

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Sétif 1, Ferhat ABBAS
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة ، سطيف 1 ، فرحات عباس
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE

MEMOIRE

N° _____ /SNV/2025

Présenté par

LAOUAREM MOHAMED ABDERRAHIM

ATTALLAH ISLAM

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Biochimie

Spécialité : Biochimie Appliquée

THEME

Fabrication et contrôle qualité physico-chimique et microbiologique d'un
comprimé générique anti-hémorragique "OPTISYLATE 250 mg"

Soutenue publiquement le : 30 / 06 / 2025

DEVANT LE JURY :

PRESIDENTE :	Dr. KADA Seoussen	MCB	UFA Sétif 1
PROMOTRICE :	Dr. HOUCHI Selma	MCA	UFA Sétif 1
EXAMINATRICE :	Dr. BENBRINIS Soumia	MCB	UFA Sétif 1

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE APPLIQUEE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2024/2025

Remerciement

*Avant tout, nous remercions notre créateur **Allah**, Grand et Miséricordieux, le tout puissant pour le courage et la force qu'il nous a donnés pour surmonter tous les obstacles et réaliser ce travail.*

*Nous tenons à témoigner notre gratitude et remerciements à Madame «**Dr. HOUCHI Selma**» maitre de conférences à la faculté SNV à l'université Farhat Abbas-Sétif-1, encadrante de cette mémoire de fin d'études, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à parfaire notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

Nous souhaiterons remercier l'ensemble de membres de jury pour avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury et d'examiner notre travail.

- « **Dr. KADA Seoussen** » Présidente de jury.
- « **Dr. BENBRINIS Soumia** » examinatrice.

*Nous adressons nos sincères remerciements à tout le personnel du **Laboratoire OPTIPHARM**, qui nous a donné la chance de faire un stage chez lui. Evidemment un grand merci pour l'équipe du laboratoire de contrôle de qualité spécialement pour les analystes leurs nom qui nous expliqué et détaillé les différents sujets et points aborder, pendant toute la période de stage.*

*Nous voudrions remercier Monsieur « **Dr. Ragheb Abdelhafid Benloucif**» directeur technique des laboratoires OPTIPHARM, pour son accueil et son aide
Enfin, nous remercions chaleureusement tous nos enseignants, de l'école primaire à aujourd'hui, qui nous guident sur ce chemin honorable.*

Dédicace

Louange à Dieu, par la grâce duquel j'ai atteint ce niveau d'éducation.

Toute belle patience a une fin plus belle, et tout sacrifice fatigant une grande victoire. C'est ce que la vie m'a appris. La joie du succès vient après avoir surmonté les difficultés et les pressions. Telle est la nature de la vie.

Je dédie avant tout ce succès à mes chers parents. Tous les mots de remerciement et d'éloges ne suffisent pas à exprimer ma reconnaissance pour ce que vous avez fait pour moi. Vous avez travaillé dur avec moi, m'avez soutenu et encouragé, et avez tout fait pour que je puisse réussir et me réjouir. Je suis vraiment honoré d'avoir des parents comme vous. Vous êtes la plus belle chose dans ma vie. Je dédie ce succès à mes honorables frère et sœur, Dine et Takoua. Ils ont été ma source d'énergie et sont ceux qui ont contribué à mon excellence grâce à leur confiance.

Je remercie tous les membres de ma famille, en particulier mon cousin Mohamed, mon oncle Elias et mes deux cousins, Bachir. J'exprime ma plus profonde gratitude à mon oncle et second père, Bachir. Je remercie mes grands-parents, que Dieu ait pitié de mon défunt grand-père (mon grand-père Razqi). Je remercie mes tantes et tous leurs enfants, mes oncles, ma chère tante et ses enfants.

Je remercie tous ceux qui m'ont soutenu, par leurs paroles et leurs actes, parmi mes collègues, amis et enseignants, tout au long de mon parcours scolaire, de l'école primaire à aujourd'hui, en particulier mes amis Ramy Rachi, Abdel Rahman Gatouchi, Abdel Rahman Gellati, Raid Messad, Amin Attik, Youcef Arab, Alaa Eddine Al Zaidi, Wael Imad Eddine Bouhrizi, Mustafa Darwich, Radouane, Khair Eddine, Akram, Naim, Abdel Rezzak et Aziz et Anis.

Je tiens à remercier mes amis proches Mohsen, Issam et Hamza pour tout le bien qu'ils m'ont apporté. Je voudrais exprimer ma plus profonde gratitude et ma fierté à mon directeur de mémoire de fin d'études, l'honorable Dr. Houchi Selma, et à mon cher frère et collègue (Laourem Mohamed Abderrahim), qui m'ont soutenu et m'ont été d'un grand secours dans tout ce que j'ai fait pour rédiger notre mémoire de fin d'études.

