



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA -1-
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière Science Biologiques

Option : Biochimie

Thème

Contrôle de la qualité d'un médicament non obligatoirement stériles sous forme d'ampoules ENERMAG®1.5g (DCI/ Pidolate de magnésium)

Présenté par :

Soutenu le 30 juin 2022

Abaziz Yamina

Zerroukhat Nihad

Devant le jury :

Mme OURIACHE H.	MAB	USDB1	Présidente
Mme AMOKRANE A.	MAA	USDB1	Examinatrice
Mme EL MAHDI I.	MAA	USDB1	Promotrice
Mme KHMIES H.	Analyste	SAIDAL	Co-promotrice

Promotion: 2021/2022

Remerciements

Au terme de la rédaction de ce mémoire, c'est un devoir agréable d'exprimer en quelques lignes la reconnaissance qu'on doit à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette étude.

Nous remercions en premier lieu dieu tout puissant pour nous avoir accordé la puissance et la volonté de terminer ce travail, qui nous a guidés dans la bonne voie de la science et de la connaissance.

*Nos vifs remerciements vont également à **OURIACHE H.** qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance de ce mémoire ; ainsi qu'à Mme **AMOKRANE A.** pour avoir pris le temps d'examiner ce mémoire.*

*Nous adressons nos profondes gratitudee et nos sincères remerciements à notre promotrice Mme **EL MAHDI IBTISSEM.** D'avoir accepté de nous encadrer et nous orienter tout au long de notre travail, on la remercie pour le soutien qu'elle nous a apporté, sa grande disponibilité, sa confiance, sa patience, sa gentillesse et ses remarques.*

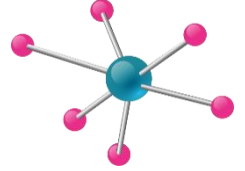
*Nos vives reconnaissances vont également à **Mme KHEMIES H.** d'avoir accepté d'être Co-Promotrice.*

*Le projet de fin d'études a été réalisé au niveau de laboratoire de contrôle et qualité, On tient à remercier vivement, **Mr NOUES S.** et tout le personnel de **l'unité SAIDAL Biotic** de nous avoir accueilli et facilité grandement notre stage au sein de son laboratoire.*

*Nous tenons aussi à exprimer nos remerciements à l'ensemble des enseignants et particulièrement le chef d'option de biochimie Mme **SAIDI F.** et le chef de département de biologie pour leurs efforts durant notre cursus universitaire.*



Dédicace



Je dédie ce travail à mes très chers parents, tous les mots du Monde ne sauraient exprimer l'immense amour et l'estime que je vous porte, ni la Profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices pour mon bien être.

Que dieu vous paye pour tous vos bienfaits.

A ma chère sœur Safaa toujours présente pour moi et pour tout, et à mon frère Abdel Hadi

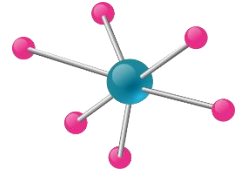
A Meriem, Zwawi Khiera et Mr.A. Krabi

A mon binôme Nihad et toute sa Famille ZERROUKHAT. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit

Possible, je vous dis merci.

Yamina



*Au nom du dieu le clément et le
miséricordieux louange à **ALLAH** le tout puissant.*

C'est avec une grande joie que je dédie ce travail à :

***Mes parents** sont toujours présents pour moi et pour tout*

Qui m'ont aidé de près et loin

*Quoique je dise quoique je fasse, rien ne compensera votre
affection et votre soutien que vous m'avez apporté.*

*Que dieu vous procure une longue vie et santé et vous
préserve de tout mal. Je vous aime.*

*Pour mes chères sœurs **NAZIHA, NACHOUA, Nora** et
NESRINE*

*Pour ma nièce **HIND** et mon neveu **AKRAM***

*Pour tous mes amies en particulier **Amira***

*A **Mr. Gazem Hichem** pour ses conseils judicieux*

*Enfin à mon cher binôme et mon meilleure amie **Yamina**, et
la famille **ABAZIZ**, pour sa patience et soutien durant tout
ce travail. En souvenir à tous ces moments mémorables de
joie que nous avons partagés, mais aussi un peu les moments
difficiles.*

Nihad

Résumé

Le défi majeur des industries pharmaceutiques est la recherche de nouveaux médicaments et la production des médicaments de qualité destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers.

L'unité industrielle **SAIDAL BIOTIC** de Gué de Constantine se caractérise par un processus de fabrication extrêmement strict et l'importance des contrôles de qualité, ces contrôles portent sur la matière première et le produit fini.

Pour vérifier la qualité des produits pharmaceutiques et génériques en particulier, nous avons effectué une étude sur un supplément minéral **ENERMAG 1.5g** qui est impliqué dans 300 réactions enzymatiques et contribue au fonctionnement normal du système physiologique et le métabolisme énergétique.

La problématique de notre étude est établie et trouve son origine dans la question suivante :

- ✓ Est-ce que **ENERMAG® 1.5 g/10 ml** conforme aux normes de qualité prescrites par le LNCPP ?

Différentes analyses de contrôle physico-chimique des matières premières (principe actif, excipients) et produit fini ont été réalisés : un contrôle visuel pour vérifier l'aspect, la solubilité dans différents solvants, spectrophotomètre UV/VIS et la chromatographie liquide à haute performance HPLC.

Les produits finis ont fait également l'objet d'un contrôle microbiologique dans le but de rechercher et dénombrer dans les différents échantillons prélevés les microorganismes pathogènes suivi d'un contrôle toxicologie pour garantir la meilleure qualité exigée par le consommateur.

L'ensemble des résultats obtenus montrent la conformité aux normes internationales décrites par la Pharmacopée Européenne 2017 (9ème édition).

Mots clés : industrie pharmaceutique, supplément minéral, contrôle de qualité, efficacité, sécurité, physicochimique, toxicologique, Métabolisme

Abstract

The major challenge for the pharmaceutical industry is the research of new drugs and the production of quality drugs to prevent or treat various diseases or disorders.

The industrial unit SAIDAL of Gue Constantine is characterized by an extremely strict manufacturing process and the importance of quality controls, these controls concern the raw material and the finished product.

To verify the quality of pharmaceutical and generic products in particular, we conducted a study on a mineral supplement **ENERMAG 1.5g** which is involved in 300 enzymatic reactions and contributes to the normal functioning of the physiological system and energy metabolism.

The problem of our study is established and originates from the following question:

Does ENERMAG ® 1.5 g/10 ml comply with the quality standards prescribed by the LNCPP?

Different analyses of physico-chemical control of raw materials (active ingredient, excipients) and finished product were carried out: a visual control to check the aspect, the solubility in different solvents, UV/VIS spectrophotometer and HPLC.

The finished products were also subjected to a microbiological control in order to search and count in the different samples taken the pathogenic microorganisms followed by a toxicology control to guarantee the best quality required by the consumer.

All the results obtained show compliance with the international standards described by the European Pharmacopoeia 2017 (9th edition).

Keywords : pharmaceutical industry, mineral supplement, quality control, efficacy, safety, physicochemical, toxicological, metabolism

ملخص

يتمثل التحدي الرئيسي للصناعات الدوائية في البحث عن عقاقير جديدة وإنتاج ادوية عالية الجودة تهدف إلى الوقاية من الحالات أو الاضطرابات المختلفة أو علاجها.

تتميز وحدة صيدال ببيوتيك الصناعية في جسر قسنطينة بعملية تصنيع صارمة للغاية وأهمية ضوابط الجودة، وتتعلق هذه الضوابط بالمواد الاولية والمنتج النهائي.

للتحقق من جودة المنتجات الصيدلانية والعامة على وجه الخصوص، أجرينا دراسة على المكمل

المعدني ENERMAG 1.5 g

الذي يشارك في 300 تفاعل إنزيمي ويساهم في الأداء الطبيعي للنظام الفسيولوجي والايض. تتأسس مشكلة دراستنا وتنشأ من السؤال التالي

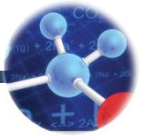
هل يتوافق 1.5 g ENERMAG® 10 مل مع معايير الجودة المنصوص عليها من قبل LNCPP؟

تم إجراء العديد من تحليلات التحكم الفيزيائية والكيميائية للمواد الاولية (المكون الفعال ، السواغات) والمنتج النهائي: الفحص البصري للتحقق من المظهر ، قابلية الذوبان في المذيبات المختلفة ، مقياس الطيف

الضوئي UV / VIS و HPLC.

كما خضعت المنتجات النهائية للرقابة الميكروبيولوجية من أجل البحث عن الكائنات الدقيقة المسببة للأمراض وحصرها في العينات المختلفة المأخوذة، تليها مراقبة السموم لضمان أفضل جودة يطلبها المستهلك. تظهر جميع النتائج التي تم الحصول عليها الامتثال للمعايير الدولية الموصوفة في دستور الأدوية الأوروبي 2017 (الإصدار التاسع).

الكلمات المفتاحية: صناعة الأدوية، المكملات المعدنية، مراقبة الجودة، الفعالية، السلامة، الكيمياء الفيزيائية، السمية، الايض



SOMMAIRE

Sommaire

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Abréviations	
Glossaire	
Résumé	
Introduction	1
Chapitre I : Synthèse bibliographique	
I.1. Concepts liés aux médicaments	3
I.1.1. Définition.....	3
I.1.2. Origine.....	3
I.1.3. Dénomination des médicaments	4
I.1.4. Composition.....	4
I.1.5. Médicament Princeps et générique.....	5
I.1.6. Formes pharmaceutiques d'administration des médicaments.....	6
I.1.7. Ampoules	6
I.2. Suppléments minéraux	8
I.2.1. Définition.....	8
I.2.2. Classification.....	8
I.2.3. Magnésium.....	9
I.2.4. Présentation produit ENERMAG 1.5g /10ml.....	11
I.3. Concepts liés à la qualité pharmaceutique	18
I.3.1. Notion de la qualité.....	18
I.3.2. Notion de Contrôle.....	18
I.3.3. Définition de contrôle et qualité	18
I.3.4. Objectif de contrôle et qualité.....	18
I.3.5. Différents types de contrôle de qualité.....	18
I.3.6. Assurance qualité des médicaments.....	19
I.3.7 Les bonnes pratiques de fabrication.....	20

I.3.8. Aspect réglementaire.....	20
I.3.9. Les références de qualité pour l'industrie pharmaceutique.....	21
Chapitre II : Matériel et méthodes.....	22
II.1. Matériel.....	22
II.1.1. Matériel non biologique.....	22
II.1.2. Matériel biologique.....	22
II.2. Méthodes.....	23
II.2.1. Echantillonnage et prélèvement.....	23
II.2.2. Contrôle physicochimique.....	24
II.2.3. Contrôle microbiologique du produit fini.....	38
II.2.4. Contrôle toxicologique du produit fini.....	44
Chapitre III : Résultats et discussion.....	47
III.1. Résultats du contrôle physicochimique.....	47
III.1.1. Résultats du contrôle physicochimique des matières premières.....	47
III.1.2. Résultats du contrôle physicochimique du produit fini.....	54
III.2. Résultats du contrôle microbiologique du produit fini.....	59
III.3. Résultats du contrôle toxicologique du produit fini.....	61
Conclusion.....	63
Références bibliographiques	
Annexes	

Liste des tableaux

Tableau I : Formes pharmaceutiques d'administration des médicaments.....	06
Tableau II : Avantages et inconvénients de la forme " Ampoules buvables ".....	07
Tableau III : Présence des éléments, minéraux et oligoéléments d'après la classification périodique des éléments de Mendeleïev.....	08
Tableau IV : Présentation ENERMAG ampoules buvables 10ml.....	11
Tableau V : Composition chimique du ENERMAG® ampoule buvable 10 ml.....	23
Tableau VI : Les conditions de l'analyse chromatographique.....	34
Tableau VII : Quelques propriétés organoleptiques de Parahydroxy-benzoate de méthyle.....	36
Tableau VIII : Quelques propriétés organoleptiques de Parahydroxy-benzoate de propyle.....	36
Tableau IX : Limite d'acceptation selon la pharmacopée européenne 2017.....	43
Tableau X : Résultats des tests de caractère du Pidolate de magnésium.....	47
Tableau XI : Résultats des tests des essais du Pidolate de magnésium.....	49
Tableau XII : Résultats des tests des impuretés du Pidolate de magnésium.....	51
Tableau XIII : Résultats des tests des essais sur l'arôme de mandarine.....	53
Tableau XIV : Résultats de caractère du produit fini « ENERMAG »	54
Tableau XV : Résultats des essais de produit fini « ENERMAG »	55
Tableau XVI : Résultats du dosage de produit fini par HPLC.....	56
Tableau XVII : Résultats du contrôle microbiologique de produit fini « ENERMAG »	60
Tableau XVIII : Résultats attendus du contrôle toxicologique du produit fini.....	61

Liste des figures

Figure 01 : Mise en forme d'un médicament	04
Figure 02 : Mode d'administration d'ampoules ENERMAG ®.....	12
Figure 03 : Etapes de fabrication d'ENERMAG	13
Figure 04 : Mécanisme d'absorption de magnésium.....	14
Figure 05 : Mécanisme de distribution de magnésium	15
Figure 06 : Représentation schématique de la réabsorption du magnésium au niveau du néphron.....	16
Figure 07 : Dosage de magnésium.....	31
Figure 08 : Schéma de la recherche des DGAT et DMLT.....	40
Figure 09 : Schéma de la recherche Escherichia coli (<i>E. coli</i>)	41
Figure 10 : Schéma de la recherche des autres germes spécifiques	43
Figure 11 : Etapes de contrôle toxicologique.....	45
Figure 12 : Schéma récapitulatif des différents contrôles d'ENERMAG 1.5.....	46
Figure 13 : Résultats de Chromatographie sur couches.....	49
Figure 14 : Test de Chlorures	51
Figure 15 : Test de Fer	51
Figure 16 : Test de sulfate	51
Figure 17 : Chromatogramme d'ENERMAG 1.5g A : Solution Essai ; B : Solution standards témoin.....	57
Figure 18 : Résultats de recherche des microorganismes pathogènes.....	60

Liste des abréviations

- AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AMM** : autorisation de mise sur le marché
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- BPF** : Bonne pratique de fabrication
- CASO** : milieu liquide aux peptones de caséine et de soja
- CCM** : Chromatographie sur couche mince
- CRD** : Centre de recherche et de développement.
- DCI** : Dénomination commune internationale
- DGAT** : Dénombrement des Germes Aérobie viables Totaux.
- DLMT** : Dénombrement des Levures et Moisissures.
- E.Coli*** : Escherichia coli
- EDQM** : Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé
- EDTA** : Acide éthylène diamine tétra-acétique
- GDC** : Gué de Constantine
- HPLC** : Chromatographie liquide à haute performance
- ISO** : International Standard Organisation
- KL** : Karl Fischer
- LNCPP** : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.
- MCA** : Milieu gélosé de MacConKey
- MCB** : Milieu liquide de MacConKey
- OMS** : Organisation mondiale de la santé
- ONU DC** : Office des Nations unies contre les drogues et le crime
- PA** : Principe actif
- PE** : Pharmacopée européenne

SGG : Milieu Sabouraud Glucose Gélosé

TRMP 6 : Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6

TRPM 7 : Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 7

TSA : Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja

TSB : Tryptic soy broth, milieu liquide aux peptones de caséine et de soja

TSL : Milieu liquide aux peptones de caséine et du soja

UFC/ ml : Unité Formant Colonies par millilitre de produit

® : Marque déposée

Glossaire

Allothérapie : Historiquement et au sens strict de Hahnemann, l'allopathie désigne ce que propose notre médecine conventionnelle, par opposition à l'homéopathie. Dans un sens plus large et actuel, l'allopathie renvoie d'abord à l'ensemble des traitements spécifiques (**Ceccaldi, 2017**).

Bradycardie : Se manifeste par rythme cardiaque anormalement lent, lorsque celui-ci est inférieur à 50 battements par minute. Mais certaines personnes ont un rythme cardiaque lent sans en être gênées pour autant (**Vidal, 2022**).

Caractère organoleptique : Propriétés d'un produit en termes de goût, odeur, aspect, couleur et consistance (**Internaute, 2021**).

Médicaments Diurétiques : Ce sont les médicaments les plus anciens et les mieux évalués. Ils ont fait la preuve de leur efficacité à long terme. Ces médicaments favorisent l'élimination d'eau et de sel par les reins et diminuent le volume de liquide qui circule dans les artères, abaissant ainsi la pression qui s'exerce sur leur paroi (**Vidal, 2022**).

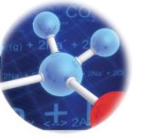
Opothérapie : l'opothérapie apparaît comme une branche de l'organothérapie, entendue au sens de traitement par les organes, ou de l'histothérapie, traitement par les tissus (**Marchand, 2014**).

Pharmacocinétique : décrite parfois comme l'action de l'organisme sur un médicament, se réfère au devenir du médicament, depuis son entrée jusqu'à sa sortie de l'organisme, l'évolution en fonction du temps de son absorption, sa biodisponibilité, sa distribution, son métabolisme, et son excrétion (**Le Hir, 2020**).

Pharmacodynamie : La pharmacodynamie étudie l'action exercée par un médicament sur l'organisme humain (**Farinde, 2021**).

Phytothérapie : correspond à l'utilisation des plantes dans le but de traiter ou prévenir les maladies. Sont utilisées les feuilles, fleurs et sommités fleuries, racines ou plantes entières. Peuvent être utilisées des plantes spontanées ou cultivées mais les conditions réglementaires de culture propre doivent être exigées (**Létard, 2015**).

Valproate : est un médicament antiépileptique qui appartient à la famille des anticonvulsivants non barbituriques (**Vidal, 2022**).



Introduction

Introduction

Tout produit de santé présente des bénéfices, mais aussi des risques : on parle de “balance bénéfice/risque”.

C’est pourquoi il faut assurer que cette balance est positive, c’est-à-dire que les bénéfices pour le patient sont supérieurs aux risques, et ce, tout au long du cycle de vie du produit de santé en exerçant une surveillance constante des produits de santé, dans le but de vérifier de façon continue que la balance bénéfice/risque reste positive après la commercialisation, en vie réelle, et de renforcer si nécessaire la sécurité des produits de santé au travers de diverses mesures (**ANSM 2016**).

Un médicament de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d’un pays donné **Sidibé (2011)**, alors il est indispensable que les différents organismes chargés du contrôle des médicaments (les laboratoires de contrôle qualité) et de l’application des lois dans les pays et au niveau international travaillent en synergie pour lutter contre les médicaments de mauvaises qualités (**Coulibaly, 2011**).

Tout cela exige de nos laboratoires de contrôle, des capacités techniques optimales pour manager la qualité à travers les normes de qualité (pharmacopées) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (**AFSSAPS, 2009**).

Le contrôle de la qualité est un système de surveillance de l’ensemble des circuits des médicaments, depuis l’achat d’une matière première jusqu’à sa transformation en produit fini. Ce système de surveillance, confié à l’État, doit garantir la qualité de tous les produits pharmaceutiques (**Ziani, 2021**).

En Algérie, Laboratoire National de Contrôle de Produits Pharmaceutiques (LNCPP) constitue le premier instrument de la politique publique dans le domaine pharmaceutique, il est tenu dans le cadre de ses missions, d’évaluer la qualité pharmaceutique. Aussi, il ne cesse de développer son arsenal de contrôle en matière d’équipement, de techniques analytiques et de formation du personnel (**Mansouri, 2008**).

La problématique de notre étude est établie et trouve son origine dans la question suivante :

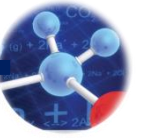
- ✓ Est-ce que **ENERMAG ® 1.5 g/10 ml** conforme aux normes de qualité prescrites par le LNCPP ?

- C'est dans ce contexte que nous avons initié la présente étude dans le but vérifier et confirmer la qualité des produits finis et de leurs composants à travers l'élaboration du profil du contrôle qualité des médicaments analysés au Service contrôle qualité des médicaments au niveau de l'unité de Gué de Constantine de la filiale BIOTIC de groupe SAIDAL.

