

Faculté des Sciences
Département de Biologie

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de master II en biotechnologie microbienne

Thème

***Contrôle de qualité d'un médicament non
obligatoirement stérile : cas de comprimé
« HISTAGAN 2 mg »***

Présenté par :

M^{elle} AIT AHMED Noura

M^{elle} AMIRI Razika

M^{elle} BOUDOUR Malia

Soutenu le 30 /06/2016

Devant le jury :

M ^{me} HALOUANE.F.....	M.C. A (U.M.B.B)	Présidente
M ^{me} DJADIA.....	AR-TSA (U.M.B.B)	Examinatrice
D ^r BOUZID.M.....	M.C. B (U.M.B.B)	Promoteur
M ^r . NOUIAS. S	C.D. L (SAIDAL)	Co-promoteur

Année universitaire 2015-2016

REMERCIEMENTS

Nos remerciements s'adressent en premier lieu au DIEU, qu'a mis dans notre chemin les bonnes personnes et nous a confié aux bonnes mains.

En seconde et avec pleine de gratitude nous tenons à remercier notre encadreur Dr Bouzid pour ses précieuses conseils et son aide.

Nous tenons à remercier également Mr Nouas. S, M^{me} Abib. K et M^{me} Sabrina pour leurs bonnes explications, qu'ils ont éclairé le chemin de recherche.

Nos vifs remerciements pour vous les membres du jury pour votre intérêt en acceptant d'examiner notre travail.

Présidente : M^{me} HALOUANE .F

Examinatrice : M^{me} DJADIA

Enfin, nos chaleureux remerciements refusent d'oublier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin et « de façon trop spéciale Fadi, Khalil et Djamel », qui nous ont poussés à affronter les obstacles afin de réaliser ce travail.

Dédicace

Je dédie ce travail

A ma chère mère qu'à jamais cessé de me soutenir dans le bien comme dans le mal, maman que dieu te protège et prolonge ta vie car vous êtes la lumière qui éclaire mon chemin et la flamme de mon cœur.

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde mon papi.

A mes chers frères : Saïd et Hakim et mes chères sœurs : Fadila, Razika, Malika et Farida et a vous ma petite ange et la sourire de ma vie hanona que vos souhaits les plus fous se réalisent.

Au Person qui conte très cher pour moi et qu'était toujours a mes cotés à tout instant.

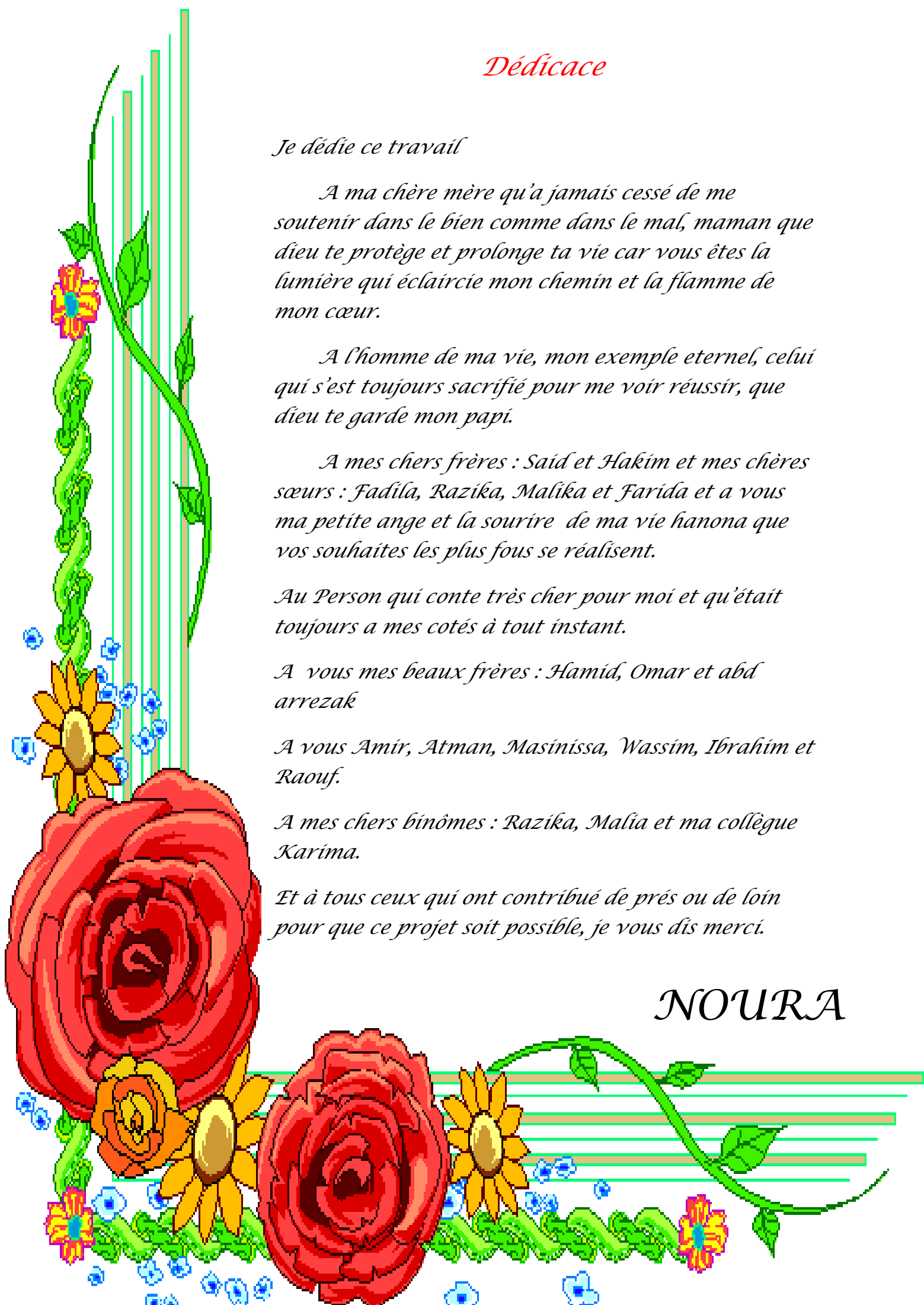
A vous mes beaux frères : Hamid, Omar et abd arrezak

A vous Amir, Atman, Masinissa, Wassim, Ibrahim et Raouf.

A mes chers binômes : Razika, Malia et ma collègue Karima.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

NOURA



Dédicace

Je dédie ce travail :

*À celle qui a attendu avec patience les fruits de sa
bonne éducation **Ma Chère Mère** qui m'a donnée
tout son amour pour reprendre mes études.*

*À la mémoire de **mon père** qui nous a quitté voilà six
ans. « Que la terre vous soit légère et que DIEU
vous accueille à son paradis ».*

*À mes chers frères : Merezak, Mohamed et Rabah qui
mon encouragé à aller de l'avant.*

À mes sœurs : Malika, Djamila et Cherifa

À mes belles sœurs : Samira et Leïla

À mon futur mari et tout sa famille

*À vous les neveux et les nièces de ma famille, de façon
trop spécial Rafik, Randa et Ahmed*

À mes chers binômes : Noura et Malia

*À tous mes amies et spécialement : Narimane et
Sabrina*

RAZIKA



Dédicace

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédie mon travail :

A mon père, que la terre vous soit légère et que dieu vous accueille à son paradis

A ma chère Yama, vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et bien-être, ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A mon très cher dada, c'est l'homme de ma vie et la lumière de mon chemin qui m'a oublié que je suis orpheline et m'a donné tout sa vie pour moi son toi je ne pourrais arriver jusqu'au bout. Que dieu vous garde afin que votre regard puisse suivre ma destinée.

A ma très chère Mama, tu me donner la vie et le courage pour réussir tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je te porte.

A mes deux chers frères : Zouhir et Hakim, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous, vous êtes mes fidèles accompagnant dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.

Au personnel qui conte très cher pour moi et qui est toujours à mes côtés.

À mes chères copines qui sont des vraies sœurs pour moi : Imane, Noura, Razika et Karima.

Et à tout ma famille spécialement ma tante Fatima et ces filles : Khadija, Fatrouz, Soumia et Razika qui conte beaucoup pour moi sont des sœurs à moi.

MALIA



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

CHAPITRE I

I. LE MEDICAMENT	2
I.1 INTRODUCTION	2
I.2 COMPOSITION D'UN MEDICAMENT	2
I.2.1 Principe actif.....	2
I.2.2 L'excipient.....	4
I.3 METHODE DE CONSERVATION DES MEDICAMENTS.....	4
I.4 CAUSES D'ALTERATION DES MEDICAMENTS	5
I.5 DENOMINATION DES MEDICAMENTS	5
I.6 LES VOIES D'ADMINISTRATION	6
I.7 ETAPES DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT.....	7
II. FORME COMPRIME.....	8
II.1 DEFINITION	8
II.2 AVANTAGES DE LA FORME PHARMACEUTIQUE	8
II.3 INCONVENIENTS.....	8
II.4 PREPARATION DE LA POUDRE A COMPRIMER	9
II.5 LES EXCIPIENT POUR COMPRIMES.....	9
III. LES ANTIHISTAMINIQUES.....	11
III.1 DEFINITION.....	11
III.2 LES DIFFERENTS TYPES D'ANTIHISTAMINIQUES	12
IV. HISTAGAN 2 MG	13
IV.1 DEFINITION.....	13
IV.2 DENOMINATIONS COMMERCIALES.....	13
IV.3 EFFET ANTIHISTAMINIQUE.....	14
IV.4 EFFET ANTI CHOLINERGIQUE	15
IV.5 LES COMPOSANTS DU L'HISTAGAN 2MG	15
IV.5.1 Principe actif : dexchlorphéniramine maléate.....	16
IV.5.2 Excipient	17
IV.6 LA SYNTHÈSE	18

<i>IV.7 DIAGRAMME DE FABRICATION DE L 'HISTAGAN 2 MG.....</i>	<i>19</i>
<i>IV.8 CONTROLE QUALITE.....</i>	<i>21</i>
<i>Contrôles microbiologiques et toxicologiques de produit fini</i>	<i>22</i>
<i>Contrôles physicochimiques.....</i>	<i>23</i>

CHAPITRE II

PRESENTATION DE LA SOCIETE.....	24
SITE DE PRODUCTION DE GDC	24
ORGANIGRAMME DE L'USINE DE GDC.....	25
INTRODUCTION.....	26
I. CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUES	26
I.1 APPAIRAGES ET MATERIAUX	26
I.2 LES REACTIFS UTILISES	27
I.3 LES ANALYSES REALISEES.....	28
I.3.1 Dexchlorphéniramine maléate	28
I.3.1.1 Caractérisations	28
I.3.1.2 Identification	28
3.2 Amidon de maïs.....	33
3.2.1 Caractérisation	33
3.2.2 Identification	34
3.3 Produit fini d'HISTAGAN 2mg.....	35
3.3.1 Contrôle macroscopique	35
3.3.2 Mesure du poids moyen.....	35
3.3.3 Détermination de l'uniformité de masse	36
3.3.4 Test de friabilité	37
3.3.5 Temps de délitement.....	38
3.3.6 le taux de dissolution	38
3.3.7 L'identification de principe actif	39
II. CONTROLE PHARMACO-TOXICOLOGIQUE.....	41

I. TEST D'INNOCUITE	41
A. BUT	41
B. APPAREILLAGE ET MATERIAUX	41
C. REACTIFS	41
D. PRINCIPE	41
D. PROTOCOLE.....	42
III. CONTROLE MICROBIOLOGIQUE.....	43
III.1 MATERIELS ET METHODES.....	43
a. Matériels utilisée.....	43
b. Les milieux utilisés.....	43
c. Méthodes.....	45
III.2 RECHERCHE DES GERMES PATHOGENES.....	45
III.2.1 Recherche d'Escherichia coli	45
III.2.2 Recherche des salmonelles	46
III.2.3 Recherche des staphylococcus aureus.....	47
III.2.4 Recherche des Entérobactéries.....	48
III.3 LA RECHERCHE DE BACTERIES VIABLES TOTALES ET DES LEVURES ET DES MOISSURES	48
III.3.1 Dénombrement des levures et moisissures.....	48
III.3.2 Dénombrement des germes viables totaux.....	49

CHAPITRE III

INTRODUCTION.....	50
I. RESULTATS DE CONTROLE PHYSICO CHIMIQUES DE PA	50
I.1 RESULTATS DES CARACTERES ORGANOLEPTIQUES	50
I.2 RESULTATS D'IDENTIFICATION PAR SPECTROPHOTOMETRIE D'ABSORPTION DANS L'INFRAROUGE.....	51
I.3 RESULTATS DE PH.....	52
I.4 LE POUVOIR ROTATOIRE SPECIFIQUE	53
I.5 RESULTAT DE LA RECHERCHE DES METAUX LOURDS.....	54
I.6 RESULTAT DE LA PERTE A LA DESSICCATION.....	54

II. RESULTATS DE CONTROLE PHYSICO CHIMIQUES D'AMIDON DE MAÏS	55
II.1 RESULTATS DES CARACTERES ORGANOLEPTIQUES	55
II.2 RESULTAT DE PH D'AMIDON DE MAÏS	55
II.3 RESULTAT DE LA RECHERCHE D'ELEMENTS ETRANGERS.....	56
II.4 RESULTAT DE PERTE A LA DESSICCATION	56
III. RESULTATS DE CONTROLE PHYSICO CHIMIQUES DE PRODUIT FINI	57
III.1 RÉSULTAT D'ASPECT D'HISTAGAN 2 MG	57
III.2 RESULTAT DE L'IDENTIFICATION DE PA.....	57
III.3 RESULTAT DE L'IDENTIFICATION DE POIDS MOYEN.....	58
III.4 RESULTAT D'UNIFORMITE DE MASSE	58
III.5 RESULTAT DE TEMPS DE DESAGREGATION (DELITEMENT)	59
III.6 RESULTAT DE TAUX DE FIABILITE.....	59
III.7 RESULTAT DE TAUX DE DISSOLUTION	60
IV. RESULTATS DE CONTROLE TOXICOLOGIQUE DE PRODUIT FINI	61
V. RESULTATS DES CONTROLES MICROBIOLOGIQUES DE PRODUIT FINI	62
V.1. RESULTATS DE DENOMBREMENT DES BACTERIES VIABLES TOTAUX SUR AGAR CASO	62
V.2. RESULTATS DE DENOMBREMENT DES LEVURES ET DES MOISSURES SUR AGAR SABOURAUD.....	63
V.3 RESULTATS DE DENOMBREMENT DE SALMONELLA SUR AGAR XLD.....	64
V.4 RESULTATS DE DENOMBREMENT D'E. COLI SUR AGAR MACCONKEY	65
V.5 RESULTATS DE DENOMBREMENT DE S. AUREUS SUR AGAR VOGEL.....	66
DISCUSSION GENERALE	67
CONCLUSION.....	69

La liste des abréviations

Abs : absence

Ac : anticorps

AMM : autorisation de mise sur le marché

Cl⁻ : chlorure

Cst : constant

DCI : dénomination commune internationale

DGAT : Dénombrement des germes aérobies viables totaux

DMLT : Dénombrement des moisissures et levures totaux

E. coli : Escherichia coli

EXP : exemple

g : gramme

GDC : gué de Constantine

g/l : gramme par litre

H : heur

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance

ISO : organisation internationale des systèmes.

Min : minute

Mg : milligramme

ml : millilitre

NB : remarque

OMS : l'organisation mondiale de santé

PA : principe actif

Pb : plomb

PCA : pharmacie centrale d'Alger

Pd : pendant

PE : Norme de pharmacopée européenne

Pe : poids de dexchlorphéniramine

Pf : poids finale

PH : potentiel d'hydrogène

Pv : poids vide

R : pure

S.aureus : staphylococcus aureus

Ufc : unité de formation des colonies

Ve : volume d'essai

Vt : volume témoin

VRBG : Glucosée Biliée au Cristal et au Rouge Neutre

XLD : agar au Xylose, à la Lysine et au désoxycholate

% : pourcentage

La liste des figures

Figure I.1 : Les voies d'administration des médicaments.....	06
Figure I.2 : Les différentes étapes de développement d'un médicament.....	07
Figure I.3 : La forme d'emballage de l'HISTAGAN 2mg.....	13
Figure I.4 : Le mécanisme d'action de la réaction allergique.....	14
Figure I.5 : Mode d'action d'histamine et anti histamine.....	15
Figure I.6 : La poudre de dexchlorphéniramine.....	16
Figure I.7 : La structure chimique de dexchlorphéniramine.....	16
Figure I.8 : Structure chimique de l'amidon de maïs.....	17
Figure I.9 : Poudre de l'amidon de maïs.....	18
Figure I.10 : Diagramme de fabrication et points de contrôle de l'HISTAGAN 2 mg.....	19
Figure I.11 : Protocole de contrôle microbiologique et toxicologique.....	22
Figure I.12 : Le protocole de contrôle physicochimique.....	23
Figure II.1 : L'usine de GDC.....	24
Figure II.2 : L'organigramme du l'usine GDC.....	25
Figure II.3 : Polarimètre.....	29
Figure II.4 : Spectrophotométrie d'absorption.....	30
Figure II.5 : Dessiccateur.....	31
Figure II.6 : pH mètre.....	33
Figure II.7 : Microscope électronique.....	34
Figure II.8 : Balance électronique.....	36
Figure II.9 : Friabilimètre.....	37
Figure II.10 : Appareil de test de délitement.....	38
Figure II.11 : Appareil de dissolution.....	39
Figure II.12 : Contrôle de l'innocuité.....	42

Figure II.13 : Schéma récapitulatif des analyses microbiologiques de Histagan 2 mg...	44
Figure III.01 : La formule chimique d'dexchlorphéniramine maléate.....	51
Figure III.02 : La formule chimique d'dexchlorphéniramine maléate.....	53
Figure III.03 : Résultat de test d'innocuité après 48 h	61
Figure III.04 : Résultats de dénombrement des bactéries viables totaux sur agar Caso ..	62
Figure III.05 : Résultats de dénombrement des levures et des moisissures sur agar Sabouraud	63
Figure III.06 : Résultats de dénombrement de Salmonella sur agar XLD.....	64
Figure III.07 : Résultats de dénombrement d'E. Coli sur agar MacConkey	65
Figure III.08 : Résultats de dénombrement de S. aureus sur agar Vogel	65

La liste des tableaux

Tableau I.1 : les résultats de contrôle de dexchlorphéniramine maléate.....	17
Tableau I.2 : la synthèse de HISTAGAN 2mg.....	18
Tableau III.01 : Résultats des caractères organoleptiques.....	50
Tableau III.02 : Résultats d'identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.....	51
Tableau III.03 : Résultats de Ph.....	52
Tableau III.04 : Résultat de pouvoir rotatoire spécifique.....	52
Tableau III.05 : Résultat de la recherche des métaux lourds.....	53
Tableau III.06 : Résultat de la perte à la dessiccation.....	53
Tableau III.07 : résultats des caractères organoleptiques d'amidon de maïs.....	54
Tableau III.08 : Résultat de pH d'amidon de maïs.....	55
Tableau III.09: Résultat de la recherche d'éléments étrangers.....	55
Tableau III.10 : Résultat de perte à la dessiccation	55
Tableau III.11: Résultat d'aspect d'HISTAGAN 2 mg.....	56
Tableau III.12 : Résultat de l'identification de PA.....	57
Tableau III.13 : Résultat de l'identification de poids moyen.....	57
Tableau III.14 : Résultat d'uniformité de masse.....	58
Tableau III.15 : Résultat de temps de désagréation (délitement).....	59
Tableau III.16 : Résultat de taux de fiabilité.....	59

Tableau III.17 : Résultat de taux dissolution.....	60
Tableau III.18 : Résultats de test d'innocuité.....	60
Tableau III.19 : Résultats des analyses microbiologiques de l'HISTAGAN 2 mg.....	66

Introduction

Un médicament est le résultat de nombreuses années de recherche, il reste un élément essentiel dans la prise en charge des patients atteints des maladies aiguës ou chroniques. La recherche dans ce domaine repose sur une connaissance de la physiopathologie qui permet de définir des cibles thérapeutiques en plus précises et d'adapter la structure du principe actif à ses cibles.

