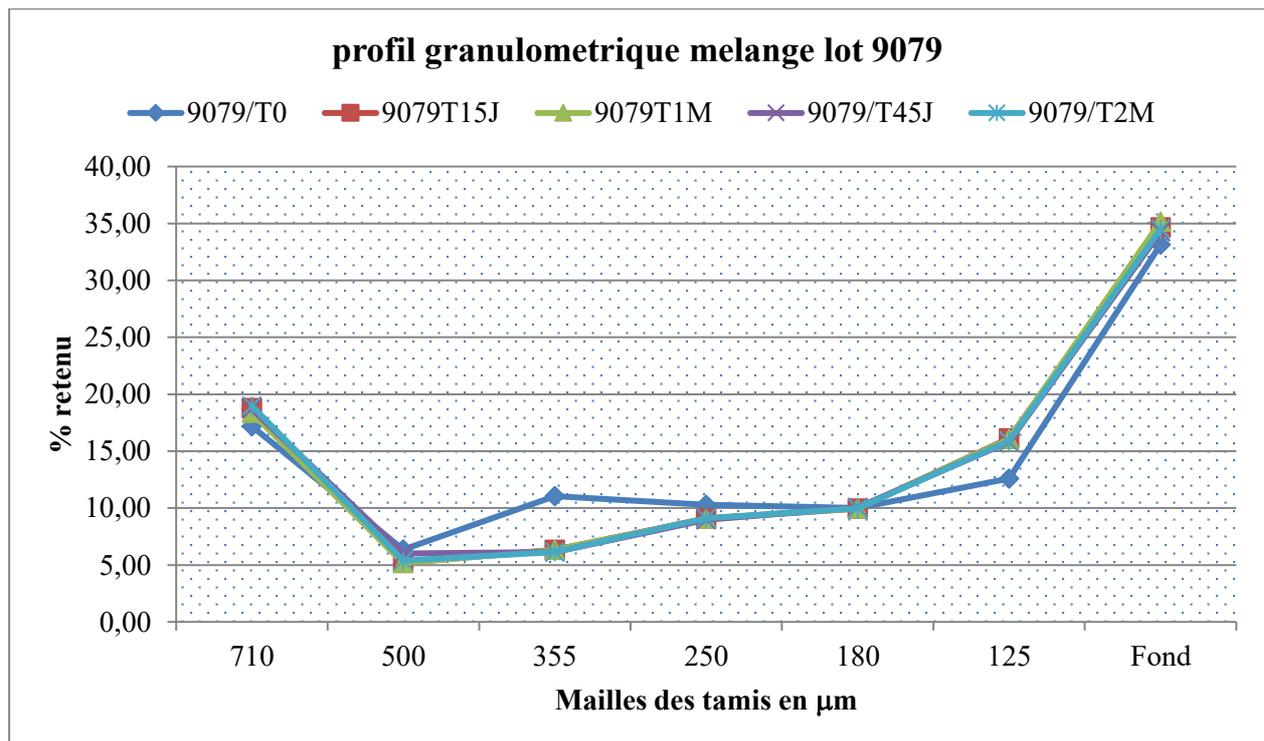


Figure 16 : Profil granulométrique du lot 9079

IV.1.2.1.2. Résultats des mesures d'humidité résiduelle

Les résultats des mesures d'humidité résiduelle des lots 9003, 9004 et 9079 sont présentés dans le tableau XVII suivant :

Tableau XVII : Résultats des mesures d'humidité résiduelle des lots 9003, 9004 et 9079

| Gardénal 100mg | lot | T0 | T0+15j | T0+1m | T0+45j | T0+2m | Maximum |
|---------------------|------|-------|--------|-------|--------|-------|---------|
| Humidité résiduelle | 9003 | 4,05% | 4,60% | 4,13% | 4,92% | 4,78% | 6% |
| | 9004 | 4,47% | 4,31% | 4,21% | 4,71% | 4,78% | 6% |
| | 9079 | 4,06% | 4,54% | 4,16% | 4,64% | 4,83% | 6% |

