

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères MENTOURI Constantine 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Appliquée



## *Mémoire*

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant  
Filière : Sciences biologiques  
Spécialité: Bioindustrie, Analyse et Contrôle

Par : MAMERI Asmaa  
SEKHANE Houria

## *Thème*

Techniques d'analyse et contrôle qualité  
microbiologique et physico-chimique d'un produit  
pharmaceutique

### Jury d'évaluation

President de jury:	Mr. KACEM CHAOUICHE Nouredine	Prof. Univ. Constantine 1.
Rapporteur :	Mme. MADI Aicha	MAA. Univ. Constantine 1.
Examineur:	Mme. MOSBEH Asma	Dr. Univ. Constantine 1.
Maitre de stage :	Mme. BENLAHZIL Ilhem	Société BIOGALENIC
Invité :	Mr. FERDJIOUI Samir	Société BIOGALENIC

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016-2017



# REMERCIEMENTS

*En préambule à ce mémoire nous remerciant Allah le tout puissant et miséricordieux,  
qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.*

*Nous adressons nos sincères remerciements :*

*A notre chef de département*

*Monsieur Noureddine KACEM CHOUACHE*

*Sa compétence, son expérience et sa conscience professionnelle ont permis  
l'accomplissement de ces deux années de master dans les meilleures conditions. Nous  
profitons l'occasion de vous exprimer nos sincères remerciements.*

*A notre Maître et Rapporteur de mémoire*

*Madame Aicha MADI*

*Nous sommes très heureux d'exprimer nos reconnaissances et nos profondes grâces  
pour tous les efforts, qui nous permet de structurer et d'améliorer le travail*

*A tout l'équipe de BIOGALEM C*

*Nous remercions l'ensemble des personnels de l'unité, et à sa tête Mr Foucin  
ZUNTEN, Mm Nhem BENLEHIL, et Mm Samira BOULOUHA, pour  
l'excellent accueil, les précieux conseils avisés et ses aides durant toute la période  
du travail.*

*A notre Maîtres et Juge de thèse,*

*Merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Soyez assurée de notre profonde gratitude  
et de notre reconnaissance.*





# DEDICACE

*Je dédie ce mémoire*

*À mes chers parents bien aimés*

*Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit : Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.*

*À mes grands parents*

*Je vous dédie ce mémoire en témoignage de gratitude d'estime et d'attachement. Puisse dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité.*

*À l'esprit de mon grand père Ahmed*

*À mon ange Nour, Amine et Abd el Djalil*

*Ma sœur et mes frères, pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.*

*À mon binôme Houria*

*À Mr Ahmed AWAD, pour leur appui et leur encouragement.*

*À toute ma famille, mes amies et mes camarades.*

*Asmaa*



## *Dédicaces*

*Je dédie ce mémoire:  
A mes chers Parents et à toute  
ma Famille.*

*A tous mes Amis.*

*A tous ceux qui m'ont supporté,  
encouragé et soutenu.*

*A tous ceux qui me sont chers.*

*Sans oublier tout les professeurs  
que ce soit du primaire, du  
moyen, du secondaire ou de  
l'enseignement supérieur.*

*Houria.*



# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>I</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>II</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>III</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : REVUES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>Présentation de la société BIOGALENIC .....</b>	<b>3</b>
<b>CHAPITRE I: Généralités sur les médicaments et présentation de la DESPAVINE mébévérine 100mg</b>	
I. Généralité sur les médicaments.....	5
1.Définition d'un médicament .....	5
2.Composition d'un médicament.....	5
3.Origine des médicaments.....	5
4.Dénomination des médicaments .....	6
5.Différents types des médicaments.....	7
6.Formes galéniques des médicaments.....	7
II.Présentation de DESPAVINE mébévérine 100mg.....	10
1.Définition.....	10
2.Forme et présentation.....	10
3.Indication thérapeutique.....	10
4.Posologie et mode d'administration.....	11
5.Effets indésirables.....	11
6.Pharmacodynamie.....	11
7.Procédé de fabrication de DESPAVINE mébévirine 100mg.....	11
<b>CHAPITRE II: Contrôle qualité des médicaments</b>	
1.Contrôle qualité des médicaments.....	13
2.Assurance qualité.....	13
3.Les bonnes pratiques de fabrication BPF.....	14
4.Les bonnes pratiques de laboratoire BPL.....	14
5. Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP.....	14
6. Les référentiels.....	15
<b>CHAPITRE III: Contrôle qualité de la DESPAVINE mébévérine 100mg</b>	
I. Contrôle de produit fini.....	17
1. Caractère.....	17
2. Identification par chromatographie sur couche mince.....	17
3. Essais.....	17
3.1La masse moyenne.....	17
3.2Test d'uniformité de masse.....	17
3.3Test de délitement / désagrégation.....	18
2.4 Test de dissolution.....	19
4. Dosage.....	21
5. Contrôle qualité microbiologique.....	22
<b>DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES</b>	
I. Matériel.....	26
1. Matière première et spécialité pharmaceutique.....	26
2. Réactifs.....	26
3. Appareillages.....	26
II. Méthodes.....	27
1. Contrôle en cours de la production (in process control).....	27

# TABLE DES MATIERES

---

1.1 Masse moyenne.....	27
1.2 Contrôle pharmacotechnique.....	27
1.2.1 Test d'uniformité de masse.....	28
1.2.2 Test de désagrégation/ délitement.....	28
1.2.3 Test de friabilité.....	29
1.2.4 La dureté.....	29
1.3 Contrôle de l'homogénéité du mélange.....	30
2. Contrôle du produit fini.....	30
2.1 Caractères.....	30
2.2 Identification par CCM.....	31
2.3 Essais.....	32
2.3.1 Masse moyenne.....	32
2.3.2 Uniformité de masse.....	33
2.3.3 Test de délitement/désagrégation.....	33
2.3.4 Test de dissolution.....	33
3. Dosage.....	35
4. Contrôle microbiologique.....	37
5. Qualité microbiologique de l'eau.....	40
<b>TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSION</b>	
I. Contrôle en cours de la production (in process control).....	42
1. La masse moyenne.....	42
2. Contrôle pharmacotechnique.....	42
2.1 Test d'uniformité de masse.....	42
2.2 Test de désagrégation.....	44
2.3 Test de friabilité.....	44
2.4 La dureté.....	45
3. Contrôle de l'homogénéité du mélange.....	45
II. Contrôle du produit fini.....	46
1. Caractères.....	46
2. Identification par CCM.....	46
3. Essai.....	47
3.1 La masse moyenne.....	47
3.2 Test d'uniformité de masse.....	47
3.3 Test de délitement/désagrégation.....	49
3.4 Test de dissolution.....	50
4. Dosage.....	52
5. Contrôle microbiologique.....	54
III. Contrôle microbiologique de l'eau.....	55
<b>Conclusion générale et perspectives.....</b>	<b>57</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>58</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>60</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

**AMM** : Autorisation de la Mise sur Marché.

**BCPL** : Bouillon Lactosé au Pourpre de Bromocrésolé.

**BP** : Pharmacopée britannique.

**BPF** : Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication.

**BPL** : Bonnes Pratiques De Laboratoire.

**°C** : degré Celsius.

**CCM** : Chromatographie sur Couche Mince.

**CLHP** : Chromatographie Liquide Haute Performance.

**CNAS** : Caisse Nationale Des Assurances Sociales Des Travailleurs Salariés.

**Cp** : Comprimé.

**DCI** : Dénomination Internationale Commune.

**DGAT** : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux.

**DMLT** : Dénombrement des Moisissures Et Levures Totales.

**DO** : Densité Optique.

**HCl** : Acide chlorhydrique.

**IOS**: International Organization of Standardization.

**LNCPP** : Laboratoire National De Contrôle Des Produits Pharmaceutiques.

**M** : mole(s) par litre.

**max** : Maximum.

**min** : Minimum.

**MM** : Masse moyenne.

**mn** : Minute.

**Mt** : Masse théorique du comprimé.

**N** : Newton.

**nm** : Nanomètre.

**OMS**: L'Organisation Mondiale de la Santé.

**ORL**: Oto-rhino-laryngologie.

**Ph**: Potentiel Hydrogène.

**PE** : Pharmacopée Européenne

**PVC**: Polychlorure De Vinyle.

**R<sub>F</sub>**: Rapport Frontal ou facteur de retardement.

**RPM** : Rotation Par Minute.

**S .A.R.L** : Société à Responsabilité Limitée.

**UFC** : Unité Formant Colonie.

**USP** : United States Pharmacopeia.

**UV** : Ultraviolet.

## LISTE DES FIGURES

---

<b>Figure 1 :</b> Localisation de la société BIOGALENIC.....	3
<b>Figure 2 :</b> Structure chimique de mébévérine chlorhydrate .....	10
<b>Figure 3:</b> Boites et blistères de DESPAVINE mébévérine 100mg .....	10
<b>Figure 4:</b> Diagramme de la fabrication de la Déspavine mébévirine 100mg .....	12
<b>Figure 5:</b> Diagramme des 5M.....	14
<b>Figure 6:</b> Schéma des différentes parties de l'Appareil de désagrégation A.....	19
<b>Figure 7:</b> Schéma d'Appareil à palette .....	20
<b>Figure 8:</b> Schéma explicatif du principe de spectrophotomètre double faisceau .....	21
<b>Figure 9:</b> Balance de précision 1mg .....	27
<b>Figure 10:</b> Appareil de désagrégation .....	28
<b>Figure 11 :</b> Appareil de friabilité.....	29
<b>Figure 12:</b> Différents étapes de réalisation du test de la dureté.....	30
<b>Figure 13:</b> Appareil de dissolution à palette tournante.....	34
<b>Figure 14:</b> Spectrophotométrie UV/Vis double faisceau.....	36
<b>Figure 15:</b> Images photographiées des faces et du côté de DESPAVINE mébévérine 100mg.....	46
<b>Figure 16:</b> la plaque CCM sous la lampe UV.....	46
<b>Figure 17 :</b> les pots des échantillons détectés.....	46
<b>Figure 18:</b> Images photographiées de la grille d'appareil de désagrégation.....	49
<b>Figure 19:</b> Spectre d'absorbance de la mébévérine chlorhydrate à 263nm .....	49
<b>Figure 20:</b> Résultats obtenus de la recherche des différents germes pour les lots 109 et 111 .....	55
<b>Figure 21:</b> Résultats obtenus de la recherche des différents germes pour les lots 110.....	55

## LISTE DES TABLEAUX

---

<b>Tableau 1 :</b> Les formes galéniques les plus courantes.....	8
<b>Tableau 2 :</b> Exigences du test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne.....	18
<b>Tableau 3 :</b> Exigences de l'essai de dissolution de la Pharmacopée Européenne.....	20
<b>Tableau 4 :</b> Caractéristiques des germes pathogènes recherchés.....	23
<b>Tableau 5 :</b> Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles .....	24
<b>Tableau 6 :</b> Normes d'évaluation de la masse théorique de la DESPAVINE mébévérine 100mg au cours de la production.....	27
<b>Tableau 7 :</b> Normes d'évaluation de la masse théorique du produit fini.....	33
<b>Tableau 8 :</b> La masse moyenne du lot 110 au cours de la production.....	42
<b>Tableau 9 :</b> Les masses individuelles des comprimés au cours de la production.....	42
<b>Tableau 10 :</b> Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse des comprimés du lot 110.....	43
<b>Tableau 11 :</b> Temps de désagrégation des comprimés au cours de la production.....	44
<b>Tableau 12 :</b> Friabilité des médicaments en cours de la production.....	44
<b>Tableau 13 :</b> Dureté des 5 comprimés durant le temps.....	45
<b>Tableau 14 :</b> Les teneurs en mébévérine Hcl de chaque point de prélèvement.....	45
<b>Tableau 15 :</b> Les valeurs des rapports frontaux des différents échantillons.....	46
<b>Tableau 16 :</b> La masse moyenne des échantillons collectés des 3 lots.....	47
<b>Tableau 17 :</b> Les masses individuelles des 20 comprimés des lots contrôlés.....	47
<b>Tableau 18 :</b> Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse des comprimés des 3 lots.....	49
<b>Tableau 19 :</b> Les temps de désagrégation des 3 lots contrôlés.....	49
<b>Tableau 20 :</b> Les densités optiques des deux standards utilisés.....	50
<b>Tableau 21 :</b> Les densités optiques des échantillons analysés.....	51
<b>Tableau 22 :</b> Les pourcentages de libération de mébévérine chlorhydrate.....	52
<b>Tableau 23 :</b> Les DO obtenues et la masse moyenne des 10 comprimés contrôlés pour le test de dosage.....	53
<b>Tableau 24 :</b> Les teneurs en mébévérine Hcl des comprimés testés des 3 lots.....	53
<b>Tableau 25 :</b> Résultats de DGAT et DLMT et la recherche des germes spécifiques.....	54
<b>Tableau 26 :</b> Synthèse des résultats réalisés sur DESPAVIN mébévérine 100 mg.....	56

# INTRODUCTION

# INTRODUCTION

---

Dans le monde entier, un budget très important est affecté au secteur de la santé y compris la fabrication et l'importation des médicaments dont la proportion est en croissance continue et qui dépasse les 40% dans les pays en développement (**Organisation Mondiale de la Santé, 1998**).

Le marché du médicament ne cesse de connaître un essor grandissant et les industries multiplient les gammes afin d'augmenter leur bénéfice et aussi pour répondre à la demande des patients et des marchés. Plusieurs types de médicaments ont été produits jusqu'à maintenant, et leur consommation reste très délicate et peut causer des dégâts irréparable sur la santé humain, c'est pourquoi la stabilité et la régularité de ces produits sont d'une exigence primordiale et importante dans la fabrication pharmaceutique.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 25% des médicaments consommés dans les pays en voie de développement sont de faux médicaments ou sont de qualité inférieure. Parmi les médicaments contrefaits découverts, de nombreux cas ont montré des effets nocifs pour la santé, et dans des cas extrêmes, une aggravation peut être enregistrée des pathologies traitées (**Barbereau, 2006**) dont l'importance majeure de s'assurer de la qualité de ces médicaments.

Les normes de qualité (pharmacopées) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler (**Pharmacopée américaine, 2009 ; Bonnes pratiques de fabrication, 2007**). La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés est fondamentale dans tout système de soins de santé ; car un produit de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d'un ou plusieurs pays donné en cas d'importation.

En Algérie, le domaine de fabrication et de contrôle qualité des médicaments connu un développement remarquable, sachant que ce contrôle exige des laboratoires bien équipés et qui répondent aux normes internationales. Le contrôle de qualité de ces médicaments s'exerce à tous les stades, sur les matières premières, sur le produit en cours de la fabrication, et sur le produit fini.

Dans ce contexte, il semble très important de s'intéresser aux essais de contrôle de la qualité d'un médicament, dont l'objectif de notre travail porte sur l'application des différents essais qui existent pour contrôler la qualité du comprimé de DESPAVINE mébévérine 100mg, en cours et à la fin de la production, procédant à une série d'analyses physicochimiques et microbiologiques conformément à la pharmacopée européenne, britannique et à la monographie interne de la société.

# INTRODUCTION

---

Notre stage de fin d'étude a été réalisé au niveau de l'industrie pharmaceutique BIOGALENIC, afin d'obtenir le diplôme de master en Bioindustrie Analyse et Contrôle. Cette étude comprend les parties suivantes :

- ❖ Introduction
- ❖ Partie bibliographique : divisée en trois chapitres, et une présentation de la société.
- ❖ Partie matériel et méthodes : comprend les différents tests effectués.
- ❖ Partie résultats et discussion : présente les résultats obtenus avec leur discussion.
- ❖ Conclusion générale et perspectives.

# PARTIE I

# REVUES BIBLIOGRAPHIQUES

PRÉSENTATION

DE LA SOCIÉTÉ

BIOGALENIC

## Présentation de la société BIOGALENIC

La société à responsabilité limitée S.A.R.L BIOGALENIC est l'une des sociétés de droit algérien, créée en 1999 et régie par le livre 5 du code de commerce abrogé par l'ordonnance du 26 / 09 / 1975 et révisé par le décret législatif n° 93-08 du 25 /04/1993 et l'ordonnance n°96 - 27 du 09 / 12 / 1996 (**Anonyme 1**). Elle est dotée d'un capital social de 700 000 000.00 DA.

La « SARL BIOGALENIC » se situe dans la zone industrielle Zighoud Youcef 25200 Constantine (Figure 1) et est implanté sur un terrain qui s'étend sur une superficie total de «8200 m<sup>2</sup> ».

Le site est éloigné des habitations, des points d'eau et des dépôts de carburants et aisément accessible à tout véhicule (fournisseur, client, secours...etc.).



**Figure 1 : Localisation de la société BIOGALENIC ( Anonyme 2).**

Cette boîte pharmaceutique est divisée aux départements suivants:

- Département commercial.
- Département assurance et qualité.
- Atelier de maintenance.
- site de production.
- Laboratoires :
  - Laboratoire de microbiologie.
  - Laboratoire de physico-chimie.
- Atelier de maintenance.

Dans cette société plus de soixante dix produits sont fabriqués de différentes formes des médicaments à savoir :

- Formes sèches non antibiotiques (Comprimés, gélules, sachets et granulés pour suspensions buvable).
- Liquide non stérile à usage oral.
- Liquides non stériles à usage nasal (solutions nasales).

