



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DES FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE 1 FACULTÉ
DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA
VIE DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE APPLIQUÉE

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Professionnalisant Filière: Sciences biologiques

Spécialité : Bio-industrie, Analyse et Contrôle

Thème

**Etude de la qualité physico-chimique et
Bactériologique d'un médicament générique
BIROVIT HUP**

Par: ROUINI FARES

Date de soutenance : 14/07/2021

Membres du jury d'évaluation:

- Président de jury: Professeur KACEMCHAOUCHE N.Eddine
- Rapporteur : Docteur HALMI SIHEM
- Examineur : Docteur GHORRI .S

Année universitaire :

2020/2021

Dédicace

*Je tiens c'est grand plaisir que je dédicace
ce modeste travail :*

A tous les membres de ma famille

*A tous mes amis de promotion : salah
,nihed*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de
loin à la réalisation de ce travail.*

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

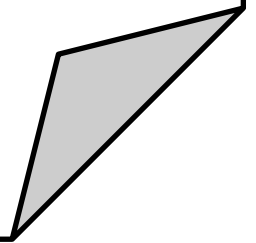
Tout travail de recherche n'est jamais totalement l'œuvre d'une Seule personne.

*Nous tenons à exprimer toute notre gratitude et notre profond respect à notre encadreur Madame **HALMI.S** pour avoir dirigé ce travail, pour ces conseils prodigieux, ses critiques constructives, ses encouragements, sa responsabilité, sa disponibilité ainsi que sa patience.*

*Nous exprimons notre reconnaissance à Monsieur **KACEMCHAUCHE N.Eddine***

Un grand merci à tous nos enseignants qui ont contribué pour notre formation pendant les années d'étude.

Un grand remerciement à tous ceux qui ont attribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.



LISTE DE FIGURES

Figure 1: Les différentes voies d'administration parentérale[12].....	11
Figure 2: BIROVIT HUP 250mg/250mg	26
Figure 3: La structure chimique de la pyridoxine	27
Figure 4: La structure chimique du Thiamine.....	29
Figure 5: BIROVIT HUP 250mg/250mg	33
Figure 6 : appareilledésagrégation.....	35
Figure 7: chromatogramme du dosage des principes actifs dans la solution standard.	43
Figure 8: chromatogramme du dosage des principes actifs dans la solution essai.	43
Figure 9: milieu STA après incubation.....	46
Figure 10: milieu sabouraud après incubation.	46
Figure 11: milieu TSB après incubation.	46
Figure 12: milieu MCB après incubation.	47
Figure 13: Milieu MCA après incubation.....	47

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les médicaments listés.	3
Tableau 2: Les différents essais physico-chimiques exigés par les pharmacopées pour contrôler la qualité des comprimés (Cp) [24] [22].	18
Tableau 3 : Caractéristiques de germes pathogènes recherchés [22].	21
Tableau 4 : composition du BIOVIT.	27
Tableau 5 : propriétés physicochimiques de la pyridoxine.	27
Tableau 6 : propriétés physicochimiques du Thiamine.	29
Tableau 7: Exigences du test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne.	35
Tableau 8: Aspects des comprimés BIROVIT HUPP 250mg/250mg.	41
Tableau 9: Les masses individuelles des 20 comprimés BIROVIT 250mg/250mg	41
Tableau 10: Uniformité de masse des comprimés BIROVIT 250mg/250mg	42
Tableau 11: Temps de désagrégation	42
Tableau 12: les temps de rétention de chaque chromatogramme.	43
Tableau 13: les teneurs des essais pour le dosage des principes actifs : Thiamine et Pyridoxine.	44
Tableau 14: Résultats du test de dissolution du Thiamine HCL (B1).	44
Tableau 15: Résultats du test de dissolution du Pyridoxine HCL(B6).	45
Tableau 16: Résultats du contrôle microbiologique de BIROVIT 250mg/250mg	48

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication.

BPL: Bonnes Pratiques de Laboratoire.

C°: Degré Celsius.

Cp: Comprimé.

DCI: Dénomination Commune Internationale.

g : Gramme.

HCL : Acide Chlorhydrique.

HPLC: High-Performance Liquid Chromatography.

ISO: International Standard Organization.

L: Litre.

LNCPP: Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.

M : Molaire.

m : Masse.

min : Minute.

ml : Millilitre.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA : Principe Actif.

Ph Eur : Pharmacopée Européenne.

pH: Potentiel Hydrogène.

PM : Poids moyen.

SR: substance de référence.

Std : Standard.

t: Temps.

UV: Rayon Ultra-violet.

VA : Valeur d'Acceptation.

V: Volume.

WHO: World Health Organization

µl: Microlitre.

µm: Micromètre

Table des matières

1.	Définition du médicament.....	2
2.	Classification des médicaments.....	2
2.1.	Classification selon le principe actif	2
2.2.	Classification par action thérapeutique.....	2
3.	Dénomination des médicaments.....	4
3.1.	Un nom chimique	4
3.2.	Un nom générique	4
3.3.	Un nom de marque ou spécialité pharmaceutique	4
4.	La composition du médicament.....	5
4.1.	Principe actif	5
4.2.	Excipients.....	5
4.2.1.	Le rôle des excipients	5
5.	Origine des médicaments	6
5.1.	Médicaments d'origine végétale	6
5.2.	Médicaments d'origine animale.....	6
5.3.	Médicaments d'origine microbiologique.....	6
5.4.	Médicaments d'origine minérale.....	6
5.5.	Médicaments d'origine synthétique	7
5.6.	Médicaments d'origine biotechnologique	7
6.	Les formes d'un médicament	7
6.1.	Les comprimée	7
6.2.	Les gélules	8
6.3.	Les solutions (sirop, gouttes)	8
6.4.	La suspension buvable.....	8
6.5.	Les formes dermiques.....	8
6.6.	Les formes injectables	9
6.7.	Les formes oculaires, auriculaires et nasales	9
6.8.	Les formes inhalées	9
6.9.	Les formes rectales.....	9

7.	Voie d'administration	9
7.1.	Voie orale.....	10
7.2.	Voies d'injection	11
7.3.	Voie cutanée.....	11
7.4.	Voies muqueuses.....	12
1	La qualité.....	13
2	L'assurance qualité.....	13
2.1	Définition de l'assurance qualité par la norme ISO.....	14
3	La gestion de la qualité	14
4	Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique	14
5	Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)	15
5.1	Contexte BPL.....	16
6	Contrôle de qualité.....	16
6.1	Objectifs du contrôle de qualité	16
6.2	Principes du contrôle de qualité	17
7	Le contrôle physico-chimique	17
8	Contrôle microbiologique	20
8.1	Objectifs du contrôle microbiologique	21
9	L'auto-inspection.....	22
10	Stabilité des médicaments	23
10.1	Différents types de stabilité.....	23
1	Les vitamines.....	25
2	BIROVIT HUP.....	26
2.1	Classification pharmaco thérapeutique.....	26
2.2	Famille du médicament	26
2.3	Composition du médicament	27
2.3.1	Substance active pyridoxine	27
	4,5-bis (hydroxyméthyl)-2-méthylpyridin-3-ol.....	27
2.3.2	Substance active thiamine.....	29
1	Lieu de réalisation du travail	32
1.1	Présentation de SARL HUPP (Human Product Pharmaceutical)	32
1.2	Description du département de contrôle qualité de SARL HUPP	32
1.2.1	Le laboratoire d'analyses microbiologiques	32

1.2.2	Le laboratoire d'analyses physico-chimiques	33
1.3	Les activités de SARL HUPP	33
2	Matériel du travail.....	33
3	Méthodes.....	34
3.1	Contrôle physicochimique du produit fini BIROVIT HUP.....	34
3.1.1	Caractères	34
3.1.2	. Uniformité de masse et masse moyenne.....	34
3.1.3	Test de désagrégation : PH EUR ; 5 EME édition (2.9.1).....	35
3.1.4	Identification.....	36
3.1.5	Dosage du Thiamine HCL et Pyridoxine HCL.....	36
3.1.6	Dissolution.....	38
3.2	Contrôle qualité microbiologique.....	38
3.2.1	Préparation de l'échantillon	38
3.2.2	Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)	39
3.2.3	Dénombrement de moisissures et de levures totales (DMLT)	39
3.2.4	Recherche d'Escherichia coli.....	39
1	Contrôle physicochimique du produit fini BIROVIT 250mg/250mg	41
1.1	Aspect macroscopique	41
1.2	Uniformité de masse individuelle et masse moyenne	41
1.3	Désagrégation.....	42
1.4	Identification et dosage du PA dans le produit BIROVIT 250mg/250mg	43
1.5	Test de dissolution.....	44
2	RESULTATS DU CONTROLE MICROBIOLOGIQUE	45
	Liste des références :	54

Introduction

INTRODUCTION

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits.

Dans ce cadre, les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur conformité aux spécifications comprises dans les dossiers d'enregistrement. Elles concernent les locaux, le matériel, le personnel, les matières et les méthodes de fabrication à tous les stades.

L'objet de ce projet se rapporte au domaine du contrôle qualité des médicaments. Plus précisément, ces travaux concernent les analyses physico-chimiques de comprimés contenant des granulés de THIAMINE à 250 mg et de PYRIDOXINE à 250 mg comme principes actifs et destiné à une administration par voie orale et permettant la libération prolongée du BIROVIT.

Mon mémoire s'articule autour de deux parties. La première partie est destinée à la synthèse bibliographique, contenant trois grands chapitres. Dans le premier chapitre, nous avons fait une généralité sur les médicaments et leurs différentes compositions, puis dans le deuxième chapitre nous avons rapporté des informations sur l'assurance qualité. Le troisième chapitre est une présentation du BIROVIT 250/250mg.

La deuxième partie de notre travail concerne l'étude expérimentale. Cette partie est scindée en deux chapitres. Dans le premier nous avons développé le matériel et l'ensemble des techniques et méthodes utilisées pour l'étude physico-chimique et l'analyse bactériologique du médicament BIROVIT 250/250 mg. Le deuxième chapitre est consacré aux résultats obtenus dans notre étude.

Une conclusion générale est donnée à la fin du présent travail en tirant les principaux résultats obtenus.

Partie 1 : synthèse bibliographique

Chapitre 01 :

Généralités sur le

médicament

Chapitre 01 : Généralités sur le médicament

1. Définition du médicament

On entend par médicament toute substance ou composition possède des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou plusieurs constituants appelés principes actifs (substances réellement actives), qui sont associées à des excipients (substances non actives qui permettent la préparation et l'administration du médicament) [1].

2. Classification des médicaments

Il existe actuellement diverses classifications des médicaments, parmi lesquelles : la classification selon le principe actif la dénomination commune internationale (DCI), la classification selon l'action thérapeutiques Médicaments contenant des substances vénéneuses [2].

2.1. Classification selon le principe actif

C'est la classification la plus importante puisque elle est basée sur le principe actif (molécule active). Elle englobe deux grandes catégories de médicaments ; ceux d'origine naturelle (on cite notamment la pénicilline et les minéraux comme le calcium et le potassium), et ceux d'origine synthétique (parmi eux la morphine).

Classification par dénomination commune internationale (DCI)

Dans la classification par la dénomination commune internationale (DCI), c'est la substance active, le nom chimique du médicament, qui est pris en compte. Grâce à cette classification, le médicament peut être retrouvé quelle que soit sa marque. C'est à partir de la DCI que les médicaments génériques sont mis au point [2].