Ce contrôle consiste des analyses de la qualité physico-chimique des matières premières composant ce médicament, ainsi que la qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique de produit fini « **ENERMAG® 1.5 g/10 ml** ».

Notre étude est répartie en trois chapitres :

- ✓ Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur les médicaments et plus précisément, leurs formes pharmaceutiques. Ensuite, seront abordées les différentes connaissances bibliographiques sur les suppléments minéraux, **ENERMAG® 1.5g/10 ml** et ainsi que les concepts liés à la qualité pharmaceutique.
- ✓ Dans le deuxième chapitre, seront développés le matériel et l'ensemble des techniques et méthodes utilisées pour le contrôle de la qualité de « **ENERMAG® 1.5 g/10 ml** ».
- ✓ Le troisième chapitre sera consacré aux résultats et discussion requise pour comparer nos résultats par rapport aux normes exigées par la Pharmacopée européenne 2017. Une conclusion est donnée à la fin du présent travail en tirant les principaux résultats obtenus.



CHAPITRE I : Synthèse bibliographique

I.1 Concepts liés aux médicaments

I.1.1 Définition

Le Code de la Santé publique donne la définition suivante du médicament :

« Un médicament est une substance présentée comme possédant des propriétés curatives, préventives ou 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. » (Touitou, 2007).

I.1.2 Origine

- **Médicaments d'origine végétale**

L'usage des plantes en thérapie (phytothérapie) est très ancien. Il est possible d'utiliser les plantes entières ou les produits d'extraction qu'elles fournissent.

Exemple : morphine extraite de la capsule du pavot à opium. (Talbert *et al.*, 2009).

- **Médicaments d'origine animale**

Leur emploi est aussi ancien que celui des plantes. L'usage d'organes ou de glandes fraîches à la fin du 19^{ème} siècle a ouvert la voie à l'opothérapie.

Exemple : trypsine, enzyme protéolytique extraite du pancréas (Talbert *et al.*, 2009).

- **Médicaments d'origine microbiologique**

Certains micro-organismes exploités de manière convenable secrètent plusieurs substances utilisées en thérapeutique. Il s'agit principalement des antibiotiques, découverte capitale dans le traitement des maladies virales et infectieuses (Talbert *et al.*, 2009).

- **Médicaments d'origine minérale**

L'emploi de ces derniers est très ancien avant le développement de la chimie organique. Ils sont toujours utilisés en tant que principes actifs ou excipients de médicaments.

Exemples : argiles, pidolate de magnésium, chlorure de sodium (Talbert *et al.*, 2009).

- **Médicaments d'origine synthétique**

La chimie organique est de loin la source la plus importante de produits pharmaceutiques modernes. La synthèse de molécules complexes exige souvent des études approfondies de recherche et de développement étape par étape pour atteindre la structure souhaitée (Talbert *et al.*, 2009).

- **Médicaments d'origine biotechnologique**

Il s'agit de méthodes synthétiques très élaborées faisant appel essentiellement à des techniques de génie génétique.

Exemple : Les anticorps monoclonaux., d'insuline humaine ...etc. (Talbert *et al.*, 2009).

I.1.3 Dénomination des médicaments

Chaque médicament se distingue par la dénomination chimique de son principe actif qu'il contient, une dénomination internationale commune (DCI) et un nom commercial (Bouchareb et Hayoun 2018).

- **Dénomination chimique**

Dénomination chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui contient le médicament.

- **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.

I.1.4 Composition

Un médicament comprend une ou plusieurs matières actives et excipients. L'ensemble était contenu dans un récipient (Talbert *et al.*, 2001).

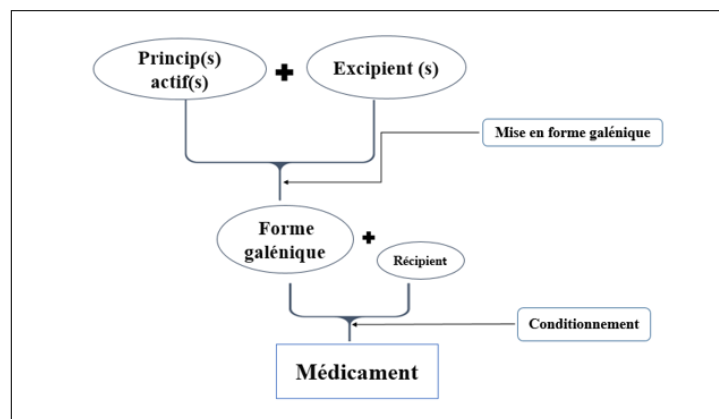


Figure 01 : Mise en forme d'un médicament (Talbert *et al.*, 2001).

I.1.4.1 Matière première

Les matières premières sont des substances actives, des excipients et des formulations pharmaceutiques devant être utilisées ou administrées chez les humains ou les animaux. **(Husson, 2011).**

I.1.4.2 Principe actif

Le principe actif d'un médicament est donc l'ensemble de composants d'origine : végétale (plantes) animale, (organes ou glandes), Minérale, humaine (anticorps), Microbiologique (à partir de bactéries ou de virus), synthétique (chimique) ou biotechnologique (génie génétique) qui lui conférant ses propriétés curatives ou préventives **(Benbraïka, 2017).**

I.1.4.3 Excipient

Les excipients sont les grands méconnus de la pharmacie. Ces substances auxiliaires sont les véhicules qui assurent le transport du principe actif jusqu'à son lieu d'action dans l'organisme (humain ou animal) **(Artiges, 2006).**

Leur rôle est de faciliter la préparation et l'emploi du médicament. Ils peuvent même participer à la biodisponibilité du médicament **(Artiges, 2006).**

I.1.4.4 Récipient

Le récipient pour usage pharmaceutique est un article qui contient ou qui est destiné à contenir un produit et qui est ou peut être en contact direct avec celui-ci. La fermeture fait partie du récipient **(Chauvel, 1996).**

I.1.5 Médicament princeps et Génériques

I.1.5.1 Médicament princeps

Un médicament dit « princeps » ou spécialité de référence est le médicament d'origine à partir duquel sont conçus les médicaments génériques. Il est composé d'un ou plusieurs principes actifs ou « substances actives », responsable(s) de son effet thérapeutique, et d'excipients **(ANSM, 2016).**

I.1.5.2 Médicament Génériques

Un médicament générique est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (appelé médicament d'origine ou princeps), il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que le princeps et démontrer qu'il a la même efficacité thérapeutique (même biodisponibilité) **(Jeunnea, 2013).**

I.1.6 Formes pharmaceutiques d'administration des médicaments

Les médicaments préparés par l'industrie pharmaceutique prennent le nom de spécialités pharmaceutiques. Le choix de la forme pharmaceutique, c'est-à-dire la manière dont sera présenté le médicament est fondamental car l'objectif est de trouver la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée.

À chaque voie d'administration correspondent diverses formes pharmaceutiques répertoriées dans le **tableau I**. Toutes ces formes pharmaceutiques classiques constituent l'allopathie qui représente la conception la plus usuelle de la thérapeutique (**Touitou, 2007**).

Tableau I : Formes pharmaceutiques d'administration des médicaments.

Voie d'administration	Formes pharmaceutique
Voie orale	Solides : comprimés, capsules, cachets, pilules, poudres. Liquides : sirops, potions, suspensions et solutions buvables, huiles.
Voie parentérale	Solutions et suspensions injectables, implants.
Voie rectale	Suppositoires, capsules rectales, pommades rectales, lavements.
Voie vaginale	Ovules, capsules vaginales, comprimés vaginaux, solutés, crèmes, mousses, gelées.
Voie ophtalmique	Collyres, pommades ophtalmiques, bains oculaires

(**Touitou, 2007**)

I.1.7 Ampoules

I.1.7.1 Définition

Une ampoule est un petit récipient stérile, généralement en verre ou en plastique, qui contient des médicaments administrés par voie parentérale (par injection) ou orale (per os)

Dans les deux cas, les ampoules sont fabriquées dans une verrerie, et livrées vides au laboratoire qui les remplit et les scelle (**Anonyme 1**).

I.1.7.2 Types d'ampoules

Les ampoules sont principalement de deux types :

- **Ampoules « bouteilles ».**

Une ampoule est un petit flacon scellé qui est utilisé pour contenir et conserver un échantillon, le plus souvent utilisées pour contenir des produits pharmaceutiques et chimiques.

Il existe deux catégories d'ampoules bouteilles au sens de leur procédé de remplissage :

- Les ampoules bouteilles pointe fine, qui se remplissent de la même manière que les ampoules à deux pointes,
- Les ampoules à col large.
 - **Deux pointes buvables**

L'ampoule deux pointes est parfaitement hermétique, elle garantit un coût de remplissage très compétitif grâce à un procédé d'aspiration sous vide, inventé par la SFAM, et qui permet de remplir jusqu'à 500 ampoules instantanément. Ce conditionnement primaire rend également possible une stérilisation après remplissage et scellage.

En contact direct du principe actif, cet emballage primaire en verre constitue une solution premium, non toxique et 100% écologique. Le verre, matière noble et non polluante, est recyclable à l'infini (**Anonyme 2**).

I.1.7.3 Avantages et inconvénients de la forme " Ampoules buvables "

Les avantages et les inconvénients des ampoules se présentent dans le **Tableau II**

Tableau II : Avantages et inconvénients de la forme " Ampoules buvables ".

Avantages	inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • C'est la forme unitaire liquide pour voie orale la mieux acceptée par une grande majorité de malades. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le conditionnement est fragile et nécessite des précautions dans les manipulations notamment Lors de l'ouverture.
<ul style="list-style-type: none"> • Assure au médicament une excellente conservation tant au point de vue chimique que microbiologique afin d'éviter les risques de contamination. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les ampoules représentent un volume de stockage plus important que dans le cas du médicament en vrac.
<ul style="list-style-type: none"> • L'ampoule buvable augmente la précision et la régularité de la prise. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le coût de la présentation unitaire est plus élevé et la fabrication implique un équipement spécialisé de la Pharmacie.
<ul style="list-style-type: none"> • L'étiquetage individuel de chaque ampoule facilite son identification. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration requiert un geste qui peut représenter un obstacle pour certains malades et pour le personnel soignant : l'ouverture de l'ampoule.
<ul style="list-style-type: none"> • La coloration du verre a un effet protecteur vis à vis de la lumière. 	

(Christen ,1987)

I.2 Suppléments minéraux

Le rôle des oligoéléments et des minéraux est essentiel dans la plupart des systèmes enzymatiques, des métabolismes et dans la construction cellulaire. Les déficits en minéraux (calcium, phosphore, magnésium) sont habituellement bien appréhendés en clinique, l'évaluation biologique est possible en pratique courante et les besoins sont relativement bien définis (Ferry, 2012).

I.2.1 Définition

Les minéraux sont des substances essentielles à notre organisme, souvent appelés simplement minéraux, ces éléments tirés de la terre sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme en participant à de très nombreuses réactions chimiques dans le corps (Anonyme 3).

I.2.2 Classification

- **Sels minéraux** (en grammes dans l'organisme) : calcium, phosphore, potassium, sodium, magnésium.
- **Oligoéléments** (en milligrammes dans l'organisme) : fer, zinc, fluor, cuivre, iode, manganèse, vanadium, molybdène, chrome, cobalt, sélénium.
- **Éléments-trace** (quantité inférieure au milligramme dans l'organisme) : soufre, silicium, aluminium, plomb, étain, cadmium, nickel (Ferry, 2012).

Tableau III : Présence des éléments, minéraux et oligoéléments d'après la classification périodique des éléments de Mendeleïev.

Groupe/Période	1	2	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	H															He
2	Li	Be									B	C	N	O	F	Ne
3	Na	Mg									Al	Si	P	S	Cl	Ar
4	K	Ca	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5	Rb	Sr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe

Éléments les plus représentés sur Terre (violet) ; éléments retrouvés dans les molécules organiques (non métaux) (vert) ; minéraux retrouvés dans le corps humain en abondance (bleu) ; oligoéléments retrouvés chez l'homme de façon mesurable (rouge).

(Baudin, 2021)

Les besoins quotidiens en minéraux varient d'un individu à un autre selon de nombreux facteurs : son sexe et son âge, ses activités physiques et intellectuelles, son état de santé, son état physiologique (la croissance, la grossesse, l'allaitement, la ménopause), ses habitudes alimentaires ou son état de stress.

Les éléments minéraux représentent environ 4% du poids corporel, mais interviennent dans une large gamme de fonctions importantes :

- Certains permettent de fabriquer les protéines et de transmettre l'influx nerveux ;
- Certains agissent sur la minéralisation du squelette ou le contrôle de l'équilibre de l'eau, d'autres au niveau des systèmes musculaires, nerveux ou immunitaires ;
- Ils sont aussi impliqués dans le fonctionnement des systèmes enzymatiques et hormonaux ;

Les minéraux peuvent avoir une action sur l'activité cellulaire, une action anti-oxydante (intervention dans les réactions métaboliques de neutralisation des radicaux libres) Certains d'entre eux, sont eux-mêmes vitaux comme le fer, constituant essentiel de l'hémoglobine responsable du transport de l'oxygène dans le sang (**Anonyme 3**).

I.2.3 Magnésium

Le magnésium, de symbole chimique Mg, est un cation bivalent, mais également un macroélément essentiel à l'organisme, c'est un minéral qui intervient comme un cofacteur dans un certain nombre de réactions enzymatiques clés du métabolisme énergétique et des processus de synthèse (**Berthélémy, 2008**).

✓ Dosage du magnésium

Un dosage du magnésium ou magnésimie a pour objectif de déceler une carence. Il peut être recommandé lors de la présence de symptômes pouvant faire référence à des troubles de la magnésémie., le dosage peut confirmer l'effet d'une supplémentation. (**Blanchard et al., 2006**).

Selon Lewis 2021 la valeur normale de la concentration plasmatique en ion magnésium est comprise entre 0,65 et 1,05 mmol/L.

En dessous de < 1,25 mg/dL (0,5 mmol/L) on parle d'hypomagnésémie et au-dessus de > 2,6 mg/dL (1,05 mmol/L) d'hypermagnésémie.

a. Hypomagnésémie

Un déficit magnésien ou une hypomagnésémie traduite quasi constamment une pathologie sous-jacente d'origine digestive ou rénale. Elle est très fréquente en milieu hospitalier notamment en milieu de réanimation (**Badran et al., 2004**).

✓ Cause

Une carence peut survenir lors d'un régime alimentaire déséquilibré (alimentation actuelle trop riche en protéines, en graisses et en sucres, pauvre en crudités, fruits et pain) ou

hypocalorique, en cas d'alcoolisme chronique, de dénutrition sévère ou de syndrome de malabsorption (**Berthélémy, 2008**).

✓ **Symptômes**

Se manifeste par des troubles neuromusculaires (tremblements, faiblesse musculaire, rythme cardiaque irrégulier), des spasmes vasculaires, une émotivité exagérée, une irritabilité, une agressivité ou une oppression (**Berthélémy, 2008**).

Un déficit important entraîne des troubles neuromusculaires plus impressionnants qui s'expriment asthénie, vertiges, troubles psychiques (dépression, anxiété, voire délires hallucinatoires). (**Ferry, 2012**).

b. Hypermagnésémie

Une hypermagnésémie est assez rare. Cette perturbation peut s'expliquer par un apport conséquent en magnésium lié à une supplémentation excessive et non par les apports alimentaires. (**Swaminathan, 2003**).

✓ **Cause**

Certains médicaments tels que les antiacides apportent une quantité de magnésium. Selon le mode d'utilisation et notamment la durée d'utilisation de ces médicaments. Un défaut d'excrétion implique une surcharge en magnésium. C'est notamment le cas si l'individu souffre d'insuffisance rénale. C'est pourquoi, le magnésium est contre-indiqué dans cette situation (**Swaminathan, 2003**).

✓ **Symptômes**


Les plus fréquents sont des maux de tête accompagnés ou non de nausées et de vomissements. Des troubles cardiaques, comme une bradycardie, une hypotension, Des somnolences sont également possibles. Un individu présentant une hypermagnésémie peut se retrouver dans le coma ou un arrêt cardiaque dans les situations les plus graves (**Swaminathan, 2003**).

I.2.4 Présentation produit ENERMAG ®

I.2.4.1 Définition

Enermag® est Supplément minéral qui contient du magnésium, élément minéral indispensable au métabolisme, Il se présente sous forme des ampoules. et chaque boîte contient 20 ampoules Autocassables comme l'indique le tableau IV.

Tableau IV : Présentation fiche ENERMAG ® Ampoules buvables.

Nom commercial	ENERMAG	
Dosage	1.5G/10ML	
Forme	Solution buvable	
DCI	Magnésium pidolate	
Laboratoire	SAIDAL groupe	
Classe thérapeutique	Métabolisme nutrition diabète	
Classe pharmacologique	Eléments minéraux et Hydro-Electrolytiques	

(Dictionnaire CRD)

I.2.4.2 Effets thérapeutiques

Ce médicament contient du magnésium. L'association d'un certain nombre des symptômes suivants peut évoquer un déficit en magnésium :

- ✓ Nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, troubles mineurs du sommeil,
- ✓ Manifestations d'anxiété, telles que spasmes digestifs ou palpitations (cœur sain),
- ✓ Crampes musculaires, fourmillements (**Dictionnaire CRD**).

I.2.4.3 Effets indésirables

Comme tous les médicaments, ENERMAG est susceptible d'avoir des effets indésirables comme : diarrhée, douleurs abdominales, réaction de type allergique. Le surdosage en magnésium (hypomagnésémie) peut provoquer des vomissements et une chute de tension artérielle (hypotension) (**Dictionnaire CRD**).

I.2.4.4 Mode d'administration

Voie orale.

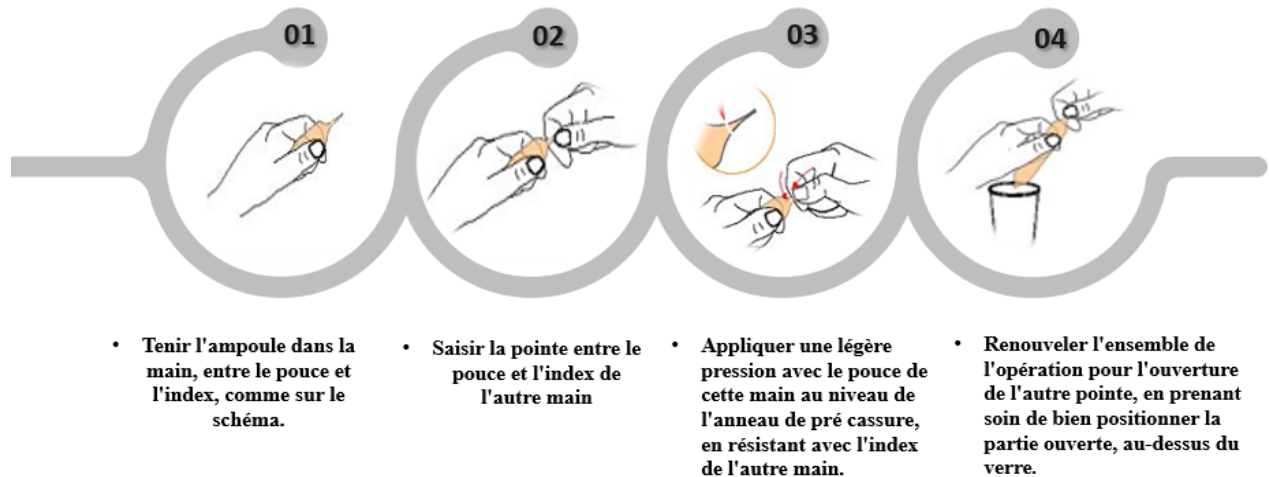


Figure 02 : Mode d'administration d'ampoules ENERMAG[®] (ANSM ,2020)

I.2.4.5 Etapes de fabrication d'Enermag

Les procédés de fabrication doivent être choisis en fonction des objectifs à atteindre mais aussi du matériel utilisable, à chaque étape, les paramètres critiques, c'est-à-dire ceux dont les variations peuvent avoir une influence sur la qualité du médicament terminé, doivent être contrôlés par des moyens appropriés.

Chaque option dans les procédés de fabrication et de contrôle est à fixer en tenant compte des répercussions éventuelles sur l'homogénéité des lots, sur la stabilité du médicament et sur la biodisponibilité du principe actif (Le Hir, 2009).

