

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 :

BOUCHEHIT Maria Nihed
BOUNOUARA Nour Elhouda

**Étude du contrôle de la qualité physico-chimique et
microbiologique d'un médicament générique sous forme de
suspension nasale : NASABEC[®] 50 µg**

Soutenu le : 29/06/2025

Devant le jury :

Dr. BOUDERMINE Sihem	MCA	Univ. de Skikda	Présidente
Dr. MEGUELLATI Amel	MCB	Univ. de Skikda	Rapporteuse
Dr. CHABANE Hanane	MCB	Univ. de Skikda	Examinatrice

Année Universitaire : 2024/2025

Remerciements

Au nom de Dieu, le Tous Miséricordieux, le Très Miséricordieux.

Louange à dieu qui nous a accordé la force, la patience et la persévérance pour mener à bien ce travail. Que la paix et les bénédictions soient sur le plus noble des messagers.

Nous souhaitons exprimer nos plus sincères remerciements à toutes les personnes qui nous ont accompagnées et soutenues tout au long de notre parcours universitaire, jusqu'à l'aboutissement de ce mémoire

*Nos remerciements vont en premier lieu à notre encadrante pédagogique, **Dr. MEGUELLATI Amel**, pour ses orientations précieuses, ses conseils avisés et son suivi tout au long de cette étude. Sa disponibilité et son soutien ont été déterminants dans la réalisation de ce travail.*

Nous tenons également à exprimer notre profonde gratitude aux membres du jury pour l'attention qu'ils ont portée à ce mémoire et pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant d'évaluer notre travail.

*Nous remercions chaleureusement l'ensemble du personnel du groupe **BIOGALENIC** (Zighoud youcef) pour leur accueil, leur bienveillance et leur disponibilité lors de notre stage. Un remerciement tout particulier à Monsieur **BOUCHAALA Yasser**, pour son accompagnement, ses conseils pratiques, sa patience et son soutien constant tout au long de notre apprentissage sur le terrain.*

Nos pensées les plus reconnaissantes vont également à nos familles, pour leur soutien inconditionnel, aussi bien moral que le matériel.

*Leur confiance, leurs encouragements et leur amour ont été pour nous
une source de motivation inépuisable.*

*Enfin, nous remercions toutes les personnes, proches ou lointaines, qui ont
contribué de quelques manières que ce soit à la réalisation de ce mémoire.*

*Que Dieu les récompense pleinement pour leur générosité et leur
bienveillance.*

Dédicace

Avant tout, je rends grâce à mon Dieu, qui m'a donné la force de parvenir jusqu'ici et de poursuivre mon parcours.

*Avant de terminer un chapitre de ma vie, je tiens à remercier mes piliers : **mon père** ma force dans cette vie, mon soutien inébranlable dans toutes mes décisions et **ma mère**, source d'ambition, celle qui m'a appris à viser toujours l'excellence. Ils m'ont poussée à aller de l'avant et m'ont donné l'envie de poursuivre mon chemin.*

Je veux remercier du fond du cœur pour votre soutien constant. Je vous aime profondément.

*Je veux remercier ma jolie sœur **Amani**, ainsi que la plus belle cousine du monde, **Niamat Allah**, et aussi mon frère **Bassem***

Je veux remercier le hasard de cette belle rencontre, car sans toi je ne serai pas là aujourd'hui. Merci pour tes mots réconfortants et tes gestes qui m'ont rendue plus forte

*Je tiens à remercier mes amies **Farah, Noussa, Ahlem** et mes collègues qui ont marqué mon parcours académique : **Roukia, Hania, Chourouk, Yasmine, Rayene, Selssabil** et **Lamis***

*Je tiens à remercier mon binôme **Nour**, véritable pièce maîtresse de ce travail, qui a complété ce puzzle avec moi. Merci pour tous les souvenirs inoubliables que nous avons partagés tout au long de ce parcours.*

Enfin, je souhaite également exprimer ma profonde gratitude à ma chère encadrante, qui a été une partie essentielle de ce travail par son soutien, ses conseils éclairés et sa bienveillance constante.

*Et pour terminer, je tiens à remercier **moi – même** pour tous les sacrifices que j'ai consentis, pour ce parcours d'excellences, et pour toutes les belles et les mauvaises expériences qui m'ont rendue plus forte.*

*Depuis le début jusqu'à la fin, **alhamdulillah**.*

Maria Nihed

Dédicace

Avant tout, je rends grâce à Allah, source infinie de sagesse, de force et d'amour. C'est par Sa volonté et Sa bénédiction que ce travail a pu naître et aboutir.

A mes plus grands soutiens et sources d'inspiration, je dédie ce travail avec tout mon amour et ma reconnaissance infinis.

À mon père, qui m'a appris l'importance du travail acharné, de la persévérance et de l'honnêteté, je suis reconnaissante pour tes conseils avisés et ton soutien sans faille. Tu m'as inspirée à viser plus haut et à poursuivre mes rêves. Je te suis infiniment reconnaissante pour ton soutien indéfectible, ta confiance en moi et ton amour.

A ma mère, qui a toujours été mon port d'attachement et ma boussole, merci pour ton amour inconditionnel, ton dévouement et ton soutien inébranlable. Tu as été la lumière qui a éclairé mon chemin dans les moments sombres et tu as toujours cru en moi, même lorsque je doutais.

*A mon frère bien-aimé **Abd El Basset**, ainsi qu'à mes chères sœurs **Meriem, Zahra** et **Chaima**. Votre amour, vos prières, vos encouragements et votre présence constante ont été pour moi une source de motivation et de force tout au long de ce parcours. Merci pour votre soutien inconditionnel, votre patience et votre confiance. Cette réussite est aussi la vôtre.*

*A mes nièces et neveux, ainsi qu'aux enfants de mes frères : **Loudjain, Sidra, Siradj, Sajid** et **Israa**. Vous êtes ma fierté, ma motivation et la plus belle source d'espoir dans ma vie. Que cette réussite vous inspire à croire en vos rêves, à aimer le savoir, et à avancer avec foi, courage et détermination.*

A mon encadrante pour sa bienveillance, sa disponibilité sans faille, et l'attention précieuse qu'elle a portée à chaque étape de ce mémoire. Sa patience, sa rigueur et son engagement m'ont profondément inspirée.

*À mon binôme **Maria** qui est devenue une amie chère et une collaboratrice talentueuse, merci pour notre collaboration fructueuse et notre amitié. Tu as été une source d'inspiration et de motivation pour moi tout au long de ce parcours.*

*A mes très chères amies **Mounia, Ikram, Choubaila, Amani, Malek, Ghada, Dikra, Asma**, qui ont été mes piliers dans les moments difficiles et mes partenaires de fête dans les moments de joie, merci pour votre amitié sincère, votre soutien sans faille et votre amour inconditionnel .*

*À mes chères collègues **Hania, Chourouk, Selssabil, Rouqaya, Yasmine, Lamisse** et **Rayane**, Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour toutes ces belles journées passées ensemble. Grâce à vous, cette aventure universitaire a été remplie de rires, de soutien et de complicité. Vous n'êtes pas seulement mes collègues, mais de véritables amies qui ont illuminé mon parcours.*

Au-delà des noms cités, il existe un cercle précieux de personnes qui ont joué un rôle significatif dans mon parcours. Je vous exprime ma reconnaissance pour votre présence et votre soutien qui ont marqué positivement ma vie.

Nour elhouda

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....01

Chapitre I : Revue bibliographique

I.1. Introduction.....03

I.2. Généralités sur les médicaments.....03

I.2.1. Définition d'un médicament.....03

I.2.2. Composition d'un médicament.....03

I.2.2.1. Le principe actif03

I.2.2.2 L'excipient.....03

I.2.3. Origine d'un médicament04

I.2.3.1. Origine naturelle04

I.2.3.1.1. Origine végétale.....04

I.2.3.1.2. Origine animale.....04

I.2.3.1.3. Origine minérale.....04

I.2.3.2. Origine synthétique.....04

I.2.3.3. Origine semi-synthétique.....05

I.2.4. Dénomination d'un médicament.....05

I.2.4.1. Nom chimique05

I.2.4.2. Dénomination Commune Internationale (DCI).....05

I.2.4.3. Nom commercial (marque).....05

I.2.5. Types des médicaments.....06

I.2.5.1. Médicament princeps.....06

I.2.5.2. Génériques.....06

I.2.6. Formes galéniques des médicaments.....06

I.2.6.1. Formes Solides.....07

I.2.6.1.1 Comprimés.....07

I.2.6.1.2 Capsules.....	07
I.2.6.1.3 Granulés.....	07
I.2.6.1.4 Poudres.....	07
I.2.6.1.5 Suppositoires.....	08
I.2.6.1.6 Gommages à mâcher médicamenteuses.....	08
I.2.6.2. Formes pharmaceutiques semi-solides.....	08
I.2.6.2.1. Pommades.....	08
I.2.6.2.2. Crèmes.....	09
I.2.6.2.3. Gels.....	09
I.2.6.3. Formes liquides.....	09
I.2.6.3.1. Sirops.....	09
I.2.6.3.2. Solutions ou solutés buvables.....	09
I.2.6.3.3 Suspensions et Émulsions.....	10
I.2.7. Voies d'Administration.....	10
I. 2.7.1. Voie orale.....	10
I.2.7.2. Voie cutanée	10
I.2.7.3. Voie parentérale	10
I.2.7.4. Voie sublinguale	11
I.2.7.5. Voie nasale.....	11
I.2.8. Pharmacologie des médicaments.....	11
I.2.8.1. Pharmacodynamie.....	11
I.2.8.2. Pharmacocinétiques	12
I.2.8.2.1. Absorption.....	12
I.2.8.2.2. Distribution.....	12
I.2.8.2.3. Métabolisme.....	13
I.2.8.2.4. Élimination.....	1
I.2.9. Conditionnement des médicaments.....	13
I.2.9.1. Définition	13
I.2.9.2. Rôle du conditionnement.....	13
I.2.9.3. Types de conditionnement.....	14
I.2.9.4. Matériaux utilisés dans le conditionnement.....	14
I.2.9.5. Aspects réglementaires et qualité.....	15
I.3. Contrôle de qualité.....	15

I.3.1. Définition du Contrôle de qualité.....	16
I.3.2. Définition de la qualité.....	16
I.3.3. Objectifs du Contrôle de qualité.....	16
I.3.4. Contrôle de qualité d'un médicament.....	16
I.3.4.1. Contrôle physico-chimique.....	17
I.3.4.2. Contrôle microbiologique.....	17
I.3.5. Assurance qualité.....	17
I.3.5.1. Référentiels utilisés dans l'assurance qualité des médicaments.....	18
I.3.5.1.1. Les pharmacopées officielles.....	18
I.3.5.1.2. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).....	18
I.3.5.1.3. Les normes ISO.....	18
I.3.5.1.4. Les lignes directrices de l'ICH.....	19
I.3.5.1.5. Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).....	19
I.3.5.1.6. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....	19
I.4. Présentation du BIOGALENIC.....	20
I.5. Présentation du NASABEC [®] 50 µg.....	20
I.5.1. Informations générales.....	20
I.5.2. Informations chimiques.....	21
I.5.3. Composition du NASABEC [®] 50 µg.....	22
I.5.4. Posologie.....	23
I.5.5. Mode et voie d'administration.....	24
I.5.6. Précautions d'emploi.....	24
I.5.7. Indications.....	24
I.5.8. Contre-indications.....	24
I.5.9. Interactions médicamenteuses.....	25
I.5.10. Effets indésirables.....	25
I.5.11. Conservation.....	25
I.5.12. Pharmacologie de NASABEC [®] 50 µg.....	25
I.5.12.1 Propriétés pharmacodynamiques.....	25
I.5.12.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	26
I.5.13. Processus de production.....	27
I.6. Conclusion.....	28

Chapitre II : Matériels et méthodes

II.1. Objectif du travail.....	29
II.2. Contrôle de qualité physico-chimique de NASABEC® 50 µg.....	29
II.2.1. Contrôle d’aspect.....	29
II.2.2. Mesure de pH.....	30
II.2.3. Mesure de la densité relative	31
II.2.4. Dosage du principe actif (Béclométasone dipropionate) par HPLC.....	33
II.2.5. Dosage de l’excipient (Chlorure de Benzalkonium) par HPLC.....	35
II.2.6. Uniformité de teneur en principe actif.....	36
II.2.7. Teneur principe actif délivrée par pulvérisation	37
II.3. Contrôle microbiologique de NASABEC® 50 mg.....	38
II.3.1. Matériel et équipements utilisés.....	39
II.3.2. Préparation des milieux.....	40
II.3.3. Préparation de l’échantillon.....	40
II.3.4. Dénombrement des germes aérobies totaux « DGAT » et des levures et moisissures totales « DLMT ».....	40
II.3.4.1. milieu de culture	40
II.3.4.2. Ensemencement.....	41
II.3.4.3. Lecture des résultats.....	42
II.3.4.4. Norme	42
II.3.5. Recherche des germes spécifiés.....	42
II.3.5.1. Milieux de culture spécifiques.....	42
II.3.5.2. Recherche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43
II.3.5.3. Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i>	44
II.3.5.4. Recherche des bactéries Gram-négatives résistantes aux sels biliaires.....	44
II.4. Conclusion.....	45

Chapitre III : Résultats et discussions

III.1. Introduction.....	46
III.2. Résultats du contrôle de qualité physico-chimique.....	46

III.3 Résultats et discussion de contrôle de qualité microbiologique.....	51
Conclusion générale.....	56
Références bibliographiques	
Résumé	

Liste des abréviations

A_{essai (moy)} : Moyenne des Aires des pics de la solution d'essai.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

API : Analytical profile Index.

A_{std (moy)} : Moyenne des Aires des pics de la solution standard.

BPF : Bonne pratique de fabrication.

BPL : Bonne pratique de laboratoire.

d : Densité

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux.

DMLT : Dénombrement des moisissures et levures totales.

EMA : European medicines agency (agence européenne des médicaments).

FDA : Food and drug administration (administration des produits alimentaires et des médicaments).

g : Gramme.

g/mol : Gramme par mole.

HPLC : High performance liquid chromatography (chromatographie liquid a haute performance).

ICH : International Conférence of Harmonisation (conférence internationale sur l'harmonisation)

ISO : Organisation internationale de normalisation.

IUPAC : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.

mg : Milligramme.

mg/g : Milligramme par gramme.

min : Minute.

mm : Millimètre.

nm : Nanomètre.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PA : Principe actif.

P_{essai} : Prise d'essai du produit d'essai.

pH : Potentiel hydrogène.

P_{std} : Prise d'essai du standard.

PVC : Polychlorure de vinyle.

T : Teneur.

TSB : Tryptic Soy Broth.

T (%) : Titre standard de référence.

UFC : Unités formants colonies.

UV : Ultra-violet.

VA : Valeur d'acceptation.

VRBG : Violet Red Bile Glucose agar.

