

REPUBLIQUES ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF- M'SILA

Faculté des Sciences  
Département de Chimie  
N° :...../2018



Domaine : Sciences de la Matière  
Filière : Chimie  
Option : Chimie Pharmaceutique

**MEMOIRE**  
*En vue de l'obtention du*  
**DIPLOME DE MASTER ACADEMIQUE**  
Thème

***Formulation et détermination de  
qualité d'un produit pharmaceutique  
par une méthode d'analyse***

Présenté par: *Chellakh Ahlem*

*Soutenue le 25/06/2018 devant le jury composé de :*

Mme. Benzeggouta. N	Université Mohamed BOUDIAF - M'sila	Présidente
Mr. Benmekhbi. L	Université Salah Boubnider - Constantine	Encadreurs
Mme. Bouchlouche. K	Université Mohamed BOUDIAF - M'sila	Examinatrice

*Année universitaire : 2017-2018*

## ***Remercîment :***

***Nous remercions notre créateur Allah, Grand et Miséricordieux, le tout puissant pour le courage qu'il nous a donnés pour mener ce travail à terme.***

*Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé à mon encadrement et tous ceux qui, de près ou de loin m'ont soutenu pour réaliser ce projet dans les meilleures conditions, et particulièrement :*

*Le Docteur **Benmekhbi. L**, mon encadreur qui m'a dirigé et conseillé tout au long de ce projet.*

*Madame **Benzeggouta. N**, d'avoir accepté de présider le jury de notre mémoire.*

*Madame **Bouchlouche. K**, d'avoir fait l'honneur d'évaluer ce mémoire.*

*Tous les professeurs du Master chimie pharmaceutique qui nous ont enseigné.*

*Toute l'équipe de l'unité **Saidal-Dar El Beida** pour leur disponibilité et leur aide précieuse.*

*Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

***Merci***

## *Je dédie ce mémoire :*

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

*À Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices.*

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

*À Mon amie intime TABTI AMIRA, pour leur appui et leur encouragement. À toute ma famille, et tous ceux qui me sont chers.*

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

# Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS.....	
LISTE DES FIGURES.....	
LISTE DES TABLEAU.....	
INTRODUCTION GENERALE.....	1
PRESENTATION DU GROUPE SAIDAL.....	3

## CHAPITRE I : GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS

### I. Généralité sur les médicaments :

I.1. Définition d'un médicament	6
I.2. mise en forme d'un médicament.....	6
I.2.1. Principe actif.....	7
I.2.2. Les excipients.....	7
I.2.3. Le récipient.....	7
I.3. Origine des médicaments.....	7
I.4. Dénomination des médicaments.....	9
I.5. Les différents types de médicament.....	10
I.5.1. Médicaments princeps.....	10
I.5.2. Médicaments générique.....	10
I.5.2.1. Intérêt des médicaments génériques.....	10
I.5.2.2. Les inconvénients des médicaments génériques.....	10
I.5.3. Différence entre médicament générique et princeps.....	11
I.6. Formes galéniques des médicaments.....	11
I.6.1. La forme comprimée.....	12
I.6.1.1. Classification des comprimée.....	12
I.6.1.2. Les excipients des comprimés.....	14
I.6.1.3. Les avantages des comprimés.....	15
I.6.1.4. Les inconvénients des comprimés.....	15
I.6.1.5. Le procédé de fabrication.....	15
I.7. Le devenir de médicament.....	17
I.7.1. Absorption.....	17
I.7.2. Distribution.....	17
I.7.3. Métabolisme.....	17
I.7.4. L'élimination des médicaments.....	17
I.8. Les Antispasmodiques.....	17
I.8.1. Généralité.....	17
I.8.2. Indication.....	18

### II. Généralités sur la mébévérine :

II.1. Mébévérine chlorhydrate: PA.....	19
II.1.1. Définition.....	19
II.1.2. Nom UICPA.....	19
II.1.3. Caractéristiques.....	19

II.1.4. Propriétés physico-chimiques.....	19
II.1.4.1. Propriétés chimiques.....	19
II.1.4.2. Propriétés physiques.....	20
II.1.5. Propriétés pharmacologiques.....	20
II.1.5.1. Propriétés pharmacodynamiques.....	20
II.1.5.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	20
II.1.6. Méthode de synthèse mébévérine.....	21
II.1.7. Effets secondaires de la mébévérine.....	21
II.2. MEBEVERINE-SAIDAL®100 mg.....	21
II.2.1. Définition.....	21
II.2.2. Classe pharmaco- thérapeutique.....	22
II.2.3. Indications.....	22
II.2.4. Liste des excipients.....	22
II.2.4.1. Les excipients à effet notoire.....	22
II.2.5. Procédé de fabrication de Mébévérine-saidal® 100 mg.....	23

## **CHAPITRE II: CONTROLE QUALITE DES MEDICAMENTS**

### **I. Contrôle qualité des médicaments :**

I.1. Définition de qualité.....	26
I.2. Contrôle de qualité.....	26
I.3. Assurance de qualité.....	26
I.3.1. Les bonnes pratiques de fabrication BPF.....	26
I.3.2. Les bonnes pratiques de laboratoire BPL.....	27
I.4. Les référentiels.....	27
I.5. L'autorisation de la mise sur le marché AMM.....	28
I.6. Niveau de contrôle.....	28
I.6.1. Contrôle physico-chimique.....	28
I.6.2. Contrôle microbiologique.....	28

### **II. Contrôle qualité de la MEBEVERINE-SAIDAL® 100 mg :**

II.1. Contrôle de produit fini.....	29
II.1.1. Caractère.....	29
II.1.2. Essais.....	29
II.1.2.1. La masse moyenne.....	29
II.1.2.2. Test de délitement / désagrégation.....	29
II.1.2.3. Test de dissolution.....	30
II.1.3. Dosage.....	32
II.1.4. Contrôle qualité microbiologique.....	33
II.1.4.1. Les produits obligatoirement stériles.....	33
II.1.4.2. Les produits non obligatoirement stériles.....	34

## CHAPITRE III : ETUDE EXPERIMENTALE.

### ✚ Matériel Et Méthodes :

<b>I. Matériel.....</b>	<b>38</b>
I.1. Matière première et spécialité pharmaceutique.....	38
I.2. Réactifs.....	38
I.3. Appareillages.....	38
<b>II. Méthodes.....</b>	<b>39</b>
II.1. Contrôle en cours de la production (in process control).....	39
II.1.1. Masse moyenne.....	39
II.1.2. Contrôle pharmaco-technique.....	40
II.1.2.1. Test de désagrégation/ délitement.....	40
II.1.2.2. Test de friabilité.....	41
II.1.2.3. La dureté.....	42
II.1.3. Contrôle de l'homogénéité du mélange.....	42
II.2. Contrôle du produit fini.....	43
II.2.1. Caractères.....	43
II.2.2. Essais.....	43
II.2.2.1. Masse moyenne.....	43
II.2.2.2. Test de délitement/désagrégation.....	43
II.2.2.3. Test de dissolution.....	44
II.2.3. Dosage.....	45
II.2.4. Contrôle microbiologique.....	47

### ✚ Résultats Et Discussion :

<b>I. Contrôle en cours de la production (in process control).....</b>	<b>49</b>
I.1. La masse moyenne.....	49
I.2. Contrôle pharmaco-technique.....	49
I.2.1. Test de désagrégation.....	49
I.2.2. Test de friabilité.....	50
I.2.3. La dureté.....	50
I.3. Contrôle de l'homogénéité du mélange.....	51
<b>II. Contrôle du produit fini.....</b>	<b>52</b>
II.1. Caractères.....	52
II.2. Essai.....	52
II.2.1. La masse moyenne.....	52
II.2.2. Test de délitement/désagrégation.....	53
II.2.3. Test de dissolution.....	54
II.3. Dosage.....	55
II.4. Contrôle microbiologique.....	56

**CONCLUSION GENERALE .....59**

**ANNEXES.....61**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....66**

## ***LISTE DES ABREVIATIONS :***

**BPF** : Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication.  
**BPL** : Bonnes Pratiques De Laboratoire.  
**°C** : degré Celsius.  
**CLHP** : Chromatographie Liquide Haute Performance.  
**CNAS** : Caisse Nationale Des Assurances Sociales Des Travailleurs Salariés.  
**Cp** : Comprimé.  
**DCI** : Dénomination Internationale Commune.  
**DGAT** : Dénombrement des Germes Aérobie Totaux.  
**DMLT** : Dénombrement des Moisissures Et Levures Totales.  
**DO** : Densité Optique.  
**HCl** : Acide chlorhydrique.  
**IOS**: International Organization of Standardization.  
**LNCPP** : Laboratoire National De Contrôle Des Produits Pharmaceutiques.  
**M** : mole(s) par litre.  
**max** : Maximum.  
**min** : Minimum.  
**MM** : Masse moyenne.  
**mn** : Minute.  
**Mt** : Masse théorique du comprimé.  
**N** : Newton.  
**nm** : Nanomètre.  
**OMS**: L'Organisation Mondiale de la Santé.  
**ORL**: Oto-rhino-laryngologie.  
**Ph**: Potentiel Hydrogène.  
**PE** : Pharmacopée Européenne  
**PVC**: Polychlorure De Vinyle.  
**R<sub>f</sub>** : Rapport Frontal ou facteur de retardement.  
**RPM** : Rotation Par Minute.  
**S .A.R.L** : Société à Responsabilité Limitée.  
**UFC** : Unité Formant Colonie.  
**USP** : United States Pharmacopeia.  
**UV** : Ultraviolet.

## LISTE DES FIGURES :

<b>Figure 1</b> : Mise en forme d'un médicament.....	4
<b>Figure 2</b> : la structure de la morphine.....	6
<b>Figure 3</b> : structure de la pénicilline.....	6
<b>Figure 4</b> : La molécule de la mébévérine chlorhydrate .....	7
<b>Figure 5</b> : la synthèse de la mébévérine .....	17
<b>Figure 6</b> : MEBEVERINE-SAIDAL®100mg.....	19
<b>Figure 7</b> : Diagramme de fabrication de la mébévérine-saidal 100mg.....	22
<b>Figure 8</b> : Diagramme des 5M.....	27
<b>Figure 9</b> : d'Appareil de désagrégation.....	30
<b>Figure 10</b> : Appareil de dissolution à palette tournante.....	31
<b>Figure 11</b> : spectrophotomètre double faisceau.....	33
<b>Figure 12</b> : balance de précision 1mg.....	39
<b>Figure 13</b> : appareil de désagrégation.....	40
<b>Figure 14</b> : appareil de friabilité.....	41
<b>Figure 15</b> : Différents étapes de réalisation du test de la dureté. ....	42
<b>Figure 16</b> : Appareil de dissolution à palette tournante.....	44
<b>Figure 17</b> : spectrophotométrie UV/Vis double faisceau.....	45
<b>Figure 18</b> : Images photographiées des faces et du côté de mébévérine-saidal 100mg.....	52
<b>Figure 19</b> : Images photographiées de la grille de l'appareil de désagrégation.....	53
<b>Figure 20</b> : Résultats obtenus de la recherche des différents germes .....	57

