

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
Université du 20 août 1955 - SKIKDA



Faculté des Sciences
Département de Chimie

Mémoire de Master

Filière : Chimie - Spécialité Chimie Pharmaceutique

Présenté par :

RAMIT Hadyl

Contrôle qualité physico-chimique de Trimébutine-B 24mg/5mL granulés pour suspension buvable

Soutenu le : 18/09/2024

Devant le jury :

Dr. BOUHALI Hosna	MCB	Univ. de Skikda	Présidente
Dr. MEGUELLATI Amel	MCB	Univ. de Skikda	Rapportrice
Dr. BENSSASSI Mohamed Elhadi	MCB	Univ. de Skikda	Examineur

Année Universitaire : 2023/2024

Dédicace

*Celui qui a dit "je suis capable" a atteint son objectif, et moi aussi. Même si la tâche semblait difficile, je l'ai accomplie. Mon voyage universitaire touche à sa fin après des efforts et des sacrifices. Ce ne fut pas un parcours court, et il ne devait pas l'être. Le rêve n'était pas proche, et le chemin n'était pas jonché de facilités, mais je l'ai fait, grâce à Dieu. Louanges à **Dieu** au début et à la fin. À celui qui a embelli mon nom avec les plus beaux titres, qui m'a soutenu sans limites et donné sans attendre en retour, à celui qui a cherché mon confort et mon succès, qui m'a appris que la vie est une lutte et que son arme est la science et la connaissance, à celui qui a planté en moi les valeurs morales, mon premier soutien dans ma quête. Mon pilier, ma force, et mon refuge après Dieu, à ma fierté et mon honneur (**mon père**).*

*À celle à qui Dieu a accordé le paradis sous ses pieds, qui m'a accueilli dans son cœur avant même de m'accueillir dans ses bras, et qui m'a facilité les épreuves par ses prières. À ce cœur tendre, cette bougie qui a éclairé mes nuits sombres, la source de ma force et de mon succès, la lumière de mon chemin. À celle qui partage mes joies et mes peines. À ce sourire le plus beau de ma vie, à la femme la plus merveilleuse du monde (**ma mère**).*

*À mon pilier inébranlable et à la sécurité de mes jours, à l'inspiration de ma réussite, à ceux qui m'ont soutenu et qui ont été pour moi des sources inépuisables où j'ai puisé ma force, aux meilleurs moments de ma vie, à la prunelle de mes yeux (**mes sœurs et mon frère**).*

*À celui qui a été à mes côtés ; merci d'avoir créé les conditions favorables qui m'ont permis de poursuivre mes études (**mon mari**).*

*À celle qui, en me donnant des coups de pied dans le ventre, a partagé mes moments d'étude, et qui est maintenant à mes côtés pour célébrer ma remise de diplôme (**ma fille**).*

*Je dédie ma réussite et ma joie à ceux qui voulaient me voir échouer, mais dont les attentes ont été déçues par la force et la résilience que Dieu m'a accordées, ainsi qu'à ceux qui m'ont tendu la main pour m'aider à me relever (**amis et ennemis**).*

Hadyl

Remerciement

Au nom de Dieu, louange à Dieu qui m'a guidé et aidé à accomplir ce travail, et que la paix et les bénédictions soient sur le plus noble des messagers.

C'est avec grand plaisir que je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements et ma profonde gratitude à tous ceux qui ont contribué à me soutenir et à m'accompagner tout au long de mon parcours académique jusqu'à l'achèvement de cette recherche.

Tout d'abord, je souhaite adresser mes plus chaleureux remerciements à mon encadrante, Dr. MEGUELLATI Amel, dont les orientations précieuses, la patience infinie et le soutien constant ont grandement contribué à la réalisation de ce travail. Elle a joué un rôle déterminant, par la grâce de Dieu, en m'offrant des conseils scientifiques judicieux qui ont enrichi cette étude.

Je remercie Dr. BOUHALI. H, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Je souhaite également remercier Dr. BENSSASSI. M.E, pour avoir accepté d'être l'examineur de ce modeste travail.

Je tiens également à exprimer toute ma reconnaissance à ma chère famille, qui ne m'a jamais fait défaut en m'apportant un soutien moral et matériel tout au long de mes études. Vous avez été ma principale source de motivation pour continuer mes efforts jusqu'à la réussite de cet objectif.

Comme je remercie également tous les travailleurs de groupement BIOGALENIC Zighoud Youcef sans exception, pour m'avoir chaleureusement accueillies au sein de leur société. Je tiens également à remercier Mr. BOUCHAALA Yasser pour son aide, ses conseils et sa patience pendant les travaux.

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail, et je prie Dieu de vous récompenser tous de la meilleure des manières.

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale 1

Chapitre I : Généralités sur les médicaments

I.1. Introduction..... 3

I.2. Généralités sur les médicaments..... 3

I.2.1. Définition d'un médicament 3

I.2.2. Origine des médicaments 3

I.2.2.1. Origine végétale 3

I.2.2.2. Origine animale..... 3

I.2.2.3. Origine minérale..... 3

I.2.2.4. Origine microbiologique 4

I.2.2.5. Origine synthétique 4

I.2.2.6. Origine biotechnologique 4

I.2.3. Dénomination des médicaments 4

I.2.4. Composition des médicaments 5

I.2.4.1. Principe actif 5

I.2.4.2. Excipient 5

I.2.5. Les formes galéniques des médicaments 6

I.2.5.1. Formes solides..... 6

I.2.5.1.1. Les comprimés 6

I.2.5.1.2. Les gélules 7

I.2.5.1.3. Suppositoires 7

I.2.5.1.4. Ovules, capsules et comprimés vaginaux..... 7

I.2.5.2. Formes semi-solides..... 8

I.2.5.3. Formes liquides	9
I.2.6. Les différentes voies d'administration des médicaments	9
I.2.6.1. Voie orale (buccale, per os)	10
I.2.6.2. Voie injectable	10
I.2.6.3. Voie rectale	10
I.2.6.4. Voie cutanée.....	10
I.2.6.5. Voie nasale.....	11
I.2.6.6. Voie oculaire.....	11
I.2.7. L'élimination du médicament.....	11
I.2.7.1. Elimination rénale	11
I.2.7.2. Elimination biliaire ou intestinale.....	11
I.2.7.3. Autre voies d'élimination	11
I.2.8. Différents types des médicaments	12
I.2.8.1. Princeps.....	12
I.2.8.2. Génériques	12
I.2.8.2.1. Types de génériques	12
I.2.8.2.2. Comment reconnaît-on un médicament générique ?	13
I.2.8.2.3. Comparaison entre la molécule mère et le médicament générique .	13
I.3. Conclusion	14

Chapitre II : Le contrôle qualité et fabrication de Trimébutine-B

II.1. Introduction	15
II.2. Le contrôle qualité d'un médicament	15
II.2.1. La qualité.....	15
II.2.1.1. L'assurance qualité	15
II.2.1.2. Mise en place d'un système assurance qualité.....	16
II.2.2. Les bonnes pratiques de fabrications BPF.....	16
II.2.3. Les bonnes pratiques de laboratoire BPL	17
II.2.4. Le contrôle qualité	18

II.2.4.1. But du contrôle de la qualité.....	18
II.2.4.2. Les référence de la qualité d'un médicament.....	18
II.2.4.3. L'autorisation de la mise sur marché AMM	18
II.3. Présentation de la Trimébutine-B 24mg/5ml granulé PSB	19
II.3.1. Composition de Trimébutine-B.....	20
II.3.1.1. Caractéristiques du principe actif	20
II.3.1.2. Rôles des excipients	20
II.3.2. Qu'est-ce qu'un médicament sous formes granulés.....	21
II.3.3. Fabrication de Trimébutine-B à BIOGALENIC.....	21
II.4. Conclusion.....	25

Chapitre III : Matériels et méthodes

III.1. Introduction	27
III.2. Objectif	27
III.3. Présentation de BIOGALENIC.....	27
III.4. Matériels et méthodes.....	28
II.4.1. Caractères généraux	28
III.4.1.1. Contrôle d'aspect visuel.....	28
III.4.2. Contrôle pharmaco-technique.....	29
III.4.2.1. Test d'uniformité de masse	29
III.4.2.2. Densité de la suspension	30
III.4.3. Identification de la Trimébutine-B par CCM	31
III.4.4. Dosage de la Trimébutine-B par spectrométrie UV/Vis	32

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV.1. Introduction.....	35
IV.2. Résultats et discussions	35
IV.2.1. Aspect visuel	35

IV.2.2. La mass moyenne	35
IV.2.3. Densité de la suspension.....	36
IV.2.4. Identification de la Trimébutine-B par CCM	37
IV.2.5. Dosage de la Trimébutine-B par spectrométrie UV/Vis.....	38
IV.3. Conclusion	38
Conclusion générale	39

Annexe

Résumé

Liste des tableaux

Tableau I.1. Comparaison entre un dossier d'AMM pour un médicament principes et un médicament générique	14
Tableau II.1. La règle des 4 P.....	16
Tableau II.2. Procédé de fabrication de Trimébutine-B au niveau d'unité BIOGALENIC...	22
Tableau IV.1. Résultats de l'essai d'uniformité de masse des doses.....	36
Tableau IV.2. Valeurs des R_f	37
Tableau IV.3. Densités optiques des de témoin utilisé et de solution à analyser.....	38

Liste des figures

Figure I.1. Composition d'un médicament.....	5
Figure I.2. Forme solide des médicaments.....	8
Figure I.3. Forme semi-liquide des médicaments.....	8
Figure I.4. Forme liquide des médicaments.....	9
Figure II.1. Trimébutine-B granulés pour suspension buvable.....	19
Figure II.2. Compositions de Trimébutine-B.....	20
Figure II.3. Structure chimique de Trimébutine.....	20
Figure II.4. Une salle de pesée.....	23
Figure II.5. Mélangeur granulateur.....	23
Figure II.6. Un agitateur.....	24
Figure II.7. Un calibreur.....	24
Figure III.1. Logo de l'entreprise.....	27
Figure III.2. Balance de précision utilisée.....	29
Figure III.3. Pycnomètre.....	30
Figure III.4. Spectromètre UV/Vis double faisceau.....	32
Figure III.5. Les solutions témoins et les solutions à analyser.....	33
Figure IV.1. Aspect de Trimébutine-B.....	35
Figure IV.2. Plaques CCM de la solution analysée.....	37

AMM	Autorisation de mise sur le marché.
BCG	Bacille de Calmette et Guérin.
BPF	Bonnes pratiques de fabrication.
CCM	Chromatographie sur couche mince.
CNAS	Caisse nationale des assurances sociales.
<i>d</i>	Densité.
DA	Dinar algérien.
DCI	Dénomination internationale commune.
DO	Densité optique.
DOE	Densité optique de la solution à analyser.
DOT	Densité optique de la solution témoin.
g	Gramme
LNCPP	Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques
LP	Libération prolongée
M1	Masse de la première dose.
M2	Masse de la deuxième dose.
M20	Masse de 20 ^{ème} dose.
mg	Milligramme.
mL	Millilitre.
mm	Millimètre.
MM	Masse moyenne.
N	Nombre des doses pesés.
nm	Nanomètre.
OMS	Organisation mondiale de la santé.
PE	Prise d'essai des granulés (g).
PSB	Pour suspension buvable.
PT	Prise d'essai du témoin (g).
®	Marque déposée.
Rf	Rapport frontal.
SARL	Société à responsabilité limitée.
SAQ	Système Assurance Qualité.
T	Teneur en Trimébutine-B.
Trimébutine-B	Trimébutine base.

UV/Vis	Ultraviolet visible.
V	Volume.
°C	Degré celsius.

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Les patients ont besoin de médicaments qui doivent être de qualité supérieure et conformes aux normes réglementaires pour garantir leur efficacité, leur sécurité et leur fiabilité. Les usines pharmaceutiques sont strictement surveillées tout au long du processus de fabrication et avant la mise sur le marché des produits. En Algérie, c'est le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutique (LNCPP), un établissement public à caractère administratif placé sous la tutelle du ministère de la santé, qui est chargé de contrôler systématiquement tous les lots de produits importés et fabriqués localement dans l'Algérie selon la réglementation en vigueur.