01 Préparation

Première préparation (P1) : Dans la première cuve on dissout le saccharose dans de l'eau distillée à une température de 50°C, puis on agite le mélange pendant 2h puis cette préparation (P1) sera déplacée dans la 2ème cuve (cuve de transfert) grâce à une pompe liée entre les deux cuves.

Deuxième préparation (P2) : On dissout le pidolate de magnésium dans de l'eau distillée à une température de 30°C après On la verse par la suite sur la préparation P1 dans la cuve de transfert.

Troisième préparation (P3) : Dans la cuve de transfert (P1+P2) on ajoute du Nipagine et du Nipasol. Après 30 min d'agitation on le déplace dans la dernière cuve (cuve de stockage) on finalise la préparation en ajoutant l'arôme de mandarine.

02 Remplissage

1. Soutirage (remplissage) des ampoules
2. Dégazage
3. Soudage
4. La lampe UV
5. Tyndallisations

03 Conditionnement**1. Conditionnement primaire :**

C'est le contact entre le produit et les ampoules lors de l'opération du remplissage.

2. Conditionnement secondaire :

Le conditionnement secondaire, ou extérieur est l'emballage dans lequel est placé le médicament

Figure 03 : Etapes de fabrication d'ENERMAG® (SAIDAL, 2022)

I.2.4.6 Propriétés pharmacologiques

I.2.4.6.1 Pharmacocinétique

❖ Absorption

Elle a lieu majoritairement au niveau de l'intestin grêle, essentiellement au niveau de l'iléon et du jéjunum mais aussi dans une moindre mesure au niveau du côlon. Le magnésium va être absorbé dans un intervalle de 2 à 8 heures.

Les études des cinétiques de l'absorption suggèrent la présence de deux mécanismes d'absorption différents :

- ✓ Un transport passif : selon le gradient électrochimique, essentiellement dans le jéjunum C'est la voie principale notamment au niveau de l'intestin grêle. Le magnésium va passer à travers des jonctions dites serrées (**Badran, 2004**).
- ✓ Un transport actif : dépendante d'énergie, essentiellement dans l'iléon. Il nécessite la présence de transporteurs au pôle apical des cellules épithéliales de l'intestin via une famille de canaux cationiques : TRPM 7 et TRMP 6 (**Figure 4**).

La présence de ces canaux au niveau rénal va être à l'origine d'une réabsorption à ce niveau (**Roth, 2017**).

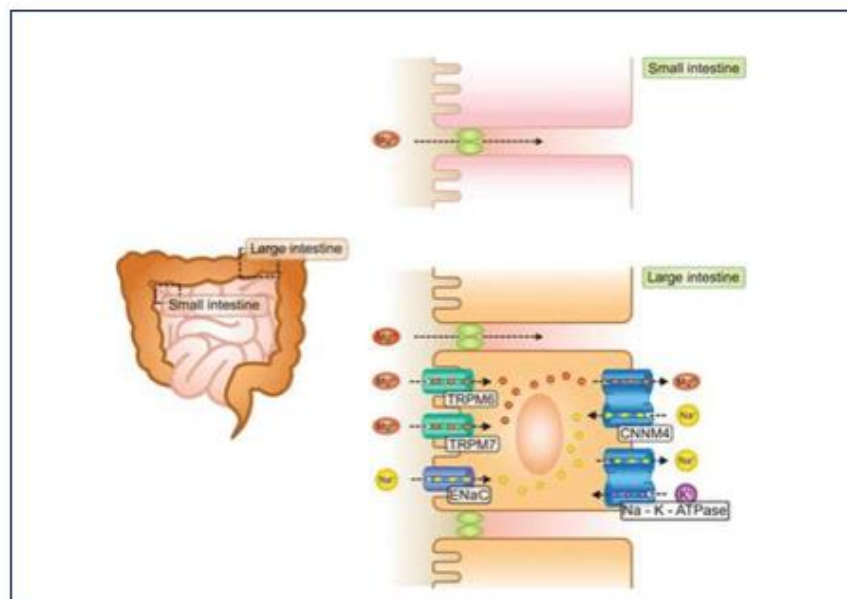


Figure 04 : Mécanisme d'absorption de magnésium (**Roth, 2017**).

❖ Distribution

Le transport du médicament au niveau sanguin (phase plasmatique), la plus grande partie du magnésium se trouve dans les globules, en particulier les érythrocytes

Puis sa diffusion dans les tissus (phase tissulaire) plus de la moitié du Mg se trouve dans les os et les dents, un quart dans le muscle (**Anonyme 4**).

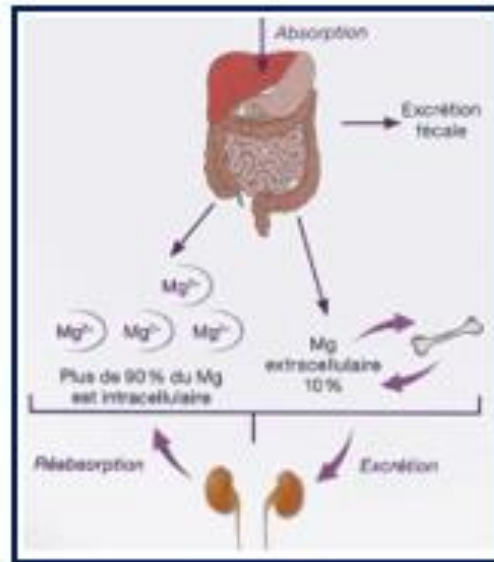


Figure 05 : Mécanisme de distribution de magnésium (**anonyme 4**).

❖ Elimination

Selon **Tran T et al (2016)**, le magnésium est principalement éliminé par le rein, C'est l'organe le plus impliqué, et qui est responsable du maintien de la concentration sérique du magnésium l'homéostasie ainsi, en cas de carences en magnésium.

L'excrétion rénale du magnésium est assurée par le même mécanisme que celui régit l'excrétion des autres ions, c'est à dire filtration glomérulaire, réabsorption au niveau du tube proximal et sécrétion au niveau du tube distal (**Sal et Donadieu 1986**).

Soixante-dix pour cent du magnésium plasmatique est filtré au niveau glomérulaire rénal, 20–30 % est réabsorbé au niveau du tubule proximal, 60 % au niveau de la portion ascendante de l'anse d'Henlé. Moins de 5 % du Mg filtré est excrété dans les urines (**Badran, 2004**)

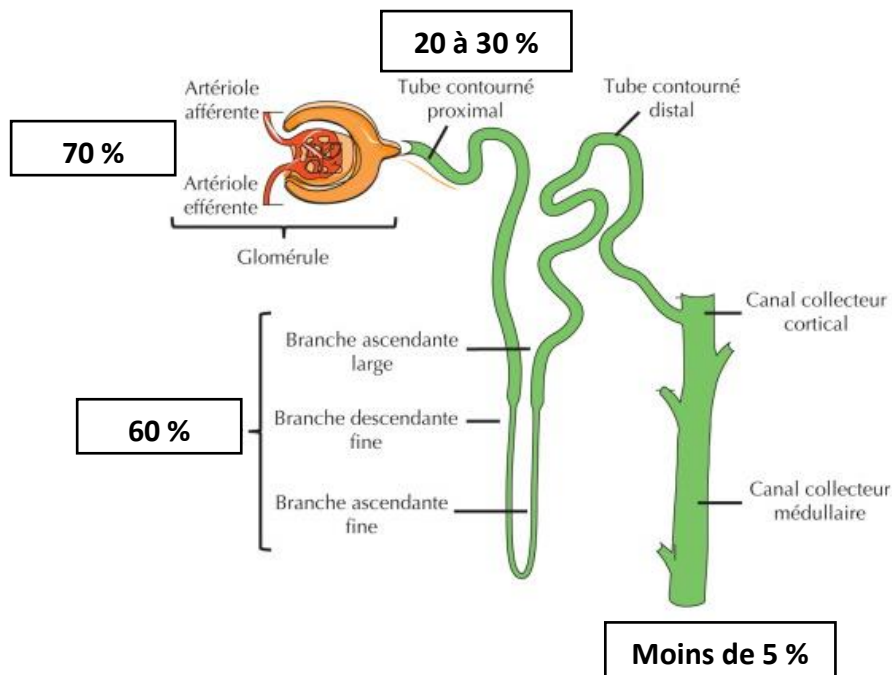


Figure 06 : Représentation schématique de la réabsorption du magnésium au niveau du néphron (Gueutin, 2012).

Les principaux facteurs responsables d'une augmentation de l'excrétion rénale du magnésium sont les diurétiques, l'alcool, les corticoïdes, les catécholamines, une hypercalcémie, une hypophosphatémie ou une hypokaliémie (Azough, 2020).

I.2.4.6.2 Propriétés pharmacodynamies

A / Magnésium et système cardio vasculaire

Le magnésium est un facteur protecteur contre les maladies cardiovasculaires, Il agit comme une huile nutritionnelle, qui lubrifie le cœur et facilite son fonctionnement. En raison d'une carence en magnésium, le muscle cardiaque peut avoir des spasmes ou des crampes et cesser de battre (Azough, 2020).

B / Magnésium et système nerveux

Le magnésium est un élément essentiel pour une bonne santé physique et morale. Il contribue au bon fonctionnement du système nerveux et des fonctions psychologiques, ayant de nombreuses effets (Azough, 2020).

- **Prévention de l'insomnie**

Le magnésium favorise le sommeil en calmant le système nerveux central, en contrôlant la relaxation musculaire et en réduisant les tensions.

De plus, il favorise la production de la sérotonine qui est impliquée dans la régulation de l'humeur et du cycle sommeil-veille. C'est cette même sérotonine qui est utilisée pour produire de la mélatonine, l'hormone du sommeil qui est nécessaire pour réduire le cortisol et avoir un sommeil récupérateur (Azough, 2020).

✓ Régularisation de l'humeur et du stress

Le magnésium nourrit et protège le système nerveux et aide à régulariser la réponse au stress et notre humeur. Il est à la fois un facteur de surconsommation des réserves de magnésium et la conséquence d'un déficit en magnésium (Azough, 2020).

✓ Lutte contre la dépression

Les suppléments de magnésium peuvent être une alternative sûre et efficace aux médicaments contre la dépression.

En effet, le magnésium joue un rôle dans de nombreuses réponses moléculaires, notamment au niveau des enzymes, des hormones et des neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, etc.) impliqués dans la régulation de l'humeur (Azough, 2020).

✓ Traitements des crises épileptiques

Avant l'apparition des médicaments antiépileptiques, le magnésium était utilisé comme traitement d'urgence pour les convulsions. Des médicaments sont maintenant disponibles, mais le magnésium est toujours utilisé pour prévenir et traiter les crises. Il peut également améliorer l'efficacité de certains médicaments, comme le valproate (Azough, 2020).

✓ Lutte contre la fatigue

Le magnésium est essentiel pour générer de l'énergie à partir des aliments que nous consommons. Au-delà de la gestion des réserves énergétiques au niveau cellulaire, notamment face aux différents « facteurs de stress » (température, toxines, activité physique intense, troubles psychiques (Azough, 2020).

C/ Magnésium et prévention du diabète

Il joue un rôle dans la sécrétion de l'insuline et la capture du glucose par les cellules. Un apport de celui-ci améliore ainsi la sensibilité des cellules à l'insuline. En cas de déficience, le métabolisme du glucose est perturbé (Roth, 2017).

I.3 Concepts liées au Contrôle de qualité

I.3.1 Notion de la qualité

Selon la norme ISO, la qualité est : « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites d'un client » (**Feirberg, 1999**).

I.3.2 Notion de contrôle

Le mot « contrôle » peut être utilisé dans le sens de vérification. On peut alors dire que le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies (**Le Hir, 2009**).

I.3.3 Définition du contrôle de qualité (CQ) d'un médicament

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications.

D'après les BPF européennes, lorsqu'on parle de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM (**Le Hir, 2009**).

I.3.4 Objectif du contrôle de qualité

Les objectifs du contrôle de qualité sont de garantir à ce que les propriétés des matières premières et des produits finaux répondent en tout temps à des normes préalablement définies et de contribuer au traitement des alertes de sante publique (**Hulse, 2008**).

I.3.5. Différents types de contrôles de qualités

I.3.5.1 Contrôle physico-chimique

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV/visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques en l'occurrence, la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ... etc. (**Albert et al., 1974**).

Objectif

- Le contrôle physico-chimique sert à vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques et les caractères organoleptiques (Odeur, aspect, Couleur, taille).

→ Il permet ainsi de vérifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée par des analyses qualitatives (réactions d'identification les plus sélectives possibles, identification et dosage des impuretés et substances apparentés) et analyses quantitatives (Dosage du ou des principes actifs) (Karai et Hamoudi, 2019).

I.3.5.2. Contrôle microbiologique

Les analyses microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué.

Les essais microbiologiques ont été conçus pour le dénombrement des bactéries, des moisissures et des levures capables de croître en aérobiose. Ces essais sont en premier lieu destinés à déterminer, si un produit faisant l'objet d'une monographie de la pharmacopée satisfait aux exigences microbiologiques spécifiées dans cette monographie (Scriban, 1999).

L'objectif

- ✓ Vérifier l'absence de tout microorganisme vivant dans les produits par :
- ✓ Le dénombrement des germes aérobies viables totaux :
Recherche des : - Bactéries viables totales ; - Levures et moisissures.
- ✓ La recherche des micro-organismes spécifiques : Recherche des : - Entérobactéries ; - Escherichia Coli ; - Staphylococcus aureus ;

I.3.5.3 Contrôle toxicologique

La toxicologie réfère également à l'étude de la toxicité des médicaments, leurs identifications et leurs effets. Etant donné que tous les médicaments à une certaine dose peuvent être des poisons (Léonard et Ben Amar, 2002).

Objectif

Mettre en évidence la tolérance et l'altération fonctionnelle anatomo - pathologique consécutive à l'administration du principe actif, les organes cibles sur lesquels s'exerce la toxicité, ils sont soumis à des essais de toxicité chez l'animal (Le Hir, 2001).

I.3.6 Assurance qualité des médicaments

- **Dans une industrie pharmaceutique** : elle se situe en aval, en amont et à tous les stades de la production depuis le contrôle des matières premières (principes actifs et excipients), la mise en application des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) dans

toutes les opérations jusqu'au contrôle du produit fini au laboratoire, sans oublier l'attention portée aux emballages (PE ,2001).

- **Dans un laboratoire de contrôle de qualité** : c'est un système intégré d'activités comportant la planification, le contrôle qualité, l'évaluation de la qualité, l'établissement des rapports et l'amélioration de la qualité pour s'assurer qu'un produit ou un service répond à des normes de qualités définies avec un niveau de confiance déclaré (PE ,2001).

I.3.7 Bonnes pratiques de fabrication

Pour l'industrie pharmaceutique, le premier texte officiel français a été celui des « pratiques de bonne fabrication », il a été élaboré pour répondre à un vœu de l'Organisation mondiale de la santé adressé à tous les pays industriels afin de garantir la qualité des médicaments entrant dans le commerce international.

Les BPF sont à considérer comme un ensemble de directives ou recommandations à utiliser au mieux dans chaque situation particulière. Il comprend différents chapitres qui constituent la base du document, ces bonnes pratiques de fabrication assurent que les médicaments soient fabriqués selon des normes de qualité et que leur fabrication est documentée et contrôlée (Le Hir ,2009).

Les BPF sont nécessaires même s'il y a un laboratoire de contrôle, ils ont pour objectifs de diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique, qui ne peuvent être entièrement prévenus par l'analyse du produit fini. Sans les BPF, on ne peut être sûr que chaque médicament fabriqué à la même qualité que les autres (Kopp-kubel ,1998).

I.3.8 Aspect réglementaire

En Algérie le ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière s'est assigné comme objectifs :

- ✓ La rationalisation de l'offre par le biais de la nomenclature nationale tenant compte de la notion de médicaments essentiels.
- ✓ La disponibilité de médicament de qualité, de sécurité, d'efficacité et d'accessibilité acceptables.
- ✓ L'encouragement d'une industrie pharmaceutique nationale performante (Mansouri, 2008).

Réglementation

En Algérie, la réglementation appliquée au domaine des produits pharmaceutiques à usage humain est relativement détaillée. Elle précise les exigences et les normes à suivre en matière de production, d'importation, de commercialisation et de distribution des produits pharmaceutiques.

Dans ce qui suit, nous nous intéresserons aux principaux textes réglementaires qui régissent l'industrie : enregistrement, contrôle de la qualité et de la nature des médicaments, réglementation des importations et systèmes de détermination des prix (**Ziani ,2021**).

I.3.9 Référence de qualité pour l'industrie pharmaceutique

I.3.9.1 Définition

La Pharmacopée européenne est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de la santé et représente un outil de santé publique et une œuvre de standardisation apportant une référence et un modèle pour la qualité du médicament et de leurs composants.

Elle permet aussi une compétition plus juste pour les industries sur la base de normes de santé commune. Ses activités sont basées sur une convention internationale établie sous l'égide du Conseil de l'Europe (**Artiges, 2006**).

Les normes de la Pharmacopée font autorité pour toute substance figurant dans la Pharmacopée ; celle-ci constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.

D'après **La PE 10^{ème} Edition (2021)**, ces normes officielles publiées constituent la base scientifique du contrôle qualité des médicaments tout au long de leur cycle de vie.

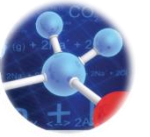
I.3.9.2 Rôle de la Pharmacopée Européenne

Le rôle de la Pharmacopée est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des monographies transparentes détaillant le profil des impuretés acceptables et leurs limites (**PE,2017**).

C'est un code professionnel destiné à assurer la qualité des médicaments comportant

- Des spécifications harmonisées pour des substances de différentes origines (commerce mondial),
- Des spécifications et des méthodes analytiques validées,
- Des substances de référence communes.

Il est important de noter que le référentiel du contrôle de la qualité des médicaments du laboratoire SAIDAL est la pharmacopée européenne 2017, 9^{ème} édition (Dossier pharmaceutique).



CHAPITRE II : Matériel et Méthodes

Notre travail a été effectué au sein du laboratoire de contrôle de qualité au niveau de l'unité **BIOTIC de SAIDAL** (Gué de Constantine –ALGER), dont l'objectif consiste sur la mise en évidence de la qualité et à contrôler la conformité des ampoules non obligatoirement stériles d'un médicament générique **ENERMAG®** à partir de matière première jusqu'au produit fini du point de vue physico-chimique, microbiologique et toxicologique au sein du laboratoire de contrôle de qualité durant une période de deux mois.

Dans le cadre de notre travail nous avons choisi **ENERMAG®** ampoule buvable 10 ml pour faire le contrôle de qualité, en raison qu'il est un supplément minéral participant à plus de 300 réactions enzymatiques qui influe sur le fonctionnement du système biologique.

Nous avons obéi aux conditions internes du laboratoire en suivant les normes utilisées par la Pharmacopée européenne 2017 (9^e édition) et les monographies internes du laboratoire de contrôle de la qualité.

II. Matériel et méthodes

II.1. Matériel

Pour réaliser notre étude nous avons effectué des prélèvements sur:

II.1.1 Matériel non biologique : (voir annexe 01).

❖ Matières premières

- Pidolate de magnésium (C₁₀H₁₂NOMg).
- Arôme de mandarine

❖ **Produit fini** : ENERMAG® 1.5 G/10 ML sous forme de liquide dans des ampoules sécables.

❖ L'appareillage, verreries, réactifs

II.1.2 Matériel biologique

- Cinq souris albinos de sexe mâle dont le poids varie de 17 à 24 g pour chaque souris, provenant de l'élevage usine SAIDAL Gué de Constantine.

II.2. Méthodes

Toutes les méthodes d'analyses utilisées au cours de notre travail sont décrites par la Pharmacopée européenne 2017 pour l'analyse physicochimique, microbiologique et toxicologique.

II.2.1. Échantillonnage et prélèvement

Tous les prélèvements ont été effectués dans des conditions stériles et à température ambiante afin d'éviter toute source de contamination. L'étude a eu lieu du 10 mars au 10 mai 2022.