Parmi les différents types des médicaments qui existe, on peut citer les « antis histaminiques », notamment l'HISTAGAN 2 mg qui est commercialisé sous forme comprimé. Notre étude basée sur le contrôle qualité du médicament HISTAGAN 2mg qui a pour but de surveiller la conformité du produit fini selon les normes préconisées dans la pharmacopée européenne. Pour cela nous avons procédé à un contrôle physicochimique de principe actif (dexchloréphéniramine) et d'un excipient (amidon de maïs) ensuite nous avons procédé à un contrôle toxicologique et microbiologique de produit fini.

Le contrôle des matières premières, du produit fini et des articles de conditionnement est obligatoire. Il doit être effectué dans des laboratoires bien équipés pour avoir l'AMM (autorisation de mise sur le marché). Ce travail qui a été réalisé au niveau de l'unité « Biotic » du groupe SAIDAL est réparti en deux parties :

- Partie théorique : nous apportons des généralités sur les médicaments, la forme comprimée, les antihistaminiques et l'HISTAGAN 2 mg.
- Partie pratique : porte sur le matériel et les méthodes utilisés pour la réalisation de ce travail, les résultats obtenus avec leurs discussions. Nous terminons par une conclusion générale.

I. Le médicament

I.1 Introduction

Le médicament est un mot d'origine latine (medicamentum) dont la première apparition date de 1314 « Il le définit comme une substance employée pour traiter une affection ou bien une manifestation morbide » (*A. Helali, 1989*).

Selon Le code de la santé publique, sur la base de l'article L511 : on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme, en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physico-logiques » (*Moulin et Coquerel, 1998, A.Gouraud*).

I.2 Composition d'un médicament

La formulation ou bien la composition d'un médicament est constituée d'un ou plusieurs principes actifs d'origine divers et d'excipients nécessaires à la fabrication du produit.

I.2.1 Principe actif

Tout composant d'un médicament qu'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 (*J.M. Ajache et R., Aiache et al.*).

❖ Les différentes origines de principe actif

❖ Origine biologique

Ce sont des substances extraites des êtres vivants, par exemple des animaux, végétaux, microorganismes (*Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie Ange DALMASSO*).

- **Origine végétale** : l'utilisation des plantes en thérapeutique s'appelle la phytothérapie. Bien que cette science soit assimilée à tout à une thérapeutique ancienne, traditionnelle et sans danger, c'est une technique d'avenir. Déjà, à l'heure actuelle. 60% des médicaments sont entièrement d'origine végétale, et 20 % le sont en partie (*Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie Ange DALMASSO*).
- **Origine animale** : l'utilisation d'organe, glandes, tissus de vivant en thérapeutique s'appelle l'opothérapie. Par exemple, l'huile de foie de morue, Maxepa, ou des hormones comme la FSH ou la LH utilisées comme inducteurs d'ovulation qui sont de l'urine de femme enceinte par précaution (*Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie Ange DALMASSO*).
- **Origine microbiologique** : les principes actifs sont extraits de microorganismes par exemple, les vaccins sont obtenus à partir de bactéries ou virus atténués ou tués. Certains microorganismes cultivés sécrètent des substances utilisées en thérapeutique : les antibiotiques par exemple, la pénicilline vient d'un champignon : le penicillium (*Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie Ange DALMASSO*).

❖ Origine minérale

L'utilisation des minéraux en thérapeutique est très ancienne, avant même l'existence de la chimie moderne on distingue :

- Les produits naturels purifiés : par exemple, le soufre, l'eau, l'argile...
- Les produits obtenus par les réactions de chimie minérale : par exemple, le bicarbonate de sodium... (*Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie Ange DALMASSO*).

❖ Origine synthétique

Ces médicaments sont obtenus :

- Par biosynthèse : le principe actif est reproduit par synthèse, soit pour des raisons d'économie car il est parfois moins cher de le fabriquer que de l'extraire, soit par sécurité.
- Par hémi synthèse : dans ce cas, les substances naturelles existantes sont modifiées chimiquement pour augmenter leur activité et diminuer leurs effets secondaires.
- Par synthèse totale : ces principes actifs, créés de manière entièrement synthétique, n'existe pas à l'état normal par exemple les sulfamides (**Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie Ange DALMASSO**).

❖ Origine biotechnologique

C'est une technique très élaborée basée sur le génie génétique, le but est d'isoler des cellules vivantes et leur faire produire des substances d'intérêt thérapeutique. Les ordres sont donnés à la cellule productrice sous forme d'ADN recombiné et injecté, par exemple l'interféron, les hormones de croissance (**Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie Ange DALMASSO**).

I.2.2 L'expient

Vient du latin excipere « recevoir ». L'expient reçoit le principe actif, est une substance ou bien un mélange de substances inactives par elle-même sur la maladie mais qui facilite la préparation et l'emploi du médicament.

L'expient peut jouer un rôle important dans la libération de principe actif et modifier son activité thérapeutique (**Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie Ange DALMASSO**).

I.3 Méthode de conservation des médicaments

- ✓ La stérilisation, en éliminant les microorganismes, évite la dégradation des médicaments.
- ✓ La dessiccation optimise la conservation des formes solides en éliminant le risque d'altération dû à l'eau.
- ✓ Faire le vide dans le conditionnement avant le remplissage évite au produit d'être en contact avec l'air.

- ✓ L'utilisation des flacons teintés aux cours de conditionnement pour les médicaments sensibles à la lumière.
- ✓ L'utilisation des conservateurs (les antioxydants et les antimicrobiens) pour toutes les formes du médicament (<http://www.radiancehumanis.com/conseils-sante/infos-sante>).

I.4 Causes d'altération des médicaments

Elles peuvent être d'origine :

- ❖ **Physique** : la lumière et la chaleur sont les deux principaux agents physiques responsables de l'altération des médicaments. Elles accélèrent les réactions et les transformations moléculaires.
- ❖ **Chimique** : l'air atmosphérique est la principale cause en entraînant des phénomènes d'oxydations et d'hydrolyse.
- ❖ **Biologique** : ces agents biologiques peuvent être des microorganismes, des insectes et des enzymes (<http://xxenola.over-blog.com/article>).

I.5 Dénomination des médicaments

- **Le nom chimique** : c'est le nom scientifique de la substance chimique composant le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs, mais il est parfois abrégé et utilisé par les agents de santé à la place du nom générique ou du nom de marque.
- **Le nom générique** : c'est le nom qui est adapté d'un nom chimique et qui est plus court et plus facile à prononcer. Il est généralement choisi par l'organisation mondiale de la santé, c'est ce que l'on appelle aussi une dénomination commune internationale (DCI).
- **Le nom de marque ou spécialité pharmaceutique** : c'est le nom choisi par le producteur de médicament. Ce nom est court et facile à mémoriser, afin d'encourager les gens à demander son nom. Le même producteur peut disposer de plusieurs noms de marque pour un même médicament (<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise>).

I.6 Les voies d'administration

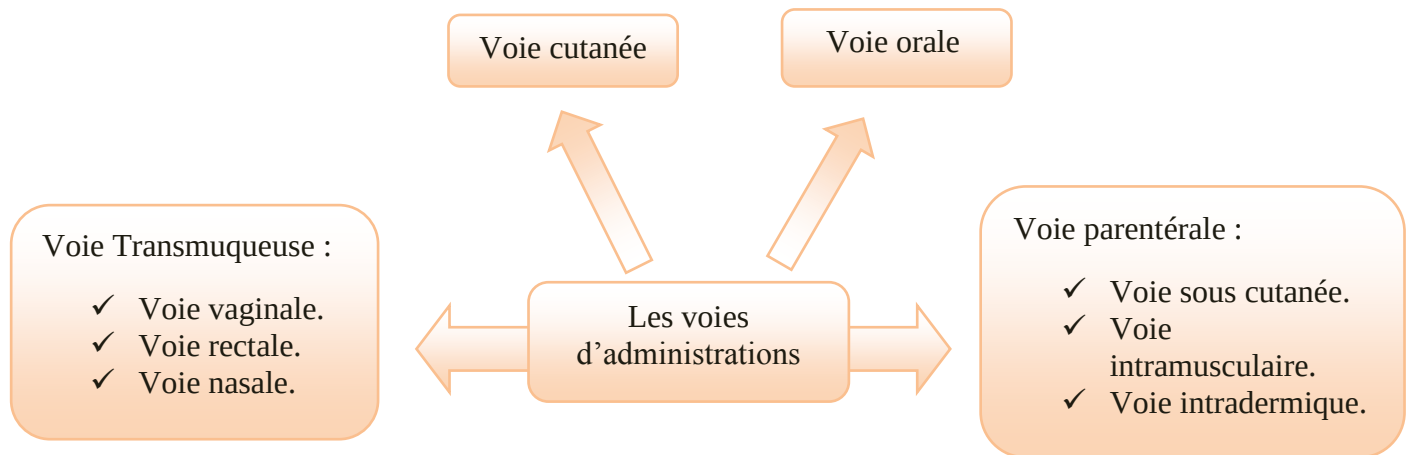


Figure I.1 : Les voies d'administration des médicaments

I.7 Etapes de développement d'un médicament

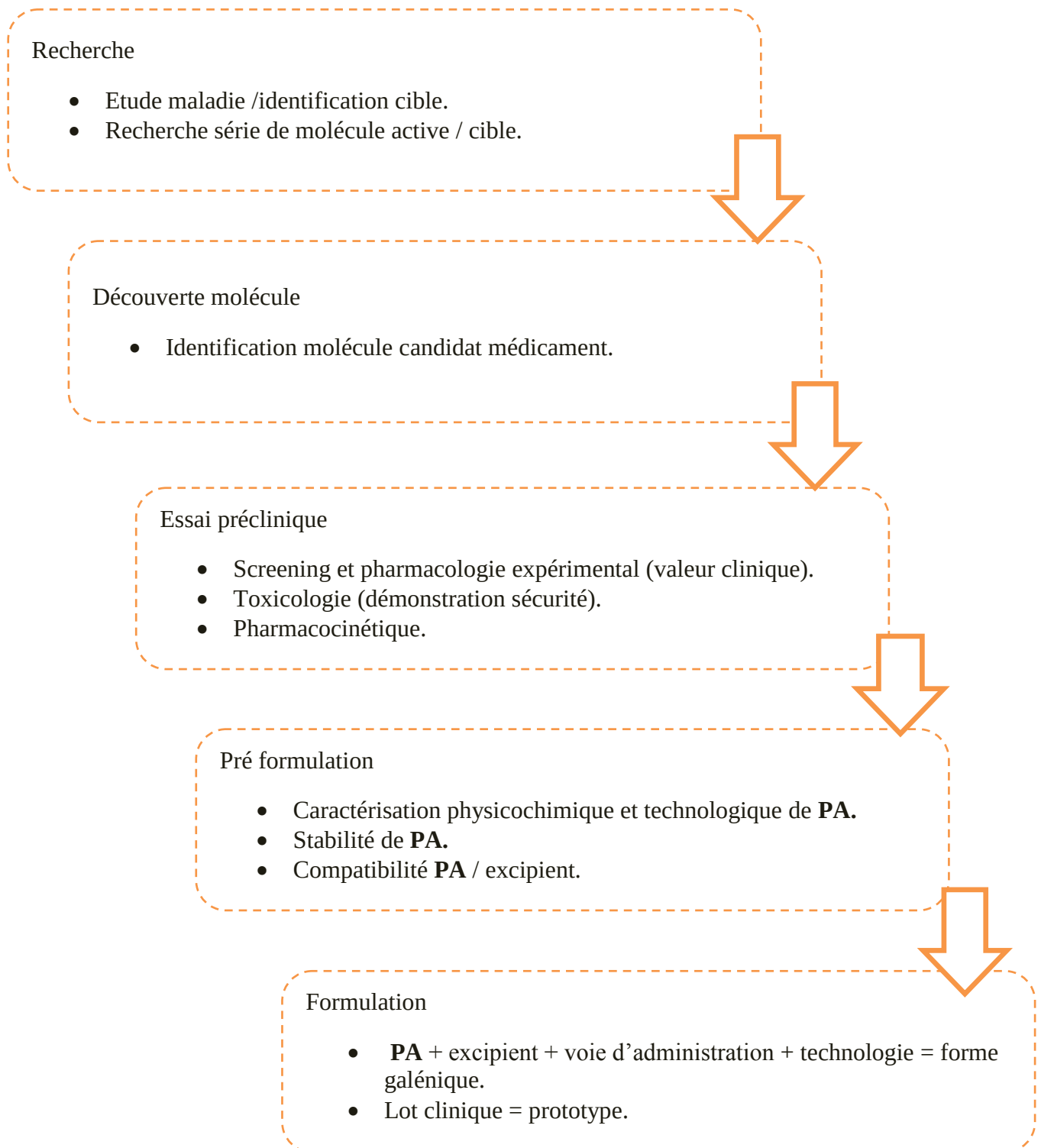


Figure I.2 : Les différentes étapes de développement d'un médicament (*Touitou Y. 2007*).

II. Forme comprimé

II.1 Définition

Les comprimés sont des préparations de consistance solide contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs et obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés peuvent être délivrés nus ou enrobés. Ils représentent actuellement la forme la plus prescrite dans l'arsenal. Les comprimés sont destinés :

- A être absorbés tels quels par la voie orale ou être préalablement dissous dans l'eau.
- A être placés dans une cavité naturelle de l'organisme
- A séjourner dans la bouche en vue d'y exercer une action locale ou de permettre l'absorption directe du médicament.

II.2 Avantages de la forme pharmaceutique

- Le principe actif est plus stable sous forme comprimé que dans les formes liquides.
- On peut administrer par comprimés des médicaments insolubles dans l'eau.
- Leur fabrication industrielle à grand échelle permet de les produire à un prix de revient relativement bas. **(Sante-Médecine).**

II.3 Inconvénients

Outre, une petite quantité de principes actifs, les comprimés introduisent dans l'organisme des substances inertes inutiles, parfois nuisibles c'est ainsi qu'un excès de gomme entrave les mouvements péristaltiques de l'intestin. Ils portent en bloc sur un point déterminé de la muqueuse stomacale, des produits médicamenteux non dissous, irritants ou parfois nécrosant. Une mauvaise compression peut amener l'insolubilisation des comprimés **(Pr Jean Gillard, Professeur de Technologie Pharmaceutique à l'Université Catholique de Louvain-la-Neuve).**

II.4 Préparation de la poudre à comprimer

Un certain nombre de produits peuvent se comprimer directement entre les deux poinçons de la comprimeuse avec d'excellents résultats. Une granulation préalable facilite et améliore l'opération. La plupart du temps, la compression pour être efficace nécessite une série d'excipients.

Donc pour pouvoir être comprimé, une poudre simple ou composée doit subir une granulation préalable, celle-ci peut se faire par voie sèche ou humide.

II.5 Les excipient pour comprimés

Les excipients utilisés dans la fabrication des comprimés doivent répondre à un certain nombre de critères de compatibilité avec les principes actifs qui leur associés.

a) Diluants

Sont généralement utilisés pour les propriétés absorbantes qui caractérisent certains d'entre eux vis-à-vis de l'eau ou de principes actifs essentiels. Ils ont pour but d'augmenter le volume des médicaments prescrit le plus souvent à faibles doses en l'amenant à une valeur suffisante pour en permettre la compression. Les principales matières utilisées comme diluants sont : mannitol, lactose, sels minéraux (carbonate de magnésium).

b) Liants

Substances capables de favoriser la liaison entre les particules des poudres qui ne pourraient pas s'agglomérer entre elles quelque soit par suite la force de compression exercée pour provoquer leur compression ou cohésion. Leur choix est délicat car les adjuvants peuvent, suivant leur nature ou la concentration à laquelle ils sont employés dans un mélange, fournir des comprimés dont les caractéristiques seront très différentes. On la classe sous le nom de liants secs ou humides. On peut citer comme liants : gomme arabique et adragante, gélatine, cellulose et dérivés.

c) Délitant ou désintégrant

Certains comprimés se délitent très lentement au contact des liquides et passent même sans se désagréger à travers le tube digestif. Pour faciliter leur dissolution, on ajoute aux poudres médicamenteuses des substances qui peuvent :

- ✓ Soit gonfler au contact de l'eau ou d'un autre liquide, et qui favorise la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement des grains juste avant la compression (2 à 5%) Exp : amidons en poudre, carboxyméthyl cellulose, poudre de silice.
- ✓ Soit des produits de solubilité différente de principe actif. Exp : les produits cités comme diluants.
- ✓ Soit des mélanges effervescents : dans ce cas le délitement est assuré par le dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis au contact de l'eau.

d) Lubrifiants

Ils sont destinés à exercer trois types essentiels des frictions, appelés à faciliter les opérations de compression :

- ✓ Une action antifriction : réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain.
- ✓ Une action anti adhérente : diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice.
- ✓ Une action régulatrice de l'écoulement : amélioration de la fluidité du grain donne de remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids.