De nombreuses analyses physico-chimiques sont réalisées afin de vérifier la qualité des résultats, de détecter les erreurs et de les corriger. Le contrôle de la qualité des médicaments est une étape essentielle dans la fabrication et la distribution des produits pharmaceutiques, tout en respectant les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Cette responsabilité est partagée entre les fabricants, les régulateurs gouvernementaux et les professionnels de la santé.

Au cours de mon stage pratique, effectué en mars 2024 au sein d'une unité de production de BIOGALENIC, j'ai fait une partie des analyses de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques" de cette unité.

L'objet de ce projet se rapporte au domaine de la formulation des médicaments, plus précisément à des travaux portant sur 24 mg/5mL de solution reconstituée comme principes actifs, destinés à une administration par voie orale.

Pour évaluer correctement la qualité des médicaments, nous proposons de répondre à la problématique suivante :

Est-ce que la TRIMEBUTINE-B 24mg/5ml fabriquée par la société BIOGALENIC est conforme aux normes de qualité prescrites par LNCPP ?

Pour répondre à notre problématique, nous allons suivre une démarche méthodologique répartie en 4 chapitres :

- ✓ Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique porte sur les différents aspects des médicaments.
- ✓ Dans le deuxième chapitre, nous présenterons les concepts liés à la qualité pharmaceutique et nous traitons particulièrement l'aspect théorique de TRIMEBUTINE-B 24mg/5ml et ses différents processus de sa fabrication.

- ✓ Le troisième chapitre commence par une présentation de l'entreprise BIOGALENIC, ensuite les matériels et l'ensemble des techniques et méthodes utilisées pour le contrôle qualité de la TRIMEBUTINE-B 24mg/5ml
- ✓ Le quatrième chapitre est consacrée à la présentation des résultats obtenus lors de cette étude et à la discussion de ces résultats ont fait l'objet d'une affirmation de la qualité des matières premières.

Enfin, nous clôturerons ce mémoire par une conclusion générale qui résume le travail entamé et les principaux résultats obtenus.

Chapitre I :

Généralités sur les

médicaments

I.1. Introduction

Les médicaments occupent une place centrale dans la pratique médicale moderne, constituant l'un des moyens les plus efficaces pour prévenir, traiter et guérir de nombreuses maladies. Leur développement, de la découverte initiale d'une molécule active à leur mise sur le marché, repose sur une démarche scientifique rigoureuse associant pharmacologie, chimie, biotechnologie et essais cliniques. Ce chapitre vise à fournir une vue d'ensemble des principes fondamentaux régissant l'action des médicaments.

I.2. Généralités sur les médicaments

I.2.1. Définition d'un médicament

Un médicament est défini d'une façon très large comme une substance chimique qui affecte le processus de la vie.

L'organisation mondiale de la santé a donné une définition plus restrictive : « Toute substance ou produit qui est utilisé pour modifier ou explorer les systèmes physiologiques ou les états pathologiques pour le bénéfice de celui qui reçoit la substance »¹.

C'est une substance à un effet thérapeutique présente une forme galénique et une voie d'administration).

I.2.2. Origine des médicaments

Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses :

I.2.2.1. Origine végétale

L'utilisation des plantes en thérapeutique (Phytothérapie) est très ancienne. On utilise soit la capsule de la plante entière, soit les produits d'extraction qu'elles fournissent.

Exemple : morphine extraite de la capsule de pavot à Opium².

I.2.2.2. Origine animale

L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales. Elle se développa assez largement au XX^{ème} siècle grâce à la technologie de conservation par le froid (chaîne du froid), mais vers la fin du XX^{ème} siècle, la mise en évidence de risques de transmission de virus déclencha sa disparition au profit des produits définis.

Exemple : trypsine, enzyme protéolytique extraite du pancréas².

¹ Le chat, P., (2003) Pharmacologie. Edition CHU. Paris, p 353.

² Talbert, M., Willoquet, G., et Gervais, R.,(2009) « Le guide pharmaco clinique », Wolters Kluwer France.

I.2.2.3. Origine minérale

De nombreux minéraux ont été comme les plantes, longtemps utilisés avant le développement de la chimie organique. Ils sont encore employés en qualité de principes actifs ou d'excipients des médicaments.

Exemples : argile, sulfate de magnésium, chlorure de sodium ².

I.2.2.4. Origine microbiologique

Certains micro-organismes exploités de manière convenable sécrètent plusieurs substances utilisées en thérapeutique. Il s'agit principalement des antibiotiques, découverte capitale dans le traitement des maladies virales et infectieuses (levure, bactérie, virus) ².

Exemple : vaccin **BCG** (Bacille de Calmette et Guérin) utilisé principalement pour prévenir la tuberculose.

I.2.2.5. Origine synthétique

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique. Ils sont obtenus par :

- Synthèse organique qui donne de nouvelles molécules qu'on ne trouve pas dans la nature.

Exemple : acide acétylsalicylique.

- Hémi-synthèse qui sont des substances naturelles et des substances chimiques.

Exemple : certaines pénicillines ².

I.2.2.6. Origine biotechnologique

Il s'agit de méthodes de synthèse très élaborées faisant intervenir pour l'essentiel des techniques de génie génétique.

Exemple : les hormones (hormone de croissance, l'insuline) ².

I.2.3. Dénomination des médicaments

Un médicament a un nom chimique, une dénomination internationale commune (DCI) et un nom commercial³.

- ✓ **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 le nom de marque⁴.

³ Le chat, P., Lagier, G., Rouveix, B., Vincens, M., Weber S. (1982). Pharmacologie médicale. (Chapitre 1). 4ème édition 2002.

⁴ Leclerc, J., Blais, C., Guénette, L., et Poirier, P (2016). Médicaments génériques et médicaments originaux. Revue officielle de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, p 40.

- ✓ **Dénomination Commune Internationale (DCI) :** la Dénomination Commune Internationale (DCI) ou le nom générique est attribué par l’OMS. Cette dénomination est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit⁵.
- ✓ **Nom commercial :** le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre⁵.

I.2.4. Composition de médicaments

Un médicament comprend d’une partie responsable de ses effets sur l’organisme humain; le (s) principe (s) actif (s), et une partie inactive faite d’un ou de plusieurs excipients.

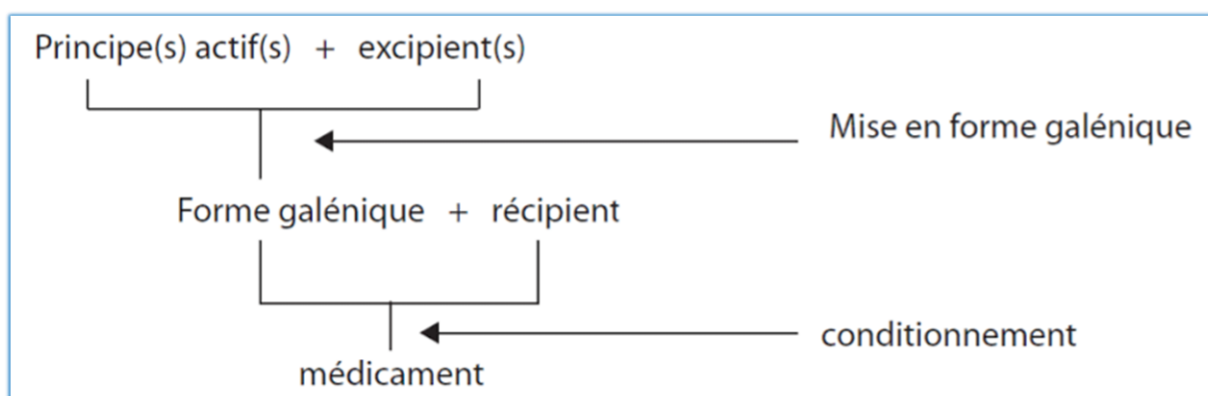


Figure I.1. Composition d’un médicament.

I.2.4.1. Principe actif

Le principe actif d’un médicament est une substance d’origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d’action curatif ou préventif précis dans l’organisme. C’est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l’effet thérapeutique.

I.2.4.2. Excipient

Les excipients sont des substances auxiliaires inertes servant à la formulation de la forme galénique. Ces excipients sont le plus souvent des substances inertes sur le plan

⁵ Robertson, J. S., Chui, W.-K., Genazzani, A. A., Malan, S. F., López de la Rica Manjavacas, A., Mignot, G., Thorpe, R., Balocco, R., et Rizzi, M. (2019). The INN global nomenclature of biological medicines : A continuous challenge. *Biologicals*, 60, p 15-23.

pharmacologique. Les excipients permettent de formuler les substances actives, c'est-à-dire de présenter la substance active sous une forme galénique bien déterminée. La formulation permet en plus, de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée pour la voie d'administration souhaitée et éventuellement, le cas échéant, de moduler la vitesse de libération (libération contrôlée) de la substance active vers l'organisme (vecteur)².

Il y a plusieurs catégories d'excipients :

- Agrégeant : assurent la cohésion d'un mélange de poudres.
- Diluants : permettent la dilution d'un produit.
- Intermèdes : assurent la stabilité du médicament et permettent sa fabrication.
- Colorants : servent pour l'identification d'un médicament.
- Edulcorants / Correctifs : donnent un goût acceptable voir agréable.
- Conservateurs : empêchent la dégradation d'un médicament et également la prolifération des micro-organismes.

I.2.5. Les formes galéniques des médicaments

La forme galénique correspond à la forme donnée à un médicament, il peut s'agir d'un comprimé, d'une poudre, d'un sirop ...etc. Elle est en général choisie de manière à ce que les principes actifs atteignent le plus facilement et le plus rapidement les organes ou les zones du corps auxquels ils sont destinés, elle permet aussi d'adapter un médicament aux contraintes particulières d'un patient. Elle est obtenue en choisissant les excipients adaptés.

I.2.5.1. Formes solides

I.2.5.1.1. Les comprimés :

Les comprimés sont des préparations pharmaceutiques solides ayant des formes et des aspects variables. Ils sont constitués d'un mélange entre un principe actif et des excipients. Les comprimés peuvent être sécables (avec une rainure) ou non pour permettre un ajustement précis du dosage. On distingue plusieurs types de comprimés :

- Les comprimés simples
- Les comprimés pelliculés
- Les comprimés dragéifiés ou dragées
- Les comprimés sont destinés à la dissolution avant absorption. Ces derniers sont formulés pour avoir un temps de désintégration court, facilitant une libération rapide du principe actif. Ils incluent :
 - Les comprimés effervescents, qui doivent être dissous dans l'eau avant d'être absorbés.

- Les comprimés dispersibles, qui peuvent être avalés entiers ou dissous dans de l'eau (comme Feldene dispersible ou Clamoxyl 1 g dispersible).
- Les comprimés lyoc, qui se dissolvent immédiatement dans l'eau et en quelques secondes sur la langue.
- Les comprimés gastro-résistants, qui ont un enrobage résistant à l'acidité gastrique et ne se délitent que dans l'intestin, où le pH est plus élevé.
- Les comprimés à libération prolongée (LP), qui se désintègrent lentement, permettant une absorption progressive du principe actif sur une période prolongée. Parfois, on les appelle également comprimés à libération modifiée.

I.2.5.1.2. Les gélules

Les gélules ou capsules dures sont composées de deux demi-capsules en gélatine qui s'emboîtent l'une dans l'autre et contiennent un mélange de poudre sèche, de pellets gastro-résistants, ou à libération prolongée (LP). On distingue plusieurs types de gélules et de formes solides :

- **Les capsules molles** : Elles se composent d'une enveloppe à paroi épaisse et souple contenant un principe actif liquide ou huileux.
- **Les granules** : Ce sont de petits grains de forme irrégulière, sucrés ou non, aromatisés ou non. Ils peuvent être pris à la cuillère (comme des granulés à croquer) ou dissous dans l'eau pour former un sirop.
- **Les poudres** : Présentées soit en sachets-dose pour une bonne précision du dosage, soit en flacons multi-doses. Pour faciliter leur administration, elles peuvent être mises en suspension dans un liquide.

I.2.5.1.3. Suppositoire

Un suppositoire est une forme galénique de médicament destinée à être introduite dans le rectum. Le suppositoire fond doucement dans le rectum grâce à un excipient gras qui fond à la température corporelle.

I.2.5.1.4. Ovule, Capsule et Comprimé Vaginaux

Elles sont destinées à la voie vaginale pour exercer une action locale. Les ovules sont de forme ovoïde, lisses, pesant de 1g à 15g, leur préparation ressemble à celle des suppositoires. Les capsules vaginales se présentent comme des capsules à enveloppe molle, de forme ovoïde, lisses. Les comprimés vaginaux sont des comprimés non enrobés de dimensions et de masse

plus élevées que les comprimés destinés à la voie orale. Ils doivent se déliter dans une très petite quantité d'eau.



