

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie appliquée

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.

Filière : Sciences biologiques.

Spécialité : Bio-industrie, Analyse et Contrôle.

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Contrôle qualité d'une suspension buvable « FLUVERMI 2g/100ml »
et étude du processus de validation des milieux de culture.**

Présenté par : TAFER Hayet
AISSANI Ahlem

Le 22/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadrante : M^{me} HARZALLAH Besma Maître de conférences B – UFM, Constantine 1.
Examinatrice 1 : M^{me} KARA ALI Mounira Maître de conférences A – UFM, Constantine 1.
Examinatrice 2 : M^{me} CHERFIA Radia Maître de conférences B – UFM, Constantine 1.

**Année universitaire
2021 - 2022**

Remerciements

De par ce travail, nous tenons d'abord à remercier Dieu Tout Puissant de nous avoir octroyé la santé et la volonté pour accomplir ce humble travail représenté dans ce mémoire.

Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de M^{me} HARZALLAH Besma. Nous la remercions pour son orientation, sa confiance, sa patience, sa rigueur et sa disponibilité.

Nous adressons tous nos remerciements à M^{me} KARA ALI Mounira, ainsi qu'à M^{me} CHERFIA Radia, de l'honneur qu'elles nous ont fait en acceptant d'être rapporteurs de ce mémoire.

Nos remerciements vont aussi à toute l'équipe du laboratoire de contrôle qualité UPC, et à leur tête M^{me} BOUYEMA Imen (responsable du laboratoire contrôle de qualité – UPC), pour l'excellent accueil, ses conseils avisés et son aide précieuse durant toute la période du stage.

Un grand merci aussi à tous nos enseignants, et en particulier à notre chef de département Mr KACEM CHAOUICHE Nouredine pour la qualité de son enseignement, ses conseils précieux et la bienveillance qu'il porte à tous les étudiants.

Nous tenons également à remercier tout particulièrement nos familles surtout nos chers parents qui nous ont toujours encouragé et tous ceux qui ont participé de près ou loin à la réalisation de ce modeste travail.



Dédicace

Je dédie cet humble travail :

À ma chère mère ;

Quoi que je fasse ou que je dise je ne saurai point te remercier comme il se doit, ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À mon cher père ;

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir, que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

À mon frère et ma tante ;

Pour votre encouragement durant ces années d'étude.

À mes amies Rihem, Hiba, Hind et Mina ;

Pour leur soutien moral et leur aide dans les moments difficiles.

À mon binôme Ahlem ;

Pour les efforts déployés avec assiduité et persévérance tout au long de ce projet.

Et au final à tout le personnel du laboratoire UPC ;

Que je remercie vivement pour leur accompagnement et leurs aides précieuses qui nous ont été donnés lors de notre stage.

Hayet



Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À la mémoire de mon grand-père Ahmed, homme de cœur et de foi, l'homme qui m'a soutenu et qui m'a épaulé pour que je puisse atteindre mes objectifs. Tu resteras à Jamais dans mon cœur.

À mes chers parents ;

Quoi que je dise ou que je fasse, je ne saurai point vous remercier comme il se doit. Vous n'avez jamais cessé de formuler des prières afin que je puisse trouver mon chemin, merci pour votre sacrifice et votre présence inappréciable.

À mes sœurs pour leurs encouragements permanents, et leurs soutiens ;

Merci d'être toujours là pour moi.

À mon seul meilleur ami qui compte pour moi ;

J'ai le trésor le plus précieux du monde, un ami comme toi qui m'écoute, m'aime et sera toujours à mes côtés. Merci d'être là pour moi.

À mes ami(e)s : Salah, Nihed, Cheima et Houneida pour tous les précieux moments passés ensemble.

À mon binôme Hayet qui a été mon bras droit tout le long de la préparation de ce mémoire, merci pour ton effort.

Sans oublier le groupe du laboratoire UPC pour son soutien moral, sa patience tout au long de ce projet.

Ahlem

Table de matière

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

Chapitre 01 : Synthèse bibliographique.

1. Pharmacologie générale	3
1.1. Définition	3
1.2. Branches et divisions de la pharmacologie générale	3
1.2.1. Pharmacodynamie	3
1.2.2. Pharmacocinétique	4
1.2.3. Pharmacovigilance	5
1.2.4. Pharmacogénétique	5
1.2.5. Pharmaco-économie	5
2. Médicaments	6
2.1. Définition du médicament	6
2.2. Origines des médicaments	6
2.2.1. Origine végétale	6
2.2.2. Origine animale	7
2.2.3. Origine biogénétique	7
2.2.4. Origine synthétique	7
2.3. Composition du médicament	7
2.3.1. Principe actif.....	7
2.3.2. Excipient.....	7
2.4. Types de médicaments	10
2.4.1. Princeps	10
2.4.2. Générique	10
2.4.3. Placebo	11
2.5. Dénomination des médicaments	12
2.5.1. Dénomination commune internationale (DCI)	12
2.5.2. Dénomination scientifique ou chimique	12
2.5.3. Nom commercial	12
2.6. Formes galéniques des médicaments	12
2.6.1. Définition.....	12
2.6.2. Différentes voies d'administration des médicaments	12
2.6.3. Différentes voies d'élimination des médicaments	14

2.6.4.	Différentes formes des médicaments	15
2.7.	Classification des médicaments	18
2.7.1.	Classification selon l'effet thérapeutique	18
2.7.2.	Classification selon l'obligation de prescription	18
2.8.	Types de préparations	20
2.8.1.	Préparation magistrale	20
2.8.2.	Préparation officinale	20
2.8.3.	Préparation hospitalière	20
2.9.	Mécanisme d'action des médicaments	20
2.10.	Vie d'un médicament	21
2.10.1.	Conception	21
2.10.2.	AMM	21
2.10.3.	Fabrication	21
3.	Parasitoses intestinales	23
3.1.	Helminthes intestinaux	23
3.1.1.	Systématique	23
3.1.2.	Les némathelminthes (Nématodes)	23
3.2.	Oxyurose	24
3.2.1.	Mode d'action et mode de transmission	24
3.3.	Ascariidiose	25
3.3.1.	Mode d'action et mode de transmission	25
3.4.	Trichocéphalose	25
3.4.1.	Mode d'action et mode de transmission	26
3.5.	Ankylostomose	26
3.5.1.	Mode d'action et mode de transmission	26
4.	FLUVERMI 2g/100ml	27
4.1.	Aspect physico-chimique du FLUVERMI 2g/100ml	28
4.2.	Composants	28
4.2.1.	Principe actif	28
4.2.2.	Excipients à effet notoire	29
4.3.	Mode d'action du FLUVERMI 2g/100ml	31
5.	Concept de la qualité pharmaceutique	31
5.1.	Qualité	31
5.2.	Assurance qualité	31
5.2.1.	Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	32
5.2.2.	Approche des 5 M (Diagramme d'Ishikawa)	32
5.2.3.	Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF)	33

5.3.	Référentiels et organismes normatifs	33
5.3.1.	Pharmacopée européenne	33
5.3.2.	Monographies et les normes ISO	34
5.3.3.	International Conference of Harmonization (ICH).....	34
5.3.4.	Laboratoire Nationale de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP).....	35
6.	Contrôle la qualité	35
6.1.	Contrôles physico-chimiques	36
6.2.	Contrôles microbiologiques	37
7.	Validation des milieux de culture	38
7.1.	Définition de milieu de culture	38
7.2.	Définition de la validation	38
7.3.	Validation dans l'industrie pharmaceutique	38
7.3.1.	Stérilité	39
7.3.2.	Sélectivité	39
7.3.3.	Fertilité	39

Chapitre 02 : Matériel et méthodes.

1.	Présentation de l'union pharmaceutique constantinoise (UPC).....	40
1.1.	Départements	40
1.1.1.	Laboratoire de contrôle qualité	41
2.	Contrôle physico-chimique du produit fini « FLUVERMI 2g/100ml ».....	42
2.1.	Observation des caractères macroscopiques et organoleptiques	42
2.2.	Uniformité de dose	42
2.3.	Mesure du pH	43
2.4.	Densité	43
2.5.	Dosage du principe actif (PA) et des conservateurs	44
2.5.1.	Préparation des solutions	44
2.5.2.	Séquence d'injection	46
2.6.	Dosage des impuretés	47
2.6.1.	Préparation des solutions	47
2.6.2.	Séquence d'injection	48
3.	Contrôle microbiologique du produit fini « FLUVERMI 2g/100ml ».....	49
3.1.	Préparation du milieu de dissolution (eau peptonée + tween)	50
3.2.	Préparation de l'échantillon (la solution mère)	50
3.3.	Examen de l'échantillon	51
3.3.1.	Dénombrement des germes aérobies mésophiles totaux, levures et des moisissures	51
3.3.2.	Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	51
4.	Validation des milieux de culture dans l'industrie pharmaceutique	53

4.1. Préparation des milieux de culture	53
4.1.1. Pesée	53
4.1.2. Dissolution	55
4.1.3. Ajustement du pH	55
4.1.4. Stérilisation	55
4.1.5. Réajustement du pH après stérilisation	55
4.1.6. Répartition des milieux de culture	56
4.2. Validation des milieux de culture	56
4.2.1. Repiquage des souches microbiennes	56
4.2.2. Préparation de la solution mère	56
4.2.3. Préparation des dilutions	57
4.2.4. Ensemencement sur gélose nutritive	57
4.2.5. Validation des milieux de culture	57

Chapitre 03 : Résultats et interprétation.

1. Interprétation de contrôle physico-chimique et microbiologique	59
1.1. Contrôle physico-chimique de FLUVERMI 2g/100ml (produit fini)	59
1.1.1. Observation des caractères macroscopiques et organoleptiques ..	59
1.1.2. Uniformité de doses	59
1.1.3. Mesure du pH	60
1.1.4. Densité	60
1.1.5. Dosage du PA et du conservateur	61
1.1.6. Dosage des impuretés dans FLUVERMI 2g/100ml	67
1.2. Contrôle microbiologique de FLUVERMI 2g/100ml (produit fini)	71
2. Interprétation de la validation des milieux de culture	73
2.1. Repiquage des souches	73
2.2. Validation des milieux de culture	74
2.2.1. Choix de dilution adéquate pour la validation des milieux	74
2.2.2. Vérification des performances	75
Conclusion	79
Références bibliographiques	80

Résumé

Abstract

ملخص

Annexes

ADN : acide désoxyribonucléique.
AFNOR : association française de la normalisation.
AFSSAPS : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
AMM : autorisation de mise sur marché.
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
ARN : acide ribonucléique.
BPF : bonnes pratiques de fabrication.
CEI : commission électrotechnique internationale.
CEN : comité européen de normalisation.
d : densité.
DA : dinar algérien.
DCI : dénomination commune internationale.
DMF : diméthylformamide.
E : essai.
EMA : agence européenne des médicaments.
GN : gélose nutritive.
HPLC : chromatographie liquide à haute performance.
ICH : conférence internationale de l'harmonisation.
IMAO : inhibiteur de monoamine oxydase.
Imp : impureté.
Inj : injection.
IPC : in process control.
ISO : international standard organization.
IUPAC : union internationale de chimie pure et appliquée.
LNCPP : laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques.
m : masse.
Max : maximum.
MCA : agar MacConkey.
MCB : bouillon MacConkey.
Min : minimum.
Moy : moyenne.
OMS : organisation mondiale de la santé.
PA : principe actif.
PE : poids d'échantillon.
Ph Eur : pharmacopée européenne.
PHBM : méthylparabène.
PUI : pharmacie à usage intérieur.
RSD : relative standard deviation (écart type relatif).
SDA : agar Sabouraud au dextrose.
SPA : société par actions.
STD : standard.
T_R : temps de rétention relatif.
TSA : agar Tryptone-Soja.
TSB : bouillon Tryptone-Soja.
UFC : unité formant colonie.
UPC : union pharmaceutique constantinoise.

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

Figure 1 : devenir du médicament dans le corps	5
Figure 2 : principales voies d'administration des médicaments	14
Figure 3 : schéma représentant la vie d'un médicament	22
Figure 4 : cycle de l'oxyure chez l'enfant	24
Figure 5 : cycle évolutif de l' <i>Ascaris</i>	25
Figure 6 : cycle évolutif du trichocéphale.	26
Figure 7 : cycle évolutif des ankylostomes	27
Figure 8 : FLUVERMI 2g/100ml	27
Figure 9 : structure du flubendazole.	28
Figure 10 : diagramme d'Ishikawa (règles des 5M).	33

Chapitre 2 : matériel et méthodes

Figure 11 : UPC	41
Figure 12 : pH mètre.	43
Figure 13 : pycnomètre.	43
Figure 14 : appareil d'HPLC.	44
Figure 15 : schéma récapitulatif des analyses microbiologiques effectuées sur le produit fini FLUVERMI 2g/100ml au niveau du laboratoire de l'UPC.	53
Figure 16 : préparation des dilutions décimales.	57

Chapitre 3 : résultats et interprétation

Figure 17 : chromatogramme de dosage PA (Blanc).	61
Figure 18 : chromatogramme de dosage PA (Standard 1).	61
Figure 19 : chromatogramme de dosage PA (Standard 2).	62
Figure 20 : chromatogramme de dosage PA (Essai 1).	62
Figure 21 : chromatogramme de dosage PA (Essai 2).	62
Figure 22 : chromatogramme de dosage du conservateur (Blanc).	64
Figure 23 : chromatogramme de dosage du conservateur (Standard 1).	64
Figure 24 : chromatogramme de dosage du conservateur (Standard 2).	65
Figure 25 : chromatogramme de dosage du conservateur (Essai 1).	65
Figure 26 : chromatogramme de dosage du conservateur (Essai 2).	65
Figure 27 : chromatogramme de dosage des impuretés (Blanc).	67
Figure 28 : chromatogramme de dosage des impuretés (Standard 1).	67
Figure 29 : chromatogramme de dosage des impuretés (Standard 2).	68
Figure 30 : chromatogramme de dosage des impuretés (Essai 1).	68
Figure 31 : chromatogramme de dosage des impuretés (Essai 2).	68
Figure 32 : comptage de colonies d' <i>E. coli</i> sur la gélose nutritive.	75

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

Tableau 1 : classification et rôle des excipients	9
Tableau 2 : types des médicaments génériques	11
Tableau 3 : différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux	11
Tableau 4 : les différentes classes des médicaments et leurs actions	18
Tableau 5 : les médicaments listés	19
Tableau 6 : classification des métazoaires	23
Tableau 7 : classification zoologique des nématodes et des nématodoses	24
Tableau 8 : identité du FLUVERMI 2g/100ml	28
Tableau 9 : paramètres du FLUVERMI 2g/100ml	28
Tableau 10 : caractéristiques du principe actif	29
Tableau 11 : identification du principe actif	29
Tableau 12 : excipients du FLUVERMI 2g/100ml	30
Tableau 13 : paramètres de contrôle physico-chimique du FLUVERMI 2g/100ml	36
Tableau 14 : caractéristiques de germes pathogènes recherchés	37

Chapitre 2 : matériel et méthodes

Tableau 15 : différents médicaments produits par l'UPC	40
Tableau 16 : conditions chromatographiques utilisées pour le dosage du PA et conservateurs	44
Tableau 17 : conditions chromatographiques utilisées pour le dosage des impuretés	47
Tableau 18 : temps de rétention relative des impuretés connues dans le FLUVERMI 2g/100ml	49
Tableau 19 : milieux de culture à valider et leurs souches microbiennes spécifiques	54
Tableau 20 : masse des milieux déshydratés en gramme nécessaire pour 1 litre de préparation	55
Tableau 21 : pH approprié pour chaque milieu de culture utilisé	55
Tableau 22 : conditions d'incubation des souches microbiennes	56
Tableau 23 : conditions d'incubation des souches de référenceensemencées sur les milieux à valider pour le contrôle de fertilité et de sélectivité	58
Tableau 24 : conditions d'incubation des milieux à valider pour le contrôle de stérilité	58

Chapitre 3 : résultats et interprétation

Tableau 25 : aspect de la suspension FLUVERMI 2g/100ml	59
Tableau 26 : résultat du test d'uniformité de dose (mg)	60
Tableau 27 : résultat de mesure du pH	60
Tableau 28 : résultat de mesure de la densité	60
Tableau 29 : les temps de rétention et les surfaces des standards et des essais pour l'identification du Flubendazole	63
Tableau 30 : résultats de dosage du Flubendazole dans le produit fini	63
Tableau 31 : les temps de rétention des standards et des essais pour l'identification du PHBM sodé	66

Tableau 32 : résultats de dosage du PHBM sodé dans le produit fini.	66
Tableau 33 : les temps de rétention des standards et du PA.	69
Tableau 34 : temps de rétention théorique des impuretés connues.	69
Tableau 35 : temps de rétention et surface des impuretés connues détectées.	69
Tableau 36 : résultats de dosage des impuretés connues et inconnues.	69
Tableau 37 : observation des boîtes de Pétri après leurs incubations.	71
Tableau 38 : résultats du contrôle microbiologique du FLUVERMI 2g/100ml.	72
Tableau 39 : résultats de repiquage des souches sur milieux SDA et TSA après leur incubation.	73
Tableau 40 : choix de dilution adéquate selon le comptage de colonies sur GN.	75
Tableau 41 : interprétation du facteur de deux.	75
Tableau 42 : résultats du test de fertilité du milieu TSB.	76
Tableau 43 : résultats du test de fertilité du milieu TSA.	76
Tableau 44 : résultats du test de fertilité du milieu MCB.	77
Tableau 45 : résultats du test de fertilité du milieu MCA.	77
Tableau 46 : résultats du test de fertilité du milieu SDA.	78



Introduction



La santé constitue le support de notre vie. Elle est d'ordre physique et mental et il est impératif de la protéger. Le sanitaire au même titre que la question énergétique et la question alimentaire reste prépondérant dans la vie de toute nation.

Jadis, afin de soulager ses maux, l'homme utilisait des plantes, des minéraux ou encore des glandes animales comme remèdes produits par des officines. Mais la qualité du produit basée sur des contrôles non rigoureux n'offrait pas toute sa garantie. Avec l'évolution des maladies, la recherche pour la création de nouveaux médicaments d'origines, de formes et de spécificités différentes est devenue une nécessité.

L'industrie pharmaceutique constitue un secteur incontournable dans les systèmes de santé des différents pays du monde. Elle comprend de nombreux services et entreprises, qui découvrent, développent, fabriquent et commercialisent des médicaments destinés à la santé humaine et animale ; c'est une des industries qui constitue une haute rentabilité économique (Remington et Gennaro, 1990).

Le marché pharmaceutique algérien est l'un des principaux marchés de la région Afrique et Moyen-Orient où le chiffre d'affaires des médicaments a atteint 3,8 milliards USD fin 2018, soit 4% du chiffre d'affaires mondial, ceci malgré une situation économique assez difficile à laquelle sont confrontés les gouvernements successifs (Aissaoui, 2020).

Aujourd'hui, le médicament est l'un des produits les plus contrôlés et les plus sécurisés dans le secteur industriel où la réglementation est chaque jour plus exigeante. L'objectif de la qualité est alors de garantir une efficacité et une sécurité pour le patient. Pour répondre à cette demande, l'industrie pharmaceutique a su s'adapter et élever son niveau qualité en passant par des étapes de contrôle qualité et d'assurance de la qualité risques (Baricault, 2015).

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail, il consiste d'une part, à contrôler la qualité d'une suspension buvable « FLUVERMI 2g/100ml » et d'autre part, à évaluer le processus de validation des milieux de culture, et ce au niveau l'Union Pharmaceutique Constantinoise (UPC).

Ce manuscrit est scindé en trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré à une synthèse bibliographique comprenant sept parties (des généralités sur la pharmacologie, les médicaments et les parasitoses intestinales, une fiche technique du médicament « FLUVERMI 2g/100ml » et des notions sur la qualité pharmaceutique et la validation des milieux de culture).

Le deuxième chapitre est réservé à une étude expérimentale et fractionné en quatre parties mentionnées respectivement, présentation du lieu de stage, contrôle de la qualité physico-chimique, contrôle de la qualité microbiologique et processus de validation des milieux de culture.

Et le troisième chapitre est dédié aux résultats obtenus, qui sont interprétés et suivis par une conclusion.



Chapitre 01

Synthèses bibliographiques



1. Pharmacologie générale

1.1. Définition

La pharmacologie est définie comme la science qui étudie les interactions entre toute substance sur tout système biologique, à des fins d'applications thérapeutiques, ou d'une meilleure compréhension de la physiologie normale ou pathologique. Elle s'intéresse donc à l'ensemble des substances chimiques, naturelles ou synthétiques capables d'induire une réponse biologique (Clère *et al.*, 2014).

Autrement dit, la pharmacologie est une discipline carrefour qui touche non seulement des sciences de base (biologie, chimie, physiologie) mais aussi des sciences médicales (clinique, pathologie, toxicologie) et pharmaceutiques (dispensation, préparation) (Dangoumau, 2006).

1.2. Branches et divisions de la pharmacologie générale

Le champ de la pharmacologie peut être étendu puisqu'elle étudie également les moyens d'administration des médicaments, les interactions médicamenteuses et les effets néfastes de ces médicaments (Michael, 2017).

La pharmacologie générale comprend plusieurs disciplines : la pharmacodynamie, la pharmacocinétique, la pharmacovigilance, la pharmacogénétique et la pharmaco-économie.

1.2.1. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie est l'étude de l'effet d'un médicament sur l'organisme. Un médicament peut avoir des effets sur l'organisme de deux manières différentes, Soit il peut modifier des conditions dans l'organisme, soit il peut interagir avec des parties du corps spécifiques au niveau cellulaire ou sous cellulaire (Geissler, 2015).

Les études pharmacodynamiques ont pour principal objectif de recueillir des informations sur les effets d'un médicament sur l'organisme (les récepteurs qu'il active, par exemple). Ceci permet aux scientifiques d'évaluer l'efficacité du médicament, c'est-à-dire de savoir s'il a l'effet souhaité sur la cible et quelle est l'ampleur de cet effet. Ces études permettent également de mieux comprendre la relation entre la concentration du médicament dans l'organisme et l'ampleur de son effet. Les études pharmacodynamiques sont capitales

pour évaluer l'innocuité d'un médicament. Elles identifient les effets indésirables dus au médicament et recherchent la plage de doses qui permet d'obtenir l'effet souhaité sur l'organisme (plage de doses thérapeutique) (Geissler, 2015).

1.2.2. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme, son but est :

- de modéliser le devenir d'un principe actif (PA) depuis son administration jusqu'à son élimination finale ;
- la variabilité inter-individu : adaptation posologique et le suivi thérapeutique pharmacologique ;
- le choix de la forme galénique et de la voie d'administration (Calop *et al.*, 2012 ; Geissler, 2015).

On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament (figure 1, ci-dessous) :

- **absorption** : pénétration du médicament dans l'organisme ;
- **distribution** : passage du médicament dans la circulation sanguine à partir de son lieu d'administration, seule la forme libre du médicament est «active» et peut se fixer sur les tissus ;
- **métabolisme** : la manière dont l'organisme transforme chimiquement le médicament ;
- **excrétion** : comment l'organisme élimine le médicament (Calop *et al.*, 2012 ; Geissler, 2015).

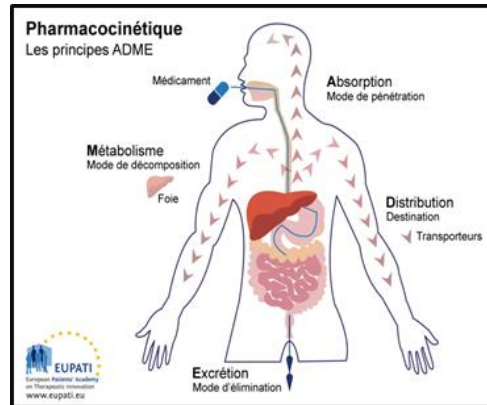


Figure 1 : devenir du médicament dans le corps (Geissler, 2015).

1.2.3. Pharmacovigilance

La pharmacovigilance consiste à suivre, tout au long de la commercialisation d'un médicament, les effets indésirables qu'il peut induire (Lesne, 2019).

Elle comporte :

- L'indication des effets secondaires et compilation des informations sur les médicaments ;
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;
- La réalisation des études et des travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments (Diop, 2017).

1.2.4. Pharmacogénétique

Initialement définie comme l'étude des modifications des réponses pharmacologiques sous l'influence de l'hérédité. L'European Medicines Agency (EMA) la définit comme « l'étude des variations interindividuelles dans les séquences d'ADN relatives à une réponse à un médicament » (Clère *et al.*, 2014).

1.2.5. Pharmaco-économie

La pharmaco-économie est caractérisée par la représentation et l'examen du coût du traitement médicamenteux pour les cadres de soins de santé et la société. D'autant plus

explicitement, l'examen pharmaco-économique est le moyen de reconnaître, d'estimer et de contraster les coûts, les dangers et les avantages des programmes, des services ou des traitements et de déterminer quel cours au choix offre le meilleur résultat de bien-être pour l'actif apporté (Mohiuddiner, 2019).

2. Médicaments

2.1. Définition du médicament

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que 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 (Homobono et Bove, 2017).

Et selon la définition du dictionnaire pharmaceutique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » (Bourouba, 2020).

2.2. Origines des médicaments

Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses tout-dépend de la substance active (PA) appropriée.

2.2.1. Origine végétale

L'utilisation des plantes en thérapeutique s'appelle la phytothérapie, elle correspond à l'utilisation des plantes entières, parties de plantes ou substances chimiques définies et isolées des plantes, obtenues par extraction et purification (Fatmi, 2016).

2.2.2. Origine animale

C'est une thérapie ancienne, appelée opothérapie, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques (foie pour traiter les anémies, moelle osseuse fraîche pour les asthénies, etc.) (Fatmi, 2016).

2.2.3. 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 (Andre-Pontier, 2018).

La production en masse de ces protéines parfaitement définies a permis d'obtenir de nouveaux médicaments : hormones, facteurs de croissances, etc. (Andre-Pontier, 2018).