Les courbes de tendance de l'humidité résiduelle gardénal 100 mg sont présentées sur la figure 17 ci-dessous :

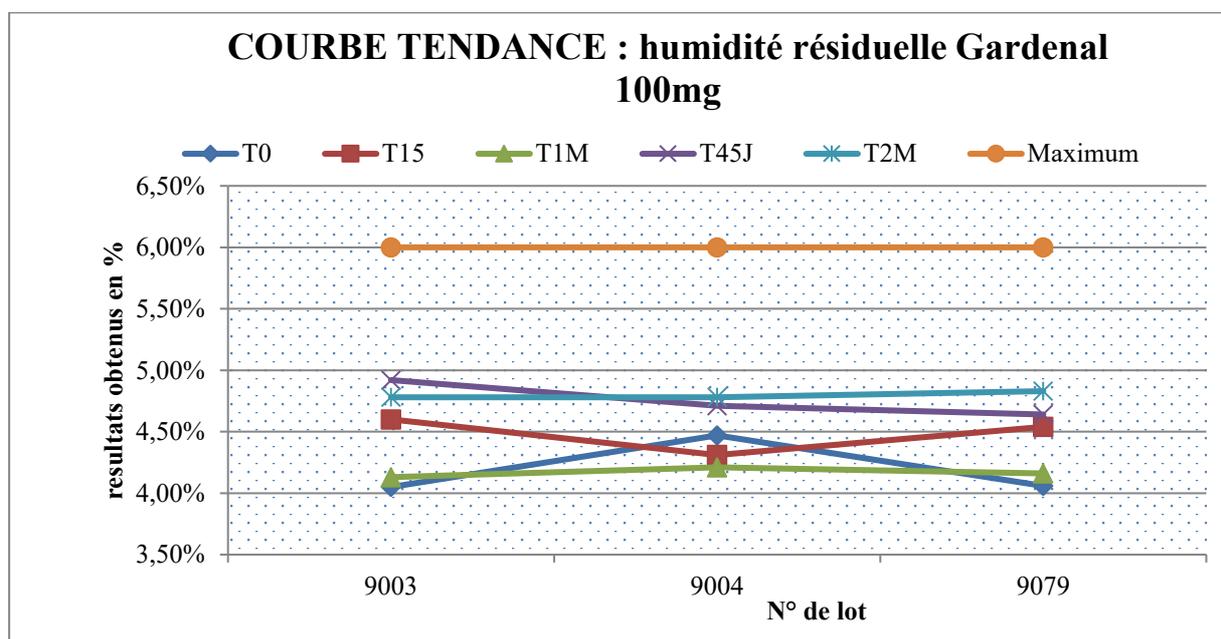


Figure 17 : Courbe de tendance d'humidité résiduelle du Gardénal 100 mg

IV.1.2.1.3. Résultats des contrôles physico-chimiques des comprimés nus du Gardéнал 100 mg

Les résultats des contrôles physico-chimiques des comprimés nus du lot 9003 sont présentés dans le tableau XVIII suivant :

Tableau XVIII : Résultats des contrôles physico-chimiques des comprimés nus du lot 9003

| LOT 9003 | T0 | T0+1mois | T0+2 mois | T0+3mois | Normes |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--|
| Aspect | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Comprimés blancs, ronds, biconvexes gravés "GARDENAL" sur une face et "100" sur l'autre. |
| Masse moyenne | 175,99 mg | 173,91 mg | 175,92 mg | 176,16 mg | 166,25 mg à 183,75 mg |
| Uniformité de masse | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Max 2 à MM \pm 7,5%, 0 à MM \pm 15% |
| Test de désagrégation | 01min09s | 01mn56s | 01mn38s | 01mn32s | Max 15 min |
| Identification Phénobarbital | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Le spectre de la solution essai obtenu est identique à celui du témoin |
| Dosage du Phénobarbital | 102 mg/cp | 100mg/cp | 99 mg/cp | 101 mg/cp | 95 - 105mg/cp |
| Dissolution | 104% | 101% | 104% | 102% | \geq 75 (Q) % de la teneur annoncée (100 mg) dissoute en 2.5 minutes |
| Substances apparentées | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Somme des impuretés : \leq 2% |

