

République Algérienne démocratique et populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur

Et de la Recherche Scientifique

Université des Frères Mentouri

Constantine 1



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم والبحث العلمي
جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

N° d'ordre :

Université des Frères Mentouri Constantine 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée

Spécialité: Bio- industrie, Analyse et Contrôle

Projet de fin d'études

En vue de l'obtention du

Diplôme de Master Professionnalisant

Contrôle qualité physico- chimique et microbiologique de
SIMEXANE 125/ 80 mg

Présenté par : MANA Khalil

Soutenu le : 13/07/2021

Jury d'évaluation :

Président de jury: Mem : BENCHIHEUB Meriem

Dr. Univ. Constantine 1

Promoter: Mr: Dinar Karim

Dr. Univ. Constantine 1

Examinatrice : Mem : GHORRI Sana

Dr. Univ. Constantine 1

Année universitaire : 2020-2021

Remerciements

Tout d'abord, je remercie beaucoup Dieu Tout-Puissant de m'avoir donné le courage, l'énergie et la volonté de faire ce petit et humble travail, qui est le fruit de nombreuses années de travail acharné et d'efforts de recherche, et de riches rencontres individuelles.

De plus, j'exprime mes sincères remerciements à ma famille qui m'a toujours soutenu et fait confiance en mes capacités pour m'offrir les meilleures conditions pour terminer mes études. Votre présence et vos encouragements sont l'un des meilleurs piliers de qui je suis aujourd'hui. Et le faire à l'avenir

Nous exprimons nos sincères remerciements à **M. Omar Meza**, PDG de Salem Laboratories Group. Je lui suis très reconnaissant de m'avoir reçu dans toutes les unités de production et de lui avoir fourni tout le matériel nécessaire à la réalisation de ce travail.

Je tiens également à remercier toute l'équipe de Contrôle Qualité du Laboratoire Salem, de leur manager à leur employé.

Je remercie également **Mme. BENCHICHEUB .M** professeur à l'Université de Constantine 1 qui a eu l'opportunité d'intégrer cette enseignante professionnelle, en la motivant à me perfectionner constamment, en partageant avec nous ses expériences et sa passion du savoir. Je la remercie sincèrement pour ses efforts, et au final c'est un grand honneur pour nous d'être à la tête du jury pour me défendre. Merci pour tout ce que vous avez fait.

Je remercie **Mme GHORRI .S**, professeur à l'Université de Constantine 1 d'avoir accepté la lourde tâche d'évaluer ce travail et de m'avoir fait part de ses suggestions.

Toute ma gratitude à **Monsieur Dinar Karim**. Professeur à l'Université de Constantine 1, d'accepter mes précieux conseils et mes précieux conseils et mon soutien indéfectible dans ce travail

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer notre plus profonde gratitude à tous ceux qui, en les aidant Permettez-moi et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse

Dédicace

Malgré le grand nombre de lettres, mais les mots corrects ne peuvent pas être formés, la plupart des mots ne peuvent pas exprimer la gratitude, l'amour, le respect et l'appréciation. Et aussi, c'est tout simplement que je dédie cet ouvrage à ma chère maman **Boudokha Nawara**, tant de phrases, aussi expressives soient-elles je ne saurais vous montrer le degré d'amour et d'affection que je ressens pour vous. Tu m'as rempli de ta tendresse et de ton affection tout au long de mon voyage. Tu n'as jamais cessé de me soutenir et de m'encourager tout au long de mes années scolaires, tu as toujours été à mes côtés pour me reconforter en cas de besoin. En ce jour inoubliable, pour vous et moi aussi, considérez ce travail comme un signe de ma plus profonde gratitude et appréciation. Que Dieu vous accorde santé, bonheur et longue vie afin que je puisse remplir mon rôle pour vous. À mon cher père, **Mana Abd ELBaqi**, peu de phrases et d'expressions, aussi éloquents soient-elles, peuvent exprimer ma gratitude et ma gratitude. Cela m'a inculqué le sens des responsabilités, de l'optimisme et de la confiance en moi face aux difficultés de la vie. Vos conseils me guident toujours vers le succès. Votre patience infinie, votre compréhension et vos encouragements sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter. Je vous dois qui je suis aujourd'hui et qui je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et vous ne serez jamais déçu. Que Dieu Tout-Puissant vous protège, vous bénisse avec la santé, le bonheur et la tranquillité d'esprit, et vous protège de tout mal. À mes chers frères **Boubaker, Zakaria et Islam** au benjamin de la famille, **Mohamed**, qui ont toujours été à mes côtés, et qui m'ont aidé à chaque étape de ma vie.

En mémoire de ma grand-mère à ma mère et de mon grand-père à ma mère, un souvenir qui a toujours été dans mon esprit et mon cœur, aujourd'hui je vous dédie ma réussite. Que Dieu vous fasse miséricorde dans son paradis éternel. De même pour ma grand-mère à mon père et mon grand-père à mon père que je n'ai pas vu de ma vie

Et à tous les membres de ma famille, jeunes ou vieux, proches de nous, et inversement, sans exception

Et à tous les professeurs qui ont travaillé dur pour acquérir des connaissances des premiers jours d'études au suivant, en particulier à un professeur qui me tient à cœur, **Salman Rahima**.

À tous les membres avec qui j'ai fait ce travail, sans oublier : **Moncef, Nassim, Yasmin, Zahra, Jamal, chaima, Rahim, Aqil, Rahil, Muhammad, Sabrina et Nasreen**

À tous mes amis, en particulier **Donia, Ziad, Abde Hafedh, Inès, Yasmine. A, Yasmine, B Ayman, Meriem, Chiraz, Rania, et Sami** sans oublier tous les élèves de ma classe.

Khalil

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

Table des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Liste des annexes	
Introduction	1
Revue bibliographique	
Chapitre I : Généralités	
I.1.1 Définition	3
I.2.1 Origines des médicaments	3
I.1.2.1 Origine végétale	4
I.1.2.2 Origine animale	4
I.1.2.3 Origine synthétique	4
I.1.2.4 Origine biogénétique	4
I.1.3 Composition d'un médicament	4
I.1.3.1 Principe actif	4
I.1.3.2 Excipient	5
I.1.4 Conditionnement	5
I.1.4.1 Conditionnement primaire	6
I.1.4.2 Conditionnement secondaire	6
I.1.4.3 Conditionnement unitaire	6
I.1.4.4 Articles de conditionnement :	6
I.1.5 Types de médicaments :	6
I.1.5.1 Médicament princeps :	6
I.1.5.2 Médicament générique :	7
I.1.6 Dénominations des médicaments	7
I.1.6.1 Nom chimique :	7
I.1.6.2 Dénomination Commune Internationale (DCI) :	8
I.1.6.3 Nom commercial, ou nom protégé :	8
I.1.7 Formes galéniques	8
I.2 Généralités sur les gélules	9
I.2.1 Définition de gélule	9
I.2.2 Définition la gélatine	9
I.2.3 Composition des gélules	9
I.2.3.1 Le contenant (l'enveloppe)	9
I.2.3.2 le contenu	10

Table des matières

I.2.4	Avantages et inconvénients	10
I.3	Présentation du médicament SIMEXANE® :	11
I.3.1	Présentation du médicament SIMEXANE® :	11
I.3.2	Effets thérapeutiques de SIMEXANE ®125/80 mg.....	11
I.3.3	Posologie et mode d'administration	11
I.3.3.1	Posologie	11
I.3.3.2	Mode d'administration	12
I.3.4	PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	12
I.3.4.1	Propriétés pharmacodynamiques	12
I.3.4.2	Mécanisme d'action.....	12
I.3.5	Composition du SIMEXANE® 125/80 mg :.....	12
I.3.5.1	Principe actif.....	12
I.3.5.1.1	Principe actif : siméticone	12
I.3.5.1.2	Principe actif : Phloroglucinol dhydraté.....	13
I.3.5.2	Excipients	14
Chapitre 2 : Contrôle qualité		
II.1	Contrôle pharmaceutique.....	15
II.2	Définition de la qualité	15
II.3	Assurance de qualité	15
II.4	Les référentiels.....	16
II.5	La Pharmacopée.....	17
II.6	L'autorisation de la mise sur marché AMM.....	17
II.7	Bonnes pratiques de fabrication industrielle (BPF).....	17
II.8	Contrôle de qualité d'un médicament.....	18
II.8.1	Contrôle Physico-chimique	18
II.8.1.1	Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC).....	18
II.8.1.1.1	Définition	18
II.8.1.1.2	Principe.....	19
II.8.1.2	Spectroscopie Infrarouge (IR)	19
II.8.1.2.1	Définition	19
II.8.1.2.2	Principe.....	19
II.8.1.3	Identification par chromatographie sur couche mince	20
II.8.1.3.1	Définition	20
II.8.1.3.2	Principe.....	20
II.8.1.4	Test d'uniformité de masse	20
II.8.1.4.1	Définition	20
II.8.1.4.2	Principe.....	21
II.8.1.5	Test de délitement ou désagrégation	22

Table des matières

II.8.1.5.1 Définition	22
II.8.2 Contrôle microbiologique	22
II.8.2.1 Pseudomonas aeruginosa :	22
II.8.2.2 Staphylococcus aureus :	22
II.8.2.3 Escherichia coli	23
II.8.2.4 Salmonella	23

PARTIE EXPERIMENTALE: MATERIEL ET METHODES

I. Présentation de la société LABO SALEM EL Eulma	24
II. Procédé de fabrication	27
II.1 Fabrication de l'enveloppe	27
II.1.1 Composition de l'enveloppe.....	27
II.1.2 Fabrication proprement dite	27
II.2 Remplissages des enveloppes.....	27
II.2.1 Préparation du mélange	27
II.2.2 Répartition du mélange	28
II.3 Processus de libération des principes actifs incorporés dans des gélules	29
III. Contrôle physico-chimique et microbiologique	30
III.1 Contrôle physico-chimique de SIMEXANE 125/80 mg	30
III.1.1 Contrôle physico-chimique de la matière première	30
III.1.1.1 Principe actif (Phluoroglucinol).....	30
III.1.1.2 Principe actif (Simeticon)	34
III.1.1.3 Contrôle des gélules vides	34
III.1.2 Contrôle physico-chimique du mélange	36
III.1.3 Contrôle physico-chimique du produit fini.....	40
III.2 Contrôle microbiologique de simexane125/80 mg	46
III.2.2 Contrôle microbiologique de produit fini	47
III.2.2.1 Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT).....	47
III.2.2.2 Dénombrement de moisissures et de levures totaux (DMLT)	47
III.2.2.3 Dénombrement des bactéries gram négative résistantes aux sels biliaires	47
III.2.2.4 Recherche des germes spécifiés.....	48

PARTIE EXPERIMENTALE: RESULTAT ET DISCISSIONS

I. Résultats et discussion physique chimique	50
II. Résultats et discussion microbiologique.....	64
Conclusion	65

Références bibliographiques

Résumé

Abstract

الملخص

Liste des figures

Figure 1 Les différentes Origines des médicaments	3
Figure 2: Boite de la gélule SIMEXANE ®125/80 mg	11
Figure 3: Structure chimique SIMETICONE	13
Figure 4: Structure chimique phloroglucinol dihydrate	14
Figure 5: Structure de l'Assurance Qualité des médicaments	15
Figure 6: Diagramme des 5M	16
Figure 7: L'industrie pharmaceutique LAB SALEM située à la zone industrielle d`el Eulma.	25
Figure 8 : Conception du laboratoire de contrôle de la qualité	25
Figure 9: Les procédés de remplissage des capsules	29
Figure 10: Les processus de libération du Principe actif incorporée dans la gélule	30
Figure 11: Principes actifs (phloroglucinol)	31
Figure 12 : Principes actifs (Simeticon).....	34
Figure 13: La phase mobile	37
Figure 14 : Les étapes de manipulation	38
Figure 15: Les étapes de manipulation	40
Figure 16: Enchantions de son étape	41
Figure 17: Les étapes de manipulation	43
Figure 18: récapitulatif des analyses microbiologique de la SIMETICONE 125/80mg	49
Figure 19: Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge PA phloroglucinol essai ..	51
Figure 20: Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge PA phloroglucinol référence SCR.....	51
Figure 21 : Formule brute de Phlorogrlicinol	51
Figure 22: Résulte de CCM PA phloroglucinol.....	52
Figure 23: Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge PA Simeticon essai	54
Figure 24: Formule brute de Simeticon	54
Figure 25 : Indentificatio de PA phloroglucinol par HPLC.....	58
Figure 26: Indentification de PA Simeticon par IR	60
Figure 27: Chromatogrammes du standard de la Phloroglucinol	62
Figure 28: Chromatogrammes de l'impureté de Phloroglucinol	62

Liste des Tableaux

Tableau 1: Classe des médicaments générique.....	7
Tableau 2: Classification des formes pharmaceutiques en fonction de l'état physique	8
Tableau 3: Les avantages et inconvénients de la forme gélule	10
Tableau 4: les excipients entrant dans la fabrication du Simexane 125/80mg®.....	14
Tableau 5: Exigences du test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne.....	21
Tableau 6: Les différentes activités et les objectifs du chaque unité du LABO SALEM ...	26
Tableau 7: L'échelle exprimant la solubilité d'une substance.....	31
Tableau 8: Représente de interprétation de résultats de VA	42
Tableau 9: Représente d'acceptation de résultats	43
Tableau 10: Proprete de sésytame	44
Tableau 11: Résultats du test visuel de la matière première Phloroglucinol dihydrate.....	50
Tableau 12: les résultats de test de pH et la perte à la dessiccation	52
Tableau 13: Résultats du test visuel de la matière première (Simeticone).....	53
Tableau 14: Résultats du contrôle des gélules vides	55
Tableau 15: Résumé de resultat de dosage (mélangé).....	57
Tableau 16: Pesée des gélules et temps de désagrégation de SIMEXANE 125-80 mg	58
Tableau 17: Résulate de injaction de essai et stondare de dosage Phloroglucinol	59
Tableau 18: Dosage de Simeticone donne produit fini.....	60
Tableau 19: Résultat uniformité de PA Phloroglucinol produit fini	61
Tableau 20: Résultat du contrôle microbiologique relatif à la SIMEXANE 125-80 mg	64

Abréviations

Principales abréviations utilisées (la liste n'est pas exhaustive) :

AMM : Autorisation de la Mise sur Marché

BPF : Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques De Laboratoire

CCM : chromatographie sur couche mince

DCI : Dénomination Internationale Commune

DGAT : Dénombrement des germes aérobie totaux.

DMLT : Dénombrement des moisissures, levures total

OMS : L'Organisation Mondiale de la Santé

Dge : dosage

Eau P : Eau purifiée

Gel: gélule

HPLC: High Performance Liquid Chromatography.

Min: minutes

IOS: International Organization of Standardization

IR : Infra rouge.

PSO : Produit Semi-Ouvert.

PA : Principe (s) actif (s)

PE : Pharmacopée Européenne

PF : Produit Fini.

Phloro : phloroglucinol dihydrate

Sime : simeticone

pH : Potentiel d'hydrogène.

® : Marque déposée

S.aureus: *Staphylococcus aureus*

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

E.coli : *Escherichia coli*

Liste des annexes

Annexe 1 : Equipements

Annexe 2: Réactive

Annexe 03 : Préparation milieu de culture

Annexe 04 : Résultat

Introduction

L'industrie pharmaceutique est une partie importante des systèmes de la santé dans le monde. Il regroupe de nombreux services et entreprises, publics et privés, qui découvrent, développent, fabriquent et commercialisent des médicaments pour la santé humaine et animale. Il repose principalement sur la recherche et le développement (R&D) de médicaments visant à prévenir ou traiter diverses maladies ou troubles.

Les médicaments jouent un rôle important dans la santé humaine car ils empêchent la propagation des maladies et améliorent la qualité de vie. Toute forme pharmaceutique nécessite la présence d'un ou plusieurs principes actifs qui doivent répondre aux trois critères: efficacité, sécurité et qualité, après formulation [1].

Pour cette raison, la qualité des médicaments est l'une des principales préoccupations des professionnels de santé et des patients, elle est déterminée par la maîtrise de tous les paramètres et propriétés pour assurer leur sécurité et amener le médicament au niveau des exigences de la maladie. Pour y parvenir, il est nécessaire d'évaluer les risques microbiologiques liés à sa présence.

Les agents pathogènes dans les médicaments représentent un risque majeur pour les patients et un défi pour les responsables de la sécurité sanitaire. Par conséquent, le contrôle de la contamination biologique dans l'industrie pharmaceutique reste une préoccupation constante et fait partie du contexte global de l'efficacité et de la sécurité des médicaments. Il est protégé par une série des contrôles désormais disponibles sur toute l'échelle de production (matières premières, environnement, main-d'œuvre, matériaux, processus) et même au niveau du produit final pour répondre aux exigences réglementaires.

En conséquence, les industries pharmaceutiques doivent maîtriser les propriétés physico-chimiques de leurs produits et la contamination biologique dans le contexte général de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments [2].

Le contrôle microbiologique et physico-chimique a évolué avec le développement de la biotechnologie. Ils sont présents tout au long de la chaîne de production et au niveau du produit fini pour répondre aux exigences réglementaires et aux normes de l'industrie [2].

L'objectif de ce travail d'étudier Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la SIMIEXANE 125/80 mg pour déterminer sa conformité avec les normes en vigueur et donc sa qualité.

En vue de rendre compte de la démarche scientifique adoptée, ce travail comportera trois parties.

La première partie comprend la revue bibliographique, elle constitue un aperçu général sur le médicament, généralités sur les gélules et enfin présentation de SIMEXANE et la Procédé de fabrication.

La deuxième partie de l'étude est consacrée aux le matériels et les méthodes utilisés pour faire le contrôle physico-chimique de la matière première, excipients et SIMEXANE 125/80mg (produit fini).

La troisième partie rassemble des différents résultats obtenus, l'objet d'une confirmation de la qualité du produit testé SIMEXANE 125/80 mg qui a le mérite de comparer nos résultats à ceux, déjà, développés par la pharmacopée européenne 8ème édition. Suivis de la discussion.

Partie

bibliographique

Chapitre I : Généralités

Jusqu'au vingtième siècle, les médicaments ont été découverts le plus souvent par le fruit du hasard ou de l'empirisme. De nos jours, pour la majorité, ils sont le résultat d'un long processus de recherche et de développement utilisant les dernières connaissances scientifiques et médicales pour créer des milliers de molécules naturelles ou de synthèse.

I.1 Définition

L'Organisation Mondiale de la Santé (L'OMS) donne une définition plus restrictive : « Toute substance ou produit qui est utilisé pour modifier ou explorer les systèmes physiologiques ou les états pathologiques pour le bénéfice de celui qui reçoit la substance »

Un médicament est une substance qui a des propriétés curatives ou protectrices chez l'homme ou un animal. Les maladies peuvent être traitées (médecine curative), atténuées (médecine palliative) et prophylactique (médecine préventive). Les médicaments peuvent remplacer Substances ou fluides produits par l'organisme ou matières auxiliaires à la suite de blessures causées par des micro-organismes ce qui permet l'introduction d'un médicament sous forme galénique, par exemple des comprimés ou des gouttes, afin de récupérer corriger ou modifier une fonction d'appartenance « physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » [3,4]

Et en générale : C'est toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

I.1.2 Origines des médicaments

Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses [5] Fig. 1

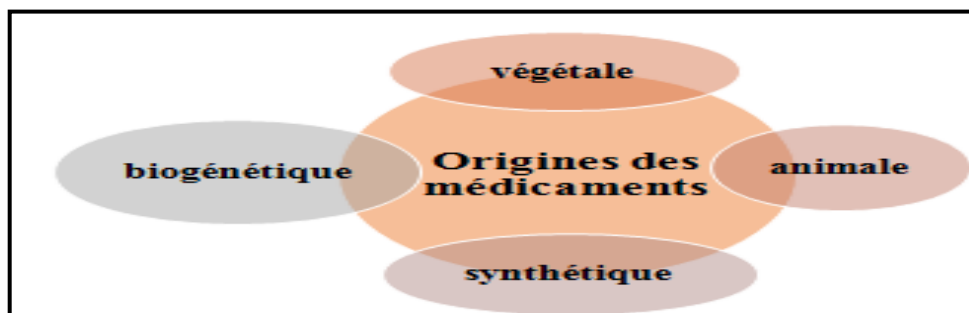


Figure 1 : Les différentes Origines des médicaments

1.1.2.1 Origine végétale

C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité. Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux

- **Les alcaloïdes:** tels que la quinine, strychnine morphine ;
- **Les gommes:** tels que les gommes pour suspension (arabique, adragante) ;
- **Les glycosides:** ils contiennent des sucres dans leurs structures chimiques, tels que la digitoxine. [5]

1.1.2.2 Origine animale

Extraits de sang humain tel que le fibrinogène ;

Hormones polypeptidiques extractives tel que l'insuline ; Enzymes tels que la trypsine, chymotrypsine. et les kinases et Ils existent des excipients pharmaceutiques tels que la lanoline [5].

1.1.2.3 Origine synthétique

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par : Synthèse totale ; Hémi-synthèses : tels que certaines pénicillines. [5]

1.1.2.4 Origine biogénétique

Les méthodes de génie génétiques sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtention des médicaments : elles permettent de fabriquer par les cellules vivantes.

Procaryotes ou eucaryotes des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain.

La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d'obtenir de nouveaux médicaments : Hormones, Facteurs de croissances. [5]

1.1.3 Composition d'un médicament

Tout médicament est composé de deux éléments [6].

1.1.3.1 Principe actif

Tout composant destiné à exercer un médicament ou un autre effet direct en relation avec le traitement de la maladie, le diagnostic de la maladie ou la prévention de la maladie.

C'est une molécule minérale, organique, naturelle ou synthétique, qui est la composition chimique la plus courante, qui, grâce aux propriétés pharmacologiques qu'elle possède, confère au médicament son activité thérapeutique. Travailler sur la structure ou les fonctions du corps humain ou animal. [6].

1.1.3.2 Excipient

Un excipient est tout ingrédient autre que l'ingrédient actif présent ou utilisé dans un médicament. Il agit comme support (composé ou base) du principe actif, ou entre en formation de support, et contribue ainsi à certaines caractéristiques du produit telles que la stabilité, l'aspect biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité par le patient, et la facilité de fabrication. La formulation du médicament se compose généralement de plusieurs excipients. Les excipients utilisés en pharmacologie sont très nombreux, qui sont cela s'explique d'une part par la diversité des propriétés physiques et chimiques des principes actifs, dont ils doivent être des auxiliaires, et d'autre part, par la diversité des rôles qu'ils ont à jouer

- Pour améliorer l'efficacité de l'ingrédient actif.
- Assurer la stabilité et donc le stockage jusqu'à la limite d'utilisation spécifiée.

Une seule propriété est commune à tous les excipients

L'inertie par rapport au principe actif, Inertie vis-à-vis des matériaux d'emballage et Inertie vers le corps [7].

Selon la pharmacopée européenne : « L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif » [8].

1.1.4 Conditionnement

De manière globale, le conditionnement équivaut à l'emballage d'un produit en général. Le conditionnement appliqué au médicament se définit comme :

- Ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriqué industriellement [9].

- Ensemble des éléments assurant la présentation d'un médicament terminé avant sa remise au public à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition [10,11].
- Ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours [12].

Dans le monde du médicament, on différencie le conditionnement en contact avec le médicament et le conditionnement qui n'est pas en contact avec le médicament et qui complète le premier.

1.1.4.1 Conditionnement primaire

Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (ex : plaquette, flacon, ampoule) [10, 13,14].

1.1.4.2 Conditionnement secondaire

Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (ex : étui) [13,14].

1.1.4.3 Conditionnement unitaire

Il correspond à la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient uni dose, destinée à l'administration au patient [15].

1.1.4.4 Articles de conditionnement

Ils correspondent à tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, excepté l'emballage pour le transport. Tout comme pour ce dernier, les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires, selon si ils sont en contact direct ou pas avec le médicament [16]

1.1.5 Types de médicaments

Les médicaments peuvent être classés en deux types :

1.1.5.1 Médicament princeps

Un médicament princeps ou médicament d'origine est un médicament mis au point par un laboratoire pharmaceutique qui en garde l'exclusivité jusqu'à expiration du brevet (environ 20

ans d'exploitation) ; Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention d'autorisation de la mise sur le marché (AMM) [17].

1.1.5.2 Médicament générique

Un médicament générique est une copie conforme du médicament original (princeps), dont les excipients sont changés selon les besoins du laboratoire générique.

Le médicament générique répond aux mêmes critères de qualité et de sécurité que les produits de référence et est contrôlé par agence nationale de la sécurité du médicament et des produits (l'AFSSAPS). Le médicament générique, peut être fabriqué et commercialisé sous un nom différent par des laboratoires pharmaceutiques agréés [18] ; [19].

- Classes des médicaments génériques

On peut distinguer 03 grandes classes des génériques qui peuvent être présentés comme suit

Tableau 1: Classe des médicaments générique

AUTO-GENERIQUE	ESSENTIELLEMENT SIMILAIRE	ASSIMILABLE
Même PA	Même PA	Même PA, sous une autre
Même dosage	Même dosage	forme chimique
Même forme galénique	Même forme galénique	Même dosage
Même (s) excipient (s)	Excipients différents	Galénique différente

1.1.6 Dénominations des médicaments

Un même médicament peut avoir plusieurs noms différents [20].

1.1.6.1 Nom chimique

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui compose à la formule chimique du PA, ce nom n'apparaît pas sur le conditionnement du médicament, exemple : 4-Thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2- acide carboxylique, 3, 3-diméthyle-6-[[[(5-méthyle-3-phényle-4-isoxazolyle)carbonyl]-amino]-7-oxo-, sel mono sodium, monohydrate, [2S-(2a, 5a, 6b)]- est le nom chimique de l'oxacilline 26 sodique.

1.1.6.2 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.

1.1.6.3 Nom commercial, ou nom protégé

C’est le nom sous lequel une firme pharmaceutique vend un médicament donné. Etant donné qu'elle dépense un certain budget pour la publicité autour de ce nom, ce nom sera protégé par un brevet, dont la durée est variable suivant les pays (de 10 à 99 ans), il y a par exemple près de 400 noms différents protégés de composés contenant de l'aspirine dans certains pays. Le nom commercial s'écrit avec un ® (ex. OXACARE®).

1.1.7 Formes galéniques

On appelle formes pharmaceutiques ou formes galéniques, est la présentation par physique du médicament qui permettent leur administration.

La nature de ces formes dépend de la voie d’administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie [21].

Les formes galéniques sont généralement regroupées sous quatre principales formes (tableau 2).

Tableau 2: Classification des formes pharmaceutiques en fonction de l’état physique

Formes Solides	Formes Liquides	Formes Semi-solides ou pâteuses	Formes gaz
Poudre	Solutions	Pommade	Gaz médicaux pour
granulés	Suspensions	Crème Gels	inhalation
Comprimé	Sirops	Pates	Aéro-dispesion /Aérosols
Gélule	Emulsion	Suppositoires	
Implants	Ampoule	Ovules	
	Goutte		
	Collyre		
	Les préparations		
	Injectables		

I.2 Généralités sur les gélules

Il existe de nombreux types de prise de médicaments, mais les modèles pour la voie orale représentent le pourcentage le plus élevé de formes pharmaceutiques.

Il est distribué entre les gélules et les comprimés. La capsule est une très ancienne émission de drogue, les gélules sont utilisées dans la pharmacie depuis les années 1840. Ces formes sont intéressantes pour masquer le goût ou l'odeur désagréable de certains principes actifs.

I.2.1 Définition de gélule

Les capsules sont constituées d'une enveloppe préfabriquée de deux parties cylindriques ouvertes à une extrémité et le fond de celle-ci est hémisphérique. Ils contiennent généralement une dose unitaire d'un ou plusieurs des ingrédients actifs.

En général, elle est insérée sous une forme solide dans l'une des deux parties puis la seconde est emboîtée dans la première «la coiffe», a un diamètre légèrement plus large que «le corps» qui est destiné à contenir le ou les principes actifs et les excipients.

La capsule est une forme d'utilisation facile aussi bien que pour les professionnels. Santé pour les malades. Il peut être ouvert en option après vérification du contenu et de la configuration de l'enveloppe et donc uniquement après consultation d'un professionnel de santé. Il est de taille limitée et ne convient pas aux poudres de très grande taille [22].

Afin de fabriquer des capsules, la gélatine doit être présente, et pour cela nous en donnons une petite définition et la source de son extraction.

I.2.2 Définition la gélatine

La gélatine est une protéine pure. Il est généralement obtenu au moyen de Hydrolyse acide partielle (type A) ou hydrolyse alcaline partielle (type B) des fibres Collagène 63, qui peut être constitué d'un mélange des deux types :

La gélatine peut recouvrir une gamme de produits aux propriétés différentes [23].

I.2.3 Composition des gélules

Le contenant de la gélule (l'enveloppe) et son contenu seront brièvement décrits

1.2.3.1 Le contenant (l'enveloppe)

La présence des ingrédients de l'enveloppe doit être justifiée, ainsi que leur quantité et leur grade. La sélection de la taille et de la forme doit être déterminée en fonction de la formulation

et de l'équipement utilisé. Le besoin d'identification de la gélule doit être discuté, en termes de couleur ou d'impression. La, couleur à un rôle important dans l'observance du patient.

En l'occurrence, la couleur de la gélule devrait être définie en fonction de son activité thérapeutique.

1.2.3.2 le contenu

La compatibilité de l'enveloppe avec le contenu de la gélule doit être établie, la nature hygroscopique de la formule doit être déterminée : une formule hygroscopique peut attirer l'eau de l'enveloppe de la gélule, ce qui peut impacter le principe actif (dégradation, polymorphisme), la formule (diminution du taux de dissolution) et la gélule (fragilité augmentée) [24].

1.2.4 Avantages et inconvénients

Les avantages et les inconvénients de la forme gélule sont récapitulés dans le **tableau 3**.