2.2.4. Origine synthétique

Il s'agit de molécules issues de la chimie organique ou de molécules hémisynthétiques c'est-à-dire d'origine naturelle modifiées a posteriori (Caruba et Jaccoulet, 2015).

2.3. Composition du médicament

Chaque médicament contient au moins obligatoirement un principe actif (PA), ce dernier est responsable de l'action thérapeutique du médicament. Parfois, plusieurs principes actifs sont associés, toute autre substance ajoutée aux principes actifs s'appelle excipient.

2.3.1. Principe actif

Selon la pharmacopée Européenne 9^{ème} édition - prescriptions générales : « une substance active est toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps » (Ph. Eur. 9.0, 2017).

2.3.2. Excipient

Selon la pharmacopée Européenne 5^{ème} édition : « excipient désignent tous les composants (mise à part le principe actif) qui sont présents dans un médicament ou utilisés pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif, ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à réguler certaines propriétés du produit à l'exemple de la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité par le patient aussi, ils facilitent la fabrication du médicament. La formulation d'un médicament comprend en général plusieurs excipients. Une des qualités principales d'un excipient est son inertie, il doit être, inerte vis-à-vis du principe actif, des matériaux de conditionnement, des autres excipients et de l'organisme auquel le médicament est destiné » (Ph. Eur. 5.0, 2001).

❖ Classification des excipients

Les excipients sont classés selon leur fonction. Le tableau 1, ci-dessous représente les différents excipients ainsi que leur rôle.

Tableau 1 : classification et rôle des excipients (Dangoumau, 2006 ; Gozzi *et al.*, 2019).

Classe	Rôle	Exemple
Diluants	Phase continue qui permet la dissolution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.	Sucres, amidon et sels minéraux.
Désagrégeants / Déliants	Détruire la structure compacte du comprimé en présence d'eau.	Poudre de silice, amidons en poudre et poudre de cellulose.
Intermédiaires	Substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité.	Emulsionnant.
Lubrifiants	Améliorent l'écoulement des particules et facilitent leur compression.	L'huile de ricin hydrogénée et stéarate de magnésium.
Colorants	Substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.	
Edulcorants / correctifs / aromatisants	Modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.	Arôme de vanille.
Liants	Favorisent la compression.	Gomme arabique et gélatine.
Adjuvants	Tampons : protéger les principes actifs contre les variations de pH.	Carbonate de Ca ²⁺ .
	Mouillons : compensent les propriétés hydrofuges de certains constituants.	Les surfactifs.
Conservateurs	Substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.	

❖ Caractère d'inertie des excipients

Une seule propriété est commune à tous les excipients, c'est l'inertie :

- L'inertie vis-à-vis du principe actif : l'excipient ne doit ni inhiber, ni augmenter l'activité ;
- L'inertie vis-à-vis des matériaux de conditionnement : le problème se pose surtout avec les excipients liquides ou pâteux. Ceux-ci ne doivent ni dissoudre des éléments des articles de conditionnement, ni inversement être absorbés par ceux-ci ;

- L'inertie vis-à-vis de l'organisme : en principe, l'excipient n'a aucune activité propre ; ceci doit être vérifié pour les nouveaux excipients par des essais d'innocuité (Hir *et al.*, 2011).

2.4. Types de médicaments

2.4.1. 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) (Aiache *et al.*, 2008).

2.4.2. Générique

Selon l'OMS : « les médicaments génériques sont les produits dont l'exploitation ne fait l'objet d'aucun brevet, soit qu'ils soient tombés dans le domaine public, soit qu'aucun brevet n'a jamais été déposé » (Gachout, 2018).

Et aussi l'article L5121-1 du code français de la santé publique définit le médicament générique comme devant répondre à trois critères :

- Avoir la même composition qualitative en principes actifs que le médicament de référence ;
- Avoir la même forme pharmaceutique que le médicament de référence ;
- Avoir démontré sa bioéquivalence avec la spécialité de référence par des études de biodisponibilité (Gachout, 2018).

❖ Types des médicaments génériques

Le tableau 2, ci-dessous montre les différents types des médicaments génériques ainsi que leurs caractéristiques.

Tableau 2 : types des médicaments génériques (Ostan, 2009).

La copie-copie	Les médicaments essentiellement similaires	Les médicaments assimilables
<ul style="list-style-type: none"> - Même molécule. - Même dosage. - Même forme galénique. - Mêmes excipients. 	<ul style="list-style-type: none"> - Même principe actif. - Même dosage. - Même forme galénique. - Excipients différents. 	<ul style="list-style-type: none"> - Principe actif sous une autre forme chimique (sel au lieu de base). - Même dosage. - Galénique différente (forme comprimé au lieu de gélule par exemple).

❖ Différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux

Les points en commun et les différences entre les principes et les médicaments génériques sont résumés dans le tableau 3 (ci-dessous).

Tableau 3 : différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux (Leclerc *et al.*, 2016).

	Différences	Similarités
Nom	Nom commercial.	
		Dénomination commune internationale (DCI).
		Nom chimique.
Composition		Ingrédient actif : formule chimique et structure moléculaire. Toutefois, le processus de synthèse peut varier selon le fabricant.
	Ingrédients inactifs (mais pourraient être identiques si le médicament est « pseudo-générique »).	
Homologation	Etude de biodisponibilité comparative (sauf si « pseudo-générique »).	
Obligations de pharmacovigilance		Nécessité de rapporter à Santé Canada les événements indésirables.

2.4.3. Placebo

Le placebo est une préparation dépourvue de tout principe actif, utilisé à la place d'un médicament pour son effet psychologique, dit « effet placebo » (Dictionnaire Français Larousse). Il est constitué de substances neutres (l'eau, par exemple) ou d'excipient uniquement dans les expérimentations. Le placebo est administré au lot témoin qui ne reçoit

pas de principe actif, seulement pour vérifier si l'excipient interfère ou non dans l'action du principe actif (Bensegueni, 2010).

2.5. Dénomination des médicaments

2.5.1. Dénomination commune internationale (DCI)

La DCI est attribuée par l'OMS, et non choisie par le fabricant. Elle est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit. La DCI n'appartient à personne. Elle doit être prononçable dans toutes les langues, et c'est elle qui permet d'identifier une substance dans tous les pays (Moulin et Coquerel, 2002).

2.5.2. Dénomination scientifique ou chimique

La dénomination scientifique répond à la nomenclature internationale, mais qui est souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique (Bourouba, 2020).

2.5.3. Nom commercial

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 (Helali, 1994).

2.6. Formes galéniques des médicaments

2.6.1. Définition

On appelle formes pharmaceutiques ou formes galéniques, les présentations pratiques des médicaments 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 (Dangoumau, 2006).

2.6.2. Différentes voies d'administration des médicaments

Les voies d'administration des médicaments sont nombreuses, elles dépendent de la molécule active mais aussi et surtout de l'effet thérapeutique recherché. Chaque voie présente ses avantages, ses inconvénients et ses contraintes. Chaque type des voies correspondent à

une ou plusieurs formes galéniques bien adaptées à la physiologie du site d'injection (Faure *et al.*, 2011).

❖ **Voie orale**

Dans la voie orale, Le patient avale le médicament par un mouvement spécial de la langue. C'est une voie d'administration simple car c'est une posture habituelle, presque un réflexe conditionné (Aiache *et al.*, 2008).

❖ **Voie pulmonaire ou respiratoire**

On peut administrer par cette voie des médicaments sous forme gazeuse (protoxyde d'azote) ou volatile (anesthésiques halogénés) ainsi que des PA solides ou liquides en suspension dans un gaz vecteur (aérosols). Selon que le PA franchit ou non les alvéoles pulmonaires, on a une action générale (exemple : anesthésiologie) ou locale (exemple : traitement antiasthmatique) (figure 2, ci-dessous) (Boulanger, 2014).

❖ **Voie parentérale ou injectable**

✓ **Voie intraveineuse**

Le médicament est directement injecté dans la veine à l'aide d'une aiguille ou d'un cathéter (Boulanger, 2014).

✓ **Voie intramusculaire**

Le médicament est injecté directement dans un muscle profond (quart supéro-externe de la fesse) avec une aiguille longue. Le muscle étant richement vascularisé, le médicament va diffuser dans les vaisseaux sanguins et la circulation générale (Boulanger, 2014).

✓ **Voie sous-cutanée**

Le médicament est injecté sous la peau dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse) à l'aide d'une aiguille fine et courte (Boulanger, 2014).

❖ Voies trans-muqueuses

✓ Voie rectale

Comme la muqueuse rectale est très vascularisée, elle permet d'obtenir une action générale ou locale selon le type de médicament. Ils sont administrés par cette voie les suppositoires, les lavements et les pommades rectales (Anonyme 1, 2021).

✓ Voie nasale

On l'utilise pour traiter localement les infections de la sphère nasale (poudres, pommades, solutions) (Anonyme 1, 2021).

✓ Voie oculaire

La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles (collyres, pommades ophtalmiques, inserts ophtalmiques) (Anonyme 1, 2021).

✓ Voie vaginale

Les médicaments employés par cette voie sont destinés à une action locale car la muqueuse vaginale est faiblement perméable. On utilise les ovules, les comprimés vaginaux, les crèmes et gélées vaginales et les capsules vaginales (Anonyme 1, 2021).

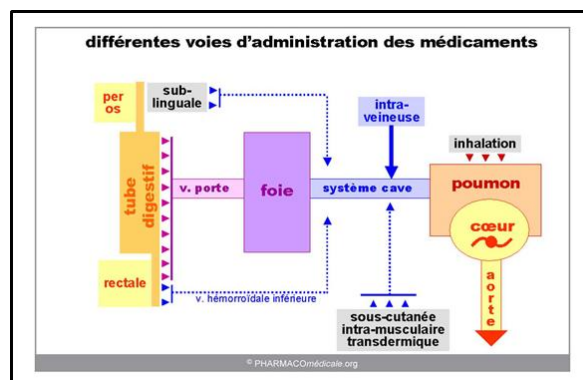


Figure 2 : principales voies d'administration des médicaments (Piquard, 2017).

2.6.3. Différentes voies d'élimination des médicaments

La principale voie d'élimination est la voie urinaire, mais certaines substances peuvent aussi être éliminées par voie hépatique (dans la bile), par les poumons (anesthésiques inhalés,

etc.), la sueur, la peau et les cheveux ou le lait maternel. L'élimination rénale comporte trois phases. La filtration glomérulaire intéresse la fraction du médicament libre dans le plasma. Au niveau du glomérule, l'endothélium et la membrane basale assurent un rôle de filtre, laissant passer librement les molécules d'une masse inférieure à 5 000 Da (c'est-à-dire la majeure partie des médicaments). Certaines substances subissent une sécrétion active au niveau des tubules proximaux (pénicilline, sulfamides, bases organiques telle l'histamine, etc.) mais il existe aussi des phénomènes de réabsorption tubulaire passive des formes liposolubles non ionisées (l'ionisation des molécules donc leur excrétion peut varier de façon importante selon le pH de l'urine). Compte tenu de l'importance des reins dans les mécanismes d'élimination des médicaments, on comprend aisément que toute altération des fonctions rénales peut conduire à un risque de surdosage par défaut d'élimination (Gazengel et Orecchioni, 2013).

2.6.4. Différentes formes des médicaments

❖ Forme solide

Les formes galéniques solides dominent le marché du médicament. Environ 80% des médicaments commercialisés sont préparés à l'état solide. Ces formes galéniques sont administrées par la voie orale (Wehrlé, 2012).

✓ Comprimés

Il s'agit d'une préparation solide obtenue en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par autre procédé de fabrication tel que l'extrusion, le moulage ou la lyophilisation. Certains comprimés sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagregés dans l'eau avant administration (Ph. Eur. 6.0, 2008).

Plusieurs catégories de comprimés destinés à l'administration par voie orale peuvent être distinguées : comprimés à utiliser dans la cavité buccale, comprimés non enrobés, comprimés effervescents, comprimés solubles ou dispensables, comprimés enrobés, comprimés gastro-résistants et les comprimés à libération modifiée (Ph. Eur. 6.0, 2008).

✓ Capsules

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance(s) active(s) (Ph. Eur. 6.0, 2008).

Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées : les capsules à enveloppe dure ou gélules, les capsules à enveloppe molle, les capsules gastro-résistantes, les capsules à libération modifiée et les cachets (Ph. Eur. 6.0, 2008).

✓ **Granulés**

Les granulés sont des préparations constituées de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations. Certains granulés sont avalés tels quels, croqués, dissout ou désagregés dans l'eau ou d'autres liquides appropriés avant administration (Ph. Eur. 6.0, 2008).

✓ **Poudres**

Les poudres sont des préparations constituées de particules solides sèches, libres et plus ou moins fines. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients et, si nécessaire, des colorants. Elles se présentent soit sous forme de préparations uni-doses, soit sous forme de préparations multi-doses. Elles sont destinées à l'administration par voie orale ou à une utilisation cutanée par exemple pour les plaies (Ph. Eur. 6.0, 2008).

✓ **Suppositoires**

Les suppositoires sont des préparations de consistance molle ou solide auxquelles on donne une forme qui facilite leur introduction dans le rectum (Boulangier, 2014).

✓ **Gommes à mâcher médicamenteuses**

Les gommes à mâcher médicamenteuses sont des préparations solides présentées en unité de prise dont l'excipient principal est une gomme, destinées à être mâchées, sans être avalées. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives dont la libération s'effectue lors de la mastication (Ph. Eur. 6.0, 2008).

❖ **Formes semi-solides**

Selon la Pharmacopée européenne, c'est des préparations formulées en vue d'une libération locale ou transdermique des substances actives, ou pour leur action émolliente ou protectrice. Elles présentent un aspect homogène, peuvent être constituées d'un excipient simple ou composé dans lequel sont habituellement dissoutes ou dispersées une ou plusieurs

substances actives. Selon sa composition, cet excipient peut avoir une influence sur l'activité de la préparation. Les excipients utilisés peuvent être des substances d'origine naturelle ou synthétique, être monophasés ou multiphasés. Selon la nature de l'excipient, la préparation peut avoir des propriétés hydrophiles ou hydrophobes (Ph. Eur. 8.0, 2013).

✓ **Pommades**

Ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus) (Boubekri., 2020).

✓ **Gels**

Ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié, leur consistance est visqueuse (Boubekri., 2020).

❖ **Formes liquides**

Ce sont les formes les mieux adaptées pour les enfants, car elles sont plus faciles à avaler et peuvent permettre une adaptation des doses en fonction du poids. Elles peuvent être aromatisées pour être mieux acceptées. Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié. Certains liquides pour administration orale peuvent être constitués que de principes actifs et utilisés tels quels. Ils sont destinés à être avalés non dilués ou après dilution. Ils peuvent également être préparés avant l'emploi, à partir de préparations liquides concentrées, de poudres ou de granulés destinés à la préparation de liquides pour administration orale, en utilisant un véhicule approprié (Hir *et al.*, 2011).

✓ **Sirops**

Les sirops sont des préparations aqueuses caractérisées par leur saveur sucrée et leur consistance visqueuse. Ils peuvent contenir du saccharose, à concentration au moins égale à 45% m/m (Ph. Eur. 6.0, 2008).

✓ **Collyres**

Ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil. Un flacon de collyre ouvert depuis

plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination (Faure *et al.*, 2011).

✓ Suspensions

Les suspensions sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. Elles sont conditionnées en récipients uni-doses ou multi-doses. Chaque dose d'une préparation multi-dose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite (Ph. Eur. 6.0, 2008).

2.7. Classification des médicaments

Il existe plus d'une dizaine de milliers de médicaments. Chaque médicament est utilisé dans un but précis et par des spécialités médicales différentes. Il y a de nombreuses façons de classer les médicaments, les deux plus importantes sont : la classification selon l'effet thérapeutique et la classification selon l'obligation de prescription (Mesrane et Terrai, 2019).

2.7.1. Classification selon l'effet thérapeutique

La classe thérapeutique ou médicamenteuse d'un médicament est caractérisée par l'action recherchée de son principe actif. Le tableau 4 présente quelques exemples.

Tableau 4 : différentes classes des médicaments et leurs actions (Briouat, 2019).

Classe médicamenteuse	L'action
Les antidépresseurs.	Traitent la dépression.
Les antidiurétiques.	Diminuent la sécrétion d'urine.
Les analgésiques (antalgiques).	Agissent contre la douleur.
Les anti-inflammatoires.	Agissent contre l'inflammation.
Les antihistaminiques.	Agissent contre l'allergie.
Les antihypertenseurs.	Luttent contre l'hypertension.
Les antipyrétiques.	Agissent contre la fièvre.
Les antitussifs.	Luttent contre la toux.
Les laxatifs.	Stimulent la défécation.
Les anxiolytiques.	Réduisent l'anxiété.
Les antiparasitaires.	Détruire les parasites.

2.7.2. Classification selon l'obligation de prescription

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 (l'AMM) (Laouar et Kara Mostefa, 2021).

❖ **Médicaments non listés**

Ces médicaments sont en vente libre, disponibles sans ordonnance, remboursables ou non. Il existe deux catégories : les médicaments « conseils » prescrits par les pharmaciens aux malades qui demandent 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 (Gharbi, 2017).

❖ **Médicaments listés**

✓ **Listes I et II**

Les principes actifs inscrits sur ces deux 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, en principe (Gharbi, 2017).

✓ **Liste des stupéfiants**

Médicaments susceptibles d'entraîner des toxicomanies. Leur fabrication, vente, la détention et usage nécessitent une autorisation spéciale (Gharbi, 2017).

Le tableau 5 représente la différence entre les différentes classes des médicaments listés

Tableau 5 : médicaments listés (Gharbi, 2017).

Liste	Ordonnance	Durée de la prescription	Quantité délivrée
Liste I ou tableau A	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 ou tableau C	Ordonnance simple renouvelable sauf mention contraire « à ne pas renouveler ».	Limitée à 12 mois.	Par fraction de 30 jours au maximum (contraceptifs 3 mois).
Stupéfiants ou tableau B	Ordonnance sécurisée.	De 7 à 28 jours selon la substance et la forme pharmaceutique.	De 7 à 28 jours selon la prescription.

2.8. Types de préparations

2.8.1. Préparation magistrale

La préparation magistrale est définie par la loi comme étant tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé. Soit extemporanément en pharmacie : un emplacement adapté est réservé à l'exécution et au contrôle des préparations, et ces préparations sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques de préparations publiées par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (AFSSAPS) (Faure *et al.*, 2011).

2.8.2. Préparation officinale

Il s'agit de médicaments préparés en pharmacie, inscrit dans la pharmacopée ou le formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients (Faure *et al.*, 2011).

2.8.3. Préparation hospitalière

Ce sont des préparations réalisées en série, d'avance, par des pharmacies hospitalières, appelées pharmacie à usage intérieure (PUI). Elles sont dispensées aux patients hospitalisés dans l'hôpital où elles sont fabriquées. La sous-traitance entre deux PUI pour la production ou le contrôle de ces préparations est régie par la loi (Faure *et al.*, 2011).

2.9. Mécanisme d'action des médicaments

Un médicament peut exercer son action par différents mécanismes :

- Action sur un enzyme : aspirine et cyclo-oxygénase, inhibiteur de monoamine oxydase (IMAO), métabolisme des catécholamines, etc. ;
- Action sur un phénomène de transport : ouabaïne et transport de Na⁺ et K⁺, oméprazole et transport de H⁺, diurétiques, etc. ;
- Action sur les synthèses de macromolécules (ADN, ARN et protéines) : antibiotiques, anticancéreux, etc. ;
- Action physico-chimiques : anesthésiques, antiacides, adsorbants, surfactants et tensioactifs, oxydants, etc.

- Action au niveau de récepteurs (Gazengel et Orecchioni, 2013).

2.10. Vie d'un médicament

Globalement, le cycle de vie d'un médicament princeps peut être représenté par trois grandes étapes : conception, Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et fabrication.

2.10.1. La conception

Elle a lieu au sein du laboratoire de recherche et développement en étroite collaboration avec les laboratoires de contrôle, c'est la phase où se font les choix concernant la forme galénique, la voie d'administration, les excipients, les matériaux de conditionnement, le procédé de fabrication, etc. Elle aboutit à la réalisation d'un lot prototype appelé lot pilote, dont les unités serviront aux essais cliniques (Miri, 2014).

2.10.2. AMM

La notion d'autorisation de mise sur le marché date en France de 1941, on appelait alors cette autorisation un visa. L'AMM est une autorisation administrative obligatoire pour qu'un médicament puisse être commercialisé sur le marché européen. Le non-respect de cette obligation est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30000€ d'amende (article L.5421-2 du Code de la Santé publique) (Clère *et al.*, 2014)

2.10.3. Fabrication

Dans le cas de l'acceptation de la demande d'AMM, le produit initialement conçu à l'échelle du laboratoire, passe à la fabrication à l'échelle industrielle «scale-up». Des lots, de tailles plus importantes, seront ensuite produits, en respectant rigoureusement les informations contenues dans le dossier d'AMM, et mis à disposition des patients, une fois que leur qualité est jugée satisfaisante (Miri, 2014).

Le schéma (figure 3, ci-dessous) présente de façon simplifiée les différentes étapes de la vie d'un médicament.

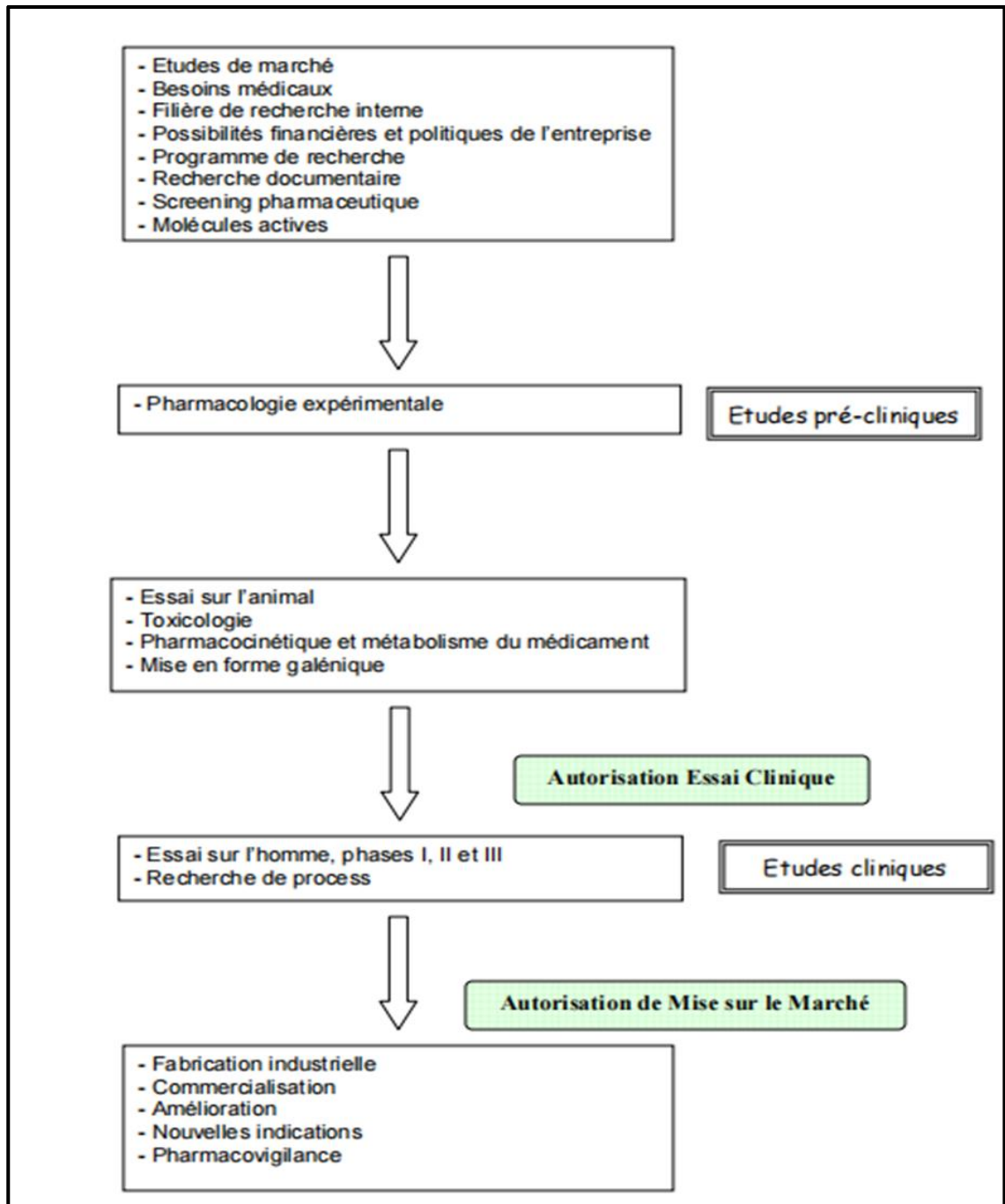


Figure 3 : schéma représentant la vie d'un médicament (Rayneau, 2010)

3. Parasitoses intestinales

Les parasitoses intestinales touchent l'intestin dans sa totalité et représentent le résultat pathologique du contact entre un parasite et son hôte. Elles se manifestent généralement par des symptômes d'ordre digestif allant de la diarrhée à la constipation associées ou non aux douleurs abdominales. Les helminthoses et les protozooses constituent les deux grands volets des parasitoses intestinales (Benouis *et al.*, 2013).

3.1. Helminthes intestinaux

3.1.1. Systématique

Les helminthes sont des métazoaires qui se répartissent en deux embranchements (tableau 6, ci-dessous), les plathelminthes qui comprenant la classe des trématodes et cestodes et les némathelminthes avec principalement les classes des nématodes (Bush *et al.*, 1986).

Tableau 6 : classification des métazoaires (Bush *et al.*, 1986).