Les résultats des contrôles physico-chimiques des comprimés nus du lot 9004 sont présentés dans le tableau XIX suivant :

Tableau XIX : Résultats des contrôles physico-chimiques des comprimés nus du lot 9004

| LOT 9004 | T0 | T0+1mois | T0+2 mois | T0+3mois | Normes |
|-------------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|--|
| Aspect | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Comprimés blancs, ronds, biconvexes gravés "GARDENAL" sur une face et "100" sur l'autre. |
| Masse moyenne | 174,21mg | 173,95 mg | 174,68 mg | 173,83 mg | 166,25 mg à 183,75 mg |
| Uniformité de masse | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Max 2 à MM \pm 7,5%, 0 à MM \pm 15% |
| Test de désagrégation | 01min25s | 01mn48s | 01mn50s | 01mn26s | Max 15 min |
| Identification Phénobarbital | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Le spectre de la solution essai obtenu est identique à celui du témoin |
| Dosage du Phénobarbital | 102mg/cp | 100mg/cp | 99 mg/cp | 100 mg/cp | 95 - 105mg/cp |
| Dissolution | 101% | 106% | 106% | 101% | \geq 75 (Q) % de la teneur annoncée (100 mg) dissoute en 2.5 minutes |
| Substances apparentées | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Somme des impuretés : \leq 2% |

Les résultats des contrôles physico-chimiques des comprimés nus du lot 9079 sont présentés dans le tableau XX suivant :

Tableau XX : Résultats des contrôles physico-chimiques des comprimés nus du lot 9079

| LOT 9079 | T0 | T0+1mois | T0+2 mois | T0+3mois | Normes |
|-------------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|--|
| Aspect | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Comprimés blancs, ronds, biconvexes gravés "GARDENAL" sur une face et "100" sur l'autre. |
| Masse moyenne | 174,70mg | 173,78 mg | 173,87 mg | 174,72 mg | 166,25 mg à 183,75 mg |
| Uniformité de masse | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Max 2 à MM \pm 7,5%, 0 à MM \pm 15% |
| Test de désagrégation | 01min01s | 01mn30s | 01mn11s | 01mn41s | Max 15 min |
| Identification Phénobarbital | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Le spectre de la solution essai obtenu est identique à celui du témoin |
| Dosage du Phénobarbital | 100mg/cp | 100mg/cp | 100 mg/cp | 99 mg/cp | 95 - 105mg/cp |
| Dissolution | 102% | 101% | 100% | 103% | \geq 75 (Q) % de la teneur annoncée (100 mg) dissoute en 2.5 minutes |
| Substances apparentées | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Somme des impuretés : \leq 2% |

IV.2. Résultats des contrôles microbiologiques

IV.2.1. Flagyl 500 mg

IV.2.1.1. Résultats des contrôles microbiologiques du mélange granulé du Flagyl 500 mg

Les résultats des contrôles microbiologiques du mélange granulé des lots 8610, 8611 et 8612 sont présentés dans les tableaux XXI, XXII et XXIII ci-dessous.

Tableau XXI : Résultats des contrôles microbiologiques du mélange granulé du lot 8610

| Lot 8610 | T0 | T0+15J | T0+1M | T0+45J | T0+2M | Normes |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| DGAT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <1000ufc/g |
| DLMT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <100ufc/g |
| Recherche <i>E. coli</i> | absence | absence | absence | absence | absence | absence |

Tableau XXII : Résultats des contrôles microbiologiques du mélange granulé du lot 8611

| Lot 8611 | T0 | T0+15J | T0+1M | T0+45J | T0+2M | Normes |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| DGAT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <1000ufc/g |
| DLMT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <100ufc/g |
| Recherche <i>E. coli</i> | absence | absence | absence | absence | absence | absence |

