

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Microbiologie
Filière : Sciences biologiques
Option : Biotechnologie Microbienne



Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Contrôle de qualité et microbiologique d'une
forme sèche de comprimés**

Présenté par :

M^{lle} BENMAADI Amira

Soutenu le : **12 Juin 2016 à 11h00**

Devant le jury composé de :

Mr. MOUSSAOUI Bilal

Mr. KECHA Mouloud

Mme. IDRES Nacera

MAA

Professeur

MAA

Président

Encadreur

Examineur

Année universitaire : 2015 / 2016

Remerciements

Je remercie en premier lieu DIEU le tout puissant de m'avoir donné la santé, le courage et la volonté pour accomplir cet humble travail.

Je souhaite exprimer mes sentiments de reconnaissance les plus sincères et d'admiration à mon encadreur le Professeur KECHA .M. pour sa présence, sa disponibilité, son écoute et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie également Mme DJERADA .F. (MAA en Chimie) pour son support et son soutien.

Je remercie les membres du jury Mme IDRES et Mr MOUSSAOUI pour avoir accepté d'examiner ce document et pour les enseignements qu'ils nous ont prodigué durant notre formation.

Dédicaces

A mon Papa, mon héros, ma source de noblesse et d'affection, que je ne cesse d'admirer merci de m'avoir guidé et conseillé dans ma vie, merci d'être ce que tu es mon Papa.

A ma tendre Maman exemple de force et de générosité, merci de m'avoir poussé et motivé dans mes études, vois à travers ce travail mon amour sincère et ma gratitude.

« Mes chers parents » vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection pour vous, j'espère être à la hauteur de vos attentes. Puisse DIEU le tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur.

A mes sœurs Selma, Zineb et Dounia auxquelles je souhaite réussite et bonheur dans leur vie.

Spécialement à toi Selma, merci pour tes encouragements et pour ta bonté.

A Mr BENYAHIA, je tiens à vous exprimer mon sincère remerciement et ma haute considération.

A ma Mani et ma tante Sherazed merci d'avoir pris soin de moi.

A toi Wafa et à toi Djaouad, merci pour votre présence et votre affection.

Amira

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des tableaux	
Glossaire	

Sommaire

Introduction	01
Synthèse bibliographique	
1. Définition du médicament.....	03
2. Composition du médicament.....	03
3. Diffusion et devenir du médicament dans l'organisme.....	03
4. Définition des antibiotiques.....	04
5. Mécanisme d'action.....	04
6. Classification.....	04
7. La famille des sulfamides.....	05
Etude de cas de la classe des sulfamides Primazol®400/80mg	
1. Définition du Primazol®400/80mg	09
2. Composition Primazol®400/80mg	09
3. Classe pharmaco thérapeutique.....	10
4. Indication.....	10
5. Pharmacocinétique.....	11

Présentation de l'établissement d'accueil

Matériel et méthodes

1. Echantillonnage et méthodes de prélèvement.....	15
2. Contrôles physicochimique.....	15
3. Contrôle de la qualité microbiologique.....	21
4. Test antibiogramme.....	22
5. Contrôle toxicologique du produit fini.....	24

Résultats et interprétation

1. Résultats du contrôle physico-chimique des principes actifs (SMX-TMP).....	25
2. Résultats du contrôle physico-chimique de l'excipient (stéarate de Magnésium).....	27
3. Résultats du contrôle physico-chimique du produit fini.....	28
4. Résultats du contrôle de la qualité microbiologique.....	30
5. Résultats du test d'antibiogramme.....	30
6. Résultats du contrôle toxicologique du produit fini.....	31
Conclusion.....	32

Le médicament est un produit de consommation utilisé en vue d'une thérapie à court ou à long terme. Sa conception, sa fabrication et son administration doivent répondre à des normes de sécurité strictes.

La fabrication des médicaments est constituée par l'ensemble des opérations qui, à partir des matières premières diverses, substances actives et adjuvantes, aboutissent à une préparation pharmaceutique exactement conforme à sa formule, efficace, sûre et fiable. (Guitton, 1975).

Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique s'est dotée d'un outil réglementaire et normatif permettant d'assurer la qualité de ses produits : les bonnes pratiques de fabrication, c'est un système d'assurance de la qualité obligatoire établie par la commission Européenne en 1992 afin de fabriquer et de contrôler les médicaments selon des règles et des procédures préétablies et systématiques permettant de mettre à la disposition du malade des médicaments présentant des garanties de qualité.

Lors de la conception d'un médicament, il faut penser à assurer sa conservation pendant tout le temps prévu pour son utilisation. Après sa conception, des études de stabilité sont réalisées sur cette nouvelle forme pharmaceutique. La stabilité du principe actif ou du médicament peut être altérée par plusieurs agents : physiques (lumière, chaleur, ..), chimiques (réaction avec le matériel de conditionnement,..) et biologiques comme les bactéries, les moisissures qui se développent dans les médicaments, d'où l'importance d'effectuer ces contrôles de différents types et à différentes étapes de production et du conditionnement, ainsi leur qualité est régie par des normes internationales et doit être de très haute perfection pour garantir la meilleure sécurité pour la santé des patients.

La qualité et l'innocuité des médicaments contribuent à garantir la santé publique en permettant aux médicaments de parvenir aux patients saine et sûre et cela en élaborant des règles, normes et lignes directrices en matière d'assurance de la qualité ; ceci peut également avoir lieu en faisant évoluer la Pharmacopée internationale; en établissant les substances chimiques internationales de référence et enfin en fournissant un appui aux pays en développement.

Ce travail a pour objectif de réaliser un suivi de la qualité d'un médicament antibiotique (Primazol[®]400/80 mg) sous forme sèche (comprimé) produit par l'unité BIOTIC de SAIDAL (Alger-Algérie).

Ce contrôle consiste en :

- ✓ des analyses physico-chimiques et microbiologiques des matières premières composant ce médicament (principes actifs et excipients) ainsi que le produit fini (début, milieu et fin de la fabrication).
- ✓ Une étude toxicologique de cet antibiotique sur des souris transgéniques.
- ✓ La vérification de l'action antibiotique du Primazol[®]400/80mg sur des souches bactériennes de références afin d'apprécier son efficacité.

Ce document est structuré en trois parties :

- ✓ Synthèse bibliographique : où l'on définit le médicament, l'antibiotique et présente le produit en question (Primazol[®]400/80 mg)
- ✓ Matériel et méthodes : on parlera des différents tests effectués au sein du laboratoire de contrôle de qualité de l'unité BIOTIC de SIADAL à Gué de Constantine (Alger-Algérie), sur les composants du Primazol[®]400/80 mg (principes actifs et excipients) ainsi que sur le produit fini.
- ✓ Résultats et interprétations; pour discuter de la qualité du Primazol[®]400/80 mg, puis la matière première jusqu'au produit fini.

1. Définition du médicament :

Selon l'OMS ;on entend par médicament ,toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer ,corriger ou modifier des fonctions organiques.(Grassier et Haziz,2000). Ils proviennent de végétaux, d'animaux, de microorganismes ou de la chimie fine (synthèse).

2. Compositions du médicament :

Ils sont constitués de principes actifs qui agissent sur la cible, d'excipients et d'additifs pour les caractères organoleptiques.

2.1 Principe actif :

Le principe actif est la molécule biologique, minérale ou organique, naturelle ou synthétique, qui confère au médicament son activité thérapeutique. L'activité biologique et la toxicité de cette molécule sont appréciées par des tests appropriés et comparatifs. Sa structure chimique est le plus souvent connue. (Moulin, 1998).

2.2 Excipient :

C'est une substance inactive par elle-même sur la maladie, mais qui facilite l'administration, la diffusion et la conservation du principe actif médicamenteux. Son principe de qualité est l'inertie vis-à-vis du principe actif, de l'emballage et de l'organisme.(Le Hir,2001)

2.3 Additif :

Toute substance qui n'est pas considérée comme une caractéristique d'un médicament, dont son addition à un but technologique ou organoleptique à une quelconque étape de fabrication.

Exemple : les conservateurs, les colorants, les aromatisants...etc. (Alais et Linden, 1997).

3. Diffusion et devenir du médicament dans l'organisme :

Après absorption, les médicaments sont diffusés dans tout l'organisme par le sang.

Le principe actif après sa libération et sa dissolution dans l'organisme, va être transporté par la circulation sanguine, vers les différents organes, en particulier l'organe cible (atteint) où il pourra exercer son action pharmacologique et/ou biochimique. Ensuite, il va se lier aux protéines plasmatiques ou se fixer dans certains tissus. Le principe actif va traverser le foie et les reins ou il sera métabolisé puis excrété. (El-Husseini, 2006)

4. Définition des antibiotiques :

La plupart des molécules employées pour le traitement des maladies infectieuses bactériennes sont des antibiotiques (du grec anti, contre et bios, vie) (Canu et Peter, 2001)

Ce sont des agents antibactériens dont le rôle principal est de permettre une diminution de la taille de la population bactérienne par leurs effets bactéricides ou bactériostatiques, facilitant ainsi l'action des défenses immunitaires de l'hôte.

5. Mécanisme d'action :

L'antibiotique idéal agit en fonction de sa concentration sur une fonction vitale de la bactérie sans affecter les cellules de l'hôte. Les antibiotiques inhibent ou tuent les bactéries. Ils peuvent agir ensemble de façon synergique, antagoniste ou indifférente. (Clive et Coll, 1999). On distingue donc deux types d'antibiotiques:

- les bactéricides, qui tuent les bactéries
- les bactériostatiques, qui freinent ou inhibe la multiplication des bactéries.

6. Classification :

On peut classer les antibiotiques et agents chimio thérapeutiques de synthèse selon plusieurs critères. Les antibiotiques actuels peuvent être groupés en plusieurs familles possédant un certain nombre de caractères communs : composition chimique, spectre d'action similaire, mécanisme d'action identique, résistance croisée, effets secondaires rapprochés. (Maloine, 1979).

6.1 Spectre d'action :

Il est différent pour chaque famille d'antibiotique. Aucun antibiotique n'est efficace contre toutes les bactéries, mais les mêmes germes peuvent être sensibles à plusieurs antibiotiques à la fois. (Maloine, 1979). On trouve des antibiotiques à spectre très large, large, moyen ou étroit.

6.2 Type d'action :

Les antibiotiques sont classés en bactériostatiques et bactéricides. Les antibiotiques bactériostatiques entraînent une inhibition de la croissance bactérienne sans détruire les germes. Par contre, les antibiotiques bactéricides entraînent la lyse puis la mort plus au moins rapide des germes et sont souvent utilisés dans les infections sévères (Netter et Rouvex, 1990).

6.3 Mode d'action :

- + Inhibition de la synthèse de la paroi : Bétalactamines, les Glyco et les Lipoglycopeptides : (Fosfamicines).
- + Inhibition de la synthèse des acides nucléiques (ADN, ARN) : les quinolones, nitro-amidazolés, ansamycines, sulfamides, benzylpyrimidines.
- + Inhibition de la synthèse protéique : ces antibiotiques agissent sur les sous unités 50S et 30S en bloquant la synthèse protéique (Canu et Petter, 2001).
- + Modification du métabolisme par interférence avec les métabolites : les sulfamides empêchent la synthèse de l'acide folique coenzyme indispensable des vitamines et des acides nucléiques produit à partir de l'acide para-amino-benzoïque (Canu et Petter, 2001).
- + Inhibition de la réplication de l'ADN.