Sous règne	Embranchement	Classe	Sous/classe	Ordre	Famille
Métazoaires	Plathelminthes	<i>Trematoda</i>	<i>Digenea</i>	<i>Echinostomidea</i>	<i>Fasciolidae</i>
				<i>Opistorchiidea</i>	<i>Heterophyidae</i>
		<i>Cestoda</i>	<i>Eucestoda</i>	<i>Cyclophyllidea</i>	<i>Hymenolepidae</i>
					<i>Taeniidae</i>
				<i>Pseudophyllidea</i>	<i>Diphyllobothriidae</i>
	Némathelminthes	<i>Secernentea (Phasmidea)</i>		<i>Ascaridida</i>	<i>Ascaridiidae</i>
				<i>Oxyurida</i>	<i>Oxyuridae</i>
				<i>Strongylida</i>	<i>Ancylostomatidae</i>
				<i>Rhabditia</i>	<i>Strongyloididae</i>
	<i>Adenophorea</i>		<i>Enoplida</i>	<i>Trichuridae</i>	

3.1.2. Némathelminthes (Nématodes)

Les némathelminthes sont les helminthes les plus connues, des organismes vers ronds à corps non segmenté, possédant des extrémités effilées. Ils se caractérisent par la présence d'un appareil digestif complet (une bouche, un œsophage, un intestin, un rectum, un appareil génital et un système nerveux). Leur paroi externe est faite d'une cuticule très épaisse et résistante aux sécrétions enzymatiques de leur hôte et dont la rigidité nécessite des mues successives du parasite au cours de sa croissance (tableau 7, ci-dessous) (Gosling, 2019).

Tableau 7 : classification zoologique des nématodes et des nématodoses (Aubry *et al.*, 2021).

Nématodes (némathelminthes ou vers ronds)	Nématodoses
Cosmopolites à transmission orale : <i>Ascaris lumbricoïdes</i> <i>Enterobius vermicularis</i> <i>Trichuris trichiura</i> <i>Trichinella spiralis</i> <i>Anisakis spp.</i>	Ascaridiose Oxyurose Trichocéphalose Trichinose Anisakidose
Tropicaux à transmission transcutanée : <i>Strongyloïde stercoralis</i> <i>Ankylostoma duodenale</i> <i>Necator americanus</i>	Strongyloïdose ou anguillulose Ankylostomose

3.2. Oxyurose

L'oxyurose est une parasitose intestinale, cosmopolite, fréquente, causée par *Enterobius vermicularis*, un petit nématode blanc, situé dans le caecum. Ver rond blanchâtre mesurant de 5 mm pour les mâles à 1 cm pour les femelles. L'oxyurose se développe seulement chez l'être humain (Bourée, 2013).

3.2.1. Mode d'action et mode de transmission

L'infestation s'effectue par ingestion des œufs portés à la bouche par les mains sales, doigts ou objets sucés, ou avec les aliments. Localisées dans le caecum, les femelles parcourent le côlon pour aller pondre leurs œufs au niveau de la marge anale, phénomène responsable du prurit anal. Après contact avec l'anus, les doigts sont infestés, l'enfant va se recontaminer (figure 4, ci-dessous) (Bourée, 2013).

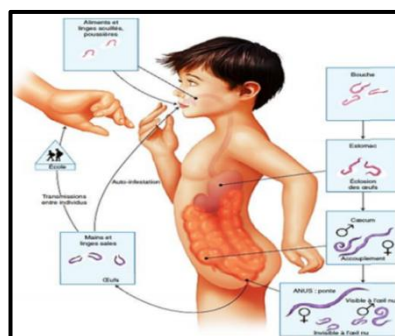


Figure 4 : cycle de l'oxyure chez l'enfant (Bourée, 2018).

3.3. Ascaridiose

L'ascaridiose est une parasitose causée par *Ascaris lumbricoïdes*, un ver rond de couleur rosée appartenant à la famille des nématodes. Le parasite peut atteindre jusqu'à 20 cm de long. Cette infection est fréquente dans les régions où les conditions sanitaires sont défavorables (Pearson, 2020).

3.3.1. Mode d'action et mode de transmission

Après ingestion d'un œuf embryonné (crudités, fruits, eau souillés, etc.), la larve est libérée dans le tube digestif. Elle traverse la paroi intestinale et gagne le foie où elle séjourne 3 à 4 jours, y subissant une mue, puis atteint le poumon par voie sanguine. La larve traverse alors la paroi de l'alvéole pulmonaire (au 10^{ème} jour), remonte l'arbre bronchique jusqu'au pharynx où elle est habituellement déglutie, et gagne le jéjunum où elle devient adulte. Les femelles commencent à pondre environ 2 mois après ingestion de l'œuf. L'embryon infestant n'apparaît qu'après un séjour de quelques semaines dans le milieu extérieur. Sa maturation est facilitée par une température et une hygrométrie élevée (figure 5, ci-dessous) (Association française des enseignants de parasitologie et mycologie, 2019).

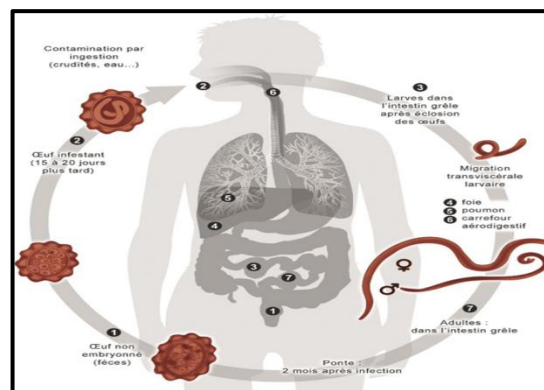


Figure 5 : cycle évolutif de l'*Ascaris* (Association française des enseignants de parasitologie et mycologie, 2019).

3.4. Trichocéphalose

La trichocéphalose est une parasitose causée par *Trichuris trichiura*. *T. trichiura* est un nématode gastro-intestinal de la famille des *Trichuridae* et du genre *Trichuris*. Les parasites adultes *T. trichiura* sont caractérisés par une extrémité antérieure filiforme, laquelle s'enfonce dans la muqueuse de l'hôte, et par une extrémité plus large se prolongeant dans la lumière

intestinale. Les vers sont blancs et mesurent environ 30 à 50 mm de long (Murray *et al.*, 2007 ; Holland, 2010).

3.4.1. Mode d'action et mode de transmission

La contamination se fait par l'ingestion d'œufs infectieux présents sur les mains ou dans des sols (les œufs doivent rester au moins de 15 à 30 jours dans un sol chaud et humide avant de devenir infectieux), des aliments ou de l'eau contaminés. Après l'ingestion d'œufs de *Trichuris*, les larves éclosent muent dans l'intestin grêle, se logent dans les cryptes pendant 2 ou 3 jours, puis se déplacent vers le cæcum et le côlon où elles s'enfoncent dans l'épithélium et deviennent des trichocéphales adultes en l'espace d'environ 12 semaines. Les œufs sont visibles dans les selles de 70 à 90 jours après l'ingestion, et les porteurs peuvent excréter les œufs pendant des années s'ils ne sont pas traités (figure 6, ci-dessous) (Murray *et al.*, 2007 ; Heymann, 2008 ; Holland, 2010).

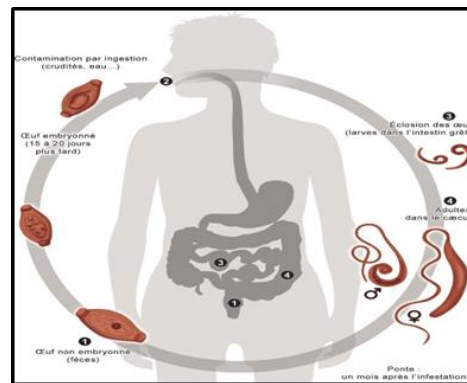


Figure 6 : cycle évolutif du trichocéphale (Association française des enseignants de parasitologie et mycologie, 2019).

3.5. Ankylostomose

Les ankylostomes (*Ancylostoma duodenale* et *Necator americanus*) sont des vers parasites de la classe des nématodes, de quelques millimètres de long. Ils sont responsables de l'ankylostomose. Ils s'implantent dans l'intestin grêle et se nourrissent du sang qu'ils obtiennent en mordant la muqueuse, provoquant aussi de petites pertes sanguines continues (Gosling, 2019).

3.5.1. Mode d'action et mode de transmission

Les vers adultes vivent dans l'intestin. L'éclosion des œufs donne naissance à des larves qui sont éliminées dans les selles. Dans le milieu extérieur, les larves deviennent des larves infectantes, contaminent l'homme en pénétrant à travers la peau et passent dans la circulation sanguine. Elles sont alors transportées dans les poumons où elles quittent la circulation sanguine pour se retrouver dans les voies respiratoires puis le pharynx (gorge) pour être ensuite avalées. Lorsqu'elles atteignent l'intestin grêle, elles deviennent des parasites adultes et se nourrissent de sang (figure 7, ci-dessous) (Cardenas *et al.*, 2018).

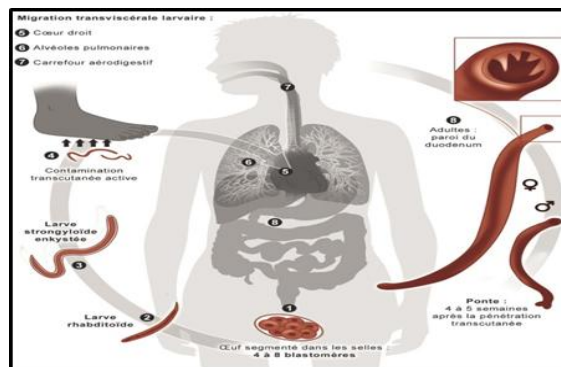


Figure 7 : cycle évolutif des ankylostomes (Association française des enseignants de parasitologie et mycologie, 2019).

4. FLUVERMI 2g/100ml

Le FLUVERMI® est un médicament antiparasitaire et un antihelminthique qui appartient à la famille des benzimidazolés. Son principe actif, le flubendazole. Il est utilisé pour le traitement des infestations par certains vers parasites intestinales : oxyure, ascaris, trichocéphale, ankylostome (figure 8, ci-dessous) (Anonyme 4, 2022).



Figure 8 : FLUVERMI 2g/100ml (Anonyme 2, 2022).

4.1. Aspect physico-chimique du FLUVERMI 2g/100ml

Les tableaux 8 et 9 représentent les différentes caractéristiques du FLUVERMI 2g/100ml.

Tableau 8 : identité du FLUVERMI 2g/100ml (Anonyme 3, 2020).

Identification	
DCI	Flubendazole
Nom commercial	Fluvermi 2 pour cent

Tableau 9 : paramètres du FLUVERMI 2g/100ml (Anonyme 3, 2020).

Les données pharmacocinétiques				
La forme	Durée de l'action	Dosage	Excrétion	Conservation
Suspension buvable. Flacon de 30 ml avec cuillère-mesure de 5 ml.	2-3 jours (selon le cas).	2g/100ml	Par les selles et les urines.	Avant ouverture : 2 ans. Après ouverture : 3 mois
Considération thérapeutique				
Classe thérapeutique	Sous classe thérapeutique	Voie d'administration	Indication	
Antiparasitaire	Anthelminthique	Voie orale	Pour enfant et adultes	

4.2. Composants

4.2.1. Principe actif

La figure 9 représente la structure de la molécule du PA.

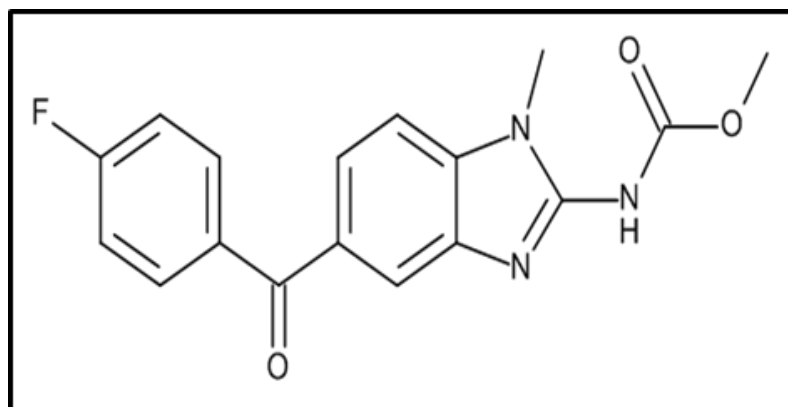


Figure 9 : structure du flubendazole (Anonyme 4, 2022).

Les tableaux 10 et 11 représentent les différentes caractéristiques du PA.

Tableau 10 : caractéristiques du principe actif (Ph. Eur. 6.0, 2008).

Aspect	Couleur	Odeur
Poudre	Blanche	Inodore

Tableau 11 : identification du principe actif (Anonyme 4, 2022).

La famille	Benzimidazolés
IUPAC	5-(4-Fluorobenzoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle
Formule	$C_{16}H_{12}FN_3O_3$
Masse molaire	313,3 g/mol
Solubilité	Insoluble dans l'eau, l'alcool et le chlorure de méthylène
Point de fusion	260,0 °C

4.2.2. Excipients à effet notoire

Le tableau 12 représente les caractéristiques des différents excipients.

Tableau 12 : excipients du FLUVERMI 2g/100ml (Ph. Eur. 6.0, 2008).

Nom d'excipient	Rôle	Formule	Caractéristiques	Autres paramètres
Carbomère (carbopol 974P)	Agent émulsifiant, stabilisant.		Poudre très légère et de faible densité.	Il a tendance à flotter lorsqu'il est ajouté à l'eau.
Sodium lauryl sulfate (SLS)	Tensioactif, Agent moussant et détergent.	$C_{12}H_{25}NaO_4S$	Poudre blanche. Odeur caractéristique d'acide gras.	100,00 g/l à 20 °C (eau) soluble dans solvant polaire. Stable dans conditions ordinaires et instable lorsque chauffé jusqu'à sa décomposition, il émet des fumées toxiques d'oxydes de soufre et d'oxyde de sodium.
Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219)	Conservateur antimicrobien.	$C_8H_7NaO_3$	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.	Facilement soluble dans l'eau. Assez soluble dans l'alcool. Pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.
Hydroxyde de sodium (Soude caustique)	Réguler l'acidité.	NaOH	Masses blanches ou sensiblement blanches à structure cristalline, présentées sous forme de pastilles, de cylindres ou de plaques.	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96%. Déliquescentes, absorbant facilement le dioxyde de carbone.
Eau purifiée	Solvant	H_2O	Liquide transparent.	pH = [6-9]. Ne contenant que la molécule H_2O et aucun autre élément chimique.
Saccharose	Antioxydant. Réduction des risques de prolifération microbienne	$C_{12}H_{22}O_{11}$	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, distille ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.	Très soluble dans l'eau. Peu soluble dans l'éthanol à 96%. Pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.
Nom d'excipient	Composition		Rôle	
Arôme banana	acétaldéhyde, butyrate d'amyle, propionate de benzyle, citral, malonate de diéthyle, eugénol, acétate de furfuryle, héliotropine, acétate d'isoamyle, acétate d'isobutyle, maltol, 2-octynoate de méthyle, gamma-nonalactone, alcool phénéthylrique, propylène glycol, vanilline.		Rendre le goût amer du médicament plus agréable au goût. Conférer un effet thérapeutique bénéfique.	

4.3. Mode d'action du FLUVERMI 2g/100ml

Cet antihelminthique intestinal dérivé fluoré du mébendazole possède un large spectre d'action sur les nématodes en inhibant la polymérisation de la tubuline en microtubules, constituants essentiels du cytosquelette des eucaryotes. Cette action entraîne la mort parasitaire par blocage de l'absorption du glucose. Il est faiblement absorbé (5 à 10% de la dose ingérée par voie buccale). Le pic plasmatique est atteint en 2 heures. Il est essentiellement éliminé dans les selles (Nicolas *et al.*, 2002).

5. Concept de la qualité pharmaceutique**5.1. La qualité**

La qualité est définie par l'AFNOR (Association Française de la Normalisation) comme étant « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs » (Feinberg, 2001).

En résumé, la qualité résulte de la mise sur le marché d'un produit, performant, disponible à un prix raisonnable et auquel sont associées des présentations de service satisfaisantes (Hubérac, 2001).

5.2. Assurance qualité

Selon l'ISO 8402 « l'assurance de la qualité est un ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée à ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité » (Feigenbaum, 1991).

L'assurance qualité se résume comme ceci :

- Assurer la conformité et la qualité du produit ;
- Garantir l'homogénéité du lot ;
- Garantir la reproductibilité des fabrications ;
- Garantir l'historique et la traçabilité ;

▪ Assurer la sécurité du patient et garantir les conditions de fabrication des médicaments, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis (Feigenbaum, 1991).

5.2.1. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

L'AMM est un document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique, destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité (Ph. Eur. 9.0, 2017).

L'AMM est octroyée sur la base d'un dossier comportant des données attestant : la sécurité, l'efficacité et la qualité (Ph. Eur. 9.0, 2017).

5.2.2. Approche des 5 M (Diagramme d'Ishikawa)

Chaque industrie pharmaceutique se doit de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité pour éviter les risques de non-qualité qui peuvent survenir en cours de fabrication et de conditionnement. Et pour atteindre cet objectif, l'approche des 5M est mise en place selon les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (Ernoul, 2013).

Les 5M représentent les cinq paramètres clés qui vont influencer sur la qualité des produits et services. Définis par Ishikawa, ils sont très souvent cités, repérés comme des éléments de maîtrise d'une activité ou d'un processus (Margerand et Gillet-Goinard, 2006).

Les 5 questions à se poser sont les suivantes :

- La main d'œuvre (le personnel) : est-elle compétente, formée ?
- Les matériaux sont-ils adaptés, entretenus ?
- Les méthodes de travail sont-elles définies, validées ?
- Le milieu (environnement de travail) est-il adapté ?
- Les matières premières sont-elles satisfaisantes ?

Ces paramètres sont représentés à l'aide du diagramme des 5M (qui prend la forme d'un diagramme cause effet, dit aussi en arête de poisson) (figure 10, ci-dessous) (Margerand et Gillet-Goinard, 2006).

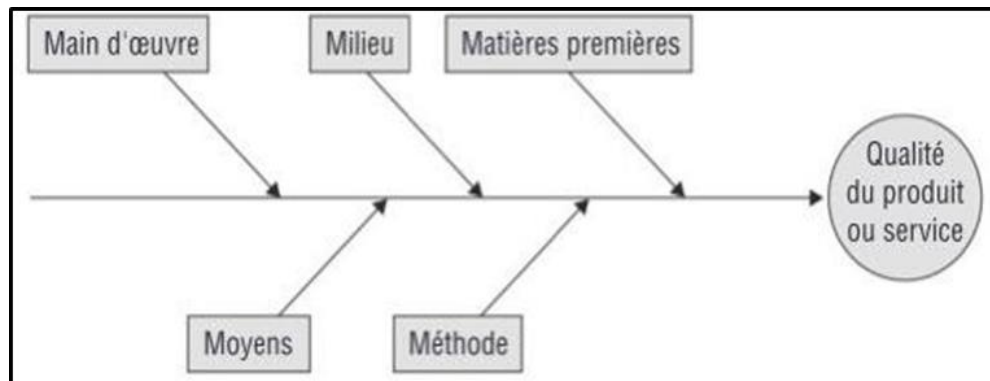


Figure 10 : diagramme d'Ishikawa (règles des 5M) (Margerand et Gillet-Goinard, 2006).

5.2.3. Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF)

Les BPF font partie de l'assurance qualité. Ces pratiques garantissent que les médicaments sont continuellement produits selon les standards de qualité adéquats à l'usage auquel ils sont destinés, et tels que l'exige l'autorisation officielle de leur mise sur le marché (AMM). Ils visent à minimiser les risques impliqués dans toute la production pharmaceutique, lesquels ne peuvent être évités qu'en testant le produit fini (Hammoumi, 2002). Elles comportent des directives relatives au personnel, aux installations, à l'équipement, aux matériaux, aux opérations de fabrication, à l'étiquetage, au conditionnement et au contrôle qualité. Dans la plupart des cas, ces BPF incluent, aussi, des tests de stabilité qui varient d'un pays à un autre (Wehrlé, 2012).

5.3. Référentiels et organismes normatifs

Généralement, l'industrie pharmaceutique s'appuie sur des références et des organismes. Parmi ces derniers, on trouve :

5.3.1. Pharmacopée européenne

La pharmacopée européenne est un ouvrage de référence commune du conseil de l'Europe en matière de contrôle qualité des médicaments au sein des pays signataires de la convention relative à son élaboration. Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base juridique et scientifique au contrôle qualité pendant les processus développement, de

production et de commercialisation. Elles concernent la composition qualitative et quantitative et les essais à effectuer sur les médicaments, sur les matières premières utilisées dans leur production et sur les intermédiaires de synthèse et les méthodes d'analyse. Tous les producteurs de médicaments et/ou de substances à usage pharmaceutique doivent donc appliquer ces normes de qualité pour pouvoir commercialiser leurs produits dans les états signataires de la convention (Wehrlé, 2012).

5.3.2. Monographies et les normes ISO

Une monographie est un ensemble de spécifications définissant des caractéristiques qualitatives et quantitatives des matières premières ou produits finis pharmaceutiques en vue d'assurer une qualité optimale (Ounas, 2016).

On distingue les monographies générales décrivant de manière générale les contrôles à réaliser et les monographies spécifiques décrivant les contrôles spécifiques à réaliser pour les normes ISO (Ounas, 2016).

L'ISO (International Standardization Organisation : organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux qui constituent des comités membres de l'ISO. L'élaboration d'une norme est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. L'ISO collabore étroitement avec le CEN (Comité Européen de Normalisation) et la CEI (Commission Electrotechnique Internationale) (Giesen, 2018).

5.3.3. International Conference of Harmonization (ICH)

L'ICH est un comité créé à l'initiative de la communauté économique européenne et fonctionnant sous forme de conférences en vue d'harmoniser les exigences en matière d'AMM entre les Etats-Unis, le Japon et l'Union Européenne (Wehrlé, 2012).

La conférence internationale pour l'harmonisation a pour but de réunir les autorités compétentes et les industries pharmaceutiques pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments (Ghout, 2015).

5.3.4. Laboratoire Nationale de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP)

C'est un établissement public à caractère administratif, responsable du contrôle régissant l'utilisation, la distribution et la production des médicaments. Il a pour missions principales ; le contrôle qualité et l'expertise des produits pharmaceutiques ainsi que la recherche et la formation (Anonyme 5, 2007).

Le LNCPP est chargé de réaliser :

- L'étude des dossiers scientifiques et techniques des produits pharmaceutiques soumis à l'enregistrement ;
- L'élaboration de méthodes et de techniques de référence à l'échelle nationale ;
- La tenue et la mise à jour d'une banque de données techniques relatives aux normes et aux méthodes de prélèvement, d'échantillonnage et de contrôle qualité des produits pharmaceutiques ;
- La surveillance de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des produits pharmaceutiques commercialisés ;
- La recherche technique et scientifique ;
- La réalisation de toute étude en rapport avec la mission (Anonyme 5, 2007).

6. Contrôle qualité

Le « contrôle qualité » des médicaments fait partie des BPF; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante (Le Hir *et al.*, 2009).

6.1. Contrôles physico-chimiques

Il s'agit essentiellement, de l'étude des propriétés physico-chimiques du principe actif, article de conditionnement et d'autres produits qui rentrent en contact avec le médicament (tableau 13, ci-dessous) (Le Hir *et al.*, 2001).

Il consiste à :

- Déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, couleur, etc.) ;
- Identifier et doser le ou les principes actifs ;
- Déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification ;
- Déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, sécabilité, pH, osmolalité, taille des particules, etc.) (Le Hir *et al.*, 2001).

Tableau 13 : paramètres de contrôle physico-chimique du FLUVERMI 2g/100ml (Ph. Eur. 6.0, 2008).

Contrôle physico-chimique du produit fini FLUVERMI	Méthodes	Objectif	Méthodes analytiques utilisées
	Caractères	Pour révéler des défauts de leurs aspects (forme, couleur, texture, etc.) qui peuvent être des indicateurs d'un défaut de production ou de conservation.	Examen à l'œil nu.
	Uniformité de masse	Pour confirmer que la masse moyenne des cuillères-mesurettes, est dans les limites exigées par les pharmacopées.	Mesure de la masse moyenne à l'aide de la balance analytique.
	Mesure du pH	Pour mesurer l'acidité ou la basicité d'une solution.	pH mètre.
	Densité	Pour mesurer la masse volumique et la densité d'un produit liquide.	Réalisé par un pycnomètre.
	Dosage PA	Pour assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur flacon d'un même lot, est dans les limites de concentrations exigées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique escompté.	La chromatographie liquide à haute performance (HPLC).
	Dosage des impuretés	Identifier et qualifier une impureté détectée ne faisant pas partie des impuretés spécifiées dans la monographie spécifique.	La chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

6.2. Contrôles microbiologiques

Le contrôle microbiologique des produits pharmaceutiques ou des matières premières est un élément primordial de leur aptitude à satisfaire le consommateur (en matière de sécurité) (Aiache et al., 2001).

Les tests microbiologiques se font sur les matières premières, les lots destinés au produit fini ainsi que le contrôle de l'eau purifiée utilisée dans le nettoyage du matériel de production. Ils portent sur le dénombrement des germes aérobies viables totaux (les bactéries, les levures et les moisissures) et de rechercher des microorganismes spécifiques : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, les salmonelles et les entérobactéries (tableau 14, ci-dessous) (Bonnet, 2007).

Tableau 14 : caractéristiques de germes pathogènes recherchés (Ph. Eur. 10.0, 2019).

Genre	Milieu sélectif	Caractéristiques	Aspect des colonies	Température d'incubation
<i>E. coli</i>	Mac Conkey	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 jaune entourées d'une auréole jaune	35 °C
<i>P. aeruginosa</i>	Cétrimide	Bacille Gram -	Colonies verdâtres et fluorescente	35 °C
<i>C. albicans</i>	Sabouraud	Levure blastoconidie	Colonies convexes et crémeuse de couleur blanche ou crémeuse	35 °C
<i>Salmonelles</i>	Xylose-Lysine-Désoxycholate (XLD)	Bacille Gram -	Colonies rouge bien développées avec ou sans centre noir	35 °C
<i>Entérobactéries</i>	Bile rouge violette	Bacille Gram -	Rougeâtre résistantes aux sels biliaires.	35 °C

7. Validation des milieux de culture

La qualité des milieux de culture utilisés en microbiologie au laboratoire pharmaceutique est importante pour l'isolement des microorganismes spécifiques et pour l'obtention des résultats optimaux et fiables.