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1:</b> Les formes galéniques les plus courantes.....	11
<b>Tableau 2 :</b> Exigences de l'essai de dissolution de la Pharmacopée Européenne.....	31
<b>Tableau 3 :</b> présent les différentes caractéristiques de germes pathogènes recherchés.....	35
<b>Tableau 4 :</b> Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques.....	36
non stériles.	
<b>Tableau 5 :</b> Normes d'évaluation de la masse théorique de mébévérine-saidal 100mg en ..... cours de la production	39
<b>Tableau 6 :</b> Normes d'évaluation de la masse théorique du produit fini.....	43
<b>Tableau 7 :</b> La masse moyenne au cours de la production.....	49
<b>Tableau 8 :</b> Temps de désagrégation des comprimés au cours de la production.....	49
<b>Tableau 9 :</b> Friabilité des médicaments en cours de la production.....	50
<b>Tableau 10 :</b> Dureté des 5 comprimés durant le temps.....	50
<b>Tableau 11 :</b> Les teneurs en mébévérine chlorhydrate de chaque point de prélèvement.....	51
<b>Tableau 12:</b> La masse moyenne des échantillons collectés .....	52
<b>Tableau 13 :</b> Le temps de désagrégation contrôlé.....	53
<b>Tableau 14 :</b> Les densités optiques des deux standards utilisés.....	54
<b>Tableau 15 :</b> les densités optiques des échantillons analysés.....	54
<b>Tableau 16 :</b> Les pourcentages de libération de mébévérine chlorhydrate.....	54
<b>Tableau 17:</b> Les DO obtenues et la masse moyenne des 10 comprimés contrôlés..... pour le test de dosage.	55
<b>Tableau 18:</b> La teneur en mébévérine chlorhydrate des comprimés testés.....	56
<b>Tableau 19:</b> Résultats de DGAT et DLMT et la recherche des germes spécifiques.....	56

*Chapitre I*  
*Généralités sur les*  
*Médicaments*

## I. Généralités sur les médicaments :

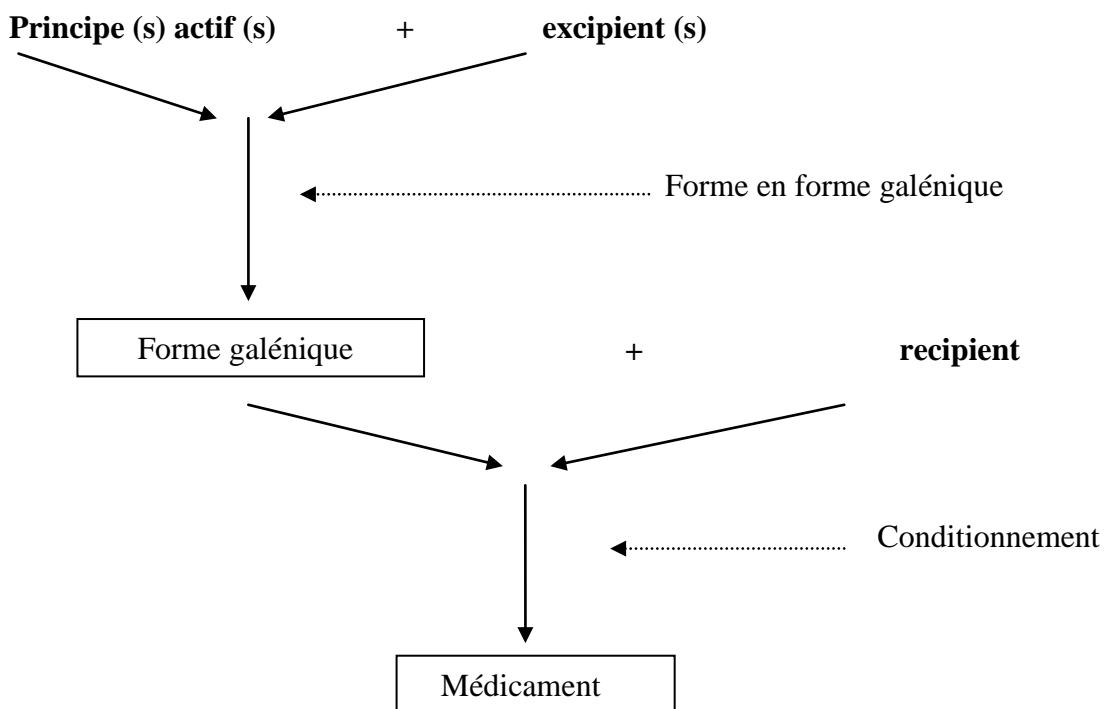
### I.1. Définition d'un médicament :

Un médicament c'est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, ou guérir une maladie ou ses symptômes. [4]

« 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 ». [5]

### I.2. Mise en forme d'un médicament :

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principe actifs et d'excipients. L'ensemble étant contenu dans un récipient. [6]



**Figure 1** : Mise en forme d'un médicament.

# *Chapitre I*

## *Généralités sur les médicaments*

### **I.2.1. Le principe actif :**

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme.

Est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique. [6]

### **I.2.2. Les excipients :**

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.

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 certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication. [6]

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- **Agrégants** : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés
- **Diluants ou véhicules** : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant
- **Intermèdes** : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)
- **Colorants** : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini
- **Edulcorants ou Correctifs** : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif
- **Conservateurs** : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

### **I.2.3. Récipient :**

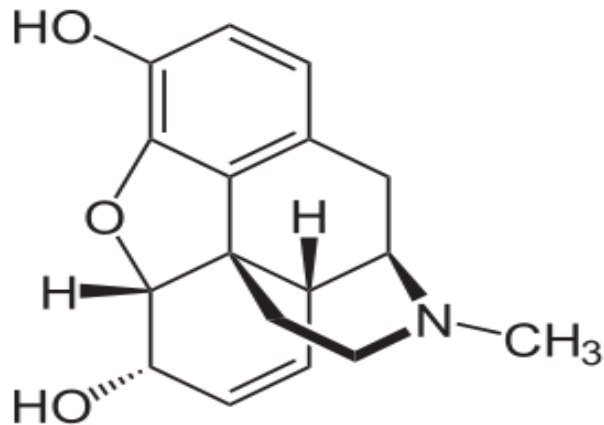
Le récipient est destiné au conditionnement, le protégeant ainsi de l'environnement extérieur. L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative. [6]

### **I.3. Origine des médicaments :**

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

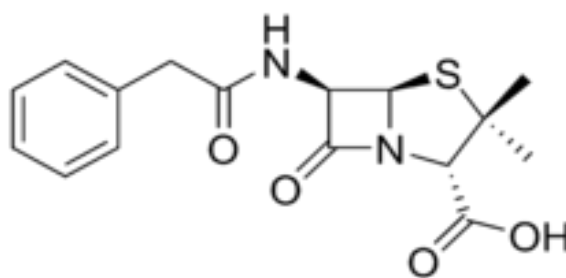
- **Médicaments d'origine végétale** : Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie. Ce type de médicament peut s'agir de plantes entières ou parties de plantes. Dans la phytothérapie, la matière première active pour la préparation des médicaments est la drogue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

*Chapitre I*  
*Généralités sur les médicaments*



**Figure 2 :** la structure de la morphine.

- **Médicaments d'origine animale** L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales, tel que le foie pour traiter les anémies, la moelle osseuse fraîche pour les asthénies et même les testicules de taureau pour l'insuffisance masculine. Les produits opothérapiques peuvent provenir de toutes sortes d'animaux, mais il est aussi noté que la provenance d'un très grand nombre de produits opothérapiques est humaine.
- **Médicaments d'origine microbiologique** Il s'agit essentiellement de vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués, conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes et certains antibiotiques par exemple, la pénicilline (découverte par Fleming en 1929) .



**Figure 3 :** structure de la pénicilline.

## *Chapitre I*

### *Généralités sur les médicaments*

- **Médicaments d'origine minérale :** Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments. On compte l'eau, l'argile, le bicarbonate de sodium comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique, le silicate d'aluminium et de magnésium comme pansement gastro-intestinal et le sulfate de sodium et de magnésium comme purgatifs.
- **Médicaments d'origine synthétique :** C'est la principale source de production des médicaments modernes. Ce sont généralement des molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique
- **Médicaments d'origine biotechnologique :** Ce sont des produits élaborés pour l'essentiel par des techniques de génie génétique tel que l'insuline.

#### **I.4. Dénomination des médicaments :**

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

- **Nom chimique**

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

- **Dénomination Commune Internationale (DCI)**

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

- **Nom commercial :**

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

# *Chapitre I*

## *Généralités sur les médicaments*

### **I.5. Différents types des médicaments :**

Les médicaments peuvent être classés en deux types :

#### **I.5.1 Princeps :**

Un médicament original ou princeps est un médicament découvert par un laboratoire qui en garde l'exclusivité. Après plusieurs années, d'autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce princeps : Fabriqué avec la même molécule, ce médicament est appelé générique. [10]

#### **I.5.2. Médicament générique :**

**Définition du générique** Les médicaments génériques sont des copies de médicaments originaux qui ne bénéficient plus d'une exclusivité commerciale (levée du brevet d'invention). Ils sont destinés à se substituer au médicament original. Le Code de la santé publique définit le médicament générique comme : « ...celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées... »

##### **I.5.2.1. Intérêt des médicaments génériques**

Les médicaments génériques présentent plusieurs avantages aussi bien pour les patients que pour les professionnels de la santé, mais aussi pour l'État. La retombée des molécules dans le domaine public a permis la baisse du prix de vente des médicaments génériques et fait jouer la concurrence entre les laboratoires. Ces catégories de médicaments sont plus accessibles, car la plupart ne sont pas soumis à une prescription médicale. Ils peuvent être achetés librement en pharmacie.

Grâce à une bonne connaissance des médicaments de référence, la prescription des médicaments génériques ne posera plus de problèmes majeurs aux professionnels de la santé. L'existence de ce type de médicaments renforce le partenariat existant entre les médecins et les pharmaciens. Ces derniers peuvent par exemple proposer aux patients de changer les médicaments de référence contenus dans leur ordonnance par des génériques, à condition que chacun d'eux ne comporte pas la mention « non substituable ».

Pour l'État, l'acceptation des médicaments génériques par les patients contribue à réduire les dépenses de santé attribuées aux médicaments. [10]

##### **I.5.2.2. Les inconvénients des médicaments génériques :**

Le principal problème rencontré par les médicaments génériques est sans doute le refus des patients. C'est par exemple le cas des personnes âgées qui refusent de changer leurs habitudes de santé ou encore des habitants

Des zones rurales qui accordent foi aux idées reçues par manque d'informations. L'absence de continuité de médicaments génériques constitue également un handicap majeur pour les professionnels de santé.[10]

## *Chapitre I*

### *Généralités sur les médicaments*

#### **I.5.3. Différence entre médicament générique et princeps :**

La principale différence qui existe entre les médicaments génériques et les princeps est d'ordre budgétaire. En effet, les princeps coûtent plus cher car, pour les mettre au point, des recherches, des études et des essais cliniques extrêmement onéreux ont dû être mis en place. Inversement, les médicaments génériques sont bien meilleur marché car après 10 à 15 ans d'exploitation du princeps par un laboratoire, le brevet devient public. Les autres laboratoires peuvent donc à leur tour le produire sous forme de médicament générique et ainsi faire jouer la concurrence afin de baisser les prix. Cela fait faire des économies aux patients et aux organismes de santé publique. [11]

#### **I.6. Formes galéniques des médicaments :**

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

La forme pharmaceutique est en général choisie de manière à ce que les principes actifs atteignent le plus facilement et le plus rapidement les organes ou les zones du corps auxquels ils sont destinés et selon les excipients adaptés, comme elle permet aussi d'adapter un médicament aux contraintes particulières d'un patient. [12]

Les différentes formes galéniques les plus courantes sont résumées dans le tableau 1 [13].

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

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

# *Chapitre I*

## *Généralités sur les médicaments*

### **I.6.1 La forme comprimée :**

La forme « comprimé » est la plus souvent adoptée pour la voie orale. C'est une dose unitaire solide qui a comme avantages de bien se conserver, de convenir aux traitements ambulatoires et de pouvoir être fabriqués industriellement avec précision et un taux de rendement élevé. [13]

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Les comprimés qui sont destinés à la voie orale ; certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, et certains doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active. [14]

#### **I.6.1.1. Classification des comprimés :**

Pour leur étude les comprimés destinés à la voie orale peuvent être classés en 03 groupes :

- Comprimés non enrobés.
- Comprimés enrobés.
- Comprimés spéciaux.