6.4 Origine :

Les antibiotiques et les agents chimio thérapeutiques produit par les microorganismes ont plusieurs origines.

- + Bactéries non filamenteuse : *Bacillus subtilis*, *Bacillus polymyxa*.
- + Bactéries filamenteuses : Stryptomycetes (actinomycètes) tous les autres antibiotiques, la même souche de Stryptomycetes peut produire plusieurs antibiotiques [MALOINE, 1979].
- + Penicillium : pénicilline, céphalosporine, griséofuline

6.5 Composition chimique :

- + Dérivés d'un seul acide aminé : chloramphénicol, thiamphenicol, cycloserine.
- + Dérivés de deux acides aminés sous forme de peptide cyclique, peptide cycle lactonique, complexe glycoprotéique.
- + Dérivés de l'acétate : stéroïdes, polyènes. (Maloine, 1979).

7. La famille des sulfamides :

7.1 Historique :

Domagk a été couronné en 1939 par le prix Nobel car il a démontré l'utilisation du Protonsil (sulfamidochrisoidine) en 1935 sur des maladies à streptocoques (Schoder et Coll, 1989). Puis il a été rapidement suivi, grâce aux travaux de Tréfouël, par la sulfanilamide «substance mère » de tous les sulfamides antibactériens actuels (Maloine, 1979).

Par contre le triméthoprime a d'abord été utilisé pour le traitement des infections chez l'homme en 1962 (Huovinen et al, 1995). Il a été présenté comme prophylaxie des infections des voies urinaires en Finlande en 1972, et il a été mis en place pour le traitement des patients atteints d'infections aiguës des voies urinaires en 1979. (Harison *et al*, 1994).

Ces deux familles d'antibiotique ont eu dans le passé des applications pharmaceutiques de premier ordre, notamment en chimiothérapie antimicrobienne.

7.2 Définition des Sulfamides :

La plupart des sulfamidés sont des agents antimicrobiens de structure moléculaire proche de l'acide para-amino-benzoïque normalement utilisé par la bactérie pour produire la vitamine B9. La cellule va les reconnaître pour ce qu'ils ne sont pas et les intégrer dans son métabolisme, et, parce que ce sont des molécules analogues, les voies métaboliques seront bloquées. Ceci provoque une inhibition de la synthèse des bases nucléiques et la cellule meurt par carence en bases nucléiques.

7.3 Structure et propriétés physico-chimiques des Sulfamides :

La structure de base est le para-aminobenzène sulfamide, la fonction NH_2 (figure 1) libre en para étant indispensable à l'activité antibactérienne. Le radical R_1 est responsable des propriétés pharmacocinétiques de la molécule. La liposolubilité est donnée par la forme non ionisée de la molécule. Elle est indispensable pour le passage à travers les membranes cellulaires. L'hydro solubilité est due à la forme ionisée de la molécule. (Netter et Rouveix, 1990).

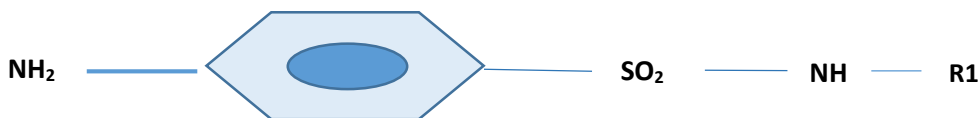


Figure 1 : Structure de base des sulfamides (Pieri et Kirkia, 1992).

7.4 Définition des Trimethoprimes :

Le trimethoprime est une molécule antibiotique utilisée en thérapie animale ou humaine, pour freiner le développement bactérien. C'est un agent bactériostatique de la famille des diaminopyrimidines.

Il inhibe le fonctionnement de la dihydrofolate en tétrahydrofolate. Ce dernier est la vitamine B9 nécessaire à la synthèse des bases puriques, pyrimidiques et des acides aminés. Autrement dit il agit par inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines des souches sensibles et en synergie avec le sulfaméthoxazole. (CNPM, 2016)

7.5 Structure et propriétés physico-chimiques des Trimethoprimes :

Sa formule chimique est la suivante: 2,4-diamino-5-(3,4,5-triméthoxybenzyl) pyrimidine

Et sa structure de base est donnée dans la figure 2 ci-dessous

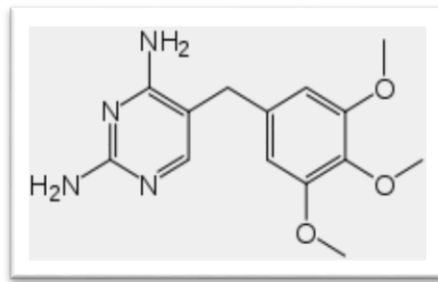


Figure 2 : Structure de base des Trimethoprimes. (Pharmacopée, 2007)

7.6 Association Trimethoprime-Sulfaméthoxazole :

L'association du Trimethoprime avec le Sulfaméthoxazole (sulfamide) rend l'inhibition de la croissance bactérienne plus efficace. Le sulfaméthoxazole est un analogue de l'acide para-aminobenzoïque, constituant avec les ptérines des dihydrofolates. Le sulfaméthoxazole agit au niveau de la synthèse des dihydrofolates puis le trimethoprime au niveau de la réduction en tétrahydrofolate. (Figure3).

L'association bloque ainsi la synthèse de tétrahydrofolate conduisant à la mort des cellules bactériennes. Chez les animaux la vitamine B9 est d'origine alimentaire (végétaux ingérés ou bactéries de la flore intestinale) ce qui rend les animaux peu sensibles à l'action du trimethoprime. (CNPM, 2016)

Parmi les autres justifications qui peut y avoir de cette association :

- ✚ L'obtention d'un effet synergique.
- ✚ Elargissement du spectre antibactérien.
- ✚ Diminution du risque d'émergence de mutant résistants au cours du traitement.
- ✚ Diminution de la posologie d'antibiotiques toxiques et leurs effets indésirables.
- ✚ Réduction de la durée du traitement.
- ✚ Lorsque le diagnostic étiologique est encore incertain, pour le traitement initial, on procède à une association de molécules pour assurer une bonne couverture. [Maloine, 1990]

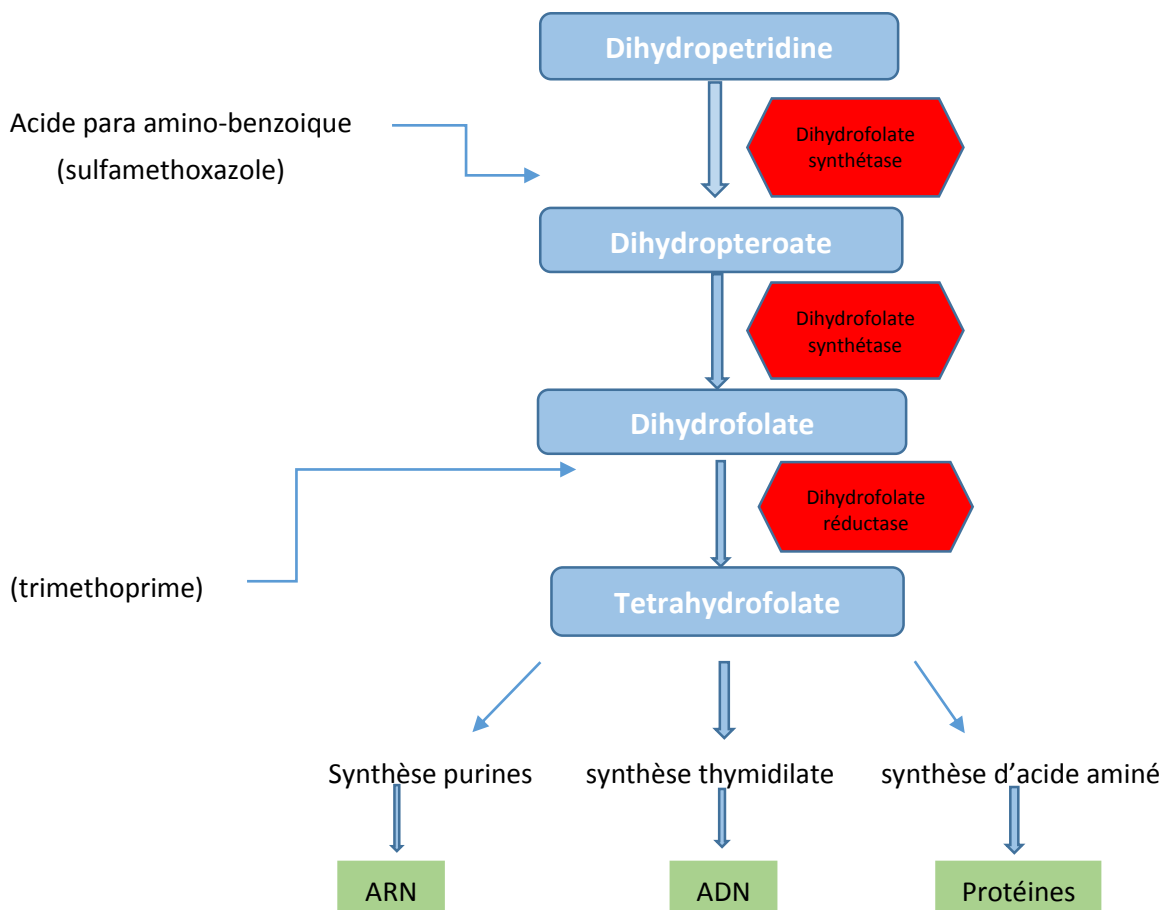


Figure 3 : Rôle des tétrahydrofolates et les sites d'actions des sulfaméthoxazoles et triméthoprimes. (Bryskier et al, 1999).

1. Définition du Primazol®400/80mg :

Ce médicament est un antibiotique qui appartient à la classe des sulfamides, connu sous le nom commercial Bactrim® (laboratoires Roche) et sous celui d'Eusaprim®, (Wellcom). Primazol® est la dénomination de marque ou de spécialité retenue par SAIDAL. La notice est donnée (**Annexe f**).



2. Composition du Primazol®400/80 mg :

Primazol®400/80 mg est sous forme de comprimés, se compose selon la pharmacopée européenne 2014, de deux principes actifs ainsi que de quatre excipients que sont :

2.1 Principes actifs :

- **Sulfaméthoxazol** C₁₀ H₁₁ N₃ O₃ S : 4-amino-N-(5-méthyl-1,2-oxazol-3-yl)benzène sulfonamide
- **Triméthoprime** C₁₄ H₁₈ N₄ O₃ : 5-(3, 4,5-triméthoxybenzyl) pyrimidine-2,4-diamine

2.2 Excipients :

- **Stéarate de magnésium** : c'est un mélange de sels de magnésium et de différents acides gras, principalement d'acide stéarique (C₁₇ H₃₅ COO)₂ Mg et d'acide palmitique (C₁₅ H₃₁ COO)₂ Mg et en moindre proportion d'autres acides gras.
- **Carboxyméthyl amidon sodique** : c'est le sel d'un amidon de pomme de terre réticulé partiellement O-carboxyméthyl. Il contient au maximum 4.2% de sodium.
- **Diocetyl sulfosuccinate de sodium** : 1,4-bis (2-éthylhexoxy)-1,4-dioxobutane-2-sulfonate de sodium
- **Povidone** : α-Hydro-ω-hydro poly [1-(2-oxopyrrolidin-1-yl) éthylène] ; consiste en polymères linéaires de la 1-éthénylpyrrolidin-2-one. Contient au maximum 13% d'azote.

