

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3



FACULTE DE GENIE DES PROCÉDES

N° d'ordre:.....

Série:.... ..

Mémoire de Master

Filière: Génie des procédés

Spécialité: Génie pharmaceutique

**FABRICATION DE GOUTTES OPHTALMIQUES :
CONTRÔLE DE CONTAMINATION ET CONTRÔLE DE
QUALITÉ DU PRODUIT FINI**

Dirigé par :

- Mme Rihab Boushaba

Présenté par :

- Lakroune Mouatezbillah

- Ayache Mouad

- Semra Hamza

Année Universitaire 2020/2021

Session: juin

Table des matières

Liste des Tableaux

Liste des Figures & Equations

Liste des Abréviations

Introduction générale.....	1
Généralités sur les médicaments stériles :.....	2
I.1 Définition :.....	2
I.1.1 Définition du médicament :.....	2
I.1.2 Définition des médicaments stériles :.....	2
I.2 Types des médicaments stériles :.....	2
I.3 Fabrication des médicaments stériles :.....	4
I.4 Contamination :.....	5
I.4.1 Définitions :.....	5
I.4.2 Types de contamination :.....	5
I.4.2.4 Contamination Chimique :.....	7
I.4.2.5 Contamination due au personnel de fabrication :.....	7
I.5 Moyens de prévention :.....	7
I.6 Contrôle de qualité des médicaments stériles :.....	8
I.6.1 Contrôles en cours de fabrication (In Process Control) :.....	8
I.6.2 Contrôle de la qualité produit fini :.....	9
Chapitre II : Procédés de fabrication des médicaments stériles.....	10
II.1 Stérilisation terminale :.....	10
II.2 Méthodes de stérilisation :.....	10
II.2.1 Stérilisation par la chaleur :.....	10
II.2.1.1 Stérilisation par la chaleur humide (vapeur) :.....	10
II.2.1.2 Stérilisation par la chaleur sèche:.....	11
II.2.2 Stérilisation par irradiation ionisante :.....	12
II.2.3 Stérilisation par les gaz :.....	12
II.3 Remplissage aseptique :.....	13
II.3.1 Définition :.....	13
II.3.2 Zones à atmosphère contrôlée :.....	14
II.3.2.1 Différentes classes de ZAC :.....	15
II.3.3 Isolateurs :.....	16

II.4 Opérations de remplissage aseptique :	17
Chapitre III : Validation des procédés de remplissage aseptique	18
III.1 Généralités sur la validation des procédés pharmaceutique :	18
III.1.1 Définition de la validation pharmaceutique :	18
III.1.2 Evolution du concept de « validation » :	18
III.2 Exigences réglementaires actuelles en matière de validation de procédés pharmaceutiques :	18
III.2.1 International Conférence Harmonisation (ICH) :	18
III.3 Présentation du processus général de gestion du risque :	18
III.4. Monitoring de l'environnement ZAC :	19
III.4.1 Paramètres de ventilation :	20
III.4.2 Contrôle des paramètres de température, humidité et pression :	21
III.4.3 Contrôles particuliers de l'air :	23
III.4.4 Contrôle microbiologique:	23
III.5 Media fil test :	24
III.5.1 Prérequis du media fil test :	24
III.5.1.1 Air comprimé :	24
III.5.1.2 Opérateurs :	24
III.5.2 Déroulement du MFT :	25
III.5.2.1 Type d'intervention vérifié par l'opérateur intervenant sur la ligne de remplissage :	25
III.5.2.2 Nombre d'unités à remplir :	25
III.5.2.1 Conditions de réalisation des MFT :	25
III.5.2.3 Contrôle des unités produites avant incubation :	26
III.5.2.4 Contrôles microbiologiques et physico-chimiques avant répartition(OURGAUD 2016) :	27
III.5.2.6 Lecture des unités remplies :	27
III.5.2.7 Contrôle des propriétés nutritives avant et après répartition après incubation :	28
III.5.2.8 Critères d'acceptation d'un MFT :	28
Matériels et Méthodes :	30
1. Rappel des objectifs du stage :	30
2. Description du terrain de stage :	30
3. Médicament analysé :	30
4. Matériels utilisés :	32
5. Appareils utilisés :	32