7.1. Définition de milieu de culture

Un milieu de culture est un support qui permet la culture de cellules, de bactéries, de levures, de moisissures afin de permettre leur étude. En principe, les cellules trouvent dans ce milieu les composants indispensables pour leur multiplication en grand nombre, rapidement, mais aussi parfois des éléments qui permettront de privilégier un genre bactérien ou une famille. Ainsi, selon le but de la culture, il est possible de placer les microorganismes dans des conditions optimales, ou tout à fait défavorables (Baron, 1996).

Il se compose d'une base (agar-agar, eau, minéraux, etc.) ainsi qu'un indicateur coloré de pH ou de réaction d'oxydo-réduction pour permettre de formuler des hypothèses sur le genre. Il existe aussi des bouillons de culture qui possèdent la même fonction, mais ces milieux ne contiennent pas d'agar-agar, ils sont donc totalement liquides (Baron, 1996).

7.2. Définition de la validation

La validation est une approche systématique de collecte et d'analyse de données suffisantes qui donnera une assurance raisonnable (preuves documentées), basée sur un jugement scientifique, qu'un processus, lorsqu'il fonctionne dans des paramètres spécifiés, produira systématiquement des résultats dans des spécifications prédéterminées (Hider, 2019).

La validation, dans son terme général, est l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de Bonnes Pratiques de Fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (Baude, 2009).

7.3. Validation dans l'industrie pharmaceutique

D'après la pharmacopée européenne, pour valider les milieux de culture il est nécessaire de vérifier :

7.3.1. Stérilité

Une opération qui prouve que le milieu ne contient pas des microorganismes vivants. Il permet de contrôler leur non-contamination entre leur production et leur conservation (Ph. Eur. 10.0, 2019).

7.3.2. Sélectivité

C'est la recherche des microorganismes spécifiques en inhibant la croissance de microorganismes non ciblés. C'est une opération qui prouve que le milieu est sélectif pour certains microorganismes.

7.3.3. Fertilité

La validation de la fertilité est le contrôle de l'aptitude des milieux à permettre la croissance des germes totaux en nombre défini. L'absence de culture ou un nombre de colonies < 50 traduit un problème de fertilité (Ph. Eur. 10.0, 2019).

Ce test de fertilité permet de mettre en évidence la capacité des milieux à permettre la croissance du pathogène ciblé, et à produire des réactions biochimiques appropriées (Anonyme 6, 2019).



Chapitre 02

Matériel et méthodes



1. Présentation de l'union pharmaceutique constantinoise (UPC)

L'union pharmaceutique constantinoise est un laboratoire pharmaceutique créée en 1997 en Algérie. Il est également, importateur et distributeur de médicaments.

C'est une société par actions (SPA) fondée par Monsieur Salah Arabet. Elle est munie d'une équipe multidisciplinaire de 500 employés avec un capital de 1 250 000,000,00 DA.

L'UPC produit des médicaments sous forme liquide, sèches et orale avec plus de 30 produits et 09 classes thérapeutiques (tableau 15, ci-dessous).

Tableau 15 : différents médicaments produits par l'UPC.

Classe thérapeutique	Médicament
Cardiologie	Zanidip Ecadize
Système nerveux	Lexopam
Système respiratoire	Atussine Adultes Atussine Enfants
Angiologie	Lopril 50 mg Elisor 20 mg
Suppléments minéraux	Idéos
Stomatologie	Oralvex 0,1%
Génitale	Polygynax
Parasitologie	Fluvermi
Dermatologie	Madecosid

1.1. Départements

L'UPC (figure 11, ci-dessous) est divisée en 5 départements :

- Département d'administration ;
- Département de la cantine ;
- Département de production (production des hormones, production de forme solide, production de forme liquide et production de l'eau purifiée) ;
- Laboratoire de contrôle qualité ;
- Stock.



Figure 11 : UPC (Anonyme 2, 2022).

1.1.1. Laboratoire de contrôle qualité

Le laboratoire de contrôle qualité est scindé en trois départements :

- Le premier compartiment est destiné à l'analyse physico-chimique des matières premières et produits finis, et rédaction des comptes rendus. Ce service physico-chimique est composé de 7 salles (le bureau, la salle de réception des échantillons, la salle de pesé, la salle des réactifs, la salle physico-chimiques, la salle automate et la laverie) ;
- Le deuxième compartiment est réservé à l'analyse microbiologique des matières premières et produits finis, et la rédaction des comptes rendus. Le service de microbiologie est partagé en 6 salles (le bureau, la laverie, la salle de manipulation 1, la salle d'incubation, la salle de manipulation 2 et la salle de préparation et stockage des milieux) ;
- Le troisième et dernier compartiment est le service In Process Control «IPC», pour l'assurance de la conformité des substances actives au cours de la production

Le présent travail a pour objet, le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique du produit fini « FLUVERMI 2g/100ml », afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 6^{ème} et 10^{ème} édition. La partie expérimentale est réalisée aux laboratoires de l'unité UPC (le laboratoire de contrôle qualité physico-chimique et le laboratoire de microbiologie) ; et ce dans le but de contrôler la qualité du médicament testé et aussi de maîtriser le bon fonctionnement des appareils et leur fiabilité.

2. Contrôle physico-chimique du produit fini « FLUVERMI 2g/100ml »

Afin d'assurer le contrôle qualité physico-chimique du produit fini « FLUVERMI 2g/100ml », plusieurs essais sont exigés par la pharmacopée européenne 6^{ème} édition. En effet, après la fabrication des suspensions, une série de test est effectuée à savoir : l'aspect, l'uniformité de dose, le pH, la densité, ainsi que le dosage du principe actif, des conservateurs et des impuretés présentes.

2.1. Observation des caractères macroscopiques et organoleptiques

A partir de la suspension buvable du produit fini, une quantité est versée dans un bécher transparent pour l'observation. Les critères d'acceptation sont : une suspension homogène présentant une couleur jaunâtre à jaune pâle ; avec une odeur caractéristique de l'arôme banane.

2.2. Uniformité de dose

Dans cette opération, la balance est d'abord tarée avec la cuillère-mesure et après la suspension est versée jusqu'au trait indicateur de 5 ml. Cette opération est effectuée identiquement 20 fois de suite dans le but d'uniformiser la masse du produit. Les critères d'acceptation sont les suivants :

- La masse individuelle de deux au plus des vingt doses peut s'écarter de la masse moyenne $\pm 10\%$;
- La masse individuelle de deux au plus des vingt doses ne peut pas s'écarter de la masse moyenne $\pm 20\%$.

2.3. Mesure du pH

Avant son utilisation, le pH mètre (figure 12, ci-dessous) est calibré à l'aide de deux solutions tampons successivement (une solution tampon à pH = 7 et l'autre à pH = 4). La suspension à analyser est mise dans un bécher, sous agitation afin de l'homogénéiser. La sonde est plongée dans la solution pour la mesure du pH. Le critère d'acceptation est un pH compris entre 6,10 et 6,50.

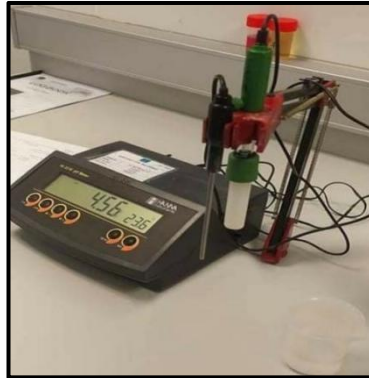


Figure 12 : pH mètre.

2.4. Densité

La pesée est réalisée à l'aide d'un pycnomètre (figure 13, ci-dessous). En premier, le pycnomètre vide puis avec l'eau et à la fin avec la suspension (tout en évitant les bulles d'air). La densité (d) est calculée selon la formule suivante :

$$d = \frac{(\text{Pycnomètre} + \text{suspension}) - (\text{Pycnomètre vide})}{(\text{Pycnomètre} + \text{eau}) - (\text{Pycnomètre vide})}$$

Le critère d'acceptation est une densité comprise entre 1,08 et 1,17.



Figure 13 : pycnomètre.

2.5. Dosage du principe actif (PA) et des conservateurs

Le principe actif et les conservateurs sont dosés par HPLC (figure 14, ci-dessous), selon les conditions chromatographiques décrites dans le tableau 16 (ci-dessous).



Figure 14 : appareil d'HPLC (Anonyme 7, 2020).

Tableau 16 : conditions chromatographiques utilisées pour le dosage du PA et conservateurs.

Colonne	C8 (4,6 x 150) mm - 5 μ m - ou équivalent
Débit	1 ml / minute
Détection	254 nm
Volume d'injection	8 μ l
Température	40 °C.
Temps d'analyse	6 min

2.5.1. Préparation des solutions

Le diluant utilisé est le N, N-diméthylformamide (DMF). Toutes les solutions sont préparées en double.

❖ Préparation de la phase mobile

La phase mobile est constituée de 60% (600 ml) d'eau et 40% d'acétonitrile (400 ml). Les deux solvants sont mélangés puis filtrés à travers un filtre à membrane en nylon de porosité de 0,45 μ m ; pour finalement la soumettre au bain à ultrasons pendant 10 minutes.

❖ Préparation de la solution témoin

Lors de la préparation de la solution témoin, une pesée des prises d'essai est précédée.

A partir du flubendazole, la première pesée (PE1) était de 0,0502 mg et la deuxième pesée (PE2) était de 0,050 mg ; et à partir du méthylparabène sodique (PHBM sodé), la première pesée (PE1) était de 0,0450 mg et la deuxième pesée (PE2) était de 0,0451 mg.

Les prises d'essai du flubendazole et du PHBM sodé (les standards utilisés comme témoin) sont introduites dans une fiole ambrée jaugée de 50 ml ; puis 20 ml du DMF sont ajoutés. La solution est dissoute au bain à ultrasons pendant 5 min.

Après dissolution complète, le volume est complété (jusqu'au trait du jauge) avec le DMF (tout en agitant) ; ensuite 1 ml du mélange précédent est déposé dans une fiole ambrée jaugée de 10 ml et le volume est complété (jusqu'au trait du jauge) avec le DMF (tout en agitant). La solution obtenue est filtrée à travers un filtre en cellulose d'une porosité de 0,45 μm .

❖ Préparation de la solution essai du PHBM sodé

Un flacon du produit fini est agité afin de peser l'équivalent de 1 ml (calculé par rapport à la densité). Théoriquement, la quantité pesée (1 ml) contient environ 20 mg du flubendazole et 1,8 mg du PHBM sodé.

La prise d'essai est introduite dans une fiole ambrée jaugée de 20 ml ; puis 5 ml du DMF sont ajoutés. Celle-ci est placée au bain à ultrasons pendant 5 minutes ; puis le volume est complété (jusqu'au trait du jauge) avec le même solvant (tout en agitant). La solution obtenue est filtrée à travers un filtre en cellulose d'une porosité de 0,45 μm .

❖ Préparation de la solution essai du flubendazole

L'équivalent de 1 ml de la solution essai du PHBM sodé est pesé (la PE1 = 1,0871 g et la PE2 = 1,0812 g). La quantité pesée est mise dans une fiole jaugée de 10 ml et le volume est complété (jusqu'au trait du jauge) avec le DMF (tout en agitant). La solution est filtrée à l'aide d'un filtre en cellulose d'une porosité de 0,45 μm .

2.5.2. Séquence d'injection

Cette opération s'effectue selon les étapes suivantes :

- Injection du blanc (1 fois) ;
- Injection de la solution témoin 1 (6 fois) et calcul de l'écart-type relative (RSD) ;
- Injection de la solution témoin 2 (1 fois) et calcul du taux de recouvrement ;
- Injection de chaque solution essai (2 fois).

Les critères d'acceptation sont comme suit :

- Le % RSD de l'aire du pic du flubendazole pour les 6 injections de la solution témoin 1 doit être $\leq 2,0\%$;
- Le % RSD de l'aire du pic du méthylparabène sodique pour les 6 injections de la solution témoin 1 doit être $\leq 2,0\%$;
- Le facteur de symétrie de chaque pic doit être entre 0,5 et 2 ;
- Le recouvrement pour l'injection de la solution témoin 2 doit être entre 98 et 102%.

Le pourcentage du flubendazole et du PHBM sodé est donné par les formules suivantes :

$$\% \text{ flubendazole} = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{P_t}{P_e} \times d \times \frac{20}{50} \times \frac{100}{\text{Dosage théo}} \times \frac{\text{Titre}}{100} \times 100 \times (1 - h)$$

$$\% \text{ PHBM sodé} = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{P_t}{P_e} \times \frac{d}{10} \times \frac{20}{50} \times \frac{100}{\text{Dosage théo}} \times \text{Titre} \times (1 - h)$$

A_e : la moyenne des aires du flubendazole ou du méthylparabène sodique dans le chromatogramme de la solution essai ; A_t : la moyenne des aires du flubendazole ou du méthylparabène sodique dans le chromatogramme de la solution témoin ; P_t : prises d'essai de la substance de référence en grammes ; P_e : prises d'essai de la suspension en grammes ; d : densité ; Dosage théo : 2 g pour le flubendazole et 0,18 g pour le méthylparabène sodique ; Titre : teneur de la substance de référence en pourcentage ; h : teneur en eau de la substance de référence en décimal.

Les critères d'acceptation sont cités ci-dessous :

- Flubendazole : 2 g pour 100 ml \pm 5% soit [1,90 – 2,10 g] - (95 à 105%) ;
- PHBM sodé : 180 mg pour 100 ml \pm 10% soit [162 - 198 mg] - (90 à 110%).

2.6. Dosage des impuretés

Les impuretés sont détectées et dosées par HPLC selon les conditions chromatographiques mentionnées dans le tableau 17 (ci-dessous).

Tableau 17 : conditions chromatographiques utilisées pour le dosage des impuretés.

Colonne	C8 (4,6 x 150) mm - 5 μ m - ou équivalent
Débit	1 ml / min
Détection	254 nm
Volume d'injection	8 μ l
Température	40 °C
Temps d'analyse	30 min

2.6.1. Préparation des solutions

Le diluant utilisé est le N, N-diméthylformamide (DMF). Toutes les solutions sont préparées en double.

❖ Préparation de la phase mobile

La phase mobile est constituée de 70% (700 ml) d'eau et 30% d'acétonitrile (300 ml). Les deux solvants sont mélangés puis filtrés à travers un filtre à membrane en nylon de porosité de 0,45 μ m ; pour finalement la soumettre au bain à ultrasons pendant 10 minutes.

❖ Préparation de la solution témoin

Lors de la préparation de la solution témoin, une pesée des prises d'essai est précédée.

A partir du flubendazole, la première pesée (PE1) était de 0,050 mg et la deuxième pesée (PE2) était de 0,050 mg.

La prise d'essai du flubendazole (le standard utilisé comme témoin) est introduite dans une fiole ambrée jaugée de 50 ml ; puis 20 ml du DMF sont ajoutés. La solution est dissoute au bain à ultrasons pendant 5 min.

Après dissolution complète, le volume est complété (jusqu'au trait du jauge) avec le DMF (tout en agitant) ; ensuite 0,2 ml du mélange précédent est déposé dans une fiole ambrée jaugée de 20 ml et le volume est complété (jusqu'au trait du jauge) avec le DMF (tout en agitant). La solution obtenue est filtrée à travers un filtre en cellulose d'une porosité de 0,45 μm .

❖ Préparation de la solution essai du flubendazole

Un flacon du produit fini est agité afin de peser l'équivalent de 1 ml (calculé par rapport à la densité), (la PE1 = 1,1137 g et la PE2 = 1,1183 g). Théoriquement, la quantité pesée (1 ml) contient environ 20 mg du flubendazole et 1,8 mg du PHBM sodé.

La prise d'essai est introduite dans une fiole ambrée jaugée de 20 ml ; puis 5 ml du DMF sont ajoutés. Celle-ci est placée au bain à ultrasons pendant 5 minutes ; puis le volume est complété (jusqu'au trait du jauge) avec le même solvant (tout en agitant).

2.6.2. Séquence d'injection

Cette opération s'effectue selon les étapes suivantes :

- Injection du blanc (1 fois) ;
- Injection de la solution témoin 1 (6 fois) et calcul de l'écart-type relative (RSD) ;
- Injection de la solution témoin 2 (1 fois) et calcul du taux de recouvrement ;
- Injection de chaque solution essai (2 fois).

Les critères d'acceptation sont comme suit :

- Le % RSD de l'aire du pic du flubendazole pour les 6 injections de la solution témoin 1 doit être $\leq 5,0\%$;
- Le facteur de symétrie de chaque pic doit être < 2 ;

- Le recouvrement pour l'injection de la solution témoin 2 doit être entre 98 et 102%.

Le pourcentage de chaque impureté est donné par les formules suivantes :

Le calcul du pourcentage de chaque impureté connue ou inconnue par rapport au flubendazole se fait avec la formule suivante :

$$\% \text{ imp} = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{C_t}{C_e} \times 100$$

A_e : aire de l'impureté dans la solution essai ; A_t : aire du flubendazole dans la solution témoin ; C_t : concentration du flubendazole dans la solution témoin ; C_e : concentration expérimentale, calculée en tenant compte de la densité du flubendazole dans la solution essai.

Les critères d'acceptation sont cités ci-dessous :

- Pour les impuretés connues : chaque impureté doit occuper au maximum 1,0% de la surface du pic principal du flubendazole du chromatogramme obtenu avec la solution témoin ;
- Pour le total des impuretés : le maximum ne doit pas excéder les 3,0% de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Le tableau 18 récapitule le temps de rétention relative de chaque impureté connu.

Tableau 18 : temps de rétention relative des impuretés connues dans le FLUVERMI
2g/100ml.

Produits de dégradation	Temps de rétention relative (min)
Impureté 1	0,44
Impureté 2	0,52
Impureté 3	0,64
Impureté 4	0,65
Impureté 5	0,79
Impureté 6	0,47

3. Contrôle microbiologique du produit fini « FLUVERMI 2g/100ml »

Le contrôle microbiologique est effectué sur le produit fini. Il est réalisé selon les méthodes mentionnées dans la pharmacopée européenne « 10^{ème} édition ». Il consiste d'une part, à dénombrer les germes aérobies mésophiles totaux, ainsi que les levures et les moisissures, et d'autre part, à rechercher spécifiquement *Escherichia coli*. Son objectif principal est d'assurer une bonne qualité hygiénique du produit pharmaceutique et d'éviter les risques des contaminations microbiennes (figure 15, ci-dessous).

L'analyse microbiologique est réalisée dans des conditions d'asepsie rigoureuses pour l'obtention de résultats fiables.

3.1. Préparation du milieu de dissolution (eau peptonée + tween)

Pour une telle opération, il est d'abord nécessaire de peser 16,1 g de peptone déshydraté et 1 g de tween puis les introduire dans 1 litre d'eau purifiée ; ensuite il faut homogénéiser le mélange à 25 °C jusqu'à dissolution complète ; procéder à la mesure du pH à l'aide d'un pH mètre pré-calibré, le pH doit être de $7 \pm 0,2$. Le milieu est stérilisé à l'autoclave à 121 °C pendant 15 min.

3.2. Préparation de l'échantillon (la solution mère)

La préparation de l'échantillon doit être effectuée sous une hotte à flux laminaire, commencer par se désinfecter les mains puis la surface externe des 10 flacons du produit fini et la surface de la hotte à l'aide d'éthanol dilué.

A partir des 10 flacons du produit fini et à l'aide d'une micropipette, prélever 1 ml de chacun des flacons puis les transférer dans un flacon stérile ; ajouter ensuite 90 ml de solvant (eau peptonée + tween) et mélanger pour homogénéiser la solution.

3.3. Examen de l'échantillon

3.3.1. Dénombrement des germes aérobies mésophiles totaux et des levures et moisissures

Cette opération repose sur l'utilisation de deux milieux de culture (la gélose tryptone soja (TSA) pour les germes aérobies mésophiles totaux et la gélose de Sabouraud au dextrose (SDA) pour les levures et les moisissures) et de la technique d'ensemencement dans la masse.

Procéder à l'identification des boîtes de Pétri (le milieu utilisé, le nom du produit et la date d'analyse) ; puis prélever avec asepsie rigoureuse 1 ml de la solution mère préparée et le déposer dans une boîte de Pétri ; ensuite couler la boîte avec 15 à 20 ml du milieu de culture approprié (préchauffé et liquéfié au bain-marie et refroidi à 45 °C) et homogénéiser soigneusement les boîtes en effectuant des mouvements en forme de « 8 ».

Ces boîtes gélosées sont mises au repos sous la hotte jusqu'à leur solidification ; puis inverser et incuber à température adéquate : soit une température de 32 °C pendant 5 jours pour les germes aérobies mésophiles totaux et une température de 22 °C pendant 7 jours pour les levures et les moisissures. Deux essais sont effectués pour chaque milieu sans omettre une boîte témoin de stérilité pour chacun.

3.3.2. Recherche d'*Escherichia coli*

❖ Enrichissement

Cette étape consiste à introduire de manière aseptique 10 ml de la solution mère préparée dans un flacon stérile ; puis ajouter 90 ml de bouillon tryptone soja (TSB) et incuber le flacon à 32 °C pendant 24 h.

❖ Ensemencement

Après incubation, le flacon d'enrichissement est agité afin de l'homogénéiser ; puis 1 ml est prélevé à l'aide d'une micropipette et introduit dans 100 ml de bouillon MacConkey (MCB). Le flacon est incubé à 43 °C pendant 48 h.

❖ **Repiquage**

A partir du milieu précédent, 0,1 ml est prélevé à l'aide d'une anse de platine pour l'introduire dans une boîte de Pétri contenant la gélose MacConkey (MCA). L'ensemencement est effectuée en surface (par des stries serrées) ; puis les boîtes sont incubées à 32 °C pendant 3 jours. Deux répétitions sont réalisées sans omettre une boîte témoin de stérilité.

La présence possible d'*Escherichia coli* est révélée par la croissance de colonies rouges entourées d'un halo.

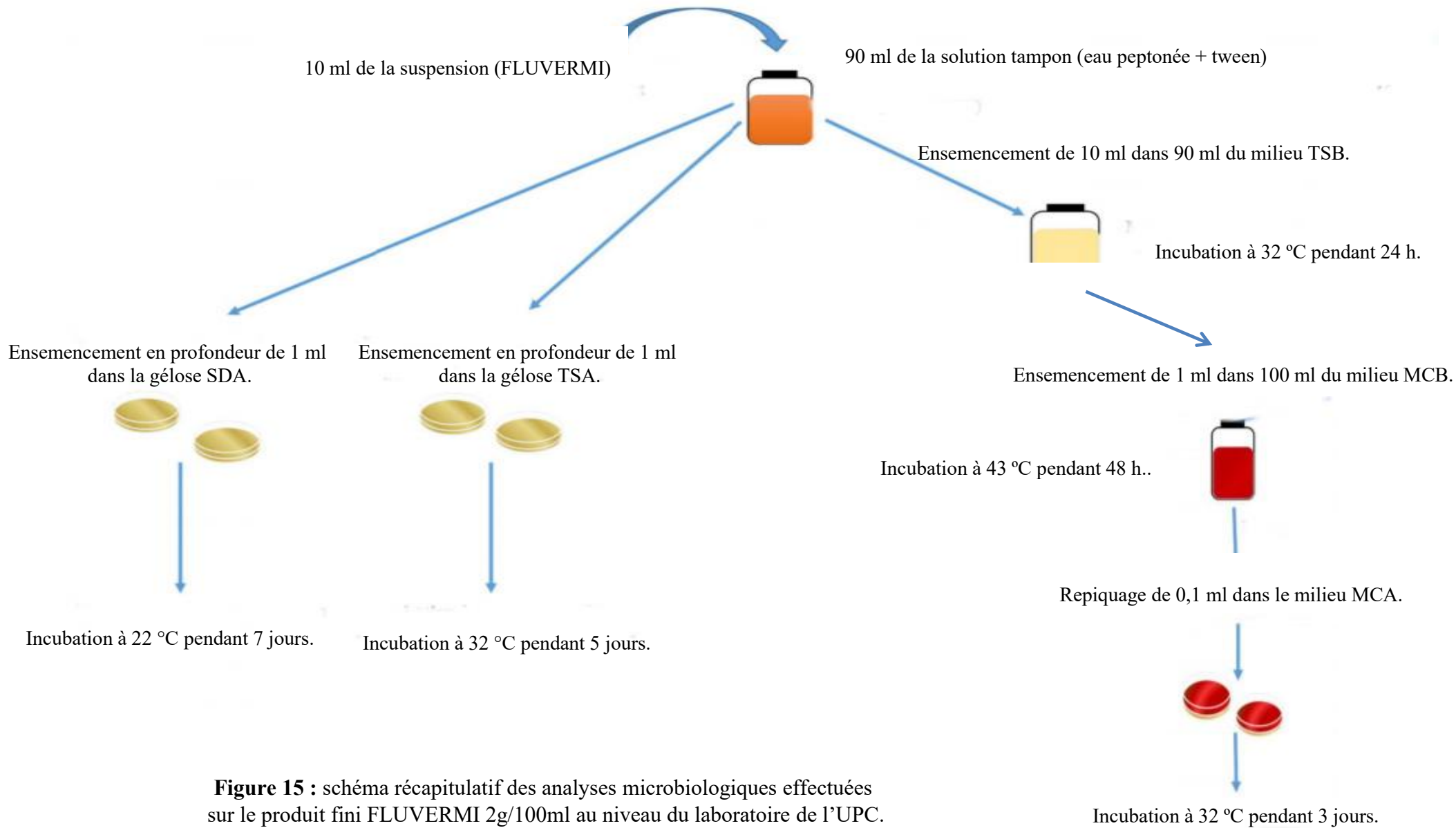


Figure 15 : schéma récapitulatif des analyses microbiologiques effectuées sur le produit fini FLUVERMI 2g/100ml au niveau du laboratoire de l'UPC.