Les mentions suivantes ont été indiquées pour chaque prélèvement :

- La date de prélèvement
- La quantité prélevée
- Le numéro de lot et l'identification du produit.

ENERMAG® est composé d'un seul principe actif « pidolate de magnésium » et de quatre excipients comme l'indique le tableau V.

Tableau V : Composition chimique du ENERMAG® ampoule buvable 10 ml.

Composant	Fonction
Pidolate de magnésium	Principe actif • Contribue au fonctionnement normal du système physiologique et le métabolisme énergétique
Saccharose	Excipient : Améliore le gout
Nipagine (Parahydroxybenzoate de méthyle)	Excipient : Conservateur antibactérien
Nipasol (Parahydroxybenzoate de propyle)	Excipient : Conservateur antibactérien
Arome de mandarine	Excipient : Améliore le gout
Eau distillé	Solvant

(SAIDAL, 2022)

II.2.2. Contrôle physico-chimique

II.2.2.1 Matières premières

Dans nos conditions expérimentales, on doit prélever la quantité suffisante à l'analyse comme suit :

- Laver plusieurs fois le matériel pipettes et tubes de prélèvement avec l'eau, rincer avec l'éthanol et sécher à l'autoclave.
- Ouvrir l'emballage de la matière à prélever et faire une évaluation visuelle préliminaire de la matière (aspect, couleur et odeur) pour s'assurer de l'homogénéité du produit.
- Le prélèvement se fait à différents endroits à la surface, au milieu et au fond.
- Bien fermer l'emballage après avoir terminé le prélèvement des échantillons.

▪ Principe actif

Dans ce contrôle, on va effectuer une série des méthodes analytiques physico-chimiques qui comporte trois étapes sont les caractères organoleptiques du principe actif, identification et des différents essais dans le but d'assurer que la matière destinée à la fabrication du produit pharmaceutique est contrôlé selon les spécifications technique décrits dans la présente méthode d'analyse (PE, 2017).

A/ Caractères du pidolate de magnésium

✓ Aspect et couleur

L'observation de l'aspect et la couleur de Pidolate de magnésium ont été effectués directement par l'œil nu.

• Mode opératoire

On compare l'aspect de la solution S avec une solution témoin B8.

- Préparation de la solution S : à l'aide d'une balance de précision peser 5 g de pidolate de magnésium puis la dissoudre dans 50 ml d'eau distillée dans une fiole jaugée de 50 ml.
- Préparation de la solution B8 : Dans un bécher, on met (0,3 ml de la solution jaune, 0,3 ml de la solution rouge, 2.4 ml de la solution bleue et 1.6 ml de HCl), On prélève 0,15 ml de cette solution, on la met dans une fiole jaugée de 10 ml et l'on complète avec du HCl, c'est la solution B8 (**Monographie interne Sidal**).

✓ Test de solubilité

Les observations de solubilité ont été effectuées en plaçant des échantillons de test de pidolate de magnésium dans trois tubes à essai contenant du méthanol, de l'eau et du dichlorométhane séquentiellement, à l'aide d'un agitateur tubulaire (vortex).

• Principe

La solubilité d'un composé à une température donnée représente la quantité maximale de soluté que l'on peut dissoudre dans un solvant.

Selon la **Pharmacopée européenne 2017**, les indications de solubilité apparaissant sous la rubrique caractères sont exprimées en termes ayant la signification suivante pour une température de 15 °C à 25 °C.

• Mode opératoire

-Nous avons déterminé la solubilité de toutes les matières premières dans des conditions expérimentales à des températures autour de 21,5 °C, 22,1°C,33°C

-Peser une quantité égale de PA à l'aide d'une balance de précision.

-Placer chaque substance dans un tube à essai contenant de l'eau distillée, de Méthanol et du dichlorométhane, et agiter vigoureusement les trois tubes.

- Déterminer visuellement la solubilité de chacun des trois tubes (**Monographie interne Sidal**).

B / Identification du Pidolate de magnésium

➤ Chromatographie sur couche mince

• Principe

Elle repose sur la séparation des substances chimiques par migration et adsorption sur un support ou phase stationnaire polaire, dans une phase mobile ou éluant, en fonction de leur nature, du pouvoir éluant de la phase mobile, du pouvoir adsorbant du support (**Jazzy et al., 2018**).

La chromatographie sur couche mince (CCM) est composée principalement par trois éléments bien définis : la phase mobile (solvant ou mélange de solvants), la phase stationnaire (une couche de gel de silice immobilisée sur une plaque de verre) et l'échantillon dissous (2 % à 5 %) dans le volatil dans le solvant. La solution est déposée sur la plaque à environ 1 cm du fond (**PE, 2017**).

• Mode opératoire

- Solution à examiner : nous avons dissous 60 mg de pidolate de magnésium dans du 2 ml de l'eau distillé et nous avons complété à 10 ml avec le méthanol.

- Solution témoin : nous avons dissous 55 mg d'acide pidolique SCR dans du 2 ml d'eau et nous avons complété à 10 ml avec le méthanol.

Le point de départ de la migration, c'est-à-dire la "ligne de dépôt", doit être situé à au moins 2 cm du bord inférieur de la plaque.

- La distance entre les applications de l'échantillon (touches) doit être d'au moins 1 cm et les dépôts ne doivent pas être effectués à moins de 1,5 cm des bords latéraux de la plaque.
- Laisser sécher les dépôts et placer la plaque dans la cuve saturée de solvant
- Retirer la plaque de la cuve de développement dès que le solvant atteint la ligne de développement (située à 10 cm de la ligne de dépôt) tracée au préalable ; sinon des taches diffuses apparaîtront (**Monographie interne Sidal**).

NB : Pour éviter l'apparition de taches diffuses au cours du développement, les touches d'échantillon doivent être aussi petites que possible (2 mm).

Lorsque la plaque de dépôt d'échantillon est placée dans la cuve chromatographique, l'éluant monte à travers la phase stationnaire. Cependant, chaque composant de l'échantillon se déplace à travers l'absorbant à sa propre vitesse, en fonction de sa densité, de sa solubilité dans la phase mobile et des forces électrostatiques qui maintiennent les composants sur la phase stationnaire. (ONU DC, 2013).

Selon la pharmacopée européenne 2017 la cuve chromatographique a été remplie par un mélange de solvant (15 ml de méthanol, 20 ml d'acide acétique glacial et 65 ml chlorure de méthylène), puis recouvert afin que l'atmosphère reste saturée en vapeurs d'éluant (phase mobile).

La plaque chromatographique a été déposée verticalement dans la cuve puis retirée de la cuve lorsque le solvant a atteint les 2/3 environ de la hauteur suivie par un séchage dans l'étuve à 100-105 °C pendant 15 min.

La plaque a été pulvérisée par la solution concentrée d'hypochlorite de sodium, une seconde pulvérisation après 10 min par l'acide acétique glacial. La plaque a été séchée à nouveau 100-105 °C dans l'étuve durant 2 min puis une troisième pulvérisation a été réalisée par la solution amidonnée d'iodure de potassium jusqu'à apparition des taches.

C/ Essais du Pidolate de magnésium

✓ Potentiel hydrogène (pH)

• Principe

La mesure du pH permet de connaître le degré d'acidité d'une solution à l'aide d'un pH-mètre, l'électrode est introduite dans un bécher contenant la solution à examiner, et grâce à sa grande sensibilité, elle indique la valeur de pH sur un écran afficheur ou la stabilité de la valeur est signalée par une croix et flèche (PE, 2017).

• Mode opératoire

Étalonner le pH mètre, transférer la solution S préalablement Préparée (5 g de pidolate de magnésium dans 50 ml d'eau distillé) dans un bécher, et plonger la cellule de mesure de pH-mètre dans la solution. Lire la valeur de pH sur l'écran de l'appareil (Monographie interne Sidal).

✓ Pouvoir rotatoire spécifique

• Principe

Le pouvoir rotatoire ou déviation optique est la propriété que présentent certaines substances de dévier le plan de polarisation de la lumière polarisée.

C'est une propriété de composés chimiques possédant une structure asymétrique, le test se fait à l'aide d'un polarimètre (Néve et al., 2011).

Le polarimètre est un appareil qui permet la mesure de l'angle de rotation du plan de polarisation d'un faisceau lumineux traversant une substance optiquement active. Il est ainsi possible de déterminer le pouvoir rotatoire spécifique d'une substance (Néve et al., 2011).

• Mode opératoire

- Déterminez le zéro du polarimètre et l'angle de rotation de la lumière polarisée à la longueur d'onde afin d'effectuer un essai à blanc avec de l'eau distillée pour tarer à $20 \pm 0,5$ °C.

- Après on examine la solution S (5 g de pidolate de magnésium dans 50 ml d'eau distillé). La lecture est faite après la stabilité de l'angle de rotation.

- Calculez-le à l'aide rapport de concentration de formules suivantes, un pouvoir rotatoire dextrogyre ou lévogyre étant désigné respectivement par (+) et par (-) (Néve et al., 2011).

$$[a] = \frac{\alpha \times v \times 100}{P_e \times (100 - \text{Perte})}$$

- **[a]** : Rapport de concentration ;
- **α** : Angle de rotation ;
- **v** : Volume de solvant;
- **Pe** : le poids pesé ;
- **Perte** : Teneur en eau.

✓ Test de (impureté)

La préparation des solutions utilisées dans ce test est présentée dans **l'annexe 02**.

Afin de tester la présence de Chlorures dans le principe actif on a effectué les préparations suivantes :

- Préparation de la solution à tester :

Prélever 1 ml de solution S, puis compléter à 15 ml avec de l'eau distillée. Un volume de 1 ml d'acide nitrique dilué a été ajouté avec une pipette et le mélange a été versé dans un tube à essai contenant 1 ml de solution de nitrate d'argent.

- Préparation de solution témoin :

Le témoin a été préparé dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 10 ml d'une solution de chlorure (Cl) à 5 ppm et 5 ml d'eau distillée. Les tubes à essai ont été examinés latéralement sur fond noir (**PE ,2017**).

✓ Test de Sulfates (impureté)

La préparation des solutions utilisées dans ce test est présentée dans **l'annexe 02**.

Dans le but de tester la présence de sulfates dans le principe actif,

- Préparation de la solution à tester :

À 4,5 ml de solution à 10 ppm de sulfate (SO₄) R1, un volume de 3 ml d'une solution de chlorure de baryum a été ajouté, le mélange a été agité et laissé reposer pendant 1 min.

À 2,5 ml de cette suspension un volume de 15 ml de solution prescrite (1,5 ml de solution S a été prélevée puis le volume a été complété à 15 ml avec l'eau distillée) et 0,5 ml d'acide acétique a été ajouté.

- Préparation de solution témoin :

Le témoin a été préparé dans les mêmes conditions, mais nous avons utilisé 15 ml de solution à 10 ppm de sulfate au lieu de la solution prescrite. Les solutions ont été examinées visuellement après 5 min de leur préparation. (PE ,2017).

✓ Test de Fer (impureté)

La préparation des solutions utilisées dans ce test est présentée dans l'**annexe 02**.

Afin de tester la présence de fer dans le principe actif

- Préparation de la solution à tester :

0.5 ml de solution S a été prélevée puis le volume a été complété à 10 ml avec l'eau distillée, un volume de 2 ml d'une solution d'acide citrique monohydraté (200 g/L) et 0.1 ml d'acide thioglycolique a été ajouté, le mélange a été alcalinisé avec de l'ammoniaque puis le volume a été complété à 20 ml avec de l'eau distillée.

- Préparation de solution témoin :

Le témoin a été préparé dans les mêmes conditions, un volume de 10 ml de solution à 1 ppm de fer (Fe) a été utilisé. Les solutions ont été examinées visuellement après 5 min de leur préparation (PE ,2017).

✓ Teneur en eau

La teneur en eau a été déterminé par Karl Fisher, pour cela une masse de 0.2 g de Pidolate de magnésium a été mesuré et introduit dans l'appareille Karl Fisher de modèle (Metrohm) (PE ,2017).

✓ Dosage du magnésium (Complexométrie)

- Principe

La complexométrie est basée sur l'utilisation d'un réactif qui élimine certains ions (alcalino-terreux ou métaux) d'une solution en les bloquant dans un complexe. La disparition des ions considérés est mise en évidence par le virage d'un indicateur coloré. (Rambaud et al., 1970).

Le dosage du magnésium par l'EDTA résulte de la compétition entre l'indicateur coloré et l'EDTA sur le cation métallique.

La préparation des solutions utilisées dans ce test est présentée dans l'**annexe 02**.

- Mode opératoire :

- Une masse de 0.3 de Pidolate de magnésium a été dissous dans l'eau distillée puis le volume a été complété à 50 ml avec le même solvant.

- Dans une fiole conique de 500 ml la solution prescrite a été introduit puis le volume a été complété à 300 ml avec de l'eau distillée, cette solution un volume de 10 ml de solution tampon chlorure d'ammonium pH 10.0 et environ 50 mg de mélange composé au mordant noir ont été ajoutés (apparition d'une couleur violet).
- Le mélange a été chauffé approximativement 40 °C, puis à cette température le titrage a été effectué par l'édétate de sodium 0.1 M jusqu'à virage du violet au bleu franc (**Monographie interne Sidal**).

Le dosage est calculé par la relation suivante :

$$D = \frac{V_{eq} \times 2.431 \times 100}{(P_e \times 100) - \text{perte}} \times 100$$

D : dosage du PA en %

V_{eq} : volume équivalent en ml

La correspondance : chaque 1 ml EDTA correspond à 1 mg de magnésium

P_e : le poids pesé

Perte : teneur en eau

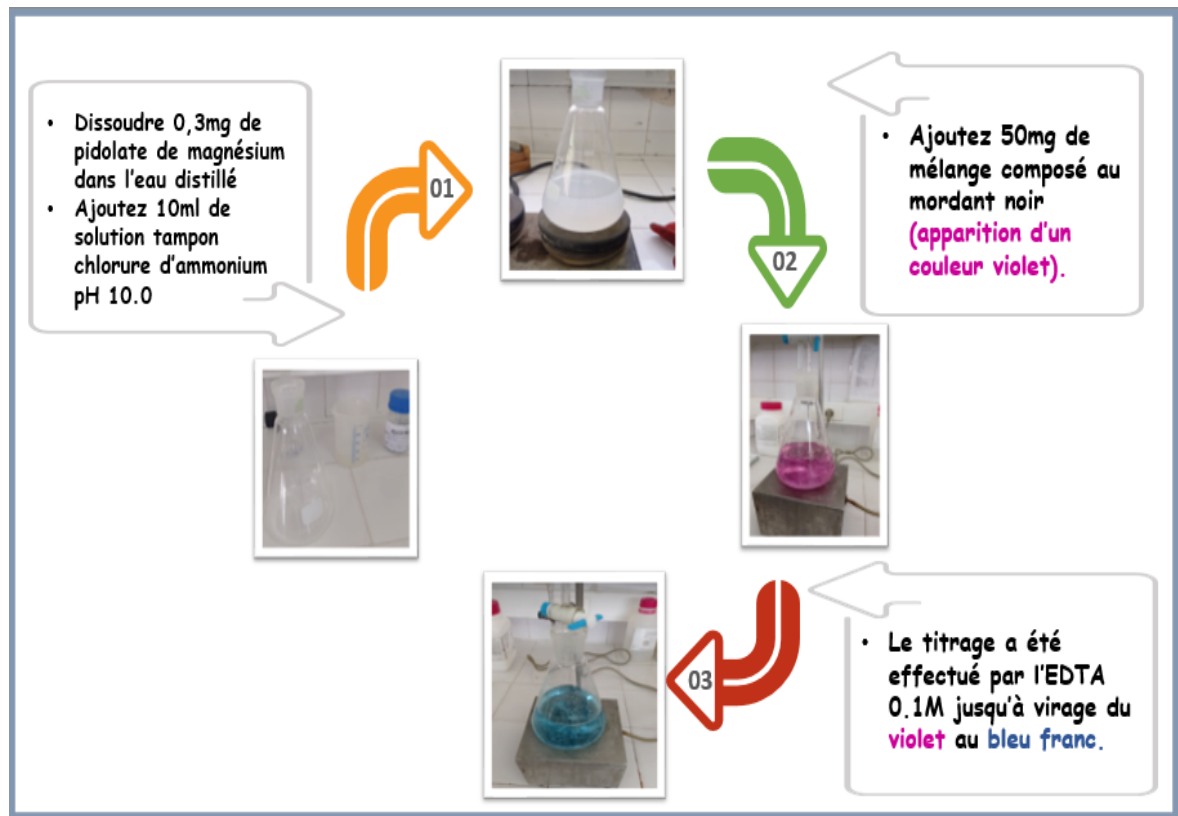


Figure 07 : Dosage de magnésium (original).

▪ Excipient

Parmi les excipients que nous allons parler précédemment, nous avons réalisé l'analyse sur un seul excipient qui est l'arôme de mandarine.

Les caractéristiques physico-chimiques recherchées sont : la Densité (densimètre type **METTLER TOLEDO 30 PX**), et l'Indice de Réfraction (réfractomètre type **METTLER TOLEDO RM 40**).

- Caractère

Aspect : liquide limpide jaune.

Goût : mandarine.

Odeur : mandarine.

✓ Détermination de la densité

• Principe

Densimètre électronique est un densimètre électronique portable. La mesure est basée sur le principe du tube vibrant.

Il Consiste à un Prélèvement assisté breveté avec une simple pression sur une touche permet l'aspiration de l'échantillon et le remplissage de la cellule de mesure.

L'écran rétro éclairé est situé directement dans le prolongement du bouton poussoir et reste visible par l'opérateur lors du prélèvement (**DELTA LABO**).

- **Mode opératoire**

La mesure de densité s'effectue soit à l'aide d'un densimètre où l'électrode est introduite dans un bêcher contenant un échantillon de l'ampoule, il indique la valeur de densité sur un écran afficheur

- La variation de la fréquence de vibration du capillaire, qui est proportionnelle à la densité du produit, est traduite en un signal électrique qui est à son tour interprété électriquement pour donner un résultat directement en densité (**Monographie interne Saidal**).

- ✓ **Détermination de l'indice de réfraction**

- **Principe**

Le réfractomètre permet la mesure de l'indice de réfraction d'un milieu, le terme de réfractomètre est principalement utilisé pour nommer des appareils qui permettent de déterminer l'indice de réfraction d'un liquide, bien qu'il existe également des instruments qui permettent la détermination de l'indice de réfraction d'un solide. Nous allons ici nous restreindre à la détermination de l'indice de réfraction des liquides (**Florentin, 2004**).

Dans ces dispositifs, la partie principale est un prisme d'indice de réfraction connu, qui est en contact avec le liquide à examiner.

Pour l'étalonnage de l'appareil on utilise les liquides de référence mentionnés dans la Pharmacopée.

- **Mode opératoire**

Déposer 2 à 3 gouttes de produit à tester « arôme de mandarine » sur la surface dépolie du prisme de mesure, Puis mettre en place le prisme d'éclairage, régler la mise au point et effectuer la mesure. Une échelle située dans l'oculaire du réfractomètre permet de donner le résultat entre 1,3000 et 1,7000 (**Monographie interne Saidal**).

II.2. Contrôle physico-chimique du produit fini

A/ Caractère d'Enermag ampoules buvables

Dix ampoules d'Enermag ampoules buvables 10 ml ont été utilisées comme échantillon pour déterminer l'aspect, couleur et l'odeur du produit fini (**Monographie interne Sidal**).

B / Essais d'Enermag ampoules buvable

✓ **Mesure de pH**

On verse 2 ampoules dans un bécher et on introduit l'électrode de PH-mètre. La valeur numérique de ph de solution à examiner s'affichent sur l'écran (**Monographie interne Sidal**).

✓ **Volume moyen**

Le volume a été mesuré à l'aide d'une éprouvette, 10 ampoules ont été verse dans une éprouvette graduée de 100 ml et on lit le volume total puis on le divise sur le 10 pour trouver le volume moyen (**Monographie interne Sidal**).

✓ **Détermination de la densité**

A température ambiante, prélevez une certaine quantité d'eau distillée pour tarer, puis prélevez une certaine quantité d'ENERMAG pur et lisez les chiffres directement avec un densimètre (**Monographie interne Sidal**).