Tableau XXIII : Résultats des contrôles microbiologiques du mélange granulé du lot 8612

| Lot 8612 | T0 | T0+15J | T0+1M | T0+45J | T0+2M | Normes |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| DGAT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <1000ufc/g |
| DLMT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <100ufc/g |
| Recherche <i>E. coli</i> | absence | absence | absence | absence | absence | Absence |

IV.2.1.2. Résultats des contrôles microbiologiques des comprimés pelliculés du Flagyl 500 mg

Les résultats des contrôles microbiologiques des comprimés pelliculés des lots 8610 ; 8611 et 8612 sont présentés dans les tableaux XXIV, XXV et XXVI ci-dessous :

Tableau XXIV : Résultats des contrôles microbiologiques des comprimés pelliculés du lot 8610

| Lot 8610 | T0 | T0+1M | T0+2M | T0+3M | Normes |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|------------|
| DGAT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <1000ufc/g |
| DLMT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <100ufc/g |
| Recherche <i>E. coli</i> | absence | absence | absence | absence | absence |

Tableau XXV : Résultats des contrôles microbiologiques des comprimés pelliculés du lot 8611

| Lot 8611 | T0 | T0+1M | T0+2M | T0+3M | Normes |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|------------|
| DGAT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <1000ufc/g |
| DLMT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <100ufc/g |
| Recherche <i>E. coli</i> | absence | absence | absence | absence | absence |

Tableau XXVI : Résultats des contrôles microbiologiques des comprimés pelliculés du lot 8612

| Lot 8612 | T0 | T0+1M | T0+2M | T0+3M | Normes |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|------------|
| DGAT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <1000ufc/g |
| DLMT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <100ufc/g |
| Recherche <i>E. coli</i> | absence | absence | absence | absence | absence |

IV.2.2. Gardéal 100 mg

IV.2.2.1. Résultats des contrôles microbiologiques du mélange granulé du Gardéal 100 mg

Les résultats des contrôles microbiologiques du mélange granulé des lots 9003, 9004 et 9079 sont présentés dans les tableaux XXVII, XXVIII et XXI X:

Tableau XXVII : Résultats des contrôles microbiologiques du mélange granulé du lot 9003

| Lot 9003 | T0 | T0+15J | T0+1M | T0+45J | T0+2M | Normes |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| DGAT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <1000ufc/g |
| DLMT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <100ufc/g |
| Recherche <i>E. coli</i> | absence | absence | absence | absence | absence | absence |

Tableau XXVIII : Résultats des contrôles microbiologiques du mélange granulé du lot 9004

| Lot 9004 | T0 | T0+15 J | T0+1M | T0+45J | T0+2M | Normes |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| DGAT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <1000ufc/g |
| DLMT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <100ufc/g |
| Recherche <i>E. coli</i> | absence | absence | absence | absence | absence | absence |

Tableau XXIX : Résultats des contrôles microbiologiques du mélange granulé du lot 9079

| Lot 9079 | T0 | T0+15 J | T0+1M | T0+45J | T0+2M | Normes |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| DGAT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <1000ufc/g |
| DLMT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <100ufc/g |
| Recherche <i>E. coli</i> | absence | absence | absence | absence | absence | absence |

IV.2.2.2. Résultats des contrôles microbiologiques des comprimés nus du Gardéнал 100 mg

Les résultats des contrôles microbiologiques des comprimés nus des lots 9003, 9004 et 9079 sont présentés dans les tableaux XXX, XXXI et XXXII.

Tableau XXX : Résultats des contrôles microbiologiques des comprimés nus du lot 9003

| Lot 9003 | T0 | T0+1M | T0+2M | T0+3M | Normes |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|------------|
| DGAT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <1000ufc/g |
| DLMT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <100ufc/g |
| Recherche <i>E. coli</i> | absence | absence | absence | absence | absence |

Tableau XXXI : Résultats des contrôles microbiologiques des comprimés nus du lot 9004

| Lot 9004 | T0 | T0+1M | T0+2M | T0+3M | Normes |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|------------|
| DGAT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <1000ufc/g |
| DLMT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <100ufc/g |
| Recherche <i>E. coli</i> | absence | absence | absence | absence | absence |