Tableau 3: Les avantages et inconvénients de la forme gélule [25], [26]

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Une mise au point simple; - la répartition de doses individuelles précises; - Permet l'administration de principes actifs à odeur ou saveur désagréable - Faciles à transporter - Faciles à administrer - Protégées de l'air et de la lumière ; - Obtention des gélules à action prolongée ; - Possibilité d'enrobages gastro-résistants ; - Nombre d'adjuvants réduit ce qui facilite les contrôles et la mise au point ; - Libération facile des principes actifs dans le tube digestif ; - Pour les enfants, les gélules peuvent être ouvertes et la poudre mélangée à une boisson - A l'officine, la forme gélule est facilement réalisée 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne sont pas fractionnables ; - On peut ouvrir une gélule et y mettre un autre produit ; - Les gélules reviennent plus chères que les comprimés ; - Conservation à l'abri de l'humidité ; - Elles se collent plus facilement à la paroi de l'œsophage (douleur sternale et parfois perforation) ; - Il faut les absorber avec de l'eau en position assise - Résistance aux manipulations moins bonnes que pour les comprimés

I.3 Présentation du médicament SIMEXANE® :

I.3.1 Présentation du médicament SIMEXANE® :

Les produits sélectionnés pour notre rapport sont des gélules: Boîte de 60 gélules, Marqué "Simexsane 125 / 80mg" comme indiqué dans l'image ci-dessous :

- SIMEXANE® est fabriqué par labo Salam à El Eulma Sétif.



Figure 2:Boîte de la gélule SIMEXANE ®125/80 mg

Il s'agit de gélules contenant 125 mg de siméthicone et 80 mg de Pluoroglucinol (principe actif), classées comme anti-flatulet associée à un antispasmodique non- et destinées uniquement à l'adulte (Pharmacopée européenne).

- SEMEXANE: C'est le nom de la marque.
- SIMETICON / PHLOROGLUCINOL: La Dénomination Commune Internationale (DCI).

I.3.2 Effets thérapeutiques de SIMEXANE ®125/80 mg

Ce médicament est utilisé chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans dans le traitement Traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme et diarrhée. [27].

I.3.3 Posologie et mode d'administration

I.3.3.1 Posologie

Pour adultes (plus de 15 ans) par voie orale uniquement. La posologie usuelle est d'une gélule de 125-80 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures. En cas d'augmentation de la douleur

ou de gaz élevé, reprendre le médicament à 125-80 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures sans dépasser 6 gélules par jour (soit 750-420 mg par gélules .jour). [27].

1.3.3.2 Mode d'administration

La voie d'administration indique la façon dont le médicament est administré au malade. Elle définit le mode d'acheminement du principe actif à son lieu d'action ; d'acheminement du principe actif à son lieu d'action, on distingue la voie générale et la voie locale.

- Voie orale.
- Avaler avec un peu d'eau. [27]

1.3.4 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

1.3.4.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique: ANTIFLATULENT ASSOCIE A UN ANTISPASMODIQUE NON-ATROPINIQUE [27].

1.3.4.2 Mécanisme d'action

- La siméticone crée un film protecteur et exerce un effet anti-flatulent. [27].
- Le phloroglucinol exerce une action antispasmodique [27].

1.3.5 Composition du SIMEXANE® 125/80 mg

Selon la Pharmacopée Européenne, le SIMEXANE® 125, 80mg mg est composé d'un :

1.3.5.1 Principe actif

1.3.5.1.1 Principe actif : Siméticone

La siméthicone est un composé de silicone utilisé pour la gestion des flatulences et des ballonnements, il soulage l'inconfort produit par la présence d'un excès de gaz dans le tractus gastro-intestinal, il a été approuvé par la FDA en 1952.

Depuis lors, il a été étudié pour être utilisé comme protecteur cutané, pour le traitement d'*Helicobacter pylori*, et plus récemment chez les athlètes d'endurance pour réduire les symptômes gastro-intestinaux liés à l'exercice, les chercheurs ont également étudié la siméthicone pour le traitement des coliques infantiles, mais ils ne l'ont pas trouvée efficace.

La siméthicone n'est pas utile pour l'iléus, l'occlusion de l'intestin grêle ou la constipation. Les autres causes de tels symptômes qui pourraient être liées aux calculs biliaires ou aux maladies cardiaques doivent être gardées à l'esprit lors de l'utilisation de la siméthicone.

Des signes et symptômes supplémentaires, tels que des vomissements, une hématochézie et une sensibilité abdominale sévère, nécessitent un examen plus approfondi, la siméthicone s'est également révélée sûre et bien tolérée en tant que composant d'un agent de contraste pour améliorer l'imagerie échographique dans l'abdomen. [28].

- ***Propriétés physico-chimique du SIMETICON***

Le Simticone est une substance active du Simexane de masse molaire 238,46 g/ mol. Il a les propriétés d'être un liquide visqueux, hydrophobe et alcoolique. Il porte plusieurs noms différents, dont le plus important : Siméthicone ; SIMÉTICONE ; Phazyme ; Antimousse A est la formule brute chimique : $C_6H_{18}O_4S_3$ [29].

Structure chimique 3D

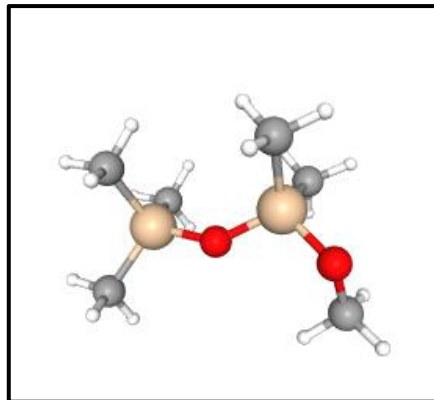


Figure 3: Structure chimique SIMETICONE

1.3.5.1.2 Principe actif : Phloroglucinol dihydraté

La 2^{ème} principe actif de SIMEXANE est « phloroglucinol dihydraté » nommé benzène-1,3,5-triol. c'est un composé organique aromatique, utilisé dans la synthèse de produits pharmaceutiques et d'explosifs C'est un dérivé des trois isomères du benzène triol et existe sous deux formes tautomériques: le 1,3,5-trihydroxybenzène qui a une structure de phénol et la 1,3,5-cyclohexanetrione appartient à la classe des médicaments appelés un antispasmodique utilisé dans des essais portant sur le diagnostic de la coloscopie [30]

- **Propriétés physico-chimique du phloroglucinol dihydraté**

Le phloroglucinol dihydrate est une substance active du Simexane de masse molaire 126.12 g/mol. Il a les propriétés d'être une poudre jaunâtre, hydrophobe, alcoolique très peu soluble dans l'éther, le n-hexane et le méthanol, et franchement soluble dans l'acétone et chloroforme. Il porte plusieurs noms différents, dont le plus important : Phloroglucinol dihydraté ; dihydrate de benzène-1, 3,5-triol ; 1, 3,5-trihydroxybenzène dihydraté ; 1, 3,5-benzénetriol, dihydraté est la formule brute chimique : $C_6H_{10}O_5$ [31]

Structure chimique 3D

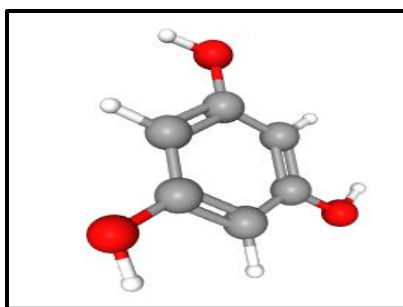


Figure 4: Structure chimique phloroglucinol dihydrate

I.3.5.2 Excipients

Les excipients de médicament sont récapitulés dans le **tableau 4**

Tableau 4: les excipients entrant dans la fabrication du Simexane 125/80mg®

Excipient	Catégorie	Rôle
Cellulose microcristalline	Diluant	agent liant en granulation humide
<i>L'AEROSIL 200</i>		la stabilité du principe actif
Talc	Lubrifiant	Son rôle est d'améliorer la fluidité de la poudre, ainsi que le glissement des particules pour faciliter le remplissage des gélules
<i>Neusilin</i>		
Eau purifiée.	Solvant	Il permet de lier les particules entre elles

Chapitre 2 : Contrôle qualité

II.1 Contrôle pharmaceutique

Le médicament est un produit de consommation utilisé pour un traitement à court ou à long terme. À cette fin, des méthodes de contrôle de la qualité sont nécessaires à toutes les étapes de la fabrication, des matières premières au produit fini.

La réglementation pharmaceutique oblige les fabricants à mettre en place un système d'assurance qualité et à appliquer les règles décrites dans les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits [32]. [33].

II.2 Définition de la qualité

Selon la norme ISO, la qualité est : « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites [34].

II.3 Assurance de qualité

L'assurance qualité est définie comme "l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité". L'assurance qualité a un rôle aussi bien dans la conception et le développement des médicaments, que dans l'acquisition des matières premières, l'importation et la fabrication industrielle des produits pharmaceutiques, ainsi que dans toutes les formes de distribution, y compris la vente de gros et de détail. Par conséquent, l'assurance de la qualité englobe toutes les bonnes pratiques (BPL, BPF, BPD...) [35].

L'assurance qualité reste toutefois toujours composée de plusieurs facettes telles qu'elles sont illustrée dans la **figure 5**.



Figure 5 :Structure de l'Assurance Qualité des médicaments

Et 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. [1].

- 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.

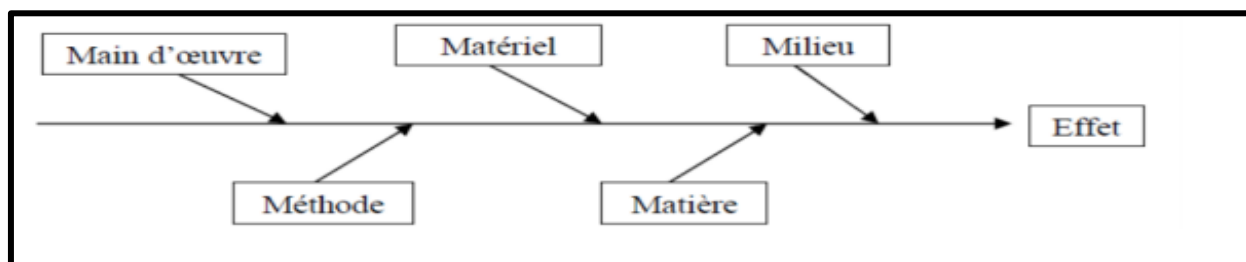


Figure 6:Diagramme des 5M

II.4 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. [36].

II.5 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. [37].

II.6 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 agréées 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. [37].

II.7 Bonnes pratiques de fabrication industrielle (BPF)

Dans un établissement pharmaceutique, la qualité des fabrications relève d'une « personne qualifiée » qui, en France, doit-être un pharmacien : le pharmacien responsable dont l'objectif

est de reproduire à des milliers, des centaines de milliers ou même des millions d'exemplaires, le prototype.

Ce problème est apparemment semblable à celui de tout industriel ; en réalité, il est d'une complexité rencontrée nulle part ailleurs en raison de la destination du produit-médicament et de l'infinie variété des facteurs qui interviennent dans l'activité de celui-ci.

Un pharmacien responsable doit pouvoir assurer que dans une boîte de médicament, prise au hasard à la sortie de son entreprise, le contenu correspond bien à la composition figurant sur l'étiquette, alors qu'il ne l'a jamais vue, pour pouvoir le faire, pour pouvoir assumer une telle responsabilité, il lui est devenu nécessaire d'avoir recours aux méthodes modernes de la gestion de la qualité qui ont conduit aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments. [36].

II.8 Contrôle de qualité d'un médicament

Le contrôle pharmaceutique est lié à la bonne gestion de l'échantillon, de sa réception par le laboratoire jusqu'à l'émission du rapport de résultats, car les résultats de l'analyse sont préservés et de plus en plus dans le futur des outils qui permettent de le prélever résolution [38].

Il consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques de l'entité et à comparer les résultats obtenus avec une spécification prédéterminée [33].

Quand l'Organisation mondiale de la santé attachait une grande importance à la sécurité et à l'auto-efficacité de ses principes actifs comparaison avec le côté pharmacien de la qualité des médicaments [39] ; et mon discrétionnaire et il a été divisé en 2 types :

II.8.1 Contrôle Physico-chimique

Il s'agit essentiellement, de l'étude des propriétés physicochimique du principe actif, article de conditionnement et d'autres produits qui rentrent en contact avec le médicament [33].

Il aura pour rôle de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il a pour but ainsi de vérifier de la substance annoncée (analyses qualitatives, réaction d'identification les plus sélectives possibles) et s'assurer de son bon usage [40].

II.8.1.1 Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)

II.8.1.1.1 Définition

La chromatographie liquide à haute performance est une forme moderne des méthodes chromatographiques, dont les intitulés sont rassemblés sous le vocable général de

chromatographie liquide sur colonne, qui, quel que soit le phénomène physique invoqué (adsorption, partage, échanges d'ions...).

L'HPLC a la possibilité de séparer et d'identifier les composés qui sont présents dans tout échantillon qui peuvent être dissous dans un liquide en concentrations infimes de l'ordre de parties par millier. Cette versatilité permet d'utiliser l'HPLC dans une variété d'applications industrielles et scientifiques comme, les produits pharmaceutiques, l'environnement, la médecine légale et les produits chimiques [41].

II.8.1.1.2 Principe

L'HPLC fait intervenir deux variables dans la séparation d'un mélange, la phase stationnaire c'est-à-dire la colonne, et la phase mobile c'est-à-dire le ou les solvants et les interactions entre notre mélange, les particules de la colonne et les solvants employés vont permettre une séparation qui pourra être optimisée en faisant varier surtout la composition de notre phase mobile.

Cette dernière est poussée avec pression (pompe) sur la colonne, entraînant le mélange à séparer, et c'est cette pression qui permet de faire passer le solvant à travers de très petites particules à une vitesse raisonnable, ce qui permet d'obtenir une haute résolution [42].

II.8.1.2 Spectroscopie Infrarouge (IR)

II.8.1.2.1 Définition

La spectroscopie d'absorption infrarouge, étudie les vibrations et les rotations des molécules, lorsqu'elles sont irradiées par une onde électromagnétique de fréquence comprise dans le domaine d'IR et la spectroscopie IR est une technique d'analyse qualitative d'une molécule, en déterminant la nature des liaisons chimiques présentes dans la molécule. [43].

II.10.1.2.2 Principe

Dans les molécules, les liaisons vibrent à une fréquence bien déterminée qui dépend des atomes de la liaison mais aussi de l'environnement de la liaison. Pour une fréquence donnée, ces liaisons rentrent en résonance : l'énergie apportée est alors consommée : les molécules absorbent et la transmission diminue.

Si on représente sur un graphe l'évolution de la transmission en fonction de la fréquence, ou plus généralement du nombre d'onde, on observe des variations ; chaque pic (chaque absorption) est donc caractéristique d'un certain type de liaison [43].

II.8.1.3 Identification par chromatographie sur couche mince

II.8.1.3.1 Définition

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) [37].

II.8.1.3.2 Principe

Est une méthode permettant de séparer les constituants d'un mélange et éventuellement de les identifier.

- Le mélange à étudier ainsi que les substances de référence sont déposés sur un support appelé phase stationnaire, dans le cas d'une chromatographie sur couche mince, il s'agit d'un gel de silice déposé en couche mince sur une plaque d'aluminium.
- Les dépôts sont entraînés par un solvant approprié (phase mobile ou éluant) qui migre par capillarité sur la plaque. Les constituants du mélange se séparent par migration différentielle, chacun d'eux est d'autant plus entraîné par l'éluant qu'il est plus soluble dans celui-ci et moins absorbé par la phase stationnaire.
- Après migration, les tâches incolores doivent être révélées. C'est la détection qui peut se faire par immersion dans un bain de permanganate de potassium ou encore par observation à la lumière UV (Ultra-violet) si la plaque de silice comporte un indicateur de fluorescence. X[37].

II.8.1.4 Test d'uniformité de masse**II.8.1.4.1 Définition**

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[1].

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 5, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage [37].

Tableau 5:Exigences du test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne.

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

II.8.1.5 Test de délitement ou désagrégation

II.8.1.5.1 Définition

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^{ème} édition [37].

II.8.1.5.2 Principe

L'essai de désagrégation est destiné à déterminer l'aptitude des capsules à se désagréger dans un temps prescrit en milieu aqueux et dans des conditions expérimentales bien définies.

II.8.2 Contrôle microbiologique

Les principes généraux d'assurance de la qualité s'appliquent au laboratoire microbiologique, dont l'objectif de contrôle microbiologique et de garantir certaine sécurité hygiénique, ou il dépend des microorganismes [44].

Ces microorganismes et les produits à niveau de contamination maîtrisés imposant des conditions particulières d'environnement, de manipulation et de contrôle [33]

II.8.2.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Le *Pseudomonas* (pyocyanique), [45]. [46] de la famille des *Pseudomonadaceae*, est un germe opportuniste pour lequel «l'eau c'est la vie». Chef de file des bacilles à Gram négatif non fermentants (BGNnF), aérobic stricte, il se développe plus facilement dans un environnement humide et sa température optimale de croissance est comprise entre 30 et 37°C. La peau saine, lipophile, se colonise mal par la bactérie à l'inverse des muqueuses en présentant une ambiance hydrophile (respiratoire, digestive, urinaire).

De nombreux facteurs peuvent se conjuguer, lui attribuant une virulence particulièrement importante: facteurs d'adhérence (pili, adhésine, flagelle), facteurs de multiplications (sidérophilines, alginates), facteurs d'infection et lésionnels (cytokines, phospholipases, exotoxine A et protéases actifs sur les tissu pulmonaire, vasculaire et oculaire).

II.8.2.2 *Staphylococcus aureus*

S. aureus est une bactérie de la division des firmicutes ; c'est une bactérie à Gram⁺ ; elle est présente une bonne croissance sur milieux usuels en 18-24 h (dans des températures de 7 °C à 48.5 °C avec un optimal de 30 °C à 37 °C et un pH de 4.2 à 9.3 avec un optimal de 7 à 7.5

[47].ayant l'apparence de petites baies, dont les colonies prennent une couleur dorée, d'où son nom (Staphylo : grappe, kokkus : baie, aureus : doré).

Cette bactérie, découverte par Sir Alexander Ogston en 1880 à Aberdeen (Écosse),[48].

II.8.2.3 *Escherichia coli*

Escherichia coli est La famille des *Enterobacteriaceae* (une famille hétérogène), elle comprend de nombreux genres bactériens qui sont rassemblés selon leurs caractères bactériologiques communs. Ce sont des bacilles à Gram négatif, non sporulés, ils sont aérobies- anaérobies facultatifs et se développent sur milieu ordinaire (18 à 24 heures à pH neutre à 37°C). Ils sont dépourvus d'oxydase, possédant une catalase et ont la faculté de fermenter le glucose en acides avec ou sans production de gaz, mais aussi de réduire les nitrates en nitrites.

Ils ont une mobilité variable en fonction de la présence ou non de [49].

II.8.2.4 *Salmonella*

Les salmonelles sont des entérobactéries du genre *Salmonella*, nommées ainsi en l'honneur du médecin vétérinaire américain Daniel Elmer Salmon même si l'homme qui a découvert le genre était Theobald Smith, qui travailla sous la direction de Salmon au Bureau of Animal Industry (BAI) dès 1884. [50]

Les salmonella sont des bactéries mésophiles, ayant une température optimale de croissance de 35/37°C [51], cependant les *Salmonelles* peuvent se multiplier de 5°C à 45/47°C avec une croissance nettement retardée par les températures inférieures à 10°C. [51]

Elles supportent une gamme de pH allant de 4,5 à 9,0 avec un optimum de 6,5 à 7,5. elles apparaissent comme des bâtonnets à Gram négatif, elles sont des bactéries mobiles grâce à de fins filaments [52].

Partie

Expérimentale

I. Présentation de la société LABO SALEM EL Eulma

L'unité de production des LABORATOIRES SALEM est localisée dans la zone industrielle d'El Eulma à 27 km de la ville de SETIF, l'emplacement est idéal pour une unité pharmaceutique.

Le site des Laboratoires Salem Eulma a été créé en 1999 par le Dr Rachid Salem, un pharmacien qui a préféré détourner une partie de son activité vers la fabrication de médicaments pour répondre à la forte demande des patients algériens et à la production extrêmement insuffisante de bourgeons. L'industrie pharmaceutique en Algérie.

Les Laboratoires Salem ont commencé à fabriquer des médicaments sous forme de suppositoires jusqu'en 2005, date à laquelle la forme sèche (comprimés, gélules) a été introduite après les investissements réalisés. [53].

En 2013, les laboratoires ont été restructurés et l'infrastructure a été entièrement modernisée pour les mettre aux normes européennes pour l'industrie pharmaceutique. L'entreprise est actuellement dirigée par le fils de son fondateur, le Dr Khaled Salem, docteur en radiologie [53].

En termes d'infrastructure (Figure 7), elle se compose de 3 bâtisses séparées qui abritent 05 unités de production indépendantes (cinq autres unités sont en cours de réalisation), s'étalant la surface globale du site : 10.000 m² localisée dans la zone industrielle d'El Eulma et le site se compose d'un certain nombre d'unités :

- Administration, département d'assurance qualité et laboratoire de contrôle qualité ;
Unité de production et zone de stockage
- Il y a aussi deux ateliers: formes semi-pâteuses et sèches :
- L'usine comprend deux ateliers, l'un pour la production de demi-pâtisseries et l'autre pour la forme sèche, qui ont été modernisés en termes d'installations, de bâtiments et d'équipements en 2013, grâce au renouvellement des investissements pour se conformer aux normes européennes.
- Il occupera toute la surface restante. Cette extension comprendra de nouvelles lignes de production qui augmenteront notre capacité. Enfin, plus de 400 mètres carrés ont été alloués pour mettre en place un grand laboratoire de R&D [53]



Figure 7: L'industrie pharmaceutique LAB SALEM située à la zone industrielle d'el Eulma.

Le laboratoire de Contrôle de la Qualité (Figure 8) (Logistique de contrôle de la qualité) est subdivisé en plusieurs unités fonctionnelles se compose de vestiaires :

Le département laboratoire de physico-chimie, le département de microbiologie et le laboratoire de contrôle en cours de fabrication (IPC).

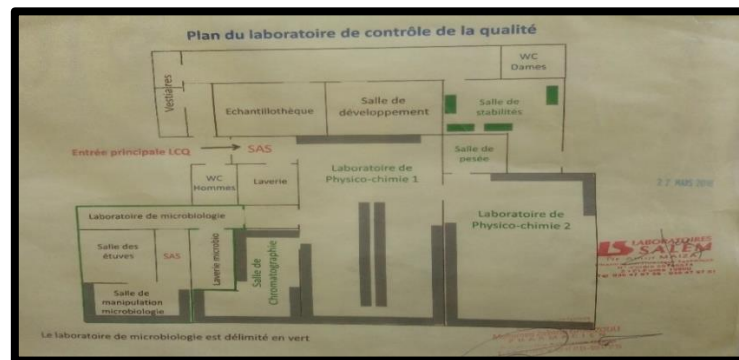


Figure 8 : Conception du laboratoire de contrôle de la qualité

Tableau 6: Les différentes activités et les objectifs du chaque unité du LABO SALEM

Laboratoires	Activités
<p>Laboratoire de contrôle microbiologique</p> <p>Réparti en plusieurs unités :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Une salle de stérilisation. -Une salle de préparation des milieux de cultures -Une salle de manipulation (ensemencement) et lecture. -Une salle de culture cellulaire. 	<ul style="list-style-type: none"> -Réalisation des analyses microbiologiques sur les matières premières et les produits finis. -Rédaction des comptes rendus d'analyses de contrôle microbiologique
<p>Laboratoire de contrôle physico-chimique</p> <p>Comporte plusieurs salles différentes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Une unité de contrôle comportant plusieurs chaînes HPLC, spectrophotomètre infrarouge et ultraviolet. -Une unité de développement de nouveaux produits. -Une unité de préparation et de manipulation physico chimique -Une salle de pesée. 	<ul style="list-style-type: none"> -Réalisation des analyses physicochimiques sur les matières premières et les produits finis. -Rédaction des comptes rendus d'analyses de contrôle microbiologique.
<p>Laboratoire de Contrôle en cours de fabrication « In process »</p> <p>cette unité comporte une grande salle munie de différents appareils de contrôle de qualité.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Assurance de la conformité des substances actives selon les spécifications. -vérification des procédés pendant la production et ajustement des procédés si nécessaire

II. Procédé de fabrication

Le procédé de fabrication des médicaments comporte deux étapes.

II.1 Fabrication de l'enveloppe

Fabrication en milieu industriel et à grande échelle par des fabricants spécialisés sur des machines très perfectionnée.

Il existe 08 numéros dont chacun correspond à une certaine capacité exprimée en ml. et il y a deux étapes :

II.1.1 Composition de l'enveloppe

C'est pratiquement de la gélatine pure avec une faible teneur en eau (12 à 15% environ) avec en plus éventuellement un opacifiant (oxyde de titane en générale), des colorants et des conservateurs autorisés [1].

II.1.2 Fabrication proprement dite

La fabrication des enveloppes se fait par le procédé du trempage. Elle réclame des conditions très strictes de températures, d'humidité.

Deux chaînes parallèles, l'une pour les corps, l'autre pour les coiffes, constituées de rangées successives de broches, sont trempées dans un bac contenant le mélange gélatineux, les broches ressortent du bain recouvertes d'une fine couche de gélatine.

La solidification de la gélatine commence à l'air libre et se poursuit dans un courant d'air de température et d'humidité déterminée.

Les coquilles séchées, sont ensuite découpées à la longueur voulue puis démoulées, permettant ainsi l'emboîtement des deux parties [54].

II.2 Remplissages des enveloppes

Pour assurer un remplissage optimal de gélules, certaines propriétés de poudre doivent être prises en considération granulométrie des particules, écoulement des poudres et Densité apparente et aptitude au tassement.

II.2.1 Préparation du mélange

Il peut s'agir de poudres ou de granulés enrobés ou non enrobés; il est très important que la poudre ou le granulé à répartir présente une bonne fluidité pour assurer un remplissage rapide

et régulier, cependant la fluidité peut être améliorée par addition de lubrifiants ou par granulation; aussi la granulométrie doit être adaptée à chaque appareil de remplissage et à chaque taille de gélules et la grosseur des particules doit être aussi régulière que possible [1].

II.2.2 Répartition du mélange

A l'officine une fois la poudre simple ou composée préparée, le remplissage se fait sur des appareils manuels ou gélules.

En général, ils sont constitués par une plaque perforée, destinée à recevoir les parties inférieures des enveloppes, les bords de celles-ci affleurant exactement au niveau supérieur des plaques et le remplissage se fait ensuite soit par arasage, soit par compressé-doseur.

L'opération de répartition terminée, un système qui varie d'un appareil à l'autre permet de soulever légèrement les demi-capsules pleines. Il suffit d'emboîter alors les demi-capsules supérieures [55].

Dans l'industrie, il est nécessaire de les placer dans des conditions strictes d'humidité relative ; 45 à 50% et de température ; 20 à 22°C, ceci à cause des enveloppes et de la fluidité de la poudre ou du granulé qui varie avec l'humidité.

Il existe plusieurs types de machines industrielles pour le remplissage des capsules, d'une façon générale, elles réalisent successivement les opérations suivantes [1].

Alimentation de la machine en enveloppes vides ;

Ouverture des enveloppes : Les enveloppes arrivent convenablement orientées devant des orifices qui ne laissent passer que la cupule de plus faible diamètre. Celle-ci est séparée de l'autre par aspiration [55].

- **Remplissage** : on peut citer ici cinq procédés différents de répartition volumétrique des poudres schématisés dans la figure 9.
- **Compressa-doseurs**: le principe est le même que celui qui est utilisé à l'officine pour le remplissage des cachets. C'est le procédé actuellement le plus utilisé,
- **Arasage** : les demi-capsules inférieures réparties sur des plateaux à alvéoles passent sous un sabot distributeur,
- **Arasage et tassement ou bourrage alternés** : c'est une amélioration du précédent, l'ajustement du dosage se fait par réglage de la marche des pistons,
- **Vis sans fin** : chaque déplacement d'une vis sans fin, placée à la partie inférieure de la réserve de poudre, entraîne un volume déterminé de celle-ci. Le volume déversé dans les

capsules est en fonction de l'angle de rotation de la vis. L'addition de diluant n'est pas nécessaire dans ce cas, mais on peut avoir intérêt à ajouter un lubrifiant.

- **Dosage en alvéoles** : le dosage de la poudre peut se faire par arasage et bourrage dans les alvéoles d'un disque qui, en tournant, vient déverser leur contenu dans les demi-capsules. Une variante consiste à remplir les alvéoles par aspiration de la poudre. Le déversement dans les demi capsules se fait ensuite avec de l'air comprimé,
 - Fermeture des gélules.
 - Ejection des gélules pleines hors des alvéoles à l'aide de poussoir ou d'air comprimé

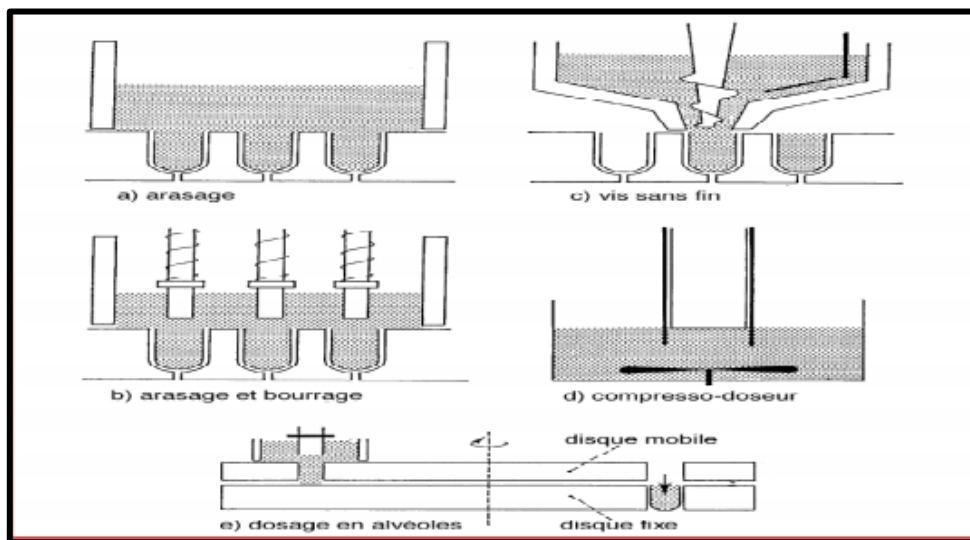


Figure 9: les procédés de remplissage des capsules

II.3 Processus de libération des principes actifs incorporés dans des gélules

Les étapes de libération du principe actif à partir de la gélule après son administration sont:

La première étape qui dure environ une minute et demie, consiste en la diffusion du milieu à travers la paroi gélatineuse.