µg : Microgramme.

µL : Microlitre.

µL/pul : Microlitre par pulvérisation.

°C : Degré Celsius.

Liste des figures

Chapitre I : Revue bibliographique

Figure I.1. Les principales formes solides des médicaments.....	8
Figure I.2. Les différents matériaux utilisés dans le conditionnement des médicaments.....	15
Figure I.3. Logo de la société BIOGALENIC.....	19
Figure I.4. Boite du médicament NASABEC [®] 50 µg.....	21
Figure I.5. Structure chimique de béclométhasone dipropionate.....	22
Figure I.6. Diagramme de fabrication du NASABEC [®] 50 µg.	28

Chapitre II : Matériels et méthodes

Figure II.1. pH-mètre.....	30
Figure II.2. Balance analytique.....	31
Figure II.3. Pycnomètre.....	32
Figure II.4. Appareil de chromatographie liquide haute performance (HPLC).....	33
Figure II.5. Solution standard et solution d'essai.....	33
Figure II.6. Flacons de médicament NASABEC [®] 50 µg.....	35
Figure II.7. Fioles gaugés et flacon du NASABEC [®] 50 µg.....	36
Figure II.8. Agitateur VORTEX.....	37
Figure II.9. Bec benzène	38
Figure II.10. Etuve.....	38
Figure II.11. Flacon de gélose aux peptones de caséine et de soja.....	39

Figure II.12. Flacon de gélose Sabouraud-glucosé.....	39
Figure II.13. Flacon de gélose VRBG (Violet Red Bile Glucose agar).....	40
Figure II.14. Flacon de gélose Chapman.....	41
Figure II.15. Flacon de gélose Mannitol-Sel.....	41
Figure II.16. Préparation des milieux de culture pour l'incubation (boites de pétri).....	43

Chapitre III : Résultats et discussions

Figure III.1. Chromatogramme de dosage de principe actif (Solution standard).....	46
Figure III.2. Chromatogramme de dosage de principe actif (Solution essai).....	46
Figure III.3. Chromatogramme de dosage de l'excipient (Solution standard).....	47
Figure III.4. Chromatogramme de dosage de l'excipient (Solution essaie).....	47
Figure III.5. Résultat de la recherche de DGAT.....	49
Figure III.6. Résultat de la recherche de DMLT.....	50
Figure III.7. Résultat de la recherche de <i>Pseudomonas aeruginasa</i>	50
Figure III.8. Résultat de la recherche de <i>Staphylococcus aureus</i>	51
Figure III.9. Résultat de la recherche d'entérobactérie.....	52

Liste des tableaux

Tableau I.1. Composition de NASABEC® 50 µg.....	22
Tableau III.1. Résultats des analyses physico-chimiques des différents constituants du médicament (principe actif, excipients) ainsi que le produit fini NASABEC® 50 µg.....	44
Tableau III.2. Résultats en teneur de principe actif par pulvérisation de solution d'essai.....	48
Tableau III.3. Résultats d'analyse microbiologique du NASABEC® 50 µg.	49

Introduction générale

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique occupe une place centrale dans les systèmes de santé modernes en assurant la recherche, la fabrication, le contrôle de qualité et la commercialisation des médicaments destinés aussi bien à l'usage humain qu'à l'usage vétérinaire. Ces structures, qu'elles soient publiques ou privées, produisent non seulement des médicaments, mais également d'autres produits médicaux tels que les pansements, les dispositifs médicaux ou les réactifs biologiques.

Un médicament se définit comme toute substance ou association de substances possédant des propriétés préventives, curatives ou diagnostiques, utilisée dans le traitement des maladies chez l'homme et l'animal. Il est constitué principalement d'un principe actif, qui exerce l'effet thérapeutique recherché, et d'excipients, qui assurent la stabilité, l'absorption et la facilité d'administration du médicament.

Par ailleurs, la présentation physique du médicament, appelée forme galénique ou forme pharmaceutique, joue un rôle fondamental dans l'efficacité et la facilité d'administration du traitement. La galénique est ainsi la science qui s'intéresse à la mise en forme des médicaments pour optimiser leur mode d'administration et améliorer leur utilisation [1].

Cependant, malgré les avancées technologiques et réglementaires, la qualité des médicaments demeure un défi majeur, notamment dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, où les cas de contrefaçon et de mauvaise qualité ont fortement augmenté ces dernières années. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), près d'un médicament sur dix en circulation dans ces régions serait falsifié ou de qualité inférieure [2]. Cette situation souligne l'importance cruciale du contrôle de qualité dans l'industrie pharmaceutique.

Le contrôle de qualité vise à garantir la conformité des médicaments aux normes réglementaires définies dans les pharmacopées nationales et internationales telles que la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), la Pharmacopée des États-Unis (USP), ainsi qu'aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) [3,4]. Ce contrôle repose sur l'évaluation de divers paramètres physico-chimiques et microbiologiques, afin de s'assurer que chaque lot de production réponde aux critères de qualité établis.

Pour encadrer cette démarche, le système d'Assurance Qualité a été mis en place. Il constitue un ensemble d'activités systématiques et documentées visant à garantir que les médicaments sont produits de manière constante selon des normes strictes, dans des installations appropriées, avec des équipements qualifiés et suivant des procédés validés.

Le présent travail s'inscrit dans cette perspective de contrôle qualité. Il a été réalisé au sein du laboratoire de contrôle physico-chimique de la société pharmaceutique BIOGALENIC. Ce laboratoire assure un contrôle rigoureux des matières premières et des produits finis afin de détecter toute non-conformité avant leur utilisation ou commercialisation.

Notre étude porte spécifiquement sur le contrôle de qualité d'une suspension nasale : NASABEC[®] 50 µg, afin de vérifier sa conformité aux normes en vigueur.

Pour atteindre cet objectif, ce mémoire s'articule en trois chapitres :

- Le premier chapitre présente des généralités sur les médicaments et leurs contrôles de qualité. Ensuite, aborde les différentes connaissances bibliographiques sur le médicament NASABEC[®] 50 µg/dose.
- Le deuxième chapitre décrit la méthodologie et les matériels utilisés lors de notre stage pratique, détaillant les protocoles expérimentaux suivis pour réaliser les analyses.
- Enfin, le troisième chapitre présente les résultats obtenus au cours de ce stage, accompagnés d'une discussion permettant d'interpréter ces données et de les comparer avec les valeurs de référence.

Chapitre I :

Revue bibliographique

I.1. Introduction

De nos jours, avec l'évolution constante des maladies, le médicament occupe une place centrale en médecine. Il constitue un outil indispensable non seulement dans le traitement curatif, mais également dans la prévention et, certain cas, dans le diagnostic de nombreuses pathologies. Comprendre le médicament, dans toutes ses dimensions est essentiel pour garantir une utilisation efficace, sécurisée et adaptée aux besoins du patient. C'est pourquoi l'étude des médicaments représente un pilier fondamental dans le domaine de chimie pharmaceutique.

I.2. Généralités sur les médicaments

I.2.1. Définition d'un médicament

Un médicament est une substance ou une association de substances utilisée dans le but thérapeutique, préventif, diagnostique ou curatif. Sa définition est régie par plusieurs instances réglementaires et scientifiques.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), un médicament est : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical. » [5].

I.2.2. Composition d'un médicament

I.2.2.1. Le principe actif

Le principe actif (PA) est une molécule d'origine biologique, minérale ou organique, naturelle ou synthétique, qui confère au médicament son activité thérapeutique. L'activité biologique et la toxicité de cette molécule sont évaluées à l'aide de tests précliniques ou cliniques appropriés, et sa structure chimique est généralement bien caractérisée [6].

I.2.2.2 L'excipient

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilite l'administration, la conservation et la stabilité du médicament, sans posséder d'effet thérapeutique propre. Il joue le rôle de vecteur (support ou base) pour le principe actif, ou entre dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à améliorer plusieurs du médicament, telle

que la stabilité, le profil biopharmaceutique (absorption, libération), l'aspect (forme, goût, odeur, couleur) et l'acceptabilité par le patient et la facilité de fabrication et de conditionnement [7].

I.2.3. Origine d'un médicament

Les principes actifs médicamenteux peuvent provenir de diverses origines. On distingue principalement trois grandes sources :

I.2.3.1. Origine naturelle

Les médicaments d'origine naturelle proviennent principalement de :

I.2.3.1.1. Origine végétale

L'usage thérapeutique des plantes (phytothérapie) remonte à l'Antiquité et connaît un renouveau actuel. Les médicaments peuvent dériver de la plante entière (tisanes) ou de ses extraits (huiles essentielles). De nombreux principes actifs sont issus du règne végétal, tels que les alcaloïdes (morphine, quinine) [8] et les hétérosides (digitaline) [9].

I.2.3.1.2. Origine animale

Certains médicaments sont extraits de tissus ou sécrétions animales, notamment :

- Produits sanguins (sang, plasma, sérums thérapeutiques) [10].
- Hormones et enzymes (insuline pancréatique, héparine pulmonaire) [11].

I.2.3.1.3. Origine minérale

Les minéraux sont utilisés comme principes actifs ou excipients, notamment :

- Bicarbonate de sodium : utilisé en réanimation et en correction de l'acidose.
- Iode : essentiel pour la thyroïde.
- Chlorure de sodium : indispensable en perfusion intraveineuse [12].

I.2.3.2. Origine synthétique

Avec l'évolution de la chimie organique, la majorité des médicaments actuels sont issus de la synthèse chimique complète en laboratoire.

Exemples :

- Sulfamides antibactériens : premiers agents antibactériens synthétiques [13].

- Paracétamol : antalgique et antipyrétique de synthèse [14].
- Chloramphénicol : antibiotique à large spectre produit industriellement [15].

I.2.3.3. Origine semi-synthétique

Une substance naturelle inactive peut être modifiée en laboratoire pour devenir thérapeutiquement active. Par exemple, les pénicillines semi-synthétiques sont dérivées de l'acide amino-6-pénicillinique, extrait de de *Penicillium chrysogenum* [16].

I.2.4. Dénomination d'un médicament

La dénomination d'un médicament peut varier selon le pays et le contexte réglementaire. En général, un médicament possède plusieurs types de dénomination permettant de l'identifier de manière scientifique, réglementaire ou commerciale [17].

I.2.4.1. Nom chimique

Le nom chimique correspond à la dénomination scientifique exacte du principe actif, basée sur sa structure moléculaire selon les règles de nomenclature de l'IUPAC (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée). Cette appellation, souvent complexe et peu usitée en pratique clinique, est principalement réservée aux milieux scientifiques et industriels [18].

I.2.4.2. Dénomination Commune Internationale (DCI)

Attribuée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la DCI constitue le nom générique officiel et universel du médicament. Elle est fondée sur des règles standardisées prenant en compte la classe thérapeutique, le mécanisme d'action ou la famille chimique de la molécule. L'usage de la DCI permet une identification homogène des substances actives dans le monde entier et favorise la sécurité des traitements [19].

I.2.4.3. Nom commercial (marque)

Le nom commercial est choisi par le laboratoire pharmaceutique fabricant. Il est souvent conçu pour être simple, distinctif et facilement mémorisable par les prescripteurs et les patients. Contrairement à la DCI, le nom de marque peut varier selon les pays et les laboratoires, ce qui peut générer des confusions.

Par exemple, un même principe actif (DCI : paracétamol) est commercialisé sous différentes marques selon les régions : Doliprane[®], Panadol[®], Efferalgan[®], etc. [20].

I.2.5. Types des médicaments

Les médicaments peuvent être classés en deux grandes catégories principales : les médicaments princeps et les médicaments génériques.

I.2.5.1 Médicament princeps

Le médicament princeps correspond à un médicament innovant, intégrant pour la première fois un principe actif nouvellement découvert, isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Il s'agit d'une spécialité originale protégée par un brevet, qui confère à son titulaire un droit exclusif de fabrication et de commercialisation pour une durée généralement de 20 ans. Avant d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), ce médicament doit impérativement faire l'objet d'essais cliniques rigoureux afin d'évaluer son efficacité, sa tolérance et son innocuité [21].

I.2.5.2 Génériques

Le médicament générique est défini comme une spécialité pharmaceutique ayant la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique et une biodisponibilité équivalente à celle de la spécialité de référence (princeps).

Son développement nécessite la démonstration de la bioéquivalence avec le princeps à travers des études de biodisponibilité normalisées, mais il n'exige pas de répéter les essais cliniques d'efficacité et de tolérance déjà réalisés pour le princeps [22].

I.2.6. Formes galéniques des médicaments

Les formes galéniques désignent les différentes présentations physiques d'un médicament, adaptées à sa voie d'administration, à la nature du principe actif et à l'effet thérapeutique recherché.

I.2.6.1. Formes Solides

Les formes solides représentent environ 80 % des médicaments commercialisés, principalement administrés par voie orale. Elles sont appréciées pour leur stabilité, leur facilité d'administration et leur précision posologique [23].

I.2.6.1.1 Comprimés

Les comprimés sont obtenus par compression ou par d'autres procédés (extrusion, moulage, lyophilisation). On distingue :

- Comprimés non enrobés : sans revêtement protecteur.
- Comprimés enrobés : enrobage masquant le goût ou protégeant le principe actif.
- Comprimés effervescents : à dissoudre dans l'eau avant administration.
- Comprimés gastro-résistants : résistants à l'acidité gastrique.
- Comprimés à libération modifiée : à libération prolongée ou retardée.

I.2.6.1.2 Capsules

Les capsules sont des enveloppes de gélatine contenant une dose unitaire de principe actif, on distingue :

- Capsules dures (gélules) : utilisées pour les poudres ou granulés.
- Capsules molles : adaptées aux solutions huileuses ou liquides visqueux.
- Capsules gastro-résistantes ou à libération modifiée.

I.2.6.1.3 Granulés

Les granulés sont des agglomérats de particules solides. Ils peuvent être avalés directement, dissous dans un liquide ou désagregés avant administration.

I.2.6.1.4 Poudres

Les poudres sont des préparations sèches constituées de particules fines. Elles sont administrées par voie orale ou cutanée. Elles existent en formes uni-dose ou multi-dose.

I.2.6.1.5 Suppositoires

Les suppositoires sont des formes solides ou molles destinées à une administration rectale. Ils permettent une action locale ou systémique, particulièrement utile chez les patients ne pouvant pas avaler les formes orales.

I.2.6.1.6 Gommages à mâcher médicamenteuses

Ces formes à base de gomme libèrent leur principe actif lors de la mastication sans nécessiter d'ingestion. Elles permettent une libération progressive du médicament au niveau buccal.

