

République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou
Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département des Sciences alimentaires



Mémoire de fin d'études



En vue d'obtention du Diplôme Master
Filière : Sciences Alimentaires.

Spécialité : Sécurité Agroalimentaire et Assurance Qualité.

Thème

*Mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication
(BPF) sur la ligne de production de complément
alimentaire GENERICLAB Alger*

Réalisé par :

M^{me} MOUHLEB Farida

Devant les membres de jury

M^{me} Lammi sarah

MCB-UMMTO

Présidente

M^r Amrouche Tahar

MCB-UMMTO

Encadreur

M^{me} Benmalem Remane Yakout

MCB-UMMTO

Examinatrice

Promotion : 2024/2025

Remerciements

Je tiens en premier à remercier le Dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé, le courage et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements à Mr AMROUCHE .T pour son encadrement exceptionnel, son aide, sa rigueur, sa patience et sa disponibilité durant la période de préparation de ce travail.

Mes vifs remerciements vont également aux membres de jury :

Mme Lammi Sarah de m'avoir fait l'honneur de présider le jury.

M^{me} Benmalem Yakout d'avoir accepté examiner mon travail..

Mes remerciements s'adressent aussi à :

Mme REGUIEG Hinda, BENAMARA Hassiba et ,IOUAZ Bilal de m'avoir donné l'accès à leurs laboratoires de recherches chez GENERIC Lab.

Que tout le personnel de laboratoire d'analyses physico-chimiques soit remercié pour son aide.

De même, nous remercions tout le personnel de l'unité GENERIC LAB d'e Alger pour leur accueil et leur esprit d'équipe.

Enfin, je remercie ma famille, ma belle-famille, mes amis (es), mes enseignants que j'ai eus depuis ma scolarisation jusqu'à ce jour, et toute personne qui a contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail ...

*A la mémoire de mes chère **parents** disparue trop tôt. J'espère que dans le monde ou ils reposent, ils pourront percevoir ce modeste geste comme une manifestation sincère de gratitude de la part de leur fille, qui n'a jamais cessé de prié pour leur repos de leurs âmes. Puissent les bénédictions du Tout-Puissant l'enveloppe de les envelopper de sa miséricorde infinie.*

*A mes très chères **sœurs** et mes chers **frères**, ainsi que leurs enfants, Pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de la réalisation de ce travail. Merci d'être toujours là pour moi.*

*A mon **mari** ainsi que **ma fille**.*

Pour votre présence, votre aide, vos encouragements, votre patience

A ma belle-famille et à toute ma famille.

A tous mes amis

Farida

Résumé

Le présent mémoire porte sur l'étude des bonnes pratiques de fabrication (BPF) au sein de la ligne de production des compléments alimentaires niveau de GENERICLAB production d'Alger, avec un accent particulier sur l'assurance qualité et la sécurité sanitaire.

Les compléments alimentaires jouent un rôle croissant dans le maintien de la santé, mais leur sécurité dépend directement du respect des normes de fabrication et de contrôle.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la conformité aux BPF du processus de fabrication de DOLPINA Neuro, et le contrôle qualité du Complément alimentaire, au niveau de GENERICLAB production d'Alger. La qualité du produit parapharmaceutique est assurée par un contrôle au cours de toute la chaîne de production, en l'occurrence :

Contrôle des matières premières (substance (s) active (s)), Contrôle in-process des produits semi-finis, Contrôle du produit fini.

Dans notre méthodologie, nous avons utilisés une variété de tests décrites par la Pharmacopée Européenne, pour démontrer que le complément alimentaire est conforme. Notre étude nous a permis de confirmer que le complément alimentaire DOLPINA Neuro produit à l'unité GENERICLAB est considéré comme complément alimentaire de bonne qualité.

Mot clés : bonnes pratique de fabrication (BPF), contrôle qualité, DOLPINA Neuro, Contrôle Physico-chimiques et microbiologique, conformités.

Liste des abréviations

Abréviations	Signification
AMM	Autorisation de Mise sur Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPF	Bonne Pratique de Fabrication
BPL	Bonne pratique de laboratoire
C	Conforme
CQ	Contrôle de Qualité
CSP	Code de la Santé Publique
DDF	Date de Fabrication
DDP	Date de Péréemption
Ech	Echantillon
Exp	Excipient
FAO	Organisation pour l'alimentation et l'agriculture.
FDA	Food and Drug Administration
DGAT	dénombrement des germes aérobies totaux
DLMT	dénombrement des levures et des moisissures totales
GMP	Good manufacturing practices
GS1	Abréviation anglaise de Global System of Standards 1 Système universel d'identification de produits
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
I.N.A.P.I	Institut National Algérien de la Propriété Industrielle
IPC	In Process Contrôle
ISO	Organisation internationale de normalisation
LNCPP	Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques
MP	Matière Première
NC	Non Conforme

N°DE	Numéro d'enregistrement
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PE	Pharmacopée européenne
RPM	Rotation par minutes
SARL	Société à responsabilité limitée
SAB	Milieu gélosé Sabouraud Dextrosé
Std	Standard
TSA	Milieu gélosé au péptone de caséine et de soja
TSB	Milieu liquide au péptone de caséine et de soja
PCA	Milieu Plate count Agar
PA	Principe Actif.
PH	Potentiel hydrogène
PPA	Parité du pouvoir d'achat
PVDC	Chlorure de Polyvinylidène .

Liste des figures

N° Figure	N° Figure	N° Page
01	Les formes vitaminiques de la vitamine B6	10
02	Structure de l'acide folique	12
03	Réduction de l'acide folique.	13
04	Les gélules et les capsules	15
05	compléments alimentaires sous forme de poudre	15
06	Le sirop	16
07	Les ampoules	16
08	Les gummies	17
09	Les parts du marché des compléments alimentaires	18
10	Diagramme d'Ishikawa	24
11	Photo d'une boîte de DOLPINA Neuro.	31
12	Fusiomètre.	35
13	Mélangeur	39
14	La géluleuse	40
15	Dépoussiéreur	40
16	La Chaîne de conditionnement primaire	43
17	Dessiccateur	44
18	L'opération de conditionnement secondaire	44
19	Spectre infrarouge du principe actif de la vitamine B6	54
20	Spectre infrarouge du principe actif de la vitamine B6 SCR.	55
21	dénombrement des germes aérobies totaux	64
22	dénombrement des levures et des moisissures total	64

Liste des tableaux

N° Tableau	Titre	N° Page
01	Substances nutritionnelles autorisées en compléments alimentaires	05
02	Doses journalières maximales en vitamines et minéraux autorisées dans la fabrication des compléments alimentaires	07
03	Comparaison CA/médicament.	08
04	Informations physico-chimiques	09
05	Les propriétés de pyridoxine	11
06	Propriétés physico chimiques de l'acide folique	13
07	L'échelle exprimant la solubilité d'une substance	53
08	les réactifs utilisés	55
09	Les résultats de contrôle physico chimique de perte à la dessiccation.	57
10	Résultats des valeurs de poids net brut et uniformité de la masse, désintégration, la taille et la longueur de la gélule	58
11	Résultat du poids net brute des 10 gélules	60
12	Paramètres réglés dans la production de DOLPINA NEURO.	61
13	Résultats du contrôle de l'apparence de DOLPINA Neuro	62
14	Les résultats de contrôle physico chimique de perte à la dessiccation	63
15	Les résultats du contrôle microbiologique de DOLPINA Neuro	65

Sommaire

Sommaire

Remerciements

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale	01
------------------------------------	-----------

Chapitre I : Généralités sur les compléments alimentaires

I.1. Compléments alimentaires :	04
I.1.1. Définition des compléments alimentaires :	04
I.1.2. Intérêt des compléments alimentaires :	04
I.1.3. Composition :	04
I.1.4. Réglementation :	05
I.1.5. Différences entre un complément alimentaire et un médicament :	08
I.2. Compléments alimentaires mixtes :	08
I.2.1 Oxyde de magnésium :	08
I.2.1.1. Définition :	08
I.2.1.2. Propriétés de l'oxyde de magnésium :	09
I.2.1.3. Rôle physiologique de l'oxyde de Mg :	10
I.2.2. Vitamine B6 :	10
I.2.2.1. Définition :	10

I.2.2.2. Propriétés physico chimiques :	11
I.2.2.3. Rôle physiologique de la vitamine B6 :	11
I.2.2.4. Pharmacocinétique de la pyridoxine :	12
I.2.3. Vitamine B9 :	12
I.2.3.1. Définition :	12
I.2.3.2. Propriétés physico-chimique de la vitamine B9 :	13
I.2.3.3. Rôle physiologique :	14
I.2.3.4. Pharmacocinétique de l'acide folique	14
I.3. Formes de complément alimentaires	14
I.3.1. Gélules et capsules	14
I.3.2. Poudres	15
I.3.3. Sirop	15
I.3.4. Ampoules	16
I.3.5. Gummies	16
I.4. Marché des compléments alimentaires	17
I.5. Réseaux de distribution	17

Chapitre II : Etapes de mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication

II.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)	20
II.1.1. Les neuf chapitres des BPF	20
I.1.1. 1. Chapitre 1: Système qualité pharmaceutique	20
II.1.1. 2. Chapitre 2: Personnel	20
II.1.1.3. Chapitre 3 : Locaux et matériel	21

II.1.1. 4. Chapitre 4: Documentation.....	21
II.1.1. 5. Chapitre 5 : Production.....	21
II.1.1. 6. Chapitre 6: Contrôle de la qualité.....	21
II.1.1. 7. Chapitre 7: Activités externalisées	22
II.1.1. 8. Chapitre 8: Réclamations et rappels des compléments alimentaires	22
II.1.1. 9. Chapitre 9:Auto-Inspection	22
II.1.2. Grands principes des BPF.....	22
II.1.3. Diagramme d’Ishikawa et les 5 M.....	23
II.2. Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)	24
II.3. Normes de qualité.....	24
II.3.1. Pharmacopée européenne	24
II.4. Contrôle de Qualité.....	25
II.4.1. Définition de Contrôle	25
II.4.2. Définition de la qualité	25
II.4.3. Contrôle de Qualité.....	25
II.4.4. Qualité dans l’industrie pharmaceutique	25
II.4.5.1. Contrôle de qualité d’un complément alimentaire	26

Partie pratique

Chapitre III : Matériels et méthodes

Problématique

Présentation de l’organisme d’accueil	28
III.1. Présentation du complément alimentaire sélectionné dans l’étude.....	31

III.2. Questionnaire	32
III. 3. Niveaux du contrôle de qualité.....	34
II. 3. 1. Contrôle de qualité des matières premières	34
III. 3. 1. 1. Échantillonnage	34
III. 3. 1. 2. Contrôle de qualité du PYRIDOXINE vitamine B6	34
III.4. Les contrôles de qualité en cours de fabrication du DOLPINA NEURO «Contrôle in-process ou IPC »	38
III.4. 1. Pesée.....	38
III.4.1.1 Vérification et vide de ligne centrale de la pesée	38
III. 4. 2. Tamisage	38
III.4. 3. Mélange	39
III.4.4. Mise en gélule	39
III.5. Le Conditionnement	42
1. Conditionnement primaire.....	43
1.1. IPC dans le conditionnement primaire	43
2. Conditionnement Secondaire.....	44
2.1. Vide de ligne de conditionnement secondaire.....	44
2.2 Test de conditionnement secondaire	44
III.6. Contrôle de qualité du produit fini : DOLPINA Neuro.....	45
III.6.1. Contrôle physico-chimique :	45
III.7. Contrôle Microbiologique Du Produit Fini : DOLPINA Neuro	46
III.7.1Prérequis :	46

Résultats et discussions

IV.RESULTATS ET DISCUSSION.....	51
IV.1 Application des BPF dans la production	51
IV.2Contrôle de qualité des matières premières	52
IV.2.1. Contrôle de qualité de Vitamine B6.....	52
IV.2.2 Résultat du test de la perte à la dessiccation (PAD)	57
IV.3.Les contrôles de qualité en cours de fabrication du DOLPINA Neuro	57
IV.3. 1 IPC de la mise en gélule	57
IV.2. 2. IPC de conditionnement.....	62
IV.3.Contrôle de qualité du produit fini.....	62
IV.3.1. Résultats du contrôle physico-chimique	62
IV.3.1. 1. Apparence	62
IV.3.1. 2. Perte à la dessiccation	63
IV.3.2. Résultats du contrôle microbiologique du produit fini : DOLPINA Neuro.....	63
Conclusion	67

Bibliographie

Annexes

Introduction général

L'industrie pharmaceutique est l'un des secteurs des activités les plus novateurs. Elle est composée d'entreprises qui mettent au point et fabriquent des produits médicamenteux et compléments alimentaires.

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières (MP) en produits finis (PF). Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des compléments alimentaires

Dans ce cadre, les établissements fabriquant et commercialisant des compléments alimentaires doivent se soumettre aux BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des compléments alimentaire et leur conformité aux spécifications comprises dans les dossiers d'enregistrement. Elles concernent les locaux, le matériel, le personnel, les matières et les méthodes de fabrication à tous les stades. **(D. Mozaffarian, I. Rosenberg, et R. Uauy ;2018)**

Cependant lors de la production, le complément alimentaire est exposé à des risques de contamination. Il s'agit de contamination chimique, microbiologique, physique, on parle aussi de contamination croisée lorsqu'elle est due à l'utilisation des mêmes équipements pour la production de lots de fabrication différents, ce qui représente un risque majeur pour les industries et les consommateurs.

Le nettoyage des équipements de fabrication occupe une position clé dans la lutte contre les risques de contamination et la validation des procédés de nettoyage consiste à démontrer de manière scientifique et documenté, l'efficacité et la reproductibilité de ce procédé. La validation permet de prouver que les différentes étapes du nettoyage permettent d'obtenir dans des conditions préétablies une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée. La validation de nettoyage est donc un outil de la maîtrise de la qualité car il contribue à garantir un produit de qualité sûr pour le patient. **(J. Valette;2015)**

Les textes réglementaires tels que les BPF et BPL exigent que les paramètres critiques des opérations de nettoyage soient contrôlés et validés. Ces paramètres critiques doivent être identifiés en utilisant les bonnes pratiques. Mais comment mettre en place et maintenir les bonnes pratiques de fabrication efficaces pour les compléments alimentaires ?

Ce travail a pour objet de suivre l'application des BPF et des outils de gestion de risque appliqué à la validation du processus de production pharmaceutique au sein de l'unité choisie.

Le manuscrit est structuré en deux parties :

- La première partie traite la réalisation des étapes de mise en œuvre des BPF
- La seconde partie est dédiée à la partie pratique du mémoire.

Chapitre I :

Généralités sur les compléments alimentaires



I.1. Compléments alimentaires :

I.1.1. Définition des compléments alimentaires :

Selon la FDA (Food and Drug administration):

Les compléments alimentaires sont des produits destinés à compléter le régime alimentaire et peuvent contenir un ou plusieurs des nutriments suivants : vitamines, minéraux, plantes, acides aminés, substances alimentaires utilisé par l'homme pour compléter le régime alimentaire en augmentant l'apport alimentaire total. (J. Valette ;2015)

I.1.2. Intérêt des compléments alimentaires :

Le but des compléments alimentaires est d'améliorer le bien-être, d'entretenir une bonne santé et non de guérir une maladie. Ils ont aussi un intérêt préventif, comme le montrent certaines études expérimentales.