## Présentation de la société BIOGALENIC

---

Ainsi que le contrôle de qualité des matières premières et des produits finis.

Les objectifs de BIOGALENIC est de développer dans la mesure de ses possibilités et compétences les substances médicamenteuses en réponse aux besoins prioritaires de ses patients, ainsi que fournir au secteur de la pharmacie des médicaments génériques avec une assurance qualité contrôlée et un approvisionnement approuvé pour la CNAS. Ces objectifs sont atteints grâce à un groupe de professionnels dans le domaine du commerce et de la chimie galénique et thérapeutique (**Anonyme 1**).

# CHAPITRE I

**Généralités sur les médicaments  
et présentation de la DESPAVINE  
mébévérine 100mg**

## **I. Généralité sur les médicaments**

### **1. Définition d'un médicament**

La Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition définit un médicament comme toute substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et/ou animale, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme et/ou l'animal, ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical.

### **2. Composition d'un médicament**

Un médicament comprend d'une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, c'est le principe actif et une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients.

#### **2.1 Le principe actif**

La Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition définit une substance active comme toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps.

#### **2.2 Les excipients**

Selon la 9<sup>ème</sup> édition de l'abrégé de pharmacie galénique une substance auxiliaire ou excipient est tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients.

## **3. Origine des médicaments**

Selon leurs origines les médicaments sont regroupés aux six catégories les quelles :

### **3.1 Médicaments d'origine végétale**

Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie. Ce type de médicament peut s'agir de plantes entières ou parties de plantes. Dans la phytothérapie, la matière première active pour la préparation des médicaments est la drogue telle que la morphine (**Anonyme 3**).

## **3.2 Médicaments d'origine animale**

L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales, tel que le foie pour traiter les anémies, la moelle osseuse fraîche pour les asthénies et même les testicules de taureau pour l'insuffisance masculine. Les produits opothérapeutiques peuvent provenir de toutes sortes d'animaux, mais il est aussi noté que la provenance d'un très grand nombre de produits opothérapeutiques est humaine (**Anonyme 3**).

## **3.3 Médicaments d'origine microbiologique**

Il s'agit essentiellement de vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués, conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes et certains antibiotiques par exemple, la pénicilline (découverte par Fleming en 1929) (**Anonyme 4**).

## **3.4 Médicaments d'origine minérale**

Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments (**Anonyme 4**). On compte l'eau, l'argile, le bicarbonate de sodium comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique, le silicate d'aluminium et de magnésium comme pansement gastro-intestinal et le sulfate de sodium et de magnésium comme purgatifs (**Anonyme 3**).

## **3.5 Médicaments d'origine synthétique**

C'est la principale source de production des médicaments modernes. Ce sont généralement des molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique (**Anonyme 4**).

## **3.6 Médicaments d'origine biotechnologique**

Ce sont des produits élaborés pour l'essentiel par des techniques de génie génétique tel que l'insuline (**Anonyme 4**).

## **4. Dénomination des médicaments**

Un médicament a un nom chimique, une dénomination internationale commune (DCI) et un nom commercial (**Anonyme 5**).

### **4.1 Nom chimique**

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui compose le médicament.

## 4.2 Dénomination Commune Internationale (DCI)

La Dénomination Commune Internationale DCI ou le nom générique est attribué par l’OMS. Cette dénomination est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l’origine et le mode d’action pharmacologique du produit.

## 4.3 Nom commercial

Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d’un pays à l’autre.

## 5. Différents types des médicaments

Les médicaments peuvent être classés en deux types :

### 5.1 Princeps

Un médicament princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou bien synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Donc il peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu’au détenteur du brevet de la substance active de ce médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l’objet d’essais cliniques avant l’obtention d’autorisation de la mise sur le marché (AMM) (**Anonyme 7**).

### 5.2 Médicament générique

Un générique peut être défini comme la copie d’un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par l’expiration de la protection conférée par le brevet couvrant le principe actif original (**Abelli, et al, 2001**).

## 6. Formes galéniques des médicaments

### 6.1 Les différentes formes

On appelle forme galénique ou la forme pharmaceutique, l’état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d’assurer leur administration et de garantir leur stabilité. Elle est obtenue en choisissant les excipients adaptés (**Anonyme 7**).

La forme pharmaceutique est en général choisie de manière à ce que les principes actifs atteignent le plus facilement et le plus rapidement les organes ou les zones du corps auxquels ils sont destinés et selon les excipients adaptés, comme elle permet aussi d’adapter un médicament aux contraintes particulières d’un patient (**Anonyme 8**).

Les différentes formes galéniques les plus courantes sont résumées dans le tableau 1 (**Le Hir, 2009**).

**Tableau 1:** Les formes galéniques les plus courantes.

Voies	Formes principales
<b>Orale</b>	Comprimés, gélules, solutions ou suspensions aqueuses
<b>Parentéral</b>	Solutions aqueuses
<b>Rectale</b>	Suppositoires
<b>Vaginale</b>	Comprimés, solutions aqueuses
<b>Ophtalmique</b>	Solutions aqueuses
<b>ORL</b>	Solutions aqueuses pulvérisées ou non
<b>Percutanée</b>	Pommades et solutions

## 6.2 La forme comprimée

La forme « comprimé » est la plus souvent adoptée pour la voie orale. C'est une dose unitaire solide qui a comme avantages de bien se conserver, de convenir aux traitements ambulatoires et de pouvoir être fabriqués industriellement avec précision et un taux de rendement élevé (**Le Hir, 2009**).

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Les comprimés qui sont destinés à la voie orale ; certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, et certains doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active (**Pharmacopée Européenne, 2014**).

### 6.2.1 Comprimé enrobés

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé (**PE, 2014**).

### 6.2.2 Comprimés non enrobés

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives exercées sur des ensembles différents de particules. Les excipients ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des substances actives dans les sucs digestifs.

Les comprimés enrobés ou non enrobés peuvent être des formes à libération conventionnelle. Cette dernière est une préparation dont la libération de la (ou des) substance(s) active(s) n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Dans le cas des formes solides, le profil de dissolution de la substance active dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques (PE, 2014).

## II. Présentation de DESPAVINE mébévérine 100mg

### 1. Définition

La mébévérine est une molécule d'origine synthétique aux propriétés antimuscariniques. Elle est utilisée chez l'homme comme médicament sous forme de chlorhydrate. Elle a été enregistrée pour la première fois en 1965 (**Anonyme 9**).

La mébévérine chlorhydrate ou (R,S)-4-[éthyle (4-méthoxy- $\alpha$ -méthylphényl) butyl] vétrate hydrochloride (Figure 2), a une formule brute de  $C_{25}H_{35}NO_5 \cdot HCl$  et une masse molaire de 466.0g/mol (**Pharmacopée Britannique, 2013**).

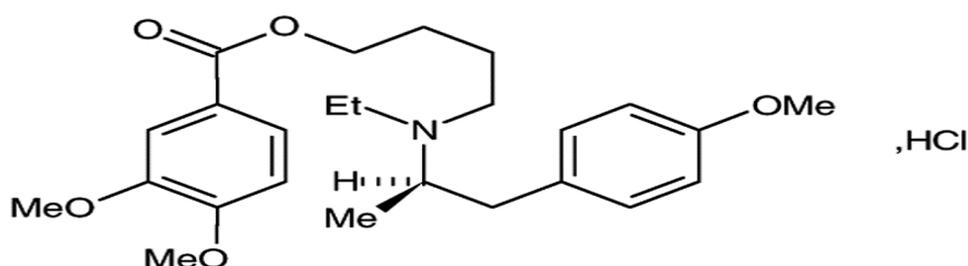


Figure 2 : Structure chimique de mébévérine chlorhydrate.

### 2. Forme et présentation

La DESPAVINE mébévérine 100mg (Figure 3) est le générique de DUSPATALIN, elle est sous forme des comprimés enrobés blancs, et commercialisée dans des boîtes de 30 comprimés, sous plaquettes thermoformées (**Vidal, 2003**).



Figure 3: Boîtes et blistères de DESPAVINE mébévérine 100mg.

### 3. Indication thérapeutique

La DESPAVINE mébévérine 100mg est indiquée pour le traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires (**Vidal, 2003**).

### **4. Posologie et mode d'administration**

La posologie usuelle est de deux comprimés, deux à trois fois par jour. Les comprimés seront pris avant les repas avec un grand verre d'eau (**Vidal, 2003**).

### **5. Effets indésirables**

Comme tout produit actif, ce médicament peut chez certaines personnes, entraîner des effets plus ou moins gênants.

Rarement → nausées, céphalées, maux de tête.

Très rares → réactions allergiques, notamment urticaire ou œdème de Quincke, éruptions cutanées avec ou sans prurit (**Vidal, 2003**).

### **6. Pharmacodynamie**

Une fois la mébévérine est administrée par voie orale, elle subira une hydrolyse au niveau du foie dont une grande partie sera éliminée par voie urinaire sous forme d'acide vétratrique simple ou conjugué, et une faible partie se retrouvera dans la bile, sachant que l'élimination sera totale en 24 heures (**Anonyme 10**).

### **7. Procédé de fabrication de DESPAVINE mébévirine 100mg**

La production de DESPAVINE nécessite une suite des étapes, le diagramme suivant (Figure 4) montre ces étapes plus que les matières premières et les matières qui entrent dans le conditionnement (**Monographie interne de la société**).

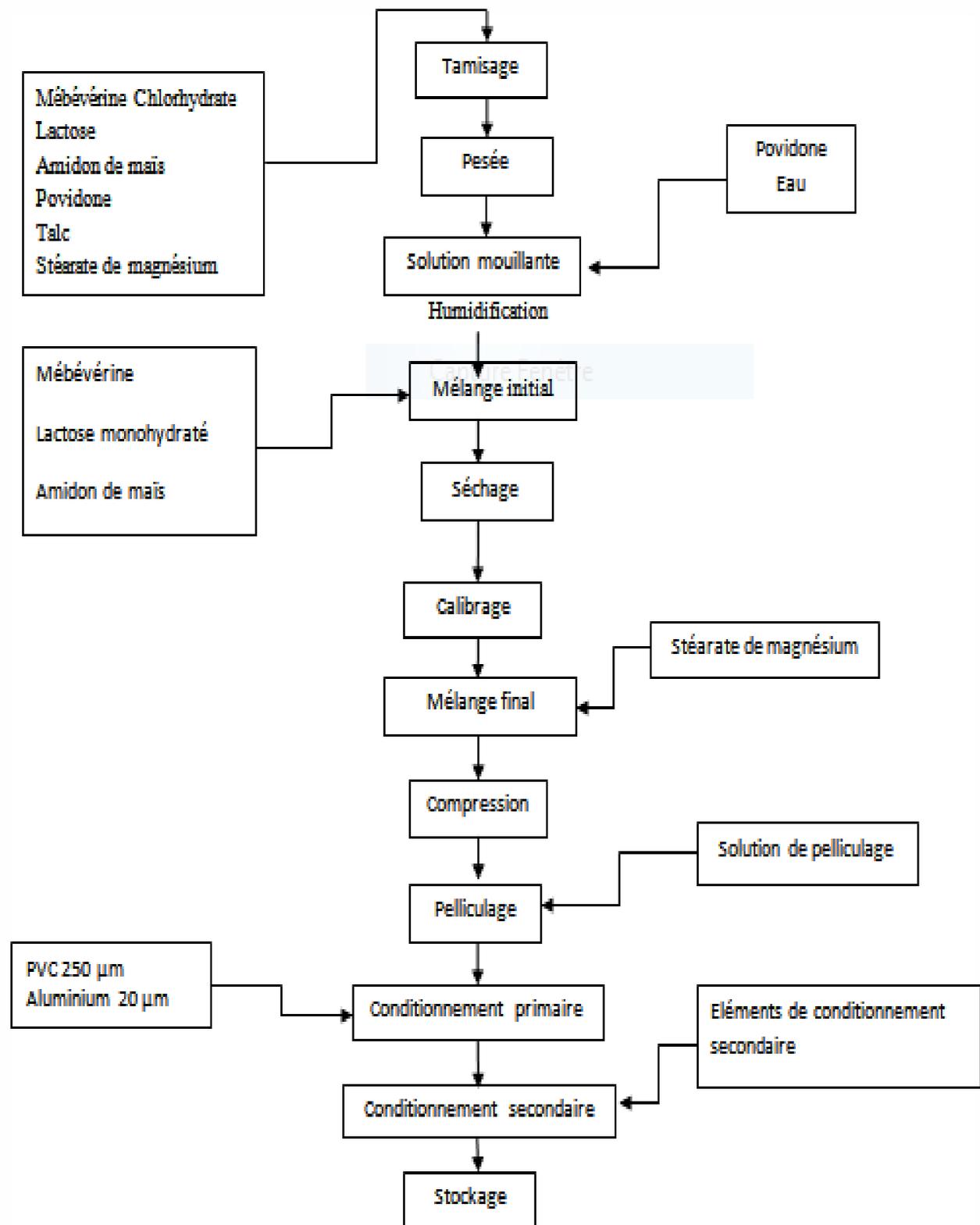


Figure 4: Diagramme de fabrication de la DESPAVINE mébévérine 100mg.

# CHAPITRE II

## **Contrôle qualité des médicaments**

## 1. Contrôle qualité des médicaments

Selon l'ISO, le mot «qualité» peut être définie comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.

D'après la 9<sup>ème</sup> édition de l'abrégé de la pharmacie galénique, « le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Pour les produits, il s'agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences figurant dans le dossier d'AMM ou à la pharmacopée, la vérification étant généralement suivie d'un tri entre entités conformes et non conformes».

Le « contrôle qualité » des médicaments fait partie des bonnes pratiques de fabrication; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante (**BPF, 2011**).

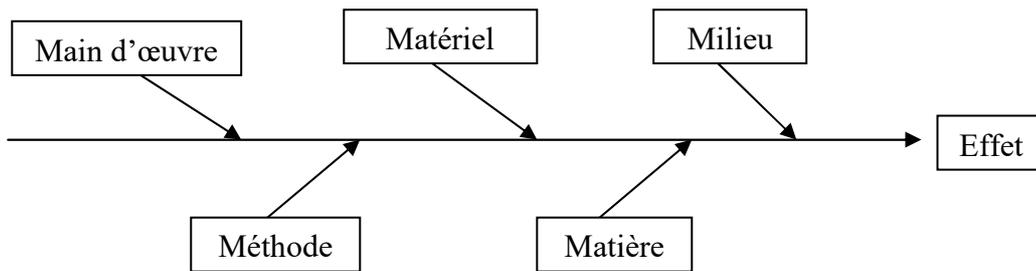
## 2. Assurance qualité

Selon les BPF version 2011, l'Assurance de la qualité est considérée comme un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont destinés.

Pour garantir la conformité au dossier d'AMM de chaque unité fabriquée, il faut que l'entreprise dispose d'un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé.

Des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les « **5M** » qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament (**Le Hir, 2009**).

- Main-d'œuvre : ensemble du personnel qualifié et formé de façon appropriée.
- Matériel : équipements et les locaux convenables et suffisamment spacieux.
- Milieu : environnement intérieur et extérieur.
- Méthode : procédés et procédures approuvées.
- Matière : matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures.



**Figure 5:** Diagramme des 5M.

### 3. Les bonnes pratiques de fabrication BPF

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché (**BPF, 2011**).

Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle qualité. Ils représentent donc un ensemble de textes réglementaires qui doivent permettre d'assurer, dans les meilleures conditions de faisabilité, la qualité d'un produit donné (**Wehrlé, 2007**).

### 4. Les bonnes pratiques de laboratoire BPL

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) se définissent comme un ensemble de règles et de recommandations relatives aux essais non cliniques destinés à évaluer les propriétés et l'innocuité des médicaments à usage humain et s'imposant aux différentes activités des laboratoires de développement des médicaments.

Les BPL basés sur des principes visant à assurer une qualité optimale au sein du laboratoire et l'intégrité des résultats des essais. Elles concernent l'organisation du laboratoire et les conditions dans lesquelles ces essais sont prévus et réalisés (**Anonyme 12**).

### 5. Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP

Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé selon le décret exécutif n° 93-140 du 14 juin 1993 portant création, organisation et fonctionnement du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (**Anonyme 13**).

Les objectifs principaux qui lui sont assignés sont ceux de contrôle et d'expertise des produits pharmaceutiques et l'assurance qualité. C'est pourquoi, en Algérie, le LNCPP est considéré comme laboratoire de référence en matière de contrôle de médicament, il procède au contrôle systématique de tous les lots de médicaments importés, et à la validation des

laboratoires de contrôle dont doit disposer tout fabricant de médicaments en Algérie pour avoir ensuite le pouvoir de libérer chaque lot produit (**Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, 2008**).

### 6. Les référentiels

Les méthodes de contrôle qualité des médicaments et leurs spécifications sont contenues dans les pharmacopées en vigueur dans les pays fabricants et/ou importateurs. Ces pharmacopées traitent de différentes substances chimiques, formes pharmaceutiques et préparations. Mais lorsqu'il s'agit du contrôle qualité d'une spécialité pharmaceutique bien déterminée, on peut se référer à la partie pharmaceutique du dossier d'AMM (**Koissi joel, 2008**).