2.2. Classification par action thérapeutique

La classification par action thérapeutique est intéressante puisqu'elle donne directement une indication sur l'utilité du médicament. On les classe dans ce cas par spécialités. Par exemple contre un agent infectieux spécifique : antibiotique (contre les bactéries), antifongique (contre les champignons), antiviraux (contre les virus)...etc.

Chapitre 01 : Généralités sur le médicament

La classification des médicaments peut également être réalisée selon les organes qu'ils traitent : cœur (avec les anti-arythmiques, les antihypertenseurs, les bêtabloquants...etc.), bronches (avec les anti-inflammatoires, les fluidifiants, les expectorants...), etc. [2].

2.3. Médicament contenant des substances vénéneuses : effet toxique

Les médicaments sont soit librement accessibles sans ordonnance (médicaments non listés), soit soumis à une réglementation de prescription, de dispensation, de détention. Ce classement figure dans l'autorisation de mise sur le marché (A.M.M).

➤ Les médicaments non listés

Ces médicaments sont en vente libre, disponibles sans ordonnance, remboursables ou non. Il existe 2 catégories :

les médicaments « conseils » prescrits par les pharmaciens aux malades qui demandent un conseil au pharmacien à l'occasion d'un symptôme et les médicaments « grand public » dont la promotion est assurée dans les médias et qui sont demandés par les patients-clients aux pharmaciens.

➤ Les médicaments listés (Tableau 1)

Liste I, Liste II, les principes actifs inscrits sur ces 2 listes sont classés « substances vénéneuses », ils présentent des risques de divers ordres (toxique, tératogène, cancérigène, mutagène...etc). Les médicaments de la Liste I ont un risque plus élevé.

Liste des stupéfiants, ce sont des médicaments susceptibles d'entraîner des toxicomanies. La fabrication, la vente, la détention et l'usage nécessitent une autorisation spéciale [3].

Tableau 1 : Les médicaments listés.

Liste	Ordonnance	Durée de la prescription	Quantité délivrée
Liste I	Ordonnance simple non renouvelable sauf mention contraire « à renouveler X fois »	Renouvelée jusqu'à 12 mois	Par fraction de 30 jours au maximum
Liste II	Ordonnance simple renouvelable sauf mention	Limitée à 12 mois	Par fraction de 30 jours au maximum (contraceptifs 3)

Chapitre 01 : Généralités sur le médicament

	contraire « à ne pas renouveler »		mois)
Stupéfiants	Ordonnance sécurisée	De 7 à 28 jours selon la substance et la forme pharmaceutique	De 7 à 28 jours selon la prescription

3. Dénomination des médicaments

Il est important de connaître les noms des médicaments et de s'en souvenir, même s'ils sont longs et difficiles à prononcer. Dire 'les comprimés blancs' ou 'le sirop rose' peut entraîner de graves erreurs. Des médicaments qui se ressemblent peuvent contenir des ingrédients très différents et certains d'entre eux qui ont l'air différents peuvent être composés des mêmes substances chimiques.

Le nom d'un médicament doit figurer clairement sur l'étiquette. Vous ne devez jamais accepter un médicament sans nom. Une personne qui ne peut pas lire devrait savoir au moins que chaque médicament a un nom et que des médicaments différents ne doivent pas être mélangés ni conservés sans étiquette. Tous les médicaments auront au moins un ou deux noms [4].

3.1. Un nom chimique

C'est le nom scientifique de la substance chimique composant le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs, mais il est parfois abrégé et utilisé par les agents de santé à la place du nom générique ou du nom de marque [4].

3.2. Un nom générique

C'est le nom qui est adapté d'un nom chimique et qui est plus court et plus facile à prononcer. Il est généralement choisi par l'Organisation mondiale de la Santé; c'est ce que l'on appelle aussi une dénomination commune internationale (DCI) [4].

3.3. Un nom de marque ou spécialité pharmaceutique

C'est le nom choisi par le producteur du médicament. Ce nom est court et facile à mémoriser, afin d'encourager les gens à demander ce produit par son nom. Le même producteur peut disposer de plusieurs noms de marque pour un même médicament [4].

Chapitre 01 : Généralités sur le médicament

4. La composition du médicament

Le médicament est composé de deux sortes de substances : d'une ou plusieurs substances actives et d'un ou plusieurs excipients [5].

4.1. Principe actif

Une substance qui peut être d'origine naturelle ou synthétique mais qui est distinguée par un mécanisme d'action curatif ou préventif bien précis dans l'organisme [5].

4.2. Excipients

Des substances qui peuvent avoir également des origines différentes, tant naturelles que synthétiques. Elles ont pour but, rendre plus facile l'utilisation du médicament et leur particularité c'est qu'elles ne doivent pas posséder d'effet curatif ou préventif sur l'organisme [5].

4.2.1. Le rôle des excipients

Au même titre que les P.A., les excipients jouent un rôle capital dans le médicament à plusieurs niveaux :

- Conception;
- Fabrication;
- Conservation;
- Administration du médicament [6].

Dont les fonctions principales sont les suivantes :

- **Les diluants** : jouent un rôle important dans l'ajustement de la masse du comprimé lorsque la quantité de principe actif n'est pas suffisante pour obtenir des dimensions et un volume satisfaisants.
- **Les liants** : susceptibles d'exercer simultanément la fonction de diluant, ont en outre la propriété de renforcer ou favoriser les liaisons interarticulaires et permettent de diminuer la force de compression.
- **Les lubrifiants** : jouent un triple rôle. Ils permettent l'amélioration de la fluidité de la poudre et par conséquent le remplissage régulier de la chambre de compression, la diminution de l'adhérence de la poudre au poinçon et à la matrice, la réduction des

Chapitre 01 : Généralités sur le médicament

frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression. En excès ils diminuent la cohésion des comprimés.

- **Les désintégrants** : permettent la libération du principe actif dans l'organisme ou dans l'eau en détruisant la structure stable de la forme pharmaceutique par réaction chimique et/ou physique. Le rôle de cette catégorie d'excipient est essentiellement d'ordre biopharmaceutique [6].

5. Origine des médicaments

Selon leurs origines les médicaments sont regroupés aux six catégories:

5.1. Médicaments d'origine végétale

Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie. Ce type de médicament peut s'agir de plantes entières ou parties de plantes. Dans la phytothérapie, la matière première active pour la préparation des médicaments est la drogue telle que la morphine [7].

5.2. Médicaments d'origine animale

L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales, tel que le foie pour traiter les anémies, la moelle osseuse fraîche pour les asthénies.....etc. Les produits opothérapiques peuvent provenir de toutes sortes d'animaux, mais il est aussi noté que la provenance d'un très grand nombre de produits opothérapiques est humaine [7].

5.3. Médicaments d'origine microbiologique

Il s'agit essentiellement des vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués, conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes. Comme les antibiotiques par exemple, la pénicilline (découverte par Fleming en 1929) [8].

5.4. Médicaments d'origine minérale

Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments [8]. On compte l'eau, l'argile, le bicarbonate de sodium

Chapitre 01 : Généralités sur le médicament

comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique, le silicate d'aluminium et de magnésium comme pansement gastro-intestinal et le sulfate de sodium et de magnésium comme purgatifs [9].

5.5. Médicaments d'origine synthétique

C'est la principale source de production des médicaments modernes. Ce sont généralement des molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse en chimie organique [8].

5.6. Médicaments d'origine biotechnologique

Ce sont des produits élaborés par des techniques de génie génétique tel que l'insuline [8].

6. Les formes d'un médicament

Une forme galénique, désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients (matières inactives) pour constituer un médicament. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc. [10].

6.1. Les comprimés

La forme « comprimé » est la plus souvent adoptée pour la voie orale. C'est une dose unitaire solide qui a comme avantages de se conserver, de convenir aux traitements ambulatoires et de pouvoir être fabriqués industriellement avec précision et un taux de rendement élevé [11].

❖ Caractéristiques

Les comprimés se présentent sous forme d'un cylindre plein dont les extrémités peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures et être enrobés

Du fait de leur composition, de leur mode de fabrication et de leur utilisation, plusieurs catégories peuvent être distinguées selon :

- Les comprimés non enrobés ;

Chapitre 01 : Généralités sur le médicament

- Les comprimés enrobés ;
- Les comprimés effervescents ;
- Les comprimés solubles ;
- Les comprimés dispersibles
- Les comprimés à libération modifiée ;
- Les comprimés gastro résistants ;
- Les comprimés à utilisation dans la cavité buccale [11].

6.2. Les gélules

Elles sont constituées de deux enveloppes de gélatine emboîtées qui renferment une poudre. La gélule doit toujours être avalée avec de l'eau car elle risque sinon de se coller dans l'œsophage [11].

6.3. Les solutions (sirop, gouttes)

Les solutions sont à utiliser pures ou diluées dans un peu d'eau selon les cas. La quantité à prendre doit être mesurée avec la cuillère doseuse, la seringue doseuse ou la mesurette fournies, calibrées en fonction de la nature du liquide. Il faut toujours utiliser le dispositif de mesure présent dans le conditionnement [11].

6.4. La suspension buvable

La substance active n'est pas soluble dans l'eau. La suspension doit toujours être agitée avant l'emploi [11].

6.5. Les formes dermiques

Ces formes permettent d'appliquer le médicament sur la peau. Il peut soit agir localement, soit pénétrer à travers la peau et passer dans le sang. Les principales formes pour application cutanée sont les pommades (préparations grasses), les crèmes (moins grasses), les gels (non gras, limpides), les solutions et les poudres [11].

Chapitre 01 : Généralités sur le médicament

6.6. Les formes injectables

Certaines substances actives ne peuvent pas être absorbées par l'intestin (insuline, héparine, vaccin...) ; elles doivent donc être injectées. La voie injectable peut également être utilisée quand on veut obtenir un effet intense et rapide [11].

6.7. Les formes oculaires, auriculaires et nasales

La substance active est présentée sous forme de gouttes nasales, auriculaires ou oculaires utilisées pour le traitement des affections des muqueuses ou des conjonctivites [11].

6.8. Les formes inhalées

Les formes inhalées permettent d'administrer de fines particules de médicament directement dans les bronches [11].

6.9. Les formes rectales

Le suppositoire permet de traiter des personnes ayant des difficultés à avaler les médicaments ou de traiter localement certaines affections du rectum ou de l'anus [11].

7. Voie d'administration

Le choix de la voie d'administration dépend :

- ✓ De la biodisponibilité du principe actif ;
- ✓ De la vitesse d'action désirée, de la durée du traitement et du nombre de prises par jour ;
- ✓ Du type de malade, c'est-à-dire de son âge (nourrisson, enfant, adulte, vieillard) et aussi de sa situation (debout ou alité, à domicile ou hospitalisé, traitement ambulatoire ou non).