En effet, une corrélation a été démontrée entre la consommation de compléments alimentaire et la diminution du risque d'infarctus. En outre, une diminution de 30% du risque de cancers a été observé chez les hommes. (Timothée six,2012)

I.1.3. Composition :

Les compléments alimentaires se composent d'une variété d'ingrédients, dont la nature et la qualité impactent la sécurité et l'efficacité du produit fini.

- **Les nutriments** : sont des vitamines et minéraux.
- **Les substances à but nutritionnel ou physiologique** : sont des substances possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exception des vitamines et minéraux et des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques.
- **Les plantes et les préparations à base de plantes** : sont des poudres, extraits végétaux, huiles essentielles.
- **Les additifs, les arômes et auxiliaire technologiques** : leur but est d'améliorer la conservation, réduire les phénomènes d'oxydation, renforcer leur gout, etc.....
- **Les autres ingrédients** dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle ou autorisé (sont d'ingrédients d'origine animale non purifiés).

Le tableau 1 : présente quelques exemples d'ingrédients entrant dans la composition des compléments alimentaires. (Pharmalliance ,2024)

Chapitre I : Généralités sur les compléments alimentaires

Tableau 1 : Substances nutritionnelles autorisées en compléments alimentaires
(Pharmalliance ,2024)

Vitamines	Vitamines hydrosolubles : thiamine, B2, niacine, B5, B6, B8, acide folique, B12, C. Vitamine liposoluble : A, D, E et K1.
Minéraux	Calcium, magnésium, fer, cuivre, iode, zinc, sodium, potassium, sélénium, chrome, phosphore, etc.
Acides amines	Glucosamine, créatine, carnitine, caféine.
Acides gras	oméga 3, huiles de poissons.
Plantes-extraits de plantes	Gingko, ginseng, ail, gingembre, valériane, guarana, etc.
Additifs, aromes et auxiliaire technologiques	Rouge de betterave, rouge de synthèse, etc.
Autres Ingrédients	La gelée royale, le cartilage de requin.

I.1.4. La réglementation :

La consommation de compléments alimentaires en Algérie a connu une augmentation marquée ces dernières années, avec plus de la moitié de la population algérienne les utilisant. Avec 95% des compléments consommé issus de l'importation. Mais malheureusement la réglementation algérienne reste à la traine en termes de lois qui cadrent la production, la commercialisation et la surveillance complète de ces suppléments, ce qui a donné lieu à l'émergence du chaos sur le marché.(S. Rabiai, B. A. Benyahia ,2018)

1993 : le début d'une réglementation pour les compléments alimentaires.

La France et l'union européenne progressivement émettent les textes qui vont définir et encadrer les compléments alimentaires dans le but de clarté et de sécurité des consommateurs.

- **1996** La première définition du CA en France (**décret n°96-307**)
- **2002** Harmonisation des règles de mise sur le marché des compléments alimentaires dans l'UE (**directive 2002/46/CE**).
- **2006** Transposition des règles de mise sur le marché des CA en droit français, cette dernière est plus stricte que la directive européenne (**décret n°2006/352** modifié par le **décret n°2011-329**).
- **2007** Harmonisation des règles d'emploi d'allégations pour les CA dans l'UE

Les évolutions réglementaires des compléments alimentaires

Des indications spécifiques doivent être mentionnées dans l'étiquetage des compléments alimentaires : (**I. Charai ;2022**)

- La composition en nutriments et substances
- La dose journalière recommandée.
- Un avertissement contre le dépassement de la dose.
- Une information déclarant que le complément alimentaire ne remplace pas un régime alimentaire varié.
- Un avertissement indiquant de tenir le produit hors de portée des jeunes enfants.

L'arrêté du 9 mai 2006, modifié par les arrêtés du 14 et 17 novembre 2006, détaille la liste des vitamines et minéraux autorisés dans la fabrication des compléments alimentaires.

L'arrêté fixe les doses journalières maximales pour les vitamines et les minéraux autorisés (Tableau 2).

Tableau 2 : Doses journalières maximales en vitamines et minéraux autorisées dans la

Chapitre I : Généralités sur les compléments alimentaires

fabrication des compléments alimentaires. (I. Charai ;2012)

<i>Doses journalières maximales</i>			
<i>Vitamines</i>	Doses	Minéraux	Doses
<i>Vitamine A</i>	800µg	Calcium	800mg
<i>Vitamine D</i>	5µg	Magnésium	300mg
<i>Vitamine E</i>	30mg	Fer	14mg
<i>Vitamine K</i>	25µg	Cuivre	2000µg
<i>Vitamine B1</i>	4,2mg	Iode	150µg
<i>Vitamine B2</i>	4,8mg	Zinc	15mg
<i>Acide pantothénique</i>	18mg	Manganèse	3,5mg
<i>Vitamine B6</i>	2mg	Potassium	80mg
<i>Acide folique</i>	200µg	Sélénium	50µg
<i>Vitamine B12</i>	3µg	Chrome	25µg
<i>Biotine</i>	450µg	Molybdène	150µg
<i>Vitamine C</i>	180mg	Fluor	0mg
		Phosphore	450mg

I.1.5. Différences entre un complément alimentaire et un médicament :

Le médicament est soumis à un régime juridique spécial et sa mise sur le marché dépend de conditions strictes, dans le but de protéger la santé publique. Si un industriel veut fabriquer un CA, il doit veiller à ce qu'il ne soit pas pris pour un médicament de par sa présentation ou sa fonction.

Chapitre I : Généralités sur les compléments alimentaires

Le médicament fait partie du monopole du pharmacien contrairement au complément alimentaire. Ainsi, il est possible de distinguer ces deux produits : **(Pharmalliance ;2024)**

Tableau 3 : Comparaison CA/médicament. **(Pharmalliance ;2024)**

	Médicament	Complément alimentaire
Objectifs	Soigner ou prévenir une maladie, une pathologie	Entretenir le bien-être
Cibles	Personnes malades ou susceptibles de l'être	Personnes en bonne santé, souhaitant le rester
Délivrances	Prescription médicale	Vente libre
Propriétés	Thérapeutiques	Nutritionnelles ou Physiologiques

I.2. Compléments alimentaires mixtes :

Les compléments alimentaires mixtes sont des produits qui combinent plusieurs nutriments tels que les vitamines, des minéraux, des acides aminés, des extraits de plantes, etc. pour offrir un soutien nutritionnel complet.

Exemples :

- ✚ Magnésium et vitamine B1+B6+B12.
- ✚ Acide ascorbique avec le zinc.
- ✚ Gingembre + vitamine B6....

I.2.1 Oxyde de magnésium :

I.2.1.1. Définition :

L'oxyde de magnésium (MgO), également connu sous le nom de magnésie brûlée ou simplement de magnésie, est un composé chimique inorganique. Il appartient au groupe des oxydes basiques.

L'oxyde de magnésium peut être produit par calcination (chauffage d'un composé chimique en dessous de son point de fusion pour provoquer une décomposition chimique partielle du carbonate de magnésium ou de l'hydroxyde de magnésium). Ce dernier est obtenu en traitant

Chapitre I : Généralités sur les compléments alimentaires

des solutions de chlorure de magnésium, généralement de l'eau de mer, avec de la chaux. La calcination à différentes températures produit de l'oxyde de magnésium dont la réactivité varie (Directive 2000/13)

I.2.1.2. Les propriétés de l'oxyde de magnésium :

Le tableau ci-dessous résume les différentes caractéristiques physico chimique de l'oxyde de magnésium (MgO).(Légifrance,2006 ; J. Sikorska,2024,)

Tableau 4 : Informations physico-chimiques (Légifrance,2006 ; J. Sikorska,2024,)

Nom selon IUPAC	Oxo magnesium
<i>Etat physique</i>	Poudre hygroscopique fine blanche inodore, qui se présente naturellement sous forme de périclase.
<i>Masse moléculaire</i>	40,3 g/mol
<i>Point d'ébullition et de fusion</i>	3600°C / 2800°C
<i>Densité relative</i>	3,6 g/cm ³ (eau=1)
<i>Solubilité dans l'eau</i>	Faible
<i>Ph</i>	10,3
<i>Dangers chimiques</i>	Réagit violemment avec les acides forts
<i>La teneur en magnésium</i>	Comprise entre 50 et 60% (élevée)
<i>Biodisponibilité</i>	Basse

I.2.1.3. Le rôle physiologique de l'oxyde de Mg :

L'oxyde de magnésium joue un rôle vital dans de nombreuses fonctions dans l'organisme, et il est sans danger lorsqu'il est utilisé à la bonne dose (Légifrance ;2006)

✚ Il contribue en générale au maintien d'une bonne santé.

✚ Antistress naturel.

- ✚ Améliore le fonctionnement du système nerveux et réduit les maux de tête.
- ✚ Il intervient dans la régulation des hormones, par la libération de la sérotonine.
- ✚ Il possède des effets positifs sur les troubles cardiaques et les syndromes prémenstruels.
- ✚ Il favorise le bon fonctionnement des muscles.
- ✚ Peut réduire le taux de sucre dans le sang chez les diabétiques.

I.2.2. Vitamine B6 :

I.2.2.1. Définition :

La vitamine B6, dénommé pyridoxine dans le contexte clinique, est une substance organique, hydrosoluble, non calorique, essentielle à notre métabolisme.

Elle regroupe trois substances voisines, le pyridoxal (PL), la pyridoxamine (PM) et la pyridoxine (PN), portant respectivement un groupe aldéhyde, aminométhyle et hydroxyméthyle. Ces trois formes vitaminiques sont phosphorylées respectivement en pyridoxal 5'-phosphate (PLP), de la pyridoxamine 5'- phosphate (PMP) et de la pyridoxine 5'-phosphate (PNP). C'est le PLP qui est la forme la plus active biologiquement. **(Robert B. Rucker, J. Zempleni ;2012)**

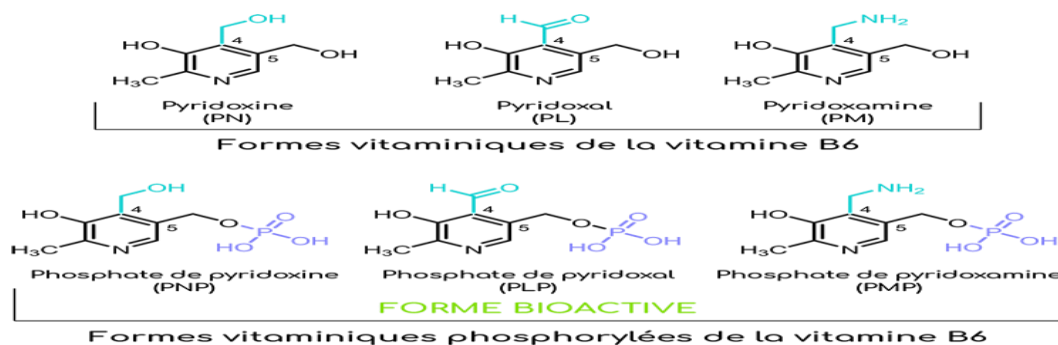


Figure 1: Les formes vitaminiques de la vitamine B6 **(Robert B. Rucker, J. Zempleni ;2012)**

I.2.2.2. Propriétés physico chimiques :

La vitamine B6 présente des caractéristiques physico chimiques remarquable qui en font un ingrédient clé dans de nombreuses applications industrielles, comme le montre le tableau 3.

Chapitre I : Généralités sur les compléments alimentaires

Tableau 5 : Les propriétés de pyridoxine. (**Robert B. Rucker, J. Zempleni ; ICSC 0504**)

Formule brute	C₈H₁₁O₃N
Masse moléculaire	169,2 g/mol
Caractère	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, de saveur acide, salée et légèrement amère.
Solubilité	Soluble dans l'eau (0,2 g/ml), moins soluble dans l'alcool et l'acétone, insoluble dans les autres solvants organiques.
PH	Entre 2,4 et 3 de la solution chlorhydrate de pyridoxine
Point de fusion	Se décompose entre 202 et 206°C.
Conservation	A l'abri de la lumière, se dégrade en solution neutre ou alcaline, plus stable en milieu acide.
Se dégrade à l'oxydation	
Résiste à la chaleur	

I.2.2.3. Le rôle physiologique de la vitamine B6 :

Elle est nécessaire dans : (**Robert B. Rucker, J. Zempleni ;2012**),

- ✚ Le bon fonctionnement du système nerveux, intervient dans plus de soixante systèmes enzymatiques permettent le métabolisme des protéines (structure et production de l'hémoglobine), des glucides (phosphorylase musculaire, aldolase au niveau du foie, glycogénogenèse hépatique, etc.) et des lipides.
- ✚ La synthèse de neurotransmetteurs dont la sérotonine, histamine, dopamine.
- ✚ La synthèse des globules rouges lorsqu'elle intervient avec la vitamine B9 et B12.
- ✚ Le métabolisme de certaines hormones : progestérone, testostérone.
- ✚ Elle est impliquée dans la formation des anticorps, fonction permet son utilisation chez les patients atteints de cancer et les séropositifs.

✚ Elle est efficace contre les convulsions et dans certains cas d'épilepsie. Et participe aussi à la synthèse des acides aminés, ainsi qu'à la production d'insuline et intervient dans la synthèse d'hémoglobine.

✚ Lutter contre la fatigue et le stress lorsqu'elle est liée au magnésium.

✚ Indispensable au bon développement fœtal.

I.2.2.4. Pharmacocinétique de la pyridoxine : (Robert B. Rucker, J. Zempleni ;2012)

✚ **Absorption** : la vitamine B6 est absorbée au niveau du segment supérieur de l'intestin grêle.

✚ **Distribution/Métabolisme** : Après l'absorption, elle est transportée avec le sang dans les tissus ou elle est phosphorylée en PALP (pyridoxal phosphate) par l'intermédiaire de la kinase pyridoxalique dépendant de l'ATP.

✚ **Elimination** : la vitamine B6 est éliminée principalement par voie urinaire. Le principal métabolite urinaire de la vitamine B6 est l'acide 4-pyridoxique synthétisé au niveau du foie à partir du PL, de la pyridoxine et de la pyridoxamine sous l'action d'un aldéhyde oxydase. Une partie de la pyridoxine est éliminée avec les fèces.

I.2.3. Vitamine B9 :

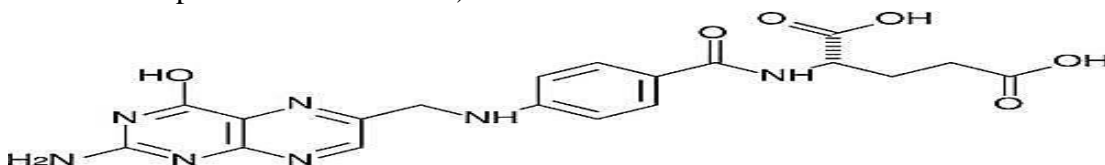
I.2.3.1. Définition :

La vitamine B9, communément appelé acide folique, a été isolé pour la première fois en 1941 à partir de feuilles d'épinard puis synthétisé en 1945(J. GUILLAND, B.Lequeu ;2009)

La vitamine B9 n'est pas une molécule mais une famille de molécules ayant la même fonction. Ce terme général comprend : (Anne LEMMET ;1995)

Les folates, naturellement présents dans l'alimentation.