#### ➤ **Comprimé enrobés :**

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommages, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé [14]

Ce sont les comprimés dont leur surface recouverte d'une ou plusieurs couches de mélange de substances diverses telle que : résines naturelle ou synthétiques, gomme, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, matières colorantes autorisées ...

Quand l'enrobage est très mince, il est dit pelliculé.

#### • **Principales raisons d'enrobage :**

- ✚ Rendre plus agréable l'administration du médicament lorsque celui-ci a une saveur ou une odeur désagréable.
- ✚ Protéger les principes actifs contre la lumière et les agents atmosphériques.
- ✚ Prévenir certaines incompatibilités.
- ✚ Faciliter la prise du médicament.

## *Chapitre I*

### *Généralités sur les médicaments*

- **Procédés d'enrobage :**

Dans un comprimé enrobé, il y a deux parties :

- ✚ Le comprimé nu ou noyau.
- ✚ L'enrobage appelé d'une façon générale la couverture.

Le noyau ne doit pas présenter des angles trop aigus et doit être suffisamment bombé pour subir les enrobages classiques.

Approximativement, on considère que le rayon de courbure doit être voisin du diamètre du comprimé.[15]

- **Comprimés non enrobés :**

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives exercées sur des ensembles différents de particules. Les excipients ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des substances actives dans les sucs digestifs. Les comprimés enrobés ou non enrobés peuvent être des formes à libération conventionnelle. Cette dernière est une préparation dont la libération de la (ou des) substance(s) active(s) n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Dans le cas des formes solides, le profil de dissolution de la substance active dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques [14]

- **Les comprimés spéciaux :**

- **Les comprimés effervescents :**

Ce sont des comprimés non enrobés, destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant absorption, ils permettent de dégager le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) en présence de l'eau.

- **Les comprimés solubles :**

Ce sont des comprimés non enrobés ou pelliculés destinés à être dissout dans l'eau avant administration, la dissolution se fait en moins de 3 minutes.

- **Les comprimés dispersibles :**

Ce sont des comprimés non enrobés ou pelliculés destinés à être dissout dans l'eau avant administration, la dissolution se fait comme les comprimés solubles en moins de 3 minutes, les particules dispersées doivent être assez fines pour passer à travers un tamis de maille maximale de 710µm.

## *Chapitre I*

### *Généralités sur les médicaments*

- **Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale :**

Ce sont des comprimés généralement non enrobés doivent se désagréger ou se dissoudre dans la bouche :

- + Les comprimés ou tablettes à sucer ont une action locale (antiseptique, anesthésique...)
- + Les comprimés sublinguaux doivent être maintenus sous la langue où ils libèrent leur principe actif qui est absorbé par la muqueuse et ne subit pas ainsi l'action des suc gastro-intestinaux.
- + Les comprimés à croquer, les comprimés buccaux et les comprimés muco-adhésifs.

- **Les comprimés gastro-résistants :**

Ce sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister à l'action du suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal.

- **Les comprimés à libération modifiée :**

Ce sont des comprimés enrobés ou non. Ils sont préparés avec des substances auxiliaires spéciales ou par des particuliers ou par les deux moyens réunis. Le but est de modifier la vitesse ou le lieu de libération du ou des principes actifs. L'intérêt de ces formes est de réduire le nombre de prises pour les principes actifs à demi-vie biologique très courte. [17]

#### **I.6.1.2. Les excipients des comprimés :**

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les quantités qui lui manquent. Parmi ces adjuvants :

- **Les diluants :** Ce sont des poudres inertes qui peuvent être choisies dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires, ils jouent le rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Parmi ces diluants : les amidons, les lactoses, les sels minéraux...
- **Les agglutinants ou liants :** Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution aqueuse ou alcoolique. Parmi ces liants : la gomme arabique, la gélatine, les carboxy méthyle cellulose...
- **Les lubrifiants :** Ils jouent un triple rôle dans la fabrication :  
Amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant). Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti adhérent).

Réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleur transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir antifricition). Ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux aux comprimés. Parmi ces lubrifiants : le talc, les poudres de silice, l'acide stéarique". [17]

## *Chapitre I*

### *Généralités sur les médicaments*

- **Les délitants ou désagrégeants** : Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs. Ce sont :
  - ✚ Soit des produits de solubilité différente du principe actif.
  - ✚ Soit des produits gonflants dans l'eau, ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement des grains.
  - ✚ Soit des mélanges effervescents.
- **Les mouillants** : Pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants on peut ajouter des surfactifs comme mouillants. Mais il est à noter qu'ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.
- **Les substances tampons** : Elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les variations de pH au cours de la conservation, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses. Exemple : sels de Ca, acides aminés...
- **Les colorants** : Ils sont ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions entre comprimés différents.
- **Les aromatisants** : Leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables. Pour les comprimés à croquer ou à sucer, l'adjonction d'un édulcorant est souvent nécessaire.
- **Les absorbants et les adsorbants** : Leur rôle est pour retenir certains principes volatils. [18]

#### **I.6.1.3. Avantages de la forme comprimée : [15]**

- ✚ Le dosage par unité de prise est précis.
- ✚ Les substances actives sont dans un milieu sec et condensé, ce qui est favorable à leur conservation.
- ✚ L'administration d'une grande quantité de principe actif est réalisée dans un volume très restreint.
- ✚ L'emploi est facile, ils peuvent être enrobés pour masquer une saveur désagréable.

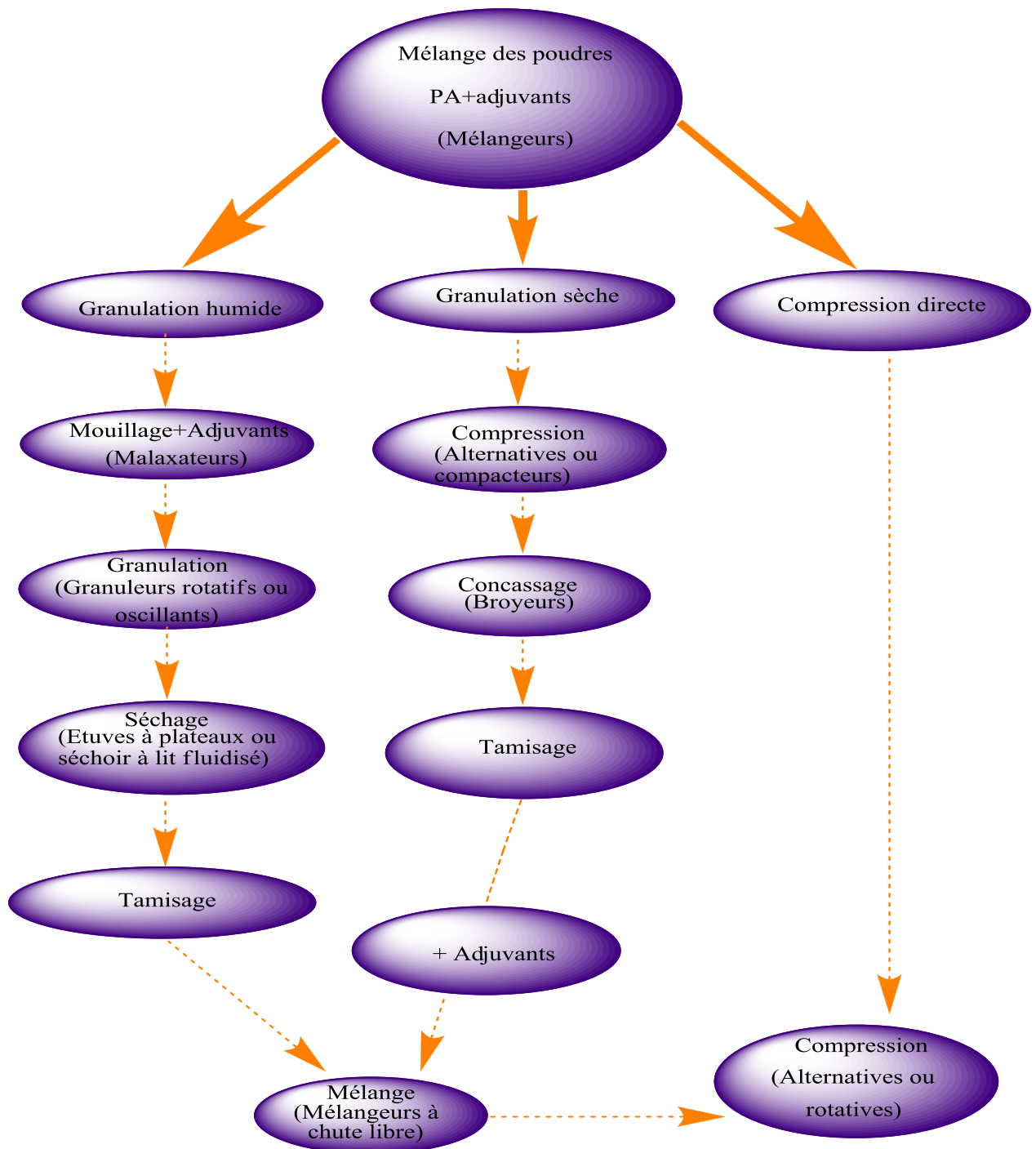
#### **I.6.1.4. Inconvénients de la forme comprimée : [15]**

- ✚ Pas de principe actif liquide (c'est à-dire le temps d'absorption dans le sang est plus lent par rapport à la voie intraveineuse ou à une solution buvable).
- ✚ Besoin d'utiliser de divers excipients qui peuvent conduire à des effets secondaires.
- ✚ Dosage définitif ne pouvant pas être modifié au cours du temps.

#### **I.6.1.5. Procédé de fabrication des comprimés :**

Les comprimés passent par divers étapes de fabrication, sont résumés sur ce schéma comme suit :

*Chapitre I*  
*Généralités sur les médicaments*



**Schéma 1 :** Procédé de fabrication des comprimés

# *Chapitre I*

## *Généralités sur les médicaments*

### **I.7. Le devenir de médicament : [15]**

Le sigle ADMET, qui est souvent utilisé pour désigner la pharmacocinétique, renvoie aux quatre grands processus qui la composent : absorption, distribution, métabolisme, élimination.

#### **I.7.1. Absorption :**

La substance active doit traverser les membranes biologiques du site d'absorption vers le sang pour pénétrer dans la circulation systémique.

#### **I.7.2. Distribution :**

La substance active parvenue à la circulation systémique, On peut notamment calculer le volume de distribution de la substance pour caractériser la distribution dans le corps humain.

#### **I.7.3. Métabolisme :**

C'est la transformation du médicament par le système enzymatique de l'organisme, en particulier au niveau du foie (organe contenant beaucoup d'enzymes).

#### **I.7.4. L'élimination des médicaments :**

Elle est assurée par plusieurs organes : rénale, hépatique et pulmonaire.

