

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
LA MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE DE SAAD DAHLAB - BLIDA1 USDB



Faculté des Sciences de la Nature et la Vie  
Département de biologie

**Mémoire de fin d'étude**

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences de la Nature et la Vie

Filière : Science biologique

**Option** : pharmacotoxicologie

**Sous l'intitulé**

*Suivi des étapes de fabrication et contrôle de qualité d'un médicament antimicrobien  
FLAZOL® sous deux formes galéniques (suspension buvable et comprimé pelliculé)*

**Soutenu le 03 Juillet 2024**

**Présenté par :**

M<sup>elle</sup> HARKAT Rania, M<sup>elle</sup> SABKI Maroua, M<sup>elle</sup> BOUREGA Chahrazed

**Devant le jury composé de :**

- |                               |                        |                                |              |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------|
| - M <sup>me</sup> MAKHLOUF C. | <b>MCB</b>             | USDB 1                         | Président    |
| - Mr KHELFI A.                | <b>Dr en biologie</b>  | USDB 1                         | Examinateur  |
| - M <sup>me</sup> BOKRETA S.  | <b>MCB</b>             | USDB 1                         | Promotrice   |
| - Mr YAHIYAOU I.              | <b>Chef de service</b> | Laboratoire<br>El-Kendi, Alger | Co-promoteur |

**Année universitaire: 2023- 2024**

## Remerciements

*Louange à Allah, Dieu le tout-puissant qui nous a guidés dans la bonne voie de la science et de la connaissance et qui nous a donné la patience et la force pour poursuivre et dépasser tous les obstacles.*

*Ce projet de recherche est le fruit de la riche collaboration et du soutien infailible de nombreuses personnes auxquelles nous désirons témoigner, à travers ces quelques lignes, notre humble gratitude.*

*Nous adressons nos profondes gratitudes et nos sincères remerciements à notre promotrice Mme **BOUKRITA S.** 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 Mr **YAHYAOUI I.** d'avoir accepté d'être Co-promoteur.*

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

*Nos remercions le Chef de Service du laboratoire de physicochimie, Mr **YAHYAOUI I.** et tout le personnel de l'unité EL KENDI de nous avoir accueilli et facilité grandement notre stage.*

*Nous tenons aussi à exprimer nos remerciements à l'ensemble des enseignants et particulièrement la Chef d'option Mme **KHALDOUN H.** et Chef de département de biologie Mme **BOUDJEMA N.** pour leurs efforts durant notre cursus universitaire.*

*Enfin, nous remercions tous les enseignants qui ont participé à notre formation et tout le personnel administratif du département Biologie*

**\*\*\*Merci\*\*\***

*À celles et à ceux qui nous ont aidés d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans notre travail, on les remercie du fond du cœur.*

## Dédicace



*Je dédie ce modeste travail.*

*A la femme, qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien, ses prières, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils,  
et à la plus belle bougie qui a éclairé ma vie depuis ma naissance,  
à celle qui représente pour moi le symbole de la bonté par excellence et la source de tendresse, ma très chère **maman** que j'aime.*

*A l'homme de ma vie, à celui qui a toujours été présent pour moi. Grâce à toi **papa** j'ai appris la confiance en soi et la responsabilité.*

*Merci pour ton amour, ta générosité et ton soutien en toutes circonstances.*

*Que ce modeste travail soit le fruit de tous les sacrifices que vous avez déployés depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Puisse Allah le tout puissant vous préserver et vous accorde santé, longue vie et bonheur.*

*A ma sœur **Dounia**, à son mari et leur petit prince, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.*

*A mes chers frères **Mohamed & Aymen** merci vous êtes toujours là pour me soutenir.*

*A mon grand-père «**Mokhtar**», aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous*

*A toute ma famille **HARKAT & MESSICHE***

*A ceux que j'ai eu la chance de connaître, dans les meilleurs et les pires moments de ma vie, à mes chères copines les plus fidèles: **Rania, Meriem, Sarah, Maroua.***

*Mon trinôme **Marua et Chahrazed.***

*Ma promotrice **Mme Boukrita.***

*A tous mes professeurs, et mes amis d'études.*

*A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail*

**RANIA**



## Dédicace

*Je dédie ce mémoire à tous ceux qui ont cru en moi et m'ont soutenu tout au long de ce voyage académique.*

### *À mes parents*

*pour leur amour inconditionnel, leur soutien indéfectible et leurs encouragements constants. Sans leur aide, ce travail n'aurait jamais vu le jour,*

*À Ma mère, l'éclairage de mes journées, la raison de mes efforts, la source de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'aime énormément...*

*À mon père, l'homme de ma vie, mon modèle éternel, mon soutien moral et ma source de joie et de bonheur quotidien.*

*Vous m'avez toujours sinité à aller de l'avant. Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.*

### *Ma Chère sœur Safaa*

*Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée et de l'amour que vous m'accordez. Je vous en serai reconnaissant pour toujours.*

### *À mes chers frères Mohamed et Youcef et à mon cher Achraf :*

*Pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de la réalisation de ce travail. Merci d'être toujours là pour moi, merci de m'avoir supportée.*

*Ma grand-mère maternelle qui n'a cessé d'être pour moi un*

*Exemple de persévérance, de courage et de générosité.*

*À tout les membres des familles SABKI et SLIMANI grands et petits..*

*Mon trinôme Rania et Chahrazed.*

*pour la sœur agréable qu'elle était et qu'elle le restera à jamais pour moi, Rania.*

*À mon amie Rania.*

*Ma promotrice Mme Boukrita.*

**MAROUA**

## Dédicace



*Ce mémoire est dédié:*

*À mes parents,*

*Pour leur amour inconditionnel, leur soutien indéfectible et leurs précieux conseils tout au long de cette aventure.*

*Merci de m'avoir inculqué des valeurs de persévérance, de travail et de détermination, sans lesquelles ce mémoire n'aurait pas vu le jour.*

*Ce travail est le fruit de vos encouragements constants et de votre foi en mes capacités.*

*Je vous en serai éternellement reconnaissante.*

*Avec tout mon amour.*

*À mes sœurs, Sarah et Hadjira, et mon seul cher frère Fares.*

*Pour leur soutien constant, leur amour et leur compréhension.*

*Merci pour être toujours là pour moi, pour vos encouragements et pour votre aide précieuse.*

*Votre présence à mes côtés a été une source de réconfort et de motivation.*

*Je vous aime énormément*

*À mes amis,*

*Chaima ma meilleure, Chaima, Radia, Fatima, Rachida, Chourouk et Chahinez,*

*Pour votre amitié inestimable, votre soutien constant et vos encouragements sans faille.*

*Merci pour les moments de partage, de rires et de réconfort qui ont égayé ce parcours.*

*Votre présence à mes côtés a été une source de motivation et d'inspiration tout au long de ce voyage académique.*

*Je vous suis profondément reconnaissante pour votre aide et votre confiance en moi.*

*Avec toute mon amitié.*

*À mes partenaires de travail, Maroua et Rania,*

*Pour votre collaboration, votre soutien et votre professionnalisme. Merci pour votre aide précieuse et pour avoir partagé ce chemin avec moi. Votre soutien et votre engagement ont été essentiels à la réalisation de ce mémoire.*

*Avec toute ma gratitude.*

*À ceux que j'aime et qui m'aiment,*

*À toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à sa réalisation. Leur soutien, leurs encouragements et leur amour ont été des sources inestimables de motivation et d'inspiration. À vous tous, je tiens à exprimer ma profonde gratitude.*

**CHAHRAZED**

## Résumé

**Objectif :** L'objectif principal de cette étude est de suivre les différentes étapes de fabrication d'un médicament antimicrobien de marque FLAZOL<sup>®</sup>, commercialisé sous forme de suspension buvable et comprimé pelliculé par l'entreprise El-Kendi, ainsi que le contrôle de la qualité physico-chimique et microbiologique du produit au cours de fabrication et du produit fini. Cette recherche consiste à garantir la conformité du médicament par rapport aux normes prescrites par la pharmacopée européenne 2024, au cours de sa fabrication et avant sa commercialisation.

## Matériel et méthodes

Le contrôle de la qualité physico-chimique des produits semi-fini et finis, mettant en évidence les différents paramètres indispensables comme le contrôle de l'aspect, de la masse moyenne, de la densité, de l'uniformité de masse et l'étude de la friabilité et le délitement des comprimés ; plus des tests d'identifications par des moyens chimiques et chromatographiques tel que le dosage de principe actif, le test de dissolution, et le test d'impureté.

Le contrôle microbiologique du produit fini, qui a porté sur la détection et le dénombrement des germes aérobie viables totaux, des levures et moisissures totales et la recherche des micro-organismes spécifiés comme *Escherichia coli* qui peuvent altérer la qualité du médicament .

**Résultats et discussion :** L'ensemble des résultats de cette étude sont parfaitement conformes aux normes internationales décrites par la Pharmacopée Européenne 2024, et se traduisent par la bonne qualité du produit du point de vue :

- L'analyse physico-chimique, par la bonne qualité des produits semi-finis et finis.
- L'analyse microbiologique, par l'absence des micro-organismes pathogènes dans le produit fini.

De ce fait, Les deux formes galéniques de «FLAZOL<sup>®</sup>» sont considérées de bonne qualité pharmaceutique et prête à la commercialisation.

**Mots clés:** Contrôle de qualité ; contrôle physico-chimique ; contrôle microbiologique ; FLAZOL<sup>®</sup> ; suspension buvable ; comprimé pelliculé, pharmacopée européenne 2024.

## **Abstract**

**Objective:** The main objective of this study is to monitor the various stages in the manufacture of an antimicrobial drug branded FLAZOL®, marketed in the form of a drinkable suspension and a film-coated tablet by the El-Kendi company, as well as the physicochemical and microbiological quality control of the product during manufacture and of the finished product. The aim of this research is to ensure that the drug complies with the standards laid down in the European Pharmacopoeia 2020, both during manufacture and before marketing.

## **Materials and methods**

Control of the physicochemical quality of semi-finished and finished products, highlighting the various essential parameters such as control of appearance, average weight, density, uniformity and study of the friability and disintegration of tablets; plus identification tests by chemical and chromatographic means such as the assay of active principle, the dissolution test and the impurity test.

Microbiological control of the finished product, which involved the detection and enumeration of total viable aerobic germs, total yeasts and moulds and the detection of specified micro-organisms such as *Escherichia coli*, which can alter the quality of the medicinal product.

**Results and discussion:** All the results of this study comply fully with the international standards described in the European Pharmacopoeia 2020, and are reflected in the good quality of the product in terms of:

- Physicochemical analysis: good quality of semi-finished and finished products.
- Microbiological analysis: absence of pathogenic micro-organisms in the finished product.

As a result, the two galenic forms of "FLAZOL®" are considered to be of good pharmaceutical quality and ready for marketing.

**Key words:** Quality control; physico-chemical; microbiological control; FLAZOL®; oral suspension; film-coated tablet, European Pharmacopoeia 2020.

## ملخص

**الهدف:** الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو مراقبة المراحل المختلفة لتصنيع دواء مضاد للميكروبات يحمل العلامة التجارية فلازول، الذي يتم تسويقه في شكل معلق قابل للشرب وأقرص مغلقة من قبل شركة الكندي، بالإضافة إلى مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية للمنتج أثناء التصنيع والمنتج النهائي. الهدف من هذه الدراسة هو التأكد من أن الدواء يتوافق مع المعايير المنصوص عليها في دستور الأدوية الأوروبي 2024، سواء أثناء التصنيع أو قبل تسويقه.

### المواد والأساليب:

مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية للمنتجات شبه المصنعة والمنتجات النهائية، مع تسليط الضوء على مختلف المعايير الأساسية مثل مراقبة المظهر ومتوسط الكتلة والكثافة وتوحيد الكتلة ودراسة قابلية تفتيت الأقرص وتفككها؛ بالإضافة إلى اختبارات تحديد الهوية بالوسائل الكيميائية والكروماتوغرافية مثل اختبار المبدأ النشط واختبار الذوبان واختبار الشوائب. المراقبة الميكروبيولوجية للمنتج النهائي، والتي ركزت على اكتشاف وتحديد إجمالي الجراثيم الهوائية القابلة للحياة بالكامل، والخمائر والعفن الكامل، والكشف عن كائنات دقيقة محددة، والتي يمكن أن تغير جودة المنتج الطبي.

**النتائج والمناقشة:** جميع نتائج هذه الدراسة تتوافق تمامًا مع المعايير الدولية الموضحة في دستور الأدوية الأوروبي 2024، وتنعكس في الجودة الجيدة للمنتج من حيث:

- التحليل الفيزيائي الكيميائي: جودة جيدة للمنتجات شبه المصنعة والمنتجات النهائية.

- التحليل الميكروبيولوجي: عدم وجود كائنات دقيقة مسببة للأمراض في المنتج النهائي.

ونتيجة لذلك، يعتبر الشكلان الغالينيان لفلازول من النوعية الصيدلانية الجيدة والجاهزة للتسويق.

**الكلمات المفتاحية:** مراقبة الجودة؛ مراقبة فيزيائية كيميائية؛ مراقبة ميكروبيولوجية؛ فلازول؛ معلق فموي؛ قرص مغلف؛ دستور الأدوية الأوروبي 2024.

## Liste des abréviations

<b>AC</b>	Articles de Conditionnement
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANPP</b>	Agence Nationale des Produit Pharmaceutique
<b>AQ</b>	Assurance de Qualité
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>DGAT</b>	Dénombrement des Germes Aérobie Totaux
<b>DLMT</b>	Dénombrement des Levures et Moisissures Totaux
<b>HPLC</b>	Chromatographie Liquide à haute Performance
<b>ISO</b>	Organisation Internationale de Normalisation
<b>MCA</b>	Mac Conkey Agar
<b>MCB</b>	Mac Conkey Broth
<b>MP</b>	Matières Premières
<b>MPe</b>	Méthylparabène
<b>NCBI</b>	National Center for Biotechnology Information
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PA</b>	Principe Actif
<b>PF</b>	Produit Fini
<b>Ph. Eur</b>	Pharmacopée Européenne
<b>PPe</b>	Propylparabène
<b>RSD</b>	Ecart type relatif
<b>SDA</b>	Sabouraud Dextrose Agar
<b>TSA</b>	Trypticase Soja Agar
<b>TSB</b>	Trypticase Soja Broth
<b>UFC</b>	Unité Formant Colonie
<b>USP</b>	Pharmacopée des États-Unis
<b>UV</b>	Ultraviolet
<b>VA</b>	Valeur Accepté
<b>VIS</b>	Visible

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Les origines des PA ( <b>Moulin <i>et al.</i>, 2002</b> ).....	4
<b>Tableau II</b> : Spectre d'action antimicrobienne de métronidazole ( <b>Freeman <i>et al.</i>, 1997</b> ).....	9
<b>Tableau III</b> : Procédé de fabrication deFLAZOL®125mg /5ml au niveau d'unité EL KENDI ( <b>Dossier pharmaceutique, 2024</b> ).....	16
<b>Tableau IV</b> : Méthode de la préparation de l'échantillon par dilution .....	26
<b>Tableau V</b> : Résultats de test dosage de produit semi-fini « FLAZOL®» pour les 3 prélèvements.....	36
<b>Tableau VI</b> : Résultats du contrôle physico-chimique produit fini FLAZOL® sous forme de suspension buvable.....	37
<b>Tableau VII</b> : Résultats attendus du contrôle microbiologique du produit fini FLAZOL® sous forme de suspension buvable. ....	39
<b>Tableau VIII</b> : Résultats du produit semi-fini FLAZOL® sous forme de comprimé pelliculé en cours de fabrication. ....	40
<b>Tableau IX</b> : Résultats du produit fini FLAZOL® sous forme de suspension buvable. ....	43
<b>Tableau X</b> : Résultats attendus du contrôle microbiologique du produit fini FLAZOL® sous forme de comprimé pelliculé.....	45

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Structure chimique de métronidazole (NCBI, 2024). .....	8
<b>Figure 2</b> : Structure chimique de métronidazole benzoate (NCBI, 2024). .....	8
<b>Figure 3</b> : Mécanisme d'action (Freeman <i>et al.</i> , 1997). .....	11
<b>Figure 4</b> : FLAZOL® sous forme de suspension buvable .....	15
<b>Figure 5</b> : FLAZOL® sous forme de comprimé pelliculé .....	15
<b>Figure 6</b> : Procédé de fabrication de FLAZOL® 500 mg au niveau d'unité EL KENDI (Dossier pharmaceutique, 2024). .....	28

# Table de matières

Remerciements	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I. Revue Bibliographique</b>	
I.1. Généralités sur les médicaments .....	3
I.1.1 Définition .....	3
I.1.2 Différents types de médicaments .....	3
I.1.2.1 Princeps .....	3
I.1.2.2 Générique .....	3
I.1.3 Composition du médicament .....	4
I.1.3.1 Principe actif .....	4
I.1.3.2 Excipient .....	4
I.1.4 Développement d'un médicament .....	5
I.1.4.1 Produit fini .....	5
I.1.5 Formes galéniques .....	5
I.1.5.1 Forme solide .....	5
I.2 Présentation de médicament étudié FLAZOL® (DCI : Métronidazole) .....	7
I.2.1 Structure chimique de métronidazole et métronidazole benzoate .....	8
I.2.2 Propriétés pharmacologiques .....	8
I.2.3 Propriétés Pharmacocinétiques .....	9
I.2.4 Mécanisme d'action .....	11
I.2.5 Effets secondaires .....	12
I.2.6 Etapes de la préfabrication .....	12
I.2.6.1 La pesée .....	12
I.2.6.2 Purification d'eau .....	12

I.2.6.3 Instruction vide de zone : .....	12
I.3 Concepts liés à la qualité pharmaceutique.....	13
I.3.1 Définition de la qualité.....	13
I.3.2 Contrôle de la qualité.....	13
I.3.2.1 Définition.....	13
I.3.2.2 But du contrôle de la qualité.....	13
I.3.2.3 Contrôle qualité des médicaments.....	13
I.3.2.4 Différents types de contrôle de qualité.....	14
I.3.2.4.1 Contrôle physico-chimique.....	14
I.3.2.4.2 Contrôle microbiologique.....	14

## **CHAPITRE II. Matériel et Méthodes**

II.1. Matériel .....	15
II.2 Méthodes.....	16
II.2.1 FLAZOL <sup>®</sup> suspension buvable 125mg /5ml .....	16
II.2.1.1 Procédé de fabrication .....	16
II.2.1.2 Conditionnement .....	17
II.2.1.3 Echantillonnage .....	17
II.2.1.4 Contrôle qualité .....	17
II.2.1.4.1 Contrôle physicochimique de produit fini .....	17
II.2.1.4.2 Contrôle microbiologique de produit fini .....	26
II.2.2 FLAZOL <sup>®</sup> comprimé pelliculé 500mg .....	28
II.2.2.1 Procédé de fabrication.....	28
II.2.2.2 Conditionnement .....	28
II.2.2.3 Echantillonnage .....	29
II.2.2.4 Contrôle qualité .....	29
II.2.2.4.1 Contrôle physicochimique de produit fini .....	29
II.2.2.4.2 Contrôle microbiologique .....	34

## **CHAPITRE III. Résultats et Discussion**

III.1 FLAZOL <sup>®</sup> suspension buvable 125mg /5ml.....	36
III.1.1 Contrôle de produit semi-fini en cours de fabrication .....	36
III.1.1.1 Résultat du contrôle chimique.....	36
III.1.1.2 Résultat du contrôle en cours de conditionnement.....	37
III.1.2 Contrôle du Produit fini .....	37

III.1.2.1 Résultat du contrôle physico-chimique .....	37
III.1.2.2 Résultats du contrôle microbiologique.....	39
III.2 FLAZOL <sup>®</sup> comprimé pelliculé 500 mg .....	40
III.2.1 Contrôle de produit semi-fini en cours de fabrication .....	40
III.2.1.1 Résultat du contrôle physique .....	40
III.2.2 Contrôle du Produit fini .....	42
III.2.2.1 Résultat du contrôle physico-chimique .....	42
III.2.2.2 Résultats du contrôle microbiologique.....	44
<b>Conclusion.....</b>	<b>46</b>
Référence bibliographique	
Annexes	

# INTRODUCTION

### Introduction

Le secteur de la santé publique est un secteur particulièrement compliqué et délicat. Il se présente comme un système composé de plusieurs volets interactifs. Le médicament constitue à ce titre le volet le plus appréciable (**Ankri, 1999**).