4. Validation des milieux de culture dans l'industrie pharmaceutique

La validation des milieux de culture est une approche qui consiste à vérifier la fertilité, la stérilité et la sélectivité de ces derniers. Cette validation est effectuée sur les milieux de culture utilisés pour le contrôle microbiologique du produit à analyser « FLUVERMI 2g/100ml ». Chaque milieu est validé par des souches microbiennes spécifiques à celui-ci (tableau 19, ci-dessous).

Tableau 19 : milieux de culture à valider et leurs souches microbiennes spécifiques.

Milieu de culture	Souches microbiennes spécifiques
TSB	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
TSA	<i>Aspergillus brasiliensis</i> <i>Bacillus subtilis</i> <i>Candida albicans</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
MCB	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
MCA	<i>Escherichia coli</i>
SDA	<i>Aspergillus brasiliensis</i> <i>Candida albicans</i>

4.1. Préparation des milieux de culture

La plupart des milieux utilisés se présentent sous une forme déshydratée, ce qui assure une composition constante, un stockage facile et une préparation simplifiée.

Les principales étapes de la préparation des milieux de culture sont décrites ci-dessous.

4.1.1. Pesée

La balance de précision est étalonnée, puis la quantité exacte du milieu déshydraté à préparer est pesée (tableau 20, ci-dessous) ; celle-ci est décrite par la pharmacopée.

Tableau 20 : masse des milieux déshydratés en gramme nécessaire pour 1 litre de préparation.

Milieu de culture	Masse (g)
TSB	30
TSA	40
MCB	35,01
MCA	50,031
SDA	65

4.1.2. Dissolution

La poudre pesée est dissoute dans 1 litre d'eau purifiée et l'homogénéisation est réalisée à l'aide d'un agitateur magnétique.

4.1.3. Ajustement du pH

Après homogénéisation, le pH est mesuré à l'aide d'un pH mètre pré-calibré (tableau 21, ci-dessous) ; la valeur indiquée correspond à la concentration en ions hydrogène du milieu nécessaire pour préserver la vie des microorganismes à étudier.

Tableau 21 : pH approprié pour chaque milieu de culture utilisé.

Milieu de culture	pH	Intervalle d'Erreur	Température
TSB	7,3	±0,2	25 °C
TSA	7,3	±0,2	25 °C
MCB	7,3	±0,2	25 °C
MCA	7,1	±0,2	25 °C
SDA	5,6	±0,2	25 °C

4.1.4. Stérilisation

Cette étape consiste à stériliser les milieux préparés à l'autoclave à 121°C pendant 15 minutes. Avant la stérilisation, le milieu MCA est porté à ébullition pendant 1 minute sous agitation.

4.1.5. Réajustement du pH après stérilisation

Cette étape est identique à l'opération décrite dans l'étape précédente (l'ajustement du pH) et en cas de changement du pH, il faut l'ajuster par des solutions d'ajustement : le NaOH pour basifier le milieu et le HCl pour acidifier le milieu. Ces solutions doivent être stériles et l'opération se déroulera dans des conditions d'asepsie rigoureuse devant un bec Bunsen.

4.1.6. Répartition des milieux de culture

Cette dernière étape consiste à répartir les milieux préparés dans des flacons stériles devant le bec Bunsen ; en veillant à ce que le milieu n'arrive pas à plus de 3 cm du bouchon dans le cas des milieux gélosés ; pour ensuite procéder à l'étiquetage des flacons (nom du milieu, numéro de lot, date de fabrication et date de péremption). Ces milieux de culture sont conservés au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C.

4.2. Validation des milieux de culture

4.2.1. Repiquage des souches microbiennes

Ce repiquage est effectué à partir des cryotubes qui contiennent les souches microbiennes préalablement conservées (au congélateur à basse température (-20°C)) ; En effet, quelques gouttes sont prélevées à l'aide d'une anse de platine etensemencées en surface.

La gélose Sabouraud au dextrose est utilisée pour les levures et les moisissures et la gélose tryptone soja pour les bactéries ; puis les boîtes sont incubées dans l'étuve adéquate (tableau 22, ci-dessous) ; sans omettre d'effectuer deux répétitions pour chaque souche.

Tableau 22 : conditions d'incubation des souches microbiennes.

Souche microbienne	Milieu de culture	Temps d'incubation	Température
<i>S. aureus</i>	TSA	24-48 h	32 °C
<i>P. aeruginosa</i>	TSA	24-48 h	32 °C
<i>B. subtilis</i>	TSA	24-48 h	32 °C
<i>E. coli</i>	TSA	24-48 h	32 °C
<i>C. albicans</i>	SDA	2-5 jours	22 °C
<i>A. brasiliensis</i>	SDA	2-5 jours	22 °C

4.2.2. Préparation de la solution mère

Après incubation, quelques colonies bien séparées sont raclées à l'aide d'une anse de platine etensemencées dans environ 6 ml d'eau peptonée ; puis agiter au vortex jusqu'à l'obtention d'une solution mère dense et homogène.

4.2.3. Préparation des dilutions

À l'aide d'une micropipette, 1 ml de la solution mère est prélevé et introduit dans 9 ml d'eau peptonée (c'est la dilution 10^{-1}) : ensuite les mêmes étapes sont répétées jusqu'à la dilution 10^{-9} (figure 16, ci-dessous).

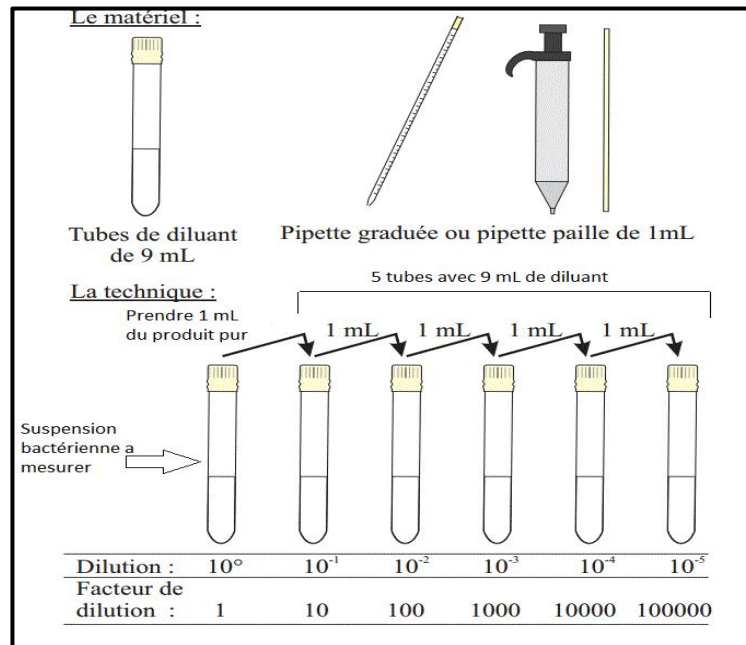


Figure 16 : préparation des dilutions décimales (Anonyme 8, 2015).

4.2.4. Ensemencement sur gélose nutritive

A partir des dilutions 10^{-4} jusqu'aux dilutions 10^{-9} de chaque souche, 1 ml est introduit dans une boîte de Pétri identifiée (date et dilution) ; puis 15 à 20 ml de milieu sont coulés par-dessus (ensemencement en profondeur). Les boîtes sont soigneusement mélangées en effectuant des mouvements en forme de « 8 » ; puis incubées à température adéquate : les bactéries à 32 °C pendant 24 h et les levures et les moisissures à 22 °C pendant 24 h.

Deux boîtes sont réalisées pour chaque dilution et souche microbienne et les tubes des dilutions sont conservés au réfrigérateur pendant 24 h.

4.2.5. Validation des milieux de culture

À la fin de la période d'incubation, un ensemencement des souches microbiennes est effectué à partir des dilutions donnant 100 UFC/boîte (au maximum). 0,1 ml est ensemencé sur les milieux gélosés par la méthode des stries et 1 ml est utilisé pour inoculer les milieux

liquides, et ce pour les dilutions retenues ; ensuite les boîtes et les tubes sont incubés à des conditions spécifiques de temps et de température (tableaux 23 et 24, ci-dessous). Deux boîtes et/ou tubes sont réalisés pour chaque milieu de culture et souche microbienne sans omettre le témoin de stérilité pour chacun des milieux.

Tableau 23 : conditions d'incubation des souches de référence ensemencées sur les milieux à valider pour le contrôle de fertilité et de sélectivité.

Milieu de culture	Souches microbiennes	Température	Temps d'incubation
TSB (fertilité)	<i>B. subtilis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	32 °C	24 h
TSA (fertilité)	<i>A. brasiliensis</i> <i>B. subtilis</i> <i>C. albicans</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	32 °C	3 jours
MCB (fertilité+sélectivité)	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	43 °C	18 – 24 h
MCA (fertilité+sélectivité)	<i>E. coli</i>	32 °C	24 – 72 h
SDA (fertilité)	<i>A. brasiliensis</i> <i>C. albicans</i>	22 °C	5 jours

Tableau 24 : conditions d'incubation des milieux à valider pour le contrôle de stérilité.

Milieu de culture	Température	Temps d'incubation
TSB	32 °C	24 h
TSA	32 °C	5 jours
MCB	43 °C	48 h
MCA	32 °C	3 jours
SDA	22 °C	7 jours



Chapitre 03

Résultats et interprétation



1. Interprétation de contrôle physico-chimique et microbiologique

Le présent travail porte sur le suivi de toutes les étapes de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la suspension buvable FLUVERMI 2g/100ml, dans le but de vérifier sa conformité aux normes de la pharmacopée européenne 6^{ème} et 10^{ème} édition.

1.1. Contrôle physico-chimique de FLUVERMI 2g/100ml (produit fini)

Tous les résultats obtenus ont été comparés avec les normes de la pharmacopée européenne 6^{ème} édition, afin de déterminer la conformité de FLUVERMI 2g/100ml.

1.1.1. Observation des caractères macroscopiques et organoleptiques

Le tableau 25 (ci-dessous) présente les résultats des caractères macroscopiques de FLUVERMI 2g/100ml.

Tableau 25 : aspect de la suspension FLUVERMI 2g/100ml.

Test	Observation	Norme	Conformité
Aspect	Suspension homogène jaunâtre à jaune pâle d'odeur caractéristique de l'arôme banane.	Suspension homogène jaunâtre à jaune pâle d'odeur caractéristique de l'arôme banane.	Conforme

Les résultats obtenus montrent que l'aspect de la suspension répond aux exigences de la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

1.1.2. Uniformité de doses

Les résultats obtenus concernant l'uniformité de doses sont illustrés dans le tableau 26 (ci-dessous) ; ces résultats ont été obtenus après avoir pesé les 20 doses.

Tableau 26 : résultat du test d'uniformité de dose (mg).

Test	Résultat	Norme	Conformité			
Uniformité de doses	Masse (mg)	Moy \pm 10% : [3795,953 - 4639,498] Moy \pm 20% : [3374,180 - 5061,270]	Conforme			
	4172,5			4233,2		
	4190,4			4208,1		
	4211,1			4244,3		
	4188,1			4190,8		
	4161,9			4205,0		
	4254,2			4272,4		
	4179,5			4180,1		
	4281,3			4232,5		
	4261,6			4209,3		
	4258,6			4219,6		
	M 20 doses = 84354,5 Moy = 4217,725 Min = 4161,9 Max = 4281,3					

Les résultats obtenus montrent que la masse moyenne des 20 doses, ainsi que la masse minimale et la masse maximale se trouvent dans l'intervalle exigé par la pharmacopée, ce qui assure l'homogénéité des suspensions. Donc, les résultats sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

1.1.3. Mesure du pH

Le tableau 27 (ci-dessous) montre le résultat de la mesure du pH.

Tableau 27 : résultat de mesure du pH.

Test	Résultat	Norme	Conformité
Mesure du pH	6,23 à 25°C	[6,10 - 6,50]	Conforme

Le résultat obtenu montre que le pH de la suspension est conforme et répond aux exigences de la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

1.1.4. Densité

Le tableau 28 (ci-dessous) montre le résultat de mesure de la densité.

Tableau 28 : résultat de mesure de la densité.

Test	Résultat	Norme	Conformité
Densité	1,09	[1,08 - 1,17]	Conforme

Le résultat obtenu montre que la densité de la suspension répond aux exigences de la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

1.1.5. Dosage du PA et du conservateur

❖ Résultat de dosage du PA

Après avoir effectué le dosage du principe actif « Flubendazole » dans le produit fini par HPLC, les chromatogrammes obtenus sont comme suit :

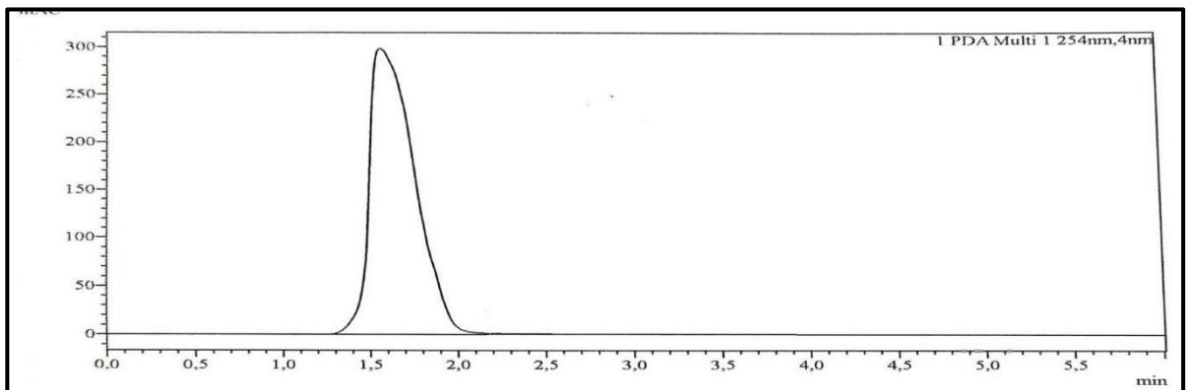


Figure 17 : chromatogramme de dosage PA (Blanc).

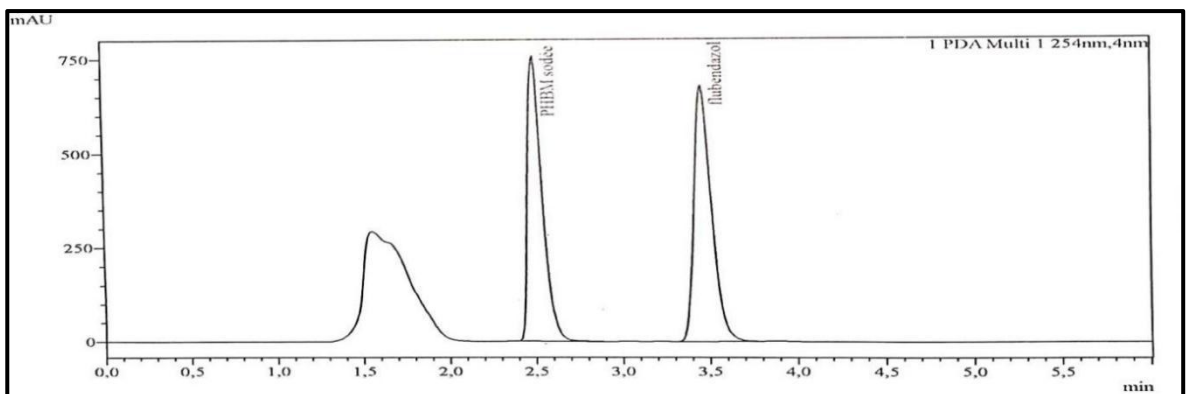


Figure 18 : chromatogramme de dosage PA (Standard 1).

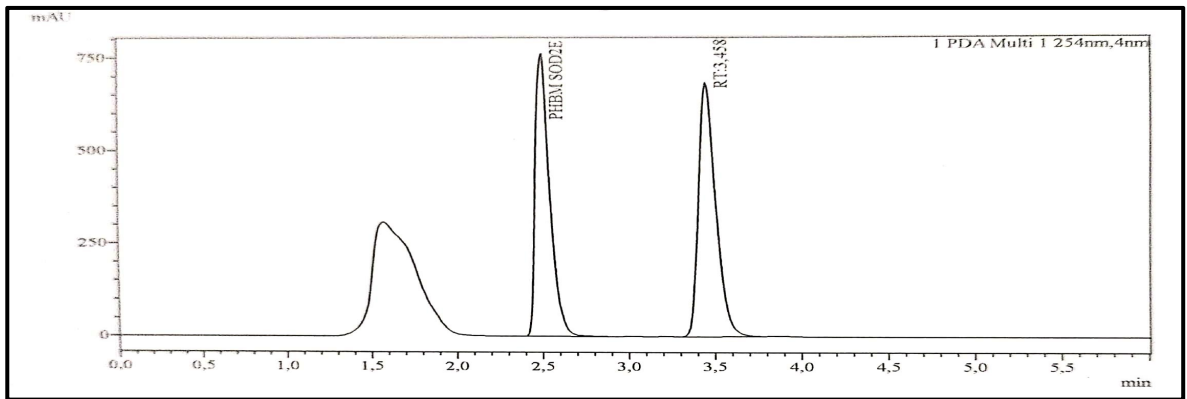


Figure 19 : chromatogramme de dosage PA (Standard 2).

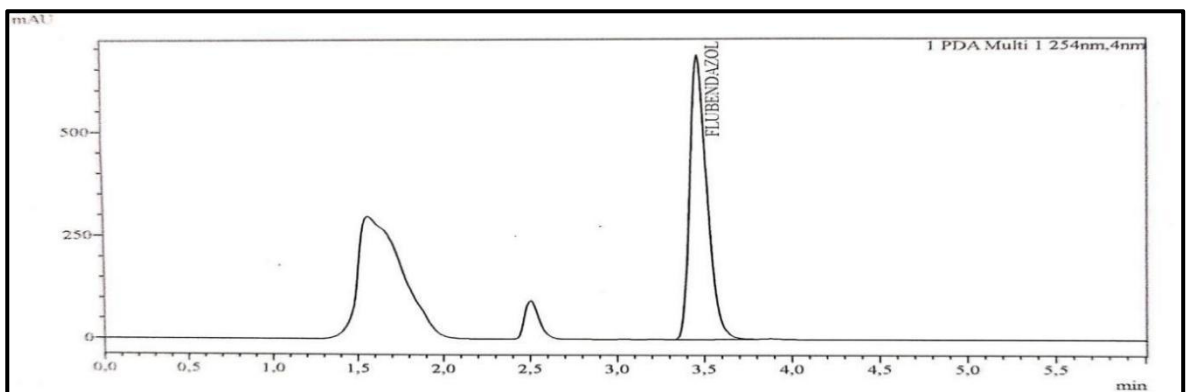


Figure 20 : chromatogramme de dosage PA (Essai 1).

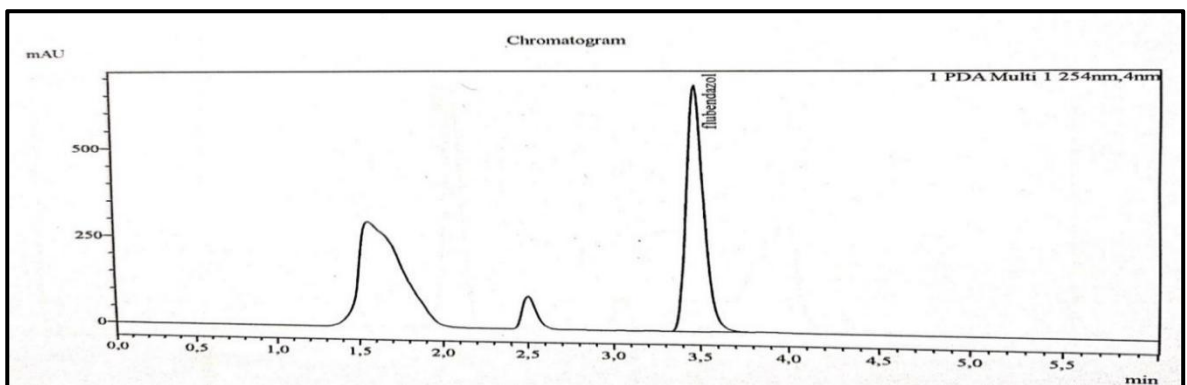


Figure 21 : chromatogramme de dosage PA (Essai 2).

Le tableau 29 (ci-dessous) illustre les temps de rétention et les surfaces des standards et des essais permettant l'identification du Flubendazole.

Tableau 29 : temps de rétention et les surfaces des standards et des essais pour l'identification du Flubendazole.

Désignation	Temps de rétention (min)	Surface
STD1 inj1	3,461	4721176
STD1 inj2	3,462	4718669
STD1 inj3	3,464	4719204
STD1 inj4	3,463	4716502
STD1 inj5	4,465	4714700
STD1 inj6	3,464	4713139
STD2	3,458	4711700
E1-1	3,465	4658781
E1-2	3,466	4660553
E2-1	3,466	4716087
E2-2	3,466	4716579

Les chromatogrammes des solutions essais (figures 20 et 21, ci-dessus) ont été comparés avec le chromatogramme du 1^{er} et du 2^{ème} standard (figures 18 et 19, ci-dessus). D'après les résultats du tableau 29 (ci-dessus), le temps de rétention des essais est très proche de celui des deux standards et ils ont également la même taille (surface des pics). Cela signifie une similarité de ces chromatogrammes. Donc, les résultats obtenus confirment l'identité du principe actif dans la suspension.

Les résultats de dosage du PA « Flubendazole » sont illustrés dans le tableau 30 (ci-dessous).

Tableau 30 : résultats de dosage du Flubendazole dans le produit fini.

Test	Lecture	Norme	Conformité
Dosage du PA par HPLC	RSD : 0,06%	≤ 2%	Conforme
	Recouvrement (STD2) : 99,883%	[98-102]%	
	Facteur de symétrie : Inj1 = 1,252 Inj2 = 1,249 Inj3 = 1,252 Inj4 = 1,250 Inj5 = 1,252 Inj6 = 1,253	< 2	
	%PA : E1 = 98,20% E2 = 99,40% Moy = 98,80%	[95-105]%	

Ces résultats affirment que le coefficient de variation (RSD) et le facteur de symétrie s'accordent aux normes de la pharmacopée européenne 6^{ème} édition. Ce qui confirme la conformité du système et donc la bonne séparation des composés.

Le résultat du recouvrement (99,883%) est compris dans l'intervalle [98-102]%, et ceci assure la conformité de la répétabilité de la préparation.

Le résultat du pourcentage du principe actif est de 98,8%. Cette valeur appartient à l'intervalle [95-105]% de la norme citée dans la pharmacopée européenne 6^{ème} édition, ce qui confirme la bonne répartition du Flubendazole dans le mélange.

❖ Résultats de dosage du conservateur « PHBM sodé »

Après avoir effectué le dosage du conservateur « PHBM sodé » dans le produit fini par HPLC, les chromatogrammes obtenus sont comme suit :

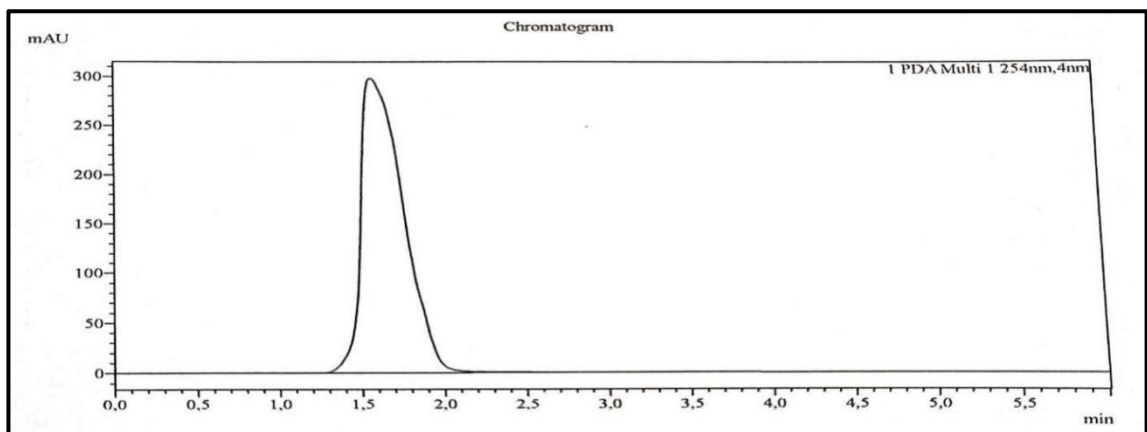


Figure 22 : chromatogramme de dosage du conservateur (Blanc).

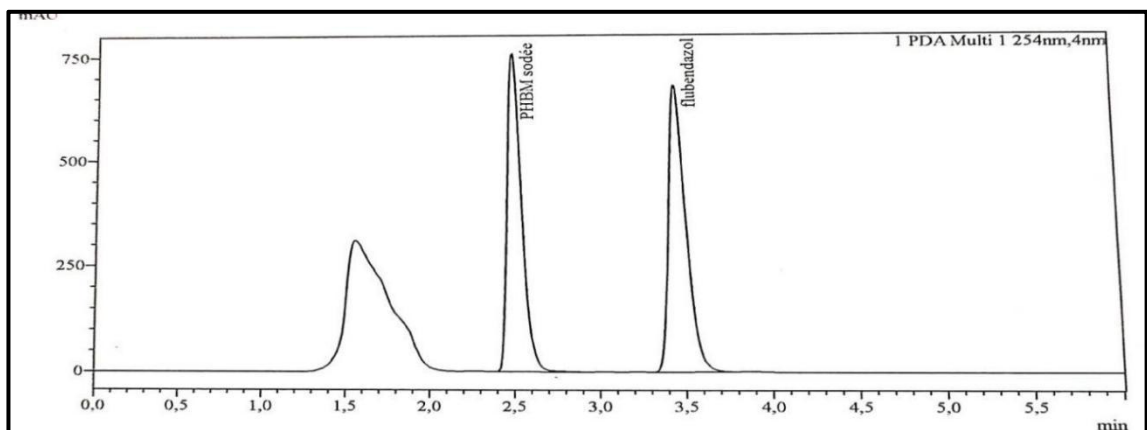


Figure 23 : chromatogramme de dosage du conservateur (Standard 1).