Ce phénomène qui est indépendant de la nature du contenu de la capsule, aboutit à la rupture de l'enveloppe et au départ d'une ou plusieurs bulles d'air.

La solubilisation de la gélatine se poursuit tandis que le liquide pénètre par capillarité dans la poudre.

Après quelques minutes il ne subsiste qu'une masse agglomérée, qui peut rester dans cet état ou dans certaines conditions, il subit une dispersion en particules primaires.

L'importance du phénomène de dissolution dépend alors du stade atteint en raison de la surface exposée.

Enfin dans le cas de principes actifs peu solubles, cette étape conditionne la vitesse d'absorption (Figure 10) [54].

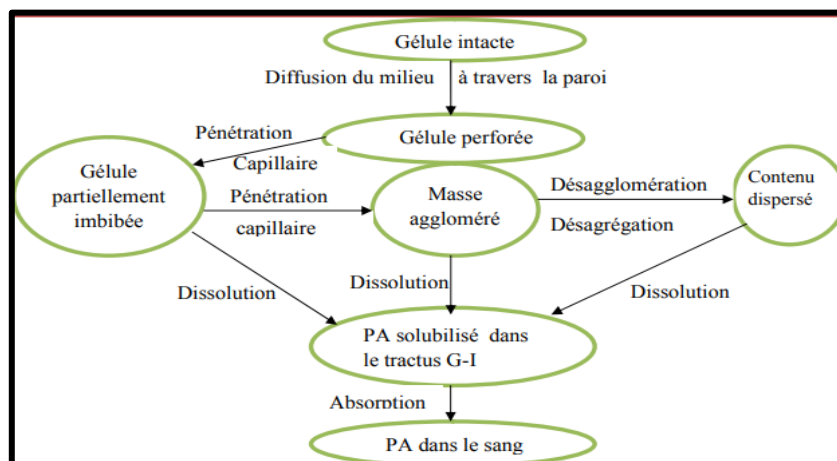


Figure 10 : les processus de libération du Principe actif incorporée dans la gélule

III. Contrôle physico-chimique et microbiologique

Les contrôles physico-chimiques et microbiologiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier sa qualité pharmaceutique mise sur le marché, ils sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques [36].

III.1 Contrôle physico-chimique de SIMEXANE 125/80 mg

Le contrôle de qualité physico-chimique de SIMEXANE 125/80 mg a été réalisé sur les matières premières, semi produits des étapes intermédiaires (mélange et POS) et le produit fini afin de garantir la conformité réglementaire du produit aux normes décrites dans la pharmacopée.

III.1.1 Contrôle physico-chimique de la matière première

Le contrôle physico-chimique de la matière première a été effectué en utilisant des tests d'identification et dosage (Spectroscopie IR) et des tests du dosage par CCM et outre des tests.

III.1.1.1 Principe actif (Phloroglucinol)

a. Caractères macroscopique

L'aspect de l'ingrédient actif (Phloroglucinol) figure 11 dans le lot SA200505 sous concentration a été examiné 100.06%. et sate Analyse effectuée par simple examen à l'œil nu de la substance.

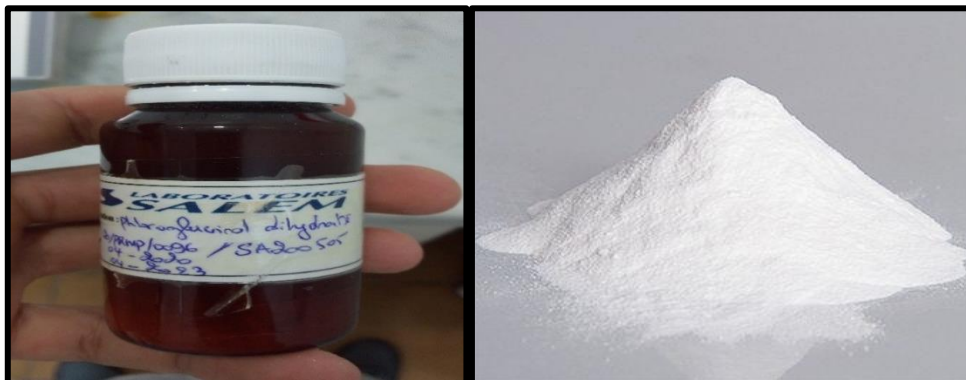


Figure 11: principes actifs (phloroglucinol)

Pour réaliser ce test, nous nous sommes basés sur l'échelle de solubilité exprimée dans la pharmacopée 6^{ème} édition. nous application cette test aussi donne le principe active Simeticone.

Tableau 7: l'échelle exprimant la solubilité d'une substance.

Termes descriptifs	Volumes approximatifs de solvants en ml / g de substance
-très soluble	<1
-facilement soluble	De 1 à 10
- soluble	De 10 à 30
-assez soluble	De 30 à 100
-peu soluble	De 100 à 1000
-très peu soluble	De 1000 à 10000
-pratiquement insoluble	>10000

Mode opératoire

- 0,01 g de phloroglucinol a été dissoute dans 100 ml d'eau pure.
- On a fait la même chose mais dans l'éthanol à 96% : dans un volume de 10 ml d'éthanol

b. Identification:

Les procédés analytiques, n'ont pas pour objet de permettre la confirmation absolue de la structure ou de la composition chimique du produit. Ils doivent permettre de vérifier, avec un niveau d'assurance acceptable, que le produit est conforme à la description figurant sur l'étiquette.

- **Identification 1 : Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge**

Applique cette test pour les toutes matières primaire (Simeticone ; Phloroglucinol) sauf la différence sur longueur de absorption

Mode opératoire

- l'appareil a été bien rincé avec de l'acétone pour éviter tout type de contamination.
- Le porte échantillon est placé entre la source et la couleur monochrome.
- Puis on a enregistré le spectre d'absorption.

- **Identification 2 : par chromatographie sur couche mince CCM**

Mode opératoire

▪ **Préparation des échantillons à analyser**

- Les solvants : méthanol R, chlorure de méthylène R ont été mélangé.
- Nous avons dissous 10 mg de prednisone dans le mélange solvant, puis complété jusqu'à 10 ml avec le mélange solvant.
- Nous dissolvons 20 mg de prednisone dans le mélange de solvants et complétons jusqu'à 20 ml avec le mélange de solvants.
- Nous avons créé une autre solution constituée de 10 mg de bétaméthasone SCR dans un mélange de solvants, puis diluée à 10 ml avec la solution témoin (A).

▪ **Préparation de la plaque CCM (phase stationnaire)**

Sur une plaque au gel de silice F254 pour CCM R, tracer la ligne de dépôt à environ 1 cm du bord inférieur, mettre des dépôts de 5µl des différents échantillons à analyser à distance égale sur la ligne de dépôt.

▪ Préparation de la phase mobile

On a Ajouté un mélange de 1:2 volumes d'eau R et de 8 volumes de méthanol R à un mélange de 15 volumes d'éther R et de 77 volumes de chlorure de méthylène R.

▪ Opération et révélation

La plaque a été disposée dans la cuve à chromatographie, on a attendu que le mélange de solvant arrive à environ un 1cm du bord supérieur. On a séché la plaque à l'air, puis la détection se fait par observation en lumière ultraviolette à 239 nm.

c. Essai

Les essais limités doivent permettre de vérifier l'absence ou la très faible teneur (limite) d'impuretés de synthèse ou d'extraction dans les matières premières.

- Perte à la dessiccation

C'est un test de teneur en humidité

Mode opératoire

La température du four souhaitée est réglée à 105°C pendant une heure et dans le bécher vide, j'ai pesé 1 g de phloroglucinol, à la fin de l'horloge, nous trouvons l'hygromètre.

- Détermination de pH***Mode opératoire***

On a rincé l'électrode du pH-mètre avec la solution (substance + solvant), nous avons plongé l'électrode dans un bécher contenant l'eau pure à analyser. et ensuite, nous lisons la valeur du pH.

- Dosage

Pour de déterminer la concentration du principe active

Mode opératoire

Nous avons dissous 0,600 g dans 50 ml d'eau. Titrer avec NaOH 1 M, en spécifiant le point final comme un potentiel. 1 ml de NaOH 1 M équivaut à 63,05 mg de C₆H₆O₃.

III.1.1.2 Principe actif (Simeticone)

a Caractères macroscopique

L'aspect de l'ingrédient actif (Simeticone) figure 12 dans le lot H033K16006 sous concentration a été examiné 98.40%. et sate analyse effectuée par simple examen à l'œil nu de la substance.



Figure 12 : principes actifs (Simeticon)

III.1.1.3 Contrôle des gélules vides

a Caractères macroscopique

L'aspect Gélule de taille n° 0 à tête corps de couleur chair gravé « LS » sur la tête et « Siméxane » sur le corps, contenant une poudre de couleur blanc cassé à légèrement jaunâtre

- **Test d'ouverture**

Test réalise sur 100 gélules, les gélules s'ouvre aisément

- **Inters changabilité.**

Test réalise sur 25 gélules

Chaque tête est enfantée sans difficulté à n'impute quel coups d'une autre gélule au semi du même lot

- **L'échangébilité**

Test réalise sur 25 gélules. Chaque tête est enfantée sans difficulté à n'impute quel coupes d'une autre gélule d'une liaison précédant

b Essais**- Poids moyen****Mode opératoire**

Peser 40 gélules vides. et faites la moyenne en divisant le poids par 40.

Le poids moyen doit être compris entre [90-102] mg, poids théorique = 96,5 mg

- La perte à la dessiccation

Il s'agit d'un séchage et d'un allumage continus et complets. Les termes « sec à masse constante » et « enflammé à masse constante » signifient que deux poids successifs diffèrent d'au plus 1 g, et le deuxième poids après une période supplémentaire de séchage ou d'allumage est respectivement proportionnel à la nature et à la quantité du résidu. Lorsque le séchage est décrit par l'une des expressions « en séchoir » ou « sous vide »,

Mode opératoire

Déterminer l'humidité à l'étuve à 100°C, pendant 2h en opérant sur 1g de gélule.

- Temps de désagrégation

Le temps nécessaire à la désintégration et à la libération de la substance active dans le corps humain (**Il s'agit d'un test que vous appliquez à la fois en pos et en produit fini**).

Mode opératoire

Nous avons immergé successivement 6 gélules dans les tubes de délitement, et nous les avons mis dans un godé contenant 1000ml de l'eau purifiée, maintenu à une température de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, afin de déterminer le temps moyen de désagrégation des gélules.

- Odeur

Sur le verre de montre d'un diamètre de 6 cm à 8 cm, étalez une fine couche de 0,5 g à 2,0 g de la substance à examiner. Après un certain temps, identifiez l'odeur ou vérifiez s'il n'y a pas d'odeur.

Mode opératoire

On laisse 10 capsules en gélatine vide dans un flacon en verre étanche pendant 24 h à une température comprise entre 30 et 70°C.

III.1.2 Contrôle physico-chimique du mélange

Le contrôle physico-chimique du mélange a été effectué en utilisant des tests d'absorption et dosage (Spectroscopie IR) pour le principe actif Simeticone et des tests du dosage par HPLC pour le principe actif Phloroglucinol.

a. Identification

- Identification1: Dosage principe actif (Phluoroglucinol) par HPLC

Afin de découvrir la concentration principe actif de Phloroglucinol doit être appliquée de HPLC.

- Conditions chromatographiques

Colonne : Octadécylsilylé C18, 5 μm longueur 10cm diamètre interne 4.6 mm

Phase mobile : 70% solution tampon / 30% méthanol HPLC.

Débit : 1.0 ml/min. **Température** : 25°C. **Détection UV** : 265 nm.

Volume d'injection : 5ul. **Temps d'analyse** : 5minutes.

Mode opératoire

- **Phase mobile** pour préparer la phase mobile obligatoire préparation tampon La solution tampon si une solution aqueuse à 1.36 g/l de potassium phosphate monobasique (KH_2PO_4) Ajuster à pH (3.0 ± 0.05 avec de l'acide phosphorique 85%).

Après la préparation de solution tampon elle mélange 70% avec 30% méthanol HPLC

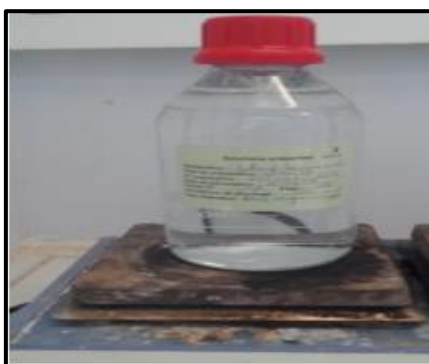


Figure 13: La phase mobile.

- **Préparation des solutions**

- **Solution standard**

Dans une fiole jaugée de 50 ml, on dissout 160 mg de fluoroglucinol dihydrogène avec 30 ml de méthanol. Il est ensuite placé sous ultrasons pendant 10 minutes, j'ai complété le volume de la fiole avec le même solvant puis transféré 5 ml de la dernière solution dans une fiole jaugée de 20 ml. Ensuite, le volume a été formé dans la phase mobile ; enfin, nous filtrons sur un filtre seringue de 0,45 µm.

NB : concentration théorique en Phloroglucinol Dihydrate de la solution étalon : 0.8 mg/ml

- **Solution essai**

On passe le contenu de 20 gélules de SIMEXANE 125/80 mg dans un mortier pour concassage fin et dans une fiole jaugée de 50 ml, on met 840 mg de poudre au poids exact (correspondant à la masse théorique du contenu de 2 gélules de SIMEXANE 125/80 mg) (Fig. 14a) ; puis on y ajoute 30 ml de méthanol et on mélange par agitation magnétique pendant 30 minutes, puis on complète avec le même solvant. (Fig. 14b), ensuite, nous filtrons la solution sur du papier filtre de 0,45 µm.

Nous avons pris 5 ml de la dernière solution et l'avons mis dans une fiole jaugée de 20 ml de capacité renforcée avec la phase mobile.

NB : Concentration théorique de Phloroglucinol dihydrate dans la solution à tester:0,8 mg/ml. Nous filtrons à nouveau la solution à travers un filtre seringue de 0,45 µm et la plaçons dans la HPLC seringue. (Fig. 14.c)

- **Calcul de la teneur en Phloroglucinol dihydrate :**

$$T(\text{Ph}) = \frac{\text{Aire E} \times \text{PT} \times \text{M} \times T(\text{phloro})}{\text{Aire T} \times \text{PE} \times 100}$$

T(Ph) : teneur en Phloroglucinol dihydrate exprimée en mg /gel ;

Aire E : surface de pic de Phloroglucinol dihydrate dans la solution essai ;

Aire T : surface de pic de Phloroglucinol dihydrate dans la solution standard ;

PE : poids de l'échantillon exprime en mg ;

PT : poids du témoin de Phloroglucinol dihydrate exprimé en mg ;

T (Phloro) : titre calcule du Phloroglucinol dihydrate exprimée en pourcentage ;

M : poids moyen du contenu des gélules exprimées en mg.

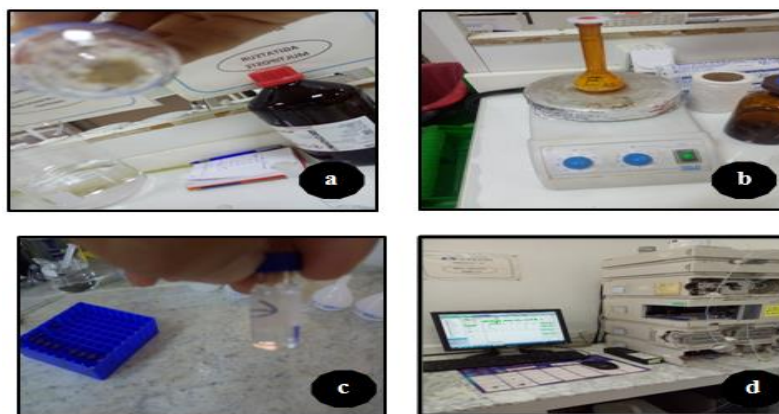


Figure 14 : Les étapes de manipulation

- **Identification: Dosage Principe actif (Simeticone) par IR**

Afin de découvrir la concentration principe actif de Simeticone doit être appliquée de Spectroscopie Infrarouge (IR).

Mode opératoire

- **Préparation des solutions**

- **Solution standard**

Dans un bécher Erlenmeyer de 250ml nous avons produit exactement 1250mg de Siméticone puis ajouté environ 295mg de SIMEXANE 125 / 80mg placebo (excipient + phloroglucinol) que nous avons inséré avec une cuillère au fur et à mesure qu'il était versé ; ensuite, nous avons ajouté 20 ml d'acide chlorhydrique 6N et laissé agiter pendant 10 minutes à l'aide d'un agitateur à ultrasons. ; laisser ensuite reposer pour permettre aux phases de se séparer et utiliser une ampoule à décanter de 100 ml, si nécessaire. ; après séparation 10 ml de la phase organique supérieure ont été prélevés et placés dans un tube à essai avec un bouchon en verre contenant 0,5 g de sulfate de sodium anhydre ; nous avons fermé le tube et mélangé vigoureusement pendant 30 secondes à l'aide d'un vortex, puis sur une centrifugeuse à 2000 rpm pendant 10 minutes.

- **Solution essai** ce test est réalisé sur 3 pesées de la même poudre

Le contenu de 20 gélules de SIMEXANE 1250/80 mg est d'abord vidé et placé dans une bouillie pour bien broyer en une poudre à l'aide d'un pilon, en transférant environ 420 mg de poudre (équivalent à 1250 mg de Simeticone) ml dans 250 ml. 20 ml de 6-azote HCl y ont été ajoutés pendant 5 minutes par ultrasons puis pendant 10 minutes sur un agitateur magnétique préchauffé à 50°C (Fig. 15a) ; ajouter à nouveau 50 ml de toluène finement filtré (10 ml de

toluène par lame de 25 mg de Simiticone); fermer hermétiquement la fiole conique et mélanger sur un agitateur magnétique préchauffé à 50 ° C pendant 30 min. (Fig. 15b)

Nous l'avons laissé au repos pour permettre aux phases de se séparer, en utilisant un entonnoir à décantation de 100 ml si nécessaire. (Fig. 15c), nous avons prélevé 10 ml de la phase organique supérieure et l'avons placé dans un tube à essai avec un bouchon en verre concassé contenant 0,5 g de sulfate de sodium anhydre. (Fig. 15d;e) Avec un tube bien fermé et mélanger vigoureusement pendant 30 secondes à l'aide d'un vortex, laisser reposer jusqu'à ce que la solution devienne limpide et enfin nous la mettons dans la centrifugeuse à 2000 rpm pendant 10 minutes. (Fig. 15).

- *Lecture*

Les spectres d'absorption infrarouge des solutions à tester et de la solution étalon sont enregistrés dans une cellule de 0,5 mm d'épaisseur de 1330 cm⁻¹ à 1180 cm⁻¹

L'absorption du Dimeticone est régénérée à partir de la bande à une longueur d'onde d'environ 7,9 µm (soit environ 1260 cm⁻¹) ; et puis appliquée la formule suivante pour calculer le dosage :

$$T (\text{Sime}) = \frac{\text{Abs E} \times M \times T(\text{dim})}{\text{Abs T} \times \text{PE} \times 100}$$

Abs E : absorbance de la Dimeticone dans la solution essai

Abs T : absorbance de la Dimeticone dans la solution standard

PE : poids de l'échantillon exprime en mg

T (Dim) : titre calculé de Dimeticone de Siméxane

M : poids moyen du contenu des 20 gélules exprimées en mg

NB₁ : calculer la moyenne des 3 dosages

NB₂ : Ces deux tests sont répétés lorsque le produit fini est apporté.

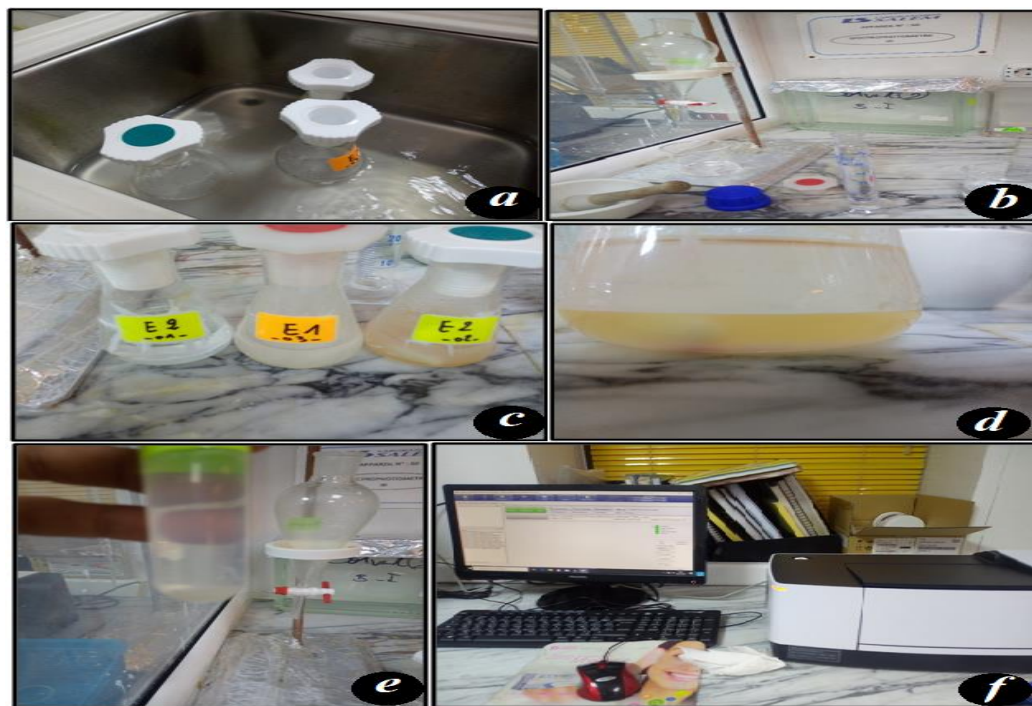


Figure 15: Les étapes de manipulation

IV.1.1.3 Contrôle physico-chimique du produit fini

Le contrôle physico-chimique du produit fini a été effectué en utilisant des tests aspect, la masse moyenne et temps de désagrégation, d'absorption et dosage (Spectroscopie IR) pour le principe actif Simeticone, des tests du dosage, uniformité de dosage et recherche des substances apparentées par HPLC pour le principe actif Phloroglucinol dihydrate

a Essais

- La masse moyenne

Mode opératoire

La masse moyenne est déterminée sur 20 gélules la masse doit être comprise entre 451.5 mg (420.2 mg \pm 7.5%), et la masse moyenne a été calculée selon l'équation:

$$Mm = \frac{\sum_{20}^1 M_{cp}}{20}$$

$\sum M_{cp}$: Ensemble des masses des gélules (mg).

Mm : la masse moyenne des gélules (mg).

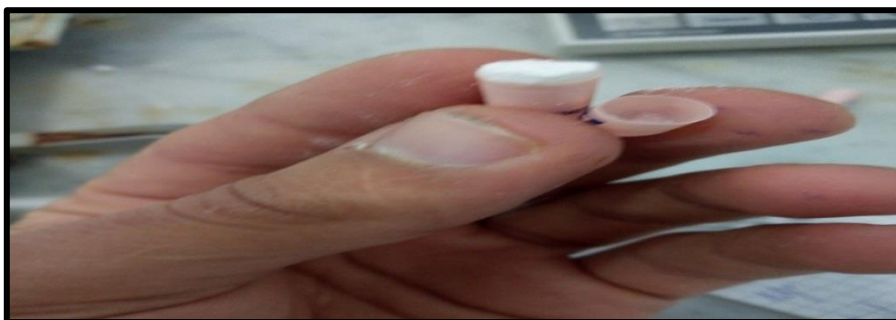


Figure 16: Enchantions de son étape.

b Identification:

- **Uniformité de dosage (Phloroglucinol dihydrate) par HPLC**

Pour estimer la quantité de phloroglucinol dihydrate dans une gélule

Mode opératoire

Solution tampon, phase mobile, solution standard et condition chromatographique sont les mêmes décrites déjà la méthode dosage

- ***Solution essai***

On sélectionne d'abord au moins 30 unités et déterminons le dosage de 10 unités individuelles (Fig. 17a) ; on met une capsule dans une fiole jaugée de 100 ml, on y ajoute 60 ml de la phase mobile, on mélange à grande vitesse à l'aide d'un agitateur préchauffé à 50°C pendant 30 minutes (Fig 17b) ; après 30 minutes on continue jusqu'à la capacité d'une fiole jaugée avec le même solvant ; enfin, nous filtrons les solutions à travers un filtre seringue de 0,45 µm et les injectons (Fig. 17c;d)

- ***Calcul de la teneur en phloroglucinol dihydrate***

On peut calculer la teneur en phloroglucinol dihydrate en utilisant la formule suivante :

$$T(\text{Ph}) = \frac{\text{Aire E} \times \text{PT} \times 100 \times T(\text{phloro})}{\text{Aire T} \times \text{Dge} \times 100}$$

T(Ph) : teneur en Phloroglucinol dihydrate exprimée en %.

Aire E : surface de pic de Phloroglucinol dihydrate dans la solution essai.

Aire T : surface de pic de Phloroglucinol dihydrate dans la solution standard.

Dge : dosage théorique en Phloroglucinol dihydrate dans une gélule (80 mg).

PT : poids du témoin de Phloroglucinol dihydrate exprimé en mg.

T (Phloro) : titre calculé du Phloroglucinol dihydrate exprimée en pourcentage.

M : poids moyen du contenu des gélules exprimées en mg.

- Interprétation des résultats

Calculer la valeur d'acceptation (VA) selon la formule suivante

$$VA = |M - X| + KS$$

M : valeur de référence

X : moyenne de teneurs individuelle, en pourcentage

K : constante d'acceptabilité si $n = 10 \rightarrow K = 2.4$, $N = 30 \rightarrow K = 2.0$

S : écart type de l'échantillon

T : teneur cible en substance active exprimée en pourcentage, sauf indication contraire, T est égale à 100 pour cent

Tableau 9: représente de interprétation de résultats de VA

M (cas 1)	Valeur	de	Si $98.5 \text{ cent} \leq X \leq 101.5$ Pour cent alors	M=X (VA=KS)
A appliquer lorsque $T \leq 101.5$	Référence		Si $X < 98.5$ pour cent alors	M = 98.5 pour cent (VA=98.5-X+KS)
			Si $X > 101.5$ pour alors	M=101.5 pour cent (VA=X-101.5+KS)
			Si $98.5 \text{ pour cent} \leq X \leq T$ Alors	M=X (VA=KS)
M (cas 2)	Valeur	de	Si $X < 98.5$ pour cent alors	M=98.5 pour cent (VA=98.5-X+KS)
A appliquer lorsque $T \geq 101.5$	référence		Si $X > T$ alors	M=T pour cent (VA=X-T+KS)

- *Résultats*

Tableau 10: représente d`acceptation de résultats

Etape 1 :	≤ 15.0
-valeur d`acceptation pour 10 unités (L1)	
Etape2 :	
-valeur d`acceptation pour 30 unités (L1)	≤ 15.0
- nombre d`unités en dehors de 0.75*M à 1.25*M	0
(1-L2*0.01)M à (1+0.01*L2) M	

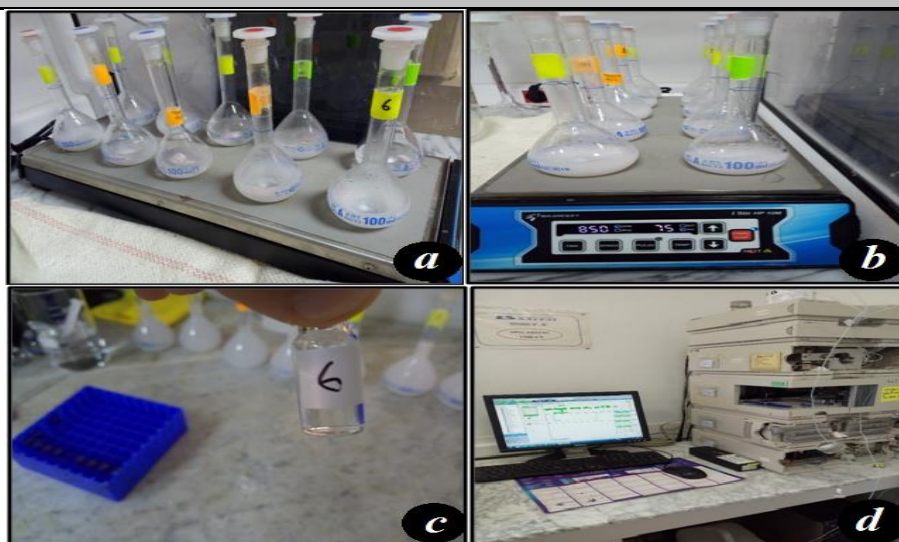


Figure 17: Les étapes de manipulation

- **Recherche des substances apparentées : (Phloroglucinol dihydrate) par HPLC**

Une méthode pour la quantification du taux des substances apparentées de phloroglucinol dihydrate

- *Conditions chromatographiques*

Colonne : Octadécylsilylé C18, 3 μm longueur 25 cm diamètre interne 4.6 mm

Débit : 1.0ml/min

Température : 25°C

Détection UV : 265nm

Volume d`injection : 20ul

Temps d`analyse : 40minutes

Phase mobile: phase A (tampon KH_2PO_4); phase B acetonitrile

Mode opératoire

- **Phase A :** Tampon phosphate pH= 3.0

Une solution de phosphate mono potassique KH_2PO_4 à **1.36 g/l** préalablement ajustée à un pH=3.0 \pm 0.05 avec l'acide phosphorique

- **Gradient**

- **Diluent :** 90% tampon à 1.36g/l ; 10% acétonurille

Tableau 11:proprete de sétyame

Temps : min	Phase A KH_2PO_4 1.36g/l	Phase B : acetonitrile
0	90	10
8	70	30
8-20	70-50	30-50
20-30	50	50
30-40	50-90	50-10

Préparation des solutions

- **Solution essai**

Dans une fiole jaugée de 10 ml, nous avons dissous 1050 mg de poudre de capsule vide SIMEXANE1250/80 mg dans 6 ml de méthanol et l'avons mélangé sous agitation ultrasonique pendant 15 minutes après avoir complété le volume avec le même solvant, filtré sur papier filtre 0,45 micron puis sur un filtre 0,45 μm seringue

Nous avons augmenté 5 ml de cette solution dans une fiole jaugée de 20 m et complété le volume avec le même diluant,

Concentration de phloroglucinol dihydraté : 5 mg/ml

- Solution témoin(a)

Dans une fiole jaugée de 100 ml, prélever 1 ml de la solution à tester préalablement diluée et y ajouter 6 ml de diluant sous agitation ultrasonique pendant 10 minutes, puis poursuivre le processus jusqu'à 10 ml du même solvant ; puis, à partir de la dernière dilution, 1 ml est porté jusqu'à 100 ml, et le maquillage est appliqué avec le même solvant.