✓ **Identification du magnésium par réaction chimique**

• **Mode opératoire**

Dans une fiole de 10ml, prélevez à partir d'une ampoule, 1 ml de la solution buvable ENERMAG (une quantité équivalente à 0,150 g de pidolate de magnésium) et complétez à 10ml avec l'eau distillée puis agitez.

- Prélevez 2ml de cette solution, ajoutez 1ml d'ammoniaque dilué. Il se forme un précipité blanc qui se dissout par addition de 1ml de solution de chlorure d'ammonium
- Ajoutez 1ml de solution de phosphate di-sodique, il se forme un précipité cristallin blanc (**Monographie interne Sidal**).

✓ **Dosage de pidolate de magnésium par chromatographie liquide à haute performance HPLC**

• **Principe**

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme (**Charfi et al., 2011**)

Appareillage

Nous avons eu recours à un appareil de **HPLC ALLIANCE** du site de production GDC comportant une pompe qui sert à alimenter la colonne en phase mobile liquide, un détecteur, une colonne, un injecteur et un dégazeur.

Solvants et réactifs

Tous les réactifs et les solvants utilisés dans notre travail étaient de qualité HPLC.

Nous avons utilisé les réactifs suivants :

- Méthanol grade HPLC
- Phosphate de potassium monobasique KH_2PO_4 0.025M (dissoudre 3.402g de KH_2PO_4 dans l'eau distillée et compléter à 1000ml avec le même solvant). Les conditions opératoires de méthode sont illustrées dans le tableau VI.

Tableau VI : Conditions de l'analyse chromatographique.

Phase mobile	Méthanol grade HPLC/Tampon phosphate 0,025M (10 90) (VN).
Débit	1 ml /minute
Détection	UV à 2-220 nm
Volume d'injection	20 μl
Colonne	Gel de silice octa-décylsilylé pour chromatographie (5 μm) C18
Dimension de la colonne	(i-150 mm, 0 4,6mm)
Température de la colonne	35°C

(Monographie interne Sidal)

- **Échantillons**

- **Préparation des solutions**

- **Préparation de la solution témoin**

Dissoudre 75mg de pidolate de magnésium étalon de référence interne dans la phase mobile et compléter à 50ml avec le même solvant.

- **Préparation de la solution à examiner**

A partir d'un mélange moyen du contenu de 5 à 10 ampoules de la solution buvable ENERMAG prélever 1ml et compléter à 100ml avec la phase mobile. (1ml de la solution buvable contient 150mg de pidolate de magnésium).

Le chromatogramme obtenu avec la solution essai correspond au chromatogramme obtenu avec la solution témoin (**Monographie interne Sidal**).

La teneur en pidolate de magnésium est déterminée par la formule suivante :

$$T_{PMg} = \frac{SE \times PT}{ST \times 50}$$

- **SE** : Surface de la solution à examiner.
- **ST** : Surface de la solution témoin.
- **PT** : Surface d'essai témoin en mg.
- **TE** : Titre de pidolate de magnésium étalon de référence interne.

Limites : (1.42 à 1.57) g/amp.

$$T_{Mg} = \frac{T_{PMg} \times 100}{1.5}$$

- **T_{Mg}** : Teneur en magnésium
- **T_{PMg}** : Teneur en pidolate de magnésium
- **1.5** : poids de pidolate de magnésium en gramme

Limites : (95 à 105) %.

✓ **Dosage des conservateurs**➤ **Propyle parahydroxybenzoate sodique (Nipasol Sodique)**

Certaines de ses propriétés organoleptiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous

Tableau VII : Quelques propriétés organoleptiques de Parahydroxy-benzoate de méthyle.

Description	Poudre cristalline blanche, facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.
Nom commercial	Nipasol® Parabène
Non chimique	4-(Propoxycarbonyl) phénolate de sodium
Formule chimique	C ₁₀ H ₁₁ NaO ₃
Rôle	Conservateur antimicrobien

(Monographie interne Sidal)

➤ **Parahydroxy-benzoate de propyle (Nipagine Sodique)**

Certaines de ses propriétés organoleptiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

Tableau VIII : Quelques propriétés organoleptiques de Parahydroxy-benzoate de propyle.

Description	Poudre cristalline blanche.
Nom commercial	Nipagine® Parabène
Non chimique	4-(Méthoxycarbonyl) phénolate de sodium.
Formule chimique	C ₈ H ₇ NaO ₃ .
Rôle	Conservateur antimicrobien.

(Monographie interne Sidal)

• **Principe**

Les ester sodiques de l'acide para-hydroxy-benzoïque sont dosés par **spectrophotométrie UV/Visible**.

Les spectromètres UV/ visible, ont été développés pour une utilisation possible in situ en réseau d'assainissement. Ils reposent sur le mesurage de l'absorption de la lumière par les substances dissoutes ou en suspension dans des gammes de longueurs d'onde allant de

l'ultraviolet au visible. Ils peuvent permettre, après étalonnage spécifique, de mesurer simultanément plusieurs paramètres (**Bénédictis et Bertrand-Krajewsk, 2007**).

- **Mode opératoire**

- Solution à examiner :

Dissoudre 20ml de la solution buvable dans une quantité d'eau purifiée, et compléter à 50ml avec le même solvant. Prélevez 1ml de la solution précédente et compléter à 100ml avec de l'alcool à 96°.

- Solution témoin :

Dissoudre 40mg de méthyle para-hydroxy-benzoate sodique (nipagine sodique) étalon de référence et 12,8mg de propyle para-hydroxy-benzoate sodique (nipazol sodique) étalon de référence dans de l'eau et compléter à 100ml avec le même solvant. Prélever 1ml de la solution précédente et compléter à 100ml avec de l'alcool 96°

Mesurez l'absorbance de la solution essai et la solution témoin à 257 nm en utilisant l'alcool à 96° comme liquide de compensation (**Monographie interne Sidal**).

La teneur des deux conservateurs est donnée par la formule :

$$TC = \frac{Ae \times Pet \times 5}{At \times 2 \times d}$$

- **Ae**: l'absorbance de la solution essai (à examiner),
- **At**: l'absorbance de la solution témoin ;
- **Pt.**: prise d'essai total (la somme de la prise d'essai du méthyle parahydroxy benzoate sodique et celle du propyle para-hydroxy-benzoate sodique);
- **d**: densité de la solution ENERMAG pure.

Limite : 80 à 120%

II.2.3 Contrôle microbiologique d'Enermag

Le contrôle microbiologique sur le produit ENERMAG est effectué au niveau de salle de contrôle de la pureté microbienne.

Objectif

Ce contrôle permet d'assurer l'innocuité et la stabilité du médicament pendant toute la durée de sa validation et la vérification de la stérilité et l'absence des micro-organismes.

Afin d'apprécier la qualité microbiologique d'un médicament durant le procédé de fabrication des différentes étapes sont utilisées dans le but de rechercher et dénombrer dans les différents échantillons prélevés les microorganismes suivants.

- ✓ Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT).
- ✓ Le dénombrement des moisissures et levures totales (DMLT)
- ✓ La recherche des micro-organismes spécifiés (*Escherichia coli*).

II.2.3.1 Précaution et préparation de l'échantillon

✓ Précaution

Pour réaliser le contrôle de façon à éviter toute contamination microbienne extrinsèque du produit à examiner, il faut d'abord suivre un ensemble de mesures :

- Désinfecter les paillasse avant manipulation.
- Tous les échantillons destinés aux analyses microbiologiques doivent toujours être prélevés dans les contenants stériles fournis par les laboratoires.
- Toujours laisser un espace d'air d'au moins 2,5 cm entre la surface du liquide et le bouchon, ce qui facilite l'homogénéisation de l'échantillon au moment de son analyse en laboratoire.
- Ne jamais rincer les contenants fournis par les laboratoires, car certains contiennent des agents de préservation qui sont requis pour les analyses (**Monographie interne Sidal**).

✓ Préparation de l'échantillon

- A partir des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, prendre dix ampoules.
- Désinfecter leurs surfaces avec de l'éthanol à 70% : Casser les ampoules aseptiquement et transférer leurs contenus dans un flacon stérile.
- Bien mélanger afin d'obtenir une solution homogène.

- Eviter de mettre les doigts ou tout autre objet à l'intérieur du goulot et du bouchon du contenant et limiter au minimum l'exposition à l'air libre du contenant lors de l'échantillonnage).
- Boucher soigneusement et hermétiquement tous les contenants après le prélèvement

NB : pour s'assurer que les microorganismes retrouvés lors du contrôle ne proviennent pas d'une contamination exogène.

- Exposer une boîte de pétri ouverte pré-coulée avec Nutrient Agar tout au long de la manipulation. Puis l'incuber à 30°C - 35°C pendant 5 jours ;
- Effectuer les témoins négatifs des milieux de cultures (**Monographie interne Sidal**).

II.2.3.2 Dénombrement des germes aérobies viables totaux (DGAT) et (DMLT)

- ✓ Prélever 10 ml de la solution homogène citée -précédemment, les diluer dans 90ml de la solution tampon peptone au chlorure de sodium (pH-7) contenant du polysorbate 80.
- ✓ Homogénéiser pour obtenir l'homogénéisât A (dilution 10).
- ✓ Effectuer une autre dilution au 1/10, à partir de la première dilution, dans la même solution tampon (dilution 10).
- ✓ Le dénombrement est effectué par la méthode d'ensemencement en profondeur.

❖ Ensemencement en profondeur

- ✓ Utiliser des boîtes de pétri stérile d'un diamètre de 90.
- ✓ Introduire dans chacune d'elle séparément 1ml : du témoin blanc, de l'homogénéisât A (dilution 10) et de la dilution 10²;
- ✓ Ajouter respectivement 15 à 20 ml d'un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja et 15ml à 20ml d'un milieu Sabouraud dextrose gélosé ou gélose Sabouraud 4 liquéfié à une température ne dépassant pas 45°C pour les DGAT et DMLT:
- ✓ Préparer au moins deux boîtes de pétri par dilution et par milieu.
- ✓ Incuber à 30-35°C pendant 3-5 jours pour le DGAT et à 20-25°C pendant 5-7 jours pour le DMLT (**Monographie interne Sidal**).

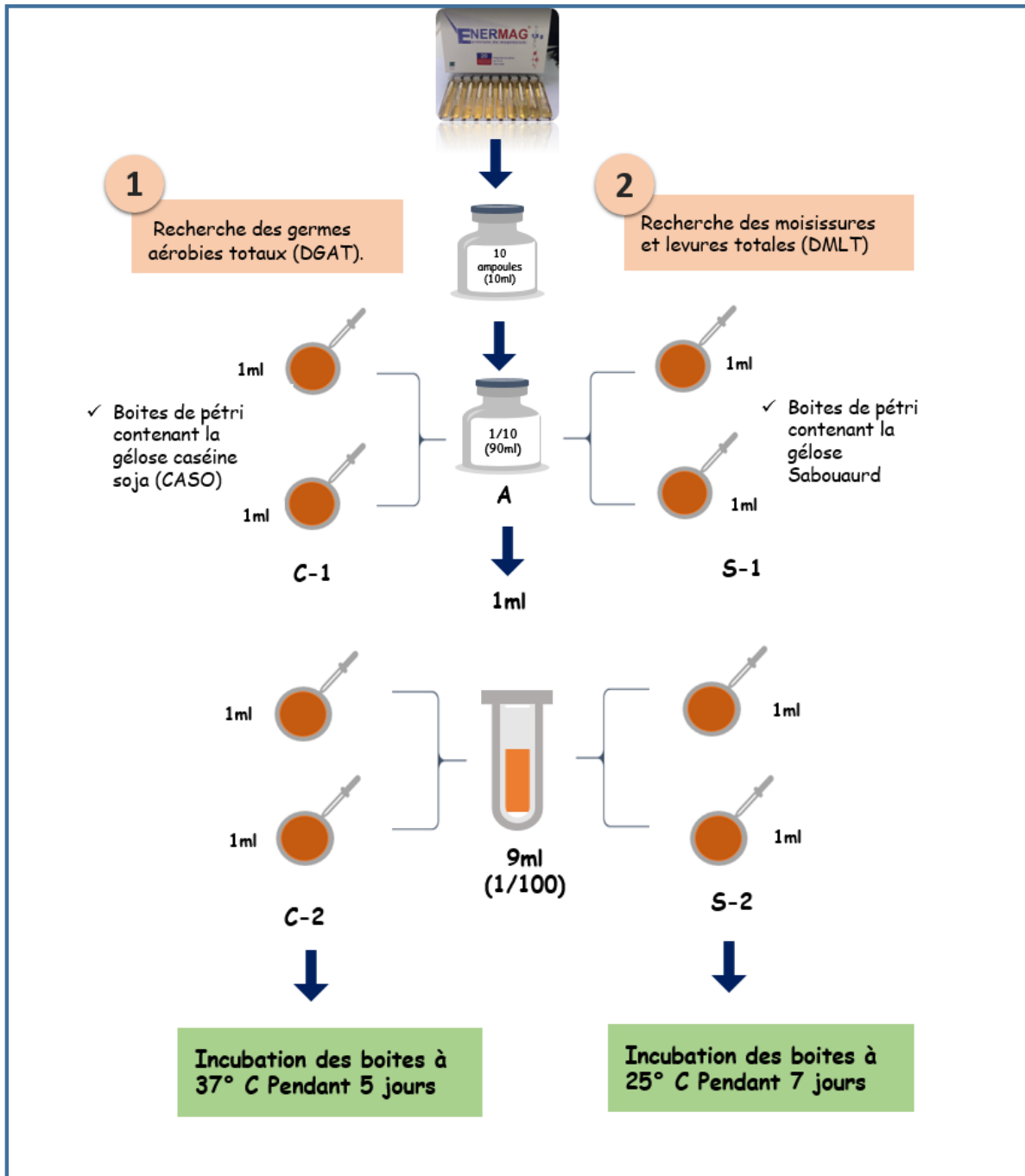


Figure 08 : Dénombrement des germes aérobies viables totaux (DGAT) et (DMLT) (Original).

❖ Lecture et interprétation des résultats

- ✓ Sélectionner les boîtes correspondant à une dilution et présentant le plus grand nombre de colonies inférieures à 250 pour le DGAT et 50 pour le DMLT
- ✓ Faire la moyenne arithmétique des dénombrements des deux boîtes de la dilution sélectionnée

Calculer le nombre d'unités formant colonie par millimètre de produit en multipliant par l'inverse de la dilution sélectionnée.

II.2.3.3 Recherche de micro-organismes spécifiques : *Escherichia coli* (*E. coli*)

- ✓ A partir de « l'homogénéisât A » ensemercer 10 ml de l'échantillon qui correspond à 1ml de produit à examiner dans 100ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja avec du polysorbate 80.
- ✓ Homogénéiser et incuber à 30°C-35°C pendant 18 à 24h.
- ✓ Agiter le récipient et transférer 1ml dans 100ml du milieu liquide de Mac Cockney
- ✓ Incuber à 42°C-44°C pendant 24 à 48h.
- ✓ Effectuer des subcultures sur milieu gélosé de Mac Cockney.
- ✓ Incuber à 30°C-35° C pendant 18 à 72h (**Monographie interne Saidal**).

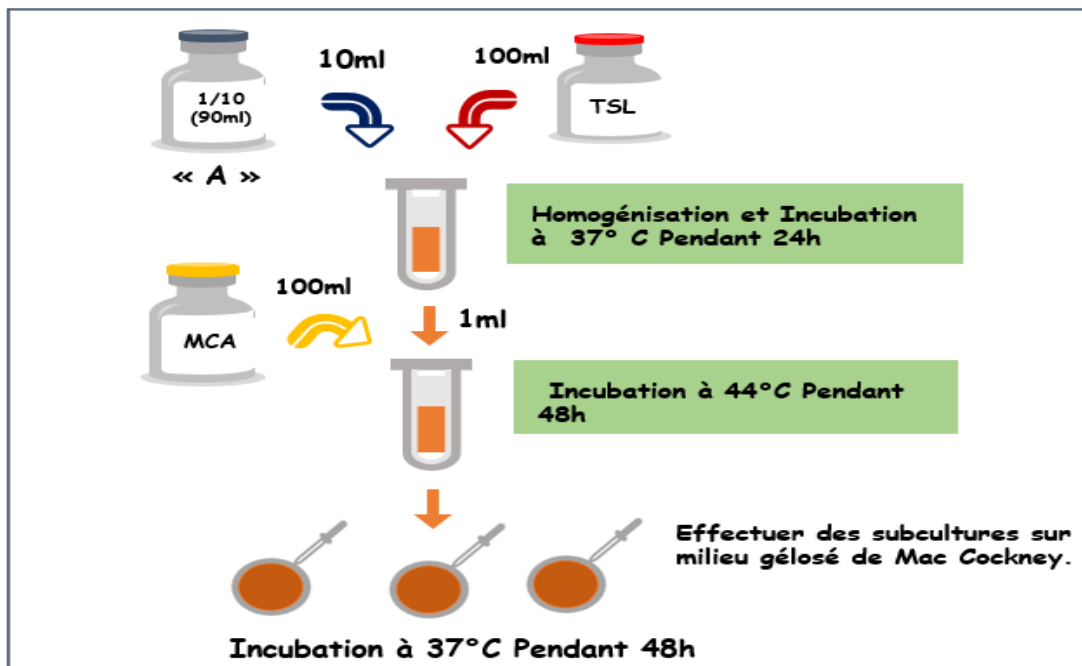


Figure 09 : Recherche *Escherichia coli* (*E. coli*) (Original).

❖ Interprétation des résultats

La croissance de colonies rouges, non mucoïdes, indique la présence possible d'*E. coli* qui est confirmée par des essais d'identification (par exemple celui de la production d'indole).

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

II.2.3.4 Recherche des autres germes spécifiques

➤ Recherche de *Staphylococcus aureus*

10 ml de solution A ont étéensemencées dans 100ml du Milieu Bouillon Tryptone Soja (TSB), et incubées à 37°C pendant 24h, puis 0.1 ml de volume a été repiqué sur le milieu gélosé Chapman.

L'incubation a été faite à 37°C pendant 48h. La croissance de colonies jaune/blanches entourée d'une zone jaune indique la présence possible de *Staphylococcus aureus* (**Monographie interne Saidal**).

➤ Recherche *Pseudomonas aeruginosa*

10 ml de l'échantillon ont été additionnées avec 100 ml du milieu TSB, et incubées à 37°C pendant 24 h, puis 0.1 ml de volume a étéensemencé sur le milieu gélosé Cétrimide. L'incubation a été faite à 37°C pendant 72 h.

La croissance de colonies présentant des pigmentations jaunes à vert indique la présence possible de *Pseudomonas aeruginosa*. La présence de ce germe est confirmée par des tests d'identification (**Monographie interne Saidal**).

➤ Recherche de *Salmonella*

10ml d'Emermag ont été dissouts aseptiquement dans 90ml du milieu TSB, puis incubées à 33°C pendant 24h.

0.1ml de milieu a étéensemencé dans le milieu rapport –vassiliadis bouillon (RVB) et incubés à 33°C pendant 24h, un repiquage a été effectué sur le milieu gélosé xylose-lysine-désoxycholate XLD.

L'incubation a été faite à 33°C pendant 48h. La Croissance de colonies rouge bien développées, indique la présence possible de salmonelle qui doit être confirmé par des tests d'identification (**Monographie interne Saidal**).