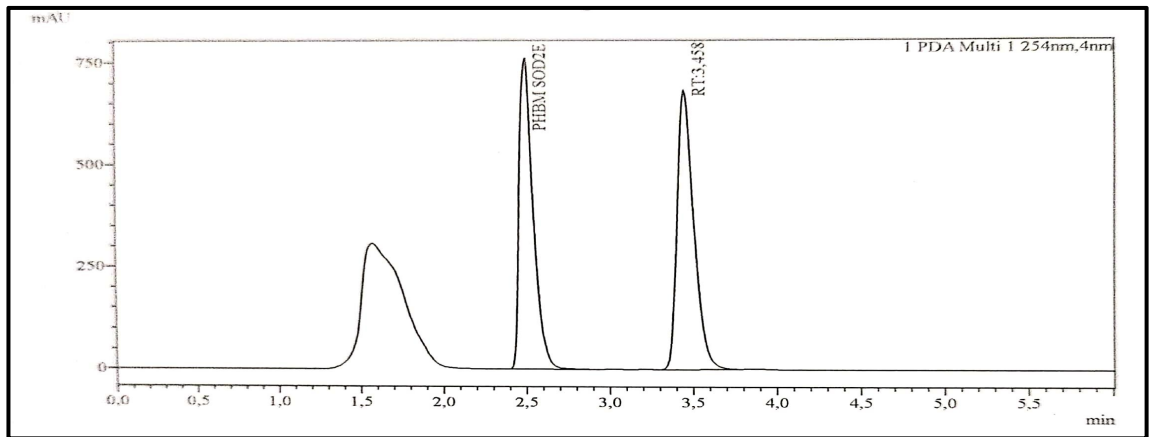


Figure 24 : chromatogramme de dosage du conservateur (Standard 2).

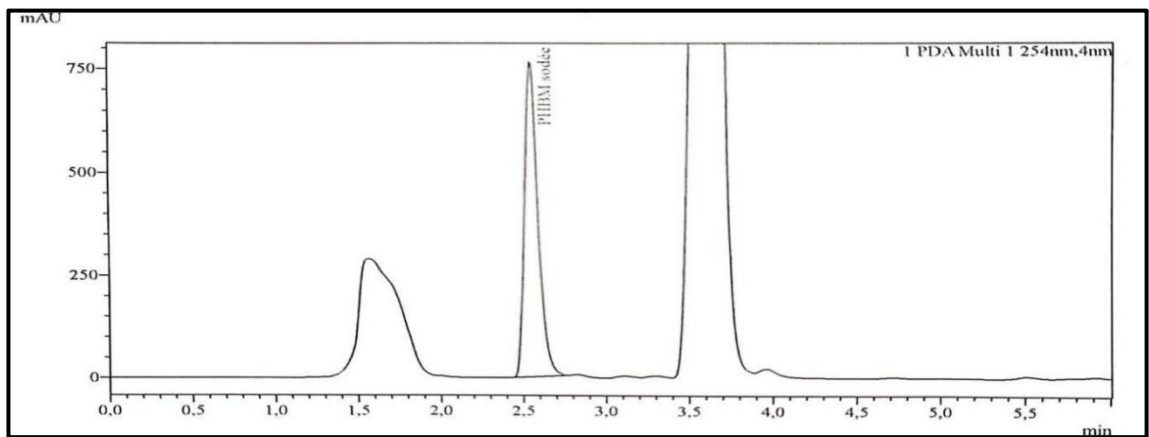


Figure 25 : chromatogramme de dosage du conservateur (Essai 1).

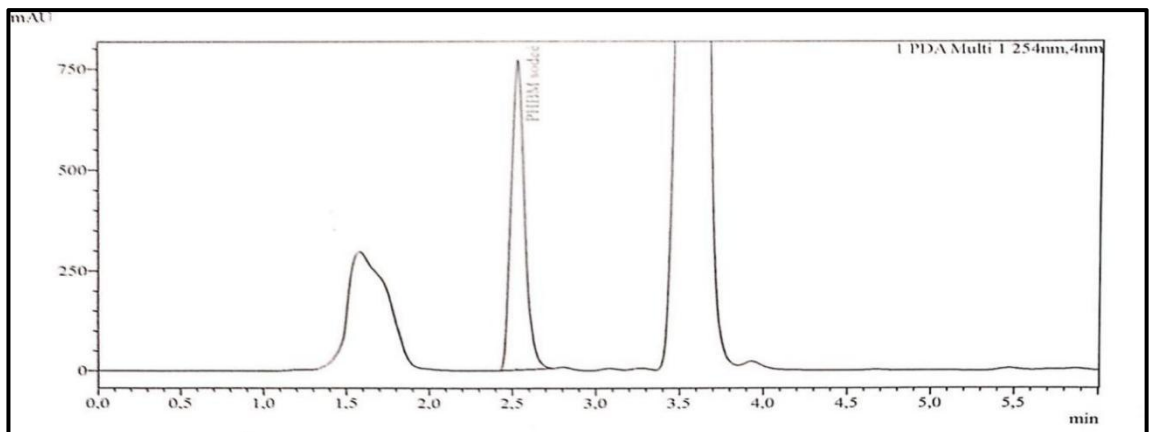


Figure 26 : chromatogramme de dosage du conservateur (Essai 2).

Le tableau 31 (ci-dessous) récapitule les temps de rétention et les surfaces des standards et des essais permettant l'identification du PHBM sodé.

Tableau 31 : temps de rétention des standards et des essais pour l'identification du PHBM sodé.

Désignation	Temps de rétention (min)	Surface
STD1 inj1	2,502	4379183
STD1 inj2	2,503	4377406
STD1 inj3	2,504	4374283
STD1 inj4	2,503	4373935
STD1 inj5	2,504	4369634
STD1 inj6	2,504	4369261
STD2	2,503	4387803
E1-1	2,543	4355555
E1-2	2,521	4327710
E2-1	2,504	4439848
E2-2	2,505	4443574

D'après les chromatogrammes des solutions essais (figures 25 et 26, ci-dessus) qui ont été comparés avec le chromatogramme du 1^{er} et du 2^{ème} standard (figures 23 et 24, ci-dessus) et les résultats du tableau 31 (ci-dessus) ; on en déduit que le temps de rétention des essais est très proche de celui des deux standards et ils ont également la même taille (surface des pics). Donc, on conclut que les résultats obtenus confirment l'identité du conservateur dans la suspension.

Les résultats de dosage du conservateur « PHBM sodé » sont mentionnés dans le tableau 32 (ci-dessous).

Tableau 32 : résultats de dosage du PHBM sodé dans le produit fini.

Test	Lecture	Norme	Conformité
Dosage du conservateur par HPLC	RSD : 0,09%	≤ 2%	Conforme
	Recouvrement (STD2) : 100,317%	[98-102]%	
	Facteur de symétrie : Inj1 = 1,393 Inj2 = 1,385 Inj3 = 1,383 Inj4 = 1,386 Inj5 = 1,378 Inj6 = 1,383	< 2	
	% PHBM sodé : E1 = 95,18% E2 = 97,39% Moy = 96,30%	[90-110]%	

Les résultats du tableau 32 affirment que le RSD et le facteur de symétrie s'accordent aux normes de la pharmacopée européenne 6^{ème} édition. Ce qui confirme la conformité du système.

Le résultat du recouvrement (100,317%) est compris dans l'intervalle [98-102]% et confirme la conformité de la répétabilité de la préparation.

Le résultat du pourcentage de conservateur est de 96,3%. Cette valeur appartient à l'intervalle [90-110]% de la norme citée dans la pharmacopée européenne 6^{ème} édition. Donc on conclut que la teneur de FLUVERMI 2g/100ml en conservateur est conforme.

1.1.6. Dosage des impuretés dans FLUVERMI 2g/100ml

Après avoir effectué le dosage des impuretés dans le produit fini par HPLC, les chromatogrammes obtenus sont comme suit :

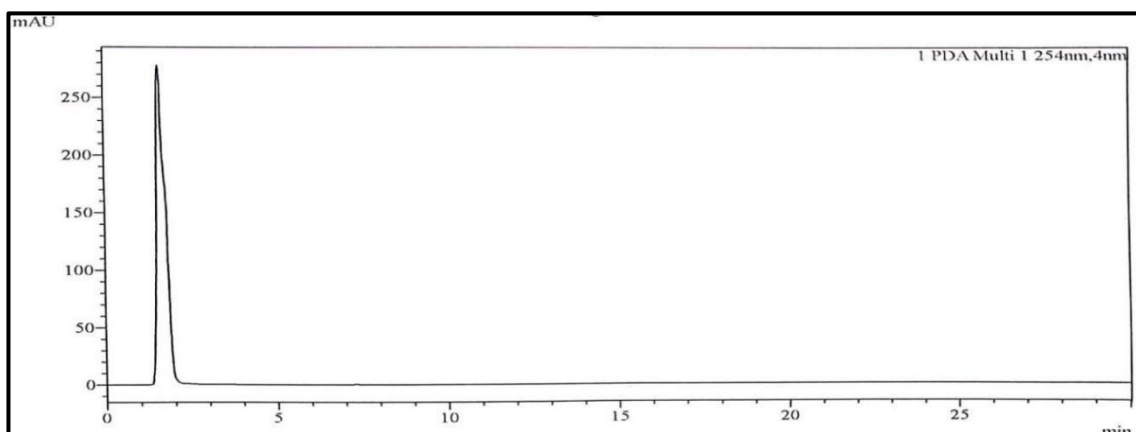


Figure 27 : chromatogramme de dosage des impuretés (Blanc).

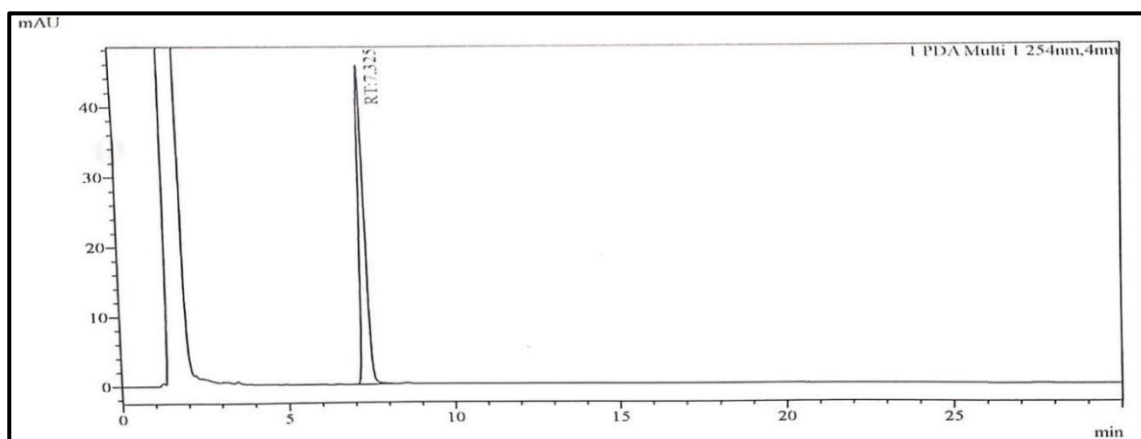


Figure 28 : chromatogramme de dosage des impuretés (Standard 1).

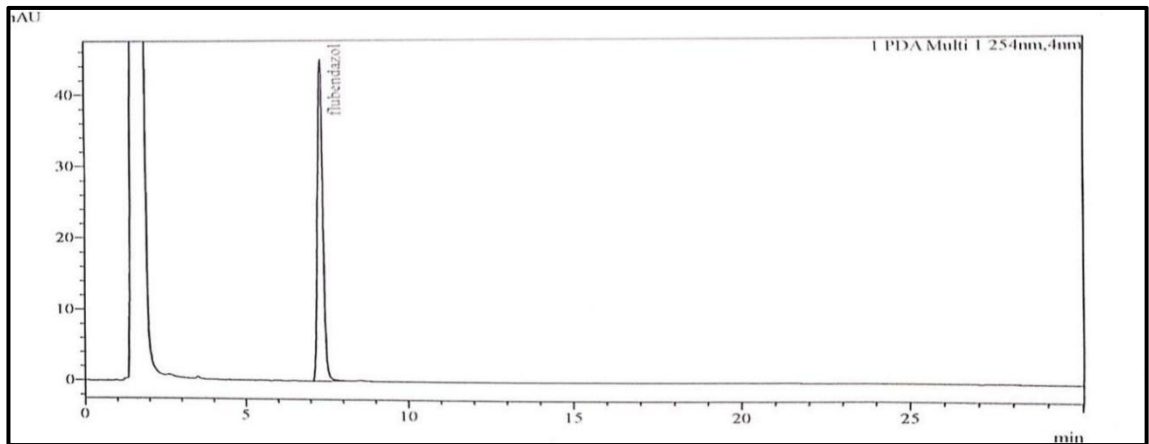


Figure 29 : chromatogramme de dosage des impuretés (Standard 2).

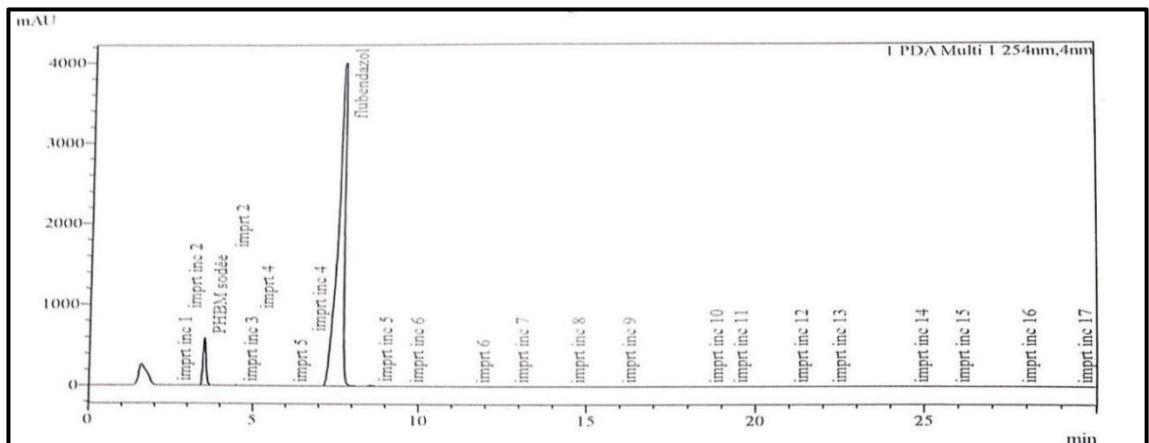


Figure 30 : chromatogramme de dosage des impuretés (Essai 1).

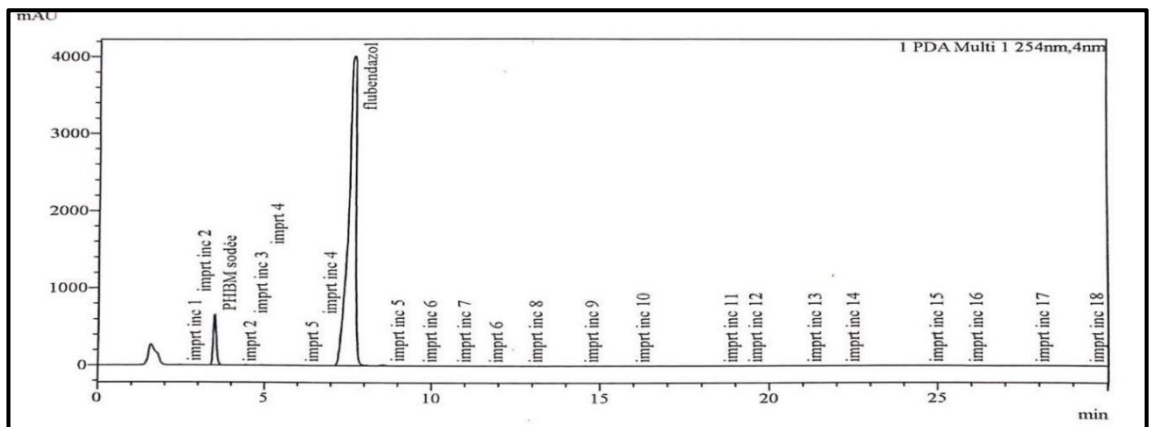


Figure 31 : chromatogramme de dosage des impuretés (Essai 2).

Le tableau 33 (ci-dessous) présente les temps de rétention des standards et du PA pour qu'il n'y ait pas de confusion entre le TR du PA et celui des impuretés.

Tableau 33 : temps de rétention des standards et du PA.

Désignation	Temps de rétention (min)	Surface
STD1 inj1	7,311	518611
STD1 inj2	7,315	522503
STD1 inj3	7,319	521012
STD1 inj4	7,324	521871
STD1 inj5	7,322	522501
STD1 inj6	7,325	522192
STD2	7,324	510483
E1-1	7,634	55846108
E1-2	7,634	55728346
E2-1	7,664	63026484
E2-2	7,664	62992159

Le tableau 34 (ci-dessous) montre les temps de rétention théorique des impuretés connues et le tableau 35 (ci-dessous) présente les temps de rétention de celles détectées ; (voir calcul détaillé dans l'annexe 2).

Tableau 34 : temps de rétention théorique des impuretés connues.

Impureté connue	Essai	Temps de rétention	Impureté connue	Essai	Temps de rétention
Imp1	E1	3,359	Imp4	E1	4,962
	E2	3,372		E2	4,982
Imp2	E1	3,970	Imp5	E1	6,031
	E2	3,985		E2	6,055
Imp3	E1	4,886	Imp6	E1	11,222
	E2	4,905		E2	11,266

Tableau 35 : temps de rétention et surface des impuretés connues détectées.

Impureté connue	Essai	Temps de rétention	Surface	Impureté connue	Essai	Temps de rétention	surface
Imp1	E1	/	/	Imp4	E1	4,919	23460
	E2	/	/		E2	4,922	23271
Imp2	E1	4,102	7927	Imp5	E1	5,979	40635
	E2	4,104	7798		E2	5,982	45942
Imp3	E1	/	/	Imp6	E1	11,480	8237
	E2	/	/		E2	11,480	9227

Les résultats de dosage des impuretés connues et inconnues sont illustrés dans le tableau 36 (ci-dessous).

Tableau 36 : résultats de dosage des impuretés connues et inconnues.

Test	Lecture	Norme	Conformité
Dosage des impuretés par HPLC	RSD : 0,29%	≤ 2%	Conforme
	Recouvrement (STD2) : 98,289%	[98-102]%	
	Facteur de symétrie : Inj1 = 1,148 Inj2 = 1,153 Inj3 = 1,150 Inj4 = 1,150 Inj5 = 1,151 Inj6 = 1,151	< 2	
	% des impuretés connues : Imp1 = / Imp2 = 0,016 Imp3 = / Imp4 = 0,048 Imp5 = 0,083 Imp6 = 0,017	< 1%	
	% des impuretés inconnues : E1 (17 imp inconnues) = 0,721%	< 3%	

La comparaison effectuée entre les chromatogrammes des essais (figures 30 et 31, ci-dessus) et celle des standards (figures 28 et 29, ci-dessus) montre l'absence de l'impureté connue 1 et 3 et la présence des quatre autres impuretés connues (2, 4, 5 et 6) à des pourcentages de 0,016 ; 0,048 ; 0,083 et 0,017, respectivement. Ces résultats ne dépassent pas le pourcentage exigé par la norme (1%).

En ce qui concerne les impuretés inconnues, 17 sont détectées dans le premier essai et 18 dans le deuxième. Leur présence est due soit à la dégradation du PA soit à celle des excipients. Le total de ces impuretés inconnues est de 0,772%. Ce résultat ne dépasse pas le pourcentage exigé par la norme (3%).

Selon les pourcentages des impuretés connues et inconnues et selon les normes exigées par la pharmacopée européenne 6^{ème} édition, on conclut que FLUVERMI 2g/100ml est conforme et c'est ce qui confirme la pureté du produit.

1.2. Contrôle microbiologique de FLUVERMI 2g/100ml produit fini

L'analyse microbiologique de la suspension buvable FLUVERMI 2g/100ml produit fini a pour but la vérification de sa conformité. L'absence de contamination microbiologique signifie une stérilité du produit et indique qu'il est conforme et de bonne qualité hygiénique ; le tableau 37 (ci-dessous) montre les résultats de tests microbiologiques, obtenus après l'incubation des boîtes ensemencées.

Tableau 37 : observation des boîtes de Pétri après leurs incubations.

Test	Essai 1	Essai 2	Témoin
Dénombrement des germes aérobies mésophiles totaux			
Dénombrement des levures et moisissures			
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>			

Le tableau 38 (ci-dessous) montre les résultats du contrôle microbiologique du FLUVERMI 2g/100ml (produit fini).

Tableau 38 : résultats du contrôle microbiologique du FLUVERMI 2g/100ml.

Test	Résultats	Normes	Conformité
Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux	00 UFC / g	$\leq 10^2$ UFC / g	Conforme
Dénombrement des levures et moisissures totaux	00 UFC / g	$\leq 10^1$ UFC / g	Conforme
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Absence / g	Absence / g	Conforme

L'observation effectuée indique une absence de germes dans les 3 boîtes témoin cela signifie que les milieux utilisés sont stériles et aptes à l'utilisation pour les différents tests de conformité du FLUVERMI 2g/100ml.

D'après les résultats obtenus, aucune croissance n'est enregistrée. Ce qui signifie une absence totale de germes viables totaux, de levures et de moisissures, de même pour les germes pathogènes recherchés (*E. coli*). Ces résultats répondent aux normes exigées par la pharmacopée européenne 10^{ème} édition. Ils confirment que le produit fini FLUVERMI 2g/100ml est de bonne qualité microbiologique et apte à la consommation humaine.

L'efficacité de la désinfection du matériel et des locaux ; l'absence de contamination au cours du processus de fabrication et du prélèvement des échantillons ; l'absence des impuretés dans les matières premières et le respect rigoureux des bonnes pratiques d'hygiène sont des facteurs déterminant de la qualité microbiologique du produit testé.

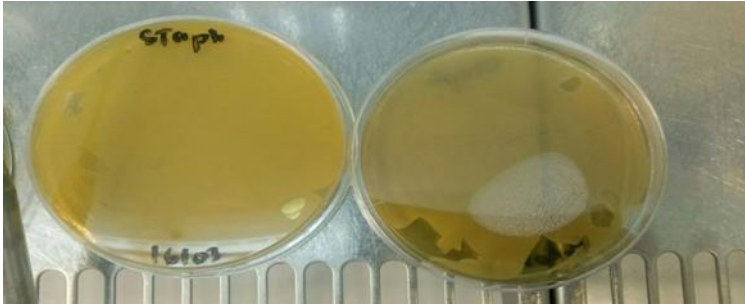
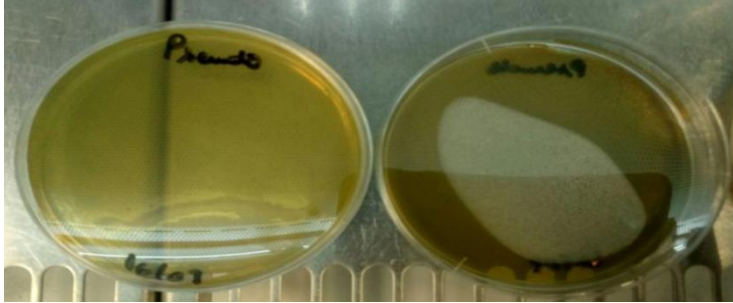

2. Interprétation de la validation des milieux de culture

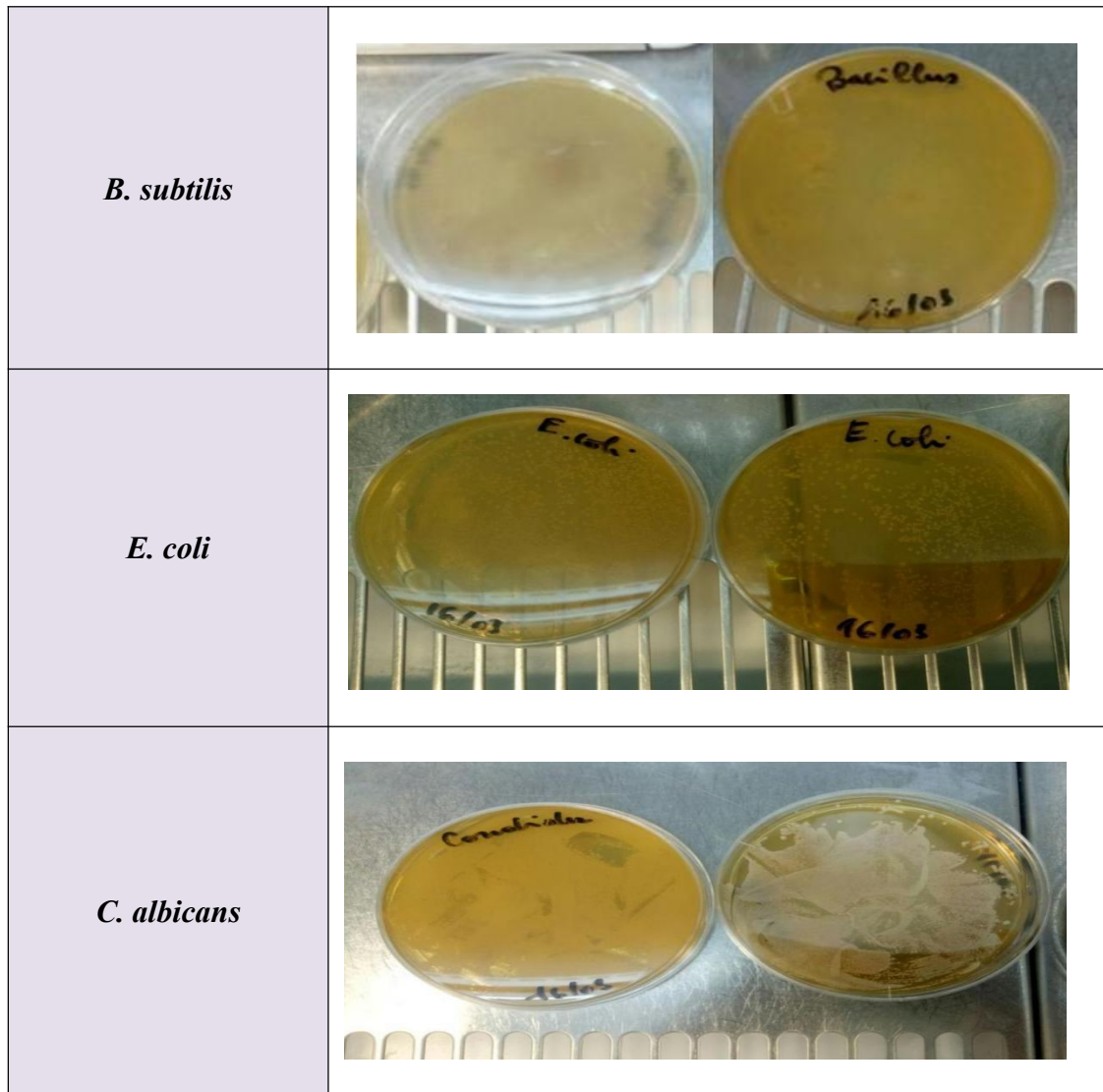
L'approche de validation des milieux de culture est repérée aux normes exigées par la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

2.1. Repiquage des souches

Les résultats de repiquage des souches sur milieux SDA et TSA pour la validation des milieux de cultures sont représentés dans le tableau 39 (ci-dessous).