Depuis longtemps, chaque pharmacien était responsable de la fabrication de ses médicaments à partir des matières végétales ou minérales (**Lloyd, 1911**). C'est à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle que l'industrie pharmaceutique a fait son apparition avec le développement de la chimie (**Boukli, 2011**).

L'industrie pharmaceutique est l'une des industries les plus importantes économiquement, elle regroupe les activités de recherche, de fabrication, et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. Au fil des siècles, elle a joué un rôle essentiel dans l'augmentation de la qualité et de l'espérance de vie des populations (**Cline, 2007**).

Dans ce cadre, les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques qui doivent se soumettre aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et répondre à des règles strictes de contrôle qualité, de l'autorisation de mise sur le marché, à la libération des lots (**Cline, 2007**).

Les médicaments de mauvaise qualité peuvent entraîner une augmentation de la morbidité, de la mortalité et une perte de confiance dans le système de santé. Un dosage insuffisant du Principe Actif (PA) peut conduire à un échec thérapeutique, et dans le cas des antibiotiques, à une éventuelle émergence de résistance voire d'épidémies car les patients mal traités sont infectieux plus longtemps (**Lahmann et al., 2018**).

Il est donc nécessaire d'assurer la qualité du produit pendant tout le processus de fabrication et les étapes de contrôle qualité au sein des laboratoires. Ce contrôle de qualité s'exerce à tous les stades, sur les matières premières, sur le produit en cours de la fabrication, et sur le produit fini (**Sengupta et al., 2018**). Les normes de qualité des médicaments sont fixées par des pharmacopées internationalement reconnues telles que la Pharmacopée des États-Unis (USP) et la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur), ainsi que par les lois et réglementations nationales (**Lehmann et al., 2018**).

En Algérie, c'est l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), un établissement public à caractère administratif placé sous la tutelle du ministère de la santé, qui est chargé de contrôler systématiquement tous les lots de produits importés et fabriqués localement dans l'Algérie selon la réglementation en vigueur (**Bnamara et al., 2017**).

C'est dans ce contexte que la problématique de notre étude est établie, et trouve son origine dans la question suivante :

- ✓ Est-ce que les deux formes galéniques de FLAZOL<sup>®</sup> (suspension buvable et comprimé pelliculé) sont conformes aux normes de qualité prescrites par l'ANPP ?

Ce travail a par conséquent comme objectif de présenter les différentes étapes de fabrication d'un médicament antimicrobien de marque FLAZOL<sup>®</sup>, commercialisé sous forme de suspension buvable et comprimé pelliculé par l'entreprise El-Kendi, ainsi que d'étudier son contrôle de qualité en cours de toute la chaîne de production. Ce contrôle consiste à assurer la qualité physico-chimique de produit semi-fini, ainsi que la qualité physico-chimique et microbiologique de produit fini (FLAZOL<sup>®</sup>) selon des normes pharmaceutiques internationales, afin de garantir son efficacité thérapeutique et sa sécurité pour les patients.

# CHAPITRE I.

## Revue Bibliographique

**CHAPITRE I. Revue Bibliographique****I.1. Généralités sur les médicaments****I.1.1 Définition**

Le médicament constitue le produit principal de l'industrie pharmaceutique, et le fruit de recherches soutenues plusieurs années, ce produit se traduit par des bénéfices, parfois majeurs, pour les patients. Le médicament est un mot d'origine latine (*médicamentum*) « est défini comme une substance employée pour traiter une affection ou bien une manifestation morbide » (**Helali, 1994**).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) donne une définition plus restrictive; « Toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique dans l'intérêt du sujet auquel il est administré » (**OMS, 2003**).

**I.1.2 Différents types de médicaments**

Il existe deux types de médicaments : princeps et générique

**I.1.2.1 Princeps**

Un médicament princeps (d'origine ou de référence) peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et ce pour une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (**Ragued et Guerch, 2019**). Après 20 ans, les laboratoires concurrents ont chacun le droit de développer, fabriquer et commercialiser un médicament moins cher et équivalent au médicament original (**Choual, 2016**).

**I.1.2.2 Générique**

Le médicament générique est défini comme étant « tout médicament qui a la même composition quantitative et qualitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité » (**Ragued et Guerch, 2019**).

### I.1.3 Composition du médicament

La formulation d'un médicament est constituée d'un ou plusieurs PA d'origine diverses, des substances auxiliaires ou excipients et des Articles de Conditionnement (AC) nécessaires à sa préparation sous une forme utilisable par un patient (**Le Hir et al., 2009**).

#### I.1.3.1 Principe actif

Encore appelé substance active, représente tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs, qui représentent une quantité beaucoup plus faible que la quantité d'excipients (**Aiache et al., 2008; Gnetilini et al., 2012**).

Le principe actif d'un médicament peut être obtenu de source très diverse (Tableau I).

**Tableau I : Les origines des PA (Moulin et al., 2002).**

Origine PA	Composants
Origine végétale	Plantes naturelles
Origine animale	Organes, tissus ou glandes
Origine synthétique	synthèse totale ou hémi synthèse
Origine biogénétique	Cellules vivantes (procaryotes ou eucaryotes) Des substances naturelles polypeptidiques

#### I.1.3.2 Excipient

Est une substance ou un mélange de substances d'origine chimique ou naturelle dites auxiliaires, qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament mais ne présentent pas d'effet thérapeutique, il est ajouté au principe actif pour lui donner un goût ou une forme (**Landry, 2013**). Celui-ci comporte en plus le conditionnement qui en facilite la délivrance, l'utilisation et en assure la conservation (**Orphee, 2008**).

- **On trouve comme excipients:** des liants ou émulsifiants, lubrifiants, délitants, gélifiants ; des colorants ; des édulcorants et aromatisants et des conservateurs. (**Boulangier, 2014**).
- **Ils jouent plusieurs rôles :** conservateurs; modifier la couleur, le goût, l'odeur; améliorer l'efficacité du médicament; accélérer la vitesse de libération du PA dans l'organisme (**Ayachi, 2022**).

### **I.1.4 Développement d'un médicament**

La production de médicament regroupe l'ensemble des opérations de transformation des Matières Premières (MP) en Produit Fini (PF) (**Ghout, 2015**), ayant pour point de départ la réception des MP (PA et excipients) et les AC (flacon, étuis, notice.....) choisis pour le produit jusqu'à leur libération doivent suivre des procédures bien définies car leur qualité conditionne donc celle du médicament final administré au patient (**Girre, 2020**).

Ces derniers (MP et AC) doivent répondre au principe de BPF en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leur autorisation de fabrication et de mise sur le marché ainsi que les performances et la forme du PF (**BPF, 2022**). Pour cela le rôle de l'Assurance de Qualité (AQ) dans tout ce processus est d'organiser et de suivre la documentation ainsi que les actions nécessaires pour assurer la qualité des médicaments et leur bonne conformité aux normes de l'AMM (**Girre, 2020**).

#### **I.1.4.1 Produit fini**

C'est un médicament qui a un nom commercial, une forme posologique finie d'un produit pharmaceutique qui a fait l'objet d'un enregistrement auprès des autorités de santé, qui est préparée industriellement selon des normes strictes (BPF) et subi toutes les étapes de la production, y compris le conditionnement (**BPF, 2022**). Sous son même nom de marque, il existe différentes formes pharmaceutiques et différents conditionnements, chacun faisant l'objet d'un enregistrement spécifique et commerciaux (**Chast, 2016**).

### **I.1.5 Formes galéniques**

La forme galénique du médicament doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est garant d'une meilleure efficacité et d'un moindre risque.

La forme pharmaceutique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant) (**Yanallah, 2020**).

Il existe un très grand nombre de formes galéniques : solide, liquide et semi solide.

#### **I.1.5.1 Forme solide**

Les formes solides sont : les comprimés, les gélules, les poudres et les dragées (**Heinz, 2003**). Ils supportent mieux une longue conservation du fait de l'absence de l'eau. Pour la même raison, le problème des incompatibilités y est plus facilement résolu et les goûts désagréables plus aisément masqués (**Le Hir et al., 2009**).

### ❖ Comprimés

Selon la Pharmacopée française, les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. C'est la forme galénique la plus répandue sur le marché (Wiam, 2013).

Renfermant une unité de prise des médicaments avalé, croqué ou dissout dans l'eau. On distingue: Comprimés non enrobés, Comprimés effervescents, Comprimés solubles ou dispensables, Comprimés enrobés, Comprimés gastro-résistants, Comprimés à libération modifiée et Comprimés à utiliser dans la cavité buccale (Boulanger, 2014).

### ❖ Gélules

Les gélules se composent en général d'une enveloppe de forme ovale, constituée le plus souvent de gélatine, qui renferme la substance active en poudre, sous forme de granulés ou plus rarement sous forme d'une solution (Heinz, 2003). Ces capsules de gélatine permettant d'administrer facilement des poudres ou des granules. Certaines peuvent permettre une libération prolongée (Yves, 2010).

### ❖ Dragées

Sont des comprimés recouverts d'un revêtement. Le noyau de la dragée, comprimé est recouvert par exemple de cire qui protège les molécules fragiles, masque un goût ou une odeur désagréable, facilite la prise et permet d'apposer une marque colorée (Heinz, 2003).

### ❖ Autres formes

- **Granulés** : Les granulés sont de petits grains de forme irrégulières sucrés ou non, aromatisés ou non. Ils sont administrés à la cuillère (granulés à croquer) ou dissous dans l'eau (granulés pour sirop) (Boulanger, 2014).
- **Poudres** : en sachets dose ou en flacons multidoses à remettre en suspension dans un liquide (agiter le flacon avant emploi, conservation limitée (après reconstitution) (Boulanger, 2014).
- **Pâtes et gommes à mâcher**

## 1.5.2 Forme liquide

Les médicaments sous forme liquide, à l'exception des ampoules buvables, ont une présentation multidose, c'est à dire qu'il est nécessaire d'utiliser un instrument de mesure pour préparer la dose à administrer : compte-goutte, cuiller-mesure, gobelet doseur... (Boulanger, 2014). Leur avantage est que c'est une forme d'action rapide, car elle ne nécessite pas de dissolution dans le tube digestif (environ 12 % des médicaments) (Champe *et al.*, 2000).

### ❖ Sirops

Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont caractérisés par une forte concentration en sucre qui leur assure une protection antimicrobienne, un goût agréable masquant l'amertume de certain principe actif et donne une bonne conservation (Ayachi, 2022).

### ❖ Suspensions buvables

Les suspensions sont des systèmes bi-phasiques constitués par de fines particules solides dispersées dans un liquide dans lequel elles sont insolubles. Il est nécessaire d'agiter avant l'emploi pour homogénéiser le contenu.

- ✓ La phase solide est appelée phase dispersée, interne ou phase discontinue
- ✓ La phase liquide est dite phase dispersante, externe ou phase continue.

Le principe actif dans cette forme n'est pas soluble dans l'eau, c'est-à-dire une préparation pharmaceutique constituée d'un liquide contenant un ou plusieurs principes actifs sous forme non dissoute (Yanallah, 2020).

### ❖ Autres formes

- **Potions :** Préparations magistrales aqueuses et sucrées contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses et que l'on administre généralement par cuillerées. Elles sont délivrées en petit volume, car se conservent très mal (Ayachi, 2022).
- **Emulsions :** Elles sont formées de globules d'un liquide dispersés dans un autre liquide non miscible (Ayachi, 2022).

## I.2 Présentation de médicament étudié FLAZOL® (DCI : Métronidazole)

FLAZOL® est un médicament générique produit par le laboratoire pharmaceutique El-Kendi et contenant le métronidazole comme PA. Il est sous forme de suspension buvable (Métronidazole benzoate 125mg/5ml) et comprimé pelliculé (Métronidazole 500 mg) (Houghton *et al.*, 1982).

FLAZOL® est un antibiotique et un antiparasitaire appartenant à la famille des nitro-5-imidazolés. Il est utilisé dans le traitement de certaines maladies infectieuses ou parasitaires de l'intestin et de l'appareil génital (Freeman *et al.*, 1997).

### ✓ FLAZOL® suspension buvable 125mg /5ml

Il se présente sous forme de boîte de 1 flacon de 120 ml, avec bouchon sécurité-enfant et un gobelet doseur de 15 ml, portant l'inscription FLAZOL® (125mg de métronidazole/5ml) (Dossier pharmaceutique El-Kendi, 2024).

✓ FLAZOL<sup>®</sup> comprimé pelliculé 500mg

Il se présente sous forme de comprimés pelliculés blancs. Chaque biote contient 20 comprimés sous forme de 2 blisters, portant l'inscription FLAZOL<sup>®</sup> (500mg de métronidazole) (Dossier pharmaceutique El-Kendi, 2024).

### I.2.1 Structure chimique de métronidazole et métronidazole benzoate

- Métronidazole

Le métronidazole est connu sous le nom de (2-(2-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) ethanol), fait partie de la classe des imidazoles substitués en C-1, -2 et -5 par des groupes 2-hydroxyéthyle, nitro et méthyle respectivement. Sa structure est illustrée sur la figure 1 (National Center for Biotechnology Information (NCBI), 2024).

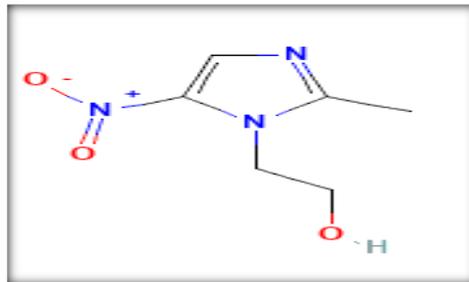


Figure 1 : Structure chimique de métronidazole (NCBI, 2024).

- Métronidazole benzoate

Le métronidazole benzoate, également connu sous le nom de (2-(2-méthyl-5-nitroimidazol-1-yl) ethyl benzoate), est un ester de benzoate résultant de la condensation formelle de l'acide benzoïque avec le groupe hydroxy du métronidazole. Sa structure est illustrée sur la figure 2 (National Center for Biotechnology Information, 2024).

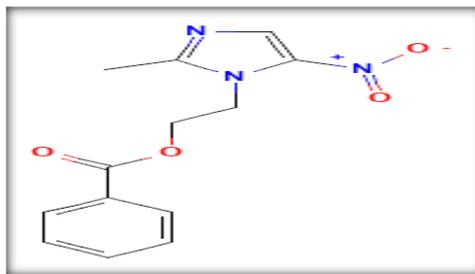


Figure 2 : Structure chimique de métronidazole benzoate (NCBI, 2024).

### I.2.2 Propriétés pharmacologiques

Le métronidazole est un antibiotique et antiparasitaire appartenant à la famille des nitro-5-imidazolés. Il est efficace à la fois contre un large éventail des bactéries anaérobies et certains parasites (Tableau II).

Le métronidazole benzoate est une prodrogue du métronidazole, ce qui signifie qu'il se transforme en métronidazole actif dans l'organisme ; il est souvent substitué au métronidazole dans les préparations des suspensions buvables en raison du goût agréable de l'ester par rapport au goût amer de la base libre et leur meilleure absorption dans l'intestin. Cependant, il existe des différences subtiles dans leurs propriétés pharmacocinétiques (absorption) qui peuvent influencer leur effet thérapeutique dans certaines situations (**Kahaliw et al., 2013**). Le choix entre le métronidazole benzoate et le métronidazole comme PA dépend de la forme galénique souhaitée et des caractéristiques spécifiques du patient.