#### 6.1 La Pharmacopée

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment :

- ✚ Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments.
- ✚ Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- ✚ Les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.
- ✚ L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales. Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.
- ✚ Selon l'état qui publie la pharmacopée il existe plusieurs éditions: Pharmacopée Américaine (ou USP), Pharmacopée Japonaise(ou JP), Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP), Brésilienne, Indienne, ...etc. (**PE, 2014**).

#### 6.2 L'autorisation de la mise sur marché AMM

Ce document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique est destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document, ils doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations

agrées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci (**OMS, 2000**).

### **6.3 Monographies générales**

Une monographie est composée d'un ensemble de spécifications qui définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique. Elle comprend une liste de dénominations communes et scientifiques de substances (**Anonyme 13**).

Toutes les substances actives et tous les excipients décrits dans la Pharmacopée Européenne sont soumis aux dispositions de la monographie générale (**Guide technique pour l'élaboration des Monographies, 2015**). L'ensemble de spécifications figurant dans les monographies sont les suivants :

- a) Titre.
- b) Définition.
- c) Caractères.
- d) Identification.
- e) Essai.
- f) Dosage.

# CHAPITRE III

**Contrôle qualité de la DESPAVINE  
mébévérine 100mg**

## I. Contrôle de produit fini

### 1. Caractère

L'examen visuel des comprimés permet de déceler à première vue un certain nombre d'anomalies au niveau de la forme, la couleur, l'aspect et la taille.

### 2. Identification par chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire, constituée d'un matériel approprié, est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (plaque) de verre. Des solutions d'analytes sont appliquées sur la plaque avant le développement. La séparation repose sur les mécanismes d'adsorption, de partage ou d'échange d'ions ou sur des combinaisons de ces mécanismes et elle s'effectue par migration (développement) de solutés (solutions d'analytes) dans un solvant ou un mélange de solvants approprié (phase mobile) à travers la couche mince (phase stationnaire) (PE, 2014).

#### A. Appareillage

La chromatographie s'effectue sur une plaque préfabriquée, contient un indicateur de fluorescence dont l'absorbance est maximale en lumière ultraviolette à 254 nm et conforme à la description la Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition.

La cuve à chromatographie à fond plat, en matière transparente et inerte, de dimensions appropriées aux plaques utilisées et munie d'un couvercle assurant une fermeture étanche.

#### B. Critère d'acceptation

La tâche obtenue avec la solution à examiner et la tâche correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin, doivent présenter la même coloration, dimension, forme et le facteur de retardement ( $R_f$ ).

### 3. Essais

#### 3.1 La masse moyenne

La masse moyenne des comprimés permet de déterminer en pourcentage la variation de masse des comprimés, le plus lourd et le moins lourd par rapport à la masse théorique du comprimé.

Selon la monographie interne de la société la masse moyenne doit se trouver dans les limites de  $[Mt \pm 5\%]$  de la masse théorique.

#### 3.2 Test d'uniformité de masse

Le test d'uniformité de masse concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les comprimés. Il permet d'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque comprimé), a été

suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif pour l'ensemble des comprimés du même lot (**Le Hir, 2008**).

### Critère d'acceptation

La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau 2, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage (**PE, 2014**).

**Tableau 2:** Exigences du test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne.

Forme pharmaceutique	Masse moyenne(Mm) [mg]	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne [%]
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	$Mm \leq 80$	10
	$80 < Mm < 250$	7,5
	$Mm \geq 250$	5
Capsules, granulés non enrobés et poudres(en unidoses)	$Mm < 300$ mg	10
	$Mm \geq 300$ mg	7.5
Poudres pour administration parentérale (en unidoses)	$Mn > 40$	10
Suppositoires et ovules	Sans distinction de masse	5
Poudres pour collyres et poudres pour solution pour lavage ophtalmique (en unidoses)	$Mm < 300$ mg	10
	$Mm \geq 300$ mg	7.5

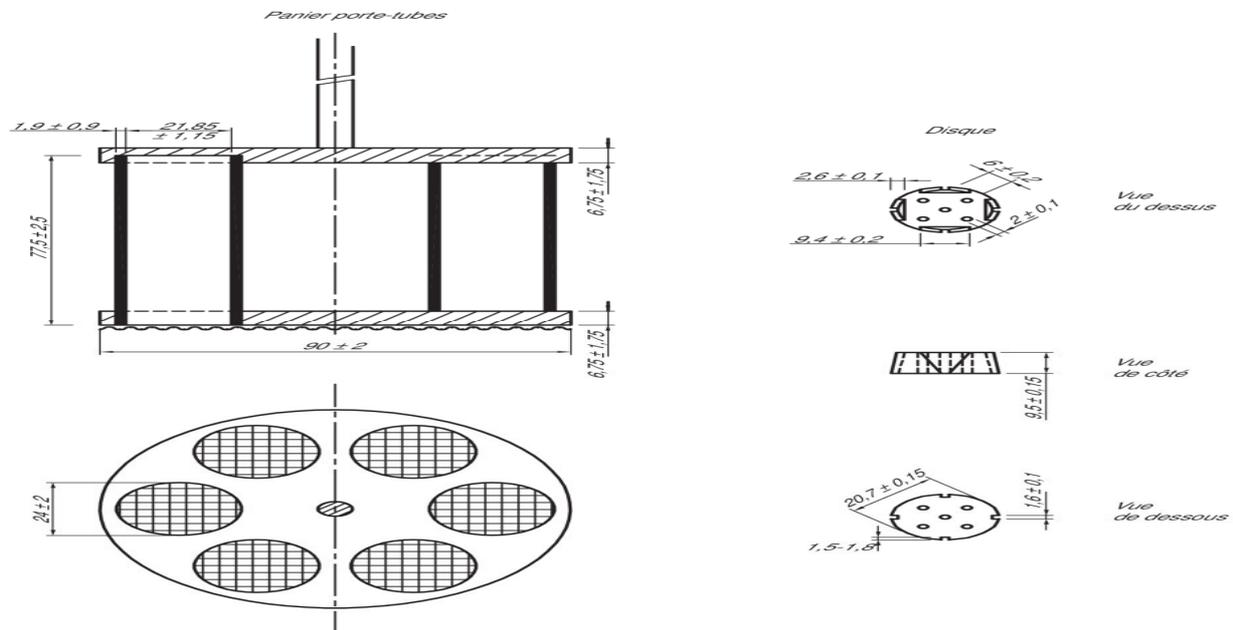
### 3.3 Test de délitement ou désagrégation

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales précisées par la Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition (**PE, 2014**).

#### A. Appareillage

L'appareil de type A (Figure 6) se compose d'un vase cylindrique bas de 1L destinés à contenir le liquide d'immersion, d'un système thermostatique, un dispositif servant à imprimer au porte-tubes, dans le liquide d'immersion, un mouvement vertical alternatif de fréquence constante de montée-descente et un ensemble mobile qui se compose de râtelier porte 6 tubes transparents ouverts aux deux extrémités. Le porte-tubes suit un mouvement vertical suivant son axe et un mouvement horizontal appréciable, et de disques cylindriques, qui leurs emploi est nécessaire si prescrit, d'où chaque tube est pourvu d'un. Les tubes sont maintenus en position

verticale par deux plaques régulièrement espacés et équidistants du centre de la plaque. Sous la plaque inférieure est fixé un treillis métallique en fils d'acier à tissage simple et mailles carrées. Les différentes parties de l'ensemble sont assemblées et maintenues de façon rigide (PE, 2014).



**Figure 6:** Schéma de différentes parties d'Appareil de désagrégation A.

## B. Critère d'acceptation

La désagrégation est complète, lorsque tout résidu, à l'exception de fragments insolubles d'enrobage ou d'enveloppe de capsule, pouvant subsister sur la grille de l'appareil ou adhérer à la face inférieure du disque, si l'on en a utilisé un, est constitué d'une masse molle ne comportant pas de noyau palpable (PE, 2014).

## 2.4 Test de dissolution

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à libérer le principe actif dans le milieu liquide de dissolution et dans les conditions expérimentales décrites (PE, 2014).

### A. Appareillage

Appareil à palette (Figure 7) est composé des éléments suivants : un récipient cylindrique, à fond hémisphérique d'une contenance de 1L, qui peut être couvert, en matériau transparent inerte et partiellement immergé dans un bain d'eau thermostaté permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  pendant l'essai et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution; un moteur et un agitateur constitué d'une pale et d'une tige sa rotation soit uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats. La pale et la tige sont en matériau rigide et inerte (PE, 2014).



#### 4. Dosage

Le dosage est basé sur l'exploitation de la relation de Beer-Lambert qui relie l'absorbance à la concentration des molécules en solution pour une longueur d'onde donnée (Cohen, 1992).

La détermination de l'absorbance ( $A$ ) d'une solution est le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance ( $T$ ) pour un rayonnement monochromatique. Elle s'exprime par l'équation :

$$A = \log\left(\frac{1}{T}\right) = \log\left(\frac{I_0}{I}\right)$$

$$T = I/I_0$$

$$I_0 = \text{intensité du rayonnement monochromatique incident,}$$

$$I = \text{intensité du rayonnement monochromatique transmis.}$$

En l'absence d'autres facteurs physicochimiques, l'absorbance ( $A$ ) est proportionnelle à l'épaisseur ( $b$ ) de la couche traversée et à la concentration ( $c$ ) de la substance dissoute, en accord avec l'équation :

$$A = \varepsilon c \lambda$$

$$\varepsilon = \text{absorbance molaire, si } b \text{ est exprimé en centimètres et } c \text{ en moles par litre.}$$

Les spectrophotomètres utilisés pour l'étude des régions ultraviolette et visible du spectre sont constitués par un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 200-800nm (PE, 2014).

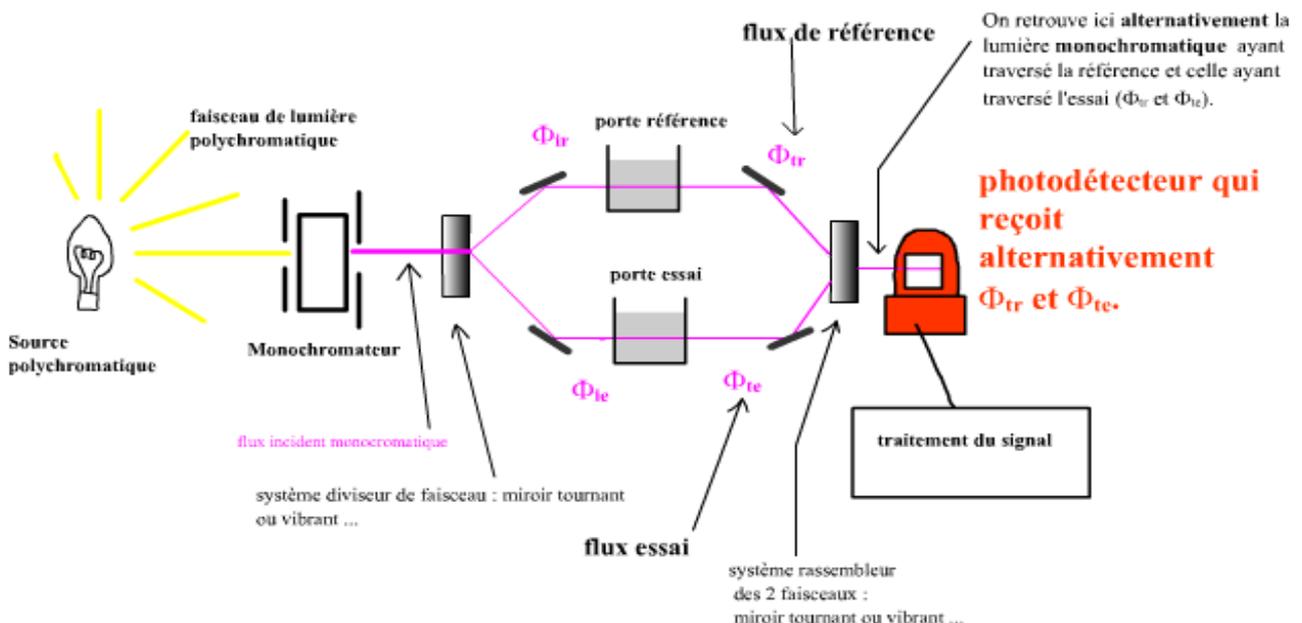


Figure 8: Schéma explicatif du principe de spectrophotomètre double faisceau (Anonyme 14).

## 5. Contrôle qualité microbiologique

La qualité microbiologique des médicaments est un des majeurs soucis de préoccupation pour les organismes réglementaires, les fabricants et les professionnels des services de santé et des patients. Dans ce cas les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (Scriban, 1999).

Les pharmacopées distinguent deux types de produits pharmaceutiques :

### 5.1 Les produits obligatoirement stériles

Les produits obligatoirement stériles sont des produits " exempte de micro-organismes". Le contrôle qualité microbiologique de ces produits consiste à vérifier sa stérilité, ainsi que la recherche de pyrogènes et d'endotoxines (PE, 2014).

Les produits qui doivent être stériles sont les suivants:

- Les préparations pour usage parental (introduction d'une substance dans l'organisme par une autre voie que la voie digestive, exemple : injection sous-cutané, intraveineuse ou intramusculaire).
- Les préparations ophtalmiques.
- Le pansement chirurgicaux et le matériel chirurgical.

### 5.2 Les produits non obligatoirement stériles

Selon la Pharmacopée Européenne, les préparations pharmaceutiques non stériles sont:

- Les matières premières.
- Les médicaments à usage non parentéral.

#### 5.2.1 Contrôle qualité microbiologique des préparations non stériles

Il s'agit du dénombrement des germes aérobies viables totaux (les bactéries, levures et moisissures) et de rechercher des micro-organismes pacifiés: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, les Salmonelles, et les entérobactéries.

#### A. La préparation des échantillons

La méthode de préparation des échantillons dépend des caractéristiques physiques du produit à examiner. De façon général, la préparation des échantillons s'effectue par :

- L'ajout d'un diluant pour diluer le produit à examiner.
- L'ajout d'un diluant avec neutralisant tamponné pour arrêter l'action des antimicrobiens, si le produit possède un pouvoir antimicrobien.
- L'ajout d'un tensio-actif pour mélanger les produits de nature non hydrosoluble.

### B. Méthodes utilisées pour l'examen des échantillons « Méthodes de dénombrement »

Les essais décrits pour le contrôle microbiologique des produits non stériles dénommés aussi «dénombrement des germes aérobies viables totaux » permettent le dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures et levures capables de se développer en aérobiose. Ces essais servent avant tout à déterminer si un produit est conforme aux exigences microbiologiques spécifiées de sa monographie à la pharmacopée (PE, 2014).

Les trois techniques les plus couramment utilisées sont : la méthode de filtration sur membrane, la méthode de dénombrement sur plaque et la méthode du nombre le plus probable. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs tels que la nature du produit et la limite spécifiée pour le nombre de microorganismes. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit permettre d'effectuer l'essai sur un échantillon de taille suffisante pour permettre l'évaluation de la conformité aux spécifications (PE, 2014).

### C. Détection de germes pathogènes

Certains germes ont un pouvoir pathogène important qui justifie leurs recherches dans les produits non obligatoirement stériles. Le tableau 4 présente les différentes caractéristiques de germes pathogènes recherchés.

**Tableau 4:** Caractéristiques de germes pathogènes recherchés.

Germe	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>C.albicans</i>	Salmonelles	Entérobactéries
Milieu sélectif	MacConkey	Chapman	Cétrimide	Sabouraud	xylose-lysine-désoxycholate	bile-violet-rouge
Colonie caractéristique	Bacille Gram – colonies rouges briques ; peut être entourée d'une zone de bile précipitée.	Coque Gram+ colonies jaunes/blanches entourées d'une zone jaune	Bacille Gram – colonies verdâtres et fluorescente	Colonies convexes et crémeuses, de couleur blanche à beige	Colonies rouges bien développées, avec ou sans centre noir	Bacille Gram – colonies rouges avec halo rougeâtre résistantes aux sels biliaires
Température d'incubation	43°C	35°C	35°C	35 °C	35 °C	35 °C

## REVUES BIBLIOGRAPHIQUES

### 5.2.2 Critères d'acceptation de la qualité microbiologiques des préparations non stériles

La Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition donne des critères d'acceptation fondés sur le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et des moisissures et levures totales (DMLT) ainsi que sur la recherche de certains germes spécifiés selon la voie d'administration (anonyme 15).

