

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de La Recherche

Scientifique

جامعة صالح بوبنيدر قسنطينة 3

UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3

كلية الطب قسم الصيدلة

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie



Thème

CONTROLE QUALITE D'UN PRODUIT PHARMACEUTIQUE

CAS D'ETUDE « HEPTAGYL 0.04% DANS L'INDUSTRIE SAIDAL ».

Réalisé par :

- GHERBI Rayene
- HAOUES Ichraf
- REZAIGUIA Kenza
- MEHRI Sarra Maroua

Encadré par : DR. TITEL Faouzi

Soutenu devant les membres de jury :

- Pr LALAOUNA Abd El djalil
- Dr GUEROUI Mehdi

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024

Liste des figures	I
Liste des tableaux	III
Liste des annexes.....	IV
LISTE DES ABRÉVIATIONS	V
LISTES DES DÉFINITIONS	VII
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
Chapitre I. Généralité	
1. Démarche qualité	4
2. Qualité en industrie pharmaceutique	4
3. Contrôle qualité (CQ).....	5
3.1. Contrôle physico-chimique	6
3.2. Contrôle microbiologique	6
4. Assurance qualité.....	7
5. Système management qualité	7
5.1. Définition	7
5.2. Principes de management de la qualité	8
Chapitre II. Echantillonnage	
1. Echantillonnage selon l’OMS	10
1.1. Considérations générales.....	10
1.2. Objectifs d’échantillonnage	10
1.3. Catégories et types des substances	10
1.4. Plans d’échantillonnage.....	11
2. Echantillonnage selon l’ISO 2859	14
2.1. Parties de l’ISO 2859	14
2.2. Niveaux de Qualité Acceptables (NQA).....	14

2.3. Niveaux de contrôle	14
2.4. Plan simple, double ou multiple	15
2.5. Utilisation des tables	15
3.Echantillonnage selon le BPF	17
Chapitre III. Contrôle physico_ chimique	
1. Contrôle physico-chimique de la MP	18
1.1. Tests universels	18
1.1.1. Description	18
1.1.2. Identification	18
1.1.3. Dosage	19
1.1.4. Impuretés	19
1.2. Tests spécifiques.....	19
2. Contrôle physico-chimique du produit fini	19
2.1. Tests universels	19
2.1.1. Description	19
2.1.2. Identification	20
2.1.3. Dosage	20
2.1.4. Impuretés	21
2.2. Test spécifiques	22
2.2.1. Uniformité des préparations unidoses.....	22
2.2.2. PH	22
2.2.3. Teneur en agents de conservation antimicrobiens.....	22
2.2.4. Propriétés rhéologiques	23
3. Règles des 5M dans le contrôle physico-chimique.....	23

Chapitre IV. Contrôle microbiologique

1. Précaution générale	26
2. Méthodes de dénombrement microbien	27
2.1. Filtration sur membrane	27
2.2. Dénombrement sur plaque.....	28
2.2.1. Ensemencement en surface	28
2.2.2. Ensemencement en profondeur.....	29
2.3. Méthode du nombre le plus probable	29
3. Recherches des germes spécifiés	30
4. Critères d'acceptation microbiologique.....	30
5. Règles des 5M dans le contrôle microbiologique	31
5.1. Milieu	31
5.2. Matières	31
5.3. Méthodes.....	31
5.4. Main d'œuvre	32
5.5. Matériels	32