Concentration finale de phloroglucinol dihydraté : 0,005 mg/ml.

- Solution d'identification

Dans une fiole jaugée de 10 ml dissoudre 5 mg de résorcinol (impureté B), 7,5 mg de fluoroglucoside (impureté D), 7,5 mg de 4-chloroisocinol (impureté K), 7,5 mg de 2,6-dichlorophénol (impureté I) 7,5 3, 5 mg de dichloroaniline (impureté L), 7,5 mg de pyrogallol (inclusion A) et 20 mg de fluoroglucinol dihydraté de référence, et après avoir bien mélangé, prélever 2 ml de cette solution et la mettre dans une fiole jaugée de 20 ml et la mettre en forme avec le diluant.

Concentration finale en phloroglucinol dihydrate : 0.02 mg /ml

Concentration finale en impureté B : 0.02 mg /ml

Concentration finale en impureté A : 0.02 mg /ml

Concentration finale en impureté D : 0.0075 mg /ml

Concentration finale en impureté K : 0.0075 mg /ml

Concentration finale en impureté I : 0.0075 mg /ml

Concentration finale en impureté L : 0.0075 mg /ml

Nous filtrons les solutions finales sous filtres seringues de diamètre 0,45 µm, Ensuite, nous les injectons directement: 1 fois de diluant ; 2 fois la solution d'identification ; 1 fois le diluant

3 fois la solution témoin (a) ; 2 fois la solution essai

Calcul : en pourcentage

Impureté spécifiques : Impureté A, D, K, I et L

$$\% \text{ Impureté} = \frac{\text{Aire impureté (E)}}{\text{Aire phloro(a)}} \times \text{facteur} \times \frac{C(a)}{C(E)} \times 100$$

Impureté non spécifiques : Impureté B et autres impuretés

$$\% \text{ Impureté} = \frac{\text{Aire impureté (E)}}{\text{Aire phloro(a)}} \times \frac{C(a)}{C(E)} \times 100$$

Aire impureté (E) : aire de l'impureté dans la solution à examiner

Aire Phloro(a) : aire de phloroglucinol dihydrate dans la solution témoin (a)

Facteur : facteur de correction

C(a) : concentration de phloroglucinol dihydrate dans la solution témoin (a)

C(E) : concentration du phloroglucinol dihydrate dans la solution examinée

- **Uniformité de masse**

Une méthode pour le contrôle de l'uniformité de masse pour les préparations présentées en unités de prise.

Lorsqu'un essai d'uniformité de teneur est prescrit, l'essai d'uniformité de masse n'est pas exigé.

Mode opératoire

On pèse 20 gélules après calculer la masse moyenne, la masse moyenne multipliée en s'écartant par $\pm 7.5\%$ ou $\pm 15\%$.

- **Étanchéité**

Des tests sont effectués pour voir s'il y a des défauts dans l'emballage du médicament.

Mode opératoire

Les cartes hermétiques aux médicaments sont placées dans un contenant de colorant ; Puis fermez le récipient avec un couvercle et appliquez une pression 4 bar pendant minutes

III.2 Contrôle microbiologique de simexane 125/80 mg

Le contrôle microbiologique de SIMEXANE 125/80mg a été effectué sur les matières premières et le produit fini. Ce contrôle a pour but de dénombrer les germes aérobies totaux ainsi que la recherche spécifique d'*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* afin d'assurer une bonne qualité hygiénique et éviter le danger des contaminations microbiennes.

III.2.2 Contrôle microbiologique de produit fini

Le contrôle microbiologique du produit fini exige la préparation de la solution suivante : 10g de Le SIMEXANE125/80 lg (équivalent de 10 gélules) ont été ajoutées dans 90 ml du tampon peptoné au chlorure de sodium pH 7 (TSE) **solution a** (annexe 3) et homogénéisées à l'aide d'un vortex Après avoir été placé dans Bain Marie pour dissoudre la capsule et dissoudre le principe actif dans la solution

Le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, le dénombrement de moisissures et de levures ainsi que la recherche d'Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa et Salmonelle ont été effectuées selon les mêmes protocoles utilisés pour l'analyse microbiologique de Simeticon et Phloroglucinol dihydrate (principes actifs).

III.2.2.1 Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)

Mode opératoire

Dans chaque plaque (15 ml) mettre environ du milieu gélosé avec de la caséine, de la peptone de soja (Annexe 3) et des graines de soja conservées à 45°C. Transférer (0,1 ml) de l'échantillon préparé dans deux boîtes de Pétri, puis agiter l'échantillon jusqu'à laisser refroidir à température ambiante, puis incubé à (37°C) pendant 5 jours (plaque inversée).

NB : La gélose Tryptone-Soja (TSA) est un milieu d'utilisation générale, permettant la croissance et l'isolement d'une grande variété de microorganismes

III.2.2.2 Dénombrement de moisissures et de levures totaux (DMLT)

Mode opératoire

Nous avons prélevé une boîte de Pétri et environ (15 ml) de Sabour and Dextrose Agar (SDA) (C) en milieu gélosé (Annexe 3) et homogénéisé. Puis on met dans chaque coupelle (0,1 ml) de l'échantillon précédent ; Puis laisser refroidir puis incubé 5 jours à 25°C (plaques inversées)

III.2.2.3 Dénombrement des bactéries gram négative résistantes aux sels biliaires

Mode opératoire

On prépare l'échantillon comme décrit dans (DGAT) mais en utilisant du milieu liquide A et on mélange l'échantillon préparé jusqu'à ce qu'il devienne homogène et on le met dans l'incubateur à une température de 20-25°C pendant 2-5 heures, après l'incubation période, nous avons prélevé 10 ml de son contenu dans la solution et injecté dans 100 ml de milieu (I) (Supplément 3). Nous avons ensuite été à nouveau incubés à 30-35 °C pendant 24 à 48 h. Ensuite, nous avons divisé l'échantillon sur milieu gélosé (F) (Annexe 3) et incubé une dernière fois à 30-35°C pendant 18-24 heures.

III.2.2.4 Recherche des germes spécifiés

a) *Escherichia coli*

Mode opératoire

De la solution précédente nous prélevons 10 ml et le mettons dans 100 ml de milieu liquide (A) et l'incubons à 30-35°C pendant 18-24 heures, après incubation, 1 ml du contenu est prélevé et placé dans 100 ml de milieu liquide (G) (Annexe 3.), incubé à nouveau à 44-42°C pendant 18 à 72 heures, puis on répartit sur deux plaques de milieu gélosé (H) (Annexe 3) En bon, on incube A à 30-35°C pendant 18-72 heures.

b) *Staphylococcus aureus*

Mode opératoire

Nous avons pris 10 ml de la solution et l'avons mis dans 100 ml de milieu liquide A. Nous l'avons mélangé jusqu'à homogénéisation et l'avons incubé à 30-35 °C pendant 18 à 24 heures puis l'avons pulvérisé sur milieu gélose de Chapman (O) 3). Incuber à nouveau à 30-35°C pendant 18-72 heures.

c) *Salmonelles***Mode opératoire**

On pèse 10 grammes du produit final à analyser et on le met dans 100 ml dans un milieu liquide contenant de la caséine et de la peptone de soja, on mélange bien en chauffant à une température ne dépassant pas 40°C pendant une durée inférieure ou égale à 30 minutes., après homogénéisation l'échantillon est préparé et incubé à 30-35 °C pendant 18 à 24 h.,après 24 h du mélange pack, nous avons prélevé 0,1 ml d'extrait et l'avons placé dans 10 ml dans du milieu d'enrichissement (I) (Supplément 3), nous répétons à nouveau le processus d'incubation à une température de 30 à 35 ° C pendant 18 à 24 heures, nous vidons l'échantillon précédent après la période d'incubation dans du milieu gélosé (J) (Supplément 3), nous l'incubons à nouveau à 30-35°C pendant 18-48 heures, puis lisons les résultats

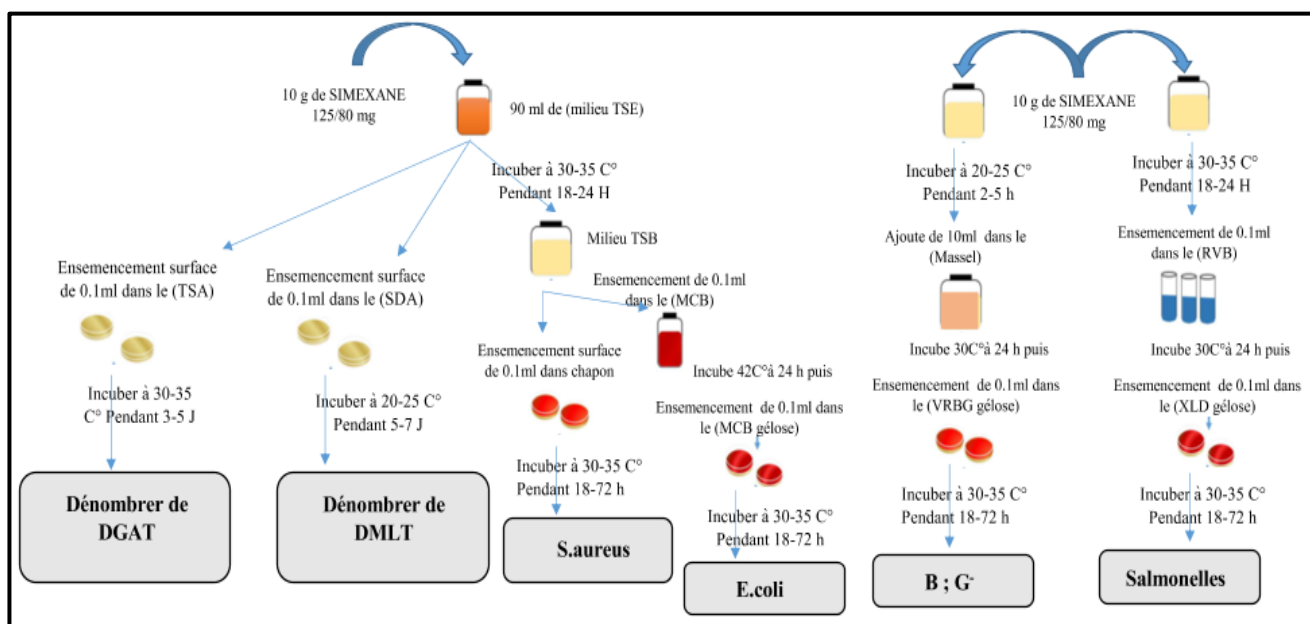


Figure 18:récapitulatif des analyses microbiologique de la SIMETICONE 125/80mg

Résultats
Et
Discussion

I. Résultats et discussion physique chimique

I.1 Matière première

- **Principe actif (Phloroglucinol dihydrate)**
- **Caractères macroscopique**

Les résultats de l'analyse visuelle portant sur les critères de forme et de couleur du lot (SA200505) de Phloroglucinol tableau 11, et le test de solubilité sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne (2014).

Tableau 11: Résultats du test visuel de la matière première Phloroglucinol dihydrate.

LOT N° SA200505	Résultats	Interpréter
Aspect	Blanc à type de poudre blanche	Conforme
Solubilité	Eau : soluble Ethanol : soluble Toluène : insoluble	Conforme

- **Identification**
 - **Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge**

Les spectres du Phloroglucinol dihydrate identifiés par infrarouge pour lot (Fig. 19) ont été comparés avec le spectre du Standard de Contrôle et de Référence SCR (Fig. 20). Les résultats obtenus montrent que les spectres sont superposables au spectre du standard .ce qui prouve que le principe actif Phloroglucinol dihydrate est pur et conforme aux normes

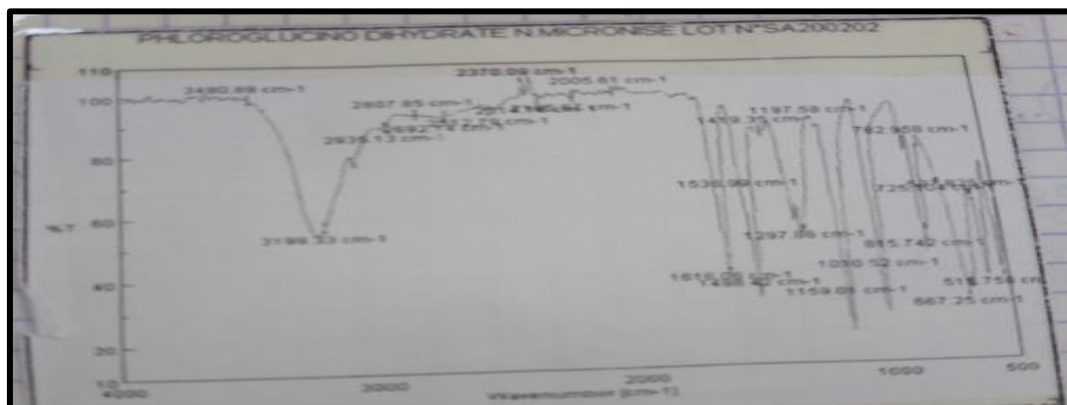


Figure 19: Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge PA phloroglucinol essai

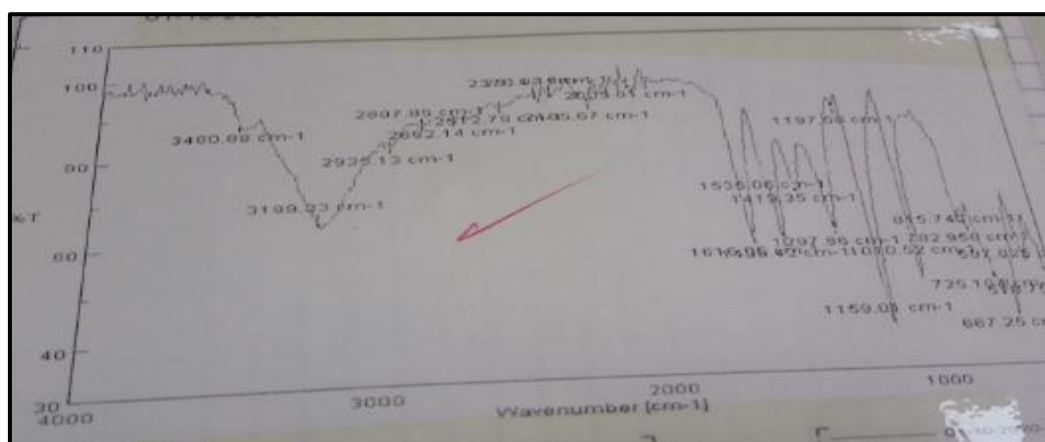


Figure 20 : spectrophotométries d'absorption dans l'infrarouge PA phloroglucinol référence
SCR

A partir de ces résultats, la formule brute du principe actif (Phloroglucinol dihydrate) a été déduite (Fig. 21).

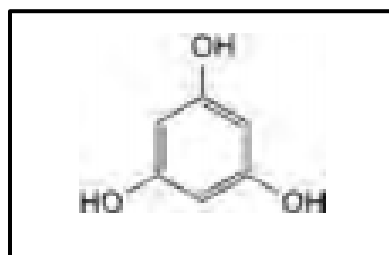


Figure 21 : formule brute de Phloroglucinol

- **La chromatographie sur couche mince (CCM)**

La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

- la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin(a). (Fig.22)

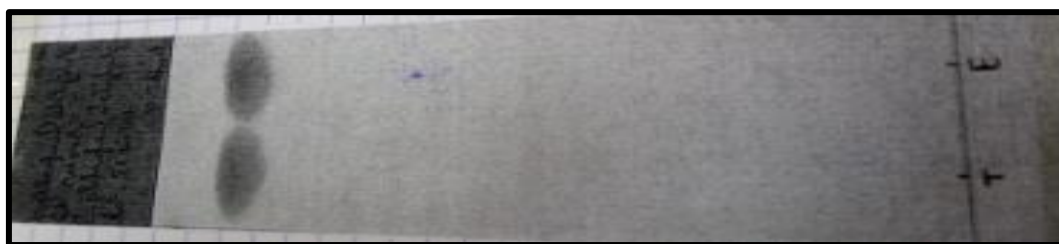


Figure 22 : résultat de CCM PA phloroglucinol

Pour interpréter le chromatogramme, on doit calculer le rapport frontal d'échantillon analysé et qui est égale au rapport entre la distance parcourue par le dépôt sur la distance parcourue par le solvant. Des rapports frontaux égaux induit qu'il s'agit de la même substance est pur et conforme aux normes

$$R = \frac{H_0}{H} = \frac{10}{13} = 0.77$$

- **Essai**

La perte a la dessiccation et le pH du mélange de lot: SA200505 se trouve dans l'intervalle exigé par la pharmacopée européenne 8^{ème} édition (tableau 12), ce qui donne un conforme

Tableau 12: les résultats de test de pH et la perte à la dessiccation

<i>Test</i>	<i>Résultat</i>	<i>NORME</i>	<i>Interpréter</i>
<i>Perte a la dessiccation</i>	21.44%	20-23 %	Conforme
<i>Ph</i>	5.2	4-6	Conforme

- **Dosage**

Puis applique le formel suivant pour sorti la concentration de principe actif

$$\text{Dosage} = (V_1 - V_0) \times 63.05 \times T_e \times 100 / T_r \times P_e$$

$$\text{Dosage} = (9.473 - 0) \times 63.05 \times 91.003801 \times 100 / 0.1 \times 600$$

$$\text{Dosage} = 99.92\%$$

Le dosage a donné de résultat conforme aux normes prescrites dans le dossier technique du produit et pharmacopée européenne, puisque entre l'intervalle [96.5- 102.5], a été délivré par l'opérateur ensuite vérifié et validé par la hiérarchie afin de libérer la substance pour la production.

- **Principe actif (Siméticone)**

- **Caractères macroscopique**

- **Aspect**

Les résultats de l'analyse visuelle portant sur les critères de forme et de couleur du lot (H0033k16006) de Siméticone et Les résultats du test de solubilité de la matière première sont présentés dans le tableau 13, sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne (2014).

Tableau 13:Résultats du test visuel de la matière première (Simeticone).

LOT N °H0033K16006	Résultats	Norme
Aspect	liquide vasque blanc gram épaulasse	Conforme
Solubilité	Eau : insoluble Acétyle d'éthyle : insoluble Ethanol : très peu soluble méthanol : pratiquent soluble Toluène : insoluble	Conforme

- **Identification**

- **Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge**

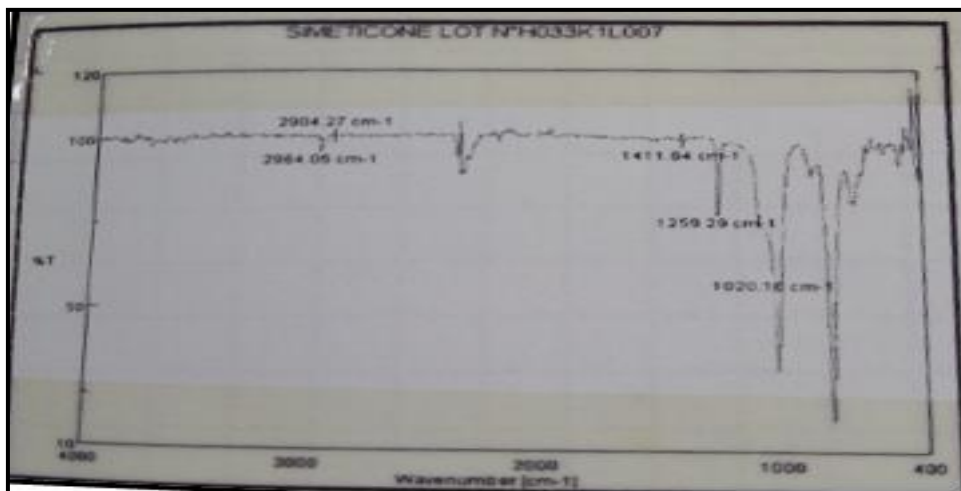


Figure 23: Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge PA Simeticone essai

So comparable au spectre de référence maximums d'absorption (2964 cm^{-1} ; 2905 cm^{-1} ; 1412 cm^{-1} ; 1260 cm^{-1} ; 1020 cm^{-1}) et après observation je remarque que les deux spectres si conforme aux normes

D'après le spectre IR, on peut citer quelques bandes

2904.27 cm^{-1} : C-H alcanes.

2964.05 cm^{-1} : C-H alcanes.

1411.64 cm^{-1} : Si-O

1259.29 cm^{-1} : Cétone C-O.

1020.16 cm^{-1} : Cétone C-O

A partir de ces résultats, la formule brute du principe actif (Simeticone) a été déduite (Fig.24).

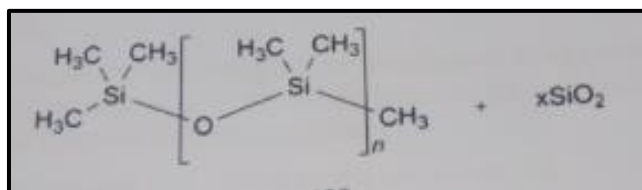


Figure 24 : formule brute de Simeticone

- **Dosage** **Pe = 50.8 mg** **PT = 50.2 mg**

$$\text{Dosage} = \frac{\text{Abs E} \times M \times T(\text{dim})}{\text{Abs T} \times \text{PE} \times 100}$$

$$\text{Dosage} = \frac{0.322684667 \times 50.2 \times 100}{0.331626 \times 50.8}$$

$$\text{Dosage} = 96.15\%$$

Selon les spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 8^{ème} édition, les résultats obtenus pour la Simeicone, appartiennent à l'intervalle de confiance [98.5- 101.5], ce qui veut dire que le produit est conforme.

Après avoir terminé tous les tests concernant les caractères, l'identification, le dosage et les essais du principe actif (Simeicone), un certificat de conformité des lots H033K16006, a été délivré par l'opérateur ensuite vérifié et validé par la hiérarchie afin de libérer la substance pour la production.

- **Résultat physique-chimique de gélule vide**

Tous les tests appliquent sur la gélule vide si résume sur le tableau 14 suivante.

Tableau 14: Résultats du contrôle des gélules vides.

Test	Résultats	Normes	Interprétation
Aspect	gélule de taille '0' à tête Tarsbaide de couleur rose clair opaque, grisé « LS »	gélule de taille '0' à tête Tarsbaide de couleur rose clair opaque, grisé « LS »	Conforme
.Odeur	Aucune odeur	Aucune odeur	Conforme
.Poids moyen (mg)	95.94 mg	90 mg – 102	Conforme
temps de désagrégation (mn)	2 min 19 sec	<15 min	Conforme
La perte à la dessiccation	13.75%	13% à 16 %	Conforme
Test d'ouverture Inters.	Test réalise sur 25 gélules	Test réalise sur 25 gélules	Conforme
Changabilité	Test réalise sur 100 gélules, les gélules s'ouvre aisément	Test réalise sur 100 gélules, les gélules s'ouvre aisément	Conforme

échangéabilité	Chaque tête est enfantée sans difficulté à n'impute quel coupes d'une autre gélule d'une liaison précédant	Chaque tête est enfantée sans difficulté à n'impute quel coupes d'une autre gélule d'une liaison précédant	Conforme
----------------	--	--	----------

Les résultats du contrôle physico-chimique et pharmaco-technique des gélules vides sont conformes.

1.2 Mélangé

- Dosage

- **Dosage du phloroglucinol dihydrate : PT= 160.8mg PE= 840.1mg**

$$D_{ge}(\text{Phloro}) = \frac{\text{Aire E} \times \text{PT} \times \text{M} \times \text{T}(\text{phloro})}{\text{Aire T} \times \text{PE} \times 100}$$

$$D_{ge}(\text{Phloro}) = \frac{762.08508 \times 160.8 \times 420 \times 100.06}{783.66328 \times 840.1 \times 100}$$

$$D_{ge}(\text{Phloro}) = 78.22 \text{ mg/gel}$$

Les résultats obtenus pour la Phloroglucinol, appartiennent à l'intervalle de confiance [76- 84], ce qui veut dire que le mélange est conforme., il est délivré par l'opérateur ensuite vérifié et validé par la hiérarchie afin de libérer la substance pour.

- **Dosage de la Simeticone par IR PT= 125.7 mg PE= 420.4 mg**

$$D_{ge}(\text{Sime}) = \frac{\text{Abs E} \times \text{PT} \times \text{M} \times \text{TMP}}{\text{Abs T} \times \text{PE} \times 100}$$

$$D_{ge}(\text{Sime}) = \frac{0.6487 \times 125.7 \times 420 \times 98.48}{0.62533 \times 420.4 \times 100}$$

$$D_{ge}(\text{Sime}) = 128.29 \text{ mg/gel}$$

Le résultat obtenus pour la Simeticone, appartiennent à l'intervalle de confiance [106,25 - 143,75], ce qui veut dire que le mélange est conforme. Après avoir terminé tous les tests concernant les caractères et le dosage a été délivré par l'opérateur ensuite vérifié et validé par la hiérarchie afin de libérer la substance pour commencer à les charger en gélules.

Et pour le prélèvement 02-03 de dosage si résume sue le tableau 15 suivante :

Tableau 15: Resume de resultat de dosage (mélangé)

	Test	Résultats	Normes	Interprétation
Prélèvement N°:M02	phloroglucinol	79.92	76-84	Conforme
	Simeticone	129.44	106.25 143.75	
Prélèvement N°:M03	phloroglucinol	81.44	76-84	Conforme
	Simeticone	130.40	106.25-143.75	

Toute Les tests de dosage est conforme aux exigences de la Ph. Eu.

1.3 Produit fini

- Aspect

Les observations faites à l'œil nu sur, gélule de taille N° 0à tête et corps de couleur chair opaque gravé « LS »sur la tête « SIMEXANE » sur le corps, contenant une poudre de couleur blanc cassé à légèrement jaunâtre.

De ce fait on peut conclure que ce résultat est conforme.

- Étanchéité

Les observations faites à l'œil nues sur les blisters Exempt de tout défaut permettant de modifier les conditions de conservation (température ou hygrométrie)

De ce fait on peut conclure que ce résultat est conforme. Comme stipulé dans la Pharmacopée Européenne.

- **Poids individuelle et temps de désagrégation**

Tableau 16: Pesée des gélules et temps de désagrégation de SIMEXANE 125-80 mg

Poids individuelles	420.0	418.0	416.3	439.5	436.0
	417.2	395.1	418.6	418.3	430.0
	408.3	430.5	415.0	431.1	414.7
	413.6	421.9	397.3	404.3	420.6
Poids moyenne	418.32	La norme	388.457.5mg/gel	Interprétation	conforme
Temps de désagrégation	de 5 min18sec	La norme	<30min	Interprétation	conforme

- **Uniformité de masse**

Les poids moyens des 20 gélules dans lot est tous compris dans l'intervalle 388.5 – 457.5 mg
Et les poids individuels des 20 gélules dans lot est compris dans l'intervalle $Pm \pm 7 \pm,5\%$, donc aucun gélule ne s'écarte de $Pm \pm 7.5\%$, et aucun gélule ne s'écarte de $Pm 15\%$
L'essai d'uniformité de masse est satisfaisant.

Les temps de désintégration maximaux de lot fabriqués est inférieurs à la norme avec désintégration complète sans résidus. L'essai de désintégration est conforme

$Pm \pm 7.5\%$ (386.95 ; 449.69) Nbr=00/20

$Pm \pm 15\%$ (355.57 ; 481.07) Nbr=00/20

- **Indentification du phloroglucinol par HPLC et Dosage**

Le temps de rétention dans le chromatogramme de de la solution essai est identique à celui de la solution standard

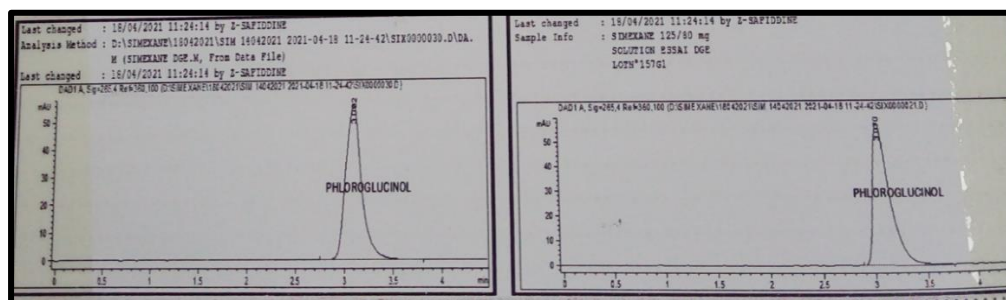


Figure 25 : indentificatio de PA phloroglucinol par HPLC

Le pic d'essai relatif à l'échantillon phloroglucinol est superposable, avec des temps de rétentions très proches [Tr (mn) 3.070] et longue [Area (mAU*s)=636.60742] ainsi que pour leurs tailles (Fig. 25 Droite et annexe.4.).