Excipient	Dose centésimale %	Rôle
Stéarate de magnésium	0.24 %	lubrifiant
Carboxyméthyl amidon sodique	2.11 %	Désintégrant
Diocetyl sulfosuccinate de sodium	0.54 %	Tensio-actif
povidone	1.98 %	Agent d'écoulement

3. Classe pharmaco thérapeutique :

Anti infectieux

4. Indications :

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et antiparasitaire du produit, des caractéristiques pharmacocinétiques du sulfaméthoxazole et du triméthoprime, du risque d'effets indésirables (hématologiques et cutanés en particulier) et doivent tenir compte, dans un pays donné, de l'évolution de la sensibilité des germes vis-à-vis du produit et des autres antibiotiques disponibles. Selon les indications et les germes en cause, il convient d'utiliser en première intention l'antibiotique présentant le meilleur rapport bénéfice/risque. Elles sont limitées aux infections de l'adulte dues aux germes sensibles.

Tout particulièrement :

Traitement curatif :

- ✚ Des infections à *Pneumocystis carinii* ;
- ✚ Des infections urogénitales de l'homme, notamment les prostatites.
- ✚ Prévention des infections à *Pneumocystis carinii* chez l'immunodéprimé

Chez les patients infectés par le VIH et à risque de pneumocystose. Dans ces cas, l'incidence de la toxoplasmose cérébrale semble également diminuée au cours d'études menées chez les patients qui reçoivent l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole et le tolèrent pendant de longues périodes

En cas de greffe de moelle osseuse ou de transplantation d'organe.

D'autre part, en tenant compte du rapport bénéfice/risque par rapport à d'autres produits, de l'épidémiologie et des résistances bactériennes observées dans ces pathologies :

- ✚ Des infections urinaires hautes et basses de la femme, notamment traitement mono dose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans;
- ✚ Des otites et sinusites, mais uniquement après documentation bactériologique ;
- ✚ De certaines infections broncho-pulmonaires ;
- ✚ Des infections digestives, et de la fièvre typhoïde

(Dictionnaire des médicaments, SAIDAL)

5. PHARMACOCINÉTIQUE

5.1 Absorption :

Administrés par voie orale, le sulfaméthoxazole et le triméthoprimé sont rapidement absorbés 90 %. Les concentrations plasmatiques sont atteintes en 2 à 4 heures.

5.2 Distribution :

Après administration orale d'une seule dose de l'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole, les concentrations plasmatiques maximales sont comprises entre 40 et 60 µg/ml pour le sulfaméthoxazole et entre 1 et 2 µg/ml pour le triméthoprimé. Après administration orale d'une seule prise de 10 mg/kg de sulfaméthoxazole et de 2 mg/kg de triméthoprimé, les concentrations plasmatiques maximales sont comprises entre 35 et 40 µg/ml pour le sulfaméthoxazole et entre 0,5 µg/ml et 1 µg/ml pour le triméthoprimé. La demi-vie du sulfaméthoxazole est de 9 à 11 heures et celle du triméthoprimé de 10 à 12 heures. Ce médicament diffuse rapidement dans les tissus et dans les sécrétions : le liquide céphalorachidien, l'oreille moyenne, les amygdales et la salive, les poumons et les sécrétions bronchiques, la prostate et le liquide séminal, les sécrétions vaginales, l'os. La liaison aux protéines plasmatiques est de 66 % pour le sulfaméthoxazole et de 45 % pour le triméthoprimé.

5.3 Métabolisme :

Dans le sang et l'urine, on retrouve le sulfaméthoxazole sous sa forme initiale et sous forme métabolisée (environ 85 %) ; les métabolites seraient bactériologiquement inactifs. On retrouve le triméthoprimé principalement sous forme non métabolisée ainsi que métabolisée (25 % environ) ; certains métabolites seraient bactériologiquement actifs.

5.4 Excrétion :

L'élimination ce médicament est essentiellement urinaire (80 % de la dose administrée en 72 heures) sous forme métabolisée et sous forme inchangée (20 % pour le sulfaméthoxazole) et 50 % pour le triméthoprimé). Une partie est excrétée par la bile où les concentrations sont proches des concentrations plasmatiques mais, étant donné la réabsorption intestinale, seule une faible fraction de triméthoprimé (4 %) est éliminée dans les fèces. Le sulfaméthoxazole et le triméthoprimé sont hémodialysables.

Notre travail a été effectué au sein d'une des usines du groupe SAIDAL très précisément à Gué de Constantine faisant partie de la filiale BIOTIC.

SAIDAL est un groupe pharmaceutique généraliste algérien dont la mission principale est de produire, développer et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

Historique :

SAIDAL a été créée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le Complexe 'Antibiotiques' de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la Société Nationale des Industries Chimiques.

Présentation des filiales :

ANTIBIOTICAL

Cette filiale située à Médéa, est dotée de toutes les installations nécessaires à la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

Elle dispose de deux unités de semi-synthèse pour les produits oraux et injectables, d'une entité pour les spécialités pharmaceutiques et de deux bâtiments : l'un consacré aux produits pénicilliniques, l'autre aux non pénicilliniques.

PHARMAL

Pharmal dispose de trois usines de production et d'un laboratoire de contrôle de la qualité qui assure des prestations pour ces unités ainsi que pour des clients externes.

○ Usine Dar el Beida:

Située dans la zone industrielle d'Alger, cette usine produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques (sirop, comprimé et pommade).

○ Usine Constantine:

Située à Constantine, à l'Est du pays, elle dispose de deux ateliers spécialisés dans la :

- Production de sirops.

-unité d'insuline:

Cette unité est spécialisée dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire.

○ **Usine Annaba:**

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches.

BIOTIC

Elle dispose de quatre (04) usines de production :

○ **Usine Gué de Constantine:**

Elle se compose de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules et comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches et flacons). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de la qualité.

○ **Usine El Harrach:**

Elle dispose de quatre ateliers de production : sirops, solutions, comprimés et dragées, pommades.

○ **Usine Cherrhell:**

Elle dispose de trois ateliers de production : sirops, formes sèches (comprimés, poudre en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse.

○ **Usine Batna:**

Elle est consacrée à la production des suppositoires.

SOMEDIAL

Située dans la zone industrielle d'Oued Samar, SOMEDIAL est le résultat d'un partenariat entre le Groupe SAIDAL, le Groupe Pharmaceutique Européen (GPE) et FINALEP.

SOMEDIAL dispose de trois départements :

- Un département spécifique pour la fabrication des produits hormonaux,
- Un département pour la fabrication des liquides (sirops et solutions buvables),
- Un département pour la fabrication des formes sèches (gélules et comprimés).

IBERAL

IBERAL est une Société par actions issue d'un partenariat public/privé :

- Groupe SAIDAL : 60%
- Flash Algérie, spécialiste dans l'agro-alimentaire : 40%

IBERAL Spa se spécialise dans : La fabrication de médicaments génériques (injectables et formes sèches), le conditionnement de médicaments (formes solides), et la prestation de conditionnement et contrôle qualité sur demande des producteurs nationaux.

Présentation de l'unité BIOTIC, usine de Gué de Constantine :

Elle est située à une douzaine de kilomètre au sud-ouest d'Alger. Créée par le décret n°82161 du 24.04.1982, elle a été exploitée à 100% le 01.01.1997, elle est considérée comme la première des trois filiales BIOTIC d'une capacité de 20 millions unités vente.

L'usine G.D.C, qui est considérée comme la seule productrice des solutés massifs sur le territoire Algérien, se répartie en deux blocs ; le 1^{er} bloc est spécialisé dans la fabrication des formes sèches (comprimés, gélules, ..) et le second, spécialisé dans la fabrication des formes liquides (ampoules, soluté massifs poches et flacons).

L'usine possède 5 ateliers de production répartis comme suit :

- 3 ateliers de production de différents produits (atelier suppositoires, atelier comprimés, atelier ampoules buvables).
- 2 ateliers pour les solutés massifs (atelier de solutés massifs poches, atelier de soluté massif flacons).

En plus d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physicochimique, microbiologique, toxicologique et de la gestion technique et documentaire.

Dans le cadre de sa stratégie. Le groupe SAIDAL à mis en œuvre différentes procédures en se référant aux normes internationales et obtint le certificat ISO 9001/2000.

1. Echantillonnage et méthode de prélèvement

Le prélèvement des principes actifs et des excipients destinés pour le contrôle physico-chimique et microbiologique a été effectué dans une chambre à flux laminaire à l'aide d'une sonde métallique stérile qui permet de prélever à 3 niveaux (haut-milieux-bas), à partir des sacs en polyéthylène entreposés sur des palettes en bois dans le magasin de stockage à une température définie ($T = 22^{\circ}\text{C}$) et à 37% d'humidité.

Tous les prélèvements ont été réalisés par un préleveur de l'unité BIOTIC de SAIDAL sur une période allant du 24 janvier (jour de réception des matières premières) jusqu'au 28 février (jour du début de fabrication et prélèvement du produit fini sous forme comprimé).

2. Contrôles physico-chimiques

2.1 Principes actifs (Sulfamethoxazole et Trimethoprim)

2.1.1- Caractères organoleptiques

On dissout 2mg de chaque principe actif dans des tubes à essai différents contenant chacun 5ml d'acétone, d'alcool et d'éther pour le SMX et H_2O et alcool pour le TMP. La détermination de la solubilité dans chaque milieu se fait par simple examen visuel, on se basant sur la turbidité de chacun d'eux.

2.1.2- Identification

L'identification des principes actifs par détermination des points de fusion a été réalisée par un agent de l'unité BIOTIC de SAIDAL au niveau du site de production de Médéa. Le SMX est identifié par CCM et le TMP est identifié par spectrophotométrie UV-vis (290 nm).

2.1.3- Essai

a. Métaux lourds

On utilise l'essai C des métaux lourds pour le TMP et l'essai D pour le SMX indiqué dans l'annexe n°2, avec 1g de TMP et SMX (séparément). La solution témoin est préparée avec 2ml de solution à 10 ppm de plomb. –Normes : ≤ 20 ppm.

b. Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation consiste à sécher la prise d'essai (1g) dans une étuve à 105°C, pendant 4h sur pour le TMP et le SMX et est déterminée à l'aide d'un dessiccateur. -Normes : $\leq 0.5 \%$ pour le SMX et $\leq 1 \%$ pour le TMP.

c. Cendres sulfuriques

À 1g de TMP et SMX, on ajoute 1ml d'acide sulfurique, cette préparation est évaporée puis calcinée.

-Expression des résultats :

$$Cs = [(Pef - Pe cv) \div Pe] \times 100.$$

Cs : cendres sulfuriques.

Pef : prise d'essai final.

Pe cv : poids du creuset vide.

Pe : prise d'essai.

-Normes : $\leq 0.1\%$

d. Teneur des principes actifs

Pour le TMP on dissout 0.25g de ce dernier dans 50ml d'acide acétique d'anhydre, puis on titre avec l'acide perchlorique (0.1M) en présence du violet cristal pour déterminer la fin du titrage.

$$T = \frac{V \times F \times 100 \times \Theta \times 100}{Pe (100 - Pd)}$$

T : titre

V : volume d'acide perchlorique obtenu au point de fin du titrage.