**Tableau 5:** Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles.

Voie d'administration	DGAT (UFC/g ou /ml)	DMLT (UFC/g ou /ml)	Micro-organismes spécifiés Absence dans ( )
Orale : préparation non aqueuse	$10^3$	$10^2$	<i>Escherichia coli</i> (1g ou 1 ml)
Orale : préparation aqueuse	$10^2$	$10^1$	<i>Escherichia coli</i> (1g ou 1 ml)
Rectale	$10^3$	$10^2$	-
Buccale, Gingivale Cutanée, Nasale, Auriculaire	$10^2$	$10^1$	<i>Staphylococcus aureus</i> (1g ou 1 ml) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1g ou 1 ml)
Vaginale	$10^2$	$10^1$	<i>Staphylococcus aureus</i> (1g ou 1 ml) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Candida albicans</i> (1g ou 1 ml)
Transdermique	$10^2$	$10^1$	<i>Staphylococcus aureus</i> (1 dispositif) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 dispositif)
Inhalation	$10^2$	$10^1$	<i>Staphylococcus aureus</i> (1g ou 1 ml) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1g ou 1 ml) Bactéries Gram – résistantes aux sels biliaries (1g ou 1 ml)
Préparation à base de matière première naturelle ne pouvant subir de prétraitement antimicrobien	$10^4$	$10^2$	<i>Staphylococcus aureus</i> (1g ou 1 ml) <i>Escherichia coli</i> (1g ou 1 ml) <i>Salmonella</i> (10 g ou 10 ml) Au maximum $10^2$ Bactéries Gram – résistantes aux sels biliaries /g ou ml
Aliments médicamenteux vétérinaire ne pouvant subir de prétraitement antimicrobien	$10^5$	$10^4$	<i>Escherichia coli</i> (1g ou 1 ml) <i>Salmonella</i> (10 g ou 10 ml) Au maximum $10^4$ Bactéries Gram – résistantes aux sels biliaries /g ou ml

\* Le produit satisfait à l'essai si l'on n'observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

### Remarque

- Dans le cadre de notre étude (contrôle qualité microbiologique de DESPAVINE mébévérine 100mg), la Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition exige que le dénombrement des germes aérobies totaux DGAT, des levures et moisissures totaux DLMT et la recherche de germe spécifique « *Escherichia coli* », de plus d'autres tests ont

# PARTIE II

## *MATÉRIÉL ET MÉTHODES*

## I. Matériels

### 1. Matière première et spécialité pharmaceutique

Trois lots différents d'une même spécialité pharmaceutique DESPAVINE 100mg ont fait l'objet de notre étude, ils sont sous forme de comprimés pelliculés et étiquetés contenant 100mg de mébévérine chlorhydrate.

La substance chimique de référence secondaire utilisée est la mébévérine chlorhydrate de teneur 100.14 par rapport à la substance hydraté.

### 2. Réactifs

- Acétone.
- Acide chlorhydrique concentré 37%.
- Diethyl ether.
- Eau purifié.
- Ethanol.
- Hydroxyde de sodium.
- Phosphate monopotassique.
- Triéthylamine.

### 3. Appareillages utilisés en physico-chimie

- ✚ Balance électronique de précision 0.1mg de marque METTLER TOLEDO.
- ✚ Balance électronique de précision 1.0mg de marque Sartorius.
- ✚ Testeur de désagrégation de marque ELECTROLAB type ED-2 SAPO.
- ✚ Appareil de dissolution de marque ELECTROLAB de type EDT-14 Lx.
- ✚ Spectrophotomètre double faisceau de marque HITACHI U2001, cuve en quartz de 1cm.

### 4. Appareillages et équipements utilisés en microbiologie

- ✚ Etuve réglé à 25°C, 35°C et 43°C de marque BINDER.
- ✚ Bain marie réglé à 75°C.
- ✚ Vortex.
- ✚ Bec bunsen.
- ✚ Balance de précision.
- ✚ Pipette gradue 10ml et 1ml / Poire.
- ✚ Boîte de Pétri stérile de 90mm de diamètre.
- ✚ Anse de platine.

## II. Méthodes

### 1. Contrôle en cours de la production (in process control)

#### 1.1 Masse moyenne

##### A. Mode opératoire

La masse moyenne du comprimé est contrôlée chaque 30 minute au cours de la production. Elle est déterminé sur 10 comprimés prélevés au hasard du même lot et les peser en utilisant d'une balance de précision 1mg.



Figure 9: balance de précision 1mg.

La masse moyenne a été calculée selon l'équation 1:

$$Mm = \frac{(\sum_{k=1}^{10} M_{cp})}{10} \dots (1)$$

- $\sum M_{cp}$  : Ensemble des masses des comprimés (mg).
- $Mm$  : la masse moyenne des comprimés (mg).

##### A. Critère d'acceptation

Vu que les comprimés en cours de la production sont nus, la masse moyenne de DESPAVINE 100mg doit se trouver dans les limites de  $[Mt \pm 5\%]$  de la masse théorique qui est de **240mg**, c'est à dire dans l'intervalle  $240mg \pm 5\%$  [**228mg - 252mg**] (tableau 6).

**Tableau 6:** Normes d'évaluation de la masse théorique de DESPAVINE 100mg en cours de la production.

Spécialité Pharmaceutique	la masse théorique	Ecart limite calculé par rapport à +/-5% de la masse théorique
<b>DESPAVINE mébévérine 100mg</b>	240.0mg	228mg à 252mg

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

## 1.2 Contrôle pharmacotechnique

### 1.2.1 Test d'uniformité de masse

#### A. Mode opératoire

Un nombre de 20 comprimés est prélevé au hasard 3 fois au cours de la production (début, milieu, et fin) et sont pesés à l'aide d'une balance de précision 1mg.

#### B. Critère d'acceptation

Etant donné que la masse théorique du comprimé nu de la DESPAVINE mébévérine 100mg est égale 240mg, en se référant aux normes de la PE 8<sup>ème</sup> édition le comprimé satisfait à l'essai d'uniformité de masse si la masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter 5% de la masse moyenne, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

### 1.2.2 Test de désagrégation/ délitement

Les tests de désagrégation ont été réalisés dans un testeur de désagrégation double poste (voir l'image ci-dessous). L'essai est effectué avec un mouvement vertical alternatif de fréquence constante comprise entre 29-32 cycles/mn de mante-descente.



Figure 10: appareil de désagrégation.

#### A. Mode opératoire

Dans chacun des 6 tubes de l'appareil, un comprimé est introduit avec un disque. L'assemblage est placé dans un vase cylindrique contenant environ 720ml d'eau distillée à 35-39°C. Au cours de l'analyse, l'état des 6 comprimés est contrôlé et l'assemblage est retiré au moment de la disparition totale des comprimés avec indication du temps.

#### B. Critère d'acceptation

Le comprimé de DESPAVINE mébévérine 100mg en cours de la production (nu) satisfait à l'essai si tous les comprimés testés sont désagrégés dans moins de 15min.

## Remarque

Selon la PE 8<sup>ème</sup> édition, l'essai est répété sur 12 unités supplémentaires, si 1 ou 2 d'entre elles ne sont pas désagrégées. Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées.

### 1.2.3 Test de friabilité

Le test de friabilité a été réalisé chaque une heure pendant la production dans un friabilimètre (voir la figure ci-dessus).

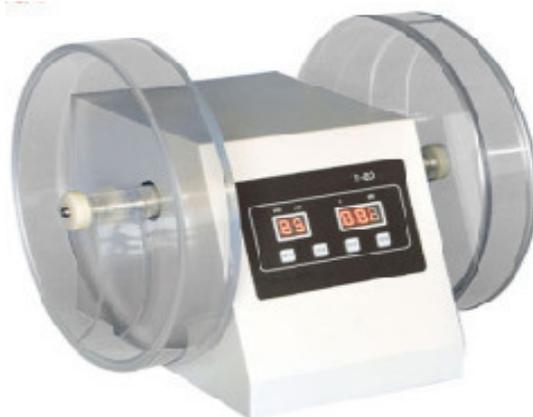


Figure 11 : appareil de friabilité (Anonyme 16).

#### A. Mode opératoire

Au cours de la production, 20 comprimés sont prélevés, dépoussiérés et pesés pour obtenir la masse d'échantillon avant essai. Par la suite, les comprimés sont placés à l'intérieur du tambour (qui est fixé sur l'arbre). A la fin du test (3 minutes), les 20 comprimés sont récupérés (si aucun des comprimés n'est fêlé, fissuré ou cassé) et pesés encore une fois pour obtenir la masse d'échantillon après essai.

#### B. Calcul

La friabilité est calculée par l'équation 2 :

$$F = \frac{(\text{Masse d'échantillon avant essai} - \text{Masse d'échantillon après essai}) \times 100}{\text{Masse d'échantillon avant essai}} \dots (2)$$

#### C. Critère d'acceptation

Les normes de la Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition refusent tout résultat supérieur à 1%.

## Remarque

Si au moins un comprimé est fêlé, fissuré ou cassé, recommencez le test avec de nouveaux comprimés.

### 1.2.4 La dureté

Cet essai a été réalisé toutes les 30 minutes sur un duromètre (Figure 12), l'appareil est constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre.

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

## A. Mode opératoire

La mesure de la dureté a été effectuée sur 5 comprimés individuellement, d'abord le comprimé est placé entre les mâchoires du duromètre, ensuite il est orienté de la même façon par rapport à la direction d'application de la force, en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés avant chaque détermination.



Figure 12 : Différents étapes de réalisation du test de la dureté (Anonyme 17).

## B. Critère d'acceptation

Selon la monographie interne de la société, la dureté du comprimé doit se trouver à une mesure supérieure à 3.50kg.

### 1.3 Contrôle de l'homogénéité du mélange

#### 1.3.1 Prélèvement

Le nombre des prélèvements des échantillons destinés au contrôle de la teneur en principe actif de la mébévérine chlorhydrate, et les points d'échantillonnage sont représentables de la taille du lot.

#### 1.3.2 Plan d'échantillonnage

- Niveau du prélèvement : haut, milieu, bas.
- Point d'échantillonnage : gauche, droite, outil (milieu).

#### 1.3.3 Contrôle de l'homogénéité du mélange final

L'homogénéité du mélange est déterminée par le dosage de la teneur en mébévérine chlorhydrate en mélangeant les trois niveaux à chaque point de prélèvement (Méthode de dosage du produit fini décrite dans 2.2).

## 2. Contrôle du produit fini

### 2.1 Caractères

Le contrôle visuel des comprimés est réalisé pour vérifier la forme, la couleur, et l'aspect. Les comprimés doivent être rond, pelliculé, de couleur blanche et ne présentent aucune cassure ou tache.

## 2.2 Identification par CCM

L'identification du principe actif par chromatographie sur couche mince a été faite dans les conditions suivantes :

- ❖ Phase stationnaire : plaque recouverte de gel de silice.
- ❖ Distance de développement : 15cm.
- ❖ Quantité déposée : 10 $\mu$ l.
- ❖ Phase mobile : préparer par un mélange de solvant :
  - Ethanol absolu : 70 volumes.
  - Diéthyloxyde R : 30 volumes.
  - Triméthylamine : 1 volume.
- ❖ Détection : inhibition de fluorescence à 254nm.

### 2.2.1 Mode opératoire

#### A. Solution à examiner

Trois comprimés sont broyés finement dans un mortier, prenant une prise d'essai exactement mesurée voisine de 127.5mg est prélevée, diluée dans l'acétone et placée dans un bain à ultrason à une température ambiante. Ensuite le volume est complété à 10ml, agité puis filtré.

#### B. Solution témoin

Une prise d'essai exactement mesurée voisine de 50mg de mébévérine chlorhydrate est pesée et diluée dans 10ml d'acétone.

#### C. Préparation de la cuve

Dans une ampoule à décantation, l'éluant est préparé en respectant les proportions 70/30/1 (l'éthanol absolu / diéthyloxyde / triéthylamine). Ce mélange est versé dans une cuve fermée pour éviter l'évaporation du solvant et réaliser la CCM dans une atmosphère saturée (pression de vapeur saturante du solvant, de façon à avoir des valeurs reproductibles).

#### D. Préparation de la plaque

La plaque de gel de silice est découpée (10cm  $\times$  20cm), et activée (dans l'étuve à 120 °C pendant 20mn).

La ligne du dépôt est tracée à 2cm du bas de la plaque, dont 4 spots de 10 $\mu$ l du filtrat des solutions (ST, E<sub>109</sub>, E<sub>110</sub>, E<sub>111</sub>) sont déposés sur cette ligne à l'aide d'une micro-seringue. Le front de la plaque est tracé à 15cm à partir de la ligne du dépôt. La plaque est séchée à l'air libre.

## E. Éluion

Après l'emplacement de la plaque dans la cuve, le déplacement de l'éluant commence en faisant migrer les spots vers le haut, dès que l'éluant atteint le trait du front, la plaque est retirée et laissée sécher à l'air libre.

## F. Révélation

L'observation de la plaque s'effectue sous la lampe UV à 254nm, et les spots sont entourés avec du crayon en marquant le centre de chacun.

### 2.2.2 Calcul

La position final de la tache (ou spot) est caractéristique de la molécule. On lui attribue une valeur, qui est le **Rapport frontal** ( $R_f$ ). Ce  $R_f$  est le rapport de la distance parcourue par le composé divisé par la distance parcourue par l'éluant.

Le calcul du  $R_f$  de chaque tache est réalisé par l'application de l'équation 3 :

- (a) : la distance parcourue par chaque tâche (prendre le milieu de la tâche).
- (h) : la distance parcourue par l'éluant.

$$R_f = \frac{\text{distance parcourue par le composé}}{\text{distance parcourue par le solvant}} = \frac{a}{h} \dots (3)$$

### 2.2.3 Critère d'acceptation

L'analyse du chromatogramme se fait en comparant les positions, les colorations, les dimensions et les facteurs de retardement ( $R_f$ ) des solutions examinées et la solution témoin qui doivent être semblables.

## 2.3 Essais

### 2.3.1 Masse moyenne

#### A. Mode opératoire

La détermination de la masse moyenne des comprimés était faite sur 20 comprimés prélevés au hasard du même lot et les peser en utilisant une balance de précision (1mg).

A l'aide de la formule 4, on calcule la masse moyenne.

$$M_m = \frac{(\sum_{k=1}^{20} M_{cp})}{20} \dots (4)$$

- $\sum M_{cp}$  : Ensemble des masses des comprimés.
- $M_m$  : la masse moyenne des comprimés.

#### B. Critère d'acceptation

La masse moyenne des comprimés pelliculés de la DESPAVINE mébéverine 100mg doit se trouver dans les limites de  $[M_t \pm 5\%]$  de la masse théorique qui est égale 255mg, c'est à dire dans l'intervalle  $255\text{mg} \pm 5\%$  [242.25mg - 267.75mg].

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

**Tableau 7:** Normes d'évaluation de la masse théorique du produit fini.

Spécialité Pharmaceutique	la masse théorique	Ecart limite calculé par rapport à +/-5% de la masse théorique
DESPAVINE mébévérine 100mg	<b>255,0mg</b>	<b>242.25mg à 267.75mg</b>

### 2.3.2 Uniformité de masse

#### A. Mode opératoire

Dans le cadre de cet essai, 20 comprimés prélevés au hasard sur chaque lot contrôlé et pesés à l'aide d'une balance de précision (1mg).

#### B. Critère d'acceptation

Etant donné que la masse théorique du comprimé de la DESPAVINE mébévérine 100mg pelliculé est supérieure à 250mg, on pourra conclure en se référant aux normes de la PE 8<sup>ème</sup> édition que le comprimé satisfait à l'essai d'uniformité de masse si la masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter 5% de la masse moyenne, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

### 2.3.3 Test de délitement/désagrégation

Le teste de désagrégation du produit fini de la DESPAVINE mébévérine 100mg a été réalisé selon le mode opératoire décrivant précédemment (II.1.2.2.A).

#### Critère d'acceptation

Le produit fini (pelliculé) de la DESPAVINE mébévérine 100mg en satisfait à l'essai si tous les comprimés testés sont désagrégés dans moins de 30mn.

### 2.3.4 Test de dissolution

Le profit de libération a été mesuré dans un appareil à dissolution conforme à la pharmacopée européenne 7<sup>ème</sup> édition en utilisant la méthode de la palette tournante à préleveur automatique de 14 postes.

L'analyse des prélèvements a été réalisée par un spectrophotomètre UV-Vis, avec une cuve de quartz de 1cm.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Ce test a été réalisé dans les conditions suivantes :

- ❖ Milieu de dissolution : 900ml tampon phosphate pH6.8.
- ❖ Appareil : palette.
- ❖ Vitesse de rotation : 50 rotations par minute (RPM).
- ❖ Durée de l'essai : 45 minutes.
- ❖ Température du milieu de dissolution :  $37 \pm 0,5$  °C.
- ❖ Nombre de comprimés prélevés : 6 par lot.



**Figure 13:** Appareil de dissolution à palette tournante.

### 2.3.4.1 Mode opératoire

#### A. Procédure

L'essai de dissolution est réalisé dans un dissolutest à palette avec une vitesse de 50 RPM. Chaque comprimé est introduit dans chaque récipient de dissolutest qui contient 900ml du milieu de dissolution chauffé à  $37 \pm 0,5$  °C. A la fin des 45mn, des échantillons de 20ml ont été prélevés de chaque récipient, filtrés et dilués (faire diluer 4.5ml d'échantillon dans 25ml du milieu de dissolution).

#### B. Préparation du témoin

Dans une fiole jaugée de 100ml, une prise d'essai exactement mesurée voisine de 100mg de mébévréine chlorhydrate a été introduite et diluée dans le milieu de dissolution. Par la suite, le volume est complété avec le même milieu jusqu'à 100ml avec agitation magnétique. La solution préparée (1ml) est placée dans une fiole de 50ml, et complété au volume avec le milieu de dissolution.