Les pic de phloroglucinol standard sont superposables également [Tr (mn) :3.094] et longouire [Area (mAU*s)=622.74036] (Fig. 25 Gauche et annexe.4.).

On remarque une superposition des deux pics, Phloroglucinol échantillon et Phloroglucinol Fig. 25.

Ceci est confirmé et pour dosage si faire un applique le formel avec le calcul tableau 17:

$$\text{Dge (Phloro)} = \frac{\text{Aire E} \times \text{PT} \times \text{M} \times \text{T(phloro)}}{\text{Aire T} \times \text{PE} \times 100}$$

$$\text{Dge (Phloro)} = \frac{635.25462 \times 160.1 \times 418.32 \times 100.06}{624.69042 \times 840.3 \times 100}$$

$$\text{Dge (Phloro)} = 81.10 \text{ mg /gel}$$

Tableau 17: résultat de injection de essai et stondare de dosage Phloroglucinol

Titre %	100,06
PT	160,1
PE	840.3 mg
STANDARE	ESSAI
622,74036	636,60742
624,32439	633,30402
624,04517	635,85242
626,1347	
626,20447	
MOYENNE	624,689818
ECART TYPE	1,3981
RSD <=2%	0,2238
DOSAGE	81,1

- Identification de la Simeticone par IR et dosage

Le spectre de la solution essai est identique à celui de la solution standard avec un maximum d'absorption de la Simeticone à environ 1260 cm^{-1}

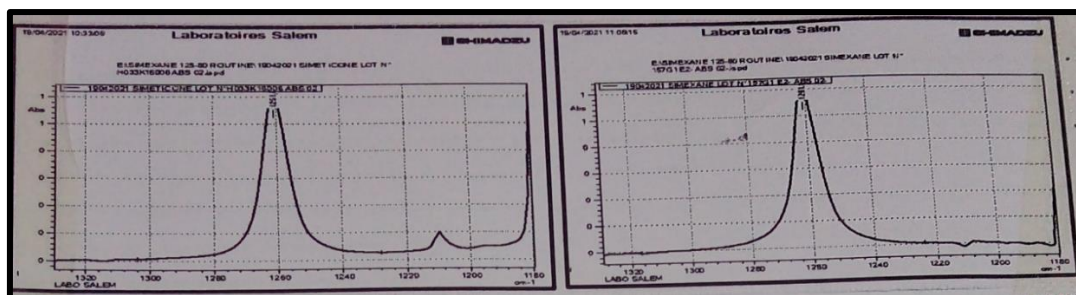


Figure 26: identification de PA Simeticone par IR

Le pic d'essais relatif à l'échantillon Siméticone est superposable, avec l'intensité de rétinctions très proches [$\ln(\text{cm}^{-1})$ 0.615] ainsi que pour leurs tailles (Fig. 26 Droite et annexe 4.).

Les pic de Siméticone standard sont superposables également [$\ln(\text{cm}^{-1})$ 0.617] et (Fig. 26 Gauche et annexe 4.), on remarque une superposition des deux pics, Siméticone échantillon et Siméticone (Fig. 26). Ceci est confirmé avec le calcul :

$$Dge(\text{Sime}) = \frac{\text{Abs E} \times \text{PT} \times \text{M} \times \text{TMP}}{\text{Abs T} \times \text{PE} \times 100}$$

$$Dge(\text{Sime}) = \frac{0.61567 \times 125.5 \times 418.32 \times 98.48}{0.61633 \times 420.1 \times 100}$$

$$Dge(\text{Sime}) = 122.94\text{ mg/gel}$$

Tableau 18 : Dosage de Simeticone donne produit fini

	TITRE	98,48		
	PM	418,32	418,32	418,32
	SOLUTION STANDARE	ESSAI-1-	ESSAI-2-	ESSAI-3-
	125,5	420,1	420,3	420,1
	0,617	0,615	0,615	0,618
	0,616	0,617	0,615	0,614
	0,616	0,615	0,617	0,613
MOYENE	0,1633	0,61567	0,61567	0,615
E- TYPE	0,00058	0,00115	0,00115	0,001
RSD	0,09368	0,18755	0,18755	0,1626
DOSAGE		122,94	122,88	122,8
	DOSAGE MOYEN	122,87		

- **uniformité de teneur : Phloroglucinol dihydrate par HPLC**

$$P_T = 160.1 \text{ mg}$$

Les résultats obtenus du test d'uniformité de teneur de lot a montré qu'à la fin, les principes actifs des gélules testés ont été libérés à des pourcentages moyens très proches qui sont 99.52%. En observant les résultats obtenus sur les 10 gélules de chaque lot contrôlé, on constate qu'au bout de 45 minutes, tous les gélules ont un pourcentage de mébévérine Phloroglucinol dihydrate supérieur à Q+5 (75%) du 1^{er} niveau de la teneur théorique. Tableau 19

Et la Valeur d'acceptation <15 après application du premier cas On conclut en se référant à la PE 8^{ème} édition que les échantillons de la SIMEXANE 128/80mg si test conforme

$$T(\text{Ph}) = \frac{\text{Aire E} \times P_T \times 100 \times T(\text{phloro})}{\text{Aire T} \times D_{\text{ge}} \times 100}$$

$$T(\text{Ph}) = \frac{654.2052 \times 160.1 \times 100 \times 100.06}{624.69042 \times 160 \times 100}$$

$$T(\text{Ph}) = 104.85\%$$

$$\text{Moyenne} = 99.52\%$$

$$VA = K. S = 12.52$$

La norme ≤ 15

Tableau 19: résultat uniformité de PA Phloroglucinol produit fini

	PHLOROGLUVINOL	ESSAI	Réponse	%
	Témoin	ESSAI-1	654,2052	104,85
	622,74036	ESSAI-2	587,2692	94,12
	624,32739	ESSAI-3	597,5336	95,77
	624,04517	ESSAI-4	665,4921	106,66
	626,1347	ESSAI-5	620,0393	99,38
	626,20447	ESSAI-6	640,5802	102,67
MOYENNE	624,69042	ESSAI-7	636,5541	102,03
E-TYPE	1,477257972	ESSAI-8	641,7555	102,86
RSD<2%	0,236478411	ESSAI-9	602,9592	96,64
		ESSAI10	562,8739	90,21
		MOYENNE		99,52
		E-TYPE		5,2159
		RSD		5,241
				VA=12,52

- **Recherche des substances apparentées du Phloroglucinol dihydrate par HPLC**

Les chromatogrammes obtenus du standard de la Phloroglucinol est présentés sur la Fig.27.

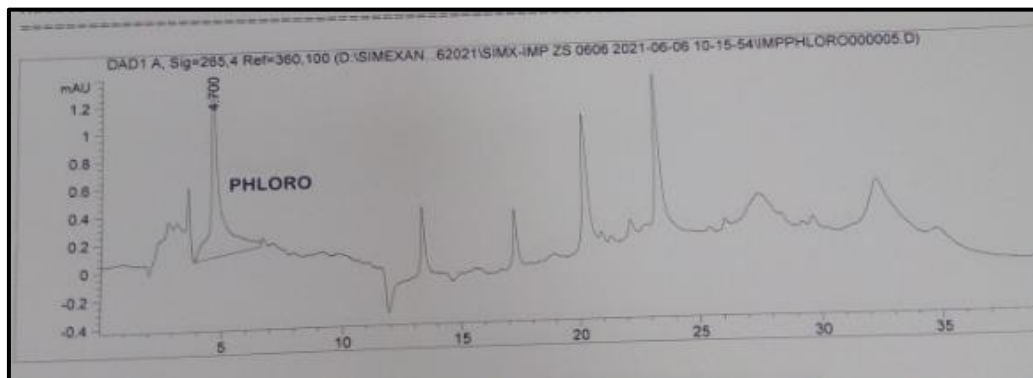


Figure 27:Chromatogrammes du standard de la Phloroglucinol

Ces chromatogrammes montrent que la moyenne de temps de rétention du pic principal du standard de la Phloroglucinol (Fig27) obtenu dans les deux phases est de 4.7. Alors que Les chromatogrammes obtenus le lot de la Phloroglucinol à différentes d'ondes montrent l'apparence des autres pic relatifs aux impuretés A, B, D, K, L et I (Fig. 28)

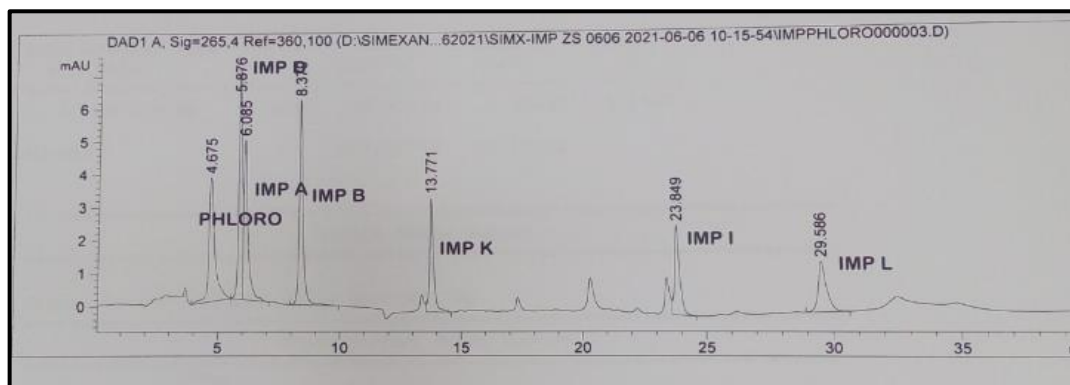


Figure 28 : Chromatogrammes de l'impureté de Phloroglucinol

Il est important de noter que les limites d'exclusion des pics (pourcentage de la surface $\leq 0.15\%$ pour les impuretés spécifique et 0.10% pour non spécifique) ont été éliminées selon les spécifications mentionnées dans la pharmacopée européenne 8ème édition, les résultats de l'identification des substances apparentées sont résumés dans l'annexe 4

$$\%(\text{impureté spécifique}) = \frac{\text{Aire impureté E} \times C(a) \times F}{\text{Aire phloro} \times C(a)} \times 100 = \text{absence}$$

$$\%(\text{Autre impureté}) = \frac{\text{Aire impureté E} \times C(a)}{\text{Aire phloro} \times C(a)} \times 100$$

$$\frac{17.20733 \times 0.005 \times 100}{65.82119 \times 5} = 0.026\%$$

$$\%(\text{Total impuretés}) = 0.026 + 0.040 = 0.060 \%$$

Les résultats obtenus confirment que les aires des différentes impuretés A, B, D, K, L et I dans le principe actif lot test est conformes à la norme de la pharmacopée européenne 8ème édition.

II. Résultats et discussion microbiologique

Les résultats du contrôle microbiologique de produit fini SIMEXANE125/80 mg sont récapitulés dans le tableau 20

Tableau 20:Résultat du contrôle microbiologique relatif à la SIMEXANE 125-80 mg

Paramètres	Résultats	Normes
Dénombrement de germes aérobies mésophile viable totaux	0 UFC / g	$\leq 10^3$ UFC / g
Dénombrement des levures et moisissures totales	00 UFC / g	$\leq 10^2$ UFC / g
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Absence /g	Absence /g
Recherche <i>Staphylococcus aureus</i>	Absence /g	Absence /g
Recherche <i>Salmonelles</i>	Absence /g	Absence /g

Selon la pharmacopée européenne, le produit fini (SIMEXANE 125-80 mg) est satisfait à l'essai, dont il y a une absence totale de germes aérobies mésophile viable totaux, des levures et moisissures, Ainsi pour les germes spécifiques d'*E. Coli*, *S. aureus*, *Salmonelle* et ce indique que le produit fini est conforme.

Conclusion

Conclusion

Le risque qualité est l'un des plus grands risques et barrières qui effraient les sociétés pharmaceutiques en général et les sociétés pharmaceutiques nationales en particulier, il prend donc plus d'importance car le produit commercialisé est un médicament et reste donc un composant essentiel. Dans le domaine de la santé publique.

Le but de ce rapport de formation est de répondre à plusieurs questions. La question la plus importante de l'étude était: "Comment les médicaments sont-ils fabriqués sous forme de capsules et quels contrôles sont effectués pour garantir leur qualité?".

Cette formation nous a permis de suivre les étapes de fabrication de SIMEXANE 125/80 mg, gagnant ainsi un peu d'expérience dans le domaine de la fabrication de médicaments en plus d'enrichir nos connaissances dans le domaine des médicaments.

Elle nous a également permis de nous familiariser avec toutes les méthodes appliquées aux médicaments en général et en particulier au type de médicament pour lequel une note de graduation a été étudiée, qui est réalisée au niveau du laboratoire de contrôle qualité des laboratoires de Salem, qui est réalisée selon les méthodes de la pharmacopée européenne 2014.

Cela nous a permis de réaliser un ensemble d'analyses physico-chimiques et microbiologiques afin de déterminer la pureté des matières premières des préparations (excipients et principe actif) et du produit final et de garantir leur qualité conformément à la pharmacopée Européenne.

Après avoir effectué les tests physico-chimiques et microbiologiques pour vérifier les paramètres, les conclusions suivantes peuvent être tirés:

- Vérification de l'identité, de la qualité et de la pureté des matières premières avant de commencer l'installation
- Les dosages d'ingrédients actifs répondent aux normes du produit final.
- D'autres paramètres de contrôle physiques et chimiques sont également cohérents et donnent des résultats cohérents. Combiné en plus des résultats de microbiologie qui ont confirmé sa compatibilité avec la pharmacopée européenne.

En conséquence, en fin de compte, nous concluons que le médicament a été produit pendant cette période et qu'il répondait à toutes les normes de qualité, d'efficacité et d'innocuité

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Le Hir, J.-C. Chaumeil, D. Brossard, Pharmacie Galénique : Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication, In : Les Bonnes Pratiques de Fabrication, 9e Edition, France : Elsevier Masson, 2009, p 2, collection « Abrégés de Pharmacie, ISBN : 978-2-294-61204-6.
- [2] Scriban., (1999). Biotechnologie. 5ème édition. Tec&Doc. Paris. Pp : 920-927.7
- [3] Charon, Pierre, et Pierre L. Thillaud. L'invention de la paléopathologie: une anthologie de langue française (1820-1930). Publications de l'Université de Saint-Étienne, 2010
- [4] Landry, Yves. Petite histoire des médicaments: De l'Antiquité à nos jours. Dunod, 2011.
- [5] Andre-Pontier, L. Histoire de la Pharmacie : Origines, Moyen Age, Temps Modernes. Creative Media Partners, LLC, 2018.
- [6] <http://www.techno-science.net/glossaire-definition/Medicament.html>
- [7] CSP (Code de la Santé Publique). Article L5111-1. Définition du médicament. Disponible sur :
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEX000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689004&dateTexte=&categorieLien=cid>.
- [8] https://fr.m.wikiversity.org/wiki/Composition_du_m%C3%A9dicament/Origine_du_principe_actif.
- [9] https://fr.m.wikiversity.org/wiki/Composition_du_m%C3%A9dicament/G%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9s.
- [10] Alain le Hir Pharmacie galénique 8ed Bonnes pratiques de fabrication des médicaments Broché – 13 avril 2001
- [11] Grassier J et Haziz C-M, 2000. Biologie, nutrition, alimentation. Science médicosociale. Edition Masson, Paris p.370.
- [12] République Française. Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement. Ministère de la santé et des Solidarités. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Préparation. Bulletin officiel N° 2007/7 bis Fascicule spécial, Janvier 2008 : pp 1-79. JORF n°270 du 21 novembre 2007, p 19029, texte n° 23.
- [13] Académie nationale de pharmacie. Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques. Paris : Edition Louis Pariente, 2001 : 1650 p.
- [14] Conditionnement des spécialités pharmaceutiques : sécurité et praticité avant tout. La Revue Prescrire, Octobre 2001 ; 221 (21) : pp 701-703.
- [15] Conditionnements des médicaments : un élément de choix d'un traitement. La Revue Prescrire, Août 2011 ; 334 (31) : pp 577-578.
- [16] Termes et expressions relatifs au conditionnement des spécialités. La Revue Prescrire, Février 2007 ; 280 (27) : pp 150-10-11.

- [17] Conseil des Communautés Européennes. Directive 92/27/CE du Conseil du 31 mars 1992 concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain.
- [18] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Projet : Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé. Juillet 2007 ; version 10 : pp 1-18.
- [19] République Française. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin Officiel N° 2011/8 bis, Juillet 2011 : pp 1-228. JORF n°0055 du 6 mars 2011, p 4267, texte N°14.
- [20] Aiache, J.M., Beyssac, E., Cardot, J.M., Hoffart, V. et Renoux, R. (2008). Initiation à la connaissance du médicament. MASSON. 5ème éditions
- [21] Nouhoum, T.M. (2009). Etude de stabilité des comprimés sous blister de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques : Cas du paracétamol et du chloramphénicol, thèse Doctorat, Université de Bamako Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS).
- [22] Anonyme: Médicament : quelle différence entre le nom commercial et le nom générique:<http://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/divers-medicamentdifferencenomcommercial-nom-generique-3919/>. 01.05.2017/12:46).
- [23] Dangoumau, J. (2006). Pharmacologie générale, Université de Victor Segalen, Département de pharmacologie, Bordeaux2.
- [24] Jean-marie Gazengel, Anne-Marie Orechioni., (2013), Le préparateur en pharmacie, 2ème édition, Lavoisier, paris : PP.1461.
- [25] H. El-Kolli .,(2009), Etude de la réticulation par le glutaraldéhyde de deux gélatines de nature et de Blooms différents et son effet sur certaines propriétés ,Mémoire de magister, Université ferhat abbas-setif
- [26] M-Yassine Ukass., (2016), Les approches de validation de procédés de fabrication et leurs applications sur les formes sèches orales, Thèse de doctorat en pharmacie, Université mohammed v-rabat.
- [27] E. Montagnac, cours pharmacie galénique :formes pharmaceutiques, 2010-2011.
- [28] SIMEXANE, gélule-Notice patient (forme papier) 2017 chauffe de labo
- [29] Ingold CJ, Akhondi H. Simethicone. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020.
- [30] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6433516#section=Uses>
- [31] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Phloroglucinol#:~:text=Le%20phloroglucinol%20est%20un%20interm%C3%A9diaire,%C3%A0%20218%E2%80%93220%20%C2%B0C%20>
- [32] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/80196>
- [33] Pharmacopée Européenne.2014, 8ème Edition, © conseil de l'Europe, 67075 Strasbourg cedex, France-2019 Version électronique (CD-ROM).

- [34] Benmaadi. Amira, soutenu le:12 Juin 2016, Contrôle de qualité et microbiologique d'une forme sèche de comprimés, mémoire de MASTER, Option : Biotechnologie Microbienne, université A. MIRA – Bejaia.
- [35] Le Hir., (2001), Pharmacie galénique bonnes pratique de fabrication des médicaments, 8^{ème} édition : PP.22.
- [36] S. Willaya., (1996), Le manager, la qualité et les normes ISO, Edition Masson, Paris, PP.148.
- [37] Vadeville P. 1983, Gestion et contrôle de la qualité, Association Française de normalisation, Edition Masson, Paris, pp : 134.
- [38] 1997 : Pharmacopée européenne, 3^{ème} Edition, Strasbourg, Cedex France, Conseil de l'Europe, pp : 856-913-1874-1902.
- [39] Keravec, Joël. (2004). Assurance qualité des médicaments. Management science for health
- [40] 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
- [41] Doust et Blazy., (1995), Bonne pratique de fabrication. 5^{ème} édition. Agence du médicament : PP.151.
- [42] Salghi R. 2004. Cours d'analyses physico-chimiques des denrées alimentaires II, GPEE, ENSA Agadir. Ecole Nationale des Sciences Appliquées d'Agadir p 7
- [43] Cours de chimie organique, minérale et structurale www.a-c-nancy-metz.fr/enseign/Physique/CHIM/Jumber/Default.htm - 17k.
- [44] Thierry B. 2001. Professeur agrégé, Département de Chimie, Université de La Réunion, p44-45.p46.
- [45] Latifa B. 2013. Étude de la séparation des fluoroquinolones par HPLC: application à l'étude de leur dégradation par rayonnement gamma. Université Tunis El Manar. Faculté des Sciences de Tunis.
- [46] Servant, L., Le Bourdon, G., Buffeteau, T. (2011). Comprendre la spectroscopie infrarouge: principes et mise en oeuvre . Institut des sciences moléculaires. Bonnes Pratiques de Fabrication. 2011, chapitre I, pp: 15-19
- [47] J. Bourgeois., (1977), Précis de pharmacologie gastrique : PP.300.
- [48] Tandem.: Le monde du pyocyanique. Laboratoire de microbiologie, CHU Brest, C. Clin., 2004.
- [49] Carpentier J.P., Morillon M., Petrognani R., Cavallo J.D.: Infections à bacille pyocyanique. Maladies infectieuses (traité). ISSN: 1166-8598, fascicule: 8-025-B-50, mise-à-jour N° 148, avril 2003
- [50] Le Loir, Y., Baron, F., & Gautier, M. (2003). Staphylococcus Aureus and food poisoning. Genet Mol Res, 2(1), 63-76.
- [51] Ogston, A., "On Abscesses". Classics in Infectious Diseases. Rev. Infect. Dis. 1984, 6 (1), 122- 128.

- [52] Avril, J.L. et al. (2000). Bactériologie clinique.3ed .Ellipses, Paris. pp. 171-177
- [53] <https://www.lapatrienews.com/laboratoires-salem-el-eulma-qualite-et-efficacite-au-service-des-patients/>
- [54] <https://dz.kompass.com/c/laboratoires-salem-sarl/dz223063/>
- [55] J.M.Aiache, E.Beyssac, J.M. Cardot, V.Hoffart,R.Renoux, initiation à la connaissance du médicament, 5e édition, MASSON, 2008,
- [56] C. Abelli, thèse de doctorat génériques humanitaires : Intérêts et limites des cinétiques de dissolution dans le contrôle qualité des gélules application à la tétracycline et à l'indométacine, université de Clermont, 1996.

RÉSUMÉ

Le projet que nous avons mis en œuvre dans les Laboratoires Salem vise à :

Contrôle qualité du médicament générique répond-il aux exigences avec le même produit pharmaceutique SIMEXANE 125/80 mg, cela se fait grâce à une combinaison d'analyses physico-chimiques ainsi que de microbiologie, des matières premières et des excipients à la réalisation du produit final afin de démontrer la conformité à la Pharmacopée européenne, 8^e édition, des analyses physiques et chimiques ont été effectuées sur le médicament par HPLC et IR pour la concentration de dose en plus d'autres analyses

Les résultats de ces tests étaient positifs, ce qui nous fait dire que ce médicament répond aux exigences des matières premières au produit fini et de plus, nous avons également effectué une analyse microbiologique, qui a également eu lieu dans des conditions où le nombre total de bactéries, levures et moisissures viables était inférieur aux normes stipulées dans la huitième édition de la Pharmacopée Européenne.

Le médicament générique SIMEXANE 125/80 mg est de bonne qualité pharmacologique.

Mots clés : SIMEXANE 125/80 mg, principe actif, excipients, produit finale, HPLC, IR. Pharmacopée européenne 8^e édition, contrôle physico-chimiques, contrôle microbiologique

Abstract

The project that we have implemented in the Salem Laboratories aims to:

Does quality control of the generic drug meet the requirements with the same pharmaceutical product SIMEXANE125 / 80 mg, this is done through a combination of physic-chemical analyzes as well as microbiology, raw materials and excipients to achieve the final product in order to demonstrate compliance with the European Pharmacopoeia, 8th edition, physical and chemical analyzes were performed on the drug by HPLC and IR for dose concentration in addition to other analyzes

The results of these tests were positive, which makes us say that this drug meets the requirements of the raw materials to the finished product and in addition, we also carried out a microbiological analysis, which also took place under conditions where the total number of viable bacteria, yeasts and molds was below the standards stipulated in the eighth edition of the European Pharmacopoeia.

The generic drug SIMEXANE 125/80 mg is of good pharmacological quality

Key words: SIMEXANE 125/80 mg, active principle, excipients, final product, HPLC, IR, European Constitution 8th edition, physicochemical control ,microbiological control.

المخلص

يهدف المشروع الذي قمنا بتنفيذه في مختبرات سالم إلى :

مراقبة جودة الأدوية الجنيصة هل تلبى المتطلبات مع نفس المنتج SIMEXANE125 / 80 MG , يتم ذلك من خلال مجموعة من التحليلات الفيزيوكيميائية بالإضافة إلى الميكروبيولوجي (علم الأحياء الدقيقة) ، من المواد الخام والسواغات إلى تحقيق المنتج النهائي من أجل إثبات التوافق مع دستور الأدوية الأوروبي ، الإصدار الثامن ، حيث تم إجراء التحليلات الفيزيوكيميائية على العقار بواسطة تقنيتي HPLC و IR لمعرفة تركيز الجرعة بالإضافة إلى التحليلات الأخرى.

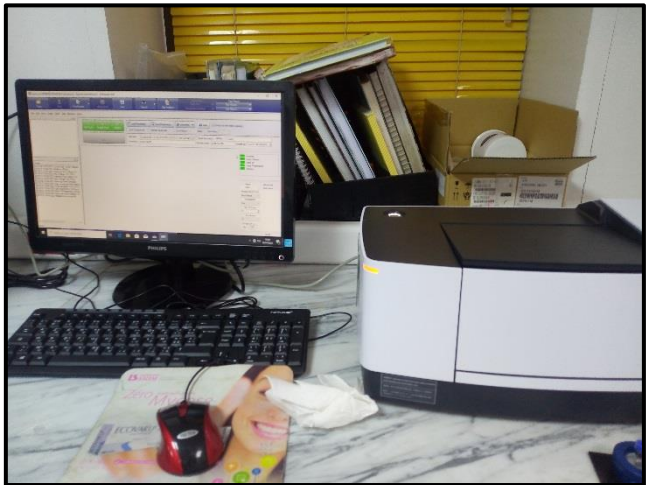
كانت نتائج هذه الاختبارات إيجابية ، مما يجعلنا نقول أن هذا الدواء يلبي المتطلبات من المواد الخام إلى المنتج النهائي. بالإضافة إلى ذلك ، أجرينا أيضاً تحليلاً ميكروبيولوجياً ، بحيث كان العدد الإجمالي للبكتيريا والخمائر والقوالب القابلة للحياة أقل من المعايير المنصوص عليها في الإصدار الثامن من دستور الأدوية الأوروبي. الدواء العام SIMEXANE 125/80 mg ذو جودة دوائية جيدة.