F : facteur d'acide perchlorique (0.02903).

Θ : titre de l'acide perchlorique.

Pd : perte à la dessiccation.

Pe : prise d'essai 0.25g.

En ce qui concerne le SMX on dissout 100mg de SMX dans 15ml de diméthylate formamide, puis on titre avec le méthylate de sodium (0.1N) en présence du bleu de thymol à 0.3 % dans le méthanol.

$$T = \frac{V \times F \times 100 \times \Theta \times 100}{pe (100 - Pd)}$$

T : titre

V : volume du méthylate de sodium obtenu au point de fin du titrage.

Θ : titre de la solution de méthylate de sodium.

Pd : perte à la dessiccation.

Pe : prise d'essai 0.1g.

2.2 Excipient (stéarate de Magnésium)

2.2.1 Caractères organoleptiques

On dissout 2mg de stéarate de Magnésium dans deux tubes à essai contenant l'un 5ml d'eau distillée et l'autre 5ml d'alcool. La détermination de leur degré de solubilité dans chaque solvant se fait par simple examen visuel.

2.2.2 Identification

-Indice d'acide : on dissout 0.2g de résidu de la solution S (voir annexe n°3) dans 50ml du mélange alcool/éther le solvant doit être neutralisé au préalable par KOH (0.1M) en présence de 0.5ml de solvant de phénolphtaléine

Après dissolution, on titre par du KOH (0.1M). Le titrage est terminé lorsque la couleur rose persiste pendant au moins 15 secondes.

$$I_A = 5.610 \times \frac{n}{Pe}$$

I_A : indice acidité

Pe : poids de la prise d'essai.

n : $V_{\text{éther}} - V_{\text{témoin}}$.

$V_{\text{éther}}$ (ml) : volume de KOH utilisé pour la neutralisation de l'échantillon.

$V_{\text{témoin}}$ (ml) : volume de KOH utilisé pour la neutralisation de témoin.

2.2.3 Essai

a. Acidité ou/et alcalinité

On chauffe à ébullition pendant 1 min, en agitant continuellement, 1g de stéarate de magnésium avec 20 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone. On refroidit et on filtre. A 10 ml du filtrat, ajoutez 0,05 ml de solution de bleu de bromothymol.

b. Chlorures

On prélève 0,5 ml de solution S et on complète à 15 ml avec de l'eau distillée. A 15 ml de cette solution, on ajoute 1ml d'acide nitrique dilué (125g/l) et on verse ce mélange dans un tube à essai contenant 1ml de solution de nitrate d'argent (17g/l).

On prépare le témoin dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 10ml de solution à 5ppm de chlorure et 5ml d'eau distillée. Les tubes à essai sont à examiner latéralement sur un fond noir, après 5mn à l'abri de la lumière. La solution à examiner ne doit pas présenter une opalescence plus prononcée que celle du témoin.

d. Perte à la dessiccation

Elle est déterminée sur 1g de stéarate de magnésium, la perte à la dessiccation ne peut pas être > 6 %. Pour les différentes étapes de ce test, elles sont identiques à celles décrites auparavant (perte à la dessiccation pour les principes actifs).

c. Teneur en Magnésium

Dans une fiole conique de 250 ml, introduire 0,5g de stéarate de magnésium. On ajoute 50 ml d'un mélange à volumes égaux de butanol et d'éthanol, 5 ml d'ammoniaque concentrée, 3 ml de solution tampon chlorure d'ammonium (pH 10) 30 ml d'édétate de sodium (0,1M) et 15 mg de mélange composé au mordant noir. On Chauffe à 45-50 °C jusqu'à dissolution complète et on titre par le sulfate de zinc (0,1M) jusqu'à virage du bleu au violet. On effectue également un titrage à blanc. 1ml d'édétate de sodium 0,1 M correspond à 2,431 mg de Mg. La formule de calcul utilisée est semblable à celle du dosage des deux principes actifs (SMX et TMP).

2.3 Produit fini

2.3.1 Contrôle macroscopique

Ce contrôle est effectué par examen visuel, il consiste à vérifier la forme (ronds, bombés, lisses.), l'homogénéité de la couleur (blanc), cependant l'épaisseur ($5.5 \pm 0.2\text{mm}$) ainsi que le diamètre du comprimé (11mm) sont mesurés à l'aide d'un pied à coulisse.

2.3.2 Poids moyen

On effectue le poids moyen de 10 comprimés. La limite est de 535.5 mg

2.3.3 La dureté ou résistance à la rupture

L'essai consiste à faire subir aux comprimés une pression constante jusqu'à écrasement à l'aide d'un duromètre (**Annexe c**) et on note au moment de la rupture la force exercée donnée en Pascal. Ce test a été effectué après blistérage des comprimés.

2.3.4 Uniformité de masse

La masse individuelle de 2 comprimés au plus sur les 20, peut s'écarter de la masse moyenne de 10%.

Ce test est réalisé à l'aide d'une balance analytique.

$$X = \frac{PP - PM1}{PM1} \times 100$$

$$Y = \frac{GP - PM1}{PM1} \times 100$$

X et Y appartiennent à l'intervalle [-10, +10 %].

PP : La plus petite pesée des 20 comprimés.

GP : la plus grande pesée des 20 comprimés.

PM1 : le poids moyen des 20 comprimés.

2.3.5 Taux de friabilité

C'est la perte de masse, calculée en pourcentage de la masse initiale. La perte de masse doit être minimale ($\leq 1\%$) sinon les comprimés du lot risquent de ne pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation.

Ce test est effectué à l'aide d'un friabilimètre (**Annexe c**).

~ Les 20 comprimés sont pesés préalablement.

~ La norme est de 1%.

$$Tf (\%) = \frac{PM1 - PM2}{PM1} \times 100$$

T_f (%) : Taux de friabilité

PM1 : poids moyen de 20 comprimés avant agitation.

PM2 : poids moyen de 20 comprimés après agitation.

2.3.6 Le temps de délitement ou de désagrégation

C'est le temps nécessaire pour la désagrégation du comprimé dans l'eau distillée à une température de 37°C. Les comprimés sont soumis à un mouvement d'agitation régulier. Ce test se fait sur 6 comprimés et ne doit pas dépasser les 15 minutes. (**Annexe c**)

2.3.7 Test de dissolution

L'essai de la dissolution vise à déterminer la vitesse de la diffusion de la substance active dans l'organisme. Ce test est réalisé *in-vitro* en fournissant des conditions similaires à celles du tube digestif. (**Annexe c**)

✚ Mode opératoire

Solution témoin :

On dissout 81.2 mg de SMX et 17.6 mg de TRM dans 50 ml de méthanol

Puis on fait une dilution au 1/10^{ème} avec la phase mobile.

Solution échantillon :

On pèse et on place un comprimé, dans chaque vase du dissolutest.

On procède à la dissolution pendant 1h, et on prélève 20ml de chaque vase tout en filtrant, enfin on injecte 20µl de chaque filtrat dans l'injecteur automatique d'HPLC.

Formules de calcul :

$$\text{✚ } \frac{\text{surface SMX de l'essai}}{\text{surface SMX du témoin}} \times \frac{Pet}{50} \times \frac{1}{10} \times \frac{900}{Pec} \times PM = X$$

$$\text{✚ } \frac{\text{surface TRM de l'essai}}{\text{surface TRM du témoin}} \times \frac{Pet}{50} \times \frac{1}{10} \times \frac{900}{Pec} \times PM = Y$$

$$\text{✚ } \frac{Y+X}{480} \times 100$$

Pet : Prise d'essai témoin.

PM : Poids moyen.

Pec : Poids d'un comprimé.

Y : dose du TMP.

X : dose du SMX.

3. Le contrôle de la qualité microbiologique

Le contrôle de la qualité microbiologique du Primazol[®]400/80 mg a été réalisé sur les excipients composant ce médicament et sur le comprimé au début, au milieu et à la fin de la production de ce dernier, et ceci afin de comparer les résultats obtenus et voir les changements qui peuvent survenir au cours de la fabrication du produit mais aussi dans le but de s'assurer qu'il est conforme aux normes sur le plan microbiologique.

Les germes recherchés et la méthode utilisée sont celles préconisés par la Pharmacopée Européenne 2014.

Dans le cas du Primazol[®]400/80 mg, les excipients ayant subi ce contrôle sont : le Stéarate de magnésium ainsi que le carboxyméthyl amidon sodique.

3.1 Les germes recherchés

- Dans le Stéarate de magnésium :

- ~ Dénombrement de la FTAM.
- ~ *E. coli*.
- ~ Salmonelles.

- Dans le carboxyméthyl amidon sodique :

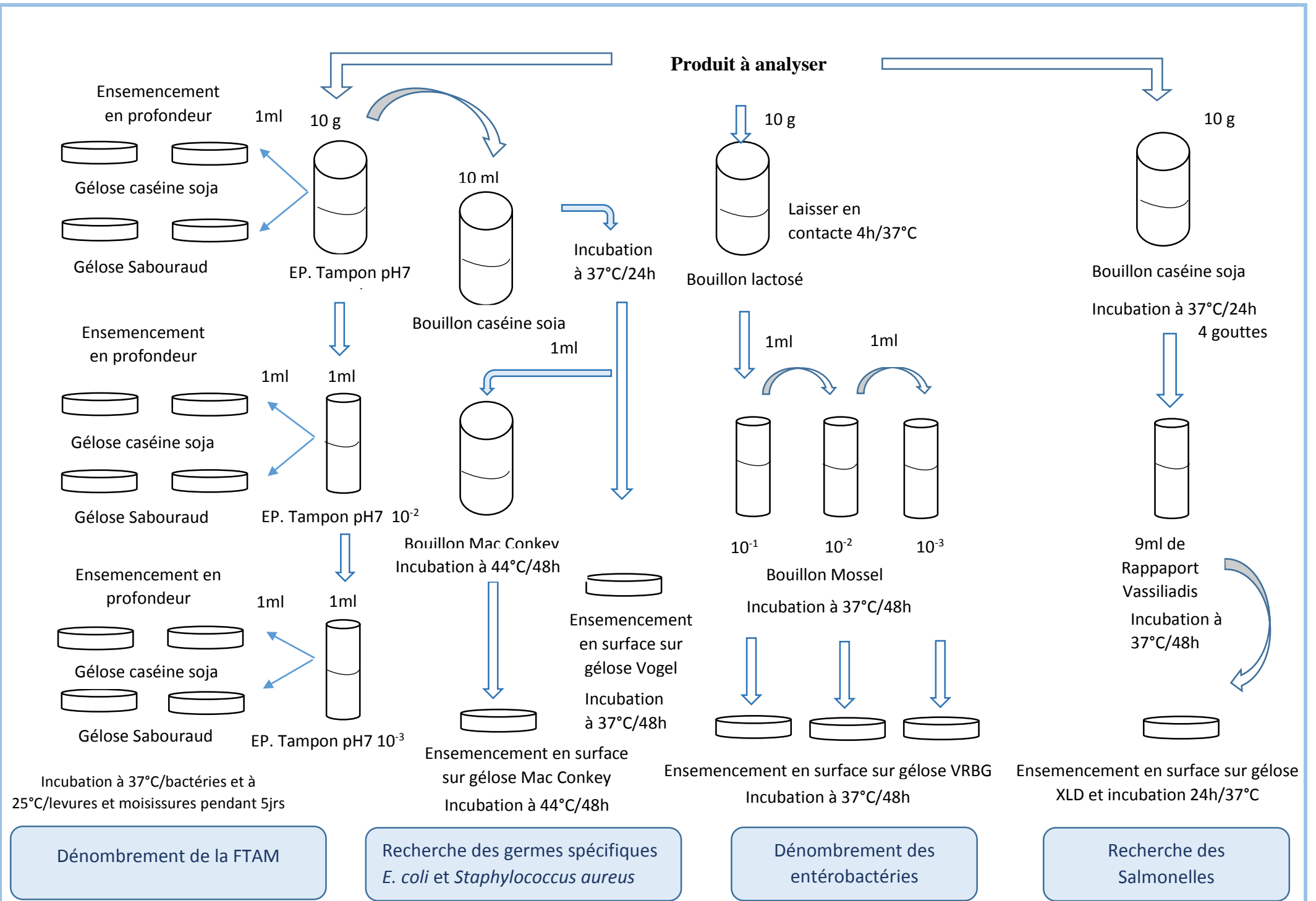
- ~ *E. coli*.
- ~ Salmonelles.