Les médicaments sont introduits dans l'organisme par différentes voies. Ils peuvent être

- Avalés (voie orale)
- injectés dans une veine (voie intraveineuse, IV), dans le muscle (voie intramusculaire, IM), dans l'espace situé autour de la moelle épinière (voie intrathécale) ou sous la peau (voie sous-cutanée, SC),

Chapitre 01 : Généralités sur le médicament

- placés sous la langue (voie sublinguale), ou entre les gencives et la joue (voie orale),
- introduits dans le rectum (voie rectale) ou le vagin (voie vaginale),
- instillés dans l'œil (voie oculaire) ou l'oreille (voie auriculaire),
- vaporisés dans le nez et absorbés par les membranes nasales (voie nasale),
- inspirés dans les poumons, le plus souvent par la bouche (inhalation), ou par la bouche et le nez (nébulisation),
- appliqués sur la peau (voie cutanée) pour une action locale (topique) ou étendue à tout l'organisme (systémique),
- administrés à travers la peau par un patch (transdermique) pour un effet systémique.

Toute voie à des objectifs spécifiques et présente des avantages et des inconvénients [12].

7.1. Voie orale

De nombreux médicaments peuvent être administrés par voie orale, notamment les liquides, les gélules, les comprimés ou les comprimés à mâcher. La voie orale est la plus souvent utilisée, car c'est la plus pratique et, habituellement, la plus sûre et la moins coûteuse. Cependant, elle présente des limites liées à la façon dont le médicament traverse le tube digestif. Dans le cas des médicaments administrés par voie orale, la phase d'absorption peut débuter au niveau de la bouche ou de l'estomac mais, habituellement, la plupart des médicaments sont absorbés au niveau de l'intestin grêle. Le médicament passe par la paroi intestinale et le foie avant d'être transporté jusqu'au site cible par la circulation sanguine. La paroi intestinale et le foie modifient chimiquement (métabolisent) de nombreux médicaments en diminuant la quantité du produit actif qui gagne la circulation sanguine. C'est pourquoi ces médicaments sont souvent utilisés par voie intraveineuse à des doses réduites, pour un même effet.

Quand la voie orale est impossible, il existe d'autres voies d'administration :

- Lorsqu'un patient ne peut rien prendre par la bouche,
- Lorsque le médicament doit être administré rapidement ou à doses précises ou très élevées,
- Lorsque le médicament est absorbé de façon irrégulière par le tube digestif [12].

Chapitre 01 : Généralités sur le médicament

7.2. Voies d'injection

L'administration par injection (administration parentérale) comprend les voies suivantes :

- Sous-cutanée (sous la peau)
- Intramusculaire (dans un muscle)
- Intraveineuse (dans une veine)
- Intrathécale (autour de la moelle épinière)

Un médicament peut être préparé ou fabriqué de manière à ralentir la phase d'absorption à partir du site d'injection et ce, pendant plusieurs heures, plusieurs jours ou pendant des durées plus longues. Il n'est pas nécessaire d'administrer ces produits aussi fréquemment que les formes pharmaceutiques à absorption plus rapide(Figure1) [12].

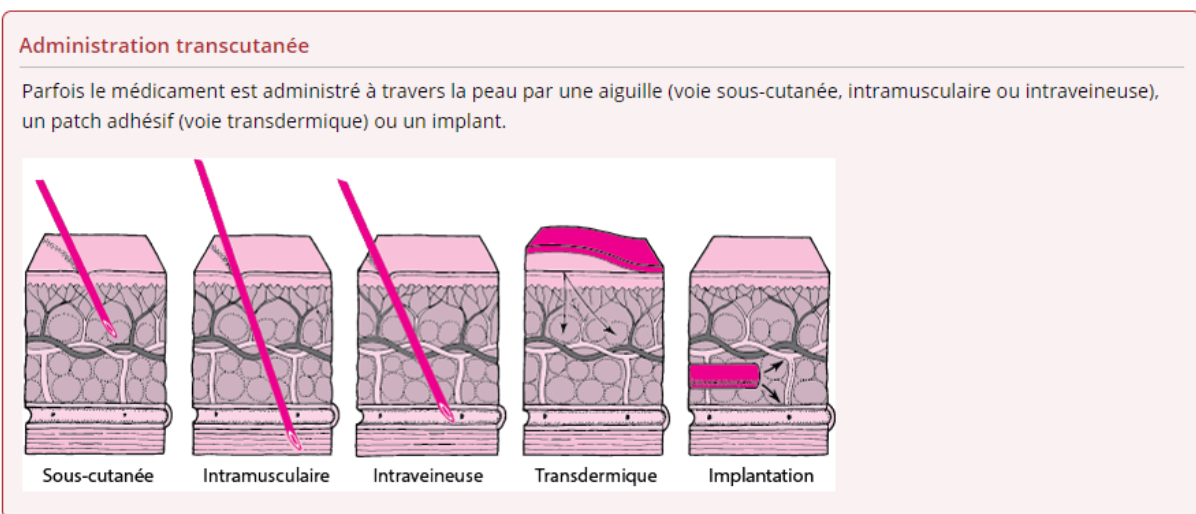


Figure 1: Les différentes voies d'administration parentérale[12].

7.3. Voie cutanée

Les médicaments appliqués sur la peau sont habituellement utilisés pour leur effet local, notamment pour le traitement des troubles cutanés superficiels tels que le psoriasis, l'eczéma, les infections de la peau (virales, bactériennes ou mycosiques), le prurit et la sécheresse de la peau. Le médicament est mélangé à des substances inactives. Selon la consistance de ces dernières, la forme peut être une pommade, une crème, une lotion, une solution, une poudre ou un gel [12].

Chapitre 01 : Généralités sur le médicament

7.4. Voies muqueuses

Les muqueuses sont des tissus limitant certaines cavités naturelles de l'organisme, ouvertes sur l'extérieur. Elles sont très richement vascularisées, ce qui permet aux principes actifs capables de les traverser d'être véhiculés par le sang jusqu'à l'organe cible. Ce mode d'administration permet soit de traiter directement la muqueuse (ex : nez, oreilles, œil), soit de faciliter la pénétration des principes actifs au travers des muqueuses, ce qui leur permet d'exercer soit une action générale, soit sur un organe différent éloigné du lieu d'administration (voie rectale, perlingual). Les médicaments sont déposés sur la surface des muqueuses sous une forme galénique adéquate [13].

Chapitre 02 :

Assurance qualité

1 La qualité

La notion de qualité est fixée par l'AFNOR dans la norme NF X50-109 est la suivante :

«La qualité d'un produit ou d'un service, est son aptitude à satisfaire les besoins des utilisateurs».

Les commentaires tirés à partir de cette expression sont les suivants :

- Les utilisateurs peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics et sont généralement représentés par le client. Les besoins exprimés ou potentiels doivent être traduits et formulés en relation avec les différentes étapes nécessaires à la réalisation de la qualité (définition, conception, exécution, emploi).
- Les composantes de la qualité peuvent être notamment: caractéristiques et performances, fiabilité, maintenabilité, disponibilité, durabilité, sécurité d'emploi, caractère non polluant, coût global de possession.

Le produit de qualité est donc celui qui donne aussi complète satisfaction que possible à son utilisateur, tant par ses propriétés et ses performances techniques que par son prix ,sa disponibilité ,sa sécurité d'emploi, sa durée de vie, sa facilité d'entretien et son délai d'acquisition.

Le coût global de possession exprime l'ensemble des dépenses occasionnées à l'acheteur et l'utilisateur, de son acquisition à la fin de son utilisation [14].

2 L'assurance qualité

L'assurance qualité est adoptée lorsqu'une entreprise veut garantir à ses clients, ses fournisseurs et ses actionnaires, la qualité du produit ou du service qu'elle commercialise.

L'assurance qualité est un document où sont notés :

- Les objectifs atteints en terme de qualité,
- Les méthodes employées pour atteindre ces objectifs.

2.1 Définition de l'assurance qualité par la norme ISO

D'après la norme ISO 8402-94, l'assurance qualité c'est « Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. » [14].

3 La gestion de la qualité

La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication [15].

4 Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique se situe à un haut niveau d'assurance de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des produits.

Un système d'autorisation de mise sur le marché garantit que les médicaments commercialisés ont été évalués par une autorité compétente, assurant leur conformité avec les normes en vigueur en matière de sécurité, d'efficacité et de qualité. Au début des années 70, l'industriel découvrait des textes de l'OMS, qui étaient alors des recommandations comme base technique d'un système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques. Ces textes sont devenus opposables dans les pays de l'Union Européenne depuis 1992. Ils ont donc force de loi et sont applicables à tous les autres procédés de fabrication pharmaceutique en série, tels que ceux effectués en milieu hospitalier ou en vue de la préparation des médicaments destinés aux essais cliniques.

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon

Chapitre 02 : Assurance qualité

uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Les BPF portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle :

- Un processus de fabrication déterminé et des étapes critiques validées;
- Des locaux, un stockage et un transport adaptés;
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié;
- Des installations suffisantes et qualifiées;
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés;
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de lot;
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des réclamations;
- Un système d'audit interne permettant la vérification de la mise en application et le monitoring des BPF.

Le principe directeur des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non pas simplement testée dans un produit fini. Par conséquent, l'assurance de la qualité signifie non seulement que le produit répond aux spécifications définitives, mais aussi qu'il a été obtenu par les mêmes méthodes et dans les mêmes conditions chaque fois qu'il est fabriqué.

Les autorités chargées des réglementations à préserver la santé des patients en les protégeant contre les produits contrefaits ou ne répondant pas aux normes.

5 Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Ensemble de règles portant sur de bon sens qui visent à apporter par une plus grande rigueur une meilleure qualité aux essais.

Ensemble de règles rédigées sous forme de procédures dont l'application doit permettre la qualification d'un travail dans le cadre des normes de qualité

Elles forment un système de garantie de la qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées. Elles définissent également la responsabilité du personnel, la

gestion et la maintenance des équipements, la validation des procédés et des méthodes, les règles d'hygiène et de sécurité [19].

5.1 Contexte BPL

- Souci apparu dans un premier temps dans le monde industriel notamment les études sur les produits chimiques et les médicaments.
- 1969 : Publication par l'OMS des Good Manufacturing Practices (B.P. de Fabrication).
- 1972 : Aux USA, la FDA étend les règles à tout ce qui est test dans la santé humaine.
- 1981 : L'industrie pharmaceutique française se préoccupe d'instaurer les B.P.L. (BO 16/07/1983 avec mise en application liée à la création d'un système d'inspection des laboratoires) au début seules les études toxicologiques sont concernées [19].

6 Contrôle de qualité

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse, et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies [20].

6.1 Objectifs du contrôle de qualité

Le contrôle de qualité consiste à déceler les différents types d'erreurs, dépassant les limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou les prévenir. En général, dans tous les laboratoires d'analyse, le contrôle de qualité permet de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique, afin d'éviter qu'un résultat faux ne soit rendu, ce qui porte atteinte à la santé des patients et la renommés du laboratoire [14].

Chapitre 02 : Assurance qualité

Les objectifs du contrôle de la qualité des médicaments sont de :

- Confirmer la qualité des produits ;
- Prévenir l'arrivée sur le marché de lots de qualité imparfaite ;
- Détecter des défauts de qualité et engager des actions correctives ou préventives (retrait de lots ; modifications d'AMM ; inspections...) ;
- Contribuer au traitement des alertes de sante publique ;
- Détecter des malfaçons ;
- Contribuer à l'élaboration de nouvelles normes de qualité.

6.2 Principes du contrôle de qualité

Le contrôle qualité s'effectue sur plusieurs paramètres du médicament qui sont :

- L'aspect (contrôles organoleptiques) ;
- L'identité de l'ingrédient pharmaceutique actif (réactions colorées) ;
- Les paramètres galéniques (dissolution, désintégration, etc.) ;
- Le dosage du principe actif ;
- La recherche, l'identification et le dosage d'impuretés ;
- Le conditionnement et l'étiquetage (DCI, numéro de lot, date de péremption) [21].