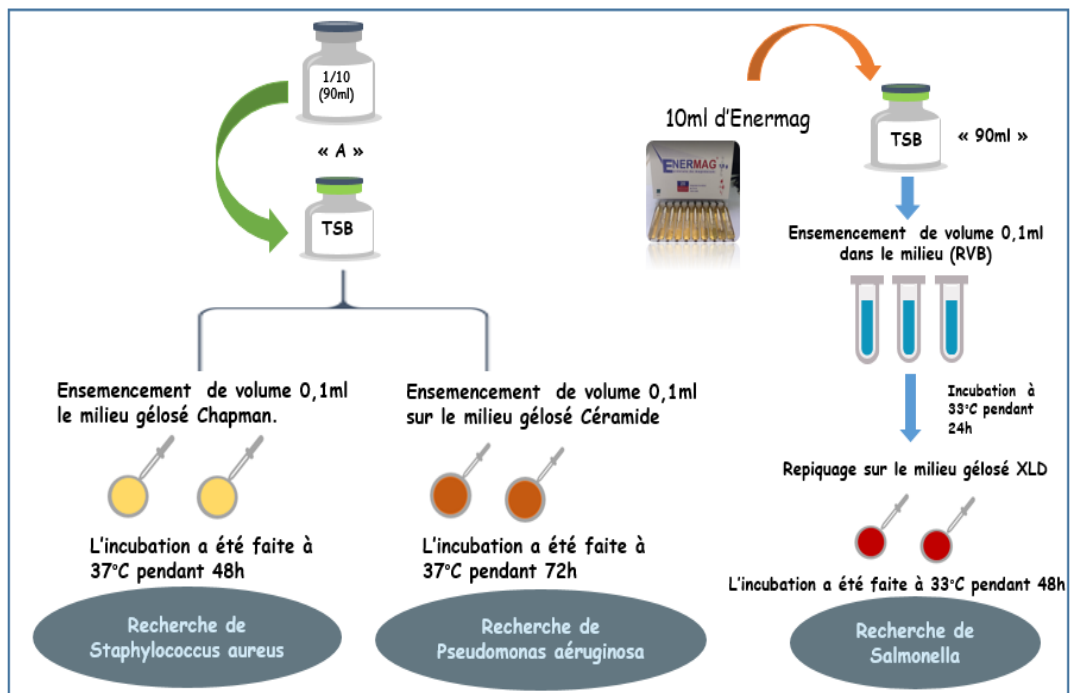


Figure 10 : Recherche des autres germes spécifiques (Original).

II.2.3.5 Limites d’acceptations

Les limites d'acceptations sont données dans le tableau suivant selon les exigences de la pharmacopée européenne 2017, 9ème édition.

Tableau IX : Limite d'acceptation selon la PE, 2017.

Tests	Normes UFC /ml
Dénombrements des germes aérobies viables totaux (DGAT)	<100
Dénombrement des moisissures et levures totales (DMLT)	<10
Absence Recherche Escherichia coli.	Absence

(Monographie interne Saidal)

II.2.4 Contrôle toxicologique des ampoules

C'est un test réalisé *in vivo*, c'est une phase de surveillance, destinée à détecter d'éventuels effets secondaires du médicament tout au long de sa commercialisation.

II.2.4.1 Objectif

Le but de contrôle de l'innocuité est révéler par méthode biologique la présence d'une ou plusieurs anomalies de nature variée du produit

II.2.4.2 Principe

Le test consiste à administrer par voie intra gastrique (voie orale) une dose du produit relativement élevée aux souris par rapport à la dose thérapeutique, afin de détecter une éventuelle toxicité aux substances surajoutées accidentellement pendant la fabrication.

II.2.4.3 Conditions opératoires

✓ Choix de modèle animal

- Souris de race « Albinos » blanche.
- Age : souris jeunes « 3 mois »
- Poids : 17 à 24g
- Sexe : le groupe doit être du même sexe mâle ou femelle. Les mettre on diète hydrique pendant 24h
 - Tween 80
 - Na Cl à 0.9% stérile
 - Eau distillé

✓ Choix de conditions de stabulation

- Photopériode : 16h luminosité / 8h obscurité.

NB : Pour éviter le trouble de cycle circadien

- Température : T = 25°C
- L'humidité : 50 %
- Nourriture : granules + l'eau potable

II.2.4.4 Mode opératoire

- **Etape 01** : Le test est effectué sur 5 souris par lot de Race Albinos, on les met en diète hydrique pendant 24h (privées de nourriture sauf de l'eau).
- **Etape 02** : Dans un bécher, verser le contenu d'une ampoule de 10ml, ajouter 10ml d'eau distillée puis homogénéiser la solution.
- **Etape 03** : A l'aide d'une seringue, prendre 2 ml du mélange préparé pour administrer 0,5 ml à chaque souri par voie intra gastrique (voie orale). Elle consiste à observer la mort ou non des souris dans les 48 heures après le test (**Monographie interne Saidal**).



Figure 11 : Les étapes de contrôle toxicologique (**Original**).

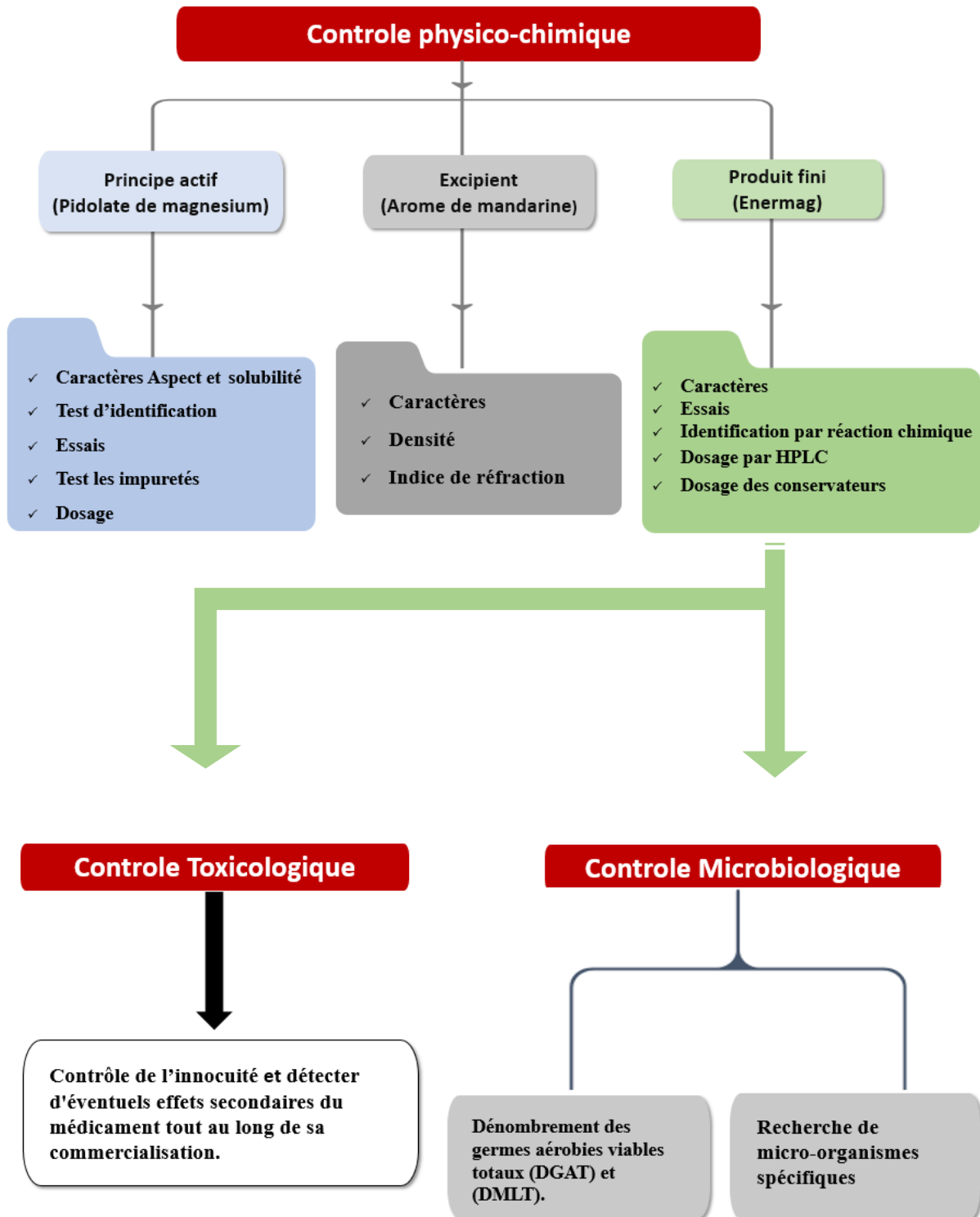
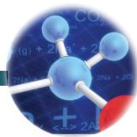


Figure 12 : Schéma récapitulatif des différents contrôles d'ENERMAG 1.5 (Original).



CHAPITRE III : Résultats et discussion

III. Résultats et discussion

Ce chapitre présente tous les résultats des différents contrôles effectués sur notre médicament ENERMAG® ampoules et leurs matières premières.

Les résultats obtenus dans le laboratoire de l'industrie SAIDAL BIOTIC GDC ont été comparés avec les normes en vigueur de la pharmacopée européenne 2017 (9^{ème} édition) et dont les textes « les monographies » définissent des exigences de qualité générale ou spécifique auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques qui composent les médicaments et le certificat du fournisseur pour établir la conformité de toutes les substances testées.

III.1 Résultats du contrôle physico-chimique

III.1.1 Résultats du contrôle physicochimique des matières premières

- **Principe actif**

A/ Caractères du Pidolate de magnésium

Les résultats présentés dans le tableau X représentent nos résultats obtenus suite à un contrôle physico-chimique de pidolate de magnésium (paramètres de caractérisation).

Tableau X : Résultats des tests de caractère du Pidolate de magnésium

Tests	Résultats	Normes	Conformité
Aspect / couleur	Poudre amorphe ou sensiblement blanche, hygroscopique.	Poudre amorphe ou sensiblement blanche, hygroscopique.	Conforme
Aspect de solution	Solution S n'est plus fortement coloré que la solution B8	Solution S n'est plus fortement coloré que la solution B8	Conforme
Solubilité	Soluble dans le méthanol, très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.	Soluble dans le méthanol, très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.	Conforme

(PE, 2017)

Les résultats obtenus montrent qu'à l'échelle

✓ **Aspect et couleur**

La description de l'aspect porte normalement sur la couleur et la forme physique, le pidolate de magnésium est une poudre amorphe d'une couleur blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Selon **La Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé EDQM, (2015)**, les deux caractères (aspect /couleur) ne sont pas strictement interprétés et ne sont pas considérées comme des exigences analytiques.

✓ **Solubilité**

Ce principe actif est très soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans le méthylène.

Dans certains cas, il peut être utile de spécifier la solubilité dans les bases ou les acides (**EDQM, 2015**).

De plus ces deux paramètres sont également conformes aux normes de dossier pharmaceutique (**monographie interne de SAIDAL**), Ce qui déduit la bonne qualité de caractère du principe actif de l'Enermag® 1,5g ainsi démontrant les excellentes propriétés de ce dernier.

B / identification du Pidolate de magnésium

➤ **Chromatographie sur couche mince**

Le résultat de la chromatographie sur couche mince nous confirme l'identité du Pidolate de magnésium et répondent aux spécifications décrites dans la Pharmacopée Européenne

La CCM est une technique fréquemment utilisée pour séparer et identifier les drogues. Elle est peu coûteuse, rapide, sensible, souple quant au choix des phases mobile et stationnaire et peut être utilisée pour un large éventail de substances, sous forme ou de sels comme notre ici (le pidolate de magnésium) (**ONU DC, 2013**).

Elle s'appuie sur les différences d'affinités de substances chimiques entre une phase fixe, la plaque, et une phase mobile, l'éluant. Cette différence va permettre la séparation de ces différentes substances sur la plaque.

Cette méthode d'identification de Pidolate de magnésium a été réalisée par l'emploi de substance de référence (Acide pidolique SCR), le pidolate de magnésium s'élève à une hauteur spécifique, c'est ce qui permet de l'identifier par comparaison avec l'élévation de l'acide pidolique.

À la fin de la CCM et d'après le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner on a observé que la tâche principale est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin).

Chaque espèce chimique s'est élevée à une hauteur qui lui est propre. Si on observe deux taches situées à la même hauteur, il s'agit de la même substance (PE,2017).

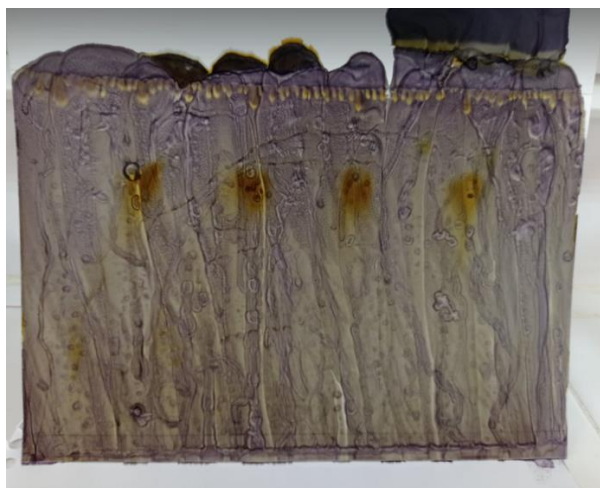


Figure 13 : Résultats de Chromatographie sur couches (Original).

C / Essais du Pidolate de magnésium

Les résultats des tests des essais du Pidolate de magnésium sont regroupés Dans le tableau XI

Tableau XI : Résultats des tests des essaies du Pidolate de magnésium

Tests	Résultats	Normes	Conformité
pH	6.12	[5.50 à 7.00]	Conforme
PR	(-25.31)	[-23.30à-26.50]	Conforme

(PE,2017)

✓ pH

Le résultat du pH donné par le pH mètre est : 6.12 Le pH du Pidolate de magnésium testé, se trouve dans l'intervalle exigé par la pharmacopée européenne [5.50 à 7.00], ce qui donne un pH conforme (PE, 2017).

Le pH indique la quantité d'ions d'hydrogène, la détermination du pH s'effectue dans nos conditions par une lecture directe à l'aide d'un pH-mètre préalablement étalonné du type METTLER TOLEDO.

Cette mesure du pH, elle est importante dans le contrôle de pidolate de magnésium, sa variation, renseigne le signe d'apparition des impuretés acides ou alcalines dues à la méthode de préparation employée, ou résultant de la dégradation de la substance (par exemple dans des conditions de conservation inadéquates). Il peut également servir à vérifier la composition stœchiométrique de certains sels (EDQM, 2015).

✓ **Pouvoir rotatoire spécifique**

L'angle de rotation (α) de l'échantillon donné par le polarimètre est (**- 2.361**)

Calcul de pouvoir rotatoire spécifique

Le résultat du pouvoir rotatoire établie (**-25.31**), montre que le pidolate de magnésium est lévogyre, cela est dû à la présence des substances chirales dans sa formule, et il montre aussi une conformité à la norme de la Pharmacopée Européenne 9ème édition [**-23.30 à-26.50**], donc le test est conforme et acceptable (PE, 2017).

Le test est utilisé comme essai de pureté que pour apprécier globalement la pureté d'une substance optiquement active (liquide en solution), en calculant le « Pouvoir rotatoire spécifique », Il est généralement plus approprié de contrôler ces impuretés par des méthodes de séparation chirale afin d'apprécier la pureté de Pidolate de magnésium (EDQM, 2015).

De plus, son pH, pouvoir rotatoire sont aussi conformes aux normes de dossier pharmaceutique (**monographie interne de SAIDAL**), Ce qui déduit la bonne qualité organoleptique du principe actif de l'Enermag® 1,5g.

✓ Résultats des tests des impuretés

Les Résultats des tests des impuretés sont regroupés dans le tableau XII.

Tableau XII : Résultats des tests des impuretés du Pidolate de magnésium

Tests	Résultats	Conformité	
Test de Chlorures	 <p>Figure 14 : Test de Chlorures.</p>	Après 5 min à l'abri de la lumière, la solution témoin présente une opalescence, alors que la solution examinée présente une opalescence qui n'est pas prononcée que celle du témoin.	Conforme
Test de Fer	 <p>Figure 15 : Test de Fer.</p>	Après 5 min, la solution témoin présente une coloration rose, alors que la solution examinée ne présente aucun changement. Ces résultats nous confirment l'absence de Fer (impureté) dans le Pidolate de magnésium. La coloration rose éventuelle de la solution a examiné n'est pas plus intense que celle du témoin	Conforme
Test de Sulfates	 <p>Figure 16 : Test de sulfates</p>	Après 5 min, la solution témoin présente une opalescence, alors que la solution examinée présente une opalescence qui n'est pas prononcée que celle du témoin.	Conforme
Teneur en eau	6.73%	(≤ 8%)	Conforme

(PE, 2017)

Dans le cadre de la pharmacopée, l'objectif des essais de pureté est habituellement de contrôler les impuretés issues des différents procédés de fabrication et processus de dégradation connus ou d'une contamination accidentelle.

Cependant, les conditions expérimentales choisies, notamment le système de détection utilisé, ne doivent pas réduire excessivement la portée de l'essai (**EDQM, 2015**).

L'efficacité et la sécurité des médicaments sont affectées par la présence de traces d'impuretés indésirables.

Un profil d'impuretés comprend l'identification, l'élucidation structurale des impuretés et des produits de dégradation, Cette impureté devient toxique ou cancérigène pour l'homme si sa teneur dépasse les limites de sécurité fixées par les autorités sanitaires (**Matmouri et al., 2021**).

Les impuretés inorganiques font référence aux éléments tels que les catalyseurs chimiques de réaction, source fréquente de métaux lourds, **chlorures, sulfates**, etc..., le test de ces derniers est basé sur la présence ou non de l'opalescence.

La teneur de Pidolate de magnésium en ces anions et/ou cations étrangers représente un grave problème de santé publique qui menace l'efficacité thérapeutique des médicaments, en raison de leurs effets nocifs sur la santé, l'objectif de la détection des sulfates, et chlorures est d'assurer la pureté de Pidolate de magnésium contrôlé.

Selon la **PE (2017)** lorsque on ajoute l'acide citrique pour complexer le fer, il se forme un citrate de fer. Puis on ajoute de l'acide thioglycolique et de l'ammoniaque. Dans ces conditions l'acide thioglycolique se transforme lentement en H₂S, lequel réagit avec le citrate de fer en produisant une coloration rose, la constitution de cette couleur rouge est probablement du sulfure de fer complexé.

La mesure des métaux lourds (fer) est une tâche délicate, notamment en raison du grand nombre d'éléments et pour la plupart à l'état de traces. Les méthodes de mesure varient considérablement, chacune avec ses propres avantages et inconvénients (**Akers et al., 1984**).

En plus des causes de toxicité immédiate, il peut être important de vérifier les taux de impuretés. D'une part, une augmentation des quantités d'impuretés présentes dans la substance peut induire le risque encouru par les futurs utilisateurs de ce produit.

D'autre part, une forte quantité de impuretés peut éventuellement engendrer des modifications sur les propriétés physico-chimiques du principe actif (**Pidolate de Mg**). Cela

peut par exemple modifier la solubilité des cristaux constituant la substance active, ce qui peut présenter d'importants problèmes dans la fabrication ultérieure (Pont, 2011).

La détermination de la teneur en eau de l'échantillon indiqué par KF est 6.73%. Le résultat se trouve dans la norme citée dans la Pharmacopée Européenne ($\leq 8\%$) donc c'est acceptable est conforme.

✓ Le dosage par complexométrie

Le résultat de dosage (D = 8.67%) se trouve dans la norme citée dans la PE donc c'est acceptable est conforme.

Selon les préparations, différentes méthodes de dosage d'un élément minéral, d'un constituant chimique ou d'un ensemble de substances peuvent être proposées (Lehmann, 2017).

Les industries pharmaceutiques sont en constante évolution à la recherche de méthodes robustes, automatisables et disposant de haute cadence.

Le dosage par complexométrie est peu fiable du fait de l'opération réalisée. Et, malgré sa rapidité et sa simplicité théorique (qui vous permet d'exécuter le test de pidolate de magnésium en moins d'une heure), nous nous sommes attachés à mettre au point une méthode plus rapide, simple, sûre, susceptible d'être mise en œuvre et très spécialisés. La précision recherchée est la « précision technique » qui permet une interprétation correcte (Blouin et al., 1971) comme les méthodes chromatographiques qui sont plus fiables et plus sensibles, ces méthodes utilisent des substances des références (Herman et al., 2007).

▪ Excipient

Les résultats obtenus des différents essais effectués sur l'arôme de mandarine sont illustrés Dans le tableau suivant :

Tableau XIII : Résultats des tests des essais sur l'arôme de mandarine

Tests	Résultats	Normes	Conformité
Densité	0.887	(0.860 à 0.900)	Conforme
Indice de réfraction	1.3645	(1.3500 à 1.3800)	Conforme

(PE, 2017)

Les résultats obtenus montrent que l'arôme de mandarine est solution Liquide, Limpide de couleur jaune de gout et d'odeur de mandarine.