Ces derniers sont utilisés dans le traitement d'un large éventail d'infections telles : amibiases intestinales, amibiases hépatiques, septicémie bactérienne, infections des os et des articulations, infections du système nerveux central (méningite et abcès cérébral), endocardite, infections gynécologiques (endométrite, abcès tubo-ovarien, vaginose bactérienne), infections intra-abdominales, infections des voies respiratoires inférieures, et prophylaxie des infections chirurgicale (chirurgies colorectales). Pour le traitement d'une infection mixte aérobie et anaérobie, le métronidazole doit être utilisé en association avec d'autres agents antibactériens appropriés pour le traitement de l'infection aérobie, car il est inefficace contre les bactéries aérobies (**Löfmark et al., 2010**).

**Tableau II** : Spectre d'action antimicrobienne de métronidazole (**Freeman et al., 1997**).

Espèces sensibles		
Bactéries anaérobies		Parasites
Gram+	Gram-	
<i>Clostridium Difficile</i>	<i>Bacteroides,</i> <i>Fusobacterium,</i> <i>Gardnerellavaginalis,</i> <i>Helicobacterpylori</i> (thérapies combinées) avec amoxiciline).	<i>Trichomonase vaginale,</i> <i>Entamoebahistolytica, Giardia lamblia,</i> <i>les blastocystes et Balantidium coli.</i>

### I.2.3 Propriétés Pharmacocinétiques

La pharmacocinétique est l'analyse de la manière dont un médicament se développe dans l'organisme. Il se subdivise en quatre étapes : absorption, distribution, métabolisme et élimination (**Freeman et al., 1997**).

### ✓ Absorption

**Le métronidazole :** est une base faible, modérément lipophile avec un faible poids moléculaire par rapport à d'autres médicaments (PM=171), ce qui facilite la pénétration à travers les membranes et permet une absorption systémique presque complète après administration orale (Sekis *et al.*, 2009). Sa biodisponibilité est d'environ 80%. Les aliments n'ont pas d'impact notable sur l'absorption et la biodisponibilité (Ralph, 1983). La courbe du temps plasmatique maximal (C max) est atteinte environ 1 heure après l'administration, ce qui démontre une accumulation rapide (Ofoefule *et al.*, 2004).

**Métronidazole benzoate :** Prodrogue du métronidazole, transformé en métronidazole actif dans l'organisme par l'intervention d'un enzyme spécifique qui permet l'hydrolyse ce dernier en métronidazole et acide benzoïque dans l'estomac. Il est absorbé plus rapidement et plus complètement que le métronidazole seul, et atteint un pic de concentration plasmatique en 30 à 60 minutes. Ces propriétés font du métronidazole benzoate une option thérapeutique intéressante pour les infections nécessitant une action antimicrobienne rapide (Houghton *et al.*, 1982).

### ✓ Distribution, métabolisme et excrétion

Le métronidazole benzoate partage les mêmes propriétés de métronidazole concernant la distribution, le métabolisme et l'excrétion (Houghton *et al.*, 1982).

Le métronidazole a une faible affinité pour les protéines plasmatique d'environ 20%. Il a une bonne pénétration cellulaire et se diffuse dans une variété de tissus et de fluides y compris le cerveau, le liquide céphalo-rachidien, la barrière placentaire et le lait maternel (Freeman *et al.*, 1997). Sa distribution volumique constante chez les adultes varie de 0,51 à 1,1 L/kg (Lamp *et al.*, 1999).

La métabolisation est réalisée au niveau du foie par réaction d'hydroxylation, d'oxydation et de glucuronidation. Il se transforme en cinq métabolites (Martinez et Caumes, 2001). Le principal métabolite est le métabolite hydroxy, Car il contient également une activité antimicrobienne, mais dans une moindre mesure que le composé d'origine (30 à 65%) (Freeman *et al.*, 1997).

Le métronidazole est principalement excrété dans la bile sous la forme de la molécule mère et dans l'urine sous la forme de ses différents métabolites. Seuls 6 à 18 % du médicament sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée. L'hydroxymétronidazole est entièrement éliminé dans l'urine, environ 24 à 28 % de la dose initiale. La demi-vie d'élimination du médicament est estimée à 8 heures (Freeman *et al.*, 1997).

### I.2.4 Mécanisme d'action

Le métronidazole et d'autres nitroimidazoles sont inertes, et leur spectre d'activité antimicrobienne est déterminé par la capacité des organismes sensibles à activer les médicaments une fois qu'ils pénètrent dans la cellule par diffusion. Leurs activités bactéricides et parasitocides sont rapides et proportionnelles à la concentration des médicaments activés au sein de la cellule cible. (NCBI, 2024).

Le mécanisme d'action du métronidazole se déroule en quatre étapes: (Freeman *et al.*, 1997).

Au cours de **la première étape**, le médicament pénètre dans les cellules par diffusion passive à travers les membranes cellulaires des pathogènes anaérobies et aérobies. Cependant, les effets antimicrobiens sont limités aux anaérobies (Hernández Ceruelos *et al.*, 2019). **La deuxième étape**, implique une activation réductrice dans la cellule bactérienne anaérobie par l'intervention d'un enzyme spécifique appelée pyruvate-ferrédoxine oxydoréductase qui permet le transfert d'un électron au groupe nitro du métronidazole, entraînant la production d'un radical libre nitroso de courte durée, qui est cytotoxique et peut interagir avec l'ADN cellulaire. Ce processus d'activation crée un gradient de concentration qui augmente l'absorption accrue du médicament par l'organisme, augmentant encore son effet antimicrobien (Hernández Ceruelos *et al.*, 2019). **La troisième étape**, de l'action du métronidazole concerne l'interaction de ces particules cytotoxiques avec l'ADN de la cellule hôte peut entraîner l'inhibition de la synthèse de l'ADN et induire des dommages à l'ADN par oxydation, et provoque des cassures simple brin et double brin. Ainsi, le métronidazole induit la dégradation de l'ADN et la mort cellulaire (Freeman *et al.*, 1997). **La quatrième étape** est la décomposition des produits cytotoxiques et la libération de produits finaux inactifs du médicament (Freeman *et al.*, 1997).

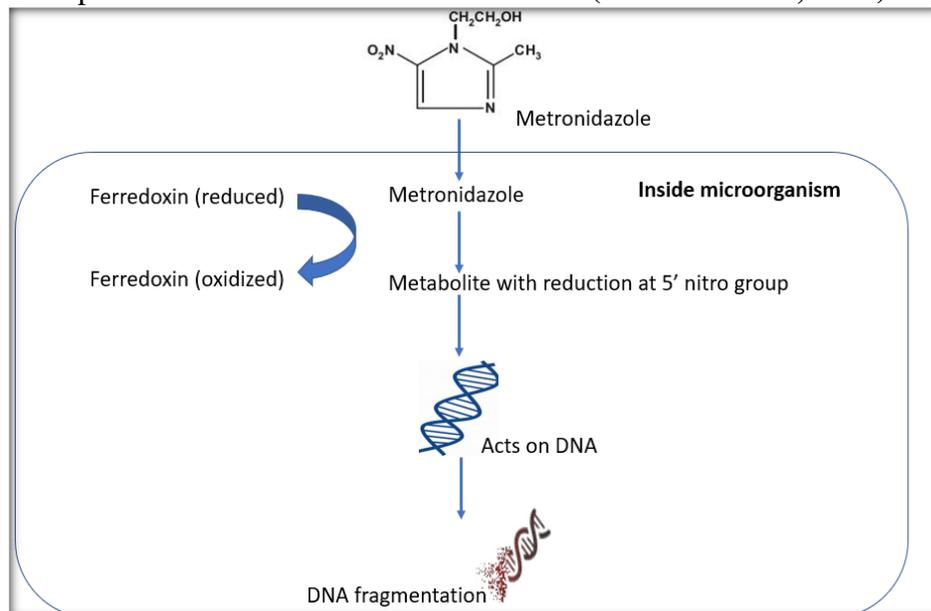


Figure 3 : Mécanisme d'action (Freeman *et al.*, 1997).

**I.2.5 Effets secondaires**

Métronidazole et métronidazole benzoate partagent des effets secondaires similaires, tel que nausées, vomissements, diarrhée, goût métallique, rashes, urticaires, angioedème, maux de tête, et vertige (**Hernández Ceruelos et al., 2019**). Pour le métronidazole benzoate peut être associé à un risque accru de réactions allergiques, en particulier chez les patients hypersensibles au benzoate.

D'autres effets secondaires peuvent survenir dans la thérapie intensive ou prolongée: neuropathie, périphérique, crise d'épilepsie, transitoire et leucopénie (**Hernández Ceruelos et al., 2019**).

**I.2.6 Etapes de la préfabrication****I.2.6.1 La pesée**

Pour chaque médicament fabriqué les quantités de matière première sont mesurés dans une salle spécifique à la pesée, elle délivre les produits nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique. L'opération de pesée est généralement isolée a fin de limité toute les risques de contamination et d'erreur, tous les flux de produits, d'air, de personnels, matériels et documents sont maîtrises pour éviter les risques (**Rossetto, 1998 ; Le Hir, 2004**).

**I.2.6.2 Purification d'eau**

La pureté de l'eau a une importance cruciale dans les industries pharmaceutiques et biochimiques. L'eau à usage pharmaceutique provient du réseau de l'eau potable mais cependant les critères de potabilité n'atteignent pas les exigences définies par les pharmacopées. L'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du PA ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires (**Dubreuil, 2013**).

Il existe plusieurs modes purification d'eau, mais les plus utilisés sont soit par la distillation, soit à l'aide d'un échangeur d'ions, soit par osmose inverse, à partir de l'eau potable et stockée ainsi dans des conditions acceptées limitant la croissance des micro-organismes et toutes contaminations étrangères (**Aleeve et al., 2009**).

**I.2.6.3 Instruction vide de zone :**

Avant le démarrage l'étape de fabrication, il faut :

- ✓ Mentionner dans le logbook la température, l'humidité et la pression de la salle.
- ✓ Vérifier l'absence de tout document lié au lot précédent dans le local.
- ✓ Vérifier que tous les déchets ont été évacués.

- ✓ Vérifier visuellement que le local a été nettoyé puis inspecter la propreté du siphon de sol.
- ✓ Vérifier la présence de l'étiquette de statut « **PROPRE** » du local.
- ✓ Vérifier que le nettoyage du local a été enregistré dans le logbook.
- ✓ Vérifier que le nettoyage des équipements a été enregistré dans les logbook correspondants.

Après avoir effectué toutes ces différentes étapes on passe à l'ajout des différents composants du FLAZOL<sup>®</sup> ainsi qu'au contrôle de qualité en cours de processus (**Dossier pharmaceutique El-Kendi, 2024**).

### **I.3 Concepts liés à la qualité pharmaceutique**

#### **I.3.1 Définition de la qualité**

Selon la norme de l'organisation internationale de normalisation (ISO), la qualité d'un médicament est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites » (**OMS, 2006**).

#### **I.3.2 Contrôle de la qualité**

##### **I.3.2.1 Définition**

Il consiste à examiner le respect des bonnes pratiques de fabrication au laboratoire de contrôle. Le contrôle est de mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus avec des spécifications établies : il s'agit d'une vérification de conformité à des exigences spécifiées dans le dossier d'AMM ou dans les pharmacopées qui permet la libération du lot ou son refus. Le contrôle qualité est le garant de la fiabilité des résultats et de la traçabilité des lots (**Wehrlé, 2007**).

##### **I.3.2.2 But du contrôle de la qualité**

Les objectifs du contrôle de qualité sont de garantir à ce que les propriétés des matières premières, des emballages et des produits finaux répondent en tout temps à des normes préalablement définies, et ne peuvent être mis en circulation à des fins d'utilisation, de vente ou d'approvisionnement que si leur qualité a été jugée satisfaisante (**Hulse, 2008**).

##### **I.3.2.3 Contrôle qualité des médicaments**

Les contrôles sont des procédures (protocoles techniques standardisés et enregistrés) définies pour l'acceptation ou le refus des produits. Ils permettent de vérifier que des caractéristiques sont conformes à des spécifications pré-établis. Les contrôles se font :

- En amont de la production : les matières premières ;

- En cours de fabrication : Etapes intermédiaires ;
- En fin de fabrication sur le produit fini, ainsi que les articles de conditionnement.

Ils doivent être établis par une personne qualifiée pour rédiger le certificat de conformité du produit (**Bonnet, 2007**).

#### **I.3.2.4 Différents type de contrôle de qualité**

Le contrôle du FLAZOL<sup>®</sup> est effectué au niveau de deux laboratoires de contrôle sont les suivants :

##### **I.3.2.4.1 Contrôle physico-chimique**

Les contrôles physico-chimiques sont effectués sur des échantillons à contrôler pour vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments disponibles sur le marché. Ils servent à vérifier la conformité aux normes du médicament par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives au cours de la chaîne de production en l'occurrence, contrôle des matières premières (substances active(s) et excipients), des produits semi-finis et finis (**Bonnet, 2007**).

Le contrôle physico-chimique vise à :

- Déterminer les caractéristiques organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (aspect, couleur et l'odeur),
- Identifier et doser le principe actif et des autres ingrédients,
- Déterminer la présence d'éventuelles impuretés et les quantifier,
- Déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, pH, volume délivré, Poids moyen, épaisseur...) (**Bouchard, 2009**).

##### **I.3.2.4.2 Contrôle microbiologique**

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (**Scriban, 1999**). Les essais microbiologiques ont été conçus pour le dénombrement des bactéries mésophiles, 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. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs, tels que la nature du produit et le nombre de microorganismes présumé. Quelle soit la méthode choisie, elle doit être convenablement validée (**PE, 2017**).

# CHAPITRE II.

## Matériel et Méthodes

## CHAPITRE II. Matériel et Méthodes

Notre travail a été réalisé au sein de l'entreprise EL KENDI, dans l'unité de production et l'unité de contrôle de qualité (physico-chimique et microbiologique), durant la période de février à mai 2024.

L'objectif de notre étude consiste à suivre les différentes étapes de fabrication d'un antimicrobien non obligatoirement stérile FLAZOL<sup>®</sup> sous différentes formes galéniques ainsi que sa conformité de la qualité, au cours de toute la chaîne de production. Ce contrôle consiste à assurer la qualité physico-chimique de produit semi fini au cours de la fabrication, ainsi que la qualité physico-chimique et microbiologique de PF (FLAZOL<sup>®</sup>).

### II.1. Matériel

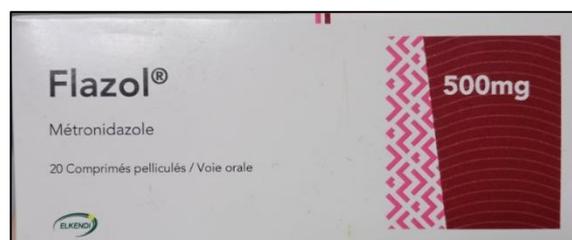
L'ensemble des équipements spécifiques utilisés dans cette étude sont présentés dans l'annexe 02.

#### ❖ Produits étudiés

- **Produits finis** : Suspension buvable de FLAZOL<sup>®</sup> 125mg /5ml et comprimé pelliculé de FLAZOL<sup>®</sup> 500mg.



**Figure 4** : FLAZOL<sup>®</sup> sous forme de suspension buvable



**Figure 5** : FLAZOL<sup>®</sup> sous forme de comprimé pelliculé

II.2 Méthodes

II.2.1 FLAZOL® suspension buvable 125mg /5ml

II.2.1.1 Procédé de fabrication

Les différentes étapes de fabrication de FLAZOL®125mg/5ml sont résumées dans le tableau III suivant :

**Tableau III : Procédé de fabrication deFLAZOL®125mg /5ml au niveau d'unité EL KENDI (Dossier pharmaceutique, 2024).**

Etape	Chronologie des opérations	Contrôle en cours de fabrication
0	Réception des MP	Conformité
1	<u>Préparation de l'édulcorant, du conservateur et du control du potentiel zêta</u> : L'eau purifie préférablement chaude, chlorure de sodium, saccharine sodique et benzoate de sodium.	Vérification selon les BPF :
2	<u>Préparation du sirop de sucre</u> : L'eau purifie, Propylparbène, Méthylparbène, Saccharose, Carboxymethylcellulose sodique, "povidone k 3o" aerosil 200, solution de sorbitol et solution de l'étape 1.	- La température devrait atteindre 83°C. - Paramètre d'agitation : ancre externe, pates interne. - La température doit être à l'écart de 45°C.
3	<u>Préparation de la dispersion du PA et son addition à la cuve de préparation:</u> crémophore RH <sub>40</sub> , siméthicone émulsion, eau purifiée, métronidazole benzoate poudre, arôme liquide banane.	- Durée d'agitation. - Vitesse d'agitation. - Température du vrac attient 25c°.
4	Transfert le contenu de la cuve de préparation vers la cuve de stockage à travers un filtre de 500 ou 1000 RMP.	- On effectue trois prélèvements : haut, milieu, et bas afin de déterminer le dosage.
5	Transfert le contenu de la cuve de stockage vers la salle de conditionnement primaire.	

### II.2.1.2 Conditionnement

Cette étape de fabrication comprend deux sous étapes :

- **Conditionnement primaire** : C'est l'élément indispensable pour isoler et conserver le produit vrac dans des flacons avec lequel il se trouve en contact direct.

- ❖ **Remplissage** : on prend des flacons de 120ml pour les remplir avec la suspension liquide cette opération est réalisée par un appareil appelé REMPLISSEUSE.

- ❖ **Sertissage** : les flacons doivent être bien fermés et bien sert.

Le test effectuée durant cette étape est le **test d'étanchéité**, a pour objectif de contrôler l'étanchéité des flacons.

- **Mode opératoire** : On commence d'abord par l'installation de papier absorbant dans le dessiccateur, ensuite on ramène 6 flacons du FLAZOL et on les met sur le papier absorbant et on applique le vide pendant 10 minutes puis on vient vérifier si le papier est propre et sec.

- **Conditionnement secondaire** : les flacons doivent porter des étiquettes sur lesquelles certaines informations concernant le médicament doivent être notées comme (N° de lot, date de fabrication et péremption, le nom du produit, le volume et le dosage de PA).