7 Le contrôle physico-chimique

L'analyse physico-chimique de laboratoire est une activité essentielle à la caractérisation, la mesure de la pureté ou le suivi des réactions chimiques mises en œuvre en R&D, en procédés ou en production.

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques [22].

L'analyse physico-chimique repose sur un échantillonnage d'appareils souvent très complexes, chaque type d'appareil représentant une technique d'analyse permettant d'identifier une ou plusieurs caractéristiques physico-chimiques des molécules [23].

La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production (Bonnet, 2007) en l'occurrence ; contrôle des matières premières

Chapitre 02 : Assurance qualité

(substance(s) active(s) et excipients), contrôle in-process des produits semi-finis et contrôle du produit fini (tableau 2).

Tableau 2: Les différents essais physico-chimiques exigés par les pharmacopées pour contrôler la qualité des comprimés (Cp) [24] [22].

	Methods pharmacopées	Objectif	Methods analytiques utilisées
Contrôle des matières premières (MP)	Caractères organoleptiques	Pour révéler des défauts de leurs Aspects (forme, couleur, texture).	<ul style="list-style-type: none"> - Aspect - Solubilité
	Identification	Pour confirmer l'identité de la substance.	<p>Analyses pectrométrique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spectrométrie d'absorption IR - Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) <p>Analyse chromatographique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chromatographie en phase liquide - Chromatographie en phase gazeuse <p>Autres méthodes:</p> <p>Constantes physiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Point de fusion - Pouvoir rotatoire <p>Réactions chimiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réaction de coloration - Réaction de précipitation. <p>Examen chromatographique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chromatographie sur couche mince
	Essai	Pour limiter les impuretés dans les substances chimiques à usage pharmaceutique.	<ul style="list-style-type: none"> - Essais des substances apparentées - Essai des solvants résiduels - Essai des métaux lourds - Essai de la perte à la dessiccation - Essai du dosage de l'eau (<i>semi-microdosage de l'eau</i>)
	Dosage	Pour contrôler la teneur en substance dans la matière première.	<p>Les titrages volumétriques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions acido-basiques, - Déprécipitations, - Décomplexations - D'oxydoréductions.

Chapitre 02 : Assurance qualité

Contrôle in-process des produits semi-finis	Taux d'humidité relative	Pour déterminer l'humidité de la substance et de savoir si le Séchage est conforme ou non	Mesure de la perte à la dessiccation à l'aide d'un dessiccateur IR
	Dureté	Pour assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures	-Mesure de la dureté à l'aide de duromètre
	Friabilité	Pour assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas Endommagées	- Détermination de la friabilité à l'aide d'un friabilimètre
	Désagrégation	Pour déterminer l'aptitude des Cp à se désagréger dans un temps précis, en milieu liquide et dans des conditions Expérimentales bien définies	-Mesure de la désagrégation avec un Appareil de test de désagrégation
Contrôle du produit fini(médicament)	Aspect	Pour révéler des défauts de leurs aspects qui peuvent être des indicateurs d'un défaut de Production ou de conservation	- Examen à l'œil nu
	Identification	Pour confirmer l'identité du principe actif	- Spectrométrie d'absorption IR - Chromatographie en phase liquide - Chromatographie sur couche mince
	Uniformité de masse	Pour confirmer que la masse moyenne des Cp trouve dans les limites exigées par les pharmacopées	- Mesure de la masse moyenne à l'aide de la balance analytique

Chapitre 02 : Assurance qualité

Uniformité de teneur	Pour vérifier l'uniformité de la quantité de substance active sur l'ensemble des Cp d'un même lot	- La chromatographie liquide à haute performance(HPLC)
Test de dissolution	Pour assurer, qu'une fois les Cp sont administrés, ces derniers libèreront le PA pour le mettre à la disposition de l'organisme ,a fin de garantir l'effet Thérapeutiquedésiré.	- Détermination de la vitesse de la diffusion de la substance active dans l'organisme a l'aide de dissolutest.
Dosage	Pour assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur Cp d'un même lot ,se trouve dans les limites de concentration exigées par les pharmacopées ,pour obtenir l'effet thérapeutique Escompté.	- La chromatographie liquide à haute performance(HPLC)
Substances apparentées	Permet s'assurer que les teneurs en substances apparentées et produits de dégradation dans les Cp, se situent dans les normes de concentrations tolérées parles pharmacopées	- La chromatographie liquide à haute performance(HPLC)

8 Contrôle microbiologique

Les fabrications dans les bio-industries supposent la maîtrise des développements microbiens, aussi bien des souches de cultures utilisées en fermentation, si une telle étape intervient dans la fabrication, que des microorganismes contaminants. En effet, un levain dont le taux de croissance serait trop faible ne permet pas de réaliser des fermentations correctes. Par ailleurs des microorganismes contaminants peuvent

Chapitre 02 : Assurance qualité

perturber, à des degrés divers, le déroulement de la fabrication et mettre en cause la qualité et la conservation du produit final [25].

8.1 Objectifs du contrôle microbiologique

Les contrôles doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et une bonne qualité marchande du produit fabriqué. De plus, les contrôles doivent permettre de minimiser les pertes dues à des mauvaises conditions de fabrication et donc d'avoir le moins possible de produits non conformes [25].

❖ Détection de germes pathogènes

Certains germes ont un pouvoir pathogène important qui justifie leurs recherches dans les produits non obligatoirement stériles. Le tableau 3 montre les différentes caractéristiques de germes pathogènes recherchés [22].

Tableau 3 : Caractéristiques de germes pathogènes recherchés [22].

Genre	Milieu sélectif	Caractéristiques	Aspect des colonies	Température d'incubation
<i>E.coli</i>	MacConkey	Bacille Gram-	Colonies rouges entourées d'un halo opaque de la même couleur	43°C
<i>S.aureus</i>	Chapman	Coque Gram+	Colonies pigmentées en jaunes entourées d'une auréole jaune	35°C
<i>P.aerogenosa</i>	Cétrémide	Bacille Gram-	Colonies verdâtre et fluorescente	35°C
<i>C.albicans</i>	Sabouraud	Levure Blastoconidie	Colonies convexe et crémeuse de couleur blanche ou crémeuse	35°C
Salomonelles	Xylose-lysine-désoxycholate (XLD)	Bacille Gram-	Colonies rouge bien développées avec ou sans centre noir	35°C
Entérobactéries	Bile-violet-rouge	Bacille Gram-	Colonies rouges avec halo rougeâtre résistantes aux sels biliaires	35°C

❖ Les spécifications microbiologiques

Les spécifications microbiologiques sont des critères applicables pendant et après la préparation afin de s'assurer que l'hygiène et les conditions de production sont satisfaisantes et en accord avec la réglementation. Les parties prenantes d'un marché y trouveront des garanties.

Les normes sont des spécifications microbiologiques adoptées par la législation qui s'adressent au produit fini et fixent les limites acceptables de présence de microorganismes donnés dans des produits bien définis.

Il existe actuellement de nombreux organismes nationaux ou internationaux qui se préoccupent de l'établissement de critères de qualité microbiologique comme :

FAO (Food and Agriculture Organisation)- L'OMS (Organisation mondiale de la Santé)- L'ISO (Organisation Internationale de Normalisation)- Le comité technique 34 (CT34) concernant les produits agroalimentaires- Le Codex alimentarius créée en 1963 par la FAO et l'OMS- Le CEN (Comité européen de normalisation) [25].

9 L'auto-inspection

L'objet de l'auto-inspection est d'évaluer le respect des BPF par le fabricant dans tous les aspects de la production et du contrôle de la qualité. Le programme d'auto inspection doit être conçu de façon à pouvoir découvrir toute faiblesse éventuelle dans la mise en œuvre des BPF et à recommander les mesures correctives nécessaires. Des auto inspections doivent être pratiquées de façon régulière mais peuvent aussi être décidées dans des circonstances particulières, par exemple en cas de rappel, lorsque des produits sont refusés de façon répétée ou lors de l'annonce d'une inspection par les autorités sanitaires. L'équipe chargée de l'auto-inspection doit être formée de personnes capables d'évaluer objectivement la mise en œuvre des BPF. Toutes les mesures correctives recommandées doivent être appliquées. La procédure d'auto-inspection doit être documentée et faire l'objet d'un programme de suivi efficace [26].

10 Stabilité des médicaments

La stabilité des médicaments est un élément crucial de leur bon usage. Il s'agit de l'un des aspects importants de la qualité. Ainsi, avant d'être commercialisés, tous les médicaments sont soumis à des essais de stabilité dans des conditions standardisées et internationalement reconnues. La durée et les conditions de conservation sont fixées en fonction des résultats de ces essais. Cette stabilité démontrée par les industriels dans le cadre du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit être assurée pendant toute la durée de validité du médicament.

La stabilité d'un médicament peut-être définie comme son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiées pendant toute sa durée de validité et pendant son utilisation par le patient [27].

10.1 Différents types de stabilité

La pharmacopée américaine (USP) définit 5 types de stabilité:

1. La stabilité chimique, caractérisée par le fait que chaque substance active conserve son intégrité chimique et son activité dans les limites fixées.
2. La stabilité physique, assurée par le maintien des propriétés physiques initiales, y compris l'aspect, la saveur, l'uniformité, ainsi que la dissolution et le pouvoir de remise en suspension.
3. La stabilité microbiologique qui réside dans le maintien de la stérilité ou de la résistance au développement microbien dans les limites spécifiées.
4. La stabilité thérapeutique qui exclut tout changement de l'effet thérapeutique.
5. La stabilité toxicologique qui ne tolère aucune hausse notable de la toxicité du médicament [27]

Chapitre 03 :

BIROVIT

1 Les vitamines

Une vitamine est une substance organique indispensable, à de très faibles doses, à l'organisme.

Les vitamines sont des substances nécessaires à la vie, qui jouent un rôle important dans l'assimilation et l'utilisation des nutriments. L'organisme est incapable de les synthétiser seul (hormis la vitamine D, les vitamines B2 et B3, et la vitamine K), l'apport vitaminique est donc strictement dépendant de l'alimentation. Les vitamines sont principalement d'origine végétale (les vitamines du groupe B) et se trouvent donc plus spécialement dans les fruits et légumes.

Une vitamine ne possède aucune valeur énergétique, c'est-à-dire qu'elle ne libère aucune calorie. Elle est néanmoins nécessaire à l'organisme pour que le fonctionnement global du corps soit assuré normalement.

Les vitamines participent au maintien de l'équilibre vital puisque c'est grâce à elles que les cellules peuvent utiliser les nutriments, qui sont sources d'énergie.

Chaque vitamine a des fonctions précises et aucune ne peut se substituer à une autre. Dans l'organisme, de nombreuses réactions nécessitent la présence de plusieurs vitamines et l'insuffisance de l'une d'elles peut gêner le fonctionnement des autres.

Les vitamines sont classées en deux familles :

- Les vitamines liposolubles, stockées dans les graisses. Ce sont les vitamines A, D et E. elles peuvent faire l'objet de carence en cas de régime strict.
- Les vitamines hydrosolubles, c'est à dire soluble dans l'eau. Ce sont les vitamines du groupe B et la vitamine C [28].