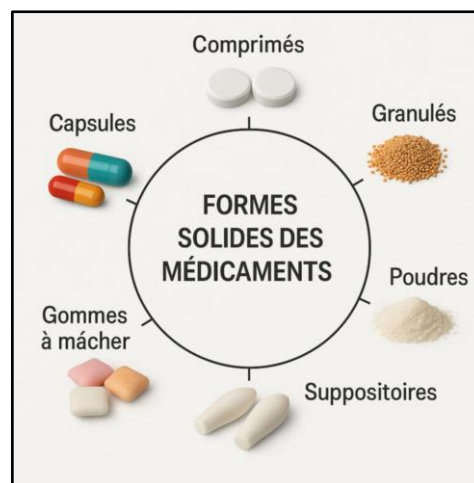


Figure I.1. Les principales formes solides des médicaments.

I.2.6.2. Formes pharmaceutiques semi-solides

Les formes semi-solides se situent entre les formes solides et liquides. Leur consistance particulière leur confère une bonne applicabilité topique, notamment pour des traitements locaux.

I.2.6.2.1. Pommades

Les pommades sont des préparations semi-solides destinées principalement à l'application cutanée ou à l'instillation dans certaines cavités (nasale, auriculaire, rectale). Elles sont constituées d'une base grasse (vaseline, lanoline, huile minérale), parfois associée à des agents émulsifiants [24].

On distingue :

- Pommades absorbant l'eau : elles présentent une capacité d'incorporation hydrique accrue grâce à des émulsifiants de type eau-dans-huile. Exemples de composants : alcools de laine, monoglycérides.
- Pommades hydrophiles : formulées à partir d'excipients hydrosolubles comme les polyéthylène glycols [24].

I.2.6.2.2. Crèmes

Les crèmes sont des systèmes émulsionnés épaissis, constitués d'une phase lipophile (huileuse), d'une phase aqueuse, de tensioactifs stabilisants et d'agents épaississants modifiant la rhéologie.

Elles sont plus faciles à étaler que les pommades et assurent une meilleure pénétration cutanée.

I.2.6.2.3. Gels

Les gels sont des formes liquides gélifiées à l'aide d'agents gélifiants (carbomères, cellulose modifiée). Leur consistance leur permet une bonne adhérence sur les surfaces d'application, avec une libération prolongée du principe actif. Ils peuvent être utilisés par voie cutanée, ophtalmique, nasale ou vaginale.

I.2.6.3. Formes liquides

Les formes liquides sont généralement multi-dose, administrées principalement par voie orale à l'aide d'un dispositif de mesure (cuillère, pipette, seringue doseuse).

I.2.6.3.1. Sirops

Les sirops sont des solutions sucrées concentrées, utilisées pour masquer le goût désagréable des principes actifs et améliorer leur conservation.

I.2.6.3.2. Solutions ou solutés buvables

Les solutions buvables sont des préparations dans lesquelles le principe actif est dissous dans un solvant aqueux ou hydro-alcoolique [25].

I.2.6.3.3 Suspensions et Émulsions

- Suspensions : systèmes biphasiques où une poudre insoluble est dispersée dans un liquide.
- Émulsions : mélanges de deux liquides non miscibles stabilisés par des tensioactifs.

I.2.7. Voies d'Administration

Le choix de la voie d'administration médicamenteuse repose sur plusieurs critères, parmi lesquels figurent la biodisponibilité du principe actif, la rapidité d'action recherchée, la durée du traitement et la fréquence des prises quotidiennes. Ce choix est également guidé par les caractéristiques propres au patient, notamment son âge (nourrisson, enfant, adulte ou personne âgée) et son état clinique (ambulatoire ou alité, à domicile ou hospitalisé) [7].

En fonction de ces éléments, diverses voies d'administration peuvent être envisagées. Chacune d'elles présente des avantages spécifiques, des limitations particulières, ainsi que des indications thérapeutiques bien définies.

I.2.7.1. Voie orale

La voie orale est l'une des voies les plus couramment utilisées en pratique clinique. Elle consiste en l'ingestion de formes pharmaceutiques telles que les comprimés, les gélules, les sirops ou les suspensions, permettant la libération du principe actif dans le tractus gastro-intestinal en vue de son absorption systémique.

I.2.7.2. Voie cutanée

La voie cutanée permet l'administration de principes actifs à travers la peau. Elle peut viser un effet local (traitements dermatologiques) ou un effet systémique (systèmes transdermiques).

I.2.7.3. Voie parentérale

La voie parentérale se définit comme un mode d'administration médicamenteuse contournant le tractus gastro-intestinal, réalisé par injection directe dans l'organisme. Elle

englobe plusieurs modalités d'injection distinctes ; intraveineuse (IV) intramusculaire (IM), sous-cutanée (SC) et intradermique (ID) [26].

I.2.7.4. Voie sublinguale

La voie sublinguale consiste en la dissolution du médicament au contact de la muqueuse située sous la langue, permettant une absorption rapide directement dans la circulation sanguine.

I.2.7.5. Voie nasale

La voie nasale constitue une alternative prometteuse pour l'administration systémique de médicaments, en particulier pour les molécules sensibles à la dégradation gastro-intestinale ou métabolisme hépatique de premier passage [27].

I.2.8. Pharmacologie des médicaments

La pharmacologie est la science qui étudie les interactions entre les substances actives et l'organisme vivant. Elle se divise en deux grandes branches complémentaires : la pharmacodynamie, qui analyse les effets des médicaments sur l'organisme, et la pharmacocinétique, qui décrit le devenir du médicament dans le corps (absorption, distribution, métabolisme et élimination).

Comprendre ces mécanismes est essentiel pour optimiser l'efficacité thérapeutique, minimiser les effets indésirables et anticiper les interactions médicamenteuses.

I.2.8.1. Pharmacodynamie

Les interactions pharmacodynamiques entre médicaments sont généralement prévisibles. Elles résultent d'effets similaires, complémentaires ou opposés exercés par plusieurs substances sur un même système physiologique [28].

Deux grands types d'interactions pharmacodynamiques peuvent être distingués :

- Synergie d'action : Lorsque deux molécules agissant sur des récepteurs différents, elles peuvent renforcer mutuellement leurs effets. Cette interaction est souvent exploitée pour accroître l'efficacité thérapeutique sans augmenter la dose, ni exposer le patient à un risque toxique.

- Antagonisme : Lorsque deux substances ciblent le même récepteur, celle ayant la plus forte affinité bloque l'action de l'autre. Cet antagonisme peut être indésirable (interaction médicamenteuse non voulue) ou recherché (par exemple, utilisation d'antidotes en cas d'intoxication, ou inhibition d'un ligand endogène) [28].

I.2.8.2. Pharmacocinétique

Les interactions pharmacocinétiques apparaissent lorsqu'un médicament modifie l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination d'un autre, entraînant ainsi des variations de sa concentration plasmatique. Ces interactions, souvent influencées par des facteurs interindividuels, peuvent nécessiter des ajustements posologiques ou le remplacement d'un traitement.

I.2.8.2.1. Absorption

L'absorption d'un médicament peut être modifiée de différentes façons :

- Augmentation : ralentissement de la vidange gastrique, modification du pH gastrique favorable.
- Diminution : accélération du transit intestinal, altération du pH, formation de complexes insolubles, perturbation de la flore intestinale [28].

I.2.8.2.2. Distribution

Dans le sang, les médicaments circulent soit :

- Liée aux protéines plasmatiques : forme inactive ;
- Libre : forme active.

Des interactions peuvent survenir lorsque deux médicaments se disputent les sites de liaison protéique, augmentant ainsi la fraction libre. Toutefois, cet effet peut être compensé par un grand volume de distribution.

- Transport cellulaire : La glycoprotéine P (P-gp), une pompe d'efflux, joue un rôle clé dans la distribution intracellulaire. Son inhibition ou induction peut modifier la concentration plasmatique de nombreux médicaments, notamment ceux à marge thérapeutique étroite [28].

I.2.8.2.3. Métabolisme

Le métabolisme hépatique, essentiellement assuré par les enzymes du cytochrome P450 (en particulier le CYP3A4), est une source majeure d'interactions médicamenteuses [28] :

- Compétition enzymatique : deux médicaments sont métabolisés par la même enzyme, celui avec la plus forte affinité est prioritairement transformé.
- Induction enzymatique : une molécule stimule l'activité enzymatique, accélérant le métabolisme des autres substrats.
- Inhibition enzymatique : le blocage, réversible ou non, réduit l'activité enzymatique, ralentissant ainsi la biotransformation des médicaments concernés.

I.2.8.2.4. Élimination

L'élimination rénale ou biliaire peut également être perturbée par :

- des modifications du pH urinaire,
- des compétitions au niveau des transporteurs actifs,
- des altérations de la sécrétion tubulaire rénale.

Ces modifications peuvent entraîner soit une accumulation, soit une élimination excessive du médicament, affectant son efficacité ou sa toxicité [28].

II.2.9. Conditionnement des médicaments

I.2.9.1. Définition

Le conditionnement des médicaments regroupe l'ensemble des opérations visant à emballer un produit pharmaceutique afin d'en garantir la protection, la conservation, la stabilité et l'identification tout au long de sa durée de vie. Il constitue une interface essentielle entre le produit et l'utilisateur (professionnel de santé ou patient).

I.2.9.2. Rôle du conditionnement

Le conditionnement joue plusieurs rôles :

- Préserver l'intégrité du médicament (contre l'humidité, la lumière, l'oxygène ou les contaminations microbiennes) ;
- Assurer la sécurité d'utilisation (intégrité du produit, inviolabilité, traçabilité) ;
- Faciliter l'administration et l'observance du traitement ;

- Fournir des informations claires et obligatoires au patient et au professionnel de santé (posologie, date de péremption, lot, mentions légales, etc.).

I.2.9.3. Types de conditionnement

Le conditionnement pharmaceutique peut être classé en trois grandes catégories :

- **Conditionnement primaire**

Il s'agit du premier emballage en contact direct avec le médicament. Il joue un rôle crucial dans la protection physique, chimique et microbiologique du produit [29].

Exemples : blisters pour comprimés, flacons pour sirops, ampoules injectables, tubes pour pommades, etc.

- **Conditionnement secondaire**

C'est l'emballage extérieur qui contient le conditionnement primaire. Il facilite la distribution, le transport et l'étiquetage des médicaments. Il comprend souvent la notice d'information [30].

- **Conditionnement tertiaire**

Utilisé principalement pour la logistique et la distribution en gros, il regroupe plusieurs unités de conditionnement secondaire. Il est essentiel dans la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique.

I.2.9.4. Matériaux utilisés dans le conditionnement

Le choix des matériaux dépend de la nature du médicament, de sa sensibilité, de sa forme galénique, et de son mode d'administration.

- **Verre** : utilisé pour les formes liquides injectables ou orales (ex : ampoules, flacons) en raison de sa bonne inertie chimique.
- **Plastiques** (polyéthylène, polypropylène, PVC) : légers, résistants, mais doivent être compatibles avec les principes actifs.
- **Aluminium** : barrière efficace contre l'humidité et la lumière, utilisé dans les blisters ou tubes.
- **Carton** : utilisé pour les conditionnements secondaires.

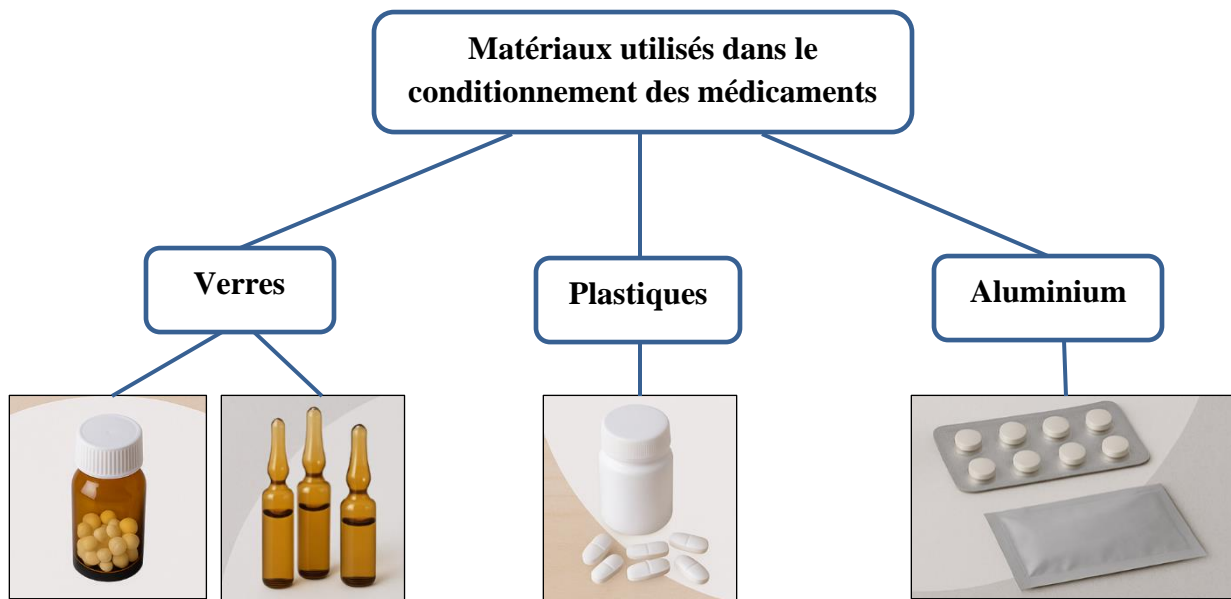


Figure I.2. Les différents matériaux utilisés dans le conditionnement des médicaments.

I.2.9.5. Aspects réglementaires et qualité

Le conditionnement des médicaments est strictement encadré par les normes des pharmacopées (européenne, américaine...) et les réglementations nationales (ANSM en France, EMA en Europe, FDA aux États-Unis).

Il doit répondre à des exigences de stérilité, stabilité, sécurité, et respecter les bonnes pratiques de fabrication (BPF) [31].

Des tests de compatibilité entre le médicament et son emballage sont obligatoires pour garantir l'absence d'interactions chimiques ou physiques indésirables [32].

I.3. Contrôle de qualité

Le contrôle de qualité constitue une étape essentielle dans le processus de fabrication des médicaments. Il englobe un ensemble rigoureux de procédures mises en œuvre tout au long de la chaîne de production, depuis la sélection des matières premières jusqu'à l'obtention du produit fini. Conformément à la réglementation pharmaceutique, les industriels sont tenus de mettre en place un système d'assurance qualité structuré, reposant sur les principes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), afin de garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits pharmaceutiques.

I.3.1. Définition du contrôle de qualité

Le contrôle de qualité désigne l'ensemble des opérations analytiques et documentaires visant à vérifier qu'un lot de fabrication est conforme aux spécifications établies dans les monographies de référence (pharmacopées ou dossiers d'autorisation de mise sur le marché). Il englobe les contrôles physico-chimiques, microbiologiques et documentaires, permettant de s'assurer que chaque lot respecte les normes réglementaires et les critères de qualité requis [33].

I.3.2. Définition de la qualité

Selon la norme ISO 9000, la qualité est définie comme « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites » [34]. Cette définition souligne la nécessité de répondre aux attentes des utilisateurs, en tenant compte à la fois des exigences explicites (cahiers de charges, normes) et des besoins implicites (tolérance, sécurité).