### **I.8. Les antispasmodique :**

#### **I.8.1. Généralités :**

Les antispasmodiques ou spasmolytiques suppriment les spasmes, qui sont des contractions durables et intenses des muscles lisses des organes creux, et qui s'accompagnent de douleurs importantes. Ces substances présentent donc comme intérêt la relaxation des fibres musculaires lisses, ce qui a pour effet de supprimer la douleur. Il faut les différencier des myorelaxants, qui eux agissent sur les muscles striés, et des inhibiteurs du péristaltisme qui sont des morphinomimétiques diminuant le péristaltisme, utilisés dans le traitement de diarrhées. Les fibres lisses concernées sont digestives mais également génitales, urinaires ou bronchiques, même si ces fibres n'obéissent pas toujours aux mêmes actions pharmacologiques. Ces fibres lisses sont restreintes aux fibres contractées par l'acétylcholine (système parasympathique) qui se fixe sur les récepteurs muscariniques de l'appareil digestif, de la vésicule biliaire, des fibres urinaires des uretères et de la vessie. Cette action peut être bloquée par l'atropine. Le but ici va être de traiter notamment les syndromes douloureux abdominaux.[9]

*Chapitre I*  
*Généralités sur les médicaments*

**I.8.2. Indications :**

- Au niveau de l'intestin, les antispasmodiques sont utilisés dans le traitement de coliques (phénomènes douloureux s'accompagnant de contractions de segments intestinaux) et de diarrhées avec hypermotricité.
- Ils sont aussi préconisés pour traiter certains troubles des annexes du tube digestif : par exemple, au niveau de l'appareil biliaire, ils sont utilisés en cas de coliques hépatiques, d'obstruction du canal d'Oddi, de lithiases du cholédoque (obstructions entraînant des contractions douloureuses),...
- Au niveau de l'appareil urinaire, ils sont utilisés en cas de lithiases urinaires ou de coliques néphrétiques, lors desquelles des calculs obturent les voies urinaires (souvent les uretères), ce qui crée des douleurs violentes. Par exemple, chez le chat qui présente fréquemment des lithiases (souvent sous forme de sable) entraînant une obturation de l'urètre, les antispasmodiques permettent aux muscles de se relâcher et à l'urine de s'écouler.[9]

## II. Généralités sur la Mébévérine :

### II.1. Mébévérine chlorhydrate : PA

#### II.1.1. Définition :

La mébévérine chlorhydrate est une molécule aux propriétés anti muscariniques (Un agent anticholinergique est une substance appartenant à une classe pharmacologique de composés qui servent à réduire les effets où l'acétylcholine joue le rôle de neuromédiateur dans le système nerveux central). Elle est utilisée chez l'homme comme médicament, sous forme de chlorhydrate, pour traiter les spasmes digestifs. Elle agit comme un antispasmodique musculotrope, en induisant une relaxation des muscles des intestins [20].



**Figure 4:** La molécule de la mébévérine chlorhydrate

#### II.1.2. Nom UICPA : [21]

(RS)-4-(ethyl-(4-methoxy-alpha-methylphenethyl) aminobutyl) veratratehydrochloride.

#### II.1.3. Caractéristiques :

Une poudre cristalline, blanche ou semi blanche.

Soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'éther.

[21]

#### II.1.4. Propriétés physico-chimiques : [22]

##### II.1.4.1. Propriétés chimiques :

✚ Formule brute :  $C_{25}H_{35}NO_5 \cdot HCl$ .

✚ Masse molaire : 466 g/mol.

# Chapitre I

## Généralités sur les médicaments

### II.1.4.2. Propriétés physiques :

- ✚ Point de fusion / congélation : 85 C°.
- ✚ Point d'ébullition : 428,15 C°.
- ✚ Point d'éclair : 212.74 C°. □ Densité : 1.06 g/Cm<sup>3</sup>.

### II.1.5. Propriétés pharmacologiques : [23]

#### II.1.5.1. Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : Anticholinergiques de synthèse : esters avec groupement amine tertiaire.

#### ✚ *Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques :*

La mébévérine est un antispasmodique musculotrope avec un effet direct sur le muscle lisse du tractus gastrointestinal, Cet effet n'étant pas médié par le système nerveux autonome, il n'y a pas d'effets secondaires de type anticholinergique.

#### II.1.5.2. Propriétés pharmacocinétiques :

- **Absorption:**  
La mébévérine est rapidement et complètement absorbée après administration orale.
- **Biotransformation:**  
Le chlorhydrate de mébévérine est principalement métabolisé par les estérases en acide vétratrique et un alcool de mébévérine. Le principal métabolite plasmatique est le DMAC (acide carboxylique déméthylé).  
La demi-vie d'élimination du DMAC à l'état d'équilibre est de 5,77 h. Lors d'administration de doses répétées (200 mg, 2 fois par jour), la Cmax du DMAC est de 804 ng/ml et le tmax est d'environ 3 heures. La biodisponibilité relative de la gélule semble être optimale avec un ratio moyen de 97%.
- **Elimination :**  
La mébévérine est complètement métabolisée ; les métabolites sont presque complètement éliminés. L'acide vétratrique et l'alcool de mébévérine sont éliminés dans les urines, en partie sous forme de d'acide carboxylique (MAC) et en partie sous forme d'acide carboxylique déméthylé (DMAC).

# Chapitre I

## Généralités sur les médicaments

### II.1.6. Méthode de Synthèse mebeverine :

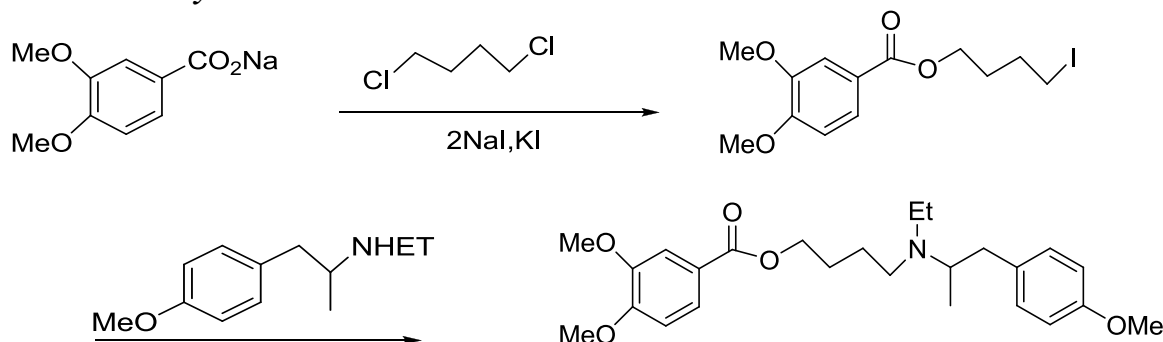


Figure 5 : la synthese de la mébévérine

### II.1.7. Effets secondaires de la mébévérine :

Effets indésirables Comme tout produit actif, ce médicament peut chez certaines personnes, entrainer des effets plus ou moins gênants. Rarement nausées, céphalées, maux de tête. Très rares réactions allergiques, notamment urticaire ou œdème de Quincke, éruptions cutanées avec ou sans prurit.

## II.2. MEBEVERINE-SAIDAL® 100mg : [24]

### II.2.1. Définition

MEBEVERINE-SAIDAL est un médicament générique sous forme de comprimés enrobés.

- **DCI:** Mébévérine chlorhydrate
- **Dosage :** 100 mg
- **Forme et présentation :** Comprimé enrobé. Boite de 30.



Figure 6: MEBEVERINE-SAIDAL® 100mg

# *Chapitre I*

## *Généralités sur les médicaments*

### **II.2.2. Classe pharmaco - thérapeutique:**

La mébévérine est classée comme un Gastro-entérologie : Antispasmodique musculotrope, ces derniers sont des médicaments qui aident à traiter les spasmes musculaires.

Il s'agit de calmer ou de neutraliser les contractions involontaires des muscles et ils sont souvent utilisés dans les spasmes digestifs.

### **II.2.3. Indications :**

Ce médicament est un antispasmodique. Il relâche les muscles du tube digestif et des voies biliaires. Il est utilisé dans le traitement des douleurs ou de l'inconfort liés au dérèglement de l'intestin ou des voies biliaires.

#### **• Posologie :**

Ce médicament est pris de préférence avant les repas, avec un grand verre d'eau.

Ce médicament n'est pas adapté à l'enfant de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse route du comprimé.

#### **• Posologie usuelle :**

2 comprimés, 2 à 3 fois par jour.

### **II.2.4. Liste des excipients : [25]**

• **Noyau** : lactosemonohydraté\*, amidon de pomme de terre, polyvidone, talc, stéarate de magnésium.

• **Enrobage** : saccharose\*, gomme arabique, gélatine, talc, cire de carnauba.

#### **II.2.4.1. Les excipients à effet notoire : [26]**

Ce sont des excipients contre-indiqués chez les patients souffrant de certaines pathologies.

✚ La MEBEVERINE-SAIDAL® contient le saccharose comme excipient qu'est contre indiqué aux personnes qui ont une intolérance au fructose issu de la digestion du saccharose et souffrent alors de ballonnements et de diarrhée ;

✚ Si le patient souffre d'une galactosémie, le lactose est contre- indiqué car Pour le digérer, l'intestin doit être capable de sécréter une enzyme appelée lactase. De nombreuses personnes perdent la capacité à produire cette lactase à l'âge adulte. Le lactose passe alors dans l'intestin sans avoir été digéré et sa présence provoque des troubles intestinaux : diarrhée, ballonnements, gaz, etc ;

## *Chapitre I*

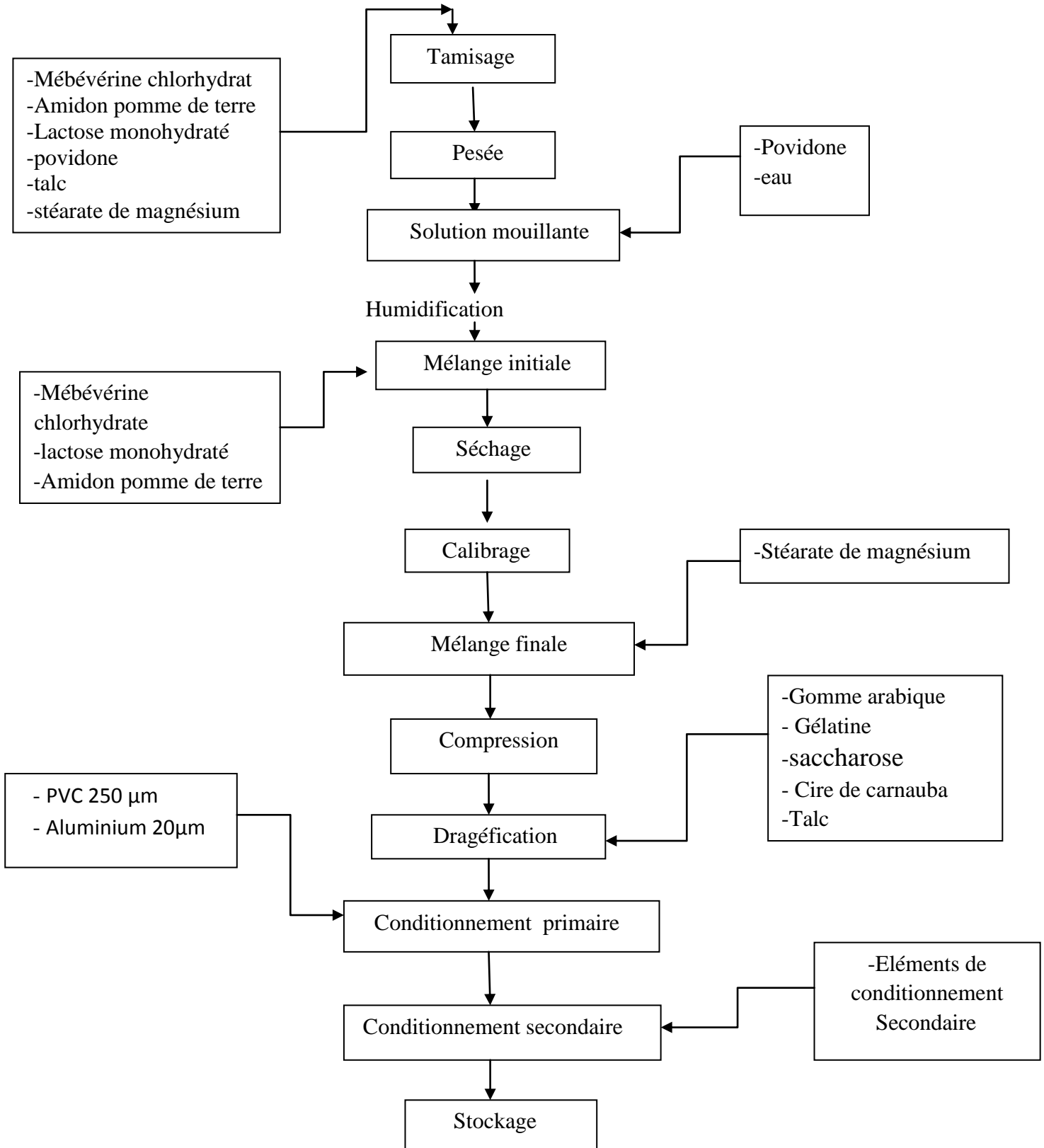
### *Généralités sur les médicaments*

- ✚ Si le patient souffre d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose, le lactose et le saccharose sont contre- indiqués ;
- ✚ Si le patient souffre d'un déficit en lactase, le lactose est contre-indiqué ;
- ✚ Si le patient souffre d'un déficit en sucrase-isomaltase, le saccharose est contre- indiqué.