- Produit fini (au début, milieu et à la fin de la production) :

- ~ dénombrement de la FTAM.
- ~ Germes spécifiques (*E. coli* et *Staphylococcus aureus*).
- ~ Entérobactéries.
- ~ Salmonelles.

3.2 Méthode

Le dénombrement et la recherche des germes ont été réalisés à partir de la solution mère et de ses dilutions 10^{-1} , 10^{-2} et 10^{-3} en utilisant différents milieux et bouillons (**Annexe e**). Les analyses microbiologiques et le procédé (Pharmacopée Européenne 2014) sont résumés dans le schéma qui suit. (Figure 4)



4. Test d'antibiogramme du Primazol®400/80 mg

Les tests de sensibilité aux antibiotiques représentent la dernière étape du diagnostic microbiologique d'une infection. Ils permettent de dresser le profil de résistance d'une souche bactérienne donnée, nécessaire à l'antibiothérapie. Dans notre travail, le principe d'effectuer cette étape est de tester l'efficacité du Primazol®400/80 mg par rapport à quelques souches de références.

L'évaluation de l'activité antimicrobienne a été réalisée par la méthode de diffusion de disque imbibés d'environ 10µl d'une solution contenant du Primazol®400/80 mg.

Les souches de références : Ces souches étaient conservées à l'état lyophilisé.

Espèces	Références	Origine
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 8739	Institut Pasteur (Paris)
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATTCC 6538	
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	

4.1 Préparation de l'inoculum

- ~ Les souches bactériennes sont ensemencées sur gélose nutritive et incubées à 37°C pendant 24h, pour optimiser leur croissance.
- ~ On racle à l'aide d'une anse de platine quelques colonies, bien isolées et identiques, de chacune des souches bactériennes à tester.
- ~ On décharge l'anse dans 10ml d'eau physiologique, la suspension bactérienne est bien homogénéisée, son opacité doit être équivalente à une DO de 0.08 à 0.10 à 625 nm (spectrophotomètre REYLEIGH) soit correspondant à 10^7 - 10^8 UFC.
- ~ Les souches utilisées sont : *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Bacillus subtilis*.
- ~

4.2 Préparation de milieu de culture

Le milieu utilisé est le milieu Mueller Hinton.

- ~ On fait fondre le milieu Mueller Hinton dans un bain Marie réglé à 100°C.

- ~ On fait couler aseptiquement le milieu de culture dans des boites de Petri de 90mm de diamètre à raison de 15ml par boite (deux boites par souche).
- ~ On laisse refroidir et on solidifie sur paillasse.

4.3 Préparation de la solution à tester

Sous une hotte à flux laminaire avec des conditions d'aseptie, on dissout un comprimé de Primazol®400/80 mg dans 5ml d'eau physiologique stérile. On agite pendant quelques secondes à l'aide d'un vortex.

4.4 Ensemencement et dépôt des disques

- ~ L'ensemencement est réalisé par écouvillonnage sur boite de Pétri, on trempe un écouvillon dans la suspension bactérienne ensuite on le frotte sur la totalité de la surface gélosée, de haut en bas des stries serrées. L'opération est répétée deux fois en tournant la boite de 60° à chaque fois. L'ensemencement est fini en passant l'écouvillon une dernière fois sur toute la surface gélosée.
- ~ On dépose les disques imprégnés d'extrait délicatement sur la surface de la gélose inoculée à l'aide d'une pince stérile.
- ~ On laisse diffuser 30mn à 4°C.
- ~ Finalement, les boites de Pétri sont incubée pendant 24h à 37°C.

4.5 Lecture des résultats

La lecture des antibiogrammes a été faite par la mesure des diamètres des halos d'inhibitions autour des disques.

Présence de zone d'inhibition autour du disque : présence d'activité inhibitrice. Selon le European committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST 2016)

Organismes Cibles	Diamètre d'inhibition en (mm)	
	Valeurs mesurées	Limites acceptables (EUCAST 2016)
<i>Escherichia coli</i>	26	23-29
<i>Staphylococcus aureus</i>	29	26-32
<i>Bacillus subtilis</i>	28	25-31

5. Contrôle toxicologique du produit fini

Avant toute commercialisation, le médicament est soumis à des essais de toxicité pour confirmer l'innocuité du produit et afin d'éviter les problèmes sanitaires ultérieurs.

L'objectif du contrôle de l'innocuité est de relever par méthode biologique la présence d'une ou plusieurs anomalies de nature variée du produit.

5.1 Principe

L'essai consiste à administrer à des souris par voie intra gastrique (voie orale) une dose du produit relativement élevée par rapport à la dose thérapeutique afin de déceler une éventuelle toxicité due aux substances surajoutées accidentellement pendant la fabrication.

5.2 Les étapes du test

- ~ On prend 5 souris de souche albinos du même sexe dont le poids moyen est de 20g, et on le soumet à une diète hydrique 24h avant le test.
- ~ On broie 1 comprimé, puis on ajoute 10 ml d'eau distillée + quelques gouttes du Tween 80.
- ~ Dose administrée 1200mg/ kg soit 0.5 ml pour chaque souris (gavage gastrique).
- ~ On observe la survie après 48H.

Résultats et interprétations

Ce travail a été réalisé entièrement au sein du laboratoire de contrôle de la qualité de l'unité BIOTIC SAIDAL, sise à Gué de Constantine-Alger et ce durant la période allant du 24 janvier jusqu'au 24 avril 2016.

Il a porté sur le contrôle d'un échantillon pour chacune des matières premières (SMX, TMP, stéarate de Mg et le carboxy methyl amidon sodique) ainsi que trois échantillons en ce qui concerne le produit fini Primazol®400/80mg.

1. Résultats du contrôle physico-chimique des principes actifs (SMX et TMP)

Les résultats des tests effectués sur le lot des matières premières : les caractéristiques principes actifs pour chacun de SMX et TMP tels la solubilité et les essais complémentaires sont donnés dans les tableaux ci-dessous (I et II).

Tableau I : Résultats du contrôle physico-chimique du SMX.

Contrôle	Normes / caractéristiques	Résultats
Caractères organoleptiques : -aspect	poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
-solubilité Dans l'eau Dans l'acétone Dans l'alcool Dans l'éther	Pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool et peu soluble dans l'éther.	Conforme
Essai -Métaux lourds (ppm) -Perte à la dessiccation (%) -Cendre sulfurique (%)	< 10 ≤ 1 ≤ 0.1	* < 10 0.04 0.01
Teneur (%)	99 – 101	101.06

* < 10 par convention : lorsque la couleur de l'essai de la solution du SMX est moins intense que celle du témoin.

D'après l'observation visuelle : la poudre de SMX est cristalline, blanche, pratiquement insoluble dans l'eau facilement soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool et peu soluble dans l'éther.

Pour les métaux lourds : la coloration de la solution de SMX est moins intense que celle des témoins (10 ppm de Pb, SMX). Ceci permet d'affirmer que le taux de métaux lourds dans ces solutions est inférieur à celui des témoins et est donc conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne.

Tableau II : Résultats du contrôle physico-chimique du TMP.

Contrôle	Normes	Résultats
Caractères organoleptiques -aspect	poudre blanche ou blanc-jaune.	Conforme
-solubilité Dans l'eau Dans l'alcool	Très peu soluble dans l'eau et soluble dans l'alcool.	Conforme
Essai -Métaux lourds (ppm) -Perte à la dessiccation (%) -Cendre sulfurique (%)	< 10 ≤ 0.5 ≤ 0.1	*< 10 0.15 0.00
Teneur (%)	98.5 – 101	99.78

* < 10 par convention : lorsque la couleur de l'essai de la solution du TMP est moins intense que celle du témoin.

De même pour l'échantillon de TMP on a observé une poudre blanche soluble dans l'alcool et très peu soluble dans l'eau.

La coloration de la solution de TMP est moins intense que celle des témoins (10 ppm de Pb). Ceci permet d'affirmer que le taux de métaux lourds dans ces solutions est inférieur à celle des témoins, est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne et est analogue aux résultats trouvés par le laboratoire physico-chimique de l'unité BIOTIC de Gué de Constantine de SAIDAL.

D'après les résultats obtenus ci-dessus, la teneur des deux principes actifs en matière inorganique c'est-à-dire le taux d'impureté minérale, est dans les normes exigées par la Pharmacopée Européenne.

La perte à la dessiccation ne représente que la teneur en eau des produits testés à savoir le SMX et le TMP et cette perte est bien dans la norme de la Pharmacopée Européenne.

2. Résultats du contrôle physico-chimique de l'excipient (stéarate de Magnésium)

Le stéarate de Magnésium est un lubrifiant utilisé dans la fabrication du Primazol[®]400/80mg. Il est destiné à faciliter les étapes de fabrication des comprimés, grâce à son triple rôle : Il augmente la fluidité des particules dans les tubulures des machines, il empêche que les particules ne collent aux matrices et poinçons après compression, et enfin il permet une bonne répartition des forces de compression en réduisant les frictions entre les particules.

Les résultats des tests effectués sur le lot des matières premières en excipients pour le stéarate de Magnésium sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III : Résultats du contrôle physico-chimique du stéarate de Magnésium.

Contrôle	Normes	Résultats
Caractères organoleptiques : -aspect	poudre blanche très fine.	Conforme
-solubilité Dans l'eau Dans l'alcool	pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool.	Conforme
Identification -Indice d'acide (mg)	195-210	206.00
Essai -Alcalinité (ml...) - Chlorures (ppm) - Perte à la dessiccation (%)	≤ 0.05 < 5 ≤ 6.0	0.02 < 5 2.2
Dosage (%)	3.8-5.0	4.36

La couleur de la poudre de stéarate de Magnésium est blanche très fine, elle est pratiquement insoluble dans l'eau et dans le méthanol, ce qui indique la conformité de la poudre avec la norme de la Pharmacopée Européenne.

Pour la neutralisation des acides gras nous avons utilisé de l'hydroxyde de potassium (KOH). Cet indice d'acide nous renseigne sur le taux des acides gras contenus dans notre produit, la teneur est conforme à la norme de la Pharmacopée Européenne.

