

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA**  
**RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
**UNIVERSITE 20 AOUT 1955- SKIKDA**



Faculté des Sciences  
Département de Chimie  
**Mémoire de Master**  
Filière : Chimie-Spécialité : Chimie Pharmaceutique

---

---

**Etude de la qualité physico-chimique et microbiologique des comprimés d'un médicament Vasculoprotecteurs**  
**« DIOVEINE 300mg »**

---

---

**Présenté par :**

**Maalala Hanine                      &                      Kabouia Imene**

**Soutenu le: 30 juin 2025**

**Devant le jury**

<b>Présidente:</b>	<b>R. AMIRI</b>	<b>MCB</b>	<b>Université 20 aout 1955- Skikda</b>
<b>Rapporteur:</b>	<b>N. BENACOUR</b>	<b>MCA</b>	<b>Université 20 aout 1955- Skikda</b>
<b>Examineur:</b>	<b>A. MAHMOUDI</b>	<b>MCA</b>	<b>Université 20 aout 1955- Skikda</b>

***Année universitaire : 2024 /2025***

# **REMERCIEMENTS**

*Avant tout nous remercions Allah tout puissant de nous avoir donné la force, le courage et la patience pour accomplir ce travail.*

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

*Nos sincères remerciements vont particulièrement à notre encadrante chef de département de chimie **Dr. Benaachour Naima**. Dont la compétence, l'expérience et la conscience professionnelle ont permis l'accomplissement de ces deux années de master dans les meilleures conditions.*

*ce travail n'aurait pas été aussi riche et n'aurait pas vu le jour sans son aide, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

*Nos remerciements vont également aux membres de jury qui nous ont fait l'honneur de bien vouloir évaluer ce mémoire.*

*Nous remercions également tous les travailleurs de l'unité **BIOGALENIC** et particulièrement : l'équipe de la production qui a été serviable solidaire et accueillante tout au long de notre stage et l'équipe de laboratoire physique chimique*

*Finalement, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail*

# *Dédicace*

*À ma précieuse mère Hassina,*

*Dont l'amour et la sagesse illuminent ma voie. Ta force fonde mon inspiration, votre soutien constitue mon bien le plus précieux. Que ces mots témoignent de ma reconnaissance sans bornes.*

*À mon cher père Farid,*

*Dont l'autorité bienveillante et les sages conseils ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Ton intégrité et ton dévouement sont des exemples que je chéris. Je te dédie ces pages en reconnaissance de ton influence inestimable.*

*À mon cher frère Mohammed,*

*Complice et ami, dont la présence a toujours apporté joie et réconfort. Ton esprit indomptable et ta sagesse intemporelle font de notre lien un cadeau que je chéris. Je t'inscris ici pour célébrer notre fraternité unique.*

*À mon oncle et ma grand-mère bien-aimés,*

*Que Dieu leur accorde Sa miséricorde, et qui, sans aucun doute, s'ils étaient encore en vie, seraient fiers de moi.*

*À mes amies proches Sara et Rania,*

*En reconnaissance de leur soutien fidèle et de leurs encouragements constants.*

*À mon binôme Hanine,*

*Je vous dédie cette œuvre en reconnaissance de notre travail commun et de l'amitié qui en a découlé.*

*Imene Kabouia*

# *Dédicace*

*Pour chaque début il y a une fin, et ce qui est beau dans toute fin c'est la Réussite et l'atteinte du but.*

*C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie le fruit de ce modeste travail comme un geste de gratitude à:*

*Mes très chers parents pour leur patience, leur soutien et leur sacrifice qui m'ont poussé à aller jusqu'au bout de cette tâche, que dieu me les garde.*

*Mon cher frère **khalile** et ma chère sœur **Sanaa**. Qui M'ont toujours apporté force et soutien.*

*Ma tante **Fadila** et ses filles **Lina** et **Baylacen***

*Toute la famille **Maalala** et **Chaouche***

*Toutes mes amies **Aya**, **Selsabile**, **Khadidja**, **Fatima**, **Yasmine** et **Widad** pour leur soutien inconditionnel et leurs grands aides.*

*Et sans oublier mon binôme et ma meilleure amie **Imane**, ainsi qu'à toute ta famille.*

*Dr **Amiri**, la professeure qui a réussi à m'inspirer, à me donner confiance en moi et en l'avenir mais aussi qui a réussi à me donner l'envie d'apprendre.*

*Enfin, je ne saurai terminer sans exprimer ma gratitude à tous les enseignants du département de chimie pour leur dévouement et leur assistance tout au long de mes études universitaires.*

**Hanine Maalala**

## ملخص:

تتناول هذه المذكرة مراقبة جودة دواء ديوفان 300 مغ ، وهو قرص يحتوي على مادة ديوسمين ويستخدم كواقى للأوعية الدموية في علاج اضطرابات الدورة الدموية الوريدية ونوبات البواسير. تدرج هذه الدراسة في السياق العام لمكافحة الأدوية المزيفة أو ذات الجودة الرديئة، وهي قضية رئيسية في مجال الصحة العامة.

تم تنفيذ العمل في وحدة الإنتاج التابعة لشركة بيوغالينيك ، حيث تم اتباع جميع مراحل التصنيع والمراقبة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية بدقة. تم تحليل المواد الخام، ولا سيما الديوسمين، وفقاً لمعايير محددة: المظهر، والذوبان، ونقطة الانصهار، والنقاء، والجرعة. تشمل التقنيات المستخدمة التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء، والكروماتوغرافيا السائلة (HPLC)، والطيف الضوئي UV-Visible ، بالإضافة إلى الاختبارات الفيزيائية والكيميائية الملائمة للأشكال الصلبة الفموية.

خضع المنتج النهائي ديوفان 300 مغ لتحليلات معمقة لتقييم مظهره وكتلته الموحدة وتفككه وذوبانه ومحتواه من المادة الفعالة. أظهرت النتائج أن الأقرص تتوافق مع معايير دستور الأدوية الأوروبي، مع توافر بيولوجي جيد ومحتوى من الديوسمين قريب من القيمة المستهدفة (300 مغ).

وأخيراً، أظهرت الاختبارات الميكروبيولوجية عدم وجود أي ملوثات (بكتيريا، خميرة، عفن، وإشريكية القولون)، مما يؤكد الصرامة الشديدة في عملية التصنيع.

في الختام، تؤكد الدراسة أن دواء ديوفان 300 مغ مجم يفي بمتطلبات الجودة الصيدلانية، مما يضمن فعاليته وسلامته وامتناله للوائح التنظيمية.

**الكلمات المفتاحية:** ديوفان 300 مغ ، ديوسمين، قرص، فحص فيزيائي كيميائي، فحص ميكروبيولوجي، دستور الأدوية الأوروبي.

## Résumé:

Ce mémoire examine le contrôle qualité du médicament DIOVEINE 300 mg, un comprimé contenant de la diosmine utilisée comme vasoprotecteur dans le traitement des troubles circulatoires veineux et des crises hémorroïdaires. Cette étude s'inscrit dans le contexte général de la lutte contre les médicaments contrefaits ou de mauvaise qualité, un enjeu majeur de santé publique.

Les travaux ont été réalisés au sein de l'unité de production BIOGALENIC, où tous les contrôles de fabrication et les contrôles physiques, chimiques et microbiologiques ont été rigoureusement suivis. Les matières premières, en particulier la diosmine, ont été envoyées selon les critères spécifiques: aspect, solubilité, point de fusion, pureté et dosage. Les techniques utilisées comprenaient la spectroscopie infrarouge, la chromatographie liquide à haut débit (HPLC) et la spectroscopie UV-visible, ainsi que des tests physico-chimiques adaptés aux formes solides orales.

Le produit final, DIOVEINE 300 mg, a fait l'objet d'une analyse approfondie afin d'évaluer son aspect, Uniformité de masse, sa désintégration, sa solubilité et sa teneur en principe actif. Les résultats ont montré que les comprimés répondaient aux normes de la Pharmacopée européenne, avec une bonne biodisponibilité et une teneur en diosmine proche de la valeur cible (300 mg).

Enfin, les tests microbiologiques ont montré l'absence de tout contaminant (bactéries, levures, moisissures et *E. coli*), confirmant la rigueur du processus de fabrication.

En conclusion, l'étude confirme que DIOVEINE 300 mg répond aux exigences de qualité pharmaceutique, garantissant son efficacité, sa sécurité et sa conformité aux exigences réglementaires.

**Mots-clés :** DIOVEINE 300 mg, diosmine, comprimé, test physico-chimique, test microbiologique, Pharmacopée européenne.

**Abstract :**

This thesis examines the quality control of DIOVEINE 300 mg, a tablet containing diosmin used as a vasoprotective in the treatment of venous circulatory disorders and hemorrhoidal attacks. This study falls within the general context of the fight against counterfeit or poor-quality medicines, a major public health issue.

The work was carried out at the BIOGALENIC production unit, where all manufacturing and physical, chemical, and microbiological controls were strictly followed. The raw materials, particularly diosmin, were analyzed according to specific criteria: appearance, solubility, melting point, purity, and dosage. The techniques used included infrared spectroscopy, high-throughput liquid chromatography (HPLC), and UV-visible spectroscopy, in addition to physical and chemical tests suitable for oral solid forms.

The final product, DIOVEINE 300 mg, underwent in-depth analysis to evaluate its appearance, uniform mass, disintegration, solubility, and active ingredient content. The results showed that the tablets met the European Pharmacopoeia standards, with good bioavailability and a diosmin content close to the target value (300 mg).

Finally, microbiological tests showed the absence of any contaminants (bacteria, yeast, mold, and *E. coli*), confirming the rigorous manufacturing process.

In conclusion, the study confirms that DIOVEINE 300 mg meets pharmaceutical quality requirements, ensuring its efficacy, safety, and compliance with regulatory requirements.