#### **II.2.5. Procédé de fabrication de mébévirine-saidal 100mg :**

La production de mébévirine-saidal nécessite une suite des étapes, le diagramme suivant (Figure 7) montre ces étapes plus que les matières premières et les matières qui entrent dans le conditionnement [7]

*Chapitre I*  
*Généralités sur les médicaments*



**Figure 7 :** Diagramme de fabrication de la mébévérine-saidal 100mg

*Chapitre II*  
*Contrôle qualité des*  
*Médicaments*

## *Chapitre II*

### *Contrôle qualité des médicaments*

#### **I. Contrôle qualité des médicaments :**

##### **II. Contrôle de qualité :**

###### **I.1. Définition de qualité :**

La qualité est définie comme étant l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent la capacité à satisfaire des besoins exprimés et implicites. [27]

La qualité était jadis contrôlée, elle est de nos jours conçue et assurée en même temps que le produit lui-même. [28].

###### **I.2. Contrôle de qualité :**

Ensemble des contrôles réalisés tout le long de la chaîne de fabrication d'un médicament. Il est sous la responsabilité de pharmacien responsable du laboratoire fabricant [29]. Les objectifs du contrôle de la qualité (CQ) sont de garantir à ce que les propriétés des matières premières et des produits finaux répondent en tout temps à des normes préalablement définie [30]. Le contrôle de qualité est une des étapes de l'assurance de qualité. [31]

###### **I.3. Assurance de qualité :**

Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les préparations sont de la qualité voulue pour l'usage auquel elles sont destinées. Elle est acquise par la mise en œuvre d'un ensemble adapté à des activités préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise. [32] Le but de l'assurance de qualité des produits pharmaceutiques est à la fois de garantir immédiatement la qualité des médicaments et de garantir la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments [33]. Elle regroupe :

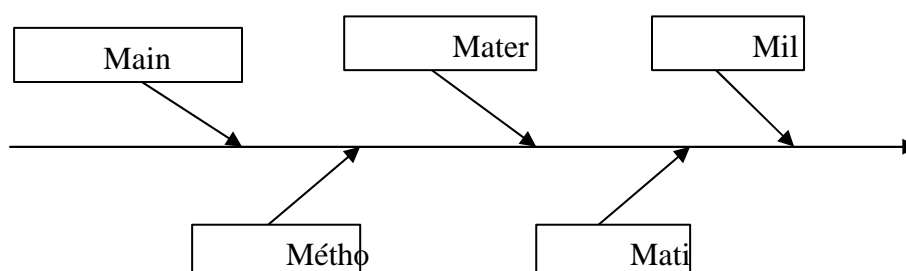
###### **I.3.1. Bonnes Pratiques de Fabrication :**

Elle se présente sous la forme d'un guide comprenant neuf chapitres indiquant les différents moyens à mettre en œuvre pour garantir la qualité des produits mis sur le marché [34]

Il concerne les spécifications et le contrôle, l'échantillonnage, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont tangiblement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée acceptable.

Des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les « **5M** » qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament. [13]

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



**Figure 8 :** Diagramme des 5M

### I.3.2. Les bonnes pratiques de laboratoire BPL :

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

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

### I.4. Les référentiels :

Les méthodes de contrôle qualité des médicaments et leurs spécifications sont contenues dans les pharmacopées en vigueur dans les pays fabricants et/ou importateurs. Ces pharmacopées traitent de différentes substances chimiques, formes pharmaceutiques et préparations. Mais lorsqu'il s'agit du contrôle qualité d'une spécialité pharmaceutique bien déterminée, on peut se référer à la partie pharmaceutique du dossier d'AMM. [35]

#### ➤ La Pharmacopée

- ✚ La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment :
- ✚ Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments.
- ✚ Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.

- ✚ Les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.
- ✚ L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales. Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.
- ✚ Selon l'état qui publie la pharmacopée il existe plusieurs éditions: Pharmacopée Américaine (ou USP), Pharmacopée Japonaise(ou JP), Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP), Brésilienne, Indienne, ...etc. [14]

### **I.5. L'autorisation de la mise sur marché AMM :**

Ce document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique est destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document, ils doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci. [36]

### **I.6. Niveau de contrôle :**

#### **I.6.1. Contrôle physico-chimique :**

Parmi les propriétés physico-chimiques, la connaissance de la solubilité dans l'eau, dans des milieux aux degrés d'acidité (pH) variés, qui miment les conditions retrouvées dans l'estomac et dans l'intestin, est indispensable. La résistance aux changements de la température et d'humidité [37].

#### **I.6.2. Contrôle microbiologique :**

La recherche des micro-organismes dans tous les produits destinés à l'homme est vitale [38]. L'analyse des critères microbiologiques s'appuie sur des techniques de dénombrements, principalement des bactéries, les levures et moisissures. Le but est en fait d'inspecter l'état sanitaire du produit avant la commercialisation.

## **II. Contrôle de produit fini (Méébévérine-Saidal) :**

### **II.1. Contrôle de produit fini :**

#### **II.1.1. Caractère**

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

#### **II.1.2. Essais**

##### **II.1.2.1. La masse moyenne**

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

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

##### **II.1.2.2. Test de délitement ou désagrégation**

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales précisées par la Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition. [14]

##### **✚ Appareillage**

L'appareil de type A (Figure ) se compose d'un vase cylindrique bas de 1L destinés à contenir le liquide d'immersion, d'un système thermostatique, un dispositif servant à imprimer au porte-tubes, dans le liquide d'immersion, un mouvement vertical alternatif de fréquence constante de montée-descente et un ensemble mobile qui se compose de râtelier porte 6 tubes transparents ouverts aux deux extrémités. Le porte-tubes suit un mouvement vertical suivant son axe et un mouvement horizontal appréciable, et de disques cylindriques, qui leurs emploi est nécessaire si prescrit, d'où chaque tube est pourvu d'un. Les tubes sont maintenus en position verticale par deux plaques régulièrement espacés et équidistants du centre de la plaque. Sous la plaque inférieure est fixé un treillis métallique en fils d'acier à tissage simple et mailles carrées.

Les différentes parties de l'ensemble sont assemblées et maintenues de façon rigide. [14]

## *Chapitre II*

### *Contrôle qualité des médicaments*



**Figure 9 :** d'Appareil de désagrégation

#### Critère d'acceptation

La désagrégation est complète, lorsque tout résidu, à l'exception de fragments insolubles d'enrobage ou d'enveloppe de capsule, pouvant subsister sur la grille de l'appareil ou adhérer à la face inférieure du disque, si l'on en a utilisé un, est constitué d'une masse molle ne comportant pas de noyau palpable. [14]

#### II.1.2.3. Test de dissolution

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à libérer le principe actif dans le milieu liquide de dissolution et dans les conditions expérimentales décrites. [14]

#### Appareillage

Appareil à palette (Figure ) est composé des éléments suivants : un récipient cylindrique, à fond hémisphérique d'une contenance de 1L, qui peut être couvert, en matériau transparent inerte et partiellement immergé dans un bain d'eau thermostaté permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  pendant l'essai et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution; un moteur et un agitateur constitué d'une pale et d'une tige sa rotation soit uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats. La pale et la tige sont en matériau rigide et inerte. [14]

*Chapitre II*  
*Contrôle qualité des médicaments*



**Figure 10 :** Appareil de dissolution à palette tournante

**✚ Critère d'acceptation**

Pour les formes à libération conventionnelle, sauf indication contraire, les exigences de l'essai sont satisfaites si les quantités de substance active passée en solution sont conformes aux critères d'acceptation du tableau 2. Poursuivez l'essai jusqu'au 3<sup>ème</sup> niveau sauf si des résultats conformes sont obtenus aux niveaux  $S_1$  ou  $S_2$ . [14]

Niveau	Nombre d'unités Examinées	Critères d'acceptation
$S_1$	6	Aucune unité n'est inférieure à $*Q + 5$ pour cent.
$S_2$	6	La moyenne des 12 unités ( $S_1 + S_2$ ) est égale ou supérieure à $Q$ et aucune unité n'est inférieure à $Q - 15$ pour cent.
$S_3$	12	La moyenne des 24 unités ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) est égale ou supérieure à $Q$ , au maximum 2 unités peuvent être inférieures à $Q - 15$ pour cent et aucune unité n'est inférieure à $Q - 25$ pour cent.

**Tableau 2 :** Exigences de l'essai de dissolution de la Pharmacopée Européenne.

$*Q$  : La grandeur  $Q$  correspond à la quantité dissoute de principe actif, exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette. La valeur de  $Q$  est spécifiée dans la monographie de chaque principe actif. [14]

## *Chapitre II*

### *Contrôle qualité des médicaments*

#### **II.1.3. Dosage :**

Le dosage est basé sur l'exploitation de la relation de Beer-Lambert qui relie l'absorbance à la concentration des molécules en solution pour une longueur d'onde donnée [40]

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

$$A = \log (1/T) = \log (I_0/I).$$

$$T = I/I_0$$

$I_0$  = intensité du rayonnement monochromatique incident,

$I$  = intensité du rayonnement monochromatique transmis.

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

$$A = \epsilon c b.$$

$\epsilon$  = absorbance molaire, si  $b$  est exprimé en centimètres et  $c$  en moles par litre.

Les spectrophotomètres utilisés pour l'étude des régions ultraviolette et visible du spectre sont constitués par un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 200-800nm. [14]