- L'acide folique, qui est la forme synthétique ajoutée dans certains aliments (aliments enrichis et compléments alimentaires).



- **Figure 2:** Structure de l'acide folique(Anne LEMMET ;1995)

Chapitre I : Généralités sur les compléments alimentaires

La vitamine B9 doit être activée. Les formes indispensables à l'activité biologique sont les formes réduites : l'acide dihydrofolique (DHF) et l'acide tétrahydrofolique ou tétrahydrofolate (THF). Elles sont obtenues à la suite d'une réduction par fixation d'atomes d'hydrogènes apportés par la vitamine B3 et en présence de réductases (figure 3). (A. Preynat ;2015)

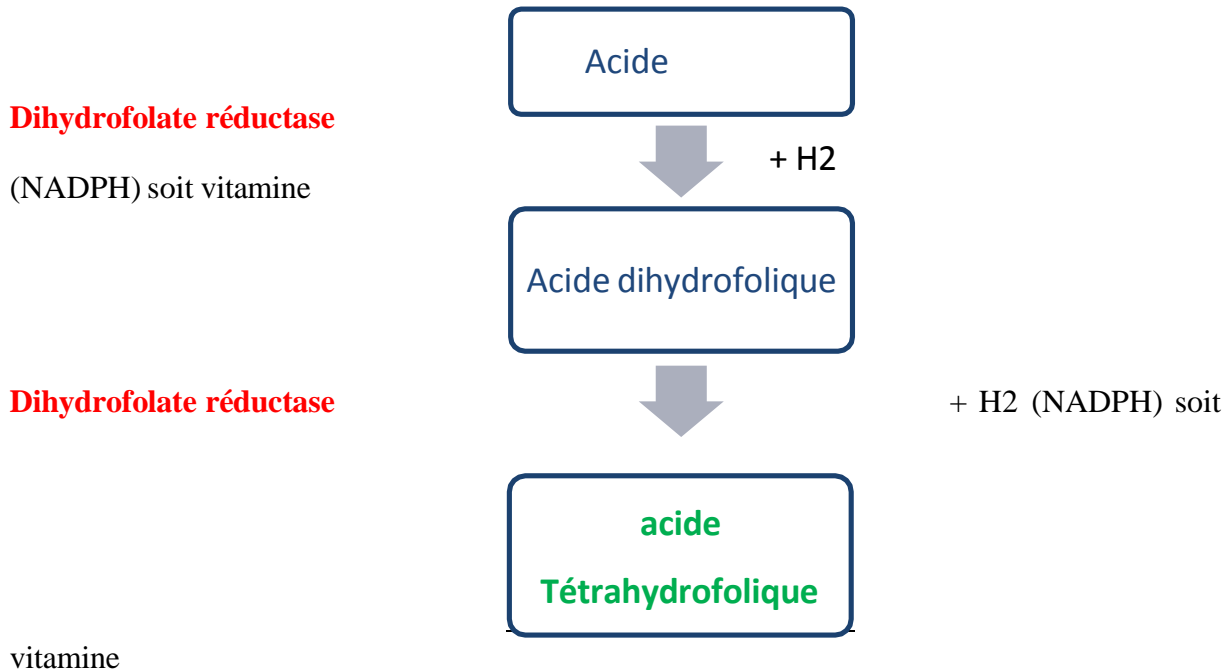


Figure 3: Réduction de l'acide folique. (A. Preynat ;2015)

I.2.3.2. Propriétés physico-chimique de la vitamine B9 :

Les propriétés physico chimiques de l'acide folique sont représentées dans le tableau ci-dessous (tableau 6).(Robert B. Rucker, J. Zempleni ;2012)

Tableau 6 : Propriétés physico chimiques de l'acide folique (Robert B. Rucker, J. Zempleni ;2012)

Formule brute	C19H19N7O6.
Masse molaire	441,2g/mol
Caractère	Poudre cristalline jaune.
Solubilité	Peu soluble dans l'eau (0,01mg/ml) et insoluble dans les solvants organiques.
Stabilité	Stable en milieu alcalin. Instable en milieu acide.

Sensible à la chaleur et se dégrade à l'oxydation

Conserver à l'abri de la lumière.

I.2.3.3. Le rôle physiologique :

La vitamine B9 joue un rôle crucial dans l'organisme : (Anses ;2024)

- ✚ Le précurseur de nombreux coenzymes qui sont impliqués dans La reproduction des cellules et le fonctionnement du SNC (système nerveux central).
- ✚ Implique dans le métabolisme des acides aminés.
- ✚ Une vitamine indispensable pour le renouvellement cellulaire, au bon développement foetal.
- ✚ Intervient dans la synthèse de l'ADN en assurant la synthèse d'une base pyrimidique et purique, transformation de l'homocystéine en méthionine. (Anses)
- ✚ Les troubles de l'humeur et des démences, y compris la maladie d'Alzheimer.
- ✚ La démence vasculaire chez les personnes âgées.

I.2.3.4. Pharmacocinétique de l'acide folique : (Robert B. Rucker, J. Zemleni ;2024)

- ✚ **Absorption** : l'acide folique est absorbé au niveau du jéjunum proximal par un système de transport actif, saturable et optimal à un pH entre 5,5-6.
- ✚ **Distribution** : les folates passent dans la veine porte, et sont capté par le foie et les autres tissus.
- ✚ **Stockage** : le foie est l'organe de stockage essentiel.
- ✚ **Elimination** : les folates sont filtrés par le glomérule et réabsorbés au niveau du tubule proximal. En cas de concentration importante des folates plasmatiques, les capacités de réabsorption sont dépassées et les dérivés de l'acide folique sont éliminés dans les urines.

I.3. Formes de complément alimentaires

I.3.1. Les gélules et les capsules

Ces produits sont souvent fabriqués à partir d'ingrédients d'origine végétale, approuvés par la Végétarien Society, et peuvent également être certifiés halal et/ou casher (figure 4). Ils sont largement préférés en raison de leurs nombreux avantages. Ils ont généralement peu ou pas d'odeur, ce qui rend la prise de compléments plus agréable. Leur concentration en principes actifs est élevée, ce qui permet un dosage précis. De plus, les capsules et les comprimés sont parfois conçus pour résister à l'acidité gastrique ou pour une libération dans l'intestin, garantissant ainsi une absorption optimale sans perte d'efficacité. Cependant, il est important de noter qu'ils peuvent contenir des additifs et des adjuvants, et certaines personnes peuvent avoir du mal à les avaler (Wallard, 2021).

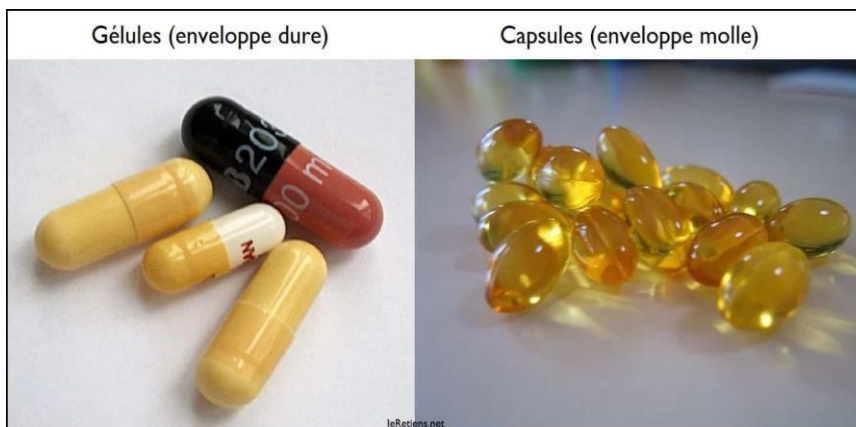


Figure 4 : Les gélules et les capsules (Jeretiens, 2020).

I.3.2. Les poudres

Les poudres (figure 5) présentent l'avantage de pouvoir être facilement mélangées à des boissons ou à des préparations culinaires, ce qui les rend très pratiques. Cependant, elles sont plus sensibles à la conservation, nécessitant une protection contre l'humidité et la lumière. Elles sont principalement utilisées dans les gammes de produits de nutrition sportive et de contrôle du poids (Wallard, 2021).



Figure 5: compléments alimentaires sous forme de poudre (Nutriperfs, 2016).

I.3.3. Le sirop

Le sirop possède une concentration élevée d'ingrédients actifs et est rapidement absorbé par l'organisme, en plus d'être économique. Cependant, sa forme peu pratique, son goût parfois désagréable et son manque de portabilité peuvent représenter des inconvénients. Les sirops (figure 6) sont généralement utilisés dans les gammes de produits liés à la vitalité et à l'immunité (Wallard, 2021).



Figure 6 : Le sirop (Anonyme 1, 2025).

I.3.4. Les ampoules

Leur avantage réside dans la dose précise d'ingrédients actifs et d'extraits purs, sans aucun ajout d'additifs ou d'adjuvants. Les solutions liquides sont particulièrement adaptées aux personnes ayant des difficultés à avaler des formes solides. Cependant, il faut prendre en compte les risques de transport ainsi que le goût parfois désagréable. Ces produits (figure 7) sont généralement choisis pour les gammes de produits liés à la perte de poids, à l'immunité et à la vitalité thérapeutique. (Wallard, 2021).



Figure 7: Les ampoules (Santé le figaro, 2019).

I.3.5. Les gummies

Ressemblant à des friandises, les gummies (Figure 8) offrent une approche originale et pratique pour la prise de compléments nutritionnels. Ils sont conçus pour être plus savoureux et combiner tout en maintenant un dosage précis en principes actifs, à l'instar des compléments classiques. Ces produits sont actuellement très populaires aux États-Unis et ont récemment fait leur entrée sur le marché européen des compléments alimentaires. (Wallard, 2021).



Figure 8 : Les gummies (Anonyme 2, année 2019).

I.4. Le marché des compléments alimentaires

En 2003, le marché mondial des compléments alimentaires était évalué à 45 milliards d'euros, avec les États-Unis représentant 37% de ce marché, tandis que l'Europe en comptait 30% (la France se classant quatrième après l'Italie, l'Allemagne et le Royaume-Uni). Cette industrie des compléments alimentaires se caractérise par une fragmentation et une diversité considérable, avec la présence d'acteurs de différentes tailles et spécialités (**Wallard, 2021**).

En ce qui concerne la production de compléments alimentaires, on retrouve un éventail d'acteurs comprenant des spécialistes des compléments alimentaires et de la phytothérapie, des laboratoires pharmaceutiques, des entreprises de l'agroalimentaire et de la cosmétique. Il y a également une grande diversité en termes de taille d'entreprise, avec la coexistence d'entreprises de petite taille (TPE), d'entreprises françaises spécialisées et de grands groupes internationaux (**Wallard, 2021**).

Le marché des compléments alimentaires connaît une croissance significative à l'échelle mondiale, y compris en Algérie, où il évolue actuellement sans réglementation ni contrôle. Bien que classés comme des denrées alimentaires par le ministère du Commerce, les compléments alimentaires sont considérés par les experts comme nécessitant une réglementation appropriée (**Athmani et Baba, 2017**).

I.5. Les canaux de distribution

Bien que les pharmacies restent en tête du marché, les habitudes d'achat des utilisateurs évoluent de plus en plus vers l'achat en ligne, avec une augmentation de 11 % depuis la crise de la COVID-19. Un tiers des consommateurs de compléments alimentaires plébiscitent désormais l'achat en ligne. Ils se tournent progressivement vers les plateformes de vente en ligne généralistes ainsi que vers les sites de marques, qui sont devenus plus accessibles et économiques en cette période de crise sanitaire. En majorité, ce sont les professionnels de la santé (68 %) qui recommandent l'utilisation des compléments alimentaires. Cependant,

Chapitre I : Généralités sur les compléments alimentaires

l'engouement actuel pour ces produits augmente grâce à la présence croissante des médias sociaux, attirant ainsi de nouveaux utilisateurs (38 % au cours des douze derniers mois) (Wallard, 2021).



Figure 9 : les parts du marché des compléments alimentaires (Wallard, 2021).

Chapitre II :

*Les étapes de mise en œuvre des bonnes pratiques
de fabrication*

II.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou en anglais «good manufacturing practices» (GMP) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ». Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité permettent de comprendre les exigences de la réglementation européenne relative à la fabrication des médicaments et des compléments alimentaire (Rossetto, 1998).

II.1.1. Les neuf chapitres des BPF

I.1.1. 1. Chapitre 1: Système qualité pharmaceutique

- **Principe**

Pour atteindre plus sûrement l'objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique. L'article 6 des directives 2003/94/CE et 91/412/CEE bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté en personnel compétent en nombre suffisant et de locaux, matériels et installations adéquats et suffisants. Des responsabilités légales supplémentaires incombent au titulaire de l'autorisation de fabrication et à la (aux) Personne(s) qualifiée(s) (BPF, 2019).

II.1.1. 2. Chapitre 2: Personnel

- **Principe**

La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée (BPF, 2019).

II.1.1. 3. Chapitre 3 : Locaux et matériel

- **Principe**

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, créés, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à réaliser. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à diminuer les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières et de façon générale, tout ce qui touche à la qualité des produits (Le Hir, 2004).

Le matériel doit admettre un nettoyage facile, un entretien et une maintenance sans risque, il doit être apte aux fonctions essentielles donc qualifié et donner les résultats affirmés (Durandeau et Pourcelot, 2007).

II.1.1. 4. Chapitre 4: Documentation

- **Principe**

Un système d'assurance de la qualité ne peut se comprendre sans le support d'une documentation rigoureusement dirigée. Les documents écrits suppriment les risques de la transmission orale. Un système documentaire maîtrisé permet de rétablir l'historique des lots. Ils sont indispensables pour éviter les altercations. De plus, ils facilitent le dialogue entre cadres et exécutants et constituent une base pour la formation du personnel (Khaled et Radjala, 2000).

II.1.1. 5. Chapitre 5 : Production

- **Principe**

Les opérations de production doivent suivre des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché (BPF, 2019)

II.1.1. 6. Chapitre 6: Contrôle de la qualité

- **Principe**

Le présent chapitre doit être lu conjointement à toutes les sections pertinentes du guide des BPF. Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation,

ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante (BPF, 2019).

II.1.1. 7. Chapitre 7: Activités externalisées

- **Principe**

Toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie.

Ce chapitre traite la responsabilité des fabricants vis-à-vis des autorités compétentes des Etats membres concernant les autorisations de mise sur le marché et de fabrication octroyées (BPF, 2019).

II.1.1. 8. Chapitre 8: réclamations et rappels des compléments alimentaires

- **Principe**

Afin de protéger la santé publique, un système et des procédures adaptées doivent être en place pour enregistrer, évaluer, les réclamations concernant un médicament et complément alimentaire supposé défectueux et, le cas échéant, retirer efficacement et rapidement les compléments alimentaires à usage humain et les compléments alimentaires expérimentaux du circuit de distribution (BPF, 2019).