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux aux comprimés.

e) Colorants

Ils ont pour but de conférer à ces formes des colories particuliers qui permettront d'augmenter leur présentation au d'assurer une différenciation des formes semblables renfermant des principes actifs différents ou des doses fort différentes d'un même principe actif en vue d'éviter toute confusion à l'usage.

f) Edulcorants et aromatisants

Ils sont généralement employés pour masquer le goût désagréable d'une préparation, d'agrémenter la saveur d'une forme insipide de manière à en facilite l'absorption par voie buccale.

g) Substances tampons

Sont ajoutées soit pour protéger le principe actif contre les variations de pH au cours de la conservation, soit pour réduire l'action irritante de certains principes actifs sur la muqueuse digestive.

III. Les antihistaminiques**III.1 Définition**

Un antihistaminique est un médicament visant à réduire ou éliminer les effets de l'histamine dont l'histamine est un médiateur chimique sécrété par l'organisme notamment lors de réactions allergiques.

L'antihistaminique est efficace contre certains symptômes de la crise allergique, parmi eux : le nez qui coule, les yeux qui pleurent, éternuements... Cependant, il n'est en aucun cas efficace sur l'asthme.

Les antihistaminiques, comment ça marche ?

Les antihistaminiques sont des inhibiteurs des récepteurs de l'histamine. Par conséquent, la production d'histamine n'est pas perturbée, mais les récepteurs spécifiques à cette molécule sont bloqués, ce qui l'empêche d'agir.

III.2 Les différents types d'antihistaminiques

Il existe toutefois trois types d'antihistaminiques, les antihistaminiques H1, H2 et H3. Il ne faut pas les confondre, les cibles pharmacologiques de ces médicaments étant différentes.

- les antihistaminiques H1 visent les récepteurs H1, situés dans l'ensemble du corps, afin de lutter contre les phénomènes allergiques. Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique des rhinites allergiques saisonnières (rhume des foins, urticaire, conjonctivite allergique...). Ils ont notamment un effet dilatateur sur les vaisseaux sanguins. Ainsi, ils empêchent les réactions œdémateuses.

- les antihistaminiques H2 agissent sur les récepteurs H2 principalement situés au niveau de la muqueuse gastrique, dans l'estomac. Ils sont utilisés dans les troubles liés à l'ulcère à l'estomac et du duodénum, ainsi qu'en cas de reflux gastro-œsophagien et servent eux à diminuer l'acidité gastrique. Les antihistaminiques H2 ne présentent en revanche qu'un effet limité dans la prise en charge des réactions allergiques, mais peuvent être indiqués dans le traitement de certaines pathologies atopiques, telles que l'urticaire chronique.

Il est important de savoir que les antihistaminiques ne sont qu'un traitement symptomatique, ils n'agissent pas donc sur la cause de l'allergie, contrairement à la désensibilisation (traitement curatif de l'allergie). (*Santépratique-pro.fr/vidéo antihistaminique*).

IV. HISTAGAN 2 mg

IV.1 Définition

L'HISTAGAN 2 mg est un médicament utilisé dans le traitement de l'allergie qu'il fait partie de la famille chimique des Alkylamines substituées. Il a deux effets : Effet majeur antihistaminique et un autre anti cholinergique. Ce médicament se présente sous forme des comprimés blanc sécables, sous forme des plaquettes thermoformées : boîte de 30. *(Notice).*



Figure I.3 : La forme d'emballage de l'HISTAGAN 2mg

IV.2 Dénominations commerciales

- ✓ Polaramine (France ; Suisse et Belgique ; les Pays-Bas)
- ✓ Celestamine et Rhinatux (en France)
- ✓ HISTAGAN 2mg (SAIDAL en Algérie)

(wikipédia)

IV.3 Effet antihistaminique

Ces médicaments sont des inhibiteurs des récepteurs de l'histamine.

▪ Mécanisme d'action

Les réactions allergiques sont dues à des substances que notre organisme ne considère soudainement comme nocif, ces substances comme le pollen des arbres sont appelés Allergènes. Lorsque l'organisme est exposé pour la première fois à un allergène les globules blancs produisent des anticorps (AC) qui prépare le système immunitaire à une prochaine rencontre avec ce même allergène.

L'AC se fixe aux mastocytes des cellules de tissu des systèmes respiratoires et digestif. En cas d'une exposition renouvelée même infime d'allergène, les mastocytes sont activés et libèrent une substance appelée histamine, une fois libérée l'histamine se fixe aux récepteurs des cellules avoisinantes. Ces récepteurs interagissent avec d'autres substances du corps et ordonnent de vaisseau sanguin qui se gonfle et secrète d'avantages de liquides dues à l'apparition des symptômes (éternuement, des yeux qui pleurent) (*Santépratique-pro.fr/vidéo antihistaminique*).

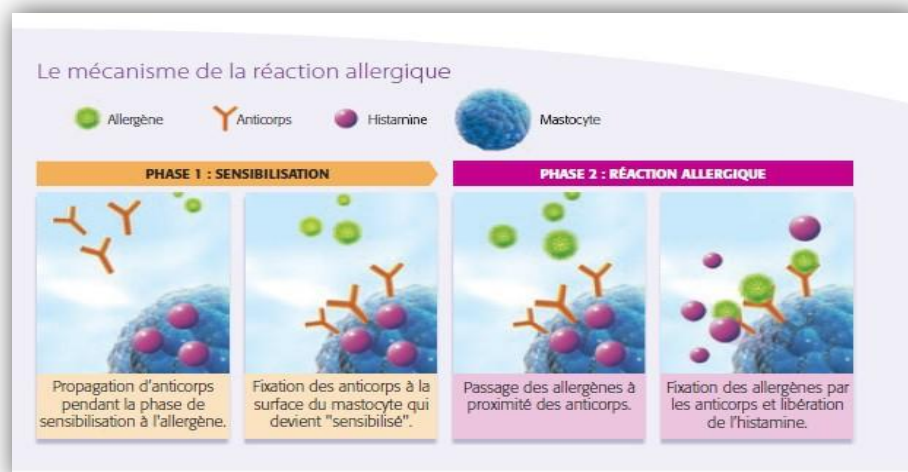


Figure I.4 : Le mécanisme d'action de la réaction allergique (*MINARINI France*).

Les antihistaminiques sont des médicaments qui protègent les cellules d'autres effets Allergiques dues à l'histamine ils se fixent aux récepteurs et les empêchent de se fixer de ce fait l'histamine ne peut plus causer des réactions chimiques à l'intérieure de l'organisme, les symptômes d'allergies sont alors éliminés.

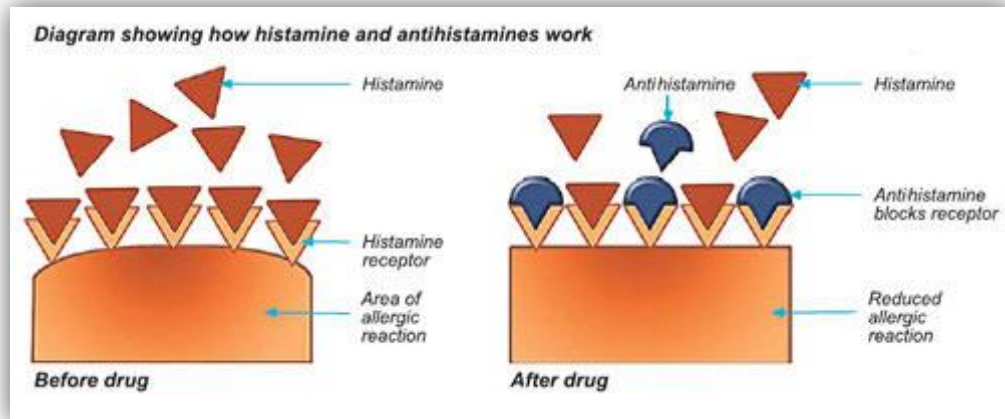


Figure I.5 : Mode d'action d'histamine et anti histamine (*Microbiology2009.wikispaces.com*)

IV.4 Effet anti cholinergique

À l'origine d'effets indésirables périphériques : Effets hématologiques (leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique)
Effets neurovégétatifs (palpitation cardiaque, basse de la mémoire, le vertige, œdème).

IV.5 Les composants du l'HISTAGAN 2mg

Il est composé essentiellement :

IV.5.1 Principe actif : dexchlorphéniramine maléate



Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 %.

Figure I.6 : La poudre de dexchlorphéniramine

▪ **Dénomination chimique :**

(Z)-Buténedioate de (3S) -3-(4-chlorophényl) -N, N-diméthyl-3-(pyridin-2-yl) propan-1-amine.

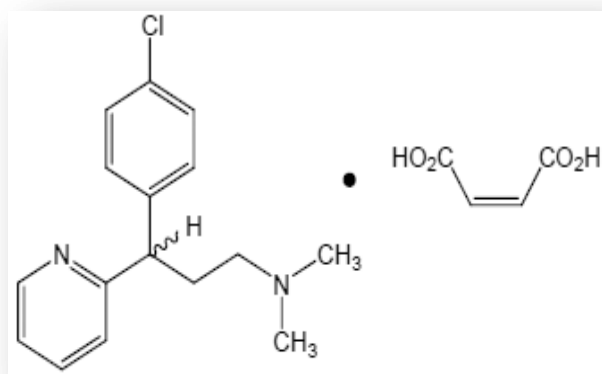


Figure I.7 : La structure chimique de dexchlorphéniramine

▪ **Formule brute :** $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$

C = 66,95%, H = 6,41%, Cl = 9,90%, N = 7,81%, O = 8,93%

▪ La masse molaire = 358.5g/mol

IV.5.2 Excipient

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre (**Pharmacopée européenne 2008**).

Tableau I.1 : Les excipients et leurs rôles

Excipients	Rôles
Amidon de maïs	Diluant
Cellulose microcristalline	Liant et délitant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Lactose monohydraté	Diluant
Silice colloïdale anhydre	Lubrifiant

❖ **L'excipient l'amidon de maïs**

▪ **Définition**

L'amidon de maïs est un glucide complexe (polysaccharide) composé de chaînes de molécules de D-glucose. Il s'agit d'une molécule de réserve pour les végétaux supérieurs et un constituant essentiel de l'alimentation.

▪ **La formule brute : $(C_6H_{12}O_5)_n$**

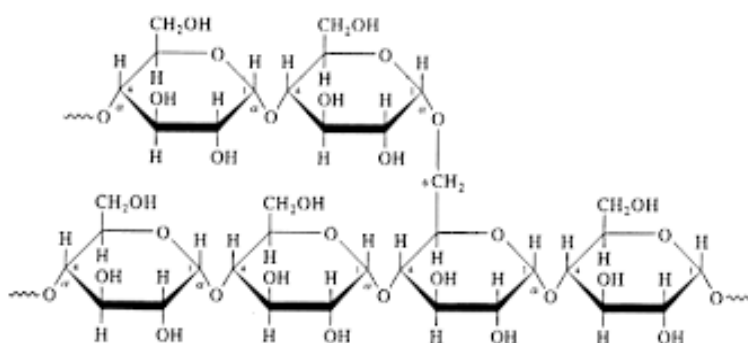


Figure I.8 : Structure chimique de l'amidon de maïs

- **Caractéristiques**



Poudre d'un blanc mat a faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts. Insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96%. Selon la pharmacopée européenne, les indications de solubilité pour une température allant 15 à 25 °C.

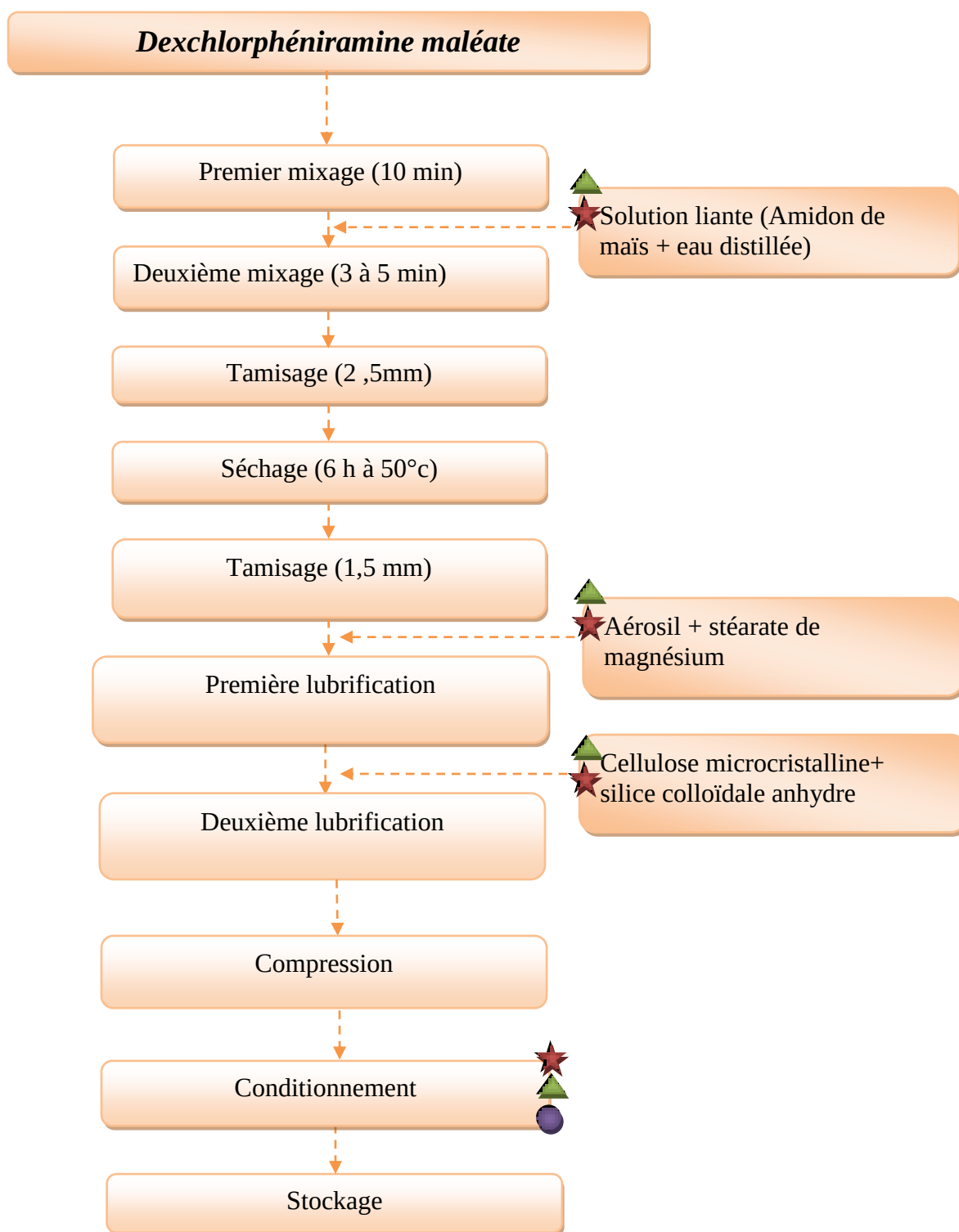
Figure I.9 : Aspect de la poudre d'amidon de maïs

IV.6 La synthèse

Tableau I.2 : La synthèse de HISTAGAN 2 mg (*Registre SAIDA*)

Amidon de maïs	Solution de mouillage
Eau distillé	
Dexchlorphéniramine maléate	Mélange à sec
Amidon de maïs	
Lactose	
Avicel pH=10,1	
Aérosil 200	Lubrifiant
Stearate magnésium	

IV.7 Diagramme de fabrication de l'HISTAGAN 2 mg



★ Contrôle microbiologique ▲ Contrôle physicochimique ● Contrôle toxicologique

Figure I.10 : Diagramme de fabrication et points de contrôle de l'HISTAGAN 2 mg (*Registre de fabrication de SAIDAL*).

❖ Mode opératoire de fabrication de l'HISTAGAN 2 mg

La chronologie des opérations est la suivante :

➤ Premier mixage

Opération essentielle pour obtenir une homogénéité et un bon dosage des comprimés.
Cette opération peut durer de 3 à 10 minutes.

➤ Préparation d'une solution liante

C'est un liquide qui est le plus souvent de l'eau, et peut être un alcool ou un autre liquide.

➤ Deuxième mixage

Il a pour but de transformer le mélange de poudres en une pâte dont la masse soit apte à passer sur une machine à granuler. En fait, il s'agit de répartir de façon homogène en proportions adéquates dans le mélange de poudre, la solution liante.

➤ Premier tamisage (granulation)

Elle consiste à soumettre la masse humide à une pression mécanique pour la forcer à passer à travers un tamis pour obtenir des grains de 2,5 mm.

➤ Séchage

Le granulé humide est ensuite séché dans des étuves à plateau 6 h /50 °C.

➤ Deuxième tamisage (calibrage)

On opère dans des tamis les grains que nous avons déjà obtenus afin d'obtenir des grains de 1,6 mm.

➤ **Lubrification**

Consiste à mélanger l'ensemble des excipients restants au mélange précédant.

➤ **Compression**

Consiste à transformer la poudre en comprimés en les compressant, à la fin de cette étape le médicament a sa forme définitive.