- ❖ **Mise en étuis** : la vérification que chaque étui comporte un flacon, une vignette et une notice.

- ❖ **Encartonnage** : les cartons présents ont la capacité de porter un nombre suffisant d'étuis, et chaque carton doit être étiqueter par une étiquette de confirmation.

### II.2.1.3 Echantillonnage

L'échantillon prélevé doit être effectué dans des conditions d'asepsie rigoureuses pour éviter toute source de contamination. 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.

### II.2.1.4 Contrôle qualité

#### II.2.1.4.1 Contrôle physicochimique de produit fini

Le contrôle de qualité physico-chimique de PF « FLAZOL<sup>®</sup> buvable 125mg /5ml » est basé sur plusieurs paramètres tel que l'identification de PA, le pH... Chaque paramètre a des limites à respecter.

**A. Tests physique (pharmaco-technique)****➤ Détermination des caractères organoleptiques****❖ Mode opératoire**

A l'aide d'un bécher propre, on transfère le contenu du flacon FLAZOL<sup>®</sup>, et ensuite on observe la couleur, l'odeur et l'apparence de la suspension.

**➤ Identification**

L'identification se fait par HPLC afin de réaliser une comparaison entre le temps de rétention (RT) de la solution de standard et le temps de rétention (RT) de la solution de l'échantillon.

**❖ Mode opératoire**

Le temps de rétention du pic de métronidazole benzoate et les deux conservateurs (méthylparabène et propylparabène) dans le chromatogramme se fait dans les mêmes conditions et même mode opératoire qui on va utiliser après pour déterminer le dosage de ces derniers.

**➤ Détermination du pH****❖ Mode opératoire**

On commence par une opération de calibrage du pH mètre avec 3 tampons : Tampon 01 à pH = 04 ; Tampon 02 à pH = 07 ; Tampon 03 à pH = 09

Puis on mesure le pH de notre échantillon.

• **Limites d'acceptation** : [5,0 à 7,0].

**➤ Densité****❖ Mode opératoire**

A l'aide d'une balance précise et une fiole jaugée 25 ml, on commence d'abord par la peser de la fiole vide puis on effectue une deuxième pesée concernant la fiole remplie avec la suspension jusqu'à le trait de jauge, ensuite on calcule la densité.

Calcul de la densité :

Equation :

$$D = \frac{B - C}{A}$$

**A** : Fiole jaugée utilisée (ml).

**B** : poids simple + poids fiole jaugée (g).

**C** : Poids d'une fiole jaugée vide (g).

• **Limites d'acceptation** : [1.2188 à 1.888].

➤ **Volume délivré**

❖ **Mode opératoire**

On sélectionne 10 flacons de la suspension puis on agite bien et on verse délicatement le contenu de chaque flacon dans une éprouvette graduée à sec n'excédant pas deux fois et demie le volume à mesurer, en prenant soin d'éviter la formation de bulles et en les laissant s'écouler pendant un certain temps. Ensuite on mesure volume de chaque flacon et le volume moyen obtenu à partir des 10 flacons.

-Calcul volume moyen

Equation :

$$Mm = \sum_{10}^1 \frac{Vi}{10}$$

Avec : **Vi**: Le volume de 10 flacons

• **Limites d'acceptation :**

Le volume net de 10 flacons individuels [114 à 122].

Le volume moyen net [120 à 122].

**B. Tests chimique**

➤ **Dosage par HPLC**

Pour ce test on utilise l'**HPLC**, afin de déterminer le dosage du métronidazole benzoate, de méthylparabène et de propylparabène.

**La chromatographie liquide à haut performance (HPLC)**

✓ **Intérêt**

L'HPLC est une technique d'analyse qui permet la séparation d'un ou plusieurs composés d'un mélange pour leur identification et leur quantification (**PF, 2017**).

✓ **Principe**

Les composés à séparer sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide. 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 (Colomb, 2010).

❖ **Mode opératoire :**

<b>Préparation des solutions d'HPLC.</b>
<p>➤ <b>Préparation de la phase mobile.</b></p> <p>On mélange 500 ml de méthanol avec 500 ml d'eau. Ensuite ce mélange est filtré puis dégazer.</p>
<p>➤ <b>Préparation de la solution A standard « Méthylparabène et propylparabène ».</b></p> <p>On pèse avec précision environ 100 mg de méthylparabène et 25 mg de propylparabène et on va les transférer dans une fiole jaugée de 50 ml, puis on ajoute environ 25 ml de méthanol et on met la solution dans un sonicateur pour se dissoudre (laissé environ 10 min).</p> <p>Après 10, on ajuste le volume avec méthanol et on mélange bien la solution obtenue.</p> <p>Dilution : on transfère 2 ml dans une fiole jaugée de 100 ml, puis ajusté le volume avec méthanol</p>
<p>➤ <b>Préparation de la solution B standard « métronidazole benzoate».</b></p> <p>On Pèse avec précision environ 200 mg de métronidazole benzoate et on va le transférer dans une fiole jaugée de 100 ml, puis on ajoute environ 50 ml de méthanol et soniquer pour se dissoudre (laissé environ 10 min).Après 10, on ajuste le volume avec méthanol et on mélange bien la solution obtenue.</p>
<p>➤ <b>Préparation de la solution standard finale.</b></p> <p>Dilution : On Transfère 5 ml de chacune des solutions A et B dans une fiole jaugée de 50 ml et compléter avec du méthanol. Cette dilution est filtrée sur filtre nylon 0,45 µm. Deux préparation sont réalisés appelé S1, S2.</p>
<p>➤ <b>Préparation de la solution de l'échantillon.</b></p> <p>6.1 g de suspension Pesé avec précision dans une fiole jaugée de 100 ml, ajouté environ 90 ml de méthanol et on met la solution dans un sonicateur pour se dissoudre (pendant 5 min).</p> <p>Après 5 min, on ajuste le volume avec méthanol puis on met une partie de la solution des tubes à centrifuger et soumis à une centrifugation à 4000 tr/min pendant 10 minutes.</p>
<p>➤ <b>Préparation de la solution de l'échantillon (suite).</b></p> <p>Après 10 min, 5 ml de suspension du surnageant ont été pipetés et transférer dans une fiole jaugée de 50 ml puis on complète avec méthanol. Mélanger bien la solution obtenue. Trois préparations sont réalisées appelé T1 et T2.</p>

Les vials remplies avec les différentes solutions préparées ont été placées par ordre dans le carrousel d'HPLC.

• Conditions chromatographiques

- Détecteur : UV
- Colonne : 150 x 3,9 mm, colonne de 4 µm contenant un emballage C18 ou équivalent.
- Température de la colonne : ambiante
- Température de l'échantillonneur : 30 °C
- Longueur d'onde : 254 nm.
- Débit : 1,0 ml/min
- Volume d'injection : 20 µl
- L'écart type relatif (RSD) pour cinq injections répétées de solutions étalons ne doit pas dépasser 2,0 %.

-Calcul :

Calcule le pourcentage de la quantité marquée de Métronidazole benzoate, Méthylparabène, et Propylparabène dans l'échantillon à l'aide de la formule :

$$\text{contenu (\%)} = \frac{\mathbf{Au} \times \mathbf{Dfu} \times \mathbf{MBRF} \times \mathbf{F} \times \mathbf{D} \times \mathbf{f} \times \mathbf{100}}{\mathbf{Wu} \times \mathbf{DFs} \times \mathbf{LC}}$$

$$\mathbf{RF} = \frac{\mathbf{Ws} \times \mathbf{P}}{\mathbf{As} \times \mathbf{100}}$$

$$\mathbf{MBRF} = \frac{\mathbf{RF1} + \mathbf{RF2}}{2}$$

Avec :

**As** : surface du pic ou hauteur de la solution standard (moyenne de deux injections).

**Au** : surface du pic ou hauteur de la solution échantillon (moyenne de deux injections si présente).

**Dfu** : Facteur de dilution de la solution échantillon.

**DFs** : Facteur de dilution de la solution standard.

**Ws** : Pesé de standard.

**Wu** : Pesé de l'échantillon.

**P** : Pureté de standard.

**D** : Densité.

**F** : Le facteur de conversion pour convertir de la base en sel ou vice versa.

**f** : facteur permettant de calculer le contenu d'une préparation solide ou d'une préparation humide.

**LC** : La revendication de l'étiquette.

**RF** : Facteur de réponse.

**MBRF** : Facteur de réponse moyen.

• **Limite d'acceptation :**

- Méthylparabène : [0.064% à 0.096%].
- Propylparabène : [0.016% à 0.024%].
- Métronidazole benzoate : [90.0% à 110.0%].

➤ **Test de dissolution**

L'essai de dissolution vise à évaluer la capacité de la forme pharmaceutique (suspension ou comprimé) à libérer leurs principes actifs dans des conditions bien définies (volume du milieu, vitesse de rotation, température, et temps). Ce processus est évalué en mesurant la quantité de principe actif dissous dans le milieu de dissolution à des intervalles de temps prédéfinis, donc c'est comme une estimation de la libération du PA de sa forme galénique dans le tractus digestif.

❖ **Mode opératoire :**

• **Condition de dissolution :**

- Milieu : Liquide gastrique à pH 1.2 ; 1000 ml
- Appareil : paddle, 75 RPM
- Durée : 45 minutes
- Température : 37 +0,5 °C

A l'aide d'une balance précise, on pèse individuellement 6 seringues vides et remplis avec l'échantillon prélevé.

➤ **Préparation du milieu**

20g de chlorure de sodium est dissout dans 10000 ml d'eau, ensuite on ajoute 70 ml d'acide chlorhydrique (37%) et en mesure le pH à l'aide d'un pH-mètre calibré.

**Préparation des solutions d'HPLC.**

➤ **Préparation de la phase mobile.**

On mélange 500 ml de méthanol avec 500 ml d'eau. Ensuite ce mélange est filtré puis dégazer.

**➤ Préparation de la solution standard « métronidazole benzoate ».**

On pèse avec précision environ 42 mg de de métronidazole benzoate et on le transférer dans une fiole jaugée de 100.0 ml, puis on ajoute environ 10 ml de méthanol et on agite bien pour se dissoudre, ensuite on complète avec méthanol.

Dilution : on transfère 2 ml de la solution précédente dans une fiole jaugée de 50 ml, puis ajuster le volume avec méthanol, filtrer sur filtre nylon 0,45 µm. Deux préparations sont réalisées appeler S1, S2.

**➤ Préparation des échantillons :**

On dissout 5 ml de suspension dans chaque vase du dissolu-test contenant 1000 ml de milieu de dissolution à une température de 37°C (pendant 45 minutes).

Après 45 minutes, on prélève environ 10 ml de chaque vase à l'aide d'une seringue et on les met dans des flacons.

Dilution : on transfère 5,0 ml de la solution de chaque flacon dans une fiole jaugée de 25,0 ml et on complète avec le medium, puis filtrer sur filtre nylon 0,45 µm. Deux préparations sont réalisés appeler T1, T2.

Les vials remplies avec les différentes solutions préparées ont été placées par ordre dans le carrousel d'HPLC.

**• Conditions chromatographiques :**

- Détecteur UV 319 nm
- Température de la colonne 30 °C
- Température de l'échantillonneur : 20 °C
- Volume d'injection : 30 µl
- Débit : 1 ml/min
- Colonne : 4,6 mm x 15 cm, emballage 5 µm L.1
- L'écart type relatif (RSD) pour cinq injections répétées de solutions étalons ne doit pas dépasser 2,0 %.

-Calcul

La même formule décrite en haut pour calculer le dosage est répétée pour le test de dissolution pour les 6 échantillons.

- **Limite d'acceptation** Pas moins que 80% de la quantité indiquée de métronidazole benzoate est dissous en 45 min.

➤ **Uniformité de masse des doses délivrées :**

Permet de s'assurer que chaque dose délivrée au patient contient la même quantité de principe actif dans chaque unité de prise et conforme à la limite d'acceptation.

❖ **Mode opératoire :**

A l'aide d'une balance précise calibré, on effectue la pesée de 10 doses séparément prélevée au hasard dans un ou plusieurs flacons par un gobelet doseur de 15 ml. Ensuite on calcul la Valeur Accepté (VA).

- Calcul AV
- Equation :

$$AV = |M - \bar{X}| / (K.S)$$

Avec  $\bar{X}$ : Moyenne du contenu individuel exprimée en pourcentage de l'allégation de l'étiquette

**K : 2.4**  
**S :** Ecart-type de l'échantillon  
**M :** Valeur de référence

1. Si :  $98.5 \leq X \leq 101.5$     **M=X**
2. Si :  $X < 98.5$                 **M= 98.5**
3. Si :  $X > 101.5$                 **M= 101.5**

• **Limite d'acceptation :**  $AV \leq 15.0 \%$ .

➤ **Test d'impureté (Related substance)**

Ce test sert à déterminer la présence de substance autre que la matière première en elle-même et les produits de dégradation du PA qui peuvent avoir lieu lors de la synthèse ou les mauvaises conditions de conservation du médicament.

Alors le but de cet essai n'est donc pas de donner une valeur précise de chaque impureté, mais d'affirmer qu'elles sont inférieures au seuil limite exigé par la Ph. Eur.

<b>Préparation des solutions d'HPLC.</b>
➤ <b>Préparation de diluent</b> 1,25 % P/V d'acétate d'ammonium ajusté à pH=7,0 avec l'acide de l'acétique dilué ou ammoniacque diluée.
➤ <b>Phase mobile :</b> On mélange 600 ml de méthanol avec 400 ml de diluent 7.0. Ensuite ce mélange est filtré et dégazer.

**➤ Préparation mère standard de métronidazole benzoate**

On pèse avec précision environ 64,5 mg de métronidazole benzoate AWS et on va le transférer dans une fiole jaugée de 100 ml, puis on ajoute environ 60 ml de méthanol et on met la solution dans un sonicateur pour se dissoudre (laissé environ 10 min). Après 10min, on ajuste le volume avec l'eau.

**➤ Préparation mère standard de métronidazole**

On pèse avec précision environ 20 mg de métronidazole et on va le transférer dans une fiole jaugée de 250 ml, puis on ajoute environ 150 ml de méthanol, et on met la solution dans un sonicateur pour se dissoudre (laissé environ 5 min). Après 5 min, on ajuste le volume avec l'eau.

**➤ Solution standard :**

On transfère 1 ml de solution mère de métronidazole benzoate et 1 ml de solution mère de métronidazole dans une fiole jaugée de 10 ml et on complète avec le diluant. Deux préparations sont réalisés appelé S1, S2.

**➤ La préparation des échantillons**

Quantité en poids équivalente à 200 mg de métronidazole avec 150 ml de méthanol, on ajoute suffisamment d'eau, puis on mélange pour obtenir 250 ml, ensuite centrifuger. Filtrer sur filtre nylon 0,45µm. Deux préparations sont réalisées appeler T1, T2.

Les vials remplies avec les différentes solutions préparées ont été placées par ordre dans le carrousel d'HPLC.

**• Conditions chromatographiques**

- Détecteur : UV
- Colonne : Inertsil ODS-3 V (250 x 4,6) 5µm
- Température de l'échantillonneur : 30 °C
- Température du cumin : 20 °C
- Débit : 1 ml/min
- Longueur d'onde : 310 nm
- Volume d'injection : 20 µl
- L'écart type relatif pour cinq injections répétées de solutions étalons ne doit pas dépasser 2,0 %.

Calcul :

La même formule décrite en haut pour calculer le dosage est répétée pour le test d'impureté.

**• Limites d'acceptation :**

- Métronidazole : pas plus de 1 %.
- Toute impureté inconnue individuelle : pas plus de 0,2 %.

- Impuretés totales : pas plus de 2,0 %.

**II.2.1.4.2 Contrôle microbiologique de produit fini**

Dans notre travail, nous avons effectué un contrôle de pureté microbienne de la suspension selon **Ph. Eur 2024**.

L'analyse doit réaliser le contrôle par :

- Le dénombrement des germes aérobies viables totaux : **levures, moisissures et les bactéries.**
- La recherche des micro-organismes spécifiques : *Escherichia coli*.

❖ **Mode opératoire**

✓ **Préparation de l'échantillon**

- A l'aide d'une pipette gradué et stérile, on prélève 10 ml du produit FLAZOL suspension à partir des 3 unités d'un même lot (début, milieu, fin), ensuite on les diluer dans 90ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7.0 contenant de tween.
- On homogénéise pour obtenir « solution **A<sub>1</sub>** », c'est la dilution 1/10 ( $10^{-1}$ ).
- On effectue une deuxième dilution au 1/10 à partir de la première dilution dans la même solution tampon pour obtenir la dilution 1/100, selon le Tableau 4 suivant :

**Tableau IV : Méthode de la préparation de l'échantillon par dilution**

Désignation solution préparée	Dilution	Réalisation de la dilution
Solution <b>A<sub>1</sub></b>	Echantillon correspondant a la dilution $10^{-1}$	10 ml du produit avec 90ml de la solution tamponnée au chlorure de sodium stérile.
Solution <b>A<sub>2</sub></b>	Echantillon correspondant a la dilution $10^{-2}$	1 ml de la solution <b>A<sub>1</sub></b> avec 9ml de la solution tamponnée au chlorure de sodium stérile.

L'ensemble de ces rapports de dilution seront utilisés pour le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux (DGAT), dénombrement de moisissures et levures (DMLT) ainsi que la recherche d'*Escherichia coli*.

✓ **Préparation de témoin**

- On verse environ 100 ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7.0 contenant de tween sur chaque des deux filtres stériles de nitrocellulose ( $\phi = 0,45 \mu\text{m}$ ).

- Ensuite on dépose les deux filtres individuellement dans chaque milieu de gélose : TSA et SDA.

Tout au long de l'analyse on doit toujours travailler dans la zone du bec benzène (zone stérile).