Tableau XXXII : Résultats des contrôles microbiologiques des comprimés nus lot 9079

| Lot 9079 | T0 | T0+1M | T0+2M | T0+3M | Normes |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|------------|
| DGAT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <1000ufc/g |
| DLMT | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <05ufc/g | <100ufc/g |
| Recherche <i>E. coli</i> | absence | absence | absence | absence | absence |

V. COMMENTAIRES

Le travail effectué au niveau du site Médis Sénégal consistait à valider les procédés de stockage des produits formes sèches Flagyl 500 mg et Gardéнал 100 mg.

Pour ce faire, trois (3) lots industriels de chacun de ces produits ont été fabriqués.

Des prélèvements ont été effectués sur le mélange final granulé et sur les comprimés (nus ou pelliculés) pour des contrôles physico-chimiques et microbiologiques conformément au protocole de la validation.

Les analyses consistaient à déterminer la perte à la dessiccation, les teneurs en métronidazole et en phénobarbital, la granulométrie du mélange, les paramètres pharmaco-techniques, physicochimiques et microbiologiques.

Le mélange granulé et les comprimés (nus / pelliculés) ont été stockés dans des sachets blancs contenus dans des fûts, situés au niveau de la salle de stockage du « PSO granulé » S29. Au niveau de cette dernière, la température est relevée quotidiennement et est comprise entre (15°C et 25°C) et l'humidité est prise pour information. Ces conditions de stockage sont celles de la routine.

Cependant, il faut souligner que même si la granulométrie est un point important, ce n'est pas le seul paramètre intervenant dans le procédé de stockage des produits formes sèches. Une bonne connaissance des machines, des propriétés du mélange et des comprimés est indispensable pour définir les points critiques des procédés de fabrication.

L'analyse des résultats des contrôles physico-chimiques sur les comprimés (nus / pelliculés) montre qu'ils sont tous conformes aux spécifications et les pourcentages de dissolution sont supérieurs à la limite qui est de 100%.

L'analyse des résultats des contrôles microbiologiques sur les comprimés (nus / pelliculés) montre qu'ils sont tous conformes aux spécifications établies ;

L'ensemble des courbes de tendance des profils granulométriques montre des lots de validation du Gardéнал 100 mg et Flagyl 500 mg qui ont le même profil sur toutes les échéances ; ce qui montre que le mélange garde son homogénéité, car après stockage les profils obtenus sont identiques à ceux à T0. Au vu de l'ensemble des résultats obtenus, la validation des procédés de stockage des (PSO) de produits formes séches Gardéнал 100 mg et Flagyl 500 mg menée au niveau de l'industrie pharmaceutique Médis Sénégal peut être jugée efficace et concluante. Les conditions validées sont celles du stockage en routine des produits. Ceci est très important, car en l'absence de validation, et de maîtrise des conditions et précautions de stockage, le produit est susceptible de subir des altérations : la stabilité, la dissolution, la biodisponibilité, l'efficacité et la qualité du médicament peuvent être affectées. Ce qui peut impacter l'effet thérapeutique escompté.

Ces altérations peuvent également influencer sur le rendement, le coût de la production et la sécurité du patient, car il y'a un danger potentiel sur l'utilisation des produits qui n'ont pas une bonne dissolution et sur l'image de marque de l'industrie car toute anomalie découverte à l'extérieur peut entraîner une publicité négative de l'industrie concernée.



CONCLUSION

La validation des procédés de stockage des formes sèches est une tâche complexe. L'enjeu est double : il s'agit d'une part de vérifier le maintien de la qualité des produits semi-ouvrés (PSO) stockés et d'autre part d'assurer la sécurité des produits.

La validation des procédés de stockage des formes sèches dans l'industrie pharmaceutique permet de s'assurer que le produit à l'état PSO ne subit pas d'altérations physiques, chimiques et microbiologiques tout au long de sa période de stockage. Elle est considérée comme une étape de fabrication à part entière et non comme une simple opération de « routine ». La validation fait partie donc des procédés considérés comme critiques c'est-à-dire des procédés ayant un impact direct sur les attributs qualitatifs des médicaments.