De plus, sa densité et son indice de réfraction sont aussi conformes aux normes de dossier pharmaceutique (monographie interne de SAIDAL 2017), Ce qui déduit la bonne qualité de l'excipient (arome de mandarine) de Enermag® 1,5g.

La densité est le rapport entre la masse volumique de l'espèce chimique considérée et celle de l'eau, La valeurs de la densité de l'arôme de mandarine est de l'ordre de 0.887 et Cette valeur se trouve dans l'intervalle fixé par les normes Européennes (0,860- 0,900), si la densité d'une matière première est différente, cela indique un changement dans la matière qui peut affecter le fonctionnement normal ou la qualité du produit fini.

La mesure de la densité des matières premières est un moyen de contrôler la pureté des matières premières. Si une substance a été coupée avec un substitut moins cher, la densité mesurée du composite sera différente de celle de la substance pure (**Mettler Toledo**).

Les mesures de la masse volumique vérifient la pureté et la concentration d'un échantillon. La mesure de la masse volumique est essentielle dans différents secteurs, pour assurer la qualité des matières premières et des produits finis.

La masse volumique est aussi un indicateur d'homogénéité. Si une pièce usinée n'est pas homogène, ses attributs clés de performance comme la robustesse et la résistance aux fissures peuvent être affectés (**Mettler Toledo**).

La valeur de l'indice de réfraction a été mesurée par un réfractomètre est égale à 1.4482, cette valeur est de l'arôme de mandarine est de l'ordre de 1.3645 et Cette valeur se trouve dans l'intervalle fixé par les normes Européennes (1.3500 à 1.3800).

La méthode de détection d'une substance par réfractométrie est une méthode universelle et peu sensible, cette technique s'appuie sur un phénomène physique, la mesure de l'indice de réfraction d'un liquide peut permettre : d'identifier notre excipient « arome de mandarine », de contrôler sa pureté et de quantifier cette substance (**Florentin, 2004**).

III.1.2 Résultats du contrôle physicochimique du produit fini

A/ Résultats de caractère de produit fini

Les résultats de caractère de produit fini sont présentés dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Résultats de caractère du produit fini « ENERMAG ».

Tests	Résultats	Normes	Conformité
Aspect/couleur	Solution limpide, légèrement visqueuse.	Solution limpide, légèrement visqueuse.	Conforme
Odeur	Odeur d'orange	Odeur d'orange	Conforme

(PE, 2017)

Les caractères (aspect/couleur/odeur) ne sont pas considérés comme des exigences analytiques, les règles définies pour la description des couleurs ou combinaisons de couleurs s'appliquent beaucoup plus aux changements de coloration des indicateurs dans les essais d'acidité/alcalinité et les titrages volumétriques (EDQM, 2015).

Il n'est pas fait référence à l'odeur en règle générale mais les utilisateurs de la Pharmacopée Européenne persistent à le faire dans le cadre de contrats d'achat.

B / Résultats des essais de produit fini

Les résultats des essais du Enermag ampoules buvable sont regroupés dans le tableau XV

Tableau XV : Résultats des essais de produit fini « ENERMAG »

Tests	Résultats	Normes	Conformité
pH	7.84	7 à 8.5	Conforme
Volume moyen	9.5 ml	9 à 11 ml	Conforme
La densité	1.26	1.20 à 1.35	Conforme

(PE, 2017)

✓ pH

Ce test peut limiter les impuretés acides ou alcalines dues à la méthode de préparation ou de purification utilisée, ou à la décomposition de la substance (par exemple dans des conditions de stockage inadéquates). Il peut également être utilisé pour vérifier la composition stœchiométrique de certains sels (EDQM,2015).

✓ Volume moyen

Le volume moyen que peut contenir une ampoule de ENERMAG ampoules buvables 10ml est acceptable, vue que la norme est comprise entre 9 et 11 ml.

✓ La densité

La mesure de densité est un moyen de contrôler la pureté des matières.

Elle est essentielle dans différents secteurs, pour assurer la qualité des matières premières et des produits finis.

La mesure de la masse volumique vérifie la pureté et la concentration d'un échantillon, elle est aussi un indicateur d'homogénéité de produit fini (Mettler Toledo).

✓ Identification du magnésium par réaction chimique

La formation d'un précipité blanc confirme la présence d'ions magnésium, Ce test permet de savoir si la solution (S) contient des ions magnésium. En général les Réactions colorées ou réactions de précipitation nécessite des essais limites qui sont également décrits

pour des cations et anions particuliers ; ils reposent sur la comparaison visuelle d'une coloration ou d'une opalescence ou formation d'un précipité, les ions magnésium précipitent en présence de ces deux solutions et sont ensuite détectés par la solution d'ammoniaque et la solution de phosphate disodique.

Il est souhaitable, le cas échéant, de comparer les résultats respectivement obtenus à partir d'une étude de recouvrement conduite au moyen de l'essai limite envisagé et à partir d'une analyse quantitative réalisée par une méthode différente, par exemple la spectrométrie d'absorption atomique pour les cations ou la chromatographie ionique pour les anions. Les résultats obtenus dans les deux cas doivent être comparables (EDQM,2015).

✓ Dosage de pidolate de magnésium par chromatographie liquide à haute performance HPLC

Les résultats du dosage de ENERMAG, sont résumés dans le tableau XVI

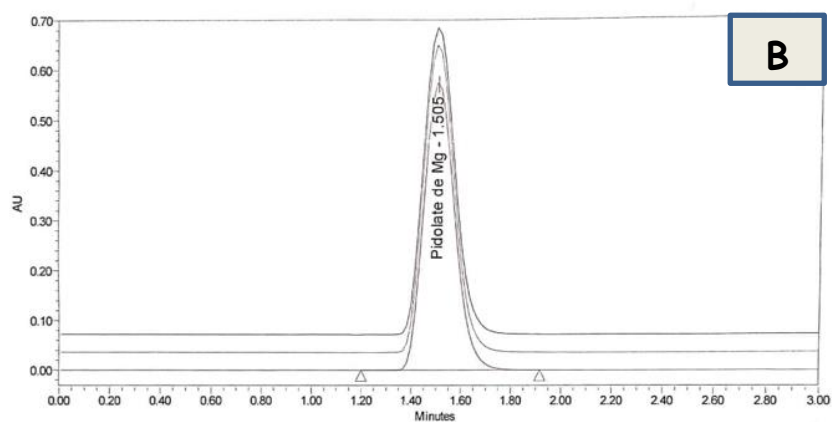
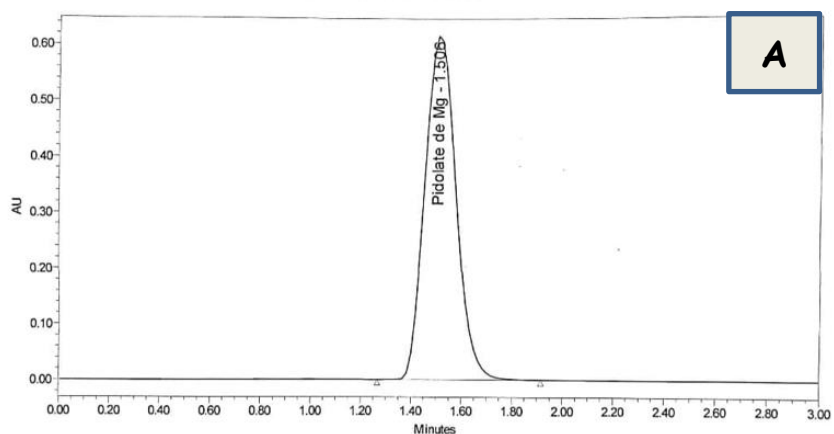
Les chromatogrammes du dosage d'ENERMAG par HPLC montrent une similitude entre le pic de la solution à examiner (figure 28A), et celui de la solution témoin (figure 28B) ainsi que, le résultat du dosage d'ENERMAG par HPLC est de 100.5% (Annexe 3), il est donc conforme par rapport à la norme [95% - 105%], citée dans la Pharmacopée Européenne 9ème édition.

Tableau XVI : Résultats du dosage de produit fini par HPLC

Test	Lecture	Norme	Conformité
Dosage par HPLC	Pourcentage de produit fini : 103.6%	(95 à 105) %	Conforme
	Temps de rétention : (1.506 min)	Identique ou proche du temps de rétention de la solution témoin (1.505 min)	

(PE, 2017)

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	lot 317 en cours	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Sample Set Name:	enemag
Vial:	66	Acq. Method Set:	enemag MS
Injection #:	2	Processing Method:	lot 317 en cours
Injection Volume:	20.00 ul	Channel Name:	W2489 ChA
Run Time:	3.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	W2489 ChA 220nm
Date Acquired:	07-Apr-22 11:07:41 AM CEST		
Date Processed:	07-Apr-22 11:14:24 AM CEST		



— Sample Name: témoin; Date Acquired: 07-Apr-22 10:52:45 AM CEST; Vial: 65; Injection: 1
 — Sample Name: témoin; Date Acquired: 07-Apr-22 10:56:29 AM CEST; Vial: 65; Injection: 2
 — Sample Name: témoin; Date Acquired: 07-Apr-22 11:00:13 AM CEST; Vial: 65; Injection: 3

Peak Summary with Statistics

Name: Pidolate de Mg

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	Amount	Units	EP Plate Count	Symmetry Factor
1	témoin	65	1	Pidolate de Mg	1.505	4965517	75.600	g/amp	6.857677e+002	1.216651e+000
2	témoin	65	3	Pidolate de Mg	1.504	5317254	75.600	g/amp	6.693408e+002	1.211284e+000
3	témoin	65	2	Pidolate de Mg	1.503	5300368	75.600	g/amp	6.805297e+002	1.209142e+000
Mean					1.504	5194380	75.60			
% RSD					0.1	3.8				

Figure 17 : Chromatogramme d'ENERMAG 1.5g A : Solution Essai ; B : Solution standards témoin (SAIDAL,2022).

Le temps de rétention d'ENERMAG est de 1.506 min (**Figure 17A**), cette valeur est proche de celle du standard (témoin) qui est de 1.505 min (**Figure 17B**) ce qui permet de confirmer l'identité et la pureté du principe actif.

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est une technique analytique clé utilisée dans de nombreuses industries pour analyser les matrices agroalimentaires, environnementales et pharmaceutiques. Cette technique de séparation peut être utilisée non seulement pour une analyse qualitative pure, mais également pour des applications quantitatives (**Guillarme,2014**).

L'HPLC est utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour analyser les matières premières et les produits finis afin d'assurer que les niveaux de qualité préétablis sont respectés. L'HPLC est particulièrement utile pour la séparation de matériaux. Sa large utilisation est due à sa capacité d'agir d'une manière très précise sur la sélectivité par le choix de la colonne et de la composition de l'éluant, autrement dit à la meilleure exploitation des interactions soluté-phase mobile-phase stationnaire (**Selila et Grine 2018**).

L'HPLC donne des résultats performants et surtout permet de séparer tous les composants. On comprend immédiatement l'intérêt de la chromatographie HPLC comme outil rapide et performant dans l'analyse en ligne de ces médicaments (**Wastiel et Kosinski 1998**).

✓ **Dosage des conservateurs**

Un conservateur est un produit chimique naturel ou synthétique qui est ajouté à des produits tels que des produits pharmaceutiques pour empêcher la décomposition par croissance microbienne ou par des modifications chimiques indésirables.

Les agents conservateurs sont nombreux : leur choix se fera en fonction de préparation pharmaceutique, du ou des microorganismes visés et de la concentration nécessaire compte tenu de la toxicité potentielle de bon nombre d'entre eux (**Moudjed et al., 2019**).

Selon la pharmacopée européenne (7^{ème} Édition) les conservateurs sont utilisés pour empêcher la prolifération ou limiter la contamination microbienne qui, dans des conditions normales de stockage et d'utilisation, en particulier pour les récipients multidoses, peut survenir dans un produit et présenter un risque d'infection pour le patient et d'altération de la préparation. Les conservateurs antimicrobiens ne doivent pas être utilisés pour remplacer les bonnes Pratiques de Fabrication.

Les méthodes de chromatographie telles que la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), l'électrophorèse capillaire (CE) et la spectrophotométrie UV ont été décrites comme des méthodes sélectives pour mesurer les conservateurs dans les produits pharmaceutiques, mais la spectrophotométrie visible UV est considérée comme un moyen pratique et peu coûteux pour mesurer ces conservateurs (Moudjed et al., 2019).

L'utilisation des conservateurs dans les produits pharmaceutiques reste une méthode fiable et sécurisée pour la conservation des médicaments au cours de stockage ou au moment d'utilisation, mais leur intégration dans la formulation reste toujours limitée par des réglementations qui définissent les normes, les situations et limites d'acceptation, pour éviter toute affection pouvant affecter la santé humaine (Moudjed et al., 2019).

III.2 Résultats du Contrôle microbiologique du produit fini

Les résultats des analyses microbiologiques du produit fini ENERMAG sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau XVII : Résultats du contrôle microbiologique du produit fini « ENERMAG »

Tests	Résultats	Normes
Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux	00UFC/g	100
Dénombrement des levures et moisissures totales	00UFC/g	10
Recherche d'Escherichia coli	Absence	Absence
Recherche de Staphylococcus aureus	Absence	Absence
Recherche de Pseudomonas aëroginosa	Absence	Absence
Recherche de Salmonella	Absence	Absence

(PE, 2017)

Le produit fini (ampoules buvables ENERMAG 10ml) présente une bonne qualité microbiologique et des résultats conformes aux normes exigées par la 9^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne (**figure 18**), confirmant l'absence totale de bactéries vivantes, levures et moisissures et bactéries pathogènes (*E. coli*, *S. aureus*, *P. aëroginosa* et *Salmonelle*).

Ces micro-organismes sont recherchés par analyse ou contrôle sanitaire des aliments, des eaux, des produits pharmaceutiques et cosmétiques, et dans l'environnement hospitalier et industriel. Pour chaque type de micro-organisme sont présentés la classification phylogénique, l'habitat, la surveillance et l'épidémiologie, les caractères principaux et spécifiques éventuels,

les protocoles de recherche et de dénombrement dans les produits destinés à l'Homme et leur identification (**Delarras, 2015**)

Il est important de noter que la bonne qualité microbiologique du produit testé est démontrée par plusieurs facteurs.

Ceci est probablement dû à :

- ✓ La bonne maîtrise des Pratiques aseptisées afin d'avoir l'assurance que les microorganismes comptabilisés ou identifiés par l'analyse proviennent effectivement et à 100 % de l'échantillon analysé.
- ✓ L'efficacité de la désinfection de tous les contenants, matériels, supports, les mains, la paille (table de laboratoire), le matériel métallique et la verrerie.
- ✓ Absence de manipulateurs inattentifs ou maladroits, ce qui réduit le risque de contamination de l'échantillon ou des supports ou encore des réactifs par les microbes de l'air, ou des mains, ou du matériel ou encore des contenants utilisés.
- ✓ L'absence des impuretés dans les matières premières lors de la fabrication et du prélèvement des échantillons.
- ✓ La bonne connaissance de temps d'incubation de tous les microorganismes recherchés avant de commencer les tests microbiologiques (**Lonvau et al., 2010**).



Figure 18 : Résultats de recherche des microorganismes pathogènes (**Original**).

III.3 Résultats du contrôle toxicologique du produit fini

Les résultats présentés dans le tableau XVIII sont des résultats attendus, ils ont été observés par Sali (2022) suite à un contrôle toxicologique du produit fini ENERMAG® effectué selon la méthodologie recommandée par la PE 2017.

Tableau XVIII : Résultats attendus du contrôle toxicologique du produit fini ENERMAG®

Temps de lecture	Test de mortalité sur 5 souris					Normes PE 2017	Conformité
	1	2	3	4	5		
Après 30 min	00	00	00	00	00	aucune mortalité	Conformes aux normes décrites dans la PE 2017.
Après 1h	00	00	00	00	00	aucune mortalité	
Après 24h	00	00	00	00	00	aucune mortalité	
Après 48h	00	00	00	00	00	aucune mortalité	

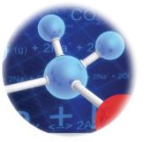
00 : pas de mortalité.

L'analyse toxicologique de notre médicament (**ENERMAG**) administré à la dose de 0,5 ml par souris et observé pendant 48 heures (suivi de la fonction principale de l'organisme) (test d'innocuité) n'a révélé aucune anomalie fonctionnelle, donc Pas de comportement anormal (pas de perturbation). Ce résultat traduit l'absence de toxicité anormale du médicament, et donc le médicament est inoffensif, ce qui fait que la qualité du médicament répond aux attentes des consommateurs grâce au fait qu'il répond à trois critères, à savoir l'innocuité, l'efficacité et la qualité.

- Les deux premières lectures après 30min et 1h faite, les 5 souris n'ont révélé aucunes anomalies ou mortalité à la dose administrée.
- Les deux lectures faites après 24h et 48h n'ont montré aucune anomalie ni mortalité sur les 5 souris.

Cette absence totale d'anomalies ou de mortalité démontre l'innocuité parfaite d'**ENERMAG**®. Ces résultats sont conformes aux critères présentés par le PE 2017.

Nous avons essayé de comprendre l'identification du risque à partir des études toxicologiques. Cela permet une identification précoce des signaux potentiels et des mesures préventives, ainsi que l'évaluation des risques (y compris l'analyse de la qualité du produit fini) (**Ouaba et al.,2021**).



Conclusion

Conclusion

Les médicaments et les produits biologiques font l'objet de contrôles programmés, fondés sur une analyse de risque prenant en compte plusieurs critères, dont : la probabilité de survenue d'un défaut qualité, la nature des effets indésirables potentiellement associés et le niveau d'exposition pour la population.

Les contrôles sont réalisés conformément à la Pharmacopée Européenne 2017 (9ème édition).

Il a été conclu que le médicament générique ENERMAG 1.5g choisi pour cette étude est un médicament spécifique pour l'unité SAIDAL, ainsi que son analyse physico-chimique, microbiologique et toxicologique le long de la chaîne de fabrication confirme une bonne maîtrise de processus de préparation et de contrôle qualité de ce médicament au niveau de cette unité.

L'étude des caractéristiques physico-chimiques de principe actif pidolate de magnésium a montré que ce dernier a un aspect et un caractère de solubilité conforme, le dosage par la chromatographie sur couche mince CCM, confirme leur identité ainsi que les différents essais (pH, pouvoir rotatoire spécifique, tests des impuretés) révèlent que les quatre excipients sont purs et n'ont pas été contaminés par aucune impureté.

La caractérisation d'arôme de mandarine à l'aide de différentes méthodes (densité, indice de réfraction), confirme que l'excipient est pur et n'a pas été contaminé par aucune impureté.

Le produit fini issu de la matière première contrôlée présente des propriétés physico-chimiques de bonne qualité uniformité de volume, pH, dosage par HPLC, dosage par réaction chimique et le dosage des conservateurs par spectrophotométrie UV-visible.

Le contrôle microbiologique du produit fini a montré une absence totale de germes totaux viables (DGAT et DMLT) et les microorganismes spécifiques (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* aérogènes et *Salmonella*). Il a été conclu de cette partie que le contrôle microbiologique des substances testées est de bonne qualité et que ces substances sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée Européenne (9ème édition).

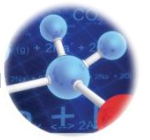
Le contrôle toxicologique n'a prouvé aucune éventuelle toxicité due aux substances ajoutées accidentellement pendant la fabrication, elle est traduite par l'absence des mortalités au niveau des souris étudiées pour une période de 48 heures.

Au travers de cette étude, nous avons démontré que la mise en place et l'application d'une démarche qualité par l'entreprise pharmaceutique, lui permet, en premier lieu, de répondre aux exigences réglementaires, elle permet aussi au patient de bénéficier de traitements de qualité, qu'il peut prendre en toute sécurité. En effet, elle garantit la mise en place des actions et des moyens nécessaires pour la sécurisation des différents processus impliqués dans la production et la distribution de produits de santé.