ATTALLAH ISLAM

Dédicace

Avant tout, je remercie DIEU le tout puissant de m'avoir donné la santé, la force, la patience et le courage et m'a permis d'exploiter les moyens disponibles afin d'accomplir ce modeste travail.

الحمد لله

Je dédie ce modeste travail aux êtres qui me sont les plus chers, je cite :

À mes chères parent aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler ; merci d'avoir été toujours là pour moi et de m'avoir soutenus et de m'encourager toutes ces années que dieu vous procure une bonne santé et une longue vie.

إن شاء الله

À Ma soeur Afaf et à mes frères Aymen et Ibrahim vous êtes et vous serez toujours une lumière et un sourire dans ma vie.

À mes chers amis, Slimani Oussama et Zouaghi Ibrahim, je souhaite que l'amitié que nous a réunie au paravent reviendra dans un avenir proche.

À mes amis qui sont toujours là à mes côtés pour m'aider et m'encourager : Sofiane Guettaf , Mohamed Boudebouza, Oualid Daili, Ines Dahoua, Ines Griche, Nedjmeddine Frahta.

À mon ami et compagnon de voyage, le professeur Abd el Moneim Mohamed El Shami. Au plaisir de nous revoir bientôt.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers l'honorable Dr. Houchi Selma, pour son soutien et ses conseils éclairés tout au long de ce travail.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers mon cher ami et collègue (Attallah Islam) qui m'a accompagné et soutenu dans toutes les étapes de la rédaction de notre mémoire de fin d'études..

Je remercie également l'ensemble de mes enseignants pour leurs précieux enseignements. ainsi que tous mes collègues qui m'ont aidé dans la fac chaque un par son nom et un grand merci à tous ceux qui m'ont aidé à accomplir ce travail.

LAOUAREM MOHAMED ABDERRAHIM

ملخص

تتناول هذه الدراسة تصنيع واختبارات الجودة لدواء أوبتيسيلات 250 ملغ، وهو دواء مضاد للزيف يُؤخذ عن طريق الفم على شكل أقراص مغلّفة والذي تم إنتاجه في قسم تصنيع الأشكال الجافة بمخبر SARL OPTIPHARM الواقع في قجال. والهدف هو التحقق مما إذا كان المنتج النهائي يطابق معايير نموذج الأدوية الأوروبي. تم إجراء الفحوصات الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية في مخبر مراقبة الجودة التابع للمؤسسة. أظهرت النتائج الفيزيائية أن الأقراص بيضاء، مغلّفة، مستديرة، ذات وجهين محدبين و سطح أملس وخالٍ من العيوب المرئية. أظهر اختبار تجانس الكتلة متوسط كتلة قدره 324.73 ملغ، وهو ضمن الحدود المسموح بها. فيما أظهر اختبار الصلابة قوة متوسطة قدرها 88.01 نيوتن، بينما كشف اختبار الهشاشة عن فقدان في الكتلة بنسبة 0.36% فقط، وهو أقل بكثير من الحد الأقصى المسموح به البالغ 1%. أظهرت شرائط التغليف (البلاستر) إحكاماً مثالياً دون أي تسرب، مما يدل على جودة الإغلاق الضرورية لحماية الدواء من العوامل الخارجية كالرطوبة. أعطت اختبارات تفاوت الكتلة وتجانس المحتوى متوسط تركيز بلغ 102.66% وقيمة قبول (VA) بلغت 4.68، وهي أقل من الحد المسموح به (15) حسب دستور الأدوية الأوروبي في المستوى الأول، مما يدل على أن الأقراص متجانسة في المادة الفعالة. أكدت التحاليل الكيميائية جودة المنتج. أظهر اختبار التحلل نسبة تحرير لمادة Etamsylate بلغت 105.92%، وأكد اختبار التركيز وجود تركيز بلغ 102.66%. أما اختبار التعريف فقد أعطى امتصاصية نوعية بلغت 150.3 لتر·غرام⁻¹·سم⁻¹، وهي تطابق القيمة المتوقعة. تم تحليل المواد الشبيهة بطريقة HPLC دون تجاوز الحدود المسموحة. من الناحية الميكروبيولوجية، تحتوي الأقراص المختبرة على 3 وحدات مكوّنة للمستعمرات لكل غرام فقط من الجراثيم الهوائية الكلية، دون وجود أي خمائر أو فطريات، وجاء اختبار الإشيليشيا كولي القولونية سلبياً. وفي الختام، تُظهر النتائج أن دواء أوبتيسيلات 250 ملغ يتوافق مع متطلبات الجودة لدستور الأدوية الأوروبي. فهو يوفي بالمعايير المتوقعة من حيث الجوانب الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية، ويمكن تداوله في السوق بأمان.