II.1.1. 9. Chapitre 9:Auto-Inspection

- **Principe**

L'auto-inspection ou audit interne, il s'agit d'une inspection interne qui a pour objectifs : d'assurer du respect des BPF, d'examiner le bon fonctionnement et l'efficacité du système d'assurance qualité et d'offrir des mesures correctives. Une auto-inspection peut porter sur tout ou sur une partie du système d'assurance de la qualité (Le Hir, 2019).

II.1.2. Grands principes des BPF

- ✓ **Écrire** les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.
- ✓ **Suivre** scrupuleusement procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.

- ✓ **Renseigner** rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.
- ✓ **Prouver** que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
- ✓ **Intégrer** les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
- ✓ **Effectuer** la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.
- ✓ **Développer** et démontrer clairement les compétences au poste de travail.
- ✓ **Protéger** les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.
- ✓ **Construire** la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.
- ✓ **Planifier** et **effectuer** régulièrement des audits afin d'assurer conformité aux BPF et efficacité au système qualité (Anonyme 01).

II.1.3. Diagramme d'Ishikawa et les 5 M

Le diagramme Ishikawa (les 5 M), des causes et effets, est utilisé pour adopter toutes les idées (Figure 10). La maîtrise des changements s'appuie à toute modification survenant au cours du cycle de vie d'un produit de santé et ayant un impact direct ou indirect sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du produit et des systèmes associés (Troubat, 2003).

La modification d'un élément donné peut avoir une conséquence sur un ou plusieurs autres éléments. En s'appuyant sur "la règle des 5M", les domaines d'application pouvant être l'objet de modification sont(Troubat, 2003) :

- **Méthode** : modifications au niveau des :
 - **Procédés de fabrication** : modification des formules et les instructions, la taille du lot.
 - **Procédés de conditionnement** : modification des contrôles en cours de conditionnement,
- **Méthodes analytiques** : modification des réactifs . . .
- **Matériel** : Modifications sur les équipements, installations : le mode de fonctionnement ; et les instruments de mesure ;
- **Main d'œuvre** : Le personnel doit être qualifié, motivé et formé.

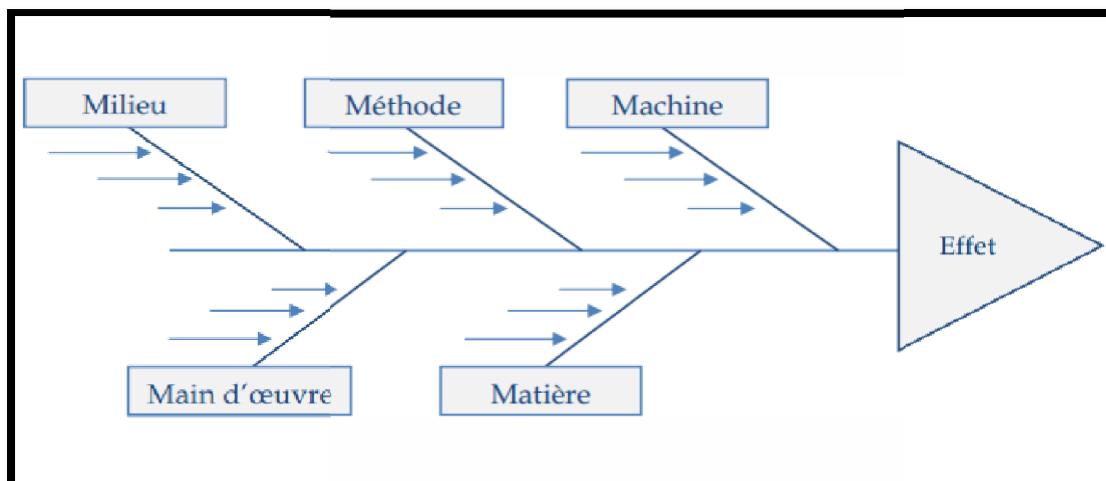


Figure 10. Diagramme d'Ishikawa (Troubat, 2003).

II.2. Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

Les bonnes pratiques de laboratoire BPL se définissent comme une allure qualité basée sur des principes qu'à garantir une qualité optimale au sein du laboratoire. Elles apposent notamment dans le domaine pharmaceutique (Le Dorze, 2003).

La première réglementation des bonnes pratiques de laboratoire ayant une portée internationale a été mise en place aux Etats-Unis pour faire face à une ouverture de confiance résultant des pratiques Laxistes et/ou frauduleuses d'un certain nombre de scientifiques. Les principes de la réglementation BPL sont clairs : fixer les règles de base pour la planification, la réalisation, la documentation, le contrôle et la diffusion des résultats des études. La mise en place d'une législation américaine a été suivie par la naissance d'une série des mesures réglementaires sanitaires dans tous les pays industrialisés (Withers et Long, 1996).

II.3. Normes de qualité

La qualité peut se définir comme la capacité à atteindre les objectifs opérationnels visés, ou bien un ensemble de possession d'un produit, service qui lui confère l'aptitude à satisfaire les besoins formels ou implicites d'un client (feinberg, 1999).

Le contrôle du DOLPINA NEURO est mené à l'exigence de la pharmacopée européenne.

II.3.1. Pharmacopée européenne

La pharmacopée européenne est un ouvrage réglementaire, destinée à être utilisée par les professionnels de la santé et constitue un instrument unique dans le domaine de la qualité et du contrôle des compléments alimentaires en Europe. La pharmacopée Européenne définit les

critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des compléments alimentaires et les méthodes d'analyse utilisées pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité parfaite est publié sous forme de monographies (Talbert et Willoquet, 2004).

Le rôle de la pharmacopée Européenne est de contribuer à la protection de la santé publique par le biais d'élaboration de spécifications communes reconnues, destinées à être utilisés par les professionnels de la santé, et de façon générale par tous ceux que concerne la qualité du médicament. La pharmacopée européenne est largement utilisée à l'échelle internationale (Talbert et Willoquet, 2004).

II.4. Contrôle de Qualité

II.4.1. Définition de Contrôle

Le mot contrôle peut-être utiliser dans le sens de vérification et à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Le contrôle de qualité qui permet de découvrir les différents types d'erreurs qui existent lors des déterminations d'analyses quantitatives effectuées dans un laboratoire (Sussland, 1996).

II.4.2. Définition de la qualité

Selon la norme ISO, la qualité est « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites (Willya, 1996).

II.4.3. Contrôle de Qualité

Il consiste à examiner le respect des bonnes pratiques de fabrication au laboratoire de contrôle, le contrôle est de mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus avec des spécifications établies.

Le contrôle de qualité consiste à découvrir les erreurs dépassants les limites tranchées suivant les recommandations de pharmacopées européennes, de manière à corriger les causes. En général dans tout laboratoire, le contrôle est de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique (Durandea et Pourcelot, 2007).

II.4.4. Qualité dans l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique doit fabriquer et fournir des compléments alimentaires adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La réalisation d'objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et le pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les

différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance qualité, bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, c'est un système qui inclut le concept des pratiques de fabrication et ses règles de fonctionnement constituent le moteur de la qualité dans l'industrie pharmaceutique (Pharmacopée européenne, 2023).

II.4.5.1. Contrôle de qualité d'un complément alimentaire

Le contrôle de la qualité est un aspect de la gestion de la qualité, c'est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit contrôlé est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche.

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication, il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées (Alain, 2011).

✓ **Contrôle physico-chimique**

Il aura pour rôle de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il a pour but ainsi de vérifier la substance annoncée (analyses qualitatives, réaction d'identification les plus sélectives possibles) et s'assurer de son bon usage (Albert *et al*, 1974).

✓ **Contrôle microbiologique**

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (Scriban, 1999).

Partie pratique



Problématique



Un complément alimentaire à base de magnésium oxyde et du complexe de vitamine B constitue une solution particulièrement efficace pour soulager les douleurs neuropathiques. Elle favorise la régénération des nerfs endommagés et améliore la communication nerveuse, réduisant ainsi les douleurs lombaires (Lumbagos), sciatique, Hernie discale, les Douleurs liées à une atteinte de nerfs rachidien, douleurs du cou, douleurs du bras ou des épaules.

Ou après une chirurgie du disque intervertébral.

L'objectif de cette étude expérimentale menée au sein du département recherche et développement est de mettre en place et maintenir des bonnes pratiques de fabrications (BPF) efficaces pour les compléments alimentaires dans une industrie pharmaceutique, afin de garantir la qualité, la sécurité et la conformité réglementaire des produits.

Chapitre III :

Matériels et méthodes

Présentation de l'organisme

Présentation de l'entreprise Genericlub :

Genericlub est l'un des premiers laboratoires pharmaceutiques privés algériens. Fondé en 1992 et implanté à Rouïba, dans la plus grande Zone Industrielle en Algérie, Genericlub s'est donné pour mission de répondre aux besoins spécifiques de développement du médicament et compléments alimentaire générique dans le pays., elle s'étend sur plus de 4000 m² et comporte plusieurs locaux :

- Zones de production.
- Laboratoire recherche et développement.
- Magasin central.
- Administration.
- Département d'assurance qualité.
- Laboratoire de contrôle qualité.
- Station de traitement des eaux.
- Poste de garde.

D'importants investissements ont été déployés depuis la création de Genericlub, notamment grâce à divers partenariats conclus avec des laboratoires internationaux, permettant ainsi à l'entreprise de se doter d'une base technologique solide en matière de bonnes pratiques de Fabrication « BPF », afin de mettre à la disposition du patient Algérien des produits de qualité et faciliter l'accès aux soins.

L'ensemble des équipes de Genericlub adoptent une stratégie de développement commune, consistant à s'attaquer aux différents segments du marché pour se diversifier, tout en respectant les valeurs de l'entreprise définies par la Direction Générale. Près de 300 personnes hautement qualifiées travaillent activement et dans le strict respect des procédures de fabrication.

Genericlub, c'est aussi plus de 54 produits de spécialités diverses : Ophtalmologie, Neuropsychiatrie, Allergologie, Cardiologie, Pédiatrie, Gastro-entérologie, Endocrino-diabétologie, Compléments alimentaires, Rhumatologie, Orthopédie et Urologie. Une large gamme de produits répondant aux besoins des patients.

Notre travail a été réalisé au niveau de GENERICLAB à l'unité de production et l'unité de contrôle qualité (physico-chimique et microbiologique), durant la période avril, 2025. Cette unité fabrique et contrôle environ 54 produits pharmaceutiques et compléments alimentaires sous différentes formes, à savoir : la forme sèche (comprimé, gélule) et la forme liquide (suspension buvables). Le produit sélectionné dans l'étude : c'est DOLPINA NEURO

III.1. Présentation du complément alimentaire sélectionné dans l'étude

Le produit choisi pour l'étude est un complément alimentaire : une boîte de 30 gélules portant l'inscription DOLPINA NEURO) comme le montre la Figure 12.



Figure 11. Photo d'une boîte de DOLPINA Neuro.

▪ Mode et voie d'administration

Voie orale, gélules doivent être avalés tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

Ce travail est une étude préliminaire décrivant les conditions de travail au sein de l'entreprise «GENERIC LAB » et la vérification de la conformité hygiénique des différentes zones de l'unité de production. Pour cela, nous avons effectué un séjour de 1 mois comportant des visites pour les différents services de l'atelier de production ainsi qu'une assistance à la réception de la matière première, aux différentes étapes et procédures de la fabrication. Un questionnaire permettant d'avoir le maximum d'information sur la situation de l'unité de production est élaboré sur la base des points que nous avons jugés importants pour l'assurance de l'hygiène et en relation directe avec la qualité des produits finis et qui sont :

- La matière première (, la poudre oxyde de magnésium, vitamine B6,B9 ,B12) ;
- La main d'œuvre (formation, exigences en matière d'hygiène et de santé, comportement, etc.
- Les locaux (de production, de stockage et de distribution) ;
- La chaîne de production (installation, état du matériel, entretien) ;
- Le Nettoyage et la fréquence ;
- Le produit fini.

I.2.Le questionnaire :

AXE1 : système qualité

- l'entreprise dispose-telle d'un système de management (SMQ) documenté ?
- Un responsable qualité est-il désigné et formé à la réglementation ?
- Les audits internes sont-ils planifiés et réalisés périodiquement ?
- Des actions correctives et préventives (CAPA) sont-elles mises en œuvre après chaque audit?

Axe 2 : personnel

- Le personnel est-il formé aux BPF et à l'hygiène ?
- Le personnel porte-t-il des tenues adaptées (blouses, gants, charlottes) ?
- Le personnel est-il soumis à une visite médicale périodique ?
- Des affiches ou rappels sur l'hygiène sont-ils présents ?

Axe 3 : Matières premières

- Les matières premières proviennent-elles de fournisseurs approuvé ?
- Chaque lot reçu est-il accompagné d'un certificat d'analyse ?
- Les conditions de stockage (température, humidité) sont-elles maîtrisées ?
- La traçabilité de la poudre utiliser ?
- Le type d'analyses faites sur la matière première utilisé?
- La traçabilité de la matière première ?
- Dans quelles conditions elle est stockée ?
- Quelles sont les analyses faites sur la matière première ?

Axe 4 : Locaux et équipements

Les locaux sont-ils conçus pour éviter les contaminations croisées ?

Un plan de nettoyage et de désinfection est-il entretenu et calibré régulièrement ?

Ya-il une séparation claire entre les zones sales ?

Axe 5 : Hygiène

Hygiène générale du laboratoire est satisfaisant ?

Un plan de nettoyage et de désinfection est établi, précisant la fréquence, les produits utilisés et les zones concernées ?

Le personnel applique correctement les consignes d'hygiène avant d'entrer en zone de production ?

Une ventilation et une luminosité suffisantes sont-ils assurés ?

Axe 6 : L'eau utilisée

- Quelle est la source de l'eau utilisée sans la fabrication ?

Des analyses microbiologiques et chimiques sont-elles effectuées ?

- Le traitement de cette eau ?

- Quels sont les problèmes rencontrés dans cette eau ?

Axe 7 : production

Les matières premières sont-elles pesées dans des conditions contrôlées ?

Les mélanges sont-ils réalisés selon les instructions validées ?

Les conditions environnementales sont-elles surveillées (température, humidité) ?

Axe 8 : contrôle qualité et produit fini

Des tests physico-chimiques et microbiologique sont-elles respectées ?

Y a-t-il un échantillonnage conservé pour chaque lot ?

Axe 9 : stockage et distribution

Les produits finis sont-ils stockés dans des conditions appropriées ?

La traçabilité des lots est-elle assurée jusqu'à la distribution ?

Des contrôles périodiques des stocks sont-ils effectués ?

III. 3. Niveaux du contrôle de qualité

La qualité d'un complément alimentaire est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production : Contrôle des matières premières (substance (s) active (s) et excipients), contrôle in-process des produits semi-finis et contrôle du produit fini.

II. 3. 1. Contrôle de qualité des matières premières

- Le contrôle d'un complément alimentaire comporte en premier lieu le contrôle des matières premières, ce type de contrôle est primordial avant de commencer la fabrication du complément alimentaire.

- Le contrôle des matières premières normalement ce fait sur les principes actifs et les excipients ; dans notre travail, nous allons travailler sur le principe actif la vitamine B6.

- Ce contrôle est basé sur la caractérisation et l'identification des principes actifs, ainsi que des tests spécifiques. Les méthodes décrites ci-dessous sont des méthodes réglementaires de la « pharmacopée européenne ».