L'expérience montre toutefois un atout important dans la confiance qu'apporte l'entreprise, à la fois aux agences réglementaires et à ces clients. Aujourd'hui que ce soit à l'officine ou à l'hôpital, la question n'est plus de choisir son médicament sur un critère de qualité ou de prestige du laboratoire qui le produit mais bien de se concentrer sur le réel rôle des médicaments avec un choix porté sur ses effets thérapeutiques.

A la lumière des résultats obtenus, quelques perspectives découlent de cette étude à savoir :

- Étude de dosage des impuretés par des méthodes chromatographiques comme l'HPLC.
- Étude des effets secondaires éventuels de ce médicament en calculant la dose létale DL50, Il est souhaitable d'effectuer des tests majeurs comme les tests de toxicité et les tests microbiologiques pour le principe actif et l'excipient.



LES
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

AFSSAPS (2006). Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre V, 2007, USP: the United States Pharmacopeia, twenty-seventh Edition; 2009Pp : 39-4.

Akers M. (1984). Pyrogen testing in parenteral quality control sterility, pyrogen, particular and package integrity testing .03eme Edition, New York. 272 P.

Albert L., Cœur A., Lespagnol C. et Lesieur D. (1974). Chimie des médicaments. Tome 1ère édition, Paris. Pp : 234-324-403.

ANSM(2016). L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; Nos missions - Contrôler la qualité des produits.

Artiges A. (2006) . La pharmacopée européenne et la direction européenne de la qualité du médicament au Conseil de l'Europe, Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, Volume 190, No 9, Pp : 1903-1911.

Azouagh D. (2020). Le magnésium du métabolisme à son utilisation. Mémoire pour l'Obtention du diplôme de Docteur en pharmacie. Faculté de médecine et pharmacie. Université Mohammed V-Rabat (thèse no 52).

Anonyme 1

https://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/ampoule?fbclid=IwAR0M5wW7Or-XJ2_Z6E4oQEvN0Hll197g5RwhQLqepAChl-Ob1-evsi8BYw

Anonyme 2

<https://www.sfamgroup.com/nos-ampoules/>

Anonyme 3

<https://alvityl.fr/tout-savoir-sur-les-mineraux/>

Anonyme 4

<https://www.nature-et-forme.com/page/dossier/autour-du-magnesium?fbclid=IwAR19sCAGMn6exsNLOx-OC2UG3V1AYvnp7ifL2pqWql6BF9xDslpfa0A1xGk>

<https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/magn>

B

Badran A., Joly F. et Messing B. (2004) L'hypomagnésémie : causes, manifestations et traitement. Nutrition clinique et métabolisme , V :18, No :3, Pp :127-130.

Baudin B. (2021). Déficiences nutritionnelles en oligoéléments, *Revue Francophone des Laboratoires*, V :2021, No : 533, Pp : 25-32

Benbraïka A. (2017). Les médicaments génériques en Algérie un marché en plein essor : Cas du groupe SAIDAL. *Revue sciences Commerciales*, V 3818, No spécial 10.

Bouchareb A. et Hayoun W. (2018) . Contrôle qualité physico-chimique Application aux matières premières « Expandol 500 et 1000 mg » Mémoire Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master en Bioindustrie. Filière : Sciences biologiques Université Frères Mentouri Constantine 1.

Bénédictis J. et Bertrand-Krajews L. (2007). Mesurage des concentrations en MES et DCO dans les eaux usées par spectrométrie UV/visible. *La Houille Blanche*, Pp :136-142.

Berthélémy S . (2008). Les oligoéléments, généralités et macroéléments. *Actualités Pharmaceutiques*, V:47, No 472, Pp : 24-29.

Blanchard A . et Vargas-Poussou R. (2006). Désordres de la magnésémie. *EMC – Néphrologie*, Pp :1-10

Blouin L ., P, LEON . , Lassus, R ., Peronneau, M ., Gilles, J.C., Vins, J. (1971) . Dosage complexométrique rapide du calcium dans les mouts et leschambre d'Agriculture de la Gironde. (2) Centre d'Etudes et d'Informations Œnologiques, Cadillac-Podensac.

C

Ceccaldi J. (2017) . Soins palliatifs. Édition Dunod, Pp :384

Charfi R., Belhad R ., Lahbib A ., Gaies A., Jibabli N., Trabelsi S., Salouage I., Lakhel M. et Klouz A . (2011). Mise au point et validation d'une méthode de dosage de la 25-hydroxy-vitamine D3 par HPLC monitoring of plasma 25-hydroxy-vitamine D3 By HPLC. *Revue Francophone des Laboratoires*. V :2011, No 436 , Pp :89-92.

Chauvel AM. (1996). Méthodes et outils pour améliorer la qualité de votre organisation. Edition Dunod, Paris, France, Pp : 30.

CHRISTEN I .(1987).Formulation et présentation en ampoules d'une solution buvable de Morphine.ThèsePrésentée pour obtenir le grade de : Docteur en pharmacie. Faculté de médecine.L'université scientifique technologique et médicale.

Coulibaly B. (2011).Etude de la dispensation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans une officine de Pharmacie à Niono.Thèse de doctorat en pharmacie . Faculté de médecine.Bamako, Pp :15.

D

Delarras C.(2015). Pratique en microbiologie de laboratoire : Recherche de bactéries et de levures-moisissures.Revue Francophone des Laboratoires.Np : 800 . Éditions Lavoisier,V:2015 ,Pp :21 .

Delta labo,(2021) :http://www.deltalabo.fr/fr/ab_news.php

Dictionnaire CRD SAIDAL

E

EDQM ,(2015). Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé Guide technique pour l'élaboration des monographies. Pp : 9-20.

F

Farinde A. (2021) . Revue générale de la pharmacodynamie .Manuel MSD Version pour professionnels de la santé disponible en <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/SearchResults?query=pharmacodynamie>

Feirberg M. (1999). L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques. Edition Tec&Doc, Paris. Pp : 2-3.

Ferry M .et Alix E. (2012) .Nutrition de la personne âgée(4E ÉDITION) Elsevier-masson Abreges De Medecine .Sciences & Techniques

Florentin E .(2004) .Le refractometre Responsable du site CultureSciencesChimie

G

Ghout T .et Arelano C. (2015) . Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle. Thèse de docteur en pharmacie. Faculté des sciences pharmaceutiques. Université Toulouse III Paul Sabatier.

GUILLARME D. (2014) . Évolutions majeures en chromatographie liquide
Dossier complet . Techniques de l'Ingénieur Cet article fait partie de l'offre Médicaments et produits pharmaceutiques (112 articles en ce moment).

H

Herman B., Dauchot J. et Dumont F. (2007). Chimie analytique. 7ème édition. 703 P.

Hulse J H. (2008). Développement durable, un avenir incertain. Les presses de l'Université Laval, p:379.

Husson H. (2011). Matières premières pharmaceutiques. Mondialisation et santé.

J

Jazzy M ., Haidara M . et Sanogo R .(2018). Chromatographie sur couche mince et activité antiradicalaire d'extraits de *Pupalia Lappacea* (L.) Juss. Amaranthaceae. European Scientific Journal, ESJ.V:14.No :3,Pp:142.

Jeunne C. (2013). Les médicaments génériques .Revue Francophone des Laboratoires.V:2013, No :449, Part 2, , Pp :7-11.55es JOURNÉES DE BIOLOGIE CLINIQUE NECKER – INSTITUT PASTEUR

K

Karai B . et Hamoudi N ,(2019). Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop « ENCOFLUIDE Adulte ®180mg » Du groupe Pharmaceutique SAIDAL. Mémoire Pour l'obtention du diplôme de Master en Chimie pharmaceutique. Université Oum el bouaki

Kopp-kubel S. (1998). Good Manufacturing Practices (GMP) in Pharmaceutical Production. OMS, Genève. Pp : 45-47.

L

Le Hir A., chaumeil, J.C .et Brossard D. (2009). Pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments (9^{ème} éd.). Elsevier Masson SAS. Np :382, Pp:2-10-36.

Le Hir A. (2001). Pharmacie galénique bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Masson, Paris. Pp :16- 22.

Le J. (2020). Revue générale de la pharmacocinétique. Manuel MSD Version pour professionnels de la santé disponible en <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/SearchResults?query=pharmacodynamie>

Lehmann H. (2017). Le Formulaire national de la Pharmacopée française, au service de la fabrication et du contrôle des préparations officinales. Actualités pharmaceutiques 34 • n° 564 • mars © 2017 Elsevier Masson SAS. Pp : 34-36.

Léonard, L. et Ben Amar M. (2002). Les Psychotropes : pharmacologie et toxicomanie. Les Presses de L'Université de Montréal. Pp : 881

Létard C. , Canard JM, Costil.V, Dalbiès.P, Grunberg., Lapuelle

.J. (2015), Phytothérapie Principes généraux Dans Hegel 2015/1 (N° 1), Pp 29-35

Lewis III J . et MSD M. (2021). Hypermagnésémie MD, Brookwood Baptist Health and Saint Vincent's Ascension Health, Birmingham

LONVAUD-FUNEL A., RENOUF V .E STREHAIANO ,P.(2010) .Microbiologie de vin édition Lavoisier (1^{ère} édition) ,Chapitre 46 ,le contrôle microbiologique des vins ,Pp : 382 .Np :432

M

Mansouri M. (2008). Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, Réglementation, qualité et problématiques des médicaments : Expérience algérienne. Conférence sur les systèmes de santé en Afrique, OMS AFRO. 28-30 avril 2008 Ouagadougou, Pp :3-5. Np :400

Marchand A. (2014). Opthérapie : émergence et développement d'une technique thérapeutique (France, 1889-1940) THÈSE pour obtenir le grade de : Docteur du Conservatoire National des Arts et Métiers Discipline/ Spécialité : Histoire des

Techniques. ÉCOLE DOCTORALE 546 Abbé Grégoire HISTOIRE DES TECHNOLOGIES EN SOCIÉTÉ. Pp :83

Matmour D., Achachi N. et Toumi H. (2021). Quality of Active Pharmaceutical Ingredients Present on Algerian Soil: Control of Impurities of Ciprofloxacin, Metronidazole and Fluconazole Qualité des principes actifs pharmaceutiques présentes sur le territoire Algérien : contrôle des impuretés de ciprofloxacine, métronidazole et fluconazole. Revue des Annales pharmaceutique française .ElsevierMasson.

Mbungul C., Tshimenga K., Nsambu P., Mputu Tshibadi C., Muwawa J. et Mputu Kanyindal J. (2016). Qualité microbiologique, caractéristiques Biochimiques et Physico-Chimiques d'un vinaigre artisanal à base des mangues jetées. International Journal of Innovation and Applied Studies. Vol :17 ,Pp : 947-953.

Mettler Toledo

Monographie interne Saidal.

MOUDJED A., TEMMAR O. et EDDIB M. (2019). Les conservateurs en pharmacie. Thèse En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie. Université de BLIDA 1.

N

Néve J., Dufrasne F. et Van Antwerpen P. (2008). Etude des Médicaments : Médicaments Organiques. Presses Universitaires de Bruxelles ,Pp :7-9.

O

ONU DC, (2013). Section scientifique et du laboratoire Office des nations unies contre la drogue et le crime. Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse des pipérazines contenues dans des substances saisies. Manuel à l'usage des laboratoires nation d'analyse des drogue nations unies New York.

Ouoba K., Lehmann H., Pabst J-Y. et Semde R. (2021). Partie II : évaluation et prévention des risques Literature review on pharmacovigilance of medicines derived from traditional pharmacopoeias. Annales Pharmaceutiques Françaises Revue de la littérature sur la pharmacovigilance des médicaments issus des pharmacopées traditionnelles.

P

Pharmacopée Européen 10^{ème} édition 2021

Pharmacopée Européen 5^{ème} édition 5. 2005

Pharmacopée Européen 9^{ème} édition 2017

Pharmacopée européenne addendum, 2001, Page 191.

Pont E. (2011). Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique selon la pharmacopée européenne : Evolution des connaissances et des méthodes analytiques de contrôle. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Limoges faculté de pharmacie.

R

Rambaud D., Moussé N., Boniface F. et N'Diaye P. (1970). Contribution à l'étude physique et chimique des milieux naturels : 1. Recherche de dosage du fer, de l'aluminium et du phosphore à l'aide du TitromaticQuéré. 2. Recherche et dosage du calcium, du magnésium, du cuivre, du titane, du manganèse, du chrome, du zinc et des sulfates à l'aide du TitromaticQuéré. Dakar Sénégal.

RDS, ressources humaines Inc. Formation aux normes ISO dans les entreprises de services (Notion de qualité).

Roth J. (2017). Le magnésium, minéral incontournable Enquête auprès des patients de l'officine. Thèse pour obtenir Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie Np : 107 .Faculte de pharmacie .Universitede Lorraine .

S

Sal J. et Donadieu Y. (1986). Le magnésium : thérapeutique naturelle

Scriban R. (1999). Biotechnologie. 5^{ème} édition. Tec&Doc. Paris. Pp : 920-927. Date de parution : 08-1999 Ouvrage de 1042 p

SELILA L. et GRINE Z. (2018). Mise au point et validation d'une méthode de DOSAGE DE L'IRBESARTAN DANS DES COMPRIMES DE 150 mg PAR LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE Université Mouloud MAMMERI TIZI OUZOU .MEMOIRE DE FIN D'ÉTUDES En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Sidib O. (2011) .Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans sept (07) régions administratives du MALI et le district de Bamako : opérationnalisation des kits minilabs. Thèse de doctorat en pharmacie.Faculté de médecine université de Mali Bamako ; Pp :27.

Swaminathan R.(2003). MagnesiumMetabolism and itsDisorders. Clin Biochem Rev.;24(2):47-66.

T

Talbert M., Willoquet G. et Labayle D.(2001). Le Guide pharmaco-clinique, Edition Lamare, France, pp : 25-44.

Talbert M., Willoquet, G. et Gervais, R. (2009). Le guide pharmaco-clinique. WolterskluwerFrance.Pp : 26.

Touitou Y. (2007) . pharmacologie générale , Chapitre I,Introduction aux Médicaments Définitions et Buts de la Pharmacologie(11e édition),Elseiver Masson,Pp3-8.

Tran T., Jaques D. et Ponte B. (2016). Magnésium : le lien manquant entre reins et vaisseaux. Revue Médicale Suisse, 12, 404-7.

V

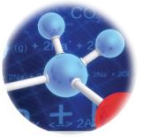
Vidal 2022 disponible sur : <https://www.vidal.fr/>

W

Wastiel et Kosinski M(1998) .Contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques par chromatographie liquide HPLC C. Institut de Radiophysique Appliquée, EPFL, Suisse 1998ANALUSIS MAGAZINE, 1998, 26, N° 2 © EDP Sciences, Wiley-VCH

Z

ZIANI (2021) . L'industrie du Médicament en Algérie : Etat des lieux et Contraintes Revue AbaadIktissadiaVol: (11) N°(01) Pp :(419 - 443)



ANNEXES

Annexe 01 : Matériel

I. Matériel et réactifs utilisés pour le contrôle physico-chimique

1. Verreries

- ✓ Bécher
- ✓ Burette
- ✓ Erlenmeyer
- ✓ Fiole jaugée
- ✓ Pipettes
- ✓ Poire
- ✓ Tubes à essai
- ✓ Une éprouvette graduée

2. Réactifs

- ✓ Acide Chlorhydrique
- ✓ Acide acétique glacial
- ✓ Acide citrique monohydraté
- ✓ Acide nitrique
- ✓ Acide pidolique SCR
- ✓ Acide thioglycolique
- ✓ Alcool 96°
- ✓ Chlorure d'ammonium
- ✓ Chlorure de baryum
- ✓ Chlorure de méthylène
- ✓ Chlorure.....
- ✓ Dichlorométhane
- ✓ Ethylene Diamine Tetra Acétique (EDTA)
- ✓ Hypochlorite de sodium
- ✓ Mélange composé au mordant noir
- ✓ Méthanol
- ✓ Méthyle para-hydroxy-benzoate sodique (nipagine sodique)
- ✓ Nitrate d'argent
- ✓ Phosphate de potassium monobasique KH_2PO_4
- ✓ Phosphate di-sodique
- ✓ Propyle para-hydroxy-benzoate sodique (nipazol sodique)
- ✓ Solution amidonnée d'iodure de potassium
- ✓ Solution bleue
- ✓ Solution rouge
- ✓ Solution tampon chlorure d'ammonium pH =10
- ✓ Solution tampon peptone au chlorure de sodium (pH = 7)
- ✓ Sulfate

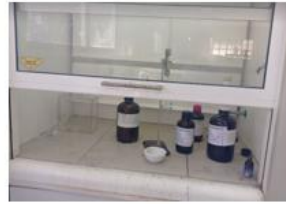
3. L'appareillage



Polarimètre KRUSS



Appareillage HPLC



L'hôte



Réfractomètre type METTLER TOLEDO RM 40



PH mètre



Spectrophotomètre UV



Densimètre



Autoclave



Aspect de pidolate de magnésium



Aspect d'arome de mandarine



Test de solubilité



solution à examiner et le témoin



Solution B8 témoin

II. Appareillage et matériel utilisés pour le contrôle microbiologique

1 . Verreries

- ✓ Pipettes graduées stériles
- ✓ Tubes à essais

2. L'appareillage

- ✓ Bec bensen
- ✓ Etuve



Préparation d'échantillon à analyser



Incubation d'échantillon à analyser

III. Appareillage et réactifs utilisés pour le contrôle toxicologique

- ✓ Balance pour animaux
- ✓ Cages à contention pour souris
- ✓ Compresses
- ✓ Eau distillé.
- ✓ Seringue de 2ml
- ✓ Tween 80



Cages à contention pour souris

Annexe 02 : Préparation des solutions

✓ Solutions de test des chlorures

Solution à 5 ppm de chlorure (Cl) : Dissolvez dans de l'eau R une quantité de chlorure de sodium R correspondant à 0,824 g de NaCl et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant ; diluez au 1/100 avec de l'eau R immédiatement avant l'emploi .

✓ Solutions de test de sulfates

Solution à 10 ppm de sulfate (SO₄) : Dissolvez dans de l'eau distillée R une quantité de sulfate dipotassique R correspondant à 0,181 g de K₂SO₄ , et complétez à 100,0 mL avec le même solvant ; diluez au 1/100 avec de l'eau distillée R immédiatement avant l'emploi .

Solution à 10 ppm de sulfate (SO₄)1 : Dissolvez dans de l'éthanol à 30 pour cent V / V R une quantité de sulfate dipotassique R correspondant à 0,181 g de K₂SO₄ , et complétez à 100,0 mL avec le même solvant ; diluez au 1/100 avec l'éthanol à 30 pour cent V / V R immédiatement avant l'emploi

✓ Solutions de tests de Fer

Solution à 1 ppm de Fer (Fe) : Diluez la solution à 20 ppm de fer (Fe) R au 1/20 avec de l'eau R immédiatement avant l'emploi

✓ Dosage du magnésium (Complexométrie)

Solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 : Dissolvez 5,4 g de chlorure d'ammonium R dans 20 ml d'eau R, ajoutez 35,0 mL d'ammoniaque R et complétez à 100,0 ml avec de l'eau R.

Mélange composé au mordant noir 11 R1 : Mélangez 1,0 g de mordant noir 11 R, 0,4 g de méthylorange R et 100 g de chlorure de sodium R.

Annexe 03 : Résultats des calculs✓ **Pouvoir rotatoire**

$$[\alpha] = \frac{-2.361 \times 50 \times 100}{5 \times (100 - 6.73)} \times 100$$

$$[\alpha] = -25.31$$

✓ **Dosage de magnésium**

$$D = \frac{10 \times 2.431 \times 100}{(300.5 \times 100) - 6.73} \times 100$$

$$D = 8.67\%$$

✓ **Dosage par HPLC**

$$TPMG = \frac{533700 \times 75160}{5194380 \times 50}$$

$$1.554 \text{ g / amp}$$

$$TMG = \frac{1.554 \times 100}{1.5}$$

$$103.6\%$$

✓ **Dosage des conservateurs**

$$T_c = \frac{0.445 \times 53.2 \times 5}{0.469 \times 2 \times 1.26}$$

$$100.15\%$$