الكلمات المفتاحية: إيتامسيليات، أوبتيسيلات 250 ملغ ، OPTIPHARM ، HPLC ، دستور الأدوية الأوروبي، الفحوصات الفيزيائية والكيميائية، الفحص الميكروبيولوجي

Résumé

Ce travail porte sur la fabrication et les tests de qualité du médicament Optisylate 250 mg, un antihémorragique oral sous forme de comprimé pelliculé. Il a été produit dans le service de fabrication des formes sèches du laboratoire SARL OPTIPHARM situé à Guidjel. L'objectif est de vérifier si le produit fini respecte les normes de la Pharmacopée Européenne. Les contrôles physico-chimiques et microbiologiques ont été réalisés au sein du laboratoire de contrôle qualité de l'entreprise. Les résultats physiques ont montré que les comprimés sont de couleur blanche, enrobés, ronds, biconvexes, avec des surfaces lisses et sans défauts visibles. Le test d'uniformité de masse a donné une masse moyenne de 324,73 mg, ce qui respecte les limites fixées. Le test de dureté a permis de déterminer une force moyenne de 88,01 N, tandis que le test de friabilité a révélé une perte de masse de 0,36 % seulement, ce qui reste bien en dessous de la limite maximale autorisée 1 %. Les blisters ont montré une étanchéité parfaite, sans aucune fuite, ce qui prouve un scellage de qualité essentiel pour protéger le médicament contre l'humidité et les agressions extérieures. Les essais de variation de masse et d'uniformité de dosage ont donné une teneur moyenne de 102,66 %, avec une valeur d'acceptation (VA) de 4,68, ce qui est inférieur à la limite de 15 fixées par la Pharmacopée Européenne au niveau 1, cela indique que les comprimés sont homogènes en principe actif. Les analyses chimiques ont confirmé la qualité du produit. Le test de dissolution a montré un pourcentage moyen d'étamsylate libéré de 105,92 %, et le dosage a confirmé une teneur de 102,66 %. L'identification a donné une absorbance spécifique de $150,3 \text{ l} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, ce qui correspond à la valeur attendue pour l'étamsylate. Les substances apparentées ont été analysées par la méthode HPLC, sans dépasser les limites autorisées. Du point de vue microbiologique, les comprimés contiennent seulement 3 unités formant colonie par gramme (UFC/g) de germes aérobies totaux. Aucune levure ni moisissure n'a été détectée, et le test de recherche d'*Escherichia coli* s'est révélé négatif. En conclusion, l'ensemble des résultats obtenus montre que le médicament Optisylate 250 mg est conforme aux exigences de qualité de la Pharmacopée Européenne. Il répond aux critères attendus sur le plan physique, chimique et microbiologique, et peut donc être mis sur le marché en toute sécurité.

Mots clés : contrôles physico-chimiques, contrôle microbiologique. Etamsylate, HPLC, Optisylate 250 mg, OPTIPHARM, pharmacopée européenne.

Abstract

This study focuses on the manufacturing and quality testing of Optisylate 250 mg, an oral anti-hemorrhagic medication in the form of a film-coated tablet. It was produced in the solid dosage form production unit of the SARL OPTIPHARM laboratory, located in Guidjel, with the aim of verifying whether the finished product complies with the standards of the European Pharmacopoeia. Physico-chemical and microbiological tests were carried out in the company's quality control laboratory. Physical examination showed that the tablets are white, film-coated, round, biconvex, with smooth surfaces on both sides and free of visible defects. The uniformity of mass test gave an average tablet weight of 324.73 mg, which falls within the accepted range. The hardness test indicated an average breaking force of 88.01 N, while the friability test showed a weight loss of only 0.36 %, which is well below the maximum allowed limit of 1 %. The blisters demonstrated perfect sealing with no leakage, indicating high-quality packaging that protects the product from moisture and external aggressions. The mass variation and content uniformity tests revealed an average active ingredient content of 102.66 %, with an acceptance value (AV) of 4.68, which is below the limit of 15 set by the European Pharmacopoeia at level 1. This means that the tablets are consistent in their active substance content. Chemical analyses confirmed the product's quality. The dissolution test showed an average percentage of 105.92 % of etamsylate released, and the assay confirmed a content of 102.66 %. The identification test gave a specific absorbance of $150.3 \text{ l} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, consistent with the expected value for etamsylate. Related substances were tested by HPLC and remained within acceptable limits. From a microbiological test, the tablets contained only 3 colony-forming units per gram (CFU/g) of aerobic bacteria. No yeasts or molds were detected, and the test for *Escherichia coli* was negative. In conclusion, all the results indicate that Optisylate 250 mg complies with the quality standards of the European Pharmacopoeia. It meets the physical, chemical, and microbiological requirements and is therefore safe to be placed on the market.

Keywords: European Pharmacopoeia, HPLC, microbiological controls, OPTIPHARM, Optisylate 250 mg, physico-chemical controls.