Tableau 39 : résultats de repiquage des souches sur milieux SDA et TSA après leur incubation.

Souches microbiennes	Résultats après incubation
<i>S. aureus</i>	
<i>P. aeruginosa</i>	
<i>A. brasiliensis</i>	



D'après les résultats obtenus, une croissance des germes ensemencés est observée dans chacun des milieux (TSA et PDA). Les souches ensemencées sont donc pures et valables pour une utilisation ultérieure.

2.2. Validation des milieux de culture

2.2.1. Choix de dilution adéquate pour la validation des milieux

La lecture se fait grâce au compteur de colonies afin de choisir les boîtes ayant la concentration recherchée en UFC (figure 32, ci-dessous).

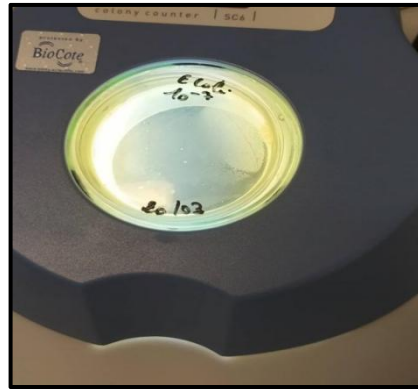


Figure 32 : comptage de colonies d'*E. coli* sur la gélose nutritive.

Selon la pharmacopée européenne 10^{ème} édition, les dilutions retenues sont celles qui donnent des boîtes avec un nombre de colonies ≤ 100 . Le tableau 40 (ci-dessous) montre les dilutions adéquates utilisées.

Tableau 40 : choix de dilution adéquate selon le comptage de colonies sur GN.

Souche microbienne	<i>S. aureus</i>	<i>p. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. brasiliensis</i>	<i>C. albicans</i>
Dilution	10^{-7}	10^{-8}	10^{-5}	10^{-8}	10^{-6}	10^{-5}
UFC	92	93	94	93	90	91

2.2.2. Vérification des performances

La fertilité des milieux est confirmée par la croissance des germes et l'inhibition des germes indésirables en cas de milieux sélectifs.

Selon les normes indiquées par la pharmacopée européenne 10^{ème} édition, le nombre de colonies cultivées doit être équivalent à la quantité inoculée (100 germes) ; où la croissance ne doit pas différer de plus d'un facteur de 2 de la valeur initiale ($50 < \text{UFC} < 200$). L'interprétation du nombre d'UFC dénombré est indiquée dans le tableau 41 (ci-dessous).

Tableau 41 : interprétation du facteur de deux.

Nombre d'UFC dénombré	Interprétation
< 50	Milieu peu ou pas fertile et ne peut pas être utilisé pour les essais.
50 à 200	Milieu adéquat pour les essais.

❖ Milieu liquide aux peptones de caséine de soja (TSB)

Les résultats obtenus après l'incubation des souches de référence ensemencées sur le milieu TSB pour le contrôle de fertilité sont indiqués dans le tableau 42 (ci-dessous).

Tableau 42 : résultats du test de fertilité du milieu TSB.

Souches	Croissance	observation	Norme	Conformité
<i>S. aureus</i>	+	Trouble et opacité bien observés.	Trouble et opacité bien observés.	Conforme
<i>P. aeruginosa</i>				
<i>B. subtilis</i>				

D'après les résultats obtenus, un trouble et une opacité sont bien observés pour chacune des souches (*S. aureus*, *P. aeruginosa* et *B. subtilis*) ensemencées dans le milieu TSB. Ce qui traduit une bonne croissance de ces germes dans ce milieu. De ce fait, le milieu TSB est fertile et adéquat pour les essais.

❖ Milieu gélosé aux peptones de caséine de soja (TSA)

Le tableau 43 (ci-dessous) représente les résultats d'ensemencement des souches de référence sur le milieu TSA pour le contrôle de sa fertilité.

Tableau 43 : résultats du test de fertilité du milieu TSA.

Souches	Croissance	Comptage (UFC)	Norme (UFC)	conformité
<i>S. aureus</i>	+	162	[46 – 182]	conforme
<i>P. aeruginosa</i>		170		
<i>B. subtilis</i>		151		
<i>C. albicans</i>		157		
<i>A. brasiliensis</i>		145		

D'après les résultats du tableau 43, une croissance positive est observée pour tous les germes ensemencés et leur nombre UFC est compris entre 46 et 182 (il ne dépasse pas la limite du facteur 2). Il répond donc aux normes exigées par la pharmacopée européenne 10^{ème} édition. Ce milieu TSA est fertile et adapté pour les analyses microbiologiques.

❖ Milieu liquide MacConkey (MCB)

Les résultats obtenus après l'incubation des souches de référence ensemencées sur les milieux MCB pour le contrôle de fertilité sont indiqués dans le tableau 44 (ci-dessous).

Tableau 44 : résultats du test de fertilité du milieu MCB.

Souches	Croissance	Observation	Norme	conformité
<i>S. aureus</i>	-	Absence de trouble	Absence de trouble	Conforme
<i>E. coli</i>	+	Trouble bien observé	Trouble bien observé	

Selon les résultats obtenus, un trouble bien distinct est noté dans le milieu MCB ensemencé par *E. coli*. Cela est expliqué par la croissance du germe suscité et il en résulte donc que le milieu MCB est fertile pour *E. coli*.

Par contre, ce trouble est absent dans le même milieu ensemencé par *S. aureus* ; signifiant ainsi qu'il n'y a pas eu de croissance du germe et que ce milieu permet son inhibition.

On en déduit que le milieu MCB est fertile et sélectif.

❖ Milieu gélosé MacConkey (MCA)

Les résultats de l'incubation des souches de référence ensemencées sur les milieux MCA pour le contrôle de sa fertilité ; sont indiqués dans le tableau 45 (ci-dessous).

Tableau 45 : résultats du test de fertilité du milieu MCA.

Souches	Croissance	Comptage (UFC)	Norme (UFC)	Observation	Conformité
<i>E. coli</i>	+	165	[46-186]	Virage de couleur du milieu en rouge rosâtre.	conforme

Le virage de couleur du milieu est expliqué par la fermentation du lactose effectuée par *E. coli* et aussi l'aspect des colonies observées indique que la croissance n'a concerné que le germe *E. coli* ; la culture est donc pure.

Le comptage a donné 165 UFC, il est ainsi conforme à la norme indiquée par la pharmacopée européenne 10^{ème} édition. Ce milieu est fertile et sélectif.

❖ Milieu Sabouraud dextrosé gélosé (SDA)

Le tableau 46 (ci-dessous) représente les résultats du contrôle de fertilité du milieu SDA.

Tableau 46 : résultats du test de fertilité du milieu SDA.

Souches	Croissance	Comptage (UFC)	Norme (UFC)	Observation	Conformité
<i>C. albicans</i>	+	138	[45-180]	Des colonies de couleur blanche à crème.	conforme
<i>A. brasiliensis</i>		131		Des colonies poudreuses à granuleuses, duveteuses, de teinte noirâtre, le revers est incolore à jaune.	

L'aspect des colonies observées (colonies de couleur blanche à crème dans le milieu SDA ensemencé par *C. albicans* et colonies poudreuses à granuleuses, duveteuses, de teinte noirâtre, avec un revers incolore à jaune dans le milieu SDA ensemencé par *A. brasiliensis*) indique une croissance convenable des germes suscités et que les cultures sont pures.

Le comptage a donné 165 UFC, il est ainsi conforme à la norme indiquée par la pharmacopée européenne 10^{ème} édition. Ce milieu est fertile pour les levures et les moisissures



Conclusion



La qualité du processus de fabrication du médicament est primordiale pour la santé publique et constitue une garantie pour une relation de confiance avec le consommateur.

Ce travail avait comme objectif de contrôler la qualité de la suspension buvable FLUVERMI 2g/100ml (produit fini), ainsi que les étapes de validation des milieux de culture utilisés dans l'analyse microbiologique ; vu son intérêt dans l'assurance de la bonne qualité du produit et la fiabilité des résultats.

L'issue de ce travail a montré une conformité du produit fini FLUVERMI 2g/100ml et des milieux de culture validés, avec les normes de la pharmacopée européenne 6^{ème} et 10^{ème} édition.

Face à l'apparition et la propagation de nouveaux germes méconnus, les services de contrôle sont incités à plus de rigueur afin d'obtenir des produits pharmaceutiques sans danger.

Et devant la cherté de la molécule princeps, l'Algérie (un pays à forte démographie) est appelée à promouvoir l'industrie pharmaceutique ; en l'occurrence la fabrication des génériques dans le but de faire accéder une plus grande couche sociale à des thérapies médicamenteuses.



Références

bibliographiques



A

Aiache, J.M., Aiache, S., Renoux, R., Cohen, Y.P., 2001. Initiation à la connaissance du médicament. Masson, Paris, France.

Aiache, J.M., Beyssac, E., Cardot, J.M., Hoffart, V., Renoux, R., 2008. Initiation à la connaissance du médicament. Elsevier Masson, Paris, France.

Aissaoui, N., 2020. The Algerian pharmaceutical market; specifics and characteristics. *Revue des Etudes et Recherches en Logistique et Développement* 1, 57.

Andre-Pontier, L., 2018. Histoire de la Pharmacie: Origines, Moyen Age, Temps Modernes. Creative Media Partners, LLC.

Association française des enseignants de parasitologie et mycologie., 2019. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, 6^{ème} éd, Les référentiels des collèges. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.

Aubry, P., Gaüzère, B.A., 2021. Parasitoses digestives dues à des nématodes 16.

B

Baron, S., 1996. Medical microbiology, 4^{ème} éd. Université de Texas Medical Branch at Galveston, Texas.

Baricault, A., 2015. Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage. HAL 88.

Baude, C., 2009. Bonnes pratiques de fabrication, Bulletin officiel N o 2009/9 bis Fascicule spécial. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, bureau de la politique documentaire, Paris, France.

Benouis, A., Bekkouche, Z., Benmansour, Z., 2013. Etude épidémiologique des parasitoses intestinales humaines au niveau du C.H.U. d'Oran. *International Journal of Innovation and Applied Studies* 36, 613-620.

Bensegueni., 2010. Cour : la galénique. Université Mentouri Constantine. Département des sciences vétérinaires, Khroub, Constantine, Algérie.

Bonnet, P.A., 2007. Contrôle de qualité des médicaments 36.

Boubekri, C., 2020. Cour : Pharmacologie thérapeutique. Université de Biskra, Algérie.

Boulanger, T., 2014. Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration 97.

Bourée, P., 2018. Parasitoses intestinales infantiles. Perfectionnement en Pédiatrie. Elsevier Masson, Paris, France 1, 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.perped.2018.10.003>

Bourée, P., 2013. Développement et Santé | Oxyuroses infantiles. Consultation des Maladies Parasitaires. Institut Alfred Fournier Paris, France.

Bourouba, N., 2020. Généralités sur la pharmacologie. Université Ferhat Abbas, Setif 19.

Briouat, I., 2019. Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop «Sulpuren». (Thèse de master). Université des Frères Mentouri, Constantine, Algérie 94.

Bush, A.O., Holmes, J.C., 1986. Intestinal helminths of lesser scaup ducks: an interactive community. *Canadian Journal of Zoology* 64, 142–152. <https://doi.org/10.1139/z86-023>



Calop, J., Limat, S., Fernandez, C., 2012. Pharmacie Clinique et Thérapeutique. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, France.

Cardenas, J., Rossant, L., Rossant-Lumbroso, J., 2018. Ankylostomiase. Doctissimo.

Caruba, T., Jaccoulet, E., 2015. Pharmacologie et thérapeutiques : UE 2.11, 2^{ème} éd. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, France.

Clère, N., Faure, S., Guerriaud, M., 2014. Bases fondamentales en pharmacologie: Sciences du médicament. Elsevier Health Sciences, France.

D

Dangoumau, J., 2006. Pharmacologie Générale. Université. Victor Segalen Bordeaux 2. Département de Pharmacologie, France.

Diop, M., 2017. Généralités sur les médicaments, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHI Poissy-St-Germain, France.

E

Ernoul, R., 2010. Le grand livre de la qualité: management par la qualité dans l'industrie, une affaire de méthodes. AFNOR, La Plaine-Saint-Denis, France.

F

Fatmi, S., 2016. Procèdes pharmaceutiques. Université A. Mira – Bejaia. Faculté de Technologie. Département de Génie Procédés 56, Algérie.

Faure, S., Mascret, C., Lagarce, F., Harousseau, J. L., 2011. Initiation à la Connaissance du Médicament UE6. Ellipses, Paris, France.

Feigenbaum, A.V., 1991. Total Quality Control, Revised (Fortieth Anniversary Edition), McGraw-Hill Companies. Princeton, New jersey, États-Unis.

Feinberg, M., 2001. L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques, 2^{ème} éd. Tec & doc, Paris, France.

G

Gachout, L., 2018. Les facteurs de la compétitivité des médicaments génériques en Algérie : cas du groupe Saidal 16.

Gazengel, J. M., Orecchioni, A.M., 2013. Le préparateur en pharmacie, 2^{ème} éd, Guide théorique et pratique. Tec & doc Lavoisier, Paris, France.

Geissler, J., 2015. Principes clés de pharmacologie. EUPATI Toolbox.

Gharbi, M., 2017. Ordonnance et règle de prescription des médicaments. Département de Médecine 2. Université de Sherbrooke, Canada.

Ghout, T., 2015. Maîtrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle. Faculté de Pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier, France.

Giesen, E., 2018. Introduction à la Démarche Qualité et Norme ISO 9001 : Une Culture Managériale Appliquée à La Recherche, Didactiques. IRD Éditions, Marseille, France 17–19.

Gosling, P.J., 2019. Dictionary Of Parasitology, 5^{ème} éd. CRC Press, Taylor & Francis Group.

Gozzi, H., Sahnoun, Z., Hammami, S., Hakim, A., Ben Mahmoud, L., Zenazen, A., Zeghal, K.M., 2019. Les essais de bioéquivalence : concepts et paramètres d'évaluation. Université de Sfax, Tunisie.



Hammoumi, M., 2002. Bonne pratique de fabrication. Université Cheikh Anta Diop De Dakar, Sénégal.

Helali, 1994. Pharmacologie: Fondamentale et clinique à l'usage des étudiants en médecine. AbeBooks Seller Since.

Heymann, D.L., 2008. Control of communicable diseases manual. American Public Health Association.

Hir, A.L., Chaumeil, J.C., Brossard, D., 2011. Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9^{ème} éd. Elsevier Masson, France.

Holland, C.V., 2010. Gastrointestinal Nematodes Ascaris, Hookworm, Trichuris, and Enterobius, in: Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. John Wiley & Sons.

Homobono, N., Bove, R., 2017. Products at the borderline. Les Tribunes de la santé 55, 29–36.

Hubérac, J.P., 2001. Guide des méthodes de la qualité: choisir et mettre en oeuvre une démarche qualité qui vous convienne dans l'industrie ou les services, 2^{ème} éd. Maxima, Paris.

Q

Laouar, I., Kara Mostefa, R., 2020. Rapport de Mémoire de Fin de cycle Processus de production, contrôle qualité et étude de stabilité du comprimés forme sèche « Zanidip 10 mg » (Thèse de master). Université Frère Mentouri, Constantine, Algérie 108.

Le Hir, A., 2001. Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Abrégés de pharmacie. Masson, Paris, France.

Le Hir, A., Chaumeil, J.C., Brossard, D., 2009. Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9^{ème} éd. Elsevier Masson, Paris, France.

Leclerc, J., Blais, C., Guénette, L., Poirier, P., 2016. Médicaments génériques et médicaments originaux. Perspective infirmière: Revue officielle de l'ordre des infirmières et infirmiers du Québec 13, 39–46.

Lesne, M., Paul M., 2019. Pharmacologie generale. Université de Mons. Faculté de Pharmacie et de Sciences Biomédicales, Belgique.

M

Margerand, J., Gillet-Goinard, F., 2006. Manager la qualité pour la première fois. Conseil pratique : diagnostic, plan d'action, certification ISO 9001. Eyrolles, Paris, France.

Mesrane, H., Terrai, O., 2019. Rapport de Mémoire de Fin de cycle Production et Contrôle qualité d'une forme sèche, comprimé générique antidiabétique « Glimépiride 2mg ». (Thèse de master). Université Frère Mentouri Constantine, Algérie 128.

Michael, N., 2017. Pharmacologie médicale, 6^{ème} éd. De Boeck supérieur, Louvain-la-Neuve Paris, France.

Miri, F., 2014. Enregistrement d'un médicament générique fabriqué en Algérie. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen. Faculté de Technologie. Département de Pharmacie Industrielle 63.

Mohiuddin, A.K., 2019. Pharmaco-economics: the cost of health. Pharma Tutor. Dhanmondi, Dhaka, Bangladesh.

Moulin, M., Coquerel, A., 2002. Pharmacologie, 2^{ème} éd. Abrégés connaissances et pratique. Masson, Paris, France.

Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Landry, M.L., Pfaller Washington, M.A., 2007. Manual of Clinical Microbiology, 9^{ème} éd. ASM Press.

W

Nicolas, X., Chevalier, B., Simon, F., Klotz, F., 2002. Traitement des parasitoses intestinales (amibiase et mycoses exclues). Encyclopédie médico-chirurgicale.

O

Ostan, I., 2009. Perception du médicament générique dix ans après le droit de substitution : enquête auprès de pharmacien d'officine et de patients en Haute-Garonne. Université Toulouse III-Paul Sabatier. Faculté des science pharmaceutiques, France.

Ounas, 2016. Méthodes pharmacopées. Faculté de médecine d'Alger. Département de Pharmacie. Laboratoire de chimie analytique 13.

P

Pearson, R.D., 2020. Ascariodiose - Infections. Le manuel MSD Version pour professionnels de la santé.

Piquard, L., 2017. Le devenir du médicament dans l'organisme : un voyage en plusieurs étapes. Actusoins - infirmière, infirmier libéral actualité de la profession.

Pharmacopée Européenne. 5^{ème} édition. (2001).

Pharmacopée Européenne. 6^{ème} édition. (2008).

Pharmacopée Européenne. 8^{ème} édition. (2013).

Pharmacopée Européenne. 9^{ème} édition. (2017).

Pharmacopée Européenne. 10^{ème} édition. (2019).

R

Rayneau, A., 2010. Comparaison de la Réglementation Européenne et Américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament (hors génériques, homéopathie, médicaments orphelins, médicaments biologiques). Université Henri Poincare. Nancy 1 188.

Remington, J.P., Gennaro, A.R., 1990. Remington's pharmaceutical sciences, 18^{ème} éd. Mack Publishing Company 2,2000. Easton, États-Unis.

W

Wehrlé, P., 2012. Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique, 2^{ème} éd, Collection études et diplômes en pharmacie. Maloine, Paris, France.

Sites web :

Anonyme 1, 2021. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare – European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Disponible sur : <https://www.edqm.eu/en/> (accessed 25.03.22).

Anonyme 2, 2022. Figure et notice de Fluvermi 2g/100 ml. Disponible sur : <https://www.upc.dz/Produits/fluvermi-2g-100-ml/> (accessed 20.05.22).

Anonyme 3, 2020. Notice patient - FLUVERMAL 2 POUR CENT, suspension buvable. Base de données Publique des médicaments. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=68636624> (accessed 20.05.22).

Anonyme 4, 2022. Flubendazol. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/35802> (accessed 20.05.22).

Anonyme 5, 2007. Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques LNCPP. Disponible sur : <https://www.gazettelabo.info/archives/publics/2007/11lncpp.htm> (accessed 12.05.22).

Anonyme 6, 2019. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/> (accessed 03.04.22).

Anonyme 7, 2020. HPLC Overview. JASCO Inc. Disponible sur : <https://jascoinc.com/products/chromatography/hplc/> (accessed 02.05.22).

Anonyme 8, 2015. Comment trouver le facteur de dilution. Disponible sur : <http://www.commenttrouver.fr/comment-trouver-le-facteur-de-dilution.html> (accessed 21.05.22).



Résumés



Un produit à usage médicamenteux a des propriétés prophylactiques et curatives ; ainsi donc il doit obéir à des exigences fondamentales telles que la qualité, l'efficacité, la pureté, l'identité et la sûreté. Sa mise en circulation est soumise impérativement au contrôle de qualité ; celui-ci est essentiel et indispensable pour procurer une sécurité d'emploi. L'objectif de ce travail consiste à suivre les étapes de contrôle qualité physico-chimiques et microbiologiques de la suspension buvable FLUVERMI 2g/100ml, fabriquée par l'entreprise pharmaceutique UPC, dans le but de vérifier sa conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne 6^{ème} et 10^{ème} édition, ainsi que le suivi du processus de validation des milieux de culture avant leur utilisation afin d'obtenir des milieux de bonne qualité et de veiller à leur conformité. Plusieurs analyses physico-chimiques sont effectuées sur le produit fini à savoir : l'aspect, l'uniformité de doses, la mesure du pH, la densité et le dosage du PA, du conservateur et des impuretés par HPLC. Les résultats obtenus ont montré une compatibilité avec les normes de la pharmacopée européenne 6^{ème} édition, ce qui affirme une bonne qualité physico-chimique du produit. En ce qui concerne le contrôle microbiologique, il est effectué en parallèle sur le produit fini et les résultats ont révélé l'absence d'*E. coli*. Une validation des milieux de culture est également effectuée afin de contrôler leur fertilité, sélectivité et stérilité ; et les résultats obtenus sont en concordance avec les exigences de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition. Au final, les résultats du cheminement de tout le processus d'analyses ont montré que la suspension buvable FLUVERMI 2g/100ml est de bonne qualité pharmaceutique et que les milieux de culture utilisés dans l'analyse microbiologique sont conformes aux critères d'acceptation.

Mots-clés : FLUVERMI 2g/100ml, suspension buvable, UPC, pharmacopée européenne, contrôle qualité, validation des milieux de culture.

A medicinal product has prophylactic and curative properties; therefore, it must respond to the fundamental requirements such as quality, efficiency, purity, identity and safety. Its commercial release requires quality control, which is essential and mandatory to ensure safety of use. The objective of this work is to follow the phases of physico-chemical and microbiological quality control of the oral suspension FLUVERMI 2g/100ml, manufactured by the pharmaceutical company UPC, in order to verify its conformity to the standards required by the European Pharmacopoeia 6th and 10th Edition, as well as the follow-up of the process of validation of the culture media before their usage, to obtain a good quality of media and ensure their compliance. Several physico-chemical analyses were applied to the final product, including: appearance, uniformity of dosage units, pH measurement, density and the dosage of active substance, preservative and impurities by HPLC. The obtained results showed a compatibility with the standards of the European Pharmacopoeia 6th Edition, which affirms a high physico-chemical quality of the product. As for the microbiological control, was realized in parallel on the final product and the results revealed the absence of *E. coli*. A validation of the culture media was also carried out in order to control their fertility, selectivity and sterility; and the obtained results are in concordance with the requirements of the European Pharmacopoeia 10th Edition. In the end, the results of the whole analysis process showed that FLUVERMI 2g/100ml oral suspension has a high pharmaceutical quality and that the culture media used in the microbiological analysis comply with the acceptance criteria.

Keywords: FLUVERMI 2g/100ml, oral suspension, UPC, European Pharmacopoeia, quality control, validation of culture media.

للمنتج الموجه للاستخدام الطبي خصائص وقائية وعلاجية ؛ لذلك يجب عليه الخضوع للمتطلبات الأساسية مثل الجودة ، الكفاءة ، النقاء و السلامة. تداوله يخضع بشكل ضروري لمراقبة الجودة ؛ وذلك لضمان سلامة استعماله.

إن الهدف من هذا العمل يكمن في اتباع مراحل التحقق من الجودة الفيزيوكيميائية و الميكروبيولوجية لدواء فلوفارمي 2غ/100مل (مستعلق للشرب عن طريق الفم) المصنع من طرف شركة الأدوية UPC ، بغرض التحقق من امتثالها للمعايير التي يتطلبها الإصدار السادس و العاشر من دستور الأدوية الأوروبي وكذلك مراقبة عملية التحقق من جودة أوساط الزرع قبل استخدامها من أجل ضمان توافقها.

يتم إجراء العديد من التحليلات الفيزيوكيميائية على المنتج النهائي وتكمن في : معاينة المظهر ، انتظام الجرعات ، قياس معدل الحموضة ، الكثافة ، معايرة المادة الفعالة ، الحافظ وكذلك الشوائب اعتمادا على اختبار HPLC.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها توافقا مع معايير الإصدار السادس من دستور الأدوية الأوروبي، والتي تؤكد جودة المنتج الفيزيوكيميائية و فيما يتعلق بالاختبار الميكروبيولوجي الذي تم تنفيذه بالتوازي حيث كشفت النتائج عن عدم وجود بكتيريا *E. coli*.