I.3.3. Objectifs du contrôle de qualité

L'objectif principal du contrôle de qualité est d'identifier, quantifier et prévenir les erreurs susceptibles de compromettre la conformité du produit final. Ce processus permet de détecter les écarts dépassant les seuils d'acceptabilité et d'en corriger les causes, afin de maintenir une fabrication fiable. Dans les laboratoires d'analyse, le contrôle de qualité garantit la performance des équipements, la rigueur des manipulations et la fiabilité des méthodes utilisées. L'ensemble de ces actions vise à assurer la validité des résultats analytiques, condition indispensable à la protection de la santé publique et à la réputation de l'établissement pharmaceutique [35].

I.3.4. Contrôle de qualité d'un médicament

Le contrôle pharmaceutique constitue une étape critique dans le cycle de vie d'un médicament. Il implique la gestion rigoureuse des échantillons, depuis leur réception au sein du laboratoire jusqu'à la délivrance du bulletin d'analyse. Les résultats analytiques issus de ces contrôles représentent aujourd'hui, et davantage dans l'avenir, des outils fondamentaux d'aide à la décision, tant sur le plan réglementaire que thérapeutique [36].

Le contrôle de qualité consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'un produit pharmaceutique et à confronter les résultats aux spécifications préétablies, définies dans des pharmacopées ou des dossiers d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) [37].

I.3.4.1. Contrôle physico-chimique

Le contrôle physico-chimique porte principalement sur l'analyse des caractéristiques du principe actif, des articles de conditionnement et de tout autre matériau en contact avec le médicament. Il vise à confirmer l'identité de la substance à travers des tests qualitatifs (réactions d'identification spécifiques) et à évaluer ses propriétés physiques et chimiques (densité, viscosité, pH, conductivité électrique, couleur, texture, odeur, point de fusion, solubilité, etc.). Il permet également de détecter les impuretés et de quantifier la teneur en principe actif, garantissant ainsi la conformité aux standards requis. Des techniques analytiques telles que la chromatographie, la spectrophotométrie et le titrage sont également couramment utilisées dans ce cadre [38].

I.3.4.2. Contrôle microbiologique

La microbiologie pharmaceutique concerne l'étude des microorganismes présents dans les environnements de production et dans les produits pharmaceutiques. Ce domaine vise à identifier, quantifier et prévenir la contamination microbienne afin de garantir la sécurité des médicaments.

Le contrôle microbiologique repose sur l'analyse de la charge microbienne, la recherche de germes pathogènes spécifiques et la mise en œuvre de stratégies pour limiter la prolifération microbienne dans les environnements sensibles [39].

I.3.5. Assurance qualité

L'assurance de la qualité dans l'industrie pharmaceutique englobe l'ensemble des mesures prises à chaque étape de la chaîne de production (recherche et développement, fabrication, contrôle qualité, stockage, distribution et communication) afin de garantir que les médicaments fabriqués sont conformes à leur destination thérapeutique [40].

Contrairement à une idée reçue, l'objectif de l'assurance qualité n'est pas d'améliorer la qualité intrinsèque du produit, mais de garantir la constance de cette qualité en minimisant les écarts autour d'un standard prédéfini (le prototype validé en phase de développement). Cela permet d'assurer une reproductibilité et une fiabilité optimales [41].

I.3.5.1. Référentiels utilisés dans l'assurance qualité des médicaments

L'assurance qualité repose sur des référentiels internationaux qui assurent l'harmonisation des exigences techniques et réglementaires. Ces référentiels sont classés comme suit :

I.3.5.1.1. Les pharmacopées officielles

Les pharmacopées sont des recueils de normes contenant les monographies des substances actives, excipients et produits finis. Elles spécifient les méthodes d'analyse, les critères de pureté, d'identification, de dosage, etc.

- Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) : référence dans les pays européens [42].
- USP (United States Pharmacopeia) : pharmacopée officielle des États-Unis.
- British Pharmacopoeia (BP), Pharmacopée Japonaise (JP).

Elles sont la base des spécifications pharmaceutiques et servent de références lors des contrôles qualité réglementaires.

I.3.5.1.2. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les BPF sont un ensemble de règles imposées aux industriels pour assurer une production conforme, homogène et traçable des médicaments.

- EudraLex Volume 4 en Europe [43].
- 21 CFR 210-211 (FDA) aux États-Unis.

Les BPF imposent un système de gestion de la qualité rigoureux, intégrant les exigences de validation, de documentation, de formation, de qualification des équipements et de contrôle qualité.

I.3.5.1.3. Les normes ISO

- ISO 9001 : système de gestion de la qualité.
- ISO 17025 : exigences pour les laboratoires d'analyse.
- ISO 13485 : dispositifs médicaux.

Ces normes renforcent la structure organisationnelle du système qualité, en mettant l'accent sur la compétence, l'impartialité, la gestion des risques et l'amélioration continue [44].

I.3.5.1.4. Les lignes directrices de l'ICH

L'International Council for Harmonisation (ICH) a développé des lignes directrices permettant d'harmoniser les exigences techniques à l'échelle mondiale :

- ICH Q8 : développement pharmaceutique.
- ICH Q9 : gestion des risques qualité.
- ICH Q10 : système pharmaceutique de qualité.
- ICH Q2(R1) : validation des méthodes analytiques [45].

Ces guides facilitent la conformité internationale et favorisent la qualité dès la conception (Quality by Design – QbD).

I.3.5.1.5. Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

Les BPL représentent l'ensemble des règles visant à encadrer l'organisation et les conditions techniques dans lesquelles les études de laboratoire sont réalisées. Elles visent à garantir la fiabilité, la traçabilité et la reproductibilité des données produites. Les BPL incluent notamment le contrôle qualité, la qualification du personnel, la gestion documentaire, la maintenance des équipements, les protocoles d'échantillonnage, les études de stabilité et la validation des méthodes analytiques [46].

Elles s'appuient également sur des réglementations chimiques strictes visant à prévenir les risques sanitaires et environnementaux [47].

I.3.5.1.6. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Le dossier d'AMM constitue un document réglementaire structuré en format CTD (Common Technical Document), comportant quatre modules : pharmaceutique, toxicologique, pharmacologique et clinique. Le module pharmaceutique vise à définir précisément le médicament selon sa composition, son procédé de fabrication, ses méthodes de contrôle, et ses conditions de conservation et d'administration [48].

Chaque section doit être scientifiquement justifiée, sur la base d'études de préformulation, de galénique, de biodisponibilité et de stabilité, réalisées durant la phase de développement. Ces données servent à démontrer la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament soumis à l'évaluation [49].

I.4. 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 / 1996 [50]. 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 I.3. Logo de la société BIOGALENIC.

L'entreprise se distingue par son portefeuille thérapeutique comprenant 135 spécialités pharmaceutique, produites une main d'œuvre qualifiée de 550 collaborateurs, dont 60 % possèdent un profil universitaire, attestant ainsi de son engagement en matière d'expertise scientifique. Dotée d'une capacité de production annuelle excédant 35 million d'unités, BIOGALENIC couvre plus de 12 domaines thérapeutiques, répondant aux besoins variés des patients [50].

Dans le cadre de sa stratégie de développement, l'entreprise a initié une politique d'exportation vers le marché africain, matérialisée par des premières expéditions réussies à destination du Sénégal.

I.5. Présentation du NASABEC® 50 µg

I.5.1. Informations générales

- Nom commercial : NASABEC®
- Société de fabrication : BIOGALENIC
- Type : Générique

- Nom DCI : béclométasone dipropionate.
- Forme Pharmaceutique : suspension nasale.
- Classe thérapeutique : Glucocorticoïde / Corticostéroïde topique.
- Usage médical : Traitement de l'asthme, des rhinites allergiques et de la polypose nasale.
- Dosage : 50 µg.
Conditionnement : B/01 Flacon pulvérisateur de 100 doses.
- Voies d'administration : Voie nasale (spray), voie inhalée (pulmonaire), parfois topique [12]



Figure I.4. Boite du médicament NASABEC® 50 µg.

I.5.2. Informations chimiques

- Formule brute : $C_{28}H_{37}ClO_7$
- Masse molaire : 521,04 g/mol.
- Nom IUPAC (systématique) : (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-chloro-11-hydroxy-10,13,16-triméthyl-3-oxo-17-(2-(propionyloxy)acetyl)-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodécahydro-3H-cyclopenta[a]phénanthrène-17-yl propionate

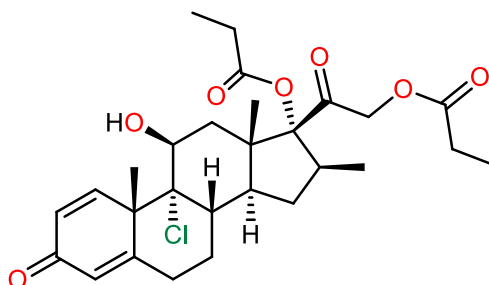


Figure I.5. Structure chimique de béclo mé t a s o n e d i p r o p i o n a t e.

I.5.3. Composition du NASABEC® 50 µg

Le NASABEC® est composé d'un principe actif, le dipropionate de béclo mé t a s o n e à 50 microgrammes, et de six excipients : Polysorbate 80, CMC (carboxyméthylcellulose), glucose anhydre, alcool éthyle phénylé, chlorure de benzalkonium, et acide chlorhydrique.

Tableau I.1. Composition de NASABEC® 50 µg [51]

Composition	Nom	rôle
Principe actif	Béclo mé t a s o n e d i p r o p i o n a t e	Cœur du médicament : c'est le principe actif qui agit localement sur la muqueuse nasale pour réduire l'inflammation, la congestion, et les symptômes de la rhinite allergique. Problème : elle est peu soluble dans l'eau.
Excipients	Polysorbate 80	Solubilisant de la béclo mé t a s o n e dans la phase aqueuse, formant des micelles qui entourent les particules lipophiles, améliorant leur dispersion et leur efficacité.
	Carboxyméthylcellulose (CMC)	- Stabilise la suspension de béclo mé t a s o n e et empêche son dépôt au fond du flacon. - Elle augmente également la viscosité du produit, permettant ainsi de retenir le médicament plus longtemps dans les fosses nasales.

	Glucose anhydre	Améliore le goût si le médicament s'écoule vers la gorge. Il aide également à stabiliser la solution en influençant l'osmolarité et contribue à la conservation du produit.
	Alcool éthyle phényle (Phényléthanol)	Conservateur doux qui, en association avec le benzalkonium, aide à prévenir la contamination microbienne, en particulier dans les environnements humides tels que le nez.
	Chlorure de benzalkonium	Conservateur principal, actif contre les bactéries et les champignons. Utilisé fréquemment dans les produits nasaux, il peut toutefois provoquer des irritations en cas de surdosage.
	Acide chlorhydrique (HCl)	Sert à ajuster le pH du produit pour maintenir la stabilité de la béclo-métasone et assurer le confort d'utilisation, notamment en évitant les sensations de picotement.

I.5.4. Posologie

Les doses habituellement efficaces sont les suivantes :

❖ **Chez l'adulte :**

Une pulvérisation dans chaque narine, 4 fois par jour. Il est recommandé de ne pas dépasser 1 pulvérisation par narine 10 fois par jour chez l'adulte [52].

En début de traitement, le médecin peut ajuster la posologie en fonction des besoins du patient, soit en l'augmentant, soit en la réduisant, notamment en cas de traitement prolongé.

❖ **Chez l'enfant (au-delà de 3 ans) :**

Une pulvérisation dans chaque narine, 2 à 4 fois par jour. Il est recommandé de ne pas dépasser 1 pulvérisation par narine 6 fois par jour chez les enfants de moins de 12 ans [52].

I.5.5. Mode et voie d'administration

Lors de la première utilisation du pulvérisateur ou si celui-ci n'a pas été utilisé depuis une semaine ou plus, amorcer la pompe en appuyant de haut en bas sur la collerette avec l'index et le majeur, tout en maintenant la base du flacon avec le pouce. Appuyer jusqu'à obtention d'une fine giclée.

- Se moucher pour assécher le nez avant chaque utilisation.
- Agiter doucement le flacon.
- Retirer le capuchon protecteur de l'applicateur nasal et tirer la bague de sécurité.
- Boucher une narine, pencher légèrement la tête en avant, et maintenir le flacon en position verticale. Insérer doucement l'applicateur nasal dans l'autre narine.
- Appuyer une fois de haut en bas sur la collerette pour libérer une bouffée, tout en inspirant par cette narine.
- Répéter l'opération pour l'autre narine.
- Essayer l'applicateur nasal, puis remettre le capuchon protecteur et la bague de sécurité.

I.5.6. Précautions d'emploi

NASABEC[®] 50 µg n'est pas un traitement de la crise aiguë de la rhinite. Son efficacité se manifeste généralement après quelques jours et dépend du respect strict de la posologie [52].

I.5.7. Indications

NASABEC[®] 50 µg est indiqué dans le traitement des rhinites allergiques saisonnières (rhume des foins) ou persistantes. Cependant, votre médecin peut également le prescrire pour d'autres formes de rhinites, en fonction de votre situation clinique [52].

I.5.8. Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes [52] :

- Allergie connue à l'un de ses composants ;
- Troubles de la coagulation sanguine, notamment en cas de saignements ;
- Tuberculose pulmonaire non traitée ;
- Ulcère digestif non traité ou non surveillé ;
- Enfants de moins de 3 ans.

En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

I.5.9. Interactions médicamenteuses

Pour éviter toute interaction avec d'autres médicaments, notamment en cas de traitement par corticoïdes oraux, il est important de signaler à votre médecin ou à votre pharmacien tout traitement en cours.

❖ Grossesse et allaitement :

Les femmes enceintes, celles qui envisagent une grossesse ou qui allaitent, doivent informer leur médecin avant de prendre ce médicament [52].

❖ Sportifs :

NASABEC® 50 µg contient une substance active susceptible de provoquer un résultat positif lors des contrôles antidopage [52].

I.5.10. Effets indésirables

Comme tous les médicaments, ce produit peut entraîner des effets indésirables chez certaines personnes, même lorsqu'il est utilisé correctement.

En début de traitement, certaines personnes peuvent ressentir des symptômes d'irritation tels que des éternuements, un écoulement nasal ou des démangeaisons. Ces effets sont généralement transitoires [52].

Plus rarement, un écoulement nasal légèrement teinté de sang peut apparaître. Ce phénomène est également précoce et temporaire.

I.5.11. Conservation

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur l'emballage.

I.5.12. Pharmacologie de NASABEC® 50 µg

Le NASABEC® 50 µg/dose est une spécialité pharmaceutique contenant du dipropionate de béclométasone, un corticostéroïde de synthèse utilisé principalement pour le traitement local des rhinites allergiques et inflammatoires [51].