### **A. Evaluation quantitative**

#### **A. 1. Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)**

On filtre 10 ml de la solution **A<sub>2</sub>** dans un filtre stérile de nitrocellulose ( $\phi = 0,45 \mu\text{m}$ ) et rincée par 100 ml du diluant à pH7 contenant du tween. Ensuite, ce filtre on le dépose dans une boîte de pétrie contenant le milieu TSA, incubé à  $33^\circ\text{C}$  pendant 3-5 jours. Après l'incubation, les résultats obtenus sont exprimés comme suit:

- Le nombre de colonies sur la plaque TSA est enregistré comme DGAT en UFC/ml.
- S'il n'y a pas de croissance sur l'une des membranes, le DGAT est enregistré comme  $< 10^2$  UFC/ml. Pour cela on dit que le produit est considéré conforme.

#### **A. 2. Dénombrement des levures et moisissures totaux (DLMT)**

On filtre 10 ml de la solution **A<sub>1</sub>** dans un filtre stérile de nitrocellulose ( $\phi = 0,45 \mu\text{m}$ ) et rincée par 100 ml du diluant pH7 avec du tween -Ensuite, ce filtre on le dépose dans une boîte de pétrie contenant le milieu SDA, et l'incubé à  $23^\circ\text{C}$  pendant 5-7 jours. Après l'incubation, les résultats obtenus sont exprimés comme suit:

- Le nombre de colonies sur la plaque TSA est enregistré comme DLMT en UFC/ml.
- S'il n'y a pas de croissance sur l'une des membranes, le DLMT est enregistré comme  $< 10^1$  UFC/ml. Pour cela on dit que le produit est considéré conforme.

### **B. Evaluation qualitative**

#### **B. 1. Recherche de germe spécifique *E. coli***

A l'aide d'une pipette graduée et stérile, on prélève 10 ml de la solution **A<sub>1</sub>** et on introduit dans un flacon contenant 100 ml du bouillon pré-enrichissement TSB, ensuite on homogénéise incubée à  $30-35^\circ\text{C}$  pendant 24h.

Après 24h, on agite bien le flacon et on transfère 1 ml de cette solution dans 100ml de bouillon d'enrichissement MCB, puis incubé à  $42-44^\circ\text{C}$  pendant 24-48h.

Après l'incubation, on agite bien le flacon et on prélève 0.1ml de MCB et on l'ensemencer sur la surface du biote de pétrie contenant la gélose MCA. Ensuite, incubé à  $33-35^\circ\text{C}$  pendant 18-72h. Les résultats obtenus doivent être comme suit:

- L'absence totale de colonie *E. Coli* sur la gélose MCA, donc on dit que le produit est conforme.

II.2.2 FLAZOL® comprimé pelliculé 500mg

II.2.2.1 Procédé de fabrication

Les différentes étapes de fabrication de FLAZOL® 500mg sont résumées dans le l’organigramme suivant :

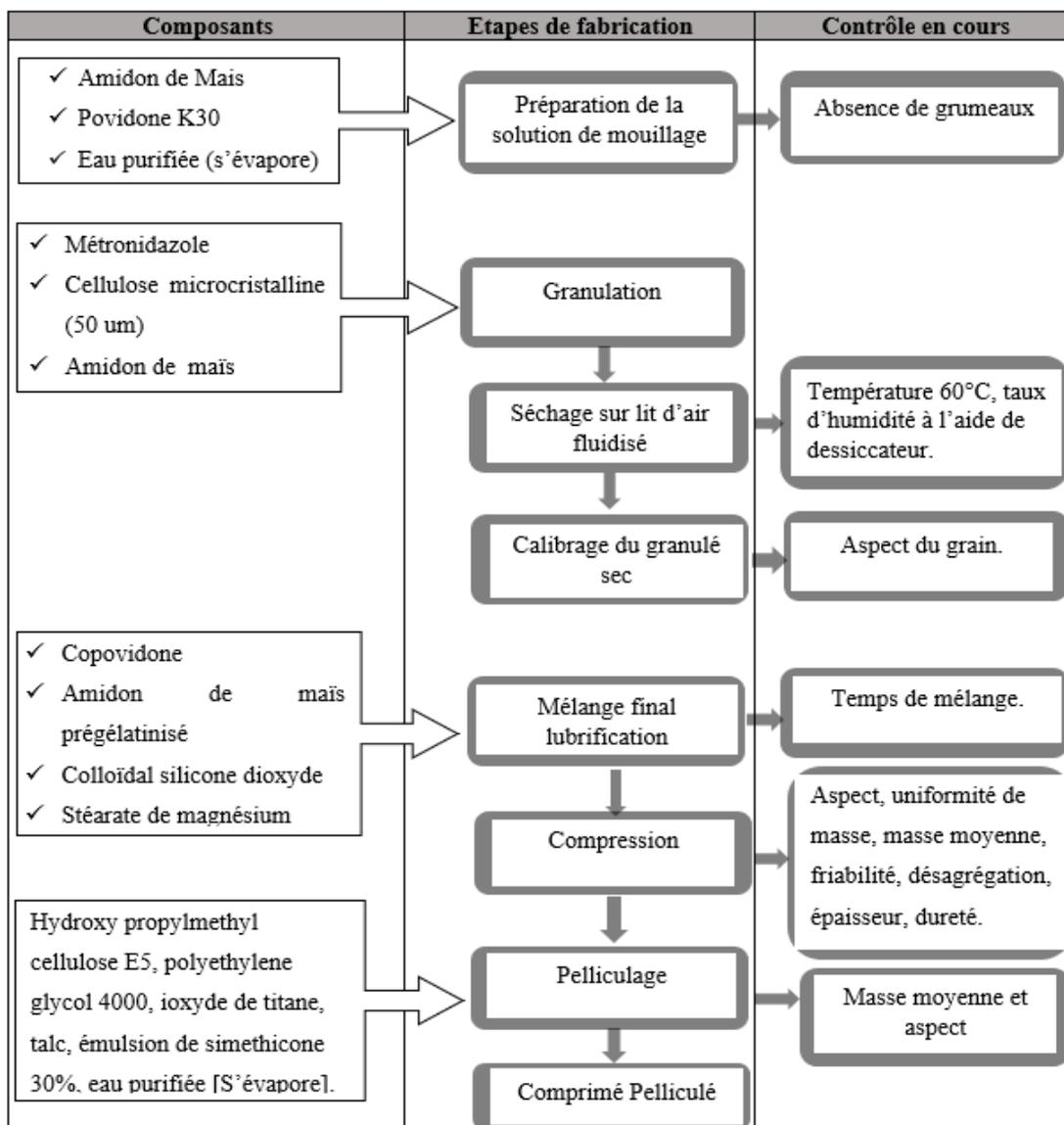


Figure 6 : Procédé de fabrication deFLAZOL®500 mg au niveau d’unité EL KENDI (Dossier pharmaceutique, 2024).

II.2.2.2 Conditionnement

Cette étape de fabrication comprend deux sous étapes :

• Conditionnement primaire

Cette phase consiste a conditionné les comprimés semi- ouvre en blisters, dans le but d’isoler une seule dose de traitement. Cet emballage est composé de PVC/PVDC film

transparent et chaque blister doit être marqué par numéro de lot / PER. Cette opération est réalisée par un appareil appelé blistereuse.

Le test effectuée dans cette étape est le **test d'étanchéité**, a pour objectif de contrôler la pénétration de l'air et de l'eau à l'intérieur de blisters.

#### ❖ Mode opératoire

Dans un dessiccateur en verre, qui contient une solution de bleu méthylène (1g/l), on place 08 blisters en effectuant une pression avec une pompe à vide à manomètre, pendant 5min. Le test est répété pour toutes les unités, et à chaque opération de bistrage : début, milieu et fin.

#### • Conditionnement secondaire :

- ❖ **Mise en étuis** : la vérification que chaque étui comporte deux blisters de 10 comprimés, une vignette et une notice.
- ❖ **Encartonnage** : les cartons présents ont la capacité de porter un nombre suffisant d'étuis, et chaque carton doit être étiqueter par une étiquette de confirmation.

### II.2.2.3 Echantillonnage

L'échantillon prélevé doit être effectué dans des conditions d'asepsie rigoureuses pour éviter toute source de contamination. 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.

### II.2.2.4 Contrôle qualité

#### II.2.2.4.1 Contrôle physicochimique de produit fini

##### A. Tests physique (pharmaco-technique)

##### ➤ Détermination des caractères organoleptiques

##### ❖ Mode opératoire

On prélève environ 20 comprimés au hasard puis on observe la couleur, la forme et le diamètre des comprimés.

##### ➤ Poids moyen

##### ❖ Mode opératoire

A l'aide d'une balance précise, on effectue la pesée sur 20 comprimés à la fois, ensuite on calcule le poids moyen.

- Equation :

$$PM = Pt / 20$$

Avec : **PM** : poids moyen.

**Pt** : poids total des comprimés.

- **Limite d'acceptation** : [633 mg – 724 mg].

➤ **Épaisseur des comprimés**

❖ **Mode opératoire**

On prélève 20 comprimés au hasard et on mesure leur épaisseur à l'aide d'un pied à coulisse numérique. Les valeurs doivent se situer dans la limite spécifiée dans le cahier des charges.

- **Limite d'acceptation** : [4.8 mm – 5.7 mm].

➤ **Identification**

- **Par HPLC**

❖ **Mode opératoire**

Le temps de rétention du pic de métronidazole dans le chromatogramme se fait par HPLC dans les mêmes conditions et même mode opératoire qui on va utiliser après pour déterminer le dosage de ce dernier.

➤ **Perte au séchage**

Ce test est repose sur la mesure de la quantité d'eau dans un échantillon lorsque l'échantillon est séché dans des conditions spécifiées.

❖ **Mode opératoire**

On détermine le poids d'un flacon propre, sec et vide, avec son bouchon, qui a préalablement séché à 60° sous vide pendant 30 minutes.

A l'aide d'un mortier et d'un pilon, on réduire rapidement 5 comprimés en poudre fine, puis on transfère environ 1.0 – 2.0 g de la poudre de comprimés dans le flacon séché et on remettre son bouchon, ensuite on le pèse.

On enlève le bouchon et on place l'ensemble dans une étuve à 105° pendant 2 heures.

Après 2 heures, on ferme rapidement le flacon et on le laisse refroidir jusqu'à ce qu'elle atteigne le niveau de la température ambiante dans un dessiccateur.

Après le refroidissement, on détermine le poids de l'échantillon séché, de la bouteille et du bouchon.

Le pourcentage de la perte à la dessiccation est calculé par la formule suivante :

- Equation :

$$LOD (\%) = \frac{(W1 - W2)}{W - WTARE} \times 100$$

Avec :

**W 1** : Poids de flacon et du bouchon avant séchage, en (g).

**W 2** : Poids de flacon, du bouchon, et l'échantillon après séchage, en (g).

$W_{TARE}$  : Poids de flacon séché et vides (poids à vide) en g.

$W$  : point de l'échantillon en g.

- **Limite d'acceptation** : pas plus de 4.0 %.

## B. Tests chimique

### ➤ Dosage par HPLC

#### ❖ Mode opératoire

#### Préparation des solutions d'HPLC

##### ➤ Préparation de la phase mobile.

On mélange 800 ml d'eau avec 200 ml de méthanol. Ensuite ce mélange est filtré puis dégazer.

##### ➤ Préparation de la solution de standard.

On pèse avec précision environ 50 mg de Métronidazole et on va le transférer dans une fiole jaugée de 100 ml, puis on dissoudre et on ajuste avec la phase mobile, puis on mélange bien la solution obtenue. Deux préparations sont réalisées appelé S1, S2.

##### ➤ Préparation de la solution de l'échantillon.

On transfère dans une fiole jaugée de 500 ml 10 comprimés, entiers qui, lorsqu'ils sont dilués avec du méthanol, on obtient une solution dont la concentration est d'environ 10 mg/ml.

On ajoute du méthanol et on agite mécaniquement à l'aide d'une sonicateur pendant 30 minutes ou jusqu'à ce que les comprimés soient désintégrés.

Après 30 min, on ajuste le volume avec méthanol et on laisse la solution repose jusqu'à ce que les particules insolubles soient éliminées.

Dilution : On transfère 5,0 ml du la solution précédente dans une fiole jaugée de 100 ml et on ajuste le volume avec la phase mobile et on mélange bien la solution obtenue. filtrer sur filtre nylon 0,45  $\mu\text{m}$ . Deux préparations sont réalisés appelé T1, T2.

Les vials remplies avec les différentes solutions préparées ont été placées par ordre dans le carrousel d'HPLC.

#### • Conditions chromatographie :

- Colonne : L7 : (4,6 mm x 15 em) ; 5 $\mu\text{m}$  ou équivalent.
- Longueur d'onde : 254 nm
- Débit : 1,0 ml/minute
- Colonne de température : 30°C.
- Volume d'injection : 10  $\mu\text{l}$

- L'écart type relatif pour cinq injections répétées de solutions étalons ne doit pas dépasser 2,0 %.

• **Calcul**

Calcule le pourcentage de la quantité marquée de Métronidazole dans l'échantillon à l'aide de la formule suivante :

Equation :

$$\% = \frac{Au \times Dfu \times MBRF \times F \times M \times f \times 100}{Wu \times DFs \times LC}$$

$$RF = \frac{Ws \times P}{As \times 100}$$

$$MBRF = \frac{RF1 + RF2}{2}$$

- **Limite d'acceptation** : [90,0%-110,0%].

➤ **Dissolution**

Pour ce test on utilise la spectrophotométrie UV-Visible

**La spectrophotométrie UV-Visible**

✓ **Principe**

Est une méthode analytique à la fois quantitative et qualitative qui consiste à mesurer l'absorbance d'une substance chimique en solution limpide dans le domaine ultraviolet (UV), allant de 185 à 380 nm environ, et visible (VIS), allant de 380 à 800 nm. Elle est basée sur la loi de Beer-Lambert qui indique que l'absorbance d'une solution est proportionnelle à sa concentration de l'échantillon (**Ben Bouabdellah and Saidi, 2017**).

Cette méthode d'analyse est intéressante car elle permet de travailler sur de faible quantité de substance, de manière non destructrice vis-à-vis de l'échantillon.

❖ **Mode opératoire**

- Milieu : 0.IN acide chlorhydrique; 900ml.
- Appareil : Basket, 100 tr/min.
- Durée : 60 minutes.
- Température : 37 +0,5 °C.

**Préparation du milieu** : dilué 85ml de l'acide chlorhydrique dans 10000ml d'eau.

**Préparation des solutions de spectrophotométrie UV-Visible**

➤ **Préparation de la solution de standard.**

On pèse avec précision environ 55.55 mg de Métronidazole et on va le transférer dans une fiole jaugée de 100 ml, puis on dissout et on ajuste avec le medium, puis on mélange bien la solution obtenu.

Dilution : on transfère 2 ml de la solution précédant dans une fiole jaugée de 100 ml et on complète avec le medium, puis on mélange bien la solution obtenu. Deux préparation sont réalisés appelé S1, S2.

➤ **Préparation des échantillons.**

On pèse individuellement 6 comprimés puis on place un comprimé dans chaque vase du dissolvent contenant 900 ml de medium de dissolution à une température de 37°C (pendant 60 minutes). Après 60 minutes, on prélève environ 10 ml de chaque vase à l'aide d'un seringage et on les met dans des flacons.

Dilution : on transfère 2,0 ml de la solution de chaque flacon dans une fiole jaugée de 100,0 ml et on complète avec du medium, puis filtrer sur filtre nylon 0,45 µm. Deux préparation sont réalisés appelé T1, T2.

### Procédure

La solution de l'échantillon et la solution de standard sont examinées par la spectrophotométrie dans des cuves de 1 cm, et dans la gamme spectrale de 278. On utilise l'acide chlorhydrique dilué (1 pour 100) comme blanc.

On lance l'analyse par le système informatique, ensuite on compare les spectres obtenus simultanément pour la solution à tester et la solution de standard.

Calcul :

La même formule décrite en haut pour calculer le dosage est répétée pour le test de dissolution.

- **Limite d'acceptation** : Pas moins que 90% de la quantité indiquée de métronidazole benzoate est dissous en 60 min.

➤ **Uniformité de masse**

Assurer que la répartition de chaque dose unitaire dans un échantillon d'une forme pharmaceutique est uniforme et conforme à la limite d'acceptation.

❖ **Mode opératoire**

- A l'aide d'une balance précise, on pèse individuellement 10 comprimés prélevés au hasard du lot contrôlé.
- On transfère chaque comprimé dans une fiole jaugée 50 ml et ajuster avec le méthanol (la même préparation décrit en haut pour le dosage).

- A partir du résultat du poids des comprimés et du dosage obtenu, on calcule la teneur en métronidazole selon la méthode de dosage dans chacun des dix comprimés, en supposant une distribution homogène de l'ingrédient actif.

- Calcul VA

- Equation :

$$AV = \frac{M \cdot \bar{X}}{K \cdot S}$$

Avec :

**X** : Moyenne du contenu individuel exprimée en pourcentage de l'allégation de l'étiquette

**K** : 2.4

**S** : Ecart-type de l'échantillon

**M** : Valeur de référence

1. Si :  $98.5 \leq X \leq 101.5$     **M**=X

2. Si :  $X < 98.5$                 **M**= 98.5

3. Si :  $X > 101.5$                **M**= 101.5

#### ➤ Test d'impureté

##### ❖ Mode opératoire

La même préparation décrit en haut pour le dosage est répétée pour le test d'impureté.

##### • Limite d'acceptation :

- Toute impureté individuelle : pas plus de 1.0%.
- Impuretés totales : pas plus de 2.0%.

#### II.2.2.4.2 Contrôle microbiologique

##### ❖ Mode opératoire :

##### ✓ Préparation de l'échantillon :

On prélève 10 g (16Cp) du produit FLAZOL comprimé à partir des 3 unités d'un même lot, ensuite on les diluer dans 90ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium à pH 7 avec du tween 80.

On homogénéise pour obtenir « solution **A1** », c'est la dilution 1/10 ( $10^{-1}$ ).