L'absorbance du témoin et des échantillons est mesurée à 263nm avec un spectrophotomètre UV / VIS.

## C. Calcul

A partir des absorbances mesurés les pourcentages de dissolution sont calculés selon l'équation 5 :

$$T = \frac{Ae}{At} * \frac{Pt}{100} + \frac{1}{50} * \frac{Vm}{1} * \frac{25}{4.5} * \frac{100}{100} * TH \dots (5)$$

- ✚  $A_E$  : absorbance essai.
- ✚  $A_T$  : absorbance témoin.
- ✚  $P_T$  : prise d'essai témoin.
- ✚  $V_M$  : volume du milieu.
- ✚  $T_H$  : titre matière hydraté =  $T_M (100 - T_{eau}) / 100$ .
- ✚  $T_M$  : titre matière anhydre.
- ✚  $T_{eau}$  : teneur en eau.

### 2.3.4.2 Critère d'acceptation

La mébévéérine chlorhydrate doit se libérer à un temps inférieur à 45mn avec un pourcentage égal ou supérieur à  $Q + 5\%$ , dont  $Q$  est égale à 70% selon la monographie de la mébévéérine chlorhydrate.

## 3. Dosage

Le dosage de la mébévéérine chlorhydrate dans le DESPAVINE 100mg est réalisé selon la monographie interne de la société par spectrophotométrie UV/Vis (Figure 14) double faisceau entre 200 et 400nm. En mesurant les densités optiques des solutions testées et de la solution référence.

L'appareil est constitué d'un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 190-1100nm, d'un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance, deux cuves en quartz destinées à contenir la solution à examiner et le blanc, et d'un détecteur qui détecte le signal électrique obtenu et l'envoyer à un enregistreur qui trace le spectre.

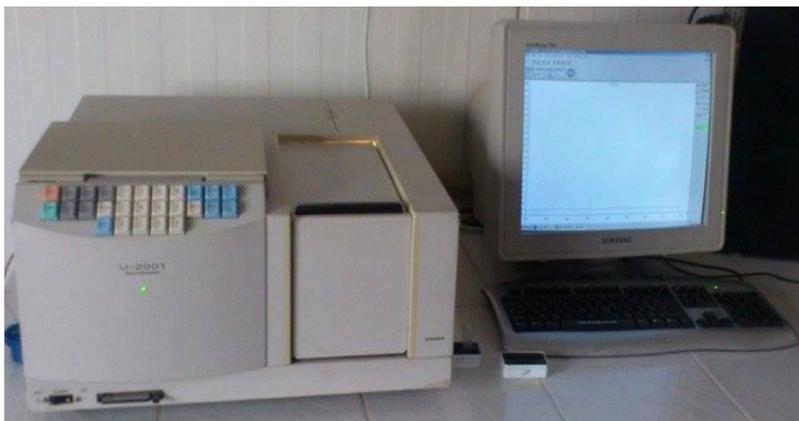


Figure 14: spectrophotométrie UV/Vis double faisceau.

## 3.1 Mode opératoire

### A. Préparation de la solution témoin

Une prise d'essai exactement mesurée voisine de 100mg de mébévérine, est introduite dans une fiole jaugée de 100ml et diluée dans 20ml de HCl 0.1N. Cette solution est placée dans un bain à ultrasons à 80°C pendant 10mn, et après refroidissement le volume est complété par l'acide chlorhydrique 0.1N à 100ml avec agitation. Par la suite, une dilution a été préparée en mélangeant un volume de 1ml de cette solution avec 49ml d'HCl 0.1N.

### B. Préparation de la solution à analysée

Dans un mortier, 10 comprimés ont été pulvérisés finement, et une prise d'essai exactement mesurée voisine à 255mg est diluée dans 20ml de HCl 0.1N. Ce mélange est placé dans un bain à ultrasons à 80°C pendant 10mn. Après refroidissement, le volume est complété avec l'HCl 0.1N jusqu'à 100ml et soumis à une agitation. Une dilution de cette solution a été préparée en mélangeant 1ml avec 49ml d'acide chlorhydrique 0.1N.

## 3.2 Analyse

La densité optique de la solution témoin et des solutions testées a été déterminée à 263nm.

## 3.3 Calcule

La teneur en mébévérine chlorhydrate est donnée par l'équation 6 :

$$T = \frac{Doe}{Dot} * \frac{Pt}{Pe} * MM * Th \dots (6)$$

✚ T : teneur en mébévérine HCl par comprimé (mg).

✚ Doe: la densité optique de la solution à analyser.

✚ Dot : la densité optique de la solution témoin.

✚ Pe : prise d'essai de la poudre des comprimés (mg).

✚ Pt : prise d'essai pour le témoin (mg).

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

---

✚ MM : masse moyenne des comprimés (mg).

✚ Th : titre de la matière (TH= 100.14%).

## 3.4 Critère d'acceptation

Selon la monographie interne de la société, la teneur en mébévérine chlorhydrate doit être comprise entre 95mg/Cp et 105mg/Cp soit 100mg  $\pm$ 5%.

## 4. contrôle microbiologique

La présence de certains micro-organismes dans des préparations non stériles tel que la DESPAVINE 100mg peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit, et constitue un danger potentiel pour la santé du patient. Dans ce contexte, la Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition exige le dénombrement des germes aérobies viables totaux DGAT, des levures et moisissures totaux DLMT et la recherche de germe spécifique « *Escherichia coli* ».

### 4.1 Diluants

✚ Tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 (TSE).

### 4.2 Milieux de culture

✚ Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB).

✚ Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (TSA).

✚ Milieu liquide Sabouraud dextrosé.

✚ Milieu liquide de MacConkey.

✚ Milieu gélosé de MacConkey.

✚ Milieu Chapman.

✚ Milieu gélosé-cétrimide

✚ Milieu liquide Sabouraud dextrosé.

✚ Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé.

✚ Milieu liquide d'enrichissement Rappaport-Vassiliadis.

✚ Milieu gélosé xylose-lysine-désoxycholate.

✚ Milieu d'enrichissement Mossel.

✚ Milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose(VRBG).

### 4.3 Mode opératoire

#### 4.3.1 Dénombrement des germes aérobies viables totaux et des levures et moisissures

##### A. Préparation de l'échantillon

Pour préparer l'échantillon de la DESPAVINE 100mg, une prise d'essai de 10g correspondante à 40 comprimés a été introduite dans 100ml de tampon peptonée au chlorure de

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

---

sodium pH 7,0. Cette solution est diluée (1/10), homogénéisée, et considérée comme la solution mère.

### **B. Préparation de dilution**

A partir de la solution mère préparée ci-dessus, un volume de 10ml a été transféré dans 90ml peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 ; puis homogénéisé pour obtenir la dilution  $10^{-2}$ g/ml.

### **C. Ensemencement**

A l'aide d'une pipette stérile, un volume de 1ml de la dilution  $10^{-1}$ g/ml est introduite aseptiquement dans 4 boîtes de pétries et 1ml de la dilution  $10^{-2}$ g/ml dans 4 autres boîtes, ensuite une quantité d'environ 15 à 20ml du milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja est ensemencé en surface de 2 boîtes de pétri pour chaque dilution et pareille pour le milieu sabouraud-glucosé-gélosé. A la fin les boîtes coulées par le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja pour le DGAT sont incubées avec une boîte témoin à 35°C pendant 5 jours, et les boîtes coulées par le milieu sabouraud-glucosé-gélosé pour le DLMT sont incubées aussi avec une boîte témoin à 25°C pendant 7 jours.

#### **4.3.2 Recherche d'*E. coli*, de *Staphylococcus aureus* et de *Pseudomonas aeruginosa***

Un volume de 10ml d'échantillon préparé (décrit dans 1.1) a été ensemencé et mélangé avec 100ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja. Cette solution est mise en agitation et incubation à 30-35°C pendant 18-24h et à partir du quel :

##### **➤ Pour la recherche d'*E.coli***

Une quantité de 1ml est transféré dans 100ml de milieu liquide de MacConkey avec incubation à 43°C pendant 24-48h. Par la suite une boîte de pétri coulée et refroidie avec environ 15 à 20ml de milieu gélosé de MacConkey est repiquée par le bouillon et incubée à 35°C pendant 18-72h.

##### **➤ Pour la recherche de *Staphylococcus aureus***

Une boîte de pétri coulée et refroidie avec environ 15 à 20ml de milieu gélosé Chapman est repiqué, puis incubé 35 °C pendant 18-72 h.

##### **➤ Pour la recherche de *Pseudomonas aeruginosa***

Une boîte de pétri coulée et refroidie avec environ 15 à 20ml de milieu gélosé-cétrimide est repiqué, puis incubé 35°C pendant 18-72h.

#### **4.3.3 Recherche des *Candida albicans***

La recherche de *Candida albicans* a été faite par l'ensemencement de 100ml de milieu liquide Sabouraud dextrosé avec 10ml d'échantillon préparé (décrit dans 1.1) ; après incubation à 35°C pendant 3-5 jours et à partir du bouillon incubé, un repiquage a été effectué sur le milieu Sabouraud dextrosé-gélosé coulé et refroidi sur boîte de pétri ensuite il est incubé à 35°C pendant 24-48h.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

---

### 4.3.4 Recherche des Salmonelles

Dans 100ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja, une prise d'essai de 40 comprimés de DESPAVINE 100mg (correspondante à 10g) est introduite, et le récipient est incubé à 35°C pendant 18-24h. Pour l'enrichissement des salmonelles, un volume de 0,1ml du bouillon est transféré aseptiquement dans 10ml de milieu liquide Rappaport-Vassiliadis qui est mis à une incubation à 35°C pendant 18-24h, ensuite un milieu gélosé xylose-lysine-désoxycholate coulé et refroidi en boîte est repiqué et incubé à 35°C pendant 18-48h.

### 4.3.5 Recherche de bactéries gram négatives résistantes aux sels biliaires

Une prise d'essai de 10mg de DASPAVINE 100g (correspondante à 40 comprimés) est introduite dans 100ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja. Après homogénéisation, cette solution est incubée à 25°C pendant 2-5h pour assurer la revivification des bactéries gram négatives résistantes aux sels biliaires, mais ceci est insuffisant pour permettre leur multiplication. Par la suite, 1ml de l'inoculum est transféré aseptiquement dans le milieu d'enrichissement pour les entérobactéries-Mossel et incubé à 30-35°C pendant 24-48h. A la fin d'incubation, un repiquage était réalisé avec une anse de platine sur le milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose puis une incubation à 30-35°C pendant 18-24h.

#### Remarque :

- L'ensemencement des DGAT et DLMT a été réalisé en surface et en masse.

## III. Qualité microbiologique de l'eau

La pharmacopée précise que tout au long de la production et de la conservation de l'eau purifiée, toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour que le nombre de germes aérobies viables soit convenablement maîtrisé et contrôlé, le seuil d'alerte étant de 100 micro-organismes/ml, déterminé par filtration sur membrane et ensemencement sur milieu gélosé.

### 1. Prélèvement

Quatre échantillons sont prélevés, trois pour l'eau potable (sortie boucle sirop, la cuve de stockage intermédiaire et la cuve de stockage) et un pour l'eau purifiée (de la bache à eau).

Le prélèvement est réalisé comme suit : après la désinfection du robinet par flambage, le robinet est ouvert pour laisser l'eau couler au moins 3 minutes, ensuite les flacons sont remplis devant le chalumeau, fermés hermétiquement et transportés au laboratoire.

Les analyses des échantillons doivent être réalisées pour les premières huit heures du prélèvement. (**Monographie interne de la société**)

### 2. Equipements

- incubateur (35 et  $37\pm 2^\circ\text{C}$ ).
- rampe de filtration.
- compteur de colonie.
- Haut à flux laminaire.

### 3. Réactif et milieu de culture

- alcool 70%.
- Milieu gélosé R2A.
- Milieu liquide BCPL.

### 4. Mode opératoire

#### A. Analyse de l'eau purifiée par filtration

Tout le matériel nécessaire à la manipulation est stérilisé et la filtration est effectuée par la rampe à filtration qui est placée sous la haute à flux laminaire. Les filtres sont placés aseptiquement sur l'appareil à l'aide d'une pince stérile puis les échantillons sont versés sur les entonnoirs de l'appareil qui est en fonction jusqu'à l'aspiration totale de l'eau, les filtres sont récupérés soigneusement et mis sur boîtes de pétri bien identifiées et coulées par milieu gélosé R2A. Les boîtes sont incubées dans l'étuve réglée à  $35^\circ\text{C}$  pendant 5 jours.

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

---

## Critère d'acceptation

La qualité microbiologique est définie par la Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition qui demande que la recherche de germes mésophiles aérobies viables soit inférieure à 100 UFC/ml:

- Nombre de UFC/ml observé < 100: **conforme**
- Nombre de UFC/ml observé > 100: **non conforme**

## 4.1 Analyse de l'eau potable par colimétrie

La colimétrie est l'ensemble des méthodes permettant la recherche et le dénombrement des coliformes, qui indique une contamination fécale (**Guiraud, 1980**).

### A. Test présumptif

Après nettoyage de tous matériels nécessaires à la manipulation, une série de 9 tubes (avec cloche de Durham) de bouillon lactosé au pourpre de bromocrésolé (BCPL) sontensemencés dont 3 tubes en double concentré avec 10ml d'échantillon, 3 tubes en simple concentré avec 1ml, et 3 tubes en simple concentré avec 0.1ml. Par la suite, le tout est incubé à 35°C pendant 48h.

### B. Test confirmatif

Un tube de 10ml contenant l'eau peptonée exempt d'indole plus une cloche de Durham estensemencé par 1ml transféré aseptiquement à partir d'un tube positif de BCPL. Après une incubation à 44°C pendant 24 h, quelques gouttes de réactif de KOVACS sont ajoutées dans le tube.

### C. Critère d'acceptation

Le test préemptif est considéré positif et indiqué la présence des coliformes totaux s'il y aura un virage de la couleur violette au jaune avec un trouble et production du gaz dans la série de 9 tubes. Le test confirmatif donne après incubation un trouble et changement de couleur dans le tube contenant l'eau peptonée exempt d'indole, et après l'addition de réactif de KOVACS une production de gaz et un anneau rouge à la surface de tube. Le nombre des coliformes est déterminé avec la table de **Mac Grady**.

# PARTIE III

## 1 RÉSULTATS ET DISCUSSION

# RESULTATS ET DISCUSSION

## I. Contrôle en cours de la production (in process control)

### 1. La masse moyenne

Le tableau 8 montre les résultats du test de la masse moyenne du lot 110 au cours de la production.

**Tableau 8:** La masse moyenne du lot 110 au cours de la production.

Heure du prélèvement	11 :00	11 :30	12 :00	12 :30	13 :00	13 :30	14 :00	14 :30	15 :00	15 :30
Masse moyenne (mg)	243.6	245.3	247.1	241.3	243.1	241.8	245.8	239.5	242.5	243.1

Les résultats de la masse moyenne du produit au cours de la production sont compris entre [239.5mg - 247.1mg].

En comparant le tableau 8 avec le tableau 6, on remarque que les masses moyennes sont trouvées dans l'intervalle [228mg - 252mg], et par conséquent en se référant aux normes de la monographie interne de la société, les comprimés nus de la DESPAVINE mébévérine 100mg contrôlés en cours de la production satisfont à l'essai de la masse moyenne.

### 2. Contrôle pharmacotechnique

#### 2.1 Test d'uniformité de masse

Les résultats du test d'uniformité de masse du lot 110 en cours de la production sont montrés dans le tableau 9.

**Tableau 9:** Les masses individuelles des comprimés au cours de la production.

Cp	La masse individuelle (mg) au début	La masse individuelle (mg) au milieu	La masse individuelle (mg) à la fin
1	244	242	246
2	245	238	242
3	241	243	246
4	246	247	244
5	241	240	247
6	248	250	245
7	237	252	238
8	250	240	245
9	241	237	246
10	246	242	239

## RESULTATS ET DISCUSSION

<b>11</b>	246	246	245
<b>12</b>	240	234	242
<b>13</b>	252	247	244
<b>14</b>	242	246	254
<b>15</b>	237	238	237
<b>16</b>	237	242	238
<b>17</b>	244	244	242
<b>18</b>	251	235	241
<b>19</b>	246	247	246
<b>20</b>	251	242	232
<b>min</b>	237	235	237
<b>max</b>	252	252	254
$\bar{X}$	244.25	242.6	242.95

Les résultats figurant dans le tableau ci-dessus présentent les différentes masses obtenues dont :

- ✓ La masse individuelle minimale des comprimés du lot contrôlé, au début, est 237mg, par ailleurs la masse maximale est 252mg.
- ✓ Au milieu, La masse minimale est 235mg et la masse maximale est 252mg.
- ✓ A la fin de la production, La masse minimale est 237mg et la masse maximale est 254mg.
- ✓ La masse moyenne est estimée égale à 244.25mg, 242.6mg, 242.95mg au début, au milieu et à la fin de la production successivement.