I.5.12.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le dipropionate de Béclo­mé­ta­so­ne est une prodrogue qui, après administration, est métabolisée en son métabolite actif, le 17-monopropionate de Béclo­mé­ta­so­ne (17-MPB). Ce métabolite exerce un puissant effet anti-inflammatoire et antiallergique au niveau de la

muqueuse respiratoire nasale. Il agit en se liant aux récepteurs des glucocorticoïdes présents dans les cellules, ce qui entraîne une modulation de l'expression de gènes impliqués dans les processus inflammatoires. Cela permet de réduire l'inflammation et les symptômes associés tels que l'écoulement nasal, les éternuements et la congestion nasale [51].

I.5.12.2. Propriétés pharmacocinétiques

- **Absorption**

Après administration par voie nasale, le dipropionate de béclométhasone est partiellement absorbé par la muqueuse nasale et une partie est déglutée.

- **Métabolisme**

Le dipropionate de béclométhasone est une prodrogue qui subit une hydrolyse rapide et extensive par des estérases, notamment CYP3A, pour former plusieurs métabolites :

- Béclométhasone-17-monopropionate (17-BMP) : le principal métabolite actif avec une activité anti-inflammatoire significative.
- Béclométhasone-21-monopropionate (21-BMP) et béclométhasone-alcool (BOH) : des métabolites moins actifs.

Le métabolisme se produit principalement dans le foie et la muqueuse

- **Distribution**

Le 17-BMP est fortement lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et à la transcortine, avec un taux de liaison d'environ 87%.

Le volume de distribution du 17-BMP est élevé, indiquant une large distribution dans les tissus.

- **Élimination**

La demi-vie plasmatique terminale du 17-BMP est d'environ 2,7 heures après administration intraveineuse, et de 5,7 heures après administration intranasale.

L'élimination se fait principalement sous forme de métabolites inactifs, par deux voies :

- Voie biliaire : dans la bile (environ 60%)

- Voie urinaire : dans les urines (environ 12%).

- **Biodisponibilité**

La biodisponibilité systémique du dipropionate de Bécloметasone administré par voie nasale est faible en raison d'un effet de premier passage hépatique important [51].

I.5.13. Processus de production

La production de médicaments englobe l'ensemble des étapes visant à transformer les matières premières en produits finis. Ce processus est strictement encadré par des normes de qualité, tant nationales qu'internationales, garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité. Tous les établissements impliqués dans la fabrication de produits pharmaceutiques sont tenus d'appliquer les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Celles-ci visent à assurer la qualité des médicaments conformément aux exigences de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Les BPF couvrent tous les aspects de la production : les locaux, les équipements, le personnel ainsi que les conditions de fabrication à chaque étape

Ci-dessous un modèle de différentes étapes de production du NASABEC® 50 µg sous forme suspension nasale [51].

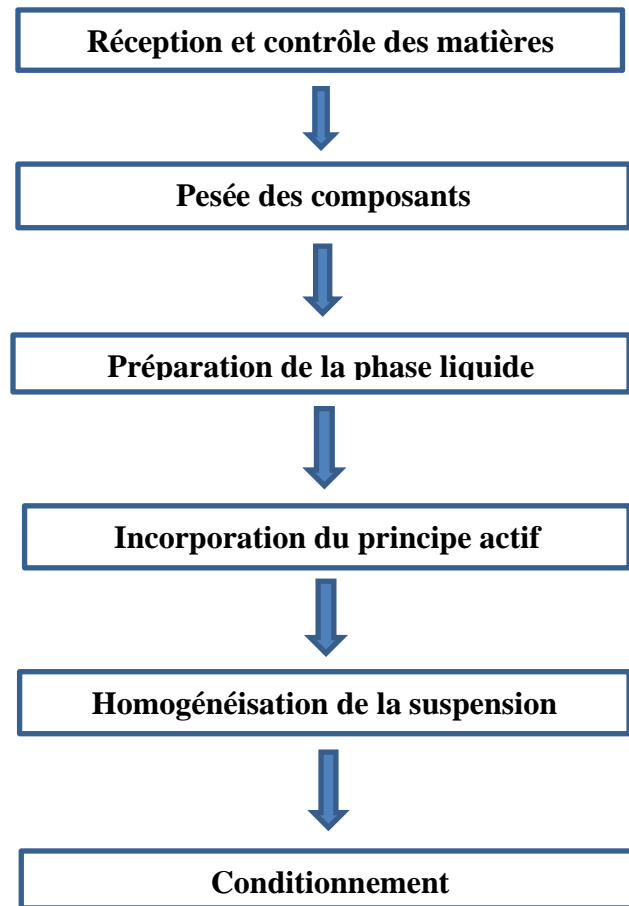


Figure I.6. Diagramme de fabrication du NASABEC® 50 µg.

I.6. Conclusion

Le contrôle de qualité des médicaments constitue une étape cruciale dans l'industrie pharmaceutique, visant à garantir la conformité des produits aux normes établies en matière d'efficacité, de sécurité et de stabilité. À travers des analyses physico-chimiques, microbiologiques et documentaires, ce processus permet d'assurer que chaque lot produit respecte les spécifications définies dans les pharmacopées et les dossiers d'AMM.

Dans le cadre de notre travail, le médicament NASABEC® 50 µg a été retenu comme spécialité de référence pour évaluer les paramètres du contrôle physico-chimique et microbiologique, qui feront l'objet d'un développement détaillé dans le chapitre suivant.

Chapitre II :

Matériels et méthodes

II.1. Objectif du travail

Le contrôle de la qualité physico-chimique constitue une étape cruciale dans l'industrie pharmaceutique, car il permet de garantir la conformité des médicaments aux exigences réglementaires et d'assurer leur qualité, leur efficacité et leur sécurité. Pour ce faire, les analyses doivent être réalisées selon des méthodes officielles rigoureusement décrites dans les pharmacopées, notamment la Pharmacopée Européenne.

Le présent travail a pour objectif l'évaluation de la qualité physico-chimique et microbiologique du médicament NASABEC® 50 µg, en s'appuyant sur une approche globale allant de la matière première jusqu'au produit fini. Cette évaluation vise à vérifier la conformité du produit aux spécifications établies par la 10^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne.

La partie expérimentale a été réalisée au sein des laboratoires de la société BIOGALENIC, notamment au laboratoire de contrôle physico-chimique et au laboratoire de microbiologie. L'objectif est non seulement de contrôler la qualité du médicament analysé, mais également de s'assurer du bon fonctionnement des équipements utilisés et de la fiabilité des résultats obtenus.

II.2. Contrôle de qualité physico-chimique de NASABEC® 50 µg

L'analyse physico-chimique d'un médicament nécessite l'utilisation de plusieurs techniques et la mise en œuvre des différents tests spécifiques sur le principe actif, les excipients et le produit fini.

II.2.1. Contrôle d'aspect

- **Définition :** Evaluation visuelle de la suspension afin de vérifier son apparence générale (couleur, homogénéité, absence de particules visibles ou des précipité, etc...)
- **But :** Vérifier la conformité de la suspension par rapport aux spécifications visuelles définies dans la monographie du produit.
- **Matériel :**
 - Flacon de NASABEC® 50 µg

- Lumière blanche

- **Mode Opérateur**

- Agiter doucement le flacon pour homogénéiser la suspension ;
- Observer sous une lumière blanche.

- **Norme** : La suspension doit être homogène, de couleur blanchâtre ou légèrement ivoire

II.2.2. Mesure de pH

- **Définition** : mesure de l'acidité ou de la basicité de la suspension à l'aide d'un pH-mètre.
- **But** : Assurer la stabilité chimique du principe actif, la tolérance au niveau de la muqueuse nasale, et prévenir l'irritation.
- **Matériel** :
 - pH-mètre étalonné
 - Solutions tampons pH 4.0 et 7.0
 - Echantillon de NASABEC® 50 µg

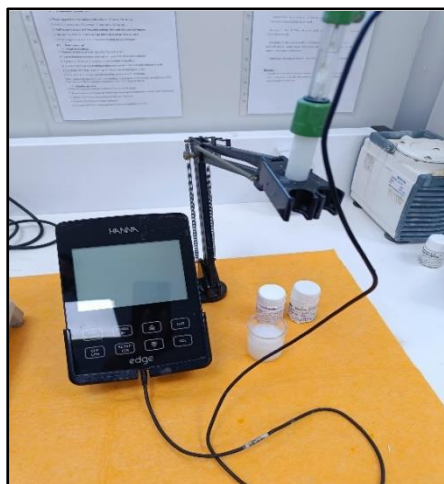


Figure II.1. pH-mètre.

- **Méthodes**
 - Etalonner le pH-mètre avec les solutions tampons.
 - Prélever une petite quantité de suspension bien homogénéisée.
 - Plonger l'électrode dans la suspension et noter la valeur stabilisée.
 - Rincer l'électrode avec l'eau distillée après mesure.
- **Norme** : Le pH doit être compatible avec celui de la cavité nasale (généralement entre 4 et 6).

II.2.3. Mesure de la densité relative

- **Définition** : La densité d est le rapport entre la masse d'un certain volume de suspension et le volume de ce liquide de référence (eau), dans des conditions de température et de pression qui doivent être précisées
- **But** : Vérifier que la densité de la suspension correspond aux spécifications préétablies pour garantir la consistance et la stabilité du produit fini.
- **Matériel**
 - Pycnomètre
 - Balance analytique
 - Eau distillée



Figure II.2. Balance analytique.



Figure II.3. Pycnomètre.

- **Méthode**

- Peser le pycnomètre vide
- Remplir avec de l'eau distillée et peser
- Vider, sécher, puis remplir avec la suspension NASABEC® 50 µg et peser
- La densité d est calculée selon la formule suivante :

$$d = \frac{m1 - m0}{m2 - m0}$$

Avec :

- **m0** : masse du pycnomètre vide
 - **m1** : masse du pycnomètre rempli avec suspension
 - **m2** : masse du pycnomètre rempli avec l'eau
- **Norme** : La densité de la suspension doit être comprise en 0,9 et 1,1.

II.2.4. Dosage du principe actif (Béclométasone dipropionate) par HPLC

- **Définition** : Détermination quantitative du principe actif (béclométhasone dipropionate) dans la suspension à l'aide de la chromatographie liquide haute performance (HPLC).

- **But** : Vérifier que la concentration du principe actif est conforme à celle spécifiée sur l'étiquetage du médicament. Une teneur correcte garantit l'efficacité et la sécurité du traitement.
- **Matériel**
 - HPLC avec détecteur UV (254 nm)
 - Colonne ZORBAX éclipse plus C18 (250 × 4.6 mm, 5 µm)
 - Phase mobile : acétonitrile / eau (60 :40)
 - Solutions standards et échantillons



Figure II.4. Appareil de chromatographie liquide haute performance (HPLC).

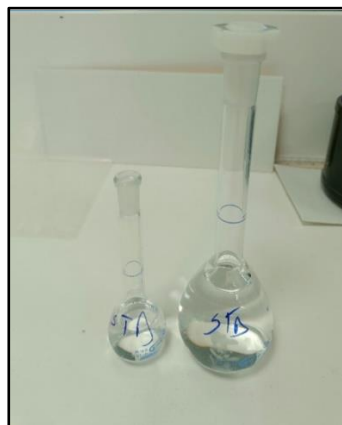


Figure II.5. Solution standard et solution d'essai.

- **Méthodes**

- Injecter 10 µL de la solution standard (béclométasone)
- Injecter 20 µL de l'échantillon
- Comparer les temps de rétention et les aires de pics.
- La teneur en principe actif est calculé par le logiciel, selon la formule suivante :

$$\text{Teneur en principe actif} = \frac{A_{\text{essai (moy)}}}{A_{\text{std (moy)}}} \times \frac{P_{\text{std}}}{P_{\text{essai}}} \times \frac{4 \times \text{titre (\%)}}{100}$$

Avec :

A_{essai (moy)} : moyenne des Aires des pics de la solution d'essai.

A_{std (moy)} : moyenne des Aires des pics de la solution standard.

P_{essai} : prise d'essai du produit d'essai.

P_{std} : prise d'essai du standard.

Titre (%) : titre standard des références.

- **Norme** : La teneur en principe actif doit comprise entre (45 et 55) mg/g

II.2.5 Dosage de l'excipient (Chlorure de Benzalkonium) par HPLC

- **Définition** : Quantification des excipients (par exemple : conservateurs, solubilisant, stabilisants) dans la suspension à l'aide de la technique HPLC.
- **But** : Contrôler que l'excipient (conservateur) est présent en quantité appropriée.
- **Matériel** :
 - HPLC avec détecteur UV (254 nm).
 - Colonne ZORBAX éclipse plus C18 (250 × 4.6 mm, 5 µm).
 - Solutions standard et échantillons HPLC avec détecteur UV (254 nm)
 - Phase mobile : acétonitrile / eau (60 :40)
- **Méthode**
 - Préparer la solution témoin (25 mg benzalkonium dans 25 mL de la phase mobile)

- Injecter 10 μ L de la solution d'essai (5 g suspension dans 25 mL de la phase mobile)
 - Comparer les pics.
- **Normes** : La teneur en principe actif doit comprise entre 9,1 et 11m/g.

II.2.6. Uniformité de teneur en principe actif

- **Définition** : Vérification que chaque dose du médicament contient une quantité de principe actif dans des limites acceptables autour de la valeur moyenne déclarée, à l'aide des méthodes HPLC.
- **But** : S'assurer que la distribution du principe actif est homogène d'une dose par pulvérisation à l'autre, afin de garantir une administration correcte au patient.
- **Matériel**
 - HPLC avec détecteur UV (254 nm).
 - 10 flacons NASABEC[®] 50 μ g.
 - Méthanol.
 - Fioles jaugées 25 mL.



Figure II.6. Flacons de médicament NASABEC[®] 50 μ g.

- **Méthode** :
 - Pour chaque flacon :

- Agiter le flacon pendant 5 secondes, procéder une pulvérisation à perte, puis effectuer 5 pulvérisations consécutives pour l'analyse.
- Prélever une dose dans 10 mL de méthanol puis compléter jusqu'à 25 mL avec eau
- Effectuer un dosage par HPLC des 10 solutions
- **Normes** : L'uniformité de teneur doit être ≤ 15.0

II.2.7. Teneur en principe actif délivrée par pulvérisation

- **Définition** : Quantification de la quantité réelle de principe actif délivrée à chaque pulvérisation effectuée avec le dispositif nasal.
- **But** : Vérifier que chaque activation de la pompe libère une dose précise et reproductible, en conformité avec la posologie prévue. C'est un critère essentiel pour garantir une administration efficace.
- **Matériel**
 - HPLC avec détecteur UV (254 nm).
 - Fioles jaugées
 - Pipettes
 - Méthanol (solvant)

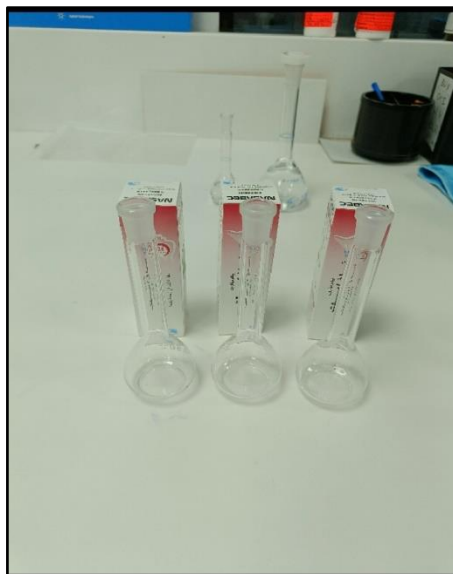


Figure II.7. Fioles jaugées et flacon du NASABEC® 50 µg.