On effectue une deuxième dilution au 1/10 à partir de la première dilution dans la même solution tampon pour obtenir la dilution 1/100 « solution **A2** », selon le Tableau IV décrit en haut pour la préparation de l'échantillon par dilution.

##### ✓ Préparation de témoin

Le même protocole utilisé en haut pour la suspension buvable afin de confirmé que les milieux utilisés (pH7, TSA, SDA) étaient bien stériles est répété pour le comprimé pelliculé.

**A. Evaluation quantitative****A. 1. Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)**

A l'aide d'une pipette graduée stérile, on prélève 1 ml de la solution **A<sub>2</sub>** et on l'ensemencer sur la surface du biote de pétrie contenant la gélose TSA. Ensuite incubé à 30 – 35°C pendant 3-5 jours. Après l'incubation, les résultats obtenus sont exprimés comme suit:

- Le nombre de colonies sur la plaque TSA est enregistré comme DGAT en UFC/g.
- S'il n'y a pas de croissance sur l'une des membranes, le DGAT est enregistré comme  $< 10^3$  UFC/g. Pour cela on dit que le produit est considéré conforme.

**A. 2. Dénombrement des levures et moisissures totaux (DLMT)**

A l'aide d'une pipette graduée stérile, on prélève 1 ml de la solution **A<sub>1</sub>** et on l'ensemencer sur la surface du biote de pétrie contenant la gélose SDA. Ensuite incubé à 20-25°C pendant 5-7 jours. Après l'incubation, les résultats obtenus sont exprimés comme suit:

- Le nombre de colonies sur la plaque TSA est enregistré comme DLMT en UFC/g.
- S'il n'y a pas de croissance sur l'une des membranes, le DLMT est enregistré comme  $< 10^2$  UFC/g. Pour cela on dit que le produit est considéré conforme.

**B. Evaluation qualitative****B. 1. Recherche de germe spécifique E. coli :**

Le même protocole utilisé en haut pour FLAZOL suspension buvable. Les résultats obtenus doivent être comme suit:

L'absence totale de colonie *E. Coli* sur la gélose MCA, donc on dit que le produit est conforme.

# CHAPITRE III.

## Résultats et Discussion

**CHAPITRE III. Résultats et Discussion**

Tous les résultats présentés dans ce chapitre ont été comparés avec les normes en vigueur de la Ph. Eur et dont les textes définissent des exigences de qualités générales ou spécifiques auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques qui composent les médicaments.

**III.1 FLAZOL® suspension buvable 125mg /5ml**

**III.1.1 Contrôle de produit semi-fini en cours de fabrication**

**III.1.1.1 Résultat du contrôle chimique**

➤ **Test de dosage été effectué par laboratoire de contrôle qualité**

Les résultats de test dosage de produit semi-fini « FLAZOL® » pour les 3 prélèvements sont présentés dans le tableau suivant selon la méthodologie recommandée par la **Ph. Eur 2024**.

**Tableau V** : Résultats de test dosage de produit semi-fini « FLAZOL® » pour les 3 prélèvements.

Test	Prélèvements	Résultats	Normes Ph.Eur	Conformité
Dosage par HPLC	Haut	<b>Métronidazole benzoate :</b> 99,60%	90.0% à 110.0%.	Conforme aux spécifications décrites dans la <b>Ph.Eur 2024</b>
		<b>Méthylparabène :</b> 0,083%	0.064% à 0.096%.	
		<b>Propylparabène :</b> 0,018%	0.016% à 0.024%.	
	Milieu	<b>Métronidazole benzoate :</b> 102,47%	90.0% à 110.0%.	
		<b>Méthylparabène :</b> 0,083%	0.064% à 0.096%.	
		<b>Propylparabène :</b> 0,018%	0.016% à 0.024%.	
	Bas	<b>Métronidazole benzoate :</b> 98,49%	90.0% à 110.0%.	
		<b>Méthylparabène :</b> 0,082%	0.064% à 0.096%.	
		<b>Propylparabène :</b> 0,018%	0.016% à 0.024%.	

D’après le tableau, on observe que la quantité du PA et les deux conservateurs sont uniforme pour les 3 prélèvements (Haut, Milieu et Bas), confirmant ainsi que la suspension est homogène et conforme aux normes requises pour le conditionnement.

III.1.1.2 Résultat du contrôle en cours de conditionnement

Tests effectués en cours de la production

A. Le résultat de test d'étanchéité en cours de conditionnement primaire

- On observe que le papier est propre et sec, donc c'est conforme.

B. Le résultat de test visuel en cours de conditionnement secondaire

- La présence d'une étiquette sur chaque flacon a été confirmée, ce qui correspond aux exigences de conformité.

- La vérification a validé la conformité des étuis, car chacun contenait les éléments essentiels : un flacon, une vignette et une notice.

III.1.2 Contrôle du Produit fini

III.1.2.1 Résultat du contrôle physico-chimique

Les résultats présentés dans le tableau VI sont issus du contrôle physico-chimique du produit fini FLAZOL® sous forme de suspension buvable, effectuée conformément à la méthodologie recommandée par la Pharmacopée Européenne.

**Tableau VI :** Résultats du contrôle physico-chimique produit fini FLAZOL® sous forme de suspension buvable.

Tests	Résultats	Normes Ph.Eur	Conformité
<b>A. Tests physique (pharmaco-technique)</b>			
Caractères organoleptiques	Suspension blanche à blanc cassé à l'odeur fruitée (banane).	Suspension blanche à blanc cassé à l'odeur fruitée (banane).	Conforme aux spécifications décrites dans la <b>Ph.Eur 2024</b>
Identification	Identique ou proche du temps de rétention de la solution standard <b>RT<sub>PA</sub></b> = 5.339 ; <b>RT<sub>MPe</sub></b> =3.130 ; <b>RT<sub>PPe</sub></b> = 7.646.	<b>RT<sub>PA</sub></b> = 5.338 ; <b>RT<sub>MPe</sub></b> =3.128 ; <b>RT<sub>PPe</sub></b> = 7.646	
pH	5,9	5,0 à 7,0	
Densité	1.211548	1.2188 à 1.888.	
Volume délivré	Volume moyen : 120, 8 ml	120 ml à 122 ml.	
	Volume individuels : <b>Min</b> = 120 ml <b>Max</b> = 122 ml	114 ml à 122 ml.	

**Tableau VI :** Résultats du contrôle physico-chimique produit fini FLAZOL<sup>®</sup> sous forme de suspension buvable (suite).

Tests	Résultats	Normes Ph.Eur	Conformité
<b>B. Tests chimique</b>			
Uniformité de masse des doses délivrées	AV= 2,5	AV ≤ 15,0 %	Conforme aux spécifications décrites dans la <b>Ph.Eur 2024.</b>
Dosage par HPLC (%)	<b>Métronidazole benzoate :</b> 98,5 %	90.0% à 110.0%.	
	<b>Méthylparabène :</b> 0,082 %	0.064% à 0.096%.	
	<b>Propylparabène :</b> 0,018 %	0.016% à 0.024%.	
Dissolution (%)	Min= 91 % Max= 98 %	NLT 80 % de la quantité indiquée de métronidazole benzoate est dissous en 45 min.	
Impureté (%)	<b>Métronidazole :</b> 0,1 %.	NMT : 0,1 %.	
	<b>Impuretés inconnue individuelle :</b> 0,10 %.	NMT : 0,10 %.	
	<b>Impuretés totales :</b> 0,2 %.	NMT : 0,2 %.	

Les données de la détermination des caractères organoleptiques du produit fini FLAZOL<sup>®</sup> sous forme de suspension buvable indique que notre suspension est homogène, de couleur blanche à blanc cassé et d'odeur fruitée (banane). Ces caractéristiques correspondent exactement aux critères définis dans le dossier pharmaceutique interne de l'entreprise EL KENDI (Monographie interne d'EL KENDI). Cette qualité satisfaisante résulte de la conformité des matières premières entrant dans la composition de ce médicament.

Les résultats du test d'identification par HPLC, présentés sous forme des chromatogrammes, montrent que le temps de rétention du pic principal de la solution de l'échantillon est très proche à celui de la solution standard. Cela confirme l'identité du principe actif et des deux conservateurs (**Annexe 03**).

Le pH mesuré de notre échantillon (**5.9**) ainsi que sa densité (**D=1,21**) se situent dans l'intervalle des normes exigées par le dossier pharmaceutique interne déclarant ainsi le lot

conforme. De plus, les résultats de l'uniformité de masse des 10 doses analysées se trouvent dans les intervalles établis par le dossier pharmaceutique interne (AV=2,5), confirmant que chaque gobelet doseur contient la même unité de prise.

Le métronidazole benzoate, le methylparaben et le propylparaben ont été dosés par HPLC dans le produit fini afin de confirmer leur présence et de déterminer leur quantité en pourcentage, en comparaison avec les normes en vigueur. Les résultats obtenus révèlent que la concentration du PA et celle des deux conservateurs dans l'échantillon se situent dans les limites d'acceptation exigées par la Pharmacopée Européenne, garantissant ainsi l'effet thérapeutique escompté et assurant la stabilité de la suspension(Annexe 03).

En outre, les résultats obtenus lors du test de dissolution montrent que le produit est conforme aux normes du dossier pharmaceutique interne. Cela signifie que les six échantillons contenant la suspension médicamenteuse liquide assurent une bonne libération du principe actif au niveau gastrique (Annexe 03).

Les résultats du test d'impureté indiquent que les taux obtenus sont inférieurs aux seuils limites tolérés : 0,1 pour le métronidazole, 0,10 pour chaque impureté inconnue individuelle et 0,2 pour les impuretés totales. Cela nous permet d'affirmer qu'il n'y a pas de dégradation du principe actif. Par conséquent, ce médicament répond aux normes d'acceptation décrites par la pharmacopée européenne.

### III.1.2.2 Résultats du contrôle microbiologique

Les résultats du contrôle microbiologique du produit fini FLAZOL® sous forme de suspension buvable sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau VII : Résultats attendus du contrôle microbiologique du produit fini FLAZOL® sous forme de suspension buvable.**

Germes	Témoin	Résultats	Normes PE	Conformité
<b>A. Evaluation quantitative</b>				Conformes aux spécifications décrites dans la <b>Ph. Eur 2024.</b>
Germes aérobies totaux (UFC/ml)	00	<10	10 <sup>2</sup>	
levures et moisissures totaux (UFC/ml)	00	<10	10	
<b>B. Evaluation qualitative</b>				
Germes spécifiques ( <i>E.coli</i> )	Absence		Absence	

Les résultats du contrôle témoin (en absence du produit) montrent l'absence totale des colonies dans les deux milieux TSA et SDA, cela confirme que le test a été effectué dans des conditions de stérilité et que les milieux utilisés (pH7, TSA, SDA) étaient bien stériles.

Pour les échantillons, nous constatons une absence totale de germe aérobies viables totaux ainsi que des levures et moisissures pour les différentes dilutions de produits. Le résultat est exprimé comme <10 UFC/ml de produit.

La lecture des biotes MCA après incubation à 35°C pendant 24 heures montre qu'aucune colonie rose fushia n'est apparue. Cela signifie l'absence totale d'*E.coli* dans un 1 ml du produit FLAZOL® attestant ainsi la qualité, la sécurité et l'innocuité de la préparation. L'absence de ce germe reflète le respect des bonnes pratiques d'hygiène (pas de contamination fécale).

**III.2 FLAZOL® comprimé pelliculé 500 mg**

**III.2.1 Contrôle de produit semi-fini en cours de fabrication**

**III.2.1.1 Résultat du contrôle physique**

• **Tests effectués par production**

Les résultats du contrôle physico-chimique du produit semi-fini « FLAZOL® », effectuée selon la méthodologie recommandée par la Pharmacopée Européenne, sont présentés dans le tableau VIII.

**Tableau VIII :** Résultats du produit semi-fini FLAZOL® sous forme de comprimé pelliculé en cours de fabrication.

<b>Etapes de fabrication</b>	<b>Tests</b>	<b>Résultats</b>	<b>Normes Ph.Eur</b>	<b>Conformité</b>
Granulation	Humidité	2,5 %.	2 à 3 % (105°C).	Conforme aux spécifications décrites dans la <b>Ph. Eur 2024</b>
Compression	Aspect (20cps)	comprimés blanc à blanc cassé ronds, convexe avec une barre de sécabilité, sans collage sans défauts visuels, sans ébrèchements.	comprimés blanc à blanc cassé ronds, convexe avec une barre de sécabilité, sans collage sans défauts visuels, sans ébrèchements.	
	Epaisseur (10cps)	<b>Min</b> = 3,7 mm <b>Max</b> = 5,4 mm	≤6,00mm	

**Tableau VIII** : Résultats du produit semi-fini FLAZOL<sup>®</sup> sous forme de comprimé pelliculé en cours de fabrication (suite).

Etapes de fabrication	Tests	Résultats	Normes Ph.Eur	Conformité
Compression	Dureté (10cps)	<b>Min=</b> 101 N <b>Max=</b> 121 N	60N à 150N.	Conforme aux spécifications décrites dans la <b>Ph. Eur 2024</b>
	Uniformité de masse (20cps)	665mg	632-715mg	
	Friabilité (10cps)	0.31 %.	≤ 1,04 %.	
	Désagrégation (6cps)	<b>Min=</b> 6,30 min	≤ 15minutes	
Pelliculage	Aspect	Comprimés blanc, convexe, une barre de sécabilité, sans défauts visuels sans ébrèchement, sans collage ni décalotage	Comprimés blanc, convexe, une barre de sécabilité, sans défauts visuels sans ébrèchement, sans collage ni décalotage	
	Masse moyenne (20cps)	13.4g	12.76-14.40 g	

Le résultat de test d'humidité est déterminé par un dessiccateur à 105°C afin d'évaluer le taux d'humidité dans les matières premières en cours de séchage. Nos résultats montrent que le produit est conforme aux normes exigées par le dossier pharmaceutique interne, assurant ainsi une bonne compression et une durabilité optimale.

Le résultat de l'analyse visuelle des 20 comprimés, montre que les comprimés ont une couleur blanche à blanc cassé ronds, convexe avec une barre de sécabilité, sans collage, sans défauts visuels et sans ébrèchements. Donc, le produit est conforme.

Le résultat de l'épaisseur des 10 comprimés, ainsi que sa dureté, on observe que la valeur maximale et minimale se situe dans l'intervalle recommandé et ne dépasse pas la norme établie par le dossier pharmaceutique interne, ce qui signifie que le réglage de la machine de compression a été bien fait. De plus, les résultats de l'uniformité de masse des 20 comprimés

analysés se trouvent dans les intervalles établies par le dossier pharmaceutique interne, ce qui confirme la bonne homogénéité des mélanges et la bonne répartition de ces derniers en unités de prises en cours de compression.

La friabilité est exprimée par un pourcentage de perte par rapport à la masse. D'après les résultats obtenus on remarque que la friabilité est inférieure à 1,04%, ce qui rassure la résistance en cas d'un choc mécanique lors de pelliculage, de transport, et de conditionnement.

Le temps de désagréation est 6 min et 30 secs (norme  $\leq 15$  min), ce qui signifie que ces comprimés ont un bon délitement au niveau gastrique.

Ces résultats sont acceptables par rapport à la masse moyenne, l'épaisseur, la dureté et la friabilité qui joue un rôle important dans le temps de désintégration parce que la dissolution du comprimé d'une masse M dans l'eau à température  $T^{\circ}37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  dépend de la conformité de tous ces paramètres. Donc on peut conclure que les comprimés pelliculés sont bien préparés et requises pour le conditionnement.

### **III.2.1.2 Résultat du contrôle en cours de conditionnement**

#### **A. Le résultat de test d'étanchéité en cours de conditionnement primaire**

On n'observe aucune pénétration de la solution bleue de méthylène, les comprimés restent blancs donc l'étanchéité est conforme.

#### **B. Le résultat de test visuel en cours de conditionnement secondaire**

- La présence d'un numéro de lot et d'une date de péremption sur chaque blister a été confirmée, attestant ainsi de la conformité du produit.
- Le contenu de chaque étui a été vérifié et s'est avéré conforme, comprenant un flacon, une vignette et une notice.

### **III.2.2 Contrôle du Produit fini**

#### **III.2.2.1 Résultat du contrôle physico-chimique**

Les résultats du contrôle physico-chimique du produit fini FLAZOL<sup>®</sup> sous forme de comprimé pelliculé sont présentés dans le tableau **IX**.

Tableau IX : Résultats du produit fini FLAZOL<sup>®</sup> sous forme de suspension buvable.

Tests	Résultats	Normes Ph.Eur	Conformité
<b>A. Tests physique (pharmaco-technique)</b>			
Caractères organoleptiques	comprimés blancs ronds de 12,5 mm, biconvexes, pelliculés, avec une barre de sécabilité d'une côté et lisse de l'autre.	comprimés blancs ronds de 12,5 mm, biconvexes, pelliculés, avec une barre de sécabilité d'une côté et lisse de l'autre.	Conforme aux spécifications décrites dans la <b>Ph.Eur 2024.</b>
Identification	Identique ou proche du temps de rétention de la solution standard <b>RT<sub>PA</sub> = 5,848.</b>	<b>RT<sub>PA</sub> = 5,849.</b>	
Perte au séchage	3,4 %	≤ 4	
poids moyen	658	633 mg-724 mg.	
Epaisseur	<b>Min= 5,1</b> <b>Max= 5,5</b>	4,8 à 5,7	
<b>B. Tests chimique</b>			
Dosage de métronidazole par HPLC (%)	99,2 %.	90,0 %-110,0 %.	Conforme aux spécifications décrites dans la <b>Ph.Eur 2024.</b>
Dissolution par UV (%)	<b>Min= 93 %</b> <b>Max= 98 %</b>	NLT 85% de la quantité indiquée de métronidazole est dissous en 60 min.	
Uniformité de masse	<b>AV=2,0</b>	<b>AV ≤ 15.0 %</b>	
Impureté par HPLC (%)	<b>Impuretés inconnue individuelle : Non-déecté</b>	NMT 1,0%	
	<b>Impuretés totales : Non-déecté</b>	NMT 2,0%	

Les résultats de la détermination des caractères organoleptiques du produit fini FLAZOL<sup>®</sup> sous forme de comprimé pelliculé montre qu'il s'agit de comprimés blancs ronds de 12,5 mm,

biconvexes, pelliculés, avec une barre de sécabilité d'une côté et lisse de l'autre. Donc l'apparence est identique aux critères prescrits par le dossier pharmaceutique interne de l'entreprise EL KENDI.