## Chapitre II Contrôle qualité des médicaments

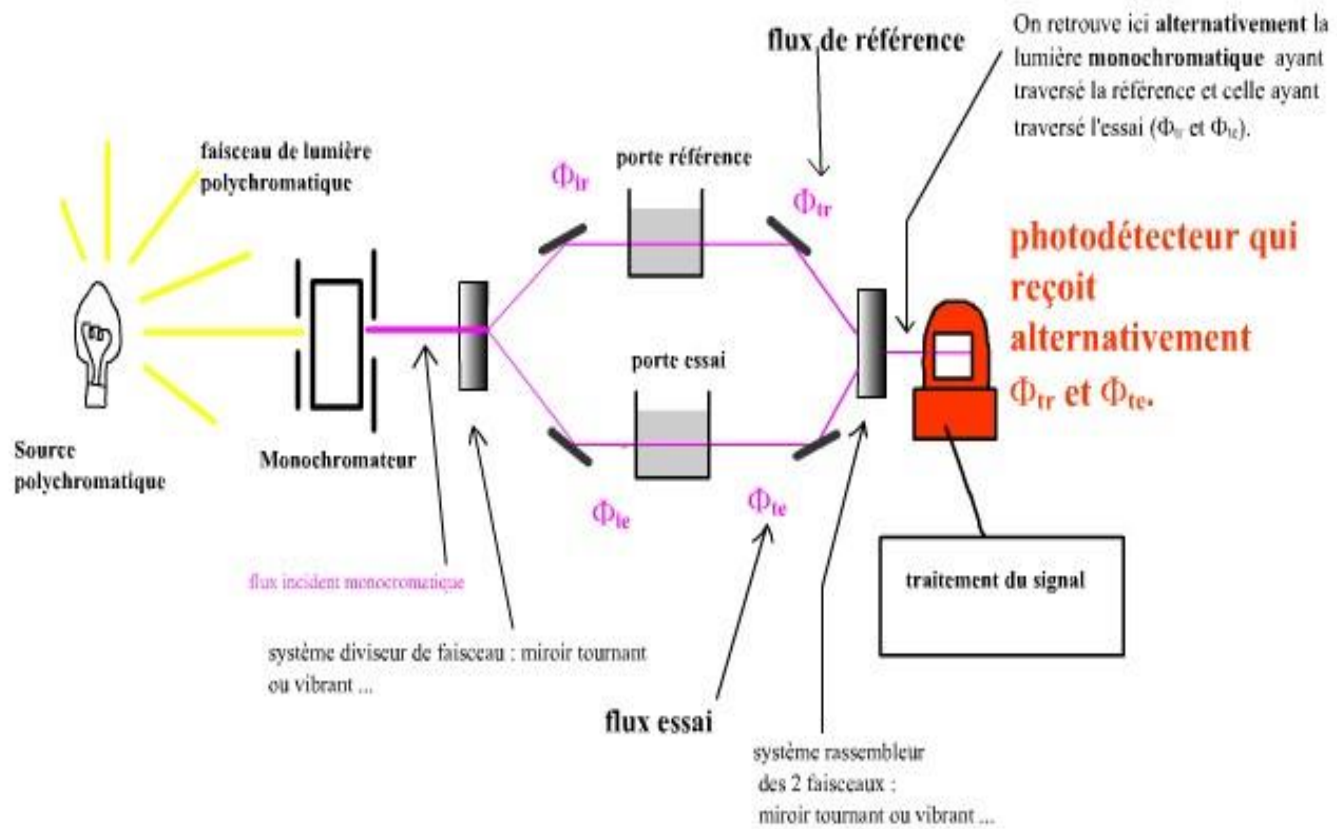


Figure 11 : spectrophotomètre double faisceau

### II.1.4. Contrôle qualité microbiologique :

La qualité microbiologique des médicaments est un des majeurs soucis de préoccupation pour les organismes réglementaires, les fabricants et les professionnels des services de santé et des patients. Dans ce cas les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication. [41]

Les pharmacopées distinguent deux types de produits pharmaceutiques :

#### II.1.4.1. Les produits obligatoirement stériles

Les produits obligatoirement stériles sont des produits " exempte de micro-organismes". Le contrôle qualité microbiologique de ces produits consiste à vérifier sa stérilité, ainsi que la recherche de pyrogènes et d'endotoxines. [14]

Les produits qui doivent être stériles sont les suivants:

## *Chapitre II*

### *Contrôle qualité des médicaments*

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

#### **II.1.4.2. Les produits non obligatoirement stériles**

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

Les matières premières.

Les médicaments à usage non parentéral.

#### **✚ Contrôle qualité microbiologique des préparations non stériles**

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

#### **A. La préparation des échantillons**

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

L'ajout d'un diluant pour diluer le produit à examiner.

L'ajout d'un diluant avec neutralisant tamponné pour arrêter l'action des antimicrobiens, si le produit possède un pouvoir antimicrobien.

L'ajout d'un tensio-actif pour mélanger les produits de nature non hydrosoluble.

**B. Méthodes utilisées pour l'examen des échantillons « Méthodes de dénombrement »** Les essais décrits pour le contrôle microbiologique des produits non stériles dénommés aussi «dénombrement des germes aérobies viables totaux » permettent le dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures et levures capables de se développer en aérobiose. Ces essais servent avant tout à déterminer si un produit est conforme aux exigences microbiologiques spécifiées de sa monographie à la pharmacopée. [14]

Les trois techniques les plus couramment utilisées sont : la méthode de filtration sur membrane, la méthode de dénombrement sur plaque et la méthode du nombre le plus probable. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs tels que la nature du produit et la limite spécifiée pour le nombre de microorganismes. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit

## Chapitre II

### Contrôle qualité des médicaments

permettre d'effectuer l'essai sur un échantillon de taille suffisante pour permettre l'évaluation de la conformité aux spécifications [14]

#### C. Détection de germes pathogènes

Certains germes ont un pouvoir pathogène important qui justifie leurs recherches dans **les produits non obligatoirement stériles**.

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

**Le tableau 3** : présente les différentes caractéristiques de germes pathogènes recherchés.

- ✚ **Critères d'acceptation de la qualité microbiologiques des préparations non stériles** : La Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition donne des critères d'acceptation fondés sur le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et des moisissures et levures totales (DMLT) ainsi que sur la recherche de certains germes spécifiés selon la voie d'administration .

**Chapitre II**  
**Contrôle qualité des médicaments**

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

**Tableau 4 :** Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles.

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

*Chapitre III*  
*Partie expérimentales*  
*Matériel et méthodes.*

 **MATERIEL ET METHODES :**

**I. Matériel :**

**I.1. Matière première et spécialité pharmaceutique :**






Le lot N 110 différents d'une même spécialité pharmaceutique Mébévérine-saidal 100mg ont fait l'objet de notre étude, ils sont sous forme de comprimés pelliculés et étiquetés contenant 100mg de mébévérine chlorhydrate.

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















**I.2. Réactifs :**

- Acide chlorhydrique.
- Chlorure de sodium
- méthanol
- Eau purifié.

**I.3. Appareillages utilisés en physico-chimie :**

-  Balance électronique de précision 0.1mg
-  Balance électronique de précision 1.0mg
-  Testeur de désagrégation
-  Appareil de dissolution
-  Spectrophotomètre double faisceau

**I.4. Appareillages et équipements utilisés en microbiologie :**

-  Hotte à flux laminaire
-  Balance
-  Pipettes graduée de 10ml et 1ml stériles.
-  Rampe de filtration.
-  Boîtes de pétri stériles 55mm de diamètre
-  Boîtes de pétri stériles 90mm de diamètre
-  Membranes filtrantes stériles ayant un diamètre des pores au maximum 0.45 µm
-  Etuve réglée à 30-35 °C
-  Etuve réglée à 20-25 °C
-  Etuve réglée à 42-44 °C
-  Bain marie réglé à 100 °C
-  Bain marie réglé à 45 °C
-  Pipette Pasteur ou anse de platine
-  Bec bunsen

## II. Méthodes :

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

#### II.1.1. Masse moyenne :

##### A. Mode opératoire :

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



**Figure 12** : balance de précision 1mg.

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

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

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

Mm : la masse moyenne des comprimés (mg).

##### B. Critère d'acceptation

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

Spécialité Pharmaceutique	la masse théorique	Ecart limite calculé par rapport à $\pm 5\%$ de la masse théorique
Mébévéérine- saidal 100mg	240,0mg	228mg à 252mg

**Tableau 5** : Normes d'évaluation de la masse théorique de mébévéérine-saidal 100mg en cours de la production

## *Chapitre III*

### *Etude expérimentale*

#### **II.1.2. Contrôle pharmacotechnique :**

##### **II.1.2.1. Test de désagrégation/ délitement :**

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



**Figure 13:** appareil de désagrégation.

##### **A. Mode opératoire :**

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

##### **B. Critère d'acceptation**

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

##### **✓ Remarque :**

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

## *Chapitre III*

### *Etude expérimentale*

#### II.1.2.2. Test de friabilité :

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



**Figure 14 :** appareil de friabilité

#### **A. Mode opératoire :**

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

#### **B. Calcul :**

La friabilité est calculée par l'équation 2 :

$$F = \frac{(Masse\ d'\acute{e}chantillon\ avant\ essai - Masse\ d'\acute{e}chantillon\ apr\acute{e}s\ essai) \times 100}{Masse\ d'\acute{e}chantillon\ avant\ essai} \dots\dots\dots (2)$$

#### **C. Critère d'acceptation :**

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

#### ✓ **Remarque :**

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

## *Chapitre III*

### *Etude expérimentale*

#### II.1.2.3. La dureté :

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

##### **A. Mode opératoire :**

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



**Figure 15 :** Différents étapes de réalisation du test de la dureté.

##### **B. Critère d'acceptation :**

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

#### II.1.3. Contrôle de l'homogénéité du mélange :

##### **A. Prélèvement :**

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

##### **B. Plan d'échantillonnage :**

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

##### **C. Contrôle de l'homogénéité du mélange final :**

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

*Chapitre III*  
*Etude expérimentale*

**II.2. Contrôle du produit fini :**

**II.2.1. Caractères :**

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

**II.2.2. Essais :**

**II.2.2.1. Masse moyenne :**

**A. Mode opératoire :**

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

A l'aide de la formule 3, on calcule la masse moyenne.

$$M_m = \frac{\sum_{k=1}^{20} M_{cp}}{10} \dots (3)$$

$\sum M_{cp}$  : Ensemble des masses des comprimés.

$M_m$  : la masse moyenne des comprimés.

**B. Critère d'acceptation :**

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

Spécialité Pharmaceutique	la masse théorique	Ecart limite calculé par rapport à +/-5% de la masse théorique
Mébévérine -SAIDAL 100mg	255,0mg	242.25mg à 267.75mg

**Tableau 6 :** Normes d'évaluation de la masse théorique du produit fini.

**II.2.2.2. Test de délitement/désagrégation :**

Le test de désagrégation du produit fini de la mébévérine-saidal 100mg a été réalisé selon le mode opératoire décrit précédemment (II.1.2.2.A).

**A. Critère d'acceptation :**

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

## *Chapitre III*

### *Etude expérimentale*

#### **II.2.2.3. Test de dissolution :**

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

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

Ce test a été réalisé dans les conditions suivantes :

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



**Figure 16:** Appareil de dissolution à palette tournante.

#### **1) Mode opératoire :**

##### **A. Procédure :**

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

##### **B. Préparation du témoin :**

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

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

### Chapitre III

#### Etude expérimentale

#### C. Calcul :

A partir des absorbances mesurés les pourcentages de dissolution sont calculés selon l'équation 4:

$$T = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{P_t}{100} + \frac{1}{50} \times \frac{V_m}{1} \times \frac{25}{4.5} \times \frac{100}{100} \times TH \dots \dots \dots (4)$$

- ✚ A<sub>E</sub> : absorbance essai.
- ✚ A<sub>T</sub> : absorbance témoin.
- ✚ P<sub>T</sub> : prise d'essai témoin.
- ✚ V<sub>M</sub> : volume du milieu.
- ✚ T<sub>H</sub> : titre matière hydraté = T<sub>M</sub> (100-T<sub>eau</sub>)/100.
- ✚ T<sub>M</sub> : titre matière anhydre.
- ✚ T<sub>eau</sub> : teneur en eau.

#### D. Critère d'acceptation :

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

#### II.2.3. Dosage :

Le dosage de la mébévérine chlorhydrate dans la mébévérine-saidale 100mg est réalisé selon la monographie interne de la société par spectrophotométrie UV/Vis (Figure 17) double faisceau entre 200 et 400nm. En mesurant les densités optiques des solutions testées et de la solution référence. L'appareil est constitué d'un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 190-1100nm, d'un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance, deux cuves en quartz destinées à contenir la solution à examiner et le blanc, et d'un détecteur qui détecte le signal électrique obtenu et l'envoyer à un enregistreur qui trace le spectre.



Figure 17 : spectrophotométrie UV/Vis double faisceau.

*Chapitre III*  
*Etude expérimentale*

**1) Mode opératoire**

**A. Préparation de la solution témoin :**

Dissoudre 100mg de mébévérine chlorhydrate dans du méthanol et compléter à 100ml avec le même solvant, prélever 1ml de cette solution dans une fiole de 100 ml et compléter au volume avec de l'acide chlorhydrique 0.01 N.

**B. Préparation de la solution à analysée :**

Dissoudre 225 mg de mébévérine saidal dans du méthanol et compléter à 100ml avec le même solvant, filtrer cette solution et prélever 1ml de cette solution dans une fiole de 100 ml et compléter au volume avec de l'acide chlorhydrique 0.01 N.