**Tableau 10:** Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse des comprimés du lot 110.

Temps du prélèvement	Masse moyenne (mg)	Ecartes limites calculés par rapport à $\pm 5\%$ de la masse moyenne (mg)	Ecartes tolérés calculés par rapport à $\pm 10\%$ de la masse moyenne (mg)
<b>Début</b>	244.25	232.03 à 256.46	218.7 à 266.68
<b>Milieu</b>	242.6	230.47 à 254.73	218.34 à 266.86
<b>Fin</b>	242.95	230.80 à 255.09	218.67 à 267.25

En comparant nos résultats (Tableau 9) aux normes (Tableau 10), nous constatons que :

- la masse individuelle des 20 comprimés de la DESPAVINE mébévérine 100mg du lot 110 au début de la production varie de **237mg à 252mg**, donc qu'aucun des comprimés contrôlés ne s'écarte  $\pm 5\%$  et  $\pm 10\%$  de la masse moyenne.

## RESULTATS ET DISCUSSION

- la masse individuelle des 20 comprimés de la DESPAVINE mébévérine 100mg au milieu varie de **235mg à 252mg**, donc qu'aucun des comprimés contrôlés ne s'écarte  $\pm 5\%$  et  $\pm 10\%$  de la masse moyenne.
- la masse individuelle des 20 comprimés de la DESPAVINE mébévérine 100mg du lot contrôlé à la fin de la production varie de **237mg à 254mg**, donc qu'aucun des comprimés contrôlés ne s'écarte  $\pm 5\%$  et  $\pm 10\%$  de la masse moyenne.

On conclut alors, en se référant aux normes de la PE 8<sup>ème</sup> édition que les comprimés nus de la DESPAVINE mébévérine 100mg contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

### 2.2 Test de désagrégation

Le test de désagrégation au cours de la production nous a donné les résultats figurant dans le tableau 11.

**Tableau 11:** Temps de désagrégation des comprimés au cours de la production.

Prélèvement	Début	Milieu	Fin
Temps de désagrégation	07mn 41s	07mn 01s	08mn 19s
	06mn 42s	06mn32s	07mn 21s
	06mn 56s	07mn 06s	07mn 42s

Avant la fin des 15 minutes, on ne retrouve plus des résidus de comprimé de la DESPAVINE mébévérine 100mg des 3 échantillons sur la grille de l'appareil de désagrégation, on conclut en se référant aux normes de la Pharmacopée Européenne 2014 que les comprimés nus de la DESPAVINE mébévérine 100mg sont satisfaisants au test de désagrégation au cours de la production.

### 2.3 Test de friabilité

Les résultats du test de friabilité sont présentés dans le tableau 12.

**Tableau 12:** Friabilité des médicaments en cours de la production.

Prélèvement	Heure de prélèvement	Poids avant le test (g)	Poids après le test (g)	Pourcentage (%)
Début	08 :30	4.887	4.870	0.34
Milieu	12 :00	4.923	4.911	0.24
Fin	16 :00	4.964	4.953	0.22

A partir des résultats, les comprimés du lot contrôlé présentent une perte de masse qui continue à diminuer au cours de la compression ; dont les masses obtenues au début de la

## RESULTATS ET DISCUSSION

production présentent un pourcentage de perte égal à 0.34%, qui diminue au milieu de la production et devient 0,24%, et à la fin de la procédure, le taux de perte de masse est de 0,22%.

En se basant sur la PE 8<sup>ème</sup> édition, cette perte est inférieure à 1% et par conséquent les comprimés de la DESPAVINE mébévérine 100mg satisfont à l'essai de friabilité.

### 2.4 La dureté

La dureté (en Kg) des 5 comprimés de la DESPAVINE mébévérine 100mg était calculée durant le temps, et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13: Dureté des 5 comprimés durant le temps.

Heure du prélèvement	11 :00	11.30	12 :00	12 :30	13 :00	13 :30	14 :00	14 :30	15 :00	15 :30
Dureté du Cp 1(kg)	5.96	7.31	8.84	6.11	7.15	8.59	7.84	7.30	7.28	5.54
Dureté du Cp 2 (kg)	7.19	7.10	6.87	6.20	7.35	8.11	6.74	7.11	6.64	6.30
Dureté du Cp 3 (kg)	6.84	7.11	7.11	7.27	6.84	7.84	7.28	6.84	6.91	6.50
Dureté du Cp 4 (kg)	7.37	7.66	6.54	5.51	7.30	7.67	6.30	7.84	6.11	8.84
Dureté du Cp 5 (kg)	8.11	7.40	5.30	5.25	8.11	7.42	7.30	7.88	7.71	7.30

En observant le tableau ci dessus, on note que tous les comprimés de la DESPAVINE mébévérine 100mg testés ont une dureté supérieure à 3.5Kg, Donc en se référant à la monographie interne de la société le comprimé satisfait à l'essai de la dureté.

### 3. Contrôle de l'homogénéité du mélange

Les résultats des teneurs en mébévérine chlorhydrate en mélangeant les trois niveaux à chaque point de prélèvement sont caractérisés dans le tableau 14.

Tableau 14: Les teneurs en mébévérine chlorhydrate de chaque point de prélèvement.

Point prélèvement	gauche	droite	outil
Teneur en mébévérine HCl en mg/Cp	99.9	100.1	102

Les teneurs moyennes en mébévérine chlorhydrate au niveau des trois points de prélèvement sont comprises entre **95mg/Cp et 105mg/Cp**, on conclut alors que les comprimés de DESPAVINE mébévérine 100mg sont conformes aux normes de la monographie interne de la société.

## II. Contrôle du produit fini

### 1. Caractères

Les trois lots contrôlés de la spécialité sont des comprimés pelliculés, ronds de couleur blanche et ne présentent aucune cassure ou tache (Figure 15).



Figure 15: Images photographées des faces et du côté de DESPAVINE mébévérine 100mg.

### 2. Identification par CCM

D'après les résultats obtenus les taches des 3 lots et du standard, détectées sous la lampe UV (Figure 16 et 17) prennent presque la même position.



Figure 16: plaque CCM sous la lampe UV.

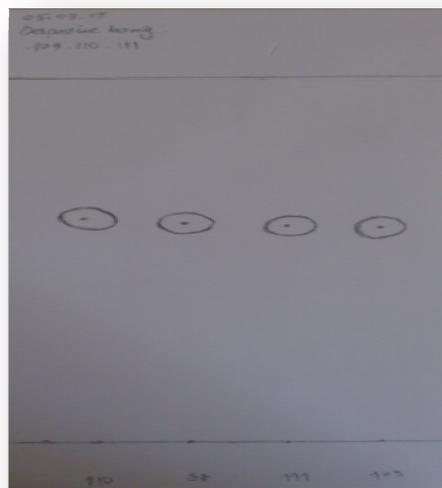


Figure 17: Les spots détectés des échantillons.

Le calcul du  $R_f$  selon la formule 3, nous a donné les valeurs regroupées dans le tableau 15.

Tableau 15: Les valeurs des rapports frontaux des différents échantillons.

Echantillons	Standard	1 <sup>er</sup> lot	2 <sup>eme</sup> lot	3 <sup>eme</sup> lot
$R_f$	0.66	0.586	0.613	0.593

Les échantillons testés ont montré presque la même valeur du  $R_f$  que la solution de mébévérine chlorhydrate utilisée comme témoin et les taches détectées sous la lampe UV

## RESULTATS ET DISCUSSION

prennent presque la même position. En se référant à la PE 8<sup>ème</sup> édition, la DESPAVINE mébévéérine 100mg est conforme au test.

### 3. Essai

#### 3.1 La masse moyenne

Le tableau 16 montre les résultats du test de la masse moyenne du produit fini.

**Tableau 16:** La masse moyenne des échantillons collectés des 3 lots.

Dénomination	N° de Lot	Masse moyenne (mg)
Despavine mébévéérine 100mg	109	249.8
	110	254.9
	110	252.4

D'après les résultats obtenus, on constate que les masses moyennes des 20 comprimés des 3 lots choisis et testés sont les suivantes : 249.8mg, 254.9mg et 252.4mg pour le 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup>, et le 3<sup>ème</sup> lot respectivement.

En comparant le tableau 16 avec le tableau 7, on remarque que les masses moyennes des 3 lots contrôlés sont trouvées dans l'intervalle [242.25mg - 267.75mg].

Par conséquence et en se référant aux normes de la monographie interne de la société, les comprimés de la DESPAVINE mébévéérine 100mg contrôlés satisfont à l'essai de la masse moyenne.

#### 3.2 Test d'uniformité de masse

Le test d'uniformité de masse testé sur 20 comprimés présente des masses figurant dans le tableau 17.

**Tableau 17:** Les masses individuelles des 20 comprimés des 3 lots contrôlés.

Cp	La masse individuelle (mg)	La masse individuelle (mg)	La masse individuelle (mg)
	Lot N°109	Lot N°110	Lot N°111
1	245	248	249
2	250	256	245
3	245	256	263
4	252	256	262
5	245	256	253
6	251	258	249

## RESULTATS ET DISCUSSION

7	252	253	246
8	251	255	254
9	248	252	251
10	250	246	255
11	255	260	250
12	256	253	242
13	251	248	257
14	248	266	242
15	252	261	258
16	248	250	259
17	251	246	261
18	253	244	246
19	245	263	256
20	248	271	250
<b>Mn</b>	245	244	242
<b>Max</b>	256	<b>271</b>	263
$\bar{X}$	249.8	254.9	252.4

Les résultats figurant dans le tableau ci-dessus présentent les différentes masses obtenues dont :

- ✓ La masse individuelle minimale des comprimés du 1<sup>er</sup> lot contrôlé est 245mg, par ailleurs la masse maximale est 256mg.
- ✓ Pour le 2<sup>ème</sup> lot, La masse minimale est 244mg et la masse maximale est 271mg.
- ✓ Pour le 3<sup>ème</sup> lot, La masse minimale est 242mg et la masse maximale est 263mg.
- ✓ La masse moyenne est estimée égale à 249.8mg, 254.9mg, 252.4mg pour les lots n° 109, 110, et 111 successivement.

**Tableau 18:** Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse des comprimés des 3 lots.

Lot	Masse moyenne	Ecarts limites calculés par rapport à $\pm 5\%$ de la masse moyenne	Ecarts tolérés calculés par rapport à $\pm 10\%$ de la masse moyenne
109	249.8mg	237.31mg à 262.29mg	224.82mg à 274.78mg
110	254.9mg	242.15mg à 267.64mg	229.41mg à 280.39mg
111	252.4mg	239.78mg à 276.02mg	227.16mg à 277.64mg

## RESULTATS ET DISCUSSION

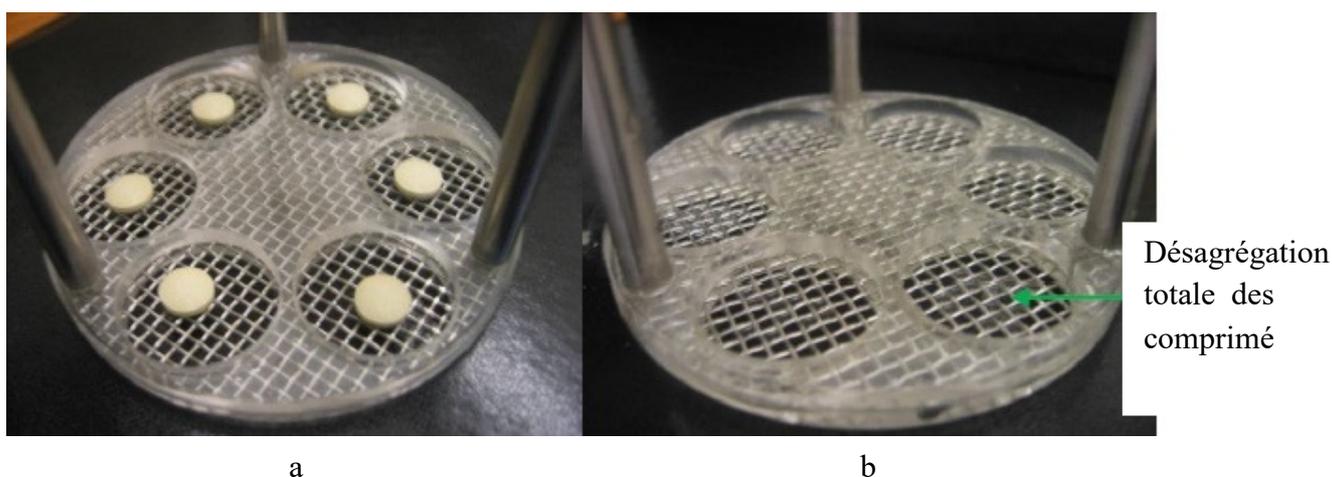
En comparant nos résultats (Tableau 17) aux normes (Tableau 18), nous constatons que :

- la masse individuelle des 20 comprimés de la DESPAVINE mébévérine 100mg du lot 109 varie de **245mg à 256mg**, donc qu'aucun des comprimés contrôlés ne s'écarte  $\pm 5\%$  et  $\pm 10\%$  de la masse moyenne.
- la masse individuelle des 20 comprimés de la DESPAVINE mébévérine 100mg du lot 110 varie de **244mg à 271mg**, donc un seul comprimé s'écarte  $\pm 5\%$  de la masse moyenne et aucun comprimé ne s'écarte de  $\pm 10\%$ .
- la masse individuelle des 20 comprimés de la DESPAVINE mébévérine 100mg du lot 111 varie de **242mg à 263mg**, donc qu'aucun des comprimés contrôlés ne s'écarte  $\pm 5\%$  et  $\pm 10\%$  de la masse moyenne.

On conclut alors, en se référant aux normes de la PE 8<sup>ème</sup> édition, que les comprimés de la DESPAVINE mébévérine 100mg contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

### 3.3 Test de délitement/désagrégation

Le test de désagrégation a été réalisé sur 6 comprimés de chaque lot contrôlé. À la fin du test, la grille de l'appareil se présente sous l'image photographique ci dessous :



**Figure 18:** Images photographées de la grille de l'appareil de désagrégation (Koissi joel, 2008).

**a :** Comprimé de la DESPAVINE sur grille avant le test.

**b :** Pas de résidus (flèche verte) de comprimé de la DESPAVINE sur la grille après le test.

L'image nous montre qu'à la fin du test, les comprimés se désagrègent totalement dans des temps regroupés dans le tableau 19.

**Tableau19:** Le temps de désagrégation des 3 lots contrôlés.

N° de lot	109	110	111
Temps de désagrégation	6mn 02s	7mn 26s	11mn 46s

## RESULTATS ET DISCUSSION

Avant la fin des 30 minutes, on ne retrouve plus de résidus de comprimé de la DESPAVINE mébévérine 100mg des 3 échantillons sur la grille de l'appareil de désagrégation, on conclut en se référant aux normes de la Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition que les comprimés de la DESPAVINE sont satisfaisants au test de désagrégation.

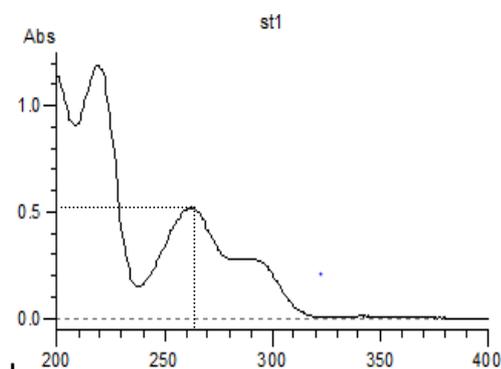
### 3.4 Test de dissolution

L'essai de dissolution a été fait sur 6 comprimés de chaque lot contrôlé. Notre travail a été partagé sur deux jours. Au cours du 1<sup>er</sup> jour, on a fait le test sur le lot n° 109 avec le 1<sup>er</sup> standard, et au cours du 2<sup>ème</sup> jour, on a réalisé le même test sur les deux autres lots 110 et 111 avec le 2<sup>ème</sup> standard.

**Tableau 20:** Les densités optiques des deux standards utilisés.

Le standard	DO	Moyenne de DO
N° 1	0.541	0.541
	0.542	
	0.540	
N° 2	0.525	0.525
	0.525	
	0.526	

L'absorbance du témoin et des échantillons est mesurée à 263nm avec un spectrophotomètre UV / VIS à double faisceaux qu'il nous a donné le spectre d'absorbance suivant (Figure 19) :



**Figure 19 :** Spectre d'absorbance de la mébévérine chlorhydrate à 263nm.

## RESULTATS ET DISCUSSION

Le tableau 21 montre les valeurs des DO obtenus.

**Tableau 21:** les densités optiques des échantillons analysés.

Echantillon	Comprimé	DO
Essai 109	1	0.515
	2	0.522
	3	0.498
	4	0.505
	5	0.510
	6	0.494
Essai 110	1	0.493
	2	0.512
	3	0.491
	4	0.501
	5	0.504
	6	0.509
Essai 111	1	0.495
	2	0.510
	3	0.491
	4	0.500
	5	0.486
	6	0.485

- Le lot 109 comprend 6 comprimés dont leurs DO sont comprises entre [0.494 - 0.522].
- Pour le lot 110, les valeurs des DO des 6 comprimés testés varient entre [0.491 - 0.512].
- Les DO du lot 111 sont comprises entre [0.485 - 0.510].

## RESULTATS ET DISCUSSION

En appliquant l'équation 5, on obtient les pourcentages figurant dans le tableau 22.