Figure I.2. Forme solide des médicaments.

I.2.5.2. Formes Semi-solides

- **Pâtes** : sont des préparations semi-solides contenant de très fortes proportions de poudres finement dispersées dans l'excipient. Elles sont utilisées pour des propriétés absorbantes, émoullientes et protectrices.
- **Pommade** : est une forme galénique semi-solide dans lequel le principe actif est dissous ou dispersé. Il existe des pommades le plus souvent lipophiles mais aussi des pommades hydrophiles, dans lesquelles une petite quantité d'eau peut être incorporée grâce à certains excipients spécifiques.
- **Crèmes** : sont des émulsions, composées d'une phase huileuse et d'une phase aqueuse, de consistance plus molle que la pommade. On distingue :
 - Les crèmes lipophiles.
 - Les crèmes hydrophiles.
- **Gel** : est une forme galénique transparente dont la consistance est obtenue par addition de gélifiants. Il existe des gels aqueux et huileux.



Figure I.3. Forme semi-liquide des médicaments

I.2.5.3. Formes liquides

Les médicaments sous forme liquide, à l'exception des ampoules buvables, ont une présentation multi-doses, ce qui nécessite l'utilisation d'un instrument de mesure pour préparer la dose à administrer. Voici les principales formes liquides :

- **Sirop** : caractérisé par une forte concentration en sucre, ce qui lui confère sa consistance, assure sa conservation, et masque la saveur désagréable des principes actifs.
- **Solutions ou solutés buvables** : les principes actifs sont dissous dans un solvant à base d'eau ou un mélange hydro-alcoolique.
- **Suspensions et émulsions buvables** :
 - **La forme suspension** : système à deux phases où une poudre insoluble est dispersée dans un liquide. Certains médicaments sous forme de suspension doivent être reconstitués juste avant l'utilisation.
 - **La forme émulsion** : un mélange de deux liquides non miscibles, où l'un des liquides est divisé en gouttelettes dans l'autre. La stabilité du mélange est assurée par des agents émulsionnants⁶.



Figure I.4. Forme liquide des médicaments.

I.2.6. Les différentes voies d'administration des médicaments

Le choix de la voie d'administration dépend :

- ✓ De la biodisponibilité du principe actif.
- ✓ De la vitesse d'action désirée, de la durée du nombre de prises par jour.

⁶ Boulanger, T., (2014). Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration, pharmacologie galénique. IFSI. p 31-56.

- ✓ Du type de malade, c'est à dire de son âge (nourrisson, enfants, adulte, vieillard) et aussi de sa situation (debout ou alité, à domicile etc.)⁷.

I.2.6.1. Voie orale (buccale, per os)

La voie orale consiste en l'administration du médicament par la bouche. Le médicament est avalé par le malade grâce à un mouvement spéciale de la langue. Il passe ensuite dans l'œsophage, et arrive directement dans l'estomac. Il restera dans cet organe jusqu'à ce qu'un mouvement péristaltique gastrique le pousse à travers le pylore vers le duodénum puis l'iléon et le jéjunum. C'est ici que se situe la zone d'absorption privilégiée de la majorité des substances actives utilisées en thérapeutique.

La fraction de substance active non absorbée rejoindra enfin le colon ou elle pourra éventuellement être absorbée puis la partie non absorbée, sera éliminée avec des matières fécales au niveau du rectum⁸.

I.2.6.2. Voie injectable

C'est la voie la plus directe car elle met directement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels et éviter le tractus digestif. Les médicaments administrés par la voie parentérale sont les préparations injectables liquides (solutions, émulsions, suspension) ou solides (les implants)⁹.

I.2.6.3. Voie rectale

La voie rectale permet d'absorber des molécules médicamenteuses généralement par l'intermédiaire de suppositoires. Cette voie permet d'éviter une potentielle dégradation par les enzymes digestives et en partie un éventuel effet de premier passage hépatique¹⁰.

I.2.6.4. Voie cutanée

Elle est souvent utilisée pour une action thérapeutique locale d'une infection de la peau. Le passage dans le sang n'est alors pas souhaité. Il peut néanmoins se produire si la substance est très lipophile ou si l'application est faite sur une peau lésée ou irritée. Un autre moyen de passage accidentel est celui réalisé par les pansements occlusifs (couches de bébé, etc.).

⁷ Le Hir, A., Chaumeil, J.-C. et al. (2016). Pharmacie galénique : Bonne Pratique de Fabrication des médicaments 10ème édition : Elsevier Masson. p 4.

⁸ Aiache, J., Cardot, M., Hoffart, V. (2012). Médicaments et autres produits de santé : Elsevier Masson.

⁹ Touitou, Y., (2011). Pharmacologie 11ème édition : Elsevier Masson. p 22,26 ,35.

¹⁰ Sébastien, M., Mathieu, G., Nicolas, C. (2014). Bases fondamentales en pharmacologie : Sciences du médicament. Paris : Elsevier-Masson. P 2.

Inversement, le passage vers le sang à travers la peau, est souhaité dans le cas des patchs médicamenteux (trinitrine, nicotine, œstrogène...)¹¹.

I.2.6.5. Voie nasale

On l'utilise pour traiter localement les infections de la sphère nasale (poudre, pommade, solution)¹⁰.

I.2.6.6. Voie oculaire

Les formes galéniques utilisées par voie oculaire sont les collyres, les préparations ophtalmiques semi solides (pommades ophtalmiques), les inserts ophtalmiques et les solutions pour lavage ophtalmique¹².

I.2.7. L'élimination du médicament

Une drogue utilisable comme médicament doit nécessairement être rapidement éliminée par l'organisme. Le pourcentage d'élimination d'un médicament est donc un paramètre important qui permet de régler la posologie (pour une concentration optimale du médicament). L'élimination peut se faire par divers émonctoires (essentiellement rein et foie ; accessoirement poumon), sous forme active ou sous forme inactive et le plus souvent en solution (urine, bile)¹³.

I.2.7.1. Elimination rénale

Cette voie est responsable de la dernière étape de l'élimination de la plupart des médicaments. Ceux-ci se retrouvent dans le filtrat glomérulaire mais s'ils sont liposolubles, ils peuvent être facilement réabsorbés par diffusion passive au niveau des tubules. En fait, le métabolisme des médicaments produit souvent un composé moins liposoluble¹⁴.

I.2.7.2. Elimination biliaire ou intestinale

Certains médicaments sont concentrés dans la bile et excrétés dans l'intestin où ils peuvent être réabsorbés. Cette circulation entérohépatique augmente la durée pendant laquelle le médicament est présent dans l'organisme¹⁵.

I.2.7.3. Autre voies d'élimination

➤ Le lait peut renfermer des médicaments si les femmes, en période de lactation (ou les vaches laitières), subissent un traitement. La caféine, le lithium, la digoxine, le valium sont des

¹¹ Stora, D., (2013). Pharmacologie et thérapeutique 2ème édition .France : Initiatives sante.

¹² Aiache, J., Cardot, M., Hoffart, V. (2012). Médicaments et autres produits de santé : Elsevier Masson.

¹³ Moulin, M., Coquerel,A. (2002). « Pharmacologie». 2ème édition .Paris : Elsevier Masson .p 5, 6,9 ,11-12 ,50 .

¹⁴ Michael, N. (2017).Pharmacologie médicale 6ème édition. Paris : De Boeck Suerieur.p 7.

exemples de médicaments qui peuvent se retrouver en quantité abondantes dans le lait.

L'abstention de prises médicamenteuses est donc conseillée en période de lactation.

- La salive peut contenir des produits tels que morphine, strychnine, iodures ...
- Les larmes peuvent éliminer de petites quantités d'atropine, bromures, iodures ...
- La peau et les phanères peuvent éliminer des métaux lourds (arsenic mercure)¹⁵...

I.2.8. Différents types de médicaments

I.2.8.1. Princeps

Un médicament princeps peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans un médicament et cependant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)¹⁶.

I.2.8.2. Générique

Le médicament générique est défini comme étant « tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité »¹⁶.

Il est « essentiellement similaire » au médicament original de référence, il doit être vendu au moins 30% moins cher que la spécialité originale¹⁷. C'est pourquoi la loi autorise les pharmaciens à remplacer les médicaments prescrits par leurs équivalents génériques : c'est ce qu'on appelle le droit de substitution.

I.2.8.2.1. Type de génériques

On distingue trois types de génériques :

- **La copie – copie** : c'est la copie conforme du médicament original (même molécule, même quantité, même forme galénique, même excipients) souvent produite par le même laboratoire pharmaceutique, mais avec un nom différent¹⁸.

¹⁵ Touitou, Y. (2011). Pharmacologie 11ème édition : Elsevier Masson. p 22,26,35.

¹⁶ Ragué, H. Guérch, A., (2019). Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5mg au cours de la validation du procédé de fabrication. Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de médecine de Saad Dahleb Blida. p 11.

¹⁷ Médicaments génériques ; <http://www.Sandos.Fr>.

¹⁸ Jack, A., Generic substitution of drugs to be introduced in 2010 [archive], BMJ.

- **Les médicaments essentiellement similaires** : l'excipient change par exemple, mais ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique ne changent ; ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original¹⁸.
- **Les médicaments assimilables** : la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base, par exemple); ces génériques doivent également prouver leur bio équivalence avec le médicament original¹⁸.

I.2.8.2.2. Comment reconnaît-on un médicament générique ?

Les génériques sont, pour la grande majorité d'entre eux, identifiés par le nom scientifique du ou des principes actifs qui entrent dans leur composition, suivi du nom du laboratoire producteur. Certains médicaments génériques sont toutefois commercialisés sous un nom de marque. Celui-ci est alors suivi du symbole « Gé ». La dénomination commune figure alors sous le nom de marque.

Les pouvoirs publics tiennent à jour un répertoire qui identifie par leur dénomination commune, leur forme et leur dosage, les spécialités qui appartiennent au même groupe. Ce groupe est donc constitué de la spécialité de référence (princeps) et des spécialités qui en sont les génériques. C'est entre les médicaments d'un même groupe que les pharmaciens peuvent opérer une substitution¹⁹.

I.2.8.3. Comparaison entre la molécule mère et le médicament générique

Lorsque le brevet "tombe dans le domaine public", cela signifie que le médicament princeps devient caduc et que les autres laboratoires peuvent copier le médicament dans l'espoir de le lancer sur le marché. La nouvelle version est un médicament générique, la version la plus ancienne devient un princeps. Pour être validé, le générique doit respecter de nombreuses conditions¹⁹ :

- **La molécule active** : c'est-à-dire celle qui donne son efficacité au médicament, doit être l'exacte copie de celle du médicament d'origine. Elle doit également être présente exactement dans la même quantité¹⁹.
- **Les excipients** : eux, peuvent être différents. Ce sont toutes les substances qui "entourent" la molécule active pour en faire un médicament. Ils servent en quelque sorte de véhicule. La substance active se trouve parfois en très petite quantité dans un médicament, il est donc impossible de l'administrer seule : on y ajoute des substances

¹⁹ Le médicament générique (Procédures scientifique et technique de développement) Edition groupe Sidal ; Alger (2000).

inertes, qui permettent de mettre en forme ce médicament et donc de le véhiculer jusqu'au site d'action (l'endroit à soigner).

- **La forme galénique** : doit également être la même que pour la molécule d'origine : un médicament qui se prenait par voie orale doit toujours se prendre par voie orale, etc.
- **Dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché** : Les étapes essentielles pour décrire un dossier d'AMM de médicament princeps et un générique sont illustrées sur le tableau suivant :

Tableau I.1. Comparaison entre un dossier d'AMM pour un médicament princeps et un médicament générique.

Dossier d'AMM pour un médicament princeps	Dossier d'AMM pour un médicament générique
Administrative	Administrative
Dossier pharmaceutique	Dossier pharmaceutique
Dossier pharmaco-toxicologique	Dossier pharmaco-toxicologique
Essais cliniques	Étude de bioéquivalence

I.3. Conclusion

Les médicaments sont des outils essentiels en médecine, alliant efficacité et sécurité grâce à des processus de développement et de contrôle rigoureux. Ce chapitre a mis en lumière les bases fondamentales nécessaires à la compréhension de leur action et de leur importance dans la prise en charge thérapeutique, tout en soulignant les défis liés à leur qualité et à leur utilisation responsable.