Le poids moyen est **658mg**, cette valeur est située dans l'intervalle des normes exigées par le dossier pharmaceutique interne [633 mg – 724 mg] et de ce fait déclaré conforme.

Les résultats de l'épaisseur des 20 comprimés montrent que la valeur maximale et minimale se situe dans l'intervalle recommandé [4.8 mm – 5.7 mm] ; ce qui signifie que le lot analysé est conforme.

Le résultat du test d'identification par HPLC indique que le temps de rétention du pic principal de la solution de l'échantillon est très proche à celui de la solution standard, ce qui confirme l'identité du principe actif (**Annexe 03**).

L'étude de la perte au séchage permet de mesurer la totalité d'eau dans le produit sans toucher sa structure, le résultat obtenu est inférieur au limite recommandée par la Pharmacopée Européenne et témoignent d'une bonne déshydratation. Donc, on peut déduire que le produit est bien séché au cours de la fabrication.

Le métronidazole est dosé par HPLC dans le produit fini afin de mettre en évidence sa présence et de déterminer sa quantité en pourcentage, en comparaison avec les normes en vigueur. Les résultats obtenus révèlent que la dose du PA de l'échantillon se situe dans la limite d'acceptation exigée par la Pharmacopée Européenne pour obtenir l'effet thérapeutique escompté (**Annexe 03**).

Le test de dissolution vise à évaluer la capacité de comprimé à libérer le PA dans des conditions bien définies. Nos résultats montrent que le produit est conforme aux normes du dossier pharmaceutique interne, ce qui signifie que les six comprimés ont une bonne libération du PA au niveau gastrique.

Les résultats de l'uniformité de masse des comprimés analysés se trouvent dans les intervalles établies par le dossier pharmaceutique interne, ce qui confirme la bonne homogénéité des mélanges et la bonne répartition de ces derniers en unités de prises au cours de fabrication.

Les résultats de test d'impureté indiquent que le produit ne contient pas d'impureté, ce qui nous permet de certifier que il n'y a pas une dégradation du principe actif ou autre substance.

#### **III.2.2.2 Résultats du contrôle microbiologique**

Les résultats du contrôle microbiologique du produit fini FLAZOL® sous forme de comprimé pelliculé sont représentés dans le tableau X.

**Tableau X** : Résultats attendus du contrôle microbiologique du produit fini FLAZOL® sous forme de comprimé pelliculé.

Germes	Témoin	Résultats	Normes Ph.Eur	Conformité
<b>A. Evaluation quantitative</b>				Conformes aux spécifications décrites dans la <b>Ph.Eur 2024</b>
Germes aérobies totaux (UFC/g)	00	<10	10 <sup>3</sup>	
levures et moisissures totaux (UFC/g)	00	<10	10 <sup>2</sup>	
<b>B. Evaluation qualitative</b>				
Germes spécifiques ( <i>E.coli</i> )	Absence		Absence	

Les résultats du contrôle témoin (en absence du produit) montrent l'absence totale des colonies dans les deux milieux TSA et SDA, cela conforme que le test a été effectué dans des conditions de stérilité et que les milieux utilisés (pH7, TSA, SDA) étaient bien stériles.

Pour les échantillons, nous constatons une absence totale de germe aérobies viables totaux ainsi que des levures et moisissures pour les différentes dilutions de produits. Donc, on déduit que les résultats sont conformes aux normes préconisées par la Pharmacopée Européenne.

La lecture des boîtes MCA après incubation à 35°C pendant 24 heures montre qu'aucune colonie rose fushia n'est apparue. Cela signifie l'absence totale d'*E.coli* dans un 1 ml du produit fini FLAZOL®. Cela témoigne la qualité de médicament et le respect de bonne pratique d'hygiène.

L'ensemble des analyses physico-chimiques et microbiologiques permet de mettre en évidence que le produit fini de FLAZOL® sous forme de suspension buvable et comprimé pelliculé ont une qualité physico-chimique et microbiologique satisfaisante et prêt à la commercialisation, cela témoigne la qualité de médicament ainsi que celle de matières premières, la qualification du personnel et le respect des bonnes pratiques de fabrication.

# CONCLUSION

### **Conclusion**

Le médicament exige une attention particulière tout au long de son cycle de vie, de la production à l'utilisation, en raison de sa sensibilité et de sa fragilité. Afin de garantir sa sécurité, il est crucial de mettre en place des mesures préventives strictes. Grâce à notre expérience à EL KINDI, nous avons pu évaluer et mettre en œuvre les techniques essentielles pour vérifier la qualité physico-chimique et microbiologique des médicaments, en mettant l'accent sur le FLAZOL®; commercialisé sous forme de suspension buvable et comprimé pelliculé. Les tests ont été effectués en respectant les recommandations de la pharmacopée européenne et les directives internes du dossier pharmaceutique.

La bonne qualité physico-chimique du produit semi-fini et fini démontre le respect des normes rigoureuses de la pharmacopée européenne 2024. Cela témoigne à la fois la qualité des matières premières employées et la maîtrise des procédés de fabrication du produit final. Grâce à la conformité à ces normes, il est assuré que le produit final est stable et performant.

Concernant la bonne qualité microbiologique du produit fini, elle est traduite par l'absence des bactéries et germes viables ainsi que les bactéries pathogènes, ce qui témoigne d'une hygiène parfaite lors de sa production. . Grâce à ce contrôle strict, le médicament est sûr d'être dépourvu de toute contamination microbienne, ce qui réduit le risque d'infection pour les patients.

Tous les résultats des contrôles effectués permettent de conclure que le produit est d'une qualité satisfaisante, garantissant ainsi son innocuité pour la santé des utilisateurs.

Référence

Bibliographique

## *Référence Bibliographique*

- A

**Aiache, J.M., Beyssac, E., Cardot, J.M., Hoffart, V., Renoux, R. (2008).** Initiation à la connaissance du médicament (5<sup>ème</sup> éd). Elsevier Masson. Pp : 12.

**Aleeve, G.N., Zhuravleva, M.V., Khafiz'yanova, R.K. (2009)** .The role of excipients in determining the pharmaceutical and therapeutic properties of medicinal agents. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 43,230-234.

**Ankri, J. (1999).** Médicament et santé publique. *Actualité et dossier en santé publique*, n°27.

**Ayachi, N. (2022).** Les formes pharmaceutiques liquides destinées à la voie orale. *Cours Pharmaciegalénique*, 2022.

- B

**Bassett, A., Addington, D., Cook, P., Dickson, R., Goldberg, J., Honer, W., Kopala, L., Malla, A., Campbell, D. (1998).** Canadian clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry-revue canadienne de Psychiatrie*, 43, 25s-40s.

**Ben Bouabdellah, A., Saidi, M (2017).** Validation du médicament venlafaxine par la méthode d'analyse UV visible par des calculs statistiques. Mémoire, Université M'HAMED BOUGARA-BOUMERDES, Algérie.

**Bnamara, H., Bensouilah, MA et Bouchama, N. (2017).** L'Agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) et la réglementation des dispositifs médicaux en Algérie. Dans *Actes du 1er colloque international sur la réglementation des dispositifs médicaux* (pp. 12-17).

**Bonnet P.A. (2007).** Contrôle de qualité des médicaments, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Saint-Denis, France.

**Bouchard, J. (2009).** Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, Enjeux, défis et applications. Les Presses de l'Université Laval, Canada.

**Boukli, H. (2011).** « Étude de positionnement de médicament générique en Algérie » ; Edition; 2011 ; P 5

**Boulangier, T. (2014).** Module de pharmacie galénique « Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration », 24 septembre 2014.

- C

**Champe, C.P., Harvey, A.R., Mycek, J.M. (2000).** *Pharmacology*, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia. 2<sup>ème</sup> édition, P 04- 16.

**Chast, F. (2016).** Les médicaments en 100 questions.

**Choual, I. (2016).** Les PME dans le marché algérien du médicament, état des lieux et perspectives. Revue de « Recherche Economique » de l'Université de Blida 2 – Numéro 14 (juin 2016). Page (34-58). Pp : 38.

**Cline, R. R. (2007).** Pharmaceutical Economics and Policy. American Journal of Pharmaceutical Education, 71(3), 59.

**Collin D. Freeman, Neil E. Klutman, Kenneth C. Lamp. (1997).** Metronidazole: A Therapeutic Review and Update. Review article drugs 1997 nov; 54 (5): 679-708

**Colomb, F. (2010).** HPLC principe et appareillage. France : académie de Rouen.

- D

**Deeb, S. (2008).** Contribution méthodologique à la maîtrise conjointe de la qualité d'un produit et de ses processus de production par une modélisation des concepts qualité (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy I).

**Dossier pharmaceutique. (2024).** Groupe EL-KENDI, fiche pharmaceutique.

**Dubreuil, A. (2013).** Dossier Eau pharmaceutique une matière première clé. Industrie pharma, 108.

- G

**Ghout, T. (2015).** Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle : [Thèse d'exercice], Université Toulouse III Paul Sabatier, Faculté de Science Pharmaceutique ,2015.

**Girre, A-C. (2020).** « La gestion qualité des matières premières a usage pharmaceutique sur un site de Production ». Thèse d'exercice pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie Université Clermont auvergne.

**Gnetilini, M., Danis, M., Richard-Lenoble, D., Caumes, É., Bégué, P., Touze, J- É., Kerouédan, D. (2012).** « Médecine tropicale » Lavoisier Paris, (6<sup>ème</sup> éd) Np : 1307, Pp : 154.

**Guide des bonnes pratiques de fabrication, (2022).** Ministère de l'Industrie pharmaceutique, Rrpubliquer Algérienne Démocratique et Populaire.

- H

**Heinz, L., Klaus, M. 2003.** Atlas de poche de pharmacologie. 3ème édition. France. Flammarion SA.

**Helali, A. (1994).** “Pharmacologie fondamentale et clinique à l’usage de étudiants en médecine“, éditions nouvelles.

**Hernández Ceruelos, A., Romero-Quezada, L.C., RuvalcabaLedezma, J.C., López Contreras, L. (2019).** Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019; 23: 397-401.

**Houghton, G W., Hundt, H K L., Muller, F.O., Templeton, R. (1982).** A comparison of the pharmacokinetics of metronidazole in man after oral administration of single doses of benzoylmetronidazole and metronidazole. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1982 Aug; 14(2):201–206.

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

- **K**

**Kahaliw, W., Ashenef, A. (2013).** Comparative quality evaluation of some metronidazole tablets and metronidazole benzoate oral suspensions available in retail outlets of addisababa, Ethiopia. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2013, Vol. 4, Issue 4.

- **L**

**Lamp, K.C., Freeman, C.D., Klutman, N.E., Lacy, M.K. (1999).** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clinical Pharmacokinetics*, 1999; 36(5): 353-373.

**Landry, Y. (2013).** Initiation à la connaissance du médicament –UE6 : paces, Dunod, Paris.

**Le Hir, A. (2004).** Pharmacie Galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Collection Abrégés de Pharmacie, Masson, 8ème édition, Paris, p :402.

**Le Hir, A., Chaumeil, J.C., Brossard, D. (2009).** Pharmacie galénique, bonne pratiques de fabrication médicaments (9<sup>ème</sup> éd). Elsevier Masson SAS. Np : 382, Pp : 2-10-36.

**Lehmann A, Hofsäss M, Dressman J. (2018).** Differences in drug quality between South Africa and Germany. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, [online] 70(10):1301-1314. doi:10.1111/jphp.12985

**Lehmann, A., Katerere, D., Dressman, J. (2018).** Drug Quality in South Africa: A Field Test. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, [online] 107(10), p.2720-2730.

**Lloyd, J. U. (1911).** **Drugs and medicines of the American Indians.** Bulletin of the Lloyd Library of Botany, Pharmacy and Drug Technology, 17(1-2), 1-384.

**Löfmark, S., Edlund, C., Nord, C-E. (2010).** Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. *Journal Article*, 2010, Pages S16–S23.

- **M**

**Martinez, V., Caumes, E. (2001).** Metronidazole. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2001; 128(8-9): 903-909.

**Moulin, M., Coquerel, A. (2002).** Connaissance et pratique de fabrication 2<sup>ème</sup> éd. Elsevier Masson, Np 89, Pp : 11-12, 2002.

- **N**

**National Center for Biotechnology Information. (2024).** PubChem Compound Summary for CID 4173, Metronidazole, Retrieved June 25, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metronidazole>

**National Center for Biotechnology Information. (2024).** PubChem Compound Summary for CID 83213, Metronidazole benzoate, Retrieved June 25, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metronidazole-Benzoate>

- **O**

**Ofoefule, S.I., Ibezim, E.C., Esimone, O.C., Pepple, M.N., Njoku, C.N., Orisakwe, E.O. (2004).** Bioavailability of metronidazole in rabbits after administration of a rectal suppository. American Journal of Therapeutics, 2004; 11(3): 190-193.

**Organisation Mondiale de la santé, (2003).** « Médicament générique ».

**Organisation Mondiale de la santé, (2006).** Supplementary guidelines on good manufacturing practices (GMP): Validation. WHO, Geneva, 3-38.

**Orphee, Z. (2008).** Contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendue en République de Guinée cas de la ville de Conakry. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Ghinia. Pp : 42.

- **P**

**Pharmacopée Européenne (2017).** (10<sup>ème</sup> éd) conseil de l'Europe.

- **R**

**Ragued, H., Guerch, A. (2019).** Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12.5mg au cours de la validation du procédé de fabrication. Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté médecine. Université de Saad Dahleb Blida. Pp : 11.

**Ralph, E.D. (1983).** Clinical pharmacokinetics of metronidazole. Clinical Pharmacokinetics, 8(1): 43-62.

**Rossetto, Y. (1998).** Pharmacotechnie industrielle, Phi 41 IMT Editions Tours, p : 524.

- S

**Scriban, R. (1999)** .Biotechnologie Tec & Doc. 5<sup>ème</sup> Edition, Paris, page : 927.

**Sekis, M., Shibata, H., Imai, K., Ohnishi, E. (2009)**. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metronidazole in cats and dogs. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 32(4), 381-386.

**Sengupta, P., Chatterjee, B., Tekade, R. K. (2018)**. Current regulatory requirements and practical approaches for stability analysis of pharmaceutical products: A comprehensive review. International Journal of Pharmaceutics, 543(1), 328-344.

- W

**Wiam, D. (2013)**. Projet fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'ingénieur en chimie industrielle : études des interactions physico-chimiques des bétabloquants avec les excipients. Université de Carthage.

- Y

**Yanallah. (2020)**. Les suspensions cours de 3<sup>ème</sup> année pharmacie galénique.

**Yves L. 2010**. Initiation à la connaissance du médicament. 2<sup>ème</sup> édition. Paris. EdisciencesDunod DI.

# Annexes

### Annexes 01. Présentation sur l'entreprise d'accueil

MS Pharma est une société pharmaceutique basée en Jordanie qui fabrique et commercialise une large gamme de produits médicamenteuses génériques et biotechnologiques y compris cardiovasculaire, CNS, respiratoire et oncologie sur plusieurs marchés stratégiques dans la région Moyen-Orient, Turquie, et appelé MELA. MS Pharma réunit EL KENDI en Algérie.

EL KENDI (nommée selon le philosophe arabe El-Kindi) est une entreprise pharmaceutique privée d'origine jordanienne créée en 2007, et se situe dans la zone activité El boustane, commune de Rahmania-Alger. EL KENDI est le premier laboratoire algérien privé avec investissement direct étranger à se lancer dans la production locale de médicaments en procès complet, figure 7.



**Figure 7 :** L'entreprise EL KENDI ms pharma

Elle fabrique actuellement plus de 192 produits pour les maladies chroniques, de ce fait elle couvre environ 30% des besoins algériens en médicaments pour les maladies chronique, ce qui fait d'elle l'un des tops leaders du marché algérien. L'entreprise fabrique toutes sortes de produits à savoir : les produits sous forme sèche (comprimés, gélule.....), les produits sous forme liquides (sirop, suspension....), et les produits sous forme semi-liquide (pommade, crème, gel...). Elle produit plus de 140 millions de boites par an, figure 8.