III. 3. 1. 1. Échantillonnage

L'échantillonnage s'effectue dans une chambre de prélèvement « Sampling Booth » par un agent de prélèvement. Le prélèvement se fait de manière aléatoire à partir d'un seul lot (Pcxxx), dans différents points, on rassemble les différents prélèvements dans des flacons en verre qui sont acheminés vers le service du contrôle physico-chimique.

III. 3. 1. 2. Contrôle de qualité du PYRIDOXINE vitamine B6

A. Détermination des caractères organoleptiques

Ce sont des tests visuels concernant la couleur de la poudre, l'aspect physique etc.

L'aspect de la poudre de la vitamine B6 est estimé visuellement.

Mettre une petite quantité sur une feuille blanche

B. Test de solubilité

Principe :

La solubilité est la capacité d'une substance à être en solution et être dissoute pour obtenir un liquide homogène.

Préparation de l'échantillon :

Préparer deux tubes avec solvants différents :

Tube 1 : eau purifiée

Tube 2 : Ethanol 96%

Ajouter une quantité mesurée de poudre de la vitamine B6 100mg dans chaque tube

Agiter manuellement ou a l'aide d'un agitateur pendant 10 à 15 minutes à température ambiante.

Chauffer légèrement si nécessaire max (40 – 50 C°)

C. Détermination du point de fusion de la vitamine B6

Le point de fusion ou la température de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée.

Il est possible de déterminer la nature d'une substance par la mesure de sa température de fusion (Anonyme 01).

Mode opératoire

La technique consiste à utiliser des tubes capillaires d'un diamètre de 1mm environ et d'une épaisseur de 0.1 mm/ 0.2 mm. On remplit par la suite le tube à hauteur de 2 – 3 mm du matériel testé à l'état solide. Puis dans une dernière étape, on chauffe et on observe la réaction. On introduit les tubes dans le fusiomètre (figure 13) et on augmente progressivement la température. On détermine la T° de début de fusion (selon la norme : T° de 201°C à 205°C).



Figure 12. Fusiomètre.(anonyme01)

D. Méthodes d'identification de la Vitamine B6

L'identification de la vitamine B6 se fait par techniques : identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, par spectrométrie ultraviolet et par la chromatographie sur couche mince. Dans ce travail nous avons utilisés la technique d'identification à savoir la spectrophotométrie infrarouge et la réaction chimique.

D.1. Spectrophotométrie d'absorption infrarouge

Les spectrophotomètres infrarouges utilisés pour l'enregistrement des spectres comprennent une source de lumière appropriée, un monochromateur ou un interféromètre, et un détecteur. Les spectrophotomètres peuvent avoir pour but de suivre un processus réactionnel par l'observation de la disparition ou l'apparition de bandes caractéristique d'un groupement fonctionnel (**Francis**).

Le rayonnement infrarouge (IR) est une radiation de nature électromagnétique, correspondant à la partie du spectre comprise entre 12800 cm^{-1} et 10 cm^{-1} . La fenêtre spectrale de l'IR, se décompose en 3 parties : le proche, le moyen et le lointain IR. Nous nous intéresserons plus particulièrement à la région du moyen infrarouge (MIR), qui s'étend de 4000 cm^{-1} à 450 cm^{-1} ($2,5\text{ }\mu\text{m}$ à $25\text{ }\mu\text{m}$). Ce domaine correspond aux transitions moléculaires de type vibration et rotation, lesquelles conduiront à des absorptions (Bertrand et Dufour, 2019).

▪ Mode opératoire

- Prendre une petite quantité 1,5mg de la poudre vitamine B6, ensuite on prépare un disque ou une pastille, à l'aide d'une presse ; les pastilles sont placées dans le spectrophotomètre d'absorption infrarouge. On compare le spectre de transmission de la vitamine B6 à tester dans une plage de nombre d'onde entre 450cm^{-1} et 4000cm^{-1} avec celui de la vitamine B6 standard préparé dans les mêmes conditions.

D.2 Identification par la réaction chimique :

La solution S donne la réaction a des chlorures

L'identification par réaction chimique a pour objectif principal de confirmer l'identité de la vitamine B6 et assuré que la poudre testé est bien la vitamine B6.

La solution S : dissolvez 2,50g de chlorhydrate de pyridoxine dans l'eau de dioxyde de carbone R et compléter à 50ml avec le même solvant

E. Le teste de pH :

- Verser une portion de la solution S dans un bécher propre
- Plonger l'électrode dans la solution
- Lire la valeur du Ph à température ambiante (environ 20-25°C)
- Noter la valeur une fois stable

- **Le Ph** : doit être compris entre (2,4-3,0)

F. Évaluation de la perte à la dessiccation de la vitamine B6 :

▪ Principe

Cet essai permet de déterminer la proportion de tous les produits volatils susceptibles d'être éliminés dans des conditions spécifiques :

- Eau (le plus souvent) ;
- Eau humidité de proportions variables,
- Eau d'hydratation,
- Des solvants organiques.

La perte à la dessiccation est la perte de masse de la vitamine B6 exprimée en pourcentage massique. La limite d'acceptation de la perte à la dessiccation est au max 0.5 % (PE, 2023).

▪ Mode opératoire

Prendre 1g de la poudre vitamine B6 et la placer dans l'étuve à 105°C. La dessiccation de la vitamine B6 se fait pendant 1 heure. La quantité prescrite de la substance à examiner est placé dans un flacon à tare. Puis en utilise l'équation suivante pour le calcul :

$$\text{PAD (\%)} = \frac{(\text{Poids du creuset et de l'échantillon avant Etuve} - \text{Poids du creuset après Etuvage})}{(\text{Poids du creuset et de l'échantillon-poids du creuset vide})} \times 100$$

- ❖ **Norme** : maximum 0,5%

G . Dosage de la vitamine B6

Dissolvez 0,150 g de chlorhydrate de pyridoxine dans 5ml d'acide formique anhydre. Ajouter 50ml d'anhydride acétique formique anhydre R. Ajouter 50ml d'anhydride acétique R. Titrez par acide perchlorique 0.1M

Déterminez le point de fin de titrage par potentiomètre. Effectuez un titrage à blanc.

1ml d'acide perchlorique 0.1M Correspond à 20,56mg de CHLORHYDRATE DE PYRIDOXINE

III.4. Les contrôles de qualité en cours de fabrication du DOLPINA NEURO

« Contrôle in-process ou IPC »

Les contrôles de qualité en cours de fabrication consistent à suivre et vérifier le cycle de fabrication industriel du GENERIC LAB aboutissant à un produit fini qui répond aux exigences du dossier technique de la pharmacopée pour satisfaire le consommateur.

III.4. 1. La Pesée

La pesée c'est la première opération dans la chaîne de fabrication des compléments alimentaire, c'est une étape clé dans la production, elle nécessite des conditions aseptiques rigoureuses : les conditions stériles sont assurées à partir de l'entrée des matières premières dans la salle grise jusqu'à la fin de l'opération de pesée.

Avant l'opération de pesée il y'a des contrôles à effectuer et vérifier : avant chaque opération de pesée la balance est calibrée en permanence par un opérateur qualifié, et les conditions environnementales sont vérifiées (La Température doit être comprise entre $[15^{\circ}-25]^{\circ}$ C, l'humidité relative (HR) doit être $HR \leq 65\%$, la différence de pression doit être $\Delta P \geq 0.076 \text{ mm H}_2\text{O}$ Finalement la vérification de la documentation concernant le dossier du lot et du personnel est réalisé par des personnes qualifiées : (L'habillement spécifique /réglementaire du personnel ; une tenue spécifique est exigée pour chaque opérateur, l'absence des plaies ouvertes ou maladies contagieuses chez l'opérateur).

Les matières premières sont réceptionnées dans la salle grise, nous avons vérifié la présence des étiquettes « Accepté » sur tous les récipients contenant les matières premières et nous avons vérifié la correspondance des quantités livrées aux quantités demandées.

III.4.1.1 Vérification et vide de ligne centrale de la pesée

- Vérifier qu'il ne reste aucune matière première de lot précédent
- Vérifier qu'il ne reste aucun document de lot précédent (fiche d'identification, instruction...)
- Vérifier les attestations de propreté du local, de l'équipement et du matériel.
- S'assurer de la présence de : gants et masque.

III. 4. 2. Tamisage

Dans notre étude nous avons utilisé un tamiseur de marque « Vibrosifter » : Tamiseur vibrant

qui permet en effet d'éliminer les particules indésirables par un tamiseur calibre avec un tamis de **1mm**, et donc d'éviter des problèmes susceptibles de conduire à des litiges et par conséquent la qualité des ingrédients et des produits finis est assurée.

• Les opérations de contrôle avant le tamisage

La présence de l'étiquette « nettoyé » de la salle de tamisage et la propreté de la salle, des équipements (Tamiseur Vibrosifter), le grossissement des mèches des tamis sont périodiquement vérifiés. Pour chaque principe actif et excipient il y a un tamis spécifique.

III.4. 3. Mélange

Le mélange a pour but d'obtenir une homogénéité des produits (principes actifs- excipients). Des essais à vide de l'équipement sont effectués avant toute opération de mélange. Les matières tamisées suivantes sont transférés dans le mélangeur : magnésium oxyde vitamine B6, vitamine B12, acide folique BP, ensuite l'étiquette « pèses » est récupéré.



Figure 13. Mélangeur

III.4.4. La mise en gélule

a. Le Contrôle avant la mise en gélule

a.1. Vide de ligne

La présence de l'étiquette (nettoyer) de la salle mise en gélule et la propreté de la salle de mise en gélule et les équipements nécessaires sont vérifiés.

Les équipements (géluleuse-dépoussiéreur) (figure15, 16)

b. Lancement de la géluleuse

La géluleuse a été réglé selon le poids moyen (650mg) avant le début de l'opération. La trémie est chargée par le mélange et la géluleuse est actionnée en respectant la vitesse du chargeur et le volume du remplissage. Un contrôle de l'aspect et du poids, ainsi que la longueur de la gélule, est réalisée tous les 15 min. Les contrôles de poids moyen et le temps de désintégration chaque 30 min.



Figure 14: géluleuse



Figure 15 : dépoussiéreuse

C. IPC de la mise en gélule

c. 1. Contrôle visuel

Il se fait à l'œil nu, L'aspect des gélules est contrôlé, ils sont, de couleur rouge et vert, en forme de gélule, déposez les gélules sur une surface propre et vérifier la couleur, la forme, et l'intégrité des gélules. Ce contrôle se fait tous 60 minutes.

c.2. Essai de désagrégation

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des gélules et des capsules à se désagréger, en milieu liquide, dans le temps prescrit. Il est effectué par agitation standardisée de la forme galénique testée, dans le milieu liquide (l'eau en général) à 37° C, dans un tube dont le fond est grillagé.

La désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- ✓ Il n'y a plus de résidu sur la grille ;
- ✓ S'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne

comportant pas de noyau palpable et non imprégné

✓ Il ne subsiste une des fragments d'enrobage (comprimés) ou des fragments d'enveloppe (capsules) qui peuvent éventuellement adhérer à la face inférieure du disque en cas d'utilisation de celui-ci.

▪ Mode opératoire

- Cet essai se fait sur six gélules prélevées au hasard de l'appareil qui est constitué de 6 tubes en verre maintenus verticaux par deux plaques percées de 6 trous, une tige métallique met le tout en relation avec un système mécanique qui lui assure un mouvement alternatif vertical. Suspendre le support de panier dans 800 ml d'eau maintenue à $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (pharmacopée européenne, 2023).

- Les 6 gélules sont placées dans chaque tube, au bout de 15 min, Il ne doit rester aucun résidu sur les grilles.

c. 3. Poids moyen brute :

Peser 10 gélules et calculer le poids moyen rapporté à l'unité ;

Critères d'acceptabilité : il devra être compris entre $686,4 \pm 10\%$ [617,76-755,04]

c.4.Uniformité de la masse :

Le poids de deux gélule au plus sur 20 gélules (échantillon pris au hasard) peut s'écarter du poids moyen (trouvé pour l'échantillon en question) de 5%, mais le poids de contenu, aucune gélules ne peut s'en écarter de plus de 10%

❖ Norme de l'uniformité de masse

- Selon la Pharmacopée Européenne 11eme le test s'effectue de la manière suivante : « Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez le poids moyen. Le poids individuel de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter du poids moyen d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué, mais le poids d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage ».

❖ Critère d'acceptation

• **Poids moyen $\pm 5\%$:** [18 à 20]

• **Poids moyen $\pm 10\%$:** 20/20

C.5. Temps de désintégration :

Immerger successivement 6 gélules dans des paniers ou des tubes appropriés de l'appareil de teste de désintégration, contenant 1000 ml d'eau distillée (R), maintenu à une température de $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, déterminer le temps moyen de désintégration de la gélule.

Cratères d'acceptabilité : Temps de désintégration ≤ 30 minutes

C .6. La taille des gélules :

A l'aide d'un pied à coulisse la mesure se fait comme suit :

- Placez gélule sur une surface plane puis ouvrez le pied à coulisse et assurez-vous que les mâchoires sont propres.
- Délicatement saisissez la gélule entre les mâchoires du pied à coulisse en veillant qu'elle soit alignée

Avec l'axe du pied à coulisse.

- Serrez lentement le pied à coulisse jusqu'à ce que les mâchoires touchent légèrement les extrémités de la gélule.
- Lisez la mesure indiquée sur l'échelle du pied à coulisse, la lecture doit être aussi précise que possible

Norme : la taille des gélules est égal à 00

C.7. La longueur des gélules :

Pour mesurer la longueur des gélules placez-les sur une surface plane. Utilisez un pied à coulisse pour mesurer de l'extrémité fermé à l'extrémité de la gélule. La gélule doit être alignée correctement, puis lisez la mesure à l'endroit où la gélule s'arrête. Répétez la mesure pour 5 gélules afin d'obtenir la moyenne

Norme : la longueur doit être comprise entre [23,0 – 23,8]

III.5. Le Conditionnement

Le conditionnement de la gélule (Dolpina Neuro) est réalisé dans un atelier disposant d'un matériel spécifique. Il se divise en deux classes : le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire.

III.5.1 Conditionnement primaire

Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer (la blistereuse) et tout autre matériel (figure 17) sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification de "vide de ligne" doit être effectuée suivant une procédure appropriée.



Figure 16. La Chaîne de conditionnement primaire.

III.5.1.1 IPC dans le conditionnement primaire

Les opérations suivantes sont vérifiées chaque 1 heure :

- ✓ **Aspect** : il faut vérifier visuellement l'aspect du : gélule, blister, alvéole ;
- ✓ **Mention légale** : vérifier les numéros de lot, la DDP, la DDF ;
- ✓ **Article Imprimé (aluminium)** ; vérifier la DCI, la forme et le Dosage ;
- ✓ Ainsi il faut vérifier la pression d'air qui permet le déroulement de l'étape de formage et découpage, et vérifier la température de scellage.

Test d'étanchéité : Ce test a pour objectif de contrôler la pénétration de l'air et de l'eau à l'intérieur des blistères et par conséquent si le produit est conforme ou non.