Cependant, développer, fabriquer et commercialiser des produits sécurisés, efficaces et de haute qualité pour satisfaire et protéger les patients est une préoccupation permanente des entreprises pharmaceutiques.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication exigent ainsi que les procédés de stockage soient validés. La réalisation de cet objectif de qualité engage les responsabilités de la direction de l'entreprise et du pharmacien responsable.

Ceci reste un défi quasi permanent face à toute entreprise qui veut conquérir ou maintenir une place de choix, car tout procédé de fabrication non maîtrisé entraîne une altération de la qualité du médicament.

L'industrie pharmaceutique Médis Sénégal a réussi à s'imposer dans le marché international par une expérience qui repose sur son antériorité mais aussi une notoriété fondée sur le label qualité de ses produits.

La stratégie consiste en une maîtrise de son environnement (*sécurité, information, marketing*), de ses produits (*qualité, sécurité, efficacité*) et une adaptabilité de son système d'exploitation. Ce qui nécessite une maîtrise des

procédés de stockage des produits et une motivation de ses ressources humaines tout comme la performance garantie de ses équipements.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail qui avait pour objectif de valider les procédés de stockages des produits formes sèches à l'état de PSO granulé et comprimé dans l'industrie pharmaceutique Médicaments Sénégal .

Au vu des résultats obtenus, nous pouvons affirmer que :

- Le temps minimum au bout duquel les comprimés pelliculés/nus de Flagyl 500 mg et de Gardéнал 100 mg peuvent être stockés est limité à trois mois.
- Le temps minimum au bout duquel le mélange granulé de Flagyl 500 mg et de Gardéнал 100 mg peut être stocké est limité à deux mois.

Avec les résultats satisfaisants obtenus lors de la mise en pratique de cette validation des procédés de stockage des produits formes sèches, nous pouvons dire que les procédés de stockage du Flagyl 500 mg et Gardéнал 100 mg sont satisfaisants et par conséquent la validation peut être jugée concluante.

Les dossiers de lots des produits concernés ont été révisés sur la base de la validation pour un suivi et une application en routine des paramètres et conditions validés pour le stockage des PSO. Les conduites à tenir en cas de non-respect de ces derniers ont été rappelées.

Les durées recommandées dans ces dossiers ont été fixées à un mois pour le mélange et les comprimés, afin que les durées de stockage ne soient pas trop étendues. Les durées de trois et deux mois validés permettront d'évaluer et d'écarter la présence d'impact en cas de dépassement en routine de la durée préconisée pour le stockage.

La validation des procédés de stockage des produits formes sèches est un outil garantissant la qualité, car elle prouve que les conditions de stockage fourniront de manière sûre les résultats escomptés en routine et n'affecteront pas les

attributs qualitatifs des médicaments. Ceci entre dans le cadre de l'amélioration continue de la qualité des médicaments au sein du site de Médis Sénégal.

Dans cette même démarche d'amélioration continue de la qualité des médicaments, il est primordial pour l'entreprise :

- d'étendre cette validation sur les procédés de stockage des autres formes (stériles, liquides buvables) afin d'avoir une maîtrise globale de l'ensemble des conditions et processus de stockage au niveau de tous les ateliers de fabrication ;
- d'assurer une formation continue et permanente du personnel aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments ;
- de contrôler l'application stricte en routine de l'ensemble des paramètres et conditions de stockage validés.

Ainsi, la validation des procédés de stockage des produits doit être intégrée dans le cadre d'une politique globale d'assurance qualité, après avoir identifié les besoins et les attentes de l'entreprise qui devront être bien définis et s'assurer des moyens tant humains que financiers nécessaires à sa bonne exécution.

GLOSSAIRE

1. Assurance qualité :

L'assurance de la qualité des médicaments regroupe toutes les mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr, efficace, de bonne qualité et acceptable pour le patient.