3. Résultats du contrôle physico-chimique du produit fini

Tableau IV : Résultats du contrôle physico-chimique du Primazol[®]400/80mg lot : 065

Contrôles	Normes	Résultats
Caractère organoleptiques -Aspect	Comprimés blancs, semi bombés et lisses.	Conforme
-Epaisseur (mm)	5.5 ± 0.2	5.29
-Diamètre (mm)	11	11.02
Poids moyen (mg)	484.5 à 535.5	503.5
Uniformité de masse	Pas plus de 02 comprimés à ± 5%	conforme
Taux de friabilité (%)	≤ 1	0.12
Temps de délitement (min)	≤ 15	2
Dosage (mg/Cp) -SMX -TMP	370 à 430 74 à 86	390.53 77.16
Dissolution -% de SMX et TMP	≥ 70 %	97.43 %

✚ D'après le tableau précédent les résultats du contrôle physico-chimique du produit fini Primazol[®]400/80mg, sont conformes aux normes décrites par le dossier pharmaceutique et analogues à celles trouvées par le laboratoire de contrôle de qualité de l'unité BIOTIC de SAIDAL (Gué de Constantine).

Les résultats du dosage en principes actifs (SMX et TMP) du produit fini (Primazol[®]400/80mg) par HPLC sont illustrés dans la figure 5 qui suit.

Résultats du dosage en principes actifs du Primazol[®]400/80mg par HPLC

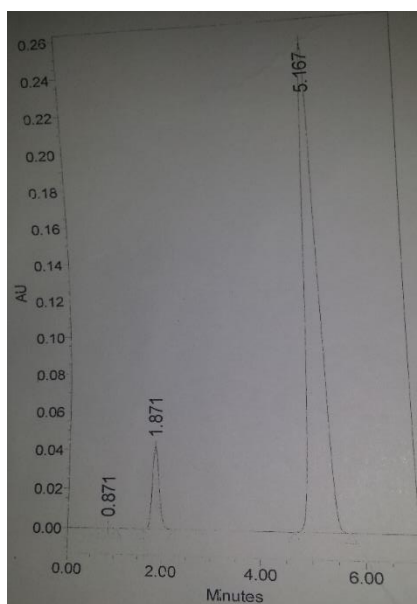


Figure 5 : Dosage en principes actifs SMX et TMP du Primazol[®]400/80mg (Témoin)

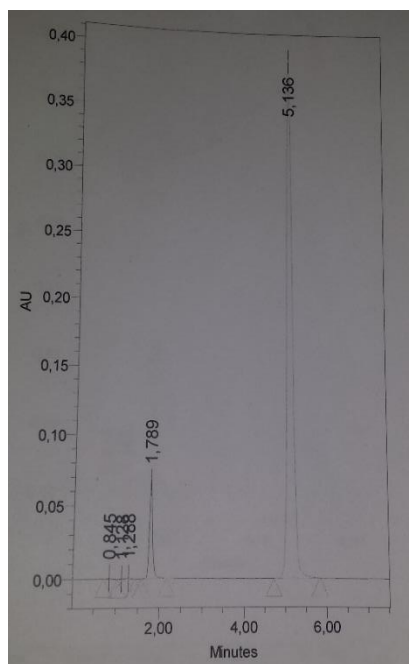


Figure 5 : Dosage en principes actifs SMX et TMP du Primazol[®]400/80mg (Essai)

4. Résultats du contrôle de la qualité microbiologique

Les résultats du contrôle microbiologique de la matière première en excipient (stéarate de Mg et carboxy methyl amidon sodique) sont illustrés dans les tableaux ci-dessous (V et VI).

Tableau V : Résultats du contrôle microbiologique du stéarate de Magnésium. (Lot/140717)

Tests	Normes	Résultats
-Dénombrement de la FTAM	$\leq 10^3$	Absence
-Recherche d' <i>E. coli</i>	Absence	Absence
-Recherche des Salmonelles	Absence	Absence

Tableau VI : Résultats du contrôle microbiologique du carboxy methyl amidon sodique. (Lot/150606)

Tests	Normes	Résultats
-Recherche d' <i>E. coli</i>	Absence	Absence
-Recherche des Salmonelles	Absence	Absence

Le contrôle microbiologique du produit fini Primazol[®]400/80mg a été fait sur des échantillons prélevés au début, au milieu et à la fin de la production de ce dernier. Les résultats de ce contrôle sont résumés dans le tableau ci-dessous

Tableau VII : Résultats du contrôle microbiologique du Primazol[®]400/80mg. (Lot : 065)

Tests	Normes	Résultats		
		Début	Milieu	Fin
-Dénombrement de la FTAM	≤ 1000 UFC/g	Absence	Absence	Absence
-Recherche d' <i>E. coli</i>	Absence	Absence	Absence	Absence
-Recherche des Salmonelles	Absence	Absence	Absence	Absence
-Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i>	Absence	Absence	Absence	Absence
-Recherche des Entérobactéries	< 100	Absence	Absence	Absence

Les résultats d'analyses microbiologiques des deux excipients ainsi que le produit fini Primazol[®]400/80mg (au début, au milieu et à la fin de la production), considérant le taux d'humidité et l'environnement de l'unité de fabrication montrent la bonne qualité microbiologique du produit en question et ceci démontre les conditions d'hygiène de la chaîne de production ainsi que le stockage de la matière première, avec des valeurs qui restent inférieures aux normes décrites par le dossier pharmaceutique et la Pharmacopée européenne.

5. Résultats du test d'antibiogramme

Tableau VII : Résultats du test de l'efficacité du Primazol[®]400/80mg sur des souches de références

Organismes	Diamètre d'inhibition en (mm)	
	Normes	Résultats
<i>E. coli</i>	≤ 26	36
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 29	43
<i>Bacillus subtilis</i>	≤ 28	43

✚ D'après nos résultats et en comparaison avec l'EUCAST 2016, le Primazol[®]400/80mg inhibent la croissance microbienne des trois souches de référence citées au préalable, ce qui signifie que notre produit a une activité antimicrobienne convenable.

6. Résultats du contrôle toxicologique du produit fini

Le contrôle toxicologique a été effectué sur des souris de race albinos (5 souris femelles), par gavage gastrique.

Tableau VIII : Résultats du contrôle toxicologique du Primazol[®]400/80mg (Lot/065).

Nombre de souris	Normes	Résultats
05	Aucune mortalité ne doit être constatée	Pas de mortalité

D'après les résultats indiqués dans le tableau ci-dessus, on constate que le produit fini Primazol[®]400/80mg (lot 065) est conforme sur le plan toxicologique et ne présente pas d'effet toxique.

Depuis sa fabrication, sa présentation, sa commercialisation et jusqu'à son utilisation, le médicament est un produit très sensible et très fragile. Des mesures préventives s'avèrent nécessaires pour garantir la sécurité d'emploi du médicament.

Le travail réalisé était le contrôle de qualité d'un médicament sous forme sèche : le Primazol[®]400/80mg, antibiotique, fabriqué par l'unité BIOTIC de SAIDAL (Gué de Constantine, Alger).

Au cours de notre travail nous avons suivi le protocole complet incluant les méthodes d'analyses physico-chimiques, microbiologiques et toxicologiques de son élaboration.

Les éléments techniques d'un système de contrôle de la qualité devraient englober les normes de qualité, des tests simplifiés et des règles de bonne pratique de fabrication et de distribution. L'obtention de résultats conformes aux normes nationales et internationales permet d'accentuer l'assurance qualité du produit mais aussi d'approuver « les bonnes pratiques de fabrication ». Adoptées lors de la Vingt-Huitième assemblée générale de l'organisation mondiale de la Santé, en 1975, qui a édité le texte original des "bonnes pratiques de fabrication et de contrôle de la qualité des médicaments" (François Carayon, 2011).

Les différents tests établis sur les principes actifs présentent des résultats de solubilité et une couleur caractéristique conforme. La vérification de leur identité est semblable au témoin pur. La révélation de la pureté a été montrée par l'aspect des solutions, l'absence de contamination par les métaux lourds. De même que l'absence d'impuretés illustrée par la perte à la dessiccation.

La caractérisation de l'excipient à l'aide de différents paramètres a montré qu'il est pur et donc n'a été contaminé par aucune impureté.

Le contrôle microbiologique du stéarate de Mg ainsi que le carboxy methyl amidon sodique, a montré une absence de germes totaux viables et les micro-organismes spécifiques.

Le produit fini issu de la matière première contrôlée, présente des propriétés physico-chimiques de bonne qualité : uniformité de masse, excellente résistance à la friabilité et bonne dissolution, ce qui permet la libération des principes actifs afin qu'ils soient absorbés.

Le dosage en principes actifs du Primazol[®]400/80mg a été déterminé par HPLC. Le taux de ses deux principes actifs est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne. De même l'obtention uniquement de pics spécifiques à ses deux composants, confirme leur identité et l'absence totale d'impuretés.

Son analyse microbiologique répond aux normes déclarées par la pharmacopée européenne et du dossier pharmaceutique.

Le test d'antibiogramme effectué sur les souches bactériennes de référence reflète l'efficacité de cet antibiotique à l'usage auquel il est destiné.

L'étude toxicologique n'a mis en évidence aucune anomalie ni mortalité chez les animaux testés, donc notre médicament conserve ses bonnes caractères toxicologiques.

La conformité aux normes de la Pharmacopée du point de vue microbiologique du Primazol[®]400/80mg ainsi que sur le plan physico-chimique pour chaque composé a permis de fournir les données nécessaires pour l'estimation de la qualité de ce médicament.

Au terme de cette étude, nous pouvons affirmer que pour ce produit utilisé, la méthode de contrôle est maîtrisée au sein de l'unité et est de bonne qualité. Cependant il aurait été souhaitable d'effectuer les tests physico-chimiques sur les autres excipients (carboxyméthyl amidon sodique, Dioctyl sulfosuccinate de sodium et sur le povidone) mais aussi de contrôler la qualité de l'emballage.

En l'occurrence l'analyse d'un médicament est un travail indispensable mais très fastidieux nécessitant une vigilance continue à toutes les étapes.

Références bibliographiques

Alais C, Linden G, 1997. Abrégé de biochimie alimentaire, Edition Masson, Paris. P.248.

Canu A et Peter F, 2001. Le préparateur en pharmacie Edition Tec et Doc, Paris, p 51-58.

Charpentier Brigitte, Forène Hamom-Lor Leach, Alain Harley, Alain Auard, Lionel Ridoux et Serge Chansette, 2006 guide du préparateur en pharmacie 2^{ème} Edition Masson, p 889-893.

Clive P, Morley C et Brian B, 1999. Pharmacologie intégrée en 1^{ère} édition deboek université, p 233.

CNPM, 2016. Sulfamides antibactériens

François Carayon, 2011. Les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Grassier J et HAZIZ C-M, 2000. Biologie, nutrition, alimentation. Science médico-sociale. Edition Masson, Paris p.370.

Le Hir A, 1997. Pharmacie galénique. Edition Masson, Paris, tome I, p.551.

Le Hir A, 2001. Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments 8^{ème} Edition Masson, Paris. P.253-260.

Le Hir A, 2006. Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments 8^{ème} Edition Masson, Paris. P.424.

Maloine S-A, 1979. VAD-MECUM des antibiotiques et agents chimio thérapeutiques anti-infectieux, 4^{ème} Edition, Paris, P 345-355.