**Keywords :** DIOVEINE 300 mg, diosmin, tablet, physicochemical examination, microbiological examination, European Pharmacopoeia.

# Table des matières

LISTE DES TABLEAUX.....	I
LISTE DES FIGURES.....	II
LISTE DES ABREVIATIONS.....	III
Introduction Générale.....	1
<b>Chapitre I : Revue Bibliographique</b>	
I.1. Généralités sur les médicaments.....	5
I.1.1. Définition d'un médicament.....	5
I.1.2. Composition d'un médicament.....	5
I.1.2. 1.Principe actif (substance active).....	5
I.1.2.2.Excipient.....	5
I.1.3. Dénomination d'un médicament.....	6
I.1.3.1. Dénomination scientifique.....	6
I.1.3.2. Dénomination commune internationale.....	6
I.1.3.3. Dénomination spéciale.....	6
I.1.4. Types de médicaments.....	7
I.1.4.1. Médicament princeps.....	7
I.1.4.2. Médicament générique.....	7
I.1.5. Formes galéniques des médicaments.....	8
I.1.6. comprimés pharmaceutiques.....	9

I.1.6.1. Définition.....	9
I.1.6.2. Composition d'un comprimé .....	10
I.1.6.3. Catégories de comprimés.....	10
I.2. Qualité dans l'industrie pharmaceutique .....	11
I.2.1. Définition de la qualité .....	11
I.2.2. Contrôle de qualité.....	11
I.2.2. 1.Définition.....	11
I.2.2.2.But du contrôle de la qualité.....	11
I.2.2.3. Contrôle de qualité des médicaments .....	12
I.2.2.4. Référence de la qualité d'un médicament.....	13
I.2.2. 5.Assurance de la qualité .....	15
I. 3. Présentation de DIOVEINE 300mg.....	15
I. 3.1. Classe pharmaco-thérapeutique .....	16
I. 3.2. Indications thérapeutiques : .....	16
I. 3.3. Contre-indication : .....	16
I. 3.4. posologie.....	17
I. 3.5. Mode et voie d'administration : .....	17
I.4. Composition du DIOVEINE: .....	17
I.3. 3. Fabrication de DIOVEINE à BIOGALENIC .....	18

## Chapitre II : Méthodes Analytiques et Protocoles Expérimentaux

II .1. Produits et réactifs utilisés :.....	22
II .2. Appareils et matériels utilisés : .....	23
II .2.1. pH-mètre :.....	23
II .2.2. Fusion mètre :.....	24
II .2.3. Spectrophotomètre IR : .....	24
II .2.4. Spectrophotomètre UV-Visible :.....	25
II .2.5. Chromatographie liquide haute performance (HPLC) : .....	26
II .2.6. Dissolutest : .....	27
II .3. Protocole d'analyse des matières premières :.....	28
II .3.1. Analyse physico-chimique du principe actif Diosmine : .....	28
II .3.1.2. Identification .....	28
II .3.1.3. Essai.....	29
II .3.1.4. Cendres sulfuriques .....	31
II .3.1.5. Dosage .....	32
II .4. Contrôle physico-chimique de DIOVEINE (produit fini) :.....	32
II .4.1. Caractères généraux : .....	32
II .4.2. Uniformité de masse et mass moyenne :.....	32
II .4.3. Essai de désagrégation : .....	32
II .4.4. Essai de dissolution : .....	32

II .4.5. Identification et dosage : .....	34
II .4.5.1. Identification et dosage du principe actif : .....	34
II .4.6. Expression des résultats : .....	35

### **CHAPITRE III : Résultats et discussions**

III.1. Contrôle physico-chimiques des matières premières.....	39
III.1.1. Dosage.....	41
III.2. Résulte d'analyse du produit fini .....	42
III.2.1. Aspect visuel.....	42
III.2.2. masse moyenne : .....	42
III.2.3. Uniformité de masse: .....	43
III.2.4. temps de désagrégation.....	44
III.2.5. Essai de dissolution.....	44
III.2.6. Dosage de DIOVEINE 300 mg.....	45
III.2.7. Contrôle microbiologique .....	46
Conclusion Générale .....	49
Références Bibliographiques .....	50

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I.1</b>	Contrôle de qualité d'un médicament	12
<b>Tableau I.2</b>	Caractéristique de DIOVEINE 300 mg	17
<b>Tableau II .1</b>	Propriétés physico chimiques des produits et des réactifs	22
<b>Tableau II .2</b>	Conditions chromatographiques	30
<b>Tableau III.1</b>	Résultats du contrôle physico-chimique du principe actif	40
<b>Tableau III.2</b>	Résultats de dosage	42
<b>Tableau III.3</b>	Résultats de l'essai d'uniformité de masse des doses	43
<b>Tableau III.4</b>	Absorbances des échantillons d'essais et le standard de DIOVEINE par UV-Visible	45
<b>Tableau III.5</b>	Aires chromatographiques des échantillons standard et essai de DIOVEINE et leurs moyennes	46
<b>Tableau III.6</b>	Résultats d'analyse Microbiologique	48

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure I.1</b>	Eléments indicatifs d'une boîte de médicaments	07
<b>Figure I.2</b>	différentes formes pharmaceutiques des médicaments.	08
<b>Figure I.3</b>	Les comprimés pharmaceutiques.	09
<b>Figure I.4</b>	Boîte du comprimé DIOVEINE 300 mg	16
<b>Figure II.1</b>	pH mètre APERA PH 820	23
<b>Figure II.2</b>	Fusion mètre BUCHY MP50	24
<b>Figure II.3</b>	Spectrophotomètre IR	25
<b>Figure II.4</b>	Spectrophotomètre <i>Cary 300 UV-Vis</i>	26
<b>Figure II.5</b>	Chromatographie liquide haute performance (HPLC)	27
<b>Figure II.6</b>	Dissolutest	28
<b>Figure III .1</b>	spectres IR de la diosmine (échantillon et standard)	41
<b>Figure III .2</b>	Caractéristiques visuelles du comprimé DIOVEINE	43

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
AQ	Assurance qualité
BPF	Bonne pratique de fabrication
BPL	Bonne pratique de laboratoire
CCP	Certificat complémentaire de protection
CP	Comprimé
DCI	Dénomination commune internationale.
DGAT	Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux
DLMT	Dénombrement des levures et moisissure totaux
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
PA	Principe actif
PE	Pharmacopée européen
PF	Produit finit
MM	Masse moyenne

# **Introduction Générale**

## Introduction Général

---

L'accès à des médicaments de haute qualité est un facteur clé pour assurer non seulement le bien-être Individuel, mais aussi, sur le long terme, la santé publique et la prospérité du pays. La qualité inférieure des médicaments peut conduire à une augmentation des taux de morbidité et de mortalité, ainsi qu'à une diminution de la confiance dans le système de santé. Une quantité inadéquate du Principe Actif (PA) peut entraîner un échec du traitement, et dans le contexte des antibiotiques, favoriser le développement de résistances bactériennes et potentiellement des épidémies, car les patients mal soignés restent contagieux plus longtemps.

Durant les dix dernières années, on a observé une augmentation des signalements concernant la piètre qualité des produits, notamment les médicaments falsifiés, ainsi qu'une couverture médiatique accrue de ces enjeux [1]. Selon les récentes études réalisées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on estime qu'un médicament sur dix distribué dans les pays à faibles ou moyens revenus est soit de qualité inférieure, soit contrefait (Organisation Mondiale de la Santé : OMS, 2017).

En Algérie, le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP), un organisme public administratif sous la supervision du ministère de la santé, a la responsabilité de procéder à une vérification systématique de tous les lots de produits importés et produits localement conformément aux règles en vigueur. Ces vérifications s'effectuent sur une variété de substances telles que les matières premières utilisées dans le produit, le produit en cours de production, le produit achevé...etc.

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

- ✓ Est-ce que le DIOVEINE 300mg est conforme aux normes de qualité prescrites par le LNCPP ?

Ce travail a par conséquent comme objectif de réaliser un contrôle de la qualité d'un médicament (DIOVEINE 300 mg) au niveau de l'unité de BIOGALENIC. Ce contrôle consiste en des analyses de la qualité physico-chimique des matières premières composant ce

## Introduction Général

---

médicament, ainsi que la qualité physico-chimique, microbiologique de produit fini DIOVEINE 300mg.

Notre étude est répartie en trois chapitres

- ✓ Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur les médicaments.
- ✓ Dans le deuxième chapitre, seront développés le matériel et l'ensemble des techniques et méthodes utilisées pour le contrôle de la qualité de DIOVEINE 300mg
- ✓ Le troisième chapitre sera consacré aux résultats et discussion nécessaires pour comparer nos résultats par rapport aux normes exigées par la PE. Une conclusion est donnée à la fin du présent travail en tirant les principaux résultats obtenus.

*Chapitre I*

*Revue Bibliographique*

# Chapitre I : Revue Bibliographique

---

Ce premier chapitre est consacré à la revue bibliographique réalisée dans le cadre de notre projet de recherche de fin d'études. Il présente, dans un premier temps, des généralités sur les médicaments, en abordant leur définition, leur composition, leurs différentes catégories ainsi que leurs formes galéniques. Par la suite, il introduit les notions fondamentales liées à la qualité des médicaments, notamment le contrôle de qualité et l'assurance qualité. Enfin, le chapitre se conclut également par une présentation détaillée du médicament *DIOVEINE 300 mg*, objet de notre étude.

## I.1. Généralités sur les médicaments

### I.1.1. Définition d'un médicament

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un médicament est défini comme toute substance ou combinaison de substances présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Cette définition inclut également toute substance ou combinaison de substances pouvant être administrée à l'être humain ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques par une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [2].

### I.1.2. Composition d'un médicament

#### I.1.2. 1.Principeactif (substance active)

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs. Terme équivalent: substance active [3].

#### I.1.2.2.Excipient

Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base)

# Chapitre I : Revue Bibliographique

---

au (x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients [3].