Chapitre II :
Le contrôle qualité et
fabrication de
Trimébutine-B

II.1. Introduction

Le contrôle de qualité d'un médicament est une étape essentielle pour garantir sa sécurité, son efficacité et sa conformité aux normes réglementaires. Il comprend une série de tests et d'analyses tout au long du processus de fabrication, allant des matières premières aux produits finis. Les aspects évalués incluent la pureté, la stabilité, la biodisponibilité, ainsi que l'absence d'impuretés ou de contaminants. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont également appliquées pour s'assurer que chaque lot produit respecte les spécifications requises, afin de garantir que les patients reçoivent un médicament fiable et efficace.

II.2. Le contrôle qualité d'un médicament

II.2.1. La qualité

La qualité d'un médicament fait référence à l'ensemble des critères et standards requis pour garantir son efficacité, sa sécurité, et sa pureté, conformément aux exigences réglementaires. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un médicament de qualité doit être « conforme à ses spécifications, exempt de contamination, produit dans des conditions contrôlées et correctement étiqueté »²⁰. Cela implique un respect strict des bonnes pratiques de fabrication (BPF) à chaque étape du processus de production, depuis l'obtention des matières premières jusqu'au produit fini, afin de garantir que chaque lot est uniforme et répond aux attentes thérapeutiques.

II.2.1.1. L'assurance qualité

D'après la norme ISO 8402-94, l'assurance qualité c'est « Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité »²¹

C'est la somme des mesures organisées prises pour que les drogues soient de la qualité requise pour répondre à leur utilisation.

Pour atteindre les objectifs que sont la satisfaction des besoins des clients et la réduction des coûts internes deux conditions sont nécessaires :

- La qualité nominale des produits et/ou des services offerts aux clients (adéquation des produits et/ou des services aux besoins du client) ;

²⁰ Organisation Mondiale de la Santé (OMS), (2011). "Bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments".

²¹ Keravec, J., (2004). Assurance qualité des médicaments. Management science for health.

- La régularité de la qualité qui est indispensable pour obtenir la confiance des clients, pour réduire les frais des clients et pour réduire les coûts internes (réduction des défauts et/ou des dysfonctionnements)²².

II.2.1.2. Mise en place d'un système assurance qualité

Le Système Assurance Qualité (SAQ) est l'ensemble de l'organisation, des responsabilités, des procédures, processus et moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité.

Tableau II.1. La règle des 4 P. ²³

Règle	Procédure
Préétablir	Formaliser et écrire les procédures de travail
Pratiquer	Dérouler l'action conformément aux procédures
Prouver	Démontrer que l'action s'est déroulée comme prévue
Progresser	Corriger l'action en vue d'amélioration

II.2.2. Les bonnes pratiques de fabrication BPF

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les bonnes pratiques de fabrication (BPF) constituent un élément clé de l'assurance qualité. Elles assurent que les produits sont fabriqués et contrôlés de manière cohérente, conformément à des normes de qualité adaptées à leur utilisation, telles qu'elles sont spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché.

Les BPF couvrent tous les aspects du processus de fabrication, y compris un processus de fabrication établi, des étapes critiques validées, des locaux appropriés, un stockage et un transport adéquats, ainsi qu'un personnel qualifié et formé pour la production et le contrôle de la qualité.

Les BPF impliquent également des installations de laboratoire suffisantes, des instructions et procédures écrites et approuvées, des dossiers détaillant chaque étape des processus précis utilisés, ainsi qu'une traçabilité complète du produit grâce aux registres de traitement et de distribution des lots. Un autre aspect important est le système d'enregistrement et d'examen des plaintes.

Le principe fondamental des BPF est que la qualité est intégrée dès le début du processus de production, plutôt que simplement vérifiée dans le produit fini. Cela signifie que l'assurance

²² Pasquali, J., (1998). «PLAN D'ASSURANCE QUALITE (PAQ) : UN OUTIL DE PARTENARIAT.». Division ST – Groupe Technical Facilities Management (ST/TFM) CERN, Genève, Suisse.

²³ Walk, G., (2004). «Assurance qualité.».

qualité garantit non seulement que le produit répond aux spécifications finales, mais aussi qu'il est toujours fabriqué selon les mêmes méthodes et dans les mêmes conditions. Pour garantir cela, diverses formes de contrôle peuvent être mises en place, comme le contrôle de la qualité des installations et de leurs systèmes, des matières premières, de la production à toutes les étapes, des tests effectués sur le produit, de l'identité des produits à travers un étiquetage et un isolement appropriés, ou encore de la qualité des substances utilisées et des produits finis grâce à un stockage adéquat.

Tous ces contrôles doivent suivre des procédures prescrites, officielles et approuvées, rédigées sous forme de protocoles ou de modes opératoires normalisés, qui détaillent toutes les tâches effectuées tout au long du processus de fabrication et de contrôle²⁴.

II.2.3. Les bonnes pratiques de laboratoire BPL

Les bonnes pratiques de laboratoire forment un système de qualité qui encadre les processus organisationnels ainsi que les conditions de planification, d'exécution, de contrôle, d'enregistrement, de rapport et d'archivage pour les recherches non cliniques en laboratoire. Les BPL garantissent la qualité et l'intégrité des données des tests de sécurité soumises au gouvernement pour l'obtention des permis de recherche²⁵.

Voici les dix principes des bonnes pratiques de laboratoire :

- Organisation et personnel de l'installation d'essai ;
- Programme d'assurance qualité ;
- Installations ;
- Appareils, équipements, réactifs ;
- Systèmes d'essai ;
- Articles de test et de référence ;
- Procédures opérationnelles et standards ;
- Exécution de l'étude ;
- Communication des résultats de l'étude ;
- Stockage et conservation des dossiers et des documents ;

²⁴ Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 1 : Modes opératoires normalisés et formules originales de fabrication. p 2.

²⁵ <https://safetyculture.com/fr/themes/bonnes-pratiques-de-laboratoire/>.

II.2.4. Le contrôle qualité

Le contrôle qualité est une procédure ou une série de procédures visant à s'assurer qu'un produit manufacturé ou un service satisfait un ensemble défini de critères de qualité ou répond aux exigences du client²⁶.

Le contrôle de la qualité est un élément des BPF au cours duquel des échantillons de médicament sont testés par rapport à des normes de qualité spécifiques. Les échantillons sont testés au laboratoire par le fabricant au cours du processus de fabrication (le laboratoire délivre alors un certificat d'analyse pour chaque lot). Des essais peuvent être réalisés par l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique au cours du processus d'homologation. Ils peuvent aussi être réalisés par l'acheteur après réception des produits. La présence à ce stade d'échantillons non conformes et de mauvaise qualité peut être due à diverses causes telles que de mauvaises conditions de fabrication, de stockage ou de manipulation²⁷.

II.2.4.1. But du contrôle de la qualité

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

II.2.4.2. Les références de la qualité d'un médicament

Les méthodes de contrôle qualité des médicaments et leurs spécifications sont contenues dans les pharmacopées en vigueur dans les pays fabricants et/ou importateurs. Ces pharmacopées traitent de différentes substances chimiques, formes pharmaceutiques et préparations. Mais lorsqu'il s'agit du contrôle qualité d'une spécialité pharmaceutique bien déterminée, on peut se référer à la partie pharmaceutique du dossier d'AMM²⁸.

II.2.4.3. L'autorisation de la mise sur marché AMM

Document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique, destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités

²⁶ Rouse, M., (2016). Contrôle qualité.

²⁷ Holloway, K., Green, T., (2005).« Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques : Guide pratique ».

²⁸ Koissi, J.F., (2008). Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique.

par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci²⁹.

II.3. Présentation de Trimébutine-B 24mg/5mL granulé PSB

La Trimébutine-B 24mg/5mL est un granulé pour suspension buvable. Ce médicament est un générique du DEBRIDAT®, il est fabriqué et mis dans le marché des médicaments par l'entreprise pharmaceutique BIOGALENIC.

La Trimébutine appartient à la classe des médicaments appelés *spasmolytiques*. Elle s'utilise dans le traitement du syndrome du côlon irritable (côlon spasmodique). Ce trouble est provoqué par une hyperactivité de l'intestin. La trimébutine agit en ralentissant ou en régulant les mouvements anormaux de l'intestin.

Posologie :

- Chez l'adulte : 1 graduation du gobelet doseur de 15 mL 3 fois /jour.
- Chez l'enfant, les doses usuelles sont :
 - Jusqu'à 6 mois : 1 graduation du gobelet doseur de 2.5 mL 2 à 3 fois /jour.
 - De 6 mois à an : 1 graduation du gobelet doseur de 5 mL 2 fois /jour.
 - De 1 à 5 ans : 1 graduation du gobelet doseur de 5 mL 3 fois /jour.



Figure II.1. Trimébutine-B granulé pour suspension buvable

II.3.1. Composition de Trimébutine-B

La Trimébutine est Composée de Principe actif et des excipients.

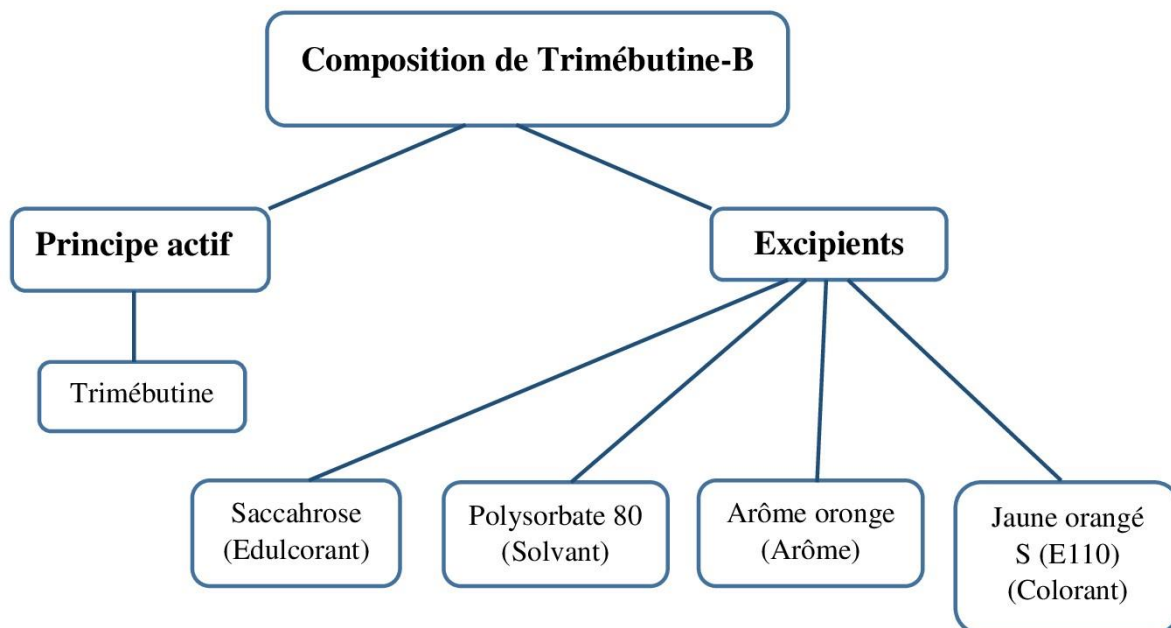


Figure II.2. Compositions de Trimébutine-B

II.3.1.1. Caractéristiques du principe actif

La Trimébutine est une poudre blanche, cristalline, inodore très soluble dans le dichlorométhane, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau.

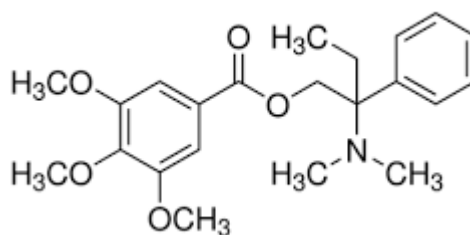


Figure II.3. Structure chimique de Trimébutine.

II.3.1.2. Rôles des excipients

- **Saccharose** : Le saccharose est utilisé principalement comme édulcorant pour améliorer le goût des médicaments, rendant les formulations plus agréables consommées.

notamment pour les préparations pédiatriques. Il sert également de diluant dans les comprimés et de liant dans les granulés et les comprimés effervescents²⁹.