Maloine S-A, 1990. VAD-MECUM des antibiotiques et agents chimio thérapeutique anti-infectieux 5^{ème} Edition, Paris, p 7.14.81.

Moulin M, 1998. Abrégé en pharmacologie. Edition Masson, Paris, p.390.

Neter P et Rouveix B, 1989. Médicament en pathologie infectieuse. Edition Masson, Paris, p 7-77.

Pharmacopée Européenne, 2008. Tome 2, monographie, p 2063.

Pradeau.D, 1992. Analyse pratique du médicament Tec et Doc. Lavoisier

Schorderet M, 1989. Pharmacologie. Edition office des publications Ben Aknoun, Alger, p 699-705.

Document :

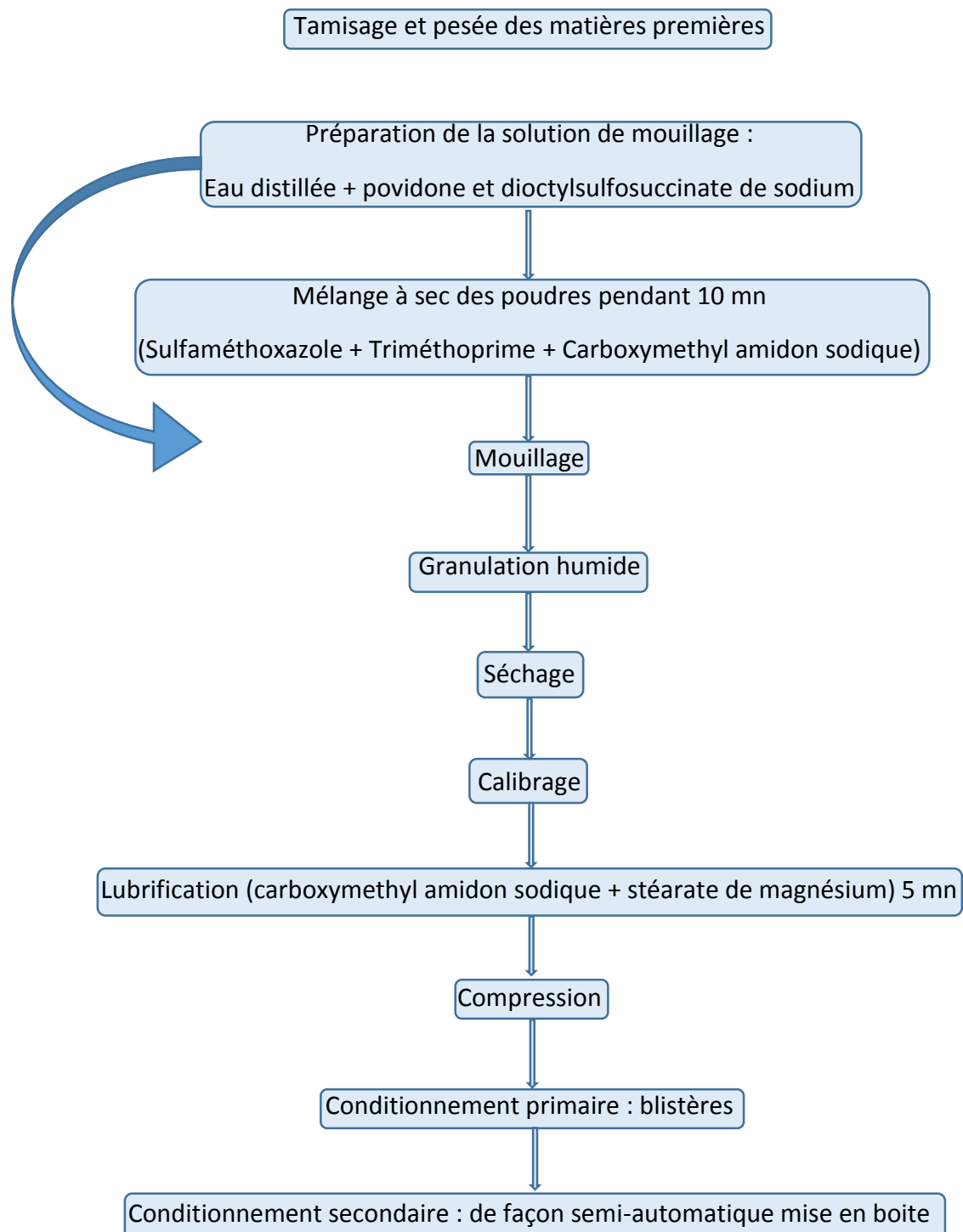
La monographie interne de SAIDAL.

Le dossier pharmaceutique.

Site internet :

Anonyme : <http://www.saidalgroupe.dz>

✚ Etape de fabrication du Primazol®400/80 mg



Dosage des métaux lourds

Procédé D des métaux lourds (2.4.8)

Solution à examiner

Dans un creuset de silice chauffé ensuite refroidi préalablement, on introduit la prise d'essai 1g de SMX + 0.5g d'oxyde de Mg. A l'aide d'un minéralisateur, on calcine le contenu du creuset jusqu'à obtention d'une masse blanche. On continue l'incinération à 800°C dans un four à moufle pendant 1h puis on le retire.

On le met dans un dessiccateur pour refroidir, après on récupère le résidu à deux reprises avec 5ml d'un mélange à volume égal d'HCl et d'H₂O. On ajoute 0.1ml de phénolphtaléine, puis de l'ammoniaque concentré jusqu'à coloration rose.

On ajoute de l'acide acétique glacial jusqu'à décoloration. On filtre la solution préparée et on complète à 20ml avec H₂O. A 12ml de cette solution, on ajoute 2ml de solution tampon (pH 3.5) + 1.2ml de réactif de thioacétamide.

Essai à blanc

On mélange 10ml d'H₂O avec 2ml de la solution préparée préalablement (solution à examiner).

Solution témoin

On procède aux mêmes étapes de préparation de la solution à examiner, la différence entre ces deux solutions est que la solution témoin ne contient pas de SMX, et avant de procéder à la calcination, on ajoute 2ml de la solution à 10ppm de plomb. On compare la solution à examiner, l'essai à blanc et le témoin.

Procédé C des métaux lourds (2.4.8)

Solution à examiner

Dans un creuset de silice, on introduit 2g de TMP et 4ml de la solution de sulfate de Mg (250g/l dans l'acide sulfurique dilué 28g/l).

On évapore la solution ; puis on calcine jusqu'à l'obtention d'une masse blanche. On retire le creuset puis on le laisse refroidir après. On humecte le résidu avec quelques gouttes d'acide sulfurique (28g/l) on évapore et on calcine de nouveau à 600°C dans un minéralisateur, puis on continue la calcination dans un four à moufle pendant 2h.

Après le retrait du creuset du four à moufle, on procède aux mêmes étapes que celles du SMX décrites précédemment.

Essai à blanc

On prend 2ml de la solution à examiner de TMP et les mélanger avec 10ml d'H₂O.

Solution témoin

On utilise 4ml de la solution de sulfate de Mg et 4ml de la solution à 10ppm de plomb. On évapore puis on calcine.

Après le retrait du creuset du four à moufle, on procède aux mêmes étapes de préparation de la solution à examiner. On compare la solution à examiner, l'essai à blanc et le témoin.

Solution S

A 5g de stéarate de magnésium, on ajoute 50 ml d'éther exempt de peroxydes 20 ml d'acide nitrique dilué et 20 ml d'eau distillée. On chauffe à reflux jusqu'à dissolution puis on laisse refroidir. Dans une ampoule à décantation, séparer la couche aqueuse et agiter la couche étherée avec 2 fois 4 ml d'eau distillée. On réunit les phases aqueuses, on lave avec 15 ml d'éther exempt de peroxydes et compléter la phase aqueuse à 50 ml avec de l'eau distillée (solution S). Evaporer la couche étherée à siccité et desséchez le résidu à 100-105 °C.

Condition de dissolution

Appareil : Dissolutest ERWEKA

Milieu de dissolution : Solution d'acide chlorhydrique (0.1N).

Vitesse d'agitation : 75 trs/mn.

Volume du milieu : 900ml.

Temps de dissolution : 60 mn.

Système : Palette

Température : 37°C.

✚ Conditions chromatographiques :

Colonne : colonne en acier inoxydable 25cm×4.6cm ,5µm

Débit : 2ml/mn

Détecteur : UV

Longueur d'onde : 254nm.

Volume d'injection : 20µl.

Phase mobile : un mélange de 700ml d'eau, 200ml d'acétonitrile et 1ml de triéthylamine. Ajuster le pH à 5.9 avec l'acide acétique à 1% et compléter le volume à 100ml avec de l'eau, filtrer puis dégazéifier.



Friabilimètre



Appareil de délitement



Duromètre



Les milieux de culture utilisés pour le contrôle microbiologique

- ✚ Solution tampon peptonée au chlorure de sodium
PH **Ultimed 413795**

Composant	Dose
Phosphate mono potassique	3.6 g
Phosphate di sodique di hydraté	7.2 g
Chlorure de sodium	4.3 ml
Peptone de viande ou de caséine	1.0 ml
Eau purifiée	1000 ml

- ✚ Milieu liquide aux peptones de caséine et de farine de soja **Sigma-Aldrich 111723**

Composant	Dose
Peptone de caséine	17.0 g
Peptone de farine soja	3.0 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Phosphate di potassique	2.5 g
D(+) glucose	2.5 g
Eau purifiée	1000 ml

- ✚ Milieu liquide MacConkey **Panreac 1214**

Composant	Dose
Hydrolysate pancréatique de gélatine	20.0 g
Lactose mono hydraté	10.0 mg
Bile de bœuf déshydratée	5.0 mg
Pourpre de bromocrésol	10 mg
Eau purifiée	1000 ml

- ✚ Bouillon Lactosé **Ultimed 413776.1210**

Composition	Dose
Extrait de viande	3.0 g
Peptone de gélatine	5.0 g
Lactose	50 g
Eau purifiée	1000 ml

- ✚ Bouillon d'enrichissement selon Mossel
Merck 1.05394

Composant	Dose
Peptone de viande	10.0 g
D(+) glucose	5.0 g
Bile de bœuf desséchée	20.0 g
Vert brillant	0.015 g
Phosphate sodique	8.0 g
Phosphate mono potassique	2.0 g

- ✚ Agar aux peptones de caséine et de farine de soja **Sigma-Aldrich 22089**

Composition	Dose
Peptone de caséine	15.0 g
Peptone de farine de soja	5.0 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Agar-agar	15.0 g
Eau purifiée	1000 ml

- ✚ Agar glucosé à 4% de Sabouraud
Fluka 84088

Composition	Dose
Peptone	10.0 g
Glucose	40.0 g
Agar-agar	17.0 g
Eau purifiée	1000 ml

- ✚ Milieu gélosé de MacConkey **Panreac 413780**

Composant	Dose
Peptone de caséine	17.0 g
Peptone de viande	3.0 g
Lactose mono hydraté	10.0 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Mélange de sels biliaire	1.5 g
Rouge neutre	30.0 g
Violet cristallisé	1 mg
Agar-agar	13.5 g
Eau purifiée	1000 ml

- ✚ Milieu gélosé xylose-lysine-désoxycholate **Himedia M081A**

Composant	Dose
Xylose	3.5 g
L-Lysine	5.0 g
Lactose mono hydraté	7.5 g
Saccharose	7.5 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Extrait de levure	3.0 g
Rouge de phénol	80 mg
Agar-agar	13.5 g
Désoxycholate sodique	2.5 g
Thiosulfate de sodium	6.8 g
Citrate ferrique et d'ammonium	0.8 g
Eau purifiée	1000 ml

- ✚ Agar sélectif pour staphylocoques
selon VOGEL-Johnson **Ultimed**
413825

Composition	Dose
Peptone de caséine	10.0 g
Extrait de levure	5.0 g
D(-) mannitol	10.0 g
Phosphate di potassique	5.0 g
Chlorure de lithium	5.0 g
Glycine	10.0 g
Rouge de phénol	0.025
Agar-agar	13.0
Eau purifiée	1000 ml
*A ajouter : potassium de tellurite	0.2 g

- ✚ Agar au violet cristal, au rouge neutre
et à la bile (VRB-Agar) **Institut**
PASTEUR

Composition	Dose
Peptone de viande	7.0 g
Extrait de levure	3.0 g
Lactose	10.0 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Mélange de sels biliaire	1.5 g
Rouge neutre	0.03 g
Violet cristal	0.002 g
Agar-agar	13.0 g
Eau purifiée	1000 ml

 Notice du Primazol® 400/80mg

PRIMAZOL®

Sulfaméthoxazole 400 mg - Triméthoprime 80 mg

FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION :

Comprimés blancs, sous plaquettes thermoformées : boîte de 20.