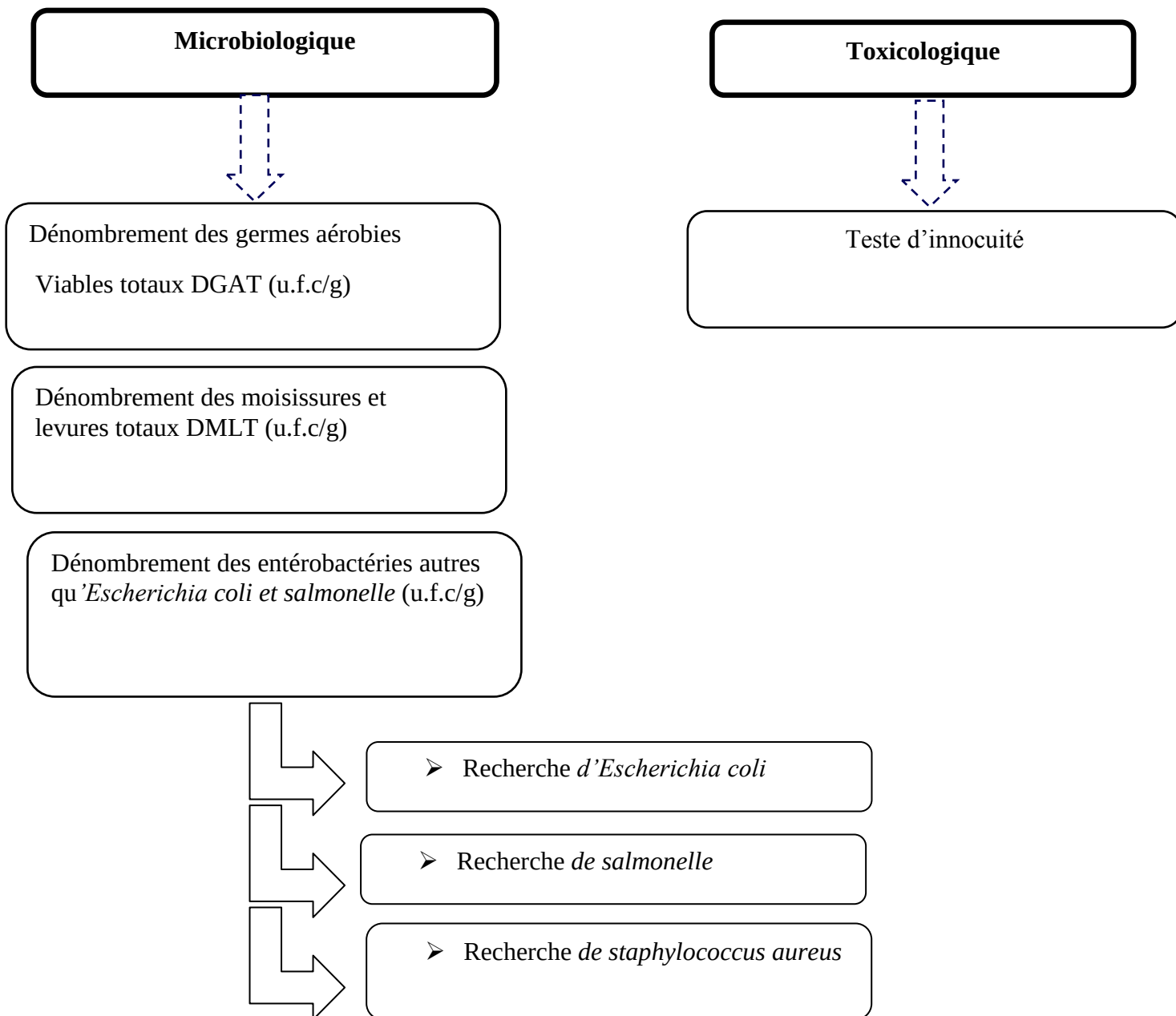
➤ **Conditionnement**

Les comprimés désormais contenu dans des plaquettes et mis en boîte.

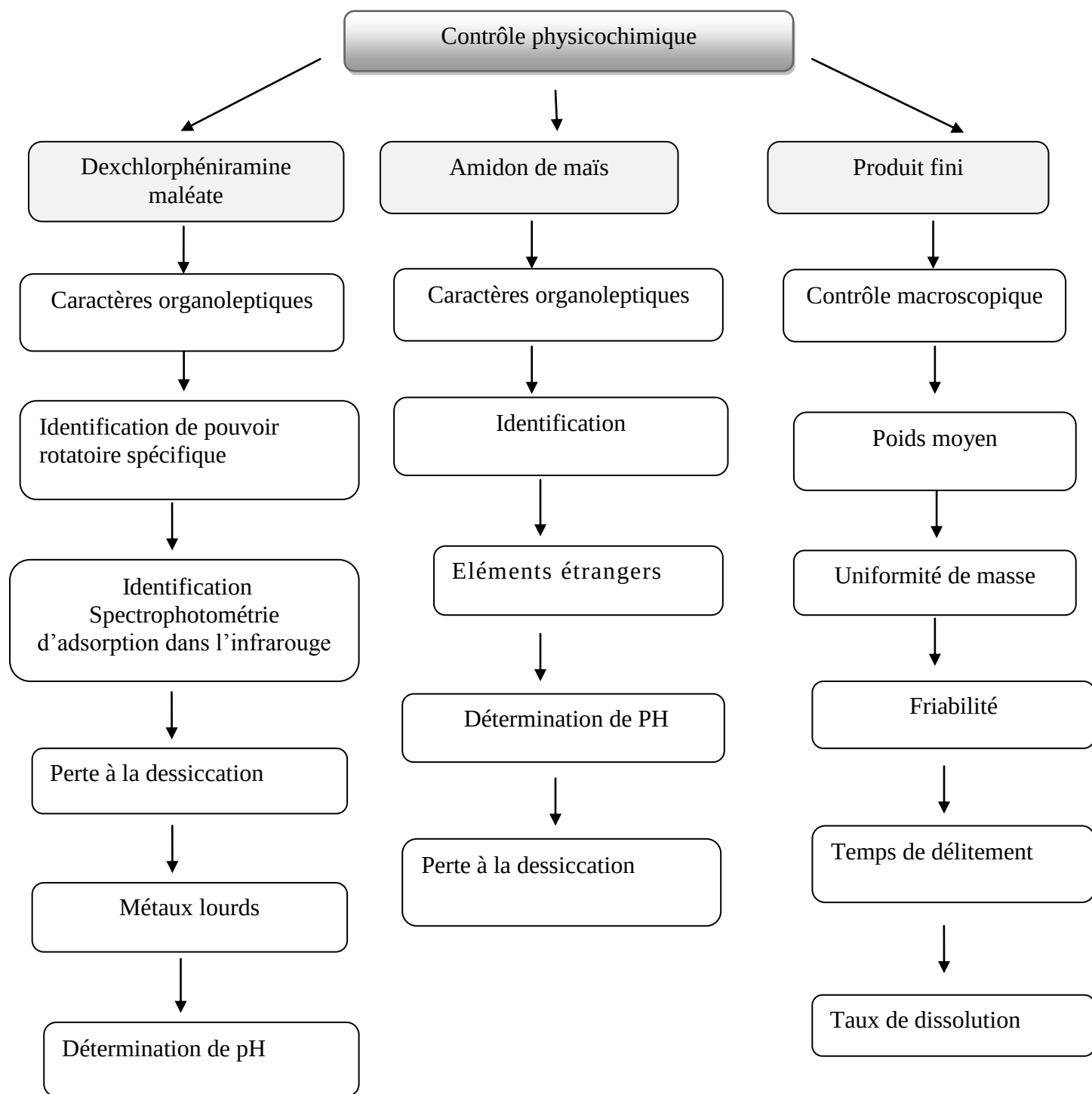
IV.8 Contrôle qualité

Le contrôle analytique des médicaments ou certain de leurs constituants, est indispensable pour garantir l'efficacité et l'innocuité de médicament pondant sa durée de validité proposée durant la phase de stockage, de distribution et d'utilisation. Le contrôle doit, autant que possible être effectué selon des spécifications élaborées et validées leur de la fabrication de produit (*O.M.S. ,1998*).

➤ Contrôles microbiologiques et toxicologiques de produit fini

**Figure I.11 :** Protocole de contrôle microbiologique et toxicologique

➤ Contrôles physicochimiques

**Figure I.12 :** Le protocole de contrôle physicochimique

Présentation de la société

L'usine de Gué de Constantine SAIDAL (GDC) réalisé par la pharmacie centrale d'Algérie (P-C-A) en 1971 a une capacité de production annuelle de l'ordre de 18 millions de doses par ans. Elle commercialise une gamme comprenant :

- ✓ Comprimés
- ✓ Suppositoires
- ✓ Ampoules

L'usine située à Gué de Constantine : elle a été mise en service en 1985 avec une surface de stockage de 3800 m² et un potentiel humain de 595 employés. Elle est spécialisée dans la fabrication et la commercialisation des comprimés, suppositoires, ampoules buvables, gélules et solutés massifs.

Site de production de GDC

Il est composé de deux parties principales distinctes : l'une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules et comprimés), l'autre dotée d'une technologie récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches et flacons). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de la qualité.



Figure II.1 : L'usine de GDC

Organigramme de l'usine de GDC

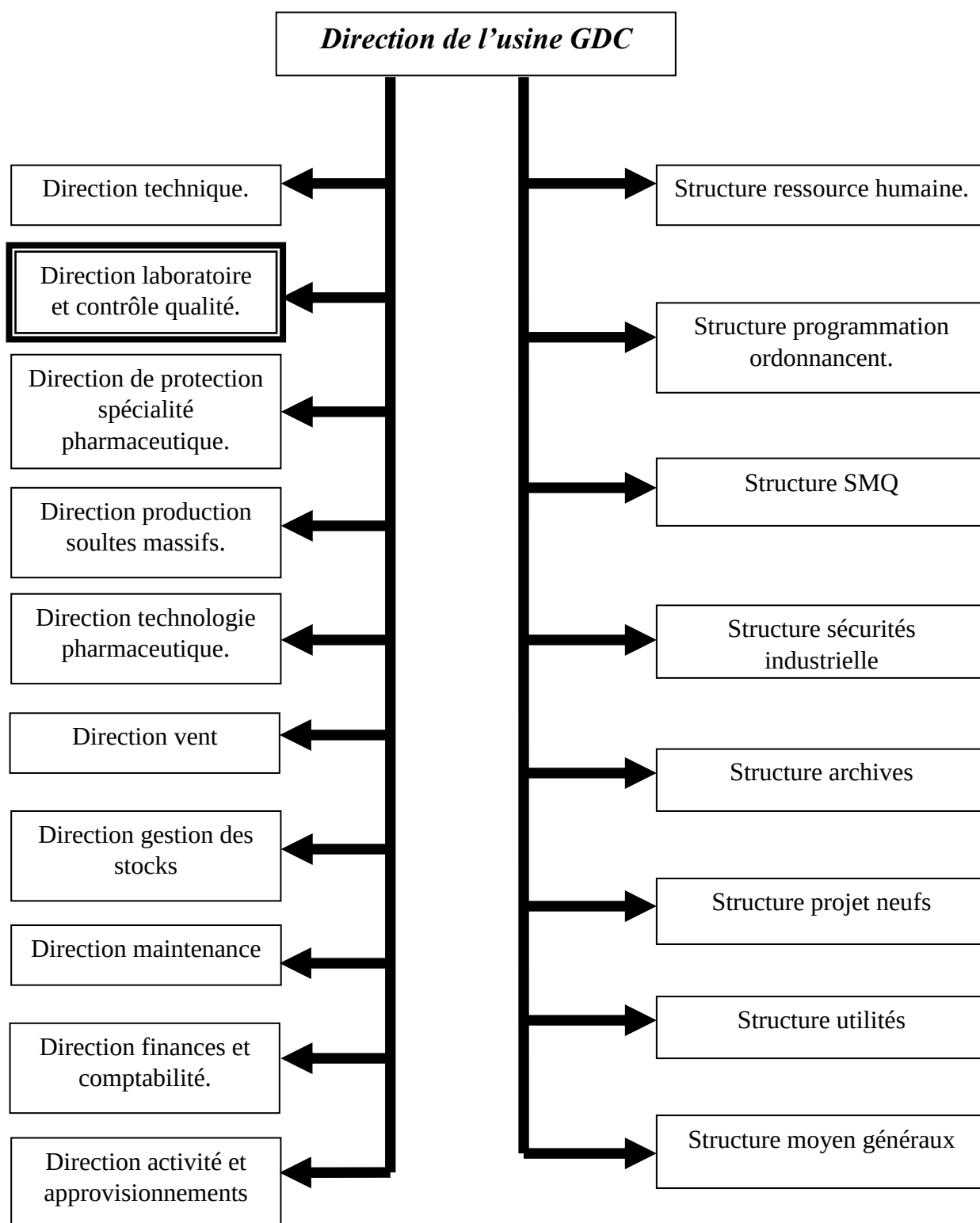


Figure II.2 : L'organigramme de l'usine GDC

Introduction

Notre stage pratique a été réalisé au niveau de la filiale biotique du groupe SAIDAL (Gué de Constantine) durant la période allant du 17 /03/2016 au 16/06/2016.

La démarche globale a consisté à faire des analyses physico-chimiques, microbiologiques et pharmaco-toxicologiques du :

- Dexchlorphéniramine maléate : Molécule active
- Amidon de maïs : excipient
- Produit fini HISTAGAN 2mg.

I. Contrôle physico-chimiques

I.1 Appareillage et matériaux

Tubes à essai	Agitateur
Pro-pipette	La hotte
Pipette graduée	Le polarimètre
Fiole jaugée	Balance magnétique
Entonnoir	PH mètre
Becher	Diminimalisateur
Spatule	Dessiccateur
La coupelle	Friabilimètre
Creuset	Etuve
Papier filtre	Thermomètre
Erlenmeyer	Chronomètre
Ampoule à décanté	Polarimètre
Mortier	Plaque chauffante
Burette	Baguette en verre
Spectrophotomètre d'absorption IR	Cristalliseur
Appareil de dissolution	Four à moufle
Boîtes d'HISTAGAN 2 mg	

I.2 Les réactifs utilisés

Phénolphthaléine R (Aldrich)

L'eau distillée (Aldrich)

Ammoniac (Aldrich)

Sulfate de magnésium (Aldrich)

Acide sulfurique (Aldrich)

Thioacetamide (Aldrich)

Acide chlorhydrique (Aldrich)

Acide perchlorique sulfurique (Aldrich)

Solution à 10 ppm de plomb (Aldrich)

Solution d'iode (Aldrich)

Glycérol (Aldrich)

Acide acétique anhydre (Aldrich)

Hexane (Aldrich)

Hydroxyde de sodium (Aldrich)

Diméthylformamide (Aldrich)

I.3 Les analyses réalisées

I.3.1 Dexchlorphéniramine maléate

I.3.1.1 Caractérisations

A. Détermination des caractères organoleptiques

Tout contrôle de matière première débute par une reconnaissance de produit c'est à dire par l'observation de ces caractères organoleptiques. Il s'agit donc de décrire la poudre de dexchlorphéniramine du point de vue aspect, couleur et odeur (*Radeau ,1992*).

C'est une première approche qui vise à éloigner toute erreur grossière faite sur le produit.

B. Détermination de la solubilité

La phase pharmaceutique correspond au passage de principe actif en solution. Ce passage dépend de la solubilité de principe actif, en particulier de son caractère hydrophile ou hydrophobe et de la taille de molécule.

➤ Mode opératoire

A 4 tubes à essai nous ajoutons 10 mg de dexchlorphéniramine maléate et 2.5 ml de différents solvants (l'eau, éthanol à 96%, méthanol et chlorure de méthylène). Après agitation pdt 2 mn, nous déterminons le degré de solubilité en fonction de l'absence ou la présence de précipité (*P.E 2014*).

3.1.1.2 Identification

Elle permet de s'assurer l'authenticité des molécules médicamenteuses à contrôler. Elle n'a pas pour but de confirmer la structure chimique ou la composition de ces derniers. Elle se fait par plusieurs analyses (*Pradeau ; 1992*).

A. Pouvoir rotatoire spécifique

➤ *But*

Déterminer la déviation de l'angle γ de la lumière dans un polarimètre.

➤ **Mode opératoire**

Nous avons introduit 5,007 g de la poudre du dexchlorphéniramine dans 50 ml d'eau distillée, après agitation, La mesure du pouvoir rotatoire γ se fait à l'aide de polarimètre (*P.E 2014*).

$$\text{Pouvoir rotatoire} = \frac{\alpha \times \text{volume d'eau} \times 100}{\text{poids mesuré} \times (100 - \text{perte à la dessiccation})}$$



Figure II.3 : Polarimètre

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

➤ *But*

Identifier la structure du dexchlorphéniramine à partir des piques de spectre et la capacité d'absorption d'énergie.

➤ **Mode opératoire**

Nous avons mis une masse de 0,2 mg de la dexchlorphéniramine dans la cellule de l'appareil.



Figure II.4 : Spectrophotométrie d'absorption

C. Perte à la dessiccation

➤ **But**

Consiste à déterminer le pourcentage (%) de l'humidité (% de l'eau).

➤ **Mode opératoire**

Mettez un bécher dans un dessiccateur pendant 15 min pour éliminer l'humidité.

Mesurer le poids vide de bécher (Pv).

Mesurer 1 g de dexchlorphéniramine maléate (Pe).

Mettez à l'étuve à 65 °C pendant 4h.

Mesurer à nouveau le poids final (Pf).

La perte de dessiccation est déterminée par la formule suivante (**P.E 2014**) :

$$\text{perte à la dessiccation (Pd)} = \frac{(Pv + Pe) - Pf}{Pe} \times 100$$



Figure II.5 : Etuve

D. Métaux lourds

➤ But

Détecter les métaux lourds issus de la synthèse de la molécule active.

➤ Mode opératoire

✓ Préparation de l'essai (solution à examiner)

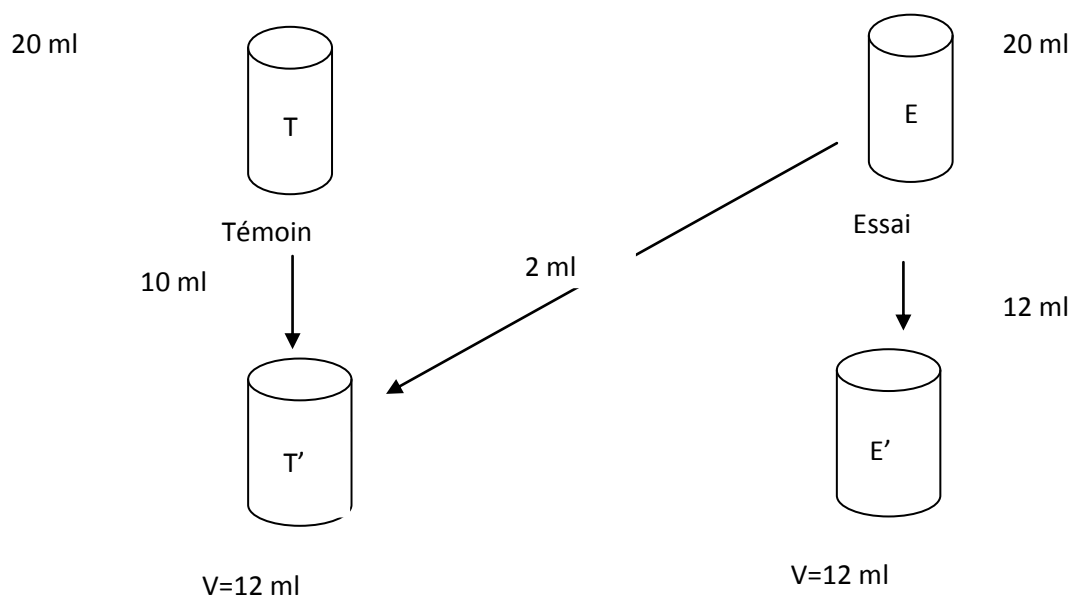
Dans un creuset de silice, introduisez la prise du 2 mg au maximum de dexchlorphéniramine et 4 ml de la solution de sulfate de magnésium à 250 g/l dans l'acide sulfurique dilué R. Mélangez à l'aide d'une fine baguette de verre. Chauffez avec précaution. Mettez-le dans incinérateur jusqu'à carbonisation, obtention de cendre pratiquement blanches ou au plus grisâtre, la température doit être à 800°C. Laissez refroidir. Humectez le résidu avec quelques gouttes d'acide sulfurique diluée R. Evaporez et calcinez de nouveau, puis laissez refroidir. La durée totale de la calcination ne doit pas dépasser 2 heures (*P.E 2014*).