2 BIROVIT HUP

250mg/250mg COMP. PELLI. B/20(Figure 2)



Figure 2: BIROVIT HUP 250mg/250mg

Nom Commercial: BIROVIT HUP

Code DCI: 14H112

Forme: COMP.

Dosage: 250MG/250MG

Conditionnement: B/20

Type: Générique

Liste: N/D

Pays: ALGERIE

Commercialisation: oui

Remboursable: oui

Tarif de référence: N/A

PPA (indicatif) : 217.00 DA

Num Enregistrement: 380/ 14 H 112 /15

2.1 Classification pharmaco thérapeutique

Classe thérapeutique : Métabolisme - Diabète - Nutrition

Antiasthéniques (Associations à base de vitamines B)

2.2 Famille du médicament

Ce médicament est un antiasthénique qui contient des vitamines du groupe B, substances indispensables au métabolisme.

Chapitre 03 : BIROVIT

Il est utilisé dans le traitement d'appoint de la fatigue lorsque celle-ci n'est pas due à une maladie (asthénie fonctionnelle).

2.3 Composition du médicament

Ce médicament est une association à base de vitamines B (Tableau 4)

Tableau 4 : composition du BIOVIT.

Principe actif	Dose
Thiamine chlorhydrate (vitamine B1)	250 mg
Pyridoxine chlorhydrate (vitamine B6)	250 mg

2.3.1 Substance active pyridoxine

➤ Formule développée

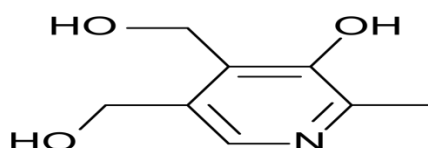


Figure 3: La structure chimique de la pyridoxine

➤ Propriétés physicochimiques de la pyridoxine

Tableau 5 : propriétés physicochimiques de la pyridoxine

Nom propre	pyridoxine
Formule moléculaire	C ₈ H ₁₁ NO ₃
Nom chimique	4,5-bis (hydroxyméthyl)-2-méthylpyridin-3-ol
Masse molaire	169,1778 ± 0,0083 g/mol C
T° fusion	159 à 162 °C

2.3.1.1 Mécanisme d'action

La pyridoxine est la forme active de la vitamine B6.

Cette vitamine intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques.

En cas de carence, les manifestations cliniques sont les suivantes : dermatite, anémie microcytaire et hypochrome, convulsions, névrites périphériques. Les carences en vitamine B6 sont rarement isolées mais le plus souvent associées à celles en vitamines du groupe B.

2.3.1.2 Propriétés pharmacocinétiques

- **Absorption**

La vitamine B6 sont absorbées par les cellules de la muqueuse intestinale par la diffusion passive liée la phosphorylation principalement dans le jéjunum et l'iléon (intestin) ; la capacité est donc grande.

- **Distribution**

Les formes de vitamine B6 sont métabolisées dans le foie, les érythrocytes et d'autres tissus en phosphate de pyridoxal (PLP) et phosphate de pyridoxamine (PMP). Ces composés sont distribués dans les tissus animaux, mais aucun n'est stocké. Un grand pourcentage de la vitamine B6 de l'organisme est retrouvé dans la phosphorylase, l'enzyme qui transforme le glycogène en glucose 1-phosphate. Environ la moitié de la vitamine B6 retrouvée dans l'organisme est représentée par la phosphorylase du muscle squelettique. Le PLP est présent dans le plasma en tant que complexe PLP-albumine et dans les érythrocytes en association avec l'hémoglobine. La concentration en PLP dans les érythrocytes est jusqu'à quatre à cinq fois supérieure à celle dans le plasma.

- **Biotransformation**

Le PLP et le PMP servent principalement de coenzymes dans les réactions de transamination ; le PLP agit principalement comme cofacteur pour un nombre très élevé d'enzymes impliquées dans la synthèse ou le catabolisme des acides aminés. Le PLP participe également à la décarboxylation et la racémisation d'acides aminés A, dans d'autres transformations métaboliques des acides aminés, et dans le métabolisme des lipides et des acides nucléiques. En outre, il est le coenzyme essentiel pour la phosphorylase. Le phosphate de pyridoxal est également nécessaire à la synthèse de l'acide δ - aminolévulinique, un précurseur de l'hème.

- **Élimination**

Normalement, le principal produit d'élimination est l'acide 4-pyridoxique, représentant environ la moitié des composés de vitamine B6 dans les urines. A des doses plus élevées de vitamine B6, la proportion des autres formes de vitamine B6 augmente. À des doses très élevées de pyridoxine, une grande partie de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines. La vitamine B6 est probablement également éliminée en proportion limitée dans fèces, bien que la mesure soit difficile en raison de la synthèse microbienne de B6 dans l'intestin [29].

2.3.2 Substance active thiamine

- **Formule développée**

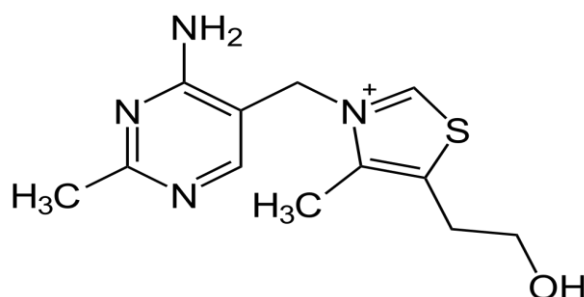


Figure 4: La structure chimique du Thiamine.

2.3.2.1 Propriétés physicochimiques du Thiamine

Tableau 6 : propriétés physicochimiques du Thiamine.

Nom propre	Thiamine
Formule moléculaire	C ₁₂ H ₁₇ N ₄ OS
Nom chimique	2-[3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyle]-4-méthyle-1,3-thiazol-3-ium-5-yl]éthanol
Masse molaire	169,1778 ± 0,0083 g/mol C
T° fusion	248 °C

2.3.2.2 Propriétés pharmacocinétiques

- **Absorption**

La thiamine est rapidement absorbée au niveau de l'intestin grêle. Elle diffuse dans tous les tissus. Elle n'est pas stockée même en cas d'excès d'apport. Il existe deux mécanismes, l'un médié par un transporteur à faible concentrations physiologiques ($< 2 \mu\text{M}$), l'autre par diffusion passive à des concentrations plus élevées. L'absorption est généralement forte, mais l'absorption intestinale chez l'homme limite la vitesse.

Les besoins en vitamine B1 sont directement corrélés aux apports glucidiques : 0,5 mg pour 1000 calories. Une alimentation riche en calories, en particulier riche en glucides, augmente en conséquence les besoins en thiamine.

- **Distribution**

La quantité moyenne de vitamine B1 chez l'adulte est de 30 mg. En général, le cœur a la plus haute concentration (0,28 à 0,79 mg pour 100 g), suivi par les reins (0,24 à 0,58), le foie (0,20 à 0,76) et le cerveau (0,14 à 0,44). Dans la moelle épinière et le cerveau, le taux de vitamine B1 est environ le double de celui des nerfs périphériques. Le taux de vitamine B1 dans le sang total varie entre 5 et 12 μg par 100 ml, 90 % se situant dans les globules rouges et les leucocytes. Les leucocytes ont une concentration 10 fois supérieure à la concentration dans les globules rouges.

La vitamine B1 a un taux de renouvellement relativement élevé dans le corps humain et n'est stockée en grandes quantités pour une période de temps donnée dans aucun tissu. Par conséquent, un apport en continu est nécessaire. Un apport insuffisant sur des périodes relativement courtes peut conduire à des signes biochimiques de carence, suivis par des signes cliniques. Lorsque la prise est d'environ 60 μg par 100 g de poids corporel (soit 42 mg par 70 kg) et que le taux de vitamine B1 dans le corps atteint 2 $\mu\text{g/g}$ (soit 140 mg par 70 kg), un plateau est atteint dans la plupart des tissus.

Le transport de la vitamine B1 à travers la barrière hémato-encéphalique implique également deux mécanismes différents. Le mécanisme saturable de la barrière hémato-encéphalique diffère cependant du mécanisme dépendant de l'énergie décrit dans l'intestin, et du système de transport actif décrit dans les cellules du cortex cérébral, qui peuvent dépendre des phosphatases liées à la membrane.

La distribution immunohistochimique de la TTP suggère qu'elle joue un rôle dans la conduction nerveuse.

- **Biotransformation**

La thiamine par voie orale (ou parentérale) est rapidement métabolisée en diphosphate et dans une moindre mesure en esters triphosphate dans les tissus. Toute la vitamine B1 en excès par rapport aux besoins dans les tissus et à la capacité de liaison et de stockage est rapidement excrétée dans les urines. Chez le rat, il a été montré qu'un apport de 10 µg par 100 mg de poids corporel (soit 7 mg par 70 kg) de thiamine par voie parentérale est adéquat pour la croissance mais entraîne un taux plus bas que la normale dans les tissus. La stimulation nerveuse provoque la libération de thiamine ou du monophosphate avec une diminution concomitante des tri- et diphosphates.

- **Élimination**

La vitamine B1 est éliminée dans les urines. Chez l'homme, il y a une légère augmentation de l'élimination urinaire de la vitamine B1 lorsque des doses orales supérieures à 2,5 mg sont administrées. La demi-vie de la vitamine B1 dans l'organisme est de 10 à 20 jours. En plus de la vitamine B1 libre et d'une petite quantité de diphosphate de thiamine, de thiochrome, et de disulfure de thiamine, environ 20 ou plus métabolites de la vitamine B1 ont été retrouvés dans les urines de rats et chez l'homme, mais seulement 6 ont été réellement identifiés. La proportion relative de métabolites de la vitamine B1 éliminés augmente avec la diminution de l'apport en vitamine B1[30].

Partie 02 : Matériel et méthodes

1 Lieu de réalisation du travail

Le travail expérimental de cette étude a été réalisé au sein de la société SARL HUPP (Human Product Pharmaceutical). Domaine industrie pharmaceutique

1.1 Présentation de SARL HUPP (Human Product Pharmaceutical)

Cette société agit dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. Le Groupe HUPPHARMA, dispose d'un portefeuille unique de 4 entreprises, il couvre les différentes branches de l'industrie pharmaceutique telle que la production de médicaments à usage humain et vétérinaire et la distribution.

Grâce à sa politique de développement et à l'expansion de son réseau de distribution national et international à court terme, HUP PHARMA s'inscrit, depuis sa création, dans une dynamique de croissance forte. Près de 700 collaborateurs (employés), dont 80 % diplômés d'études supérieures, partagent aujourd'hui les valeurs du Groupe. Outre son action en matière de développement humain, HUPPHARMA conduit de multiples initiatives dans le cadre de son engagement pour la protection de l'environnement.



HUPPHARMA a aussi pour objectif de se développer à l'international. Pour cela, elle s'est engagée dans une mise à niveau par l'application d'un système de management de qualité (ISO) en cours de réalisation.

1.2 Description du département de contrôle qualité de SARL HUPP

Le département de contrôle qualité est constitué de deux laboratoires, l'un pour le contrôle microbiologique et le second pour le contrôle physico-chimique.

1.2.1 Le laboratoire d'analyses microbiologiques

Il est composé : une salle de préparation et stérilisation du matériel et des milieux de culture, une salle d'échantillonnage, une salle de manipulation où s'effectuent toutes les analyses de même qu'une salle de contrôle des médicaments obligatoirement stériles, un bureau pour la rédaction, une laverie et une salle à usage de vestiaires.