2. Calibrage :

Opération permettant de classer les poudres en plusieurs catégories prévues par les normes de fabrication (diamètre, poids).

3. Conforme :

Qui s'accorde avec quelque chose à quoi il est destiné, qui lui correspond exactement, qui lui est adapté.

4. Dissolution :

La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide.

5. Lot :

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

6. Procédé :

Un procédé est une série de fonctions et d'activités interdépendantes mettant en œuvre diverses actions spécifiques et des équipements ou matériels pour produire un résultat défini.

7. Procédure :

C'est un document qui a pour fonction de décrire les règles de fonctionnement et d'organisation d'une activité.

8. Qualification :

Qualifier un matériel, c'est apporter la preuve que celui-ci est installé et fonctionne de manière reproductible, conformément à des spécifications préétablies.

9. Spécification :

Document décrivant en détail les caractéristiques auxquelles doivent répondre les matières premières, articles ou produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Les spécifications servent de base à l'évaluation de la qualité.

10. Validation :

C'est un programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'une procédure, un procédé ou une activité fournira de manière reproductible les résultats escomptés.

11. Holding time :

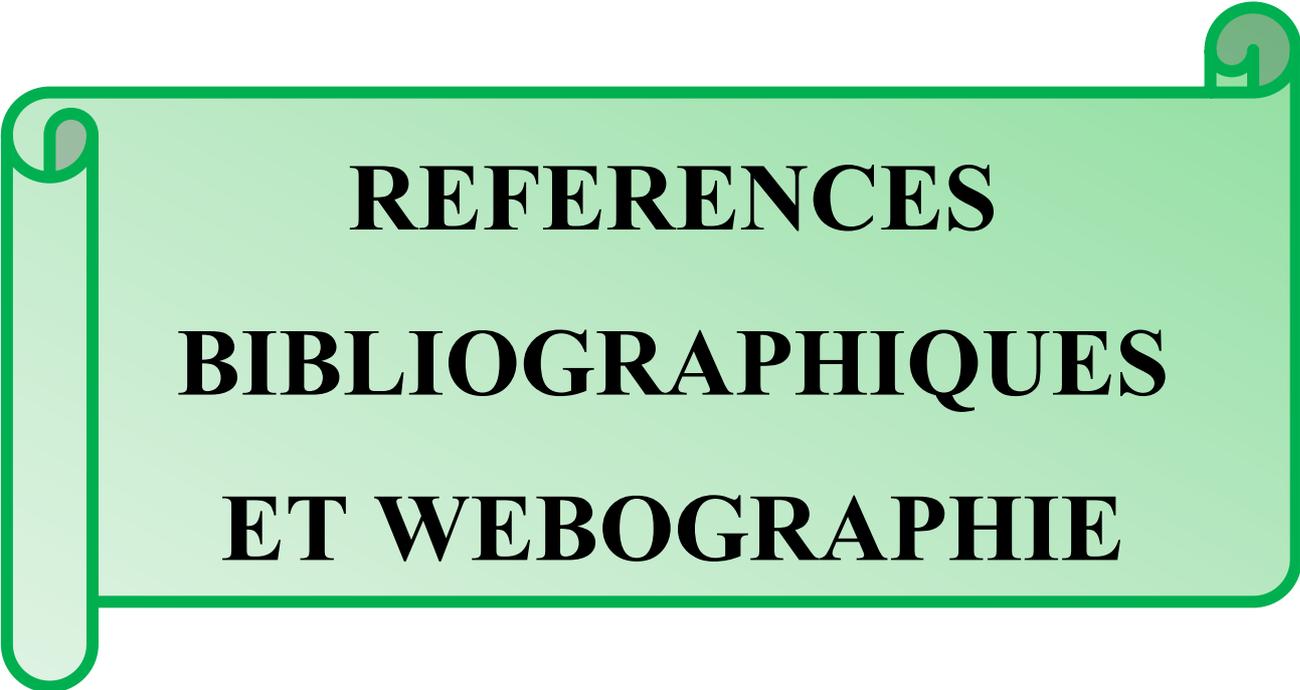
C'est le temps d'attente des produits intermédiaires (exemples : granulés, comprimés pelliculés ou nus).