- Dans un dessiccateur en verre (figure 18), qui contient une solution de bleu de méthylène (1g /l), on place dix (10) blistères en effectuant une pression avec une pompe à vide à manomètre, pendant 5min. Le test est répété pour toutes les unités, et à chaque opération de blistrage : début, milieu et fin.



Figure 17. Dessiccateur

III.5.2 Conditionnement Secondaire

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le complément alimentaire mais il le protège : dans notre étude c'est un étui cartonné renfermant 30 gélules, une notice et une vignette (figure 19).

III.5.2.1 Vide de ligne de conditionnement secondaire

- Les équipements nécessaires et articles (étuis- notice) et les mentions mobiles (N°de lot, DDF, DDP, lecture lisible sur l'étui) et les caractéristiques du produit (présence de blisters, notice, vignette) de conditionnement secondaire sont vérifiés.



Figure 18. L'opération de conditionnement secondaire.

III.5.2.2 Test de conditionnement secondaire

Il faut vérifier chaque 30 min : Les étuis, l'estompage et le dosage, les notices, le numéro d'enregistrement, nombre de blister (2 blister).

III.6. Contrôle de qualité du produit fini : DOLPINA Neuro

III.6.1. Contrôle physico-chimique :

a. Aspect

- L'aspect du DOLPINA Neuro est estimé par un simple contrôle visuel.
- **Gélule** : déposez les gélules sur une surface propre et vérifiez la couleur, la forme, et l'intégrité des gélules
- **Norme** : gélules de couleurs rouge et vert, et de taille 00, qui ne représente aucune anomalie.

b. Poids moyen brute :

- Peser 10 gélules et calculer le poids moyen rapporté à l'unité ;
- Critère d'acceptation : Il devra être compris entre $686,4 \pm 10\%$, [617,76 - 755,04].

c. Uniformité de masse :

- Le poids de deux gélules au plus sur 20 gélules (échantillons pris au hasard) peut s'écarter du poids moyen (trouvé pour l'échantillon) de 5%, mais le poids du contenu, aucune gélule ne peut s'en écarter de plus de 10%
- Critères d'acceptabilité :
- Poids moyen $\pm 5\%$: [18 à 20] /20 gélules
- Poids moyen $\pm 10\%$: 20/20 gélules

d. Temps de désintégration :

Immerger successivement 6 gélules dans des paniers ou des tubes appropriés de l'appareil de test de **désintégration, contenant 1000 ml d'eau distillée (R), maintenu à une température de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$;**

déterminer le temps moyen de désintégration des gélules.

Critères d'acceptabilité : Temps de désintégration ≤ 30 minutes.

e. La taille des gélules

A l'aide d'un pied à coulisse la mesure se fait comme suit :

- Placez la gélule sur une surface plane puis ouvrez le pied à la coulisse et assurez-vous que les mâchoires sont propres.
- Délicatement saisissez la gélule entre les mâchoires du pied à la coulisse en veillant qu'elle

soit alignée avec l'axe du pied à la coulisse.

- Serrez lentement le pied à la coulisse jusqu'à ce que les mâchoires touchent légèrement les extrémités de la gélule

- Lisez la mesure indiquée sur l'échelle du pied à coulisse, la lecture doit être aussi précise que possible.

- **Norme :**

- La taille de la gélule est égale à : 00.

f. La longueur des gélules :

Pour mesurer la longueur des gélules placez-les sur une surface plane. Utilisez un pied à coulisse pour mesurer de l'extrémité fermée à l'extrémité ouverte de la gélule. Assurez-vous que la gélule est alignée correctement, puis lisez la mesure à l'endroit où la gélule s'arrête. Répétez la mesure pour 5

Gélules afin d'obtenir la moyenne.

Norme : La longueur doit être comprise entre : [23,0 – 23,8]

III.7. Contrôle Microbiologique Du Produit Fini : DOLPINA Neuro

- Ces contrôles ont pour objectif de garantir la qualité microbiologique des compléments alimentaires et leurs compositions et permettent la vérification de la stérilité et l'absence des bactéries pathogènes.

III.7.1 Prérequis :

❖ Les équipements et accessoires

- Hotte à flux laminaire.
- Bec bunsen.
- Pipette pasteur
- Etuve stérilisation « stérilisateur à chaleur sèche »
- Incubateur microbiologique à 44° C
- Etuve à 30-35 °C
- Etuve à 20-25°C
- Boîte de pétrie 90mm de diamètre

- Bain marie
- Balance analytique de précision
- Agitateur
- Poire
- Portoir
- Pipettes graduées : 1ml, 10ml. Stériles
- Tube à vis stériles

❖ **Solution et milieux de culture :**

- Bouillon tryptone/sel/eau (TSE)
- Tryptone de soja agar (TSA)
- Gélose sabouraud a 4% de glucose 4(Sab)
- Bouillon Mossel (Msl)
- Bouillon tryptone de soja (TSB)
- Bouillon Mc Conckey(B.Mac)
- Gélose Mc Conckey (G.Mac)
- Gélose Mannitol sel agar (G.MSA)
- Bouillon d'enrichissement Rappaport vassiliadis (B.Rap)
- Xylose lysine desoxycolate (G-XLD)
- Neutralisants.

- L'essai est réalisé dans des conditions d'asepsie rigoureuse afin d'éviter toute contamination microbienne extrinsèque du produit au moment de l'essai, à savoir :

a . Plant d'échantillonnage :

- Nettoyer la surface de travail avant et après chaque manipulation à l'aide d'un désinfectant approprié.

-Le prélèvement s'effectue sur un nombre suffisant de futs représentant le lot de la matière et cela dans des conditions qui permettent d'éviter tout risque de contamination accidentelle au cours du prélèvement

- Porter un masque et des gants
- Travailler dans une zone de stérilité
- La salle de travail doit rester fermée au moment de la manipulation pour éviter les courants d'air
- Si les résultats des analyses sont non conformes, l'échantillonnage sera réalisé fut par fut.

b. Préparation de l'échantillon

- Le contrôle de chaque lot de matière première est réalisé par pool et chaque pool est composé de 10futs au maximum.
- Réaliser la dilution a 1/10eme de l'échantillon en introduisent 10g de la matière, dans 90ml du TSE dans des conditions qui permettent d'éviter tout risque de contamination accidentelle au cours de l'analyse et cela à partir du pool précédemment préparé
- Si nécessaire passer à la dilution a 1/100ème et **1/1000ème**
- La prise d'essai est de 10g du produit DOLPINA Neuro c'est l'équivalent de 14 gélules où 1 gélule $\approx 0,7035g$.
- Transvaser le nombre représentant les 10g de gélule dans 90ml du TSE sous une hotte à flux laminaire de type PSM en prenant toutes les précautions plus hautes.

A. 1. Dénombrement des germes aérobies totaux et levures et moisissures.

-A partir de l'échantillon préparé comme précédemment, prélever 1ml et l'introduisez dans une boîte de Pétri de 90mm de diamètre puis ajouter 15-20ml de gélose aux peptones de caséine et de soja(DGAVT) à une température ne dépassant pas 45°C.

-Utiliser au minimum 02 boîtes de Pétri.

- Mélanger le contenu par un mouvement circulaire de droite à gauche puis de gauche à droite.

- Laisser se solidifier. Prélever 1ml et l'introduisez dans une boîte de Pétri de 90mm de diamètre puis ajouter 15-20ml de Sabouraud dextrosé-gélosé (DLMT) à une température ne dépassant pas 45°C..

Mélanger le contenu par un mouvement circulaire de droite à gauche puis de gauche à droite.

Laisser se solidifier.

Répéter la même opération pour les autres dilutions tout en changeant de pipettes pour chaque dilution.

- Les boîtes de Pétri utilisées doivent comporter les informations suivantes :
 - Le nom du milieu de culture
 - La date d'analyse
 - Le non du produit et son numéro de lot
 - Le facteur de la dilution
 - Initial de l'analyse
- Incuber les boîtes contenant le milieu TSA à 30- 35°C pendant 3 à 5 jours
- Incuber les boîtes contenant le milieu Gélose Sabouraud à 20- 25°C pendant 5 à 7 jours

C.2 Recherche d'Escherichia Coli:

➤ Préparation de l'échantillon et pré- incubation

-Préparer le produit à examiner selon la méthode générale

Ensemencer 100 ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja avec 10 ml de l'échantillon

(quantité correspondant à 1 ml ou 1g de produit).

-Homogénéiser et faites incuber à 30-35°C pendant 18-24 heures.

- Agiter le récipient, puis transférer 1 ml de son contenu pour ensemencer 100 ml du bouillon Mac Conkey.

Faites incuber à 42-44 °C pendant 24-48 heures.

-Effectuer des subcultures sur le milieu gélosé de MacConkey, faites incuber à 30-35°C pendant 18-72 heures.

c.3 Recherches des salmonelles

-Préparer le produit à examiner selon la méthode générale en utilisant le bouillon peptones de caséine et de soja TSB au lieu de la solution tampon peptonnée au chlorure de sodium pH 7.0 TSE avec une quantité d'échantillon correspondant à au moins 10 g ou 10 ml du produit.

-Homogénéiser et incuber à 30°-35°C pendant 18-24 heures.

-Agiter le récipient puis transférer 0,1 ml de son contenu dans 10 ml de milieu liquide d'enrichissement pour les salmonelles Rappaport-Vassiliadis.

-Incuber 30-35°C pendant 18-24h.

Repiquez sur du milieu gélosé Xylose-Lysine-Désoxycolate et incuber 30-35°C pendant 18-48h.

c.4 Recherche de S. aureus:

-Préparer le produit à examiner selon la méthode générale

- Ensemencer 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséines et de soja avec 10 ml de l'échantillon (quantité correspondant à 1 ml ou 1 g de produit).

-Homogénéiser puis incuber à 30°-35°C pendant 18-24 heures.

-Effectuer des subcultures sur milieu gélosé Mannitol-Sel Agar MSA Incuber à 30-35°C pendant 18-72h.

Le produit est considéré comme conforme s'il répond aux normes suivantes :

- ✓ Microorganisme viables totaux : pas plus de 10^3 UFC/g ;
- ✓ Levure et moisissure : pas plus de 10^2 UFC/g ;
- ✓ *Escherichia Coli* : Absence dans un gramme.

S.aureus : Absence dans un gramme

Résultats et discussions

IV.RESULTATS ET DISCUSSION

IV.1. Application des BPF dans la production

Durant mon stage d'un mois au sein du laboratoire Generic Lab, j'ai eu l'opportunité d'observer et de participer à plusieurs étapes de processus de fabrication du complément alimentaire DOLPINA Neuro dont le principal actif est la vitamine B6 les résultats observés se répartissent en deux parties : la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et les analyses de contrôle qualité

Application des BPF dans l'unité de production

Système qualité :

Le laboratoire dispose d'un système de management qualité conforme aux exigences des BPF et de la norme ISO 9001. Tous les processus sont documentés à travers des procédures et des enregistrements de lot.

Le personnel est formé régulièrement à la traçabilité, à l'hygiène et à la sécurité des opérations.

Personnel :

Le personnel technique porte des tenues stériles, charlottes, gants et surchaussures.

Une formation initiale et continue sur les risques de contamination croisée est assurée.

Locaux et matériels :

Les zones de fabrication sont séparées selon le flux des matières premières et produits finis.

Les équipements de mélange, granulation et encapsulation sont en acier inoxydable, facilement nettoyables et soumis à des calibrations périodiques.

Matières premières :

Les matières premières, notamment la poudre de vitamine B6, font l'objet d'un contrôle rigoureux à la réception (aspect, identification, pureté, humidité, conformité au certificat d'analyse).

Toute non-conformité conduit à un rejet immédiat du lot.

Hygiène et eau utilisée :

L'eau utilisée pour le nettoyage et la fabrication est de qualité purifiée, répondant aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.

Des analyses microbiologiques périodiques garantissent l'absence de contaminants.

Production et stockage :

La production suit des procédures normalisées :

Pesée des matières,

Mélange homogène,

Encapsulation,

Conditionnement sous atmosphère contrôlée.

Le stockage des produits finis se fait dans des zones climatisées (20–25°C) avec suivi de la température et de l'humidité relative.

B-Résultats analytiques

Les analyses effectuées sur la vitamine B6 (matière première) et sur le produit fini Dolpina Neuro comprennent :

IV.2 Contrôle de qualité des matières premières

- Les résultats physico-chimiques des matières premières obtenues dans le laboratoire de l'industrie GENERICLAB se concordent aux normes de la Pharmacopée Européenne 11ème édition.

IV.2.1. Contrôle de qualité de Vitamine B6

A. Caractères organoleptiques de la vitamine B6

- L'observation visuelle de l'aspect de la poudre de la vitamine B6 a montré que la poudre est cristalline, blanche ou sensiblement blanche. Cela veut dire que notre principe actif est propre parce qu'il garde son aspect intact, donc l'analyse organoleptique est conforme selon la Pharmacopée Européenne 11ème édition.

B. Résultat du test de solubilité

- Soluble dans l'eau

- Peu soluble dans l'éthanol.

- **Tableau 07.** L'échelle exprimant la solubilité d'une substance (Pharmacopée, 2023).

Termes descriptifs Volumes approximatifs des solvants en ml/g **de substance**

Très soluble	Inférieur		À	1
Facilement soluble	De	1	À	10
Soluble	De	10	À	30
Assez soluble	De	30	À	100
Peu soluble	De	100	À	1000
Très peu soluble	De	1000	À	10000

Pratiquement insoluble plus de 10000

- D'après le test de solubilité et à l'aide du tableau de solubilité le résultat est le suivant : la poudre de la vitamine B6 est soluble dans l'eau et peu soluble dans l'éthanol à 96%. On peut dire que la solubilité de la vitamine B6 diffère d'un solvant à un autre.