Partie 02 : Matériel et méthodes

1.2.2 Le laboratoire d'analyses physico-chimiques

Comprend une salle de pesée, une laverie, une salle de préparation des solutions ainsi qu'une salle de manipulation pour réaliser toutes les analyses et des vestiaires.

1.3 Les activités de SARL HUPP

Parmi les activités de de SARL HUPP on peut citer :

- Produits pharmaceutiques pour l'urologie, la gynécologie et l'obstétrique
 - Médicaments pour gynécologie et obstétrique (autres)
 - Médicaments pour désordres du tractus urinaire (autres)
 - Médicaments pour désordres rénaux
- Préparations immunologiques
 - Médicaments antivirux
- Produits antiseptiques et antibactériens
 - Médicaments antibactériens
- Produits pharmaceutiques (autres)
 - Produits pharmaceutiques génériques
- Commerce de gros
 - Produits chimiques et pharmaceutiques (commerce de gros)

2 Matériel du travail

Le médicament utilisé pour la réalisation de ce travail c'est BIROVIT HUP 250mg/250mg COMP. PELLI. B/20 (Figure 05)



www.pharmnet-dz.com

Figure 5: BIROVIT HUP 250mg/250mg

3 Méthodes

3.1 Contrôle physicochimique du produit fini BIROVIT HUP

3.1.1 Caractères

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

BIROVIT HUP est un comprimé pellicule rond, bombé de couleur rose.

3.1.2 . Uniformité de masse et masse moyenne

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

- Faire peser individuellement 20 comprimés BIROVIT HUP 250mg/250mg prélevés au hasard et en suite déterminer la masse moyenne
- la masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que 5%, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 10%.
- la masse moyenne est de $582 \pm 5\%$, soit entre 552.9 mg et 611.1 mg.

3.1.2.1 Test d'uniformité de masse

Le test d'uniformité de masse concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les comprimés. Il permet d'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque comprimé), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif pour l'ensemble des comprimés du même lot

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

Partie 02 : Matériel et méthodes

Tableau 7: Exigences du test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne.

<i>Masse moyenne</i>	<i>Ecart limites</i>	<i>Ecart toléré pour 2 comprimés</i>
$\leq 80\text{mg}$	$\pm 10\%$	$\pm 20\%$
$80\text{mg} < < 250\text{mg}$	$\pm 7.5\%$	$\pm 15\%$
$\geq 250\text{mg}$	$\pm 5\%$	$\pm 10\%$

3.1.3 Test de désagrégation : PH EUR ; 5 EME édition (2.9.1)

Selon la Pharmacopée Européenne, un test de désagrégation doit être effectué à l'aide d'un appareil spécifique. Il s'agit de mettre un comprimé dans chacun des 6 tubes en verre de 77.5mm de long et de 21.5mm de diamètre intérieur maintenus par deux plaques rondes. La plaque inférieure est recouverte d'une toile métallique inoxydable. Une tige centrale permet à l'ensemble de faire « un mouvement alternatif vertical d'une amplitude de 50 à 60mm : 30 ± 2 déplacements (montée et descente) par minute ». Une fois la machine mise en marche, il faut attendre 15 minutes et observer l'absence de résidus durs. Si aucun résidu dur n'est présent, le test est accepté. Dans le cas contraire, une discussion sur l'utilisation et les propriétés des comprimés testés (comprimés spéciaux, indication thérapeutique ...) doit être réalisée et les critères d'acceptation réévalués.

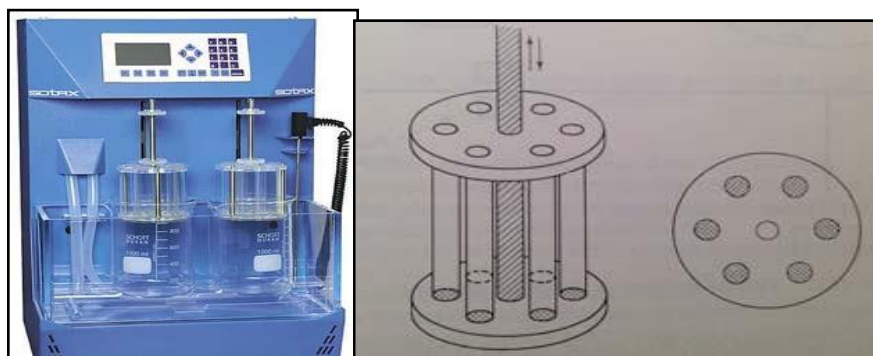


Figure 6 : appareil de désagrégation.

Partie 02 : Matériel et méthodes

3.1.4 Identification

3.1.4.1 Identification des principes actifs

L'identification du Thiamine HCL et Pyridoxine HCL est faite par HPLC au même temps que le dosage

3.1.5 Dosage du Thiamine HCL et Pyridoxine HCL

Opérer par chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

3.1.5.1 Préparation de la solution à examiner

Dans un mortier, broyer finement 20cp BIROVIT HUP 250mg/250mg .Ensuite dans une fiole jaugée de 100 ml mettre une quantité de poudre équivalente à 50mg de Thiamine HCL et 50mg de Pyridoxine HCL

Dissoudre la préparation dans 60ml de Méthanol (phase mobile) on utilisant le bain ultrason pendant 5min. Puis compléter le volume à 100 ml avec le même solvant

Enfin, filtrer la préparation on utilisant un filtre type cellulose régénérée 0.45µm

3.1.5.2 Préparation de la solution témoin

Pour la préparation de la solution témoin on va suivre le même protocole décrit précédemment dans la solution à examiner, on utilisant le Thiamine HCL et le Pyridoxine HCL de référence.

Conditions chromatographiques :

- **colonne** : Shimpck VP ODS,250*4.6mm ,5 µm (ou équivalent)
- **Phase mobile** : solution A-méthanol (73-27)
- **Solution A** : dissoudre 1.4g de Hexanesulfonate de sodium dans une fiole de 1L avec l'eau purifiée et ajouter 1mL d'acide acétique, compléter le volume avec l'eau purifiée ajuster le PH a 4.5
- **Débit** : 1ml/min
- **Volume d'injection** : 20 µl
- **Détection** : UV 280 nm
- **Température** : 30°C

3.1.5.3 Mode opératoire

- Après équilibrage de la colonne à l'aide de la phase mobile, injecter successivement 20 µl de la solution témoin et de 20 µl de la solution à examiner.

Partie 02 : Matériel et méthodes

- Enregistrer les profils chromatographiques.

3.1.5.4 Expression des résultats

- Quantité de Thiamine HCL en mg par comprimé de BIROVIT HUP est calculé comme suite :

$$T \text{ mg/cp} = \frac{Se \times Ct \times T \times (100 - Ht) \times Mmoy}{St \times Ce \times 100 \times 100}$$

T mg/cp = la teneur en Thiamine HCL en mg par comprimé.

SE = surface du pic Thiamine HCL obtenu avec la solution à examiner

ST= surface du pic Thiamine HCL obtenu avec la solution témoin

Ct = concentration massique du Thiamine HCL dans la solution témoin, en mg/ml

Ce = concentration massique de la prise d'essai de la solution à examiner, en mg/ml

Ht = teneur en eau du Thiamine HCL utilise pour le témoin

T = titre de Thiamine HCL utilise pour le témoin

M moy = masse moyenne des comprimés BIROVIT HUP

La teneur en Thiamine HCL par comprimé doit être comprise entre 237.5 mg et 262.5mg ± 5% (de 95% à 105%).

- Quantité de Pyridoxine HCL en mg par comprimé BIROVIT HUPP est calculé à partir de cette équation :

$$T \text{ mg/cp} = \frac{Se \times Ct \times T \times (100 - Ht) \times Mmoy}{St \times Ce \times 100 \times 100}$$

T mg/cp = la teneur en Pyridoxine HCL en mg par comprimé.

SE = surface du pic Pyridoxine HCL obtenu avec la solution à examiner.

ST= surface du pic Pyridoxine HCL obtenu avec la solution témoin.

Ct = concentration massique du Pyridoxine HCL dans la solution témoin, en mg/ml.

Ce = concentration massique de la prise d'essai de la solution à examiner, en mg/ml.

Partie 02 : Matériel et méthodes

Ht = teneur en eau du Pyridoxine HCL utilise pour le témoin.

T = titre de Pyridoxine HCL utilise pour le témoin.

M moy = masse moyenne des comprimés BIROVIT HUP.

La teneur en Pyridoxine HCL par comprimé doit être comprise entre 237.5 mg et 262.5mg \pm 5% (de 95% à 105%).

3.1.6 Dissolution

Les conditions de travail qui doivent respecter pour faire la dissolution sont :

Milieu	Eau purifié
Appareil	à palette
Vitesse	50 RPM
Temps	45min
Volume	900ml
Température	37°C

3.1.6.1 Mode opératoire

L'essai de dissolution est réalisé dans un dissolutes à palette avec une vitesse de 50 RPM. Chaque comprimé est introduit dans chaque récipient de dissolutes qui contient 900ml du milieu de dissolution chauffé à 37 °C. A la fin des 45mn, on passe à la filtration à travers un filtre à membrane 0.45 μ m à l'intérieur des vials ensuite on procède au dosage du PA par HPLC.

3.2 Contrôle qualité microbiologique

Le but de chaque analyse est de s'assurer que le produit est conforme aux normes sur le plan microbiologique prescrit dans la Pharmacopée Européenne 9ème édition. Ces essais permettent de contrôler l'absence ou la présence limitée des microorganismes spécifiés et donc pouvoir déterminer si une substance ou préparation répond aux normes préétablies en matière de qualité microbiologique ou pas.

3.2.1 Préparation de l'échantillon

Le contrôle microbiologique du produit fini exige la préparation de la solution suivante : 10g de BIROVIT 250mg/250mg pesés et transférés dans 100 ml d'eau peptonée et homogénéisés à l'aide d'un vortex.

Partie 02 : Matériel et méthodes

3.2.2 Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)

Les conditions de travail sont :

- **Milieu de culture** : TSA
- **Nombre de boîtes** : Deux boîtes.
- **Technique d'ensemencement** : En profondeur
- Introduire dans chacune des deux boîtes 1ml de l'échantillon préparé, puis ajouter 15-20ml du milieu gélosé liquéfié et le maintenir en surfusion à 45°C, Mélanger soigneusement les boîtes en effectuant des mouvements en forme de C et de 8.
- **Durée et température d'incubation** : 32.5°C pendant 6 jours.
- Limite d'acceptation** : Pas plus de 103 UFC/g

3.2.3 Dénombrement de moisissures et de levures totales (DMLT)

Norme : Pas plus de 102 UFC/g

- Milieu de culture : sabouraud.
- Nombre de boîtes : Deux boîtes échantillon.
- Technique d'ensemencement : En profondeur.

3.2.3.1 Mode opératoire

- Introduire dans chacune des deux boîtes 1ml de l'échantillon préparé, couler le milieu gélosé liquéfié et le maintenir en surfusion à 45°C, Mélanger soigneusement les boîtes en effectuant des mouvements en forme de C et de 8.
- **Durée et température d'incubation** : Inverser les boîtes et incuber à 22°C pendant 6 jours.

Limite d'acceptation : 10^2 UFC/g.