الكلمات المفتاحية: SIMEXANE 125/80 mg :، مادة الفعالة ، السواغات، المنتج النهائي، HPLC ، IR. دستور الأدوية الأوروبي الإصدار الثامن ، التحليل الفيزيوكيميائي، التحليل الميكروبيولوجي

Annexe 1 : Equipements



Balance de précision



Spectrophotométrie l'IR



PH-mètre



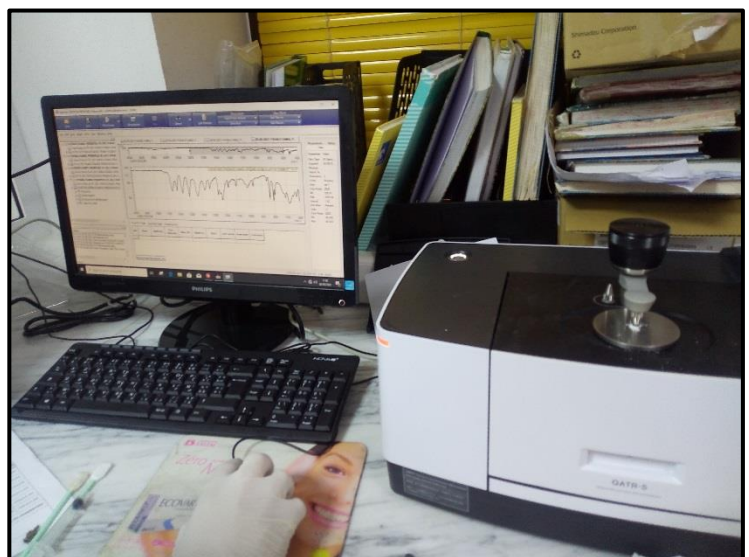
Appareil de étanchait



Appareil de désagrégation



Chromatographie en phase liquide à haute performance



Spectrophotométrie d'adsorption dans l'IR



Hotte



Centrifugeuse



Vertex



Agitateur magnétique chauffant



Ultrasons



Bain- marie

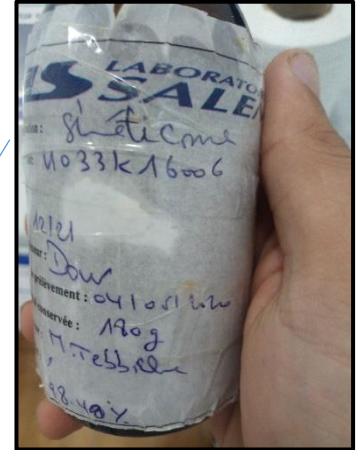


autoclave

Annexe 2: Réactive



Sodium sulfate anhydre

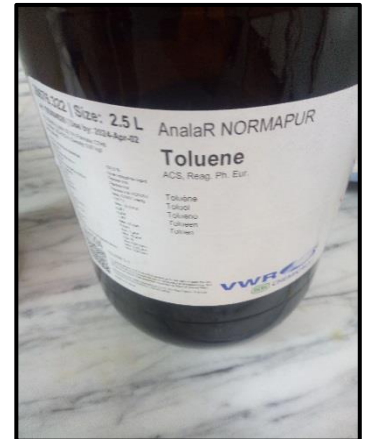


PA simeticone

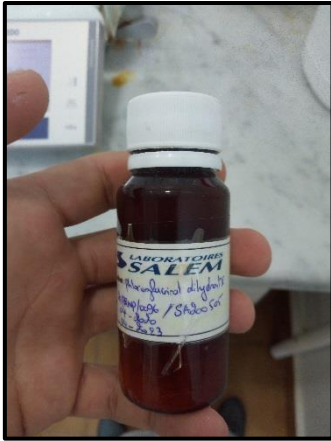
Dosage PA simeticone par IR



D'acide chlorhydrique



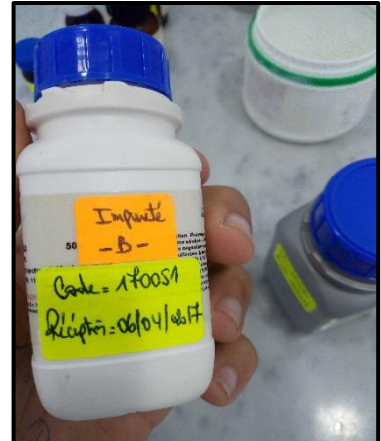
Toluène



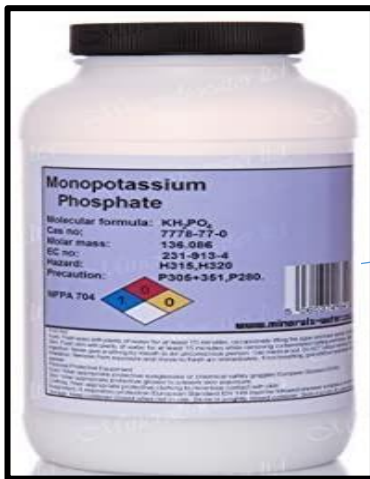
PA phloroglucinol :



Pyrogallol



Résorcinol



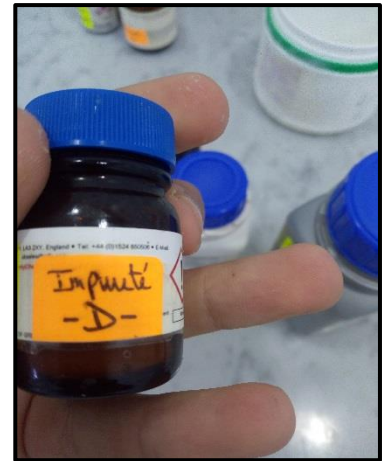
Phosphate mono potassique KH_2PO_4

PA phloroglucinol :

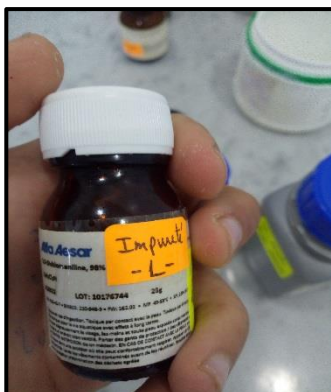
Dosage

Uniformité

Impute



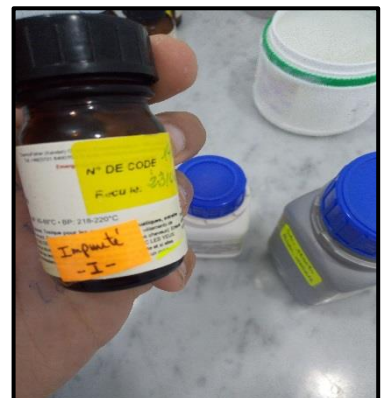
Phloroglucide



3.5-Dichloroaniline

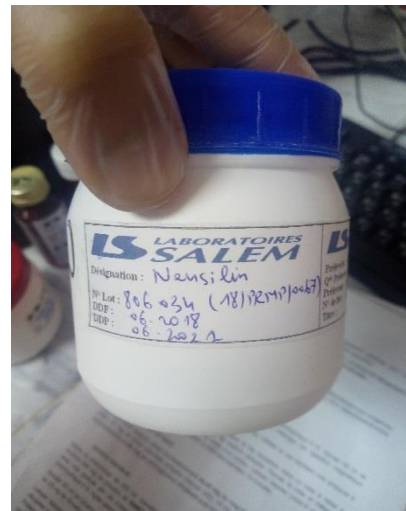
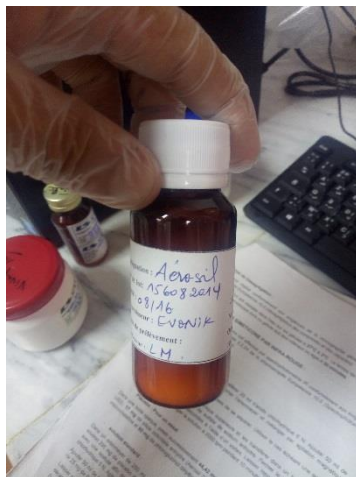
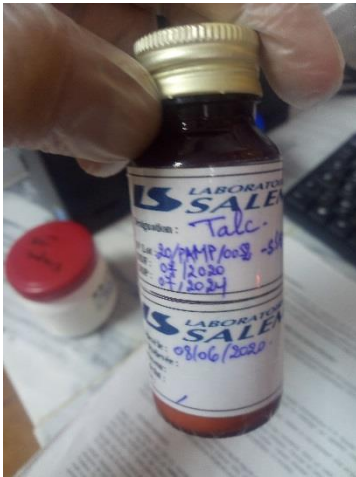


4-Chlororésorcinol



2.6-Dichlorophénol

Excipient



Annexe 03 : Préparation milieu de culture

• Solution tampon peptone au chlorure de sodium pH 7,0 TSE (milieu A)

Phosphate mono potassique	3,6 g
disodique dihydraté	7,2 g
Chlorure de sodium	4,3 g
Peptone de viande ou de caséine	1,0 g
Eau purifiée	1000 ml

• Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja TSA(milieu B) (milieu C)

Peptone pancréatique de caséine	15,0g
Peptone papaique de soja	5,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Gélose	1,0 g
Eau purifiée	1000 ml

Le pH est ajusté à 7,3 +/- 0,2 à 25 °C après stérilisation ;

• Milieu sabouraud dextrosé-gélosé SDA (milieu C)

Dextrose	40,0 g
Mélange de peptone peptique de tissu animal et de peptone pancreatique de caséine	10,0 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	1000 ml

Le pH est ajusté à 5,6 +/- 0,2 à 25 °C après stérilisation

• Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja TSB (milieu A)

Peptone pancréatique de caséine	17, 0 g
Peptone papique de soja	3,0 g
Chlorure de sodium	4,3 g
Phosphate dipotassique	2,5 g
Glucose monohydraté	2,5 g
Eau purifiée	1000 ml

Le pH est ajusté à 7,3 +/- 0,2 à 25°C après stérilisation

Milieu liquide de MacConKey MCB (milieu G)

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

Le pH est ajusté à 7,3 +/- 0,2 à 25 °C après stérilisation

• Milieu gélosé de MacConKey MCA (milieu H)

Hydrolysat 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

Le pH est ajusté à 7,1 +/- 0,2 à 25 °C après stérilisation,

• Milieu liquide d'enrichissement pour les salmonelles Rappaport-Vassiliadis (milieu I)

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

Le pH est ajusté à 5,2 +/- 0,2 à 25 °C après chauffage et passage à l'autoclave.

• Milieu gélosé xylose-lysine-désoxycholate XLD (milieu J)

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

Le pH est ajusté à 7,4 +/- 0,2 à 25 °C après chauffage à ébullition

• Milieu gélose mannitol-sel (Chapman) (milieu O)

Peptone pancréatique de caséine	5,0 g
Peptone peptique de tissu animal	5,0 g
Extrait de viande de boeuf	1,0 g
D-Mannitol	10,0 g
Chlorure de sodium	75,0 g
Gélose	15,0g
Rouge de phénol	0,025 g
Eau purifiée	1000 ml

Le pH est ajusté à 7,4 +/- 0,2 à 25°C après stérilisation

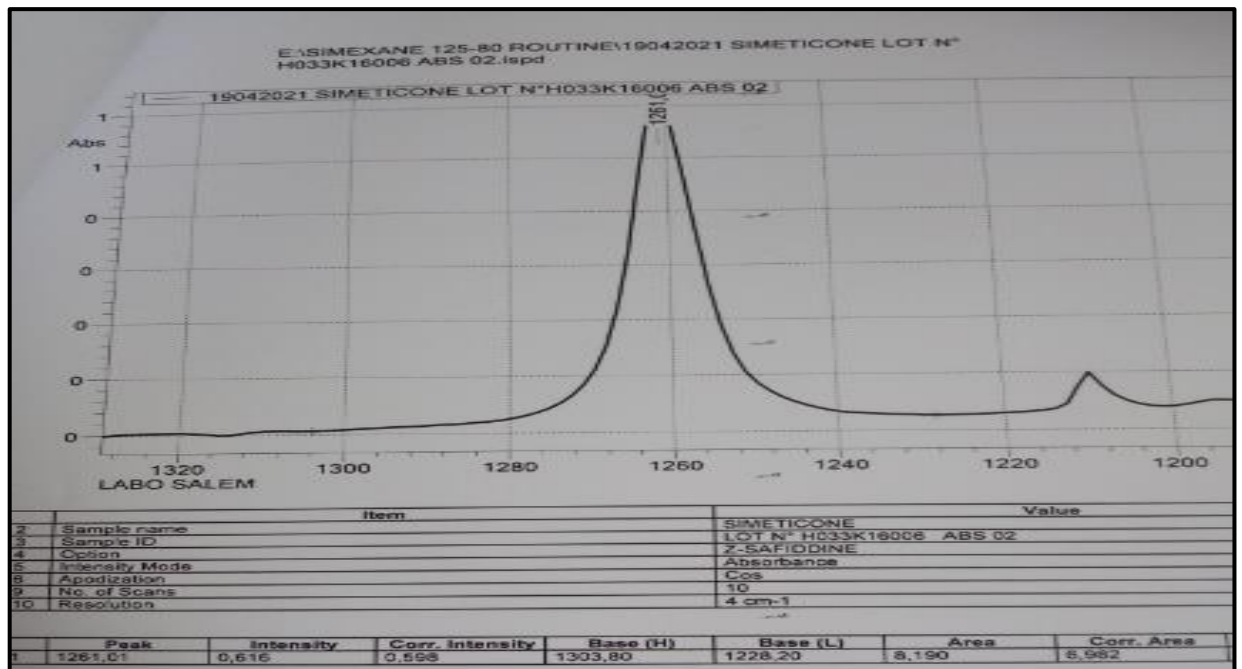
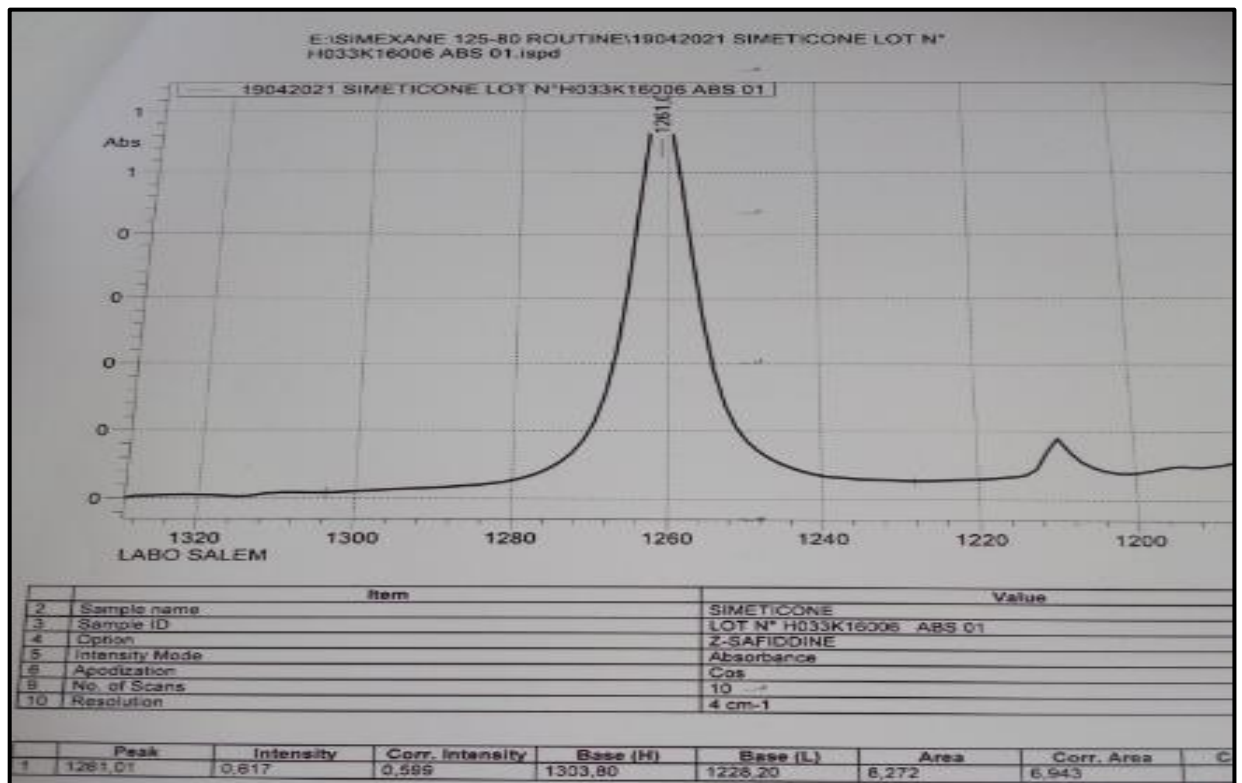
• **Milieu gélosé-cétrimide Hydrolysate pancréatique de (milieu F)**

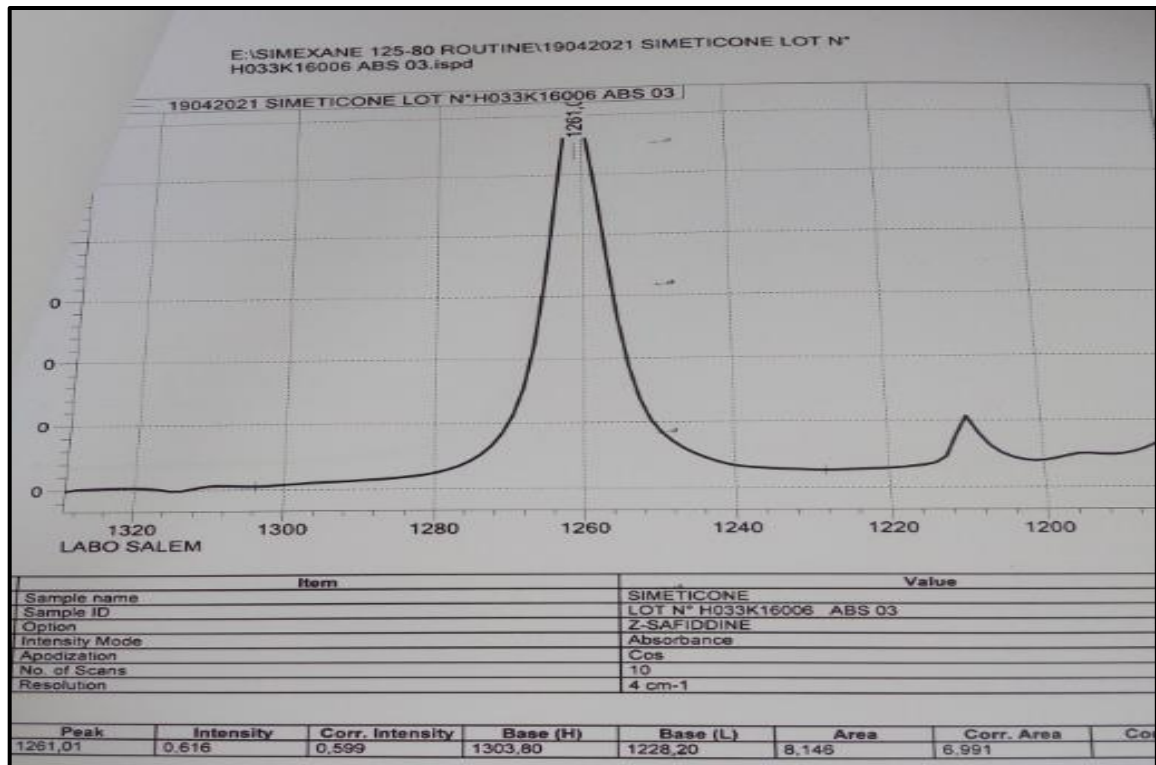
Gélatine	20,0 g
Chlorure de magnésium	1,4 g
Sulfate dipotassique	10,0 g
Cétrimide	0,3 g
Gélose	13,6 g
Eau purifiée	1000 ml
Glysérol	10,0 ml

Le pH est ajusté à 7,2 +/- 0,2 à 25°C après stérilisation

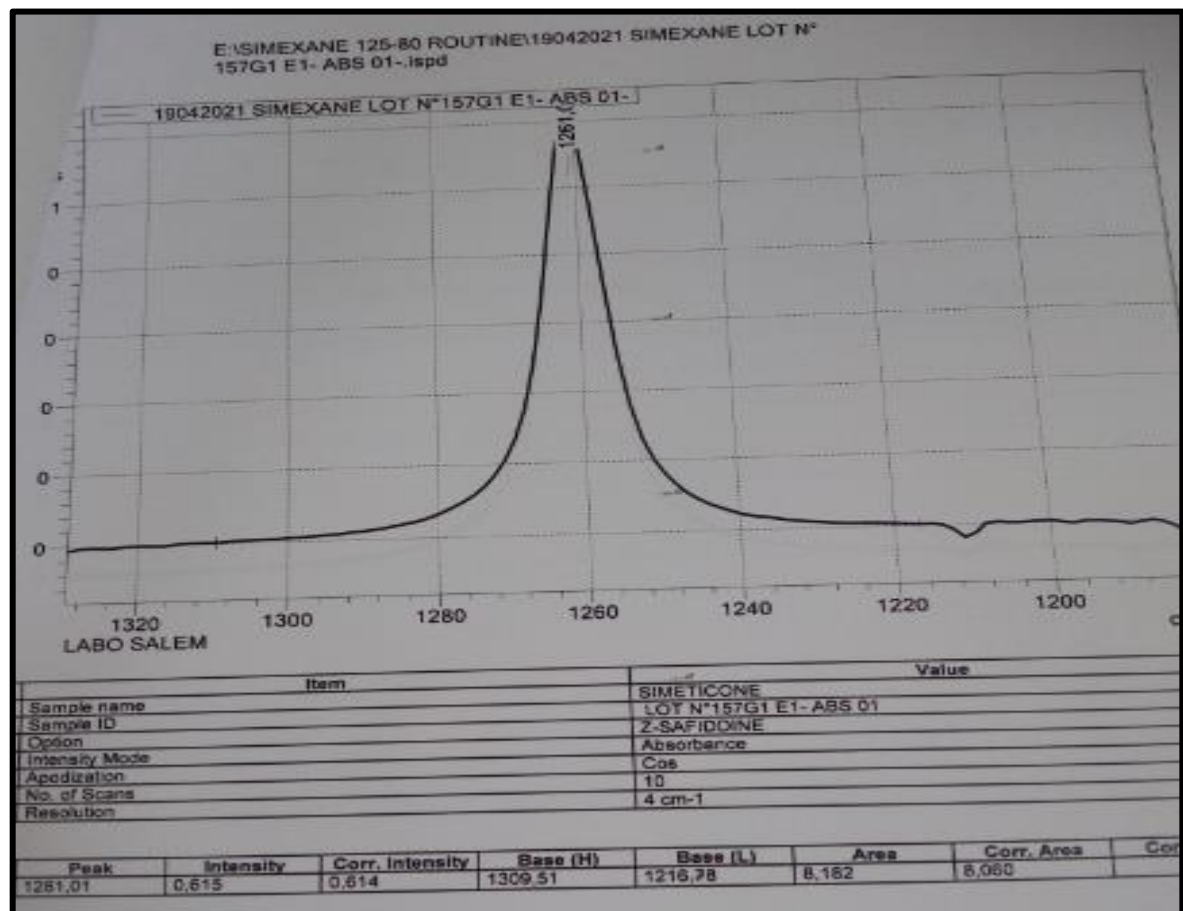
Annexe 04 : RESULTAT

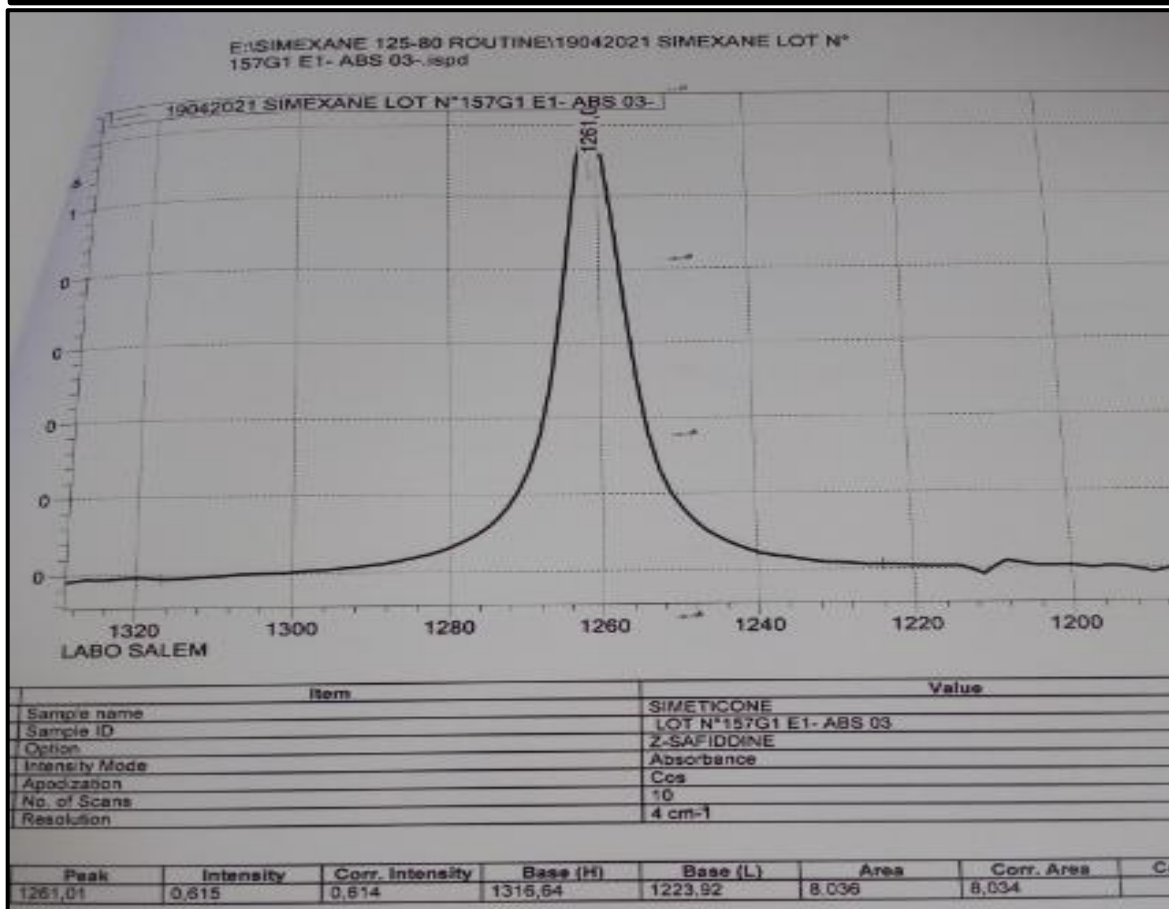
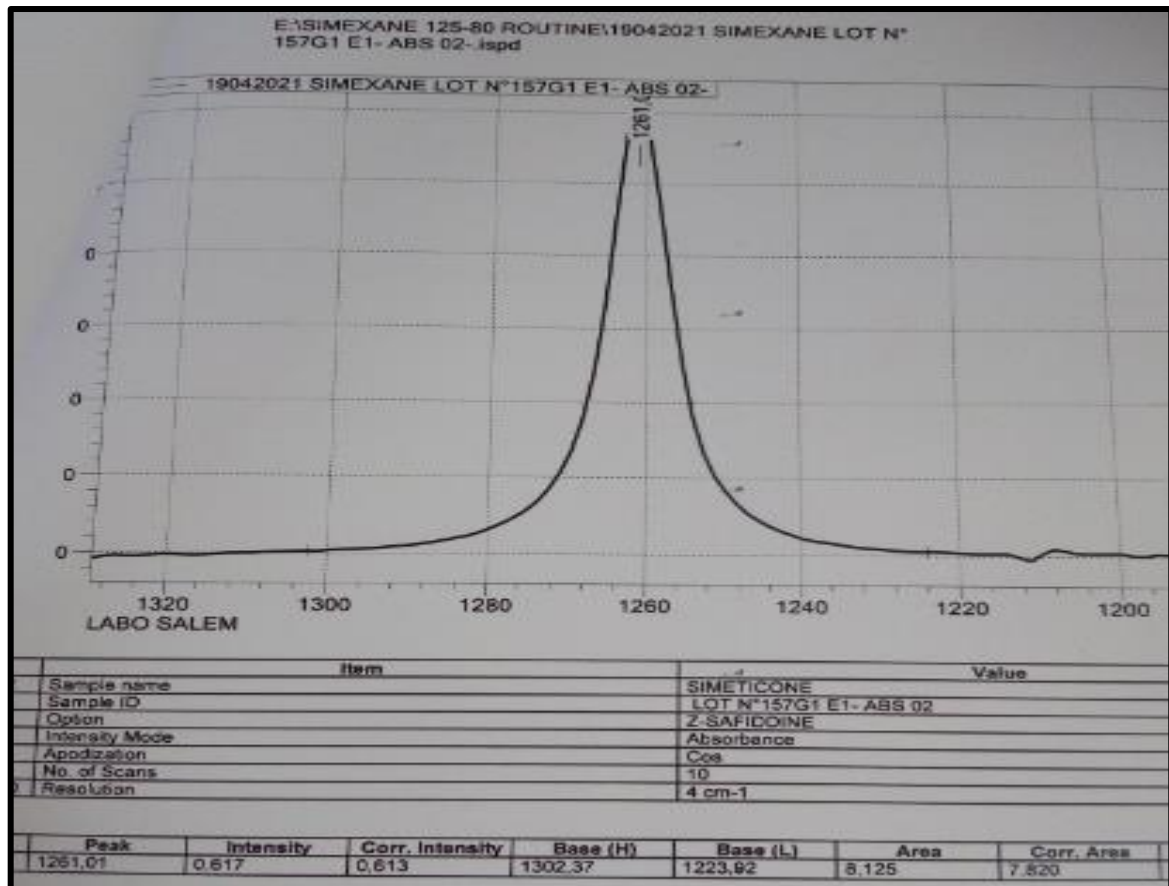
Résultate de dosage principe active SIMETICONE STANDARE