**2) lecture :**

Lire les densités optique de chaque solution préparée au spectrophotomètre a une longueur d'onde  $\lambda = 262\text{nm}$ , en utilisant comme blanc l'acide chlorhydrique 0.01N

**3) Calcule :**

La teneur en mébévérine chlorhydrate est donnée par l'équation 5 :

$$T = \frac{D_{oe}}{D_{ot}} \times \frac{P_t}{P_e} \times T_m \dots \dots \dots (5)$$

- ✚ T : teneur en mébévérine HCl par comprimé (mg).
- ✚ Doe: la densité optique de la solution à analyser.
- ✚ Dot : la densité optique de la solution témoin.
- ✚ Pe : prise d'essai de la poudre des comprimés (mg).
- ✚ Pt : prise d'essai pour le témoin (mg).
- ✚ Tm : titre standards (%).

**4) Critère d'acceptation :**

Selon la monographie interne de la société, la teneur en mébévérine chlorhydrate doit être comprise entre 42.22% à 46.66%.

## *Chapitre III*

### *Etude expérimentale*

#### **II.2.4. Contrôle microbiologique :**

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

##### **1) Diluants :**

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

##### **2) Milieux de culture :**

- ✚ Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB).
- ✚ Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (TSA).
- ✚ Milieu liquide Sabouraud dextrosé.
- ✚ Milieu liquide de MacConkey.
- ✚ Milieu gélosé de MacConkey.

##### **3) Mode opératoire :**

#### **3-1) Dénombrement des germes aérobies viables totaux et des levures et moisissures :**

##### **A. Préparation de l'échantillon :**

Pour préparer l'échantillon de la mébévérine-saidal 100mg, une prise d'essai de 10g correspondante à 40 comprimés a été introduite dans 100ml de tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0. Cette solution est diluée (1/10), homogénéisée, et considérée comme la solution mère.

##### **B. Préparation de dilution :**

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

##### **C. Ensemencement :**

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

### *Chapitre III*

#### *Etude expérimentale*

#### **3-2) Recherche d'*E. coli*, de *Staphylococcus aureus* et de *Pseudomonas aeruginosa* :**

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

➤ **Pour la recherche d'*E.coli* :**

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

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

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

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

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

#### **3-3) Recherche des *Candida albicans* :**

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

#### **3-4) Recherche des Salmonelles :**

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

#### **3-5) Recherche de bactéries gram négatives résistantes aux sels biliaires :**

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

*Chapitre III*  
*Etude expérimentale*

 **RESULTATS ET DISCUSSION :**

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

**I.1. La masse moyenne :**

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

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

**Tableau 7 :** La masse moyenne au cours de la production.

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

En comparant le tableau 7 avec le tableau 5, on remarque que les masses moyennes sont trouvées dans l'intervalle [228mg - 252mg], et par conséquent en se référant aux normes de la monographie interne de la société, les comprimés nus de la mébévérine-saidal 100mg contrôlés en cours de la production satisfont à l'essai de la masse moyenne.

**I.2. Contrôle pharmacotechnique :**

**I.2.1. Test de désagrégation :**

Le test de désagrégation au cours de la production nous a donné les résultats figurant dans le tableau 8.

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

**Tableau 8 :** Temps de désagrégation des comprimés au cours de la production.

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

*Chapitre III*  
*Etude expérimentale*

**I.2.2. Test de friabilité :**

Les résultats du test de friabilité sont présentés dans le tableau 9.

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

**Tableau 9 :** Friabilité des médicaments en cours de la production.

A partir des résultats, les comprimés du lot contrôlé présentent une perte de masse qui continue à diminuer au cours de la compression ; dont les masses obtenues au début de la production présentent un pourcentage de perte égal à 0.34%, qui diminue au milieu de la production et devient 0,24%, et à la fin de la procédure, le taux de perte de masse est de 0,22%.

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

**I.2.3. La dureté :**

La dureté (en Kg) des 5 comprimés de la mébévérine-saidal 100mg était calculée durant le temps, et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 10.

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

**Tableau 10 :** Dureté des 5 comprimés durant le temps.

*Chapitre III*  
*Etude expérimentale*

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

**I.3. Contrôle de l'homogénéité du mélange :**

Les résultats des teneurs en mébévérine chlorhydrate en mélangeant les trois niveaux à chaque point de prélèvement sont caractérisés dans le tableau **11**.

Point prélèvement	Gauche	droite	Outil
Teneur en mébévérine HCl en mg/Cp	99.9	100.1	102

**Tableau 11 :** Les teneurs en mébévérine chlorhydrate de chaque point de prélèvement.

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

## II. Contrôle du produit fini :

### II.1. Caractères :

les comprimés pelliculés sont ronds de couleur blanche et ne présentent aucune cassure ou tache .



**Figure 18** : Images photographiées des faces et du côté de mébévérine-saidal 100mg.

### II.1. Essai :

#### II.2.1. La masse moyenne :

Le tableau 12 montre les résultats du test de la masse moyenne du produit fini.

Dénomination	N° de Lot	Masse moyenne (mg)
Mébévérine-saidal 100mg	110	254.9

**Tableau 12** : La masse moyenne des échantillons collectés.

D'après les résultats obtenus, on constate que les masses moyennes des 20 comprimés du lot choisi et testé est le suivante : 254.9mg

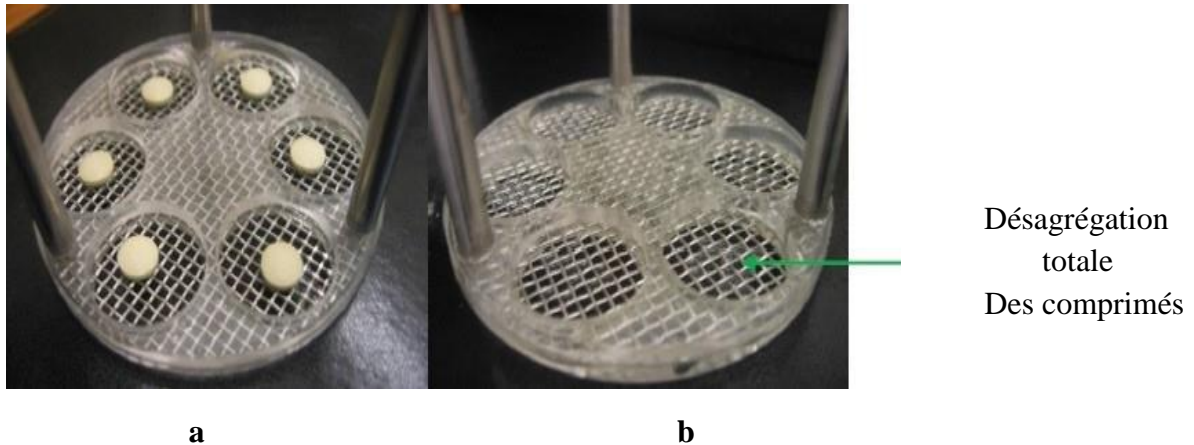
En comparant le tableau 12 avec le tableau 6, on remarque que la masse moyenne du lot contrôlé est trouvée dans l'intervalle [242.25mg - 267.75mg].

Par conséquent et en se référant aux normes de la monographie interne de la société, les comprimés de la mébévérine-saidal 100mg contrôlés satisfont à l'essai de la masse moyenne.

*Chapitre III*  
*Etude expérimentale*

**II.2.2. Test de délitement/désagrégation :**

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



**Figure 19 :** Images photographées de la grille de l'appareil de désagrégation.

**a:** Comprimé de la mébévérine-saidal sur grille avant le test.

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

L'image nous montre qu'à la fin du test, les comprimés se désagrègent totalement dans des temps regroupés dans le tableau 13.

<b>N° de lot</b>	<b>110</b>
<b>Temps de desegregation</b>	7mn 26s

**Tableau 13 :** Le temps de désagrégation contrôlé.

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

*Chapitre III*  
*Etude expérimentale*

**II.2.3. Test de dissolution :**

L'essai de dissolution a été fait sur 6 comprimés de lot contrôlé

N° de lot	DO	Moyenne de DO
N°	0.525	0.525
	0.525	
	0.526	

**Tableau 14 :** Les densités optiques des deux standards utilisés.

Le tableau 15 montre les valeurs des DO obtenus.

Echantillon	Comprimé	DO
Essai 110	1	0.493
	2	0.512
	3	0.491
	4	0.501
	5	0.504
	6	0.509

**Tableau 15 :** les densités optiques des échantillons analysés.

- Le lot 110 comprend 6 comprimés dont leurs DO sont comprises entre **[0.491 - 0.512]**.

En appliquant l'équation 4, on obtient les pourcentages figurant dans le tableau 16

Comprimés	Pourcentages De La Teneur Théorique En Mébévérine Chlorhydrate Dissous En 45 Minutes Du Test De Dissolution
	lot 110
<b>1</b>	94.41
<b>2</b>	98.05

*Chapitre III*  
*Etude expérimentale*

<b>3</b>	94.02
<b>4</b>	95.94
<b>5</b>	96.52
<b>6</b>	97.46
<b>Moyenne</b>	96.07

**Tableau 16** : Les pourcentages de libération de mébévérine chlorhydrate.

Les résultats obtenus du test de dissolution du lot à montré qu'à la fin de 45mn, les principes actifs des comprimés testés ont été libérés à un pourcentage moyens qui est 96.07%,  
En observant les résultats obtenus sur les 6 comprimés de lot contrôlé, on constate qu'au bout de 45 minutes, tous les comprimés ont un pourcentage de mébévérine chlorhydrate dissoute supérieur à **Q+5** (75%) du 1<sup>er</sup> niveau de la teneur théorique. On conclut en se référant à la PE 8<sup>ème</sup> édition que les échantillons de la mébévérine-saidal 100mg satisfont au test de dissolution.

### II.3. Dosage :

La densité optique de la solution témoin et des solutions testées a été déterminée à 263nm.  
Les densités optiques sont présentées dans la page suivante (Tableau 17)

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

**Tableau 17:** Les DO obtenues et la masse moyenne des 10 comprimés contrôlés pour le test De dosage.

*Chapitre III*  
*Etude expérimentale*

La densité optique moyenne de l'essai 110 est : 0.520. Elle nous montre qu'elle est très proche à la densité moyenne du standard (0.521).

Après l'application de la formule 5, les teneurs en mébévérine chlorhydrate contenues par les comprimés testés de lot 110 de la mébévérine-saidal 100mg est regroupé dans le tableau 18.

Echantillon	Lot N°110
Teneur en mébévérine Hcl en mg/Cp	99.86

**Tableau 18:** La teneur en mébévérine chlorhydrate des comprimés testés.

La teneur moyenne en mébévérine chlorhydrate de lot contrôlé comprise entre **95mg/Cp** et **105mg/Cp**, on conclut que la teneur moyenne en mébévérine chlorhydrate par comprimé de la mébévérine-saidal 100mg est conforme aux normes de la monographie interne de la société.