3.2.4 Recherche d'Escherichia coli

3.2.4.1 Mode opératoire

Faire l'ensemencement de 10ml de la solution d'échantillons dans 100ml de milieu TSB. Ensuite homogénéiser et incuber la préparation à 32°C pendant 24h.

Partie 02 : Matériel et méthodes

Après l'incubation, Agiter le récipient puis transférer 1ml de son contenu dans 100ml de milieu liquide Mac Conkeybouillon (MCB), et incuber la nouvelle préparation à 43°C pendant 48h.

Effectuer des subcultures sur gélose de Mac Conkeyagar (MCA),et incuber les boites à 32.5°C pendant 72h.

La croissance de colonies indique la présence possible d'*E. Coli*, confirmé par des essais d'identification.

Limite d'acceptation :le produit est satisfait à l'essai si on n'observe pas des colonies ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

Partie 3 : Résultat et discussion

Partie 3 : Résultat et discussion

1 Contrôle physicochimique du produit fini BIROVIT 250mg/250mg

1.1 Aspect macroscopique

Les résultats de l'aspect de BIROVIT 250mg/250mg sont présentés dans le tableau ci-dessous:

Tableau 8:Aspects des comprimés BIROVIT HUPP 250mg/250mg.

Test	Observation	Norme	Conformité
Aspect	comprimé pellicule rond, bombe de couleur rose	comprimé pellicule rond, bombe de couleur rose	Conforme

Ces résultats obtenus indiquent que l'aspect des comprimés répond aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

1.2 Uniformité de masse individuelle et masse moyenne

Après la pesée de (20) comprimés on a obtenu les résultats présentés dans le tableau 9 et 10 :

Tableau 9:Les masses individuelles des 20 comprimés BIROVIT 250mg/250mg

N° de comprime	Les masses (mg)
1	575.875
2	581.657
3	579.224
4	579.122
5	580
6	577.985
7	581.005
8	578.365
9	579.128
10	579.099
11	576.996
12	578.782

Partie 3 : Résultat et discussion

13	579.029
14	580.111
15	579.369
16	578.867
17	579.228
18	578.236
19	579
20	578.333

Tableau 10: Uniformité de masse des comprimés BIROVIT 250mg/250mg

Test	Résultat	Norme masse moyenne	Conformité masse moyenne
Uniformité de masse	T=11579.411 Moy=578.970	[552.9-611.1]	Conforme

Les résultats d'uniformité de masse de 20 comprimés sont conformes aux normes prescrites par la Pharmacopée Européenne 5^{ème} édition (2.9.5)

En effet, pas plus de deux comprimés à $\pm 5\%$ et aucun comprimé à $\pm 10\%$

1.3 Désagrégation

Le temps de désagrégation des comprimés de la BIROVIT 250mg/250mg est montré dans le tableau suivant :

Tableau 11: Temps de désagrégation

Temps de désagrégation	Norme
8min 20s	≤ 15 min

Avant la fin des 15 minutes, on ne retrouve plus de résidus de comprimés de la BIROVIT 250mg/250mg sur la grille de l'appareil de désagrégation, on conclut, en se référant aux normes de la Pharmacopée Européenne, que les comprimés sont satisfaisants au test de désagrégation.

Partie 3 : Résultat et discussion

1.4 Identification et dosage du PA dans le produit BIROVIT 250mg/250mg

Les résultats du dosage des principes actifs dans la solution standard et la solution essai sont présentés par les chromatogrammes des figures 7 et 8.

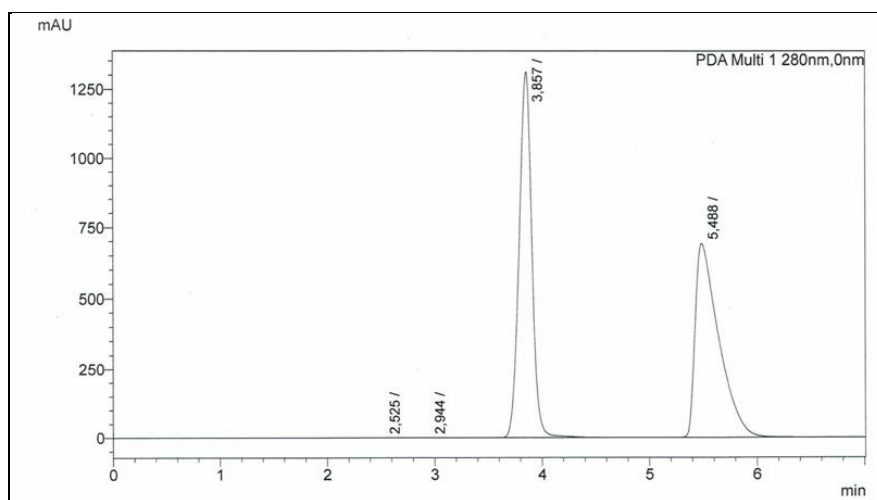


Figure 7: chromatogramme du dosage des principes actifs dans la solution standard.

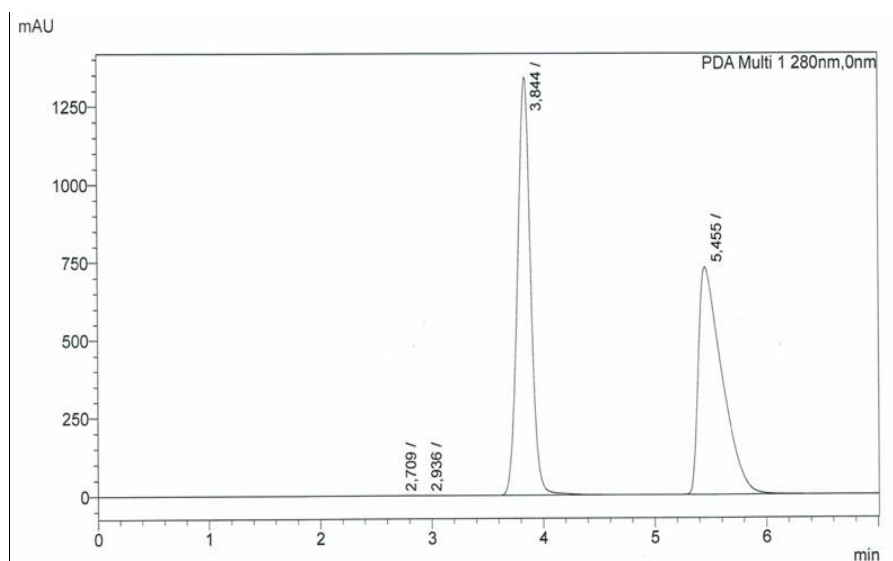


Figure 8: chromatogramme du dosage des principes actifs dans la solution essai.

Les temps de rétention du dosage des principes actifs des comprimés de BIROVIT 250mg/250mg sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 12: les temps de rétention de chaque chromatogramme.

Thiamine HCL (B1)	Pyridoxine HCL(B6)
-------------------	--------------------

Partie 3 : Résultat et discussion

Temps de rétention (min)	Solution standards	5.488	3.857
	Solution essai	5.455	3.844

Le temps de rétention de la solution essai est proche de la solution standard, ce qui confirme l'identité des principes actifs.

Tableau 13: les teneurs des essais pour le dosage des principes actifs : Thiamine et Pyridoxine.

		Aire	Teneur (%)	Teneur (mg)
Solution essai	Thiamine HCL (B1)	10775064	96.95	242.38
	Pyridoxine HCL(B6)	10808811	101.22	253.05
Solution standard	Thiamine HCL (B1)	10687408		
	Pyridoxine HCL(B6)	10808811		

D'après le tableau13 : la teneur en principes actifs dans la solution essai est de 96.95% pour le Thiamine HCL et 101.22% pour Pyridoxine HCL. Ces valeurs sont situées dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne [95%-105%] soit [237.5mg-262.5mg] ; donc la teneur en Thiamine HCL et Pyridoxine HCL reste conforme.

1.5 Test de dissolution

Les résultats de dissolution des principes actifs sont résumés dans les tableaux suivant :

Tableau 14: Résultats du test de dissolution du Thiamine HCL (B1)

Partie 3 : Résultat et discussion

Thiamine HCL (B1)				
Cp	Aire	Teneur (%)	Norme	Conformité
1	5701930	100,98718	≥75%	Conforme
2	5946691	106,187775		
3	5997501	101,248096		
4	6029963	97,0534571		
5	5997763	96,875073		
6	5993742	99,010070		
standard	6055586			

Tableau 15: Résultats du test de dissolution du Pyridoxine HCL(B6).

Pyridoxine HCL(B6)				
Cp	Aire	%dissout	Norme	Conformité
1	5635823	99,4803551	≥75%	Conforme
2	5808380	100,319004		
3	5910418	99,857564		
4	5899942	93,9294512		
5	5893918	94,6936824		
6	5985224	98,568910		
standard	5982898			

D'après les résultats des **tableaux (14) et (15)**, les deux principes actifs ont été libéré avec un pourcentage ≥ 75 et dans le délai précis ce qui prouve sa conformité.

2 RESULTATS DU CONTROLE MICROBIOLOGIQUE

Les résultats du contrôle microbiologique sont présentés comme suit :

Partie 3 : Résultat et discussion

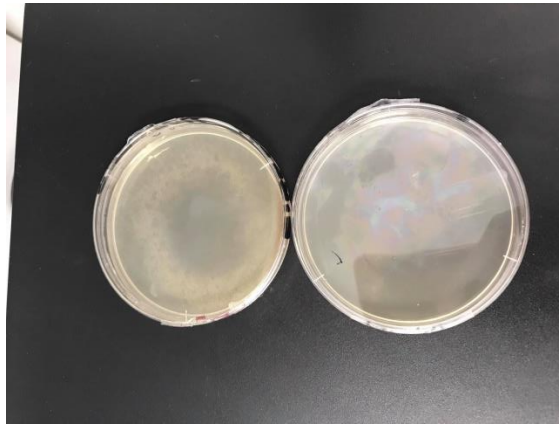


Figure 9: milieu STA après incubation.

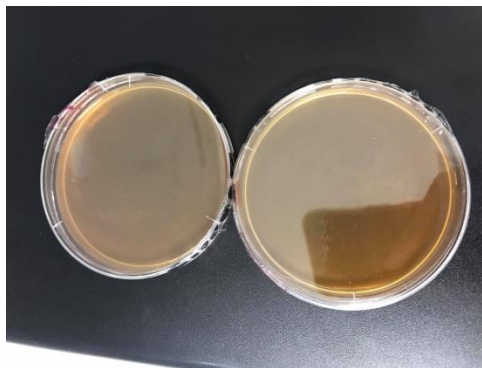


Figure 10: milieu sabouraud après incubation.

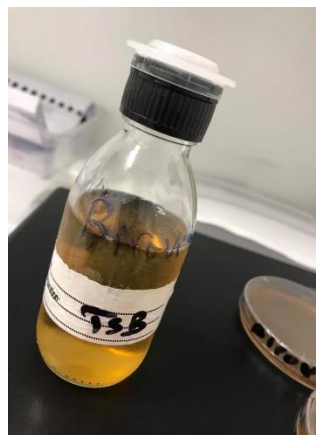


Figure 11: milieu TSB après incubation.