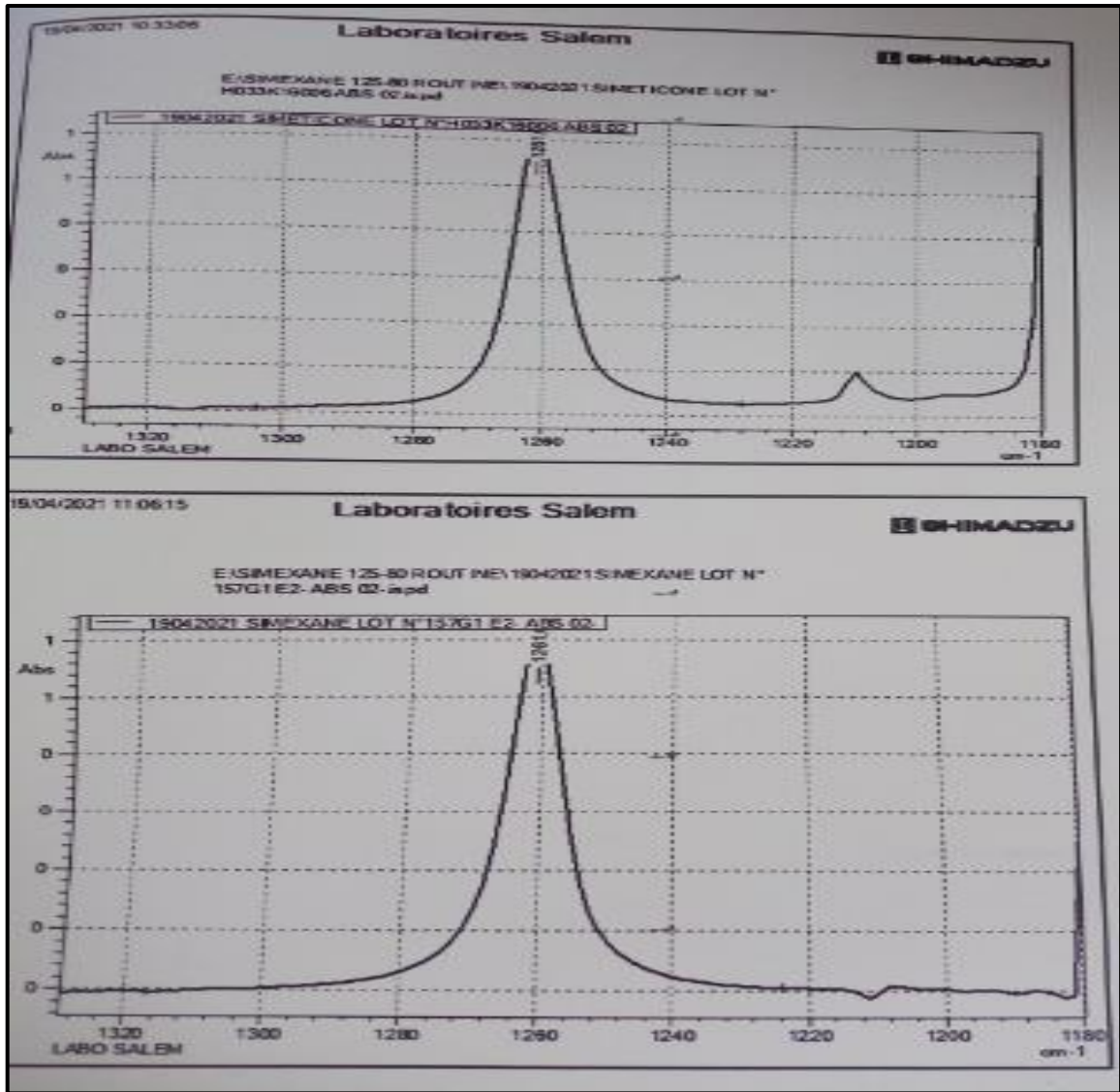




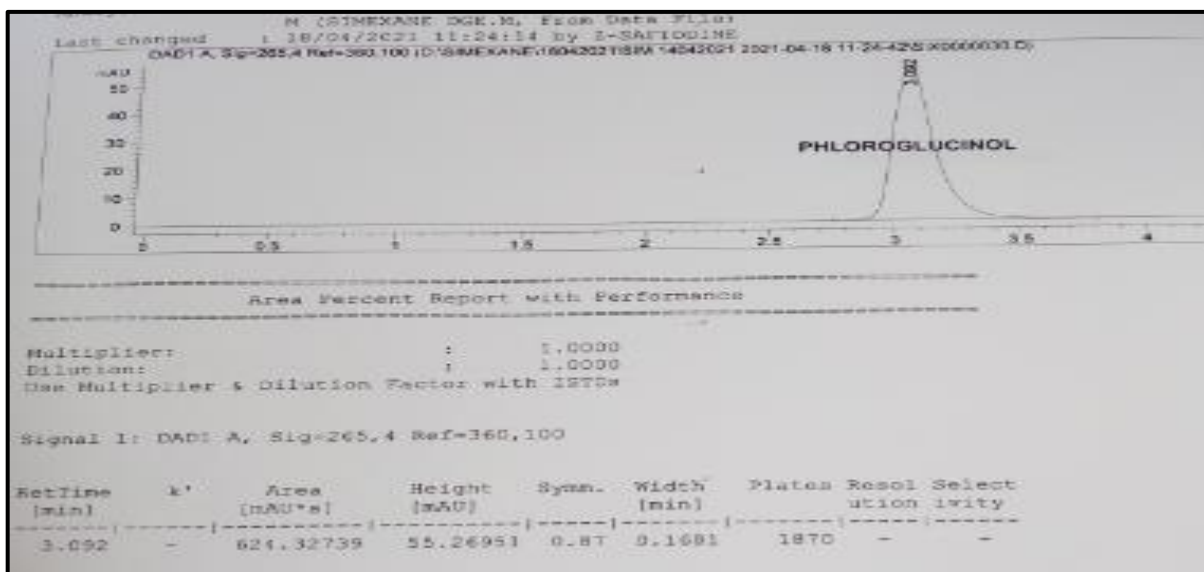
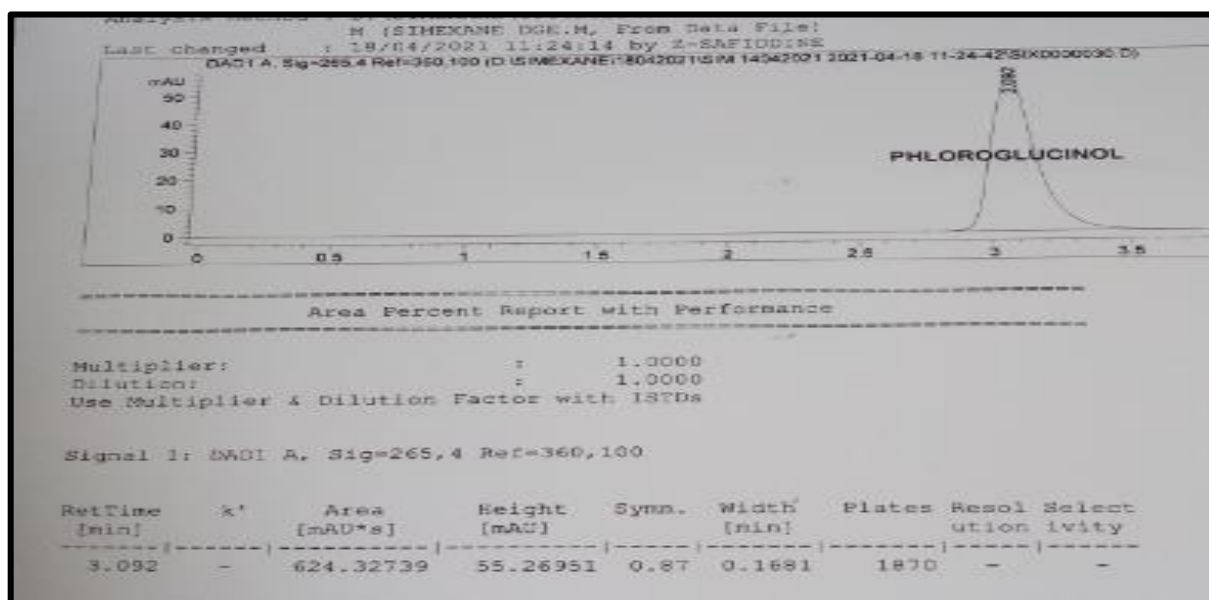
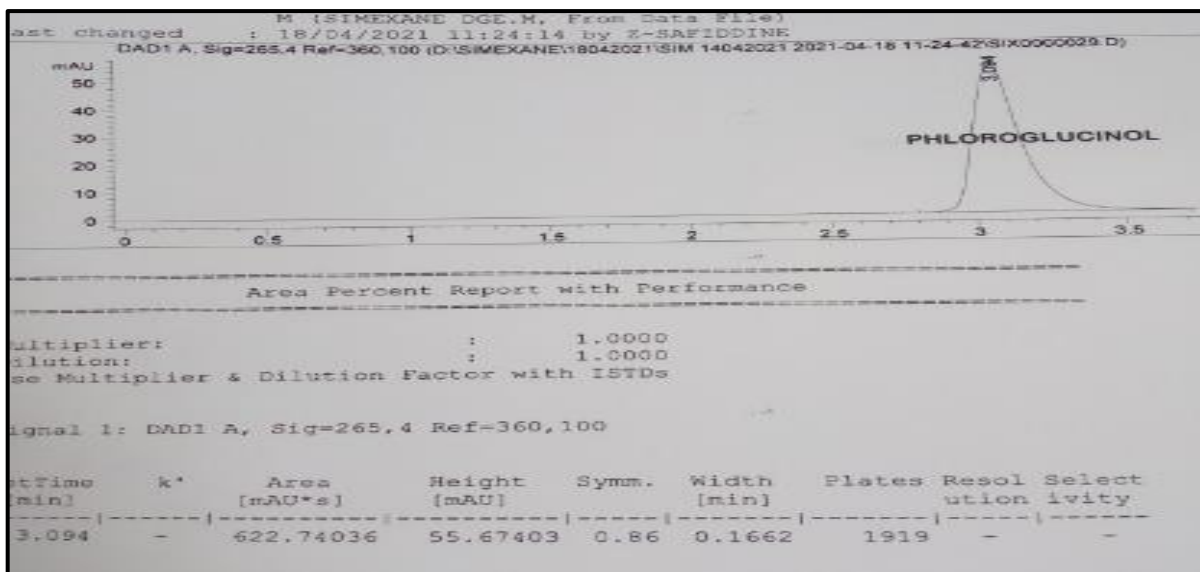
Résultate de dosage principe active SIMETICONE ESSAI

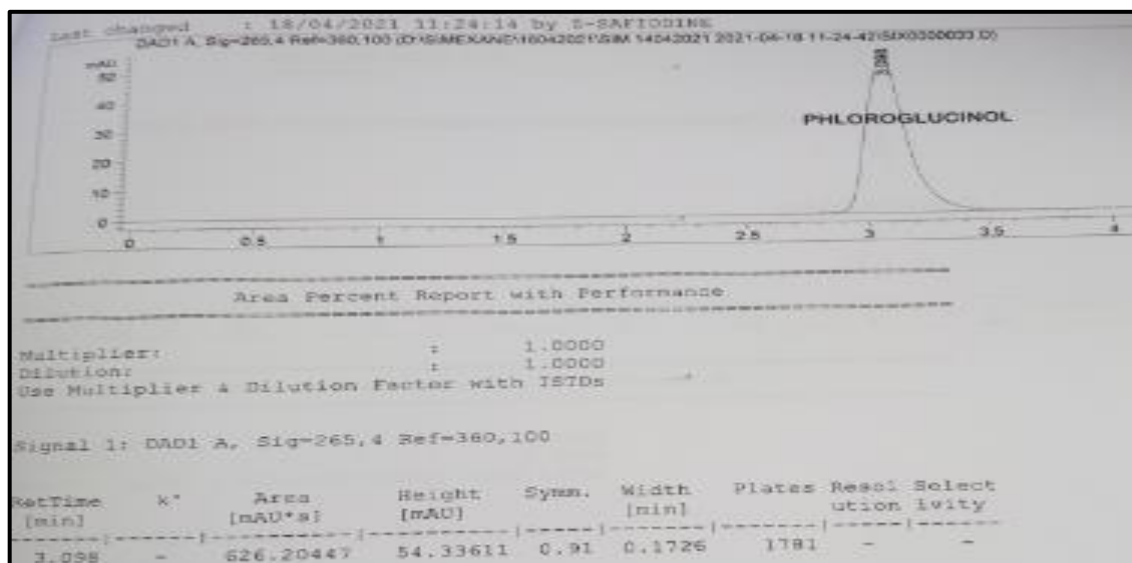
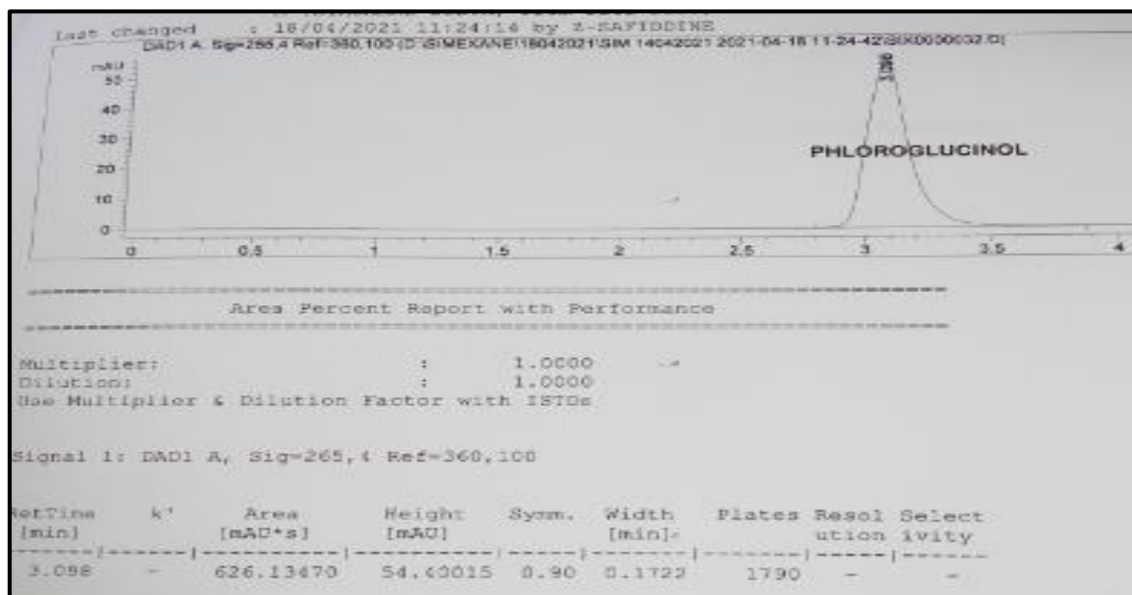
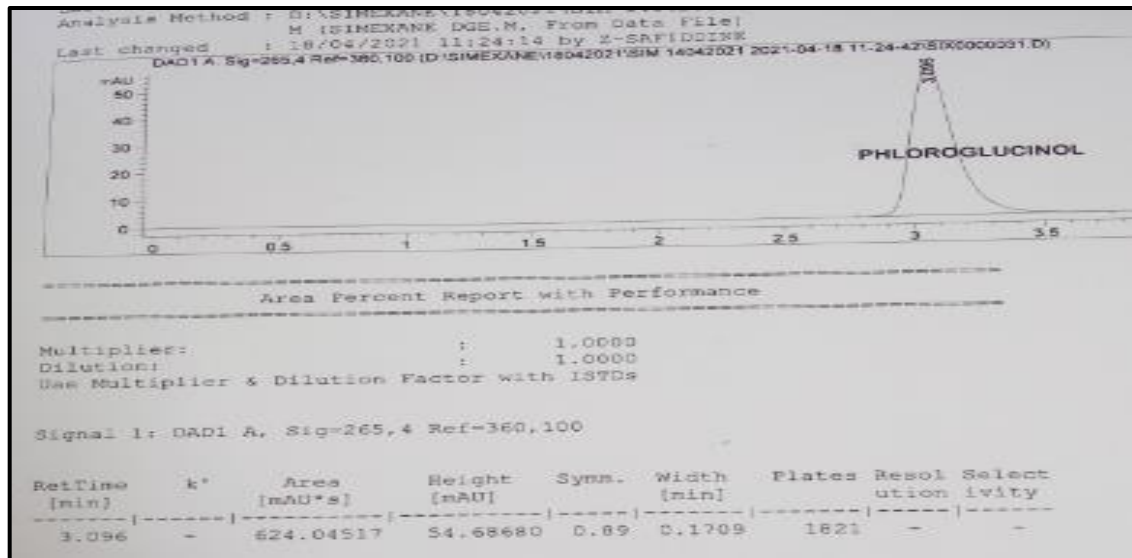




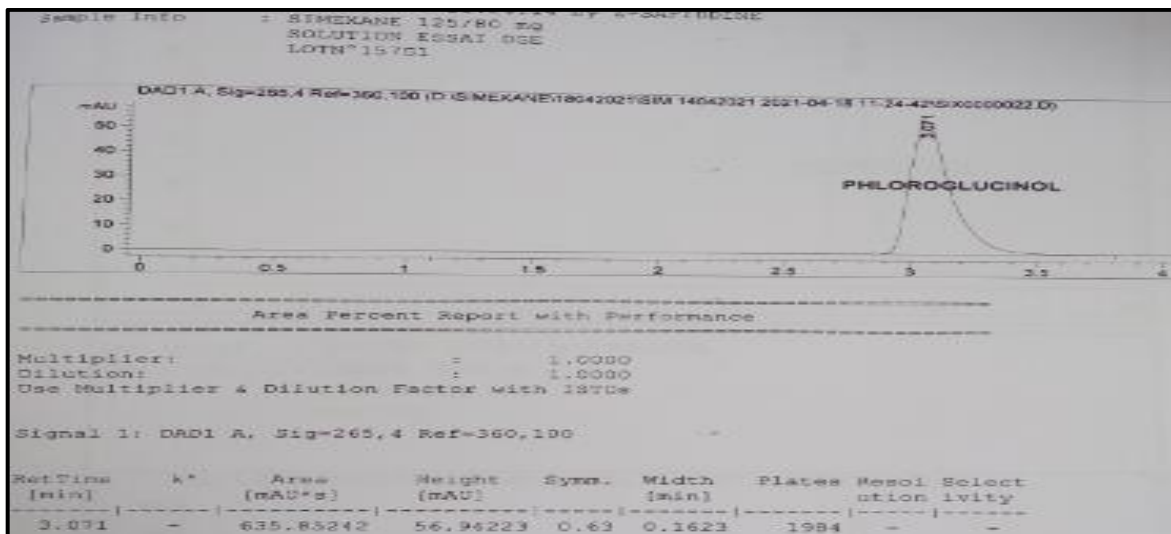
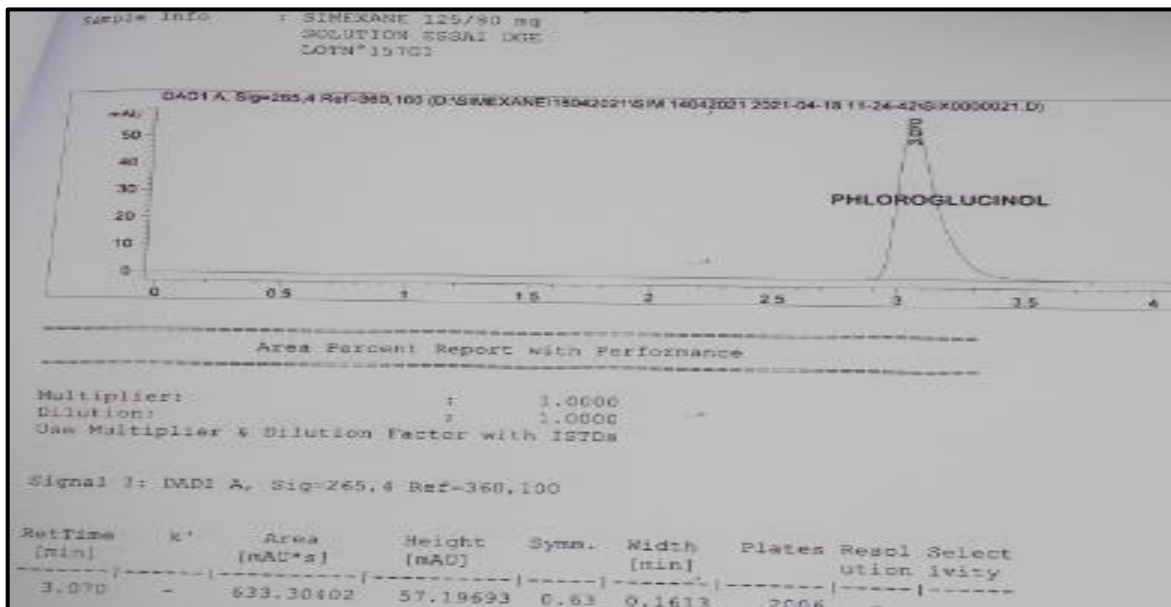
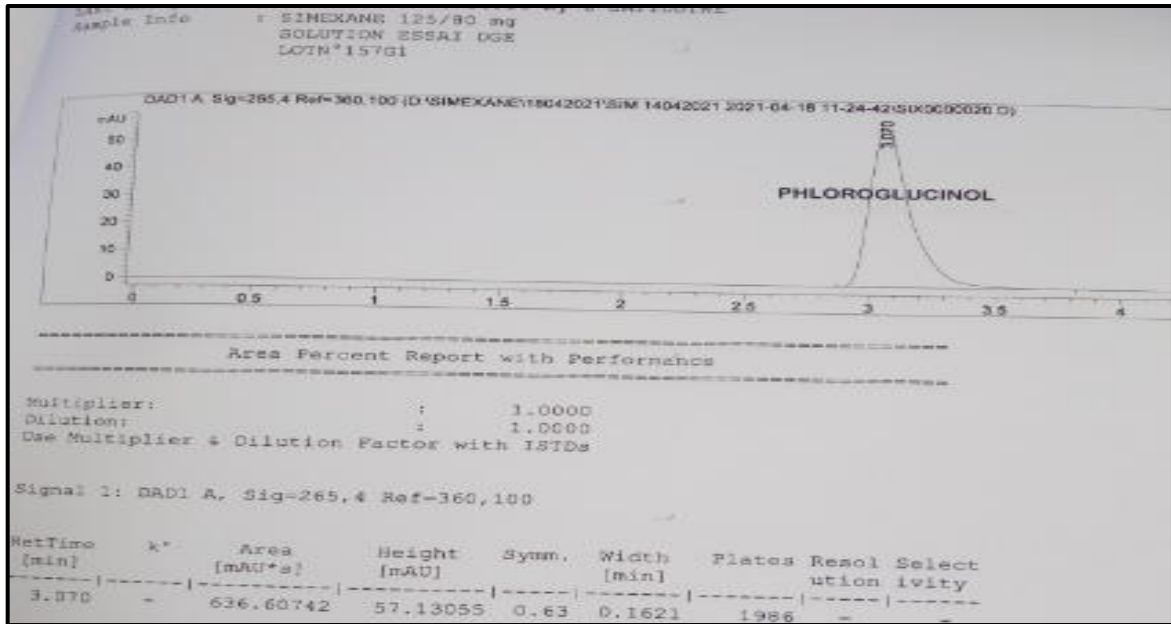


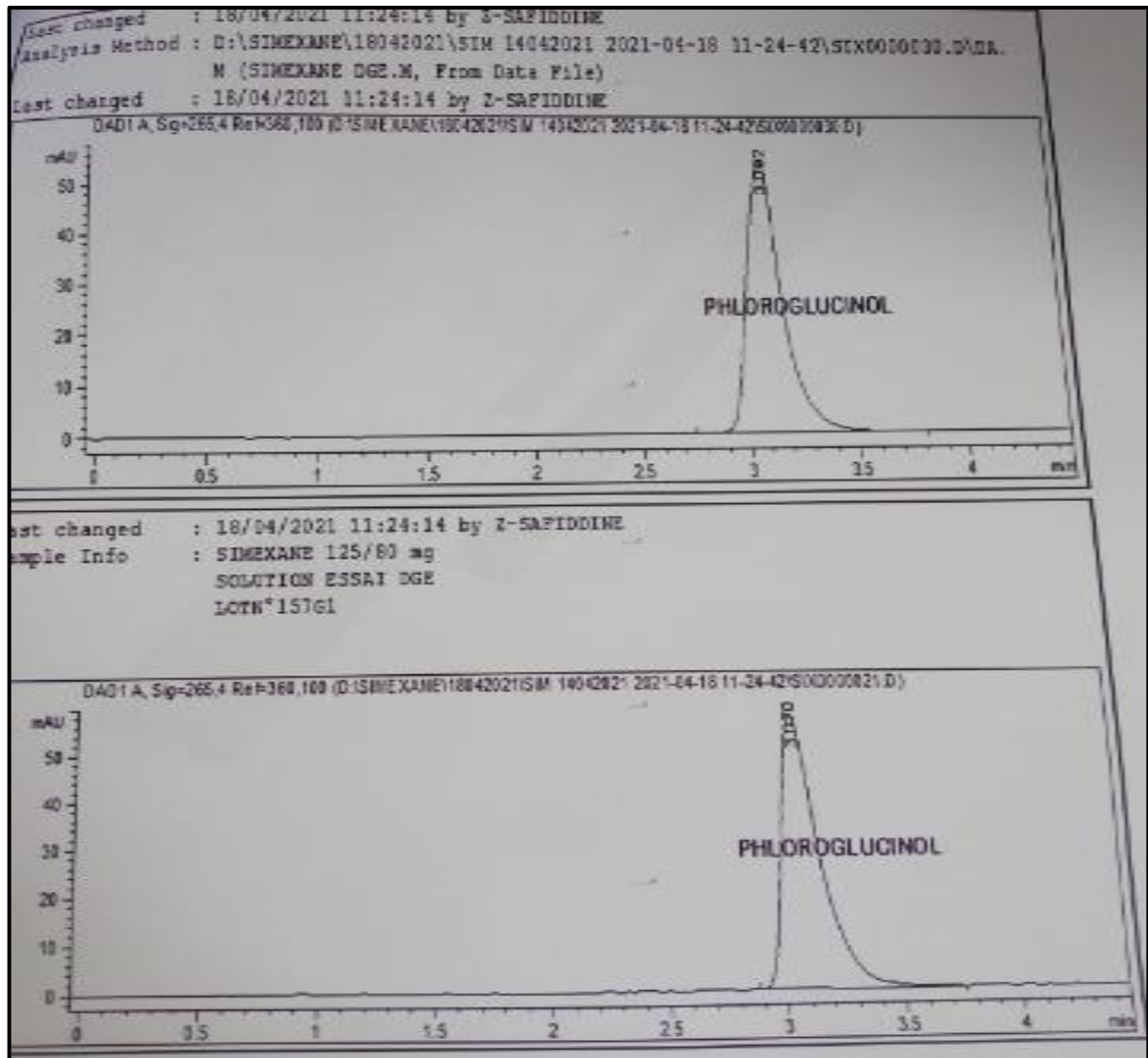
Résultate de dosage principe active Phloroglucinol standare



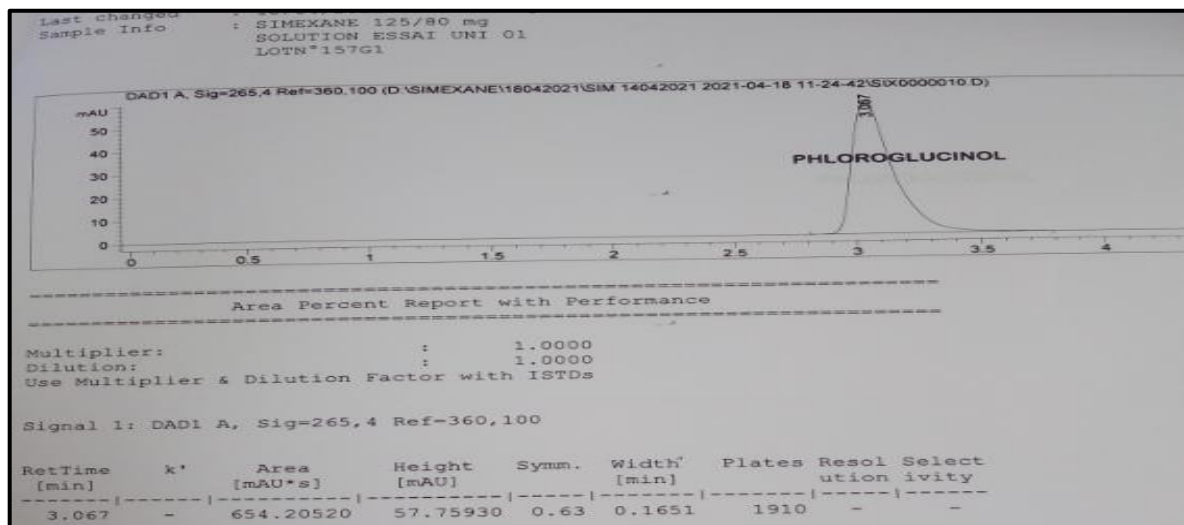


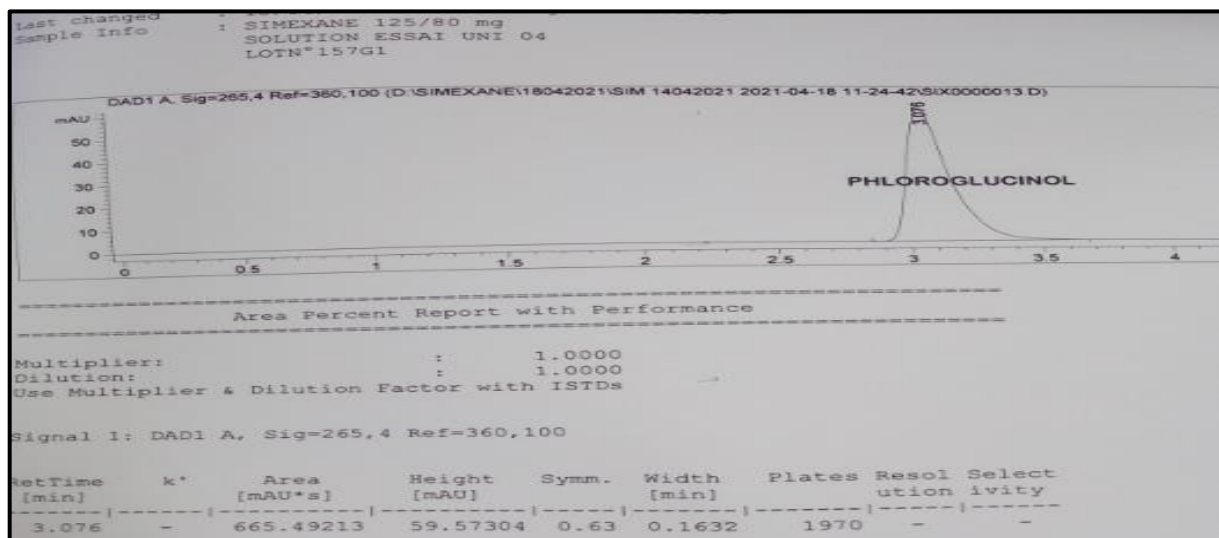
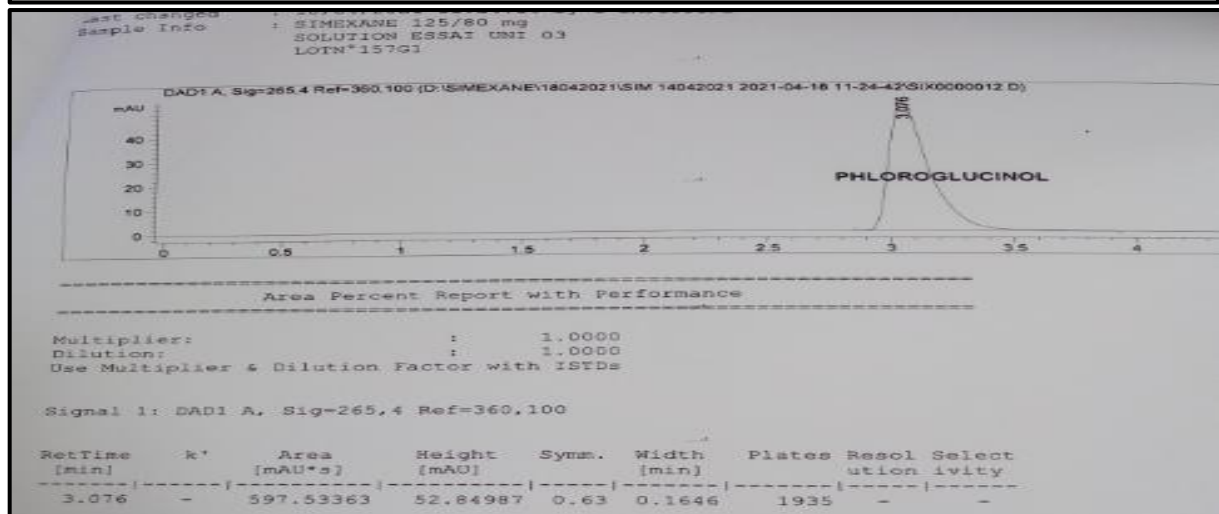
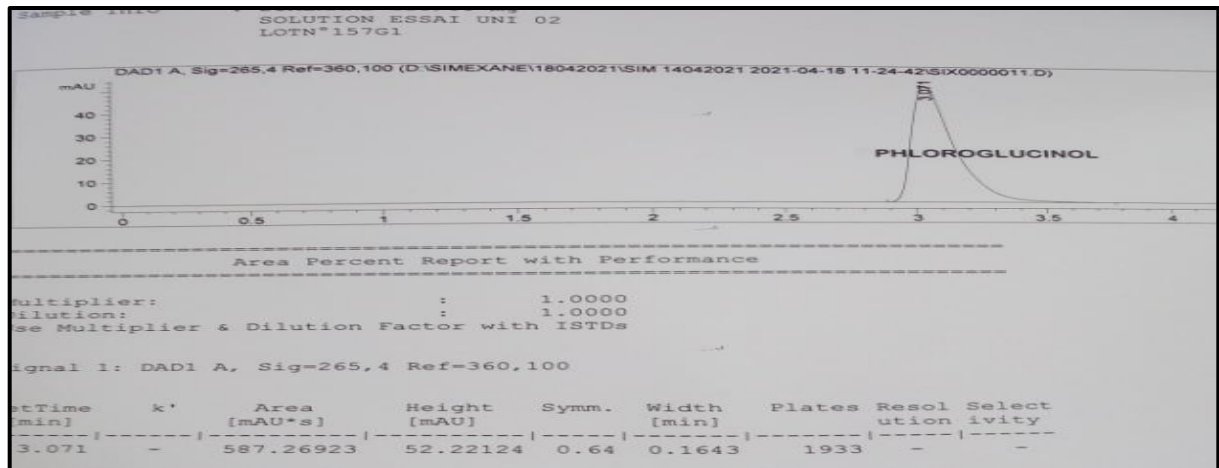
Résultate de dosage principe active Phloroglucinol Essia