## I.1.3. Dénomination d'un médicament

Un médicament peut être désigné par plusieurs noms, en fonction de son étape de développement ou de son usage dans les domaines scientifiques, médicaux ou commerciaux (**Figure I.1**). Les principales dénominations sont les suivantes :

### I.1.3.1. Dénomination scientifique

Elle correspond à la nomenclature chimique (nom chimique) du composé. Elle est élaborée en tenant compte des règles de nomenclature très strictes édictées par IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Elle présente l'avantage d'être univoque, mais à l'inconvénient d'être compliquée, longue à écrire, à lire et difficile à retenir [4].

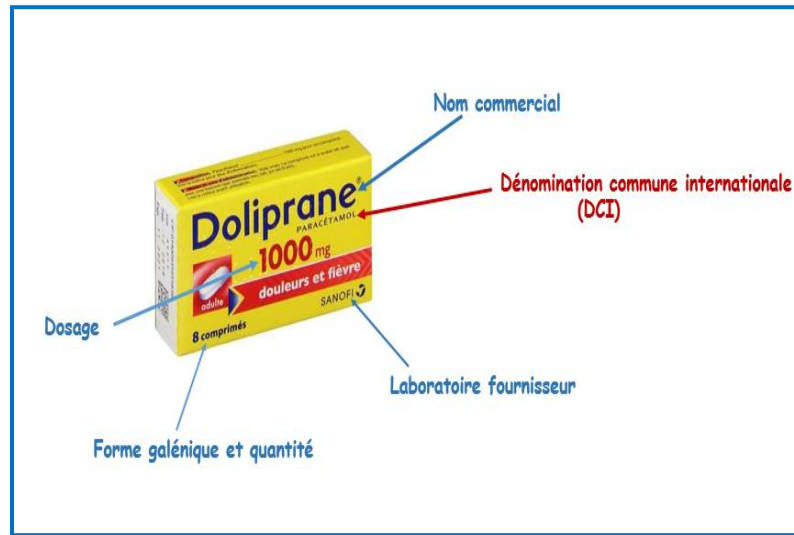
### I.1.3.2. Dénomination commune internationale

La DCI représente le **nom générique** attribué à la molécule principale. Il s'agit d'un nom simple, clair et universel, proposé par l'**Organisation Mondiale de la Santé**. Ce nom facilite la reconnaissance du médicament à l'échelle mondiale et son usage dans différents systèmes de santé [4].

### I.1.3.3. Dénomination spéciale

Le nom commercial, ou nom protégé c'est le nom sous lequel une forme pharmaceutique vend un médicament donné. Etant donné qu'elle dépense un certain budget pour la publicité autour de ce nom, ce nom sera protégé par un brevet, dont la durée variable suivant les pays (de 10 à 99 ans). Par exemple, les composés contenant de l'Amoxicilline ont près de 400 noms des marques différentes dans certains pays [4].

# Chapitre I : Revue Bibliographique



**Figure I.1 :** Eléments indicatifs d'une boîte de médicaments.

## I.1.4. Types de médicaments

Il existe deux types de médicaments : princeps et génériques

### I.1.4.1. Médicament princeps

Un médicament Princeps (d'origine ou de référence) peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et cependant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) [5].

### I.1.4.2. Médicament générique

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

# Chapitre I : Revue Bibliographique

spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation» [5].

## I.1.5. Formes galéniques des médicaments

La forme galénique du médicament doit permettre à principe actif (PA) d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque. Les formes galéniques sont généralement classées en quatre catégories principales : solides, liquides, pâteuses (semi-solides) et gazeuses [6].

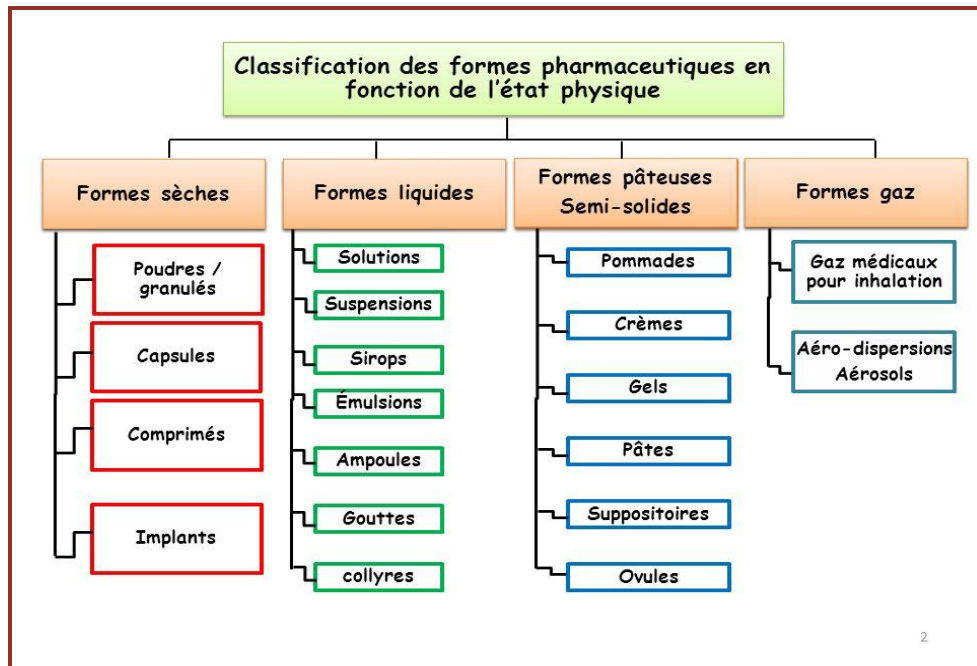


Figure I.2: Classification des formes pharmaceutiques des médicaments.

# Chapitre I : Revue Bibliographique

---

## I.1.6. Les comprimés pharmaceutiques

### I.1.6.1. Définition

D'après la Pharmacopée Européenne , « Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) » (*Figure I.3*). Ils sont destinés à la voie orale, certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant leur administration, certains enfin doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les formes inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque, ils peuvent également être enrobés [7].



**Figure I.3** : comprimés pharmaceutiques.

# Chapitre I : Revue Bibliographique

---

## I.1.6.2. Composition d'un comprimé

Un comprimé est une forme pharmaceutique solide constituée principalement d'un principe actif, c'est-à-dire la substance responsable de l'effet thérapeutique recherché. Toutefois, ce principe actif est rarement utilisé seul. Il est accompagné d'excipients, qui sont des substances auxiliaires ayant pour but d'améliorer les caractéristiques physiques, chimiques ou organoleptiques du comprimé. Ces excipients sont classés en plusieurs catégories selon leur fonction.

- Les diluants permettent d'augmenter le volume de la poudre lorsque la quantité de principe actif est trop faible pour former un comprimé de taille adéquate.
- Les liants, quant à eux, assurent la cohésion des particules et confèrent une bonne résistance mécanique au comprimé.
- Les lubrifiants facilitent le processus de fabrication en réduisant les frottements entre les particules et les parois de l'équipement.
- Les délitant, aussi appelés désintégrant ou superdésintégrants, favorisent la désagrégation du comprimé une fois en contact avec les liquides biologiques, en absorbant l'eau et en gonflant, ce qui facilite la libération du principe actif.
- Enfin, les édulcorants, aromatisants et colorants sont ajoutés pour améliorer l'aspect visuel et le goût du comprimé, rendant son administration plus agréable pour le patient [7].

## I.1.6.3. Catégories de comprimés

Les comprimés administrés par voie orale se déclinent en plusieurs formes, selon leur composition et leur mode d'action :

- Non enrobés : formes simples sans revêtement protecteur.
- Enrobés : facilitent la déglutition et parfois protègent le principe actif.
- Effervescents : se désagrègent rapidement dans l'eau par libération de CO<sub>2</sub>.
- Solubles : se dissolvent complètement dans l'eau pour donner une solution.

# Chapitre I : Revue Bibliographique

---

- Dispersibles : forment une suspension après dispersion dans l'eau.
- Orodispersibles : se désintègrent rapidement dans la cavité buccale, sans besoin d'eau.
- Gastro-résistants : résistent à l'environnement acide gastrique, libérant le principe actif dans l'intestin.
- À usage buccal : destinés à un effet local dans la bouche (ex. comprimés à sucer).
- Lyophilisats oraux : s'effritent rapidement dans la bouche grâce à leur structure poreuse [7].

## I.2. Qualité dans l'industrie pharmaceutique

### I.2.1. Définition de la qualité

On définit la qualité comme l'ensemble des attributs et caractéristiques d'un produit ou service qui lui donnent la capacité de répondre à des besoins, qu'ils soient explicites ou sous-entendus [8]. Dans le passé, la qualité était contrôlée, mais de nos jours, elle est conçue et garantie simultanément avec le produit lui-même [9].

### I.2.2. Contrôle de qualité

#### I.2.2. 1. Définition

Il s'agit de contrôler l'application des bonnes pratiques dans le laboratoire de contrôle qualité. Le contrôle implique l'évaluation d'une ou plusieurs propriétés d'un élément et la mise en correspondance des résultats avec les critères définis : c'est une validation de la conformité aux exigences précisées dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché ou dans les pharmacopées, ce qui permet soit l'approbation du lot, soit son rejet. Le contrôle qualité assure la fiabilité des résultats et la traçabilité des lots [10].

#### I.2.2.2. But du contrôle de la qualité

La mission du contrôle qualité consiste à assurer que les caractéristiques des matières premières et des produits finis respectent constamment des standards préétablis [11].

# Chapitre I : Revue Bibliographique

## I.2.2.3. Contrôle de qualité des médicaments

Les contrôles sont des processus (procédures techniques normalisées et documentées) établis pour l'acceptation ou le rejet des produits. Ils servent à contrôler que certaines caractéristiques correspondent à des spécifications prédéfinies. Les vérifications sont effectuées :

- Avant la production des matières premières
- En cours de production (phases intermédiaires)
- En cours de fabrication concernant le produit fini, ainsi que les articles d'emballage.
- La rédaction du certificat de conformité du produit doit être effectuée par un individu compétent [12].