Partie 3 : Résultat et discussion



Figure 12: milieu MCB

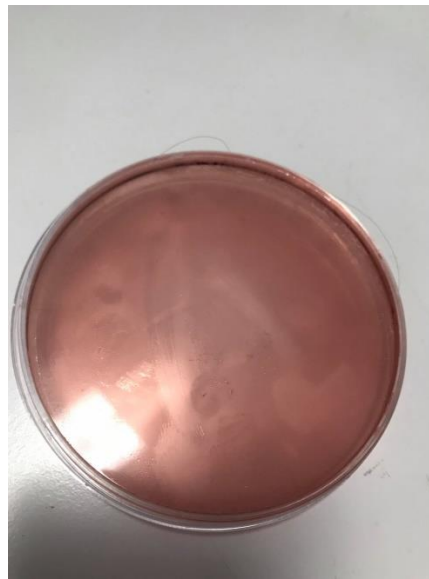


Figure 13: Milieu MCA après incubation.

Partie 3 : Résultat et discussion

Tableau 16: Résultats du contrôle microbiologique de BIROVIT 250mg/250mg

Test	milieu	Résultat	Norme	Conformité
Dénombrement des germes aérobies viables totaux (UFC/g)	TSA	00	$\leq 10^3$	Conforme
Dénombrement des germes fongique (UFC/g)	Sabouraud	00	$\leq 10^2$	Conforme
Recherche d'Escherichia coli	MCA	Absence	Absence	Conforme

D'après le tableau (tableau 16) , les résultats du contrôle de pureté microbienne réalisé sur le produit fini montrent une absence totale de contamination microbiologique, ce qui nous permet de s'assurer de la bonne qualité microbiologique du produit fini BIROVIT, selon la pharmacopée Européenne.

Conclusion

Conclusion

Au cours de mon stage de fin d'étude de Master en Bio-industrie Analyse et contrôle à la société SARL HUPP (Human Product Pharmaceutical) j'ai été intégré dans une équipe de travail dont la tâche est le contrôle de qualité des médicaments produits. J'ai eu à cette occasion à réaliser plusieurs tâches qui ont constitué ma mission de stage. J'ai eu à formuler, effectuer des tests physico-chimiques et microbiologiques des comprimés BIROVIT 250mg/250mg pour vérifier les critères de conformité du produit commercialisé.

L'objectif de ce travail consiste à la vérification de la qualité des comprimés BIROVIT contenant des granulés de THIAMINE et de PYRIDOXINE avec une dose égale à 250mg, 250mg respectivement.

Tous les contrôles physico-chimiques effectués montrent la présence d'une conformité par rapport aux normes prescrites par la Pharmacopée Européenne.

Les deux principes actifs THIAMINE et de PYRIDOXINE ont été analysés par HPLC, afin de comparer leurs profils chromatographiques avec ceux des standards et obtenir une information sur la teneur des comprimés.

Le dissolutest nous a permis de déterminer le taux de libération du principe actif par usage du HPLC.

L'appareil de désagrégation a permis de préciser le temps pendant lequel le produit fini analysé se désagrège.

Le contrôle microbiologique a démontré l'absence de toute contamination microbienne.

Ainsi, le médicament contrôlé étant valide et conforme aux normes, on peut donc dire qu'il est autorisé à être mis sur le marché.

Résumé

Résumé

Afin de garantir la conformité d'un produit pharmaceutique ; différentes méthodes d'analyses physicochimiques et microbiologiques sont effectuées pour s'assurer de son efficacité et donc de la sécurité du patient.

L'objectif de ce travail qui a été réalisé au niveau de HUPP, est d'évaluer la qualité des comprimés du BIROVIT 250mg/250mg, cela nécessite la réalisation d'une série de tests sur le produit fini : pharmacotechniques (uniformité de masse, désagrégation, dissolution), physicochimiques (identification par HPLC, dosage) et microbiologique (DLMT, DGAT, la recherche de E. coli).

Les résultats obtenus montrent que la masse moyenne du comprimé se trouve dans l'intervalle [552.9-611.1mg]. La désagrégation de tous les comprimés testés n'a pas pris plus de 15 min. D'un autre côté, l'identité du principe actif a été confirmée, son titre dans chaque comprimé est pris dans l'intervalle [75-105%] et sa dissolution libre plus que 75% de sa teneur. Le contrôle microbiologique montre l'absence de développement microbien sur tous les milieux de culture.

De ce fait on peut dire que les comprimés de BIROVIT 250mg/250mg possèdent une bonne qualité pharmaceutique.

ملخص

من أجل ضمان مطابقة منتج الأدوية؛ يتم تنفيذ طرق مختلفة من التحليلات الفيزيائية والميكروبيولوجية لضمان فعاليتها وبالتالي سلامة المريض.

الهدف من هذا العمل الذي تم تنفيذه على مستوى Hupp، هو تقييم جودة أقراص 250mg / 250mg Birovit، وهذا يتطلب إنتاج سلسلة من الاختبارات في المنتج النهائي

تظهر النتائج التي حصلت عليها أن متوسط كتلة الجهاز اللوحي في الوقت نفسه لم يأخذ تصنيف جميع الأجهزة اللوحية المختصرة أكثر من 15 دقيقة. من ناحية أخرى، تم تأكيد هوية العنصر النشط، فإن عنوانه في كل قرص يؤخذ في الفاصل الزمني [75-105%] وانحلاله يحرر أكثر من 75% من محتواه. يظهر التحكم الميكروبيولوجي عدم وجود تطور ميكروبي عبر جميع وسائل الإعلام الثقافية.

نتيجة لذلك، يمكن القول أن أقراص 250mg / 250mg Birovit لها جودة صيدلانية جيدة.

Abstract

In order to ensure the conformity of a pharmaceutical product; Different methods of physicochemical and microbiological analyzes are carried out to ensure its effectiveness and therefore the safety of the patient.

The objective of this work that has been carried out at the level of HUPP, is to evaluate the quality of the BIROVIT 250mg / 250mg tablets, this requires the production of a series of tests on the finished product: Pharmacotechniques (mass uniformity, Disaggregation, dissolution), physicochemical (HPLC identification, dosage) and microbiological (DLMT, DGAT, E. coli search).

The results obtained show that the average mass of the tablet is in the meantime [552.9-611.1mg]. The disaggregation of all tested tablets did not take more than 15 min. On the other hand, the identity of the active ingredient has been confirmed, its title in each tablet is taken in the interval [75-105%] and its dissolution frees more than 75% of its content. Microbiological control shows the lack of microbial development across all culture media.

As a result, it can be said that the BIROVIT 250mg / 250mg tablets have a good pharmaceutical quality.

Les références bibliographiques

Liste des références :

[1] **Anonyme 1, 2004.** Pharmaciens Sans Frontières Comité - International Unité Pharmaceutique.

[2] **Anonyme 2.** Classification des médicaments. [En ligne]. Disponible sur le site : <https://www.topsante.com/Landing-Pages/classification-des-medicaments-tout-savoir> (consulté le 30/05/2021).

[3] **Lechat P, 2007.** Pharmacologie - Service de pharmacologie clinique. [En ligne]. (Modifier le 18 /10/2006). Disponible sur le site : <https://www.chups.jussieu.fr> (consulté le 31/05/2021).

[4] **OMS.** Guide sur l'accès aux traitements liés au VIH/Sida - Recueil d'informations, d'outils et de références à l'intention des ONG, des organisations communautaires (OC) et des groupes de PVS - Chapitre 3.2.E . [En ligne]. Disponible sur le site : <http://digicollection.org/hss/fr/d/Js4891f/7.2.3.html>. (consulté le 10/06/2021).

[5] **Takfarinas G, 2015.** Maîtrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle. Thèse doctorat en pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier faculté des sciences pharmaceutiques.

[6] **Olivier Allo., Pascale Blanc., Marie-Ange Dalmaso, 2005.** Pharmacie galénique BP. 2^{ème} édition. p39.

[7] **Anonyme 3, 2003.** Drogues & Médicaments. [En ligne]. Disponible sur le site : <http://drogues-medicaments.webnode.fr/substancenaturelles-aux-medicaments/> (consulté le 12/06/2021).

[8] **Nadine O., Charles GH., JeanF, 2007.** Généralités sur les médicaments. [En ligne]. Disponible sur le site : <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:lm7vbdkinzwj:doc.ifsi.cfx.free.fr/ifsi/cours.for+mateurs/mt.app> (consultée 15/06/2021.).

[9] **Anonyme 4.** Drogues & Médicaments. [En ligne]. Disponible sur le site : <http://drogues-medicaments.webnode.fr/substancenaturelles-aux-medicaments/> (consulté le 01/06/2021)

[10] **Anonyme 5.** Pharmacie_galenique_Bonnes_pratiques_(consulté le 17/06/2021)

[11]**Pacificchristophe, 2006.** Les formes pharmaceutiques

[12] **Anonyme 6.** Administration des médicaments. [En ligne]. Disponible sur le site <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/administration-des-m%C3%A9dicaments>(consulté le 19/06/2021)

[13]**Aiache J. M., Beyssac E., Cardot J. M., Hoffart V., et RenouxR, 2008.** Initiation à la connaissance du médicament. 5^{ème}Edition . Elsevier Masson.

[14] **Vandeville P.** Gestion et contrôle de la qualité.

[15] **Anonyme 7.** [En ligne]. Disponible sur le site :https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/chapitre_1frdefmnd.pdf(consulté le 01/05/2021).

[16] **NBSience 2006,** Medicinal Products for Human & Veterinary use – GMP. Guide to Manufacturing Practice for Medicinal Product – EUDRALEX vol.4. [Enligne]. (Modifier IFévrier 2013). Disponible sur le site :<http://www.it-asso.com/gxp/eudralex-v27/contents/homev4.html> (consulté le05/05/2021)

[17]**Anonyme 8, 2006.** WHO technical Report Series 937. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations

[18]**Morenas J, 2006.**AFSSAPS- séminaire SFSTP – inspections et audits: clés de réussite et perspectives de progrès

[19] **Anonyme 9.** [En ligne]. Disponible sur le site :<http://www.univ-ueb.dz/it/wp-content/uploads/2020/04/Metrologie3.pdf> (consulté le 17/06/2021)

[20]**Holloway K, 2004.**Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques, guide pratique.

[21] **Lanet J, 1985.** Système d'assurance de qualité dans l'industrie des médicaments. Contribution à leur conception, organisation, vérification. Thèse de doctorat des sciences. Université de Lille II, Faculté de pharmacie, département galénique.

[22]**Pharmacopée européenne, 2016.**

[23] Anonyme 10. [En ligne]. Disponible sur le site :<https://www.mediachimie.org/metier/120> (consulté le 20/06/2021)

[24]Le Hir A, 2001.Pharmacie galénique bonnes pratique de fabrication des médicaments, 8^{ème} édition, Masson.

[25]Haichour N, 2020. Techniques de Contrôle Microbiologique.

[26]WHO, 2014.Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : grands principes

[27]Fahry A.,Laatiris A, 2019. .magazine professionnel d'information médicale "DOCTI NEWS". UPR de Pharmacie Galénique. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Université Mohammed V, Rabat.

[28] Anonyme 11. [En ligne]. Disponible sur le site :<https://alvityl.fr/vitamines> (consulté le 21/06/2021)

[29]GuillandJC, 1994. Vitamine B₆.Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS.

[30]Base de données publiquesdes médicaments. Vitamine b1 b6 Bayer, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit. (Consulté le 18/05/2021).