- **Polysorbate** : Le polysorbate (comme le polysorbate 80) est un tensioactif ou agent émulsifiant. Il aide à stabiliser les émulsions en réduisant la tension superficielle entre deux liquides non miscibles, par exemple, l'huile et l'eau. Il est également utilisé pour faciliter la dissolution de certaines substances actives hydrophobes dans les formulations aqueuses²⁹.
- **Rôle d'arôme orange** : L'arôme d'orange est utilisé comme agent aromatisant pour masquer le goût désagréable des principes actifs ou pour améliorer l'acceptabilité des formulations orales. Il contribue également à rendre la prise du médicament plus agréable, surtout pour les enfants²⁹.

II.3.2. Qu'est-ce qu'un médicament sous forme de granulés ?

Un médicament sous forme de granulés est une préparation pharmaceutique constituée de petites particules solides et sphériques, destinées à être administrées par voies orale. Les granulés sont généralement fabriqués par agglomération de poudres médicamenteuses à l'aide de liants, ce qui permet de contrôler la libération du principe actif dans l'organisme. Ils peuvent être conçus pour une absorption rapide ou prolongée et sont souvent utilisés pour améliorer la stabilité du médicament, faciliter son administration ou masquer un goût désagréable.

Ces granulés peuvent être avalés directement, dissous dans l'eau ou parfois mélangés à de la nourriture.

II.3.3. Fabrication de Trimébutine-B à BIOGALENIC

La fabrication l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.

Les différentes étapes de fabrication de Trimébutine-B sont résumées dans la chronologie suivant :

²⁹ Handbook of pharmaceutical excipients 6th edition

Tableau II.2. Procédé de fabrication de Trimébutine-B au niveau d'unité BIOGALENIC

Opération	Phase	Contrôles
Pesée des matières premières	0	Conformités des MP- propreté des locaux, matériel et équipements - étalonnage des balances – les pesée.
Pré mélange 1	1	Homogénéité et durée des mélanges.
Préparation de la solution liante	2	Dissolution totale des poudres dans le solvant et durée de la dissolution.
Mouillage	3	Position du spray et débit de mouillage - débit de mouillage
Granulation	4	Temps de mélange
Séchage	5	Temps de séchage – T° de séchage – homogénéité du grain – taux d'humidité du granulé.
Calibrage	6	Ouverture du tamis
Mélange final	7	Homogénéité du mélange – temps de mélange – taux d'humidité
Calibrage	8	Ouverture du tamis
Transfert	9	Pesée du produit granulé – propreté des futs de stockage.
Conditionnement	10	Propreté des équipements - formats et poinçons –

II.3.3.1. Etapes de fabrication du produit

- **Etape 1 : la pesée**

C'est l'opération de mesure de la masse d'un produit ou d'une substance. Elle doit être effectuée avec précision en utilisant des balances appropriées pour garantir que la quantité mesurée est conforme aux spécifications³⁰.

³⁰ Document interne de l'entreprise BIOGALENIC.

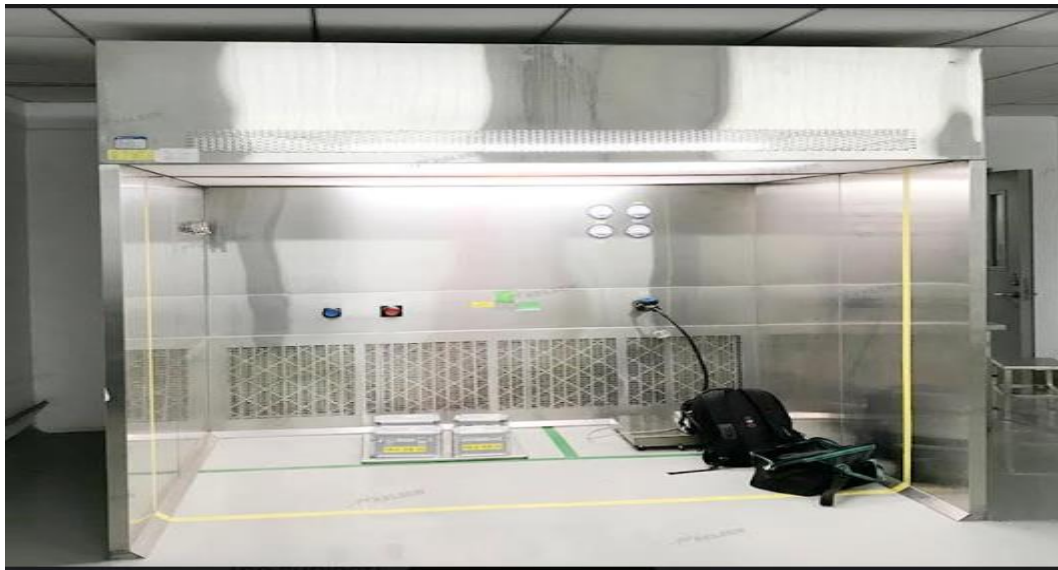


Figure II.4. Une salle de pesée.

- **Etape 2 : le mélange (saccharose + arôme orange)**

Le mélange désigne le processus par lequel deux ou plusieurs substances sont combinées pour obtenir un mélange homogène ou hétérogène selon les besoins. Cette opération est essentielle pour assurer la répartition uniforme des composants actifs dans une préparation pharmaceutique³¹.



Figure II.5. Mélangeur granulateur.

- **Etape 3 : agitation**

L'agitation est une opération physique qui consiste à mélanger ou à maintenir en mouvement une substance ou une préparation. Cela peut être réalisé par des moyens mécaniques pour favoriser l'homogénéisation, la dissolution ou l'émulsion des composants³¹.



Figure II.6. Un agitateur

- **Etape 4 : séchage**

Opération consistant à éliminer partiellement le solvant, généralement de l'eau, contenu dans un granulé afin d'atteindre un taux d'humidité résiduelle compris entre 2 et 3 %, ce qui est idéal pour l'opération de granulation.

- **Etape 5 : calibrage**

C'est une opération qui permet de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux, et d'obtenir des grains de dimensions précises (1 mm).



Figure II.7. Un calibreur.

- **Etape 6 : transfert**

Vidanger le mélangeur en mettant le produit fini dans des futs en inox

- **Etape 7 : Conditionnement du TRIMEBUTINE-B**

- **Conditionnement primaire (blister)**

Le conditionnement primaire est un «élément essentiel des médicaments, car il assure la protection du produit, c'est-à-dire qu'il isole et conserve les médicaments au fil du temps³¹. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'utilisation du médicament. Il est effectué sur une machine semi-automatique dans : 01 flacon de 250 mL, et un bouchon.

Les employeurs doivent :

- ✓ Vérifier la masse théorique chaque 5 min et remplir à la fiche correspondante.
- ✓ Vérifier le poids
- ✓ Suivies et vérifier les sorties A et B chaque 30 min.
- ✓ Vérifier :
 - Le marquage de N de lot : (320).
 - Date d'expiration : 2/2027
 - Vérifier le log book de balance
 - Vérifier les normes dans la sale :

Température : 19 °C

Humidité : 40 %

- **Conditionnement secondaire (Etui)**

Il permet de manipuler et de transporter le médicament (carton), tout en jouant un rôle d'identification et d'information pour le patient. Contenant : 01 flacon 250 mL, 01 vignette, 01 prospectus.

II.4. Conclusion

Le contrôle de qualité des médicaments est essentiel pour garantir leur efficacité, sécurité et conformité aux normes réglementaires, assurant ainsi la protection des patients. Ce processus rigoureux inclut des tests sur les matières premières, les produits finis et les conditions de fabrication, minimisant les risques liés à leur utilisation. La trimébutine, un antispasmodique utilisé dans le traitement des troubles intestinaux tels que le syndrome de l'intestin irritable, a

³¹ Direction de la communication du Leem • «Conditionnement des médicaments : Pourquoi est-il si important pour le patient ? » Autorisation de mise sur le marché, 2004,810.

été choisi comme médicament de référence dans notre étude pour le contrôle physico-chimique, qui sera développé dans les chapitres suivants.

Chapitre III :

Matériels et méthodes

III.1. Introduction

Le contrôle physico-chimique des médicaments revêt une importance fondamentale dans l'industrie pharmaceutique, car il garantit la conformité des produits aux normes de qualité, de sécurité et d'efficacité imposées par les autorités de régulation. Un contrôle rigoureux prévient les altérations pouvant survenir lors de la fabrication, du stockage ou du transport, et assure que chaque lot de médicaments délivre la même efficacité thérapeutique. Ce contrôle est donc indispensable pour maintenir la confiance des professionnels de santé et des consommateurs dans la qualité des traitements disponibles.

III.2. Objectif

L'objectif de ce travail est d'effectuer un contrôle physico-chimique complet de la trimébutine-B, afin de vérifier sa conformité aux normes de qualité requises. Ce contrôle permettra d'évaluer la stabilité, la pureté, ainsi que les propriétés physiques et chimiques de la substance, garantissant ainsi son efficacité thérapeutique et sa sécurité pour les patients.

Mon travail a été effectué au sein du laboratoire contrôle de qualité au niveau de l'entreprise BIOGALENIC.

III.3. Présentation du BIOGALENIC

La société à responsabilité limitée S.A.R.L BIOGALENIC est l'une des sociétés de droit algérien, créée en 1999 et régie par le livre 5 du code de commerce abrogé par l'ordonnance du 26 / 09 / 1975 et révisé par le décret législatif n° 93-08 du 25 / 04 / 1993 et l'ordonnance n° 96 - 27 du 09 / 12 / 1996²⁵. Elle est dotée d'un capital social de 700 000 000.00 DA.

La « S.A.R.L BIOGALENIC » se situe dans la zone industrielle ZIGHOUD YUCEF 25200 CONSTANTINE et est implanté sur un terrain qui s'étend sur une superficie total de « 8200 m² ».



Figure III.1. Logo de l'entreprise

²⁵ <http://www.biogalenicpharma.com/>

La répartition des espaces au niveau de « S.A.R.L BIOGALENIC » est comme suit :

- Département commercial.
- Département assurance.
- Atelier de maintenance.
- Hangar de production.
- Laboratoires :
 - Laboratoire de microbiologie.
 - Laboratoire de physico-chimie.
- Atelier de maintenance.

Dans cette société plus de soixante-dix produits sont fabriqués de différentes formes des médicaments à savoir :

- ✓ Formes sèches non antibiotiques (comprimés, gélules, sachets et granulés pour suspensions buvable).
- ✓ Liquide non stérile à usage oral.
- ✓ Liquides non stériles à usage nasal (solutions nasales).

Les objectifs du BIOGALENIC sont de développer dans la mesure de ses possibilités et compétences les substances médicamenteuses en réponse aux besoins prioritaires de ses patients, ainsi que fournir au secteur de la pharmacie des médicaments génériques avec une assurance qualité contrôlée et un approvisionnement approuvé pour la CNAS. Ces objectifs sont trace grâce à un groupe de professionnels dans le domaine du commerce et de la chimie galénique et thérapeutique²⁶.

III.4. Matériels et méthodes

Les contrôles physico-chimiques du produit final « Trimébutine-B 24mg/5ml » sont décrits ci-dessous :

III.4.1. Caractères généraux

III.4.1.1 Contrôle d'aspect visuel

- **But**

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

²⁶ Réalisation Biogalenic (2016). <http://www.biogalenicpharma.com/>

- **Mode opératoire**

L'aspect et la couleur sont déterminés par un simple examen visuel.

- **Critère d'acceptation**

Les granulés doivent être jaune orangé et à odeur d'orange.

III.4.2. Contrôle pharmaco-technique

III.4.2.1. Test d'uniformité de masse

- **But**

Le test d'uniformité de masse concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les comprimés. Il permet d'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif pour l'ensemble des granulés du même lot²⁷.

- **Mode opératoire**

- A l'aide d'une balance précise, on pèse individuellement 20 doses prélevées au hasard dans plusieurs flacons à l'aide du dispositif doseur.

- On détermine la masse individuelle de chaque dose, ainsi que la masse moyenne des 20 doses prélevées.



Figure III.2. Balance de précision utilisée.

²⁷ Le Hir, A., (2009), Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9^{ème} édition, Masson, p 4-8.

La masse moyenne correspond à la moyenne des pesés effectués sur 20 doses.