Liste des matières

Remerciement

Dédicace

ملخص

Résumé

Abstract

Liste des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction Générale **01**

Chapitre 01 : Généralités sur les médicaments

I. Présentation de l'entreprise « OPTIPHARM » 03

I.1. Historique 03

I.2. Organisation 03

I.2.1. Laboratoire de contrôle de qualité 03

I.2.2. Espaces de stockage 04

I.2.3. Service de production 05

II. Médicament 05

II.1. Définition 05

II.2. Composition 05

II.2.1. Principe actif 05

II.2.2. Excipient 05

II.3. Origine 06

II.3.1. Végétale 06

II.3.2. Animale 07

II.3.3. Microbiologique 07

II.3.4. Synthétique 07

II.3.5. Biotechnologique : 07

II.3.6. Minérale 08

II.4. Type 08

II.4.1. Princeps « original » 08

II.4.2. Générique 08

II.5. Formes pharmaceutiques 08

II.6. Voies d'administration 09

II.6.1. Voie générale 09

II.6.2. Voie locale 10

II.7. Dénomination des médicaments 10

II.7.1. Nom chimique 10

II.7.2. Dénomination commune internationale DCI 10

II.7.3. Nom commerciale 10

Chapitre 02 : Procédés de fabrication et contrôle qualité des comprimés

I. Assurance qualité 11

I.1. Définition 11

I.2. Contrôle de qualité 11

I.2.1. Définition 11

I.2.2. Types	11
I.2.2.1. Physico-chimique	11
I.2.2.2. Microbiologique	11
I.3. Bonnes pratiques de fabrication	12
II. Forme pharmaceutique « Comprimés »	12
II.1. Comprimés enrobés	12
II.1.1. Enrobage	12
II.2. Comprimés non enrobés	12
II.3. Conditionnement	13
II.3.1. Conditionnement primaire	13
II.3.2. Conditionnement secondaire	13
III. Pharmacopée européenne	13
IV. Autorisation de la mise sur le marché (AMM)	14

Chapitre 03 : Présentation de la maladie et du médicament

I. Hémorragie	15
II. Optisylate 250 mg	15
III. Etamsylate	16
III.1. Définition	16
III.2. Pharmacologie	16
III.2.1. Pharmacocinétique	17
III.2.1.1. Absorption et distribution	17
III.2.1.2. Métabolisme	17
III.2.1.3. Elimination	17
III.2.2. Pharmacodynamique	17

Partie expérimentale

Chapitre 01 : matériels et méthodes

I. Procédé de fabrication	19
I.1. Pesée et Préparation du mélange	19
I.2. Compression	19
I.3. Pelliculage	20
I.3.1. Préparation de la solution de pelliculage	20
I.3.2. Réglage et déroulement du pelliculage	20
I.3.3. Nettoyage de l'équipement	21
I.4. Conditionnement	21
I.4.1. Primaire	21
I.4.1.1. Blistérisation des comprimés	22
I.4.1.3. Déroulement du procédé	22
I.4.1.3. Marquage et contrôle final	23
I.4.2. Secondaire	23
II. Contrôle qualité	24
II.1. Contrôle organoleptique	24
II.2. Contrôle physicochimique	24
II.2.1. Contrôle physique	24
II.2.1.1. Uniformité de masse	24
II.2.1.2. Dureté	24
II.2.1.3. Friabilité	25
II.2.1.4. Etanchéité	26
II.2.1.5. Variation de masse et uniformité des unités de dosage	26

II.2.2. Contrôle Chimique	28
II.2.2.1. Dissolution	28
II.2.2.2. Dosage	28
II.2.2.3. Identification	29
II.2.2.4. Substances apparentées	30
II.3. Contrôle microbiologique	32
II.3.1 Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)	33
II.3.2 Dénombrement de moisissures et de levures totaux (DMLT)	33
II. 3.3. Recherche des germes spécifiés « <i>Escherichia coli</i> »	34
II.4. Contrôle en cours de fabrication (In Process Control = IPC)	34
II.5. Contrôle de la bio-contamination	34

Chapitre 02 : Résultats et discussions

I. Procédé de fabrication	36
II. Contrôle qualité	38
II.1. Contrôle organoleptique	38
II.2. Contrôle physicochimique	38
II.2.1. Physique	38
II.2.1.1. Uniformité de masse	38
II.2.1.2. Dureté	39
II.2.1.3. Friabilité	40
II.2.1.4. Etanchéité	40
II.2.1.5. Variation de masse et uniformité des unités de dosage	41
II.2.2. Chimique	42
II.2.2.1. Dissolution	42
II.2.2.2. Dosage	42
II.2.2.3. Identification	42
II.2.2.4. Substances apparentées	43
II.3. Contrôle microbiologique	45
Conclusion	46
Références	47
Annexes	49