Reprenez le résidu à deux reprises 5 ml d'acide chlorhydrique diluée R. Ajoutez 0.1 ml de solution de phénolphtaléine R, puis de l'ammoniac concentrée R jusqu'à coloration rose. Refroidissez, ajouter de l'acide acétique glacial R jusqu'à décoloration, puis 0.5 ml en excès si nécessaire, filtrez et lavez le filtrat. Complétez à 20 ml avec l'eau distillée (**P.E 2014**).

✓ **Préparation de témoin :**

Procédez comme il est décrit pour la solution à examiner (dexchlorphéniramine), en utilisant le volume prescrit de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R au lieu de la substance à examiner (**P.E 2014**).

➤ **Préparation de solution à contrôler**



A 12 ml de la solution obtenue, ajoutez 2 ml de solution tampon pH = 3.5 mélangez et ajoutez 1.2 ml de réactif au Thioacetamide (**P.E 2014**).

Mélangez immédiatement et laissez reposer 5 min, puis nous avons comparé le degré de la coloration de l'essai par rapport au témoin.

E. Le pH

➤ But

Consiste à déterminer à l'aide d'un pH mètre la valeur de pH.

➤ Mode opératoire

Dissolvez 0,202 g de la poudre de dexchlorphéniramine maléate dans 20 ml d'eau distillée. La lecture se fait par un pH mètre (*P.E 2014*).



Figure II.6 : pH mètre

3.2 Amidon de maïs

3.2.1 Caractérisation

Aspect : poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96 %.

3.2.2 Identification

Chauffer à ébullition une suspension de 1.02 g d'amidon de maïs dans 10 ml d'eau R pendant 1 min et refroidissez, il se forme un empois trouble et liquide.

A 1ml de l'empois obtenu dans l'identification, ajoutez 0.05 ml de solution d'iode R1, il apparaître une coloration rouge orange à bleu foncé qui disparaître par chauffage (**P.E 2014**).

A. Le pH

➤ Mode opératoire

5.03 g d'amidon de maïs est introduit dans 25ml d'eau exempte dioxyde de Carbone R pendant 60s et laissez reposer pendant 15 min (**P.E 2014**).

B. Eléments étrangers

➤ Mode opératoire :

Examinez au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux de glycérol R et d'eau R, l'amidon de maïs ne présente d'éléments autres que des grains d'amidon qu'à l'état de traces. il n'y a pas de grains d'amidon d'origine étrangère (**P.E 2014**).



Figure II.7 : Microscope électronique

C. Perte à la dessiccation

➤ Mode opératoire :

Mettez un bécher dans un dessiccateur pendant 15 min pour éliminer l'humidité.

Mesurer le poids vide de bécher (P_v).

Mesurer 1 g de dexchlorphéniramine maléate (P_e).

Mettez à l'étuve à 130 °C pendant 90 min.

Mesurer à nouveau le poids final (P_f).

La perte de dessiccation est déterminée par la formule suivante (*P.E 2014*):

$$\text{Perte à la dessiccation } (Pd) = \frac{(P_v + P_e) - P_f}{P_e} \times 100$$

3.3 Produit fini d'HISTAGAN 2mg

3.3.1 Contrôle macroscopique

Ce contrôle est effectué par examen visuel au microscope optique, il consiste à vérifier, l'homogénéité de la couleur, de la forme et de la taille du comprimé.

3.3.2 Mesure du poids moyen

➤ Principe

Il s'agit de faire la moyenne des pesées de 10 comprimés.

➤ **Mode opératoire :**

Nous pesons 10 comprimés d'HISTAGAN 2 mg avec une balance magnétique. Le poids moyen déterminé doit se situer dans les limites de l'intervalle fixé par la pharmacopée européenne.

Théorique = 80 mg $\pm$ 10 %.

Limites = 72 $\pm$ 88 mg.

3.3.3 Détermination de l'uniformité de masse

➤ **Principe**

Effectuer la pesée de 10 comprimés.

➤ **Mode opératoire**

Nous pesons individuellement 20 comprimés, le poids individuel de chaque comprimé doit se trouver dans les limites d'intervalle 20% du poids moyen (**P.E 2014**).



Figure II.8 : Balance électronique

3.3.4 Test de friabilité

➤ Principe

La friabilité est exprimée en fonction de la perte de masse et consiste à déterminer si le niveau de compression des comprimés respecte la norme de fabrication. Valeur normal < 1%.

➤ Mode opératoire

Nous avons pesé 80 comprimés d'HISTAGAN 2 mg correspond à une masse du 6,5 g (Pi) et ensuite nous pesons à nouveau après 4 min d'agitation par un Friabilimètre (Pf).

Expression de résultat (**P.E 2014**) :

$$\text{Taux de friabilité \%} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$



Figure II.9 : Friabilimètre

3.3.5 Temps de délitement

➤ **Mode opératoire :**

Le test est effectué à 37 C° sur 6 comprimés en milieu aqueux. Les comprimés sont soumis à un mouvement d'agitation régulier, le temps de désagrégation ne doit pas dépasser les 15 min (*P.E 2014*).



Figure II.10 : Appareil de test de délitement

3.3.6 Le taux de dissolution

➤ **But**

Consiste à déterminer le % de libération de PA par le comprimé.

➤ **Mode opératoire**

Nous avons introduit 500 ml d'eau distillé dans les récipients de l'appareil (6 vases) lorsque la température a devenu 37 °C, nous avons introduit un comprimé d'HISTAGAN 2mg dans chaque récipient. Après 45 mn d'agitation avec une vitesse de 75 tour /mn nous avons prélevé 15 ml d'échantillon de chaque vase puis centrifugez, ajouter 1 ml de la solution standard intermédiaire et mélangez. Enfin nous avons effectué un dosage par HPLC (*P.E 2014*).

✓ **Préparation de solution standard :**

Introduisez une prise d'essai de 20 mg de dexchlorphéniramine dans une fiole de 100 ml compléter avec de l'eau distillée et prélever 1 ml de la solution mère et complétez à 50 ml avec de l'eau distillée.



Figure II.11 : Appareil de dissolution

3.3.7 L'identification de principe actif

✓ **Pouvoir rotatoire :** limites + 0,24° et + 0,35 °

Nous avons agité une quantité de 6 g de poudre obtenu par broyage de 80 comprimés dans 10 ml d'acide acétique 10 % pdt 10 mn, filtrez à travers un entonnoir en verre fritté dans un récipient approprié. Ajustez le pH de filtrat à 11 avec une solution d'hydroxyde de sodium

à 40 % et extraire 3 fois 50 ml d'hexane. Rassemblez l'extrait d'hexane et évaporez à sec au bain marie. Transférez le résidu huileux en reprenant par 4 fois 3 ml de diméthylformamide, complétez le volume à 15 ml et mélangez.

Faites la lecture avec un polarimètre (***P.E 2014***).

II. Contrôle pharmaco-toxicologique

I. Test d'innocuité

a. But

L'objet est de vérifier que notre produit ne présente aucune toxicité

b. Appareillage et matériaux

Gants à usage unique

Balance de précision à $\pm 0,1$ g

Bain marié

Seringue 2 ml

Erlenmeyer

Becher

Boîtes d'HISTAGAN 2mg

c. Matériel biologique

5 souris par lots :

Le groupe doit être du même sexe mâle ou femelle, de poids 17 g à 24 g. les mettre en diète hydrique pendant 24 h.

Eau distillée ou NaCl à 0,9 % stérile.

d. Principe

L'essai consiste à administrer par voie intra gastrique (voie orale) une dose du produit aux souris relativement élevée par rapport à la dose thérapeutique afin de déceler une éventuelle toxicité due aux substances surajoutées accidentellement pendant la fabrication.

d. Protocole

A 5 souris de même poids et sexe, nous avons administré par voie orale 0,5 ml d'une solution obtenue par broyage de 6 comprimés de HISTAGAN 2 mg, dissolvais dans 10 ml Nacl à 0,9 % stérile ou eau distillée, mettais dans le bain marier jusqu'en dissolution total des comprimés.



Figure II.12 : Contrôle de l'innocuité

III. Contrôle Microbiologique

Le but de ce contrôle est de s'assurer que le produit fini HISTAGAN 2 mg est conforme aux normes sur le plan microbiologique (pharmacopée européenne SAIDAL ...2011).

Celui-ci se fait par un contrôle de pureté microbienne du produit fini :

- Dénombrement de bactéries aérobies viables totales, des levures et des moisissures.
- Recherches des germes pathogènes.

III.1 Matériels et méthodes

a. Matériels utilisée

Les boites de pétri
Pipette pasteur
Les pipettes graduées
Les tubes à essais
Les flacons
Bec benzène
Balance
Etuve
Autoclave
Boites d'HISTAGAN 2 mg

b. Les milieux utilisés

Solution tampon PH7
Bouillon Caso
Bouillon lactosé
Bouillon Mossel
Bouillon MacConkey
Boillon Rappaport
Agar Caso
Agar Sabouraud
Agar MacConkey
Agar XLD
Agar VRBG
Tween 80

c. Méthodes**❖ Préparation des échantillons**

A partir d'un mélange moyen des échantillons nous prélevons selon le plan d'échantillonnage (125 comprimé qui sont prélevés aléatoirement à partir des 5 plaquettes : début, milieu, fin) qui correspond à 10 g, nous les avons dissolvés dans 90 ml de la solution tampon pH = 7 contenant du tween 80 qui a pour but de faciliter la dissolution des produits solides et inhibé le rôle de conservateur pour donner la chance aux bactéries de se proliférer.

III.2 Recherche des germes pathogènes**III.2.1 Recherche d'Escherichia coli**

Le genre Escherichia appartient à la famille des Enterobacteriaceae, ce sont des bacilles à gram négatif, aéro-anaérobies facultatifs qui peuvent fermenter le nitrate et possédant une catalase mais pas oxydase. L'Escherichia coli (E. coli) est une bactérie qui vit dans les intestins des humains ainsi que des animaux, comme les vaches, les porcs et les ovins. Certaines souches d'E. Coli sont inoffensives, mais d'autres peuvent rendre les gens malades, causant de la diarrhée, des infections urinaires et même l'insuffisance rénale terminale.

➤ Mode opératoire**✓ La solution mère**

Il s'effectue par l'ensemencement de 10 g de l'HISTAGAN 2 mg dans une solution tampon à pH = 7 avec tween.

✓ Enrichissement

Il est réalisé par l'ensemencement de 10 ml de la solution mère dans 90ml de bouillon Caso avec l'addition de tween 80, incubé à 37°C° pendant 24H.

✓ Isolement

Pour confirmer qu'il s'agit d'un développement d'E. Coli, un prélèvement de 1ml de la culture d'enrichissement estensemencé dans 9ml de bouillon MacConkey. Après incubation à 44C° pendant 24 heure, deux à trois gouttes sont prélevées et étalées sur une boîte contenant de la gélose de MacConkey qu'en ensuite incubés à 37C° pendant 24H.

✓ Lecture

Le développement en masse de colonies rouges, indique la présence possible d'Escherichia coli qui est confirmée par des tests biochimique appropries.

III.2.2 Recherche des salmonelles

Ce sont des bactéries gram négatif, souvent mobiles par leurs ciliatures péri triche, non sporulés aéro-anaérobies facultatifs, elles se retrouvent fréquemment dans les milieux aquatiques pollué.

➤ Mode opératoire**✓ Solution mère**

Elle s'effectue par l'ensemencement de 10g du l'HISTAGAN 2mg dans 90ml de bouillon Caso avec tween 80 ensuite incubé à 37C° pendant 24heures.

✓ Enrichissement

Il est effectué par l'ensemencement de 1 ml de la solution présidente dans 9ml de bouillon Rappaport, incubé à 37C° pendant 24heures. Isolement : deux à trois gouttes de la solution d'enrichissement sont étalées à l'aide d'un râteau sur le milieu d'agar XLD, incubé à 37C° pendant 24heures.

✓ **Lecture**

La formation des colonies noie entourées d'un halo rouge la présence des salmonelles.

III.2.3 Recherche des staphylococcus aureus

Est une bactérie gram négatif, diplocoque ou disposé en grappes, non sporulé, immobile à coagulas positive, le principal réservoir est l'homme qui peut être symptomatique avec des lésions ouvertes ou porteur sain.

✓ **Préparation de la solution mère**

Il est réalisé par l'ensemencement de 10 g d'HISTAGAN 2mg dans une solution tampon à pH 7 avec de tween 80.

✓ **Enrichissement**

10 ml de la solution mère sont ensemencé dans un 90 ml bouillon Caso avec tween 80, incubée à 37 C° pendant 24heures.

✓ **Isolement**

Deux à trois gouttes de la solution préparé sont étalées sur un milieu agar Vogel, incubée ensuite à 35 C° pendant 48heures.

✓ **Lecture**

La présence des staphylocoques se manifestent par l'apparition de colonies noires entourées d'un halo jaune.

III.2.4 Recherche des Entérobactéries

➤ Mode opératoire

✓ La solution mère

Elle est préparée par l'ensemencement de 10g de l'HISTAGAN 2mg dans un flacon stérile contenant 90 ml de bouillon lactosé avec tween 80, incubée à 37C° pendant 2 à 5 h.

✓ Enrichissement

1ml de la solution mère est ensemencé dans 9ml du bouillon Mosel (la dilution 10^{-1}), ensuite Nous avons introduit 1 ml de la dilution (10^{-1}) dans 9ml de bouillon Mosel. Nous avons répété cette opération jusqu'à avoir la dilution (10^{-2}) puis nous avons effectué une incubation à 37C° pendant 24 à 48 h.

✓ Isolement

Deux à trois gouttes de chaque dilution sont étalées à l'aide d'un râteau sur trois boîtes de pétri contenant de milieu VRBG, incubées à 37C° pendant 24h.

✓ Lecture

La formation des colonies indique la présence des entérobactéries.

III.3 La recherche de bactéries viables totales et des levures et des moisissures

III.3.1 Dénombrement des levures et moisissures

➤ Mode opératoire

Nous avons porté 3ml de la solution mère (la même que les tests précédents), 2 ml sont directement étalées sur un milieu Agar Sabouraud (2 boîtes de pétri), le 1 ml resté est introduit dans 9ml d'une solution tampon à pH 7 avec tween 80 (dilution 10^{-2}). A partir de la solution

obtenue nous avons prélevé 2 ml et sont ensuite étalées sur 2 boîtes de pétri toujours contiennent de milieu Agar Sabouraud (dilution 10^{-2}). Les différentes préparations sont incubées à 22°C° durant 5 jours.

III.3.2 Dénombrement des germes viables totaux

La recherche et le dénombrement des germes viables totaux sont effectués selon les étapes suivantes :

✓ Préparation de la dilution mère ou la dilution 10^{-1}

Nous avons introduit 10 g d'HISTAGAN 2mg dans 90 ml de la solution tampon pH=7.

✓ Préparation des dilutions 10^{-2} et 10^{-3}

Pour obtenir la dilution 10^{-2} , nous avons introduisez 1 ml de la solution mère à l'aide d'une pipette graduée stérile, dans un tube à essai stérile contenant 9 ml de tampon pH=7 on procède de la même manière pour préparer la dilution 10^{-3} .

✓ Isolement

Nous avons porté aseptiquement 1ml de chacune des dilutions réalisées, dans différentes boîtes de pétri continent milieu agar Caso. Après solidification, elles sont incubées à 37°C pendant 5 jours.

✓ Remarque

Les différentes boîtes de pétris sont agitées manuellement en faisant des cercles afin d'homogénéiser le mélange.

Introduction

Le contrôle qualité de l'HISTAGAN 2 mg réalisée au niveau de l'unité SAIDAL de GDC, comporte un contrôle physicochimique, microbiologique, et un contrôle toxicologique du produit fini. La matière première excipient soumise de même au contrôle phytosanitaire sanitaire.

I. Résultats de contrôle physico chimique de PA

Le contrôle physicochimique est une des étapes protocolaires importante chez SAIDAL. Cette partie de vérification sur le produit en ligne de production rassure d'un point de vue assurance – qualité. Les tests et essais s'appliquent répondent aux exigences des normes de la pharmacopée européenne.

I.1 Résultats des caractères organoleptiques

Tableau III.01 : Résultats des caractères organoleptiques

<i>Contrôles</i>	<i>Normes (P.E 2014)</i>	<i>Résultats</i>
CARACTERES ORGANOLEPTIQUES		
Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche	Conforme
Solubilité :		
Dans l'eau	Très soluble	Conforme
- Dans l'éthanol 96 % - Dans le chlorure de méthylène - Dans le méthanol.	 Facilement soluble	Conforme

Les caractéristiques organoleptiques se montrent conformes aux normes de la pharmacopée européenne. En effet, Dans l'eau le dexchlorphéniramine, est bien soluble. Par ailleurs il est facilement soluble dans l'éthanol 96 %, le chlorure de méthylène et dans le méthanol. La maîtrise de ces paramètres organoleptiques permet une purification de produit par une recristallisation du produit actif si nécessaire.