Avec :

$$M = \frac{(M1 + M2 + \dots + M20)}{N}$$

MM : La masse moyenne des 20 doses.

M1 : La masse de la première dose.

M2 : La masse de la deuxième dose.

M20 : la masse de 20^{ème} dose.

N : Nombre des doses pesés.

- **Critère d'acceptation**

Un maximum de deux masses individuelles peut s'écarter de la masse moyenne de plus de 10%, et aucune ne doit s'écarter de plus de 20%.

III.4.2.2. Densité de la suspension

- **But**

Vérifier que la densité de la suspension correspond aux spécifications préétablies pour garantir la consistance et la stabilité du produit fini.

- **Mode opératoire**

La pesée est réalisée à l'aide d'un pycnomètre. En premier, le pycnomètre est vide puis avec l'eau et à la fin avec suspension (tout en évitant les bulles d'air).

La densité (d) est calculée selon la formule suivante :

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



Figure III.3. Pycnomètre

- **Critère d'acceptation**

La densité de la suspension doit être comprise en 1.18 et 1.28.

III.4.3. Identification de la Trimébutine-B par CCM

La Trimébutine-B est misent en évidence par Chromatographie sur couche mince CCM

- **Matériels et produits**

Support : plaque CCM recouverte d'un gel de silice est imprégné d'un indicateur de fluorescence plaque GF254.

Eluant : benzène, acide acétique, dioxane (90 /4 /25) (V /V / V)

Révéléateur : U.V. 254 nm.

- **Mode opératoire**

Préparation de la solution témoin :

- Prélever avec précision une quantité d'échantillon d'environ 78,7 mg dans 60 mL d'alcool à 95°C.
- Agiter jusqu'à dissolution complète.
- Ajouter le même solvant pour ajuster le volume à 100 mL.

Préparation de la solution à analyser :

- Peser avec précision environ 10 g de granulés.
- Ajouter 60 mL d'alcool à 95°C. Agiter pendant 10 minutes.
- Compléter le volume à 100 mL avec le même solvant, puis filtrer.

Dépôt :

- À 1,5 cm du bord inférieur de la plaque, appliquer 50 µL de chaque solution.
- Faire migrer sur une distance de 18 cm dans un solvant d'élution.
- Après la migration, retirer la plaque et la laisser sécher à l'air libre.
- Enfin, examiner la plaque sous une lumière ultraviolette à 254 nm.

- **Critère d'acceptation**

La tâche de la solution analysée doit présenter la même référence et la même intensité que celle de la solution témoin.

III.4.4. Dosage de la Trimébutine-B par spectromètre UV/Vis

Le dosage de la Trimébutine-B est réalisé selon la monographie interne de la société par spectrophotométrie UV/Vis double faisceau entre 200 et 400nm. En mesurant les densités optiques des solutions testées et de la solution référence.

L'appareil est constitué d'un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 190-1100nm, d'un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance, deux cuves en quartz destinées à contenir la solution à examiner et le blanc, et d'un détecteur qui détecte le signal électrique obtenu et l'envoie à un enregistreur qui trace le spectre.



Figure III.4. Spectromètre UV/Vis double faisceau.

- **Mode opératoire**

Préparation de la solution témoin :

- Dans une fiole jaugée de 100 mL, introduisez une prise d'essai précisément mesurée, d'environ 78,8 mg de Trimébutine base.
- Complétez le volume à 100 mL avec de l'acide chlorhydrique 0,1 N et agitez sur un agitateur magnétique.
- Prélevez 1 mL de cette solution, transférez-le dans une fiole jaugée de 100 mL, puis complétez le volume à 100 mL avec le même solvant.

Préparation de la solution à analyser :

- Dans une fiole jaugée de 100 mL, introduisez environ 10 g de granulés et dissolvez-les dans l'acide chlorhydrique.
- Complétez le volume à 100 mL avec de l'HCl 0,1 N.

- Agitez sur un agitateur magnétique pendant 10 minutes, puis filtrez. Prélevez 1 mL de la solution, transférez-le dans une fiole jaugée de 100 mL, et complétez le volume à 100 mL avec le même solvant.

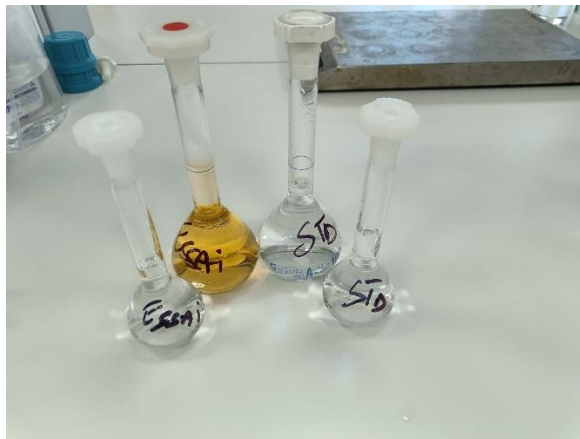


Figure III.5. Les solutions témoins et les solutions à analyser.

Analyse :

Les densités optiques de la solution témoin et des solutions à analyser ont été déterminées à 267 nm.

Calcul :

La teneur en Trimébutine-B est donnée par la formule suivante :

$$T = \frac{DOE}{DOT} \times \frac{PT}{PE} \times 100$$

Avec :

T : Teneur en Trimébutine-B par 100 g de granulés exprimé en (g).

DOE : La densité optique de la solution à analyser.

DOT : La densité optique de la solution témoin.

PT : La prise d'essai du témoin (g).

PE : la prise d'essai des granulés (g).

• **Critère d'acceptation**

Selon la monographie interne de la société, la teneur en Trimébutine-B doit être comprise entre 0.748g et 0.826g.

En conclusion de ce chapitre matériels et méthodes, nous avons présenté en détail les outils et l'approche méthodologique au niveau du laboratoire. Passons maintenant à l'analyse des résultats et aux discussions qui en découlent, pour comprendre pleinement les implications de notre étude.

Chapitre IV :

Résultats et discussions

IV.1. Introduction

Dans ce chapitre consacré aux résultats et discussions du contrôle qualité physico-chimique de la TRIMEBUTINE-B, nous présenterons les données obtenues lors des différentes analyses effectuées sur le produit fini. Ces analyses incluent la vérification de la conformité aux spécifications établies. Les résultats seront discutés en lien avec les normes pharmacopéiques en vigueur, afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament. Ce travail permettra d'évaluer la robustesse du processus de fabrication ainsi que la qualité globale du produit.

IV.2. Résultats et discussion

IV.2.1. Aspect visuel

L'analyse visuelle de Trimébutine-B granulés indique que notre produit est de couleur jaune orangé et à odeur d'orange.

Donc le produit à analyser est conforme.



Figure IV.1. Aspect de Trimébutine-B

IV.2.2. La masse moyenne

Les résultats du test de la masse moyenne de 20 doses au cours de la production regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV.1. Résultats de l'essai d'uniformité de masse des doses.

N° de dose	La masse moyenne (g)
01	5.0126
02	5.0541
03	5.0249
04	5.0337
05	5.1706
06	5.0504
07	5.0156
08	5.0361
09	5.0092
10	5.0154
11	5.0184
12	5.1178
13	5.0437
14	5.0138
15	5.0537
16	5.0098
17	5.0146
18	5.0244
19	5.0295
20	5.0046

Les résultats obtenus sont appartient à l'intervalle d'exigences [5.0046g et 5.1726g] ; elles sont donc conformes aux normes.

IV.2.3. Densité de la suspension

$$d = \frac{\textit{Prise d'essai de suspension (g)}}{\textit{Prise d'essai d'eau(g)}}$$

Prise d'essai de suspension = 30.331g

Prise d'essai d'eau = 24.6553g

La densité = 1.230

La densité de la suspension doit être comprise en 1.18 et 1.28. Elle est donc conforme aux normes.

IV.2.4. Identification de la Trimébutine-B par CCM

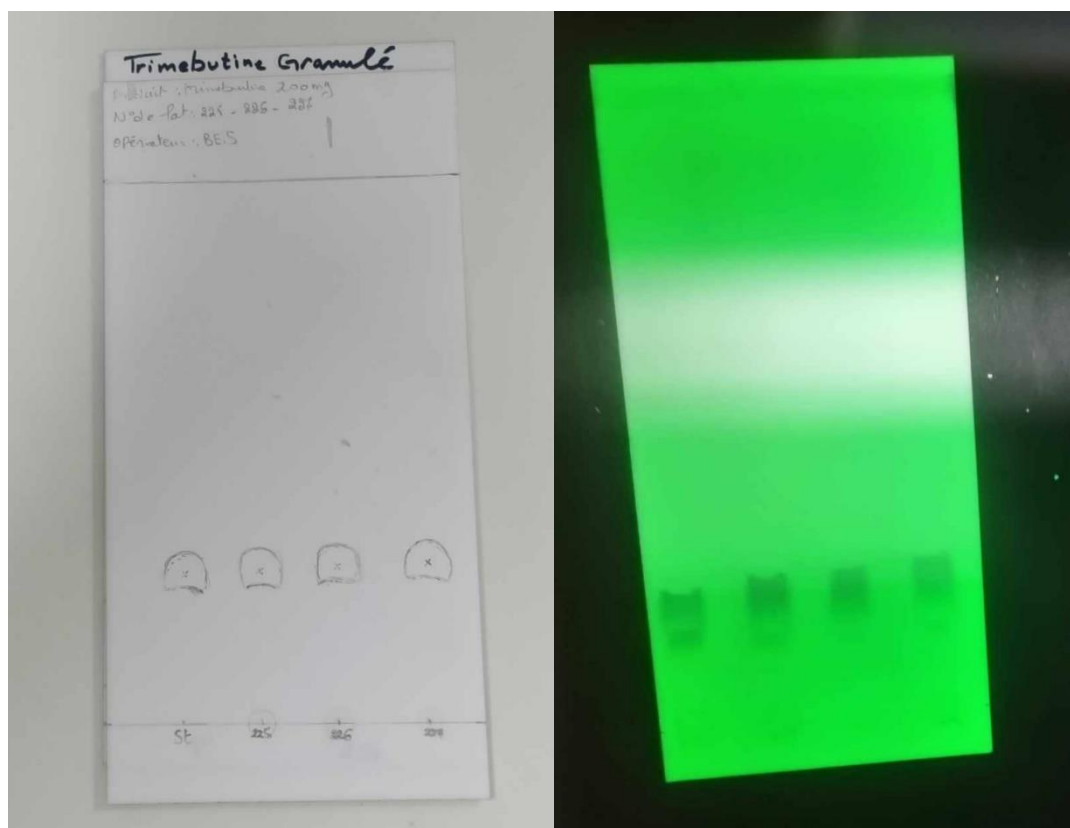


Figure IV.2. Plaques CCM de la solution analysée

- Calcul du Rapport frontale (R_f) :

$$R_f = \frac{\text{Hauteur tâche chaque solution}}{\text{Hauteur phase mobile}}$$

Tableau IV.2. Valeurs des R_f

Produit	Hauteur tâche (cm)	Hauteur phase mobile (cm)	R_f
Témoin	3,2	18	0,17
Solution à analyser	3,3	18	0,18

D'après les résultats obtenus les tâches de la solution analysée présentent la même référence et la même intensité que celle de la solution témoin.

IV.2.5. Dosage de la Trimébutine-B par spectrométrie UV/Vis

Les valeurs de la densité optiques du témoin et de la solution à analyser sont regroupées dans les tableaux ci-dessous :

Tableau IV.3. Densités optiques des de témoin utilisé et de solution à analyser.

Echantillons	DO	La moyenne de DO
La solution témoin	0,234	0,232
	0,231	
	0,232	
La suspension à analyser	0,228	0,227
	0,230	
	0,224	

Après l'application de la formule de calcul de teneur en Trimébutine-B, on obtient le résultat suivant :

$$T = (0.227/0.232) (24.6533/30.331)100 = \mathbf{0.7857g}$$

Le dosage UV-Visible doit être compris en 0.748et 0.826, donc on conclut que la teneur moyenne en Trimébutine-B est conforme aux normes de la monographie interne de la société.