**Figure 8 :** Quelques médicaments fabriqués au sein de laboratoire EL KENDI

## Annexe 02. Matériel non biologique

### 1. Matériel, MP et AC utilisés pour la fabrication

#### • FLAZOL<sup>®</sup> suspension buvable 125mg /5ml :

Matériel	Matières premières	AC
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuve de préparation 5000L OLSA, Station de transferts,</li> <li>- Cuve de primixé,</li> <li>- Cuve de yenchén,</li> <li>- Pompe vide fut,</li> <li>- Fut en inox,</li> <li>- Fouet ou spatule en inox,</li> <li>- Filtre en inox,</li> <li>- Cuve de stockage 5000L OLSA,</li> <li>- Data logger,</li> <li>- Jauges de pression différentielle,</li> <li>- Dessiccateur.</li> </ul>	<p><b>PA:</b> Métronidazole benzoate poudre micronisée.</p> <p><b>-E:</b> Conservateur (prolyparabén, méthylparabén),</p> <p><b>Potentiel zêta</b> (chlorure de sodium, saccharine sodique, Benzoate de sodium), saccharose,</p> <p>Solution de sorbitol 70%,</p> <p>Povidone k30,</p> <p>Carboxyméthyl cellulose sodique,</p> <p>Aerosil 200,</p> <p>Crémophore RH40,</p> <p>Emulsion de siméthicon 30%,</p> <p>Arome liquide Banane,</p> <p>Eau purifiée.</p>	<p>Flacon,</p> <p>Etui,</p> <p>Vignette,</p> <p>Notice,</p> <p>Cartons.</p>

- **FLAZOL® comprimé pelliculé 500mg**

Matériel	Matières premières	AC
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mélange granulateur yenchen équipé d'un calibreur avec une ouverture de 14 mm,</li> <li>- Sécheur lit d'air fluidisé yenchen,</li> <li>- Tamiseur yenchen équipé d'une toile de 30 mesh,</li> <li>- Fut en inox avec couvercle,</li> <li>- Dessiccateur,</li> <li>- Balance industrielle,</li> <li>- Data logger,</li> <li>- Mélangeur,</li> <li>- Fette compacting,</li> <li>- Respiratoire,</li> <li>- Balance,</li> <li>- Duromètres,</li> <li>- Désintégrateur,</li> <li>- Friabilité mètre,</li> <li>- Densitomètre,</li> <li>- Jauges de pression différentielle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-PA : Métronidazole</li> <li>-E :</li> <li>- Amidon de Mais,</li> <li>- Povidone K30,</li> <li>- Cellulose microcristalline,</li> <li>- Copovidone,</li> <li>- Amidon de maïs,</li> <li>- Colloïdal silicone dioxyde,</li> <li>- Stéarate de magnésium,</li> <li>- Hydroxy propyl methyl cellulose,</li> <li>- Polyethylene glycol 4000,</li> <li>- Dioxyde de titane,</li> <li>- Talc,</li> <li>- Emulsion de simethicone,</li> <li>- Eau purifiée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bobines d'aluminium PVC/PVDC film transparent,</li> <li>- Etais,</li> <li>- Blisters,</li> <li>- Vignette,</li> <li>- Notices.</li> <li>- Cartons.</li> </ul>

## 2. Appareil, matériel et réactifs utilisés pour le contrôle physico-chimique

- **Appareil**



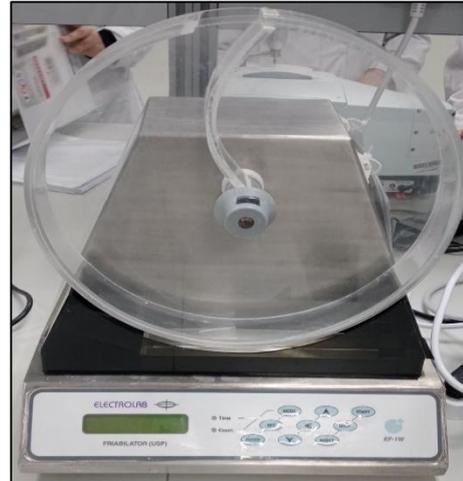
*Balance de précision*



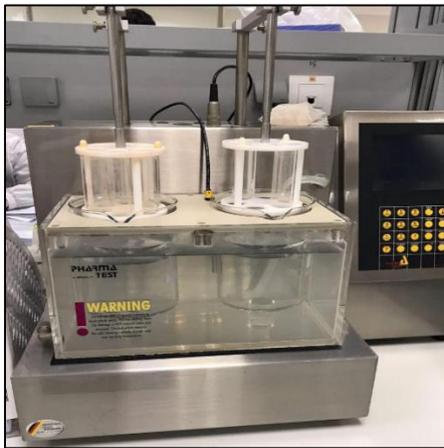
*Dessiccateur*



*Etuve*



*Friabilité mètre*



*Désintégreur (test de désagrégation)*



*Spectrophotométrie UV-visible*



*Sonicateur*



*Détermination du pH par pH-  
mètre suspension*



*Centrifugeuse*



*Filtration*



*Dissolu-test*



*Appareil de chromatographie liquide à haute performance*  
**HPLC**

• **Matériel et réactifs**

Matériel	Réactifs
<p>Bécher,</p> <p>Cuves d'UV,</p> <p>Eprouvette graduée de 200 ml,</p> <p>Filtre nylon 0,45 µm,</p> <p>Fioles jaugées de 25 ml, 50 ml, 100 ml, 250 ml, 10 ml, 500 ml,</p> <p>Flacon avec son bouchon,</p> <p>Gobelet doseur de 15 ml,</p> <p>Pied à coulisse numérique,</p> <p>Pipettes en verre graduées de 5 ml, 2 ml,</p> <p>Seringues,</p> <p>Tubes à essais,</p> <p>Tubes de centrifugeuses,</p> <p>Vials de 1 ml,</p> <p>Vortex,</p> <p>Spatule en inox,</p> <p>Papier aluminium.</p>	<p>Acétate d'ammonium,</p> <p>Acétone,</p> <p>Acide chlorhydrique dilué (1 dans 100),</p> <p>Acide perchlorique 0,1 M,</p> <p>Chlorure de méthylène,</p> <p>Chlorure de sodium,</p> <p>Eau purifié,</p> <p>Méthanol,</p> <p>Tampon 01 à pH = 04 ; Tampon 02 à pH = 07 ; Tampon 03 à pH = 09.</p>

### 3. Matériel et appareil utilisé pour le contrôle microbiologique



*Hotte à flux laminaire et la rampe de filtration à multi postes en inox*



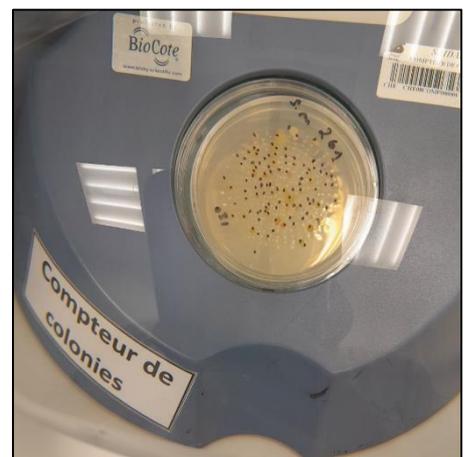
*Milieu de culture*



*Incubateur*



*Bec benzène*



*Compteur de colonies*



*Pince stérilisable en acier  
inoxydable*



*Pipette graduée stérile*

### Annexe 03. Résultats

➤ **Résultats pour le contrôle physico-chimique du produit fini**

✓ **FLAZOL® suspension buvable 125mg /5ml**

**1. Calcul de densité**

$$D = \frac{B - C}{A} = \frac{51,3867 - 21,6980}{25} = 1,211548$$

**2. Calcul le volume moyen obtenu à partir des 10 flacons**

$$Mm = \sum_{10}^1 \frac{Vi}{10} = \frac{122 + 121 + 121 + 120 + 120 + 121 + 120 + 120 + 122 + 121}{10} = 120,8$$

**3. Calcul du dosage**

- Calcul le pourcentage de la quantité marquée de Métronidazole benzoate

a. Calcul de Facteur de réponse pour standard 1

$$RF1 = \frac{Ws \times P}{As \times 100} = \frac{200 \times 98,8}{530511 \times 100} = 3,724710703 \times 10^{-4}$$

b. Calcul de Facteur de réponse pour standard 2

$$RF2 = \frac{Ws \times P}{As \times 100} = \frac{200 \times 98,8}{521438,5 \times 100} = 3,789516885 \times 10^{-4}$$

c. Calcul de Facteur de réponse moyen.

$$MBRF = \frac{RF1 + RF2}{2} = \frac{3,724710703 \times 10^{-4} + 3,789516885 \times 10^{-4}}{2} = 7,43943 \times 10^{-5}$$

D. Calcul le pourcentage de la quantité marquée de Métronidazole benzoate

$$\text{contenu (\%)} = \frac{Au \times Dfu \times MBRF \times F \times M \times f \times 100}{Wu \times DFs \times LC}$$

$\text{contenu (\%)} = \frac{2689366 \times 1000 \times 7,43943 \times 10^{-5} \times 1 \times 1,214625 \times 1 \times 100}{6118,1 \times 25000 \times 0,0402} = 98,48537$
---

- Les calculs utilisés pour déterminé le dosage de méthylparaben et propylparaben.

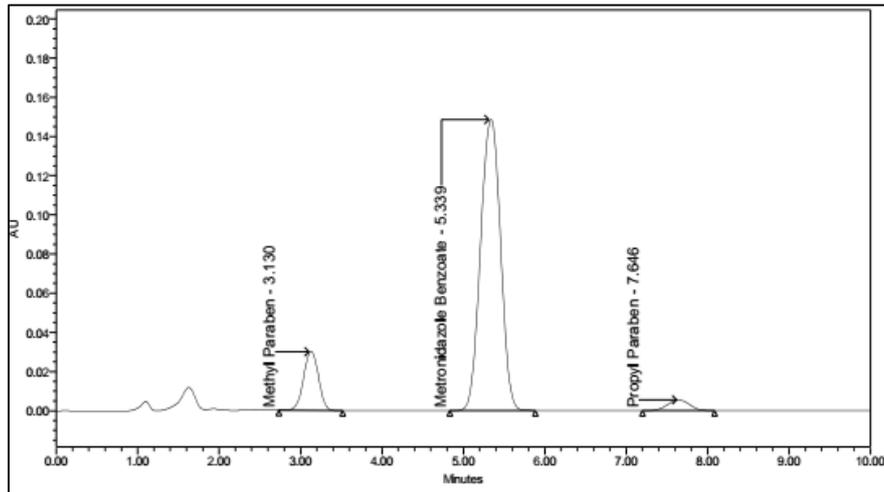
#### 4. Calcul de l'uniformité de masse des doses délivrées

- Calcul AV

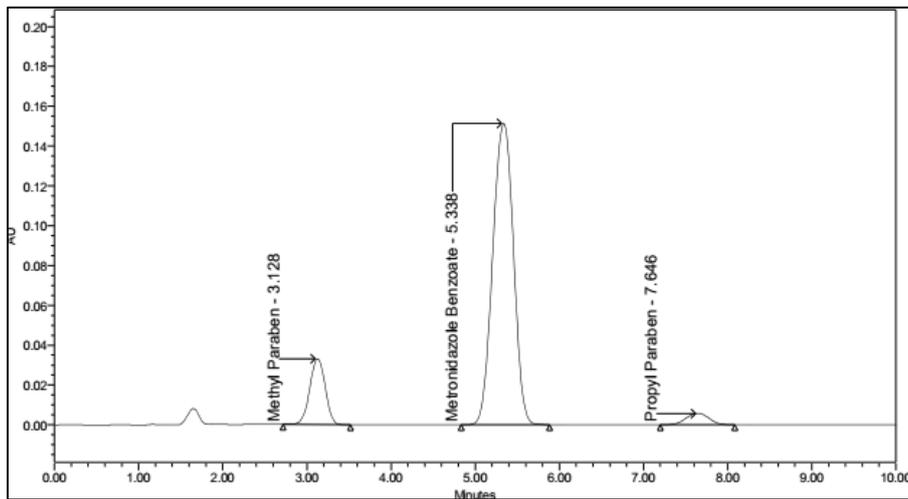
$$98.5 \leq X \leq 101.5 \quad M=X$$

$$AV = |M - \bar{X}| / (K.S) = |98,5 - 98,5| + (2,5 \times 1,041666667) = 2,5$$

✓ Résultats du dosage du produit fini par HPLC (les chromatogrammes)

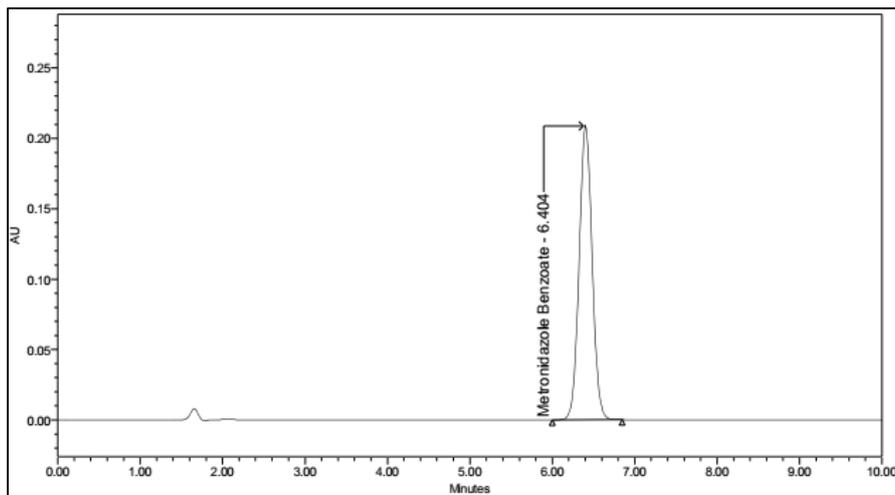


**Figure 9** : Chromatogramme de la solution de la solution de standard

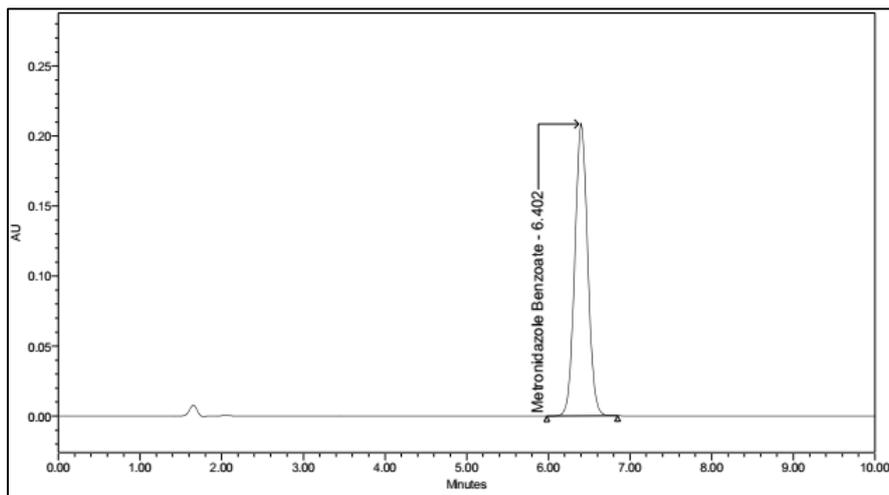


**Figure 10** : Chromatogramme de la solution de la solution de l'échantillon

✓ Résultats du test de dissolution du produit fini par HPLC (les chromatogrammes)



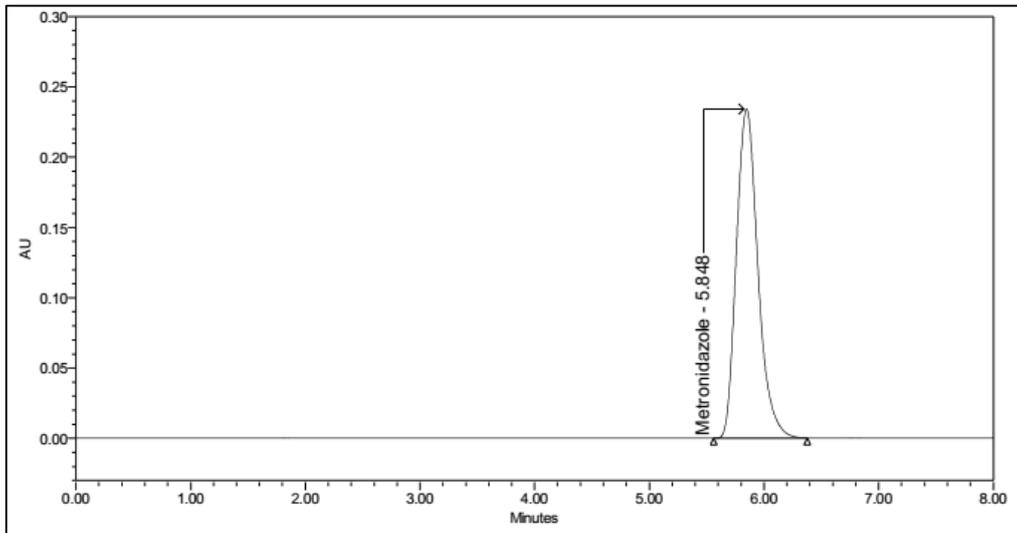
**Figure 11** : Chromatogramme de la solution de la solution de standard



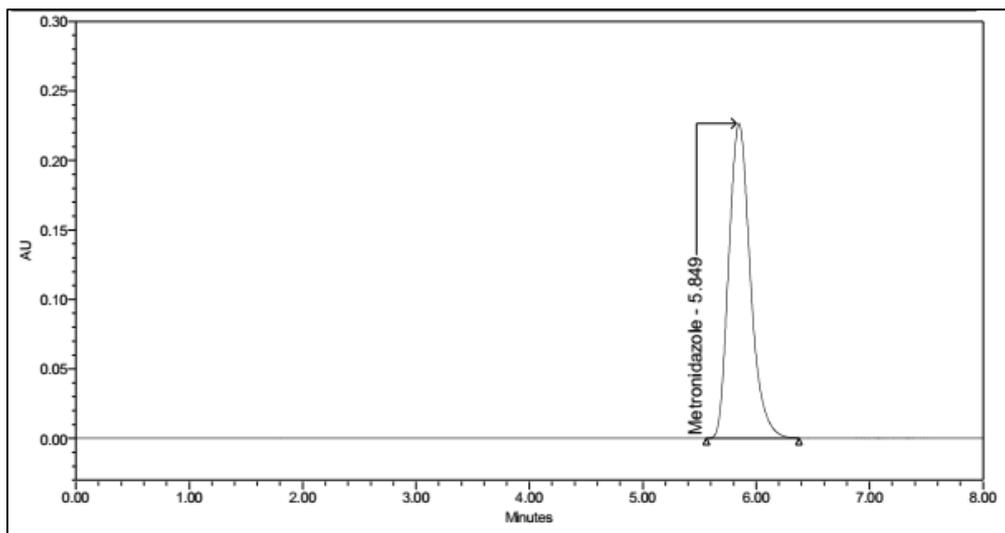
**Figure 12** : Chromatogramme de la solution de la solution de l'échantillon

✓ FLAZOL<sup>®</sup> comprimé pelliculé 500 mg

✓ Résultats du dosage du produit fini par HPLC (les chromatogrammes)



**Figure 13 :** Chromatogramme de la solution de la solution de standard



**Figure 14 :** Chromatogramme de la solution de la solution de l'échantillon