I.2 Résultats d'identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

Tableau III.02 : Résultats d'identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

<i>Contrôle</i>	<i>Norme (P.E 2014)</i>	<i>Résultat</i>
Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	Le spectre de l'essai est identique au spectre de référence	Conforme

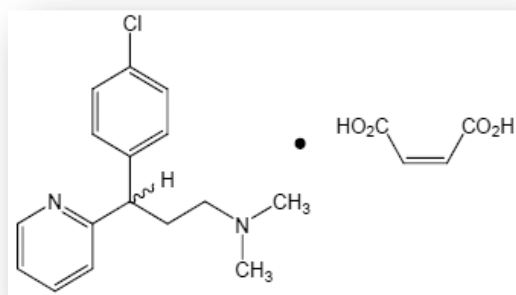
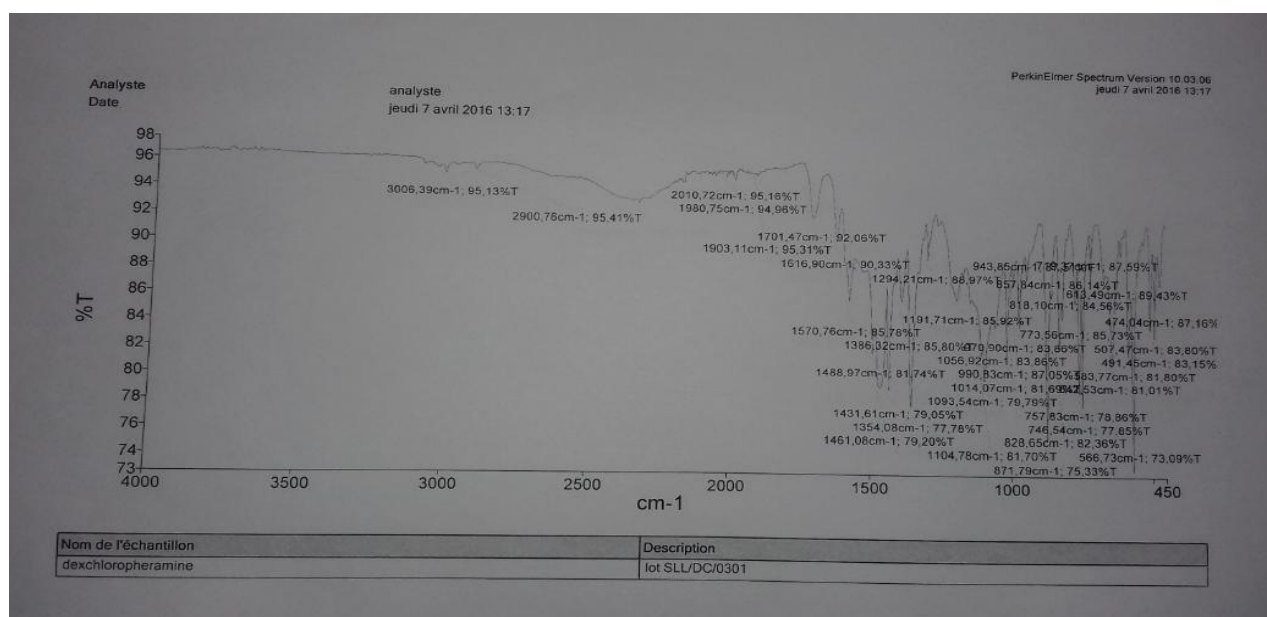
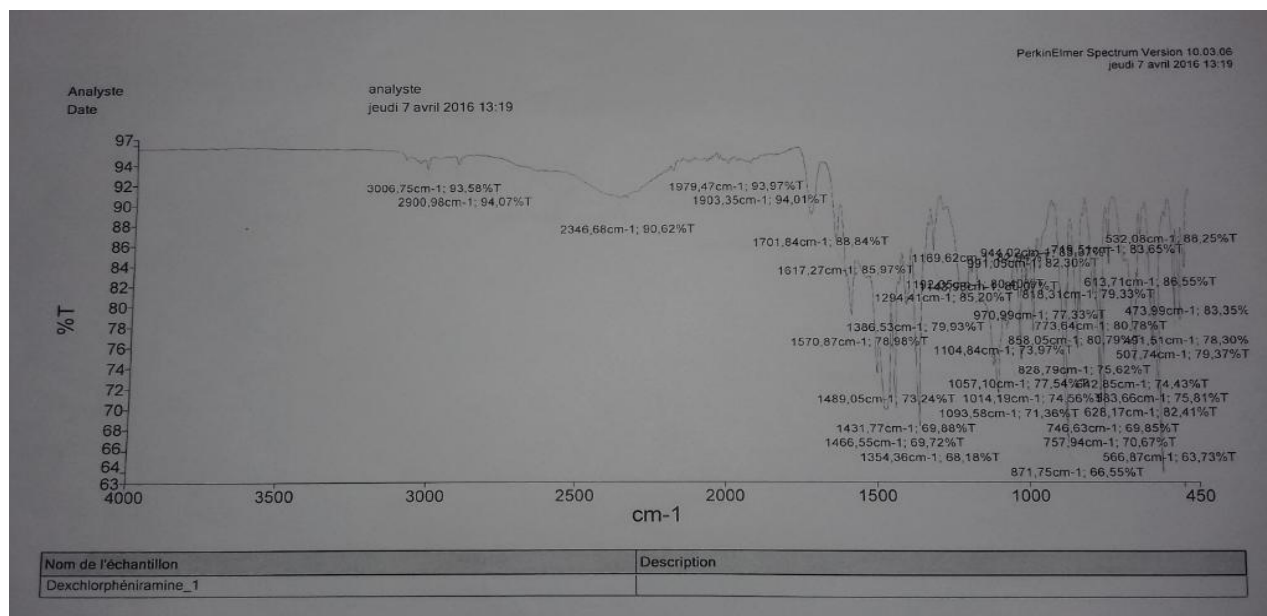


Figure III.01 : La formule chimique d’dexchlorphéniramine maléate.



Spectrophotogramme d'absorption dans l'infrarouge d'essai de dexchlorphéniramine



Spectrophotogramme d'absorption dans l'infrarouge de témoin de dexchlorphéniramine

Le spectre infrarouge révèle des réponses conforme au spectre de la littérature en effet nous observons à 2900 cm⁻¹ une bande d'absorption qui indique la présence des liaisons C-H. cette zone se trouve dans une plage de réponses : entre 3006 et 2010 cm⁻¹ caractéristiques des acides organiques. Les groupements CO des acides apparaissent grossièrement dans les environs de 1700 et 1600 cm⁻¹ la faiblesse de la bande s'explique vraisemblablement par les liaisons hydrogènes intermoléculaire du produit.

La superposition des spectres infra rouge de la molécule PA avec la molécule référence PA et une voie d'identification fiable. Par ailleurs elle conforte l'état de pureté de notre produit.

I.3 Résultats de pH

Tableau III.03 : Résultats de pH

Contrôle	Norme (P.E 2014)	Résultat
Détermination de pH	4,5 à 5,5	4,85

Le pH de la solution du produit actif dans les conditions normales de température et de pression mesuré par un pH mètre Erweka révèle un pH 4,85 environ cette valeur se situe entre 4,5 et 5,5 ce qui est conforme aux normes en vigueur.

I.4 Le pouvoir rotatoire spécifique

Tableau III.04 : Résultat de pouvoir rotatoire spécifique

<i>Contrôle</i>	<i>Norme (P.E 2014)</i>	<i>Résultat</i>
Pouvoir rotatoire spécifique	+ 22 à + 23	+ 22,69

$$\alpha = \frac{+ 2,27^{\circ} \times 50 \times 100}{5,0016 \times (100 - 0,29)} = +22,69$$

La molécule active comporte un Carbone asymétrique (C), la mesure du pouvoir rotatoire donne 22,69°. Ce résultat confirme l'état de pureté de notre composé sur le plan chimique mais aussi il confirme la pureté isomérique (c'est l'isomère actif) qui est à la base de l'activité pharmaco chimique de la molécule.

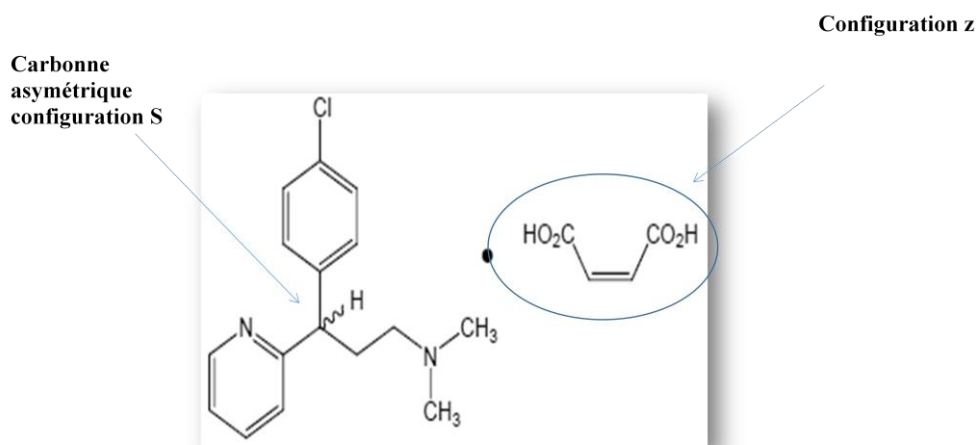


Figure III.02 : La formule chimique d'dexchlorphéniramine maléate.

I.5 Résultat de la recherche des métaux lourds

Tableau III.05 : Résultat de la recherche des métaux lourds

<i>Contrôle</i>	<i>Norme (P.E 2014)</i>	<i>Résultat</i>
Métaux lourds (ppm)	≤ 20	Conforme

Les métaux lourds sont utilisés comme intermédiaire réactionnel et ou comme catalyseur en synthèse du Produit Actif. La recherche de ces métaux à l'échelle de traces s'impose. Le contrôle se montre négatif. Notre produit est conforme.

I.6 Résultat de la perte à la dessiccation

Tableau III.06 : Résultat de la perte à la dessiccation

<i>Contrôle</i>	<i>Norme (P.E 2014)</i>	<i>Résultat</i>
Perte à la dessiccation (%)	$\leq 0,5$	0,029

$$P_v = 67,5466 \text{ g}$$

$$P_e = 1,0052 \text{ g} \quad \Longrightarrow \quad 0,029 \%$$

$$P_f = 68,5515 \text{ g}$$

La double pesée après séchage montre une perte de masse de 0,029 % ce qui représente le taux d'humidité < à 1,0% de notre poudre de produit actif. Ce résultat est conforme à la norme.

II. Résultats de contrôle physico chimiques d'amidon de maïs

II.1 résultats des caractères organoleptiques

Tableau III.07 : Résultats des caractères organoleptiques d'amidon de maïs

<i>Contrôles</i>	<i>Normes (P.E 2014)</i>	<i>Résultats</i>
CARACTERES ORGANOLEPTIQUES		
Aspect	Poudre d'un blanc mut à faiblement jaunâtre, très fine qui crise sous la pression des doigts.	Conforme
Solubilité : • Dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96 %	Pratiquement insoluble	Conforme

L'amidon de maïs est une poudre d'un faiblement jaunâtre, très fine qui crise sous la pression des doigts. Elle est pratiquement insoluble Dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96 %. Ces résultats se conjuguent avec la bonne qualité physico chimique selon les normes de P.E 2014.

II.2 Résultat de pH d'amidon de maïs

Tableau III.08 : Résultat de pH d'amidon de maïs

<i>Contrôle</i>	<i>Norme (P.E 2014)</i>	<i>Résultat</i>
Détermination de pH	4,0 à 7,0	5,42

Le pH de la solution dans les conditions normales de température et de pression mesuré par un pH mètre Erweka révèle un pH 5,42 environ cette valeur se situe entre 4,0 et 7,0 ce qui est conforme aux normes en vigueur.

II.3 Résultat de la recherche d'éléments étrangers

Tableau III.09 : Résultat de la recherche d'éléments étrangers

<i>Contrôle</i>	<i>Norme (P.E 2014)</i>	<i>Résultat</i>
Eléments étranger	L'amidon de maïs ne présente pas d'éléments autres que des grains d'amidon. Il n'y a pas de grains d'amidon d'origine étrangère.	Conforme

La recherche microscopique systématique de grains inhabituels dans la poudre d'amidon de maïs se révèle négative. Cette étape est pratiquée suivant le protocole dans la démarche de SAIDAL.

II.4 Résultat de perte à la dessiccation

Tableau III.10 : Résultat de perte à la dessiccation

<i>Contrôle</i>	<i>Norme (P.E 2014)</i>	<i>Résultat</i>
Perte à la dessiccation (%)	≤ 15	11,62

$$\left. \begin{array}{l} P_v = 33,4262 \text{ g} \\ P_e = 1,0037 \text{ g} \\ P_f = 34,3132 \text{ g} \end{array} \right\} \longrightarrow \left[(P_v - P_e) - p_f / P_e \right] \times 100 = 11,62 \%$$

La double pesée après séchage montre une perte de masse de 11,62 % ce qui représente le taux d'humidité de notre médicament.

III. Résultats de contrôle physico chimiques de produit fini

III.1 Résultat d'aspect d'HISTAGAN 2 mg

Tableau III.11 : Résultat d'aspect d'HISTAGAN 2 mg

<i>Contrôle</i>	<i>Norme (P.E 2014)</i>	<i>Résultat</i>		
		Lot N° 46	Lot N° 47	Lot N° 48
Aspect	Comprimés sécables de couleur blanche et de forme ronde.	Conforme	Conforme	Conforme

Ces résultats montrent que notre produit est un comprimé rond de couleur blanche pour les trois lots (046,047et048), ce qui est conforme aux normes exigées par la P.E 2014.

III.2 Résultat de l'identification de PA

Tableau III.12 : Résultat de l'identification de PA

<i>Contrôles</i>	<i>Normes (P.E 2014)</i>	<i>Résultats</i>		
		Lot N° 46	Lot N° 47	Lot N° 48
Identification de PA par polarimètre	+ 0,24 à + 0,35	+ 0,30	+ 0,28	+ 0,31

L'identification de PA c'est effectué par polarimétrie. Le mode opératoire consiste un broyage de 80 comprimé la digestion de la poudre par l'acide suivi de la neutralisation après ajout d'hydroxyde de sodium et traitement avec le diméthylformamide, les mesures les résultats pour les trois lots : lots N°46 = 0,30 / lots N°47 = 0,28 / lots N° 48 = 0,31

III.3 Résultat de l'identification de poids moyen

Tableau III.13 : Résultat de l'identification de poids moyen

<i>Contrôles</i>	<i>Normes (P.E 2014)</i>	<i>Résultats</i>		
		Lot N° 46	Lot N° 47	Lot N° 48
Poids moyen (mg)	72 à 88	78,88	80,48	80,82

Les trois essais de calcul de poids moyen se situent entre 72 et 88 mg. Le comprimé fini donne une pesée valable.

III.4 Résultat d'uniformité de masse

Tableau III.14 : Résultat d'uniformité de masse (annexe 05)

<i>Contrôle</i>	<i>Norme (P.E 2014)</i>	<i>Résultat</i>		
		Lot N° 46	Lot N° 47	Lot N° 48
Uniformité de masse	Pas plus de 2 comprimés à $\pm 10\%$ de 80 mg Et aucun comprimé à $\pm 20\%$ de 80 mg	Conforme	Conforme	Conforme

La pesée comparative de vingt comprimés pour les trois lots 46, 47 et 48 donne des écarts inférieurs à 10 % de la norme. Ce résultat répond aux exigences de la pharmacopée.

III.5 Résultat de temps de désagrégation (déitement)

Tableau III.15 : Résultat de temps de désagrégation (déitement)

<i>Contrôle</i>	<i>Norme (P.E 2014)</i>	<i>Résultat</i>		
		Lot N° 46	Lot N° 47	Lot N° 48
Temps de désagrégation (min)	≤ 15	1 :42	00 :55	00 :59

Le test de déitement a donné des durées de l'ordre 00 :59 s, 00 :55 s et 01 min et 42 s respectivement pour les trois lots, ce qui répond aux normes exigées par le P. E 2014 (≤ 15 min). Nous pouvons affirmer que ce médicament se désagrège facilement au niveau de l'œsophage ce qui favorise une bonne absorption du médicament.

III.6 Résultat de taux de fiabilité

Tableau III.16 : Résultat de taux de fiabilité

<i>Contrôles</i>	<i>Normes (P.E 2014)</i>	<i>Résultats</i>		
		Lot N° 46	Lot N° 47	Lot N° 48
Taux de fiabilité (%)	≤ 1	0,18	0,40	0,25

$$\text{Lot N°46 : } \frac{6,5423 - 6,5299}{6,5423} \times 100 = 0,18 \%$$

$$\text{Lot N°47: } \frac{6,5434 - 6,5167}{6,5434} \times 100 = 0,40\%$$

$$\text{Lot N°48 } \frac{6,5416 - 6,5279}{6,5416} \times 100 = 0,20\%$$

Le taux de friabilité est respectivement de 0,18 %, 0,40 % et 0,20%, pour les lots 046, 047 et 048. Ce résultat confirme que le mélange de matière première est bien séché et compressés. Le produit fini des trois lots résiste aux chocs mécaniques au moment du conditionnement et du transport.

III.7 Résultat de taux de dissolution

Tableau III.17 : Résultat de taux de dissolution

<i>Contrôle</i>	<i>Norme (P.E 2014)</i>	<i>Résultat</i>		
		Lot N° 46	Lot N° 47	Lot N° 48
Test de dissolution en 45 mn par HPLC	≥ 75	78,88	80,28	80,09

IV. Résultats de contrôle toxicologique de produit fini

Tableau III.18 : Résultats de test d'innocuité

Contrôle	N° de lots	Résultats	Norme P.E 2014
Test d'innocuité	046	Aucune mortalité	Aucune mortalité
	047	Aucune mortalité	
	048	Aucune mortalité	

Nous n'avons remarqué aucune mortalité sur les souris testées. Donc le produit ne présente aucun risque de mortalité.



