

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3



FACULTÉ DE GÉNIE DES PROCÉDÉS
DEPARTEMENT DE GÉNIE PHARMACEUTIQUE

N°d'ordre.....Série :

Mémoire de Master

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie Pharmaceutique

**Contrôle de qualité de Clarithro et validation d'une
méthode analytique HPLC pour Co-Expandol, deux
médicaments à usage oral**

Encadré par :

MENNAI Imad (MCA)

Dirigé par:

LADOUI Oumaima Aya

KHIAT Nesrine

ALLOUECHE Lyna

BOUHALA Yousra

Année Universitaire : 2024/2025

Table des Matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction1

Partie 1 : théorique

Chapitre I : Généralités sur les médicaments

I.1. Clarithromycine5

I.1.1. Historique sur les antibiotiques.....5

I.1.2. Les familles des antibiotiques5

I.1.3. Classe thérapeutique des antibiotiques6

I.1.4. Définition de la clarithromycine6

I.1.5. Renseignements pharmaceutiques6

I.1.6. Traitement8

I.1.7. Antalgiques9

I.2. Coexpandol10

I.2.1. Propriétés physico-chimiques et pharmacologiques de la codéine.....11

I.2.2. Mécanisme d'action de la codéine.....12

I.2.3. Historique du paracétamol12

I.2.4. Caractéristiques physico-chimiques et propriétés pharmaceutiques du paracétamol13

I.2.5. Propriétés pharmacocinétique du Paracétamol14

I.2.6. Propriétés pharmacodynamiques du paracétamol.....14

I.2.7. Indications.....15

I.2.8. Posologie.....15

I.2.9. Effets indésirables15

I.2.10. L'association codéine-paracétamol.....16

Chapitre II : Contrôle de qualité

II.1. Contrôle biopharmaceutique18

II.1.1. Test de dissolution.....18

II.1.2. Test de dureté (Dr)18

II.1.3. Essais d'Uniformité de masse19

II.1.4. Test de friabilité19

II.1.5. Perte à la Dessiccation ou séchage.....20

II.1.6. Détermination du pH.....21

II.1.7. Techniques d'analyse instrumentale.....21

Chapitre III : Validation d'une méthode analytique

III.1. Introduction.....23

III.2. Validation lors du développement d'un nouveau produit.....23

III.2.1. Validation lors de la modification d'un produit existant24

III.3. Objectifs de la validation24

III.4. critères de validation d'une méthode analytique24

III.4.1. Spécificité24

III.4.2. Linéarité.....25

III.4.3. Exactitude (Justesse).....25

III.4.4. Fidélité (Précision).....25

III.4.5. Répétabilité25

Table des Matières

III.4.6. Précision intermédiaire	25
III.4.7. Reproductibilité.....	26
III.4.8. Robustesse	26
III.5. Limite de détection (LOD)	26
III.6. Limite de quantification (LOQ).....	26
III.7. Les différentes approches de la validation analytique	27
III.7.1. Approche descriptive	27
III.7.2. Approche globale.....	27
III.7.3. Approche capabilité	27
III.8. Étapes clés du processus de validation	28
III.8.1. Analyse et formalisation de l'expression du besoin	28
III.8.2. Choix et optimisation d'une méthode non normalisée	28
III.8.3. Constitution du dossier de caractérisation (intra-laboratoire).....	28
III.8.4. Déclaration de l'aptitude et phase de validation	28
III.8.5. Validation de la méthode	28
III.8.6. Caractérisation de la méthode.....	28
III.8.7. Analyse du processus de mesure	29

Partie 2 : Expérimentale

Chapitre IV : Matériels et méthodes

IV.1. Matériels	31
IV.1.1. Analyse physicochimique	31
IV.1.2. Analyse microbiologique	33
IV.2. Méthode	34
IV.2.1. Méthode de contrôle de qualité.....	34
IV.2.2. Méthode de Contrôle microbiologique	39
IV.2.3. Méthodes de la validation analytique.....	43
IV.2.3.1. Test de Spécificités	43
A.1. Essai de Dosage.....	43
A.2. Essai de Dissolution.....	46
IV.2.3.2. Test de Répétabilité.....	49
B.1. Essai de Dosage	49
B.2. Essai de Dissolution.....	51

Chapitre V : Résultats et Discussions

V.1. Résultats des Analyses instrumentale	53
V.1.1. Produit semi fini	53
V.1.2. Produit fini.....	57
A. Dosage des PA (Clarithromycine) et de conservateur (Sorbate de potassium) par HPLC.....	57
B. Mesure du pH	59
C. Densité de la suspension.....	59
D. Volume extractible	60
E. Uniformité de masse	60
F. Perte à la Dessiccation	61
V.2. Interprétation des résultats microbiologiques	62
A. Recherche des germes aérobies totaux (DGAT)	62