- **Interprétation des spectres UV/Vis**

L'absorbance du témoin et des échantillons est mesurée à **267nm** avec spectrométrie UV/Vis à double faisceaux. (**Voir Annexe 01 et 02**)

IV.3. Conclusion

En conclusion, les résultats des contrôles qualité physico-chimiques effectués sur la Trimébutine-B au sein de la société BIOGALENIC confirment la conformité du produit aux spécifications requises. Les paramètres évalués répondent aux normes pharmacopéiques en vigueur, garantissant ainsi la qualité et l'efficacité du médicament. Ces résultats attestent de la maîtrise des procédés de fabrication et de la robustesse du système de contrôle qualité, assurant la sécurité d'utilisation du produit fini.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Avant de commercialiser un médicament, il est essentiel de réaliser des contrôles physico-chimiques et microbiologiques afin de garantir la qualité du produit destiné aux patients.

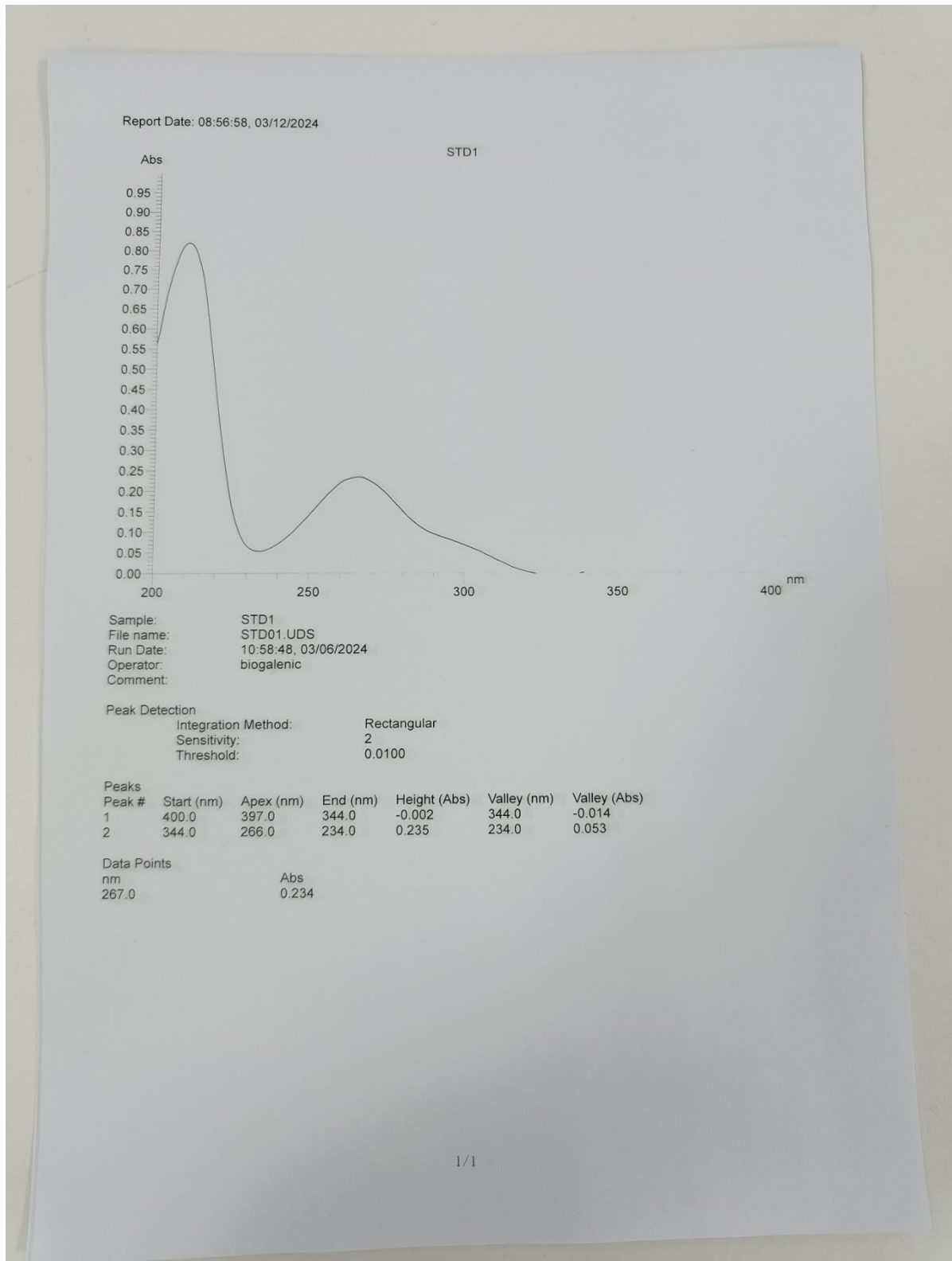
Ainsi, les entreprises pharmaceutiques doivent démontrer que les méthodes employées lors de ces contrôles sont valides et que leur produit est exempt de toute contamination.

Ce travail est réalisé pour garantir que notre produit à analyser respecte les normes de la pharmacopée européenne et répond aux critères de qualité requis dans le dossier d'AMM.

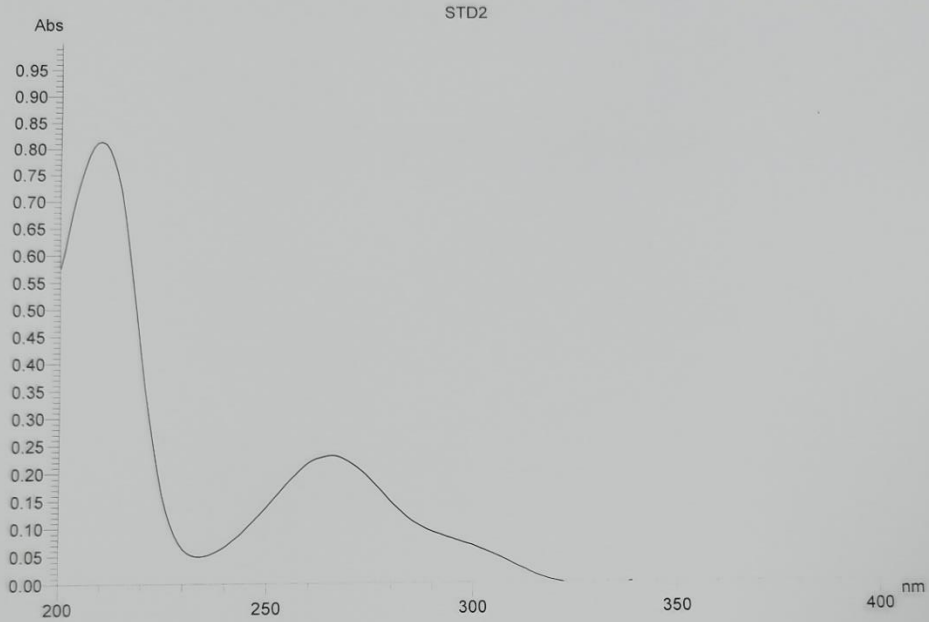
Dans le cadre de notre étude, les résultats des analyses de contrôle physico-chimique du produit fini TRIMEBUTINE-B, fabriqué par BIOGALENIC au sein de l'industrie pharmaceutique de Zighoud Youcef, ont prouvé que le contrôle du médicament est efficace et respecte les normes, ce qui confirme que notre produit est prêt à être commercialisé sur le marché pharmaceutique.

Cette étude a mis en lumière l'importance d'établir des procédures rigoureuses de contrôle de qualité dans l'industrie pharmaceutique. Il est crucial de continuer à perfectionner les méthodes de contrôle de qualité et de surveillance afin d'assurer la qualité et la sécurité des médicaments pour les patients.

Annexe 01 : Spectre d'absorbance du témoin.



Report Date: 08:55:06, 03/12/2024



Sample: STD2
File name: STD2.UDS
Run Date: 10:55:42, 03/06/2024
Operator: biogalenic
Comment:

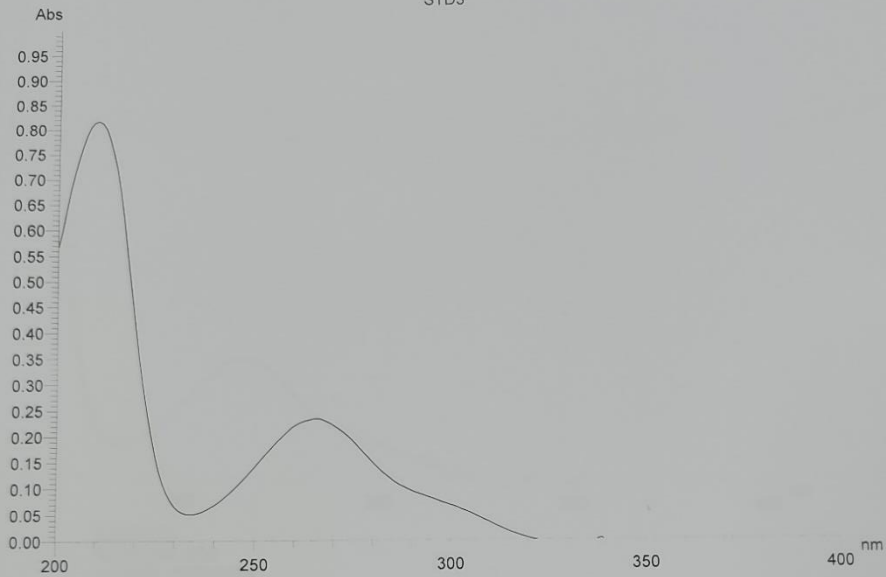
Peak Detection
Integration Method: Rectangular
Sensitivity: 2
Threshold: 0.0100

Peaks	Peak #	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Valley (nm)	Valley (Abs)
	1	400.0	397.0	341.0	-0.002	341.0	-0.016
	2	341.0	266.0	234.0	0.232	234.0	0.049