**Tableau 22:** Les pourcentages de libération de mébévérine chlorhydrate.

comprimés	Pourcentages de la teneur théorique en mébévérine chlorhydrate dissous en <b>45 minutes</b> du test de dissolution		
	1 <sup>er</sup> lot	2 <sup>ème</sup> lot	3 <sup>ème</sup> lot
<b>1</b>	95.7	94.41	94.79
<b>2</b>	97	98.05	97.67
<b>3</b>	92.54	94.02	94.03
<b>4</b>	93.84	95.94	95.75
<b>5</b>	94.78	96.52	93.07
<b>6</b>	91.80	97.46	92.88
<b>Moyenne</b>	94.27	96.07	94.7

Les résultats obtenus du test de dissolution des 3 lots ont montré qu'à la fin de 45mn, les principes actifs des comprimés testés ont été libérés à des pourcentages moyens très proches qui sont 94.28%, 96.07%, 94.7% successivement pour les Lot 109, 110, et 111.

En observant les résultats obtenus sur les 6 comprimés de chaque lot contrôlé, on constate qu'au bout de 45 minutes, tous les comprimés ont un pourcentage de mébévérine chlorhydrate dissoute supérieur à **Q+5** (75%) du 1<sup>er</sup> niveau de la teneur théorique. On conclut en se référant à la PE 8<sup>ème</sup> édition que les échantillons de la DESPAVINE mébévérine 100mg satisfont au test de dissolution.

### 4. Dosage

La densité optique de la solution témoin et des solutions testées a été déterminée à 263nm. Les densités optiques sont présentées dans la page suivante (Tableau 23):

## RESULTATS ET DISCUSSION

**Tableau 23:** Les DO obtenues et la masse moyenne des 10 comprimés contrôlés pour le test de dosage.

Echantillon	DO	moyenne	Masse moyenne du 10 Cp
<b>Témoin (le standard)</b>	0.523	0.521	/
	0.521		
	0.521		
	0.520		
<b>Essai 109</b>	0.519	0.518	251.5
	0.518		
	0.519		
<b>Essai 110</b>	0.521	0.520	254.4
	0.520		
	0.519		
<b>Essai 111</b>	0.523	0.522	251
	0.522		
	0.523		

Les densités optiques moyennes des 3 essais (109, 110, 111) sont les suivants : 0.518, 0.520, 0.522 respectivement. Elles nous montrent qu'elles sont très proches à la densité moyenne du standard (0.521).

Après l'application de la formule 6, les teneurs en mébévérine chlorhydrate contenues par les comprimés testés de chaque lot de la DESPAVINE mébévérine 100mg sont regroupés dans le tableau 24.

**Tableau 24:** Les teneurs en mébévérine chlorhydrate des comprimés testés des 3 lots.

Echantillon	Lot N°109	Lot N°110	Lot N°111
<b>Teneur en mébévérine Hcl en mg/Cp</b>	98.04	99.86	98.68

## RESULTATS ET DISCUSSION

Les teneurs moyennes en mébévérine chlorhydrate des 3 lots contrôlés comprises entre **95mg/Cp et 105mg/Cp**, on conclut que les teneurs moyennes en mébévérine chlorhydrate par comprimé de la DESPAVINE mébévérine 100mg sont conformes aux normes de la monographie interne de la société.

### 5. Contrôle microbiologique

L'observation générale des résultats révèle que les analyses montrent une absence totale de contamination. Sauf dans le lot 110 où il ya l'apparition d'une colonie de moisissure sur le milieu sabouraud-glucosé-gélosé pour la recherche des DLMT dans la dilution  $10^{-2}$ .

**Tableau 25:** Résultats de DGAT et DLMT et la recherche des germes spécifiques.

germes recherchés  N° De lot	DGAT (UFC/g)	DLMT (UFC/g)	<i>Escherichia coli</i>	<i>Saphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>	Salmonelles	bactéries gram- négatives résistantes aux sels biliaires
109	0	0	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence
110	0	$1 \times 10^2$	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence
111	0	0	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence

Les résultats sont caractérisés comme suit :

- Le DLMT et DGAT ont enregistré la présence d'une seule colonie de moisissure sur le milieu sabouraud-glucosé-gélosé dans le lot 110 ( $10^{-2}$ g/ml).
- La recherche d'*E. coli* a marqué l'absence totale des colonies rouges non colloïdes et par conséquent l'absence d'*E. coli*.
- Il y'a pas de développement de colonies jaunes/blanches entourées d'une zone jaune sur milieu Chapman, donc absence de *S. aureus*.
- L'incubation du milieu gélosé-cétrimide à 35°C n'a pas donné de colonies verdâtres et fluorescentes ce qui signifie l'absence de *P. aeruginosa*.
- Absence total de *C. albicans* sur le milieu sabouraud vu de l'absence de colonies blanches.
- La recherche des Salmonelles ne présente pas de croissance des colonies rouges bien développées, avec ou sans centre noir, donc les salmonelles sont absentes dans le médicament.

## RESULTATS ET DISCUSSION

- Absence de colonies sur le milieu indicatif vu de l'absence de bactéries résistantes aux sels biliars.

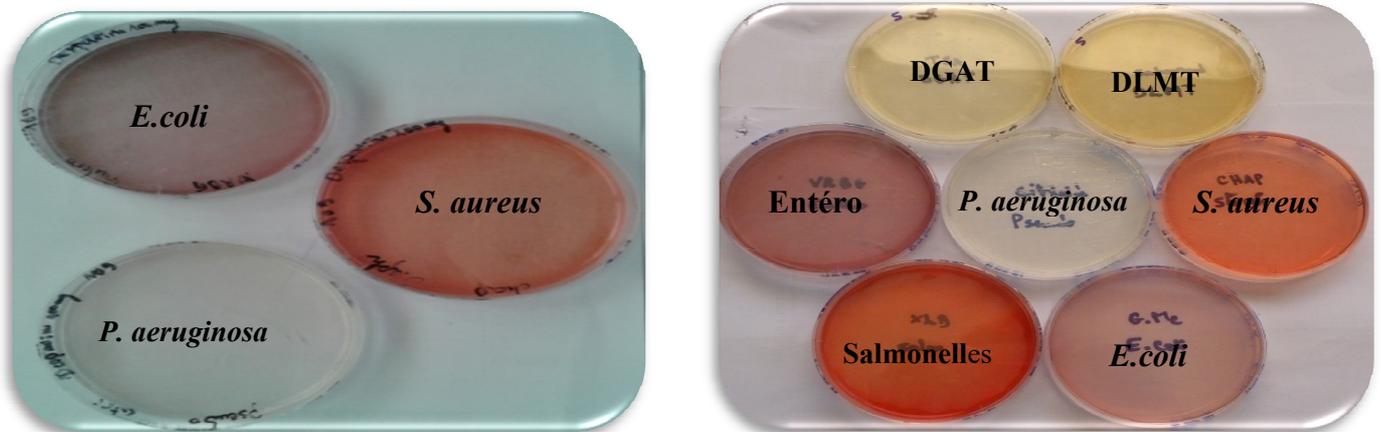


Figure 20: Résultats obtenus de la recherche des différents germes pour les lots 109 et 111.

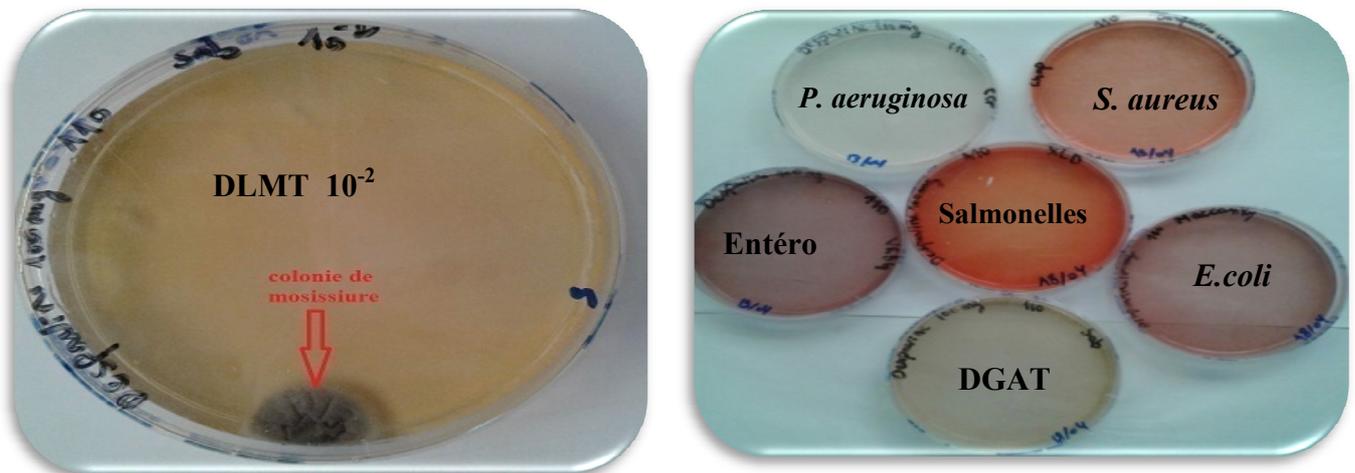


Figure 21: Résultats obtenus de la recherche des différents germes pour les lots 110.

On conclut alors en se référant à la PE 8<sup>ème</sup> édition que les échantillons de la DESPAVINE mébévérine 100mg satisfont aux exigences du contrôle microbiologique.

### III. Contrôle microbiologique de l'eau

La recherche de germes mésophiles aérobies viables nous a donné un nombre inférieur à 100 UFC/ml, donc en se référant à la Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition la qualité microbiologique de l'eau purifiée contrôlée est conforme.

Les résultats obtenus pour le contrôle de qualité de l'eau potable n'ont pas donné de virage de la couleur au jaune avec le trouble et n'ont pas produit de gaz dans la série de 9 tubes. On conclut alors que l'eau potable est conforme aux normes.

## RESULTATS ET DISCUSSION

Le tableau suivant est un tableau récapitulatif qui présente les résultats des différents tests réalisés afin de contrôler la qualité de la DESPAVINE mébévérine 100mg.

**Tableau 26:** Synthèse des résultats des tests réalisés sur la DESPAVIN mébévérine 100mg.

Analyses effectuées	Normes	Résultats
caractère	Comprimés pelliculés, ronds de couleur blanche et ne présentent aucune cassure ou tache.	Conforme
Masse moyenne	<b>240mg±5% [228mg à 252mg]</b> → Cp nu <b>255mg ±5% [242.25mg- 267.75mg]</b> → Cp pelliculé	Conforme
Test d'uniformité de masse	<b>MM ± 5% → 2/20</b> <b>MM ± 10% → 0/20</b>	Conforme
désagrégation	<b>≤ 15mn → Cp nu</b> <b>≤ 30mn → Cp pelliculé</b>	Les comprimés se désagrègèrent totalement à un temps inférieur aux normes
friabilité	<b>&lt; 1%</b>	Les pourcentages sont inférieurs à 1%
Dureté	<b>&gt; 3.50kg</b>	les comprimés ont une dureté supérieure à 3.5Kg
dissolution	<b>≥ 75%(Q+5)</b>	les comprimés ont un pourcentage de mébévérine chlorhydrate dissoute supérieur à (Q+5)
Identification par CCM	Correspond au R <sub>f</sub> et à la tache du témoin	Conforme
Dosage	Les teneurs moyennes en mébévérine chlorhydrate comprises entre <b>95mg/Cp</b> et <b>105mg /Cp</b>	Conforme
Dénombrement des germes aérobies totaux	le nombre de germes aérobies totaux ne doit pas dépasser le 10 <sup>3</sup> UFC/g	0UFC
Dénombrement des levures et moisissures totaux	le nombre des levures et moisissures totaux ne doit pas dépasser le 10 <sup>2</sup> UFC/g	Lot 109 → 0UFC/g Lot 110 → 1×10 <sup>2</sup> UFC/g Lot 111 → 0UFC/g
Recherche des <i>E. coli</i>	absence totale d' <i>E. coli</i>	Absence

CONCLUSION

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

Dans l'industrie pharmaceutique l'autocontrôle est une tâche très importante pour assurer aux consommateurs des produits d'une meilleure qualité ainsi que l'augmentation de rendement de la société.

Dans ce travail nous avons entamé les différentes analyses physicochimiques et microbiologiques réalisées au sein du laboratoire BIOGALENIC pour contrôler la qualité de DESPAVINE mébévérine 100mg en cours de la production « in process control » et sur le produit fini en se référant principalement à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition et la monographie interne de la société.

Les résultats des essais qui se résument essentiellement aux essais pharmacotechniques, physicochimiques et les tests microbiologiques obtenus ont montré que ce générique est de qualité satisfaisante, conforme aux spécifications décrites dans le dossier technique et répand aux exigences pharmaceutiques internationales.

La réalisation de ce stage professionnel nous donne une idée assez claire, sur le contrôle de qualité d'un produit pharmaceutique ainsi nous permis de développer une vision nécessaire sur la vie professionnelle et d'acquérir une expérience pour l'entrer dans le monde des industries.

Pour améliorer ce travail, il faudrait augmenter le nombre des formes pharmaceutiques contrôlées et conduire des analyses statistiques. Il serait intéressant de contrôler la qualité microbiologique et physicochimique des matières premières en utilisant plusieurs méthodes analytiques telles que l'infrarouge et la chromatographie liquide haute performance (CLHP).

# ANNEXES

# ANNEXES

## Annexe 1 : Bulletin d'analyse de la DESPAVINE mébévérine 100mg

A. 03 - 2601201010000  
 271316000  
 120108



### CERTIFICATE OF ANALYSIS

**Product:** MEBEVRINE HYDROCHLORIDE RP 2011

**Batch No.:** 249

**Client:** B.I.O. BUSINESS INTERNATIONAL OPPORTUNITY

**Shipment (Kg):** 240.00

**Manufacture:** 12/2012

**Packs:** 8

**Code:** 91470

**Re-test Date:** 12/2017

TESTS	SPECIFICATIONS	RESULTS
APPEARANCE	Crystalline powder White or almost white	Conforms
SOLUBILITY	Very soluble in water. Freely sol in Ethanol 96% Pract insol in Ether	Conforms
IDENTIFICATION		
IR spectrum	Conforms to St	Conforms
Chloride reaction	Positive	Conforms
TESTS		
Acidity (pH 3% sol)	4.5 to 6.5	5.82
Ether soluble extractive	Nb 265nm: Maximum 0.23	0.048
Non-tertiary amines	Complies	Conforms
Related substances (TLC)		
Veratric acid	Maximum 0.1 p.cent	< 0.1 p.cent
DDE	Maximum 0.5 p.cent	< 0.5 p.cent
Any unidentified impurity	Maximum 0.1 p.cent	< 0.1 p.cent
Loss on drying	Maximum 0.5 p.cent	0.18 p.cent
Sulfated ash	Maximum 0.1 p.cent	< 0.01 p.cent
ASSAY		
Potention. (on dried subs.)	99.0 to 101.0 p.cent	100.2 p.cent
ADDITIONAL TESTS		
Residual solvents (GC)		
Methylethylketone	Maximum 1200 ppm	598 ppm
Toluene	Maximum 800 ppm	7 ppm
Periodic test (1 in 5 batches)		
Platinum	Maximum 0.5 ppm	< 0.5 ppm

Released by QC on 10/01/2013  
 CoA issued on 01/08/2013  
 Signed by Quality Control

Pag. - 1/1

## ANNEXES

### Annexe 2 : Composants de milieux de culture recommandés

- Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja

Peptone pancréatique de caséine	15,0 g
Peptone papaïque de soja	5,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	1000 mL

- Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja

Peptone pancréatique de caséine	17,0 g
Peptone papaïque de soja	3,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Phosphate dipotassique	2,5 g
Glucose monohydraté	2,5 g
Eau purifiée	1000 mL

- Milieu liquide Sabouraud dextrosé

Dextrose	20,0 g
Mélange de peptone peptique de tissu animal et de peptone pancréatique de caséine (1:1)	10,0 g
Eau purifiée	1000 mL

- Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé

Dextrose	40,0 g
Mélange de peptone peptique de tissu animal et de peptone pancréatique de caséine (1:1)	10,0 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	1000 ml

-Milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose

Extrait de levure	3,0 g
Hydrolysate pancréatique de gélatine	7,0 g
Sels biliaires	1,5 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Glucose monohydraté	10,0 g
Gélose	15,0 g
Rouge neutre	30 mg
Violet cristallisé	2 mg
Eau purifiée	1000 mL

- Milieu d'enrichissement pour les entérobactéries- Mossel

Hydrolysate pancréatique de gélatine	10,0 g
Glucose monohydraté	5,0 g
Bile de boeuf déshydratée	20,0 g
Phosphate monopotassique	2,0 g
Phosphate disodique dihydraté	8,0 g
Vert brillant	15 mg
Eau purifiée	1000 mL

- Milieu liquide de MacConkey

Hydrolysate pancréatique de gélatine	20,0 g
Lactose monohydraté	10,0 g
Bile de boeuf déshydratée	5,0 g
Pourpre de bromocrésol	10 mg
Eau purifiée	1000 mL

- Milieu gélosé de MacConkey

Hydrolysate pancréatique de gélatine	17,0 g
Peptones de viande et de caséine	3,0 g
Lactose monohydraté	10,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Sels biliaires	1,5 g
Gélose	13,5 g
Rouge neutre	30,0 mg
Violet cristallisé	1 mg
Eau purifiée	1000 mL

## ANNEXES

- Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0

Phosphate monopotassique	3,6 g
Phosphate disodique dihydraté	7,2 g équivalent à 0,067 M de phosphate
Chlorure de sodium	4,3 g
Peptone de viande ou de caséine	1,0 g
Eau purifiée	1000 mL

- Milieu gélosé-cétrimide

Hydrolysats pancréatique de gélatine	20,0 g
Chlorure de magnésium	1,4 g
Sulfate dipotassique	10,0 g
Cétrimide	0,3 g
Gélose	13,6 g
Eau purifiée	1000 mL
Glycérol	10,0 mL

- Milieu d'enrichissement pour les entérobactéries-Mossel - Milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose

Hydrolysats pancréatique de gélatine	20,0 g
Chlorure de magnésium	1,4 g
Sulfate dipotassique	10,0 g
Cétrimide	0,3 g
Gélose	13,6 g
Eau purifiée	1000 mL
Glycérol	10,0 mL

Extrait de levure	3,0 g
Hydrolysats pancréatique de gélatine	7,0 g
Sels biliaires	1,5 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Glucose monohydraté	10,0 g
Gélose	15,0 g
Rouge neutre	30 mg
Violet cristallisé	2 mg
Eau purifiée	1000 mL

- Milieu gélosé xylose-lysine-désoxycholate - Milieu liquide d'enrichissement pour les salmonelles Rappaport-Vassiliadis

Xylose	3,5 g
L-Lysine	5,0 g
Lactose monohydraté	7,5 g
Saccharose	7,5 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Extrait de levure	3,0 g
Rouge de phénol	80 mg
Gélose	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

Peptone de soja	4,5 g
Chlorure de magnésium hexahydraté	29,0 g
Chlorure de sodium	8,0 g
Phosphate dipotassique	0,4 g
Phosphate monopotassique	0,6 g
Vert malachite	0,036 g
Eau purifiée	1000 mL

**Annexe 3** : Milieu de dissolution.

La préparation de 1l de milieu de dissolution se faire en mélangeant de :

- 1l d'eau purifiée.
- 112ml de NaOH (0.2M).
- 250ml de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.