C. Le point de fusion de la vitamine B6

- A l'aide d'un fusiomètre la vitamine B6 commence à se décomposer vers 201°C. Le résultat obtenu montre que le point de fusion de la vitamine B6 est dans la norme [201°C à 205°C]. Donc il est conforme selon la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

D. Résultats de l'identification de la vitamine B6

D.1 Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

- Le spectre obtenu au cours de l'identification du principe actif vitamine B6 par infrarouge est représenté dans la figure ci-dessous :

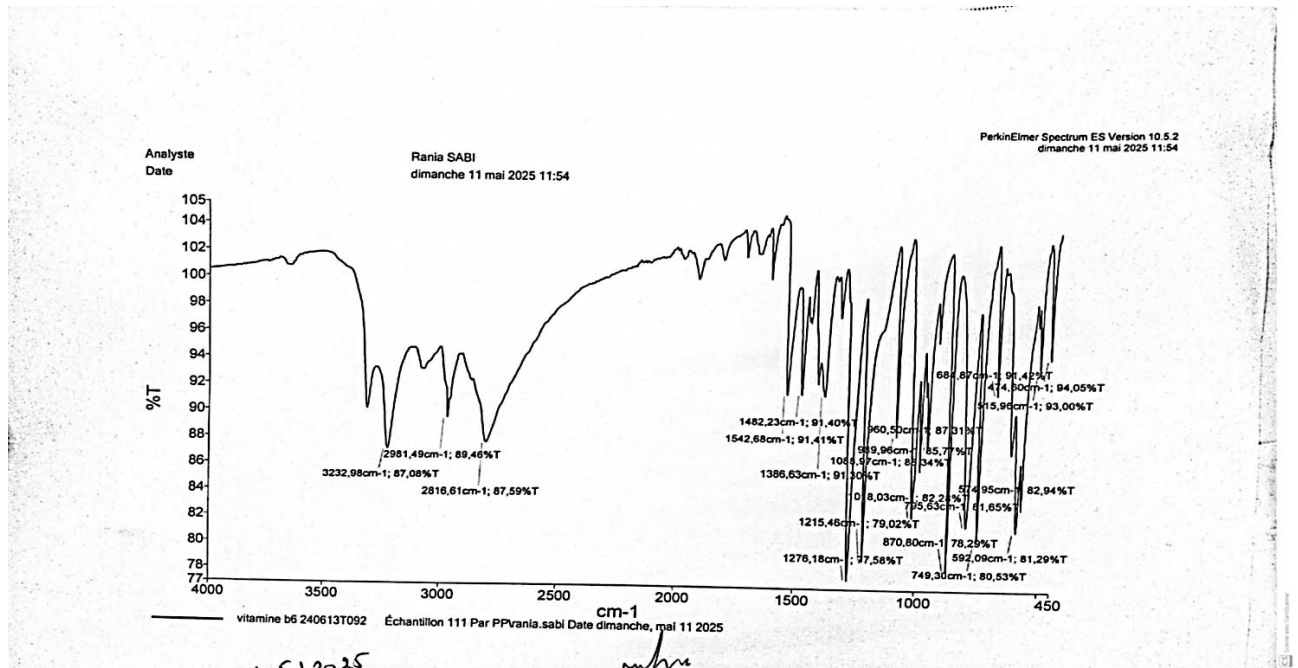


Figure 19. Spectre infrarouge du principe actif de la vitamine B6.

- On remarque que le maximum d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondant en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le standard « vitamine B6 » SCR.
- Les deux pics sont superposés donc, on déduit que notre principe est la vitamine B6 SCR. Le résultat obtenu dans notre travail correspond aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

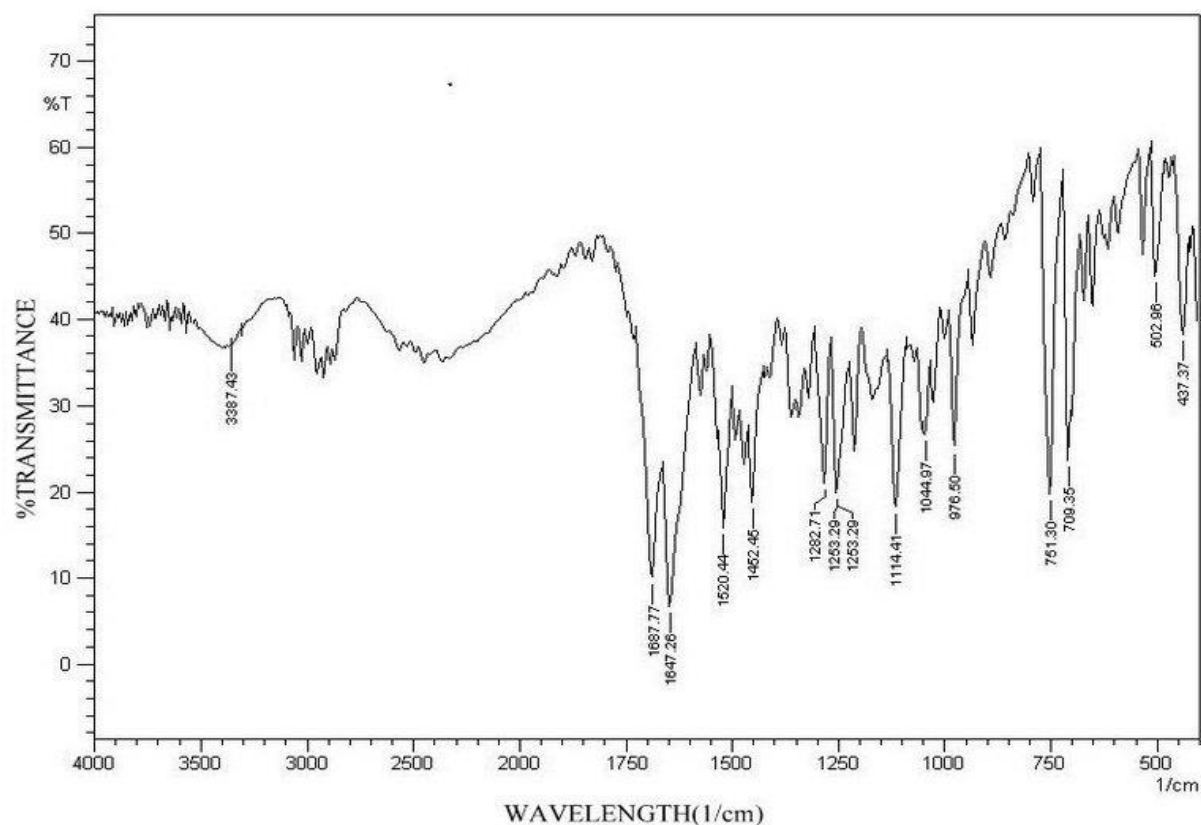


Figure 20 : Spectre infrarouge du principe actif de la vitamine B6 SCR.

D.2. Résultat d'identification par réaction chimique :

La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J7

Tableau 08 : Réactifs utilisés :

Réactif et solution préparés utilisées	Référence
HCL 10g /l	043/03/34
Solution jaune	043/03/34
Solution Rouge	043/01/33
Solution bleu	043/03/33
Solution J7	043/01/34

E. Dosage de la vitamine B6

- Teneur(%)=(V-Vb)x 20,56 /m X 100

- V= Volume de HClO₄ 0,1M utilisé (en ml)
- Vb= Volume du blanc en ml
- m= Masse de l'échantillon en mg
- 20,56 facteur de conversion pour la vitamine B6

Clacule :

Masse pesée :150 mg

Volume HClO₄ : 7,35ml

Volume à blanc :0,05ml

$$\text{Teneur} = (7.35-0.05)*20.56/150*100 = 7.30*20.56/150*100 = 150.088/150*100 = 100.06\%$$

Le résultat est de 100,06 mg donc il est en concordance avec la norme [98.5 à 101.0 mg] de la Pharmacopée Européenne 10^{em} édition. Ainsi, on peut conclure que la poudre de la vitamine B6 est pure et de bonne qualité.

IV.2.2 Résultat du test de la perte à la dessiccation (PAD)

Les valeurs obtenues dans le test de la perte à la dessiccation sont figurées dans le tableau suivant :

- **Tableau 09.** Les résultats de contrôle physico chimique de perte à la dessiccation.

Perte à la dessiccation	Pc xxx
Poid du creuset et de l'échantillon avant étuvage	43,1097
Poid du creuset et de l'échantillon après etuvage	43,1080
Poid du creuset vide	42,0523
Perte à la dessiccation	0,2 %

- PAD (%) = (Poids du creuset et de l'échantillon avant étuvage - poids du creuset et de l'échantillon après étuvage) × 100 / (Poids du creuset et de l'échantillon avant étuvage – poids du creuset vide) = (43,1097-43,1080) × 100 / (43,1097-42,0523)=0,2%.

- On observe que le pourcentage de la perte à la dessiccation ne dépasse pas la norme $M \times 0,5\%$ donc le résultat est conforme selon la Pharmacopée Européenne.

IV.3. Les contrôles de qualité en cours de fabrication du DOLPINA Neuro

IV.3. 1 IPC de la mise en gélule

a) Contrôle visuel

- On observe des gélules nues, de couleur rouge et vert.

b) Temps de désagrégation

Nous avons constaté qu'au bout de 14 minutes et 30 secondes aucun résidu n'est présent sur la grille, donc le résultat est concluant et répond aux normes de la Pharmacopée Européenne.

c) Poids net brute / Uniformité de la masse

- Pour le poids net brute le résultat calculé est 682,82 mg, donc est conforme à la norme

[614,97-751,63]pour l'uniformité de masse aucun gélule n'est en dehors de l'intervalle [619mg-685mg] et aucun gélule n'est en dehors de l'intervalle [587 mg-717 mg]. On déduit

que les valeurs de la masse moyenne et de l'uniformité de masse sont acceptables et conformes.

- Masse individuelle en mg de 20 gélules : Masse théorique : 650 mg

- Nombre maximal de gélule dont le poids moyen dévie de $\pm 5\%$ [614.5-751.41] mg= 02 gélules

- Aucune gélule ne doit dévier du poids moyen de $\pm 10\%$ [553.47-787.19] mg (Tableau 10).

- **Tableau 10.** Résultats des valeurs de poids net brut et uniformité de la masse, désintégration, la taille et la longueur de la gélule.

Nom du produit :DOLPINA Neuro		N°de lot : pcxxx Date de fabrication :04/2025 Date d'expiration : 04/2028	N°de lot : pcxxx Date de fabrication :04/2025 Date d'expiration : 03/2029	N°de lot : Date de fabrication : Date d'expiration :
Paramètre a contrôlé	Norme	Date :21/04/2025		Date :21/04/25
		- Heure :8H 35	Heure :9H35	Heure :10H35 Heure :11H35
Aspect	Gélule de couleur rouge et vert	C	C	C C
Poids net brute	[614,97-751,63]	682,82mg	685,18mg	687,75mg 674,08
Uniformité de masse	02 /20 $\pm 05\%$; 0/20 $\pm 10\%$			

Désintégration	≤ 30min	14min25	14min20	14min30	14min30
Longueur mm	[23,0- 23,8]	G1 :23,0 mm	G1 :23,1mm	G1 :23,2 mm	G1 :23,0mm
		G2 :23,0mm	G2 :23,2mm	G2 :23,2mm	G2 :23, 2mm
		- G3 :23,2mm	- G3 :23, 3mm	- G3 :23,0mm	- G3 :23,1m m
		- G4 :23,2mm	- G4 :23,2mm	- G4 :23,2mm	- G4 :23,0m m
		- G5 :23,3mm	- G5 :23, 3mm	- G5 :23,2mm	- G5 :23, 2m m
		MOY :23,14m m	MOY :23,22m m	MOY :23,16m m	MOY :23,1m m
Taille gélule	00	00	00	00	00

Tableau 11 : Résultat du poids net brute des 10 gélules

N° de lot pcxxx

Gélule n°	Poids (mg)	
1	682,3 mg	
2	685,18 mg	
3	687,8 mg	
4	674,8 mg	
5	682,3 mg	
6	682,6 mg	
7	685,2 mg	
8	683,5 mg	
9	682,0 mg	
10	684,2 mg	
Norme pour la moyenne ($\pm\%$)	5,00%	
Intervalle pour la moyenne (mg)	[614,97-751,63]	
Moyenne (mg)	683,30mg	
Pas plus de 2 gélule en dehors (mg)	[614.5-751.41]	
Résultat	0 gélule 0 gélule	Conforme

➤ Longueur : Nous notons que les valeurs obtenues sont tous concluantes ; les longueurs des 20 gélules se situe à l'intervalle recommandé et ne dépasse pas la norme [23,0 à 23,8 mm] de la pharmacopée européenne. Ces résultats sont acceptables par rapport à la, poids moyen, uniformité de masse la longueur et le temps de désintégration. Donc on peut conclure que le produit final est bien préparé.

- Le contrôle des paramètres physiques des gélules au cours de la mise en gélule permet de garantir la conformité du VRAC.

- Les différents paramètres de contrôle (uniformité de masse, le poids moyen, la longueur) joue un rôle important dans le temps de désintégration parce que la dissolution de la gélule dans l'eau à température $T^{\circ}37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ dépend de la conformité de tous ces paramètres.

- Le tableau 12 récapitule les conditions opératoires ainsi que les différents paramètres réglés dans le process de la production du DOLPINA Neuro.

- **Tableau 12** : Paramètres réglés dans la production de DOLPINA NEURO.

N° lot		pcxxx
Mélange à sec		Durée de mélange 20 min
Vitesse		10 rpm
	La maille de tamis	1 mm
Le Calibrage	La vitesse de calibrage	600rpm
La mise en gélule	Langueur	23,1 mm
	Le poid	650 mg
	La vitesse de filomassique	45 rpm
	La vitesse de la machine	30 rpm

IV.3. 2. IPC de conditionnement

A. Résultats du contrôle de conditionnement primaire

- L'aspect, la mention légale, l'article imprimé (aluminium), la pression d'air qui permet le marché de l'étape de formage et découpage et la température de scellage sont conformes.
- **Test d'étanchéité** : on n'observe aucune pénétration de la solution bleue de méthylène, les gélules reste non altérées donc l'étanchéité est conforme.

B. Résultats du contrôle de conditionnement secondaire

- La vérification des étuis et les notices et le N° DE et le nombre de blister : conforme.
- La vérification de l'aspect des étuis (2 blisters), et la vignette (aspect + mention légal) et la notice (aspect + mention légal) sont conforme.

IV.4. Contrôle de qualité du produit fini

IV.4.1. Résultats du contrôle physico-chimique

IV.4.1. 1. Apparence

- Le tableau ci-dessous rassemble les résultats du contrôle de l'apparence des gélules.
- **Tableau 13.**Résultats du contrôle de l'apparence de DOLPINA Neuro.



Résultat DOLPINA Neuro

Gélule rouge et vert conforme

.....Conforme

IV.4.1. 2. Perte a la dessiccation

- **Tableau 14.** Les résultats de contrôle physico chimique de perte à la dessiccation.

Perte à la dessiccation	Pc xxx
Poid du creuset et de l'échantillon avant étuvage	43,1097
Poid du creuset et de l'échantillon après étuvage	43,1080
Poid du creuset vide	42,0523
Perte à la dessiccation	0,2 %

PAD (%) = (Poids du creuset et de l'échantillon avant étuvage - poids du creuset et de l'échantillon après étuvage) × 100 / (Poids du creuset et de l'échantillon avant étuvage – poids du creuset vide) = (43,1097-43,1080) × 100 / (43,1097-42,0523)=0,2%.

- On observe que le pourcentage de la perte à la dessiccation ne dépasse pas la norme M a x 0 , 5 % donc le résultat est conforme selon la Pharmacopée Européenne.

IV.4.2. Résultats du contrôle microbiologique du produit fini : DOLPINA Neuro

- Le produit est considéré comme conforme s'il répond aux normes suivantes :

Normes :

- Microorganismes viables totaux : pas plus de 10³ UFC/g ;
- Levures et moisissures : pas plus de 10² UFC/g ;
- Absence dans un gramme de : *Escherichia coli*.
- Absence Staphylococcus aureus
- Absence salmonella sp

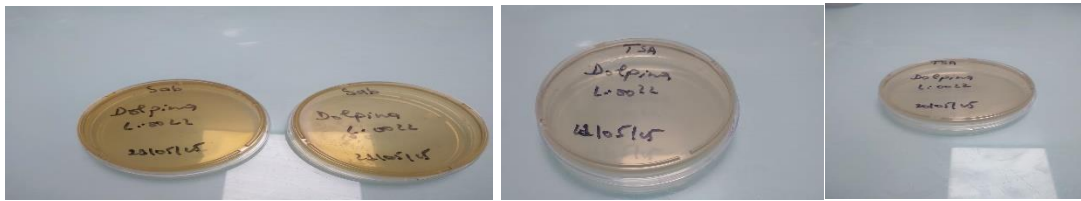


Figure 21 : Résultat de dénombrement (DLMT)

Figure 22 : Résultat de (DGAT)

- Les résultats du dénombrement microbien ; dénombrement des microorganismes viables totaux et des levures et moisissures sont exprimés en unité formant colonie par gramme de (UFC/g).