- **Méthodes**
 - Recueillir 10 pulvérisation dans une fiole jaugée
 - Diluer avec méthanol.
 - Injecter en HPLC et comparer avec la solution témoin
- **Norme** : La teneur moyenne du principe actif par pulvérisation est de 40 à 60 µg/Pul

II.3. Contrôle microbiologique de NASABEC® 50 µg

Dans le cadre de notre travail, nous avons effectué un contrôle de la pureté microbiologique des échantillons des produits finals de NASABEC® 50 µg, conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne, 10^{ème} édition. Ce contrôle comprend les étapes suivantes :

- Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT), et des levures et moisissures totales (DMLT).
- La recherche des germes spécifiés.

II.3.1. Matériel et équipements utilisés

- Étuves réglées à 22 °C et 32 °C
- Bains-marie à 100 °C et à 45 °C
- Bec de Bunsen
- Agitateur vortex
- Boîtes de Pétri stériles
- Pipettes graduées stériles

- Anses de platine



Figure II.8. Agitateur VORTEX.



Figure II.9. Bec Bunsen.



Figure II.10. Etuve.

II.3.2. Préparation des milieux

- Faire fondre les milieux gélosés dans un bain-marie à 100 °C.
- Maintenir les milieux fondus en surfusion dans un bain-marie à 45 °C jusqu'à leur utilisation.

II.3.3. Préparation de l'échantillon

- Préparer une solution de 10 mL du produit à examiner dans 100mL de la solution tampon peptonée du chlorure de sodium pH 7
- Agiter jusqu'à homogénéisation complète.
- Bien mélanger pour obtenir une solution mère ou la dilution est 10^{-1} .

II.3.4. Dénombrement des germes aérobies totaux « DGAT » et des levures et moisissures totales « DLMT »

II.3.4.1. Milieux de culture

- Gélose aux peptones de caséine et de soja (pour DGAT)
- Gélose Sabouraud-glucosé (pour DMLT)

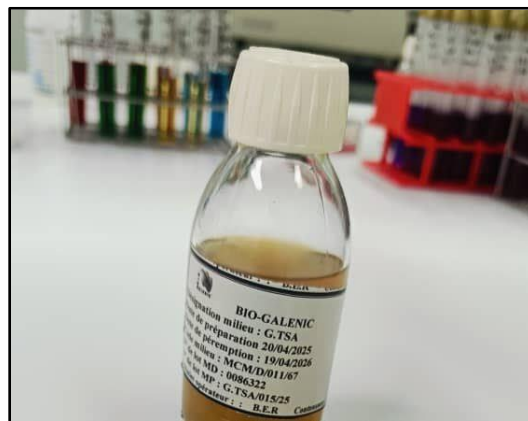


Figure II.11. Flacon de gélose aux peptones de caséine et de soja.

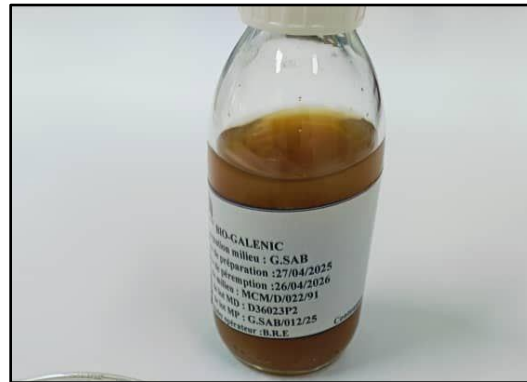


Figure II.12. Flacon de gélose Sabouraud-glucosé.

II.3.4.2. Ensemencement

- Répartir aseptiquement 4 aliquotes de 1 mL de la solution mère dans quatre boîtes de Pétri stériles.
- Deux boîtes reçoivent la gélose aux peptones de caséine et de soja pour le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT).
- Deux boîtes reçoivent la gélose Sabouraud-glucosé pour le dénombrement des levures et moisissures totales (DMLT).
- Préparer une boîte témoin pour chaque type de gélose afin de vérifier la stérilité.
- Incuber les boîtes de gélose aux peptones de caséine et de soja à 32 °C pendant 5 jours (DGAT).
- Incuber les boîtes de gélose Sabouraud-glucosé à 22 °C pendant 7 jours (DMLT).

II.3.4.3. Lecture des résultats

- Vérifier l'absence de contamination sur les boîtes témoins.
- Compter les colonies sur les boîtes de même dilution et même type de milieu.
- Calculer le nombre d'unités formant colonie (UFC).

II.3.4.4. Norme

- Germe aérobies totaux : critère d'acceptation ≤ 100 UFC/mL.
- Levures et moisissures totales : critère d'acceptation ≤ 10 UFC/mL.

II.3.5. Recherche des germes spécifiés

II.3.5.1. Milieux de culture spécifiques

- Gélose Cétrimide (*Pseudomonas aeruginosa*)
- Gélose Mannitol-Sel (*Staphylococcus aureus*)
- Milieu liquide de Mossel
- Gélose VRBG (Violet Red Bile Glucose agar)
- Gélose Chapman
- Gélose Sabouraud

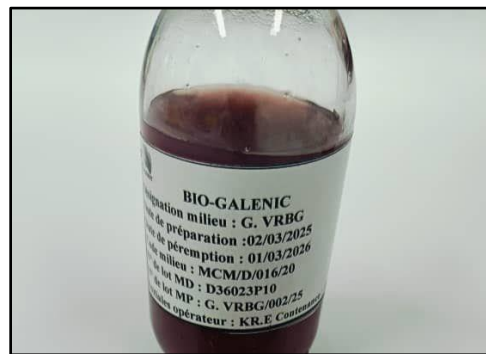


Figure II.13. Flacon de gélose VRBG (Violet Red Bile Glucose agar)



Figure II.14. Flacon de gélose Chapman.

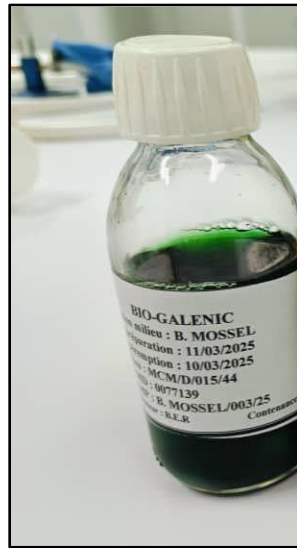


Figure II.15. Flacon de gélose Mannitol-Sel.

II.3.5.2. Recherche de *Pseudomonas aeruginosa*

- **Protocole opératoire**

- Introduire 10 mL de la dilution 10^{-1} dans 100 mL de TSB (Tryptic Soy Broth).
- Incuber à 32 °C pendant 18 à 24 heures.
- Repiquer sur gélose Cétrimide coulée en boîte de Pétri.
- Incuber à 32 °C pendant 18 à 72 heures.

- **Lecture des résultats**

- La croissance de colonies indique la présence possible de *Pseudomonas aeruginosa*, à confirmer par des essais d'identification :
 - Coloration de Gram
 - Tests biochimiques via galeries d'identification (API ou équivalent)
- Le produit satisfait à l'essai si l'on n'observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

II.3.5.3. Recherche de *Staphylococcus aureus*

- **Protocole opératoire**

- Introduire 10 mL de la dilution 10^{-1} dans 100 mL de TSB.
- Incuber à 32 °C pendant 18 à 24 heures.

- Repiquer sur gélose Mannitol-Sel.
- Incuber à 32 °C pendant 18 à 72 heures.

- **Lecture des résultats**

- La croissance de colonies de couleur jaune ou blanche, entourées d'une zone de fermentation jaune, indique la présence possible de *Pseudomonas aeruginosa*, à confirmer par des essais d'identification :

- Coloration de Gram
- Tests biochimiques via galeries d'identification (API ou équivalent)

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

II.3.5.4. Recherche des bactéries Gram-négatives résistantes aux sels biliaires

- **Protocole opératoire**

- Introduire 10 mL de l'échantillon dans 100 mL de TSB.
- Incuber à 22 °C pendant 2 à 5 heures (pré-enrichissement).
- Transférer 1 mL dans 100 mL de milieu liquide de Mossel.
- Incuber à 32 °C pendant 24 à 48 heures.
- Repiquer sur gélose VRBG coulée en boîte de Pétri.
- Incuber à 32 °C pendant 18 à 24 heures.

- **Lecture des résultats**

Absence de croissance bactérienne sur les boîtes témoins indique l'absence de bactéries Gram-négatives résistantes aux sels biliaires.

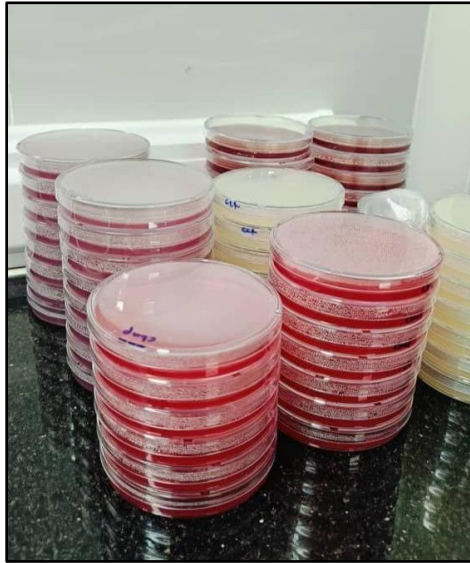


Figure II.16. Préparation des milieux de culture pour l'incubation (boîte de pétri).

II.4. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté de manière détaillée l'ensemble des matériels, équipements, milieux de culture et réactifs utilisés, ainsi que les protocoles expérimentaux adoptés pour la réalisation des analyses physico-chimiques et microbiologiques du médicament NASABEC[®] 50 μg . Ces méthodes ont été choisies conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne, afin de garantir la fiabilité et la conformité des résultats obtenus.

Nous allons à présent aborder l'analyse et l'interprétation des résultats expérimentaux obtenus au cours de cette étude.

Chapitre III :

Résultats et discussions

III.1. Introduction

Le contrôle de qualité du médicament NASABEC® 50 µg (lot n°290), réalisé au sein de la société BIOGALENIC de Constantine, a porté sur l'évaluation physico-chimique et microbiologique des matières premières ainsi que du produit fini.

Les résultats des analyses effectuées sur les différents constituants du médicament (principe actif, excipients, etc...) ainsi que sur le produit fini, sont présentés dans ce chapitre.

L'ensemble des résultats obtenus a été comparé avec les exigences de la Pharmacopée Européenne, 10^{ème} édition, afin de vérifier la conformité du médicament aux normes en vigueur.

III.2. Résultats du contrôle de qualité physico-chimique

Les résultats des analyses physico-chimiques sont reportés dans le tableau ci-dessous (Tableau III.1) :

Tableau III.1. Résultats des analyses physico-chimiques des différents constituants du médicament (principe actif, excipients) ainsi que le produit fini NASABEC® 50 µg.

Analyse	Résultat	Norme	Conformité
Aspect	Suspension homogène avec une couleur blanchâtre	Suspension homogène avec une couleur blanchâtre	Conforme
pH	5,11	4 - 6	Conforme
Densité relative	1,025	0,9 - 1,1	Conforme
Dosage du principe actif (Béclométasone propionate)	49,19 mg/g	45 - 55 mg/g	Conforme
Dosage de l'excipient (Chlorure de benzalkonium)	10,52 mg/g	9,1 - 11 mg/g	Conforme
Uniformité de teneur en principe actif	12,05	≤ 15	Conforme
Dose de principe actif délivrée par pulvérisation	48,27 µg/Pul	40 – 60 µg/Pul	Conforme

- **Aspect visuel**

Le produit NASABEC® 50 µg se présente sous forme d'une suspension homogène de couleur blanchâtre, ce qui est conforme à la spécification attendue pour une suspension nasale. Ce paramètre confirme une bonne homogénéité de formulation, sans signes de précipitation ni de séparation de phases.

- **Mesure du pH**

La mesure du pH de la suspension NASABEC® 50 µg a donné une valeur de **5,11**.

Conformément aux normes de la Pharmacopée Européenne, le PH doit être compris entre 4 et 5. La valeur mesurée est donc conforme à ces exigences

- **Mesure de la densité relative**

La densité relative d a été déterminée selon la formule suivante :

$$d = \frac{\text{Masse de la prise d'essai de la suspension (g)}}{\text{Masse de la prise d'essai d'eau (g)}}$$

Masse de la prise d'essai de la suspension = 1,025 g

Volume de la prise d'essai de l'eau = 1 g

Densité calculée = **1.025**

Selon les exigences de la Pharmacopée Européenne, la densité relative acceptable pour NASABEC® 50 µg doit se situer entre 9,0 et 1,10. La valeur obtenue étant comprise dans cet intervalle, le produit est conforme aux spécifications.

- **Dosage du principe actif (Béclométasone dipropionate) par HPLC**

Le dosage en principe actif est calculé par le logiciel.

Le dosage du principe actif (Béclométasone dipropionate) est de **49,19 mg/g**, ce qui est situé dans l'intervalle requis par les normes (45 – 55 mg/g). Cette valeur indique que le produit est conforme aux spécifications pharmacopées et cela garantit l'efficacité thérapeutique du produit.