Table des Matières

B. Recherche de levures et moisissures (DLMT).....	62
C. Recherche d'<i>Escherichia coli</i>.....	63
V.3. Résultat de la validation	66
V.3.1. Spécificité.....	66
A. Dosage.....	66
B. Dissolution.....	68
C. Discussion - Test de spécificité	73
V.3.2. Répétabilité.....	75
A. Dosage.....	75
B. Dissolution.....	77
C. Discussion.....	79
V.3.3. Nombre des plateaux théoriques	80
Conclusion générale	81
Références bibliographique	84
Annexes	
Résumé	
Abstract	
ملخص	

Abstract

The quality of pharmaceuticals is a fundamental requirement in the pharmaceutical industry, as it directly determines both therapeutic efficacy and patient safety. This study, conducted as part of an internship at the Quality Control Laboratory of **SARL BIOGALENIC**, focuses on two complementary objectives:

- Evaluating the quality of **Clarithro 50 mg/mL**, an oral suspension containing clarithromycin and which is already available on the market;
- Validating a high-performance liquid chromatography (HPLC) analytical method for quality control of **Co-Expandol 500 mg / 30 mg**, a combination drug containing paracetamol and codeine, which is currently under development.

The analyses performed on Clarithro demonstrated that the final product complies with the specifications outlined in the **8th edition of the European Pharmacopoeia**. The results confirmed:

- Compliant mass uniformity across 20 tested units;
- An active ingredient content (clarithromycin) ranging between 97.5% and 106.8%, all within the acceptable range of [90 – 115%];
- Complete microbiological conformity, with no detection of *E. coli*, yeasts, molds, or aerobic bacteria.

For Co-Expandol, the developed HPLC method was successfully validated. It demonstrated:

- Excellent specificity for both paracetamol and codeine;
- Outstanding repeatability with a relative standard deviation (RSD) < 2%;
- Satisfactory chromatographic performance, including acceptable peak symmetry and a number of theoretical plates exceeding 1000.

Collectively, these results confirm the reliability of the analytical methods, the compliance of the analyzed batches, and the effective control of manufacturing processes within the company. This work highlights the crucial role of quality control and analytical validation throughout the pharmaceutical product life cycle, ensuring safety, efficacy, and compliance with regulatory requirements.

Key Words : Clarithro; Co-Expandol ; Evaluating the quality; Validation ; European Pharmacopoeia.

الملخص

تُعد جودة الأدوية مطلباً أساسياً في الصناعة الصيدلانية، إذ تُحدد فعاليتها العلاجية وسلامة استخدامها من قبل المرضي. وقد أنجز هذا العمل في إطار تدريب ميداني داخل مخبر مراقبة الجودة التابع لشركة BIOGALENIC ذات المسؤولية المحدودة، وقد انصبَّ على هدفين متكاملين:

✓ تقييم جودة دواء Clarithro بتركيز 50 ملغ/مل، وهو معلق فموي يحتوي على الكلاريثروميسين ومُسوق مسبقاً؛

✓ وتأكيد صلاحية طريقة تحليلية باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC) لمراقبة جودة دواء

Co-Expandol بتركيز 500 ملغ / 30 ملغ، الذي يدمج الباراسيتامول والكوديين، وهو في طور التطوير.

أظهرت التحاليل التي أجريت على Clarithro أنّ المنتج النهائي مطابق لمواصفات الطبعة الثامنة من دساتير الأدوية الأوروبية، وقد بينت النتائج ما يلي:

- تجانس الكتلة ضمن الحدود المسموح بها على 20 وحدة مختبرة؛

- نسبة المادة الفعالة (الكلاريثروميسين) تراوحت بين 97.5% و106.8%، وكلها تقع ضمن المجال المحدد [115-90%]؛

- مطابقة ميكروبيولوجية تامة، مع غياب تام لكل من الإشريشيا القولونية (*E. coli*)، الخمائر، الفطريات، والبكتيريا الهوائية.

أما بالنسبة لـ Co-Expandol، فقد تم اعتماد طريقة HPLC بنجاح، حيث أثبتت: - خصوصية ممتازة في الكشف عن الباراسيتامول والكوديين؛

- تكرارية عالية (انحراف معياري نسبي RSD أقل من 2%)؛

- أداء كروماتوغرافي مرضي، من حيث تناظر القمم وعدد الصفائح النظرية الذي تجاوز 1000.

تؤكد هذه النتائج موثوقية الطرق التحليلية المعتمدة، وتُثبت توافق الدفعات المُختبرة مع المعايير، مما يعكس التحكم الجيد في عمليات التصنيع داخل المؤسسة. كما يُبرز هذا العمل الأهمية المحورية لكل من مراقبة الجودة والتحقق من صحة الطرق التحليلية لضمان السلامة والفعالية للأدوية وموافقتها للمعايير المعتمدة.

الكلمات المفتاحية : دواء Clarithro، دواء Co-Expandol، مراقبة الجودة، تأكيد صلاحية طريقة تحليلية، دساتير الأدوية.