Data Points	nm	Abs
	267.0	0.231

Report Date: 08:54:50, 03/12/2024

STD3

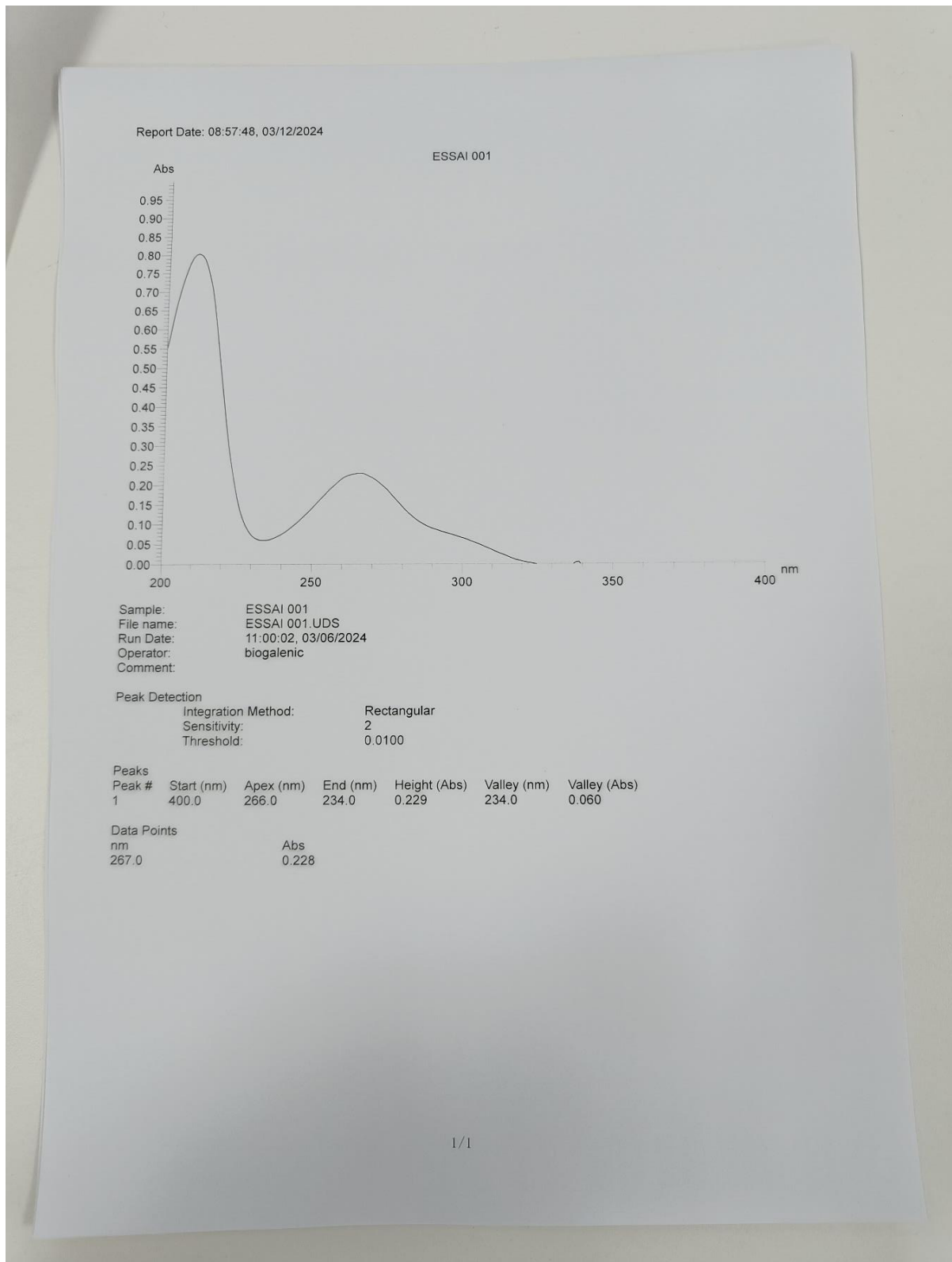


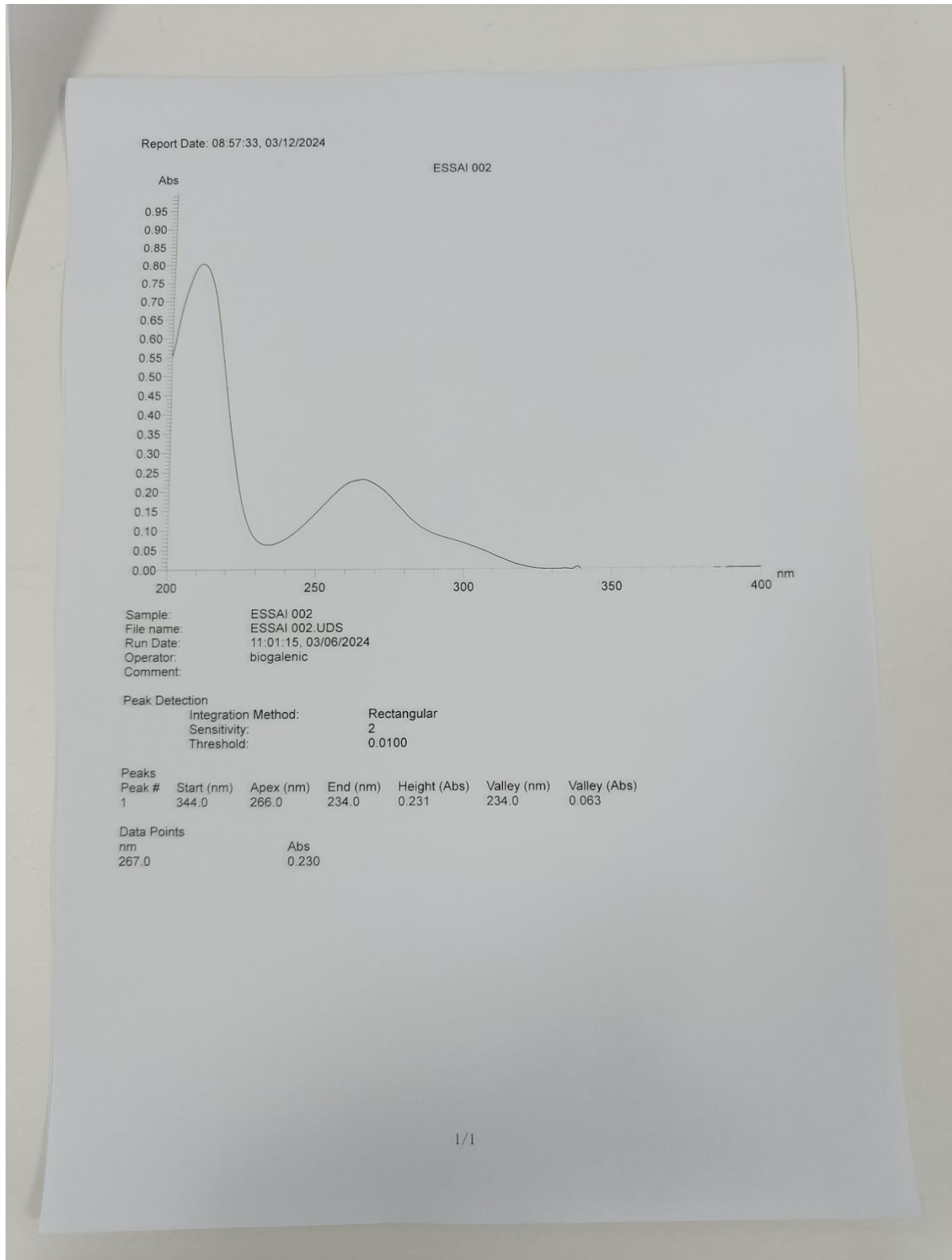
Sample: STD3
File name: STD3.UDS
Run Date: 10:57:07, 03/06/2024
Operator: biogalenic
Comment:

Peak Detection
Integration Method: Rectangular
Sensitivity: 2
Threshold: 0.0100

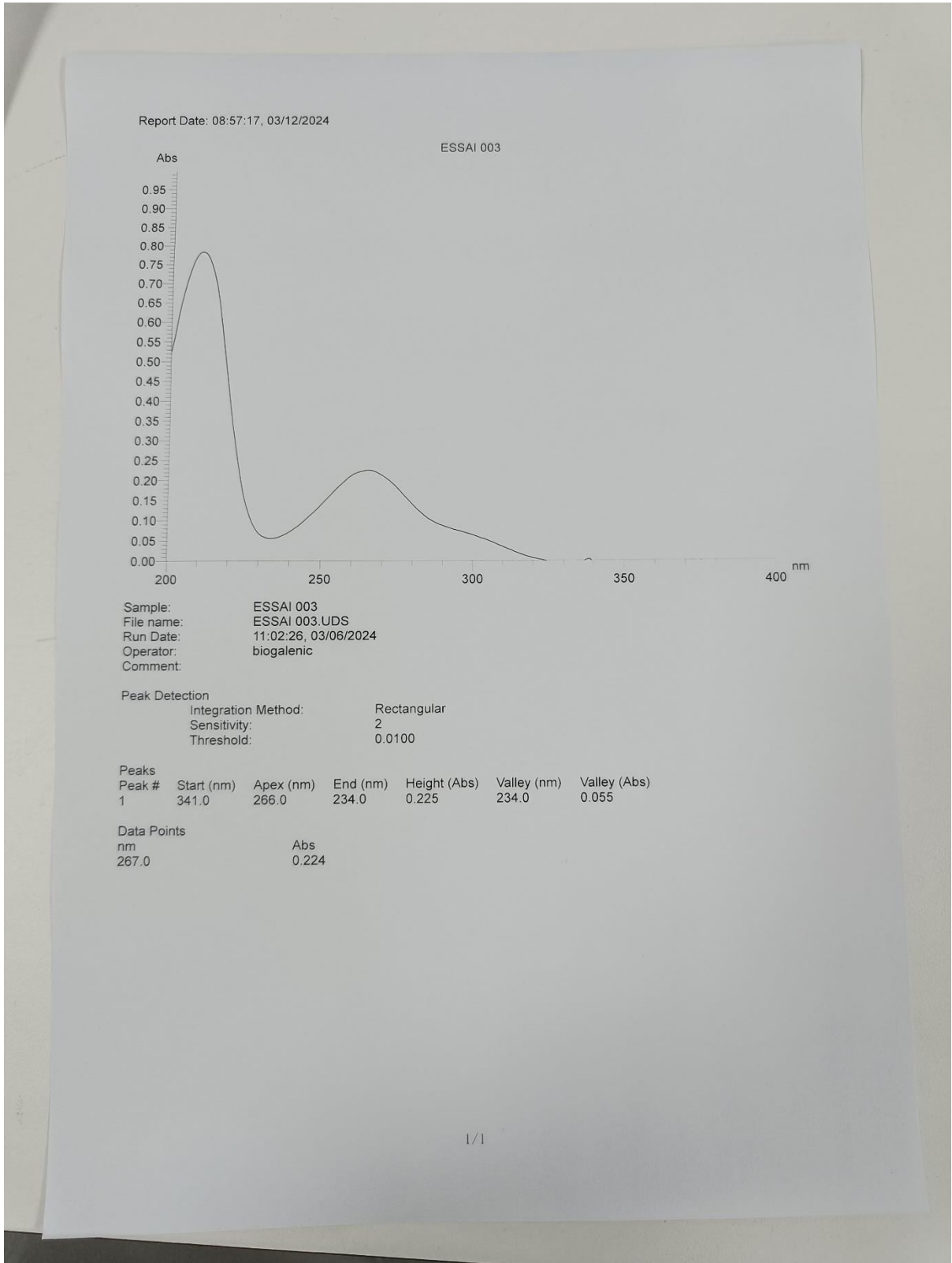
Peaks	Peak #	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Valley (nm)	Valley (Abs)
1	1	400.0	396.0	344.0	-0.003	344.0	-0.015
2	2	344.0	266.0	234.0	0.233	234.0	0.050

Data Points
nm Abs
267.0 0.232

Annexe 02 : Spectre d'absorbance de la solution à analyser.**Essai 01**



Essai 02



Essai 03

Résumé

Pour assurer la conformité des produits pharmaceutiques, divers tests physico-chimiques sont réalisés afin de garantir la qualité et de fournir aux patients des produits censés être sûrs.

Notre travail, effectué au sein du laboratoire pharmaceutique BIOGALENIC de Zighoud Youcef, a porté sur le contrôle de la qualité physico-chimique du TRIMEBUTINE-B 250 ml sous forme de granulés, contenant le principe actif Trimebutine ; ce contrôle est basé sur une série de tests.

Les analyses physico-chimiques ont été effectuées à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible. Elles comprennent plusieurs paramètres qui doivent être vérifiés, chacun ayant des limites spécifiques à respecter pour garantir la conformité aux normes établies (description, identification, uniformité de masse, dosage).

L'ensemble des résultats de cette étude sont parfaitement conformes aux normes internationales décrites par la pharmacopée européenne, et se traduisent par la bonne qualité du médicament.

Mots clés : Trimébutine-B granulés, contrôle qualité physico-chimique, médicaments.

ملخص

لضمان مطابقة المنتجات الصيدلانية، يتم إجراء اختبارات فيزيائية وكيميائية متنوعة لضمان الجودة وتقديم منتجات يُفترض أن تكون آمنة للمرضى.

تمحور عملنا، الذي تم إنجازه في مختبر الأدوية بيوكالينيك بزيغود يوسف، حول مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية لدواء تريمبيوتين-ب 250 مل على شكل حبيبات، التي تحتوي على المادة الفعالة تريمبيوتين؛ تعتمد هذه المراقبة على سلسلة من الاختبارات.

تم إجراء التحاليل الفيزيائية والكيميائية باستخدام مطياف الأشعة فوق البنفسجية-المرئية. تتضمن هذه التحاليل عدة معايير يجب التحقق منها، ولكل منها حدود محددة يجب احترامها لضمان الامتثال للمعايير المعمول بها (الوصف، التعريف، توحيد الكتلة، والجرعة).

كانت جميع نتائج هذه الدراسة متوافقة تمامًا مع المعايير الدولية الموضحة في دستور الأدوية الأوروبي، مما يعكس الجودة العالية لهذا الدواء.

الكلمات المفتاحية: تريمبيوتين-ب حبيبات، مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية، أدوية.

Abstract

To ensure the compliance of pharmaceutical products, various physico-chemical tests are conducted to guarantee quality and provide patients with products that are expected to be safe.

Our work, carried out at the BIOGALENIC pharmaceutical laboratory in Zighoud Youcef, focused on the physico-chemical quality control of TRIMEBUTINE-B 250 ml in granule form, containing the active ingredient Trimebutine. This control is based on a series of tests.

Physico-chemical analyses were performed using a UV-Visible spectrophotometer. These analyses cover several parameters, each with specific limits that must be adhered to in order to ensure compliance with established standards (description, identification, mass uniformity, and assay).

The overall results of this study are fully in line with the international standards described by the European Pharmacopoeia and confirm the high quality of the medication.

Keywords: Trimebutine-B granules, physico-chemical quality control, medications.