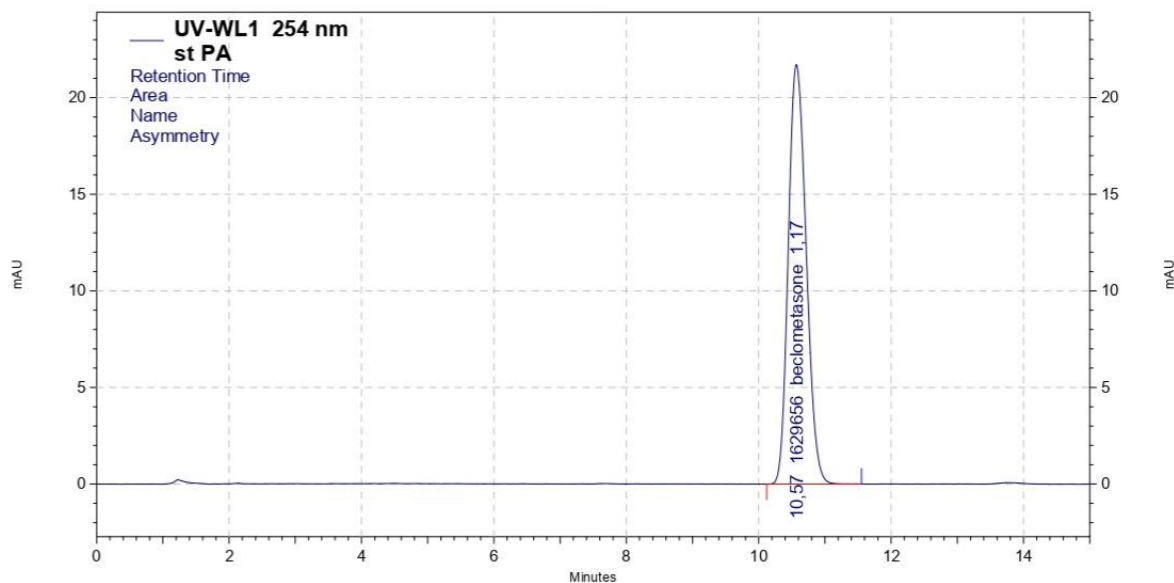


Figure III.1. Chromatogramme de dosage de principe actif (Solution standard)

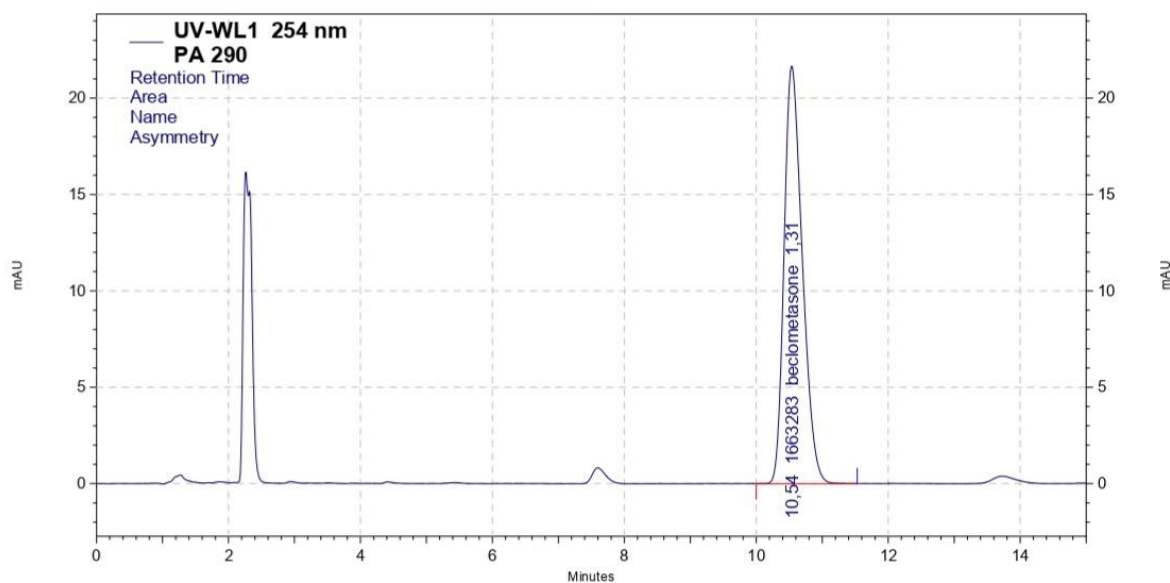


Figure III.2. Chromatogramme de dosage de principe actif (Solution essai)

Selon les normes, le temps de la rétention du principe actif doit être identique à celui de la substance de référence pour confirmer son identification.

Le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution essai (**10,54 min**) est proche à celui de la solution standard (**10,57 min**). Ce résultat confirme l'identité de principe actif.

- **Dosage de Conservateur (Chlorure de Benzalkonium) par HPLC**

La concentration de l'excipient est calculée par le logiciel.

Le dosage de conservateur dans l'échantillon analysé a révélé une concentration de **10,52 mg/g**, ce qui se situe dans les limites spécifiées par la norme (9,1 – 11 mg/g). Cette valeur indique que le produit est conforme aux spécifications requises.

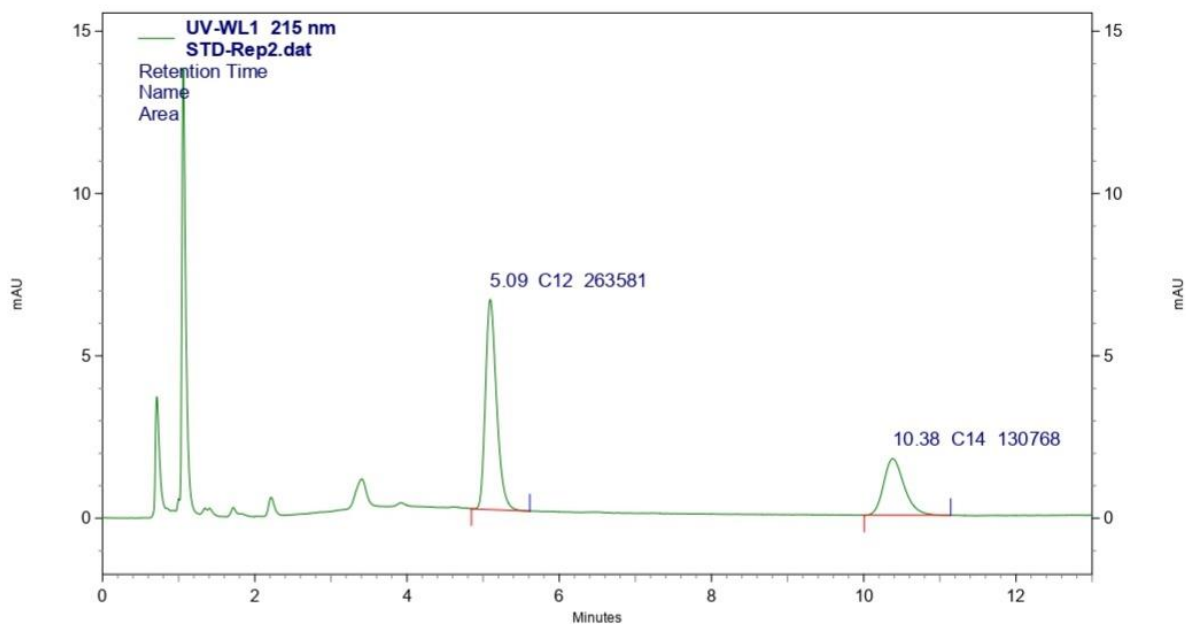


Figure III.3. Chromatogramme de dosage de l'excipient (Solution standard)

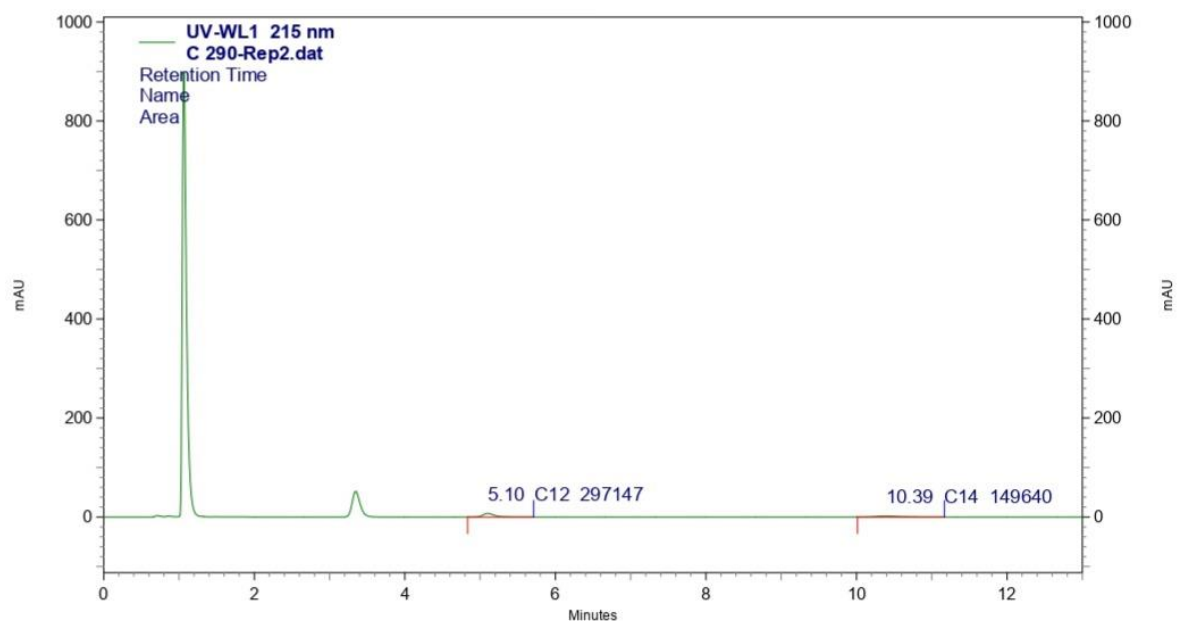


Figure III.4. Chromatogramme de dosage de l'excipient (Solution essai)

Par ailleurs, les temps de rétention observés pour le pic 1 (**5,10 min**) et le pic 2 (**10,39 min**) dans le chromatogramme obtenu avec la solution d'essai sont identiques à ceux de la solution standard, soit pic 1 (**5,09 min**) et pic 2 (**10,38 min**). Cette correspondance confirme l'identité de l'excipient.

- **Uniformité de de teneur en principe actif**

La valeur obtenue pour l'uniformité de teneur en principe actif est de **12,05**, ce qui indique qui est ≤ 15 .

Ce résultat indique que la variabilité entre les unités est acceptable et que le produit est conforme aux exigences de l'uniformité de teneur fixées par la norme.

- **Teneur en principe actif délivrée par pulvérisation**

Les résultats sont regroupés dans le **tableau III.2**

Tableau III.2. Résultats en teneur de principe actif par pulvérisation de solution d'essai

Teneur en principe actif par pulvérisation ($\mu\text{g/pul}$)			
Valeur minimale	Valeur maximale	Valeur moyenne	Norme
34,38	65,17	48,27	40 à 60

La teneur moyenne en principe actif par pulvérisation mesurée est de 48,27 μg . Ce qui se situe dans la plage spécifiée par la norme 40 à 60 $\mu\text{g/pul}$.

Cela signifie que chaque pulvérisation délivre la bonne quantité de principe actif et que le médicament est conforme aux exigences de qualité.

III.3 Résultats et discussion de contrôle de qualité microbiologique

Les résultats du contrôle microbiologique du produit fini NASABEC® 50 µg (lot n°290) sont représentés dans le tableau III.3 :

Tableau III.3. Résultats d'analyse microbiologique du NASABEC® 50 µg.

Test	Résultats	Norme	Conformité
Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux (DGAT)	00 UFC/mL	$\leq 10^2$ UFC/mL	Conforme
Dénombrement des levures et moisissures totaux (DMLT)	00 UFC/mL	$\leq 10^1$ UFC/mL	Conforme
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Absence total	Absence total	Conforme
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absence total	Absence total	Conforme
Entérobactéries	Absence total	Absence total	Conforme

- **Dénombrement microbien**

Les résultats obtenus indiquent que les germes aérobies mésophile totaux (DGAT), les levures et les moisissures (DMLT) sont absents, ce qui prouve que NASABEC® 50 µg est conforme et répond aux exigences microbiologique de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

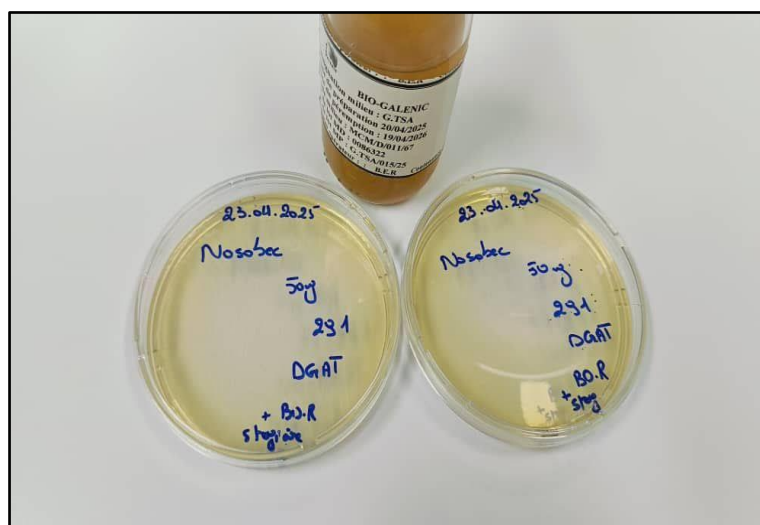


Figure III.5. Résultat de la recherche de DGAT.

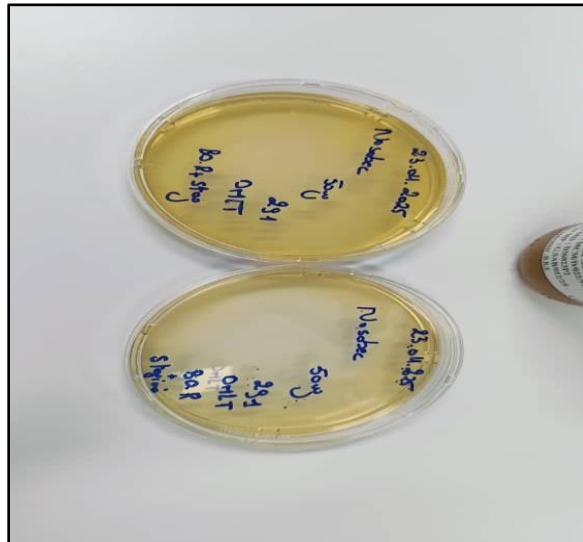


Figure III.6. Résultat de la recherche de DMLT.

- Recherche de *Pseudomonas aeruginosa*

L'absence de colonies sur les boîtes inoculées indique que *Pseudomonas aeruginosa* n'a pas été détectée dans l'échantillon.

Par conséquent, le produit satisfait aux exigences du test d'absence de *Pseudomonas aeruginosa* et est conforme aux normes microbiologiques.