- Le nombre de levures et moisissures est supposé égal au nombre moyen d'UFC dans le milieu gélosé de Sabouraud déxtrosé.

- Le nombre d'unité formant colonies dans un gramme de produit est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Nombre d'UFC (X)} = \frac{N \text{ colonie}}{V \text{ ml} \times D}$$

- **X** : Le nombre d'UFC/ g(ml)

- **N** : le nombre moyen de colonies des deux boites,

- **V_{ml}** : volume de solution déposé (1ml).

- **D** : la dilution (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3})

- Pour ce qui est de la recherche du germe spécifique : La croissance des colonies rouges, non mucoideindi que la présence possible d'*E. coli* qui sera par la suite confirmé par des essais d'identification.

- Le produit satisfait à l'essai si l'on n'observe la présence d'aucune colonie correspondant à celle d'*E. coli* ou si les essais de confirmation de l'identification biochimique sont négatifs(système d'identification API 20E).

Interprétation

- Le produit fini DOLPINA Neuro est considéré comme « **conforme** » si les résultats du contrôle répondent aux spécifications et normes de ce dernier, le résultat final est récapitulé dans le tableau suivant :

- **Tableau 15.** Les résultats du contrôle microbiologique de DOLPINA Neuro

Paramètres	Réf	Norme	Résultats
Germe aérobies mésophiles	Pharmacopée européenne 10 ^{ème} ed 2022	< 1000UFC /g	0 UFC /g
Dénombrement Levures et moisissures		< 100 UFC/g	0 UFC /g
Echerichia Coli		Absence	Absence
Staphylococcus aureus		Absence	Absence
Pseudomonas aeruginosa		NA	NA
Salmonella sp		Absence	Absence

résultat final

Conforme



Non conforme



Observation RAS

Conclusion

Notre travail consiste à réaliser de manière approfondie les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des compléments alimentaires et évaluer la qualité et la sécurité d'un produit spécifique DOLPINA Neuro, au sein de l'entreprise GENERICLAB.

L'étude théorique a mis en évidence l'importance des BPF dans la prévention des risques sanitaire et de garantir de la conformité réglementaire. Elle a également souligné le rôle crucial du système qualité, de l'hygiène du personnel, de la gestion des matières premières, de la documentation et contrôle des produits finis pour assurer la sécurité et la fiabilité des compléments alimentaires

Nous avons effectué aussi plusieurs procédés de contrôle en nous référant à la Pharmacopée Européenne pour démontrer que le complément alimentaire est conforme, La qualité du produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production :

Les résultats de cette étude montrent que le respect des BPF est un facteur clé pour la sécurité, l'efficacité et la crédibilité des compléments alimentaires. Il fournit également des recommandations concrètes pour renforcer le système de qualité permis de connaître la qualité du DOLPINA Neuro, Les paramètres physico-chimiques montrent que ce complément alimentaire répond aux normes exigé par la Pharmacopée Européenne et ne présente aucune insuffisance.

Du point de vue microbiologique le produit répond aux normes de sécurité et de conformité.

Bibliographie

- **Mozaffarian, I. Rosenberg, et R. Uauy**, « History of modern nutrition science—implications for current research, dietary guidelines, and food policy ».
». BMJ, vol 361, p 2392, juin 2018.
- **J. Valette**, « Les compléments alimentaires : définition, aspects réglementaires, cas pratiques », thèse de doctorat en Pharmacie, Univ de Limoges, 2015.
- **Timothée six**, « Analyse de la préparation physique, des habitudes hygiéno diététiques et de l'automédication », thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, univ Lille 2, 2012.
- «Pharmalliance - Actif par principe» [consulter le : 24/05/2024]
[«https://www.pharmalliance.dz/»](https://www.pharmalliance.dz/)
- **S. Rabiai, B. A. Benyahia**, « Réglementation en vigueur des compléments alimentaires et des plantes médicinales en Algérie », thèse de doctorat en pharmacie, Univ du Blida1, 2018.
- **I. Charai**, « Les compléments alimentaires : usage, mesusage et conseil de pharmacien », thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, univ Rabat, 2022.
- **O.Baillet**, «quelle place pour le complément alimentaire dans l'arthrose à l'officine?», thèse de doctorat en pharmacie , univ Angers, 2012.
- « Directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil du 20 mars 2000 relative au rapprochement des législations des États membres concernant l'étiquetage et la présentation des denrées alimentaires ainsi que la publicité faite à leur égard - Légifrance ».
- « Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires - Légifrance ».
- **J. Sikorska**, « L'oxyde de magnésium et ses utilisations industrielles » [consulter le :14/04/2024] «
<https://foodcom.pl/fr/> »
- **Robert B. Rucker, J. Zempleni, John W. Suttie, McCormick** « Handbook of vitamins », Fourth Edition, New York : CRC Press, Taylor et Francis, 2012.
- « ICSC 0504 - OXYDE DE MAGNESIUM ». [Consulter le :17/04/2024]
[« https://www.ilo.org/dyn/icsc »](https://www.ilo.org/dyn/icsc)
- **J. GUILLAND, B. Lequeu** « L'encyclopédie des vitamines - Du nutriment au médicament », volume 3, Paris : Tec et Doc, Lavoisier et éditions médicales internationales, 2009.

- **Anne LEMMET**, « vitamine B6 d'intérêt et la mise au point d'Une méthode de dosage », thèse de doctorat en pharmacie, univ de Limoges 1995.
- **A. Preynat**, « Interaction acide folique-vitamine B12-méthionine : effets sur le métabolisme hépatique et la productivité des vaches laitières », thèse de doctorat (PhD) en sciences animales, univ Laval, 2009.
- « Tout savoir sur la vitamine B9 », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [consulter le :17/04/2024]
«[https://www.anses.fr/content/tout savoir sur la vitamine b9](https://www.anses.fr/content/tout_savoir_sur_la_vitamine_b9)»
- **POIRIER Ysaura**, « acide folique et grossesse » thèse de doctorat en pharmacie, univ Angers, 2014.
- **S. Haida, O. Bennani, M. Laghzaoui, et al** « acide folique (vitamine B9) et grossesse », Journal. Marocain des Sciences Médicales, vol 17, n° 3, 2010.
- **A. Le Hir, Chaumeil JC, Brossad D**, pharmacie galénique Bonne pratique de fabrication des médicaments, 9ème édition, Masson, 2009.

- **Le dorze H.** (2003). Normes équipement et matériel de laboratoire. Tome 2. France : AFNOR.
- **Le Hir (2001)**. Pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments,
- **Le Hir A.** (2004). Pharmacie Galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Collection Abrégés de Pharmacie, Masson, 8ème édition, Paris, p :402.
- **Nutriperfs, 2016**. « Image des compléments alimentaires sous forme de poudre ». <http://www.nutriperfs.fr> consulté le 14 septembre 2023.
- **Pharmacopée Européenne 7ème édition (2011)**. tome 1 publiée selon la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée Européenne (série des traités européens, n050).
- **Pharmacopée Européenne 5ème édition (2005)**. Conseil de l'Europe, Strasbourg.
- **Santé le figaro, 2019**. « Image des ampoules ». <http://www.sante.lefigaro.fr> consulté le 14 septembre 2023.

- **Sussland W. A. (1996).** Le manager, la qualité et les normes ISO, Press polytechniques et universitaires romandes, pp : 185.
- **TROUBAT C. (2003).**Les notifications analytiques. STP PHARMA PRATIQUES ,13 (6) : 424-429
- **WALLARD, M. (2021).** A., membre de Jury, T., & ADAWI, M. R. Mémoire de fin d'étude.
- **Willya S. (1996).**Le manager, la qualité et les normes ISO, Edition Masson, Paris, pp : 148..

Annexes

Annexe 01 : Milieu de culture**• Eau physiologique**

- Eau distillée..... 1000ml

• SABOURAUD

- Dextrose 40g
- Mélange de peptone peptique de tissu animal et de peptone pancréatique de caséine 10g
- Gélose 15g
- Eau purifiée 1000ml
- Le PH = $5,6\pm 0,2$ à 25°C

• Milieu gélose aux peptones de caséine et de soja (T.S.A)

- Peptone pancréatique de caséine 15g/l Peptone papaique de soja..... 5g/l
- Chlorure de sodium..... 5g/l
- Gélose 15g/l
- Eau purifiée 100ml
- Le PH= $7,3\pm 0,2$ à 25°C

GENERICLAB PRODUCTION

GENERICLAB

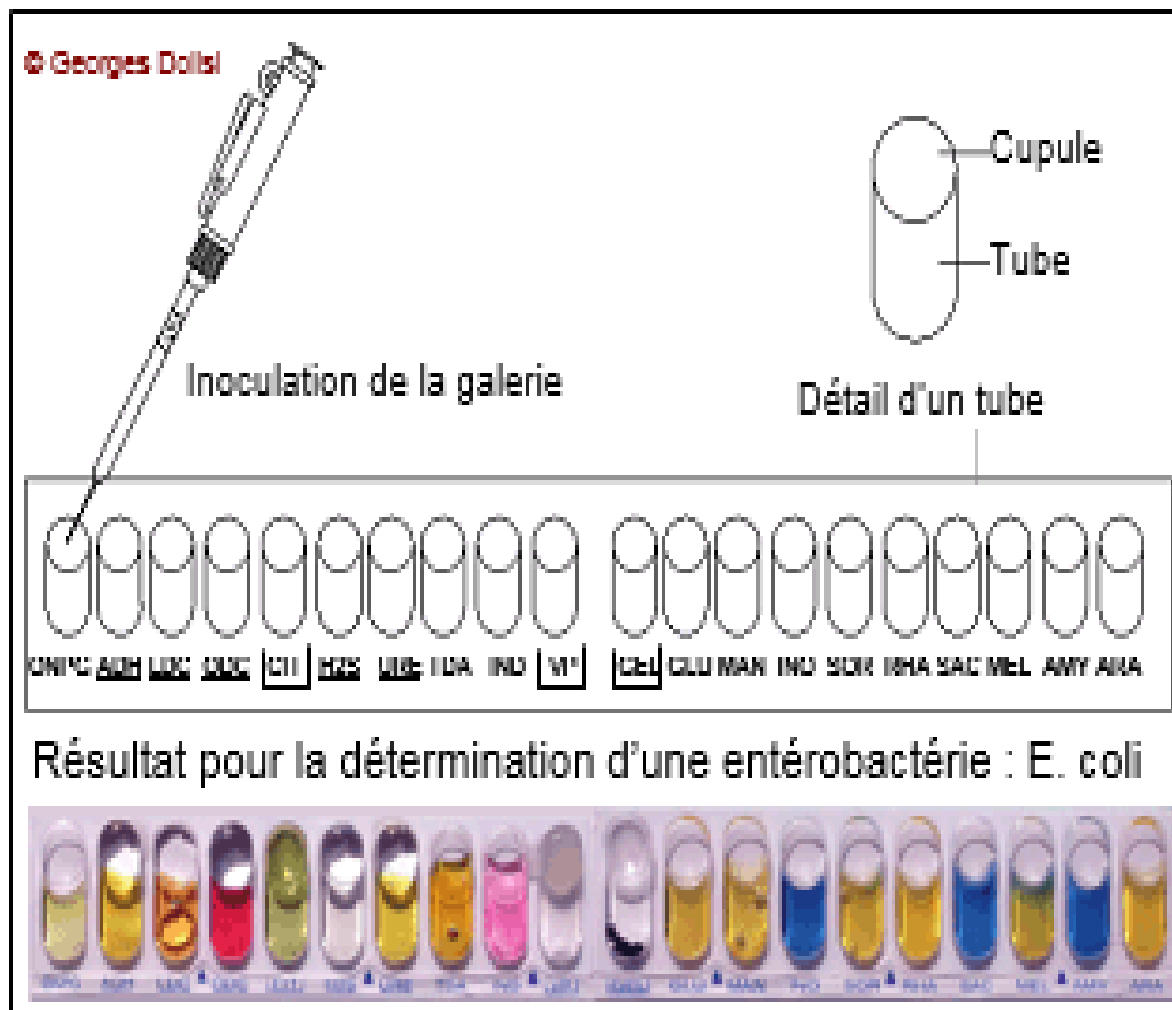
zone industrielle ROUIBA -alger - Algerie

CERTIFICATION D'ANALYSE - MICROBIOLOGIE

Code formulaire: N/AQ	Version : 01	Date d'application:	Date de révision: 11/05/2025	Page : 1/1
Désignation produit : DOLPINA Neuro				
Code Produit :		N° DE LOT P PCxxx		
Phase Produit :		Date de fabrication :/.....	Date de péremption:/.....	
Numéro d'analyse :		Date d'analyse :/...../.....		

N°	Paramètre	Norme	Résultat
01	Dénombrement des Microorganismes Viables Totaux	$\leq 10^3$ UFC/g
02	Dénombrement des levures et Moisissures	$\leq 10^2$ UFC/g
03	Recherche d'Escherichia coli	Absence dans 1 gramme de produit
Observation		
Statut Produit	conforme	non conforme	
Référence :			
Effectué par (analyse) : Date et Visa			
Vérifié par (Responsable Contrôle Qualité): Date et Visa			

Annexe 03 : Système d'identification API 20E



- **Annexe 04:** Exemple du Bon de Commande des Matières Premières du produit étudié : le

DOLPINA Neuro

Produit : DOLPINA Neuro		Lot N° : PC XXX	
Désignation	Quantité demandée	Quantité livrée	DDP /DDF
Principe Active 01 Oxide magnesium Kg K g	/01/2025
Principe Active 02 Vitamin B6 Kg K g	/01/2027
Excipient 01 Acide folique Kg K g	
Excipient 02 Cellulose microcristalline Ph102 Kg K g	
Excipient 03 TALC POUDRE Kg K g	

Annexe 05 : protocole générale et désinfection des mains



Protocole général de lavage et désinfection des mains



1. Paume contre Paume
Désinfection des paumes



2. Paume contre dos
Doigts et espaces interdigitaux



3. Doigts entrelacés
Doigts et espaces interdigitaux



4. Paume et doigts



5. Pouces



6. Ongles



7. Poignets

Noms et Prénoms : Mouhleb Farida	Date de soutenance	
Thème : <i>Mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication (BPF) sur la ligne de production de complément alimentaire GENERICLAB a Alger</i>		
Mot clés : Bonne pratique de fabrication (BPF), Contrôle qualité, DOLPINA Neuro, Contrôle Physico-chimiques et microbiologique, conforme.		
Laboratoires : Laboratoire de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique (DOLPINA Neuro production)		
Présidente de jury:	Mme : lammi Sarah	MCB. UMMTO
Examinatrice :	Mme : Benmalem RemaneYzkout	MCB. UMMTO.
Promoteur :	Pr.AMROUCHE .T	MCB. UMMTO.
Responsable de stage :	Mme. REGANE Hinda.	GENERICLAB.