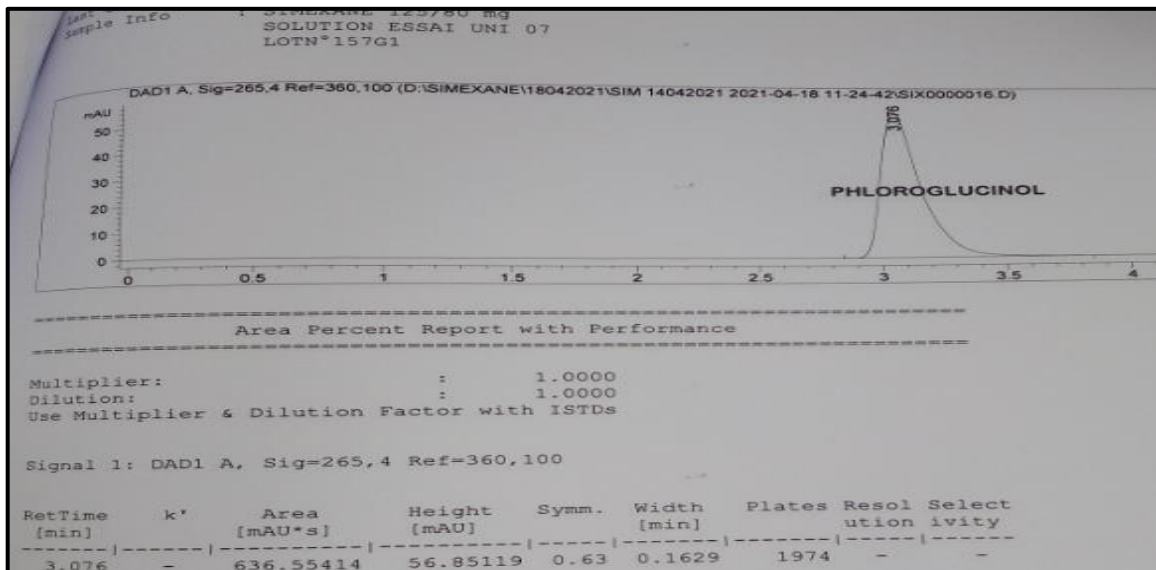
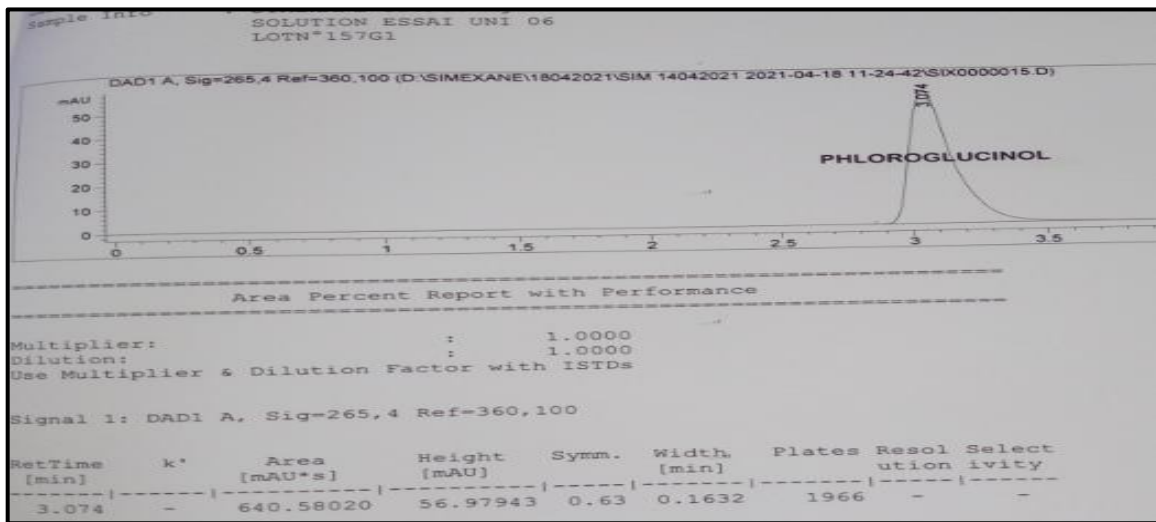
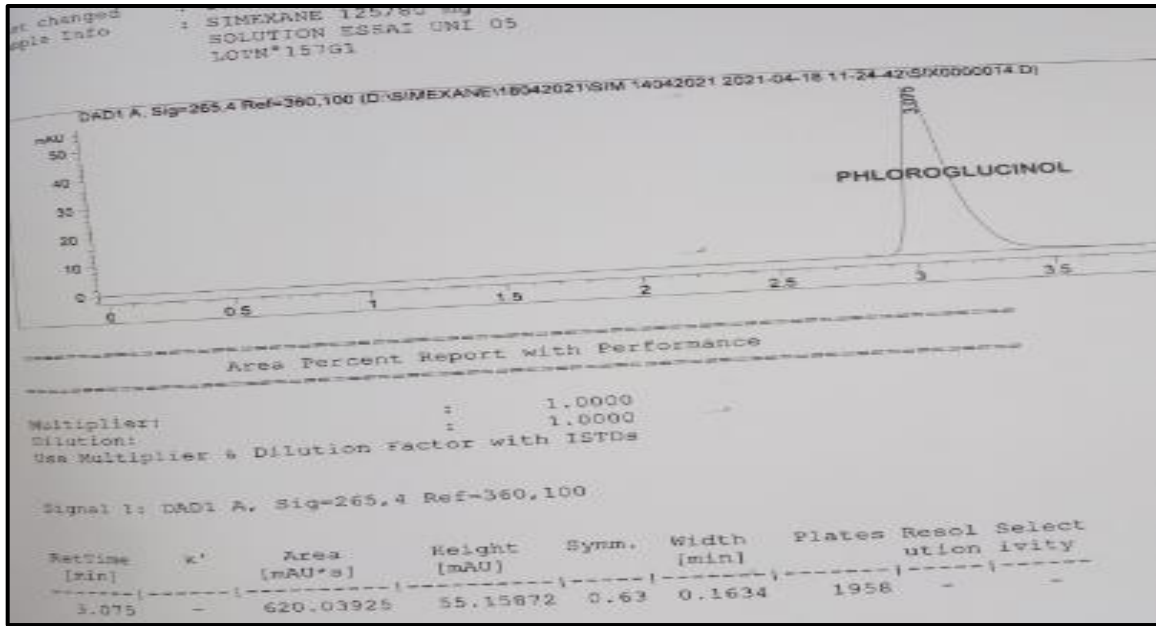


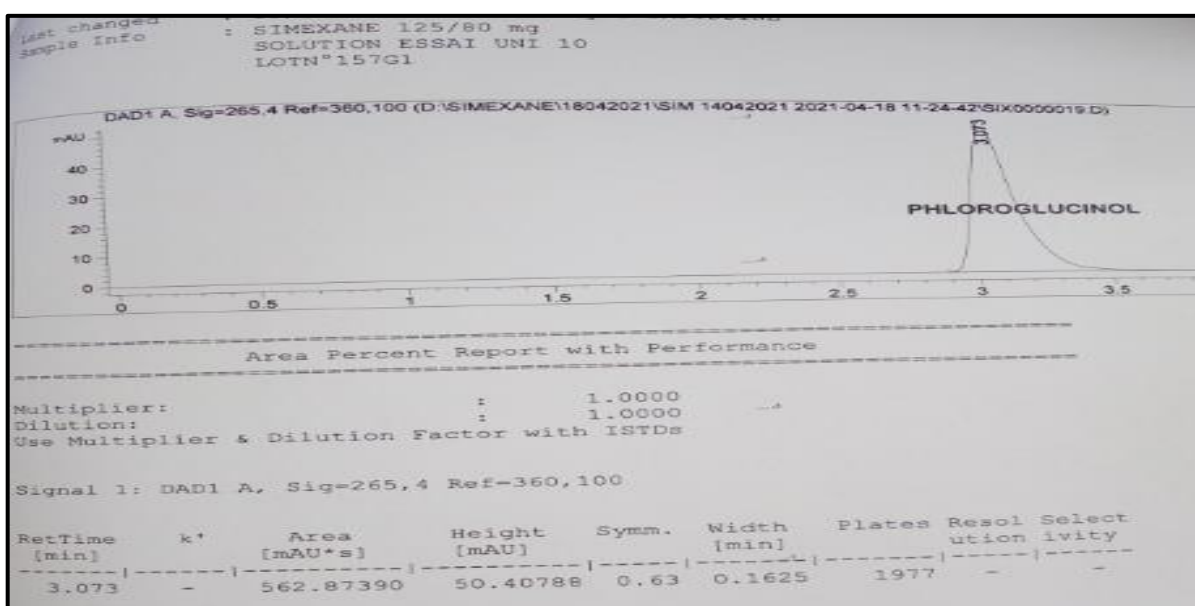
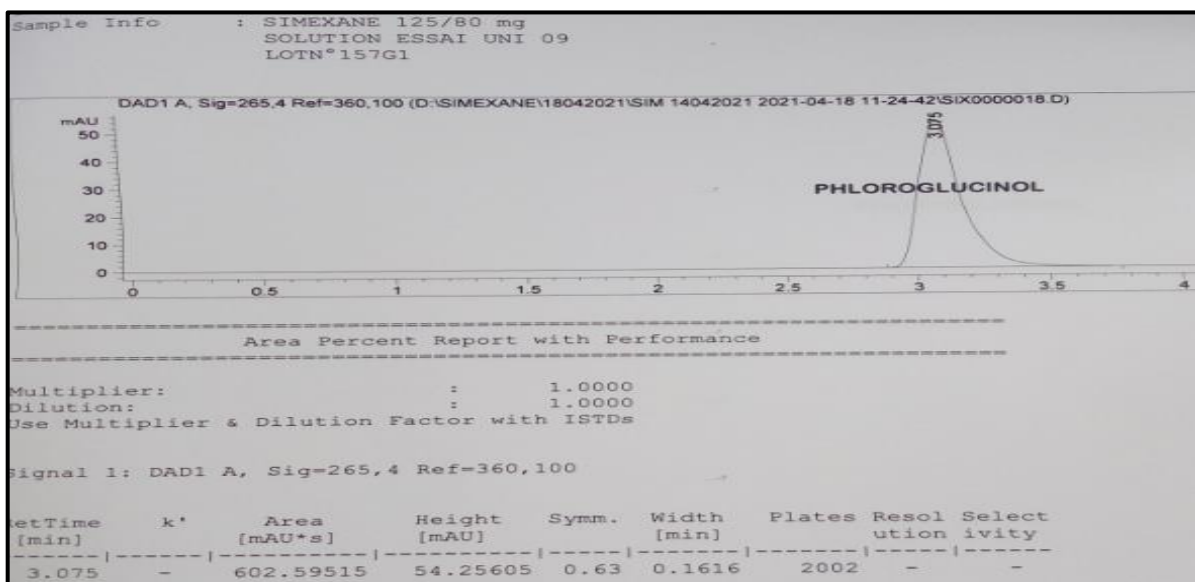
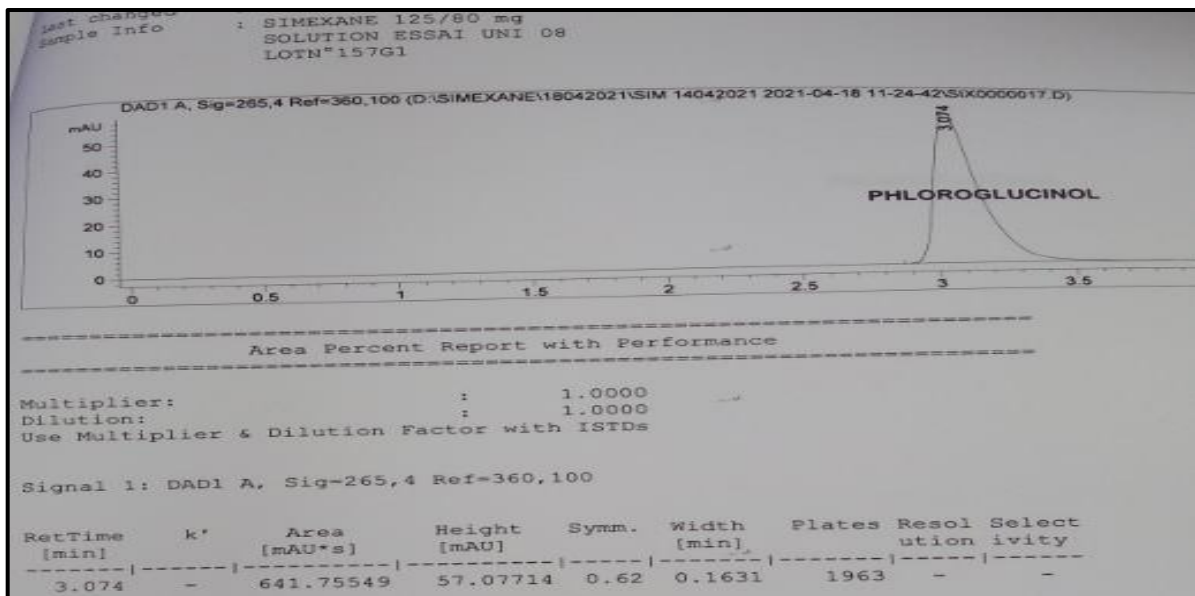


Résultate deuniformite principe active Phloroglucinol Essai

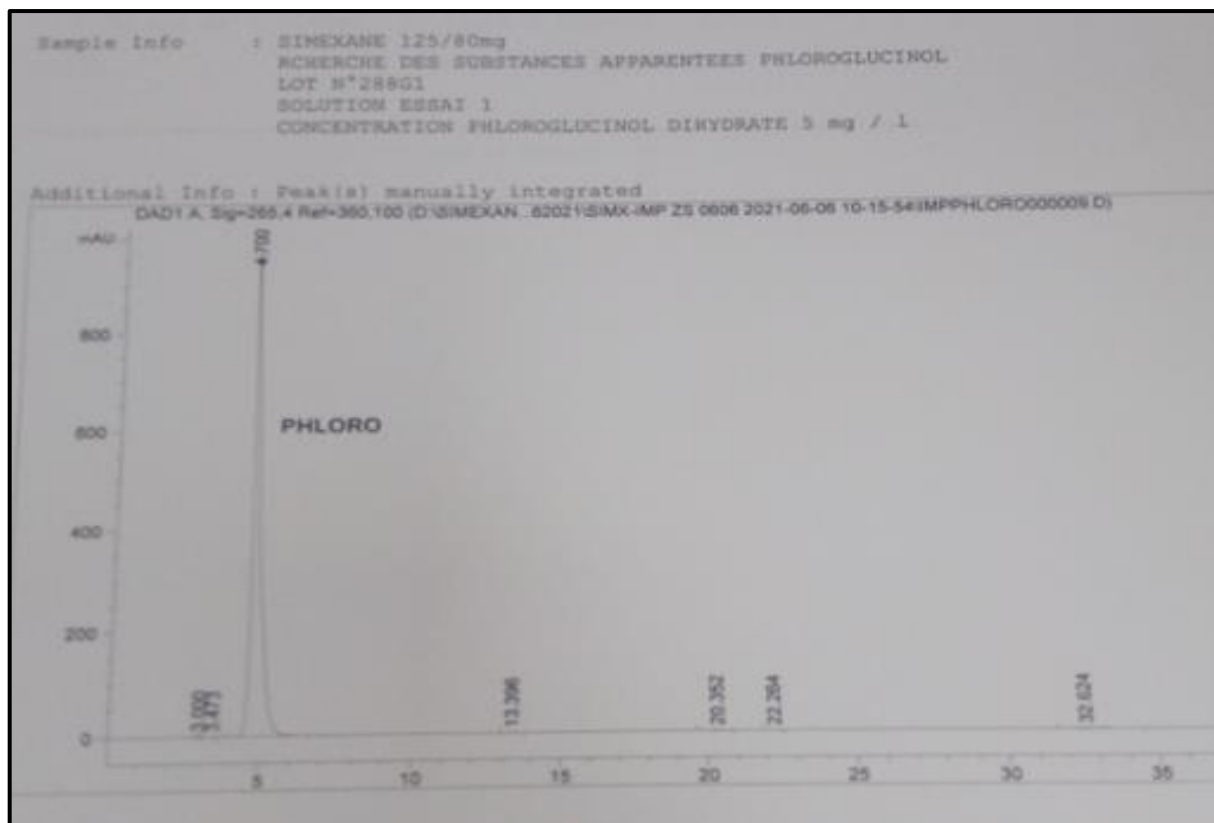








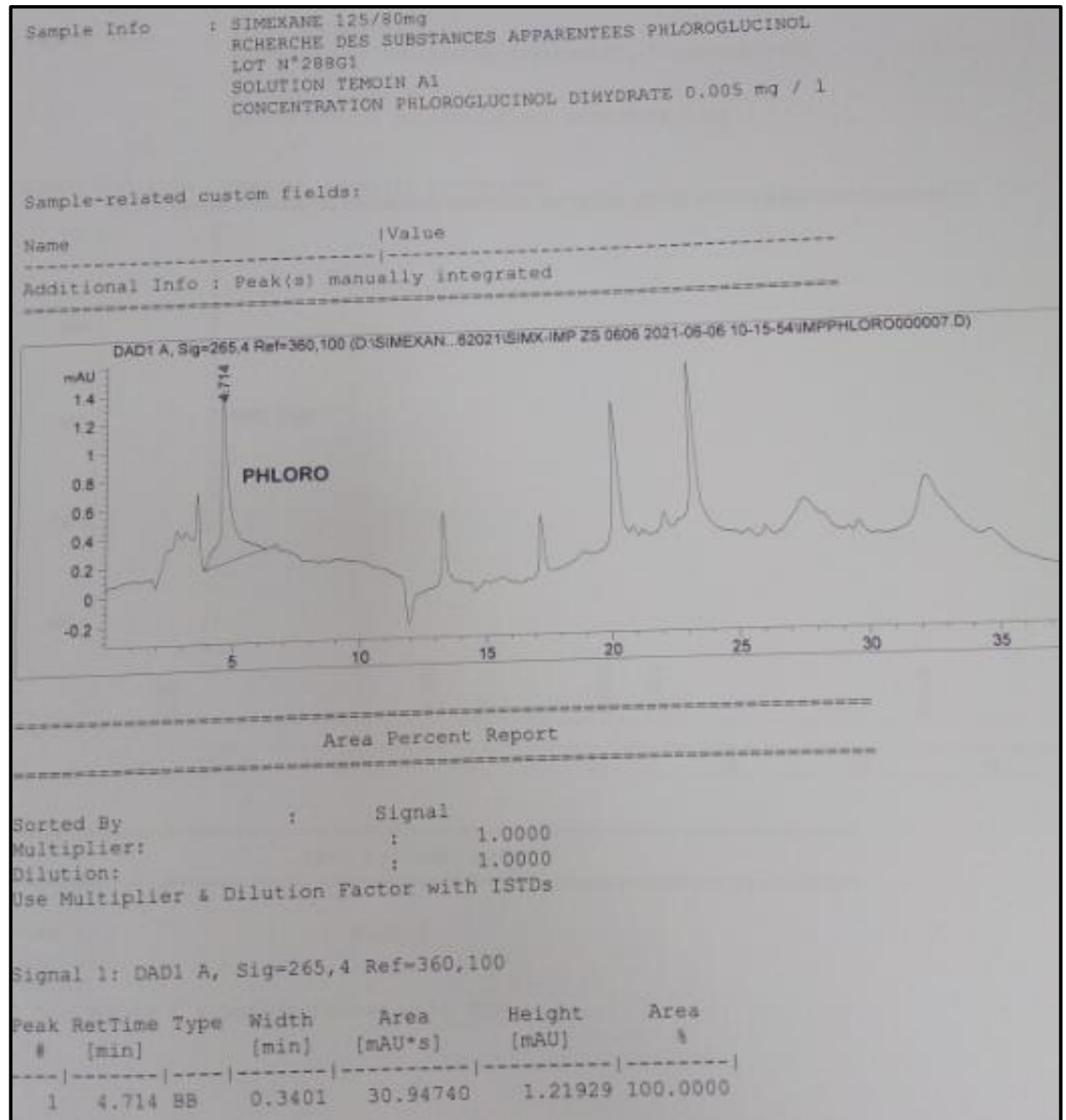
Résultate d'impurte principe active Phloroglucinol Essia

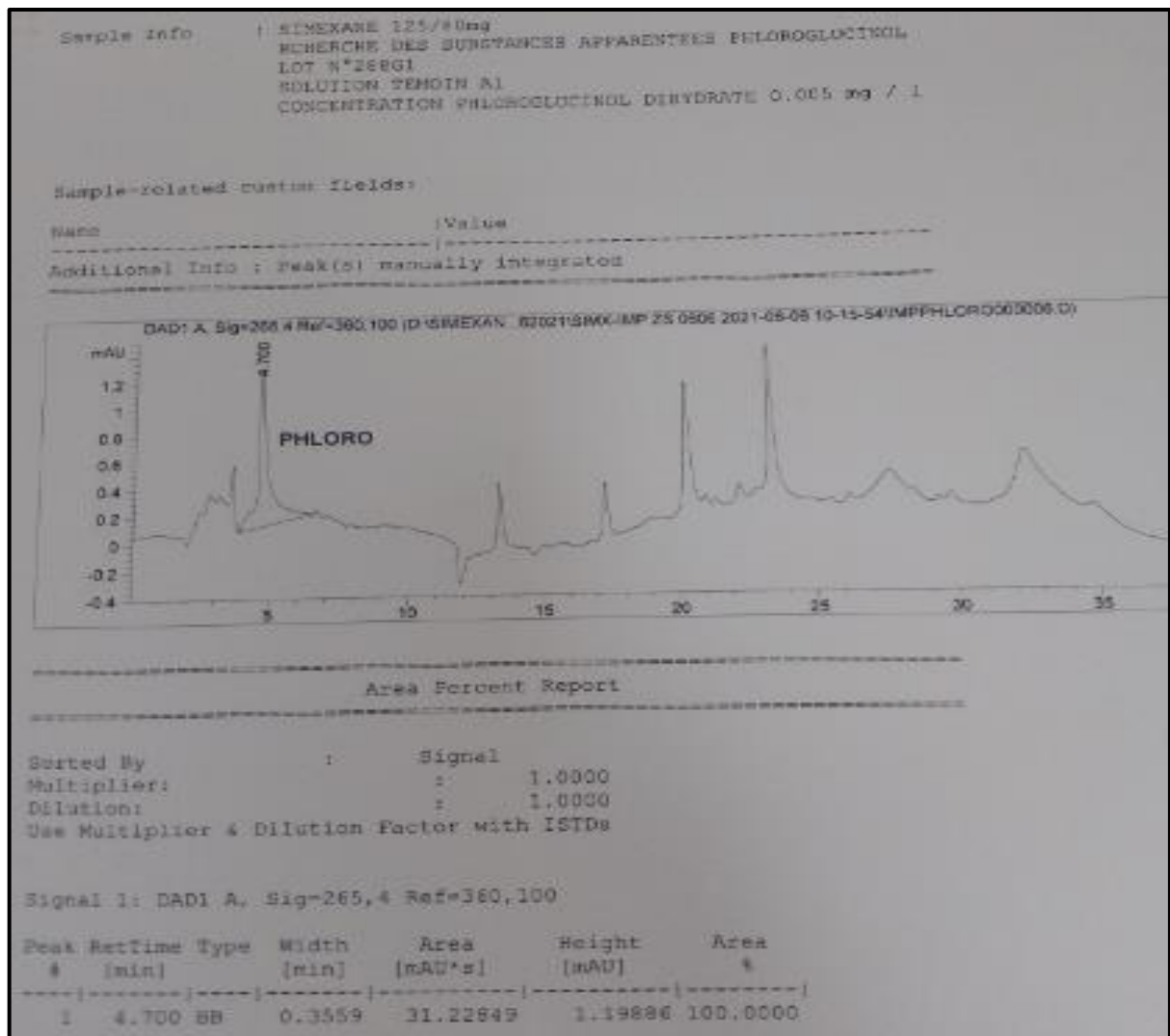


Signal 1: DAD1 A, Sig=265,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.000	BV	0.0682	6.71642	1.50005	0.0405
2	3.473	BV	0.3063	4.33131	2.08548e-1	0.0261
3	4.700	BV	0.2346	1.65372e4	971.36371	99.6185
4	13.396	BB	0.1876	6.16239	5.00824e-1	0.0371
5	20.352	BB	0.2483	16.48438	9.79939e-1	0.0993
6	22.264	BB	0.2119	1.86690	1.29691e-1	0.0112
7	32.624	BB	0.8898	27.76699	3.79410e-1	0.1673
Totals :				1.66005e4	975.06217	

Résultate d'impurte principe active Phloroglucinol standare





SOLUTION D IDENTIFICATION

	Phloroglucinol	impurteé D	impurteé A	impurteé B	impurteé K	impurteé I	impurteé L	
	65,91342	68,82856	61,714	64,43253	41,78313	36,5751	32,92198	
	65,73056	67,69205	60,88348	65,36579	38,87672	37,11611	33,87313	
MOYENNE	65,82199	68,260305	61,29874	64,89916	40,329925	36,845605	33,397555	
E-TYPE	0,1293015	0,8036339	0,5872663	0,6599145	2,0551422	0,3825518	0,6725646	
RSD	0,1964413	1,1773078	0,9580398	1,0168305	5,0958246	1,0382564	2,0138139	
SOLUTION ESSAI							TEMOIN A	
	Phloroglucinol	à 3,3 min	3,473 min	à 13,396	à 20,352	à 22,264	à 32,624	Phloroglucinol
	16537,2	6,71642	4,33131	6,16239	16,48438	1,8669	27,76699	35,05753
	16527	6,99732	4,61434	6,5346	17,93108	2,02198	25,39759	31,22849
								30,9474
MOYENNE	16532,1	6,85687	4,472825	6,348495	17,20773	1,94444	26,58229	32,41114
E-TYPE	7,2125	0,1986	0,2001	0,2645	1,023	0,1097	1,6754	2,2961
RSD	0,0436							7,0844
%impureté totale		exclusion	exclusion	exclusion	0,026143	exclusion	0,040385	LIMITES
impureté					0,066527949			16,206

Nom et prénom : MANA KHALIL Date de soutenance : 13/07/2021.

Thème: Contrôle qualité physico- chimique et microbiologique de SIMEXANE 125/ 80 mg

Le projet que nous avons mis en oeuvre dans les Laboratoires Salem vise à :
Contrôle qualité du médicament générique répond-il aux exigences avec le même produit pharmaceutique SIMEXANE125/80 mg, cela se fait grâce à une combinaison d'analyses physico-chimiques ainsi que de microbiologie, des matières premières et des excipients à la réalisation du produit final afin de démontrer la conformité à la Pharmacopée européenne, 8e édition, des analyses physiques et chimiques ont été effectuées sur le médicament par HPLC et IR pour la concentration de dose en plus d'autres analyses

Les résultats de ces tests étaient positifs, ce qui nous fait dire que ce médicament répond aux exigences des matières premières au produit fini et de plus, nous avons également effectué une analyse microbiologique, qui a également eu lieu dans des conditions où le nombre total de bactéries, levures et moisissures viables était inférieur aux normes stipulées dans la huitième édition de la Pharmacopée Européenne.

Le médicament générique SIMEXANE 125/80 mg est de bonne qualité pharmacologique.

Mots clés : SIMEXANE 125/80 mg, principe actif, excipients, produit finale, HPLC, IR. Pharmacopée européenne 8ème édition, contrôle physico-chimiques, contrôle microbiologique

Jury d'évaluation :

Président de jury: Mem : BENCHIHEUB Meriem Dr. Univ. Constantine 1

Promoter: Mr: Dinar Karim Dr. Univ. Constantine 1

Examinatrice : Mem : GHORRI Sana Dr. Univ. Constantine