Figure III.03 : Résultat de test d'innocuité après 48 h

V. Résultats des contrôles microbiologiques de produit fini

Les résultats de l'analyse microbiologique du produit fini HISTAGAN 2 mg lot (050) sont indiqués ci-dessous :

V.1. Résultats de dénombrement des bactéries viables totaux sur agar Caso

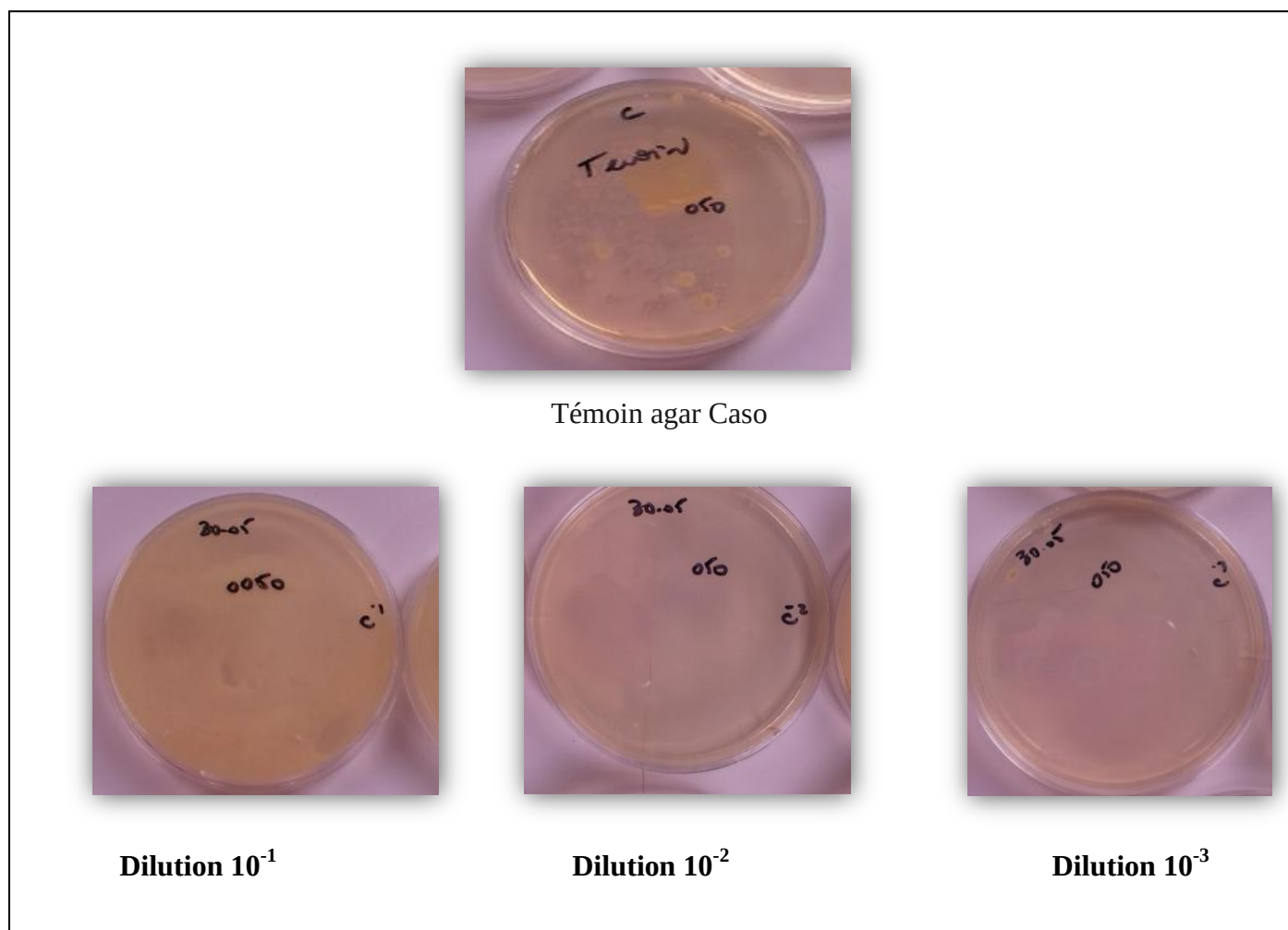


Figure III.04 : Résultats de dénombrement des bactéries viables totaux sur agar Caso

Nous observons l'apparition de colonies bactériennes. Cette constatation souligne une contamination exogène comme elle peut être une contamination issue de milieu de culture lui-même.

Pour les dilutions 10^{-1} , 10^{-2} le résultat est négatif (aucune prolifération bactérienne) par contre nous avons constaté l'apparition d'une colonie bactérienne pour la dilution 10^{-3} . Ce résultat montre que la contamination de témoin n'a aucune relation avec le milieu de culture mais c'est une contamination exogène qui provient de l'air ou bien de manipulateur.

V.2. Résultats de dénombrement des levures et des moisissures sur agar Sabouraud

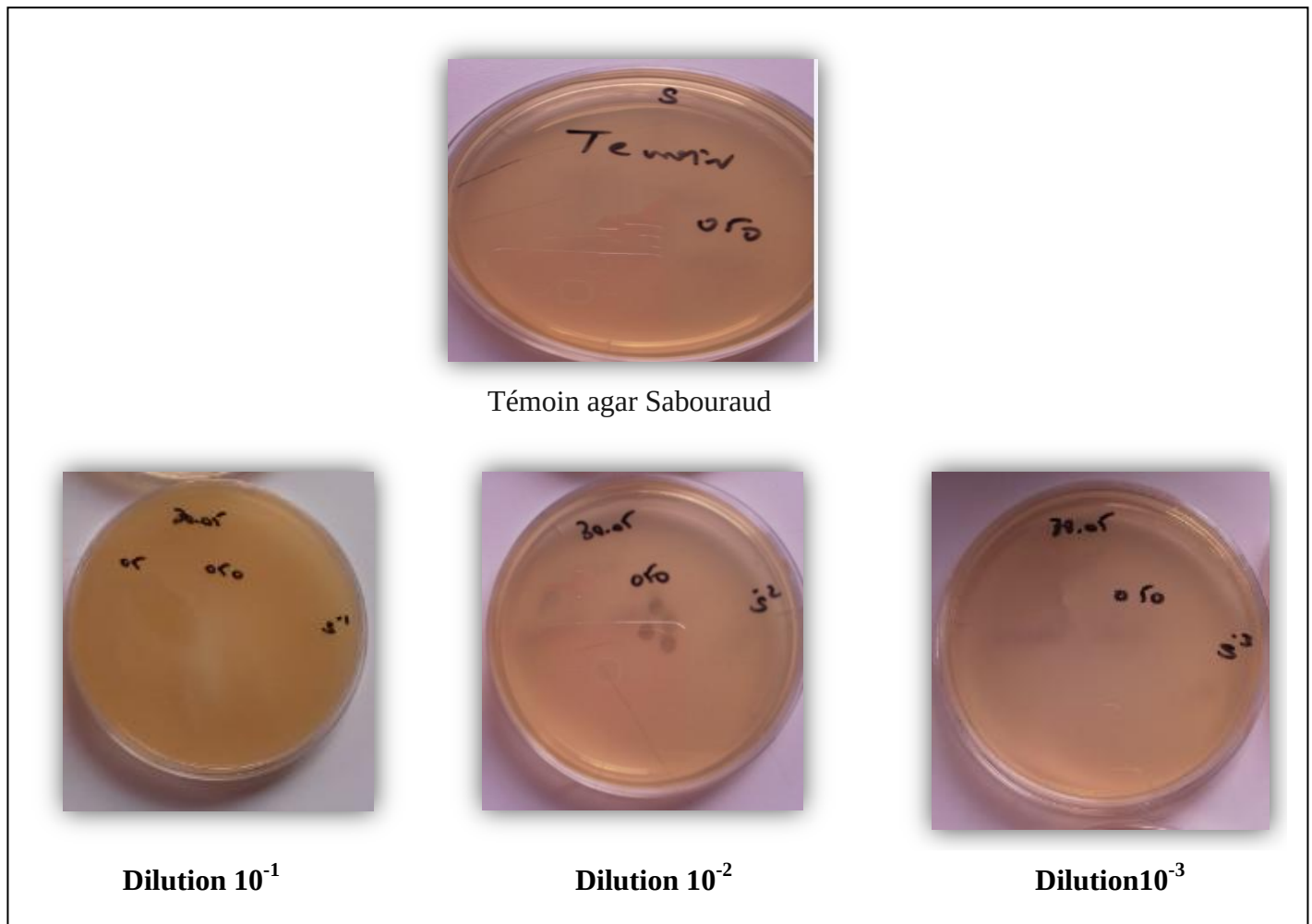


Figure III.05 : Résultats de dénombrement des levures et des moisissures sur agar Sabouraud

Nous remarquons une absence totale d'aucune prolifération bactérienne ce qui confirme l'absence de toute contamination exogène.

Pour les trois dilutions réalisées sur milieu de culture agar Sabouraud (Figure III.5), aucune prolifération n'est observée.

V.3 Résultats de dénombrement de Salmonella sur agar XLD



Test positif de salmonella sur agar XLD (*Registre de SAIDAL*).



Recherche de salmonella sur agar XLD

Figure III.06 : Résultats de dénombrement de Salmonella sur agar XLD

On compare le résultat obtenu avec le test positif de salmonella sur agar XLD, nous remarquons aucune colonie bactérienne est présenté dans notre résultat.

V.4 Résultats de dénombrement d'E. Coli sur agar MacConkey



Le test positif d'E. Coli sur agar MacConkey (*Registre de SAIDAL*).

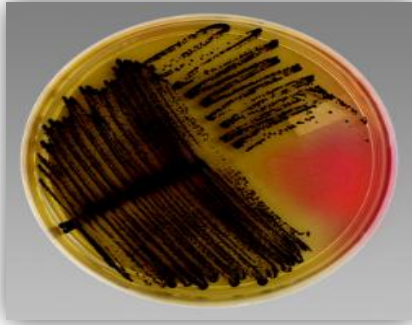


Résultat d'E. Coli sur agar MacConkey

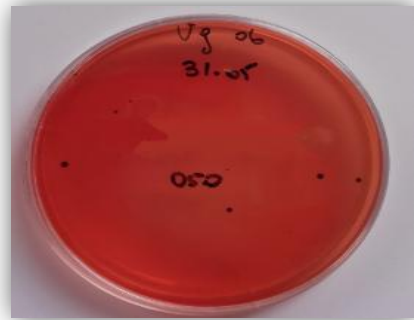
Figure III.07 : Résultats de dénombrement d'E. Coli sur agar MacConkey

Nous marquons absence de toute catégorie de colonie bactérienne dans le test réalisé sur milieu MacConkey ce qui indique l'absence d'E. Coli dans notre produit.

V.5 Résultats de dénombrement de *S. aureus* sur agar Vogel



Le test positif de *S. aureus* sur agar Vogel (*Registre de SAIDAL*).



Résultat de *S. aureus* sur agar Vogel

Figure III.08 : Résultats de dénombrement de *S. aureus* sur agar Vogel

Nous constatons l'apparition de quelle que colonies bactériennes qui ne présentent pas un halo jaune donc ces colonies ne correspondent pas aux *S. aureus*.

Tableau III.19 : Résultats des analyses microbiologiques de l'HISTAGAN 2 mg

	Avant conditionnement					Après conditionnement				Norme de pharmacopée européenne (PE) (2014)
Germes recherchés	Lot	témoin	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	témoin	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	
Dénombrement de bactéries viables totales	046	00	00	00	00	00	00	00	00	<1000 UFC/g
Dénombrement des levures et moisissures	046	00	00	00	00	00	00	00	00	<100 UFC/g
Entérobactéries	046	00	00	00	00	00	00	00	00	<100 UFC/g
E. coli	046	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs
S. aureus	046	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs
Salmonelles	046	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs

Nous constatons l'absence des germes viables totaux dans la dilution 10⁻¹, 10⁻² et 10⁻³ parce qu'il n'y a pas la croissance de colonies bien développées rouge ou rougeâtre. Nous marquons aussi l'absence d'une prolifération des levures et moisissures, et des germes pathogènes (E. coli, S. aureus et Salmonelle).

Ces résultats qui répondent aux normes exigées par la PE (2014), ce qui conforme que le produit fini est de bonne qualité.

Cette bonne qualité microbiologique de ce produit peut être expliquée par :

- La forme déshydratée de comprimé qui est défavorable pour toute prolifération microbienne.

- Le respect des bonnes pratique d'hygiène par :
 - ✓ Le lavage et la désinfection des mains au moins à chaque reprise de travail.
 - ✓ L'hygiène de matériel qui est désinfecté avant et après chaque production.

Discussion générale

Dans notre étude visant à contrôler la qualité d'HISTAGN 2 mg et à confirmer sa pureté, nous avons vérifié que ce dernier est de bonne qualité (microbiologique, physicochimique et toxicologique).

L'analyses physico-chimique des matières premières, nous a montré qu'elles ne présentent aucun risque sur la santé des patients, car elles ne contiennent pas des substances toxiques (métaux lourds) qui peuvent influencer l'activité thérapeutique du principe actif et être nocif pour le malade ce qui indique le respect des conditions de stockage et de prélèvement.

Les analyses physico-chimiques du produit fini révèlent que ce dernier est de bonne qualité ceci dû à la pureté chimique des matières premières et à la bonne maîtrise de chaîne de fabrication.

L'analyse microbiologique de produit fini reflète sa pureté microbiologique affirmée par l'absence totale des Entérobactéries ainsi que l'absence des bactéries pathogènes telles que *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, ceci témoigne le respect des conditions de conservation au niveau du magasin de stockage.

L'analyse toxicologique de produit fini par le test d'innocuité n'a détecté aucune mortalité.

D'après ce que nous avons vu, la conformité des résultats de l'analyse physicochimique toxicologique et, microbiologique est due au :

- Respect des conditions de conservation au niveau de magasin de stockage et le bon conditionnement des matières premières dans des sacs stériles qui ne permettent pas la pénétration des contaminations externes.
- Méthode d'échantillonnage et de prélèvement qui se fait dans les conditions stériles bien déterminées.

- La propreté du personnel et des locaux de production ainsi que l'application strictes des règles de bonne pratique de fabrication.
- Contrôle effectué dans les laboratoires qui se fait dans des conditions aseptiques en appliquant strictement les règles de bonne pratique de fabrication.

A l'issue des résultats obtenus ; nous pesons dire que les lots étudiés de l'HISTAGAN 2mg en tant que médicament peuvent être délivrés aux malades en toutes sécurité. Cela veut dire qu'ils répondent aux exigences décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché de ce médicament.

Conclusion :

A la lumière de ce travail effectué, nous pouvons conclure que le problème de la contamination microbiologique des préparations pharmaceutique destinées à usage orale est loins d'être résolu, si les règles de bonne pratique de fabrication ne sont pas respectées.

L'étude réalisée au niveau de l'unité SAIDAL de GDC, réunissait un contrôle microbiologique, physicochimique et un contrôle toxicologique des matières premières et du produit fini Histagan 2 mg.

L'ensemble des résultats obtenus ont montré que le produit est de bonne qualité et conforme aux normes exigées par la pharmacopée Européenne (2014) .Cela dû au respect des bonnes pratiques d'hygiène et de fabrication.

➤ Pour le contrôle microbiologique

Absence de E .coli

Absence de staphylococcus aureus

Absence de levures et moisissures

➤ Pour le contrôle physicochimique

Les résultats obtenus pour les différents tests physicochimiques effectués sont conformes aux normes exigés par la pharmacopée européenne

➤ Pour le contrôle toxicologique

Aucune mortalité n'a été marquée.

Références bibliographiques

Les ouvrages

- *A. Helal, pharmacologie fondamentale et clinique à l'usage ,2^{ème} édition, Alger, (1989)*
- *Aiache et al. Initiation à la connaissance du médicament .5^{ème} édition .P :28 306.*
- *A.GOURAUD. généralité sur la pharmacologie et les médicaments (partie une).82p(2012)*
- *E.MONTAGNAC FORMES PHARMACEUTIQUES UE2.11.S1 2010-2011.*
- *Jean Marie Founteneau,Anne Marie Orzcchioni,Jocelyne Pain (cooperation)- Galénique,forms orales solides ,préparateur en pharmacie.*
- *Jens .T, Carstensen; Volumes 110-advanced pharmaceutical solids drugs and the Pharmaceutical science.*
- *J.M.Ajache,S.Ajache et R. Renoux. Initiation à la connaissance du médicament p17, 18.Masson 4^{ème} édition. (2000).*
- *Lachman L, Lieberman A, King JL. The theory and practice of industrial pharmacy.4th edition, 67-68. xxenola. over .blog.com /Article.*
- *La pharmacopée européenne2008.6^{ème} édition.*
- *La pharmacopée européenne2011.6^{ème} édition.*
- *La pharmacopée européenne2014.6^{ème} édition.*
- *Le Hir ; 8^{ème} édition ; 2004-pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments.*
- *Microbiology 2009 .Wikispaces.com/Histamine: what they do and what Antihistamines do to stop them.*

- Moulin M., Coquerel A. (2002) .pharmacologie : Connaissance et pratique ,2^{ème} édition Masson.845 pages.
- Notice SAIDAL (2014).
- O.M.S(1998) : Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : recueil de directives et autre documents. (1).287 pages.
- Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie Ange DALMASSO.pharmacie GaliniqueB.P ,2^{ème} édition, 132p.
- Pradeau D. (1992). L'analyse pratique du médicament. Edition & Doc Lavoisier.1067 pages.
- Pr Jean Gillard, Professeur de Technologie Pharmaceutique à l'Université Catholique de Louvain-la-Neuve).
- Registre de fabrication de SAIDAL.
- STABILITE DES MEDICAMENTS Cours de pharmacie galénique Département de pharmacie 2008 – 2009.
- Tuitou Y. (2007) .pharmacologie .11^{ème} édition Masson P : 24.

Les sites web

- ansm.santé.fr (sante-medecine.commentcamarche.net). (consulté le 21/05/2016)
- Dictionnaire.doctissimo.fr (consulté le 25/05/2016)
- [Faltboot Pflegemittel -Se](http://FaltbootPflegemittel-Se). (consulté le 30/05/2016)
- Microbiology2009.wikispaces.com (consulté le 10/04/2016)
- ProSantipratique.Fr/pro/vidios-santé/antihistaminique (consulté le 11/05/2016)
- sante-medecine.commentcamarche.net (consulté le 01/04/2016)

- *Santépratique-pro.fr/vidéo antihistaminique.* (consulté le 19/04/2016)
- *http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise.* (consulté le 01/05/2016)
- *http://www.maxisciences.com/medicament/* (consulté le 11/04/2016)
- *http://xxenola.over-blog.com/article.* (consulté le 09/04/2016)
- *http://xxenola.over-blog.com/article.* (consulté le 27/05/2016)
- *Www .doctissimo.fr* (consulté le 03/05/2016)
- *www.menarini.Fr/allergologie-imprimer.php.* (consulté le 20/04/2016)
- *www.passeportsante.net* (consulté le 30/04/2016)
- *www.radiancehumanis.com/conseils-sante/infos-sant.* (consulté le 28/04/2016)
- *www.signaaldrich.com livre : Médecine universitaire et paramédicale-Histoire de la médecine* (consulté le 19/04/2016)

Annexe 1

Appareillages et matériaux



Entonnoirs



Papier filtre



Pro pipette



Mortier



Creuset



Pince à creuset



Spatules



Cristallisoir



Coupelle



La hotte



Dessiccateur



Four a moufle



Bain marié



Plaque chauffante



Agitateur



Les fioles jugées

Les béchers

les Erlenmeyer

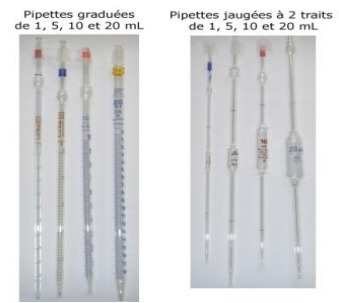
entonnoirs



Ampoule à décanté



Eprouvette



Les pipettes



Bec benzène



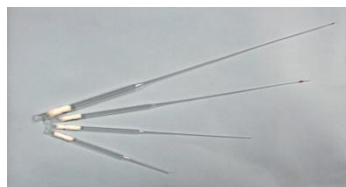
Les tubes à essai



Les boîtes de pétris



Flacon



Les pipettes pasteurs



Gants à usage unique



HPLC



Autoclave

Annexe 2

Matériels de production



Étuve à plateau



Mélangeur



Comprimeuse



**Machine de
conditionnement**

Annexe 3

Les milieux de culture utilisés dans le contrôle microbiologique

Milieu liquide de Mac Conkey

Ce milieu est utilisé pour les essais préliminaires d'orientation sur les coliformes.