Chapitre V. Programme de suivi de la stabilité

1. Responsabilité de l'étude	35
2. Protocole d'étude	36
3. Réalisation d'étude	36

Chapitre VI. Gestion des non-conformités

1. Etapes d'une investigation	39
1.1. Résolution de problème en six étapes.....	40
2. Définition d'un CAPA	42

PARTIE PRATIQUE

I. Présentation du laboratoire SAIDAL	44
1. Présentation du site Constantine 2.....	45
II. Présentation du produit	47
III. Méthodes.....	49
IV. Résultats et discussions	50
A. ECHANTILLONNAGE.....	50
1. Matériels et équipements	50
2. Procédure d'échantillonnage des MP dans l'industrie SAIDAL	52
2.1. Résultats.....	54
3. Procédure d'échantillonnage des articles de conditionnement	55
3.1. ADC primaire (flacon, bouchon et seringues doseuses).....	55
3.2. ADC secondaire (étuis, notices, étiquette carton, étiquette flacon et vignette vierge).....	57
3.3. Résultats.....	58
4. Procédure d'échantillonnage du Produit fini.....	59
4.1. Résultat	60
5. Discussion	61
B. SPECIFICATIONS.....	63
C. CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE	66
1. Equipements, matériels et systèmes	66
2. Méthode de contrôle physico-chimique	67
2.1. Caractères organoleptiques	67
2.2. Identification.....	67
2.3. pH	67
2.4. Densité relative.....	68
2.5. Le volume moyen (ml)	68

2.6. Dosage du Cyprohetadine chlorhydrate	69
2.7. Dosage des conservateurs	70
5. Résultats et discussion d'analyse du lot	72
D. CONTROLE MICROBIOLOGIQUE.....	76
1. Équipements et Consommables utilisés dans le contrôle microbiologique ..	76
1.1. Équipements.....	76
1.2. Consommables	77
2. Solutions et milieux de culture.....	78
2.1. Vérification de la stérilité du milieu de culture	78
2.2. Vérification de la fertilité des milieux de cultures.....	79
3. Méthode de dénombrement microbien	79
3.1. Préparation de l'échantillon	80
3.2. Applicabilité de la méthode de dénombrement	81
3.3. Méthode de dénombrement sur plaque	82
3.4. Méthode d'ensemencement en surface.....	82
4. Méthode de recherche des germes spécifiques (Escherichia-coli)	84
4.1. Pré-enrichissement	84
4.2. Sélection	84
4.3. Culture	85
5. Résultats et discussion	85
E. PROGRAMME DE SUIVI DE STABILITE	88
1. Equipements utilisés dans les études de stabilité	88
2. Protocole d'étude	89
3. Importance de l'Étude de Stabilité.....	89
F. GESTION DES NON -CONFORMITES.....	91

1.	Matériel et méthode	91
	1.1. Signalement des incidents.....	91
	1.2. Identification/evaluation/ approbation de la non conformité	91

Résumé

Un laboratoire de contrôle qualité joue un rôle essentiel en accomplissant plusieurs tâches clés pour garantir la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques.

Les objectifs de notre étude étaient d'examiner toutes les étapes du processus de contrôle qualité du produit HEPTAGYL sirop à 0,04% fabriqué sur le site de production Constantine 2 du groupe SAIDAL, d'identifier les guides et normes réglementaires applicables à chaque étape et de comparer ces procédures de contrôle aux normes réglementaires pour en vérifier la conformité.

Les résultats montrent que l'échantillonnage se fait conformément à la norme ISO 2859-1 et aux recommandations de l'OMS pour les matières premières. Les contrôles physico-chimiques et microbiologiques respectent les directives de l'ICH Q6A et les monographies de la Pharmacopée Européenne. Le programme de suivi de stabilité est en accord avec les BPF européennes. La gestion des non-conformités s'inspire de la directive de la FDA.

En conclusion, les procédures de contrôle de HEPTAGYL sont conformes aux normes réglementaires internationales, démontrant la rigueur du laboratoire de contrôle qualité de SAIDAL.

Mot clé : échantillonnage, contrôles, programme de suivi de stabilité, gestion des non-conformités.

Abstract

A quality control laboratory plays a crucial role in carrying out key tasks to ensure the safety and efficacy of pharmaceutical products.

The objectives of our study were to examine all stages of the quality control process for the HEPTAGYL syrup 0.04%, manufactured at the Constantine 2 production site of the SAIDAL group, to identify the applicable regulatory guides and standards at each stage, and to compare these control procedures with regulatory standards to verify compliance.

The results show that sampling is conducted in accordance with ISO 2859-1 and the WHO recommendations for raw materials. The physico-chemical and microbiological controls comply with ICH Q6A guidelines and the monographs of the European Pharmacopoeia. The on-going stability aligns with European GMP standards. The management of non-conformities is based on FDA guideline.

In conclusion, the control procedures for HEPTAGYL comply with international standards, demonstrating the rigor of the SAIDAL quality control laboratory.

Keywords: sampling, controls, stability monitoring program, non-conformity management.