كما تم التحقق من جودة أوساط الزرع بهدف التأكد من خصوبتها ، انتقائيتها وعقمها ؛ والنتائج المتحصل عليها كانت متوافقة مع متطلبات الإصدار العاشر من دستور الأدوية الأوروبي.

في النهاية ، أظهرت نتائج مسار عملية التحليل بأكملها أن فلوفارمي 2غ/100مل (مستعلق للشرب عن طريق الفم) ذو جودة صيدلانية جيدة وكذلك أوساط الزرع المستخدمة في التحليل الميكروبيولوجي تتوافق مع معايير القبول.

الكلمات المفتاحية : فلوفارمي 2غ/100مل ، مستعلق للشرب عن طريق الفم ، UPC ، دستور الأدوية الأوروبي ، مراقبة الجودة ، التحقق من جودة أوساط الزرع.



Annexes



Annexe 1 : notice du FLUVERMI 2g/100ml.

FLUVERMI®Voie orale-suspension buvable Flubendazole
2 g/100ml

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament. Elle contient des informations importantes pour votre traitement.

Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

- Si vous avez besoin de plus d'informations et de conseils, adressez-vous à votre pharmacien.

- Si les symptômes s'aggravent ou persistent, consultez votre médecin.

- Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant grave, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

1. QU'EST-CE QUE FLUVERMI®, ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmaco thérapeutique :

ANTHELMINTHIQUES

Indications thérapeutiques :

FLUVERMI® est utilisé pour le traitement des infestations par certains vers, parasites du tube digestif: oxyure, ascaris, trichocéphale, ankylostome.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE FLUVERMI® ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament :

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Contre-indications :

Sans objet.

Précautions d'emploi ; mises en garde

spéciales :

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose (maladie héréditaire rare).

Interactions avec d'autres médicaments :

. Prise ou utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Interactions avec les aliments et les boissons :

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement :

Grossesse et allaitement :

Par prudence, sauf avis contraire de votre médecin, il est préférable d'éviter la prise de FLUVERMI® pendant la grossesse ou l'allaitement.

D'UNE FACON GENERALE, IL CONVIENT, AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT DE TOUJOURS DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MEDICAMENT.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines :

Sans objet.

Liste des excipients à effet notable :

saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique .

3. COMMENT PRENDRE FLUVERMI® ?

Posologie, Mode et voie(s) d'administration :

Posologie :

La posologie est identique chez l'enfant et chez l'adulte. Elle dépend du ver infestant:

• **Oxyure :** 1 cuillère-mesure en prise unique. La prise sera renouvelée 15 à 20 jours plus tard afin d'éliminer totalement toute infestation.

Des mesures d'hygiène rigoureuses corporelles (nettoyage des ongles, etc...) et vestimentaires doivent accompagner le traitement pour

éliminer le risque de réinfestation.

• **ascaris, trichocéphalose, ankylostomiase:** 1 cuillère-mesure matin et soir pendant 3 jours.

FLUVERMI® est une suspension buvable.

DANS TOUS LES CAS, CONFORMEZ-VOUS A LA PRESCRIPTION MEDICALE.

Mode d'administration

Voie orale.

Ni purge, ni jeûne préalable ne sont nécessaires.

Il n'y a pas lieu de prévoir un régime alimentaire particulier pendant le traitement.

Bien agiter le flacon avant l'emploi. Pour prendre FLUVERMI®, utilisez la cuillère-mesure.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris accidentellement une trop grande quantité de FLUVERMI®,

consultez immédiatement votre médecin, par mesure de sécurité.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, FLUVERMI® est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet:

Rarement, peuvent apparaître des douleurs abdominales, nausées ou une diarrhée, en particulier en cas d'infestation importante par les vers. Dans ce cas, poursuivez normalement le traitement par FLUVERMI®.

Dans de rares cas, des réactions allergiques à type d'urticaire, éruption cutanée, rougeur, gonflement du visage et du cou (œdème de Quincke) ont été observées.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER FLUVERMI® ?

Tenir hors de la portée des enfants.

Ne pas utiliser FLUVERMI® après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Ne pas conserver au-delà de 3 mois après première ouverture du flacon.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

La substance active:

Flubendazole..... 2 g pour 100 ml
EXCIPIENTSqsp pour 100 ml

Liste des excipients à effet notable: saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique

Les autres composants sont:

carbomère (carbopol 974P), laurilsulfate de sodium, arôme banane, hydroxyde de sodium (qs pH = 6,1 - 6,5), eau purifiée.

Forme pharmaceutique et contenu :

Qu'est-ce que FLUVERMI® et contenu de

l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de suspension buvable.

Flacon en verre jaune opaque à 30 ml avec une cuillère-mesure de 5 ml.

Détenteur de la décision d'enregistrement/ Fabricant / Conditionneur :

UPC, Zone Industrielle Palma, lot n° 7A, 25000 Constantine – Algérie.

DE N° : 19/198005/285

Date de dernière révision de la notice :

Mai 2019



Annexe 2 : résultats des dosages.

Résultats du dosage du PA

Calcul du RSD :

$$\text{RSD} = \frac{\text{E.Type}}{\text{Moy}} = \frac{3007}{4717232} = 0,06\%$$

Calcul du recouvrement :

$$\begin{aligned} \text{Recouvrement} &= \frac{\text{surface STD2}}{\text{surface STD1}} \times \frac{\text{PT1}}{\text{PT2}} \times 100 \\ &= \frac{4711700}{4717232} \times \frac{0,05}{0,05} \times 100 = 99,883\% \end{aligned}$$

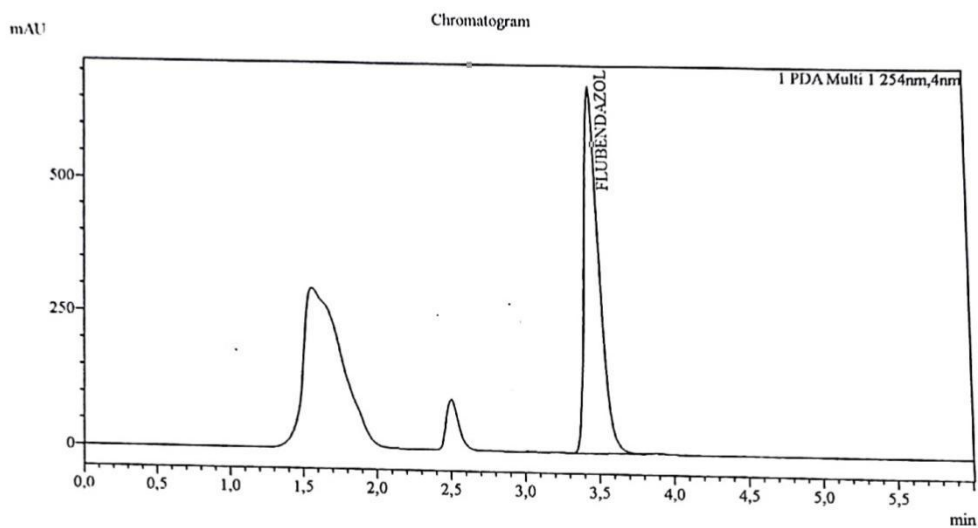
Calcul du pourcentage du flubendazole dans le 1^{er} essai :

$$\% \text{ flubendazole} = \frac{Ae}{At} \times \frac{Pt}{Pe} \times d \times \frac{20}{50} \times \frac{100}{\text{Dosage théo}} \times \frac{\text{Titre}}{100} \times 100 \times (1 - h)$$

$$\begin{aligned} \% \text{ flubendazole} &= \frac{4659667}{4717232} \times 1,0801 \times \frac{20}{50} \times \frac{100}{20} \times \frac{99,8}{100} \times 100 \times (0,999) \\ &= 98,2\% \end{aligned}$$

**Union Pharmaceutique Constantnoise
Laboratoire Controle Qualité**

<i>Sample Information</i>	
<i>Acquired by</i>	: System Administrator
<i>Sample Name</i>	:
<i>Vial#</i>	: 4
<i>Injection Volume</i>	: 8 µl
<i>Data Filename</i>	: 23 03 22 Dsg flubendazol LOT 02339E1-2.lcd
<i>Method Filename</i>	: dsq flubendazol.lcm
<i>Report Filename</i>	: AOJATI KHADIDJA.lsr
<i>Date Acquired</i>	: 23/03/2022 17:53:07
<i>Date Processed</i>	: 24/03/2022 08:22:39



Peak Table

<i>PDA Ch1 254nm</i>		
<i>Name</i>	<i>Ret. Time</i>	<i>Area</i>
<i>FLUBENDAZOL</i>	3,466	4660553
		4660553

<i>Number of Theoretical Plate(USP)</i>	<i>Tailing Factor</i>
4965	1,261

Résultats du dosage du conservateur «PHBM sodé»

Calcul du RSD :

$$\text{RSD} = \frac{\text{E.Type}}{\text{Moy}} = \frac{4001}{4373950} = 0,09\%$$

Calcul du recouvrement :

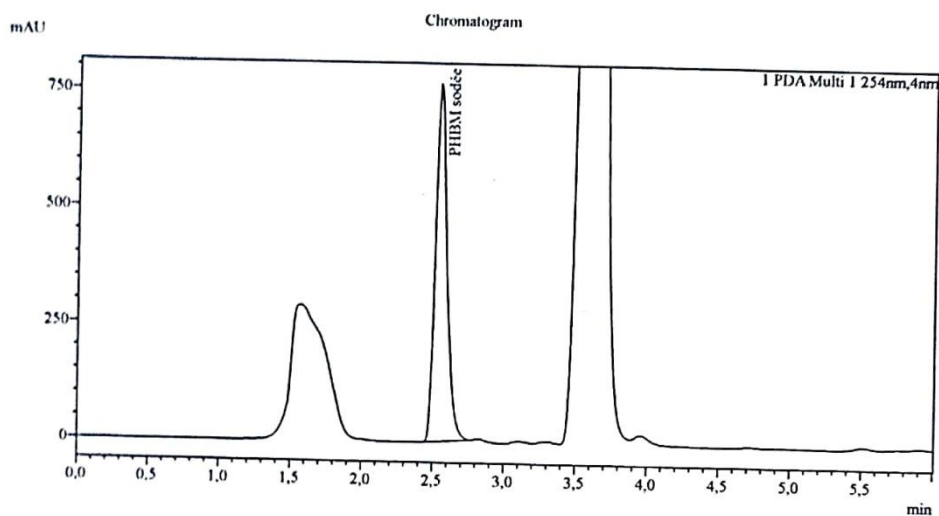
$$\begin{aligned} \text{Recouvrement} &= \frac{\text{surface STD2}}{\text{surface STD1}} \times \frac{\text{PT1}}{\text{PT2}} \times 100 \\ &= \frac{4387803}{4373950} \times \frac{0,045}{0,045} \times 100 = 100,317\% \end{aligned}$$

Calcul du pourcentage du PHBM sodé dans le 1^{er} essai :

$$\begin{aligned} \% \text{ PHBM sodé} &= \frac{A_e}{A_t} \times \frac{P_t}{P_e} \times \frac{d}{10} \times \frac{20}{50} \times \frac{100}{\text{Dosage théo}} \times \text{Titre} \times (1 - h) \\ \% \text{ PHBM sodé} &= \frac{4341633}{4373950} \times \frac{0,045}{1,0871} \times \frac{1,0801}{10} \times \frac{20}{50} \times \frac{100}{20} \times 99,8 \times (0,999) \\ &= 95,18\% \end{aligned}$$

**Union Pharmaceutiqe Constantinoise
Laboratoire Controle Qualité**

	Sample Information
Acquired by	: System Administrator
Sample Name	:
Vial#	: 6
Injection Volume	: 8. ul
Data Filename	: 23 03 22 Dsg PHBM sodé LOT 02339E1-01.lcd
Method Filename	: dsq shubendazol.lcm
Report Filename	: AOUATI KHADIDJA.lsr
Date Acquired	: 23/03/2022 18:11:55
Date Processed	: 24/03/2022 09:58:37



PDA Ch1 254nm

Peak Table

Name	Ret. Time	Area
PHBM sodée	2,543	4355555
		4355555

Number of Theoretical Plate(USP)	Tailing Factor
3802	1,398

Résultats du dosage des impuretés connues et inconnues

Calcul du RSD :

$$\text{RSD} = \frac{\text{E.Type}}{\text{Moy}} = \frac{1496}{521448} = 0,29\%$$

Calcul du recouvrement :

$$\begin{aligned} \text{Recouvrement} &= \frac{\text{surface STD2}}{\text{surface STD1}} \times \frac{\text{PT1}}{\text{PT2}} \times 100 \\ &= \frac{510483}{521448} \times \frac{0,05}{0,0502} \times 100 = 98,289\% \end{aligned}$$

Calcul du temps de rétention théorique des impuretés connues

$$\text{Tr imprt} = \text{Tr PA} \times \text{TRR} \quad \text{Équation 1 : temps de rétention de l'impurte 1 E1.1}$$

$$\text{Tr imprt} = 7,634 \times 0,44$$

$$\text{Tr imprt} = 3,359$$

Temps de rétention théorique de l'impureté connue 1.

	TRR	0,44
Imprt 1	Tr PA	Tr Imprt
E1-1	7,634	3,359
E1-2	7,634	3,359
E2-1	7,664	3,372
E2-2	7,664	3,372

$$\text{Tr imprt} = \text{Tr PA} \times \text{TRR} \quad \text{Équation 2 : temps de rétention de l'impurte 2 E2.1}$$

$$\text{Tr imprt} = 7,664 \times 0,52$$

$$\text{Tr imprt} = 3,985$$

Temps de rétention théorique de l'impureté connue 2.

	TRR	0,52
Imprt 2	Tr PA	Tr Imprt
E1-1	7,634	3,970
E1-2	7,634	3,970
E2-1	7,664	3,985
E2-2	7,664	3,985

$$Tr\ imprt = Tr\ PA \times TRR \quad \text{Équation 3 : temps de rétention de l'impuré 3 E1.1}$$

$$Tr\ imprt = 7,634 \times 0,64$$

$$Tr\ imprt = 4,886$$

Temps de rétention théorique de l'impureté connue 3.

	TRR	0,64
Imprt 3	Tr PA	Tr Imprt
E1-1	7,634	4,886
E1-2	7,634	4,886
E2-1	7,664	4,905
E2-2	7,664	4,905

$$Tr\ imprt = Tr\ PA \times TRR \quad \text{Équation 4 : temps de rétention de l'impuré 4 E2.1}$$

$$Tr\ imprt = 7,664 \times 0,65$$

$$Tr\ imprt = 4,982$$

Temps de rétention théorique de l'impureté connu 4.

	TRR	0,65
Imprt 4	Tr PA	Tr Imprt
E1-1	7,634	4,962
E1-2	7,634	4,962
E2-1	7,664	4,982
E2-2	7,664	4,982

$$Tr\ imprt = Tr\ PA \times TRR \quad \text{Équation 5 : temps de rétention de l'impureté 5 E1.1}$$

$$Tr\ imprt = 7,634 \times 0,79$$

$$Tr\ imprt = 6,031$$

Temps de rétention théorique de l'impureté connue 5.

	TRR	0,79
Imprt 5	Tr PA	Tr Imprt
E1-1	7,634	6,031
E1-2	7,634	6,031
E2-1	7,664	6,055
E2-2	7,664	6,055

$$Tr\ imprt = Tr\ PA \times TRR \quad \text{Équation 6 : temps de rétention de l'impureté 6 E2.1}$$

$$Tr\ imprt = 7,664 \times 1,47$$

$$Tr\ imprt = 11,266$$

Temps de rétention théorique de l'impureté connue 6.

	TRR	1,47
Imprt 6	Tr PA	Tr Imprt
E1-1	7,634	11,222
E1-2	7,634	11,222
E2-1	7,664	11,266
E2-2	7,664	11,266

Calcul du pourcentage des impuretés inconnues détectées

$$\% \text{ imp} = \frac{Ae}{AT} \times \frac{CT}{Ce} \times 100 \quad \text{Équation 7 : calcul du \% de l'impureté inconnue 1}$$

$$\% \text{ imp} = \frac{20900}{521448} \times \frac{0,01}{1} \times 100 = 0,040\%$$

Temps de rétention, surface et pourcentage des impuretés inconnues détectées ESSAI 1.

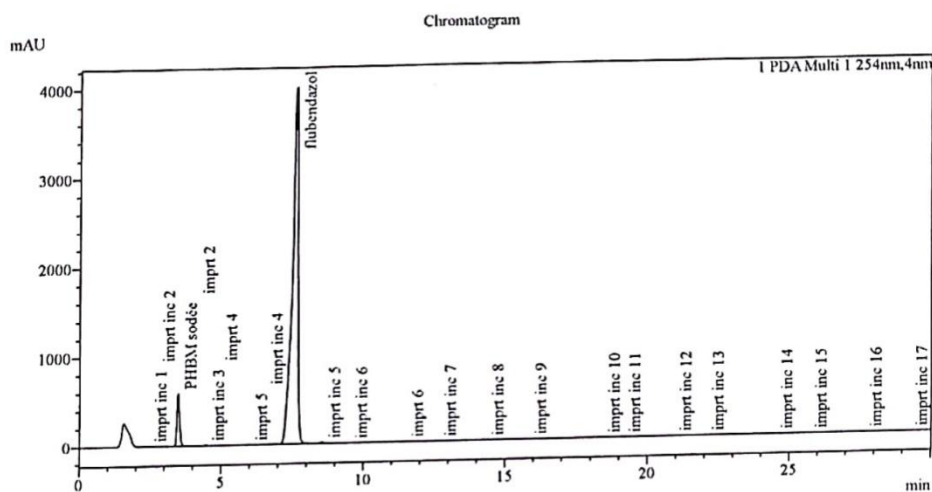
ESSAI 1							
E1-1 <1%				E1-2 <1%			
	TR	Surface	%		TR	Surface	%
Imprt inc 1	2,437	20900	0,040	Imprt inc 1	2,437	20809	0,040
Imprt inc 2	2,717	6987	0,019	Imprt inc 2	2,718	8473	0,016
Imprt inc 3	4,469	48664	0,093	Imprt inc 3	4,46	48939	0,094
Imprt inc 4	6,517	45291	0,087	Imprt inc 4	6,519	45463	0,087
Imprt inc 5	8,55	103213	0,198	Imprt inc 5	8,551	102970	0,197
Imprt inc 6	9,503	2965	0,006	Imprt inc 6	9,506	2961	0,006
Imprt inc 7	12,641	2256	0,004	Imprt inc 7	12,644	2306	0,004
Imprt inc 8	14,304	2985	0,006	Imprt inc 8	14,317	2880	0,006
Imprt inc 9	15,819	44890	0,086	Imprt inc 9	15,822	44862	0,086
Imprt inc 10	18,408	5482	0,011	Imprt inc 10	18,41	5862	0,011
Imprt inc 11	19,123	800	0,002	Imprt inc 11	19,13	585	0,001
Imprt inc 12	20,918	2372	0,005	Imprt inc 12	20,9	2910	0,006
Imprt inc 13	22,057	1471	0,003	Imprt inc 13	22,118	1316	0,003
Imprt inc 14	24,493	1470	0,003	Imprt inc 14	24,52	1683	0,003
Imprt inc 15	25,686	29050	0,056	Imprt inc 15	25,693	28360	0,054
Imprt inc 16	27,631	38115	0,073	Imprt inc 16	27,646	38114	0,073
Imprt inc 17	29,263	17239	0,033	Imprt inc 17	29,274	17082	0,033
		Somme	0,723			Somme	0,720

Temps de rétention, surface et pourcentage des impuretés inconnues détectées ESSAI 2.

ESSAI 2							
E2-1				E2-2			
	TR	Surface	%		TR	Surface	%
Imprt inc 1	2,438	23313	0,045	Imprt inc 1	2,438	23349	0,045
Imprt inc 2	2,717	11349	0,022	Imprt inc 2	2,716	11056	0,021
Imprt inc 3	4,447	55194	0,106	Imprt inc 3	4,44	54944	0,105
Imprt inc 4	6,521	50893	0,098	Imprt inc 4	6,521	51028	0,098
Imprt inc 5	8,555	115534	0,222	Imprt inc 5	8,555	115480	0,221
Imprt inc 6	9,509	3351	0,006	Imprt inc 6	9,51	3356	0,006
Imprt inc 7	10,532	572	0,001	Imprt inc 7	10,533	581	0,001
Imprt inc 8	12,647	2639	0,005	Imprt inc 8	12,645	2662	0,005
Imprt inc 9	14,325	3433	0,007	Imprt inc 9	14,313	3445	0,007
Imprt inc 10	15,831	51073	0,098	Imprt inc 10	15,829	51461	0,099
Imprt inc 11	18,431	7901	0,015	Imprt inc 11	18,416	7686	0,015
Imprt inc 12	19,099	599	0,001	Imprt inc 12	19,142	497	0,001
Imprt inc 13	20,925	3090	0,006	Imprt inc 13	20,908	2967	0,006
Imprt inc 14	22,072	1590	0,003	Imprt inc 14	22,033	1640	0,003
Imprt inc 15	24,339	3076	0,006	Imprt inc 15	24,521	3431	0,007
Imprt inc 16	25,709	33145	0,064	Imprt inc 16	25,692	32759	0,063
Imprt inc 17	27,669	42642	0,082	Imprt inc 17	27,65	42761	0,082
Imprt inc 18	29,285	19589	0,038	Imprt inc 18	29,272	19750	0,038
		Somme	0,823			Somme	0,822

Union Pharmaceutique Constantinoise
Laboratoire Controle Qualité

Sample Information	
Acquired by	: System Administrator
Sample Name	:
Vial#	: 6
Injection Volume	: 8µl
Data Filename	: 23 03 22_dsg_impri_lot_02339_E1-1.lcd
Method Filename	: FLUVERMI_DSG_IMPRT.lcm
Report Filename	: AOUATI_KHADIDJA.lsr
Date Acquired	: 23/03/2022 23:41:17
Date Processed	: 24/03/2022 11:41:20



Peak Table

PDA Ch1 254nm		
Name	Ret. Time	Area
imprt inc 1	2,437	20900
imprt inc 2	2,717	9687
PHBM sodée	3,495	3941574
imprt 2	4,102	7927
imprt inc 3	4,469	48664
imprt 4	4,919	23460
imprt 5	5,979	40635
imprt inc 4	6,517	45291
flubendazol	7,634	55844928
imprt inc 5	8,550	103213
imprt inc 6	9,503	2965
imprt 6	11,480	8237
imprt inc 7	12,641	2256
imprt inc 8	14,304	2985
imprt inc 9	15,819	44890
imprt inc 10	18,408	5482
imprt inc 11	19,123	800
imprt inc 12	20,918	2372
imprt inc 13	22,057	1471
imprt inc 14	24,493	1470

Name	Ret. Time	Area
impri inc 15	25,686	29050
impri inc 16	27,631	38115
impri inc 17	29,263	17239
		60243610

Number of Theoretical Plate(USP)	Tailing Factor
2731	1,412
3415	1,462
5175	1,281
6566	1,230
2809	1,382
8875	1,042
5499	0,908
5612	1,193
10263	0,669
11387	1,098
12582	1,359
13639	1,098
14828	1,079
14601	1,100
14061	1,084
14619	1,026
19696	1,353
14034	1,191
12178	1,217
11186	0,846
14533	1,073
13908	1,108
14206	1,063

Annexe 3 : composition des milieux de culture.

Milieu gélosé MacConkey (MCA).

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

Milieu liquide MacConkey (MCB).

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

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

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

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

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

Milieu gélosé Sabouraud (SDA).

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

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : TAFER Hayet
AISSANI Ahlem

Contrôle qualité d'une suspension buvable « FLUVERMI 2g/100ml » et étude du processus de validation des milieux de culture.

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Bio-industrie, Analyse et Contrôle.

Un produit à usage médicamenteux a des propriétés prophylactiques et curatives ; ainsi donc il doit obéir à des exigences fondamentales telles que la qualité, l'efficacité, la pureté, l'identité et la sûreté. Sa mise en circulation est soumise impérativement au contrôle qualité ; celui-ci est essentiel et indispensable pour procurer une sécurité d'emploi.

L'objectif de ce travail consiste à suivre les étapes de contrôle qualité physico-chimiques et microbiologiques de la suspension buvable FLUVERMI 2g/100ml, fabriquée par l'entreprise pharmaceutique UPC, dans le but de vérifier sa conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne 6^{ème} et 10^{ème} édition, ainsi que le suivi du processus de validation des milieux de culture avant leur utilisation afin d'obtenir des milieux de bonne qualité et de veiller à leur conformité.

Plusieurs analyses physico-chimiques sont effectuées sur le produit fini à savoir : l'aspect, l'uniformité de doses, la mesure du pH, la densité et le dosage du PA, du conservateur et des impuretés par HPLC. Les résultats obtenus ont montré une compatibilité avec les normes de la pharmacopée européenne 6^{ème} édition, ce qui affirme une bonne qualité physico-chimique du produit. En ce qui concerne le contrôle microbiologique, il est effectué en parallèle sur le produit fini et les résultats ont révélé l'absence d'*E. coli*.

Une validation des milieux de culture est également effectuée afin de contrôler leur fertilité, sélectivité et stérilité ; et les résultats obtenus sont en concordance avec les exigences de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

Au final, les résultats du cheminement de tout le processus d'analyses ont montré que la suspension buvable FLUVERMI 2g/100ml est de bonne qualité pharmaceutique et que les milieux de culture utilisés dans l'analyse microbiologique sont conformes aux critères d'acceptation.

Mots-clés : FLUVERMI 2g/100ml, suspension buvable, UPC, pharmacopée européenne, contrôle qualité, validation des milieux de culture.

Laboratoires de recherche : laboratoire de l'Union Pharmaceutique Constantinoise (UPC).

Encadrante :	M ^{me} HARZALLAH Besma Maître de conférences B – UFM, Constantine 1.
Examinatrice 1 :	M ^{me} KARA ALI Mounira Maître de conférences A – UFM, Constantine 1.
Examinatrice 2 :	M ^{me} CHERFIA Radia Maître de conférences B – UFM, Constantine 1.