COMPOSITION :

Sulfaméthoxazole (DCI) 400 mg
Triméthoprime (DCI) 80 mg

Excipients : carboxyméthyl amidon sodique, stéarate de magnésium, povidone, dioctylsulfosuccinate de sodium.

CLASSE PHARMACO - THERAPEUTIQUE :

Antibactérien à usage systémique : association de sulfamide et de triméthoprime.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Elles sont limitées aux infections de l'adulte dûes aux germes sensibles, tout particulièrement :

- Traitement curatif :
 - * des infections à *Pneumocystis carinii* ;
 - * des infections urogénitales de l'homme, notamment les prostatites ;
- Prévention des infections à *Pneumocystis carinii* chez l'immunodéprimé :
 - * chez les patients infectés par le VIH et à risque de pneumocystose ;
 - * en cas de greffe de moelle osseuse ou de transplantation d'organe.
- Infections urinaires hautes et basses de la femme, notamment traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans ;
- Otitis et sinusites, mais uniquement après documentation bactériologique ;
- Certaines infections bronchopulmonaires ;
- Infections digestives, et fièvre typhoïde.

CONTRE - INDICATIONS :

Absolues :

- Antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants (en particulier, hypersensibilité aux sulfamides) ;
- Déficit en G6PD : risque de déclenchement d'hémolyse ;
- Atteinte sévère du parenchyme hépatique ;
- Méthotrexate ;
- Pendant l'allaitement si le nouveau-né a moins d'un mois.

Relatives :

- * Phénytoïne, hyperkaliémiants ;
- * Allaitement.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDESPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

MISES EN GARDE SPECIALES :

- Les manifestations cutanées ou hématologiques imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.
- Les accidents hématologiques sont plus fréquents :
 - * chez le sujet âgé ;
 - * chez le sujet ayant une carence préexistence en folates (sujet âgé, grossesse, alcoolisme, insuffisance hépatique chronique, dénutrition, malabsorption chronique). Ces modifications hématologiques sont réversibles après traitement par acide folique.
- Chez ces patients, il est recommandé de ne pas dépasser dix jours de traitement par l'association triméthoprime - sulfaméthoxazole.
- Un contrôle hématologique périodique est nécessaire en cas de :
 - * traitement prolongé ou itératif ;
 - * sujet de plus de 65 ans ;
 - * sujet carencé en folates.
- L'utilisation de l'association triméthoprime - sulfaméthoxazole n'est pas recommandée en cas d'anémie macrocytaire.
- Des cas de pancytopenie ont été rapportés chez des patients ayant pris de façon concomitante l'association triméthoprime - sulfaméthoxazole et méthotrexate.

PRECAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la posologie doit être réduite ;
- Une surveillance biologique particulière doit être effectuée en cas d'insuffisance hépatique (transaminases et bilirubine), d'antécédents hématologiques (hémogramme, plaquettes, réticulocytes) et d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine) ;
- Une surveillance de la kaliémie est nécessaire chez certains patients à risque (insuffisants rénaux, patients infectés par le VIH, patients recevant de fortes doses de triméthoprime, sujets âgés), et ce, d'autant qu'ils reçoivent d'autres médicaments hyperkaliémiants ;
- Pendant le traitement, assurer un apport hydrique suffisant (au moins 2 litres par jour) afin de prévenir d'éventuelles cristalluries.

EN CAS DE DOUTE, NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Contre - indiquées :

- Méthotrexate : augmentation des effets et de la toxicité hématologique.

Déconseillées :

- Phénytoïne : augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne jusqu'à des valeurs toxiques.
- Hyperkaliémiants.

Nécessitant des précautions d'emploi :

Zidovudine, chlorpropamide, tolbutamide, pyriméthamine, warfarine (et, par extrapolation, autres anticoagulants oraux).

A prendre en compte :

Ciclosporine : augmentation de la créatininémie avec diminution possible des concentrations plasmatiques de ciclosporine.

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS, IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Grossesse : Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime au cours du 1er trimestre de la grossesse.

Aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, l'utilisation peut être envisagée si besoin. **Allaitement :** ce médicament passe dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué.

D'UNE FACON GENERALE, IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT DE TOUJOURS PREVENIR VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MEDICAMENT.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Réservé à l'adulte.

La posologie habituelle est de 2 comprimés toutes les 12 heures. Elle peut atteindre 6 comprimés par jour en 2 ou 3 prises en cas d'infections sévères. Les comprimés sont avalés tels quels avec un peu d'eau, de préférence au cours des repas.

CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE :

Mesures thérapeutiques suivantes peuvent être considérées : lavage gastrique, traitement émétique, action de l'excrétion rénale par diurèse forcée, surveillance hématologique et électrolytique.

EFFETS INDESIRABLES :

Troubles généraux :

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées : hyperthermie, œdème de Quincke, choc anaphylactique et réactions anaphylactoides. Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été signalés. Les effets indésirables rapportés, par ordre de fréquence décroissante, sont les suivants :

Manifestations cutanées :

Eruption cutanée prurigineuse, urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell) et érythème pigmenté fixe.

Troubles digestifs :

Nausées, vomissements, épigastralgies, colite pseudomembraneuse, pancréatite.

Troubles hépatiques :

Hépatite essentiellement cholestatique, augmentation des transaminases et de la bilirubine.

Manifestations hématologiques :

Thrombopénie, leuconeutropénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique.

Troubles du système urinaire :

Des cas d'altération de la fonction rénale, de néphropathie interstitielle, d'augmentation isolée de la créatinine sérique, et de cristallurie ont été signalés.

Manifestations neurologiques :

Neuropathies (y compris neuropathie périphérique et paresthésies). De rares cas de méningite aseptique ou de symptômes pseudomeningés, d'ataxie, de convulsions, de vertige, et de tremblements ont été signalés.

Troubles du système musculo-squelettique :

De rares cas d'arthralgies et de myalgies, et des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés.

Troubles métaboliques :

Hyperkaliémie, hyponatrémie, acidose métabolique, hypoglycémie chez des patients non diabétiques.

Manifestations chez les patients atteints d'infection par le VIH/Sida :

Hyperthermie, leucopénie, augmentation des transaminases et hyperkaliémie à dose élevée. Des cas de pancréatite et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients recevant par ailleurs des traitements susceptibles d'entraîner de tels effets.

SIGNALER A VOTRE MÉDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITÉ ET GÉNANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.

CONDITIONS PARTICULIERS DE CONSERVATION :

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.

LISTE I

Notice révisée : Mai 2012.

DÉTENTEUR ET NUMÉRO DE LA D.E :

Laboratoire GROUPE SAIDAL - Société par action
Route de la Wilaya N°11 BP 141 Dar El-Baida Alger - ALGÉRIE
N° de la D.E : 09/97/13M 092/003

NOM ET ADRESSE DU FABRICANT ET DU CONDITIONNEUR :

Site de Gué de Constantine - BP 67 KOUBA
3231 - ALGER - ALGÉRIE.

Résumé

Le travail présenté a porté sur le contrôle de la qualité physico-chimique et microbiologique d'un échantillon de matière première (principes actifs et excipients) d'un antibiotique sous forme sèche (comprimé), le Primazol®400/80mg ; de la classe des sulfamides produit par l'unité BIOTIC de SAIDAL-Algérie et de trois échantillons de produit fini prélevés après blistérage au début, au milieu et à la fin de la fabrication.

Les analyses physico-chimiques de la matière première en principes actifs (SMX et TMP) et en excipient (stéarate de Mg) ont englobé les caractères organoleptiques, les tests d'identifications et les différents essais : étaux lourds, perte à la dessiccation, cendres sulfuriques et la teneur. Cette matière première est de bonne qualité et est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne. Les propriétés physico-chimiques du produit fini (Primazol®400/80mg), tels que le dosage en principes actifs et la libération de ces derniers sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne et analogues aux résultats obtenus par le laboratoire de contrôle de qualité de l'unité BIOTIC de SAIDAL (lieu de stage).

La qualité microbiologique de la matière première en excipient (carboxyméthyl amidon sodique et stéarate de Mg) ainsi que celle du produit fini (Primazol®400/80mg) au début, au milieu et à la fin de sa fabrication est également conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne. Enfin, le test d'antibiogramme effectué sur des souches bactériennes de référence reflète l'efficacité de cet antibiotique (Primazol®400/80mg) et l'étude toxicologique n'a mis en évidence aucune anomalie ni mortalité chez les animaux testés (souris albinos).

Mots clés : contrôle, Primazol®400/80mg, SMX, TMP, physicochimique, microbiologique

Abstract

This work focused on the control of the physicochemical and microbiological quality of a raw material sample (active ingredients and excipients) of an antibiotic in dry form (tablet), the Primazol®400/80mg; class sulfonamides produced by the unit BIOTIC SAIDAL-Algeria and three samples of the final product taken (after blistering) at the beginning, middle and end of production.

The physico-chemical analyzes of the raw material of active ingredients (SMX and TMP) and excipient (Mg stearate) included organoleptic characteristics, identification tests and various testings : heavy metals, loss on desiccation, sulfuric ash and content. This raw material is of good quality and complies with standards European Pharmacopoeia. The physicochemical properties of the final product (Primazol®400/80mg), such as dosage of active ingredients and releasing of those latter are comply with standards European Pharmacopoeia and similar to results obtained by quality control laboratory BIOTIC of SAIDAL unit (practicum site).

The microbiological quality of the raw material in excipient (carboxymethyl starch sodium and Mg stearate) as well as the finished product (Primazol®400/80mg) at the beginning, middle and end of manufacture is also complies with standards European Pharmacopoeia. Finally, the antibiotic susceptibility test on reference bacterial strains reflects the efficiency of this antibiotic (Primazol®400/80mg) and the toxicological study revealed no anomaly or mortality in test animals (albino mice)

Key words : control, Primazol®400/80mg, SMX, TMP, physicochemical, microbiological.