6. Tests de contrôle de qualité effectués sur le produit fini :	32
6.1 Aspect :.....	32
6.2 Uniformité de volume :.....	32
6.3 pH :.....	32
6.4 Analyse chromatographique HPLC :.....	33
6.4.1 Identifications des composants par HPLC :.....	33
6.4.2 Méthode de dosage:.....	33
6.3 Contamination particulaire:.....	36
Résultats et Discussion :	37
1. Aspect de la solution et conformité de volume :	37
2. Résultats des tests d'identification des principes actifs et excipient par HPLC :	38
3. Résultats des tests de dosage des principes actif :	45
4. Résultat du test de contamination particulaire :	45
5. Synthèse des résultats des tests de contrôle de qualité effectués :	46
Conclusion :	48
Bibliographie :	49
Résumés	

ملخص :

يعتبر تصنيع الأدوية المعقمة هو مشروع صيدلاني معقد يتطلب قدرًا كبيرًا من التحكم، من تدريب وتفويض الموظفين إلى عملية التصنيع، مع ضمان الظروف البيئية لمنطقة الغلاف الجوي الخاضعة للرقابة المشاركة في عملية الإنتاج. توضع قطرات العين مباشرة في عيون المريض ويجب ألا تحتوي على جزيئات أو كائنات دقيقة قد تكون ضارة ولها تأثير خطير على صحتهم. ولا شك أن هذا المنتج آمن ومعقم. و بالنسبة للمسائل التنظيمية والصناعية والمالية، يعد التعقيم هو العامل الحاسم الذي يتطلب التنفيذ، مثل التنظيف، والتحكم الميكروبي، والتحكم في التهوية، واختيار التعبئة، وترشيح التعقيم الذي يؤثر على جودة وسلامة وفعالية المنتج.

الكلمات المفتاحية :

تصنيع الأدوية المعقمة، كائنات دقيقة، المسائل التنظيمية والصناعية والمالية، التعقيم، التحكم الميكروبي

Résumé :

La fabrication de médicaments stériles est une activité pharmaceutique complexe. Elle nécessite une grande maîtrise, depuis la formation et l'autorisation du personnel jusqu'au processus de fabrication, tout en garantissant les conditions environnementales de la zone d'atmosphère contrôlée impliquée dans l'opération de production. Les collyres sont administrés directement dans les yeux du patient et ne doivent pas contenir de particules ou de micro-organismes pouvant être nocifs et avoir un impact potentiellement grave sur sa santé. Il ne fait aucun doute que cette sécurité et la stérilité du produit. Pour les enjeux réglementaires, industriels et financiers, la stérilité est le paramètre critique qui nécessite la mise en place , , telles que le nettoyage, le contrôle microbien, le contrôle de la ventilation, le test de remplissage du milieu et la filtration de stérilisation. Affectera la qualité et la sécurité et l'efficacité de la solution.

Mot-clé:

Contiennent des particules. Stérile, Zone d'atmosphère contrôlée, Contrôle microbien

Abstract:

The manufacture of sterile drugs is a complex pharmaceutical enterprise. It requires a great deal of control, from the training and authorization of personnel to the manufacturing process, while ensuring the environmental conditions of the controlled atmosphere zone involved in the production operation. Eye drops are administered directly into the patient's eyes and must not contain particles or microorganisms that may be harmful and have a potentially serious impact on their health. There is no doubt that this product safety and sterility. For regulatory, industrial and financial issues, sterility is the critical parameter that requires implementation, such as cleaning,

Keyword:

contain particles. Sterile, Controlled atmosphere zone, Microbial control,