Composition

Hydrolysate pancréatique de gélatine	20mg
Lactose monohydraté.....	10 mg
Bille de bœuf déshydratée.....	5mg
Pourpre de bromocrésol.....	10mg
Eau distillée	1000ml

Mode d'action

Ce bouillon comme composé réactionnel du lactose, dont la dégradation en acide et le dégagement gazeux révèlent la présence de germes coliformes. La formation d'acide est mise en évidence par le pourpre de bromocrésol.

Milieu gélosé de Mac Conkey

Ce milieu contient des inhibiteurs de la flore gram positif, les sels biliaires et le cristal violet. Le milieu contient un critère de différenciation : le lactose dont l'utilisation est révélé par l'indicateur coloré du milieu (le rouge neutre), il vire au rouge en milieu acide si la bactérie ensemencée fermente le lactose, le milieu devient rouge neutre, du fait de l'acidification du milieu.

Composition

Hydrolysate pancréatique de gélatine	17mg
Peptone de viande et de caséine	3mg

Lactose monohydrate	10mg
Chlorure de sodium	5mg
Sels biliaires	1 ,5 mg
Gélose	13,5mg
Eau distillée	1000ml

Milieu Sabouraud

Ce milieu est recommandé pour la culture et l'isolement des champignons et levures pathogènes et non pathogènes .La croissance optimale est assurée dans ce milieu grâce a sa teneur relativement élevée en hydrate de carbone « 2 à 3% » et son pH=5,6 qui ralentit la croissance des bactéries dont la croissance est plus rapide que celles des levures et moisissures.

Composition

Peptone de viande et de caséine	10g
Glucose monohydrate	40g
Agar agar.....	15g
Eau distillée	1000ml

Bouillon Caso (milieu liquide aux peptones de caséines et de soja)

C e milieu nutritif universel est exempt d'inhibiteur et d'indicateur, sa base nutritive riche convient même à la culture des micro-organismes exigeants, sa gamme d'utilisation possible est de ce fait très large.

Composition

Peptone pancréatique de la caséine	17g/l
Peptone papainique de soja	3 ,0 g/l
Chlorure de sodium.....	5 ,0 g/l
Phosphate dipotassique	2 ,5 g/l
Glucose monohydraté	2 ,5 g/l
Eau distillée	1000 ml

Agar au Xylose, à la lysine et au désoxycholate(XLD)

Ce milieu est recommandé pour l'isolement et la différenciation des bactéries des espèces *Shigella* et *Salmonella*.

Composition

xylose	3,5 g/l.
Lysine.....	5,0 g/l
Lactose.....	7,5 g/l
Saccharose	7,5 g/l
Sodium chlorure ammoniacal	10,8 g/l
Rouge de phénol	0,8 g/l
Agar-agar	13,5 g/l

Bouillon lactosé

Milieu nutritif exempt d'indicateur et d'inhibiteur pour le contrôle préalable d'orientation relatif à la présence de bactéries coliformes

Composition

Extrait de viande	3,0 g/l
Peptone de gélatine.....	5,0 g/l
Lactose	5,0 g/l

Agar au violet cristal, au rouge neutre et à la bille (VRB-Agar)

Agar sélectif pour la mise en évidence et la numération des bactéries coliformes dont *E.coli*

Composition

Peptone de viande	7,0 g/l
-------------------------	---------

Extrait de levure	3 ,0 g/l
Lactose	10 ,0 g/l
Rouge neuter	0, 03 g/l
Agar-agar.....	13, 0 g/l
Violet cristal	0, 002g/l
Mélange des sels biliaire.....	..1 ,5g/l

Bouillon Mossel

Milieu proposée pour l'enrichissement sélectif des entérobactériacées.

Composition

Peptone de viande.....	10,0 g /l
Glucose	5 ,0 g /l
Vert brillant	0 ,0015 g/l
Bille de bœuf.....	20,0 g/l

Milieu Agar Caso

Leur composition est la même que celle de bouillon Caso avec l'addition de 15g d'Agar agar.

Solution tampon peptoné au chlorure de sodium à pH=7

Cette solution est utilisée pour la recherche des germes spécifiques tel que : Pseudomonas aeruginosa ou Staphylococcus aureus.

Mode d'action

La combinaison de tampons phosphate, de chlorure de sodium et de peptone accroît la viabilité des micro-organismes sensibles.

Composition

Phosphate mono potassique	3, 26 g
Phosphate disodique déshydraté	7,23g
Chlorure de sodium.....	4, 30 g
Peptone de viande ou de caséine.....	20g
Eau distillée	1000ml

Annexe 4

Bonnes pratiques de fabrication

Les guides des bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices des cinq éléments essentiels, les « 5M » qui interviennent dans l'assurance qualité de la production des comprimés.

- Main d'œuvre (ensemble du personnel)
- Milieux (laboratoire)
- Méthodes (analyses microbiologiques, physico-chimiques)
- Matières (matière première. excipients)
- Matériels (balance, HPLC)

La stérilisation de matériel

Rassembler le matériel à stériliser et vérifier sa parfaite propreté et l'absence de toute trace d'humidité, envelopper les objets dans un papier «KRAFT».

Pour la stérilisation au four poupinel, envelopper les objets dans du papier Kraft et les faire passer à 180°C pnd 30min.

Pour la stérilisation à l'autoclave, envelopper le matériel dans du papier Huileux pour stérilisation, ou les placer dans des sachets autoclavables et passer à l'autoclave à 121 °C pnd 15 min.

❖ Stérilisation des flacons

Bien fermer les flacons avec un morceau de coton cardé
Envelopper le goulot des flacons avec du papier Kraft en serrant de col de chaque flacon à l'aide d'un morceau de ficelle.
Faire passer au four à 180°C pnd 30 min .ou bien à l'autoclave à 121 °C pnd 15 min.

❖ ***Stérilisation des pipettes graduées***

Enfoncer des petits morceaux de coton cardé, dans l'ouverture des pipettes (bien lavées auparavant et séchées).

Envelopper par paquet selon l'utilisation des pipettes dans du papier Kraft.

Attacher les deux extrémités du paquet à l'aide de deux morceaux de ficelles.

Mentionner sur le paquet le nombre et le type de pipettes selon graduation de : 1ml, 2ml, 5ml ou 10ml.

Indiquer le sens d'ouverture des paquets par le marquage d'une flèche.

Faire passer au four à 180°C pnd 30 min.

Eventuellement, si les pipettes sont passées à l'autoclave à 121°C pnd 15 min. les placer dans les boîtes cylindriques ou bien dans les sacs autoclavables afin d'éviter qu'elles se mouillent par l'humidité de l'autoclave.

❖ **Stérilisation de l'équipement de filtration**

Envelopper individuellement dans du papier Kraft chaque pièce de l'appareil de filtration : entonnoirs, support et porte filtre en acier inoxydable et les pinces.

Stériliser au four à 180 °C pnd 30 min.

Si le matériel est stériliser à l'autoclave, placer ce dernier dans des sachets autoclavables. et les faire passer à 121°C pnd 15 min.

En cas de contamination, la rampe de filtration est lavée, rincée et ensuite mise dans des sachets autoclavables et passer à 121 °C pnd 15 min.

❖ **Stérilisation des milieux de cultures**

Les milieux de culture une fois préparés selon le mode opératoire approprié ,il sont répartis en flacons ou en tubes, scellés et passés à l'autoclave à 121°C pnd 15 min.

❖ **Contrôle de la stérilisation**

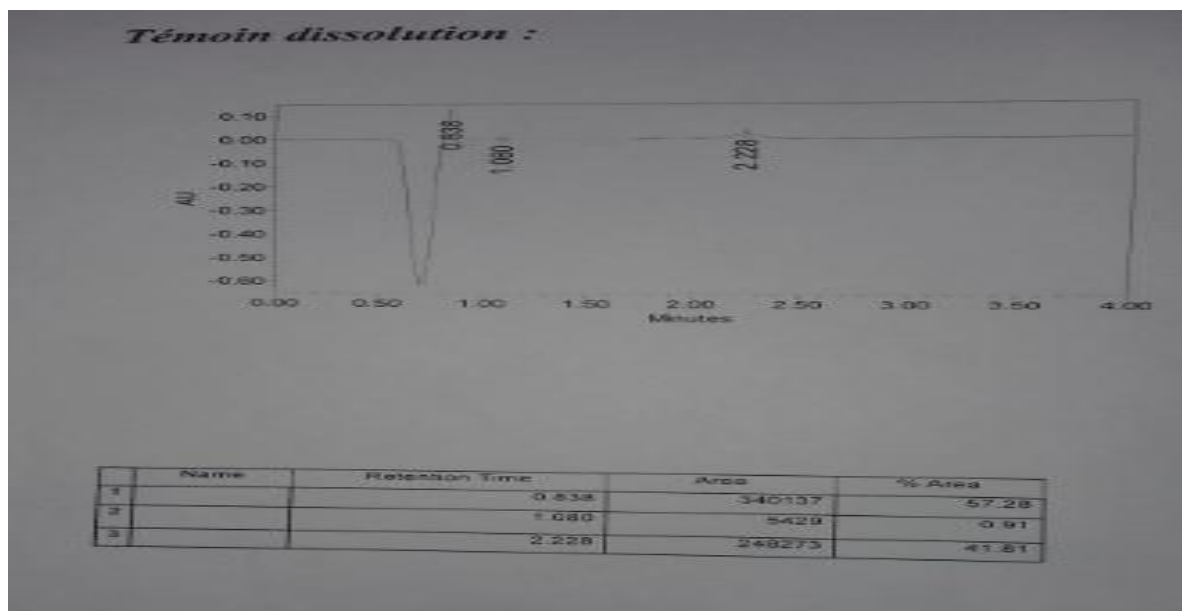
Utiliser un ruban adhésif indicateur de stérilisation qui change de couleur quand la stérilisation est atteinte.

Utiliser des ampoules (indicateurs de stérilisation) en les déposant au niveau des coins et au milieu de chaque panier de l'autoclave ; ces dernières changent de couleur quand la température de stérilisation est atteinte.

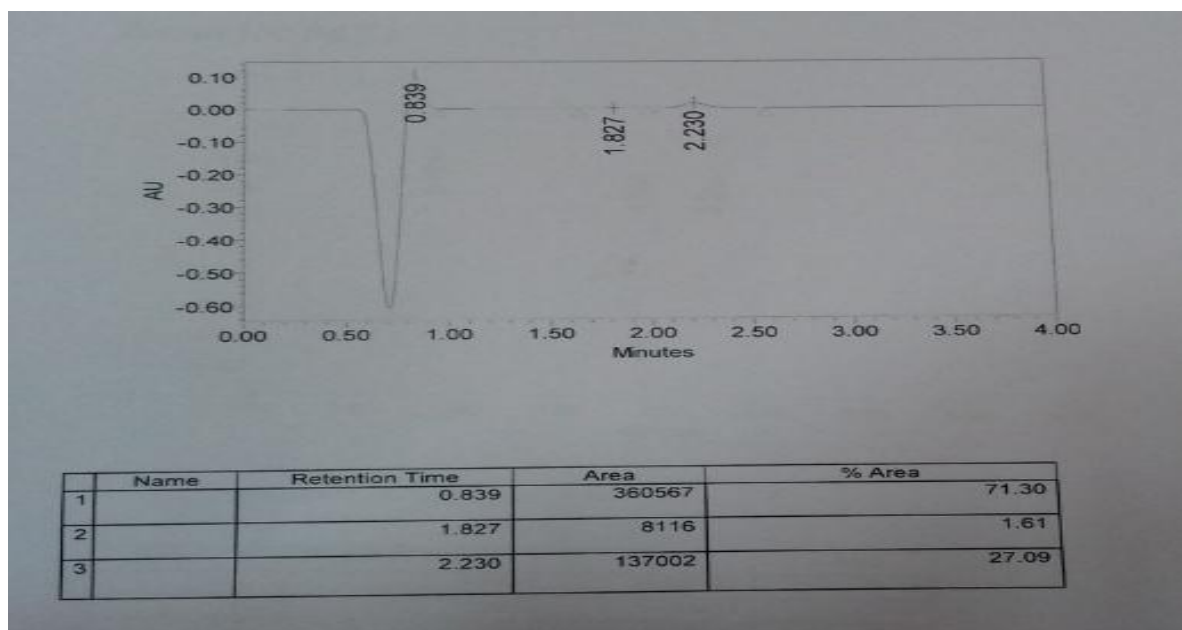
NB : les indicateurs biologiques des spores de Bacillus stéarothermophilus peuvent être aussi utilisés, pour valider la stérilisation à l'autoclave.

Annexe 5

Les spectres d'HPLC et les tableaux de calcul



Taux de témoin da la dissolution de produit fini par HPLC



Taux de d'essai da la dissolution de produit fini par HPLC

Tableau : Résultat de pesé des 20 comprimés des trois lots (uniformité de masse).

échantillon	Masse (mg)									
Lot 46	78 ,4	80,0	80,5	72,5	78,0	80,8	74,8	82,2	80,6	80,0
Lot 47	78,0	79,6	80,3	77,0	80,6	83,2	78,6	82,1	81,3	77,3
Lot 48	80,7	82,0	77,8	79,8	82,4	82,6	81,7	80,9	76,9	81,0

échantillon	Masse (mg)									
Lot 46	81,3	83,1	80,2	82,1	76,6	80,5	75,8	82,8	80,3	81,4
Lot 47	78,5	78,7	78,7	77,0	81,2	78,8	81,2	81,7	78,9	81,6
Lot 48	82,3	81,3	78,9	82,2	81,1	80,7	82,8	80,6	70,1	81,2

Glossaire

Affection : désigne tout processus en relation avec une maladie exception faite des causes de cette maladie, on parle par exemple d'affection nerveuse pour désigne une maladie touchant les nerfs ou d'affection aiguë ou chronique pour qualifier une maladie.

Bactérie : micro-organisme unicellulaire dépourvu de chlorophylle et visible uniquement au microscope. Les bactéries sont des éléments qui n'appartiennent ni au règne végétal, ni au règne animal.

Gram : technique de coloration qui permet de mettre en évidence les propriétés de la paroi bactérienne et d'utiliser ces propriétés pour distinguer et classer les bactéries. On parle de bactéries gram positives ou bactéries gram négatives.

L'asthme : maladie caractérisée par une inflammation plus ou moins importante des voies respiratoires, il se traduit par une difficulté à respirer.

Micro-organisme : organisme vivant de taille microscopique.

Milieu de culture : composition nutritive, simple ou composée, sous forme liquide ou solide, utilisée pour maintenir ou accroître le développement d'une espèce microbienne dans des conditions biologiques adéquates.

Oédème : est un trouble de la circulation sanguine, il s'agit d'un gonflement des tissus dû à la présence d'une quantité anormale de liquide, le sérum sanguin, le plasma sortent alors des vaisseaux sanguins et se dirigent vers le tissu interstitiel.

Pharmacopée : est un ouvrage réglementaire dessiné aux professionnels de santé qui définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication de médicaments.

Substance : produit chimique, plante ou partie de plante.....

Thérapeutique : relatif au traitement des maladies.

Résumé

Le contrôle qualité du médicament est une activité essentielle et indispensable pour les industries pharmaceutiques, il apporte une expertise technique et scientifique indépendante sur la qualité des médicaments produits et leurs sécurités d'emploi.

L'objectif de notre travail est de vérifier la conformité de l'HISTAGAN 2mg à lequel nous avons effectué un contrôle microbiologique, physicochimique et toxicologique.

Ainsi les résultats que nous avons ensuite obtenus montrent que notre produit conforme aux règles établies par la pharmacopée européenne et cela car il est synthétisé dans des conditions maîtrisées par un personnel informé et qualifié respectant les règles d'hygiène pour le matériel et l'environnement.

Mots clés : contrôle qualité, médicament, HISTAGAN 2 mg, industries pharmaceutiques, pharmacopée européenne, les règles d'hygiène .

Summary

The control of the quality of the medicinal product is an essential activity. It provides technical and scientific expertise independent on product quality and their work security.

The goal of our work is to check the conformity of HISTAGAN 2mg for each we did a microbiological, physicochemical and toxicological control.

The results we had show that our product is according with the rules established by the pharmacopoeia because they are controlled by a staff informed respecting the rules of hygiene for the hardware and the environment.

Key words: quality control, medicinal product, HISTAGAN 2 mg, pharmaceutical industries pharmacopoeia.

المخلص

مراقبة نوعية الادوية عملية اساسية وضرورية في صناعة الادوية والهدف من العمل الذي قمنا به هو التحقق من جودة استقان 2 مغ بإجراء تحاليل بيولوجية، فيزيوكيميائية وتوكسيكولوجية. النتائج المتحصل عليها تثبت ان منتجنا يتماشى مع القواعد المحددة في دستور الادوية الأوروبية، وهذا راجع الى انه صنع في ظروف عمل متقنة من قبل الموظفين المؤهلين الذين يحترمون قواعد النظافة سواء بالنسبة الى الادوات و المحيط.

كلمات مفتاحية: الصناعات الصيدلانية، دستور الادوية، استقان 2 مغ، مراقبة نوعية الادوية.