On a deux types de contrôle de qualité des médicaments ; contrôle physico-chimique et contrôle microbiologique (**Tableau I.1**).

**Tableau I.1** : Contrôle de qualité d'un médicament

PHYSICO-CHIMIQUE	MICROBIOLOGIQUE
<p>Pour toute forme pharmaceutique, contrôle des caractères généraux.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Conformité de l'étiquetage, du conditionnement.</li><li>❖ Caractères organoleptiques: odeur, aspect, couleur, taille</li></ul> <p><b>Essais galéniques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Tests de désagrégation, de friabilité, de dureté.</li><li>❖ pH</li><li>❖ Uniformité du volume</li><li>❖ Résistance à la rupture, Uniformité de masse</li></ul>	<p>Formes pharmaceutiques liquides solides (ovules, sachets) ou reconstituées.</p> <p><b>Produits qui doivent être stériles :</b></p> <p><b>Essai de stérilité:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Recherche de microorganismes</li><li>❖ Recherche d'endotoxines</li></ul> <p><b>Produits non stériles:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Dénombrement des germes aérobies viables totaux</li><li>❖ Dénombrement des Levures et moisissures</li><li>❖ Recherche de microorganismes</li></ul>

## Chapitre I : Revue Bibliographique

❖ Test de dissolution	spécifiés: <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Staphylococcus aureus</i>
❖ Analyse qualitative et quantitative	
❖ Identification et dosage du ou des principes actifs	
❖ Identification et dosage des impuretés et substances apparentés, produits de dégradation	

### I.2.2.4. Référence de la qualité d'un médicament

#### A. Pharmacopée

La pharmacopée est un recueil de normes et de spécifications techniques concernant les médicaments et d'autres produits de santé. La pharmacopée établit des standards concernant les matières premières, les procédés de production, les produits terminés, les techniques d'analyse et les spécifications de qualité. Ces normes sont périodiquement actualisées afin de prendre en compte les progrès récents dans le domaine scientifique et technologique. On considère que les médicaments et produits de santé qui respectent les critères de la pharmacopée ont une qualité pharmaceutique, un aspect crucial pour assurer la sécurité et l'efficacité des produits de santé destinés aux patients [13].

Ces documents sont généralement publiés par des entités gouvernementales ou des organisations professionnelles afin d'assurer :

- La qualité.
- La sûreté.
- L'efficacité des traitements médicamenteux.

Les standards de la pharmacopée englobent des exigences relatives aux substances actives, aux excipients, aux méthodes d'analyse ainsi qu'aux normes de qualité pour les formes galéniques finales, comme les pilules, les gélules et les solutions injectables [14].

#### B. Norme ISO

## Chapitre I : Revue Bibliographique

---

L'ISO est un ensemble de normes mondiales établissant les critères relatifs à la qualité, la sécurité, la fiabilité et les performances des produits et services [14]. Les normes ISO englobent une variété de domaines, y compris :

- La gestion de la qualité de l'environnement.
- La sûreté alimentaire.
- La technologie de l'information.
- Les standards de production.
- La responsabilité sociale des entreprises, ainsi que plusieurs autres sujets

On trouve plusieurs normes ISO pertinentes pour le secteur pharmaceutique, y compris

- ❖ **ISO 9001:2015 - Systèmes de gestion de la qualité** : cette norme définit les critères pour un système de gestion de la qualité pouvant être appliqué à toutes les structures, y compris le secteur pharmaceutique [16].
- ❖ **ISO 31000:2018 - Gestion du risque** : Cette norme définit les principes et directives pour la gestion du risque dans toutes les structures, y compris le secteur pharmaceutique [16]. Il est à noter que d'autres normes ISO peuvent aussi être applicables au secteur pharmaceutique, selon les exigences spécifiques de chaque entité.

### C. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les BPF sont des normes qui garantissent que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de manière uniforme et conforme aux spécifications de l'AMM. Elles couvrent tous les aspects de la Production et du contrôle [17].

### D. Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

Les BPL sont des protocoles à respecter lors des essais non cliniques pour garantir la qualité et l'intégrité des données [18].

## Chapitre I : Revue Bibliographique

---

### E. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'approbation de mise sur le marché offre des données qui facilitent la vérification de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du produit. Il propose des composants appropriés et une composition précise du produit, reconnaissance de ses principes actifs, durée de vie, conditions de rangement et spécifications d'emballage [19].

### I.2.2. 5. Assurance de la qualité

Assurance de la qualité (AQ) est une vaste notion puisqu'elle couvre tous les éléments qui, individuellement ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. Elle englobe toutes les actions mises en œuvre pour garantir que les préparations répondent aux standards de qualité nécessaires à l'usage prévu. Elle est réalisée grâce à l'application d'un ensemble approprié de mesures préétablies et systématiques, visant à garantir la qualité nécessaire [20].

La norme ISO 8402 définit l'assurance qualité (AQ) comme « un ensemble d'activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoins pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité ». Cette définition met en évidence la dimension préventive de l'assurance qualité, fondée sur une analyse approfondie des processus organisationnels et des méthodes de travail. Elle vise à identifier en amont les leviers d'optimisation et les contrôles à instaurer afin de garantir, de manière proactive, la qualité du produit final, avant même sa fabrication effective.

### I. 3. Présentation de DIOVEINE 300mg

Ce médicament se présente sous forme de comprimés de couleur rose, pelliculés et ronds, conditionnés dans des boîtes de 30. Sa dénomination commerciale Internationale est : diosmine.

## Chapitre I : Revue Bibliographique



Figure I.4 : Boite du comprimé DIOVEINE 300 mg

### I. 3.1. Classe pharmaco-thérapeutique

Vasculoprotecteurs.

### I. 3.2. Indications thérapeutiques :

Ce médicament est un veinotrope, vasculoprotecteur et veinotonique. Il est préconisé pour:

- le traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus).
- le traitement d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.
- le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

### I. 3.3. Contre-indication :

Ne prenez jamais DIOVEINE 300 mg, comprimé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Grosses

# Chapitre I : Revue Bibliographique

- Allaitement

## I. 3.4. La posologie

La posologie habituelle est de 2 comprimés par jour : 1 à midi et 1 le soir.

Dans la crise hémorroïdaire : la posologie est de 4 à 6 comprimés par jour.

## I. 3.5. Mode et voie d'administration :

Voie orale.

## I.4. Composition du DIOVEINE:

Le DIOVEINE est composé de principe actif diosmine et de cinq excipients Cellulosemicrocristalline, Stéarate de magnésium, Lactose, Carboxyméthylcellulosesodique (CMC-Na) et povidon. Comme l'indique le tableau

**Tableau I.2:** caractéristique de DIOVEINE 300 mg

Composant	Rôle	Formule Chimique	Aspet	Solubilité
<b>Diosmine</b>	Substance active a effet thérapeutique	$C_{28}H_{32}O_{15}$	Poudre jaune clair.	Pratiquement insoluble dans l'eau/éthanol et soluble dans le diméthylsulfoxyde
<b>Stéarate de magnésium :</b>	Agent lubrifiant	$(C_{18}H_{35}MgO_2)_2$	Poudre blanche, douce et légère.	Pratiquement insolubles dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.
<b>Lactose</b>	Amélioration du gout	$C_{12}H_{22}O_{11}$	Une poudre cristalline blanche et dure.	Insoluble dans L'éther et le chloroforme, très légèrement soluble dans l'alcool

## Chapitre I : Revue Bibliographique

<b>Carboxyméthylcellulose sodique (CMC-Na)</b>	Agent épaississant	$C_8H_{15}NaO_8$	Solide hygroscopique blanc ou légèrement jaunâtre	Soluble dans l'eau, mais insoluble dans les solvants organiques
<b>Povidone</b>	Amélioration de la solubilité	$C_6H_9NO$	Une poudre amorphe blanche à jaune clair,.	Soluble dans l'eau, l'éthanol
<b>Cellulose microcristalline</b>	Diluant	$(C_6H_{10}O_5)$	Poudre blanche ou sensiblement blanche.	Pratiquement insoluble dans l'eau, l'éthanol, l'acétone.

### I.3. 3. Fabrication de DIOVEINE à BIOGALENIC

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

Le procédé de fabrication de DIOVEINE 300mg est résumé dans les étapes suivant :

#### **Etape 1 :** Tamisage des matières premières

-Tamiser successivement la Diosmine, le lactose monohydrate, la cellulose microcristalline, à l'aide d'un tamis type RUSSEL muni d'une grille de 1 mm d'ouverture de maille.

#### **Etape 2 :** Pesée

-Peser les matières premières préalablement tamisées.

#### **Etape 3 :** Prémélange

-Introduire dans la cuve du mélangeur granulateur, la Diosmine, la cellulose microcristalline et le lactose monohydrate. Mélanger à la vitesse de 17 tours par min. pendant 5 min.

#### **Etape 4 :** Préparation de la solution de mouillage

## Chapitre I : Revue Bibliographique

---

-Dans une cuve d'une capacité adaptée, disperser la Povidone K25 dans 3,720 litres d'eau purifiée chauffée préalablement à la température de 60 °C

-Agiter jusqu'à obtention d'une solution limpide

### **Etape 5** :Mouillage & Granulation

-Dans le mélangeur granulateur. Activer l'agitation. Pulvériser successivement la solution de mouillage. Maintenir l'agitation pendant 30 minutes jusqu'à obtention d'une masse homogène. Compléter si nécessaire le mouillage avec de l'eau purifiée chauffée à 40°C jusqu'à obtention d'un granulé de qualité.