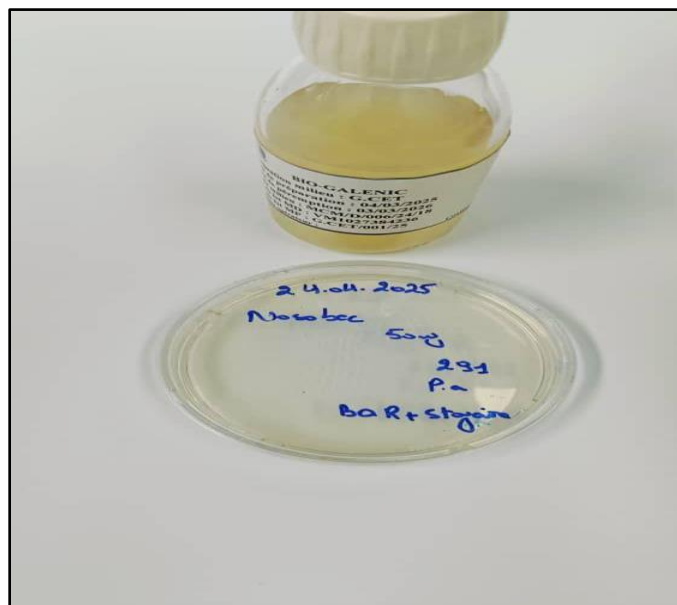


Figure III.7. Résultat de la recherche de *Pseudomonas aeruginosa*.

- **Recherche de *Staphylococcus aureus***

Aucune colonie n'a été observée sur les milieux inoculés avec l'échantillon analysé. Cette absence de croissance bactérienne indique que *Staphylococcus aureus* n'a pas été détectée.

Conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne, l'essai est considéré comme réussi en cas d'absence totale de *Staphylococcus aureus* dans l'échantillon testé. Donc, le produit analysé est conforme aux spécifications microbiologiques.

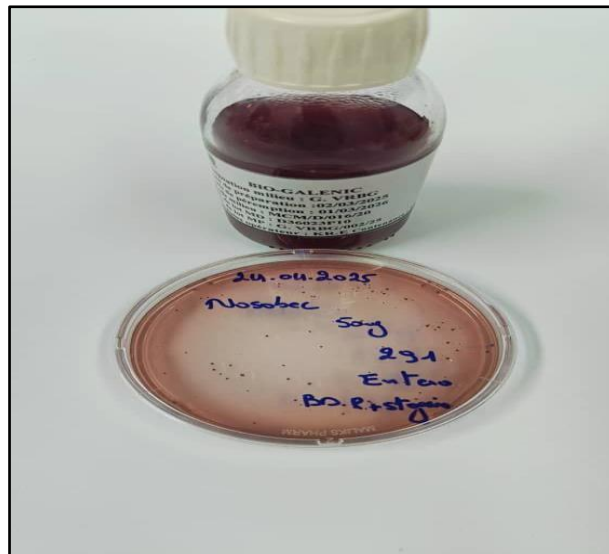


Figure III.8. Résultat de la recherche de *Staphylococcus aureus*.

- **Recherche des Bactéries gram négatives résistantes aux sels biliaires**

La recherche d'entérobactéries a été réalisée en utilisant un milieu sélectif contenant des sels biliaires, conformément aux méthodes décrites par la Pharmacopée Européenne.

Aucune colonie n'a été observée après incubation. Cette absence de croissance traduit l'absence d'entérobactéries dans l'échantillon testé. Ce qui prouve que NASABEC® 50 µg est conforme et répond aux exigences microbiologique

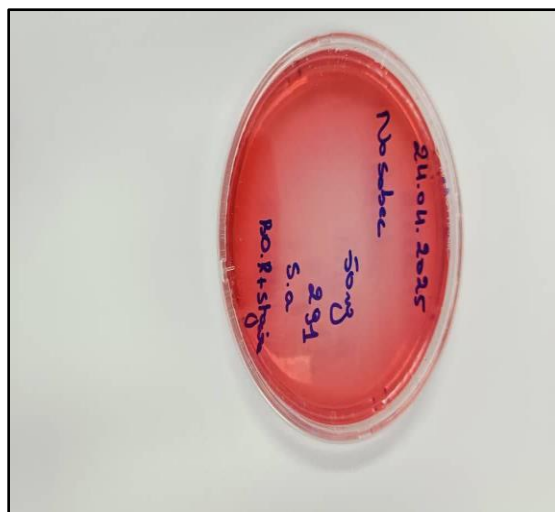


Figure III.9. Résultat de la recherche d'entérobactérie.

Conclusion générale

Conclusion générale

L'industrie pharmaceutique constitue aujourd'hui un pilier essentiel des systèmes de santé, en garantissant la disponibilité de médicaments sûrs, efficaces et de qualité. Toutefois, la complexité croissante des processus de fabrication, la multiplication des formes galéniques et l'émergence de problèmes liés à la contrefaçon et aux non-conformités imposent un renforcement permanent des systèmes de contrôle et d'assurance qualité.

À travers ce travail, nous avons mis en évidence l'importance cruciale du contrôle qualité dans la chaîne de production pharmaceutique. Les différentes étapes abordées, depuis la réception des matières premières jusqu'au contrôle des produits finis, témoignent de la rigueur nécessaire pour garantir la conformité des médicaments aux normes établies par les pharmacopées internationales et les autorités réglementaires.

Notre étude, réalisée au sein du laboratoire de contrôle qualité physico-chimique de la société BIOGALENIC à Constantine, s'est particulièrement focalisée sur l'évaluation de la qualité de la suspension nasale NASABEC[®] 50 µg. Où nous avons eu l'opportunité de suivre l'ensemble du processus de fabrication et de contrôle qualité, conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne et aux protocoles du dossier pharmaceutique interne.

Les résultats obtenus à partir des analyses physico-chimiques (densité, pH, caractéristiques organoleptiques, dosage HPLC de la béclométhasone dipropionate, dosage du chlorure de benzalkonium, uniformité de teneur et dose délivrée par pulvérisation) ont confirmé la conformité du produit fini aux normes de qualité exigées. Par ailleurs, les contrôles microbiologiques ont révélé l'absence de contamination par des germes aérobies totaux (*DGAT*), levures et moisissures totales (*DMLT*), ainsi que par des agents pathogènes spécifiques tels que *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries.

Ces résultats démontrent le respect strict des normes de qualité, d'hygiène et de sécurité dans l'ensemble du cycle de production, depuis la réception des matières premières jusqu'au conditionnement du produit fini. Ils illustrent également le niveau d'exigence et de professionnalisme de l'industrie pharmaceutique nationale, où la qualité du médicament reste une priorité essentielle pour garantir la sécurité et l'efficacité thérapeutique.

En conclusion, ce travail a permis d'acquérir une meilleure compréhension des enjeux du contrôle qualité pharmaceutique et de souligner l'importance de la rigueur analytique et

documentaire dans la production des médicaments. L'amélioration continue des procédures de contrôle reste une exigence permanente pour répondre aux attentes croissantes des patients et des professionnels de santé.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] BERREBIA F. Cours de procédés pharmaceutiques, Université USTO-MB.
- [2] Lehmann K, Macpherson C, White NJ. Counterfeit medicines and public health risks. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 107(7): 1750-1760.
- [3] Montresor A. Quality control and quality assurance of pharmaceuticals. Geneva : WHO Press ; 2004. p. 37.
- [4] Boiret-Chauchard, F. Contrôle qualité des médicaments. Paris : Lavoisier ; 2016.
- [5] Organisation mondiale de la santé (OMS). Médicaments essentiels : rapport 2023. Genève : OMS ; 2023.
- [6] Aïache JM, beyssac E, cardot J M, Hoffart V, Renoux R. Initiation à la connaissance du médicament. Elsevier Masson ; 2008.
- [7] Le Hir A, Caumeil JC, Brossard D. Pharmacie galénique ; bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9ème éd. Paris ; 2009.
- [8] Dewick PM. Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach. 3rd ed. Wiley; 2009.
- [9] Bruneton J. Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales. 5ème éd. Lavoisier ; 2016.
- [10] Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev*. 2007; 21 (2):101-117.
- [11] Heinemann L. Insulin analogues—how close are we to physiological insulin replacement? *Diab Nutr Metab*. 2002;15(6):380-386.
- [12] Rang HP, Dale MM. Pharmacology. 7th ed. Churchill Livingstone; 2011.
- [13] Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ. Antibiotic and Chemotherapy. 9th ed. Elsevier; 2010.
- [14] Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. 2005; 12 (1):46-55.
- [15] Neu HC. Chloramphenicol: a review. *Pediatr Infect Dis J*. 1991; 10 (9):687-691.
- [16] Walsh CT. Antibiotics: actions, origins, resistance. ASM Press; 2003.

- [17] Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
- [18] IUPAC. Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013 (Blue Book). Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2014.
- [19] World Health Organization (WHO). International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances. Geneva: WHO; 2023.
- [20] Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. 39th ed. London: Pharmaceutical Press; 2017.
- [21] European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. EMA/CHMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr. London: EMA; 2010.
- [22] Aulton ME, Taylor KM. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. Edinburgh: Elsevier; 2018.
- [23] Wehrlé P. Pharmacie Galénique: Connaissances fondamentales et mise en œuvre des formes pharmaceutiques. 4e éd. Paris: Lavoisier; 2012.
- [24] Sébastien M, Mathieu G, Nicolas C. Bases fondamentales en pharmacologie : Sciences du médicament. Paris: Elsevier-Masson; 2014.
- [25] European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia. 6th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2008.
- [26] Monneret C. Pharmacie galénique : les formes injectables et les biotechnologies. 3^{ème} éd. Paris: Lavoisier; 2021. p. 112.
- [27] Illum L. Nasal drug delivery: recent developments and future prospects. J Control Release. 2012;161(2):254–63.
- [28] Dumont M. Intérêt d'une consultation pharmaceutique dans la prise en charge des interactions médicamenteuses des patients de plus de 65 ans recevant un traitement médical pour cancer [thèse de doctorat en pharmacie]. Reims: Université de Reims Champagne-Ardenne; 2021.

- [29] Scherrmann JM. Pharmacie galénique: Formes et voies d'administration. 5e éd. Paris: Elsevier Masson; 2022. p. 183-188.
- [30] Fabre H. Dictionnaire des formes pharmaceutiques. Paris: Lavoisier; 2019.
- [31] European Medicines Agency (EMA). Guideline on plastic immediate packaging materials. EMA/CHMP/QWP/435575/2011.
- [32] US Food and Drug Administration. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics. Guidance for Industry. 1999.
- [33] World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. WHO; 2018.
- [34] International Organization for Standardization. ISO 9000:2015 – Quality management systems – Fundamentals and vocabulary. Geneva: ISO; 2015.
- [35] Haider M, Mahdi Z, Qazi F. Quality control in pharmaceutical industry: critical role and significance. Int J Pharm Sci Rev Res. 2021;67(1):45–50.
- [36] International Council for Harmonisation. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System. ICH; 2019.
- [37] European Medicines Agency. Guideline on the Requirements for Quality Documentation. EMA; 2022.
- [38] World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals. Vol. 2. WHO; 2018.
- [39] U.S. Pharmacopeia. Microbiological Examination of Nonsterile Products. USP43-NF38; 2020.
- [40] International Organization for Standardization. ISO 9001:2015 – Quality management systems. ISO; 2015.
- [41] Lothar W. Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. 7th ed. CRC Press; 2019.
- [42] EDQM. European Pharmacopoeia 10th Edition. Strasbourg: Council of Europe; 2023.
- [43] European Commission. EudraLex - Volume 4: GMP Guidelines. 2023.

- [44] ISO. ISO/IEC 17025:2017 - General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Geneva: ISO; 2017.
- [45] ICH. ICH Harmonised Tripartite Guidelines Q2 to Q10. <https://www.ich.org>
- [46] OECD. Principles of Good Laboratory Practice (GLP). OECD; 1998.
- [47] European Chemicals Agency (ECHA). REACH Regulation: Safety of chemical substances. ECHA; 2022.
- [48] European Medicines Agency. CTD Format Guidance for Industry. EMA; 2020.
- [49] De George JJ, Ahn CH, Andrews PA, et al. Regulatory considerations in preformulation studies. *J Pharm Sci.* 1998;87(5):545-550.
- [50] <http://www.biogalenicpharma.com/>
- [51] European Medicine Agency (EMA). Beclometasone dipropionate: Summary of product characteristics. London; 2023.
- [52] VIDAL. NASABEC 50 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale – Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Paris: VIDAL; 2024. <https://www.vidal.fr>

Résumé

Ce mémoire présente une étude de la qualité physico-chimique et microbiologique du médicament générique NASABEC[®] 50 µg. L'évaluation a été réalisée dans l'unité de production de la société BIOGALENIC à Constantine, selon les normes de la Pharmacopée Européenne et les procédures internes de l'entreprise.

Les analyses ont porté sur plusieurs paramètres : densité, pH, caractéristiques organoleptiques, dosage de la béclométhasone dipropionate, dosage du chlorure de benzalkonium, uniformité de teneur et dose délivrée. Des tests microbiologiques ont également été effectués pour vérifier l'absence de germes, levures, moisissures et agents pathogènes.

Les résultats ont confirmé la conformité du produit fini aux exigences réglementaires, illustrant le respect des bonnes pratiques de fabrication et la rigueur du processus industriel mis en œuvre.

Mots clé : NASABEC[®], Qualité, Contrôle physico-chimique et microbiologique, Pharmacopée Européenne

الملخص

يقدم هذا البحث دراسة لتقييم الجودة الفيزيائية-الكيميائية والميكروبيولوجية للدواء الجنييس [®] NASABEC 50ميكروغرام. تم إجراء التقييم في وحدة الإنتاج التابعة لشركة بيوقالينيك بمدينة قسنطينة، وفقاً لمعايير الدستور الأوروبي للأدوية والإجراءات الداخلية للمؤسسة.

شملت التحاليل عدة معايير، منها: الكثافة، درجة الحموضة، الخصائص الحسية، تحديد تركيز البيكلوميثازون ديبروبيونات، تحديد تركيز كلوريد البنز الكونيوم، توحيد المحتوى، والجرعة المُخرَجة. كما أُجريت اختبارات ميكروبيولوجية للتحقق من خلو المنتج من الجراثيم، والخمائر، والعفن، والعوامل الممرضة.

أكدت النتائج مطابقة المنتج النهائي للمعايير التنظيمية، مما يعكس الالتزام الصارم بممارسات التصنيع الجيد ودقة العمليات الصناعية المتبعة.

الكلمات المفتاحية: [®] NASABEC ، الجودة، المراقبة الفيزيائية-الكيميائية والميكروبيولوجية، الدستور الأوروبي للأدوية.

Abstract

This dissertation presents a study of the physico-chemical and microbiological quality of the generic drug NASABEC[®] 50 µg. The evaluation was carried out at the production unit of the BIOGALENIC Company in Constantine, following the standards of the European Pharmacopoeia and the company's internal procedures.

The analyses focused on several parameters: density, pH, organoleptic characteristics, assay of beclometasone dipropionate, benzalkonium chloride content, content uniformity, and delivered dose. Microbiological tests were also performed to verify the absence of germs, yeasts, molds, and pathogenic organisms.

The results confirmed the compliance of the finished product with regulatory requirements, reflecting adherence to good manufacturing practices and the rigor of the implemented industrial process.

Keywords: NASABEC[®], Quality, Physico-chemical and Microbiological Control, European Pharmacopoeia