12. Holding time granulé :

Temps d'attente entre la fin de la préparation du granulé ou mélange et la fin du pelliculage (PSO stade 1).

13. Holding time comprimé

Temps d'attente entre la fin du pelliculage et la fin du conditionnement primaire (PSO stade 2).



**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET WEBOGRAPHIE**

1. **Klein D.B, Tabarrok A.** *The Independents Institute.* [En ligne] [Citation : 22 05 2010.] <http://www.fdareview.org>.
2. **Shaddle P. J. 2004.** *Overview of GMPs.* The BioPharm International Guide. 2004, pp. 8-14. : <http://www.ich.org> Consulté le 30 avril 2017.
3. **Loftus B.T. 1980.** *Pharm. ind.* 1980, Vol. 42, pp. 1202-1205.
4. **Helle M., Yliruusi J, Mannermaa J. 2003.** *A literature review of Pharmaceutical Process Validation.* [En ligne] 2003. [Citation : 17 10 2010.] <http://pharmtech.findpharma.com>.
5. **U.S. Food and Drug Administration. 1987.** *Guideline on General Principles of Process Validation.* Rockville : 1987.
6. **U.S. Food and Drug Administration. 2011.** *Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices.* Rockville, 2011.
7. **Commission Européenne. 2010.** *EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use.* Bruxelles : 2010. p. 3. Vol. 4.
8. **Roman S. 1997.** *Pourquoi valider et comment valider ?* S.T.P. Pharma Pratiques. 1997, Vol. 7, 5, pp. 332-338.
9. **Girault M.J. 1997.** *La validation : un outil essentiel dans la culture qualité .* S.T.P. Pharma Pratiques. 1997, Vol. 7, 5, pp. 346-348.

10. **Caubel D. 1997.** *Validation et inspection : tendances pour le futur.* S.T.P. Pharma Pratiques. 1997, Vol. 7, 5, pp. 378-382.
11. **U.S. Food and Drug Administration. 2004.** *Guidance for Industry, PAT - A framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.* Rockville: 2004. p.19.
12. **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2009.** *Bonnes Pratiques de Fabrication.* Paris : Bulletin Officiel, 2009. p. 143. Vol. 2009/9bis.
13. **ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2000.** *Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical: Q7.* 2000.
14. **<http://www.sante.gouv.fr>** consulté le 29 avril 2014
15. **Validation des procédés de nettoyage.** *Application a un cas concret dans l'industrie pharmaceutique. Thèse de Doctorat Pharmacie. Université Nancy.*
16. **<http://www.ich.org>** .Consulté le 30 avril 2017
17. **Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain,** *bulletin officiel No 2011/8 bis Fascicule spécial, ANSM 2011, www.ansm.fr, consulté en février 2014.*
18. **ISO 9004 Décembre 2009.** « *Gestion des performances durables d'un organisme, Approche de management par la qualité* ».

19. **CFR - Code of Federal Regulations Title 21**, *US food and drug administration*, <http://www.accessdata.fda.gov>, consulté en mars 2014.
20. **NF EN ISO 9001 Novembre 2008**. « *Systèmes de management de la qualité- Exigences*.
21. **Historique du groupe Sanofi disponible sur http: //www.sanofi.com/notre groupe/histoire/histoire.aspxs**.
22. **www.e.santé .fr** consulté le 19/04/2017
23. **Médis Sénégal**, *Instruction de contrôle du gardéнал 100mg, CQ INS 023*.
24. **Médis Sénégal**, *Instruction de contrôle du Flagyl 500mg, CQ INS 019*.
25. **Médis Sénégal**, *Validation des procédés de stockage des formes sèches, QV VAL 177*.
26. **Médis Sénégal**, *Log book de contrôle microbiologique des formes sèches, CQ LOG 034*.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président du jury

Vu :

Le Doyen.....

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, le Président de l'assemblée d'Université Cheikh Antan Diop de
Dakar et par délégation

Le Doyen