### **Etape 6** :Séchage

-Sécher le grain humide obtenu à l'aide d'une étuve de séchage pendant 7 heures à une température de 40°C. Le taux d'humidité résiduelle du grain mesuré à l'aide d'une balance infrarouge type METTLER LP 15, sur 5 g de produit à 100°C pendant 10 min, doit être inférieur ou égal à 3%.

### **Etape 7** : Calibrage

-Calibrer le grain sec obtenu à l'aide d'un granulateur type FREWITT muni d'une grille de 1 mm d'ouverture de maille.

- Peser le granulé obtenu.

### **Etape 8** : Préparation du mélange final

-Dans la cuve du mélangeur principal type ARTOFEX introduire le grain calibré sec obtenu à l'étape 7, puis successivement la silice colloïdale anhydre et le croscarmellose sodique (les quantités de la silice colloïdale et le croscarmellose sodique sont le résultat de la correction de la quantité théorique par le rendement de la granulation)

## Chapitre I : Revue Bibliographique

---

-Mélanger pendant 10 min. Vitesse outils 17 tours/min.

-Ajouter le stéarate de magnésium préalablement tamisé sur une grille de 0.710 mm d'ouverture de maille et mélanger pendant 5 min.

### **Etape 9** :Compression

-Comprimer le mélange final à l'aide d'une machine à comprimer type GIANGNAN E23 équipée de poinçons (18 mm de longueur: 9 mm de largeur).

### **Etape 10** :Préparation de la suspension de pelliculage

-Dans un conge en inox de 50 litres, munie d'un agitateur à hélice disperser l'Opadry dans l'eau purifiée. Agiter pendant 45 min, à la vitesse de 100 tours/min jusqu'à obtention d'une suspension homogène.

### **Etape 11** :Pelliculage des comprimés nus

-Introduire les comprimés dans une turbine BG 40 munie d'une buse de pulvérisation. Pelliculer avec la suspension de pelliculage sous agitation jusqu'à obtention d'un dépôt de = 3% par comprimé soit =25.00 mg par comprimés (pression de pulvérisation : 2.5 bar; débit de pulvérisation : 18 g/min; rotation turbine : 16 tours/min; température du lit des noyaux : 40 °C±2°C)

### **Etape 12** :Conditionnement primaire

-Conditionner les comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées de PVC 250 µm scellées d'un film d'aluminium de 20 µm.

### **Etape 13** : Conditionnement secondaire

-Mettre sous étui en présence d'une notice.

## *Chapitre II*

*Méthodes Analytiques et Protocoles Expérimentaux*

## Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

Dans ce chapitre, nous présentons les produits et les réactifs ainsi que les méthodes expérimentales et analytiques utilisés au cours de ce travail.

### II .1. Produits et réactifs utilisés :

Les produits et les réactifs qui ont été utilisés lors du dosage et de l'identification des matières premières et des produits finis sont récapitulés dans le **tableau II .1.**

**Tableau II .1.** Propriétés physico chimiques des produits et des réactifs

Réactifs	Formule chimique	Masse molaire (g/mol)	Pureté (%)
Diméthylsulfoxyde	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	78.13	99 .99
Iodure de potassium	KI	166.003	99
Nitrate de potassium	$\text{KNO}_3$	101.10	99
Acide nitrique	$\text{HNO}_3$	63.013	65
Acide acétique glacial	$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$	60.05	99
Acétonitrile	$\text{CH}_3\text{CN}$	41.05	99 .5
Méthanol	$\text{CH}_3\text{OH}$	46.069	99.9
Hydroxyde de potassium	KOH	56.11	90-92
Hydrazine	$\text{N}_2\text{H}_4$	32.05	93 à 100

## Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

### II .2. Appareils et matériels utilisés :

#### II .2.1. PH-mètre :

Un pH-mètre est un dispositif utilisé pour mesurer le pH d'une solution. Il comprend deux composants principaux : un boîtier électronique affichant la valeur du pH et une électrode combinée assurant la mesure.

La mesure repose sur la relation entre la concentration en ions  $H_3O^+$  de la solution et la différence de potentiel électrochimique générée au sein de l'électrode de verre. L'électrode combinée intègre deux éléments :

- **Une électrode de référence**, dont le potentiel électrique est stable et connu.
- **Une électrode de verre**, dont le potentiel varie en fonction du pH de la solution.

À  $pH = 7$  (neutre), la différence de potentiel entre ces deux électrodes est nulle. Lorsque le pH s'écarte de cette valeur, la différence de potentiel évolue de manière proportionnelle. Cette relation linéaire permet de déterminer le pH via le boîtier électronique, qui interprète et convertit le signal électrique en valeur de pH affichée [21].



Figure II .1 : pH mètre APERA PH 820

## Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

### II .2.2. Fusion mètre :

La température de fusion d'un corps pur est la température, sous une pression spécifique, à laquelle il transite de l'état solide à l'état liquide. Pour des mesures précises, nous avons eu recours à une fusion mètre Buchy MP50. Ce dernier offre une détermination automatique, rapide et fiable. Le mode opératoire implique de remplir de petits tubes capillaires avec l'échantillon (matière première) et d'augmenter progressivement la température jusqu'à atteindre la fusion[22].



Figure II .2 : Fusion mètre BUCHY MP50

### II .2.3. Spectrophotomètre IR :

La spectroscopie infrarouge (IR) est une méthode clé pour comprendre la composition des molécules organiques, notamment pour identifier leurs "groupes fonctionnels", qui sont des arrangements spécifiques d'atomes. Le principe est basé sur l'interaction entre les molécules et le rayonnement infrarouge. Quand une molécule absorbe de l'énergie IR, elle commence à vibrer de manière spécifique. C'est un peu comme si chaque type de liaison chimique (par exemple, C=O, O-H) avait sa propre "fréquence de danse" préférée dans la lumière IR. Les énergies nécessaires pour initier ces vibrations moléculaires correspondent justement à celles du domaine infrarouge du spectre électromagnétique. Ce domaine IR est traditionnellement subdivisé en trois parties :

- Le proche infrarouge (14 000 à 4000  $\text{cm}^{-1}$ ), qui est le plus énergétique.
- L'infrarouge moyen (4000 à 400  $\text{cm}^{-1}$ ), la région la plus utilisée pour l'identification des groupes fonctionnels.

## Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

- L'infrarouge lointain ( $400$  à  $10\text{ cm}^{-1}$ ).

Concrètement, la spectroscopie IR implique d'exposer un échantillon à ce rayonnement, puis de mesurer et d'analyser comment la lumière a été absorbée ou transmise par la matière. Le spectre obtenu révèle quelles vibrations ont eu lieu, nous permettant ainsi de déduire la présence de certains groupes fonctionnels dans la molécule[23].



Figure II .3 : Spectrophotomètre IR

### II .2.4. Spectrophotomètre UV-Visible :

Le **spectrophotomètre UV-visible** est une méthode d'analyse puissante, utilisée pour des analyses **qualitatives** (identifier une substance) et **quantitatives**(déterminer sa concentration). Son principe est simple : il mesure la **quantité de lumière** qu'une solution chimique absorbe. Cette mesure se fait dans deux gammes de longueurs d'onde : l'**ultraviolet**(de  $185$  à  $380\text{ nm}$ ) et le **visible**(de  $380$  à  $800\text{ nm}$ ).La relation fondamentale derrière cette méthode est la **loi de Beer-**

## Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

**Lambert**, qui établit une proportionnalité directe entre l'**absorbance de la solution**, sa **concentration** et la distance parcourue par la lumière à travers l'échantillon [24].

Loi de Beer-Lambert :

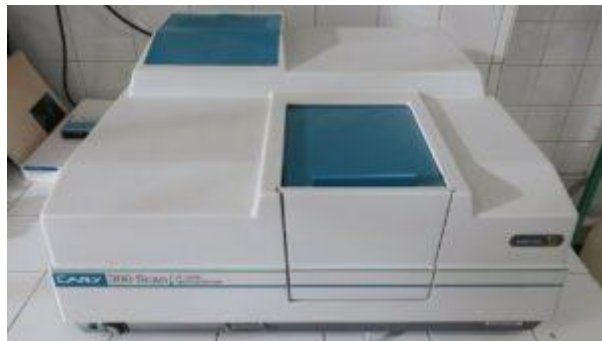
$$A(\lambda) = \varepsilon(\lambda).l.c$$

$A(\lambda)$  : Est l'absorption de la solution considérée pour une lumière monochromatique de longueur d'onde  $\lambda$  Son unité.

$\varepsilon(\lambda)$  : Coefficient d'extinction molaire, Son unité est ( $\text{Lmol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ).

$L$  : La longueur de trajet parcouru par le rayonnement dans la solution. Son unité est (cm).

$C$  : Concentration de l'espèce chimique dissoute responsable de l'absorption du rayonnement, elle s'exprime en ( $\text{mol. L}^{-1}$ ).



**Figure II .4 :**Spectrophotomètre *Cary 300 UV-Vis*

### II .2.5. Chromatographie liquide haute performance (HPLC) :

HPLC est une méthode analytique utilisée pour séparer, purifier, identifier et quantifier les molécules d'un mélange complexe. La méthode sépare les différentes substances d'un mélange en les faisant passer à travers une colonne remplie de **gel de silice (la "phase stationnaire")**. Un liquide, appelé "**phase mobile**", est pompé à travers cette colonne. Chaque substance du mélange a une **affinité unique** pour la phase mobile et pour le gel de silice. Celles qui sont plus

## Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

solubles dans le liquide se déplaceront plus rapidement dans la colonne, tandis que celles qui adhèrent davantage au gel de silice mettront plus de temps. C'est cette différence de vitesse qui permet aux composés de se **séparer** et de sortir de la colonne à des moments différents [25].



Figure II .5 : Chromatographie liquide haute performance (HPLC)

### II .2.6. Dissolutest :

Le **test de dissolution** est une méthode qui consiste à dissoudre une préparation médicamenteuse solide (comme des **gélules, capsules, comprimés**) ou un échantillon dans un solvant. Il peut également être appliqué aux **suspensions liquides injectables** [26].