**II.4. Contrôle microbiologique :**

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

Germes Recherchés  N De Lot	DGAT (UFC/g)	DLMT (UFC/g)	Esche- richia -Coli	Saphylo- coccus Aureus	Pseudo- monas Aerugenosa	Candida albicans	Salmo- nelles	Bactéries Gram- négatives résistant es aux sels biliaires
<b>110</b>	0	$1 \cdot 10^{-2}$	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence

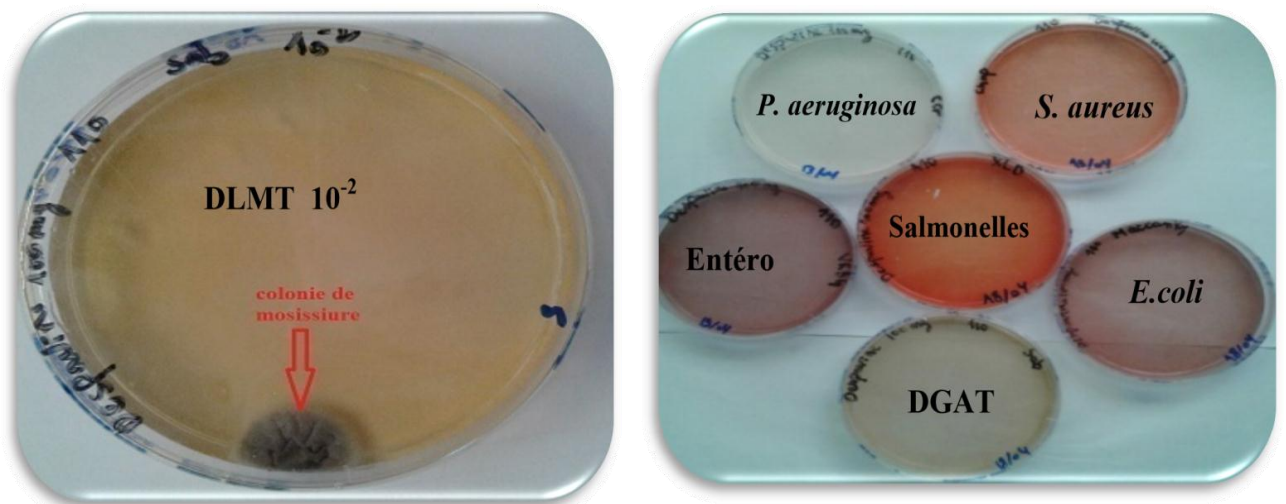
**Tableau 19:** Résultats de DGAT et DLMT et la recherche des germes spécifiques

### Chapitre III

#### Etude expérimentale

Les résultats sont caractérisés comme suit :

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



**Figure 20:** Résultats obtenus de la recherche des différents germes pour les lots 110.

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

*Conclusion*  
*Générale*

## *CONCLUSION GENERALE*

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

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

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

# *Les Annexes*

## ANNEXES

### Annexe 1 : Composants de milieux de culture recommandés

#### - Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja et de soja

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

#### - Milieu liquide aux peptones de caséine

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

#### -Milieu liquide Sabouraud dextrosé

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

#### - Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé

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

#### -Milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose entérobactéries-Mossel

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

#### - Milieu d'enrichissement pour les

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

## ANNEXES

### - Milieu liquide de MacConkey

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

### - Milieu gélosé de MacConkey

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

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

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

### - Milieu gélosé-cétrimide

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

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

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

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

## ANNEXES

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

Xylose	3,5 g
L-Lysine	5,0 g
Lactose monohydraté	7,5 g
Saccharose	7,5 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Extrait de levure	3,0 g
Rouge de phénol	80 mg
Gélose	13,5 g
Désoxycholate sodique	2,5 g
Thiosulfate de sodium	6,8 g
Citrate ferrique et d'ammonium	0,8 g
Eau purifiée	1000 mL

Peptone de soja	4,5 g
Chlorure de magnésium hexahydraté	29,0 g
Chlorure de sodium	8,0 g
Phosphate dipotassique	0,4 g
Phosphate monopotassique	0,6 g
Vert malachite	0,36 g
Eau purifiée	1000 mL

#### Annexe 2: Milieu de dissolution.

- La préparation de 1l de milieu de dissolution se faire en mélangeant de :
  - ✓ 1l d'eau purifiée.
  - ✓ 112ml de NaOH (0.2M).
  - ✓ 250ml de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ .

#### Annexe 3 : Préparation des milieux de culture microbiologique.

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

## *ANNEXES*

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

# *Les Références*

## LES REFERENCES

- [1] : **Organisation Mondiale de la Santé. 1998**, Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : Recueil de directives et autres documents, vol 1, Genève.
- [2] : **Barbereau. 2006**, La contrefaçon des médicaments : un phénomène en pleine expansion, *Med Trop*; 66, pp: 529-32.
- [3] : **Pharmacopée Américaine (USP). 2009**, 27<sup>ème</sup> Edition.
- [4] : **Gaignault (G.-A.). 1982**, Principe de la recherche du médicament, Edition Masson, Paris, pp : 75.
- [5] : **Gouraud A. 2012**, Généralité sur la pharmacologie et les médicaments, pp : 8-42-4348.
- [6] : **Talbert M.- Willoquet G. et Labayle D. 2001**, Guide pharmaco, Edition Lamare, France, pp : 25-44.
- [7] : **Monographie interne de la société Sidal Dar Elbieda**
- [8] : **Le Hir. 2001**, Contrôle de répartition dans les préparations présentées en unités de prises: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8<sup>ème</sup> édition, Masson, pp: 238-240.
- [9] : **Kirkiacharian S. 2007**, Chimie médicinale, Structure et activité du médicament. Techniques de l'Ingénieur., 3 280-23.
- [10] : **L'Équipe d'Économie Solidaire** le 1 juin 2011.
- [11] : **La Rédaction Médisitele Mardi** 17 Février 2015.
- [12] : **Pacificchristophe, 2006**, LES FORMES PHARMACEUTIQUES.
- [13] : **Le Hir.2009**, Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9<sup>ème</sup> édition, Masson, pp: 4-8.
- [14] : **Pharmacopée Européenne.2014**, 8<sup>ème</sup> Edition, Version électronique (CD-ROM).
- [15] : **Pacificchristophe, les formes pharmaceutiques, 2006**
- [16] : **Aiache J.M ., Aiache S et Renoux R ., 1995**, *Initiation à la connaissance des médicaments*, Masson, Paris ,2<sup>e</sup> édition, p.24.
- [17] : **Moulin M., Coqurel A., 2002**, *Pharmacologie connaissance et pratique*, Masson, Paris, P11 et 37.
- [18] : **Lechat P, 2007**, Pharmacologie, Edition CHU-PS, paris. P 65,75 et 76.
- [19] : **Schmitt H. 1980**, *Eléments de pharmacologie*, Flammarion, Paris, 7<sup>ème</sup> édition, p.19.
- [20] : **Article rédigé par** : Comité éditorial Giphar.Relu et approuvé par : Comité éditorial Giphar  
Mis à jour le : 03/08/2011
- [21]: **Mebeverinehydrochloride.**, British Pharmacopoeia., 2014.,p168
- [22] : **Fiche De Données De Sécurité** Santa Cruz Biotechnology, Inc. Date de révision 19-sept.-2014 Version 1.1.
- [23] : **Annexe I**, resume des caracteristiques du produit duspatalin 200 mg
- [24]: **www.sidalgroup.dz**
- [25] : **Mébévérine-SAIDAL®** comprimé enrobé à 100 mg (NOTICE).
- [26] : **Article rédigé par**, Comité éditorial Giphar Relu et approuvé par : Comité éditorial Giphar  
Mis à jour le : 03/08/2011
- [27] : **Raiffaud C. 2001**, Produits « bio » De quelle qualité parle-t-on Educagri éditions.,p183.
- [28] : **Bonnefoy C., Guillet F., Leyral G. et Verne-Bourdais E., 2002**, Microbiologie et qualité dans les industries agroalimentaires. Edition Doin., p248.

## *LES REFERENCES*

- [29] : **Pebret F. 2005**, Dictionnaire de pharmacologie générale suivi de Dictionnaire de statistique médicale. Heures de France., p83.
- [30] : **Hulse J.H. 2008**, Développement durable, un avenir incertain. Les presses de l'Université Laval., p379.
- [31] : **Gentilini M., Caumes E., Danis M., Richard-Lenoble D., Bégué P., Touze J.E. et Kerouédan D. 2012**, Médecine Tropicale. 6ème Edition Lavoisier, Paris., p1279.
- [32] : **Fonteneau J.M et Klusiewicz P. 2008**, Cahiers du préparateur en pharmacie, Travaux pratiques de préparation et de conditionnement des médicaments. Edition Wolters Kluwer, France., p264.
- [33] : **Alexandre P. 2014**, El kouri, la qualité et ses outils applicatif, Université de Nantes, Faculté de Pharmacie.
- [34] : **Branger A., Richer M.M. et Roustel S. 2007**, Alimentation et processus technologiques. Educagri éditions, Dijon., p295.
- [35] : **Koissi joel. 2008**, Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline, Thèse doctorat, Université Mohamed V, Rabat.
- [36] : **Organisation Mondiale de la Santé. 2000, Guide** pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits, Genève.
- [37] : **Dessaigne A. 2004**, Maîtrisez la fiche posologique d'un médicament. Editions heures de France., p71
- [38] : **Delarras C. 2014**, Pratique en microbiologie de laboratoire, recherche de bactéries et levures moisissures. Edition Lavoisier, Paris., p757.
- [40] : **Cohen. 1992**, Analyse pratique du médicament, Editions Médicales Internationales, Paris.
- [41] : **Scriban. 1999**, Biotechnologie Tec & Doc, 5ème Edition, Paris, pp: 927.

# *Les Résumés*

## Résumé

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

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

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

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

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

## ملخص

صناعة الأدوية هو قطاع اقتصادي استراتيجي يعمل على تطوير وإنتاج وتسويق الأدوية بعد مراقبتها وتوثيقها وفق معايير دولية ووطنية. تهدف دورتنا المهنية إلى تحليل نوعية دواء ميبيفرين - صيدال 100مغ بالوقوف على مختلف التجارب الفارماكوتقنية ( الصلابة، الهشاشة، وحدة الكتلة، التفكك، الذوبان)، التجارب الفيزيوكيميائية (المعايرة) والتجارب الميكروبيولوجية ( التعداد الكلي للجراثيم الهوائية، التعداد الكلي للخمائر والعفن والبحث عن بكتريا *E.coli*). الدواء الجنيس ميبيفرين 100مغ هو قرص مغلف دائري أبيض لا تظهر عليه أية كسور أو بقع، يتميز بمتوسط كتلة ينحصر بالمجال  $255 \text{مغ} \pm 5\%$  [242.25مغ - 267.75مغ]، أما بالنسبة لاختبار توحيد الكتلة فيوجد قرص واحد من الأقراص المختبرة ينحرف عن  $5\%$  من متوسط الكتلة ولا يوجد أي قرص ينحرف عن  $10\%$ . من جهة أخرى فإن كل الحبوب قد تحللت في وقت أقل من 30 دقيقة، وقد كانت صلابتهم أكبر من 3.5كغ وخلال اختبار التفكك كانت الكتلة المفقودة منهم أقل من 1%. وفيما يخص المادة الفعالة في الدواء فقد راقبنا أنها تتحلل في وسط الذوبان بنسبة 70% كما أنها تتواجد فالأقراص بمحتوى متوسط يتراوح بين 95مغ و 105مغ. المراقبة الميكروبيولوجية للحبوب تتركز أساسا على تعداد مجموع البكتيريا الهوائية، تعداد مجموع للخمائر والعفن والبحث عن بكتيريا *E.coli* والتي أفضت إلى نتائج سلبية بالغياب التام للمكروبات في جميع أوساط التغذية المستعملة باستثناء الوسط *sabouraud-glucosé-gélosé* أين ظهرت مستعمرة من العفن. اعتمادا على دستور الأدوية الأوروبي الطبعة الثامنة، على دستور الأدوية البريطاني والدراسة الداخلية للشركة، أثبتت نتائج الاختبارات أن الدواء الجنيس ميبيفرين - صيدال 100مغ ذو جودة مرضية.

## الكلمات المفتاحية:

مراقبة الجودة الفيزيوكيميائية، مراقبة الجودة الميكروبيولوجية، مراقبة الجودة الفارماكوتقنية، ميبيفرين- صيدال 100مغ

## Abstract

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

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

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

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

**Keywords:** Physical and chemical quality control, microbiological control, pharmacotechnical control, mébévéérine-saidal 100 mg.