### Annexe 4: Préparation des milieux de culture microbiologique.

- Préparation du bouillon TSB :

- Dans une fiole de 1l peser 30g de milieu TSB déshydraté
- Verser une quantité d'eau purifiée
- Agiter pour dissoudre la poudre
- Compléter le volume par l'eau purifiée
- Mesurer le ph à 25°C
- Faire dissoudre en chauffant, faire bouillir pendant 1 minute
- Repartir en récipient de 100ml
- Fermer les flacons hermétiquement
- Stériliser par autoclavage à 120°C 15 mn
- Vérifier le ph à 25°C après stérilisation
- Conserver a +4°C

- Préparation de la gélose TSG :

- Mettre en suspension 40g de milieu TSG dans 1l d'eau purifiée
- Mesurer le pH
- Chauffer en agitant fréquemment et faire bouillir pendant 1 mn
- Attribuer la quantité sur des flacons de 100ml
- Stériliser par autoclavage à 121°C pendant 15mn
- Mesurer le pH après stérilisation
- Conserver à +4°C

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Fabrication.2007**, Chapitre V, pp: 39-4.
- **A. Le Hir. 2001**, Contrôle de répartition dans les préparations présentées en unités de prises: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition, Masson, pp: 238-240.
- **A. Le Hir.2009**, Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9<sup>ème</sup> édition, Masson, pp: 4-8.
- **Bonnes Pratiques de Fabrication. 2011**, chapitre I, pp: 15-19.
- **C Abelli, O. Andriollo, L. Machuron, J.Y. Videau, B. Vennat, M.P. Pouget. 2001**, Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels generiques, Stp pharma pratiques vol 11, n 2, pp: 89-101.
- **Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. 2008**, enjeux et perspectives de l'environnement pharmaceutique en Algérie, pp: 22.
- **Dictionnaire Vidal. 2003**, Version électronique (CD-ROM).
- **Guide technique pour l'élaboration des Monographies. 2015**, Pharmacopée Européenne 7<sup>ème</sup> Edition, pp: 1-47.
- **J. Guirad. 1980**, L'analyse microbiologique dans les industries alimentaires, l'usine nouvelle, Paris, pp: 109-117.
- **F. Koissi joel. 2008**, Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline, Thèse doctorat, Université MOHAMMED V, Rabat.
- **Monographie interne de la société.**
- **Organisation Mondiale de la Santé. 1998**, Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : Recueil de directives et autres documents, vol 1, Genève.
- **Organisation Mondiale de la Santé. 2000**, Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits, Genève.
- **Pharmacopée Américaine (USP). 2009**, 27<sup>ème</sup> Edition.
- **Pharmacopée Britannique (BP). 2013**, 7<sup>ème</sup> Edition, Version électronique (CD-ROM).
- **Pharmacopée Européenne.2014**, 8<sup>ème</sup> Edition, Version électronique (CD-ROM).
- **P.Wehrlé. 2007**, Assurance qualité et bonnes pratiques de fabrication: Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique, Maloine, pp: 1-26.
- **R. Scriban. 1999**, Biotechnologie Tec & Doc, 5<sup>ème</sup> Edition, Paris, pp: 927.
- **S. Barbereau. 2006**, La contrefaçon des médicaments : un phénomène en pleine expansion, *Med Trop*; 66, pp: 529-32.
- **Y. Cohen. 1992**, Analyse pratique du médicament, Editions Medicales Internationales, Paris.

### LISTE DES ANONYMES :

- **Anonyme 1: 2016**. Réalisation Biogalenic. <http://www.biogalenicpharma.com/> (18.04.2017/19:51).
- **Anonyme 2: 2017**. Google Map data. <https://www.google.com/maps/place/Biogalenic.com/> (18.04.2017/19:51).



## RÉSUMÉ

---

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique stratégique qui gère l'élaboration, la production et la mise sur le marché des produits pharmaceutiques bien surveillés, bien contrôlés et conformes aux normes nationaux et internationaux.

L'objectif de ce stage professionnel a donc été de faire le point sur les différents essais pharmacotechniques (dureté, friabilité, uniformité de masse, désagrégation, dissolution), physicochimiques (identification par CCM, dosage) et microbiologique (DLMT, DGAT, la recherche de *E. coli*) existants pour le contrôle de la qualité de DESPAVINE mébévéérine 100mg.

Le générique DESPAVINE mébévéérine 100mg est un comprimé pelliculé, rond de couleur blanche et ne présente aucune cassure ou tache, la masse moyenne de ce comprimé se trouve dans les limites de  $[Mt \pm 5\%]$  de la masse théorique, c'est à dire dans l'intervalle  $255\text{mg} \pm 5\%$   $[242.25\text{mg} - 267.75\text{mg}]$ . Pour le test d'uniformité de masse, un seul comprimé parmi les comprimés testés s'écarte  $\pm 5\%$  de la masse moyenne et aucun comprimé ne s'écarte de  $\pm 10\%$ . D'un autre côté, tous les comprimés se désagrègent totalement à un temps inférieur à 30mn, ont une dureté supérieure à 3.5Kg et la perte de leur masse en cours du test de friabilité est inférieure à 1%. Pour le contrôle du principe actif, on a trouvé que le mébévéérine chlorhydrate se dissout dans le milieu de dissolution à un pourcentage supérieur à 70% et existe dans les comprimés testés à une teneur moyenne comprise entre 95mg et 105mg. Les échantillons testés ont montré presque la même valeur de  $R_f$  que la solution de mébévéérine chlorhydrate utilisée comme témoin et les taches détectées sous la lampe UV prennent presque la même position. Le contrôle microbiologique du comprimé se basant sur le dénombrement des germes aérobies totaux, ainsi le dénombrement des levures et moisissures totaux et la recherche des *E. coli* montre une absence de développement microbien sur tous les milieux de cultures, à l'exception du milieu sabouraud-glucosé-gélosé où il apparaît une colonie de moisissure dans le lot 110 ( $10^{-2}$ g/ml).

En se référant principalement à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, la pharmacopée britannique et la monographie interne de la société, les essais ont montré que les comprimés de DESPAVINE mébévéérine 100mg sont de qualité satisfaisante.

**Mots clés :** contrôle qualité physico-chimique, contrôle microbiologique, contrôle pharmacotechniques, DESPAVINE mébévéérine 100mg.

## ملخص

صناعة الأدوية هو قطاع اقتصادي استراتيجي يعمل على تطوير وإنتاج وتسويق الأدوية بعد مراقبتها وتوثيقها وفق معايير دولية ووطنية .

تهدف دورتنا المهنية إلى تحليل نوعية دواء ديسبافين ميبفيرين 100مغ بالوقوف على مختلف التجارب الفارماكوتقنية ( الصلابة, الهشاشة, وحدة الكتلة, التفكك, الذوبان), التجارب الفيزيوكيميائية ( التحديد البنيوي باستعمال كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة والمعايرة) والتجارب الميكروبيولوجية ( التعداد الكلي للجراثيم الهوائية, التعداد الكلي للخمائر والعفن والبحث عن بكتريا *E.coli*).

الدواء الجنييس ديسبافين ميبفيرين 100مغ هو قرص مغلف دائري أبيض لا تظهر عليه أية كسور أو بقع, يتميز بمتوسط كتلة ينحصر بالمجال 250مغ  $\pm$  5% [242.25 مغ - 267.75 مغ], أما بالنسبة لاختبار توحيد الكتلة فيوجد قرص واحد من الأقراص المختبرة ينحرف عن  $\pm$  5% من متوسط الكتلة ولا يوجد أي قرص ينحرف عن  $\pm$  10%. من جهة أخرى فإن كل الحبوب قد تحللت في وقت اقل من 30 دقيقة, وقد كانت صلابتهم أكبر من 3.5كغ وخلال اختبار التفكك كانت الكتلة المفقودة منهم أقل من 1%. وفيما يخص المادة الفعالة في الدواء فقد راقبنا أنها تتحلل في وسط الذوبان بنسبة 75% كما أنها تتواجد فالأقراص بمحتوى متوسط يتراوح بين 95مغ و 105مغ. كما أظهرت العينات التي تم فحصها أن لها نفس ثابت الإحتباس ( $R_f$ ) مقارنة بمحلول ميبفيرين كلوروهيدرات ( *mébévérine chlorhydrate*) المستعمل كوسيلة مراقبة كما أن البقع التي تم الكشف عنها بالأشعة فوق البنفسجية أخذت نفس اللون ونفس الموقع. المراقبة الميكروبيولوجية للحبوب تتركز أساسا على تعداد مجموع البكتيريا الهوائية, تعداد مجموع اللخمائر والعفن والبحث عن بكتيريا *E.coli* والتي أفضت إلى نتائج سلبية بالغياب التام للمكروبات في جميع أوساط التغذية المستعملة باستثناء الوسط *sabouraud-glucosé-gélosé* أين ظهرت مستعمرة من العفن.

اعتمادا على دستور الأدوية الأوروبي الطبعة الثامنة, على دستور الأدوية البريطاني والدراسة الداخلية للشركة, أثبتت نتائج الاختبارات أن الدواء الجنييس ديسبافين ميبفيرين 100مغ ذو جودة مرضية.

الكلمات المفتاحية:

مراقبة الجودة الفيزيوكيميائية, مراقبة الجودة الميكروبيولوجية, مراقبة الجودة الفارماكوتقنية, ديسبافين ميبفيرين 100مغ

## ABSTRACT

---

The pharmaceutical industry is a strategic economic sector that manages the development, production and marketing of well-monitored, well-controlled pharmaceutical products that comply with national and international standards.

The objective of this work placement was to review the various pharmacotechnical tests (hardness, friability, uniformity of mass, disaggregation, dissolution), physicochemical (identification by TLC, assay) and microbiological (DLMT, DGAT, research of *E. coli*) existing for the quality control of DESPAVINE mébévérine 100mg.

The generic DESPAVINE mébévérine 100mg is a film-coated tablet, white in color and has no breakage or stain, the mean mass of this tablet is within  $[Mt \pm 5\%]$  of the theoretical mass, that is to say In the range  $255\text{mg} \pm 5\%$   $[242.25\text{mg} - 267.75\text{mg}]$ . For the mass uniformity test, a single tablet among the tablets tested deviates  $\pm 5\%$  from the mean mass and no tablets deviate by  $\pm 10\%$ . On the other hand, all the tablets disintegrate completely at a time less than 30 minutes, have hardness greater than 3.5kg and the loss of their mass during the friability test is less than 1%. For the control of the active principle, it was found that the hydrochloric mébévérine dissolved in the dissolution medium in a percentage greater than 70% and exists in the tablets tested at an average level of between 95mg and 105mg. The samples tested showed almost the same  $R_f$  value as the hydrochloric meesterine solution used as a control and the spots detected under the UV lamp took almost the same position. The microbiological control of the tablet based on the total aerobic count, thus the count of total yeasts and molds and the search for *E. coli* shows an absence of microbial development on all the culture media, with the exception of the sabouraud medium -glucose-agar where there appears a colony of mold.

Referring mainly to the European Pharmacopoeia 8<sup>th</sup> Edition, the British Pharmacopoeia and the company's internal monograph, trials have shown that DESPAVINE mébévérine 100mg tablets are of satisfactory quality.

Keywords:

Physical and chemical quality control, microbiological control, pharmacotechnical control, DESPAVINE mébévérine 100mg.

<b>Nom et Prénom:</b> MAMERI Asmaa	<b>Date de soutenance :</b> 12/09/2017
<b>Nom et Prénom:</b> SEKHANE Houria	
<b>Titre :</b> Techniques d'analyse et contrôle qualité microbiologique et physico-chimique d'un produit pharmaceutique.	
<b>Résumé :</b>	
<p>L'industrie pharmaceutique est un secteur économique stratégique qui gère l'élaboration, la production et la mise sur le marché des produits pharmaceutiques bien surveillés, bien contrôlés et conformes aux normes nationaux et internationaux.</p> <p>L'objectif de ce stage professionnel a donc été de faire le point sur les différents essais pharmacotechniques (dureté, friabilité, uniformité de masse, désagrégation, dissolution), physicochimiques (identification par CCM, dosage) et microbiologique (DLMT, DGAT, la recherche de E. coli) existants pour le contrôle de la qualité de DESPAVINE mébévérine 100mg.</p> <p>Le générique DESPAVINE mébévérine 100mg est un comprimé pelliculé, rond de couleur blanche et ne présente aucune cassure ou tache, la masse moyenne de ce comprimé se trouve dans les limites de <math>[Mt \pm 5\%]</math> de la masse théorique, c'est à dire dans l'intervalle <math>255mg \pm 5\%</math> <math>[242.25mg-267.75mg]</math>. Pour le test d'uniformité de masse, un seul comprimé parmi les comprimés testés s'écarte <math>\pm 5\%</math> de la masse moyenne et aucun comprimé ne s'écarte de <math>\pm 10\%</math>. D'un autre coté, tous les comprimés se désagrègent totalement à un temps inférieur à 30mn, ont une dureté supérieure à 3.5Kg et la perte de leur masse en cours du test de friabilité est inférieure à 1%. Pour le contrôle du principe actif, on a trouvé que la mébévérine chlorhydrate se dissout dans le milieu de dissolution à un pourcentage supérieur à 70% et existe dans les comprimés testés à une teneur moyenne comprise entre 95 mg et 105 mg. Les échantillons testés ont montré presque la même valeur de Rf que la solution de mébévérine chlorhydrate utilisée comme témoin et les taches détectées sous la lampe UV prennent presque la même position. Le contrôle microbiologique du comprimé se basant sur le dénombrement des germes aérobies totaux, ainsi le dénombrement des levures et moisissures totaux et la recherche des E. coli montre une absence de développement microbien sur tous les milieux de cultures, à l'exception du milieu sabouraud-glucosé-gélosé où il apparaît une colonie de moisissure dans le lot 110 (<math>10^{-2}g/ml</math>).</p> <p>En se référant principalement à la Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition, la Pharmacopée British et la monographie interne de la société, les essais ont montré que les comprimés de DESPAVINE mébévérine 100mg sont de qualité satisfaisante.</p>	
<b>Mots clés :</b> Contrôle qualité physico-chimique, contrôle microbiologique, contrôle pharmacotechniques, DESPAVINE mébévérine 100mg.	
Société BIOGALENIC, la zone industrielle Zighoud Youcef 25000 Constantine.	
<b>Président de jury:</b> Mr. Nouredine KACEM CHAUCHE	<b>Prof. Univ. Constantine 1.</b>
<b>Rapporteur :</b> Mm. Aicha MADI	<b>MAA. Univ. Constantine 1.</b>
<b>Examinatrice :</b> Mm. Asma MOSBEH	<b>Dr. Univ. Constantine 1.</b>
<b>Maitre de stage :</b> Mme. BENLAHZIL Ilhem	<b>Société BIOGALENIC</b>
<b>Invité :</b> Mr. FERDJIOUI Samir	<b>Société BIOGALENIC</b>