Figure II.6 : Dissolutest

### II .3. Protocole d'analyse des matières premières :

#### II .3.1. Analyse physico-chimique du principe actif Diosmine :

##### II .3.1.1. Caractères

- **Aspect** : poudre jaune-gris ou jaune clair, hygroscopique.
- **Solubilité** : pratiquement, insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylsulfoxyde, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 %. La diosmine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

##### II .3.1.2. Identification

###### A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (IR)

Le spectre obtenu avec la substance à examiner a été comparée avec le spectre obtenu avec la substance de référence chimique (Diosmine SCR) de la pharmacopée européenne.

**Norme** : Le spectre IR de l'essai est identique à celui du standard.

###### B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

## Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

**Norme :** le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

### II .3.1.3. Essai

**Iode :** au maximum 0,1 %.

Déterminez la teneur totale en iode par potentiomètre, après combustion de la substance dans l'oxygène, en utilisant une électrode sélective de l'ion iodure.

- **Solution à examiner :** Enveloppez 0,100 g de diosmine dans un morceau de papier filtre. Placez le tout dans un porte-échantillon. Versez dans la fiole 50 ml d'une solution d'hydrazine R à 0,2 g/L. Faites passer de l'oxygène dans la fiole pendant 10 min. Calcinez le papier filtre. Agitez le contenu de la fiole immédiatement après la fin de la combustion pour dissoudre entièrement les produits de combustion. Maintenez sous agitation pendant 1 h.

- **Solution témoin :** Prélevez 2,0 ml d'une solution d'iodure de potassium R à 16,6 g/L et complétez à 100,0 ml avec de l'eau R. Prélevez 10,0 ml de cette solution et complétez à 100,0 ml avec de l'eau R.

Dans un vase à précipiter, introduisez 30 ml d'une solution de nitrate de potassium R à 200 g/L dans de l'acide nitrique 0,1 M. Immergez les électrodes et agitez pendant 10 min. Le potentiel de la solution doit rester stable ( $n_{71}$ ). Ajoutez 1 ml de solution à examiner et mesurez le potentiel ( $n_{72}$ ).

Dans un vase à précipiter, placez 30 ml d'une solution de nitrate de potassium R à 200 g/L dans de l'acide nitrique 0,1 M. Immergez les électrodes et agitez pendant 10 min. Le potentiel de la solution doit rester stable ( $n_{R_1}$ ). Ajoutez 80  $\mu$ L de solution témoin et mesurez le potentiel ( $n_{R_2}$ ).

La valeur absolue  $n_{T_2} - n_{T_1}$ , n'est pas supérieure à la valeur absolue ( $n_{R_2} - n_{R_1}$ )

- **Substances apparentées :** Chromatographie liquide.

## Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

- **Solution à examinateur** : Dissolvez 25,0 mg de diosmine dans du diméthylsulfoxyde R et complétez à 25,0 ml avec le même solvant.
- **Solution témoin (a)** : Dissolvez 25,0 mg de diosmine SCR dans du diméthylsulfoxyde R et complétez à 25,0 ml avec le même solvant.
- **Solution témoin (b)** : Prélevez 1,0 ml, de solution à examinateur et complétez à 100,0 ml avec du diméthylsulfoxyde R.
- **Solution témoin (c)** : Dissolvez 5,0 mg de diosmine pour conformité du système SCR (contenant les impuretés A, B, C, D, E et F) dans du diméthylsulfoxyde R et complétez à 5,0 ml avec le même solvant.
- **Colonne** :

**Tableau II .2** : Conditions chromatographiques

Dimensions	l = 0,10 m, Ø = 4,6 mm
Phase stationnaire	Gel de silice octadérylsilylé postgreffe pour chromatographie (3 µm)
Température	40 °C
Phase mobile	Acétonitrile R, acide acétique glacial R, méthanol R, eau R (2:6:28:66 V/V/V/V)
Débit	1,5 ml/min.
Détection	Spectrophotomètre à 275 nm.
Injection	10 µl de solution à examiner des solutions témoins (b) et (c).
Enregistrement	6 fois le temps de rétention de la diosmine.

- **Identification des impuretés** : utilisez le chromatogramme fourni avec la diosmine pour conformité du système SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E et F.

## Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

- Rétention relative par rapport à la diosmine (temps de rétention = environ 4 min) : impureté A = environ 0,5. impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 0,8 ; impureté D = environ 2,2; impureté E = environ 2.6. impureté F = environ 4,5.
- **Conformité du système** : solution témoin (c) :
  - résolution : au minimum 2,5 entre les pics dus aux impuretés B et C.
  - Facteurs de correction : multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,4 ; impureté F = 0,6;
  - Pour chaque impureté, utilisez la concentration en diosmine dans la solution témoin (b).

$$\frac{A \text{ impuretés de l'examiner}}{A \text{ Diosmine de (Tb)}} \times \frac{C (Tb)}{C (Ex)} \times 100$$

### Norme:

- impureté B: au maximum 4,0 pour cent
- impuretés C : E : pour chaque impureté, au maximum 3,0 pour cent
- Impureté F : au maximum 2,0 pour cent
- impureté D : au maximum 0,6 pour cent
- impureté A : au maximum 0,5 pour cent
- impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum 0,4 pour cent
- Total : au maximum 8,5 pour cent
- seuil de déclaration: 0,10 pour cent

**II .3.1.4. Cendres sulfuriques** : au maximum 0,2 pour cent, déterminées sur 1,0 g de diosmine.

$$\frac{Pf - Pi}{Pe} \times 100$$

*Pf* : Poid final

*Pi* : Poid initial

*Pe* : Poid d'essai

## **Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux**

---

### **II .3.1.5. Dosage**

Chromatographie liquide selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

-Injection : solution à examinateur et solution témoin (a).

-Calculez la teneur pour cent en  $C_{28}H_{32}O_{15}$  en tenant compte de la teneur assignée de la diosmine SCR.

### **II .4. Contrôle physico-chimique de DIOVEINE 300mg (produit fini) :**

#### **II .4.1. Caractères généraux :**

Comprimés pellicules ronds roses bombés.

#### **II .4.2. Uniformité de masse et mass moyenne :**

Les comprimés doivent répondre à l'essai d'uniformité de masse de préparations présenté en unité de prix décrit à la pharmacopée Européenne 3ème édition.

La masse moyenne doit être de  $437.5 \pm 5\%$ , soit comprendre entre 415.7mg et 459.4mg.

#### **II .4.3. Essai de désagrégation :**

Déterminé selon la pharmacopée européenne 3ème édition, le temps de désagrégation doit être au plus égal à 30min.

#### **II .4.4. Essai de dissolution :**

Le profil de libération a été mesuré dans un appareil à dissolution conforme à la pharmacopée européenne 7<sup>ème</sup> édition en utilisant la méthode de la palette tournante.

La teneur en diosmine est déterminée par spectrophotométrie UV/VIS à 266 nm.

## Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

---

### Norme :

120 Minutes:  $\geq 80\%$  (Q)

### Conditions:

- Milieu : hydroxyde de potassium 0,1 M
- Appareil : Palette
- Vitesse : 100 RPM
- Temps : 120 Minutes
- Température :  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$

### Procédure:

- Dans un dissoluteur à palette tournante, introduisez un comprimé dans chaque vase contenant 1000 ml de KOH 0.1 M.

- Le milieu de dissolution est maintenu à  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant l'essai et agité à 100 tr/min à

L'aide d'une palette tournante.

- A la fin du temps de dissolution, prélevez 20 ml de milieu et filtrez. Faire une dilution de  $1/20^{\circ}$  dans L'eau purifiée.

### Préparation du témoin :

- Dans une fiole jaugée de 100 ml, pesez une quantité précise de 60 mg de diosmine, dissolvez dans le milieu de dissolution et complétez au volume avec le même solvant. - Diluez au  $0,5/20^{\circ}$  dans L'eau purifiée.

- Mesurez les absorbances du témoin et des échantillons à 266 nm avec un spectrophotomètre UV/VIS.

- Le pourcentage de dissolution est déterminé par la formule :

## Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

$$T = \frac{AE}{AT} \times \frac{PT}{100} \times \frac{0.5}{20} \times \frac{VM}{1} \times \frac{20}{1} \times \frac{100}{300} \times T_H$$

$A_E$  : absorbance essai

$A_T$  : absorbance témoin

$P_T$  : prise d'essai témoin

$V_M$  : volume du milieu

$T_H$  : titre matière hydratée =  $T_M(100 - T_{eau})/100$

$T_M$  : titre matière anhydre

$T_{EAU}$  : teneur en eau

### II .4.5. Identification et dosage :

#### II .4.5.1. Identification et dosage du principe actif :

- **Conditions chromatographiques**

- Colonne** : lichrospher 100RP18e (C18) dimension 5 $\mu$ m (125-4,6) mm

- Phase mobile**: mélange de 2volumes d'acétonitrile, 6volumes d'acide acétique glacial, de 28 volumes de méthanol et de 66 volumes d'eau. Filtrer la solution sur membrane filtrante de 0.45 $\mu$ m

- Débit**: 1,5 ml/min

- Détection**: 275 nm

- Volume d'injection**: 10 $\mu$ l

- Température du four**: 40°C

- Temps de rétentions**: environ 5min (en fonction des conditions particulières)

- **Préparations des solutions:**

- a) **Solution témoin diosmine** :

## Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux

- Peser avec précision une prise (PT) de diosmine de référence voisine de 25mg et transférer dans une fiole jaugée de 25ml.
- Dissoudre dans 10 ml de diméthylsulfoxyde et compléter au volume (25 ml) avec le même solvant. Diluer cette solution au 1/10ème dans le diméthylsulfoxyde puis injecter successivement 3 fois dans le système chromatographique.

### b) Solution échantillon :

- Broyer finement 10 comprimés dans un mortier. Peser avec précision une prise d'essai PE voisine de 35.4 mg et transférer la prise dans une fiole de 25ml.
- Ajouter 10 ml de diméthylsulfoxyde et porter aux ultrasons. Agiter puis compléter au volume avec le même solvant. Filtrer en rejetant les premiers ml. Transférer 1.0ml de la solution obtenue dans une fiole jaugée de 10ml et compléter au volume avec du diméthylsulfoxyde. Injecter successivement 3 fois dans le système chromatographique.

### II .4.6. Expression des résultats :

La diosmine est identifiée par comparaison des temps de rétention sur les chromatogrammes de l'essai et témoin

-Calcul de la teneur en principe actif: la concentration en diosmine dans le produit fini est calculée selon la formule suivante:

$$C = \frac{SE \times PT \times MM}{ST \times PE}$$

*SE* : aire du pic de la diosmine de l'échantillon

*ST* : aire du pic de la diosmine du témoin

*MM* : Masse moyenne des comprimés

La teneur mesurée en diosmine doit être de 300mg  $\pm$ 5% soit comprise entre 285 et 315mg par comprimés.

## **Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux**

---

### **2.2 Contrôle microbiologique de DIOVEINE 300 mg (produit fini)**

Pour les tests microbiologiques de stabilité de produit fini DIOVEINE 300 mg, cinq 05 boites ont été prélevées au hasard et à différents niveaux de production.

#### **❖ Préparation de l'échantillon**

Déblister aseptiquement 10 comprimé l'équivalent de 25 g de DIOVEINE 300mg), dans 100 ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium stérile TSE (ph=7.0).

Mettre au bain marie à 40°C pour faciliter la dissolution da produit et mélanger soigneusement au vertex de temps à autre.

#### **❖ Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux (DGAT)**

**-Norme:** Pas plus de  $10^3$  UFC

**-Milieu de culture:** TSA

**-Nombre de boites:** Deux boites+ Une boite de témoin négatif

**-Technique d'ensemencement:** En profondeur

-Introduire dans chacune des deux boites 1 ml de l'échantillon préparé, ajouter 15- 20 ml milieu gélosé liquéfié et maintenu en surfusion à 45°C, Mélanger soigneusement les boites en effectuant des mouvements en forme de C et de 8.

**-Durée et temps d'incubation:** inverser les boites et incuber à 30-35°C médiane 33°C pendant 3-5 jour.

-Préparer un témoin négative

#### **❖ Dénombrement des levures et moisissure totaux(DLMT)**

## **Chapitre II : Méthode Analytiques et protocoles Expérimentaux**

---

**-Norme:** Pas plus de  $10^2$  UFC/g

**-Milieu de culture:** SDA

**-Nombre de boites:** Deux boites+ Une boite de témoin négatif

**-Technique d'ensemencement:** En profondeur

-Introduire dans chacune des deux boites 1ml de l'échantillon préparé, ajouter 15-20ml du milieu gélosé liquéfié et maintenu en surfusion  $45^{\circ}\text{C}$ , Mélanger soigneusement les boites en effectuant des mouvements en forme de C et de

**-Durée et temps d'incubation:** inverser les boites et incuber à  $20-25^{\circ}\text{C}$  médiane  $23^{\circ}\text{C}$  pendant 5-7 jours.

-Préparer un témoin négatif.

### **❖ Recherche Escherichia coli**

**-Norme:** Absence

**-Pré-incubation:**

Ensemencer 10 ml de l'échantillon dans 100ml du milieu liquide TSB, incuber à  $10-15^{\circ}\text{C}$  médiane  $13^{\circ}\text{C}$  pendant 18-24 heures. Sélection et subculture:

Transférer 1 ml du contenu dans 100ml de milieu liquide Mac Conkey, incubes  $42-44^{\circ}\text{C}$  médiane  $43^{\circ}\text{C}$  pendant 24-48hours.

Repiquer sur milieu gélosé Mac Conkey en incuber à  $30-35^{\circ}\text{C}$  médiane  $33^{\circ}\text{C}$  pendant 18- 72 heures

-Préparer un témoin négatif

## ***CHAPITRE III***

### ***Résultats et discussions***

## Chapitre III : Résultats et discussions

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

### III.1. Contrôle physico-chimiques des matières premières

Les résultats du contrôle physico-chimique de diosmine sont représentés dans le tableau III.1, ces résultats concernent :

**Tableau III.1** : Résultats du contrôle physico-chimique du principe actif.

Tests	Résultat	Norme	Etat
Aspect	poudre jaune claire, hygroscopique	poudre jaune claire, hygroscopique	Conforme
Solubilité	insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylsulfoxyde, insoluble dans l'éthanol	Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylsulfoxyde, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 %	Conforme
Identification : Spectrométrie d'absorption dans IR	Spectre d'essai est comparable au spectre de référence (SCR)	Spectre d'essai est correspond en position et ne intensité au spectre de référence (SCR)	Conforme
Point de fusion	274 °C	Entre 272°C et 282°C	Conforme
Centre sulfuriques	0.07%	Au maximum 0.2%	Conforme
pH	0.7	0.5- 2	Conforme

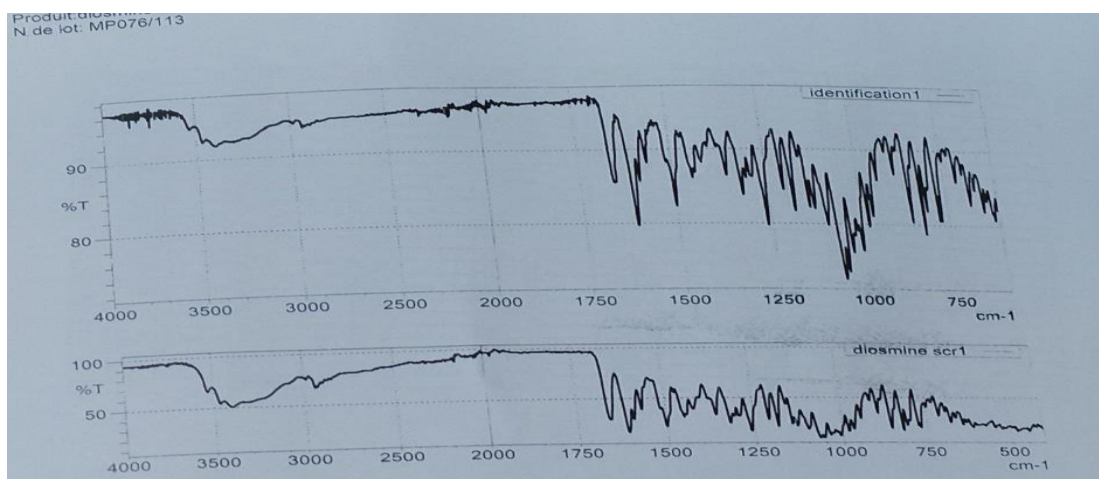
## Chapitre III : Résultats et discussions

Les résultats relatifs à l'aspect et à la solubilité de la diosmine corroborent avec les normes de la pharmacopée européenne. On n'a constaté que la diosmine étudiée se présente sous forme d'une poudre jaune claire. Pour la solubilité, on n'a constaté que la diosmine est insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylsulfoxyde, insoluble dans l'éthanol.

L'identification du principe actif a été réalisée grâce à une méthode spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge IR. La spectrophotométrie IR est une méthode conçue pour la vérification de l'identité des substances organiques non ionisées autres que les sels d'acides ou de bases organiques. Elle nécessite dans tous les cas d'utiliser une substance ou un spectre de référence. Le spectre de principe actif a été comparé avec leur spectre de substance chimique de référence. Le résultat obtenu montre que le spectre est superposable au spectre de référence. (Figure III.1).

Selon les spécifications décrites dans ces normes européennes, les résultats obtenus pour le PH, le point de fusion et le centre sulfurique est dans les normes.

Il ressort de notre étude que les résultats obtenus du contrôle physico-chimique de principe actif satisfont aux normes exigées par la pharmacopée européenne, ce qui traduit sa bonne qualité physico-chimique



**Figure III.1** : Les spectres IR de la diosmine (échantillon et standard).

## Chapitre III : Résultats et discussions

### III.1.1. Dosage

Tableau. III.2. Résultats de dosage

Aires	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Moyenne
Standard	30354478	30318116	30318116	30329721.67
Essai	31420465	31413713	31442153	31425443.67

$$Thydraté = \frac{Aire\ Ex}{Aire\ Tb} \times \frac{C(Tb)}{C\ Ex} \times T$$

$$Thydraté = \frac{31425443.67}{30329721.67} \times \frac{25.3/25}{25/25} \times 88.76$$

$$Thydraté = 93.07\%$$

- ❖ La quantité de diosmine hydratée dans le médicament est de **93.07%** cela indique une très bonne teneur en principe actif par rapport a la norme attendue (généralement autour de 90 -100)

$$TAnhydre = \frac{THydraté}{100 - teneur\ en\ eau} \times 100$$

$$TAnhydre = \frac{93.07}{100 - 4.11} \times 100$$

$$TAnhydre = 97.05\%$$

- ❖ La teneur en diosmine anhydre corrigée pour l'eau est **97.05%**, ce qui est excellent : cela signifie que le produit est conforme et très proche de la pureté théorique (habituellement supérieure à 95%, pour des matières actives pharmaceutiques)

- Le médicament testé contient une teneur conforme et de haute qualité en DIOSMINE, respectant les normes pharmaceutiques

## Chapitre III : Résultats et discussions

### III.2. Résultats d'analyse du produit fini

#### III.2.1. Aspect visuel

L'analyse visuelle de DIOVEINE comprimé indique que notre produit est de couleur rose, pelliculés et ronds.



**Figure III.2** : Caractéristiques visuelles du comprimé DIOVEINE 300mg

✓ Donc le produit à analyser est conforme

#### III.2.2. La masse moyenne :

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

**Tableau III.3** : résultats de l'essai d'uniformité de masse des doses.

N°de comprimé	La masse moyenne (mg)
01	443
02	443.4
03	439.8
04	444.8
05	428.5

## Chapitre III : Résultats et discussions

06	443.8
07	438.7
08	440.7
09	436.3
10	435.9
11	445.6
12	450.9
13	445.3
14	442.4
15	450.5
16	443.6
17	446.3
18	443
19	446.6
20	447.8

- ✓ Les résultats obtenus sont appartient à l'intervalle d'exigences [415.7-459.4] ; elles sont donc conformes aux normes.

### III.2.3. Uniformité de masse:

**Pour 18 comprimés :**

$$Mm=442.85 \text{ (mg)} \pm 5\%=22.14$$

$$2\text{comprimés} \neq [420.71 - 464.99]$$

**Pour 20 comprimés :**

## Chapitre III : Résultats et discussions

$$Mm = 442.85 \text{ (mg)} \pm 10 \% = 44.29$$

$$O_{\text{comprimé}} \in [398.56 - 487.14]$$

- Les 2 comprimés hors  $\pm 5 \%$  restent dans la limite de  $\pm 10 \%$
- Aucun comprimé ne dépasse  $\pm 10 \%$
- ✓ Donc, les comprimés de DIOVEINE 300 mg sont conformes à l'uniformité de masse. Cela indique une bonne reproductibilité du procédé de fabrication et une répartition homogène de la masse entre les unités.

### III.2.4. Le temps de désagrégation

- Le temps mesuré est de 6 minutes 34 secondes, ce qui est bien inférieur à la limite de 30 minutes.
- Ce résultat indique que le comprimé se désintègre correctement, permettant au principe actif de se libérer dans l'organisme dans un délai acceptable.
- Cela soutient une bonne biodisponibilité du médicament.

### III.2.5. Essai de dissolution

Ce test est réalisé sur 6 comprimés, les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau III.4** : Absorbances des échantillons d'essais et standard de DIOVEINE par UV-Visible

Echantillon	Absorbance	La moyenne des abs
Témoin	0.702	0.702
	0.699	
	0.707	
Essai	0.744	0.776
	0.780	
	0.772	
	0.828	

## Chapitre III : Résultats et discussions

	0.771	
	0.766	

Après l'application de la formule de calcul, on obtient le résultat suivant :

$$T = \frac{0.776}{0.702} \times \frac{60}{100} \times \frac{0.5}{20} \times \frac{1000}{1} \times \frac{20}{1} \times \frac{100}{300} \times 88.52$$

$$T = 96.39\%$$

- ✓ Les résultats obtenu est supérieure à 80% donc elles sont conformes aux normes, ce qu'indique une libération efficace du principe actif.

### III.2.6. Dosage de DIOVEINE:

Le dosage de la solution standard et essai se fait par HPLC. Les résultats de dosage sont présentés dans les figures

**Tableau III.5:** Aires chromatographiques des échantillons standard et essai de DIOVEINE et leurs moyennes

Echantillons	Aire	La moyenne des aires
<b>standard</b>	3270218	3252147 .66
	3249349	
	3236876	
<b>Essai</b>	3475503	3472154 .66
	3472510	
	3468451	

## Chapitre III : Résultats et discussions

---

Pour convertir les aires données par HPLC on applique la formule suivante :

$$C = \frac{SE \times PT \times MM}{ST \times PE} \times T$$
$$C = \frac{3472510 \times 25.6 \times 442.8}{3249349 \times 36.1} \times \frac{88.52}{100}$$

$$C = 296.797\text{mg}$$

❖ Le dosage obtenu est 296.797 mg de diosmine par comprimé. Le résultat est très proche de la valeur attendue, avec un écart de seulement ~1.07%, ce qui est parfaitement acceptable dans les normes pharmaceutiques (en général, une tolérance de ±5% est permise).

✓ Le comprimé testé contient une quantité de diosmine conforme à la spécification annoncée de 300 mg. Le dosage est validé.

### III.2.7. Contrôle microbiologique

L'analyse microbiologique de substances pharmaceutiques pour la fabrication de produits finaux sont prescrites par les pharmacopées des différents marchés. Elles doivent être effectuées par un laboratoire accrédité BPF. Dans ce cas le contrôle microbiologique est l'un des tests de stabilité qui a pour but d'assurer la régularité et la stabilité des produits, C'est tests doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues mauvaises conditions de fabrication.

L'analyse microbiologique de produit fini reflète sa pureté microbiologique affirmée par l'absence totale des bactéries totaux ainsi que l'absence d'Escherichia coli et levure et moisissures, ceci témoigne le respect des conditions de conservation au niveau du magasin de stockage

## Chapitre III : Résultats et discussions

Les résultats du contrôle microbiologique de produit fini DIOVEINE 300 mg sont récapitulés dans le (Tableau III.6)

**Tableau III.6** : Résultat d'analyse Microbiologique

Teste	Normes	Résultats
DGAT	$<10^3$ UFC/g	00 UFC/g
DMLT	$<10^2$ UFC/g	00 UFC/g
E coli	Absence	Absence

- ✓ A partir de ces résultats, il est clair que le médicament produit ne contient aucun germe pathogène dangereux. Les résultats de DGTA ainsi que ceux de DLMT sont bien conformes à la norme de la pharmacopée européenne

# **Conclusion Générale**

Avant la mise sur le marché d'un médicament, il est impératif d'effectuer des analyses physico-chimiques et microbiologiques pour assurer la qualité du produit qui sera administré aux patients. Par conséquent, les sociétés pharmaceutiques doivent prouver la validité des méthodes utilisées lors de ces vérifications et la pureté de leur produit, sans aucune contamination.

Cette étude est menée afin de s'assurer que le produit à examiner est conforme aux normes de la pharmacopée européenne et satisfait aux exigences de qualité stipulées dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Dans le contexte de notre recherche, les résultats des analyses de contrôle physico-chimique du produit fini DIOVEINE fabriqué par BIOGALENIC dans l'industrie pharmaceutique de Zighoud Youcef ont démontré l'efficacité du contrôle du médicament et sa conformité aux normes, ce qui atteste de la préparation de notre produit à être lancé sur le marché pharmaceutique.

Cette recherche a souligné l'importance de mettre en place des processus stricts de contrôle qualité dans le secteur pharmaceutique. Il est essentiel de poursuivre l'amélioration des techniques de contrôle qualité et de surveillance dans le but d'assurer la qualité et la sûreté des médicaments pour les patients.

## Références Bibliographiques

- [1]Lehmann, A., Hofsäss, M., & Dressman, J. (2018). Differences in drug quality between South Africa and Germany. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70(10), 1301-1314.
- [2]Aiache, J. M., Aiache, S., & Renoux, R. (2001). *Initiation à la connaissance du médicament* (Vol. 5). Masson.
- [3]Alache J. M., Beyssac E., Cardot J.M., Hoffart V. et Renoux R., 2008- Initiation à la connaissance du médicament. 5 Edition Elsevier Masson SAS., 413p
- [4]TORCHE S. Pharmacologie générale, chapitre introduction à la pharmacologie institutes sciences vétérinaires. Université de Constantine 1. Pp 8-13.
- [5]RAGUED, H., & GUERCH, A. (2019). Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés V alsartan/ Hydrochlorothiazide 80/ 12, 5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication. *Université de Saad Dahleb Blida*.
- [6]Le Hir, A. (1997). Pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. *Lyon Pharmaceutique*, 6(48), 332.
- [7]Vaubourdolle M., 2007- Médicaments. 3 éditions Wolters Kluwer SA. Tome 4, 855p.
- [8]Raiffaud, C. (2017). *Produits" bio": de quelle qualité parle-t-on?* Educagri éditions.
- [9]Bonnefoy, C. (2002). *Microbiologie et qualité dans les industries agroalimentaires*. Wolters Kluwer France.
- [10]Wehrlé, P. (2007). Pharmacie galénique formation et technologie pharmaceutique (1 ed) Maloine, France. Pp: 96.
- [11]Hulse, J. J. (2008). Développement durable: un avenir incertain. *Avons-nous oublié les leçons du passé*

- [12]Bonnet P.A. (2007), Contrôle de qualité des médicaments. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Saint-Denis, France
- [13]BERKANI Manel, G. A. (2022). Contrôle qualité physico-chimique de «SalbutamolSaidal® 2mg/5ml» sirop produit par du Groupe SAIDAL-2-Constantine.
- [14]ISO. (2012). The ISO survey of management system standard certifications.
- [15]ISO 9001:2008. Les exigences du système de management de la qualité. 4ème édition
- [16]ISO 9000:2000. Systèmes de management de la qualité Principes essentiels et vocabulaire
- [17]WHO, "Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and Related Materials, Good Manufacturing Practices and Inspection." World Health Organization Geneva, 1996.
- [18]Stellman, J. M. (2000). *Encyclopédie de sécurité et de santé au travail* (Vol. 2). International Labour Organization.
- [19] Kouonang Komguez, S. (2005). Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisine (Arthemether; artesunate; dihydroartémisinine) laboratoire national de santé.
- [20]Klusiewicz, P., & Fonteneau, J. M. (2008). *Travaux pratiques de préparation et de conditionnement des médicaments*. Porphyre, Wolters Kluwer France.
- [21]Servant, L., Le Bourdon, G., & Buffeteau, T. (2011). Comprendre la spectroscopie infrarouge: principes et mise en oeuvre. *Photoniques*, (53), 68-73.
- [22]Bouabdellah, A., Saidi, M (2017). Validation du médicament venlafaxine par la méthode d'analyse UV visible par des calculs statistiques. Mémoire, Université M'hamed Bougara-Boumerdes, Algérie)
- [23](Pharmacopée Européenne. (2014). Textes généraux et analyse statistique des résultats des dosages et essais biologiques. Conseil de l'Europe.)